

疾病構造の地域特性調査対策専門委員会報告
母子保健対策専門委員会報告

第20集（平成17年度）

平成18年 5 月

鳥取県健康対策協議会

はじめに

疾病構造の地域特性調査対策専門委員会

委員長 岡本公男

平成17年度の「疾病構造の地域特性調査対策専門委員会」と「母子保健対策専門委員会」の事業報告書は第20集として発刊する運びとなりました。

「疾病構造の地域特性」に関する調査研究は、平成16年度で終了した1項目に代わり、新しく岸本拓治教授による「職場ですすめる健康づくりに関する研究」を加えて5項目の調査研究が行なわれました。

各調査・研究とも基礎的、臨床的及び行政的に貴重な資料となり、大いに参考になるものと確信しています。調査・研究に携わっていただいた諸先生には深くお礼申し上げます。

なお、本委員会の事業運営の見直しを行った結果、「鳥取県における大動脈瘤患者の発生頻度と治療の調査」は平成17年度で終了することとなりました。前鳥取大学医学部器官制御外科学講座器官再生外科学分野 應儀成二教授をはじめ教室員の先生方に厚くお礼申し上げます。

また、日頃よりご助力を受けている県医師会事務局の岩垣陽子さん、田中貴裕さんに深謝致します。

平成18年5月

目 次

母子保健対策専門委員会

1. 事業報告 神崎 晋 (1)

疾病構造の地域特性調査対策専門委員会

1. 鳥取県における大動脈瘤患者の発生頻度と治療の調査 應儀 成二 (5)
腹部大動脈瘤の経過観察に炎症性マーカーの意義
2. 鳥取県における透析患者の実態と治療に関する疫学調査 井藤 久雄 (7)
3. 肺癌の早期診断に関する調査 清水 英治 (9)
4. C型慢性肝炎の肝線維化ステージに関する調査 村脇 義和 (13)
5. 職場ですすめる健康づくりに関する研究 岸本 拓治 (16)
循環器疾患予防に向けた疫学研究

母子保健対策専門委員会事業報告

委員長 神 崎 晋

1. 鳥取県母子保健対策協議会・母子保健対策専門委員会（合同会議）

鳥取県母子保健対策協議会（会長：長田昭夫）と、その事業の委託先である母子保健対策専門委員会（委員長：神崎 晋）との合同会議を2回開催した。

<第1回：平成17年8月18日>

1. 報告事項

1) 母子保健指標の推移について

平成16年は過去最低の出生数・率であった。近年、良好であった周産期死亡率も悪化した。鳥取県は出生数が少ないので、新生児一人の死亡で、死亡率が極端に変動する。

2) 平成16年度母子保健事業の実施状況について

妊娠届出数、妊婦健康診査受診者数、妊婦への訪問指導実績、両親・母親学級の開催と参加者、乳幼児健診受診率、新生児・乳児訪問指導などの実績が報告された。

3) 5歳児健診体制整備事業について

平成16年度には29市町村が実施した。医師の確保が難しいという問題はあるが、17年度は米子市を除く全てで実施予定。この事業に対して、研究会等を開催した。運営上の工夫や、健診後の支援のあり方が協議された。

4) 新生児聴覚障害支援事業

従事者研修会を2回開催するとともに、事業推進検討会を3回開催した。支援マニュアル（手引き書）を作成、配布した。

2. 協議事項

1) 先天代謝異常等検査について

4月以降、検査結果に異常がある場合、精密検査受診の指導を採血機関が行うようになった。県保健事業団は、異常値を見出した場合、採血機関に電話・F a xで連絡すると共に、精密検査受診の確認を行う。

2) 先天性胆道閉鎖症マス・スクリーニングについて

本疾患のマス・スクリーニングを導入している県があり、導入を検討した。偽陽性も多く、専門家の意見を聞くこととし、当面は保護者への啓発のパンフレットを配布することにした。

3) 乳幼児健診システムの見直しについて

1歳6ヶ月、3歳児健診票を見直す事として、小委員会を立ち上げた。視覚・聴覚、虐待、子育て支援、A D H Dについて専門家の意見を聞きながら骨子案を作成する。

4) 周産期医療体制について

総合周産母子医療センターの設置について鳥取大学医学部附属病院に設置することに前向きな回答があり、来年度予算化される。

<第2回：平成18年2月2日>

1. 報告事項

1) 新生児聴覚検査実施体制整備事業

新生児聴覚検査の実施状況調査で、東部71.6%、中部10.4%、西部86.1%であった。18年より厚生病院で開始されるため、中部の検査率も今後上昇する。検査1,736件中聴力障害が4件(0.23%)発見された。この調査結果をふまえ、支援マニュアルの完成版を作成し、18年4月に配布予定である。

2) 乳幼児健診システムの見直しについて

県で二次スクリーニングとして乳幼児すこやか発達相談指導事業「発達クリニック、すこやか発達教室」を行っているが、16年度より国庫補助が廃止され、一部の保健所から事業廃止の要望もある。市町村単独では実施困難なため、存続の要望が強い。検討の結果、18年度は「発達クリニック」は継続実施、「すこやか発達教室」は西部のみモデル事業として行う事になった。

3) 周産期医療体制の整備について

18年7月に総合周産期母子医療センターが鳥取大学医学部附属病院に設置することになった。県は母胎・胎児集中治療管理室の設置を支援していく。

2. 協議事項

1) 乳幼児健診システムの見直しについて

発達障害児の早期発見、虐待防止、子育て支援の充実のために、小委員会を立ち上げ、1歳6ヶ月、3歳児健診票様式の見直しを行っている。発達障害児の早期発見のスクリーニング・ツールを倉吉市、三朝町で導入しており、その結果をみて全県への導入を考慮する。3歳児視力検査については鳥取県眼科医会、3歳児聴力検査については鳥取大学耳鼻咽喉科の畠医師の指導のもとに検討されている。

2) 先天代謝異常等検査実施要項の一部改正について

本県の実施要項に出生体重2,000g未満の低体重児の採血時期に着いての明記が無く、これについて追記した。現行のシステムでは精密検査の結果把握が困難なため、精密検査の結果が還元されるシステムを構築する。

3) 先天性胆道閉鎖症マス・スクリーニングについて

本疾患のマス・スクリーニングを導入している県があり、導入を検討している。発症率も比較的高く検査の費用も安価であるが、有効性や費用対効果等の評価が不明確であり、当面は保護者への啓発のパンフレットを配布することにした。生後1ヶ月までに保護者に配布できるようにする。

健常小児と肥満児における血中多量体 adiponectin 値の検討

鳥取大学医学部統合内科医学講座周産期・小児医学分野 神 崎 晋
船 田 裕 昭
長 石 純 一

はじめに

脂肪組織はエネルギーの貯蔵、供給としての役割のみならず、種々の生理活性物 (adipocytokine) を産生、分泌する内分泌臓器でもある。adiponectin は、この adipocytokine の1つであり、ヒト血清 adiponectin (T-Ad) は、肥満、冠動脈疾患等で減少し、metabolic syndrome と呼ばれる病態につながる事が明らかになっており、metabolic syndrome の診断マーカーとして注目されている。ヒト血清 adiponectin は、3量体を基本として、さらに3量体が重合した中量体 (6量体)、多量体 (12~18量体) として血中に存在する。今回、私達は、小児期の血清 HMW-Ad、血清総 adiponectin 値 (T-Ad)、HMW-Ad/T-Ad 比の臨床的意義を明らかにするために、正常域を設定し、肥満度による差異の検討を行った。

対象および方法

小児231例 (男120例、女111例) を対象とした。標準体重から、肥満度を算出し、肥満度 +20% 肥満群、-15% < 肥満度 < +15% を標準群、と分類した。標準群を、男女別に、乳児群 (1歳未満)、幼児群 (1~6歳未満)、小学生群 (6~13歳未満)、中学生群 (13~16歳未満) と、年齢層毎に分類し、各群の血清 HMW-Ad、血清 T-Ad、HMW-Ad/T-Ad 比の正常域を決定した。測定は低分子量 adiponectin と中分子量 adiponectin を特異的なプロテアーゼで分解させ、残存する HMW-Ad を酸性緩衝液により、2量体への構造変換後、抗ヒトアディポネクチンモノクローナル抗体を用いた ELISA 法で測定した。

結 果

標準小児の血清 HMW-Ad、血清 T-Ad、HMW-Ad/T-Ad 比の年齢群別正常域の特徴は、いずれも乳児期には著しい高値をとり、乳児期から幼児期にかけて急激に低下し、小学生期、中学生期に緩やかに減少し、男児は中学生で、女児は小学校高学年でほぼ成人値に至る、という変化を示した。

血清 HMW-Ad、血清 HMW-Ad、HMW-Ad/T-Ad 比は、標準小児の乳児、幼児、小学生、中学生の各群で男女の有意差は認められなかった。

中学生男児では、肥満群が標準群に比し、血清 HMW-Ad、血清 T-Ad および HMW-Ad/T-Ad 比の有意な低下が認められたが、女児および小学生群では肥満群と標準群の間には差が認められなかった。

乳児期におけるテストステロンの影響の検討のために乳児群を男女別に1~3ヶ月群と4~11ヶ月

群に分類して比較したが、男女とも1～3ヶ月群と比較して、4～11ヶ月群が有意に低値を示し、男女差はみられなかった。

男子では小学校5年生と中学校3年生の間に、女兒では小学校1～4年生群と中学校1年生群との間に有意な差が認められた。

考 察

思春期での血清 HMW-Ad の性差の原因としては性ホルモンの関与が考えられる中学生男児では思春期に testosterone の分泌が高まり、その結果として、血清 HMW-Ad が低下したのではないかと推測される。男児では乳児期早期にも testosterone が上昇するが、1～3ヶ月群、4～11ヶ月群ともに男女差は認められなかったことは、乳児期早期の血清 testosterone 値の上昇が血清 HMW-Ad を低下させるほどでないことを示していると考えられる。また、乳児期の脂肪は成人期に比較して数的な増加が主であり、adiponectin 産生が低下した肥大した脂肪細胞は少ない。加えて adiponectin gene が多く発現している褐色脂肪細胞が多い。このことが乳児期に血清 adiponectin が高値である理由の一つと考えられる。

ま と め

血清 HMW-Ad は、男女とも乳児期にもっとも高値で、以後は加齢とともに減少がみられた。中学生男児群では肥満群が標準群より有意に低値を示していた。小児期の血清 HMW-Ad は、生活習慣病につながる小児肥満児のスクリーニングとして有用と考えられた。

鳥取県における大動脈瘤患者の発生頻度と治療の調査 腹部大動脈瘤の経過観察における炎症性マーカーの意義

前鳥取大学医学部器官制御外科学講座器官再生外科学分野 應 儀 成 二
鳥取大学医学部器官制御外科学講座器官再生外科学分野 金 岡 保

はじめに

血管エコーを用いた住民血管検診により、手術適応にはまだ至らない3 cm台の腹部大動脈瘤を診断することが容易となった。以後の経過観察の指標として、最大瘤径と拡大速度を使用している。最大瘤径が破裂の危険性を判断する指標であるのに対して、拡大速度は拡大傾向を評価する指標である。一方、血中サイトカイン（炎症性マーカー）が大動脈瘤の拡大機序に関与することを示唆する多くの研究がある。拡大速度の大きさを反映する血中マーカーがあれば、初期段階の大動脈瘤患者に対して適切な治療法が選択できる。

方 法

初期段階の腹部大動脈瘤患者に対して、血管エコーによる最大瘤径から拡大速度を算出して血中サイトカイン値との関係を解析し、治療法への応用を検討した。

対 象 と 方 法

対象は、1988年以降に、旧淀江町、旧大山町、旧会見町、日吉津村の住民血管検診を基に診断した最大瘤径が3 cm台の腹部大動脈瘤の内、2年以上の経過観察中に5回以上計測できた44例（男女比41：3、平均年齢 74 ± 6 歳）である。

腹部大動脈瘤は、血管エコーにより診断した。以後は鳥取大学医学部附属病院外来において、3か月毎に最大前後径を計測した。拡大速度は最大瘤径と観察期間の一次関数の傾きとして算出した。

血中のサイトカインとして、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)、interleukin-6 (IL-6)、IL-8を測定した。統計学的処理として、平均は平均値 \pm 1 標準偏差とし、信頼限界は $p < 0.05$ とした。2群間の相関関係はSpearman法を用いた。

結 果

腹部大動脈瘤において、初回瘤径は 32 ± 3 mm、最終瘤径は 38 ± 5 mmであり、拡大速度は 0.11 ± 0.03 mm/monthであった。MCP-1は 243 ± 85 pg/ml、MMP-9は 76.8 ± 46.0 pg/ml、IL-6は 3.4 ± 1.7 pg/ml、IL-8は 2.0 pg/ml未満であった。最終瘤径と血中サイトカインの間には、MCP-1、MMP-9、IL-6、IL-8のいずれも有意なものはなかった。一方、拡大速度と血中サイトカインの間には、MCP-1だけに正の相関 ($r = +0.63$, $p < 0.0001$) が存在した。

考 察

鳥取県西部地区において、住民血管検診により、破裂すると致死性的疾患となる大動脈瘤の内、特に、腹部大動脈瘤の早期診断と以後の計画的治療に取り組んでいる（1）。

腹部大動脈瘤の拡大機序は未だ不明であるが、血行動態、血液性状、動脈壁代謝などの様々な影響因子が複合的に作用して拡大すると考えられている（2、3）。その病期は、臨床的には、診断が確定できない3 cm以下の発生期、拡大傾向が促進される3 cmから4 cmの成長期、破裂の可能性が存在する4 cm以上の破裂期に区別される（4、5）。

大動脈瘤は時間に対して指数関数的に拡大することが判明している。しかし、初期段階では拡大傾向が乏しいため直線の変化とみなすことができることから、最大瘤径と観察期間による一次関数から拡大速度を算出した。

大動脈瘤の発生機序に関して、matrix metalloproteinases (MMPs) やその抑制系である tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) に関するサイトカインの関与が推定されている。腹部大動脈瘤の大動脈壁では、MMP-12、MMP-9、そしてTIMP-1の陽性細胞が外膜ならびに中膜に局在することが特徴的である。拡大速度は大動脈瘤のリモデリングによる機能障害を反映する計測的な指標である。そこで、拡大速度と血中サイトカイン値の関係を分析した。血中サイトカインのうち、MCP-1だけが拡大速度との間に正の相関が存在した。

結 論

腹部大動脈瘤患者において、拡大速度とMCP-1との間には正の相関が存在した。血中MCP-1の測定から拡大速度の大きさを予測し、初期段階の腹部大動脈瘤患者の外来経過観察の重要性の有無を、個々の患者毎に決定できる可能性がある。

参 考 文 献

- 1) 應儀成二. 血管病検診. (應儀成二 編集), 米子総合印刷センター, 米子, 1997.
- 2) Kanaoka Y, Ohgi S, Mori T. Quantitative evaluation of abdominal aortic aneurysm. *Vasc Surg* 1999 ; 33 : 59-66.
- 3) 前田晃央. 腹部大動脈瘤の進展過程に関する研究. *米子医学雑誌* 1996 ; 47:150-159.
- 4) 應儀成二, 池淵正彦. 腹部大動脈瘤. *臨床と研究* 1998 ; 75 : 62-66.
- 5) 金岡 保, 西村謙吾, 廣恵 亨, 他. 小径腹部大動脈瘤に対する治療戦略: 超音波断層法を用いた拡大速度による経過観察と手術時期の設定. *血管無侵襲診断法研究会誌* 2000 ; 20: 5 - 6 .

鳥取県における透析患者の実態と治療に関する疫学調査

鳥取大学医学部基盤病態医学講座器官病理学分野 井藤久雄

目 的

鳥取県では末期腎不全患者が1,200人を越え、高齢化と長期生存により透析患者は多様化している。このため、血液浄化治療のみならず、生活全般の支援が必要であり、地域連携の重要性が強調されている。本研究では改めて鳥取県における末期腎不全患者の実態を解析し、長期生存時代における生涯治療の展開を探った。

1. 鳥取県における血液透析および腹膜透析患者の実態調査

本調査は中国腎不全研究会との共同研究として行い、他四県の実態と比較した。なお、調査は平成17年3月31日現在の状況であり、結果は平成17年9月に開催された第14回中国9腎不全研究会（会長：井藤久雄）にて発表した。

鳥取県を含む中国5県の透析を行っている270施設にアンケート調査を行った。219施設から回答を得、回収率は5県全体で81.1%、鳥取県26施設、83.3%であった。

回答のあった施設全体では13,477人が透析を受けていたが、この内1,092人（8.1%）がQOLの高い腹膜透析であった。鳥取県では1,137人中146人（12.8%）であり、中国5県では最も高い比率であった。なお、全国平均は約3.3%であり、鳥取県は腹膜透析を受けている比率が突出して高かった。30人（20.3%）は血液透析を併用しており、これは中国5県の比率18%と変らなかった。

腹膜透析離脱の原因は死亡107人（46%）、腹膜炎40人（17%）、除水不全32人（14%）、腎移植9人（4%）、その他43人（19%）であった。

鳥取県における血液透析の問題点としては夜間透析施設が少ないことが明らかとなった。夜間透析可能であるのは山口県23施設（51.1%）、広島県36施設（50.0%）、岡山県25施設（45.5%）、鳥根県9施設（42.9%）、鳥取県ではアンケート回答のあった26施設中7施設（26.9%）であった。透析患者の利便性、QOLを高めるためにも、夜間透析施設の増加が望まれる。

因みに鳥取県における夜間透析施設は以下の通りである；吉野三宅ステーションクリニック、三宅医院、尾崎病院、谷口病院、西本医院、萬治医院、提嶋外科クリニック（4月から上福原内科クリニックに改称）、森田医院。

2. 鳥取県における高齢者透析患者に関する調査

1) 鳥取県透析患者の終末期像

平成16年における鳥取県内での透析患者死亡は91人であり、死亡原因は心不全23人、感染症15人、悪性腫瘍13人、脳血管障害12人で、全国調査の死因とほぼ同様の傾向を示していた。

鳥取県全体では5,090人中3,970人（78%）が医療機関で死亡していたが、透析患者では91人中78人

(86%)であり、自宅での死亡比率が低かった。なお、78人中59人は長期入院患者であり、在院平均日数は118日であった。終末期透析患者の管理が困難であることを反映している。

2) 透析患者管理における地域連系の現状に関するアンケート調査

在宅で腹膜透析 (PD) を希望する高齢者透析患者は少なくない。他方、種々の合併症により入所せざるを得ないが、PD患者の受け入れ可能な施設が把握されていない。そこで、鳥取県西部の老人介護サービス事業所のうち、看護師が配置されている160事業所に対してアンケート調査を行った。

94事業所 (58.8%) から回答があり、その内訳は訪問介護ステーション16、介護老人保健施設14、介護老人福祉施設12、介護療養型医療施設9、通所施設デイサービス18、通所リハビリテーション9、その他16であった。回答者は施設長60人、看護師171人 (82事業所) の計231人である。

PD療法の認知度に関しては、看護師144人 (84.2%) が知っており、そのうち、72人 (50%) はPD療法の経験があった。

PD患者の受け入れが可能としたのは施設長60人中14人 (23.3%)、その内訳は訪問看護7人、療養型3人、デイサービス3人、その他1人であった。他方、看護師は24人 (15.4%) が可能とし、その内17人は訪問看護であった。受け入れに消極的な看護師が多いので、問題点を複数記載させたところ、PD療法の知識不足 (88%)、受け入れ体制の不備 (83%)、手技の修得 (81%)、依頼元病院のバックアップが不安 (85%)、などが挙げられた。

以上、高齢者PD患者は多種多様な支援を必要としているが、より効率的な介護・医療の提供には、介護サービス事業所、依頼元医療機関、家族の連係と情報交換が極めて重要である。

参 考 文 献

上記の研究は第14回中国腎不全研究会で発表されたが、研究会誌は現在、印刷中であり、後日、提出する。

研究協力者

宗村千潮	鳥取大学医学部機能病態内科学 (旧第二内科)
森岡万里	山陰労災病院透析室
三原智恵	山陰労災病院透析室
尾崎 舞	尾崎病院

肺癌の早期診断に関する調査

鳥取大学医学部統合内科医学講座分子制御内科学分野

清水 英 治
千 酌 浩 樹
中 本 成 紀
重 岡 靖
陶 山 久 司
井 岸 正

はじめに

本邦における肺癌死亡数は2002年には5.6万人 (5.7%) となり、胃癌の4.9万人 (5.0%)、大腸癌の3.8万人 (3.8%) を上回り悪性新生物による死亡のなかで第1位となっている。1960年の肺癌死亡数が4,471人であったことを考えると40年間の間に14倍ときわめて大きな増加を示しており、肺癌患者の診療が今後ますます重要度を増していくと考えられる。

一方、肺癌の治療成績は悪く、病期が進むに従って難治であることが示されている。従って、早期診断、早期治療が有効であると考えられ、特に簡便で侵襲の少ない有効な血清診断の開発が望まれている。

我々は平成15年度から各種、肺がん腫瘍マーカーと、われわれが報告した血清中肺がんマーカーを肺がん検診受診者の高危険群において同意をえたうえで測定し、測定結果とその後の検診受診者の肺癌発生状況の相関をみる事業を行ってきた。平成16年度は鳥取県肺癌検診受診者のなかから267名の参加協力者を得て小細胞肺癌の腫瘍マーカーである ProGRP 測定を行ったが、平成17年度は参加者の肺癌発生状況追跡 (鳥取県肺癌登録による) とともに、同検体について新たに、癌抑制遺伝子産物であるp53に対する自己抗体の測定を行った。

対象と方法

平成16年度事業で収集した検体を測定の対象とした。検体収集の対象と方法は以下に示す。

1. 対象

鳥取県の一般検診並びに肺癌検診受診者で、高危険群 (喫煙指数600以上かつ50歳以上の者、または最近半年以内に血痰を認めた者) の中で informed consent の得られた受診者を対象とした。具体的には事前に計画を説明し、研究をご承諾いただいた市町村における肺がん検診会場で、一般検診も同時受診した高危険群に研究内容を記載した説明文書を手渡し、プライバシーが厳守されること、一般検診の採血の残りを使用するので新たに採血をする必要のないことなどを十分に説明した上で、文書による informed consent を得た。その上で一般検診の残血清を回収し、測定に供した。このようにしてH16年度事業で ProGRP 値を測定した267検体のうち、p53 抗体価が測定できたのは250検体であった。

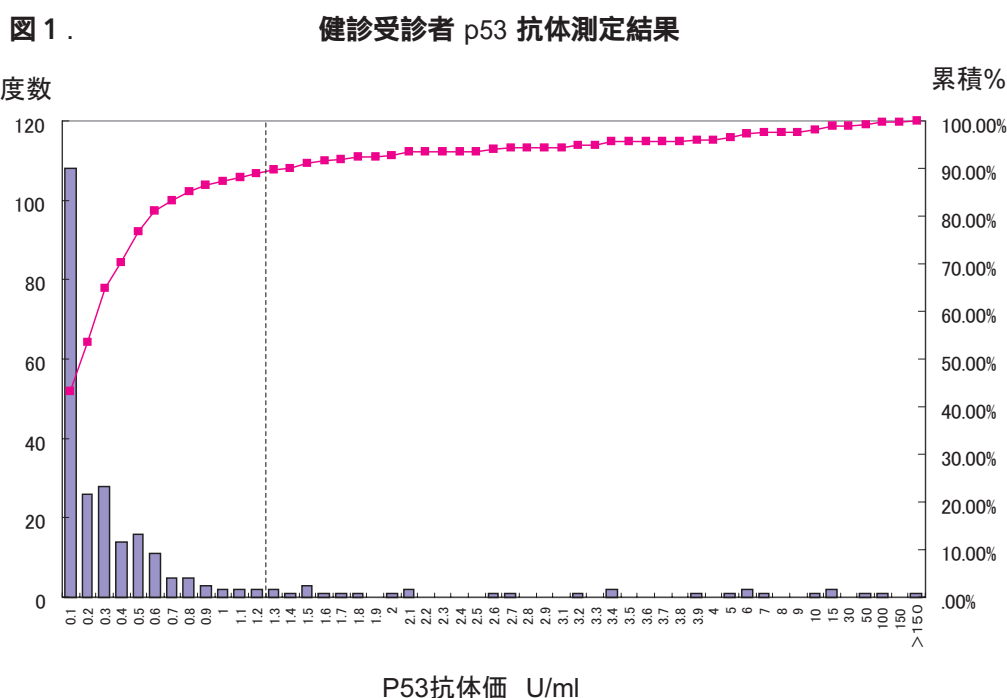
2. 方法

鳥取大学医学部分子制御内科にて測定を行った。測定手技は ELISA 法で、ANTI-P53 ELISAI (PharmaCell, MBL) を使用した。

結 果

1. 健診受診者の p53 抗体価

図 1. に、鳥取県肺癌検診受診者のうち、高危険群（喫煙者）の p53 抗体価測定結果を示す。基準値をメーカー推奨値の1.3U/mlとした場合、89.6%の検体が正常範囲内の値を示した。約10%の検体は基準値以上の値を示し、53.2U/ml、156.8U/mlといったきわめて高い値を示す検体も認められた。



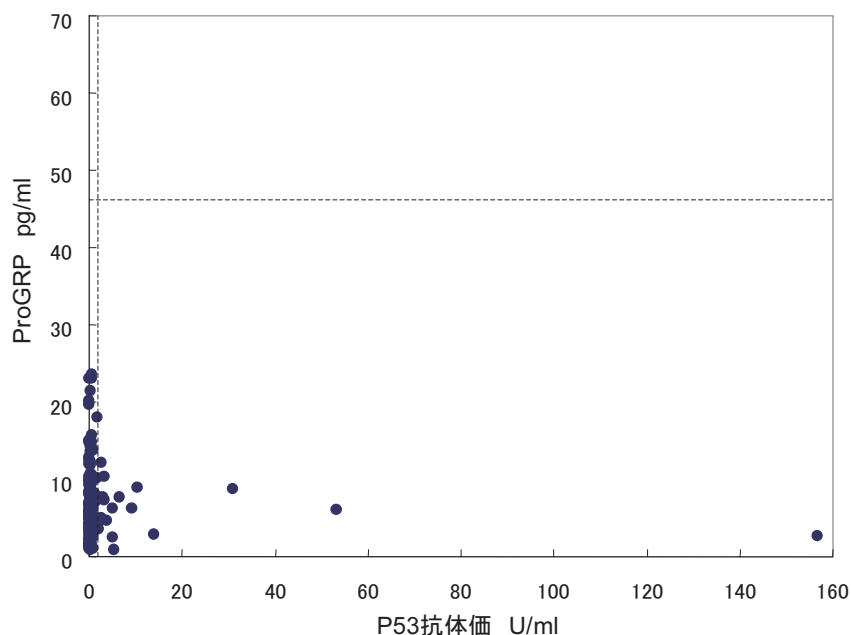
2. p53 抗体価と ProGRP 値の相関

図 2. に p53 抗体価と ProGRP 値の相関を示す。この 2 つの指標の間には相関は認めず、全く独立した指標であることが明らかであった。

3. 対象者の肺癌罹患状況

本研究は、これらの検査結果と、経年的な受診者の罹患状況を調査する（鳥取県癌登録事業と連携するため新たな調査は必要ない）ことで、測定値の肺癌早期発見における意義を明らかにすることを目的としている。しかしながら本年度は対象者からの肺癌発生の報告は認めなかった。

図2. p53 抗体価と ProGRP 値の相関



考 察

癌抑制遺伝子 p53 は小細胞肺癌の80%、非小細胞肺癌の50%で点突然変異を起こし、その機能を失っている¹⁾。また、この点突然変異により p53 蛋白の安定性が高まり、癌細胞の核に変異 p53 蛋白が蓄積する。このため、癌患者血清中に p53 蛋白に対する自己抗体が出現する事が報告された²⁾。多くの調査により約10~20%の肺癌患者で抗 p53 抗体が検出されること、全癌での抗 p53 抗体の特異度は95%であること、感度は p53 遺伝子変異のある患者のうち、20 - 40%であることが明らかになってきた³⁾。さらに特筆すべきことは、Schlichtholz らが肺癌の徴候のない重喫煙者のなかから2人の抗 p53 抗体陽性者を発見し、その後の観察でこの2人が肺癌を発症したことを報告したことである⁴⁾。さらに、喫煙等の肺癌リスクのある患者では、肺癌診断の数年前にすでに抗 p53 抗体があがることも報告された。これは喫煙等の肺癌リスクへの曝露により p53 遺伝子の点変異が頻回に起こり、発癌に結びつくとともに、抗 p53 抗体の出現につながるためであると考えられる。従って抗 p53 抗体はことに喫煙等の肺癌リスクのある個人においては早期の肺癌マーカーになりうることを示している。しかしながら本マーカーを用いた前向き研究はいまだ行われていない。そこで今回我々は、「肺癌検診受診者のなかでも肺癌リスクの高い受診者を対象とした」今回の調査の特性をいかし、参加者の血液中の抗 p53 抗体を測定し、肺癌早期診断のマーカーとしての検討を行うことにした。その結果、ProGRP 値より遙かに多くの検体で基準値を超える検体を認めた。今回の調査で高い p53 抗体価を示した対象者は肺癌の潜在的riskを強く持つと推定され、今後本群からの肺癌発生状況を厳重に観察していく必要があると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 千酌浩樹, 清水英治. 病態から見た分子診断. 肺癌. 日本内科学会雑誌 2003 ; 92:77-87.
- 2) Crawford LV, Pim DC, Bulbrook RD. Detection of antibodies against the cellular protein p53 in sera from patients with breast cancer. Int. J. Cancer 1982 ; 39:403-408.
- 3) Soussi T. p53 antibodies in the sera of patients with various types of cancer : a review. Cancer Res 2000 ; 60:1777-1788.
- 4) Lubin R, Zalcman G, Bouchet L, et al. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. Nat Med 1995 ; 1:701-702.

C型慢性肝炎の肝線維化ステージに関する調査

鳥取大学医学部統合内科医学講座機能病態内科学分野 村 脇 義 和
 孝 田 雅 彦
 川 上 万 里
 松 永 佳 子
 山陰労災病院内科 岸 本 幸 廣

はじめに

慢性C型肝炎において肝線維化の進展を知ることは病態の把握、治療方針の決定に重要である。肝生検は侵襲的検査であり、頻回に行うことは倫理的に困難である。このため各種血清線維化マーカーの開発が行われてきたが、高価な検査のため広く普及するには至っていない。最近では一般肝機能検査の組み合わせにより安価に線維化の進展度を予測しようという試みも行われている。しかし、これら血清マーカーの多くは肝硬変の診断については有用であるが、早期の線維化予測については未だ十分とはいえない。今回、我々はC型慢性肝炎での肝線維化stageを一般肝機能検査でどの程度評価可能かを検討するために、肝生検が施行された慢性肝炎患者384例を対象に線維化予測式の作成とその有用性の評価を行った。

方法・結果

(1) 線維化予測式の作成

平成2年1月より平成14年7月までに鳥取大学第二内科および山陰労災病院にて肝生検を行ったC型慢性肝炎患者384例を対象とした。検査項目として年齢、WBC、Plt、T-Bil、AST、ALT、ALP、GGT、Alb、 γ -gl、T-Chol、を用いた。肝生検所見は新犬山分類に従って線維化stageをF₀-F₄の5段階に分類した。384例中F₄であった24例を除外し360例を無作為に240例のestimation群と120例のvalidation群に分けた。Estimation群において各検査項目とstageとの関連を検討すると、年齢、Plt、T-Bil、AST、ALT、ALP、GGT、Alb、 γ -glで有意な関連を認めた。次にこれらの因子からステップワイズ重回帰分析法によってPlt、AST、 γ -glの3項目を用いた線維化予測式FibroIndexが作成された。

$$\text{FibroIndex} = 1.738 - 0.064 \times \text{Plt}(\times 10^4) + 0.005 \times \text{AST}(\text{IU/L}) + 0.463 \times \gamma\text{-gl}(\text{g/dl})$$

各stageによるFibroIndex値はstageの進行とともに上昇した (F = 46.1, p < 0.0001) (図1)。

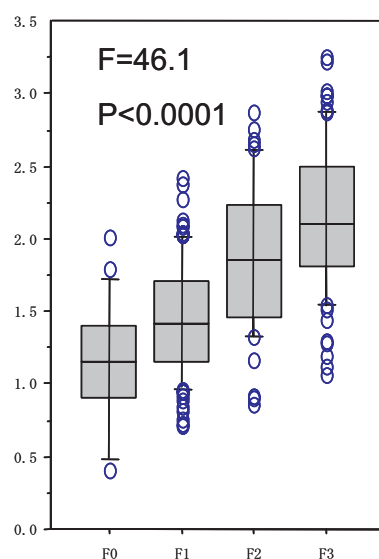


図1. Estimation 群での各線維化 stage による FibroIndex

FibroIndex を用いて F_{0-1} と F_{2-3} の診断能を評価した場合 ROC 曲線の AUC (area under curve) は0.828と良好な分別能であり、 F_{0-2} と F_3 の診断率も AUC は0.814と良好であった (図2)。一方、 F_{0-1} および F_{2-3} 各々の診断のための特異度が95%になるように各々の cut-off 値を設定すると、肝生検を行わずに FibroIndex を用いて5%の危険率で診断可能な症例数は37.9%であった。

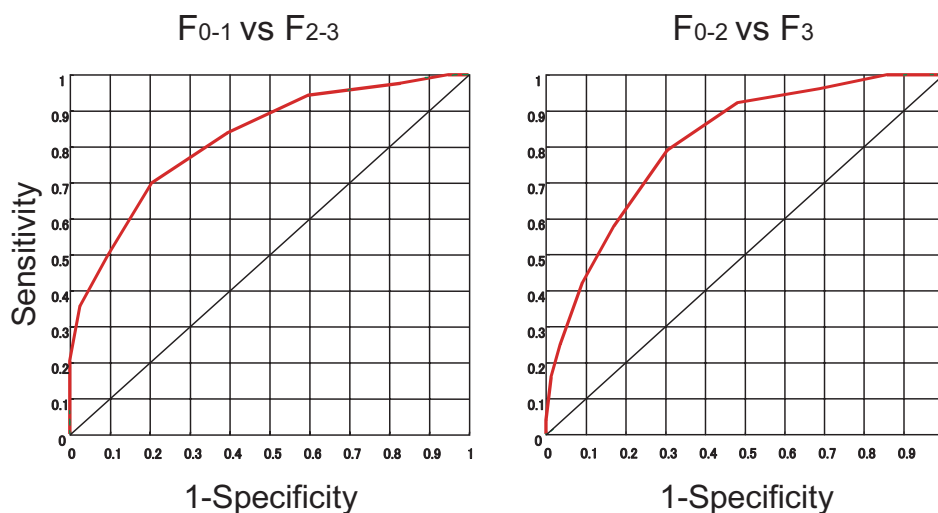


図2. Estimation 群における FibroIndex の線維化識別に対する ROC 曲線

(2) FibroIndex、APRI (AST platelet ratio index)、Forns ' index の検証

従来より線維化予測式として報告されている APRI、Forns ' index と今回作成した FibroIndex の臨床的有用性を、validation 群で比較検討した。

Stage 別に各 index の変動をみると、APRI : $F=9.9$, $P<0.0001$. Forns ' index : $F=13.5$, $P<0.0001$, FibroIndex : $F=20.0$, $P<0.0001$ と、いずれも線維化の進展と共に各 index の上昇が認めら

れたが、FibroIndexでF値が最も高かった。次にF₀₋₁とF₂₋₃の分別能は、APRIのAUC=0.776, Forns' indexでAUC=0.778, FibroIndexでAUC=0.826とFibroIndexが最も良好であった(図3)。F₀₋₂とF₃の分別能を比較すると、APRIで0.772, Forns indexで0.760, FibroIndexで0.813であり、やはりFibroIndexが最も良好であった。

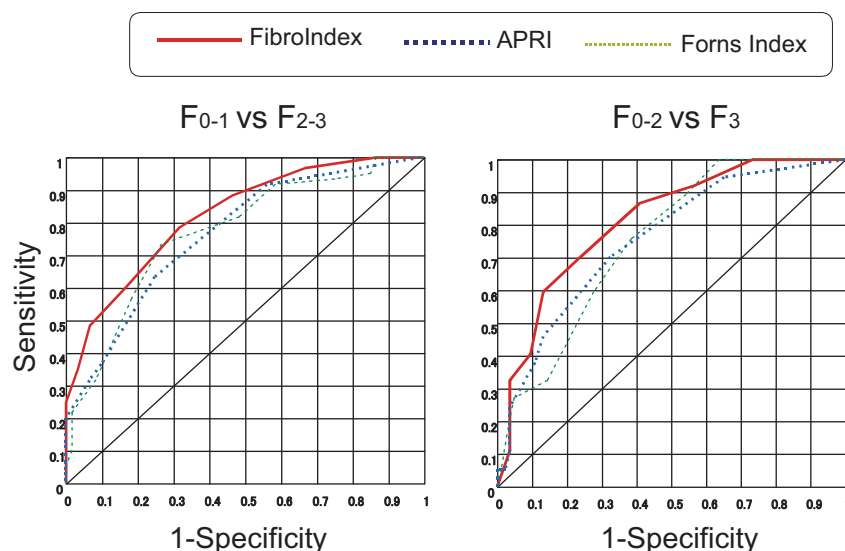


図3. Validation 群における各 index の ROC 曲線

(3) 経時変化の検証

肝線維化の経時変化をこれらの Index が反映するかどうかを検証するため、IFN 治療前および IFN 治療終了1年以上経過後に肝生検が行われた30例を対象に肝生検の stage の変化とこれら index の変化を比較した。Stage の悪化4例、不変15例、改善15例において各 index の変化をみると APRI、Forns' index では有意な差は認めなかったが、FibroIndex の変化は悪化群で 0.24 ± 0.55 の増加、不変群で 0.07 ± 0.36 の増加、改善群で 0.41 ± 0.48 の低下を認め、各群間に有意の差を認めた。Stage の変化と各 index の変化との相関を見ると FibroIndex のみ $r = 0.500$ $p < 0.03$ と有意な相関を認めた。

ま と め

我々が作成した FibroIndex は慢性C型肝炎での stage F₀₋₁とF₂₋₃、F₀₋₂とF₃の分別能において、APRI、Forns' index と比較して、有用であることが明らかにされた。

職場ですすめる健康づくりに関する研究 循環器疾患予防に向けた疫学研究

鳥取大学医学部社会医学講座環境予防医学分野 岸本拓治
嘉悦明彦

はじめに

職場の健康管理で、循環器系疾患への対策は、突然死の予防などの観点から重要である。我々は、禁煙や節酒、余暇を使った運動の推奨などの取組みを続けてきたが、行動変容にはなかなか結びつかないことも経験してきた。脈波伝播速度 (PWV) は、非侵襲的な検査で、動脈硬化症の程度を定量可能な検査で、被験者への受入が良い。今回、事業所の職員に対する循環器系疾患対策の一環として PWV を測定し、定期健康診断の際に把握された動脈硬化症危険因子との関連を検討したので報告する。

対象と方法

鳥取県内の某事業所において、希望者の PWV 測定を実施した。測定後、結果を説明する際に、定期健診結果と照合する事を説明し、口頭で承諾を得た男性職員を解析対象とした。定期健診は、職員各自の最近の結果を用いた。動脈硬化症危険因子として BMI (25 以上と未満)、血圧 (WHO 基準、高血圧と正常血圧)、総コレステロール (TC, 240mg/dl 以上と未満)、HDL コレステロール (HDL, 40mg/dl 未満と以上)、中性脂肪 (TG, 150mg/dl 未満と以上)、空腹時血糖値 (FBS, 126mg/dl 以上と未満)、喫煙・飲酒・運動習慣の有無、これらの総合的な判断指標として Coronary Disease Risk Prediction Score (スコア、7 点以上と未満)、Metabolic Syndrome (MS, NCAP-III 基準の肥満のみ BMI 25 未満と以上で代用) の有無を用いた。PWV は、日本コーリン社の Form PWV/ABI を使い、得られる左右の値のうち高いものと年齢別の平均値との比較 (高値が正常) を使った。統計計算は、各危険因子を要因に、PWV の判定を結果指標とした症例対照研究の形式で行った。有意確率は 5% とした。全ての集計・解析には SAS (Cary, NC) を用いた。

結果と考察

PWV 測定者は、109 名で、年齢は 31 から 58 歳だった。年齢階級別の測定者数と PWV の分布、平均値と標準偏差を表 1 に示した。年齢層の上昇に伴って、PWV の平均値が高くなった。高齢者ほど大動脈 PWV が高値となることは、既に多くの報告で一致した所見が得られている。本対象集団においても、それが再確認された。

職場の定期健康診断で、血液検査が実施されるのは、40 歳以上の職員に限られるため、解析対象者は、93 名となった。PWV 判定結果によって、正常群 36 名、高値群 57 名に分けられた。正常群と高値群の特性を表 2 に示した。高値群は正常群に比べて、収縮期、拡張期血圧、FBS の平均値、TC 高値

者とスコア高値者、MS有病者の割合が、有意に高かった。

これら各指標とPWVの判定結果との関連を、単変量、多変量のロジスティック回帰分析で検討した結果を表3、4、5に示した。各指標を区分変量として単変量で検討した場合、TC高値が、有意に高いオッズ比を示した(表3)。測定値を連続変量として、単変量、多変量で検討した場合、SBPとDBP(1mmHg上昇するごとに)が、有意に高いオッズ比を示した(表4)。血圧値を連続変量、その他の変数を区分変数として多変量解析で検討した結果、肥満者で有意に低いオッズ比を観察するという予想外の結果となった。一方、血圧が高いほど、また、HDLが低いと高いオッズ比が見られた(表5)。その他、有意とはならなかったが、何れの検討でも、運動習慣の無い者のオッズ比が高かった。

今回の検討の結果、PWVを指標とした動脈硬化症予防対策には、血圧のコントロールや、血清脂質の改善に向けた取り組み、運動習慣の確立が重要なことが示唆された。

PWV測定では、「血管年齢が実年齢よりも年をとっている」という直感的な理解ができるため、職員の行動変容に向けた動機づけに有利だと思われる。今後、対象者を増やし、継続的な観察をし、労働時間や生活習慣の改善との関連などを検討していきたい。

Table 1 . Distribution of PWV by Age

age	No. of Subject	PWV				mean	±	S.D.
		<mean+SD	<mean+2SD	>mean+2SD	>1400			
-39	16	10	5	1	4	1317.7	±	94.6
40-44	26	13	6	7	11	1402.2	±	161.0
45-49	26	10	10	6	16	1457.4	±	218.3
50-54	31	11	10	10	21	1496.8	±	214.2
55-59	10	5	3	2	8	1587.7	±	280.7
Total	109	49	34	26	60	1446.9	±	207.6

Table 2 . Characteristics of Study Population by PWV.

	Normal PWV(n=36)		Elevated PWV(n=57)		Total		p	
Age; years								
Mean±S.D.	47.3 ±	4.8	48.7 ±	4.8	48.2 ±	4.8	0.1737	S
Range	40 –	57	40 –	58	40 –	58		
40-44	13		13		26			
45-49	10		16		26			
50-54	10		21		31			
55-59	3		7		10			
BMI; kg/m²								
Mean±S.D.	23.0 ±	3.0	23.9 ±	2.9	23.6 ±	2.9	0.1720	R
Range	17.42 –	30.69	18.37 –	33.87	17.42 –	33.87		
< 25	26		42		68			
≥ 25	10		15		25		1.0000	C
SBP; mmHg								
Mean±S.D.	117.3 ±	10.2	134.8 ±	13.3	128.0 ±	14.9	<0.0001	R
Range	94 –	136	110 –	170	94 –	170		
< 140	36		43		79			
≥ 140	0		14		14		0.0007	F
DBP; mmHg								
Mean±S.D.	70.3 ±	8.1	84.4 ±	9.9	78.9 ±	11.5	<0.0001	S
Range	53 –	88	62 –	115	53 –	115		
< 90	36		43		79			
≥ 90	0		14		14		0.0007	F
Hypertension								
NT	36		40		76			
HT	0		17		17		0.0002	F
TC; mg/dl								
Mean±S.D.	192.4 ±	26.9	201.3 ±	37.2	197.8 ±	33.7	0.1892	W
Range	112 –	241	93 –	288	93 –	288		
< 240	35		47		82			
≥ 240	1		10		11		0.0458	F
HDL; mg/dl								
Mean±S.D.	56.6 ±	15.7	54.2 ±	13.0	55.1 ±	14.1	0.7262	R
Range	36 –	100	31 –	87	31 –	100		
≥ 40	34		47		81			
< 40	2		10		12		0.1193	F
TG; mg/dl								
Mean±S.D.	100.9 ±	53.0	133.8 ±	91.9	121.1 ±	80.4	0.0516	R
Range	40 –	221	42 –	572	40 –	572		
< 150	30		43		73			
≥ 150	6		14		20		0.5199	C
FBS; mg/dl								
Mean±S.D.	94.9 ±	16.5	99.3 ±	13.0	97.6 ±	14.6	0.0236	R
Range	70 –	169	81 –	151	70 –	169		
< 126	34		55		89			
≥ 126	2		2		4		0.6392	F
Smoking								
Non & Ex.	22		34		56			
Current	14		22		36		1.0000	C
Alcohol								
Not Daily	25		28		53			
Daily	11		28		39		0.1040	C
Physical Activity								
≥ 1/W	19		22		41			
< 1/W	17		35		52		0.2596	C
CHD Risk Score								
< 7	35		45		80			
≥ 7	1		11		12		0.0247	F
Metabolic Syndrome								
No	36		46		82			
Yes	0		11		11		0.0057	F

Elevated PWV; in comparison with the healthy person of the same age

p: p Values for difference between Normal and Elevated PWV.

p values were determined by Chi-square test (C), Fisher's exact test (F), Student's t-test (S), Welch's test (W), and Wilcoxon's rank sum test (R), respectively.

Table 3 . Relationship between Physical and Lifestyle factors for PWV .

	Univariate		
	OR	95% CI	p
BMI; kg/m²			
< 25	1.00		
≥ 25	1.05	0.40 - 2.76	0.9243
Hypertension			
NT			
HT		-	
TC; mg/dl			
< 240	1.00		
≥ 240	9.27	1.10 - 77.93	0.0403
HDL; mg/dl			
≥ 40	1.00		
< 40	4.00	0.81 - 19.74	0.0888
TG; mg/dl			
< 150	1.00		
≥ 150	1.63	0.56 - 4.77	0.3709
FBS; mg/dl			
< 126	1.00		
≥ 126	0.46	0.06 - 3.69	0.4673
Smoking			
Non & Ex.	1.00		
Current	0.97	0.41 - 2.31	0.9432
Alcohol			
Not Daily	1.00		
Daily	2.23	0.92 - 5.43	0.0770
Physical Activity			
≥ 1/W	1.00		
< 1/W	2.10	0.87 - 5.08	0.1005
CHD Risk Score			
< 7	1.00		
≥ 7	7.66	0.93 - 62.99	0.0583
Metabolic Syndrome			
No			
Yes		-	

Univariate; Adjusted for age.

Table 4 . Relationship between Physical and Lifestyle factors for PWV.

	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
BMI; kg/m ² (per 1)	1.13	0.97 - 1.32	0.1186	0.78	0.57 - 1.06	0.1151
SBP; mmHg (per 1mmHg)	1.16	1.09 - 1.23	<0.0001	1.10	1.01 - 1.20	0.3160
DBP; mmHg (per 1mmHg)	1.22	1.12 - 1.33	<0.0001	1.16	1.04 - 1.30	0.0104
TC; mg/dl (per 1mg/dl)	1.01	1.00 - 1.02	0.1604	1.00	0.98 - 1.02	0.8862
HDL; mg/dl (per 1mg/dl)	0.99	0.96 - 1.02	0.4928	0.99	0.93 - 1.04	0.6628
TG; mg/dl (per 1mg/dl)	1.01	1.00 - 1.02	0.0615	1.00	0.99 - 1.06	0.8930
FBS; mg/dl (per 1mg/dl)	1.02	0.98 - 1.06	0.2766	1.01	0.97 - 1.06	0.5845
Smoking						
Non & Ex.	1.00					
Current	0.97	0.41 - 2.31	0.9432	0.42	0.11 - 1.71	0.2278
Alcohol						
Not Daily	1.00					
Daily	2.23	0.92 - 5.43	0.0770	0.81	0.22 - 2.95	0.7527
Physical Activity						
≥ 1/W	1.00					
< 1/W	2.10	0.87 - 5.08	0.1005	1.29	0.34 - 4.86	0.7080

Univariate; Adjusted for age.

Multivariate; Adjusted for age and each factors.

Table 5 . Relationship between Physical and Lifestyle factors for PWV.

	Multivariate		
	OR	95% CI	p
BMI; kg/m ² ≥ 25	0.10	0.02 - 0.64	0.0149
SBP; mmHg (per 1mmHg)	1.11	1.00 - 1.22	0.0470
DBP; mmHg (per 1mmHg)	1.20	1.05 - 1.37	0.0080
TC; mg/dl ≥ 240	22.96	0.93 - 567.59	0.0555
HDL; mg/dl < 40	17.63	1.18 - 262.66	0.0373
TG; mg/dl ≥ 150	0.21	0.03 - 1.34	0.0987
FBS; mg/dl ≥ 126	0.16	< 0.001 - 144.72	0.5969
Smoking			
Current	0.58	0.13 - 2.53	0.4690
Alcohol			
Daily	0.70	0.16 - 3.07	0.6402
Physical Activity			
< 1/W	1.18	0.25 - 5.48	0.8342

Multivariate; Adjusted for age and each factors.

疾病構造の地域特性調査対策専門委員会報告 (第20集)
母子保健対策専門委員会報告

平成 18 年 5 月

発行 鳥取県健康対策協議会
〒680 - 8585 鳥取市戎町317番地
鳥取県医師会内
☎ (0857) 27 - 5566

印刷 株式会社 矢谷印刷所
