

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21集（平成18年度）

平成19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 宮崎博実

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21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17年度で終了した1項目に代わり、新しく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」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。

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19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. 子宮内発育と臍帯血多量体アディポネクチン値の検討..... 神崎 晋 (4)
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 (6)
3. 肺癌の早期診断に関する調査..... 清水 英治 (8)
4. B型肝細胞癌治療後のラミブジン療法の有用性..... 村脇 義和 (12)
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NOS遺伝子多型を考慮した
職域集団における介入研究 (第一報)～
6. 鳥取県における手掌多汗症の疫学と治療効果の調査..... 中村 廣繁 (18)

平成18年度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：井庭信幸）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18年8月10日>

1. 報告事項

1) 母子保健指標の推移について

平成17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ため、新生児一人の死亡で、死亡率が極端に変動する。

2) 平成17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17年度は、16市町村が健康診査を実施し、医師の確保が難しい鳥取市、倉吉市、境港市では5歳児発達相談という形で実施した。健康診査は、96.8%が受診し、要精検率は5.5%であった。市町村から挙げられた今後の課題・問題点を討議するとともに、教育委員会との連携の必要が指摘された。

4) 新生児聴覚障害支援事業

従事者研修会と事業推進検討会を開催するとともに、支援マニュアル（手引き書）の完成版と概要版を配布する。17年度後期の聴力検査の実績報告がされた。

2. 協議事項

1) 3歳児健診の見直しについて

①視聴覚検査

視覚検査で弱視の見逃しが以前より指摘されており、米子市で新たな検査法（ドット・カード、オートレフラクトメーター）の導入と視能訓練士が配置された。米子市のデータの検証と、家庭での視力検査の精度を高めるために説明文とアンケート項目の充実を図る。

聴力検査で、厚生労働省の「ささやき声」検査を導入している市町村が少ないので、説明文と

アンケート項目の充実を図ることとした。

②健診票の見直しについて。

発達障害児の発見や子育て支援に関する項目を加えて欲しいとの要望があり、また通過率が悪い項目もある。このため不適切なアンケート項目の削除と新しい項目の追加を行うこととなった。また、健診結果について市町村間でバラつきがあり、判定基準を文書化し、統一を図ることとした。

2) その他報告

特定不妊治療費の助成の増額と期間が延長されたこと、平成17年度先天代謝異常検査の実績報告、鳥取県保険医療計画の見直しを行っている旨が報告された。

<第2回：平成19年2月15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率は85.9%で、再検率は0.96%、要精検率は0.53%であった。要精検の10名中9名が難聴と診断された。圏域別実施状況は中部49.1%、東西部80~96%であった。

支援マニュアルの完成版を発刊し、検討会および従事者研修会を施行した。その中で、支援内容が主治医に伝わっていない場合があるので支援連絡表を用いて主治医との連携を図る。NICU入院児が実績報告書に記入できない点を改善した。精密検査未受診者についての対策を確認した。

2) 「平成19年度版乳幼児健康診査マニュアル」改訂について

3歳児健診について①アンケート項目の変更と追加、②検尿の取扱いの変更、③視力・聴力アンケートの変更、「耳鼻科問診項目」で乳幼児期の聴覚に関する内容を改訂した。

3) その他

(1) 「医療・保健機関編 子どもSOS対応手引き」改訂について

改訂版を作成し19年5月に配布予定。またPDF版をダウンロード出来るようにした。

(2) 妊婦健康診査の公的負担の望ましいあり方について

妊婦健康診査の負担軽減のため、自治体での積極的な妊婦健康の実施が求められている。現在の妊娠中2回から5回程度の公費負担を行う。

(3) 鳥取県特定不妊治療費助成金交付事業について

対象を年収650万円から730万円へ引き上げるとともに、2回目の治療にも助成することとした。

2. 協議事項

1) 「鳥取県の母子保健に関するデータ収集・評価・分析（案）」について

鳥取県の母子保健指標および母子保健事業報告は、蓄積され利用可能なデータとなっていない。「とっとり県子ども未来プラン」を効率的に進めていくためには、各市町村が実施している母子保健事業の量的・質的評価が必要である。1歳6ヶ月、3歳児、5歳児健診の精密検査結果や各市町村母子保健事業の項目などが提案された。

2) その他

- (1) 5歳児健診を実施する市町村が増えてくるので健診医の確保を。
- (2) 先天代謝異常等の検査は特にトラブルは無いが、未熟児の採血と再採血の時期が早くなったので17-OHPの要再検率が高くなっている。クレチン症についてfT4の導入が必要であれば検討したい。

子宮内発育と臍帯血多量体アディポネクチン値の検討

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
三 浦 真 澄
長 石 純 一
花 木 啓 一

はじめに

アディポネクチン (Ad) は、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの一つで、ヒト血液中では3量体を基本とする低分子量Ad、さらに3量体が重合し6量体の中分子量Ad、活性型の12~18量体の高分子量Ad (high molecular weight Ad : HMW-Ad) として存在する。Barkerらは、疫学的調査から子宮内発育遅延の児は成人期にメタボリックシンドロームを高率に発症することを見出した。しかし、メタボリックシンドロームの中心病態である内臓脂肪の蓄積とそれによるAd分泌の変化が、いつからみられるかは未だ不明である。

本研究は、在胎週数によるAdの標準域を設定するとともに、子宮内での発育が遅延したsmall for gestational age (SGA) 児群とappropriate for gestational age (AGA) 児群を比較した。

対象と方法

新生児86例 (男児44例、女児42例) を対象とした。在胎週数は25週2日~41週3日、出生時体重687g~3660gであった。臍帯血総Ad (T-Ad)、HMW-Adは、既成のELISA法によるイムノアッセイキット (第一化学薬品) を使用した。

結 果

AGA児での検討で、臍帯血T-Adの標準域 (mean \pm SD) は、超早産児群 (2.20 ± 1.01 μ g/ml)、早産児群 (8.12 ± 5.26 μ g/ml)、正期産児群 (14.18 ± 6.44 μ g/ml) で胎内発育とともに有意な上昇がみられた。HMW-Adも同様の上昇を示した。

臍帯血中のT-AdとHMW-Adを、28週~32週、33週~36週、37週~41週の群に分けて、AGA児とSGA児で比較したところ、有意にAGA児の方が高値を示した。体重の影響を除外するため1500g未満の群と1500gから2500g未満の群に分類し、AGA児とSGA児で比較し検討を行ったところ、1500g未満の群、1500gから2500g未満の群で、AdはAGA児とSGA児で有意な差を認めなかった。

考 察

本研究において血中Adは胎内発育とともに上昇することが明らかとなった。この理由として、在胎週数が長いことによる脂肪細胞の機能の成熟に起因する可能性と在胎週数の増加に伴う出生時体重 (脂肪量) の増加に起因する可能性が考えられる。今回の検討では、在胎週数を一定にしたところ

AGA群はSGA群に比しAdが高値を示し、また出生時体重を一定にするとAGA群とSGA群で有意な差を認めなかった。したがって在胎週数に伴うAdの上昇は、在胎週数そのものではなく、出生時体重（脂肪量）に規定しているものと思われる。出生前2ヶ月間の体脂肪量増加は、脂肪細胞の数の増加によるとされ、今回の胎内発育に伴うAdの上昇は、それを分泌する脂肪細胞数の増加に起因するものと思われた。

出生時に体重が同じならばSGA児とAGA児のT-Ad、HMW-Ad、HMW-Ad/T-Ad比は差が無く、AdがSGA児ではAGA児に比べ低値を示し、メタボリックシンドロームへ進展していくのは出生以降と推測された。

結 論

AGA児群では臍帯血T-Ad、HMW-Ad、HMW-Ad/T-Ad比は、超早産児群では低値をとり、早産児群、正常産児群にかけて上昇した。出生時体重を一定にして比較した場合、AGA児群とSGA児群でAdに有意な差を認めず、出生時のAdは在胎週数ではなく、出生時体重（主として脂肪量）に規定されていると考えられた。

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1,300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、血液浄化治療のみならず、腎移植の可能性を模索する必要性に迫られている。本研究で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。さらに、腎移植に関する医療者の意識について看護師を対象として調査した。

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2回目である。調査は平成18年3月31日現在の状況であり、結果は平成18年9月10日、広島市で開催された第15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271施設にアンケート調査を行い、229施設から回答を得た。回収率は5県全体で84.5%、鳥取県26施設、82.8%であった。

透析患者は平成17年度よりも2,028人増加し、14,895人であった。この内1,146人(7.7%)が腹膜透析であり、比率が低下していた。鳥取県では17年度から13人減少し、133人であったが、透析患者中の比率は12.5%であり、中国5県(平均7.7%)では最も高い比率であった。なお、全国平均は約3.7%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。なお、腹膜透析患者の内、夜間就寝中にサイクラーを用いて透析液を交換するAPD患者数は5県全体で328人、鳥取県では67人であったが、比率をみると全体で28.6%、鳥取県では50.4%であった。他方、血液透析を併用している患者は14人(10.5%)であり、比率は5県(平均18.4%)中、最も低かった。

腹膜透析離脱の原因は死亡79人(40%)、腹膜炎32人(16%)と17年度に比較して減少、他方、腎移植9人から12人(6%)と増加した。

鳥取県における透析治療の実態は昨年度の調査と比較して大きな変動はなかったが、夜間透析施設が少ないことは問題点として残った。しかし、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特徴として示された。

なお、本比較研究は、平成19年度にも実施して、3年間のまとめを行う予定である。

2. 腹膜透析(PD)を継続してPDラストを迎えるための試み

PD療法を継続して末期を迎える(PDラスト)ためには介護サービス事業所スタッフとの協力が不可欠であるが、PD療法への不安から受け入れが難しいとする事業所も少なくない。そこで、PD講習会参加者へのアンケート調査により、問題点を探った。

年2回の講習会を山陰労災病院で行った。これまで3回実施して、延べ45施設から102人が参加した。その内訳は看護師69人、ヘルパー11人、ケアマネ10人、その他12人であった。

講習会后 PD に関する理解が 14%、だいたい分かった 65%であり、79%の参加者が理解を深めた。また、PD 患者への不安はなくなった 10%、多少なくなった 69%であり、初期の目的が達成できた。今後も講習会を継続する。さらに、技術指導、カンファレンスや電話等での情報提供を実施する。

3. 鳥取県看護師の臓器移植に対する意識調査と情報提供の影響

鳥取県内の公的 9 病院の看護師に 2,200 枚のアンケート用紙を配付し、1,879 枚の用紙を回収した。このうち 196 枚には無記載のものがあり、有効回答 1,683 枚（有効率 89.6%）であった。看護師は救急部や ICU での勤務経験者と未経験者に分類して解析した。

- ① 院内における腎移植システムについては、移植実績のある 2 病院で 49.0%の看護師が認知しており、他の 7 病院の 15.7%に比較して有意に高かった。特に前者の ICU 勤務経験者では 69.2%と高かった。
- ② 脳死下臓器提供に関しては、慎重に推進するが 68.2%～75.3%と最も高かった。推進すべきではないと回答したのは 85 人（4.3%）であった。他方、回答を保留ないし分からないとしたのは 322 人（19.1%）に達した。なお、移植病院と非移植病院、ICU 経験者と非経験者で差はなかった。
- ③ 脳死判定基準に関しては、よく知っている 83 人（4.9%）、概ね知っている 1,282 人（76.2%）、知らない 291 人（17.3%）、無回答 7 人（0.4%）であった。なお、ICU 経験者と未経験者で差はなかった。
- ④ 臓器提供や脳死移植に関する知識は経験年数に関係なく、マスメディアと回答したものが多かった。

以上、鳥取臓器バンクの啓蒙活動が現場看護師の意識向上に必要とみなされた。

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

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

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18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。このようにして平成16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。また喫煙指数とは別に実際のタバコによるニコチンの影響を調べる目的でニコチン代謝産物であるコチニン濃度を221検体で測定した。

2. 方法

鳥取大学医学部分子制御内科にて測定を行った。抗p53抗体の測定手技はELISA法で、ANTI-P53 ELISAI（PharmaCell, MBL）を使用した。またコチニンはEIA Cotinine Serum kit（Cozart）を使

用したEIA法で測定した。

結 果

1. 健診受診者の抗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）の抗p53抗体価測定結果を示す。基準値をメーカー推奨値の1.3 U/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、53.2 U/ml、156.8 U/mlといったきわめて高い値を示す検体も認められた。

図1 健康受診者p53抗体測定結果

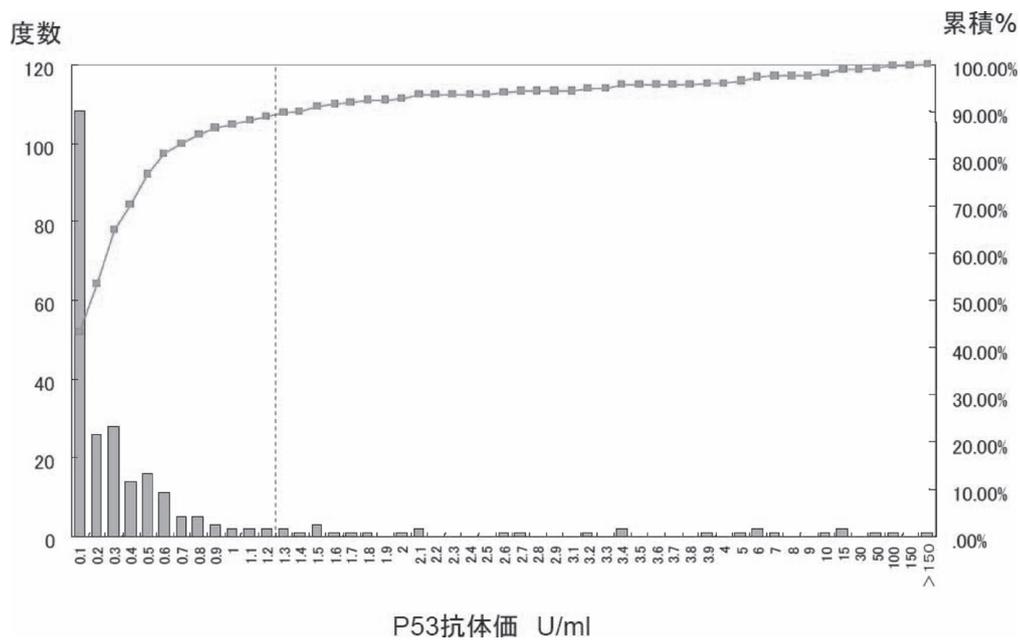
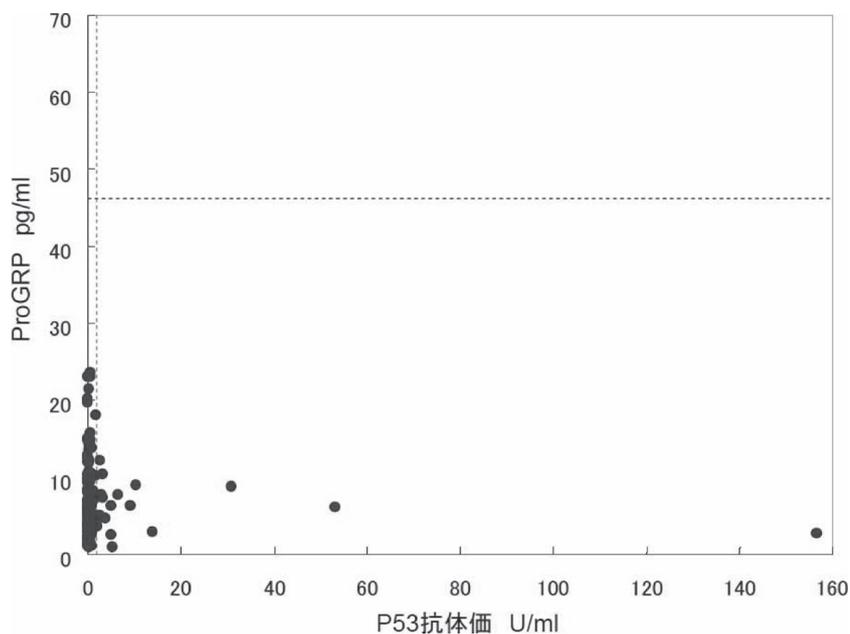


図2 p53抗体価とProGRP値の相関



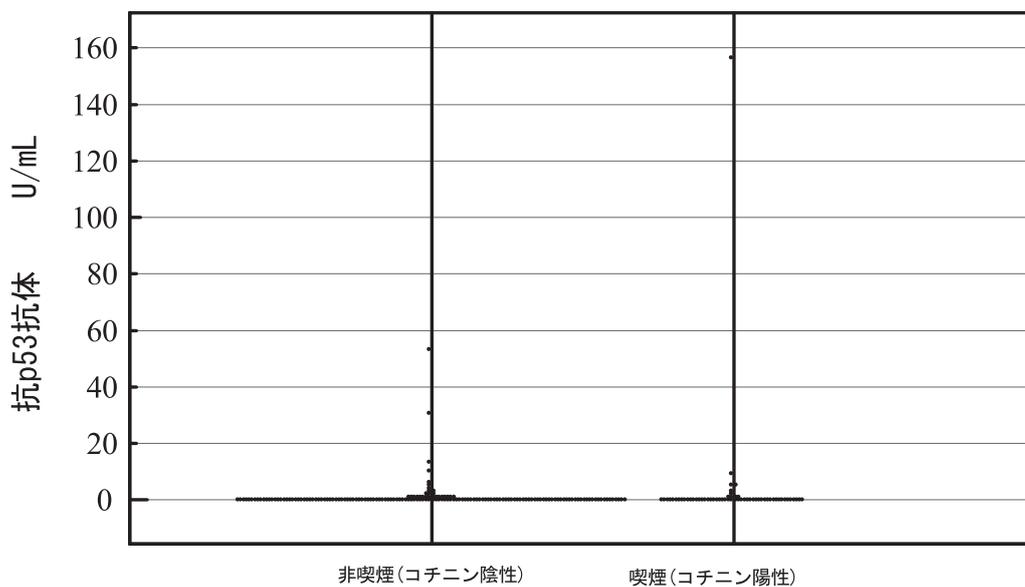
2. 抗p53抗体価とProGRP値の相関

図2に抗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. 喫煙状況（コチニン濃度）と抗p53抗体価の関係

図3にコチニン陽性者と陰性者における抗p53抗体の測定結果を示す。コチニンの基準値は25ng/mLとし、陽性群（59人）と陰性群（162人）での抗p53抗体陽性者はそれぞれ7人（11.9%）と17人（10.5%）の2群間で有意な差を認めなかった。

図3 喫煙状況（コチニン）と抗p53抗体



4. 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（鳥取県がん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。

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人と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おこり、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生かし、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リスク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。

また今回喫煙状況の指標としてコチニンを測定したが、コチニンはニコチンの代謝産物で喫煙量と相関しており、受動喫煙も反映することがいわれている⁵⁾。また肺癌の発症の指標と考えられている⁶⁾。これまでの調査ではコチニンと抗p53抗体に相関は認めなかったもののコチニンが陰性の者の中にも抗p53抗体が高値を示した者が存在し、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。今後あわせて検討していく予定である。

参 考 文 献

- 1) 千酌浩樹, 他. 病態から見た分子診断. 肺癌. 日本内科学会雑誌 2003; 92: 77-87.
- 2) Crawford LV, et al. 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, et al. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. *Nat Med* 1995; 1: 701-702.
- 5) Seccareccia, et al. Serum cotinine as a marker of environmental tobacco smoke exposure in epidemiological studies. *Eur J Epidemiol* 2003; 18 (6):487-492.
- 6) Paolo Boffetta, et al. Serum cotinine level as Predictor of lung Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (6) 1184-1188.

B型肝細胞癌治療後のラミブジン療法の有用性 Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B related hepatocellular carcinoma

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

はじめに

B型慢性肝炎に対するラミブジン療法はB型肝炎ウイルス量を減少させ、肝における壊死・炎症の減少、組織所見の改善をもたらす¹⁾。この治療効果はB型肝炎硬変においても認められることが明らかされている^{2),3)}。さらに、最近ではラミブジンが肝発癌を抑制することも報告されており^{4),5)}、B型肝炎患者の予後を大きく改善する可能性がある。しかしながら、ラミブジンがB型肝炎細胞癌（HCC）に対して予後を改善し得るか否かは明らかではない。今回、我々はHCCの治療戦略におけるラミブジン投与の有用性を肝予備能の面から検討した。

対 象

鳥取大学第2内科および関連施設にてHCC治療後にラミブジン（100mg/日）を投与したB型肝炎硬変に合併したHCC25例を対象とした。対照群には年齢、性、JIS scoreをマッチさせたB型肝炎硬変併存HCC患者20例を設定した。両群で肝予備能、HCC進行度に有意な差を認めなかった。

成 績

①ウイルス量の変化

ラミブジン投与群25例における平均投与期間は 21 ± 15 ヶ月（5～62ヶ月）であった。ラミブジン投与後のHBV-DNA量は3ヶ月目より有意に減少し、その後も維持された。25例中22例（88%）において3ヶ月目のHBV-DNA量が検出感度 3.7LGE/ml （TMA法）以下となった。25例中5例でHBV-DNAの再上昇を認め、YMDD変異株の出現を認めた（YIDD 4例、不明1例）。

②肝機能、肝予備能の変化

血清AST、ALTは投与群において投与3ヶ月目より有意に低下し、最終観察時において非投与群と比較して有意に低下していた（図1）。ラミブジン投与群における3ヶ月、6ヶ月でのASTの正常化率はそれぞれ44%、60%、ALTの正常化率は68%、80%であった。血清アルブミンは投与群において3ヶ月目より有意に上昇し、最終観察時において非投与群よりも有意に高値であった（図1）。なおビリルビンは投与群で有意な変化はなく、非投与群と差を認めなかった。Child-Pughスコアの変化をみると、3ヶ月目より有意に減少し、その後も徐々ではあるが改善傾向が認められた。

③HCC再発時の肝予備能

ラミブジン投与群25例中19例においてHCCの再発を認めた。ラミブジン投与前と再発時のChild-

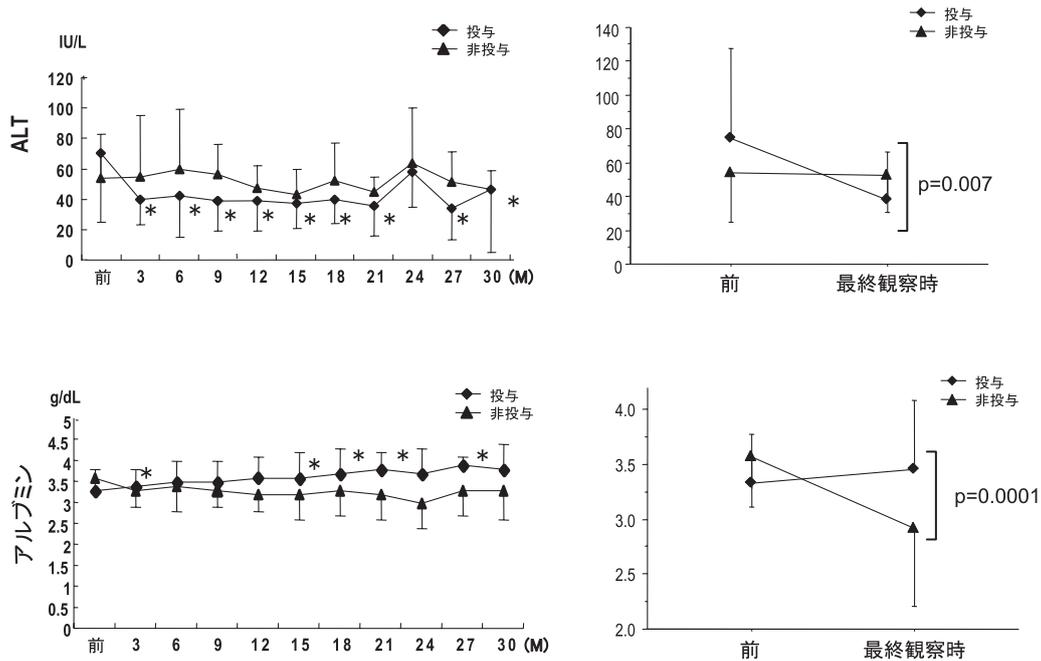


図1 ラミブジン投与によるALT、血清アルブミンの変化

* : $p < 0.05$ vs 前値

Pughスコアを比較すると前 6.3 ± 1.5 から再発時 5.8 ± 1.2 と有意に減少していた。また、Child-Pughスコアは改善10例（52%）、不変6例（32%）、悪化3例（16%）と84%で肝予備能は維持された。

④累積生存率と死因

ラミブジン投与群は未だ十分な観察期間ではないが、非投与群と累積生存率を比較したところ両群間に有意な差は認めなかった。死因を検討すると、ラミブジン投与群では死亡5例中癌死4例（80%）、肝不全死1例（20%）に対して、非投与群では死亡14例中癌死8例（57%）、肝不全死6例（43%）と、ラミブジン投与群で肝不全死が少ない傾向を認めた。

結 語

HCCを合併したB型肝炎患者において、HCC治療後のラミブジン投与は肝予備能を改善させ、肝不全死を減少させるとともに肝硬変合併B型HCC治療に大きく貢献することが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Lai CL, Chien RN, Lenng 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) Ooga H, Suzuki F, Tsubota A, et al. Efficacy of lamivudine treatment in Japanese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. J Gastroenterol 2004; 39: 1078-1084.
- 3) 飯野四郎, 熊田博光, 佐田通夫, 他. B型肝炎硬変に対するゼフィックス錠[®]100（ラミブジン）の臨床成績—プラセボ対照二重盲検比較試験および長期投与試験— 臨床医薬2005; 21: 1097-1111.

- 4) Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis b and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2005; 351: 1521-1531.
- 5) 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.

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（第一報）～

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

日本における主要死因のうち、脳血管疾患や心血管疾患などの循環器疾患は、総死亡数の約30%を占めている。また、一般診療医療費のうち占める割合が最大の疾病は、循環器疾患であり、約22%となっている。このように、日本において循環器疾患は、非常に重要な健康課題である。循環器疾患発症の大きな要因の一つとして、動脈硬化症が挙げられる。動脈硬化症は遺伝素因と環境要因が複雑に絡み合い発症する多因子疾患であり、遺伝素因を考慮した動脈硬化予防プログラムの開発は緊要なものとなっている。

一方、血管内皮細胞由来の一酸化窒素合成酵素（NOS）はL-arginineを基質とし、一酸化窒素（NO）を生成する。NOは、血管平滑筋の増殖抑制作用、血管内皮細胞への白血球・血小板の凝集抑制作用ならびに抗血栓作用、LDLコレステロール酸化抑制作用、血管収縮物質との拮抗作用など様々な機能が発見され、血管の機能維持に重要な役割をはたしており、抗動脈硬化的に働いていると考えられている。

NOS遺伝子は第7番染色体（7q35-36）上に存在する、26のエクソンからなる全長約21kbの遺伝子であり、複数の遺伝子多型が存在していることが報告されている。NOS遺伝子プロモーター領域にあるT⁻⁷⁸⁶C遺伝子多型（転写開始点より786塩基上流にあるチミンのシトシンへの置換）は、心筋梗塞、冠動脈攣縮との関連があると報告されており、動脈硬化症との関連性が国内・外の研究により強く示唆されている（Nakayama M, et al. Am J Cardiol. 2000; 15（86）: 628-634. Rossi GP, et al. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 930-937.）。

しかし、NOS遺伝子多型（T⁻⁷⁸⁶C遺伝子多型）の動脈硬化症発症への関与が指摘されながら、実施されてきた研究は、症例対照研究によるものがほとんどであり、動脈硬化症予防に関する介入研究は見られない。そこで、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を実施し、より有効な動脈硬化予防プログラムを開発することを本研究の目的としている。

本研究は4年間に亘り実施する計画であり、今回は、その初年度の結果として報告する。

対象と方法

鳥取県内の某事業所において、大動脈脈波伝播速度（PWV; Pulse Wave Velocity）の測定（Form PWV/ABI; 日本コーリン社）により、軽度の動脈硬化有り（1,400～1,600 cm/s）と判定された対象者を34名選んだ。対象者の選択方法としては、安全衛生委員会から各職場に研究参加を募集することによる、本人の参加希望を原則とした。研究目的、計画ならびに倫理的配慮等を説明しながら、本人

による自己記入式の協力諾否の文書によるインフォームドコンセントを得た。また、本研究は鳥取大学医学部倫理委員会の審査を受け承認を得ている。

クロスオーバーデザインによる介入研究のために、34名を無作為に17名ずつの2群に分け、それぞれ前期介入群（介入群）、後期介入群（対照群）とする。介入期間はそれぞれ3ヶ月間とし、12回（1回/週）の動脈硬化症に関する学習と運動療法を中心とした動脈硬化予防プログラムを実施した。介入期間における運動量に関しては、ライフコーダ（スズケン）により運動量・カロリー消費量・歩数・運動強度の状況を3ヶ月間に亘って把握した。

介入効果の判定に関しては、前期介入群を対象群として介入開始時と終了時に検査（大動脈脈波伝播速度、BMI、血圧値、血液脂質値など）を実施して、NOS遺伝子多型（T⁻⁷⁸⁶C遺伝子多型）の遺伝子型別に交絡因子を調整して大動脈脈波伝播速度の改善に関して解析する計画である。今回は介入の効果のみ検討した。遺伝子型別の効果については、本年度は4年間に亘る研究の初年度にあたりサンプルサイズも少ないので、今後サンプルを蓄積して実施する予定である。遺伝子多型の同定は実施した。

統計的解析方法としては、統計ソフトSPSS Ver13.0Jを用いて実施した。介入開始時における介入群と対照群の各種指標平均値の比較には対応のないt検定を用いた。また、介入群・対照群における介入開始時と介入終了時の各種指標平均値の比較には対応のあるt検定を用いて検討した。有意確率は5%とした。

結果と考察

NOS遺伝子T⁻⁷⁸⁶C遺伝子多型については、介入群17名のうち12名がTT遺伝子型、5名がTC遺伝子型であった。

介入開始時における介入群と対照群の各種指標値は、表1に示したように両群で有意な差は認められなかった。介入群における介入開始時と介入終了時の各種指標値を比較すると、腹囲の平均値が90.2 cmから88.6 cmに、またHbA1cの平均値が5.5%から5.3%に、ともに統計的に有意に低下した（表2）。また、表3に示したように対照群においても腹囲の平均値が86.7 cmから85.5 cmに有意に低下した。しかし、LDLコレステロール値は122.1 mg/dlから130.0 mg/dlに有意に上昇した。

以上より、本研究の運動療法を中心とした介入プログラムは、介入群の腹囲とHbA1cの有意な低下に見られるように一定程度効果があったものと思われる。しかし、左右のPWVには、有意な改善傾向が認められず、今後は食事療法も十分に考慮するなどの介入プログラムの改善が課題と思われる。遺伝子型別の効果判定については、サンプルサイズを拡大して実施する計画である。

表1 介入開始時における介入群と対照群の各種指標値

	介入群					対照群					有意確率
	平均値	度数	標準偏差	最小値	最大値	平均値	度数	標準偏差	最小値	最大値	
年齢	49.9	17	6.9	38.0	59.0	49.3	17	5.0	40.0	57.0	0.791
BMI	25.4	17	3.0	20.5	31.2	24.3	17	3.0	17.4	29.5	0.286
腹囲 (cm)	89.3	17	9.7	69.1	103.0	86.7	17	10.3	59.0	97.0	0.456
SBP (mmHg)	148.4	17	18.8	119.0	192.0	140.1	17	13.7	120.0	171.0	0.152
DBP (mmHg)	93.6	17	14.7	76.0	127.0	87.8	17	8.2	76.0	108.0	0.162
右側 PWV	1596.1	17	144.5	1416.0	1919.0	1559.4	17	131.7	1340.0	1835.0	0.444
左側 PWV	1586.2	17	140.5	1388.0	1947.0	1515.7	17	114.4	1319.0	1682.0	0.118
総コレステロール (mg/dl)	211.2	17	31.3	156.0	269.0	210.7	17	32.7	178.0	293.0	0.966
HDL コレステロール (mg/d)	53.5	17	17.0	36.0	103.0	57.5	17	16.3	34.0	91.0	0.482
LDL コレステロール (mg/d)	125.5	17	26.3	89.0	170.0	122.1	17	27.4	88.0	175.0	0.714
中性脂肪 (mg/d)	208.6	17	97.2	110.0	432.0	176.8	17	94.3	57.0	327.0	0.339
HbA1c (%)	5.5	17	1.0	4.7	8.4	5.0	17	0.5	4.0	6.1	0.077

BMI: body mass index, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, HDL; high density lipoprotein, LDL; low density lipoprotein

表2 介入群における介入開始時と介入終了時の各種指標値の平均値

	介入開始時		介入終了時		有意確率
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
BMI	25.7	2.9	25.5	3.0	0.067
腹囲 (cm)	90.2	9.9	88.6	9.1	0.020
SBP (mmHg)	144.9	15.9	144.7	16.5	0.898
DBP (mmHg)	91.7	12.7	91.3	12.7	0.793
右側 PWV	1,591.3	145.2	1,564.9	168.7	0.488
左側 PWV	1,584.7	148.8	1,554.1	169.0	0.466
総コレステロール (mg/dl)	211.2	31.3	215.4	30.5	0.443
HDL コレステロール (mg/d)	53.5	17.0	55.5	17.4	0.372
LDL コレステロール (mg/d)	125.5	26.3	130.5	27.0	0.329
中性脂肪 (mg/d)	208.6	97.2	193.6	112.1	0.466
HbA1c (%)	5.5	1.0	5.3	0.9	0.017

BMI: body mass index, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, HDL; high density lipoprotein, LDL; low density lipoprotein

表3 対照群における介入開始時と介入終了時の各種指標値の平均値

	介入開始時		介入終了時		有意確率
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
BMI	24.3	3.0	24.2	2.9	0.245
腹囲 (cm)	86.7	10.3	85.5	10.5	0.031
SBP (mmHg)	140.1	13.7	136.4	18.6	0.313
DBP (mmHg)	87.8	8.2	85.4	10.3	0.227
右側 PWV	1,559.4	131.7	1,535.2	208.3	0.429
左側 PWV	1,515.7	114.4	1,515.1	191.4	0.983
総コレステロール (mg/dl)	210.7	32.7	212.8	27.8	0.614
HDL コレステロール (mg/d)	57.5	16.3	59.2	15.7	0.397
LDL コレステロール (mg/d)	122.1	27.4	130.0	23.2	0.029
中性脂肪 (mg/d)	176.8	94.3	149.8	94.3	0.093
HbA1c (%)	5.0	0.5	5.0	0.4	0.150

BMI: body mass index, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, HDL; high density lipoprotein, LDL; low density lipoprotein

鳥取県における手掌多汗症の疫学と治療効果の調査

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その治療成績を解析した。

対象と方法

1998年8月から2007年3月までに鳥取大学医学部附属病院および国立病院機構米子医療センターにて多汗症に対して手術を施行した76例を対象とした。手術は全例、全身麻酔下に3mmの細径スコープを用いて胸腔鏡下胸部交感神経遮断術を行った。患者の特性と手術効果を解析した。

結 果

1. 患者特性の解析

年齢は9～62（平均23.1）歳で、図1のように15～19歳をピークに分布し、20歳未満の若年が39人（51.3%）と多数を占めた。性差は男性37例、女性39例であった。患者の地域性は鳥取県東部17例、鳥取県中部12例、鳥取県西部34例、鳥根県8例、兵庫県2例、その他3例で、広範囲に分布していた（図2）。

患者の病脳期間は2～50（平均10.4）年間で、10年以上も長い間悩み続けた患者も35例（46.1%）存在した。多汗症の発汗レベルを表1に従って分類すると、レベル1が6例、レベル2が31例、レベル3が39例であった。

表1 多汗症のレベル

レベル1	：湿っている程度。触ると汗ばんでいるのがわかる。水滴はできないが、光を反射して汗がキラキラと光っている。
レベル2	：水滴ができて、濡れている状態、だが、汗が流れるところまではいかない。
レベル3	：水滴ができて、汗がしたたり落ちる。

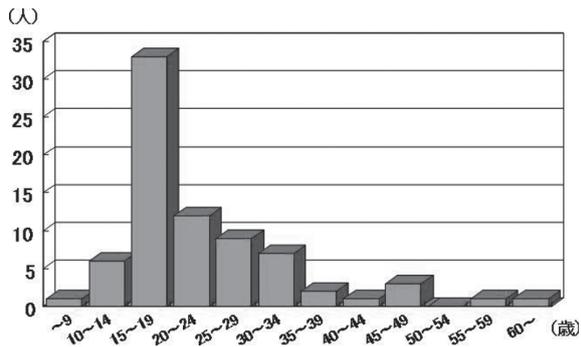


図1 手掌多汗症手術患者の年齢分布



図2 手掌多汗症手術患者の在住地

2. 治療成績

手術は全例で両側一期的に施行され、平均手術時間は87.1分で、手術直後から発汗が停止した（図3）。手術効果は腋窩部位の発汗が軽度残存した1症例を有効と判断された以外はすべて著効であった。手術合併症は軽度の気胸を1例認めたが、自然軽快しており、明らかな合併症といえる病態はなかった。

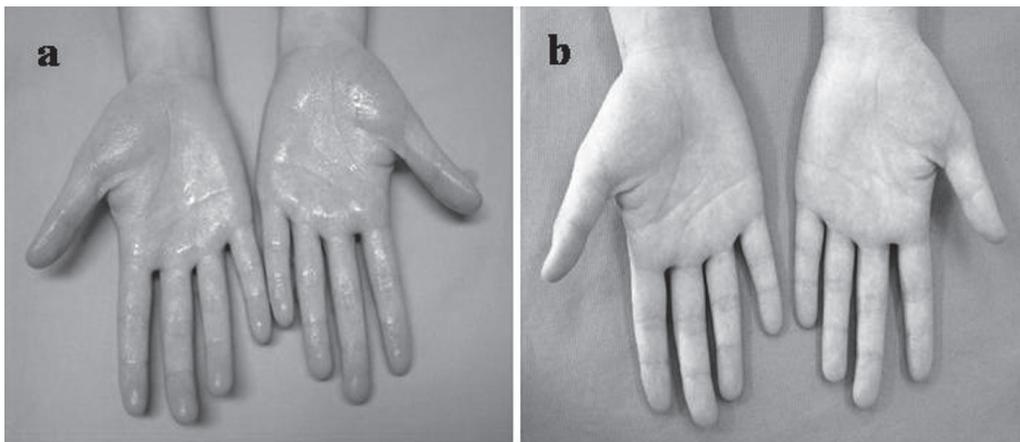


図3 手掌多汗症患者（レベル3）の術前と術後の手掌状態の比較

考 察

胸腔鏡の普及により、胸部交感神経へのアプローチは容易で安全となり、手掌多汗症に対する外科治療が可能となった。1987年にKuxら¹⁾がはじめて手掌多汗症に対する胸腔鏡下胸部交感神経遮断術を発表し、その後、本手術は急速に普及したが、同時に手掌多汗症の患者は若年者を中心に多数存在することも判明してきた。われわれも胸腔鏡手術の導入以来^{2),3)}、積極的に本手法を施行し、現在までに76例となったが、自験例を解析して本疾患の鳥取県における地域特性を検討することは重要であると考えている。

手術患者を解析すると、年齢は15~19歳をピークに20歳未満が半数以上を占め、新春期に大きな悩みとなる点は、大田らの報告と一致する。中高年では病脳期間が長くなる傾向があり、手術で完治することが長年の夢であったと話す患者もいた。患者の地域性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、皮膚科からの紹介や自らマスメディアやインターネットを検索してきていた。多汗症の手術適応は発汗レベル2～3が妥当と考えられているが、それに、加えて本人の悩みの深さは大きな要素と考えている。治療効果は全例、術直後から発汗は停止し、代償性発汗も軽度で良好な結果であった。しかしながら、短期成績は良好でも、問題は長期的な経過観察で、代償性発汗の程度がどうかということが重要である^{4),5)}。過去のアンケート解析からは代償性発汗は約2/3の患者が術前の予想以上であったと回答したという報告もあり³⁾、今後の調査によりさらに実態を明らかにしていく必要がある。

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。多汗症の悩みは本人にとって深刻であり、感受性の高い思春期の年齢とあいまって、患者は小児科、皮膚科、精神科への受診が多い。われわれは多汗症という疾患の鳥取県における特性を社会的配慮からも正確に認識して、啓発していく必要性を感じており、今後は本疾患を自覚し始める多感な中学生・高校生・大学生を対象として、アンケート解析による本疾患の疫学調査を試みる準備をしている。

おわりに

手掌多汗症に対する手術76例の解析では、年齢は20歳未満が半数以上で、地域分布は広範囲であった。全例が術直後から発汗が停止し、代償性発汗も軽度であった。今後は遠隔期のアンケート調査と本疾患を自覚し始める多感な中学生・高校生・大学生を対象として、アンケート解析による本疾患の疫学調査を試みる準備をしている。

参考文献

- 1) Kux M Thoracic endoscopic sympathectomy in palmar and axillary hyperhidrosis. Arch Surg 1978; 113: 264-266.
- 2) 中村廣繁, 谷口雄司, 田中宜之, 他. 手掌多汗症に対する胸腔鏡下胸部交感神経切除術. 鳥取医学雑誌2000; 26: 253-257.
- 3) 中村廣繁, 新田 晋, 足立洋心. 多汗症に対する胸腔鏡下胸部交感神経切断術の成績と術後のアンケート解析. 鳥取医学雑誌2004; 32: 193-197.
- 4) 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.
- 5) Licht PB, Pilegaard HK Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. Ann Thorac Surg 2004; 78: 427-31.

疾病構造の地域特性調査対策専門委員会報告 (第21集)
母子保健対策専門委員会報告

平成 19 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)
