

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17集（平成14年度）

平成15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14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17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13年度で終了した1項目に代わり、新しく清水英治教授による「肺癌の早期診断に関する調査」を加えて、5項目の調査研究が行われました。

各調査・研究とも県民の健康生活に供するものを選定し、お願いしているところであるが、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。

また、日頃より御助力を受けている、県医師会事務局の岩垣陽子さんに深謝致します。

平成15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. 在宅医療に関する疫学調査能勢 隆之 (7)
地域救急医療体制の現状
2. 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 (10)
腹部大動脈瘤の手術時期に関する指標の検討
3. アトピー性皮膚炎の疫学、病態、治療三原 基之 (13)
日野郡の小・中学校のアトピー性皮膚炎罹患者の実態調査
4. 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 (16)
5. 肺癌の早期診断に関する調査清水 英治 (19)

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）

鳥取県が市町村の実施する母子保健事業の評価や制度・システム管理を目的に設置している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14年7月25日 >

1. 報告事項

1) 平成13年度母子保健事業の実績について

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、出生数、乳幼児健診受診率、育児学級の開催と参加者数、乳児死亡率、周産期死亡率など。

2) 乳幼児健康診査における育児支援強化事業の取組について

13年度より受診率の高い健診の場を利用して、心理判定員による心理相談、保育士による子供の状態や親子関係の把握及び集団指導を行った。

3) 児童虐待防止への取組について

児童虐待の発見、診断等に重要な役割を果たし、適切な対応のための指針となる「子供SOS対応マニュアル（医療・保健機関編）」を作製・配布した。また、これについての医師講習会を開催する。

2. 協議事項

1) 「健やか親子21」の推進について

母子保健分野を「健康とっとり計画」の一分野として盛り込み、母子保健事業推進検討委員会を開催し今後の重点課題の検討を行う。

2) プレネイタルビジット事業について

平成14年度は倉吉市で実施予定であったが諸事情で中止となった。

3) 平成13年度女性の健康づくり支援事業について

思春期から更年期にいたる女性を対象に、健康教育事業が5回開催された。女性健康支援センター運営事業は、各保健所に同センターを設置し、98件の相談を受けた。不妊専門相談センターには31件の相談があった。

4) 母子保健の状況、子育て等の変化の指標について

1歳6ヶ月、3歳児健康診査のデータを中心に子育てに関する指標の変化を検討する（小枝委員）。

5) 先天性代謝異常等の検査について

検体の遅配、実施要綱と実務が異なり混乱が見られるということから実施要綱の改正を行ったが、それにより現在は問題なく検査が行われている。

6) その他

新生児聴覚検査について、他県の実施状況を踏まえて今後実施を検討していく。

<第2回：平成15年1月30日>

1. 報告事項

1) 総合周産期母子医療センターの設置について

18都道府県で設置されている。鳥取県では現在のところ設置要件を満たす病院がないが、設置要件に近い鳥取大学医学部附属病院を対象に設置に向けて前向きに検討する。

2) 米子保健所 MCG 事情について

適切な関与により児童虐待防止を図るため、親と子の関係を考えるグループ交流（MCG：マザー・アンド・チャイルド グループ）を実施する。

3) 女性の健康づくり支援事業について

不妊専門相談センターの相談状況について

健康教育事業が8回開催された。女性健康支援センター運営事業は42件の相談を受けたが、相談件数の減少が見られる。不妊専門相談センターには62件の相談があり県外からの相談も増えている。

不妊フォーラムの開催について

不妊に関するフォーラムを開催予定であるが、開催にあたっては専門家の意見を聞いてから行うこととした。

2. 協議事項

1) 新生児の聴覚スクリーニング検査について

新生児の聴覚障害を早期に発見し、適切な処置を行う点で重要であり、5都道府県が実施している。課題として、検査体制（機器購入等）及びフォロー体制あるいは相談体制等の整備がある。これらの点について専門的なメンバーで検討委員会を設け検討する。

2) 母子保健の状況、子育て等の変化の指標について（小枝委員）

現在の乳幼児健診のスタイルになって20年経過した。この間における子育て等の指標の変化を検討した。1歳6ヶ月及び3歳健診ともに「育児が楽しくない」と回答した母の子供は「楽しい」と回答した母親の子供に比較して、全ての項目で通過率が低いなどの結果が得られた。この結果は指標に解説を加えてパンフレットとして保健師や母親の活用に供する。

平成10年度作成の「鳥取県乳幼児健康診査マニュアル」を平成15年度に改定する。

調査結果

平成14年度は、1) 遺伝子多型から見た小児単純性肥満の成因：エネルギー消費調節と摂食調節、2) インスリン様成長因子 - (IGF-) 受容体遺伝子 (IGF-IR) の cleavage site (Arg709Gln) に変異を認めた子宮内発育遅延性低身長児について、検討を行い以下の結果を得た。

1. 遺伝子多型から見た小児単純性肥満の成因：エネルギー消費調節と摂食調節

肥満の成因は多岐にわたるが、その機序として、消費エネルギー低下と、摂食亢進、の2つが想定されている。しかし、どちらの機序が小児肥満の成立により関与しているのかは、いまだ明らかにされていない。小児期に発症する肥満は、成人後に発症する肥満に比較して環境・生活習慣要因の作用する期間が短いため、より遺伝要因の影響を反映していると考えられる。

本研究では、エネルギー消費調節に関与する因子として α -adrenergic 受容体 (α 3AR) (脂肪分解と熱産生亢進)、摂食調節に関与する因子として melanocortin-4 受容体 (MC4R) (leptin 受容体ニューロン下流に位置し、摂食抑制などの leptin 作用を中継) を選び、その遺伝子多型/変異と小児肥満の表現型を比較することにより、小児肥満の成因について解析した。

対 象

性	例数	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	肥満度 (%)
男	22	10.2 ± 3.4	144.3 59.0 ± 19.4	49.1 ± 20.9	± 19.4
女	13	11.6 ± 5.0	143.7 59.4 ± 15.5	47.9 ± 21.1	± 19.2

結 果

1. 小児期に発症した肥満では、 α -adrenergic 受容体遺伝子変異 (Trp64Arg) の頻度31.4%で、一般成人や肥満成人に比して高くない。
2. α -adrenergic 受容体遺伝子 Trp/Trp (WW) 群の身長SDは $0.93 \pm 1.0SD$ であり、平均 ($0 SD$) や Trp/Arg (WR) 群 ($0.15 \pm 2.0SD$) に比して有意に高値であった。
3. WR群はWW群に比して、肥満発症年齢が高く、減食療法へ反応しない傾向があった。
4. 肥満児の年間体重増加 (WW群 9.8 ± 4.9 、WR群 $8.5 \pm 2.7kg/year$) は、成人WR例のエネルギー消費 (RMR) 低下から予測される年間体重増加 ($2.7 \sim 2.8kg/year$) より著しく高値であった。
5. Melanocortin-4 受容体には遺伝子多型・変異を認めなかった。

考 察

小児期に発症した肥満では、 α -adrenergic 受容体遺伝子変異 (Trp64Arg) の頻度は高くない。

この変異は成人肥満では高頻度に認められるが、小児肥満の主要な成因とはなり得ないと考えられた。

3-adrenergic受容体遺伝子変異 (Trp64Arg) をヘテロで持つ成人のエネルギー消費は野生型に比べて66~69kcal/day少ないとされている。しかし、肥満児の年間体重増加量が、この変異による消費エネルギー低下作用から予測される年間体重増加量 (2.7~2.8kg/year) より著しく高値であったことは、消費エネルギー低下よりも摂食亢進の機序が小児肥満の発症により関与していることを示している。一方、消費エネルギー低下による肥満の発症には長期間を要するため、小児肥満というより思春期~成人肥満として発症するものと推測される。

2. インスリン様成長因子 - (IGF-) 受容体遺伝子 (IGF-IR) の cleavage site (Arg709Gln) に変異を認めた子宮内発育遅延性低身長児

子宮内発育遅延 (以下 IUGR) 児の出生後の大半は 1 ~ 2 才までに catch up するものの、4 才の時点で約15~20%に発育障害が持続し、その約50%の最終身長が低身長に終わると報告されている。しかし、その低身長をきたす詳細な原因についてはまだ解明されていない。ノックアウトマウスの研究から、IGF-I は GH/IGF I/IGF IR 系を介した出生後の発育だけでなく、胎児期の細胞分化を促進し、胎内発育にも大きく関与することが明らかとなった。

IUGR で低身長を伴う児 (以下 IUGR 性低身長) では身長を伸ばすのに必要な GH 投与後の IGF-I 値は、GH 分泌不全児に比較して有意に高いことが報告されている。この原因として、IGF-I の成長因子の作用不全、それらの受容体や受容体以後の伝達障害なども示唆されているが、IUGR 性低身長と IGF IR 遺伝子の関連については詳細は明らかにされていない。

私達は IUGR 性低身長児25例に IGF IR 遺伝子解析を行い、うち 1 例に IGF IR 遺伝子の cleavage site に変異を認めたので報告する。

対 象

出生体重が - 1.5SD 以下で、3 歳以降も - 2.0SD 以下の低身長を呈した25症例を対象とした。

表 1 . IUGR 性低身長児25例のまとめ

	平均 ± SD	範囲
妊娠週数	38.6 ± 1.9	35.1 ~ 40.0
出生体重 (SD)	- 2.2 ± 0.6	- 4.0 ~ - 1.5
出生身長 (SD)	- 2.6 ± 1.1	- 5.4 ~ - 0.7
検査時年齢	8.4 ± 4.8	3.0 ~ 24.5
検査時身長 (SD)	- 2.8 ± 0.42	- 3.6 ~ - 2.2
検査時IGF-I (SD)	0.46 ± 1.44	- 3.5 ~ 2.2

方 法

対象の末梢血単核球のDNAを抽出後、*IGF IR* 遺伝子のExon 1 ~ 21 (UTRを一部含む) についてPCRで増幅後、direct sequence法で、遺伝子解析を行った。

結 果

表2. IUGR性低身長児25例に認められた遺伝子変異とその頻度

エクソン	変 異	頻度 (ヘテロ)
EX1	977-980 del CTTT (5'UTR)	1/25 (0)
EX3	204CCC/CCT (Pro/Pro)	1/25 (1)
EX4	299CCG/CTG (Pro/Leu)	1/25 (1)
EX8	549GTT/ATT (Val/Ile)	1/25 (1)
EX11	736ACC/ACT (Thr/Thr)	11/25 (9)
	<u>709CGG/CAG (Arg/Gln)</u>	1/25 (1)
EX16	1013GAG/GAA (Gly/Gly)	15/25 (15)
EX21	1316TAC/TAT (Thr/Thr)	2/25 (2)

子宮内発育遅延性低身長児25症例中1例に、*IGF IR* 遺伝子の cleavage site に相当する部位 (表2下線) のミスセンス変異を認め、症例と同様に子宮内発育遅延性低身長を示す母親にも同様の変異を認めた。

考 察

子宮内発育遅延性低身長である症例1と母親に、*IGF-IR* の cleavage site に相当する Arg709Gln 変異を認めた。本症例で認められた変異は、ヘテロであるが、*Igflr^{+/-}* マウスの表現型は軽度の成長障害をきたすことから、ヘテロであっても、本症例の変異からIUGR性低身長をきたす可能性が考えられる。

また、本症例の変異が存在した cleavage site は種を超えて保存されている *IGF-IR* のプロセッシングにおいて重要な箇所であり、insulin receptor の cleavage site 変異では、proreceptor のプロセッシング障害のためインスリン受容体異常症を呈することが報告されている。

今回の検討から、子宮内発育遅延性低身長の原因の一部に、*IGF IR* 遺伝子異常は含まれる可能性は高く、本研究は子宮内発育不全性低身長と *IGF IR* 遺伝子の関連の解明に寄与するものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) Sawada H, Kawashima Y, Yamamoto Y, Egi T, Nagata I, Kanzaki S : Pericentric inversion inv (2) (p11.2q21) associated with Treacher Collins-Franceschetti syndrome. *Pediatrics International* 44 (3)

: 328-329. 2002.

- 2) Kono Y, Okada S, Tazawa Y, Kanzaki S, Mura T, Ueta E, Nanba E, Otsuka Y : Response of anti-oxidant enzymes mRNA in the neonatal rat liver exposed to 1, 2, 3, 4-tetrachlorodibenzo-p-dioxin via lactation. *Pediatrics International* 44 (5) : 481-487. 2002.
- 3) 鞆嶋有紀, 花木啓一, 木下朋絵, 長石純一, 神崎 晋 : 先天性副腎過形成症の治療中にみられた中枢神経合併症 (急性脳症・痙攣重積) の全国調査. *ホルモンと臨床* 50(増刊) : 1165-1169. 2002.
- 4) 花木啓一, 鞆嶋有紀, 木下朋絵, 長石純一, 佃 宗紀, 杉本守治, 神崎 晋 : 部分的GH分泌不全を呈したGH単独欠損症 型 (IVS3 + 28G>A) の同胞例. *ホルモンと臨床* 50 (増刊) : 1141-1144. 2002.
- 5) Utsunomiya Y, Koda T, Kado T, Okada S, Hayashi A, Kanzaki S, Kasagi T, Hayashibara H, Okasora T : Incidence of pediatric IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology* 18 : 511-515. 2003.

在宅医療に関する疫学調査

地域救急医療体制の現状

鳥取大学医学部社会医学講座健康政策医学 能 勢 隆 之

はじめに

救急医療体制の整備は在宅医療の原点に関することであり、医療供給体制の根幹をなすことである。そこで、鳥取県西部地域の救急医療はどのようなものであるかアンケート等の調査を実施したので報告する。

対象と方法

(1) 調査対象

鳥取県西部広域行政管理組合消防局管内（人口：247,525人、平成13年10月1日現在推定人口）で、平成13年1月から12月の間に救急搬送された者は6,948人あった。そのうち、転院搬送者（893人）、初診時死亡者（74人）、複数搬送者は1人としたため重複回数分（424人相当）、海外居住者（5人）、住所不定者（102人）を除外した5,450人を抽出した。そして、二分の一系統抽出法により2,725人を調査対象者とした。

(2) 調査方法

初診時に救急搬送記録に記入される傷病程度別（軽症、中等症、重症）に、郵送による無記名、自記式調査票によるアンケート調査を平成14年8月～9月に実施した。

(3) 調査項目

性別、年齢、家族構成、住居形態、救急車要請理由、搬送先医療機関の希望の有無、かかりつけ医院の有無、搬送後の経過、救急車有料化時の利用の有無、介護度、慢性疾患の有無等であった。

(4) 回収率

a. 全体回収率

$1,517人 / 2,725人 = 55.7\%$

b. 傷病程度別回収率

軽 症：635人 / 1,171人 = 54.2%

中等症：616人 / 1,080人 = 57.0%

重 症：266人 / 474人 = 56.1%

c. 年齢階級別回収率

20歳代（最低）：96人 / 245人 = 39.2%

60歳代（最高）：117人 / 149人 = 78.5%

調査結果

1. 年齢群（10歳以下、10-29歳、30-64歳、65歳以上）別に解析した。急病で救急車を呼ぶ人は10歳以下と65歳以上で70%以上と多かった。10歳以下は易感染性であり、親が早い治療を必要と考えることが強いためと考えられた。65歳以上ではもともと罹患している疾患の急変転帰と、在宅療養の普及による在宅療養中の者が搬送後そのまま再入院となる者が10%も認められた。
2. 救急搬送後の状況
20歳代までは軽症が60%以上を占めていた。
3. 搬送先の病院の希望
10歳以下と65歳以上で60～65%と希望するものが多かった。小児では小児科のある病院を選択的に希望していることが考えられた。
4. 搬送先病院を希望した理由
全年齢層において「かかりつけ医院だから」が多かった。しかし、「かかりつけ医院」の定義は解答者の判断に任せた。
5. かかりつけ医院や病院の有無
10歳以下はかかりつけ医院や病院を決めているものが80%以上であり、20歳代ではその割合が最小（43%）となり、年代とともに徐々に高くなり、80歳以上では90%以上がかかりつけ医院を決めていた。
6. 搬送者の家族構成
50歳以上から79歳未満で一人暮らし、夫婦のみの世帯の割合が高かった。80歳以上では労働している世代（18歳～65歳）と同居している者と施設入所の割合が高かった。
救急車要請回数と家族構成の関係をみると、救急車要請回数2～5回の人の場合、夫婦のみの世帯、施設入居の割合が27～36%と多かった。5回以上の人の場合は、一人暮らし、夫婦のみの世帯、3人以上の労働世帯の順に多かった。
7. 救急車を有料にした場合
救急車をタクシー代わりに活用しているのではないかと問題があり、このことについて質問した。
利用すると回答した人が83.3%であった。高齢者になればなるほど利用すると答えた割合が高かった。また、世帯別には一人暮らしおよび夫婦のみの世帯が半数以上を占めていた。
8. 慢性疾患の割合
搬送疾患についてみると慢性疾患によるものが、日常生活に支障ない人も含めると74.8%占めていた。

考 察

以上の結果より、他の訪問調査の内容を含めて考えると、高齢化社会に対応するため、在宅療養型のPrimary Careを充実し、普段通っている「かかりつけ医療機関」で疾病の治療を受けるとともに、これらの医療機関等で病気の悪化予防、体調管理、健康教育が行われることが重要と考えられた。

参 考 文 献

- 1) 大重賢治 他：横浜市における救急搬送患者数増加に関する研究. 厚生指標：9.32-37.2000.
- 2) 大重賢治 他：横浜市における救急者利用に関する市民意識調査研究. 日公衛誌：48.56-63.2001.

鳥取県における大動脈瘤患者の発生頻度と治療の調査

腹部大動脈瘤の手術時期に関する指標の検討

鳥取大学医学部器官制御外科学講座器官再生外科学

應 儀 成 二
金 岡 保

目 的

県西部特定地区において、血管病の新規発見と経過観察のため住民検診を行った。また、腹部大動脈瘤では、瘤の特性と血中サイトカインとの関係から検診発見後の治療方針に役立つ指標を検討した。

対 象 と 方 法

淀江町、大山町、日吉津村、会見町の60歳以上の住民を対象に血管病検診を行った。超音波検査により腹部大動脈が3 cm以上の限局性膨瘤を大動脈瘤と診断した。

検診発見、あるいはその他の大動脈瘤患者は鳥取大学附属病院第二外科において、4.0cm以上では手術、4.0cm以下では経過観察とした。超音波検査（最大径と拡大速度）を3か月毎に施行し、血中サイトカイン（CRP, IL-6, MCP-1, MMP-9）を測定した。

結 果

1) 受診者

受診者は、淀江町3回、大山町3回、日吉津村1回、会見町1回の合計8回の検診で、総計319人であった。

2) 大動脈異常者

大動脈異常者は、淀江町5人、大山町10人、日吉津村1人、会見町0人で、合計16人（5%）であった。異常内容は、限局性膨隆6人、動脈瘤5人、拡張症4人、解離1人であり、動脈瘤は1.9%となった（表1）。

3) 瘤特性と血中サイトカイン

検診発見者を含む腹部大動脈瘤患者25例を閉塞性動脈硬化症20例を対照に検討した。大動脈瘤と動脈硬化症の背景因子では年齢、男女比、喫煙習慣に有意差はなかった（表2）。血中サイトカインでは、IL-6は両群で有意差はなかったが、MCP-1とMMP-9は大動脈瘤で有意に上昇していた（表3）。

大動脈瘤患者では、平均41か月の経過観察により32.80mmから35.65mmに有意に増加した（表4）。一次回帰式による拡大速度は0.09mm/monthとなった。MCP-1は瘤径との間に有意な正の相関関係が存在したが、拡大速度とは有意ではなかった。

表 1 . 西部地区における頻度

地区	住民数	大動脈瘤数 (%)
4 町村	3 1 9	6 (1 . 9)
淀江町	1 1 0	1 (0 . 9)
大山町	1 4 8	3 (2 . 0)
日吉津村	3 2	1 (3 . 1)
会見町	2 9	0 (0 . 0)

表 2 . 背景因子

	大動脈瘤	動脈硬化症
症例数	2 5	2 0
年 齢	71.5 ± 7.4	70.3 ± 8.5
男女比	2 2 : 3	1 6 : 4
喫煙習慣	8 4 %	7 9 %

表 3 . 血中サイトカイン

	大動脈瘤	動脈硬化症
CRP (mg/dl)	0.34 ± 0.40	0.21 ± 0.31
IL-6 (pg/ml)	4.13 ± 1.20	3.89 ± 0.96
MCP-1 (pg/ml)	221.2 ± 40.2*	185.5 ± 23.7
MMP-9 (pg/ml)	278.8 ± 53.5*	225.6 ± 30.6

* : p<0.05

表 4 . 大動脈瘤の特性

観察期間 (month)	41.5 ± 12.1
観察回数 (time)	13.2 ± 5.3
初回瘤径 (mm)	32.80 ± 2.26
最終瘤径 (mm)	35.65 ± 2.87*
瘤径差 (mm)	2.83 ± 1.99
拡大速度 (mm/month)	0.09 ± 0.07

* : p<0.05

考 察

西部地区における血管病検診を通じて、大動脈瘤患者の早期診断の重要性を啓蒙してきた。検診発見者を含めて、最近、手術適応に到らない4 cm以下の小径腹部大動脈瘤が急増している¹⁾。こうした患者の治療方針の設定には、未だ確立された基準はなく、拡大度と拡大速度を指標にした独自の基準を実践している^{2,3,4)}。しかし、高齢者に多発する疾患であることから、瘤の特性以外に、背景因子、危険因子、併存疾患など、複雑な要因を考慮して治療方針を設定する必要がある。拡大速度は、経過観察に有用であるが、計測に一定の期間が必要である。瘤の進展に関与するとされる血中サイトカインから拡大速度の急速な促進を予測できれば、治療の選択に有用と考えられる。血中サイトカインのうち、MCP-1やMMP-9は大動脈瘤患者で増加しており、瘤の存在が関与することが示された。特に、MCP-1は瘤径と有意な相関があり、かつ症例数の増加により拡大速度とも有意になる可能性が推定された。MCP-1は、大動脈瘤の発生や進展に直接的に作用するマクロファージを活性化することから、有望な指標と考えられる。臨床応用として、MCP-1を測定することにより、拡大速度の急速な促進が予測できれば、治療法の選択をより正確に判断することが可能になるものと期待される。

結 論

大動脈瘤患者の経過観察において、血中MCP-1の上昇は拡大速度の急速な促進を推定する指標として、手術時期の決定に応用できる可能性がある。

参 考 文 献

- 1) 金岡 保, 広恵 亨, 西村謙吾 他: 鳥取県における大動脈瘤患者のアンケート調査. 鳥取医学雑誌 30: 62-68. 2002.
- 2) 應儀成二, 池淵正彦: 腹部大動脈瘤. 臨床と研究 75: 62-66. 1998.
- 3) Kanaoka Y, Ohgi S, Mori T: Quantitative evaluation of abdominal aortic aneurysm. Vasc Surg 33: 59-66. 1999.
- 4) 金岡 保, 西村謙吾, 広恵 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 20: 5-6. 2000.

アトピー性皮膚炎の疫学，病態，治療

日野郡の小・中学校のアトピー性皮膚炎罹患患者の実態調査

鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学 三原基之
山田七子
大澤徳哉

はじめに

近年アレルギー性疾患に対する社会的な関心が強くなっている。特にアトピー性皮膚炎患者数は増加傾向にあるとされるとともに、マスコミやインターネットの普及にともない疾患についてのさまざまな情報が氾濫している。しかし小中学校生におけるアトピー性皮膚炎の実態を正確に把握するための疫学調査などは全国的にもあまり行われておらず、鳥取県におけるアトピー性皮膚炎の疫学調査としては、平成13年度我々の教室で行った米子市の小・中学校におけるアトピー性皮膚炎の実態調査が県内でははじめてのものであった。この調査をもとに、鳥取県西部地域の小・中学校におけるアトピー性皮膚炎の実態をより正確に把握するため、今回は対象地域を県西部の山間地に位置する日野郡に設定し、疫学調査を行った。

対象と方法

検診の施行については、事前に日野郡の教育委員会および検診実施校の校長に承認を得た。日野郡は鳥取県西部の中国山地沿いに位置する山間地域である。

この郡内にある日野中学校（検診数112名）、根雨小学校（検診数132名）、黒坂小学校（検診数54名）の合計3校、総数298名の学童・生徒を検診対象とした（表1）。実施期間は平成14年9月上旬から10月下旬まで、鳥取大学医学部皮膚病態学教室の医師が各校に2名ずつ出向いて行った。また検診においてアトピー性皮膚炎と診断された学童・生徒には無記名のアンケートを行い、回収しえたアンケートについて検討を行った。

結果と考察

アトピー性皮膚炎の診断には、日本皮膚科学会学術委員会の診断基準を用い、「掻痒、慢性反復性の経過、湿疹病変および独特の分布」の4項目を充たすものとした。

アトピー性皮膚炎の有病率は全体で8.72%であった（表2）。年齢による有病率では、小学校については低学年（6～9歳）で14.1%、高学年で3.19%であり、小学校では成長とともに有病率が低くなるという傾向が見られた。しかし、中学校の有病率は再び8.92%と上昇していた。男女別では男子6.34%、女子10.90%と女子に多く見られた。

一般に、日本におけるアトピー性皮膚炎の有病率については数%から30%に及ぶものもあるとされる。年齢と有病率の関係については、年齢とともに低下するとされている。またアトピー性皮膚

炎の有病率には地域差があるという報告は国内外を問わず散見され、本邦では都市部に多く、地方都市や郊外がやや低く、山間部が最も低いという報告がある。今回の結果はこれらの報告とは異なり、日野郡における有病率は米子市内よりも高く、また、小学校低学年、高学年、中学校と年齢が進むにしたがって有病率が低下傾向をみせた米子市の結果と異なった傾向が見られた。これらの結果については、米子市の検診総数に比べて対象総数に差があったため、県西部地域における比較を行うにはさらに、同様の地理的特徴をもつ地域について疫学調査を行い比較・検討をおこなうことが必要と考えた。

今回の検診でアトピー性皮膚炎と診断した生徒・学童の皮疹について検討した結果、皮疹の面積は体表の9%以下であるものが大部分を占めていた。肘窩・膝窩の苔癬化を認めたものが多く、肘窩のみが42.3%であり、膝窩のみのもものが3.8%であった。肘窩・膝窩ともに苔癬化を認めたものは11.5%で、頸部・肘窩・膝窩の3ヶ所に皮疹を認めたものは15.4%であった。耳切れは7.7%に認められた。近年アトピー性皮膚炎の小児例において手湿疹も注目されているが今回の検診では、手に顕著な湿疹の認められたものはいなかった。

アンケートの回収率は92.3%であった。今回アトピー性皮膚炎としたもののうち現在病院に通っているものは75%であり、うち22%が定期的に通院し、78%が悪化時に通院をしていた。アトピー性皮膚炎の症状の悪化を自覚するときとして一日のうちでは特定の時間に痒くなるとの回答が多く見られ、頻度の高い順に「就寝前」、「入浴後」、「運動後」、「日に当たったとき」であった。季節による悪化は75%にみられたが、増悪する季節は回答者によってさまざまであり、複数回答としたため季節間で大きな差は認められなかった。また汗をかいたときに悪化するとの回答も44%に見られ、外用やスキンケアを忘れたときという回答がその次に多く見られた。これらの結果は医師として掻痒や皮疹を治療していく際に内服・外用のタイミングや外用剤に対する十分な情報を提供するということで実際の治療にフィードバックが可能であると考えられる。既往症として気管支喘息・アレルギー性結膜炎・アレルギー性鼻炎の有無につきアンケートを行ったところ気管支喘息ありが29%、なしが62%であった。アレルギー性結膜炎があると答えた学童・生徒は37.5%、アレルギー性鼻炎があるとしたのは50%に見られ、アレルギー性鼻炎や結膜炎の方が気管支喘息よりも高率であった。

参 考 文 献

- 1) 杉浦久嗣 他：学童期および青年期アトピー性皮膚炎の有病率.皮膚臨床 39：1669-1671.1997.
- 2) 平野真也 他：小・中学校検診におけるアトピー性皮膚炎とIgE抗体.日皮会誌 107：253.1997.
- 3) 河島智子：アトピー性皮膚炎の頻度における地域差.皮膚臨床 40：874-875.1998.
- 4) 上田 宏：アトピー性皮膚炎は増えているか.皮膚臨床 40：870-873.1998.

表1：調査対象者

小 学 校

学 年	1年	2年	3年	低学年	4年	5年	6年	高学年	小学校総計
根雨小男子	8	10	7	25	16	14	9	39	64
根雨小女子	13	16	11	40	11	8	9	28	68
合 計	21	26	18	65	27	22	18	67	132
黒坂小男子	1	7	2	10	4	7	4	15	25
黒坂小女子	6	5	6	17	5	2	5	12	29
合 計	7	12	8	27	9	9	9	27	54
小学校男子	9	17	9	35	20	21	13	54	89
小学校女子	19	21	17	57	16	10	14	40	97
小学生総計	28	38	26	92	36	31	27	94	186

中 学 校

学 年	1年	2年	3年	計
日野中男子	10	16	27	53
日野中女子	17	20	22	59
中学生総計	27	36	49	112

総 計

	小学校低学年	小学校高学年	中 学	計
男 子	35	54	53	142
女 子	57	40	59	156
計	92	94	112	298

表2：アトピー性皮膚炎検診集計

	学 年			計	性 別		計
	小学校低学年	小学校高学年	中学校		男子	女子	
検診者総数	92	94	112	298	142	156	298
罹 患 数	13	3	10	26	9	17	26
罹患率(%)	14.10%	3.19%	8.92%	8.72%	6.34%	10.90%	8.72%

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 井 藤 久 雄

はじめに

昨年度は鳥取県における透析患者の現状を解析し、日本や世界のそれと比較検討した。鳥取県腎友会との懇談を行って、透析患者が抱える問題点を明らかにした。加えて、鳥取県における腎移植患者の実態調査を行った。透析患者数、患者の高齢化などは全国平均に相当していたが、末期腎不全患者の根治的治療である腎移植数は全国平均をはるかに下回っていた¹⁾。

そこで本年度は鳥取県臓器バンクと共同で、鳥取県下の医療機関に臓器移植に関するアンケート調査を行い、さらに、毎年10月に実施している県民の意識調査の結果を解析した。

1. 鳥取県下の医療機関へのアンケート調査

1) 調査対象と方法

調査対象期間は鳥取県内の医療機関46施設であり、その内訳は公的病院17施設と医療法人24施設である。

対象となった医療機関にアンケート用紙（表）および回答用紙を郵送し、記名・自記式質問紙法で行った。調査期間は平成14年7月である。38施設から回答があり、回収率は82.6%であった。なお、回答者は病院長あるいは施設長18名（47.4%）、副院長2名（5.3%）、事務長10名（26.3%）、その他8名（21.1%）であった。

表：鳥取県内医療機関を対象とした臓器提供・移植医療に関するアンケートの質問項目

-
1. 臓器移植の周知
 2. (財)鳥取県臓器バンクの周知
 3. 鳥取県臓器バンク移植コーディネーターの活動内容
 4. 脳死からの臓器提供が可能な施設の条件について
 5. 脳死からの臓器提供における意思表示（カードなど）の方法
 6. 心停止後の腎臓・眼球（角膜）などの提供について
 7. 心停止後の腎臓・眼球（角膜）などの提供可能施設の条件
 8. 心停止後の臓器提供における法的条件
 9. 臓器・眼球（角膜）提供希望への対応
 10. 臓器・眼球（角膜）提供に対応するのに必要な情報
-

2) 結果とまとめ

臓器移植法の認知度、鳥取県臓器バンクおよび移植コーディネーターの認知度は各々、100%、94.7%、89.5%であり、高い認知度が得られた。しかし、臓器バンクあるいはコーディネーターを知らないと回答した施設が各々2施設(5.3%)、4施設(10.5%)であった。

脳死下臓器提供や臓器提供意思表示カード(カード)に関しては認知度は高いが、その詳細についての知識は十分でなかった。例えば、心停止後の腎臓・眼球(角膜)提供に関しては、詳細を知らない施設が5(13.2%)、提供条件を知らない施設が6(15.8%)に及んでいた。さらに、心停止後の臓器提供条件については、詳細を知らない7施設(18.4%)、知らない9施設(23.7%)で、両方で42.1%に達した。

提供希望が提示された際の対応に関しては、対応する、その時にならないと分からない、対応しないが、各々16施設(42.1%)、18施設(47.4%)、4施設(10.5%)であった。臓器提供に必要な情報に関しては特定の傾向はなかったが、具体的な連絡先、対応方法や手順の徹底が不十分であることを反映している可能性が示唆された。

本アンケート調査の結果は以下の如く要約されよう。

臓器移植法や臓器提供意思表示カードへの認知度は著しく高い。

臓器移植法の詳細については十分に把握されておらず、特に、心停止後と脳死下臓器提供の要件や手続きに関しては、認知度が低かった。

臓器提供希望が提示された際に対応すると回答したのは16施設(42.1%)に留まり、医療現場での準備が遅れている現状が、浮き彫りとなった。

本調査の詳細は鳥取医学雑誌で印刷中である²⁾。

2. 鳥取県民への経年的聞き取り調査調査解析

1) 調査対象と方法

鳥取県臓器バンクでは平成10年より毎年10月に、県内3箇所(鳥取市、倉吉市、米子市)の街頭で県民約500名に聞き取り調査を行っている。主たる質問事項は、

臓器提供意志表示カード(カード)の周知
カードの所持
記載内容について

であり、臓器移植に対する意見・感想を聴取し、質問も受けた。今回は平成10年度から14年度の5年間における結果の推移を解析した。

2) 結果とまとめ

カード所持率実際にカードに記入している人の割合(意思表示率)は調査初年度の平成10年には各々5.2%、3.2%であったが、その後は徐々に上昇し、所持率は平成12年から13年にかけて有意に増加した($p < 0.05$)。平成14年では所持率23.3%、意思表示率は10.7%に達していた。同年における全国平均は各々、9.0%、5.4%であり³⁾、鳥取県では何れも大きく上回っていた。

平成14年10月におけるカード所持率と周知率を年代別に比較した。所持率は20歳代で最も高く、50歳代、40歳代、30歳代と続いている。10歳代の所持率は18.1%と低いが、脳死下の臓器提供に関する意思表示が15歳以上と規定されていることとの関連が示唆された。他方、カードについて知らないと答えたのは60歳代、70歳代が各々35.9%、35.0%と高かった。

平成14年10月におけるカード所持者の記載内容を解析した。有効回答者は503名である。脳死下および心停止後の何れも提供するとした人が21%、脳死下もしくは心停止後のみ提供するとしたのが各々18%、4%であり、何らかの方法で提供するとしたのは合計43%に及んでいる。他方、明確に提供しないと記載したのは3%、無記載が47%、無回答が7%であった。従って、県民の4.6%（カード所持率10.7%×提供希望43%）に相当する約2万8千人は臓器提供の意思がある、と評価されよう。

なお、臓器移植や臓器提供に関する意見は多種多様であった。積極的に提供し、協力したいとする意見から、関心はあるが提供に踏み切れない、さらに提供は難しい、あるいは提供しない。と表明した人もいた。家族が反対する、と答えた人も多かった。脳死や臓器移植に対する多種多様な考え方は、他の研究報告でも示されている⁴⁻⁷⁾。

質問にはカードの意義に関すること、臓器移植や提供に関する一般的事項が多かった。提供可能者の年齢、病歴との関連、費用など、具体的な質問が目立った。

なお、本調査の詳細については鳥取医学雑誌に投稿中である⁸⁾。

参 考 文 献

- 1) 井藤久雄：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. 疾病構造と地域特性調査対策専門委員会報告 第16集：21-23. 2002.
- 2) 大谷昭子, 野川 聡, 井藤久雄：鳥取県における移植医療の現状解析と今後の展望：医療機関へのアンケート調査解析. 鳥取医誌 30：153-157. 2002.
- 3) 総理府内閣総理大臣官房広報室：臓器移植に関する世論調査. 2002.
- 4) 中西健二, 平井 啓, 柏木哲夫：現代青年の臓器提供意思への影響要因に関する研究. 死の臨床 22(3)：71-75. 1999.
- 5) 安行由美子：移植医療の現状と課題. 保健婦雑誌 55(1)：15-20. 1999.
- 6) 宮林郁子：ドナー家族に対して看護者の役割 - アメリカの現状 - . 脳と発達 32(5)：65-67. 2000.
- 7) 朝居朋子, 加藤 治, 上野秋花, 大塚雅喜, 藤田民夫, 山崎親雄：東海北陸ブロックにおけるドナー情報の分析 - 提供者の意思を成就させるために - . 移植 36(6)：371-378. 2001.
- 8) 大谷昭子, 野川 聡, 井藤久雄：鳥取県における移植医療の現状解析と今後の展望：鳥取県民への経年的アンケート調査解析から. 鳥取医誌 (印刷中)

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
松 本 慎 吾
井 岸 正

はじめに

肺癌は日本において急増しており、悪性腫瘍の中での死亡率は胃癌を抜き、第1位となり、日本人死因の約5.4%を占めるに至っている。罹患率でも、本県では男性で胃について2位となっている。その治療成績は全症例の5年生存率は36.9%、10年生存率は22.9%といまだ課題を残すものである。しかしながらいわゆる早期である1A期肺癌だけに注目してみると5年生存率83.2%、10年生存率は58.9%と良好な結果をしめしており、早期診断、早期治療が有効であることが示唆されている。従って肺癌全体の治療成績をあげるためにも従来以上に有効な早期診断方法がのぞまれている。近年、癌細胞生物学の進歩により、癌細胞に特徴的な遺伝子変化や異常増殖のメカニズムが明らかになってきた。この発癌研究の進歩に伴って明らかとなった癌の発症、抑制に関わる遺伝子(癌遺伝子、癌抑制遺伝子)産物を指標として診断に役立てることが考えられるが、現在までのところこのような取り組みはほとんどなされていない。我々はこれまで癌遺伝子産物抗体や癌抑制遺伝子産物抗体が低率ながら早期肺癌患者でも出現し、複数の遺伝子産物抗体を組み合わせることにより肺癌の早期診断に有用である可能性を指摘してきた。そこで今回、対象を肺癌検診受診者の中から肺癌検診の高危険群に絞って経年的に発癌状況を検討することにより、遺伝子産物抗体の肺癌早期診断における有用性を検討した。

対象と方法

本研究は、以下の2段階にわかれている。

- 1) 癌抑制遺伝子(p53, rb, p16)や癌遺伝子(L-myc, c-myc)に対する血清中抗体をウエスタンブロット法により測定する。
- 2) 鳥取県の肺癌検診受診者65,000人のなかで高危険群8,500人を対象とする。このうちinformed consentの得られる受診者は2,000人程度と推測している。血清は一般検診で採取したものの一部を使用する。この受診者群を対象として血清中の癌遺伝子抗体を測定し、その年の精密検査結果と比較検討する。また、経年的に受診者の罹患状況を調査するとともに血清中抗体出現の推移についても観察する。

平成14年度は1)及び2)を前提とした予備調査を行った。

結 果

(1) 癌遺伝子、癌抑制遺伝子抗体検出系の構築

平成14年度研究計画に従って以下の要領で癌抑制遺伝子、癌遺伝子に対する血清抗体の検出系を構築した。PGEX-3XベクターにL-Myc (exonII, exonIII), c-Myc (exonII, exonIII), 各種Rb mutant, p16全長を組み込んだ後、大腸菌でGST融合蛋白を産生させ、グルタチオンビーズにて精製した。またRb蛋白については患者血清中の自己抗体の癌遺伝子産物に対する認識部位を明らかにするために、合成オリゴヌクレオチドを用いたPCR法により各種のミュータントを作成した。この各種ミュータントからも同様に大腸菌を用いてGST融合蛋白を産生させた(図1)。このGST融合蛋白はSDS-PAGE法により展開後、electroblot法によりニトロセルロース膜に移動した。Blocking bufferで処理後、患者血清で2時間処理しECL法で映像化した。また、特異性確認の抗原として、野生型癌遺伝子産物を有する癌細胞を選択し、マウスの癌遺伝子産物に対する抗体で免疫沈降したものも用意した。

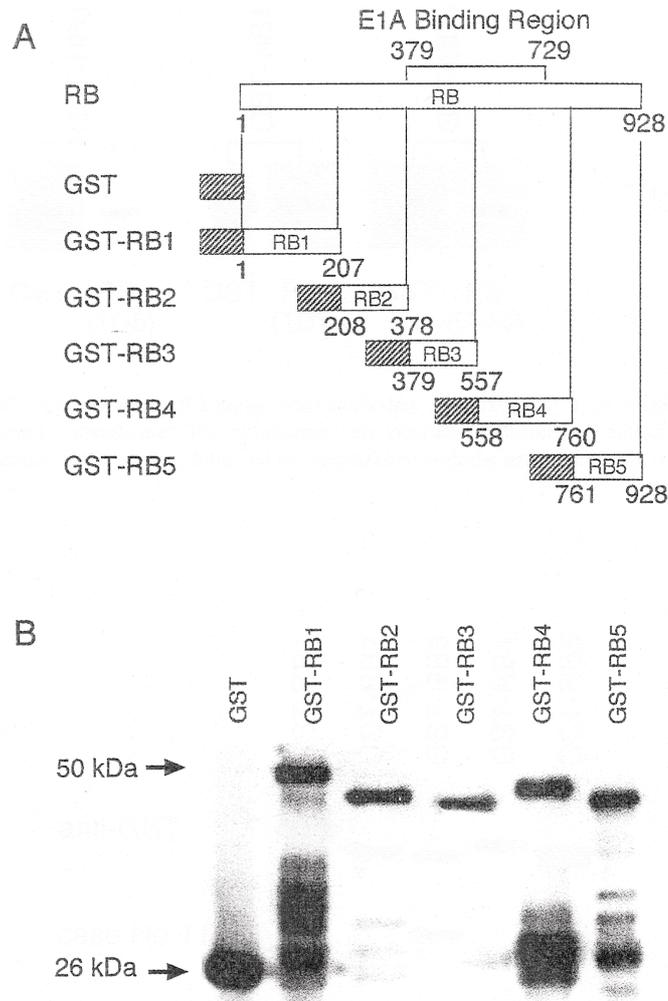


図1. 作成したGST融合蛋白

- A. RB1~RB5の構造：相当するアミノ酸残基部分をGST融合蛋白として作成した。
 B. 抗GST抗体によるImmunoblottingによりそれぞれの蛋白の発現を確認した。

(2) 肺癌検診受診者を対象とした調査のための予備調査

肺癌検診受診者を対象とした大規模調査の準備として、まず研究に同意を得られた健常成人(30人)と肺癌患者(45人:小細胞癌15人、非小細胞癌30人)を対象にして、上記システムの有用性を検討した。その結果、健常成人の血清中にはRb蛋白のどの部位に対しても自己抗体は存在しなかったが、小細胞癌の13.3%、非小細胞癌の13.3%にRb蛋白に対する自己抗体を検出した。Rbミュータントを用いたRb蛋白のどの部位を自己抗体が認識しているかの検討において、小細胞癌では全例がE1A結合部位を、非小細胞癌では半数がE1A結合部位を、残りはRb蛋白のN末端とC末端を認識しているという新しい知見を得た(表1)。

RB抗体陽性患者と陰性患者で臨床背景の検討も行ったが有意な差をみとめるものは無かった(表2)。

以上の結果より我々の抗体検出系の有用性が、肺癌患者を対象として検証された。

表1. 肺癌患者における抗RB抗体の検出頻度とその認識抗原部位

	総数	陽性例(%)	抗原認識部位				
			RB1	RB2	RB3	RB4	RB5
健常者	30	0	0	0	0	0	0
小細胞癌	15	2 (13.3)	0	0	2	0	0
非小細胞癌	30	4 (13.3)	1	0	1	1	2

表2. 肺癌患者における抗RB抗体の有無と臨床背景

	抗RB抗体		P値
	陽性	陰性	
年齢			
20-70	3	19	
>70	3	20	>0.999
性別			
男性	5	27	0.656
女性	1	12	
Performance status			
0-1	3	25	
2-4	3	14	0.658
組織			
腺癌	2	18	
扁平上皮癌	2	7	
大細胞癌	0	1	
小細胞癌	2	3	>0.999
Stage			
I	0	2	
II	0	1	
IIIA	2	5	
IIIB	1	9	
IV	3	22	>0.999
喫煙指数			
0-599	1	10	
>600	5	29	>0.999
前化学療法			
あり	1	8	
なし	5	31	>0.999

考 察

癌遺伝子抗体、癌抑制遺伝子抗体の特異性を検討するために、Western blotting法による抗体検出系の構築し、その有用性を肺癌患者において検討した。我々の構築した検出系により肺癌患者約13%から抗Rb自己抗体が検出され、その肺癌診断における有用性が示された。このことから、次の段階としてその早期診断における意義を検証するための肺癌検診受診者を対象とした大規模調査を行う必要性が示唆された。

癌遺伝子や癌抑制遺伝子より発現された変異蛋白質や過剰蛋白質が異物と認識された結果、自己免疫反応が起こり、抗体が産生されることがある。これが癌遺伝子産物抗体で、肺癌ではp53について多くの検討がなされている。p53以外では抗c-myc抗体、抗c-myb抗体、抗c-erbB-2抗体の血清中への出現が乳癌、大腸癌、Burkittリンパ腫などで報告されている。これら癌遺伝子産物抗体の臨床的意義は未だ確立しているとは言えない。今まで肺癌検診を基盤とした癌遺伝子産物抗体の研究は行われていない。日本では肺癌検診は主に住民検診の形で行われており、長期の経過観察を行う点で本研究に適した環境である。

平成14年度の研究の過程で得た、肺癌患者血清中に存在するRb蛋白質に対する自己抗体が、各患者によって異なるという知見は非常に興味深い。今回の我々の検討では多くの抗Rb自己抗体はE1A結合部位を認識しているが、非小細胞癌ではそれ以外の部位を認識する自己抗体も検出されている。この違いが組織型のheterogeneityに基づくものか、あるいは各個人の肺癌の臨床的特徴を反映したものであるかどうかという点については今後の重要な検討課題である。平成15年に予定している肺癌検診受診者を対象とした大規模調査の結果によりこの点が解決できる可能性が高い。

現在、平成15年度に鳥取県肺癌検診受診者を対象とした大規模調査を行うため各方面との交渉が進行中である。鳥取大学倫理審査委員会に対しては、今回の調査と同一血清を用いた癌特異抗原(ALCAN)の測定を含めて承認申請を行い、承認を得た。また対象者に検診会場にて手渡す予定の説明文書を作成した。この文書においては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する必要はないことなどを十分に説明してあるが、より十分な理解を得るよう、検診現場では改めて口頭でも検診対象者に説明し理解を得る予定である。さらにWestern blotting法を利用した抗癌抑制遺伝子、抗癌遺伝子抗体検出系の構築途上で、定量化しやすいELISA系を用いた検出系との比較検討も今後、本研究を発展させる上で必要である。ELISA系の構築後に、本研究の一部として、この点についても検討していきたい。

参 考 文 献

- 1) Matsumoto S, Teramoto H, Nakamoto M, Igishi T, Kawasaki Y, Shimizu E : Presence of antibodies against retinoblastoma tumor suppressor protein in patients with lung cancer. *Int J Oncol.* 19 (5). 1035-1039. 2001.

疾病構造の地域特性調査対策専門委員会報告 (第17集)
母子保健対策専門委員会報告

平成 15 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
