

# 疾病構造の地域特性対策専門委員会報告

第23集（平成20年度）

平成 21 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対策専門委員会

委員長 宮崎博実

平成20年度の「母子保健対策調査研究」と「疾病構造の地域特性に関する調査研究」の6項目について取りまとめました報告書は第23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、中村廣繁准教授による「鳥取県における手掌多汗症の疫学と治療効果の調査」は平成18年度、19年度の2年間をもって終了し、平成20年度より「鳥取県における喫煙と肺がんの関係に関する調査」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、平成14年度より行っていました「肺がんの早期診断に関する調査」は平成20年度で終了することとなりました。鳥取大学医学部統合内科医学分子制御内科学分野 清水英治教授をはじめ教室員の先生方に厚くお礼申し上げます。

平成21年5月

## 目 次

1. 甲状腺疾患母体から生まれた児の問題点…………… 神崎 晋 (1)  
～母体への過剰な抗甲状腺薬投与に起因する新生児一過性甲状腺機能低下症～
2. 鳥取県における透析患者の実態調査と腎移植の推進に関する研究…………… 井藤 久雄 (3)
3. 肺がんの早期診断に関する調査…………… 清水 英治 (5)
4. B型肝細胞癌に対する核酸アナログ投与の有用性…………… 村脇 義和 (9)
5. 職場ですすめる健康づくりに関する研究…………… 岸本 拓治 (15)  
～動脈硬化症予防に関する関連遺伝子多型を考慮した  
職域集団における介入研究～
6. 鳥取県における喫煙と肺がんの関係に関する調査…………… 中村 廣繁 (22)  
～喫煙と“肺年齢”の関係からみた肺がんの特性～

# 甲状腺疾患母体から生まれた児の問題点 ～母体への過剰な抗甲状腺薬投与に起因する 新生児一過性甲状腺機能低下症～

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

横 山 美由紀

長 石 純 一

花 木 啓 一

## はじめに

甲状腺ホルモンは、胎児期の中枢神経発達や骨成熟にとって重要なホルモンである。バセドウ病母体から出生した新生児では、経胎盤的に移行した抗TSH受容体抗体（TRAb）や抗甲状腺薬の作用により、甲状腺機能異常を来す症例が報告されている。今回、抗甲状腺薬（チアマゾール）で治療中のバセドウ病母体から出生し、著明な甲状腺機能低下を呈した症例を経験した。

## 対象と方法

症例は日齢10の女児で、主訴は甲状腺機能の精査。在胎40週4日、体重2,954g、正常経膈分娩で出生した。日齢4に施行された甲状腺マスキング検査で、TSH 470 $\mu$ U/mlと異常高値であったため、甲状腺機能低下症を疑われ、当科紹介となった。家族歴では、母はバセドウ病、母方祖母は橋本病。姉の出生時は特に問題ない。

母体は23歳の時にバセドウ病と診断され、チアマゾール内服中であった。妊娠2か月時に甲状腺機能が悪化したため、チアマゾール15mg/日を20mg/日へ増量された。以降、fT3は3pg/ml前後、fT4は0.35ng/dlと低めでコントロールされていた。妊娠中のTRAbは不明。妊娠中のヨード過剰摂取や胎児造影はない。

入院時現症：日齢10の体重は出生時のそれと同じであった。心拍数は174回と頻脈で、活気は低下、小泉門は大きく開大していた。心音の亢進を認め、診察上、甲状腺機能亢進状態であった。

入院時検査所見：TSHは15.91 $\mu$ U/mlまで低下していた。fT3は7.06pg/ml、fT4は4.27ng/dlと上昇していた。TRAb、TSAAbは陰性で、超音波検査では甲状腺の腫大は認めなかった。大腿骨遠位端に骨核の出現は認めず、胎内での甲状腺ホルモンの不足が示唆された。

経過：日齢4で行ったマスキングでは、TSH470 $\mu$ U/mlと甲状腺機能低下を呈していたが、初診時にはTSHは15.91 $\mu$ U/mlまで低下し、fT3、fT4は逆に上昇傾向を認め、甲状腺機能亢進に傾いていた。入院後直ちに、チアマゾール1.5mg/day内服を開始したところ、甲状腺機能は速やかに改善し、1週間後にチアマゾールを中止。以降、euthyroidを維持している。日齢20頃によりやく活気も出てきて、日齢31で退院した。

## 考 察

母体バセドウ病から生まれた児では、母体に過剰投与された抗甲状腺薬によって、胎児の甲状腺機能も抑制され、知的発達の遅れを来す可能性がある。一方、出生後、母体由来の抗甲状腺薬が途絶えた後に、母体から移行したTRAbによって一過性甲状腺機能亢進症が起こることもある。

先天性甲状腺機能低下症の知能発達を、大腿骨骨核の有無から比較した報告によると、出生時に骨核が出現していない症例は、出現している症例と比較し、知的発達に有意の遅れを認める。今回の症例でも骨核が出現しておらず、将来的に発達遅滞の可能性が示唆される。

バセドウ病合併妊娠の管理の目標は、経胎盤的に移行したTRAbによる亢進症と、不適切な抗甲状腺薬投与による低下症の両者を防ぐことである。具体的な管理法は、母体のTRAbが80%以上あるいはTSAb200%以上の時には、新生児に甲状腺機能亢進症を来す可能性があるため、注意が必要となる。また、抗甲状腺薬投与中の場合、母体のfT4を基準値の上限付近とやや高めに維持すると、胎児の甲状腺機能を正常に維持すること可能となる。そして、出生直後から新生児の甲状腺機能を観察し、適切な治療を行うことが必要である。

## 結 語

バセドウ病合併妊娠においては、妊娠初期から母体の甲状腺機能を良好にコントロールし、児の状態を把握しておくことが重要となります。そして、内科、産科、小児科間での十分な連携が必要と思われる。

# 鳥取県における透析患者の実態調査と腎移植の推進に関する研究

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による透析患者が増加しており、高齢化と長期生存によりその管理が問題となっている。腎不全患者の治療として腎移植の推進が期待されているが、鳥取県では腎移植症例が少ない。そこで、本研究では鳥取県臓器バンクの協力を得て、現状把握と課題の掘り起こしを計る。

### 1. 鳥取県における透析医療

#### 1) 透析医療の現状

平成20年9月1日現在、鳥取県における慢性腎不全による透析患者総数は1,259人で、昨年より44人増加している。この内、102人(8.1%)はCAPDを受けている。全国平均3.4%に比較して、明らかに比率が高い。人工腎臓装置台数は437台であり、昨年より14台増加している。平成2年に比較すると患者数(562人)、人工腎臓装置台数(214台)とも、ほぼ倍増している。

そこで、20年9月に透析を実施している25施設へアンケートを調査を行った。東部、中部、西部とも医療スタッフ(医師、看護師、臨床工学士)の不足が徐々に顕著となっている。このため、夜間透析の実施が困難となっている施設があった。中部・西部では透析患者の高齢化に伴い、業務の多様化に苦慮している施設があった。特に、在宅介護の難しい患者の受け入れ先の不足が指摘された。また、診療報酬削減による影響を懸念する施設が多かった。

#### 2) 高齢透析患者の管理と現状

吉野・三宅ステーションクリニックの透析患者184人を対象とした。

自力通院が出来ない患者55人(29.9%)の内訳はクリニックが送迎する患者が15人、介護タクシー利用が3人、家族送迎が37人であった。また、55人の平均年齢は68.9歳、自力通院可能患者の59.2歳に比較して有意に高かった( $p < 0.001$ )。また、糖尿病患者は前者で23人(41.8%)、後者で23人(17.8%)であった。糖尿病から腎不全に陥った透析患者の病態が深刻であることが裏付けられた。

20年1月から6月までに通院不能となった10人中9人が死亡したが、この内、心筋梗塞(4人)、心不全(2人)、脳内出血(1人)など、7人は心血管系による死亡であった。

合併症予防の目的で病院紹介した延患者数は238人/6ヵ月であり、増加傾向にあった。診療科としては循環器科が最も多かった。透析患者の管理には透析施設・病院・診療所・介護施設の連携強化が必要である。

### 2. 鳥取県臓器バンクの活動

#### 1) 公益法人制度改革に関する検討

中四国(鳥取県を除く8県)および九州地域(8県)の臓器バンクに公益法人制度改革の取り組み

について問い合わせた。

公益法人移行への時期については、佐賀が平成23年7月、山口が23年秋と回答したが、その他は検討中ないし、準備中であった。財団の名称については、変更なしが3県、その他は検討中であった。また、新会計基準の導入に関しては、導入済みが6県、その他は検討中ないし未回答であった。鳥取臓器バンクでの制度移行への準備着手が必要である。

## 2) 腎移植希望登録者へのアンケート調査

献腎移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録している透析患者は平成21年3月現在11,899人である。鳥取県では38人が登録しており、人口比と比較すると少ない(期待値59人)。21年3月にアンケート調査を実施して、登録透析患者の実態や問題点を探った。

アンケート用紙を郵送し、無記名で24人から回答を得た(回収率63.2%)。質問事項は年齢、性別、原病、透析歴、就業状況、医療界や行政への要望など、17項目と自由記載である。以下に要約する。

- ① 原病としては慢性糸球体腎炎が16人(66.7%)と最も多く、多発嚢胞腎4人(16.7%)が続いた。透析歴は15人(62.5%)が11年以上、5人は20年以上であった。献腎登録をした時期は2000年以前が12人で最長28年、01年以降が12人であった。
- ② 毎年更新される献腎登録を躊躇すると回答した者が13人(54.2%)いた。その利用として鳥取県での腎提供が期待できない(6人)、透析に慣れた(5人)、更新手続きが煩雑(4人)などが回答された(複数回答可)。
 

なお、生体腎移植を模索している患者は2人に留まった。
- ③ 鳥取県への要望としては、臓器移植の啓蒙活動の充実、雇用の斡旋、経済的支援が挙げられた。
- ④ 透析施設への要望として、夜間透析の実施、透析時間の延長、腎移植に関する情報提供と助言があった。
- ⑤ 臓器バンクへの要望として、臓器移植の啓蒙活動、移植数の増加、臓器移植法の改正、腎移植に関する情報提供などがあった。
- ⑥ 臓器バンクとして今後取り組む課題として、本県の腎移植認定医3人(井藤、濱副、高橋)と永栄コーディネーターが協力して腎移植に関する電話相談システムを構築する必要がある。

## 研究協力者

鳥取県臓器バンク・コーディネーター	永栄 幸子
三樹会吉野・三宅ステーションクリニック	吉野 保之

## 肺がん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

山 口 耕 介

### はじめに

2004年の厚生労働省の報告では本邦における肺癌死亡数は6万人となり、悪性新生物による死亡の第1位となっている。今後も肺癌死亡数は増加することが予想されているが、肺癌の治療成績は悪く早期診断、早期治療の重要性が言われている。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16年度から平成18年度にかけて鳥取県検診受診者の中から本研究協力者を募り、のべ435名の協力者（血清提供者）を得て、血清中のProGRP、ならびに抗p53抗体を測定した。また平成19年度には喫煙歴や年齢などの情報提供も受けたうえで163名から血清を採取し、ProGRPを測定したが陽性例は認めなかった。

本年度は平成19年度に提供された血清中の抗p53抗体を測定し検討した。さらに平成19年度の協力者を対象に引き続き希望者を募り、平成20年度、新たに採血し抗p53抗体を測定した。また未だ検討されたことのない肺癌腫瘍マーカー候補としてULBP2<sup>1)</sup>の測定系を確立し、平成19年度に採取した検診血での測定を行い、新たな腫瘍マーカーとしての有用性を検討した。

### 対象と方法

#### 1. 対象

平成19年度鳥取県の一般検診受診者の中で文書によるinformed consentの得られた受診者を対象とした。具体的には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説明し、同意の得られた者を対象者とした。その際、性別、年齢、喫煙歴の情報をあわせて提供していただいた。

また平成19年度に血清を提供していただいた検診者を対象に希望者を募り、平成20年度に新たに鳥取大学医学部附属病院内で採血し測定に供した。

#### 2. 方法

平成19年度及び平成20年度に採取した血清を用い、癌抑制遺伝子産物であるp53に対する抗p53抗体をELISA法（ANTI-P53 ELISA II (PharmaCell MBL)）により測定した。

また平成19年度に採取した血清を用いULBP2を測定した。具体的には抗ULBP2モノクローナル抗体を使用しサンドイッチELISA法で測定した。



## 結 果

### 1. 検診受診者の抗p53抗体濃度（昨年度の追加）

平成19年度に検診受診した160例に対し抗p53抗体を測定した。基準値（1.3U/ml）を超えたものは11例（ $10.2 \pm 16.6$ U/ml）（図1）であった。陽性例はすべて男性で、多くは50歳未満の喫煙者であった。（表1）

図1 抗p53抗体

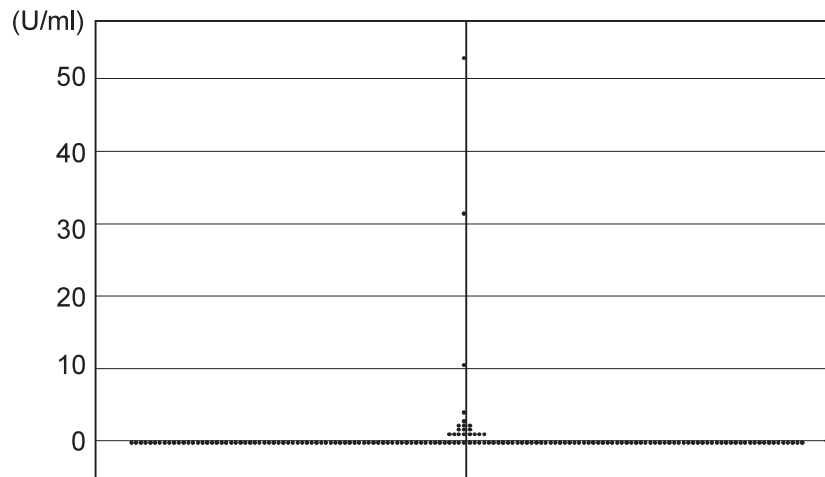


表1 抗p53抗体

	n	陽性	陰性
	160	11	149
性別			
男	123	11	112
女	37	0	37
年齢			
50歳以上	105	9	96
50歳未満	55	2	53
喫煙			
有	100	10	90
無	60	1	59

### 2. 検診受診者の抗p53抗体濃度の経年変化

平成19年に受診した160例のうち12例が平成20年度に再調査を行った。平成19年度に52.7U/mlと高値を示した1例は平成20年度には検出感度（0.69U/ml）以下であったのに対し、平成19年度に軽度上昇を認めた2例はそれぞれ0.71から1.14U/ml、1.07から1.26U/mlとわずかに上昇傾向を示した。その他は何れも検出感度以下であった。

### 3. 検診受診者のULBP2濃度

平成19年度に受診した160例で測定した結果、検出感度は7.8pg/mLで、10例で陽性（ $44.9 \pm 45.5$ pg/ml）（図2）となり、男性喫煙者に多い傾向がみられた（表2）

図2 ULBP2

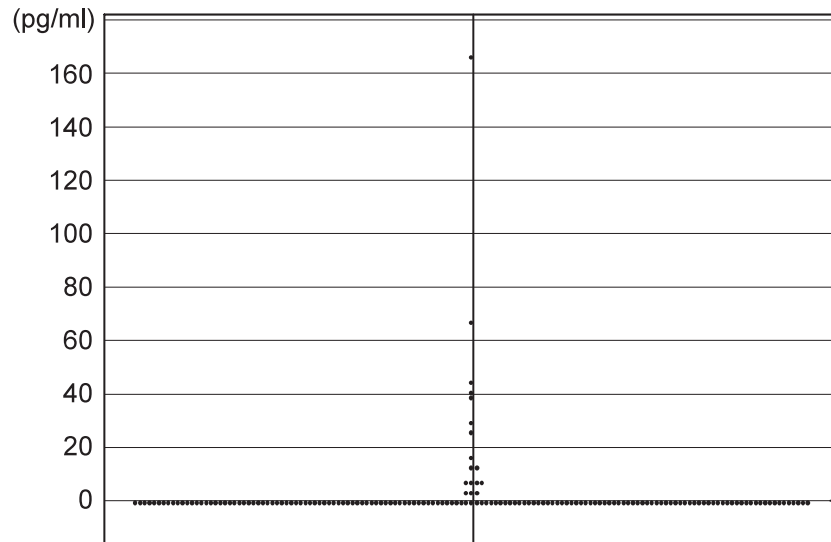


表2 ULBP2

	n	陽性	陰性
	160	10	150
性別			
男	123	6	117
女	37	4	33
年齢			
50歳以上	105	7	98
50歳未満	55	3	52
喫煙			
有	100	7	93
無	60	3	57

### 考 察

平成19年より食道癌、大腸癌、乳癌の腫瘍マーカーとして抗p53抗体は保険適応となった。肺癌に関してはまだ未適応であるが、癌抑制遺伝子p53の点突然変異は小細胞肺癌の80%、非小細胞肺癌の50%で起こし、その機能を失っていることが知られている<sup>2)</sup>。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、肺癌の腫瘍マーカーとしても有用と考えられる。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<sup>3)</sup>。

また、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との報告があり<sup>4)</sup>、このことは抗p53抗体は、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の可能性を示唆している。本年度調査では実際の喫煙状況について検討したが、今回の調査では有意差はみられなかったものの、喫煙者(10.0%)の方が非喫煙者(1.6%)と比べ陽性率が高い結果となった。また、今回2年に渡っての経年調査を行ったが、件数が12例と少なく統計学的な検討はできなかった。ただ、平成19年度に抗p53抗体濃度の軽度上昇を認めた2例が引き続き上昇傾向を示しており、喫煙による肺癌ハイリスク群での経年的測定の有用性は、今後検討すべき課題であると考えられた。

また今回は、平成19年度に採取した血清を用いULBP2を測定した。ULBP2は腫瘍免疫にも関与するNK細胞の表面に存在するNKG2D受容体のリガンドのひとつである。これまでに卵巣癌<sup>5)</sup> 大腸癌細胞株<sup>6)</sup> などでの高発現が報告されており、卵巣癌については予後との関連も言われている。今回、検診健常者で10例(6.3%)の陽性例を認めたが多くは検出感度以下であった。データは示していないが、鳥取大学医学部附属病院で治療中の肺癌患者での陽性率は48%と高く、健常者の結果と比較すると腫瘍マーカーとしての可能性は非常に高いものと考えられた。ただ、免疫機構の特性上、腫瘍細胞以外にも細菌<sup>7)</sup> やウイルス<sup>8)</sup> の感染細胞でNKG2Dリガンドが発現することが知られており、今回の陽性例においても個体背景を十分検討する必要があると考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) Inia Waldhauer et al. Proteolytic Release of Soluble UL16-Binding Protein 2 from Tumor Cells. *Cancer Res* 2006; 66: 2520-2526
- 2) 千酌浩樹他. 病態から見た分子診断. 肺癌. *日本内科学会雑誌* 2003; 92: 77-87.
- 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, et al. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. *Nat Med* 1995; 1: 701-702
- 5) Kui Li et al. Clinical significance of the NKG2D ligands, MICA/B and ULBP2 in ovarian cancer: high expression of ULBP2 is an indicator of poor prognosis *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 641-652
- 6) Daniela P et al. Major histocompatibility complex class I-related chain A and UL16-binding protein expression on tumor cell lines of different histotypes: analysis of tumor susceptibility to NKG2D-dependent natural killer cell cytotoxicity. *Cancer Research* 2002; 62: 6178-6186
- 7) Vankayalapati R et al. Role of NK cell-activating receptors and their ligands in lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium. *J Immunol* 2005; 175: 4611-4617
- 8) Rolle A et al. Effects of human cytomegalovirus infection on ligands for the activating NKG2D receptor of NK cells: up-regulation of UL16-binding protein(ULBP)1 and ULBP2 is counteracted by the viral UL16 protein. *J Immunol* 2003; 171: 902-908

## B型肝炎細胞癌に対する核酸アナログ投与の有用性

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

永 原 天 和

### はじめに

Lamivudine (LAM) をはじめとする核酸アナログ製剤は、B型肝炎ウイルス (HBV) の増殖を阻止し、肝炎を沈静化させ、肝の線維化を抑制し、肝実質機能を改善する<sup>1)</sup>。最近では非代償期のB型肝炎肝硬変に対しても積極的に抗ウイルス療法が試みられ、その病態進行を遅らせ、肝不全への移行や肝発癌を抑制することが示されている<sup>2)</sup>。実際、HBV-DNAレベルが高いと肝硬変への進展や肝細胞癌 (HCC) の発生、さらには再発の危険性が高いとされており<sup>3, 4, 5)</sup>、核酸アナログ製剤投与はHCCの発生を抑制することが報告されている<sup>6, 7)</sup>。一方、核酸アナログ製剤がHCC治療後の再発および生存率を改善するかについては、一定の成績は得られていない。今回、われわれはHCC治療後における核酸アナログ製剤の有用性について、鳥取県内の多施設共同研究にて検討した。

### 対象と方法

2008年7月までに鳥取大学医学部附属病院および関連施設において治療したHCC合併B型慢性肝疾患のうち、HCCに対して有効治療が行え、同時に核酸アナログ製剤の投与を開始した33例と、核酸

表1 核酸アナログ投与群33例と非投与群20例の臨床的背景因子

	投与群 (n=33)	非投与 (n=20)	P
年齢 (歳)	61 ± 7.5	59 ± 10	NS
男 : 女	26 : 7	17 : 3	NS
観察期間 (年)	3.1 ± 1.8	3.1 ± 2.2	NS
CH : LC	8 : 25	5 : 15	NS
Child-Pugh grade A : B : C	22 : 11 : 0	14 : 5 : 1	NS
HBV-DNA量 (logcopies/mL)	5.5 ± 1.4	5.9 ± 1.4	NS
Albumin (g/dL)	3.3 ± 0.4	3.6 ± 0.4	0.043
T.Bilirubin (mg/dL)	1.5 ± 0.7	1.2 ± 0.7	NS
ALT (IU/L)	66 ± 45	61 ± 33	NS
プロトロンビン時間 (%)	65 ± 14	72 ± 10	NS
血小板 (×10 <sup>4</sup> /μL)	9.2 ± 3.2	9.9 ± 3.9	NS
HBe抗原 陽性 : 陰性	9 : 24	7 : 13	NS
HCC Stage (I : II : III : IV)	16 : 15 : 1 : 1	6 : 10 : 4 : 0	NS
主たる治療法			
肝切除 : 局所治療 (手術以外)	7 : 26	9 : 11	NS

mean ± SD

アナログ製剤認可前の症例や患者の希望にて核酸アナログ製剤投与を行わなかった症例20例を非投与群として比較検討を行った。核酸アナログ製剤は当初LAMを使用し、LAM不応例にはAdefovir (ADV) を追加投与した。2006年9月よりEntecavir (ETV) が使用可能となってからは、原則ETVを用いた。両群の背景をみると血清アルブミンが非投与群でやや良好である以外は差を認めなかった(表1)。

## 結 果

### 1) HCC治療後の核酸アナログ製剤による抗ウイルス効果

投与群に用いた核酸アナログ製剤の内訳は、LAM 10例、LAM耐性にADVを追加した例11例、ETV 9例、LAMからETVへの切り替え3例であった。投与期間は平均 $32 \pm 18$ ヶ月であった。LAM耐性であるYMDD変異株は11例(33%)で出現した。変異株出現までの時間は平均 $18 \pm 9$ .3ヶ月であった。このうち6例でいわゆるBreakthrough hepatitisを生じたが、いずれもADVの追加投与により肝炎の沈静化が得られ劇症化による死亡例はなかった。投与開始前にHBe抗原陽性であった9例のうちセロコンバージョンが得られたのは2例(22.2%)で、HBs抗原が陰性化した症例は認めなかった。33例中27例(81%)で投与6ヶ月後までにHBV-DNAが陰性化していた。

### 2) HCC治療後の核酸アナログ製剤による肝予備能の変化

初回HCC治療後の血清アルブミンの変化量の推移をみると(図1)、核酸アナログ製剤投与群では投与開始から3ヶ月目で有意に血清アルブミンが増加し( $p=0.0047$ )、6ヶ月目には更に増加、その後は維持されていた。また24週の時点での両群の変化量は、投与群では平均 $0.3 \pm 0.4$ g/dLの増加であったのに対して、非投与群では $-0.4 \pm 0.7$ g/dLと減少しており、両群間で有意差を認めた( $p=0.045$ )。

次に核酸アナログ製剤投与のHCC治療後の肝予備能に対する影響を検討するため、HCC再発例で初回治療時と再発時におけるChild-Pugh scoreを比較した(図3)。初回治療後に投与群で33例中20例(61%)、非投与群で20例中14例(70%)に再発を認めたが、HCC Stage (I : II : III : IV) は投与群6例 : 10例 : 3例 : 1例に対して非投与群3例 : 4例 : 6例 : 1例であった。HCC再発時の腫瘍因子に両群間で有意差を認めなかったが、投与群で初回治療時と再発時を比較すると有意にChild-Pugh scoreが改善されていた。実際、投与群20例中、再発時Child-Pugh score改善9例、不変9例、悪化2例に対し、非投与群では改善2例、不変5例、悪化7例で、両群で有意差を認めた( $\chi^2=7.55$ ,  $p=0.022$ )。再発時の治療法に関しては、投与群20例のうち13例(65%)で肝切除やRFA等により再び有効治療を行うことができたが、一方、非投与群では14例のうち6例(43%)であった。

### 3) HCC治療後の核酸アナログ製剤投与による生存率改善効果

HCC治療後の核酸アナログ製剤投与が生存率の改善に寄与するか否かを検討するため、投与群と非投与群の累積生存率をKaplan-Meier法により比較すると、HCC治療後の核酸アナログ製剤投与が生存率の改善効果を示す傾向があることが示された( $p=0.067$ 、Logrank検定、図1)。死因を比較すると、投与群では4例全てが癌死であったのに対し、非投与群では8例中4例が肝不全死、他の4例が癌死であった。

#### 4) HCC治療後の核酸アナログ製剤投与による再発への影響

核酸アナログ製剤投与群および非投与群の無再発率を比較すると、両群間に有意差は認められず(図4)、核酸アナログ製剤投与がHCC治療後の再発を抑制する可能性が少ないことが示された。再発に関与する因子について、治療開始時の年齢、HBe抗原、核酸アナログ製剤投与、HBV-DNA量、基礎肝病変、治療法で検討すると、単変量解析では基礎肝病変が肝硬変であることと、初回治療が肝切除以外であることがHCC再発の累積リスクの上昇と関与した。核酸アナログ製剤投与の有無は関連がなかった。さらに多変量解析を行うと、基礎肝病変が肝硬変であることのみが独立したHCC治療後の再発の危険因子であることが示された。

図1 血清アルブミンの変化量の推移

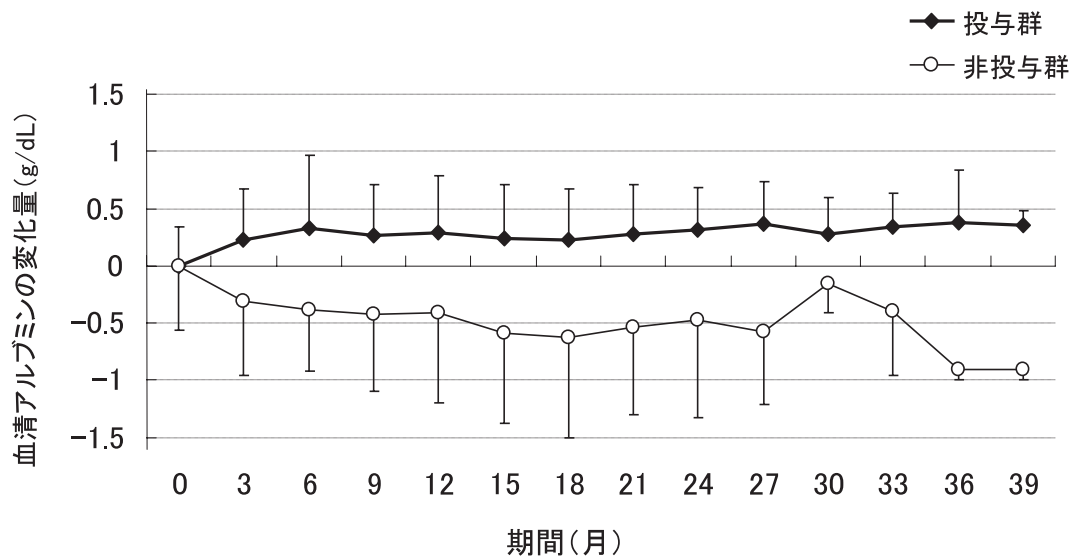


図2 初回治療時と再発治療時のChild-Pugh score の変化

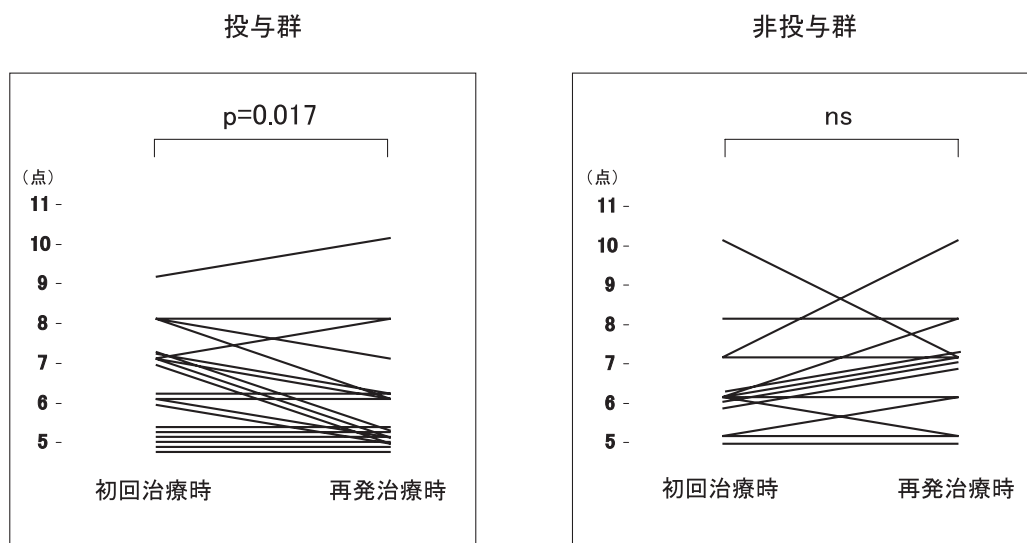


図3 核酸アナログ投与群および非投与群の累積生存率

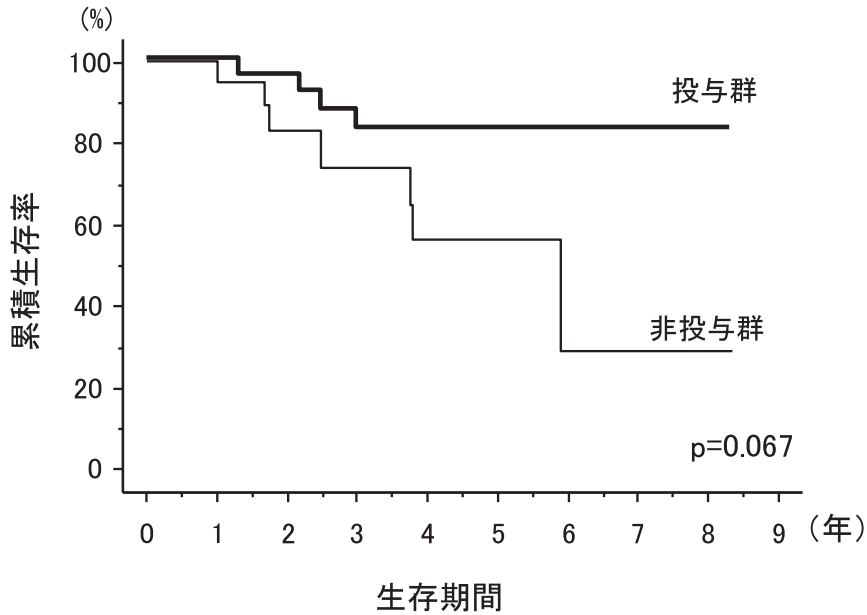
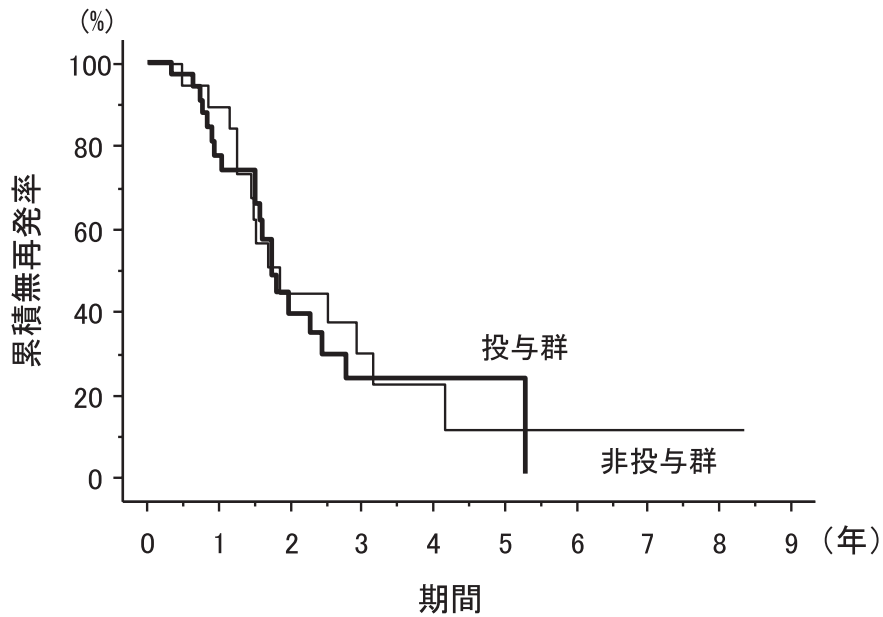


図4 核酸アナログ投与群および非投与群の累積無再発率



### 考 察

核酸アナログ投与による抗ウイルス効果は6ヶ月後のHBV-DNA陰性化が81%と良好でありHCCを合併したB型肝炎患者であっても、B型肝炎慢性化の場合<sup>1) 8)</sup>と抗ウイルス効果は変わらないことが明らかとなった。また、肝予備能への効果も投与群で血清アルブミンが有意に改善し、HCC再発時のPugh scoreも有意に改善しており、これは、核酸アナログ製剤投与により基礎肝病変の進行が抑制され、再発時にも肝予備能が保たれることで、HCC治療の選択肢が拡がり、繰り返し有効な治療が可能となったことを示している。

生存率は有意ではないもの投与群で改善傾向を認めている。しかしHCCの再発抑制効果は見られなかったことより、核酸アナログ製剤投与が基礎肝病変の悪化を防ぎ、肝不全への進行を抑えた結果予後が改善したものと考えられる。

近年、核酸アナログ製剤によるHCC治療後の再発抑制効果について多くの検討がおこなわれている。Hungら<sup>9)</sup>は、72例(LAM投与10例)のB型肝炎細胞癌患者を対象に、肝切除後の再発に關与する因子としてHBV-DNA量が2000 IU/mL (4 logcopies/mL)以上であることが最も重要であると述べ、LAM投与が累積再発率を有意に低下させることを示している。本邦においては、24例(LAM投与14例:非投与10例)のHCC治療切除後の患者を対象としてHCC再発率を比較した検討があり、LAM投与群で有意に再発率が低かった(p=0.0086)と報告されている<sup>10)</sup>。一方、Piaoら<sup>11)</sup>やKuzuyaら<sup>12)</sup>は、肝切除、ラジオ波焼灼術および動脈塞栓術による初回のHCC根治治療の後に核酸アナログ製剤を投与しても、再発率に影響しないと報告しており、核酸アナログ製剤による肝癌再発抑制効果に関しては一定の成績が得られていないのが実状である。われわれの結果は、Piaoら<sup>11)</sup>やKuzuyaら<sup>12)</sup>の報告と同様に、核酸アナログ製剤投与によるHCC再発抑制効果は証明されなかった。今後更に多数例、長期の検討が必要である。

## ま と め

HCCの有効治療後の核酸アナログ製剤投与によるHCC再発率の抑制効果は認められなかったが、核酸アナログ製剤投与による生存期間の延長効果が示された。この理由としては核酸アナログ製剤投与による肝予備能改善効果が挙げられ、再発に対して反復して治療が可能であった。また肝硬変に至ると再発が高率となることが示唆され、より早期に核酸アナログ製剤を投与して肝病変の進行を抑制することが重要と思われた。

## 参 考 文 献

- 1) Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 61-68.
- 2) Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 105-117.
- 3) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006 ; 295 : 65-73.
- 4) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. *Am J Med* 2006 ; 119 : 977-985.
- 5) Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Effect of viral status on recurrence after liver resection for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000 ; 88 : 1016-1024.
- 6) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol*



Res 2005 ; 32 : 173-184.

- 7) Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1521-1531.
- 8) Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999 ; 29 : 889-896.
- 9) Hung IF, Poon RT, Lai CL, et al. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 1663-1673.
- 10) Kubo S, Tanaka H, Takemura S, et al. Effects of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatitis B virus. *Hepatol Res* 2007 ; 37 : 94-100.
- 11) Piao C-Y, Fujioka S-I, Iwasaki Y, Fujio K, Kaneyoshi T, Araki Y, et al. *Acta Med Okayama* 2005 ; 59 : 217-224.
- 12) Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, Toyoda H, Nakano I, Hirooka Y, et al. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22 : 1929-1935.

## 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関連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

### 要 約

$\beta_2$ アドレナリン受容体遺伝子 (Adrenergic receptor beta-2; ADRB2)-Arg16Gly遺伝子多型を考慮した動脈硬化症予防プログラムを確立することを目的に、運動・食事指導などの介入による動脈硬化症リスクファクターの改善がArg16Gly遺伝子型の違いによりどのように異なるのかを検証した。対象は某事業所の従業者で、介入群54名と情報提供群 (弱い介入群) 65名である。調査開始時と終了時の比較による介入群における改善は情報提供群に比べ多くの指標においてみられた。Arg16Gly遺伝子型別にみると、介入群では遺伝子型がGly16キャリアー群もArg/Arg遺伝子型群も介入により各指標において改善が見られた。情報提供群ではGly16キャリアー群にはBody Mass Index (BMI) や上腕足首脈派伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV) において有意に改善が見られたがArg/Arg遺伝子型群はどの項目においても有意な改善は見られなかった。baPWVの調査開始時点と終了時点での変化量を介入群と情報提供群のそれぞれにおいて性・年齢を調整して重回帰分析を行った結果、情報提供群においてのみGly16キャリアーが有意にbaPWVの改善と関連していることが確認された。これらの結果は、運動・食事指導などの介入が遺伝子型に関わらず動脈硬化症リスクファクターに対して十分な改善を示した。しかし、情報提供という弱い介入では有意な改善が見られなかったArg/Arg遺伝子型においては、強力な介入が必要であることを示唆している。

### はじめに

肥満遺伝子とも呼ばれる脂質代謝などに関わる遺伝子は多く研究されており、その中の一つとして $\beta$ アドレナリン受容体遺伝子が挙げられる。 $\beta$ アドレナリン受容体は $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ の3つのサブタイプに分かれ、中でも $\beta_2$ アドレナリン受容体 (Adrenergic receptor beta-2; ADRB2) は主に心臓、気管支平滑筋、脂肪組織、血管平滑筋細胞などに広く分布している。この遺伝子の遺伝子多型の一つとしてArg16Gly (Arginine; Arg, Glycine; Gly) 遺伝子型があり、Gly16変異はダウンレギュレーションの促進により末梢血管拡張作用を阻害する可能性があるという報告がある<sup>1,2)</sup>。他にもADRB2についての先行研究として、Meirhaeghe AらによるとArg16Gly遺伝子多型は肥満において頻度に差があり、Gly16キャリアーはその頻度が高いということ<sup>3)</sup>、Masuo KらによるとGly16キャリアーは体重増加と血圧上昇に関連性があること<sup>4)</sup>、Dallongeville Jらによると男性におけるメタボリックシンドロームと関連性があること<sup>5)</sup>が報告されている。一方、Kato Nらによる報告ではArg16Gly遺伝子多型と高血圧との関連はみられず<sup>6)</sup>、Bengtsson KらによるものでArg16キャリアーと高血圧との関連の報告がなされている<sup>7)</sup>。

以上のようにこの遺伝子において血圧の変化や脂肪分解に関する研究は様々報告があり、動脈硬化症と関連が高いといえる。そこで、動脈硬化のスクリーニングに有効な指標であるとされているbaPWV<sup>8,9)</sup>や、その他の動脈硬化症リスクファクターの食事指導や低強度の有酸素運動による改善が $\beta_2$ アドレナリン受容体遺伝子のArg16Gly遺伝子多型の影響を受けるかどうかを、某事業所職員を対象とした職域介入研究により検証した。

## 対象及び方法

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た後実施された。対象は某事業所の従業者で、2006年9月から始まった動脈硬化症予防を大きな目的とした職域介入研究の参加者である。その中で高血圧・高脂血症・糖尿病治療中の対象者を除外した介入群54名・情報提供群65名が対象者である。年齢は平均47歳で男女比は介入群49：5 情報提供群59：6であった。血圧、baPWV、血液検査項目〔血清総コレステロール、high density lipoprotein (HDL) コレステロール、low density lipoprotein (LDL) コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、インスリン、ヘモグロビンA1c、インスリン抵抗性 (homeostasis model assessment for insulin resistance; HOMA-R)〕の測定を行い、改善すべき指標が見られた従業員を対象者として選出した。選出した参加者を介入群と情報提供群の2つの期間に分け、1グループ3ヶ月間の介入期間と情報提供期間をそれぞれ設定し、各参加グループには情報提供期間の後に介入期間を設け、参加によって全グループが介入による利益を受けられるようにした。情報提供期間の初日にインフォームドコンセントを取り、各個人に面接を行って研究目的や方法、参加による利益・不利益、個人情報保護などその他参加に当たって本人に十分理解を得てもらうべき事項について説明し、参加者には署名による同意を得た。更に食事改善やメタボリックシンドロームに関するパンフレットを配布し、参加者の改善意欲を促した。介入期間においては週に1度、12週間（三ヶ月間）にわたり各項目の測定を行った。この項目は体重、体脂肪率、腹囲、左右の上腕と足首の血圧、baPWVである。また介入期間と情報提供期間の開始時と終了時には血液検査を行った。その他の介入の内容としては、期間中に産業医による保健指導と栄養士における食事指導を行い、生活習慣（喫煙習慣、飲酒習慣、食生活など）の改善を促した。また介入開始時に動脈硬化症に関する学習を目的とした健康教室や開始から約1ヶ月半後には中間健康教室を行い、参加者の各個人の詳細な途中経過の確認と参加者同士のグループでのディスカッションで参加者の意欲向上を図った。介入期間中には介入群の各参加者にライフコーダ万歩計（スズケン）を渡し、1日1万歩を目標とした低強度持久力トレーニング（ウォーキング）を勧め、日々の歩数・消費カロリーなどを測定した。

## 結 果

調査開始時における各指標に関して、介入群と情報提供群で有意な差はみられなかった。調査開始から終了までの各指標が有意に変化したかを介入群と情報提供群で比較したが、介入群ではLDLコレステロールを除く全ての項目において有意な差がみられた。一方、情報提供群では体重、BMI、baPWV、HDLコレステロールでのみ有意な改善がみられた。

調査開始時における介入群及び情報提供群でのADRB2Arg16Gly遺伝子多型別にみた各指標では、介入群のArg/ArgとArg/GlyとGly/Glyの遺伝子型間において年齢とBMIで、また情報提供群のArg/ArgとArg/GlyとGly/Glyの遺伝子型間において年齢と体脂肪率に有意な差が認められたが、他の指標については有意な差が認められなかった。

介入群と情報提供群において調査開始から終了までの各指標が有意に変化したかを遺伝子型別にみた（表1、2）。介入群においてはArg/Gly+Gly/Glyの遺伝子型群で、LDLコレステロールを除く全ての指標において有意な改善傾向がみられ、Arg/Argの遺伝子型群においては、体重、腹囲、体脂肪率、総コレステロール、LDLコレステロール、ヘモグロビンA1cにおいて有意な改善傾向を示した。また情報提供群においてはArg/Gly+Gly/Glyの遺伝子型群で、体重、BMI、baPWV、HDLコレステロールといった指標が優位に改善し、Arg/Argの遺伝子型群においては、いずれの指標についても有意な改善は見られなかった。

介入群および情報提供群の調査開始時から終了時までのbaPWVの変化を従属変数として重回帰分析を行ったところ、情報提供群においてのみGly16キャリアーが有意にbaPWVを改善できるという、遺伝子変異の有無による有意な差が確認された（表3、4）。

表1 介入群における遺伝子型別にみた調査開始時と終了時の各指標

	Arg/Arg (n=10)			Arg/Gly + Gly/Gly (n=44)		
	開始時	終了時	p	開始時	終了時	p
体重 (kg)	65.1 ± 13.1	63.6 ± 12.3	*	71.1 ± 10.1	68.9 ± 9.2	*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.2	22.5 ± 3.0	*	25.0 ± 3.4	24.3 ± 3.0	*
腹囲 (cm)	85.4 ± 10.7	83.0 ± 9.3	*	89.4 ± 8.2	86.4 ± 7.8	*
体脂肪率 (%)	21.8 ± 4.7	19.8 ± 4.7	*	23.4 ± 5.2	22.1 ± 4.8	*
右上腕SBP (mmHg)	134.0 ± 12.4	129.9 ± 15.4		133.4 ± 12.7	130.9 ± 11.7	*
右上腕DBP (mmHg)	86.9 ± 11.5	84.7 ± 12.6		84.3 ± 11.1	81.6 ± 8.7	*
baPWV (cm/s)	1553.7 ± 186.0	1535.7 ± 221.3		1467.4 ± 204.3	1431.1 ± 174.5	*
総コレステロール (mg/dL)	224.8 ± 31.4	210.6 ± 33.6	*	214.3 ± 36.7	204.2 ± 29.8	*
LDLコレステロール (mg/dL)	137.8 ± 18.2	123.7 ± 17.4	*	129.3 ± 34.0	127.7 ± 29.8	
HDLコレステロール (mg/dL)	64.2 ± 18.3	65.8 ± 18.0		56.0 ± 15.6	58.7 ± 16.8	*
中性脂肪 (mg/dL)	141.9 ± 83.9	146.1 ± 126.0		170.5 ± 139.9	133.1 ± 75.2	*
空腹時血糖 (mg/dL)	104.7 ± 16.5	96.3 ± 14.7		97.0 ± 11.5	92.9 ± 9.5	*
インスリン (μU/mL)	5.9 ± 7.0	3.3 ± 0.8		6.4 ± 4.2	5.0 ± 3.0	*
ヘモグロビンA1c (%)	5.1 ± 0.4	5.0 ± 0.3	*	5.0 ± 0.3	4.9 ± 0.3	*
HOMA-R	1.7 ± 2.4	0.8 ± 0.2		1.5 ± 1.0	1.1 ± 0.7	*

\*p<0.05 (開始時vs終了時)

表2 情報提供群における遺伝子型別にみた調査開始時と終了時の各指標

	Arg/Arg (n=12)			Arg/Gly + Gly/Gly (n=53)		
	開始時	終了時	p	開始時	終了時	p
体重 (kg)	69.4 ± 16.8	69.0 ± 16.8		71.2 ± 9.8	70.6 ± 9.8	*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 ± 3.8	23.9 ± 3.8		24.9 ± 3.2	24.6 ± 3.2	*
腹囲 (cm)	89.0 ± 11.4	88.4 ± 11.7		88.1 ± 7.5	87.6 ± 8.1	
体脂肪率 (%)	22.7 ± 5.0	23.4 ± 5.3		23.2 ± 5.2	23.1 ± 4.6	
右上腕SBP (mmHg)	134.3 ± 18.7	135.1 ± 12.8		132.2 ± 12.1	131.9 ± 11.9	
右上腕DBP (mmHg)	85.7 ± 12.1	86.1 ± 11.1		82.6 ± 9.4	83.7 ± 9.8	
baPWV (cm/s)	1469.4 ± 138.3	1505.7 ± 162.8		1454.3 ± 173.4	1417.5 ± 172.8	*
総コレステロール (mg/dL)	215.2 ± 34.1	215.7 ± 36.5		210.8 ± 34.6	206.2 ± 35.3	
LDLコレステロール (mg/dL)	131.8 ± 35.1	126.3 ± 42.4		127.8 ± 27.8	126.3 ± 30.6	
HDLコレステロール (mg/dL)	64.2 ± 18.3	68.7 ± 28.8		54.8 ± 14.3	57.9 ± 15.3	*
中性脂肪 (mg/dL)	138.3 ± 88.2	155.3 ± 104.7		159.2 ± 103.4	145.7 ± 85.4	
空腹時血糖 (mg/dL)	95.6 ± 10.3	96.0 ± 8.8		97.9 ± 10.9	95.6 ± 11.0	
インスリン (μU/mL)	5.2 ± 4.1	5.9 ± 3.3		5.4 ± 2.8	5.0 ± 3.0	
ヘモグロビンA1c (%)	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.3		4.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4	
HOMA-R	1.2 ± 1.0	1.4 ± 0.9		1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.8	

\*p&lt;0.05 (開始時vs終了時)

表3 介入群における調査開始時から終了時までのΔbaPWVに関する重回帰分析

変数	回帰係数	標準誤差	p値
切片	-93.603	145.718	0.524
Gly変異の有無	-8.889	33.365	0.791
年齢	-0.136	2.148	0.950
性別	76.203	42.027	0.076

ステップワイズ選択 (F値 ≥ 2 で投入) により除外された変数

飲酒習慣	0.072	0.615
喫煙習慣	0.049	0.730

多重線型回帰直線の数式

$$\Delta \text{baPWV} = -93.603 - (8.889 \times \text{Gly変異の有無}) - (0.136 \times \text{年齢}) + (76.203 \times \text{性別})$$

baPWV: brachial-ankle pulse w ave velocity

従属変数 = ΔbaPWV, n=54, \*p&lt;0.05, ΔbaPWV = {(調査開始時baPWV) - (調査終了時baPWV)}

表4 情報提供群における調査開始時から終了時までの $\Delta$ baPWVに関する重回帰分析

変数	回帰係数	標準誤差	p値
切片	15.600	131.298	0.906
Gly変異の有無	-64.925	32.297	0.049*
年齢	1.242	2.037	0.544
性別	19.779	41.529	0.636
ステップワイズ選択 (F値 $\geq 2$ で投入) により除外された変数			
飲酒習慣	-0.091		0.490
喫煙習慣	-0.032		0.801
多重線型回帰直線の数式			
$\Delta$ baPWV=15.600 - (64.925 $\times$ Gly変異の有無) + (1.242 $\times$ 年齢) + (19.779 $\times$ 性別)			

baPWV: brachial-ankle pulse w ave velocity

従属変数 =  $\Delta$ baPWV, n=65, \*p<0.05,  $\Delta$ baPWV = {(調査開始時baPWV) - (調査終了時baPWV)}

## 考 察

介入群各指標の変化から、ウォーキングや食事内容の改善等といった介入が遺伝子変異の有無に関わらず、動脈硬化症のリスクファクターに対して十分な改善効果があることが伺える。情報提供群においても各指標を計測し、個別に産業医から研究内容についての説明を受けて資料を受け取り、インフォームドコンセントをすることが、対象者への弱い介入効果となり特徴的な指標においてのみ有意な改善が確認された。しかし、情報提供群において、Arg/Argの遺伝子型群は有意な改善項目が無く、Gly16変異の有無によりその効果に有意な差が確認された。重回帰分析からも調査開始時から終了時までのbaPWVの変化についてGly16キャリアーの群が有意にその値を改善できているということが確認できる。

ここで、過去に行われたADRB2に関する研究データと比較すると、Large VらによるGly16キャリアーは脂肪細胞におけるカテコールアミンによる脂肪分解に対する感受性を増強するという報告<sup>10)</sup>は情報提供群の弱い介入において、Gly16キャリアーの群のみが有意なBMIの改善が確認された点と同様の結果であり、脂肪分解においてArg/Arg遺伝子型群に比べ感受性が高いと推測ができる。また、本研究においては、変異の有無に関わらず、動脈硬化症のリスクファクターに対して介入効果が確認されたが、この結果はSakane NらのArg/Arg遺伝子型群はGly16キャリアーの群より減量療法による体重減少効果が小さいという報告<sup>11)</sup>とは異なる結果であり、強い介入により遺伝子多型による差は確認できなくなっている。その理由としては、対象とする参加者の積極性や実行度に個人差が生じてしまうので本研究による運動効果や食事指導の効果を先行研究の結果と簡単に比較することができないということが考えられる。

baPWVは大動脈PWVと強い相関を示す簡便な測定方法であり、動脈硬化のスクリーニングに有効な指標であるとされており<sup>8,9)</sup>、情報提供群でのみ確認されたGly16変異がbaPWVの改善に有意に働

くということは臨床的にも興味深い結果である。そして更に、情報提供群としての期間を終えた後に介入群として介入を受けることにより、変異の有無に関わらず、動脈硬化症のリスクファクターに対して十分な改善効果が発揮されることが確認できる。

本研究の限界性についてはArg/Arg遺伝子型群が介入群で10名、情報提供群で12名と少なく人数が少ない点が挙げられる。今後、引き続き本研究を継続し、対象者を増やして解析する必要がある。

以上のことから動脈硬化症の予防のためには、Arg/Argの遺伝子型群に当てはまる人はArg/Gly + Gly/Glyの遺伝子型群に当てはまる人に比べ、各指標を改善しにくい体質であり、徹底した指導介入を必要とするということを示している。

### 参 考 文 献

- 1) Liggett SB. Molecular and genetic basis of beta2-adrenergic receptor function. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Aug; 104 (2 Pt 2): 42-46.
- 2) Kotanko P, Binder A, Tasker J, DeFreitas P, Kamdar S, Clark AJ, Skrabal F, Caulfield M. Essential hypertension in African Caribbeans associates with a variant of the  $\beta_2$ -adrenoceptor. *Hypertension* 1997 Oct; 30 (4): 773-776.
- 3) Meirhaeghe A, Luan J, Selberg-Franks P, Hennings S, Mitchell J, Halsall D, O'Rahilly S, Wareham NJ. The effect of the Gly16Arg polymorphism of the beta(2) -adrenergic receptor gene on plasma free fatty acid levels is modulated by physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Dec; 86 (12): 5881-5887.
- 4) Masuo K, Katsuya T, Kawaguchi H, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic activation. *Am J Hypertens* 2006 Oct; 19 (10): 1084-1091.
- 5) Dallongeville J, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P, Meirhaeghe A. The Gly16-->Arg16 and Gln27-->Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Oct; 88 (10): 4862-4866.
- 6) Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Sato T, Yamori Y, Yazaki Y. Association analysis of beta (2)-adrenergic receptor polymorphisms with hypertension in Japanese. *Hypertension* 2001 Feb; 37 (2): 286-292.
- 7) Bengtsson K, Orho-Melander M, Melander O, Lindblad U, Ranstam J, Råstam L, Groop L. Beta (2)-adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension* 2001 May; 37 (5): 1303-1308.
- 8) 小路 裕. 脈波速度 (PWV). *臨床検査*2004; 48: 1437-1446.
- 9) 井 俊樹, 桃井篤子, 安田忠司, 吉鷹寿美江. 脈波伝播速度 (baPWV) 測定値解釈の注意点について. *健康医学*2004; 19: 46-49.
- 10) Large V, Hellström L, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, Arner P. Human

beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest* 1997 Dec 15; 100 (12): 3005-3013.

- 11) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kogure A, Kondo M. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 1999 Jun 5; 353 (9168): 1976.



## 鳥取県における喫煙と肺がんの関係に関する調査 ～喫煙と“肺年齢”の関係からみた肺がんの特性～

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

### はじめに

喫煙が肺がん発生の最も大きな危険因子であることは明らかである。しかも、喫煙が原因による肺がんは遺伝子変異が多く、その悪性度も高いことが知られている。また喫煙者は肺気腫、間質性肺炎といった肺疾患を合併しやすく低肺機能患者が多い。従って、喫煙による肺がんは予後不良と言われる。近年、日本呼吸器学会は肺機能から簡便に予測できる“肺年齢”という概念を提唱した<sup>1)</sup>。本研究では喫煙と“肺年齢”の関係を解析して、喫煙による肺がんの特性を検討した。

### 対象と方法

2004年1月から2008年12月までに鳥取大学医学部附属病院にて手術を施行した非小細胞肺がん308例（男性183例、女性125例）を対象とした（表1）。術前全例に呼吸機能検査が施行してあった。喫煙者は180例、非喫煙者は128例、平均喫煙指数は29.6 pack x yearであった。肺がんの病理病期分類はIA期170例、IB期70例、IIA期6例、IIB期32例、IIIA期24例、IIIB期6例であった。組織型は腺がん233例、扁平上皮がん63例、大細胞がん7例、その他5例であった。肺年齢の計算式は日本呼吸器学会の提唱に従い、男性は肺年齢(歳) =  $(0.036 \times \text{身長(cm)} - 1.178 - \text{FEV1.0(L)}) / 0.028$ 、女性は肺年齢(歳) =  $(0.022 \times \text{身長(cm)} - 0.005 - \text{FEV1.0(L)}) / 0.022$ として算出した<sup>1)</sup>。実年齢の平均が70.1歳であったのに対して、肺年齢の平均は75.9歳であった。肺年齢と実年齢の差から5群に分類した（表2）。すなわち、A群：実年齢－肺年齢 > 15、B群：15 > 実年齢－肺年齢 > 5、C群：5 > 実年齢－肺年齢 > -5、D群：-5 > 実年齢－肺年齢 > -15、E群：-15 > 実年齢－肺年齢と分類し、5群間での喫煙状況、肺がんの特性、手術方法と手術合併症について比較した。統計解析は $\chi^2$ 検定、Fisherの正確確率検定、Kruskal-Wallis検定を用い、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

表1 対象患者の背景因子

	因子	308例
年齢	実年齢（歳）（平均±標準偏差） 肺年齢（歳）（平均±標準偏差）	70.1±10.1（26-89） 75.9±21.7（20-142）
性差	男性／女性	183/125
喫煙歴	喫煙／非喫煙	180/128
喫煙指数	pack×year（平均±標準偏差）	29.6±34.2（0-165）
病理病期	I A/ I B/ II A/ II B/ III A/ III B	170/70/6/32/24/6
組織型	腺癌／扁平上皮癌／大細胞癌／他	233/63/7/5
分化度	高分化／中分化／低分化／他	76/185/37/10
手術術式	全摘／葉切／区切／部切	1/224/26/57
手術アプローチ法	開胸手術／胸腔鏡手術	81/227

表2 実年齢と肺年齢の差による分類

	分類	患者数
A群	実年齢－肺年齢>15	37
B群	5<実年齢－肺年齢≤15	50
C群	－5≤実年齢－肺年齢≤5	73
D群	－15≤実年齢－肺年齢<－5	54
E群	－15>実年齢－肺年齢	94

## 結 果

### 1. 肺年齢と背景因子の関係（表3）

E群では性差の比較で有意に男性が多く、組織型でも扁平上皮がんの割合が多かった。また、喫煙との関係ではA群、B群、C群、D群、E群と肺年齢が実年齢を上回る差が大きくなるほど、喫煙者の割合が有意に高く、E群では78.7%であった（図1）。喫煙指数も同様の傾向を認めE群で最も高値となり、平均50.1 pack x yearであった（図2）。肺がんの病理病期と手術術式の比較では有意な差は認めなかったが、手術アプローチ法の比較ではE群で胸腔鏡手術が有意に多く選択されていた。

### 2. 肺年齢と肺がん手術後の呼吸器合併症発生率との関係（図3）

呼吸器合併症全体の発生率は308例中35例（11.3%）であったが、E群では他群と比較して有意に多くの合併症を認めた。E群の呼吸器合併症の発生率は94例中19例（20.2%）で、合併症の種類では遷延性エアリークが最も多く、その他として、膿胸、ARDS/間質性肺炎の一過性増悪、無気肺、気管支断端瘻、皮下気腫などを認めた。

表3 肺年齢と背景因子の関係

	A群 n=37	B群 n=50	C群 n=73	D群 n=54	E群 n=94	(%) <i>p</i>
性差						
男性	8(21.6)	17(34.0)	42(57.5)	39(72.2)	77(81.9)	<i>p</i> <0.0001
女性	29(78.4)	33(66.0)	31(42.5)	15(27.8)	17(18.1)	
喫煙状態						
喫煙者	6(16.2)	20(40.0)	44(60.3)	36(66.7)	74(78.7)	<i>p</i> <0.0001
非喫煙者	31(83.8)	30(60.0)	29(39.7)	18(33.3)	20(21.3)	
喫煙指数						
pack×year(平均±標準偏差)	5.2±13.5	14.1±22.0	27.3±30.7	28.0±29.1	50.1±39.2	<i>p</i> <0.0001
病理病期						
I A	27(73.0)	32(64.0)	39(53.4)	24(44.4)	48(51.1)	NS
I B	7(18.9)	8(16.0)	22(30.1)	9(16.7)	24(25.5)	
II A	1( 2.7)	1( 2.0)	1( 1.4)	2( 3.7)	1(1.1)	
II B	2( 5.4)	4( 8.0)	7( 9.6)	9(16.7)	10(10.6)	
III A	0( 0.0)	4( 8.0)	3( 4.1)	7(13.0)	10(10.6)	
III B	0( 0.0)	1( 2.0)	1( 1.4)	3( 5.6)	1( 1.1)	
組織型						
腺癌	34(91.9)	45(90.0)	61(83.6)	38(70.4)	55(58.5)	<i>p</i> =0.0002
扁平上皮癌	1( 2.7)	4( 8.0)	12(16.4)	13(24.1)	33(35.1)	
大細胞癌	2( 5.4)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 1.9)	4( 4.3)	
その他	0( 0.0)	1( 2.0)	0( 0.0)	2( 3.7)	2( 2.1)	
腫瘍分化度						
高分化	15(40.5)	18(36.0)	17(23.3)	10(18.5)	16(17.0)	NS
中分化	17(45.9)	28(56.0)	48(65.8)	33(61.1)	59(62.8)	
低分化	3( 8.1)	3( 6.0)	8(11.0)	8(14.8)	15(16.0)	
その他	2( 5.4)	1( 2.0)	0( 0.0)	3( 5.6)	4( 4.3)	
手術術式						
全摘	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 1.1)	NS
葉切	28(75.7)	39(78.0)	56(76.7)	40(74.1)	61(64.9)	
区切	5(13.5)	4( 8.0)	5( 6.8)	5( 9.3)	7( 7.4)	
部切	4(10.8)	7(14.0)	12(16.4)	9(16.7)	25(26.6)	
手術アプローチ法						
開胸手術	4(10.8)	8(16.0)	18(24.7)	18(33.3)	33(35.1)	<i>p</i> =0.0137
胸腔鏡手術	33(89.2)	42(84.0)	55(75.3)	36(66.7)	61(64.9)	

図1 肺年齢と喫煙者の割合

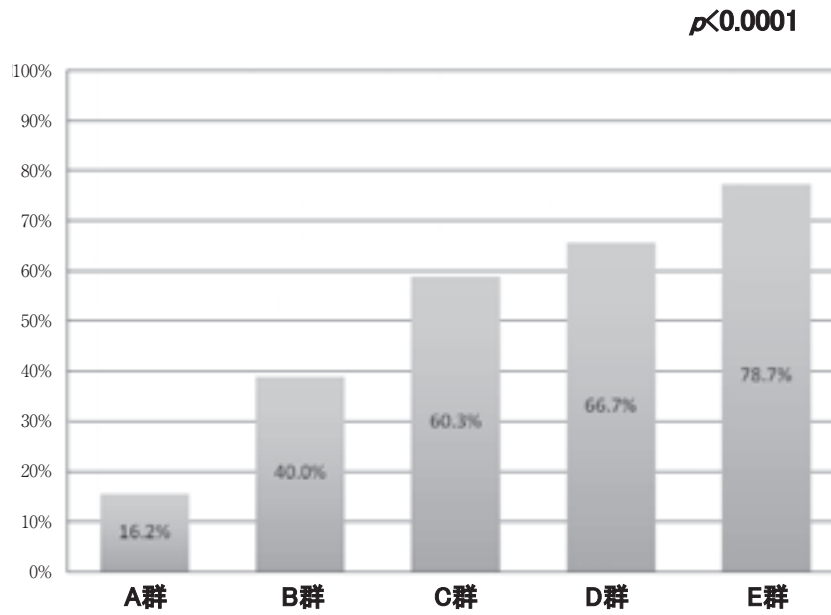


図2 肺年齢と喫煙係数の関係

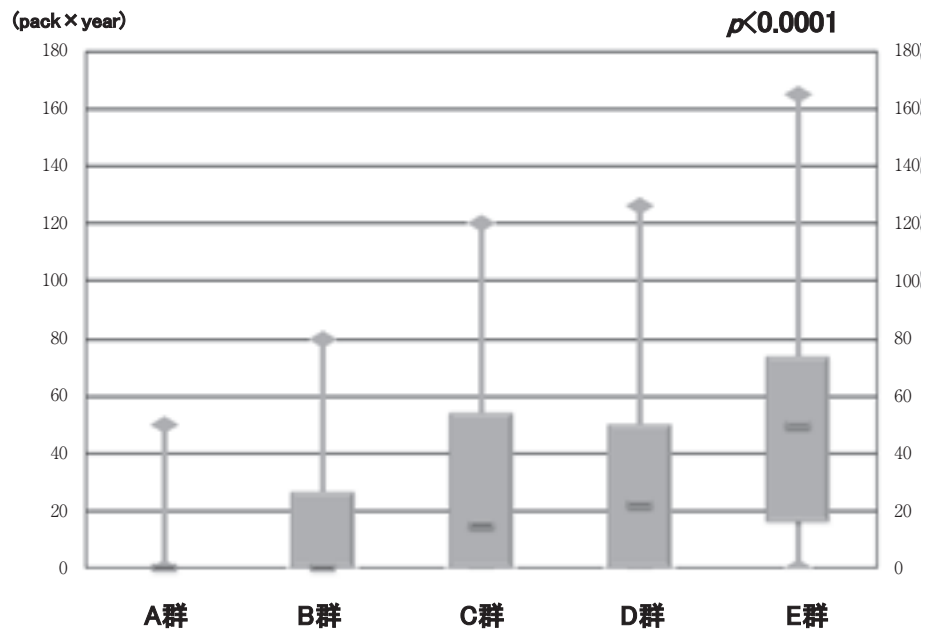
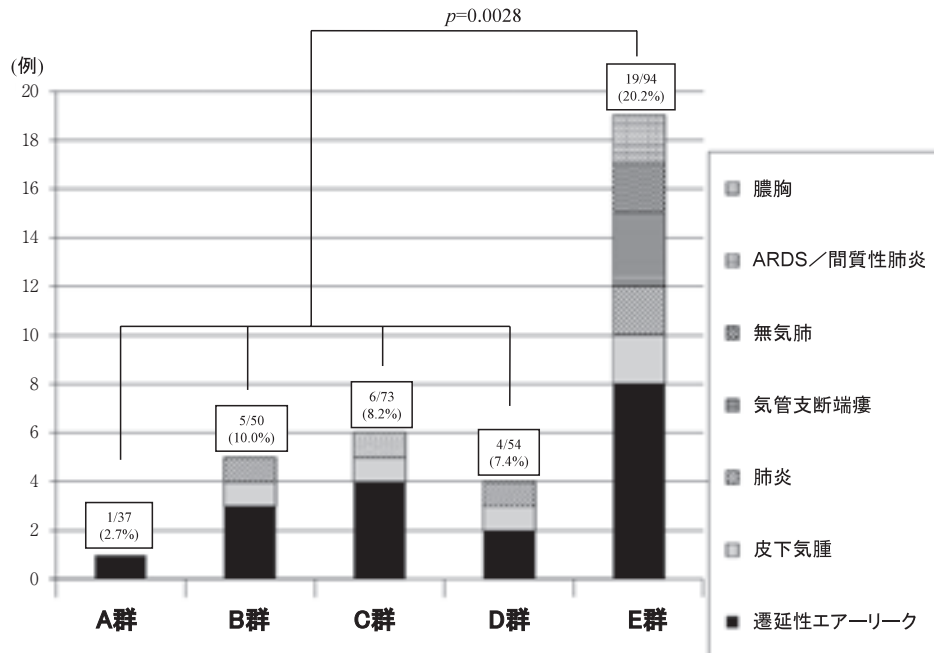


図3 肺年齢と肺癌手術後の呼吸器合併症発生率との関係



## 考 察

現在の鳥取県の喫煙率（平成17年）は男性42.7%で全国第17位、女性4.4%で第44位となっており、男性は高く、女性は低い。一方肺癌の死亡率（平成17年）は対人口10万人あたり58.5人で、全国第5位となっており喫煙率と比較しても死亡率が高い傾向を認める。死亡率には喫煙の影響と発見される肺癌そのものの特性や治療方法が関与していると考えられる。一般には喫煙による肺癌の予後は不良であると言われるが、その要因として肺癌の悪性度が高いこと、呼吸器疾患や循環器疾患など重篤な他疾患の合併率が高いことが知られている<sup>2)</sup>。特に喫煙者に併発しやすい呼吸器疾患である肺気腫などCOPDと間質性肺炎は低肺機能を生じ、治療に難渋する<sup>3,4)</sup>。鳥取県の肺癌の特性がいかなるものか、特に喫煙との関係を解析する目的で今回は“肺年齢”という概念を用いた。

肺年齢は近年日本呼吸器学会から提唱され、肺機能から簡便に予測できる肺の加齢指標である<sup>1)</sup>。通常検査値よりも患者に理解されやすいことが特徴で、実年齢と比較することで、自分自身の肺の健康状態を推定できる。“肺年齢”は喫煙との関係が深く、肺癌特性にも大きな影響を与えると考えられる。実際に自験例の肺癌手術患者を解析すると、肺年齢が実年齢を上回る差が大きいほど、喫煙者の割合が多く喫煙指数も高値であった。男性の扁平上皮癌患者の割合も多くなり、従って、手術後の呼吸器合併症の頻度にも悪影響を及ぼしていた。低肺機能と術後呼吸器合併症の相関関係はこれまで多くの報告があり<sup>5,6)</sup>、この点でも“肺年齢”の肺癌治療における重要性を十分に認識できる結果であったと考えられる。

本研究の結果は医療従事者が日常診療の中で“肺年齢”を意識して呼吸器疾患の診療にあたるのが大切であることはもちろん、わかりやすい“肺年齢”という概念を上手に活用してインフォームド・コンセントに応用すること、市民への啓発活動を進めることも意義深いと考えられる。また一方で、

受動喫煙が肺年齢に与える影響も無視できない。すなわち多くの非喫煙者が実際には受動喫煙の影響を受けて肺年齢の悪化、COPDや肺がん発生の要因となっている可能性もある。“肺年齢”は新しい概念であるが、喫煙との関係は明白であり、QOLの低下に大きな影響を及ぼす<sup>7)</sup>。よってその活用はCOPDに加えて、肺癌の早期発見・早期治療へとつながる可能性も示唆される。今後、喫煙者や受動喫煙者と呼吸機能、肺年齢と肺がん手術予後との関係を解析して、鳥取県における喫煙による肺がんの特性をさらに明らかにしていく予定である。

### お わ り に

喫煙者は肺気腫や間質性肺炎を合併しやすく低肺機能となりやすい。日本呼吸器学会の提唱する“肺年齢”をもとに喫煙による肺がんの特徴を検討すると、肺年齢が実年齢を上回る差が大きいほど男性、喫煙者の割合は多く、喫煙指数も高値であった。肺年齢が高くなると扁平上皮がんの割合も多く、手術アプローチも胸腔鏡手術が多数選択されていたが、術後の呼吸器合併症の発生割合は有意に高値であった。すなわち、この結果は喫煙者では肺年齢が高く、手術リスクも高いことを反映しているものと考えられる。今後さらに、喫煙者と呼吸機能、肺年齢と肺がん手術予後との関係を解析して、喫煙による肺がんの特性を明らかにしていきたいと考えている。

### 参 考 文 献

- 1) Aizawa H, Kudoh S. Proposal for ‘Lung Age’ to Explain Impairment of Pulmonary Function Easily. *Prog. Med* 2007; 27: 2418-2423.
- 2) Nakamura H, Haruki T, Adachi Y, et al. Smoking affects prognosis after lung cancer surgery. *Surg Today* 2008; 38: 227-231.
- 3) Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T, et al. Surgical Treatment for Lung Cancer Patients with Poor Pulmonary Function. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11: 87-92.
- 4) Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 8-13.
- 5) Loran D, Woodside K, Cerfolio R, et al. Predictors of alveolar air leaks. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12: 477-488.
- 6) Bluman LG, Mosca L, Newman N, et al. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998; 113: 883-889.
- 7) Mohan A, Mohan C, Pathak AK et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on respiratory status and quality of life in newly diagnosed patients with lung cancer. *Respirology* 2007; 12: 240-247.

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告（第23集）

平成 21 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)

---

---