

疾病構造の地域特性調査対策専門委員会報告

第22集（平成19年度）

平成 20 年 5 月

鳥取県健康対策協議会

病的新生児の聴覚スクリーニングと聴覚障害児の経過

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
堂 本 友 恒
中 川 ふ み
三 浦 真 澄
船 田 裕 昭
長 田 郁 夫

はじめに

新生児聴覚スクリーニングシステム導入により、早期からの聴覚障害児の発見と療育が行われるようになってきた。しかし、病的新生児においては、合併疾患、治療経過などにより聴覚の検査や管理に難渋する症例に遭遇する。今回当院の病的新生児における聴覚検査とその後のフォロー状況を検討した。

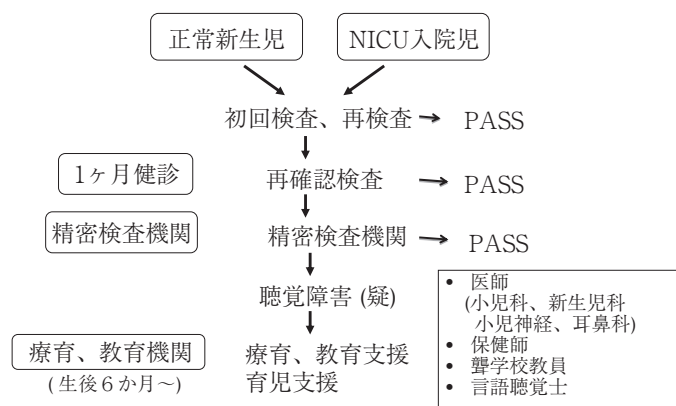
対象と方法

新生児の聴覚スクリーニングのシステムとして、鳥取県では医師（産婦人科医、小児科医、小児神経科医）、保健師、聾学校教員、言語聴覚士など多職種が関わるシステムが運用されている（図1）。このシステムは正常新生児と病的新生児とも新生児期のスクリーニング後にrefer例に対しては再検査を行い、refer例に対しては生後1ヶ月の時点で再度再検査を行い、refer例については精密機関において精密検査を行い、聴覚障害が疑われる児については補聴器を含めた療育、教育、

育児支援が行われる。なお病的新生児においては、初回の聴覚検査の時期が遅れたり、精密検査が遅れることがあり得る。さらに聴覚障害が疑われても療育が開始できない例もあり、必ずしもシステムの流れに従うとは限らない。

対象は2002年11月から2007年9月に当院新生児医療センターに入院し、自動ABR（AABR）により聴覚スクリーニングが行われた1,041例。このうちrefer例は23例（2.2%）で、両側referは8例、片側referは15例であった。23例のうち2例は精密検査で正常、10例は転院などによりフォローが中止されたもので、4例は重症心身障害などの重症のため精査が行われていない。これらを除外した11例が16～53ヶ月フォローされた（図2）。なお、23例の主な疾患は低出生体重児6例（うち2例は精査で

図1. 新生児のスクリーニングシステム
—鳥取県新生児聴覚障害支援検討会—



正常)、奇形、染色体異常10例、中枢神経疾患 2 例、新生児重症仮死 3 例、先天性サイトメガロウイルス感染症、腹壁破裂術後、先天性喉頭軟化症が各 1 例であった (図 3)。

精密検査としての聴覚検査はABR (auditory brainstem response)、COR (条件詮索反射)、遊戯聴力検査 (play audiotometry) によって行われた (当院検査部、小児耳鼻科医)。

図 2. 対象

—鳥取大学NICUにおける聴覚スクリーニング例とフォロー状況—

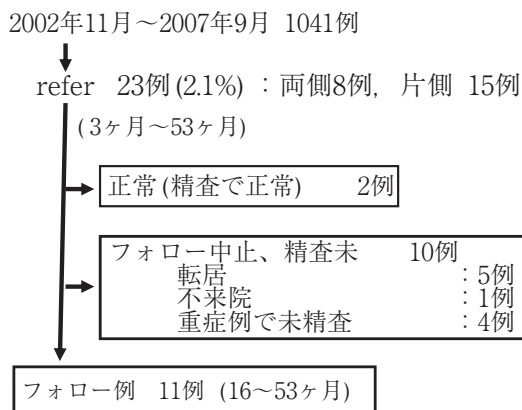


図 3. Refer例の主な疾患

	症例数 (両側refer例)
低出生体重児	6例 ¹⁾
奇形、染色体異常	10例 ²⁾ (両側4例)
中枢神経疾患	2例 ³⁾ (両側1例)
新生児重症仮死	3例 (両側3例)
先天性CMV感染症	1例
腹壁破裂(術後)	1例
先天性喉頭軟化症	1例

¹⁾ 正常例2例を含む
²⁾ Down症候群 2例、18 trisomy 1例、RusselSilver 1例、CHARGE症候群 1例を含む
³⁾ 脳膿瘍 1例、Chiari II 1例

結 果

—経過観察できた11例の経過— (図 4、5、6)

1) 両側refer例は 3 例で、症例 1 の多発奇形例 (原因不明) はスクリーニングで70dB referであり、その後も高度難聴の状態は変わらず補聴器効果もあまりみられていないが、症例 2 はスクリーニングでは両側70dB referでありながらその後 2 歳の時点ではCORで40dBと改善した経過となっている。また症例 3 は両側40dBの軽度難聴例であったが、1 歳ではABRで90dBと増悪しており経過観察中である。

図 4. フォロー継続児の経過(1)
—両側refer—

1) 多発奇形	両側70dBrefer
3m ABR	100dB
4y COR	110dB (補聴器効果90dB)
4y5m Play A	95 dB (補聴器効果 70dB)
2) 脳膿瘍	両側70dBでrefer ABR
3m ABR	rt 50dB / lt 80dB
2y COR	40dB (補聴器効果35dB)
3) 多発奇形	両側40dBでrefer
3m ABR	両側60dB
6m ABR	両側60dB
7m COR	90dB
1y4m ABR	90dB (DQ 61)

Play A : 遊戯聴力検査

図 5. フォロー継続児の経過(2)
—片側例—

4) Down症候群	rt 35dBでrefer
1y6m ABR	40dB
2y ABR	40dB COR 60dB
2y6m COR	20dB
5) Down症候群	rt 40dBでrefer
6m COR	90-100dB
1y10m ABR	rt50 dB, lt 30 dB
6) 口唇口蓋裂	lt 40dBでrefer
4m ABR	rt 40dB / lt 20dB
1～2y COR	60 - 90 dB ~ 35-50dB
2y COR	60dB ~ 35-50dB
7) 多発奇形	AABR lt 35dB refer
3m ABR	lt 95dB
3y COR	20dB (DQ 78)

図6. フォロー継続児の経過(3)

8)	先天性CMV	rt	40dB refer
	5m	ABR	rt 80dB、lt 10dB
	2y	COR	40dB
9)	腹壁破裂(術後)	lt	40dB refer
	3m	ABR	60dB
	1y	COR	20dB
	3y	Play A	15dB ※60dB (2 KHz以上)
10)	RusselSilver	rt	40dB refer
	1y	COR	30-40dB
	2y	ABR	rt20、lt10 正常化
11)	Chiari (2型)	lt	40dB refer
	3m	ABR	25
	1y	COR	25

Play A : 遊戯聴力検査

2) 片側refer例は8例。症例4、7、9、11はCORでは正常であった。片側例は通常日常生活で障害となることはなく、CORなどの検査では問題とはならないはずであるが、症例5、6、8では軽度～中等度の聴覚障害が認められている。なお、症例10のRussel Silver症例はABRが正常化しており、症例9はCORやPlay audiometryでは正常であるものの2kHz以上の高音域では60dBと中等度の難聴が確認された。

考 案

正常新生児では先天性の聴覚障害発生数は1,000出生につき2-3人とされるが、NICUで管理されるような病的新生児では発生率はおよそ10倍とされる。難聴のリスクファクターとしては先天性難聴の家族歴、胎内感染、頭頸部奇形、低出生体重児、新生児仮死、呼吸障害などがあげられており、NICU入院児はこれらのリスクファクターを有しているものが多い。

病的新生児の聴覚検査とフォローに関していくつか問題点があげられる。

検査上の問題点としては評価が困難な例があるということである。ABRは他覚的な検査であり客観的評価が期待できるものではあるが、実際は主に高音域(2000-4000Hz)に対する検査であることに留意する必要がある。実際症例9はCORでは正常であったが、実際は高音域の聴覚障害例であったことから、新生児期の検査でreferという結果が得られたと考えられる。ただし逆に低音域の異常であればABRでは検出されない可能性がある。また中枢神経障害合併例ではABR波形が不明瞭であることから評価が困難な例があるとされ、CORは音に対する行動で評価する検査法であることから発達異常例では検査が困難であったり、結果が不安定である可能性がある。今回症例4、5、6、8では片側のrefer例でありながらCORで異常であったが、これは発達の遅れのため評価が困難であった可能性がある。また症例6は検査の度に評価が異なっていたが、これは評価が困難であった可能性もあるが、実際に聴覚閾値が変動していた可能性もある。他にも症例2、9なども経過中聴覚閾値が変動していた。

病的新生児においては重症例補聴器の対象にならない症例があったり、長期入院例では療育開始が遅れる症例があるなどの問題点もあげられる。また、原疾患や発育発達に対するフォロー、症例によっ

ては療育施設における療育が必要となる症例があり、聴覚障害に対しても症例毎に異なった対応が必要となることが多い。

病的新生児においては先天性サイトメガロウイルス感染例などの胎内感染例や新生児遷延性肺高血圧例、重症感染症例、重症黄疸例など経過するにつれて聴覚障害が顕性化ないしは重症化するいわゆる「遅発性難聴例」が存在することも問題の一つとしてあげられ、フォロー体制構築において考慮する必要がある。

結 語

- 1) 病的新生児の聴覚スクリーニング異常例は約2%だった。
- 2) Refer例は奇形、染色体異常、新生児重症仮死例が多く、その他胎内感染例、術後管理例があった。
- 3) 補聴器による早期療育の開始が可能であった症例もあるが、評価困難例や検査値の変動例もみられた。
- 4) 発育発達とあわせて個々に対応したフォローが必要である。

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

平成18年12月現在、わが国における末期腎不全患者が26.5万人となり、500人に1人が血液浄化療法を受けている。鳥取県の患者数は1,300人を越え、平均年齢は63.3歳で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、医療のみならず、介護、看護、福祉の面からの支援が必要とされている。慢性腎不全患者会である腎友会の組織率は50%を切っている。

本研究では過去3年間、中国腎不全研究会と共同し、鳥取県における末期腎不全患者の特性解明を試みた。

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：中国5県との比較

本調査は中国腎不全研究会との共同研究の3回目である。調査は平成19年3月31日現在の状況であり、結果は平成19年9月30日、広島市で開催された第16回中国腎不全研究会にて発表された。

鳥取県を含む中国5県の透析を行っている273施設にアンケート調査を行い、219施設から回答を得た。回収率は5県全体で80.2%、鳥取県21施設、75.0%であった。

調査結果は過去3年間で大きな変化はなかった。結果は以下の如く、要約される。

- ① 透析患者は各県とも微増しており、過去5年間、中国5県で約2,000人、鳥取県では約200人増加していた。
- ② 腹膜透析を受けている患者は1,124人（7.6%）で、全国平均の3.4%よりも遙かに高い。鳥取県では過去3年間、146人、133人、139人であり、平成19年は12.8%で、全国平均、中国5県の平均を凌駕していた。なお、65歳以上の高齢者は49人、35.3%であり、中国5県の比率とほぼ同様であった。
- ③ 腹膜透析を受けている患者の内、糖尿病性腎症患者の比率は、中国5県の三年間の比率をみると、22.1%、19.1%、24.2%であり、鳥取県の20.1%とほぼ一致していた。
- ④ 夜間透析を行っている施設は、過去三年間7、9、8（38%）施設であり、中国5県の44.2%に比較して、低かった。
- ⑤ 腹膜透析離脱の原因は死亡86人（38%）、腹膜炎42人（19%）、除水不全42人（19%）であった。他方、腎移植は過去3年間、9人、12人、16人と増加傾向にある。

以上、鳥取県における透析治療の実態として夜間透析施設が少ないものの、夜間透析施設の不足を補うように腹膜透析（CAPDおよびAPD）患者比率の高いことが過去三年間の研究で明らかとなった。

2. 透析患者における看護の実態と課題

透析患者の高齢化に伴い、看護のあり方についての検討を尾崎病院の協力を得て行った。患者は平

成17年82人、18年99人、18年111人、19年103人である。判定には日本腎不全看護学会の看護必要度分類表を用いた。

「観察・処置の程度」では、Ⅱ（特別な観察が不定期に必要）とする患者の増加、Ⅲ（頻回に必要）、Ⅳ（絶えず必要）が減少していた。「自立の程度」に経年的変化はなかった。看護必要度は外来で昼間透析患者が増加、高齢で特別な観察が絶えず必要な患者が減少していた。また、視力障害を伴った患者が増加していた。看護提供度は全国平均よりも高かった。

重症患者の減少に加え、患者の病態に沿った安定した透析を工夫して、看護の質と安全に留意した業務の効率化により、看護必要度はやや低下することが示された。

3. 鳥取県看護師の臓器移植に対する意識調査（昨年度の追加）

昨年度行った看護師へのアンケート調査を、さらに詳細に検討した。有効回答1,663(有効率89.6%)を、脳死下および心臓死下臓器提供施設（Ⅰ群；3病院）、心臓死下臓器提供および腎移植可能施設（Ⅱ群；2病院）、その他（Ⅲ群；4病院）に分類した。

- ① 脳死下臓器提供の是非に関しては、三施設間で差はなく、慎重に推進するが68.2%~75.3%と最も高かった。将来の臓器移植医療発展に関しても差はなく、症例数が増加すると予測したのは10%程度に留まった。
- ② 脳死判定基準に関して、よく知っていると回答した83人（5.0%）はⅠ、Ⅱ群で、Ⅲ群よりも有意に多かった（ $P<0.05$ ）。

参 考 文 献

上記の研究は論文投稿準備中である。

研 究 協 力 者

森岡 万里、三原 智恵、中岡 明久	山陰労災病院透析室
寺田伊都子、平松喜美子	鳥取大学医学部保健学科
板倉しのぶ、坂口りつ子、宮本久美子	尾崎病院透析センター

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
中 本 成 紀
千 酌 浩 樹

はじめに

本邦における肺癌死亡数は厚生労働省の報告では2004年には6万人となり、胃癌、大腸癌を上回り悪性新生物による死亡の第1位となっている。しかしながら肺癌の治療成績は悪く、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18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、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。結果、約10%の検診者血で陽性を認めた。また喫煙の指標として測定したニコチン代謝産物のコチニン濃度との相関は認めず、非喫煙者においても抗p53抗体を測定する意義は大きいと考えられた。ただ、これまでの研究では生活状況や性別、年齢などの個人情報収集は行っておらず、参加者から検診時の残血清の提供を受けていたのみであり、詳細な解析が十分に成されていなかった。本年度は腫瘍マーカーを無償で測定し、結果を返却するかわりに喫煙状況などの情報提供も参加者より受ける新たな募集形態を構築した。そのことで、より詳細に各種肺癌マーカーの意義を検討することが可能と考えられた。

対象と方法

1. 対象

鳥取県の一般検診受診者の中で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検診会場で、説明文書を手渡し、プライバシーが厳守されること、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。その上で検診の残血清を回収し、測定に供した。

2. 方法

小細胞癌の腫瘍マーカーであるPro-GRP、癌抑制遺伝子産物であるp53に対する抗p53抗体を測定した。なお、測定は鳥取大学医学部分子制御内科にてELISA法で行った。

結 果

1. 検診受診者の構成 (図1 a～c)

同意が得られ血清が採取されたのは163検体であった。対象者の年齢は 46.0 ± 10.5 歳 (平均 \pm SD) で男性が125名 (76.7%)、女性が38名 (23.3%) であった。また喫煙歴のある者は101名 (62%) (男性

94名、女性7名)で、うち現在も喫煙中の対象者は73名(44.8%)であった。なお、現喫煙者の喫煙指数の平均は489.8であった。

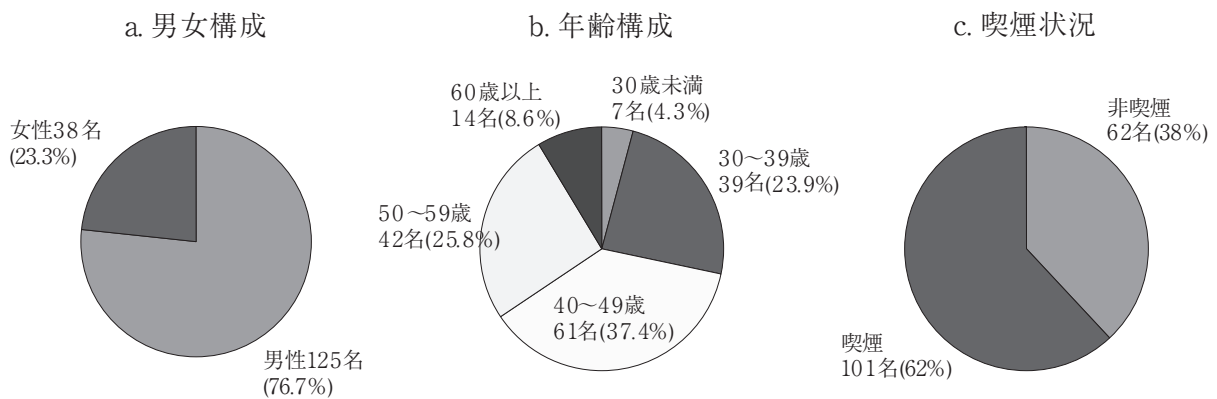
2. 検診受診者のProGRP測定値

全163例に対しProGRPを測定したが、基準値(46.0pg/mL未満)を超えた者はいなかった。その多く(142例)は検出感度(5.0pg/mL)以下であった。また20.0pg/mL以上の軽度上昇を認める例が2例存在したが、いずれも非喫煙の女性であった。

3. 検診受診者の抗p53抗体濃度

163例中43例(男性23例、女性20例)に対し抗p53抗体を測定した。基準値をメーカー推奨値の1.3 U/mlとした場合、すべての検体が基準値以下の値を示した。

図1 検診受診対象者構成



考 察

平成16年、我々は50歳以上の高危険群(喫煙指数600以上)を対象にProGRPの測定を行い、基準値未満ながら20pg/mL程度の軽度上昇を認める一群が存在することを示した。軽度上昇例は潜在的な肺癌リスクも考えられ経時的な調査の重要性が示唆されたが、結論には至っていない。また今回の調査で同様に20pg/mL以上を示す例が2例あったがいずれも非喫煙の40歳代と50歳代の女性であった。このように高危険群ではなくともProGRPが上昇する場合もあり、なるべく多くの対象で測定する意義はあると考えられた。

また抗p53抗体は平成19年より食道癌、大腸癌、乳癌の腫瘍マーカーとして保険適応となったが、肺癌に関してはまだ研究段階の腫瘍マーカーである。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ことが知られている¹⁾。このため、肺癌患者血清中にもp53蛋白に対する自己抗体が出現する事が予想される。実際、いくつかの調査により約10~20%の肺癌患者で抗p53抗体が検出されることが明らかになってきた²⁾。さらに、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人と肺癌を発症したことの報告がある³⁾。このことは抗p53抗体はことに喫煙等の肺癌リスクのある者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。平成18年、喫煙の指標としてニコチン代謝産物のコチ

ニン濃度を測定し、抗p53抗体濃度との関係について我々は調査した。結果、約10%の頻度で抗p53抗体上昇を認めたものの、コチニンとの相関は認められなかった。そこで今回は検診受診者の喫煙状況を問診で詳細に把握することで、より実際的な喫煙と抗p53抗体の出現の関係を調べることにした。しかしながら今回調べた範囲では抗p53抗体の有意な上昇例がなく、その解析には至らなかった。

過去の我々の調査結果と異なり今回ProGRPや抗p53抗体において陽性例が認められなかった要因のひとつに比較的若年者を対象としていたことに起因するものが考えられた。今後さらに検体を集積し、経時的な変化を追跡調査する予定である。

参 考 文 献

- 1) 千酌浩樹, 他. 病態から見た分子診断. 肺癌. 日本内科学2003; 92: 77-87.
- 2) Soussi T. p53 antibodies in the sera of patients with various types of cancer: a review. Cancer Res 2000; 60: 1777-1788.
- 3) Lubin R, et al. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. Nat Med 1995; 1: 701-702.

B型肝硬変に対する核酸アナログの有用性についての調査

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
(山陰B型肝炎治療研究グループ) 孝田雅彦

はじめに

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログの投与はB型肝炎ウイルス量を減少させ、肝における壊死、炎症を改善させ、組織所見の改善をもたらす。しかし、変異ウイルスの出現によるbreak through hepatitisや内服中止後の急性増悪など未だ問題点も多い。平成18年度より我々は、鳥取県内の多施設共同によりB型肝炎に対する核酸アナログの有用性を検討しており、昨年はB型肝炎関連肝細胞癌に対してもラミブジンが肝予備能を改善することを報告した。今年度はB型肝炎硬変患者49例に核酸アナログを投与し、その有用性を検討したのでその成果を報告する。

方 法

対象は2002年1月から2006年11月までに核酸アナログを投与したB型肝炎硬変患者49例で、肝細胞癌(HCC)合併例30例、非合併例19例である。平均年齢は59才、男性39例、女性10例でChild-Pugh分類ではA群20例、B群15例、C群4例であった。核酸アナログ投与前のHBe抗原陽性20例、陰性29例であった。

結 果

核酸アナログの平均投与期間は28ヶ月(5~73ヶ月)であった。47例でラミブジンが投与され、現在までラミブジン単独投与例は26例、ラミブジンとアデフォビル併用が15例、ラミブジン投与からエンテカビル単独への変更が2例、ラミブジンとアデフォビル併用からエンテカビル単独への変更が1例、初回よりエンテカビル投与例は5例であった。YMDD変異株の出現を19例に認めた。変異株の出現時期は平均 19 ± 7.5 ヶ月(6~37ヶ月)でbreak through hepatitisを10例に認めた。HBe抗原のセロコンバージョンは20例中5例(25%)に認め、1例(2%)にHBs抗原の消失を認めた。HBV-DNAの陰性化は40例(81.6%)に認め、陰性化までの期間は平均 7.8 ± 5.0 週であった。HBV-DNAの陰性化に関与する因子を調べると投与前HBe抗原陰性であること、YMDD変異株の出現のないことがHBV-DNAが陰性化しやすい傾向を認めた。次にALTの正常化は43例(87.6%)に認め、正常化までの期間は平均 8.9 ± 7.0 週であった。HBe抗原陽性例は陰性例に比べてALTが正常化し難い傾向があった。次にChild-Pughスコアの変化を検討すると、スコアの改善は21例(42.9%)、不変18例(36.7%)、悪化10例(20.4%)であった(図1)。HCCの合併の有無では両群に差はなかった。Child-Pughスコアの経時的変化を示す(図2)。HCC合併、非合併とも低下傾向を認めた。7例が死亡し、うちHCCによる癌死が6例、肝不全死が1例であった。

図1 核酸アナログ投与によるChild-Pugh scoreの変化

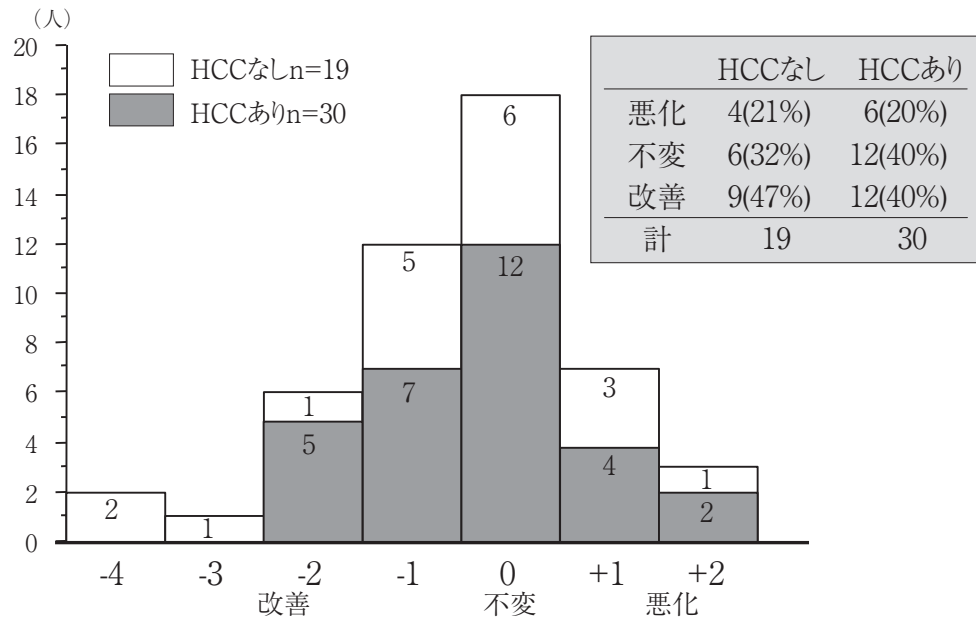
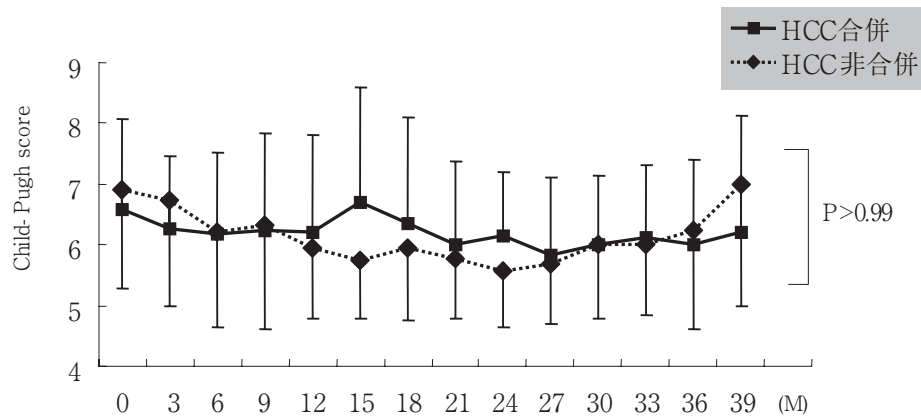


図2 核酸アナログ投与によるChild-Pugh scoreの経時的推移



結 語

B型肝硬変に対する核酸アナログの投与は慢性肝炎の場合と同時にHBVを減少させ、肝実質機能の改善をもたらした。この効果はHCCの合併の有無によっても変わらなかった。

参 考 文 献

- 1) Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105-117.
- 2) Di Marco V, Di Stefano R, Ferraro D, Almasio PL, Bonura C, Giglio M, Parisi P, Cappello M, Alaimo G, Craxi A. HBV-DNA suppression and disease course in HBV cirrhosis patients on long-term lamivudine therapy. *Antivir Ther* 2005; 10: 431-439.

- 3) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: An 8-year follow-up study. *J Med Virol* 2005; 75: 491-498.
- 4) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-1075.

職場ですすめる健康づくりに関する研究 ～動脈硬化症予防に関するNOS遺伝子多型を考慮した 職域集団における介入研究～

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

はじめに

一酸化窒素 (nitric oxide; NO) は、動脈硬化進展への各段階の促進阻止作用となる、血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、血栓形成抑制作用、血管平滑筋増殖抑制作用、血管平滑筋遊走抑制作用、内皮細胞傷害抑制作用、superoxide anion発生抑制作用、脂質酸化抑制作用、血管内皮細胞への白血球接着・遊走抑制作用を持つ¹⁾。以上の作用により、NOは血管機能調整、血管再構築抑制を担い、抗動脈硬化因子として、重要な役割を果たしている。

NOは、血管内皮細胞において、L-arginineを基質として産生される²⁾。その過程でL-arginineをL-citrullineに変換する際に触媒として作用する酵素が一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase; NOS)である³⁾。NOSには、脳神経型NOS、誘導型NOS、内皮型NOS (endothelial nitric oxide synthase; eNOS) といった3種類のアイソフォームがあり、このうちeNOSは、血管内皮細胞が血流から受けるshear stressの刺激により、定常状態で発現している^{4,5)}。

eNOS (T-786C) 遺伝子多型は、eNOS遺伝子転写開始点より786塩基上流のプロモーター領域に存在する遺伝子多型である。この786塩基上流にあるチミンからシトシンへと変化した-786C allele carrierでは、eNOS遺伝子の転写活性が低下、血清NOレベルも減少することが報告されている⁶⁻⁸⁾。さらに、いくつかの研究では、-786C allele carrierは、心筋梗塞、冠動脈攣縮と関連があると報告されている^{6,9)}。

以上より、eNOS (T-786C) 遺伝子多型の-786C allele carrierは、NO活性が低いため、本来NOが持つ抗動脈硬化作用が減弱しており、運動指導、食事指導といった介入による動脈硬化改善効果が低い可能性が考えられた。一方、eNOS (T-786C) 遺伝子多型と運動・食事介入効果についての報告はない。そこで、本研究ではeNOS (T-786C) 遺伝子多型を考慮した動脈硬化症予防プログラムを開発することを目的として、職域集団を対象とした介入研究を実施した。

対象及び方法

1. 対象

本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の倫理審査の承認を受けて実施された。某事業所従事者に対して、動脈硬化症予防を目的とした3ヶ月間の介入プログラムの参加者を募集し、上腕足首脈波伝播速度 (brachial ankle pulse wave velocity; baPWV) 正常範囲、高血圧・高脂血症・糖尿病治療中を除外した、54名を本研究の対象者とした。対象者の平均年齢は46.8歳、うち男性45名、女性9名であった。なおbaPWV正常範囲とは、介入開始時baPWVが男女別年代別の (平均値 + 1.0SD) を超えない

者とした¹⁰⁾。対象者に対して、個人面接をおこない、研究目的や方法、参加による利益不利益、個人情報保護等について説明し、研究協力について、全員から、参加者本人の署名による同意を得た。

2. 検査項目と測定方法

介入効果の指標として、介入期の前後に、体重、Body Mass Index {BMI: 体重(kg)/身長(m)²}、腹囲、収縮期血圧値 (systolic blood pressure; SBP)、拡張期血圧値 (diastolic blood pressure; DBP) baPWV、総コレステロール値 (total cholesterol; School)、高比重リポ蛋白-コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol; HDL-C) 値、中性脂肪値 (triglyceride; TG)、低比重リポ蛋白-コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) 値、空腹時血糖値 (fasting blood sugar; FBS)、ヘモグロビンA_{1c} (hemoglobin A_{1c}; HbA_{1c}) 値、空腹時インスリン値、インスリン抵抗性指数 {insulin resistance by homeostasis model assessment; HOMA-R: 空腹時血糖値 (mg/dl) × 空腹時インスリン値 (μU/ml)/405} を測定した。baPWV測定には、血圧脈波検査装置としてForm PWV/ABI (日本コーリン、東京) を用い、baPWVの総合判定には左右で高いほうの値を採用した。血圧値は、baPWV測定時の右上腕血圧を採用した。また、介入前に、禁煙状況 (吸わない、やめた、吸う)、飲酒状況 (毎日飲む、時々飲む、飲まない) を調査した。

3. 介入方法

介入期間は3ヶ月とした。対象者を1グループ18名前後の計4グループに分割し、3期に分けて介入をおこなった。図1に研究デザインを示したが、第一期 (平成18年10月~12月) は第Iグループ (14名) に介入をおこない、第IIグループ (16名) を対照群とした。第二期 (平成19年3月~6月) は第IIグループ (16名) に介入をおこない、第IIIグループ (16名) を対照群とした。第三期 (平成19年8月~11月) は第IIIグループ (12人) に介入をおこない、第IVグループ (10名) を対照群とした。介入群には万歩計KENZ-lifecorder EX (SUZUKEN、東京) を身につけてもらい、1日1万歩を目標としてウォーキングを勧め、1週間に1回、BMI、腹囲、血圧、baPWV、歩行歩数の測定をおこなった。また、期間中、栄養士による栄養個別指導を少なくとも1回実施し、介入開始時と6週間経過時に動脈硬化症に関する学習と現状の振り返りを目的とした健康教室を実施した。対照群には特に何もおこなわなかった。

4. eNOS (T-786C) 遺伝子多型の同定方法

DNAの抽出は、プロトコールに従って、末梢血からQIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN、東京) を用いておこなった。eNOS遺伝子多型解析は、ABI PRISM 7900HT-SDS v2.1 {Applied Biosystems (ABI)、Foster City, CA, USA} を用い、TaqMan PCR法でおこなった。

5. 統計解析方法

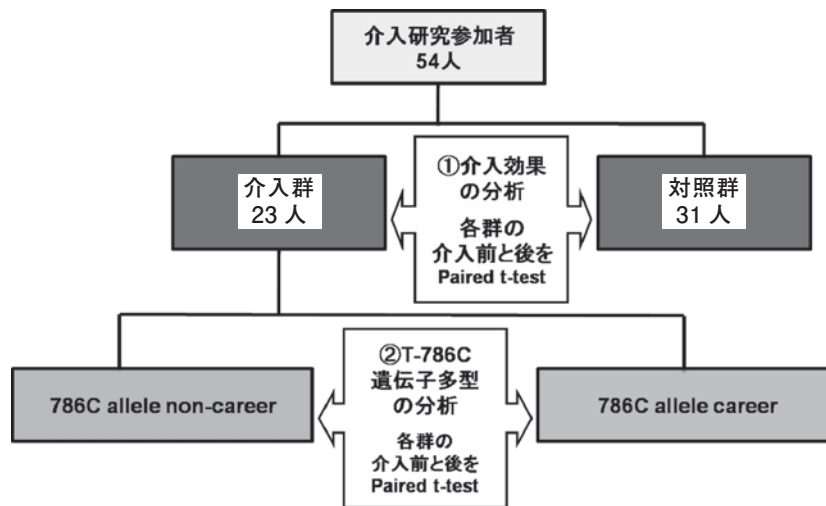
統計解析ソフトとして、SPSS11.0Jを用いた。χ²検定を用い、遺伝子型の頻度がHardy-Weinbergの法則を満たしているかを検討した。図2に示したように、統計解析は2段階でおこなった。はじめに、①介入効果を検討する目的で介入群と対照群を比較した。介入群と対照群の介入期間開始時の検査項目の比較には、two sample t-testを用いた。両群の介入期間前後の検査値の比較には、paired t-testを用いた。次に、②T-786C遺伝子多型による影響を検討する目的で、介入群をT alleleホモ接合

体 (-786C allele non- carrier) 群とT/C alleleヘテロ接合体+C alleleホモ接合体 (-786C allele carrier) 群に分類し、2群を比較した。介入前の-786C allele non-carrier群と-786C allele carrier群間の比較には、two sample *t*-testをおこなった。各群の介入期間前後の検査値の比較には、paired *t*-testを用いた。なお、有意水準は $p < 0.05$ とした。

図1 介入研究のデザイン
(介入期間の前後に、血液検査、脈波測定、身体計測を実施)

	第一期	第二期	第三期
Iグループ	↓ 3ヶ月 ↓ 14人 介入群		
IIグループ	↑ 16人 対照群	↓ 3ヶ月 ↓ 16人 介入群	
IIIグループ		↑ 16人 対照群	↓ 3ヶ月 ↓ 12人 介入群
IVグループ			↑ 10人 対照群

図2 解析方法



結 果

解析対象者の特徴は、第I期から第III期までをあわせると、介入群は23名（男性19名、女性4名）、対照群は31名（男性26名、女性5名）であった。表1に、eNOS (T-786C) 遺伝子型の特徴を示した。介入群での-786T alleleと-786C alleleの頻度はそれぞれ95.7%と26.1%であった。介入群における遺伝子型の出現頻度は、T alleleホモ接合体が17名（73.9%）、T/C alleleヘテロ接合体が5名（21.7%）、C alleleホモ接合体が1名（4.3%）であった。これらの遺伝子型の頻度はHardy-Weinbergの法則を満た

していた。

介入群と対照群の介入期間開始時の生活習慣と検査値を表2に示したが、介入開始時の生活習慣と検査値は、介入群と対照群間で有意差を認めなかった。各群の介入開始時と介入終了時の検査値を表3に示す。介入群では、介入により、BMI、腹囲、SBP、DBP、baPWV、T. Chol、LDL-C、FBS、HbA1c、HOMA-Rで有意に改善が認められた。対照群では、介入前後で、HbA1cに有意な改善を認めた。

表4に-786C allele non-carrierと-786C allele carrierの介入開始時の生活習慣と検査値を示した。介入開始時の生活習慣と検査値は、-786C allele non- carrierと-786C allele carrier間で有意差を認めなかった。各群の介入開始時と介入終了時の検査値を表5に示したが、-786C allele non- carrierでは、介入により、BMI、腹囲、baPWV、LDL-C、HDL-C、HbA1cで有意な改善が認められた。-786C allele carrierでは、介入による有意な改善は認められなかった。

表1 eNOS*(T-786C) 遺伝子多型における遺伝子型の分布

遺伝子型	介入群	対照群
TT	17 (73.9%)	23 (74.2%)
TC	5 (21.7%)	7 (22.6%)
CC	1 (4.3%)	1 (3.2%)
-786C allele 頻度	26.1%	25.8%

* : endothelial nitric oxide synthase

表中の数値：人数 (%)

表2 介入群とコントロール群の介入期間前の臨床的特徴の比較

	介入群 (n=23)	対照群 (n=31)	p value
身長	168.0±8.77	166.7±8.22	0.56
男：女	19：4	26：5	1
喫煙	喫煙なし：喫煙あり：禁煙=9：8：6	喫煙なし：喫煙あり：禁煙=13：9：9	0.902
飲酒	毎日飲酒：時々飲酒：飲まない=11：9：3	毎日飲酒：時々飲酒：飲まない=14：11：6	0.826
BMI	23.7±3.07	24.9±4.13	0.25
腹囲	86.5±10.12	87.5±11.09	0.74
体脂肪率	23.6±5.11	23.8±6.03	0.9
右上腕SBP	138±12.97	139±13.90	0.88
右上腕DBP	87±9.70	88±9.62	0.65
右baPWV	1526±129.79	1506±135.93	0.59
左baPWV	1503±111.81	1496±134.42	0.84
総baPWV	1538±125.72	1525±140.50	0.72
T.Chol	209±35.66	214±30.72	0.57
LDL-C	124±31.14	127±25.69	0.57
HDL-C	62±19.23	57±16.85	0.35
TG	144±97.88	160±103.83	0.56
FBS	101±14.39	98±10.80	0.33
インスリン	5.5±3.46	5.0±3.67	0.66
HbA1c	5.1±0.37	5.0±0.42	0.33
HOMA	1.42±1.01	1.23±0.92	0.48

BMI=body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, baPWV=brachial ankle pulse wave velocity, T.chol=total cholesterol, LDL-C=low density lipoprotein cholesterol, HDL-C=high density lipoprotein cholesterol, TG=tryglycelide, FBS=fasting blood sugar, HbA1c=hemoglobin A1c, HOMA-R=insulin resistance by homeostasis model assessment

表3 各群における介入前後比較

	介入群 (n=23)			対照群 (n=31)		
	介入期間前	介入期間後	p value	介入期間前	介入期間後	p value
BMI	23.7 ± 3.07	23.1 ± 3.00	<0.01	24.9 ± 4.13	24.75 ± 4.10	0.2
腹囲	86.5 ± 10.12	83.8 ± 10.06	<0.01	87.5 ± 11.09	87.2 ± 11.45	0.47
体脂肪率	23.6 ± 5.11	21.5 ± 4.98	<0.01	23.8 ± 6.03	24.1 ± 5.74	0.68
右上腕SBP	138 ± 12.97	130 ± 12.86	<0.01	139 ± 13.90	135 ± 13.01	0.05
右上腕DBP	87 ± 9.70	82 ± 11.26	<0.01	88 ± 9.62	86 ± 11.36	0.07
右baPWV	1526 ± 129.79	1466 ± 124.24	<0.01	1506 ± 135.93	1481 ± 164.07	0.22
左baPWV	1503 ± 111.81	1455 ± 125.57	0.03	1496 ± 134.42	1465 ± 157.00	0.09
総baPWV	1538 ± 125.72	1477 ± 127.72	0.01	1525 ± 140.50	1492 ± 165.60	0.11
T.Chol	209 ± 35.66	199 ± 33.78	0.04	214 ± 30.72	213 ± 32.13	0.68
LDL-C	124 ± 31.14	114 ± 27.81	0.01	127 ± 25.69	128 ± 31.46	0.92
HDL-C	62 ± 19.23	64.70 ± 17.70	0.16	57 ± 16.85	62 ± 21.94	0.12
TG	144 ± 97.88	135 ± 95.63	0.55	160 ± 103.83	145 ± 91.97	0.12
FBS	101 ± 14.39	96 ± 11.87	0.02	98 ± 10.80	97 ± 10.47	0.43
インスリン	5.5 ± 3.46	4.0 ± 1.79	0.07	5.0 ± 3.67	5.3 ± 2.56	0.73
HbA1c	5.1 ± 0.37	4.9 ± 0.35	<0.01	5.0 ± 0.42	4.9 ± 0.34	<0.01
HOMA-R	1.42 ± 1.01	0.94 ± 0.42	0.04	1.23 ± 0.92	1.28 ± 0.71	0.76

BMI=body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, baPWV=brachial ankle pulse wave velocity, T.chol=total cholesterol, LDL-C=low density lipoprotein cholesterol, HDL-C=high density lipoprotein cholesterol, TG=tryglycelide, FBS=fasting blood sugar, HbA1c=hemoglobin A1c, HOMA-R=insulin resistance by homeostasis model assessment

表4 -786C allele non-carrierと-786C allele carrierの介入期間前の各種指標の比較

	786C allele non-carrier (n=17)	786C allele carrier (n=6)	p value
身長	168.4 ± 8.95	167.1 ± 8.97	0.78
男：女	14：3	5：1	0.96
喫煙	喫煙なし：喫煙あり：禁煙=8：4：5	喫煙なし：喫煙あり：禁煙=1：4：1	0.16
飲酒	毎日飲酒：時々飲酒：飲まない=8：7：2	毎日飲酒：時々飲酒：飲まない=3：2：1	0.92
BMI	23.9 ± 3.03	23.1 ± 3.4	0.6
腹囲	86.8 ± 10.31	85.7 ± 10.46	0.82
体脂肪率	24.2 ± 4.98	22.2 ± 5.68	0.44
右上腕SBP	138 ± 13.21	140 ± 13.40	0.79
右上腕DBP	86 ± 10.17	89 ± 8.61	0.51
右baPWV	1512 ± 134.67	1565 ± 116.79	0.41
左baPWV	1496 ± 125.74	1524 ± 60.97	0.61
総baPWV	1528 ± 130.97	1566 ± 115.82	0.54
T. Chol	209 ± 34.48	208 ± 42.32	0.95
LDL-C	125 ± 33.12	121 ± 27.19	0.78
HDL-C	59 ± 18.38	69 ± 21.33	0.28
TG	157 ± 108.18	106 ± 48.81	0.28
FBS	104 ± 15.51	94 ± 8.07	0.18
インスリン	5.7 ± 3.66	4.8 ± 3.00	0.58
HbA1c	5.1 ± 0.40	5.0 ± 0.30	0.52
HOMA	1.53 ± 1.09	1.13 ± 0.77	0.42

BMI=body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, baPWV=brachial ankle pulse wave velocity, T.chol=total cholesterol, LDL-C=low density lipoprotein cholesterol, HDL-C=high density lipoprotein cholesterol, TG=tryglycelide, FBS=fasting blood sugar, HbA1c=hemoglobin A1c, HOMA-R=insulin resistance by homeostasis model assessment

表5 遺伝子型別の介入前後における各種指標の比較

	786C allele non-carrier (n=17)			786C allele carrier (n=6)		
	介入期間前	介入期間後	p value	介入期間前	介入期間後	p value
1日平均歩数	11733 ± 4438.92			15700 ± 6094.27		
BMI	23.9 ± 3.03	23.4 ± 2.99	0.01	23.1 ± 3.4	22.2 ± 3.14	0.17
腹囲	86.8 ± 10.31	84.1 ± 10.20	<0.01	85.7 ± 10.46	83.0 ± 10.54	0.18
体脂肪率	24.2 ± 4.98	22.3 ± 5.09	0.01	22.2 ± 5.68	19.3 ± 4.29	0.12
右上腕SBP	138 ± 13.21	129 ± 14.31	0.01	140 ± 13.40	132 ± 8.10	0.07
右上腕DBP	86 ± 10.17	81 ± 12.16	0.02	89 ± 8.61	85 ± 8.42	0.1
baPWV	1528 ± 130.97	1458 ± 134.10	0.02	1566 ± 115.82	1530 ± 98.14	0.36
T. Chol	209 ± 34.48	198 ± 34.32	0.06	208 ± 42.32	201 ± 35.22	0.44
LDL-C	125 ± 33.12	115 ± 27.87	0.04	121 ± 27.19	114 ± 30.27	0.23
HDL-C	59 ± 18.38	63 ± 17.60	0.04	69 ± 21.33	71 ± 18.05	0.83
TG	157 ± 108.18	142 ± 102.72	0.42	106 ± 48.81	115 ± 76.45	0.68
FBS	104 ± 15.51	98 ± 11.71	0.06	94 ± 8.07	89 ± 10.19	0.13
インスリン	5.7 ± 3.66	4.2 ± 1.91	0.12	4.8 ± 3.00	3.5 ± 1.44	0.39
HbA1c	5.1 ± 0.40	4.9 ± 0.39	<0.01	5.0 ± 0.30	4.8 ± 0.25	0.12
HOMA	1.53 ± 1.09	1.00 ± 0.45	0.08	1.13 ± 0.77	0.76 ± 0.27	0.33

BMI=body mass index, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, baPWV=brachial ankle pulse wave velocity, T.chol=total cholesterol, LDL-C=low density lipoprotein cholesterol, HDL-C=high density lipoprotein cholesterol, TG=tryglycelide, FBS=fasting blood sugar, HbA1c=hemoglobin A1c, HOMA-R=insulin resistance by homeostasis model assessment

考 察

eNOS遺伝子多型のひとつであるeNOS (T-786C) 遺伝子多型で、-786C allele non- carrierと-786C allele carrierの運動を中心とした介入効果の差を検討するために、某事業所従事者54人を対象に介入研究をおこなった。

介入群23名におけるT-786C遺伝子多型の遺伝子型頻度とallele頻度は、日本人^{6,11)}や漢民族¹²⁾とは似通っていた。一方、白人における遺伝子型頻度と比較すると、白人よりもT alleleホモ接合体の頻度は高く、T/Cヘテロ接合体とC alleleホモ接合体の頻度は低かった^{13,14)}。

本研究では、運動を中心とした介入をおこなった。平成16年国民健康・栄養調査報告によると、現在日本人の1日平均歩数は20代～50代で7,500歩前後である。また、これまで特に運動をしておらず運動を開始する人の場合、低強度の運動（心拍数上昇が30%程度まで）を、1週間に1,000kcalおこなうことで健康効果が得られる¹⁵⁾。そこで、本介入研究では、1日150kcalのウォーキング（約2,500歩、20分）をおこなってもらうために、1日10,000歩を目標としてウォーキングを勧めた。また、運動推奨と合わせて食事への注意喚起、禁煙指導、アルコール節制をおこなった。その結果、介入群において、体格指標（BMI、腹囲、体脂肪率）、血圧（SBP、DBP）、動脈硬化指標（baPWV）、脂質検査（T. Chol、LDL-C、HDL-C）、血糖検査（FBS）で改善が認められた。Moderate exerciseには過体重、高血圧、心疾患、糖尿病発症のリスクを減らす効果があり¹⁵⁾、本研究でおこなった介入も上記にあげた指標を改善するのに十分効果的であった。

eNOS (T-786C) 遺伝子多型の-786C allele non- carrierでは介入によるbaPWV改善効果はみられたものの、-786C allele carrierでは介入によるbaPWVの改善効果はみられなかった。これまでの研究で、身体活動により、血管内皮細胞にかかるshear stressが増加し、NO産生量が増すことが報告されている¹⁶⁾。このことから、-786C allele carrierでは、eNOS遺伝子の転写活性が低下しているため、身体活動によりshear stressが増加しても、NO産生量が増えず、血管拡張を反映するbaPWVに改善効果がみられなかった結果になったと推測される。

また、動脈硬化指標であるbaPWV以外の体格指標、脂質指標、血糖指標についても、-786C allele non- carrierでは介入による改善がみられたが、-786C allele carrierでは介入による改善がみられず、改善効果に差が認められた。Ohtoshiら¹¹⁾は、eNOS (T-786C) 遺伝子多型による血管拡張障害がインスリン依存型グルコース取り込みの障害と関連していると報告している。eNOS (T-786C) 遺伝子多型とインスリン抵抗性との関連から、-786C allele carrierでは体格指標、脂質指標、血糖指標についても、介入による改善がみられなかった可能性が考えられた。

結 語

eNOS (T-786C) 遺伝子多型に注目し、-786C allele non- carrierと-786C allele carrierにおいて、運動を中心とした介入による動脈硬化改善効果の差を検討した。その結果、-786C allele carrierでは、運動を中心とした介入による動脈硬化改善効果は低かった。これらの結果は、eNOS (T-786C) 遺伝子多型を考慮した介入プログラムの必要性と、-786C allele carrierに対する予防指導の重要性を示唆

していると思われる。

参 考 文 献

- 1) 江頭健輔. 内皮細胞由来一酸化窒素の産生抑制による血管壁の炎症性増殖性病変の誘導とその機序. 実験医学1998; 16: 718-724.
- 2) Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature1988; 333: 664-666
- 3) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev1991; 43: 109-142
- 4) 森崎信尋, 山田信博, 佐藤靖史, 横出正之. 最新・分子動脈硬化学, p233-240, メディカルレビュー社, 東京, 2000.
- 5) 安藤譲二. ずり応力と内皮細胞の遺伝子発現調節. 細胞工学1999; 18: 182-187.
- 6) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, Motoyama T, Saito Y, Ogawa Y, Miyamoto Y, Nakao K. T⁻⁷⁸⁶→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. Circulation1999; 99: 2864-2870.
- 7) Song J, Yoon Y, Park KU, Park J, Hong YJ, Hong SH, Kim JQ. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentrations, and enzyme activity in cultured human endothelial cells. Clin Chem2003; 49: 847-852.
- 8) Wang J, Dudley D, Wang XL. Haplotype-specific effects on endothelial NO synthase promoter efficiency: modifiable by cigarette smoking. Arterioscler Thromb Vasc Biol2002; 22: e1-e4.
- 9) Rossi GP, Cesari M, Zanchetta M, Colonna S, Maiolino G, Pedon L, Cavallin M, Maiolino P, Pesina AC. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study. J Am Coll Cardiol2003; 41: 930-937.
- 10) 小澤利男, 増田善昭. 脈波速度. 第1版, p33-34, メジカルビュー社, 東京, 2002.
- 11) Ohtoshi K, Yamasaki Y, Gorogawa S, Hayaishi-Okano R, Node K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Hori M. Association of -786T-C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene with insulin resistance. Diabetologia 2002; 45: 1594-1601.
- 12) Zhao Q, Su SY, Chen SF, Li B, Gu DF. Association study of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with essential hypertension in northern Han Chinese. Chin Med J 2006; 119: 1065-1071.
- 13) Nagasaki S, Metzger IF, Souza-Costa DC, Marroni AS, Uzuelli JA, Tanus-Santos JE. eNOS genotype is without effect on circulating nitrite/nitrate level in healthy male population. Thromb Res 2005; 115: 375-379.

- 14) Hyndman ME, Parsons HG, Verma S, PJ, Edworthy S, Jones C, Lonn E, Carbonneau F, Anderson TJ. The T-786→C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 919-922.
- 15) Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 326-340.
- 16) Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349-353.

鳥取県における手掌多汗症の疫学と治療効果の調査 第2報 ～術後のアンケート解析から～

鳥取大学医学部附属病院胸部外科 中 村 廣 繁
谷 口 雄 司
三 和 健
足 立 洋 心
藤 岡 真 治

はじめに

手掌多汗症は手掌の過剰発汗をきたす原因不明の疾患で、近年のストレス社会を背景に増加傾向にある。学童期からの発症が多く精神的苦痛が大きいため、何年も悩みを抱えると内向的性格となる人もいる。われわれは本疾患に対して3mmの細径内視鏡を用いた胸部交感神経遮断術（Endoscopic thoracic sympathectomy: 以下ETS）を積極的に行ってきたが、今回、鳥取県における手掌多汗症の実態を把握する目的で、当院で手術を施行した手掌多汗症患者の治療効果をアンケート解析により検討した。

対象と方法

1998年8月から2007年12月までに鳥取大学医学部附属病院においてETSを施行した手掌多汗症患者50例に対して郵送法による回答形式でアンケート調査を行った。手術は全身麻酔で3mmの細径スコープを用いて胸腔鏡下に第2，第3胸部交感神経節の遮断術が行なわれた。アンケートの内容は現在の発汗状態，代償性発汗，日常生活の様子，手掌多汗症手術への不安，術後の患者満足度について調査した。回答は35例（75%）から得た。回答者の年齢は平均27歳（12-62歳），性別は男性13例，女性22例，手術後の経過期間は平均33ヶ月（1-114ヶ月）であった。

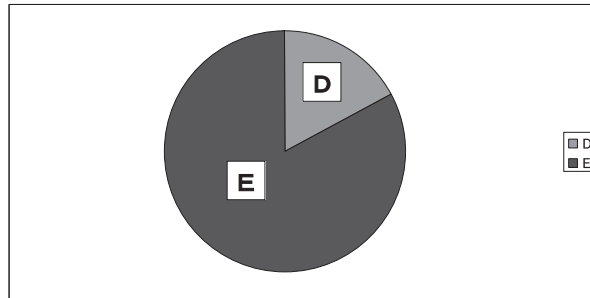
結 果

1. 現在の発汗状態について

手掌発汗の量については完全に止まった患者29例（82.9%），少し出る患者6例（17.1%）と全例で良好な手術効果を認めた（図1）。顔面・頸部の発汗についても25例（71.4%）で減少したが，腋窩と足の裏の発汗は変化なしの患者がそれぞれ12例（34.3%），17例（48.6%）と最多であった。

図1 現在の発汗状態について

- 手のひらの汗の量をお教えてください
- A 増加した：0
 B やや増加した：0
 C 変わらない：0
 D 少し出る：6
 E **完全にとまった：29**

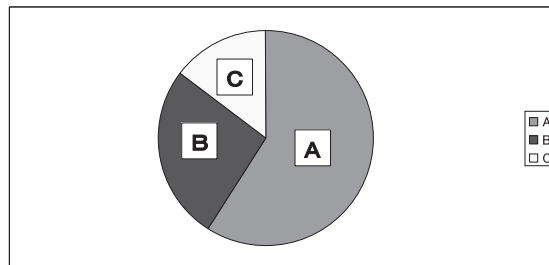


2. 代償性発汗について

代償性発汗は34例（97.1%）に生じ、予想以上で気になるとい患者が29例（82.9%）と多かった（図2）。具体的な発汗部位は背部，腹部，大腿部，臀部で，運動後および夏に多いという回答が圧倒的に多かった。何か工夫はしていますか？という質問については，服，下着をこまめに取り替える，タオルを下着の間に入れる，透けやすいTシャツは着ない，清涼スプレーをする，腰にタオルをまく，汗をかかないように気を使っている，こまめに汗をふく，保冷剤を体にあて冷やす，などという回答があった。

図2 代償性発汗について

- その他に体の汗の増えたところ（代償性発汗）はありますか？
 （ある：34 なし：1）
- あると答えられた方へ
- ・その汗（代償性発汗）は予想とくらべてどうですか？
- A **予想よりとても多い：20**
 B 予想より少し多い：9
 C 予想どおり：5
 D 予想より少し少ない：0
 E 予想よりずっと少ない：0

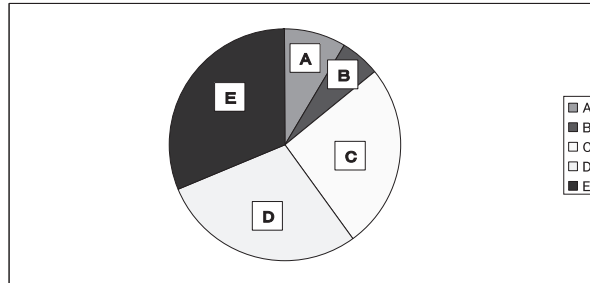


3. 現在の日常生活について

日常生活の不自由さについては手術前後で大きな変化はないと回答した患者が多かったが，心理的にはむしろ積極的になった患者が21例（60%）と最多であった（図3）。創部については痛みもなく，気にならないという患者が圧倒的大多数であった。

図3 日常の生活について

- 手術前後で心理的気持ちに変化はありますか？
- A 消極的になった：3
 - B 少し消極的になった：2
 - C 変わらない：9
 - D 少し積極的になった：10
 - E 積極的になった：11**

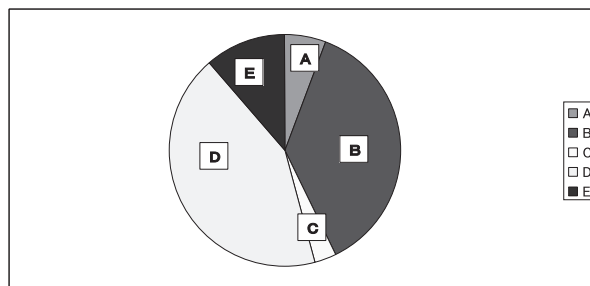


4. 多汗症手術について

手術にはあまり不安を感じなかったという患者が19例（54.3%）と多かったが、15例（42.9%）は何らかの不安を感じていた（図4）。代償性発汗以外の副作用については11例（31.4%）があると回答し、dry hand, 手の冷感や感覚鈍麻などであったが、不定愁訴的なものが多かった。

図4 多汗症の手術について

- 手術についての不安はありましたか？
- A とても不安だった：2
 - B 少し不安だった：13
 - C どちらとも言えない：1
 - D あまり不安はなかった：15**
 - E 全然不安はなかった：4

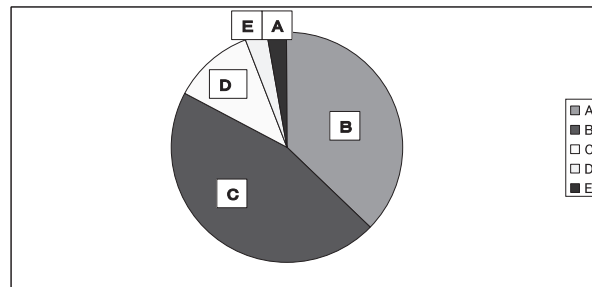


5. 術後の満足度について

手術満足度を100点満点で評価すると平均79.4点（10-100点）であった。手掌多汗症の患者に本手術方法を知らせたいかどうか？という質問に対しては手術を是非勧めたいという患者13例、手術のことを話したいという患者16例という結果で、両者を併せると29例（82.9%）となり、多くの患者が手術治療について、何らかの情報を提供したいと考えていることが明らかになった（図5）。

図5 手掌多汗症の手術に対する総合評価について

- 手術を受けた満足度を100点満点で選んでください
平均79.4点 (10-100点)
- あなたと同程度の手掌発汗の方からもし相談を受けたら、この手術についてどのようにお話になりますか？
 - A 手術を是非勧めたい：13
 - B 手術のことを話したい：16**
 - C どちらとも言えない：4
 - D 手術のことはあまり話したくない：1
 - E 手術のことは絶対に話さない：1



考 察

胸腔鏡の普及により、手掌多汗症に対するETSは飛躍的に発展した¹⁾。前回の報告で²⁾、自験例の手掌多汗症76例に対する手術成績を解析したところ、年齢は20歳未満が半数以上で、地域分布は鳥取県内のみならず、島根県、兵庫県北部、さらに遠方からも集まっており、広範囲であった。全例が術直後から発汗が停止し、術直後の代償性発汗も軽度であった。しかしながら、ETSを受けた患者の真の満足度を知るには、実際に日常生活へ復帰した後の発汗の程度を調査することが重要である³⁾。本研究では自験例に対する術後のアンケート調査からETSの効果と問題点を解析し、鳥取県における手掌多汗症治療の現状を検討した。

今回の術後平均経過期間は33か月ではあったが、手掌の汗の量については完全に止まった患者82.9%、少し出る患者17.1%と全例で良好な手術効果を認め、変化なしあるいは増加した患者は全くなかった。患者満足度も100点満点中平均79.4点で、同じ手掌多汗症で悩む人に対しても82.9%の患者がETSについて何らの情報を提供したいと考えていた。これらの結果はETSが手掌多汗症の治療として十分に受け入れられているものと考えられる。しかしながら、多汗症に対するETSにおいて最も問題となるのは続発症として生じる代償性発汗である。平川ら⁴⁾はその頻度を多数の文献から7～98.6%と報告したが、これは代償性発汗の定義の相違と考えられ、原則的には大なり小なりほぼ全例に必発であり、背部、胸部、腹部、大腿部になどに生じる。今回のアンケート調査からは代償性発汗は97.1%に生じ、術前の予想以上で気になっているという患者が82.9%と多かった。Libsonら⁵⁾の40例のアンケート解析でも6例(15%)が代償性発汗によりQOLを損ねたため手術を受けたことを後悔したと答えており、患者選択への注意を喚起している。これらは術前の代償性発汗に対する説明の重要性を再認識させられる結果であり、今後の改善点とする必要性を痛切に感じた。一般に精神発汗よりも温熱発汗の多い患者は術式をいかに工夫しても代償性発汗が多いと報告され⁴⁾、いわゆる元来“全

身の大汗かき”と言われる患者には細心の注意が必要であろう。岡林ら⁶⁾は術前説明の要点として10項目の指針をあげており、とりわけ代償性発汗の重要性と本手術の不可逆性をしっかり説明することが大切であるとしている。われわれはアンケート調査の結果から、代償性発汗に対する患者本人の工夫を知ることができ、これを今後の退院時指導に役立てる方針としている。

手掌多汗症は近年のストレス環境に起因して増加傾向で、家族性因子も強い疾患であるが、その手術適応に絶対的なものはなく、基本的には本人の希望に応えるものである⁷⁾。鳥取県においても多汗症患者は潜在的に多数存在していると考えられる²⁾。手掌多汗症の悩みは特に多感な中学生・高校生・大学生にとっては深刻であるが、今回のアンケート解析の結果から今後、手掌多汗症に対するETSの有効性と問題点を十分に踏まえて治療にあたる必要があると考えている。

おわりに

手掌多汗症に対するETS35例の解析では、手掌の汗については全例で良好な手術効果を認め、患者満足度も79.4点で、ETSが手掌多汗症の治療として十分に受け入れられていた。しかしながら、代償性発汗は97.1%に生じ、予想以上で気になっているという患者が82.9%と多かった。このことは術前の代償性発汗に対する説明の重要性を再認識させられる結果であり、今後の対策としなければならない。

参考文献

- 1) Chen HJ, Shih DY, Fung ST. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis. Arch Surg 1994; 129: 630-634.
- 2) 中村廣繁, 谷口雄司, 三和 健, 他. 鳥取県における手掌多汗症の疫学と治療効果の調査. 疾病構造の地域特性調査対策専門委員会報告 第21集 (平成18年度) (鳥取県健康対策協議会編), p18-20, 2007.
- 3) Licht PB, Pilegaard HK. Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. Ann Thorac Surg 2004; 78: 427-31.
- 4) 平川奈緒美, 小川幾代, 十時忠秀. 胸腔鏡下胸部交感神経切離術に伴う合併症の予防と対策. 日鏡外会誌2004; 9: 63-67.
- 5) Libson S, Kirshtein B, Mizrahi S, Lantsberg L. Evaluation of compensatory sweating after bilateral thoracoscopic sympathectomy for palmer hyperhidrosis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2007; 17: 511-513.
- 6) 岡林 寛, 蒔本好史, 今野俊和, 他. 手掌多汗症に対する胸腔鏡下交感神経遮断術. 日呼外会誌 1999; 13: 811-817.
- 7) 大田守雄, 源河圭一郎. 多汗症に対する細径内視鏡下手術. 先端医療シリーズ10・呼吸器疾患 (末舛恵一, 原澤道美, 人見滋樹 編), p285-289, 先端医療技術研究所, 東京, 2001.

疾病構造の地域特性調査対策専門委員会報告（第22集）

平成 20 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 勝 美 印 刷 (株)
