

平成25年度研究配属報告書



環境保健学講座

アルコールの急性影響による認知機能の変化

伊藤 純哉

はじめに

アルコールの摂取によりものを認識したり反応が遅れたりすることは知られているが、刺激を受容し、神経を伝達し、脳で判断して行動として現れるどのプロセスがアルコールによって障害されているのかはあまり知られていない。この仕組みを解明するため、脳波と聴覚刺激を用い、特に事象関連電位に焦点を置いて研究を行った。

酔いやそれに関わる体調の変化はアルコールを摂取した瞬間に訪れるものではなく、ある程度の時間の経過に伴うものである。もちろん個人差はあるものの、アルコール濃度のピークは飲酒後 30 分～1 時間の間に集中している。もちろん、疲労を感じていたり睡眠不足だったりという内因的な体調の変化によって酔いやすさは変わるだろうし、風邪をひいていたりという外因的な要素でももちろん酔いの自覚時間は変わるだろう。しかし、アルコール濃度のピークと体への影響のピークが必ずしも一致するわけではない。

別の観点でアルコールについて考えるとしたら、症状が一般的だろう。症状は量によって変化するが、爽快期、ほろ酔い期、酩酊期、泥酔期、昏睡期と変化していくと、最初は気分がよくなる程度の変化だったものが千鳥足、呼吸困難、死亡など、命にかかわるような重篤な症状に変化していく。

本研究の目的は、上記のように数値化しづらいアルコールの急性影響を、事象関連電位と脳波を用いて定量化し、その経時間的変化をしらべるものである。

対象と方法

対象

対象は、秋田大学生の男子 10 人のボランティアで、年齢は 20.9 ± 0.6 (平均値 $\pm$ 標準偏差) 歳 (全員が 20 歳以上) だった。また、測定の際に余計なバイアスがかからないよう、鉛や有機溶媒などの神経性毒性物質への曝露歴、喫煙歴、薬物依存がない健康な男子とした。さらに、前日の夜に飲酒を行わないこと、十分な睡眠をとること、当日は午後 1 時までに昼食をとり、その後測定までの間にカフェインやアルコールを含む薬物を摂取しないことを前提条件とした¹⁾。

すべての被験者はアルコールへの曝露歴を持っており、週にエタノール量で 59 ± 28 ml 相当のアルコール飲料を飲んでいてた。

また、事前アンケートとして身長、体重、飲酒習慣を調べ、実験当日には摂取前、摂取 1 時間後、摂取 2 時間後の計三回アルコールチェッカーで呼気中アルコール濃度を測定した。

方法

ERP 検査は 25% 焼酎で 200 ml をジンジャエール 200 ml で割ったもの (エタノール量換算で 50 ml) の摂取によって行われた。

同じ対象に試験日の午後 5:00~5:10 にアルコールの摂取をさせ、1 時間後の午後 6:00~6:10 と 2 時間後の午後 7:00~7:10 にそれぞれ測定した。また、コントロールとして午後 4:50~5:00 に 1 回目の測定をすることで、1 日に計 3 回測定を行った。概日リズムや生活習慣の影響を排除するために、測定日の 1 週間後の同じ曜日、同じ時間にジンジャエールのみ 400ml を摂取させて行った^{1),2)}。

電気生理学的研究

事象関連電位(=ERP)の測定は誘発脳波計(日本光電 Neuropack μ)を用い、電氣的にシールドされた暗室の中で被験者に体に余分な力の入らないリラックスした状態で座らせ、両目を閉じた状態で行った。測定は対象選択(オッドボール)課題で行われた。刺激は 2 種類の識別可能なランダムシーケンスを提示され、20 ミリ秒間(立ち上がり/立ち下がり時間は 6 ミリ秒)で 300 回あるトーンバーストは 80%が 1000Hz の非標的刺激、20%が 2000Hz の標的刺激だった。これらの刺激は両耳とも 90 デシベルの音圧レベルで 2 秒ごとに 1 トーンの割合でヘッドホンを経由して両耳から聞こえていた。被験者は標的刺激のみを意識して数えるように説明を受けた³⁾。すべての場合において、被験者が報告した刺激回数は実際の刺激回数の ± 2 回以内だった。2 つの刺激に対する脳の反応は頭頂部(Cz)、左右の乳様突起の頂点、前額部の計 4 点で計測され、N100,P165,N200,P300 の複合波形は標的刺激で、N100,P200 の複合波形は非標的刺激で導かれ、各々平均化される加算平均法を用いて測定された。以下にそれぞれの波形の説明を示す。

N100 は刺激が起こったことでセンサーチャネル注意が向けられると励起される。P165 と N200 は重要性の低い信号の識別と応答の選択に関わっている。非標的刺激で得られる P200 と N100 は聴覚刺激に関連していると考えられる。P300 は事象関連電位と呼ばれ、認知機能、情報処理機能の生理学的指標として用いられる。振幅は、被験者がうとうとしたり標的刺激に関して無関心な時は低下し、標的刺激の出現頻度が低いほど増大する^{4),5)}。

統計分析

ボンフェローニの多重比較検定は同日の Repeated measurements と異なる日の同じ時間に行われた対応のある試験の重要な水準を決定するために用いられる。すべての解析は SPBS 統計を用いて行われた。対応のある t 検定は連続量の算出に用いられる。今回の経時的変化を統計的方法で解析する際に用いた。

結果

事前アンケートの結果、アルコールチェッカーの値は摂取前が平均、標準偏差ともに 0、摂取後 1 時間で平均 0.37mg/L 標準偏差 0.11mg/L、摂取後 2 時間で平均 0.27mg/L 標準偏差 0.13mg/L だった。

下の表 1 はアルコール、およびジンジャエールの摂取の前後での ERP の潜時を示している。各項目の摂取前と 1 時間後(1 hour change)、摂取前と 2 時間後(2 hour change)をそれぞれ比較した。すると、アルコール摂取群の P300 のみ摂取前と 2 時間後のデータで有意な潜時の延長が見られた。それ以外のすべての項目において、時間経過による有意な潜時の変化は観察されなかった。このことから、アルコールによる影響は P300 の潜時の延長のみであり、それ以外の波形では影響は見られなかった。

N100 は刺激によってセンサーチャネルが興奮していることで励起されるが、その延長がないことで、アルコール群、非アルコール群の両者において音刺激が正常に脳まで届いていることが示された。同様のことは非標的刺激での P200、N100 の波形に有意な延長が見られなかったことでも認められる。次に、

P165 と N200 であるが、重要性の低い信号の識別と応答の選択に関わっているものであり、この延長がなかったことにより、意図的に反応しないようにしている刺激の選択には影響がなかったことが理解できる。そして、P300 であるが、これは認知機能、情報処理機能の指標であり、これが有意に延長したということは認知機能に遅れが生じたということを示している⁴⁾。

アルコールの摂取により P300 が有意に延長をしていることはわかったが、その延長が非アルコール群と比較して有意なものであるのかを確かめるため、接種前と 1 時間後の差(1 hour change)、接種前と 2 時間後の差(2 hour change)を計算し、この 2 つについてそれぞれの波形の潜時をアルコール群と非アルコール群間で比較した。この結果を下の表 2 に、P300 の経時的变化をグラフ 1 に示す。

表 2 の各項目は適合度検定で $P>0.05$ より正規分布に従っている。アルコールの 1 hour change とジンジャエールの 1 hour change で対応のある t 検定を行うと、t 値が 2.422、 $P=0.0359$ で有意に延長の差が観察された。同様にアルコールの 2 hour change とジンジャエールの 2 hour change で対応のある t 検定を行うと、t 値が 2.966、 $P=0.0141$ で有意に延長の差が観察された。このことから、アルコールの摂取によって P300 が有意に延長することが示された。

表 1. 摂取前、1 時間後、2 時間後のアルコール群 (n=10)、非アルコール群 (n=10) の聴性事象関連電位の潜時 (mean±SD, msec)

	非アルコール群			アルコール群		
	摂取前	1 時間後	2 時間後	摂取前	1 時間後	2 時間後
標的刺激						
N100	92±12	87±13	89±10	94±16	89±10	98±15
P165	166±22	157±16	163±15	164±20	154±11	167±13
N200	203±18	199±13	199±10	201±20	191±15	206±20
P300	318±27	325±18	318±16	308±19 ^a	343±14	346±14 ^a
非標的刺激						
N100	90±9	100±12	96±7	98±14	100±17	93±10
P200	200±14	198±10	193±18	201±20	205±19	215±22

^a $p<0.05$ で有意に延長が認められる

表 2 聴性事象関連電位の経時変化 (mean±SD) (N=10)

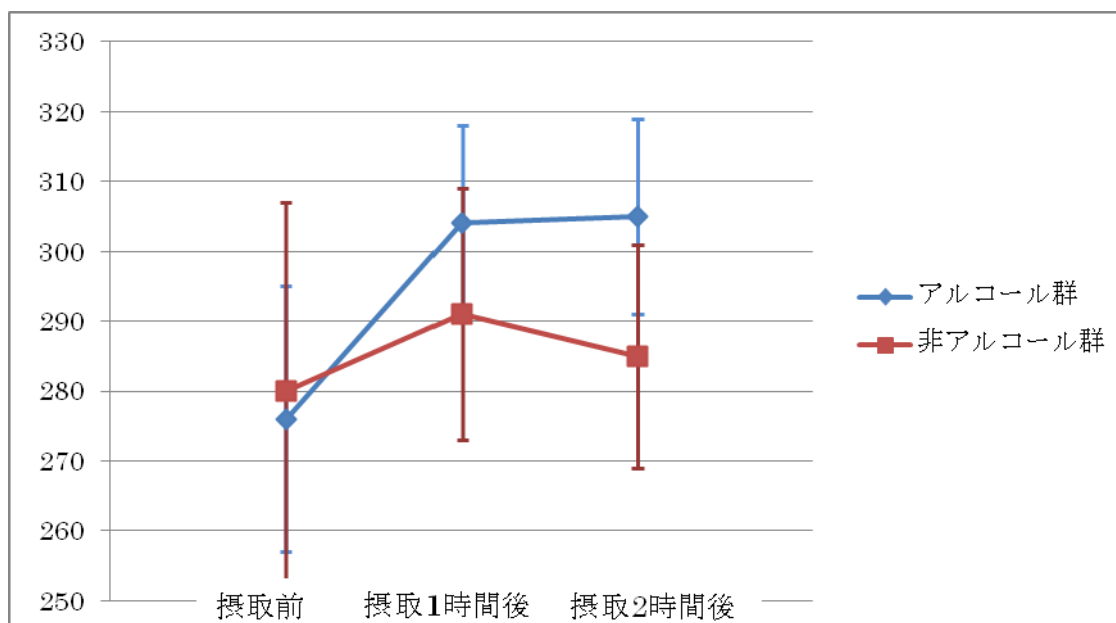
	1 hour change		2 hour change	
	アルコール群	コントロール群	アルコール群	コントロール群
標的刺激				
N100	2±25	11±19	-5±14	7±14
P165	-10±21	-10±29	3±26	-3±28
N200	-10±25	-5±25	6±36	-4±21
P300	35±20	7±23	37±18	0±29
非標的刺激				
N100	-5±15	-5±12	4±16	-3±12
P200	4±27	-2±20	10±27	-8±22

考察

アルコールの代謝量は体重に比例することはよく知られており、具体的には体重 1kg あたり 1 時間で約 0.1 グラムと言われている。しかし、これは体内のアルコール量の話であり、実際に体に影響を及ぼす能力や、血中アルコール濃度とは厳密には異なる。また、われわれが知るようなもので警察が検問で使

っているようなものは呼気中のアルコールを測定しているが、これもまた血中アルコール濃度とも異なっている。血中アルコール濃度の 1mg/ml は呼気中には 5mg/L という形で表れる。余談ではあるが、警察の設けている酒気帯び運転、酒酔い運転の基準はそれぞれ呼気中アルコール濃度で 0.15mg/L、0.25mg/L であり、これは血中アルコール濃度に換算すると 0.3mg/ml、0.5mg/ml である⁶⁾。今回の研究では摂取後 1 時間で平均 0.37mg/L、摂取後 2 時間で平均 0.27mg/L であるのだから、どちらも基準を越えていることになる。被験者自信も全員が自分が酔った状態であるという自覚症状をもっており、間違いなく飲酒による急性効果が出ていることが確認できた。

図 1 P300 の経時的変化



脳波検査は臨床的にはてんかん、ナルコレプシー、変性疾患、代謝性疾患、神経系の感染症、脳器質的疾患、意識障害、睡眠障害、精神疾患などの診断の補助・状態把握などに用いられる。たとえば転換の場合、てんかんであるかどうか、てんかんであればどのような種類のてんかんであるか、を判断するために有効な検査であり、また治療効果の判定や、薬の量を調整する際の目安となっている。てんかん発作の症状の変化や抗てんかん薬の効果による変化は、脳波で経時的にみる必要があるため、数か月に 1 度の割合で検査を行っているが、今回の研究では認知機能に焦点を置いていた。通常の検査では電極を国際 10-20 法に従って配置することが一般的ではあるが、耳朶（あるいは鼻、顎など）を電気的に不活性とみなし、耳朶電極（無関電極）・頭皮上電極（関係電極）間の電位差の変動を記録した場合、これを単極導出と呼ぶ。単極導出法では基準電極の活性化など問題もあるため平均電位基準電極導出法を併用することがある⁷⁾。しかし平均電位基準導出法ではどこかの誘導で高電位が出現するとそれが全体に影響するという問題もある。今回は背景脳波に比べて電位がかなり小さいため直接波形を観察しても見分けることができず、このために加算平均法を採用した。これは、同じ刺激を複数回（30 回）繰り返し、刺激に時間をそろえて加算平均することで標的刺激に関連した電位変化のみ観察できる。実際に測定中も読み取り不可能な波形が出現することがあったが、これはおそらく異常な高電位が発生したためだと考えられる。

この研究を行った際に考慮が足りなかった部分も多く存在する。一つ目は、準備の段階でコントロールとしてジンジャエールを用意していたが、このジンジャエール中の成分が脳波やアルコールの効果に影響を与える可能性について十分に議論されていなかった点である。また、ジンジャエール自体が炭酸飲料であり、日をまたいで実験を行ったことにより炭酸が抜けてしまい、条件がまったく同じではなかったことも挙げられる。この 2 つが事前の準備として足りなかった点であると考えられる。次に二点目は、アルコールを摂取させるという研究の性質上、盲検化が不可能であるということである。盲検化が不可能である以上、プラセボ効果などが発生し、脳波の変化が純粋なアルコールによる影響であるとは断言できなくなる。このことについては、今回の研究のテーマとして、認知機能の定量化を目指しているため、意識が関わってくることもあり補正は不可能であった。最後に考えられるバイアスとして波形の読み取りに関するものが考えられる。同様にあり得る波形が複数あった場合に、どちらを選択するのか、もしくは平均をとるのかという部分でどうしても主観的な要素が入ってしまう。特に今回のような、この値は影響を受けているために延長する、といったような予測が事前にある研究では、その項目で結果が望むものになるように有利な判定をしてしまいがちである。対策として、複数の候補が考えられる波形や、明らかに数値がおかしい波形に関しては脳波の読み取りに優れた知識を持つ第三者に読み取ってもらうなどの工夫を行ったが、それでも不備がないとは言えないだろう。

結論

呼気中アルコール濃度は摂取後 1 時間でピークに達し、2 時間後では減少していたが、P300 の潜時という観点では有意に延長していたのが 2 時間後だけであり、2 時間後がピークといえる。

アルコールの急性効果としては、聴覚の機能にかかわる N100 などは正常値であり遅延がなく、集中にかかわる P300 のみが延長していたことから、集中力を低下させるという結論が導かれた。

脳波の潜時の変化を比較したところ、1 時間での延長も 2 時間での延長もどちらも有意であった。このことから、身体症状として現れない集中力も正常な時と比べると減少していることがいえる。

参考文献

1. Ando S, Iwata T, Ishikawa H, Dakeishi M, Murata K. Effects of acute alcohol ingestion on neuromotor functions. *Neuro Toxicology* (2008) 29: 735-739
2. 上地弘一、宮里好一、小椋力: 事象関連電位の日内変動. 脳波と筋電図(1986) 14-45
3. K Nishimura, T Iwata, K Murata: Effects of 3-dimensional video games on visual nervous function. 秋田医学誌 (2010) 37: 85-91
4. 加藤元博:P300 In: 中西孝雄(編), 脳脊髄誘発電位. 朝倉書店, pp204-211 (1986)
5. Murata K, Araki S, Tanigawa T, Uchida E. Acute effects of Alcohol on cognitive function and central nervous system assessed by auditory event-related potentials. *Jpn J Hyg* (1992), 47: 958-964
6. ファイトレンド アルコールチェッカー・アルコール検知器 ここが知りたい！
<http://www.s-urban.com/fan/checker/checker-info.htm>
7. 亀山 知道、平松 譲一、斎藤 治. 認知機能に関連する事象関連電位（とくに P300）と精神科領域におけるその測定の価値-第一回-. 精神医学 (1986) 28: 364-378

若年者における骨密度と運動習慣との関連

零田 繕雅

1. はじめに

近年、社会の高齢化に伴い、骨粗鬆症の増加が問題となってきた。骨粗鬆症は骨吸収速度が骨形成速度を上回ることによって、骨に小さな穴が多発する症状のことである。これによる骨の変形、骨製の痛み、さらに骨折の原因となり、人々の QOL の低下を招く。

骨密度は 30 代でピークを迎え、以降は減少していく。退行性疾患である骨粗鬆症は一旦罹患すると回復が困難である。そのため、骨粗鬆症を一次予防の視点から見ると若年期に骨量を貯蓄することが最も重要であるといえる。また、骨粗鬆症を引き起こす要因で外部因子として留意することで骨粗鬆症の予防に繋がると考えられているものが運動、栄養、嗜好などである。そこで骨量とこれらの因子との関連を明らかにすること、とくに成長期などにおこなう習慣的な運動が骨量の増加に与える影響について検討し、骨粗鬆症を防止する方策を講じていくことがもっとも重要である。

また、成長期における骨の健康的な発育は、男女別にとどまらず、将来の骨粗鬆症を予防するためだけでなく、骨傷病予防の観点からも重要であるといえる。そこで本研究では男子大学生を対象として、若年者における骨密度と運動習慣との関連について検討を行い、骨量増加に関わる知見を得ることを目的とする。

2. 対象と方法

調査対象は同意の得られた秋田大学医学部の男子学生 58 名(18~26 歳)である。調査は 2013 年 6 月に実施した。

方法は骨密度の測定には DTX-200 型 X 線骨密度測定装置(オスオメーター社、デンマーク)を用いて非利き腕側の腕骨量を測定した。同時に身長、体重、BMI、握力、さらに質問票を用いて現在と過去の運動習慣、栄養摂取状況(FFQ を用いた)を調査した。運動期間に関しては運動強度、運動時間、運動期間をもとにエクササイズ量に換算して骨密度との関連を調べた。各項目の測定結果は平均値と標準偏差で表した。2 群間の相関の比較には Spearman 順位相関係数を用いた。2 群間の平均値の比較には対応のない t 検定を用いた。3 群以上の場合は一元配置分散分析及び Scheffe の多重比較を用いた。統計解析には秋田大学環境保健学講座で使用されている統計処理ソフト SPBS を用いた。

3. 結果

3-1 対象者の身体特性と骨密度

対象者の年齢、身長、体重、BMI、握力、現在と過去の運動量について平均と標準偏差を表 1 に示した。対象者の身体特性を年齢、身長、体重、BMI、握力の平均値と標準偏差で見るとそれぞれ 21.0 ± 1.8 , 172.0 ± 4.9 , 66.3 ± 10.5 , 21.6 ± 5.2 , 41.1 ± 8.1 であった。対象者の骨密度と体重、握力、Ca 摂取量との関

係をみると、体重、BMI、握力との間に有意な相関がみられた(Weight: $r=0.689$, $P<0.0001$, BMI: $r=0.494$, $P<0.0001$, grip: $r=0.436$, $P<0.05$)。

表 1 対象者の身体特性と骨密度

	平均値と標準偏差
年齢	21.0±1.8
身長(cm)	172.0±4.9
体重(kg)	66.3±10.5
骨密度(g/cm ³)	0.522±0.07
BMI(kg/m ²)	21.6±5.2
握力(kgw)	41.1±8.1
現在の運動量(EX)	447±244
過去の運動量(EX)	62342±42693

3-2 骨密度と運動参加について

骨密度と運動参加についての検討結果を表 2、図 1.2 に示した。運動部活動への参加について参加の「ある」群と「ない」群を比べると、参加の「ある」群の骨密度は有意に高かった ($P<0.05$)。現在の運動量、過去の運動歴について中央値において二群に分け T 検定を行った結果有意差は見られなかった。

表 2 運動活動と骨密度

		数	骨密度	P 値
運動部への参加	ない	10	0.470±0.067	$P<0.05$
	ある	48	0.529±0.068	(t 検定)
現在運動歴(EX)	上群	29	0.527±0.101	$P=0.9704$
	下群	29	0.528±0.068	(t 検定)
過去運動歴(EX)	上群	29	0.511±0.072	$P=0.1796$
	下群	29	0.543±0.100	(t 検定)
運動の内容	①運動習慣なし	10	0.470±0.067	$P=0.0420$
	②屋内で活動	24	0.521±0.067	(1 元配置分散分析)
	③屋外で活動	24	0.539±0.068	
1週間当たりの運動	①1日以下	14	0.508±0.087	$P=0.6553$
	②2-3日	18	0.517±0.076	(1 元配置分散分析)
	③4日以上	26	0.530±0.063	

また被験者全体について運動習慣なしの群、屋内競技の運動部に所属している群、屋外競技の運動部に所属している群の 3 群に分けて、3 群間の骨密度を見た。その結果、平均値と標準偏差はそれぞれ 0.470±0.067、0.521±0.067、0.539±0.068 であり、順に低い値を示し、有意差が見られた($P<0.05$)。多重比較の結果から「運動習慣なし」の群と「屋外競技の運動部に所属している」群間に有意差が見られた($P<0.05$)。運動への参加頻度別の骨密度を見ると、週に 1 回以下、週に 2 回～3 回および週に 4 回以上参

加しているものの順に骨密度は高くなる傾向はうかがえたが、有意差は認められなかった。

図1 骨密度と部活動の関係

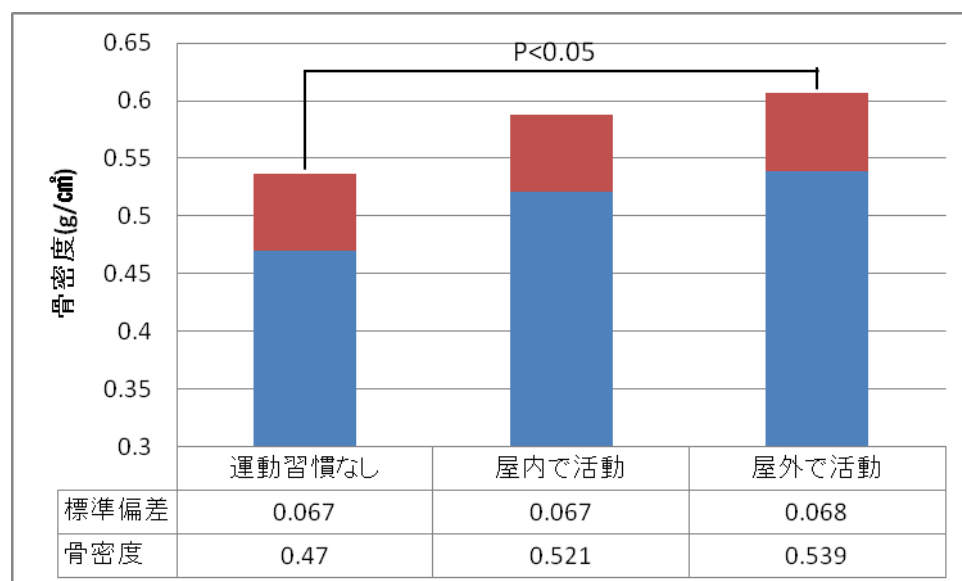
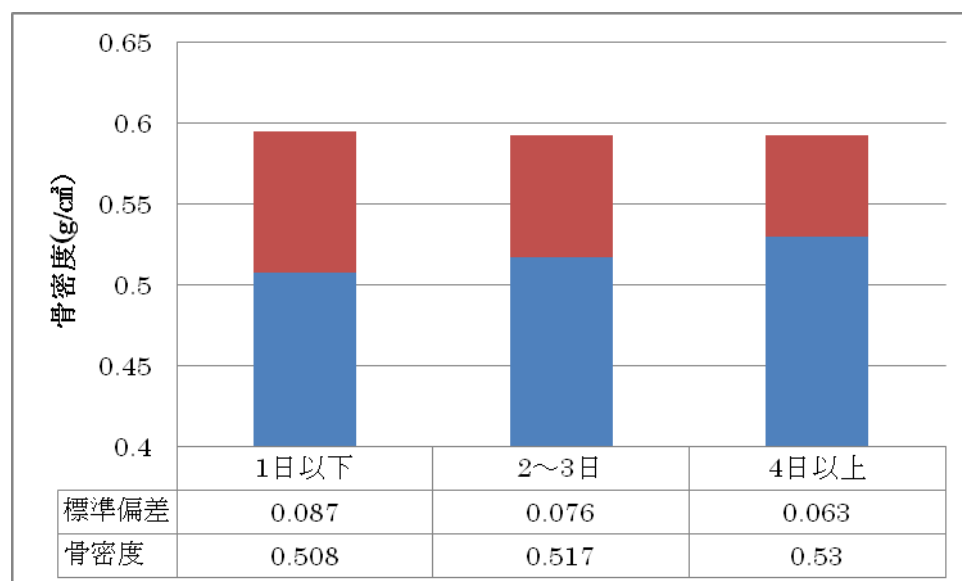


図2 骨密度と運動参加頻度の関係



4. 考察

若年期は骨が急速に成長する時期である。この時期に増加した骨密度は生涯にわたって比較的長期間継続することがいくつかの報告で指摘されている。そのため、より高い骨量を獲得するために骨密度と運動との関係について検討することが必要であると考えられる。

これまでに、若年期における骨密度の影響因子として、多くの研究では体重、BMI と骨密度との間に有意な相関が示されてきた。これは本研究においても同様の傾向が見られた。この原理としては、体重

の重い人では骨への物理的刺激が多く、骨に加わる圧力によって生じるピエゾ効果により骨芽細胞が活性化され、骨密度の増加が促進されることが考えられる。しかし、だからといって単純に体重を増やすことは健康に繋がるとは考えがたく、適切な体重管理が大切となると考えられる。

また、骨密度に影響を与える因子として運動が知られる。その原理は、運動が骨に機械的刺激を与え、骨の代謝を亢進し、骨形成を促進すると考えられている。本研究においても、運動参加の観点からみると、運動部参加者は非参加者よりも骨密度が有意に高かった。また、運動参加のない群、屋内での運動活動群、屋外での運動活動群の3群にわけた結果、運動参加のない群と屋外での活動群との間に有意な差が見られた。これは日光を浴びることで皮膚上のビタミンDが活性型ビタミンDとなり、骨芽細胞の働きを助け、腸からのカルシウム吸収を高めて尿からのカルシウム排泄を抑制することと関連するのではないかと考えられる。

現在の運動習慣における比較結果では現在の運動量が多いほうが骨密度が高くなる傾向、および屋内での運動活動群と屋外での運動活動群における比較結果では、屋外での運動活動群のほうが骨密度が高くなる傾向がうかがえるため、サンプル数を増加させる、より厳密な質問票を用いるなどすることで有意な結果が生じる可能性がある。また一般的に有意に骨密度を増加させる因子として知られるCa摂取量などでは有意な相関がみられなかった。この問題の解決にも上記の様な対策が必要であると考えられる。

5. 参考文献

- 1) Matkovic V, Kostial K, Simonovic L, Buzina R, Nordin B. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979;32:540-549
- 2) Lou P. Relationship between Exercise Style and Bone Mineral Density in Male High School Students From a viewpoint of Exercise History and Competence(2006), 55, 325-331.
- 3) 岡野亮介, 男女高校生における形態、体脂肪率および生活履歴と踵骨骨強度の関連性、臨床スポーツ学 (2006), 23, 73-80.
- 4) 国友広渉, 江上いすず: 男女大学生の骨密度と運動に関する研究 名古屋文理大学紀要 (2003), 3, 127-132
- 5) 骨粗鬆症財団 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版
- 6) Ribot, C, et al. THE effect of obesity on postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosis. *Advances in Nutritional Research*. (1994), 9, 257-271
- 7) Dock, J.E., James, C., Henderson, N., Price, R.I., et al. Exercise and Bone Mineral density in mature female athletes. *medsci, Sports Exercise*, (1997), 29, 291-296

カフェインが心血管系や自律神経活動に及ぼす影響

清水 漱太郎

はじめに

カフェインはコーヒーや栄養ドリンク、チョコなど普段私たちが口にするさまざまな食べ物や飲み物に含まれている。私たち学生はこういったものを眠気覚ましや集中力向上のために摂取する。こうしたカフェインの効果には自律神経の活動がかかわっていると考えられ、実際にカフェインの摂取によって血圧が上がったり、さらに細かく、副交感神経に影響を及ぼしたりしているとする説もある^{1,2)}。今回は血圧計や心電図での測定によりカフェインが心血管系や自律神経活動に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

1. 対象

インフォームド・コンセントの得られた秋田大学医学部の男子学生 10 人（18～22 歳）で、いずれも非喫煙者であり、アルコールやカフェインの中毒、心血管系の疾病の既往はないものであった。

2. 方法

対象者一人につき測定は二回、別日に行われ、その日の Baseline となる測定を行った後、一方ではカフェイン（体重 1kg あたり 3mg）が入ったカフェインレスコーヒー（約 120ml）を、もう一方では同量のカフェインレスコーヒーのみを飲んでもらった。飲み終わった時間から 30 分おきに 120 分の時点まで心電図と血圧の測定を行った。対象者には当日のカフェイン制限と直前の飲食禁止をしてもらった。

ECG-Amplifier 1271 SP (NEC-SaneiCo Japan) を用いて心電図 QTc 時間、心拍数を測定した。また、COLIN 製 BP-103i II 血圧計を用いて、収縮期血圧と拡張期血圧の 2 回平均値を測定した。また、アンケートを用いて、飲酒習慣や喫煙習慣、運動習慣などの生活習慣について詳しく調査し、アンケート用紙を提出してもらったときに内容を確認した。

第 II 誘導で 30 秒間の波形の平均から R 波のピークを決めた。その後、QT 間隔を QRS の始まりから T 波の終わりまでの時間とし、300 RR 間隔または 5 分間の RR 間隔を測り、ハードディスクに保存した。

QTc は Bazett の補正式 $QTc = QT / \sqrt{RR}$ より算出された。また、QT index は、 $QT\ index = (測定\ QT / 予測\ QT) \times 100$ という式より算出された。ここで 予測 QT は、 $656 / (1 + 0.01 \times HR(心拍数))$ と定義されている。また、心拍変動、 CV_{RR} (%) は、 $R-R\ 間隔標準偏差 / R-R\ 間隔平均 \times 100$ (%) で表される。心拍変動を周波数に分けて分析する方法をスペクトル分析という。スペクトル成分は、低周波成分 (LF, 0.04~0.15 Hz) と高周波成分 (HF, 0.15~0.4 Hz) に分けられ、これらの変動を数値化することによって、交感、副交感神経の活動レベルを定量的に評価することが可能になる。 PSD_{LF} 、 PSD_{HF} は各成分のパワーを表し、HF、

LF の変動係数は $CCV_k = 100 \times (PSD_k)^{1/2} / RR_{mean}$ の式より算出される。k は HF または LF を指す。副交感神経遮断薬では HF 成分を消失させるが β 受容体遮断薬では変化がみられないため、HF は迷走神経活動を表し、LF 成分は動脈圧の Mayerwave が迷走神経性の圧受容体反射を介して、立位において β 受容体刺激によって増加するので、 PSD_{LF} と CCV_{LF} は交感神経の活動を表すと考えられる。また、 $\%HF((PSD_{HF}/PSD_{HF} + PSD_{LF}) \times 100)$ と $LF/HF \text{ ratio}(PSD_{LF}/PSD_{HF})$ は交感神経と副交感神経のバランスを表す^{3,4)}。

3. 統計計算

二元配置分散分析, Bonferroni Method, 対応のある t 検定を用いて検討した。これらの解析には Statistical Package for the Biosciences (SPBS V9.66)を用いた。

結 果

基本的な測定値は表 1 のとおりであった。表 1 の値では二元配置分散分析を行っても、有意な結果が見られたものはなかった。しかし、各時間の測定値と Baseline の測定値の差をとり、Bonferroni Method による多重比較を行った結果、HR90min で $P < 0.05$ 、HR120min で $P < 0.01$ 、 $\%HF_{60min}$ で $P < 0.05$ で、HR ではコントロールよりも有意に値が大きく (図 1)、 $\%HF$ ではコントロールよりも有意に値が小さくなって (図 2)。ただし、図 1、図 2 においては P 値と図は対応のある t 検定によるものである。

考 察

$\%HF_{90min}$ において Baseline との差をとった場合にカフェインを摂取した時と摂取しなかった時で有意な差が見られた。 $\%HF$ は副交感神経の活性度を示す指標であり、カフェインを摂取した時にこれが減少したということは、カフェインによって副交感神経が抑制されたと考えられる。HR でも同様に差をとった場合に有意な差が見られたのは、副交感神経が抑制されたことによって HR 減少が抑えられたと、両者を結ぶことができる。

今回の結果から副交感神経が抑制されたと考ええると、理論上血圧の上昇なども起こるはずだが、上昇傾向にはあったものの、有意な上昇は見られなかった。よって、摂取カフェイン量を増加することによってより多くの結果が現れると考えられる。しかし、カフェイン 40mg を含む栄養補助食品 (マオウなどその他 17 の成分を含む) を飲用した時に Placebo と比べ、QTc time と収縮期血圧が有意に増加したと述べられている論文もある⁵⁾。カフェイン量に関しては栄養補助食品がカフェイン以外にも多く含んでいることを考慮した上で検討が必要である。また、血圧などは体位の変化によっても数値が変動してしまうため、測定間の体位でも検討が必要である。

参考文献

- 1) Piha SJ. Effect of acute dose of caffeine on cardiovascular autonomic responses in healthy subjects. Clin Physiol. 1994; 14: 411-7.
- 2) Ammar R, Song JC, Kluger J, White CM. Evaluation of electrocardiographic and hemodynamic effects of caffeine with acute dosing in healthy volunteers. Pharmacotherapy 2001; 21: 437-42.
- 3) Murata K. Assessment of autonomic neurotoxicity of environmental and occupational factors as determined by heart

- 4) rate variability: recent findings. Nihon Eiseigaku Zasshi. 1999; 54: 516-25.
- 5) Arai K, Nakagawa Y, Iwata T, Horiguchi H, Murata K. Relationships between QT interval and heart rate variability at rest and the covariates in healthy young adults. Auton Neurosci 2013; 173: 53-7.
- 6) McBride BF, Karapanos AK, Krudysz A, Kluger J, Coleman CI, White CM. Electrocardiographic and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine. JAMA. 2004; 291: 216-21.

表 1. 測定結果（平均値±標準偏差、または中央値と範囲）

	Caffeine				
	Before	30 min after	60 min after	90 min after	120 min after
収縮期血圧,mmHg	113±8	116±6	117±7	118±8	119±7
拡張期血圧,mmHg	65±4	65±4.	65±5	67±4	68±4
QT time,msec	387.4±29.2	382.0±29.9	389.8±26.0	382.4±30.2	378.5±33.1
QTc time,msec	376.9±19.0	367.5±15.2	368.9±16.4	367.6±16.1	357.3±15.3
QT index,%	92.8±3.9	90.8±2.7	91.5±2.7	90.9±2.5	88.8±2.9
CVRR,%	4.13±2.49	3.98±1.90	3.33±1.78	2.83±1.38	3.84±1.91
CCVHF,%	2.48±1.53	2.18±1.16	1.72±0.95	1.60±0.93	2.15±1.19
CCVLF,%	1.93±1.07	2.24±1.39	2.06±1.41	1.55±0.91	1.96±0.96
PSDHF,ms ²	458.5(5.6-5642)	634.2(8.3-2140)	345.7(8-2033)	224.6(13.8-1911)	472.3(7.8-1744)
PSDLF,ms ²	222.7(3.6-1291.9)	428.5(26.6-5450.2)	378.1(11.2-5525.2)	220.8(6.1-2140)	378.4(8.4-1692)
%HF,%	54.9±8.4	48.1±14.1	45.8±11.4	50.8±9.7	50.5±8.0
心拍数,bpm	57.9±9.3	56.3±9.7	57.4±11.2	57.0±11.4	57.1±9.7

	Control				
	Before	30 min after	60 min after	90 min after	120 min after
収縮期血圧,mmHg	109±11	110±7	110±8	111±12	111±9
拡張期血圧,mmHg	61.8±7.6	62.8±5.3	62.7±3.9	63.9±7.7	63(53-78)
QT time,msec	382.3±28.7	391.8±30.7	393.4±37.2	394.4±34.1	369.7±33.0
QTc time,msec	374.8±22.2	364.8±22.9	363.6±19.8	359.2±17.2	365.6±16.9
QT index,%	92.1±4.6	91.0±4.4	91.0±4.2	90.2±4.0	91.4±4.3
CVRR,%	3.72±1.70	3.97±1.41	3.80±2.07	4.20±1.76	3.84±1.35
CCVHF,%	2.19±1.10	2.36±0.84	2.37±1.33	2.35±0.88	2.34±0.98
CCVLF,%	2.07±1.17	2.18±0.86	2.10±1.24	2.14±1.01	2.04±0.78
PSDHF,ms ²	501.0(17.1-2094)	1026(6.6-1786)	748(4.9-4414)	774.0(6.2-2035)	866.3(8.1-2368)
PSDLF,ms ²	571.2(19.4-2303)	579.6(6.2-2190)	372.7(4.3-2939)	788.4(8-2479)	614.3(10.2-1563)
%HF,%	51.5±6.2	52.0±6.5	52.6±6.2	52.5±7.0	52.6±4.4
心拍数,bpm	57.7±9.6	51.8±8.9	51.3±8.0	50.3±8.3	51.1±8.5

図1. Δ HR での対応のあるt検定 (左: カフェイン 右: デカフェ)

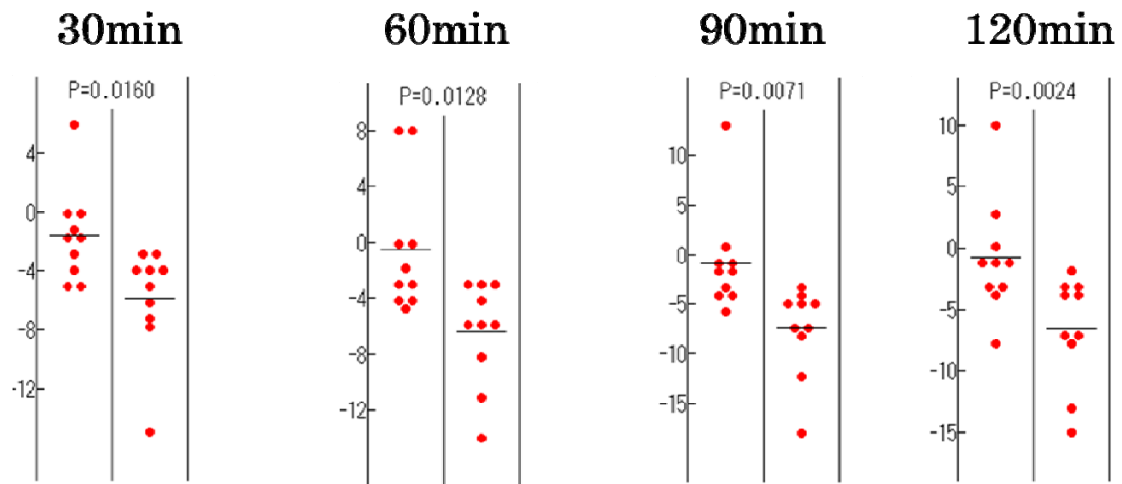
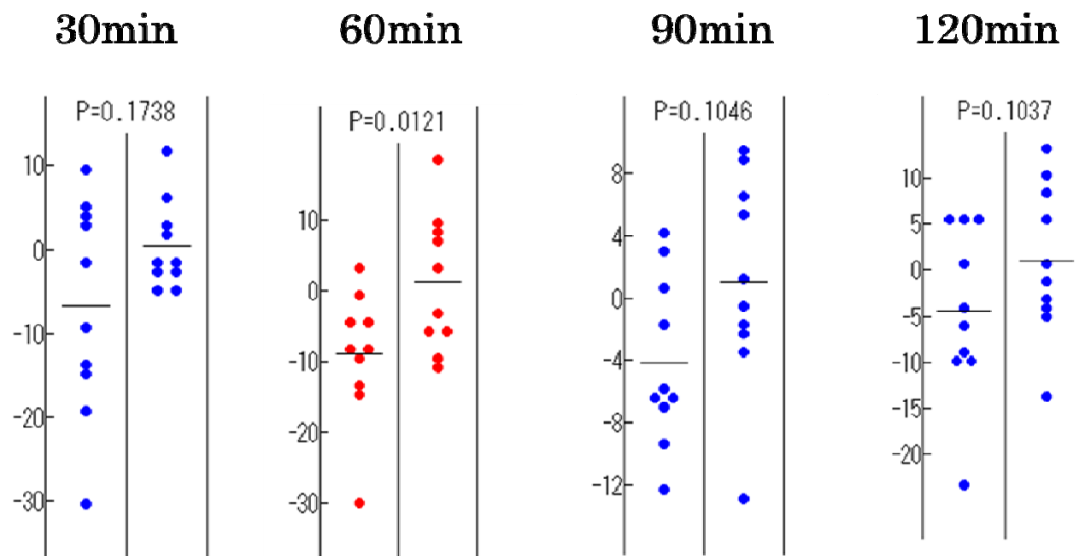


図2. $\Delta\%$ HF での対応のある検定 (左: カフェイン 右: デカフェ)



アルコールの神経行動学的影響

高橋 佳子

はじめに

2000 年のアメリカにおいて過度のアルコール摂取は第三の死亡原因であり、多くの死がアルコールによるものだった(Mockdad et al.,2004)。西洋では過度の飲酒は認知機能だけでなく神経機能も悪化させると考えられていたが、いまだに多くの人が飲酒をした後でも車を運転できると思っている。飲酒習慣のあるドライバーによるアルコール関係の事故を防ぐために、脳に対する急性アルコール影響についての強力なエビデンスを明らかにすることが必要だ。というのも、血中アルコール濃度が合法的な時でさえ注意力は確実に低下するからだ(Calhoun et al., 2004)。

アルコール摂取時の神経機能において、前小脳、後小脳の病理学的に身体重心感覚は正確に機能しない。すなわち、アルコールは解毒されている(Sullivan et al., 2006)。アルコール中毒者において、閉眼時の高周波数(2-4Hz)の揺れが増加するということが身体動揺計を用いて証明された(Diener et al., 1984; Mauritz et al., 1979)。対照的に、身体重心動揺計はエタノールの解毒の評価において有効であり、非侵略的であるが、急性アルコール影響による身体重心動揺の特徴についてはよく知られていない。エタノールの急性影響について、0.4g/kg 以上で揺れが増加する (Bhattacharya et al., 1987; Diener et al., 1983; Kubo et al., 1989; Letz et al., 1994; Mangold et al., 1996; Mills and Bisgrove et al., 1983; Nieschalk et al., 1999; Savolainen et al.,1980; Thyssen et al., 1981)。例外は一例ある (Bond et al., 1992)。これらの研究者の中で、4 つの研究がアルコールの影響の揺れの方向を記していた (Diener et al.,1983; Kubo et al., 1989; Mangold et al., 1996; Nieschalk et al., 1999)、しかし、周波数については記されていなかった。

この研究では、急性アルコール摂取による姿勢への影響、すなわち揺れの方向と周波数を以前のプラセボを用いた研究 (Letz et al., 1994; Mangold et al., 1996; Mills and Bisgrove, 1983) と比較できるように研究した。同時に、手のふるえや反応時間など他の神経機能も実験の感度の比較のために測定した。というのも、健康な男性ではエタノールによる急性影響が 1000ppm 以下だった場合身体重心移動、手のふるえ、反応時間の確かな変化が得られないという一つの論文のためにそれらの比較は削除できないのだ。

対象と方法

1) 対 象

適切なインフォームドコンセントを行い、同意を得た 20～22 歳の健康な男性 10 人。

2) 測定方法

焼酎 25%200ml をジンジャーエール 200ml で割ったものと、対照としてジンジャーエール 400ml を摂取してもらい、飲む前、飲んで 1 時間後、2 時間後に手のふるえ、重心動揺、反応時間、アルコールの呼気濃度について測定を行った。また、彼らを先にアルコールを摂取する群 6 人、先にジュ

ースを摂取する群 4 人に分け、バイアスがかからないようにした。できるだけ、一方を摂取した翌週の同じ曜日、同じ時間帯にもう一方を摂取してもらうようにした。

手のふるえ、重心動揺、反応時間の測定には CATSYS2000 を用いた。アルコール呼気濃度はアルコールチェッカーを用いた。

重心動揺の測定について、床に専用の水平な台を置いて測定した。被験者にはその台の上に裸足で上がってもらい、1.5m先の視線の高さぐらいの磁石を 66 秒間見つめたまま気を付けの姿勢を維持してもらった。また、閉眼状態でも同じように測定した。移動面積、左右方向の移動距離(mm)、前後方向の移動距離(mm)について測定した。移動距離はそれぞれ 0 - 1Hz、1-2Hz、2-4Hz の周波数に分けて解析した。

手のふるえの測定について、被験者を椅子に浅く座らせて肘を 90 度に曲げ、手をへそから 10cm 離れた状態でペン型の機械を持たせ、その姿勢を維持してもらい、測定した。ふるえ強度(m/s²)を右手、左手それぞれ 1-6Hz、6-10Hz、10-14Hz で周波数解析した。

反応時間の測定について、音が鳴ると同時に機械のスイッチを押してもらい、その速さを測定した。

3) 統計的解析について

アルコール摂取時、ジンジャーエール摂取時でそれぞれ解析する場合と、アルコール摂取時の変化の差とジンジャーエール摂取時の変化の差を解析する場合の 2 通りの方法で解析した。どちらも SPBS の二元配置分散分析法を用いて解析した。

結 果

アルコールの呼気濃度は 1 時間後の平均が 0.37g/l、2 時間後の平均が 0.265g/l と 1 時間後の方が高かった。また、表 1、2、3 は被験者 10 人のアルコールまたはジュースの飲む前と飲んだ後の神経機能を表している。

重心移動については表 1 に示すように、アルコール摂取時の重心移動面積、閉眼時の前後方向の移動距離、前後方向の揺れ周波数 (0-1Hz) で有意な増加の差があった ($p < 0.05$)。一方で、ジュース摂取時の閉眼状態の左右方向の揺れ周波数(1-2Hz、2-4Hz)で有意な減少の差があった ($p < 0.05$)。

手のふるえについては表 2 に示すように、ジュース摂取時の右手の平均ふるえ強度、左右のふるえの中心周波数に有意な減少の差があった($p < 0.05$)。

反応時間について、アルコール摂取時とジュース摂取時に有意な差はなかった (表 3)。

アルコール摂取時の重心動揺の Romberg 比について表 4 に示す。これらに有意な差は見られなかった($P > 0.05$)。

アルコール摂取またはジュース摂取 1 時間後、2 時間後の変化の差を表 5、6、7 に示した。

身体重心動揺について (表 5)、1 時間後の変化で開眼時の左右方向の移動距離、左右方向の揺れ周波数 0-1Hz、前後方向の揺れ周波数 1-2Hz、閉眼時の左右方向の揺れ周波数 2-4Hz でジンジャーエールよりアルコールの方が 1 時間後の数値の増加が大きいという有意な差が出た。2 時間後の変化では有意な差は無かった。また、手のふるえ強度については、有意な差は見られなかった (表 6)。反応時間についても、有意な差は見られなかった (表 7)。

表1 重心移動								
	アルコール摂取時				ジュース摂取時			
	飲酒前	1時間後	2時間後	P値	飲む前	1時間後	2時間後	P値
開眼時								
移動面積	235±103*	320±119*	290±101	0.0351	268±127	273±101	293±154	0.7121
左右方向の移動距離(mm),合計	2.92±0.875	3.27±0.729	3.13±0.846	0.528	3.12±1.1	3.08±0.892	3.03±0.945	0.9532
揺れ周波数 0-1Hz	3.59±0.969	4.18±1.01	3.82±0.978	0.2997	3.78±1.22	3.80±1.06	3.77±1.15	0.9949
1-2Hz	0.548±0.119	0.548±0.059	0.567±0.147	0.8166	0.643±0.207	0.552±0.156	0.552±0.102	0.1347
2-4Hz	0.206±0.064	0.199±0.034	0.241±0.095	0.242	0.230±0.063	0.218±0.087	0.234±0.061	0.8434
前後方向の移動距離(mm),合計	3.89±1.34	4.81±1.92	5.51±1.87	0.0662	4.09±1.57	4.14±1.06	4.51±1.91	0.7066
揺れ周波数0-1Hz	4.75±1.75*	5.76±1.91	6.72±2.21*	0.0402	5.14±2.09	5.01±1.23	5.51±2.17	0.724
1-2Hz	0.483±0.121	0.557±0.098	0.557±0.085	0.061	0.551±0.213	0.532±0.134	0.528±0.164	0.9542
2-4Hz	0.238±0.080	0.244±0.045	0.262±0.067	0.6535	0.289±0.152	0.256±0.078	0.238±0.118	0.5575
閉眼時								
移動面積	310±101*	609±308*	437±183	0.0051	316±167	333±162	321±162	0.9456
左右方向の移動距離(mm),合計	3.32±0.952	4.43±1.51	3.91±1.53	0.1443	3.52±1.45	3.35±1.56	3.19±1.13	0.7624
揺れ周波数0-1Hz	4.03±1.12	5.57±1.90	4.85±1.73	0.0824	4.26±1.74	4.13±1.82	3.91±1.33	0.7974
1-2Hz	0.637±0.166	0.724±0.190	0.617±0.113	0.1488	0.689±0.156*	0.550±0.212*	0.671±0.132	0.0272
2-4Hz	0.264±0.074	0.293±0.104	0.271±0.068	0.5113	0.287±0.065*	0.207±0.056*	0.251±0.050	0.0013
前後方向の移動距離(mm),合計	3.69±0.520*	5.95±2.48*	4.66±1.73	0.0238	3.68±0.952	4.53±1.10	3.96±1.24	0.1594
揺れ周波数0-1Hz	4.63±0.686*	7.18±2.73*	5.72±2.02	0.0247	4.55±1.18	5.59±1.25	5.07±1.85	0.2244
1-2Hz	0.645±0.142	0.744±0.221	0.658±0.138	0.2653	0.622±0.152	0.589±0.125	0.547±0.133	0.241
2-4Hz	0.270±0.074	0.328±0.123	0.291±0.119	0.4659	0.258±0.054	0.259±0.050	0.229±0.053	0.3264

表2 手のふるえの強さ(m/s2)								
	アルコール摂取時				ジュース摂取時			
	飲む前	1時間後	2時間後	P値	飲む前	1時間後	2時間後	P値
右手								
平均ふるえ強度	0.159±0.065	0.143±0.028	0.134±0.035	0.3309	0.153±0.033*	0.135±0.021*	0.135±0.027*	0.016
ふるえの中心周波数1-6Hz	0.091±0.036	0.086±0.011	0.084±0.016	0.7258	0.085±0.024	0.084±0.014	0.081±0.015	0.8437
6-10Hz	0.113±0.044	0.097±0.025	0.090±0.024	0.098	0.109±0.026*	0.089±0.022*	0.089±0.019*	<0.0001
10-14Hz	0.060±0.029	0.053±0.020	0.049±0.023	0.4038	0.062±0.021	0.051±0.012	0.052±0.021	0.0473
左手								
平均ふるえ強度	0.150±0.049	0.126±0.026	0.129±0.030	0.1195	0.155±0.032	0.137±0.043	0.135±0.037	0.0349
ふるえの中心周波数1-6Hz	0.091±0.018	0.086±0.024	0.083±0.021	0.2082	0.093±0.022	0.087±0.032	0.082±0.023	0.16
6-10Hz	0.099±0.057	0.074±0.018	0.081±0.026	0.122	0.102±0.028*	0.088±0.034	0.087±0.030*	0.0176
10-14Hz	0.056±0.015	0.044±0.013	0.045±0.016	0.08	0.064±0.020*	0.052±0.019*	0.051±0.019*	0.0071

表3 反応時間								
	アルコール摂取時				ジュース摂取時			
	飲む前	1時間後	2時間後	P値	飲む前	1時間後	2時間後	P値
右手	0.235±0.032	0.249±0.030	0.250±0.033	0.2814	0.226±0.040	0.234±0.036	0.227±0.033	0.4883
左手	0.233±0.026	0.244±0.029	0.240±0.027	0.436	0.223±0.027	0.232±0.024	0.229±0.029	0.4477

表4 ロンベルグ比			
	飲酒前	1時間後	2時間後
移動面積	1.4±0.42	1.94±0.75	1.6±0.66
左右方向の移動距離	1.18±0.33	1.4±0.55	1.29±0.46
揺れ周波数0-1Hz	1.16±0.33	1.39±0.54	1.31±0.45
1-2Hz	1.16±0.10	1.32±0.31	1.13±0.27
2-4Hz	1.32±0.25	1.5±0.6	1.2±0.62
前後方向の移動距離	1.02±0.28	1.379±0.58	0.918±0.35
揺れ周波数0-1Hz	1.07±0.36	1.35±0.53	0.93±0.36
1-2Hz	1.35±0.16	1.35±0.35	1.21±0.31
2-4Hz	1.22±0.46	1.37±0.56	1.21±0.6

表5 身体重心動揺							
	1時間後の変化				2時間後の変化		
	アルコール	ジュース	P値		アルコール	ジュース	P値
開眼時							
移動面積(mm2)	85.1±81.2	4.80±113	0.0544	55.4±92.3	25.2±73.1	0.5028	
左右方向の移動距離(mm)	0.350±0.852*	´-0.040±0.88*	0.0464	0.210±1.07	´-0.090±1.09	0.5449	
揺れ周波数0-1Hz	0.593±1.05*	0.019±1.03*	0.036	0.234±1.22	´-0.013±1.19	0.6472	
1-2Hz	´-0.0006±0.106	´-0.0915±0.179	0.2227	0.019±0.097	´-0.091±0.171	0.1182	
2-4Hz	´-0.0064±0.068	´-0.012±0.0884	0.8729	0.035±0.086	0.004±0.085	0.3229	
前後方向の移動距離(mm)	0.920±1.96	0.050±1.41	0.2324	1.62±1.76	0.420±2.04	0.3174	
揺れ周波数0-1Hz	1.01±2.10	´-0.127±1.81	0.1405	1.97±2.102	0.369±2.22	0.2446	
1-2Hz	0.074±0.104*	´-0.019±0.174*	0.0474	0.073±0.096	´-0.023±0.190	0.2178	
2-4Hz	0.006±0.081	´-0.033±0.152	0.3593	0.024±0.091	´-0.052±0.146	0.2752	
閉眼時							
移動面積(mm2)	300±302	17.1±199	0.0839	128±162	4.90±178	0.2549	
左右方向の移動距離(mm)	1.11±1.96	´-0.170±1.83	0.2448	0.590±1.7	´-0.330±0.914	0.2653	
揺れ周波数0-1Hz	1.53±2.43	´-0.126±2.14	0.2146	0.821±1.9	´-0.343±1.10	0.2204	
1-2Hz	0.088±0.221	´-0.138±0.204	0.0566	´-0.02±0.148	´-0.017±0.091	0.9692	
2-4Hz	0.029±0.086*	´-0.081±0.069*	0.0105	0.007±0.054	´-0.037±0.052	0.168	
前後方向の移動距離(mm)	2.26±2.29	0.85±1.38	0.2008	0.970±1.8	0.280±1.46	0.4298	
揺れ周波数0-1Hz	2.55±2.603	1.04±1.59	0.2296	1.09±2.20	0.528±2.09	0.6265	
1-2Hz	0.099±0.196	´-0.033±0.161	0.1219	0.013±0.176	´-0.075±0.083	0.2363	
2-4Hz	0.059±0.111	0.0009±0.074	0.196	0.022±0.133	´-0.029±0.054	0.2705	

表6 手のふるえ強度(m/s ²)							
	1時間後の変化				2時間後の変化		
	アルコール	ジュース	P値		アルコール	ジュース	P値
右手							
ふるえ強度	`-0.016±0.042	`-0.018±0.019	0.8354		`-0.025±0.071	`-0.018±0.020	0.6956
ふるえ周波数1-6Hz	`-0.005±0.034	`-0.0005±0.025	0.5447		`-0.008±0.038	`-0.003±0.002	0.5363
6-10Hz	`-0.017±0.023	`-0.020±0.011	0.6179		`-0.023±0.046	`-0.02±0.013	0.7613
10-14Hz	`-0.007±0.014	`-0.015±0.015	0.6557		`-0.012±0.034	`-0.010±0.010	0.9547
左手							
ふるえ強度	`-0.024±0.047	`-0.018±0.026	0.7294		`-0.021±0.043	`-0.020±0.022	0.932
ふるえ周波数1-6Hz	`-0.006±0.018	`-0.006±0.021	0.9992		`-0.009±0.016	`-0.011±0.011	0.6325
6-10Hz	`-0.025±0.048	`-0.014±0.018	0.4932		`-0.018±0.043	`-0.015±0.019	0.8282
10-14Hz	`-0.012±0.018	`-0.012±0.011	0.936		`-0.011±0.022	`-0.013±0.014	0.7927

表7 反応時間							
	1時間後の変化				2時間後の変化		
	アルコール	ジュース	P値		アルコール	ジュース	P値
右手	0.014±0.022	0.009±0.027	0.6456		0.015±0.035	0.002±0.024	0.2486
左手	0.011±0.029	0.009±0.019	0.8612		0.007±0.027	0.006±0.026	0.9045

考 察

反応時間と手のふるえについて、文献（Ando et al.,2007）に「アルコールとジュースで確かな差は無かった」と記されており、今回の実験でも反応時間は表 3、表 7 でどちらも有意差が見られず、手のふるえについても表 2 で有意差があったが表 6 で差は無かったため、この二つの項目に関して有意な差はあまり見られなかったと言える。

一方、身体重心動揺については表 1、表 5 とともにアルコールが影響して減少するという有意な差が見られた。特に 1 時間後で動揺が増加した。身体重心動揺をロンベルグ比を用いて分類すると、以下のようなになる（Araki et al.,1996; Iwata et al.,2005）。

- ① 前庭小脳路障害では、揺れの周波数や方向に特徴がなく、視覚入力による調整が働かないため開眼時にも動揺が増加する。
- ② 下肢からの深部知覚上行路を含む脊髄小脳路障害では、閉眼時に 1Hz 以下の揺れ周波数の動揺（どちらかといえば左右方向優位の動揺）が増加する。
- ③ 小脳前葉障害では、閉眼時に周波数 2~4Hz の揺れで、主に前後方向の動揺が増加する。

これらの点と今回の実験結果から、アルコール摂取によって下肢の神経を含む脊髄小脳路が障害され、重心動揺が起こったと考えられる。また同様の結果を示す研究結果も存在する(Ando et al.,2007)。

今回の実験では過去の実験と同様に、急性的なアルコールの影響は身体重心動揺を増加させる、という結論が出た。その影響として、閉眼時に 1Hz 以下の低周波数(左右方向)が増加するということが分かった。激しく酔っている状態でなくとも、飲酒後数時間は車の運転をするべきではない。

参考文献

Ando S, Iwata T, Ishikawa H, Dakeishi M, Murata K . Effects of acute alcohol ingestion on neuromotor functions. *Neurotoxicology* 29: 735-739, 2008

Araki S, Yokoyama K, Murata K. Neurophysiological methods in occupational and environmental health: methodology and recent findings. *Environ Res* 73:42-51, 1997

岩田豊人, 村田勝敬: 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価. *医学のあゆみ* 212: 247-250, 2005.

乳がん発生リスクと残留ホルモンによるエストロゲン曝露

中泉 琴乃

要 約 高濃度に女性ホルモンが残留しているといわれる米国産牛肉の摂取が、乳がん発生リスク増加に影響するのかを文献的に検討した。牛肉輸入量の 25%以上を占める米国産牛肉と日本産牛肉の脂身と赤身とを比較すると、それぞれ 140 倍、600 倍ものエストラジオールが米国産牛肉に含まれていた。エストロゲンとプロゲステロンの合剤によるホルモン補充療法と乳がん発生リスクの関係を調べた研究と、植物エストロゲンであるジゴキシンの使用と乳がんの再発リスクの関係を調べた研究の結果から、外因的にエストロゲンを摂取することは乳がんの発生リスクを増加させると考えられる。乳がんの発生に関係あるとされる $ER\alpha$ に結合親和性の高い 17β -エストラジオールを高濃度に含む米国産牛肉を食すことは乳がん発生リスクを増加させているリスクの 1 つであると考えられた。

はじめに

近年、日本人のがん年齢調整罹患率は増加している¹⁾。女性においては、乳がんの年齢調整罹患率が特に増加しており、1975 年時点では胃がん及び子宮がんに次いで 3 番目に高かったのに対し、1995 年ころからはそれらのがんを抜いて 1 番高くなっている (図 1)¹⁾。

日本人の食生活は欧米化しており、牛肉消費量は 2000 年をピークに増加している (図 2)²⁾。2000 年初頭に起こった BSE (牛海面状脳症) 問題も関係して一時期は牛肉消費量が減少したが、それでも 1970 年頃と比べると高くなっている。また、牛肉輸入量も 2000 年をピークにどんどん増加していた (図 3)²⁾。これも BSE 問題の影響で一時期減少したものの、現在再び増えてきており、日本の牛肉輸入量の 25%以上を米国産が占めている²⁾ (2008 年)。

2012 年 11 月 22 日に発売された「週刊文春」で、女性ホルモンであるエストロゲンが高濃度で残留している米国産牛肉と、ホルモン依存性がんの発がんリスクとの関係が述べられていた。

7 割以上がホルモン依存性であるとされている乳がん³⁾と米国産牛肉との関連を、外因性のエストロゲン摂取及びエストロゲン受容体の観

点から調べることで、「週刊文春」に掲載されていた記事の信憑性を考察することが本研究の目的である。

研究方法

論文の検索には PubMed を使用した。

「estrogen」「breast」「cancer」「incidence」「risk」という語を用いたところ、4534 編の論文が検索された。さらに、ヒトを対象とした研究に限り、本文が Free で閲覧できるものに限ると、1011 編となった。その中から、外因性にエストロゲン摂取することと乳がんの関係を述べた論文とエストロゲン受容体について述べた論文を用いた。

米国産牛肉中の残留エストロゲン

米国では、筋肉の発育速度を速めたり飼料効率を高めるために肥育ホルモン剤を肉牛に与えている。肥育ホルモン剤には、ヒトや動物の体内に自然に存在するホルモンを製剤とした天然型と、科学的に合成される合成型がある。天然型としてはエストラジオール、プロゲステロン、テストステロンが、合成型としてはゼラノール (エストラジオールの合成型)、酢酸メレンゲステロール (プロゲステロンの合成型)、酢酸トレ

ンボロン（テストステロンの合成型）が使われている。この中でも特に広く使用されているのがエストロゲンであり、 17β -エストラジオールや安息香酸エストラジオール、ゼラノールの形で使用されている^{4) 5)}。

札幌の一般の食料品店で販売されている、米国産と日本産の生のサーロインステーキを調べたところ、米国産牛の脂身には、エストラジオールの中央値として 14.0pg/g、赤身には 3.8pg/g 含まれており、日本産のものとは比べてそれぞれ 140 倍、600 倍も高かった（日本産の牛肉の脂身と赤身に含まれているエストラジオールの中央値はそれぞれ、0.1pg/g、0.0pg/g。測定器の感度の限界がエストラジオールで 0.1pg までであったため、赤身肉でのエストラジオール濃度の比は推測値）（図 1）⁶⁾。また、エストロンの中央値は、米国産牛の脂身では 7.7pg/g、赤身では 1.0pg/g であり、日本産牛と比較するとそれぞれ 11 倍、10 倍高い濃度を示した（日本産牛の脂身と赤身でのエストロン濃度はそれぞれ、0.7pg/g、0.1pg/g）（図 4）⁶⁾。したがって日本産の牛肉を食べている人に比べると、米国産牛肉を食べている人はエストロゲンの外因的摂取量は極めて高くなる。

外因性のエストロゲン摂取

1. ホルモン補充療法

年齢が 50 歳から 79 歳で子宮切除しておらず、研究対象となる以前の 2 年間マンモグラフィー検査が陰性であった閉経後女性において、ホルモン補充療法としてエストロゲンとプロゲステンの合剤を使用した群といかなるホルモン補充療法も受けていない群での乳がん発生リスクの違いを調べた研究がある⁷⁾。その研究では、ハザード比 1.55（95%信頼区間=1.41~1.70、 $P < 0.01$ ）で、統計学的に有意に使用者群のほうが非使用者群よりも乳がん発生率が高かった（図 5）。

ギャップタイム（閉経してからエストロゲンとプロゲステンの合剤を使い始めるまでの時間）が短いほど乳がん発生リスクは高かった。ギャップタイムが 0（閉経した直後から使用）でのハザード比は 1.68（95%信頼区間=1.52~1.86）であり、その後はギャップタイムが長くなるにしたがってハザード比は減少する（図 6）。それでも、非使用者に比べるとハザード比は高く、乳がん発生リスクに関係していると考えられる。また、使用者群で発生した乳がんとは非使用者群で発生したものを比較すると、使用者群のほうでは、より分化度が高く、ホルモン受容体が陽性である傾向がみられた。

2. ジゴキシシン投与

ジゴキシシンとは、心臓病治療に広く使われる植物エストロゲンで、 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ に働くことで効果をもたらす。ジゴキシシンはエストロゲン類似作用を持つ。デンマークの 20~74 歳までの女性を対象に、ジゴキシシン使用者と非使用者における乳がん再発リスクを調べた研究では、再発ハザード比は 1.13 で有意に高いとは言えなかった（95%信頼区間=0.88~1.46）（表 1）⁸⁾。しかし、ジゴキシシンを使用し始めてから 1 年間での再発ハザード比は 2.19 であった（95%信頼区間=1.26~3.78）。1 年を過ぎてからのハザード比は 0.99（95%信頼区間=0.74~1.32）であり、初めの 1 年間と比べて有意に低かった（ $P=0.02$ ）。また、ジゴキシシン使用者にみられた腫瘍はエストロゲン受容体（ER）の発現が陽性である傾向にあった（ $P=0.002$ ）。ジゴキシシン使用開始から 1 年の間で、ER 陽性乳がん罹患歴のある女性と ER 陰性乳がん罹患歴のある女性の再発ハザード比はそれぞれ 2.51（95%信頼区間=1.39~4.55）と 0.72（95%信頼区間=0.10~5.27）であり、統計学的に有意差はなかった（ $P=0.24$ ）が、ジゴキシシンが乳がんの発生および再発リスクに影響する可能性が示唆された（表 2）⁸⁾。

エストロゲン受容体

エストロゲン受容体 (ER) には、ER α と ER β の 2 種類がある (表 3)。これらは、異なる組織発現様式や翻訳後修飾、正常部位あるいは病変部位での細胞限局を持っている⁹⁾。ER α は乳腺・子宮等の女性の生殖に関わる臓器に主として分布するのに対し、ER β は男女を問わず全身に広く分布しており、より広範な生理的意義を有していると考えられるが、ER β は ER α よりも後に発見されたこともあり、その臨床病理学的意義についてはまだ不明な点が多い¹⁰⁾。ER α による情報伝達は乳房上皮において、乳管の伸長のために必要とされる¹¹⁾。ER α ノックアウトマウスでは、エストラジオールの循環濃度が増えても乳房発達に障害がみられる¹¹⁾。

ER α は乳がんに影響する主要な因子とされている。ER がもたらす上皮細胞の増殖によって乳がんが形成されと考えられている。また、持続的な刺激は突発的な転移が起こる可能性を上昇させる¹²⁾。生理活性の強い 17 β -エストラジオールは、ER β よりも ER α への結合親和性が高い¹²⁾。ER β 発現ノックダウンヒト乳房上皮細胞とヒト乳がん細胞において明らかな細胞増殖の増加が認められたことから、浸潤性癌での ER β 発現は生存率を改善すると考えられている¹¹⁾。

考 察

米国では肉牛に肥育ホルモンとして特にエストロゲン (17 β -エストラジオール、安息香酸エストラジオール、ゼラノール) が使われている。17 β -エストラジオールは ER β よりも ER α への親和性が高い。

ER α は乳房の発育に関係しており、ER α にエストロゲンが結合することによって乳房上皮細胞が増殖することで乳がんは発生する。また、ホルモン補充療法やジゴキシンの使用により乳

がん発生リスクが上昇すると示されていることから、外因性のエストロゲン摂取が乳がんの発生に関係していると考えられる。

したがって、エストロゲン、特に 17 β -エストラジオールが高濃度に残留している米国産牛肉を食することは、乳がん発生リスクを増加させるリスク因子の 1 つであると考えられる。

米国産牛肉以外にも高濃度にエストロゲンを含み、人体に影響を及ぼしうる食品があるかもしれない。可能性のあるものの 1 つは牛乳である。今後は他の食品と乳がんとの関係についても調査が必要とされるだろう。また、乳がんの発生や予後には ER が関係していると考えられる。まだ臨床病理学的意義が明らかになっていない ER β についての研究をさらに進めることで、乳がんの予防及び治療に効果的な薬を開発できる可能性がある。

謝 辞

環境保健学講座での基礎配属の一環として、美郷町仙南地区の仙南診療所院長の照井哲先生にコーディネートしていただき、5 日間実習をさせていただきました。

その中で、研究テーマが乳がんに関係しているということで、乳がん検診に携わっている山下外科医院の山下先生にお話を聞く機会をいただきました。触診やエコー、マンモグラフィ検査を見学させていただき、乳がんの種類や検診についてのお話を聞かせていただいたことで、乳がんについて理解を深めることができました。

仙南診療所で外来見学させていただいたときには、地域に密着した医療を行う上では、子どもからお年寄りまで、内科から整形外科にいたるまで、幅広い疾患をみる能力が必要とされていると感じました。そして、照井先生のお人柄の温かさを感じました。

訪問リハビリや訪問入浴に同行させていただいたときには、作業療法士や介護福祉士の重要

性、退院後の患者さんの生活を考えて多職種連携することの大事さを感じました。

地域の診療所の医師がどのように活動しているかを自分の目で見ることで、今回の実習は将来地域医療・へき地医療に携わりたいと考えている私にとってとても有意義なものとなりました。幅広い疾患を診れるように日々の勉強を怠らず、また福祉についてももっと理解を深めていきたいと思います。

照井哲先生をはじめ、山下外科医院の山下先生、まっこいしゃ高橋醫院の藤岡眞先生、老人保健施設杏授園、障害者福祉施設サンワーク六郷、美郷町社会福祉協議会、美郷町保健センターの職員の皆様には大変お世話になりました。そして、秋田大学大学院医学系研究科環境保健講座の村田勝敬教授を始め全スタッフの皆様には6週間にわたり多くのご指導をいただきました。皆様に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報サービスセンター がん情報サービス
<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics02.html>
- 2) 農林水産省 Monthly 食肉鶏卵速報（平成23年1月分）
http://www.maff.go.jp/j/zyukyu/jki/j_itiran/pdf/monthly_keiran.pdf
- 3) ホルモン療法：がんナビ - 日経メディカルオンライン
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancer/navi/breast/treatment/201112/522624.html>
- 4) 食品安全委員会 牛の成長促進を目的として使用されているホルモン剤（肥育ホルモン剤）
- 5) Andersson AM, Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 140: 477-485, 1999.
- 6) Honda Y, Fujita H, Honma S, Minakami H, Kishi R. Estrogen concentrations in beef and human hormone-dependent cancers. *Ann Oncol* 20:1610-1611, 2009.
- 7) Chlebowski RT, Manson JT, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, Lane DS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Chen C, Qi L, Yasmeeen S, Newcomb PA, Prentice RL. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative observational study. *J Natl Cancer Inst* 105: 526-535, 2013.
- 8) Bigger RJ, Anderson EW, Kroman N, Wohlfahrt J, Melbye M. Breast cancer in women using digoxin: tumor characteristics and relapse risk *Breast Cancer Res* 15:R13, 2013.
- 9) Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol* 86:1491-1504, 2012.
- 10) 老化ゲノム 300 Estrogen receptor beta:ESR2
http://www.tmig.or.jp/J_TMIG/genome300/ESR2.html
- 11) Pelekanou V, Leclercq G. Recent insights into the effect of natural and environmental estrogens on mammary development and carcinogenesis. *Int.J.Dev.Biol* 55: 869-878, 2011.
- 12) Krolik M, Milnerowicz H. The effect of using estrogens in the light of scientific research. *Adv Clin Exp Med* 21: 535-543, 2012.

図 1. 女性のがん年齢調整罹患率

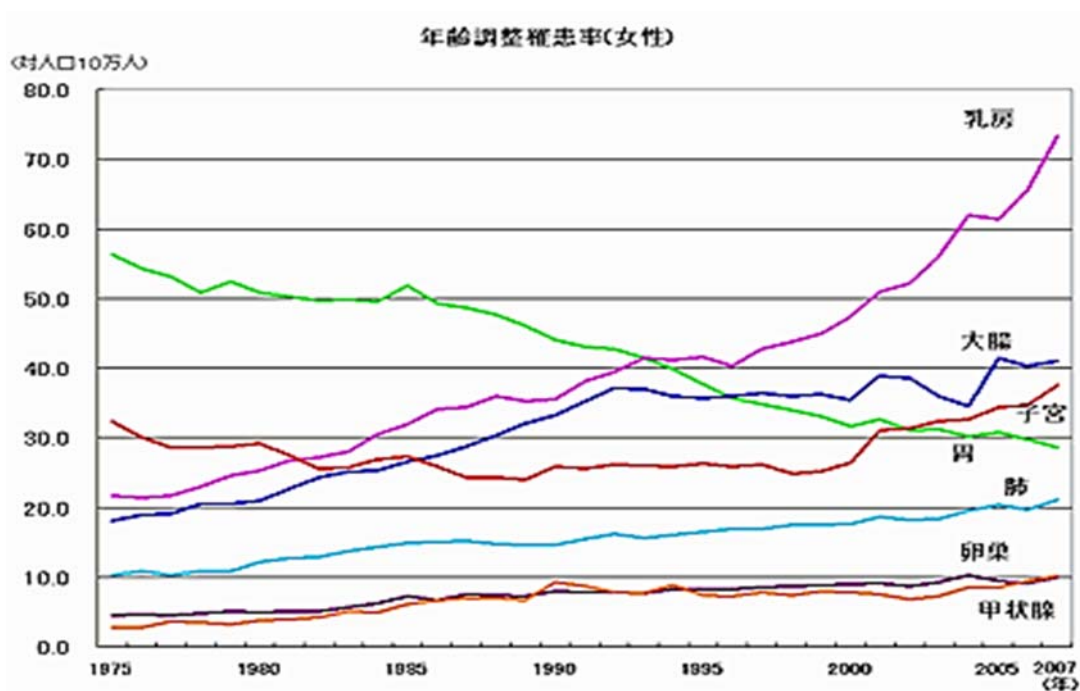


図 2. 日本人 1 人当たりの年間牛肉消費量の年次推移

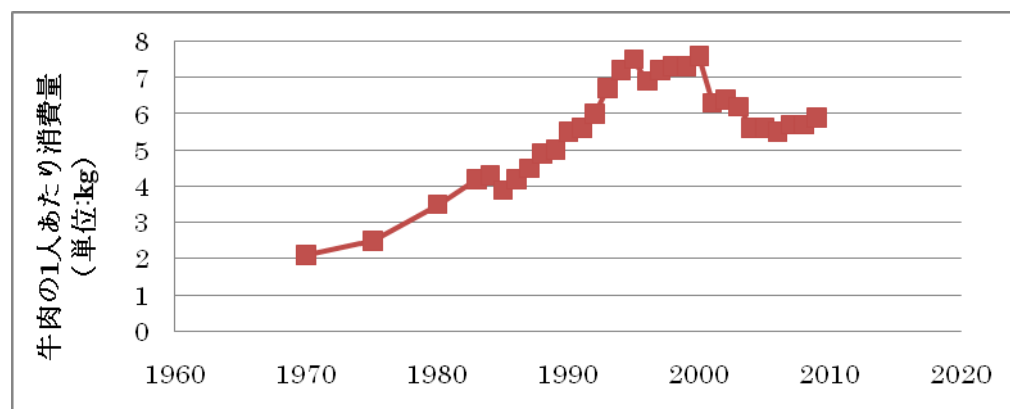


図 3. 日本の牛肉輸入量の年次推移

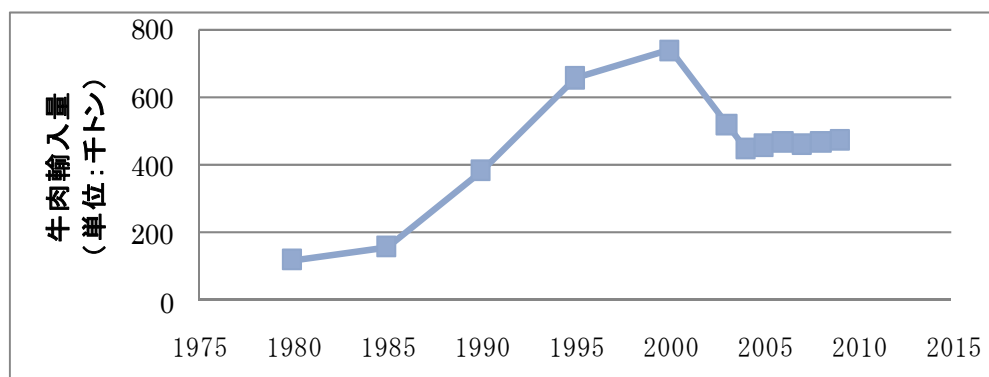


図 4. 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法による牛肉内のエストロゲン濃度の測定

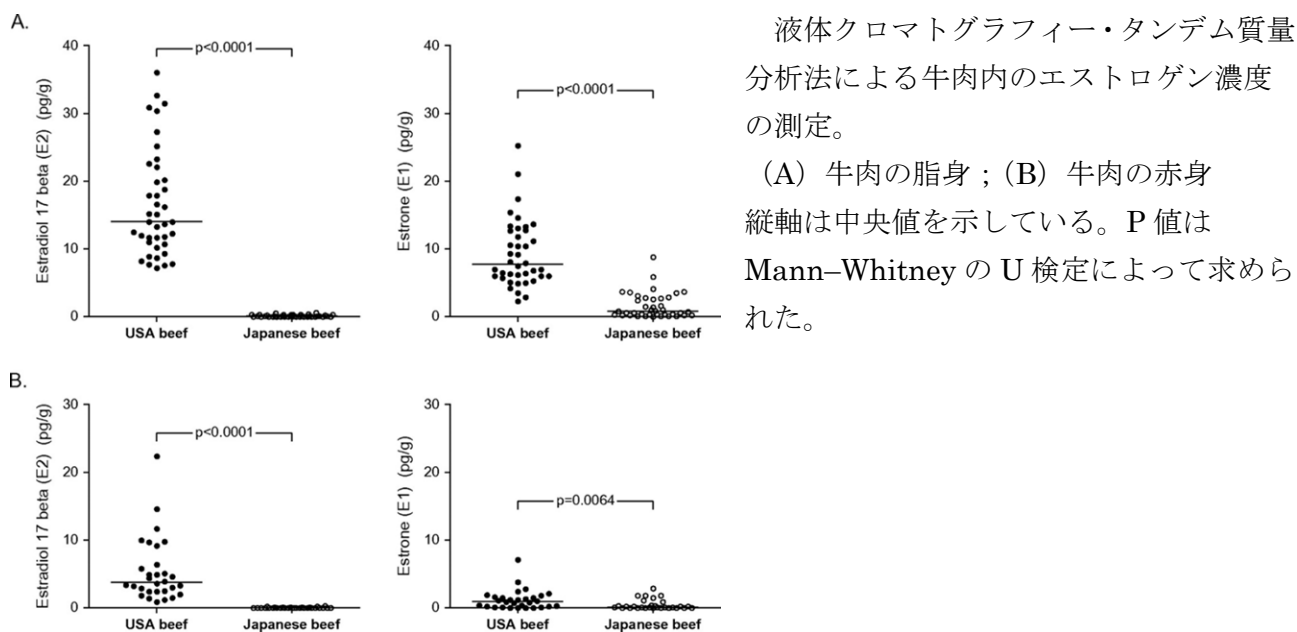
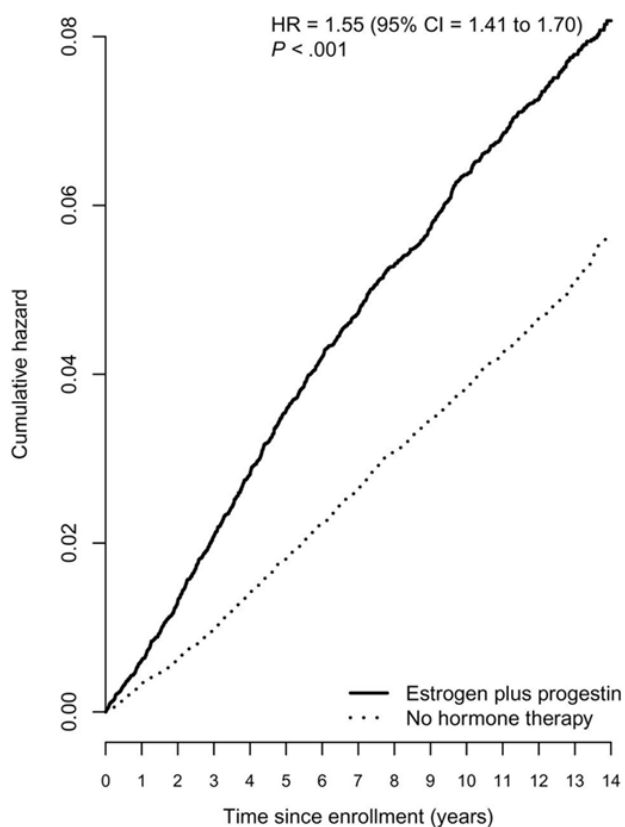
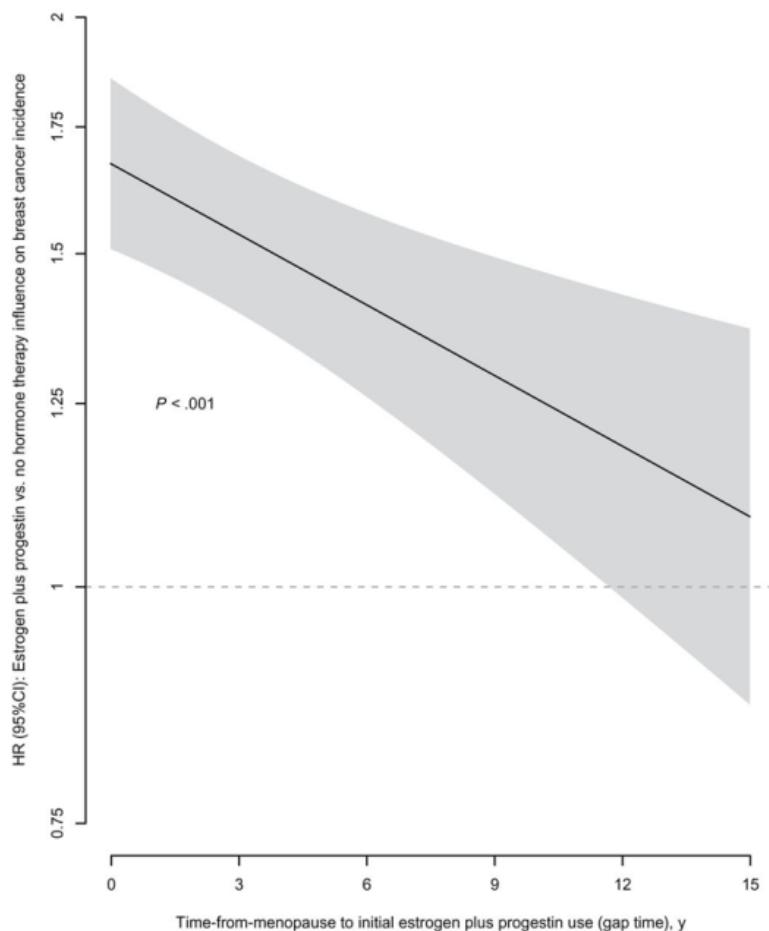


図 5. 乳がんの発生リスクの累積ハザード比



ベースラインでのエストロゲンとプロゲステンの合剤の使用による浸潤性乳がんの発生率。分析は、年齢、人種あるいは民族、BMI、教育、喫煙、飲酒、自己申告の健康状態、運動強度、乳がんの家族歴、Gail モデルに基づく乳がんリスクの推計、両側の卵巣摘出で調整され、ベースラインの年齢集団により層化された。

図 6. ギャップタイムにより変化するベースラインでのエストロゲンとプロゲステロンの合剤による浸潤性乳がんの発生率



ギャップタイム（閉経からホルモン補充療法を開始するまでの時間）により変化するベースラインでのエストロゲンとプロゲステロンの合剤による浸潤性乳がんの発生率。非母数のスプラインはギャップタイムによるエストロゲンとプロゲステロンの合剤の影響のハザード比（95%信頼区間は影を付けた範囲）に適している。適合度の滑らかさは一般化クロス確認によって客観的に選択された。P値はギャップタイムによりエストロゲンとプロゲステロンの合剤の影響は変化するか否かの検定に一致する。分析は年齢、人種あるいは民族、BMI、教育、喫煙、飲酒、自己申告の健康状態、運動強度、乳がんの家族歴、Gailモデルに基づく乳がんリスクの推計、両側の卵巣摘出で調整され、ベースラインの年齢集団により層化された。すべての統計学的検定は両側検定である。

表 1. 乳がん罹患していてジゴキシンを使用している 74 歳未満の女性 33496 人全体の再発ハザード比

	Digoxin-exposed	Person-years	Relapse, number	Hazard ratio (95% CI)	P-value†
All	Yes	1,872	69	1.13 (0.88, 1.46)	0.04
	No	148,034	5,037	1	
Estrogen receptor status					
Positive	Yes	1,524	55	1.15 (0.87, 1.52)	0.03
	No	111,485	3,456	1	
Negative	Yes	280	10	0.93 (0.45, 1.90)	0.94
	No	30,256	1,345	1	
Unknown	Yes	67	4	1.67 (0.49, 5.69)	0.53
	No	6,293	236	1	
Digoxin exposure with anti-estrogen treatment‡					
Tamoxifen	Yes	353	26	1.04 (0.68, 1.60)	0.36
	No	23,742	1,431	1	
Aromatase inhibitors	Yes	79	4	1.87 (0.46, 7.56)	0.68
	No	2,467	87	1	
Neither	Yes	1,038	33	1.10 (0.75, 1.61)	0.49
	No	81,704	2,815	1	

ジゴキシンを使用している患者群（情報が完全にそろっている）とジゴキシンを使用していない患者群（対照群）とでリスクを比較した。さらに、乳がんと診断されてから初めの年とその数年後、エストロゲン受容体の状態と割り当てられた抗エストロゲン療法レジメンによって比較された。¹P 値は再発ハザード比におけるジゴキシンの影響、フォローアップの初めの年とその後でのジゴキシンの影響の違いを評価する。²タモキシフェンとアロマターゼ阻害薬（治療のある期間で両方に曝露されている）を取り換えられた被験者におけるリスクはあらわされていない。そして盲目的プロトコールである（曝露は知らされていない）。

表 2. ジゴキシン曝露期間による乳がんの再発ハザード比

	Digoxin-exposed	First year			Subsequent years		
		Person-years	Relapse, number	Hazard ratio (95% CI)	Person-years	Relapse, number	Hazard ratio (95% CI)
All	Yes	350	15	2.19 (1.26, 3.78)	1,521	54	0.99 (0.74, 1.32)
	No	30891	699	1.0	117,143	4,338	1
Estrogen receptor status							
Positive	Yes	285	13	2.51 (1.39, 4.55)	1,239	42	0.98 (0.71, 1.36)
	No	23,524	405	1	87,961	3,051	1
Negative	Yes	51	1	0.72 (0.10, 5.27)	229	9	0.97 (0.45, 2.09)
	No	6,404	262	1	23,852	1,083	1
Unknown	Yes	15	1	4.29 (0.43, 42.4)	53	3	1.27 (0.29, 5.58)
	No	963	32	1	5,330	204	1
Digoxin exposure with anti-estrogen treatment¹							
Tamoxifen	Yes	71	6	1.90 (0.81, 4.67)	282	20	0.89 (0.54, 1.47)
	No	5,382	185	1	18,360	1,246	1
Aromatase inhibitors	Yes	21	1	2.39 (0.26, 22.4)	58	3	1.63 (0.28, 9.43)
	No	1,037	12	1	1,430	75	
Neither	Yes	193	8	1.76 (0.74, 4.21)	846	25	1.00 (0.65, 1.54)
	No	16,141	461	1	65,563	2,354	1

ジゴキシンを使用している患者群（情報が完全にそろっている）と使用していない患者群（対照群）とでリスクを比較した。さらに、乳がんと診断されてから初めの年とその数年後、エストロゲン受容体の状態と割り当てられた抗エストロゲン療法レジメンによって比較された。タモキシフェン使用者とアロマターゼ阻害薬使用者の間で、初めの年とその後の年で比較したジゴキシン使用者の再発ハザード比は有意な差はみられなかった（P 値はそれぞれ、0.85、0.52）。

表 3. エストロゲン受容体の相違点

	ERα	ERβ
分布	乳腺・子宮等の 女性の生殖に関わる臓器に主として分布	男女を問わず 全身に広く分布
機能	ERα シグナリングは 乳房上皮において、乳管の伸長のために必要とされる。乳がんの発生に関係する	臨床病理学的意義については まだ不明な点が多い
ノックダウン/ノックアウト	エストラジオールの 循環濃度が増え ても 乳房発達に障害がみられる	細胞増殖の増加が認められる

食事制限によるダイエットが握力と免疫系に与える影響

萩野 琢郎

I はじめに

近年、女性の痩せ願望は強くなっており、低体重(BMI<18.5)の者の割合は増加傾向にある。また、平成23年度国民健康・栄養調査によると、15-19歳では痩せの割合は、男女差がほとんどない(男性17.3% 女性17.1%)。20-29歳では男女差が出ており、痩せ願望の違いが顕著に数字に表れたと言えるだろう(男性8.4% 女性21.9%)。しかしながら、過度な低体重は、体力や免疫機能に悪影響を与えるという報告が、過去におこなわれている。そこで、今回の研究では、テーマ1として、ダイエット者における握力と一部の免疫系の検査を行い、ダイエットと健康影響との関係を調べた。

ところで、やせ及び肥満の基準として用いられているBody Mass Index(以下BMI)は、体重/身長²として算出される数値であり、18.5以下であればやせ、25(30)以上であれば肥満と判定される。このBMIの歴史は意外に古く、1835年にアドルフ=ケトラーによって開発され、以来、健康診断等に広く使用されてきた。しかし、この指数に問題点がないわけではない。つまり、この指数は身長と体重のみから算出されるものであり、体脂肪率が考慮されていない。したがって、低体重で体脂肪率が高い場合(隠れ肥満などと呼ばれることがある)でも痩せと判定されてしまうことがある。これを解決するため、今回の研究では、テーマ2として、新たな指標Lean Body Mass Indexを設定し、これを痩せの判定基準とできないかを検討した。計算式は次の通りである。

LBMI = 除脂肪体重 / 身長²

$$= \text{BMI} * (1 - \text{体脂肪率})$$

II 研究対象

今回の研究では、秋田大学に在学中の男子学生56名の協力を得た。年齢は18-27歳(平均20.9歳)であり、BMIは17.8-35.7(平均21.6)、LBMIは15.0-24.7(平均17.8)であった。握力に関しては全員(うちダイエット者6名)について測定をおこない、免疫系に関しては16名(うちダイエット者6名)について測定をおこなった。

III 方法

対象者全員の身長、体重、体脂肪率、血圧、脈拍数を測った。うち一部の学生には採血を実施し、血球計算機を用いて計測を行った。血液検査では、総白血球数、リンパ球数、単球数、顆粒球数を測定した。使用した機器は以下のとおりである。

エルマ血球計算機PCE-210N 動物専用

TANITA 業務用体内脂肪計TBF-110

テーマ1では、ダイエットの有無によって対象を二群に分け、各項目について対応のないt検定をおこなった。テーマ2では、LBMIまたはBMIによって対象を二群に分け、各項目について対応のないt検定及び一次回帰式の分析をおこない、二つの指標を比較した。解析にはSPSS(フリーソフト)を用いた。

IV 結果

テーマ1において、ダイエットの有無によって下の表の通りに対象者を二群に分けた（表1）。グループ1は、過去に食事制限によるダイエットをおこなったことのない集団であり、グループ2はある集団である（グループ1は50名、グループ2は6名だった）。対応のないt検定を行った。有意差が出たのは現在の運動習慣のみだった。握力、白血球数、リンパ球数、単球数、顆粒球数では、有意な差はなかった。

テーマ2においては、まず、LBMIによって対象者を二群に分け、二群間の有意差検定をおこなった（表2）。このとき、採血対象者16名が各グループ8名ずつになるようなLBMIの値17.4を基準として定めた。ここで、BMI<17.4の集団をグループA、BMI $\geq$ 17.4の集団をグループBとする。この検定の結果として、以下の項目において、二群間に有意な差が見られた。尚、BMIでは同様の有意差は見られなかった。

また、BMIとLBMIは、リンパ球数が多いほど、高い数値を示す傾向があった（図1、2）。以上から、BMI及びLBMIは、リンパ球数と相関関係がある可能性がある。

V 考 察

テーマ1について、有意な結果が何も得られなかったのは非常に残念である。これについて議論を深めるためには、もっとサンプル数を増やして研究を行う必要がある。したがって、こ

こで言及することは、研究デザインの時点できちんと先を見据える必要があったと反省することにとどめておくことにする。

一方、テーマ2については、いくつかの有意な差が見られた。LBMIによる分割で、二群間に、白血球数、単球数、顆粒球数について有意差が見られたことは、大変興味深い。これらの数値が単純に免疫能の指標として有用であるかどうかには、また一つ議論が必要であるが、LBMI<17.4である集団においてこれらの数値が有意に少ないことは、やせすぎの指標としてLBMIが優秀である可能性を示唆した。惜しむらくは、リンパ球数において二群間に有意差がなく、有意な相関関係も認められなかった。こちらについても、十分なサンプル数を確保することができなかったと言える。

文 献

新開省二:50歳を過ぎたら粗食はやめなさい！

（草思社, 2011）

厚生労働省:平成23年度国民健康・栄養調査報告（平成25年3月）

Underweight-Wikipedia

（<http://en.wikipedia.org/wiki/Underweight>）

Nishida T, Sakakibara H:Association between underweight and low lymphocyte count as an indicator of malnutrition in Japanese women. J Womens Health (Larchmt). 2010 Jul;19(7):1377-83.

表 1 グループ 1 (n=50) とグループ 2 (n=6) の基本属性: 対応のない t 検定

	グループ 1	グループ 2	P 値
	平均±SD (範囲)	平均±SD (範囲)	
年齢 (歳)	21±1.6 (18-26)	22±3.0 (18-27)	0.5362
身長 (cm)	172.1±5.17 (160.0-182.3)	171.5±3.74 (168.5-178.0)	0.7794
体重 (kg)	65.7±9.75 (49.3-114.5)	71.8±17.5 (53.9-100.0)	0.4408
BMI	21.7±4.23 (17.8-35.7)	24.4±5.86 (19.0-33.3)	0.1632
睡眠時間 (分)	420±75 (60-540)	450±105 (300-600)	0.3842
現在の運動 (分/週)	480±240 (0-960)	210±190 (0-420)	0.0122
過去の運動 (分)	65000±44000 (0-185220)	41000±28000 (0-75600)	0.2127
収縮期血圧(mmHg)	121±13.9 (89-167)	128±5.80 (118-133)	0.2332
拡張期血圧(mmHg)	68±8.7 (46-91)	74±3.7 (68-79)	0.1137
心拍数 (回/分)	63±12 (44-109)	71±14 (56-95)	0.1075
握力 右 (kg)	43±8.5 (25.5-64)	47±11 (27.5-58)	0.2640
握力 左 (kg)	41±8.1 (25-60.5)	45±9.3 (30.5-55)	0.2695

SD=標準偏差

表 2 グループ A (n=8) とグループ B (n=8) の基本属性: 対応のない t 検定

	グループ A	グループ B	P 値
	平均±SD (範囲)	平均±SD (範囲)	
年齢 (歳)	21±1.0 (18-21)	22±2.4 (20-27)	0.1309
身長 (cm)	172.0±3.37 (168.1-178.0)	169.9±3.47 (165.4-175.2)	0.2264
体重 (kg)	59.0±4.73 (52.5-66.7)	71.4±14.4 (59.9-100.0)	0.0484
BMI	19.9±1.11 (17.8-21.052)	24.7±4.65 (20.6-33.3)	0.0247
睡眠時間 (分)	435±60 (330-540)	420±93 (300-600)	0.7133
現在の運動 (分/週)	370±300 (0-800)	240±140 (45-360)	0.3041
過去の運動 (分)	48000±34000 (4320-99360)	50000±67000 (0-185220)	0.9177
収縮期血圧(mmHg)	122±6.5 (115-133)	127±9.6 (108-138)	0.2313
拡張期血圧(mmHg)	68±4.9 (61-75)	73±6.1 (63-82)	0.1165
心拍数 (回/分)	62±11 (4-79)	69±14 (56-95)	0.2667
握力 右 (kg)	40±10 (27.5-58)	45±6.0 (36-53)	0.2798
握力 左 (kg)	40±9.3 (28-53)	43.5±7.7 (34.5-55)	0.3940
総白血球数(U/μL)	4300±740 (3300-5800)	6100±940 (4800-7300)	0.0009
リンパ球数(U/μL)	1500±340 (1100-2100)	1700±340 (1200-2100)	0.3554
リンパ球割合(%)	36±9 (27-50)	28±6 (20-38)	0.0581
単球数(U/μL)	300±100 (100-400)	400±100 (200-600)	0.0172
単球割合 (%)	6±3 (2-10)	7±2 (4-10)	0.3564
顆粒球数(U/μL)	2500±740 (1500-3900)	4000±860 (3000-5300)	0.0032
顆粒球割合 (%)	58±10 (40-67)	64±6 (57-73)	0.1206

SD=標準偏差

図 1. リンパ球数と BMI の関係

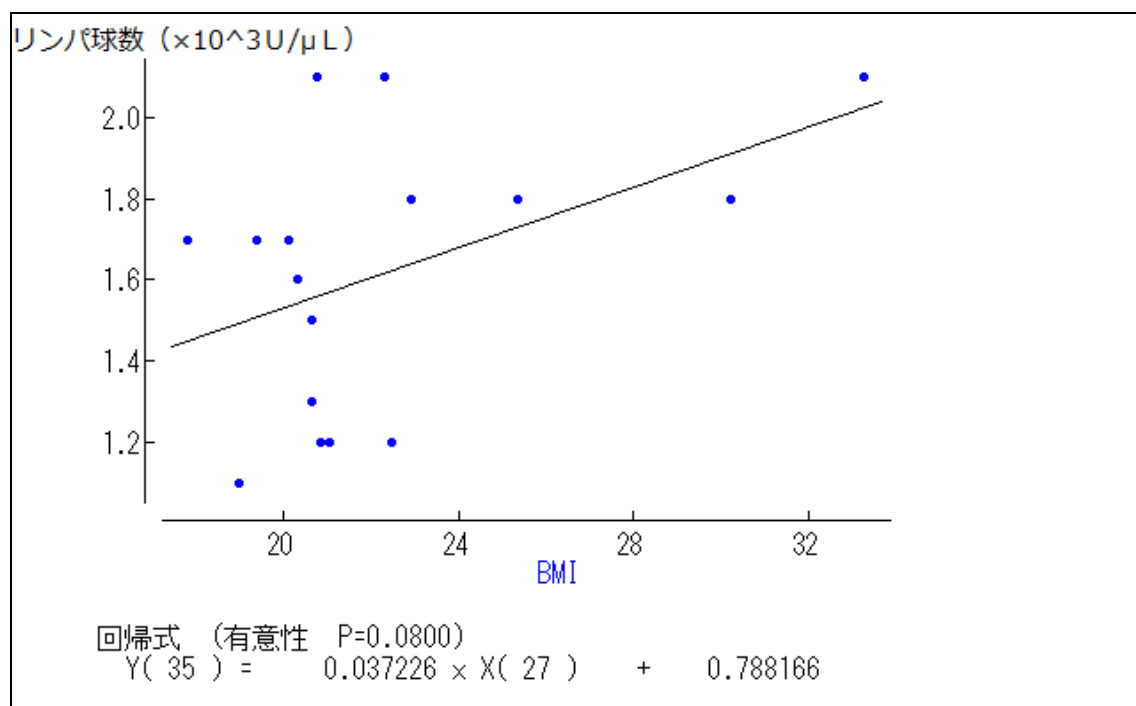
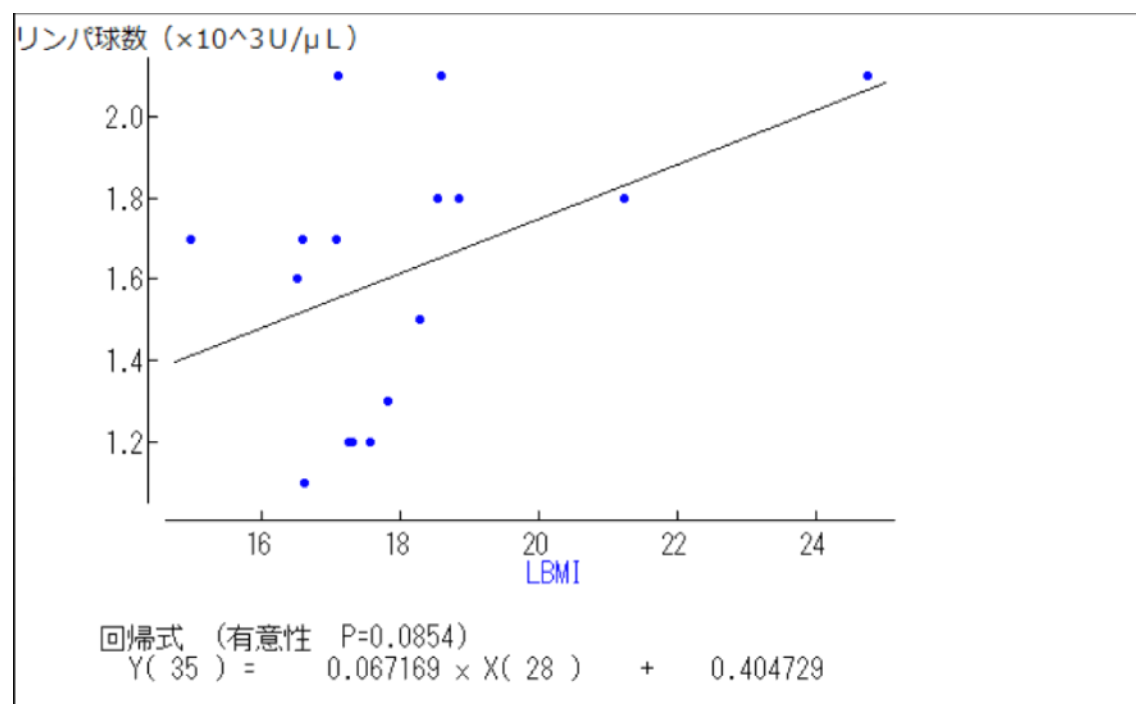


図 2. リンパ球数と LBMI の関係 (下)



自殺率と精神科医の偏在

山本 浩世

はじめに

わが国の自殺による死亡者数は 1998 年に急増して 3 万人を超え、以後も高い水準で推移しており、自殺予防は社会全体の大きな関心事である。

自殺の背景にある精神障害を調査する手法として、幾つかの方法がある。1 つ目は、故人の生前の状態を家族、同僚、その他の周囲の人から調査し、死亡の原因となった心理的状态を調べる手法で、心理学的剖検と呼ばれている。生前の状況に関する情報を元に精神科診断を行う。海外で実施されてきた、心理学的剖検の手法を用いた自殺既遂者の調査¹⁾では、自殺既遂によって死亡した者の 90%以上が死の直前に何らかの精神障害に罹患していたことが明らかにされている。2 つ目に、自殺企図により救命救急センターに搬送され、かろうじて死を免れた自殺企図者を対象として自殺企図時の精神障害について調査する研究方法がある。わが国で行われたこの手法による調査により得られた情報を元に地域の全自殺死亡者の年齢分布で調整し地域の自殺死亡者の精神障害有病率を推定した結果²⁾、全体の 90%に精神障害があったと推定された。

要するに、自殺に至る最終的な共通経路は精神障害である。精神科医療は自殺に傾く者を水際で食い止める役割を担っている。しかし、海外の心理学的剖検研究の知見³⁾は自殺既遂者が罹患していた精神障害のなかでも最も多いうつ病罹患者のほとんどが精神科治療を受けていないという結果がある。未治療のうつ病罹患者を精神科治療につなげることは、自殺予防において重要であるだろう。

著者は、精神科へアクセスしづらいと受診も紹介もしにくくなると推測した。そして精神科医師の地域間の偏在があるほど、自殺は増加するのではないかと仮説を立てた。今回の研究では、自殺死亡 SMR と地域間の精神科医数の偏在との関連性を見た。

方 法

地域間の精神科医数の偏在の指標としては、二次医療圏ごとの人口 10 万人当たりの医師数と、二次医療圏ごとの可住地面積 100km²当たりの医師数の二つの値を用いた。全国の二次医療圏 349 地域全てで、自殺死亡 SMR と二次医療圏人口 10 万人当たりの医師数を算出をした。可住地面積はデータがない二次医療圏が 4 地域あったので、二次医療圏 345 地域で二次医療圏ごとの可住地面積 100km²当たりの医師数を算出した。二次医療圏は、日常の生活圏で通常の保健医療需要に対応するために設定複数の市町で構成される保健医療の基本的単位である。なお、他科との比較をするために精神科医数だけではなく、精神科医数と心療内科医数の和、内科医数、全診療科の医師数を二次医療圏ごとに算出した。

自殺死亡者数は警察統計の「地域における自殺の基礎資料」⁴⁾の自殺日を基にしたデータを、人口については「国勢調査人口調査」⁵⁾を、可住地面積は「統計でみる市区町村のすがた」⁶⁾を、各診療科の医師数は「医師・歯科医師・薬剤師調査」⁷⁾の医師が従事する主な診療科名のデータをそれぞれ利用した。データは全て平成 22 年度のものである。

自殺死亡 SMR の算出方法を説明する。全国の二次医療圏ごとに自殺死亡者数と年齢階級別人口を集計し、その後以下の数式に当てはめた。

T : 対象とした二次医療圏における総死亡数（実測死亡数） $SMR=(T/$

$\sum C_i \times D_i) \times 100(\%)$ C_i : 全国における第 i 年齢階級における死亡率

D_i : 対象とした二次医療圏における第 i 年齢階級の人口

男女にわけて SMR は算出した。年齢階級別人口算出の際には、年齢を 0~19, 20~29, 30~39, 40~49, 50~59, 60~69, 70~79, 80~ (歳) に分けて行った。

解析方法は、Spearman の順位相関係数で行った。なお、算出は Microsoft Excel 2010 を、統計処理に関しては The Statistical Package for the Biosciences version 9.66 をそれぞれ利用した。

結 果

表 1 に、各指標の中央値、最小値、最大値を示す。また表 2 に、人口 10 万人あたりの各診療科医師数、可住地面積 100k m² 当たりの各診療科医師数と男女別自殺死亡 SMR の解析結果を示す。人口 10 万人当たりの医師数と自殺死亡の SMR の関係は、男性 SMR と全診療科医師数でだけ有意な負の相関が見られた。可住地面積 100km² 当たりの医師数では、男女 SMR は精神科数、精神科・心療内科医数、内科医数と、また男 SMR は全診療科医師数と有意な負の相関が見られた。

考 察

今回の研究では、自殺死亡 SMR と精神科医数の地域間の偏在との関連を調べた。しかし、可住地面積 100km² 当たりの医師数と自殺死亡 SMR との解析では精神科など診療科に限らず医師数の増加に伴って自殺死亡 SMR の減少があるという結果が得られた。精神科医師数のみが、自殺死亡 SMR と負の相関があるという結果は得られなかった。自殺死亡 SMR に、地域間の精神科医数の偏在が特に関連していると言うことはできなかった。二次医療圏の可住地面積 100km² 当たりに医師が増えると自殺死亡 SMR は減少すると言えることができる。

人口 10 万人当たりの医師数と可住地面積 100km² 当たりの医師数では、自殺死亡 SMR との関係を調べた結果で大きな違いが見られた。人口密度が二次医療圏間で差が大きいため人口 10 万人当たりの医師数との解析では望ましい結果が得られなかったと推測する。

本研究の限界としては 2 点が挙げられる。1 つ目は、自殺は単に精神科を受診すれば食い止められるものではないということである。精神科を受診しても自殺する人はいる。精神病院外来患者数と自殺死亡率に正の相関を認める研究⁸⁾があるが、精神科を受診してもなお自殺する人がいることが推測できる。本研究の仮説では、精神科の受診・治療が自殺予防にどの程度寄与するかが重要になる。2 つ目は、自殺には様々な社会因子が関係していることである。本研究では、可住地面積 100km² 当たりの医師数と自殺死亡 SMR との解析では精神科など診療科に限らず医師数の増加に伴って自殺死亡 SMR の減少があるという結果が得られた。しかし、都市部では医師が多く、また都市部では自殺率が低いなどという交絡因子がある可能性は否定できない。自殺という問題は、精神科医数だけではなく様々な観点から総合的に分析することが重要である。

謝 辞

今回の地域医療実習では、実習をコーディネートして下さった仙南診療所の照井哲先生をはじめ、ケイメンタルクリニックの善本先生、馬っこ医者高橋医院の



藤岡先生、老人保健施設杏授苑・障がい者福祉施設サンワーク六郷のスタッフの皆様に変医世話になりました。善本先生には精神科医師会自殺予防委員会委員長であり、自殺対策のお話を聞かせて頂きました。5日間の短い期間でしたが、皆様のご尽力により大変有意義な実習となりました。そして、秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座の村田勝敬教授を始め先生方には、6週間の基礎研究配属期間中多くのご指導を頂きました。皆様に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Cavanagh,J.T.,Carson,A.J.,Sharpe,M.,et al.: Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. Psychol Med 33: 395-405, 2003
- 2) 飛鳥井望: 自殺の危険因子としての精神障害: 生命的危険性の高い企図手段をもちいた自殺失敗者の診断学的検討. 精神経誌, 96 (6) ; 415-443, 1994
- 3) Lonnqvist,J.K.,Henriksson,M.M.,Isometsa,E.T., et al.: Mental disorders and suicide prevention.Psychiatry Clin Neurosci,49 (Suppl.1) ; S111-116,1995
- 4) 内閣府共生社会政策 平成 22 年の地域における自殺の基礎資料
- 5) 総務省統計局 平成 22 年国勢調査人口等基本集計
- 6) 総務省統計局 統計でみる市区町村のすがた 2010
- 7)厚生労働省 平成 22 年医師・歯科医師・薬剤師調査
- 8) Fukuoka A, Iwasaki Y, Wood DC, Iwata T, Murata K: Suicide mortality for young, middle-aged and elderly persons in the period of Japanese economic transition,1975-2005. Akita J Med 39: 33-44, 2012

表 1 各指標の中央値

	中央値 (最小値～最大値)
男自殺死亡 SMR×100	105.2 (24.2~211.0)
女自殺死亡 SMR×100	83.4 (19.0~225.8)
人口 10 万人当たり	
精神科医数	9.6 (0.0~ 39.1)
精神科・心療内科医数	10.0 (0.0~45.1)
内科医数	48.7 (22.0~191.7)
全診療科医師数	171.6 (80.7~1258.6)
可住地面積 100km ² あたり	
精神科医数	6.7 (0.0~437.5)
精神科・心療内科医数	7.1 (0.0~505.1)
内科医数	37.0 (1.9~2144.8)
全診療科医師数	127.2 (4.8~14081.8)

表 2 性別自殺死亡 SMR と各診療科医師数の Spearman 順位相関係数
(二次医療圏地域数=349)

	男自殺死亡 SMR	女自殺死亡 SMR
人口 10 万人当たり		
精神科医数	-0.075	-0.092
精神科・心療内科医数	-0.095	-0.099
内科医数	0.091	0.060
全診療科医師数	-0.205***	-0.084
可住地面積 100km ² あたり		
精神科医数	-0.433***	-0.182**
精神科・心療内科医数	-0.442***	-0.186***
内科医数	-0.479***	-0.165**
全診療科医師数	-0.485***	-0.084

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001.

図 1 男性 SMR と可住地面積 100km² 当たりの精神科医数の相関関係

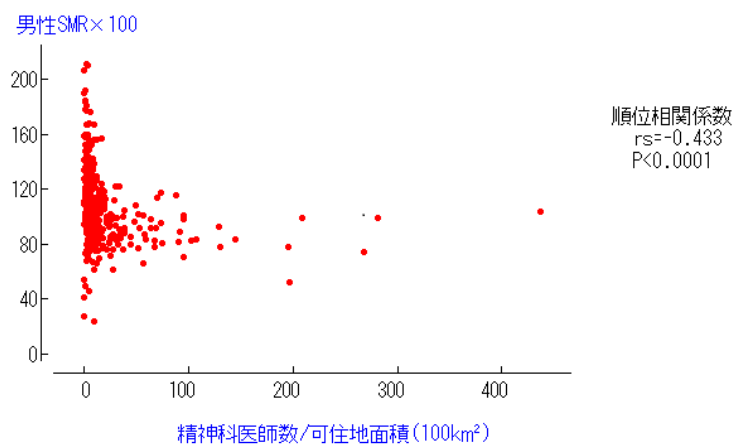


図2 男性 SMR と可住地面積 100km² 当たりの全診療科医師数の相関関係

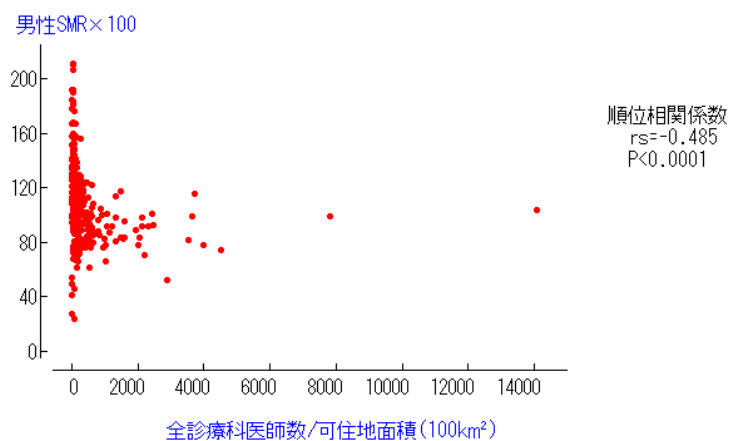


図3 女性 SMR と可住地面積 100km² 当たりの精神科医数の相関関係

