

平成27年度研究配属報告書



環境保健学講座

エピペンの処方と緊急時の使用

奥木 梓

1. はじめに

近年、小児アレルギーの症例は増加しており、中でも重篤なアレルギー症状であるアナフィラキシーによる死亡事故は深刻な問題である。2012年12月に東京都調布市の小学校で重度の乳アレルギーの女児が学校給食を食べて、アナフィラキシーショックとなり死亡する事故が起きた¹⁾。ハチ刺傷、食物、医薬品、血清、詳細不明の窒息の総数²⁾からアナフィラキシーショックによる死亡数を求めた結果が表1である。2008年に一度減少しているものの、2008～2011年の3年間は増加傾向にある。

小学校や地域においても学校給食への配慮や緊急時の対処マニュアルの作成や講習会の開催といった対策が講じられている²⁾。患者がアナフィラキシーを起こした際には、アドレナリン（エピネフリン）の自己注射用製剤である「エピペン」の、迅速な投与により重篤な状態を防ぐことが出来る。エピペンは、日本においては2003年8月からハチ毒に対して承認され、さらに2005年4月より薬物、食物によるアナフィラキシーに対しても承認された。また、当初は自費での購入であったが、2011年9月より保健収載されている。⁷⁾しかし、前述の論文²⁾によると、エピペンを処方されていても製剤の使用に関する嫌悪感や恐怖感から、緊急時に実用出来ていないという。実際、調布市の小学校の場合も女児はあらかじめエピペンを携帯していたにもかかわらず、適切な使用が出来なかった¹⁾。このような現状を受けて、アドレナリン自己注射（エピペン）を処方された児童がアナフィラキシーを起こしたとき、どのような条件下であれば実際に自己注射を有効に使用出来るか検討した。

年次	2006	2007	2008	2009	2010	2011
人数	66	66	48	51	51	71

2. 方法

2-1) 論文検索

論文の検索には PubMed を使用した。「anaphylaxis」「children」「epipen」という語を用いて検索をかけたところ、39編の論文が検索され、さらにヒトを対象とした研究に限定した。その中で、本文が free で閲覧できるエピペンとその利用について述べている論文を用いたところ 8編が得られ、その中でエピペンを処方された児童を対照とし、製剤の使用について言及している論文を求めた結果、5編の論文を得た。抽出した論文を表2に示す。

執筆者	年	国(対照者の居住地と一致)	対照者数	年齢
3) Scott H. Sicherer	2000.01	America		93 平均6.4
4) Jennifer S. Kim	2005.03	America		360 主に5歳以下
5) Michal Steven Gold	2005.03	South Australia		215 中央値5.0
6) Peter D. Arkwright	2006.01	UK		122 —
7) Mukaida Kumiko	2014.03	Japan		139 中央値4.0

2-2) 研究方法

条件 I~IIIに該当する対照者について上記 5 つの論文からデータを探し、可能な限り抽出した。そのデータを元に 2x2 表を作成し、オッズ比、信頼区間を求めた。複数の 2x2 表を統合するために、Mantel-Haenszel の検定により全体のオッズ比を求めた。

本研究における、「アナフィラキシーショック」とは重篤な急性アレルギー症状において医師による診断を受けたものとする。また、「エピペン使用」はエピペンの適切な使用ができたものとし、投与の大幅な遅れによる症状の重篤化した場合や、十分な時間針を刺し続けずに抜いてしまいエピペンの効果を得られなかった場合は「エピペン不使用」に含めた。

3. 結果

各論文の発症者数とエピペン使用の関係は表 3) の通りである。すべての研究において発症者数に対する使用者数の割合は 5 割を下回っている。

対照者の居住地	エピペンを処方された児童数	発症者数	エピペン使用者数	使用者/発症者
America(2000)	99	77	24	0.31
America(2005)	165	70	14	0.2
South Australia	94	68	24	0.35
UK	—	122	38	0.31
Japan	139	24	6	0.25
合計		361	106	0.29

文献から得られた情報の中で、エピペン使用に影響を与えると思われる以下 3 つの条件 I) アレルギー専門医による情報提供、II) アナフィラキシーショックの既往、III) 発症場所 とエピペン使用の関係をそれぞれ検討した。

I) 専門家からの情報提供とエピペン使用の関係

アレルギー専門医による処方・説明を受けた場合と、専門ではない医師による処方・説明を受けた場合とで、エピペン使用に違いが出るかどうか検討した。(表 4) 情報提供を受けたのは両親と患者本人である。処方は専門でない医師であっても、あらかじめエピペントレーナーによる使い方の訓練を受けていたり、専門家による講習会を受けて、十分な知識を得ていた場合は「アレルギー専門医による処方・説明を受けた」とした。

	アレルギー専門家による処方		非アレルギー専門家による処方		合計	OR	95%CI
	エピペン使用	エピペン不使用	エピペン使用	エピペン不使用			
America(2005)	12	58	2	12	84	1.24	0.271-5.514
America(2000)	15	33	6	23	77	1.74	0.601-5.004
South Australia	18	41	6	3	68	0.22	0.054-0.905
UK	17	14	12	58	101	5.87	2.314-14.904
合計	62	146	26	96	330	1.81(Mantel-Haenszel)	1.032- 3.190(Mantel-Haenszel)

南オーストラリア⁵⁾の研究では、OR=0.22 となり、アレルギー専門家による処方や情報提供を受けた群は、専門でない医師による処方・説明を受けた群よりも 0.22 倍エピペンを適切に使用できている。0.22<1 であるため、この研究において専門家による処方・情報提供は効果がないことを示す。

イギリス⁶⁾の研究では、OR>1 となり、アレルギー専門家による処方や情報提供を受けた群は、専門でない医師による処方・説明を受けた群よりもエピペンを適切に使用できている、専門家による処方・情

報提供は効果があったと考えられる。南オーストラリアの結果とイギリスの結果は有意であるが南オーストラリアの OR は 1 未満である。これは、非専門家による情報提供を受けた群では使用が不使用を上回っているためである。2 つのアメリカの研究^{3) 4)}では有意な結果を得ることができなかったが、すべての数値を Mantel-Haenszel により算出した場合は OR>1 であり、かつ有意である。

II) アナフィラキシーショックの既往とエピペン使用の関係

アナフィラキシーを起こしたことがなく、今回初めてアナフィラキシーを発症した場合と 1 回以上経験がある場合とで、エピペン使用に違いが出るかどうか検討した。(表 5) アナフィラキシー起こしたことの無い群は、検査により重篤なアレルギー症状を起こす可能性があるとして診断されたことによりエピペンを処方されている。

	初めての発症		1回以上発症		合計	OR	95%CI
	エピペン使用	エピペン不使用	エピペン使用	エピペン不使用			
America(2005)	19	22	8	21	70	2.27	0.829-6.170
South Australia	11	12	13	32	68	2.26	0.809-6.309
合計	30	34	21	53	138	2.26(Mantel-Haenszel)	1.091-4.689(Mantel-Haenszel)

いずれの研究³⁾⁵⁾も OR>1 であったが、信頼区間は 1 を含む。しかし Mantel-Haenszel による全体の値は有意であり、また、OR>1 となっている。従って、初めての発症の群の方が 1 回以上発症経験のある群よりも適切な使用ができている。

III) 発症した場所とエピペン使用の関係

発症したのがどこであったかでエピペンの使用に違いが出るか、検討した。(表 6) 各論文における研究では、自宅や学校、外出先、保護者の有無等も考察しているが、自宅ならばエピペンが手元にある(外出時は不携帯の場合がある)ことや、自宅は保護者の存在があることから、今回の研究では「自宅」と「外出先」でエピペン使用に違いが出るか検討した。学校や、保護者同伴の外出時なども「外出」に含めるものとする。

	自宅		外出先		合計	OR	95%CI
	エピペン使用	エピペン不使用	エピペン使用	エピペン不使用			
America(2000)	1	18	8	51	78	0.35	0.055-2.393
Japan	2	8	4	10	24	0.63	0.106-3.869
合計	3	26	12	61	102	0.47(Mantel-Haenszel)	0.113-1.932(Mantel-Haenszel)

いずれの研究³⁾⁷⁾も信頼区間が 1 を含み、Mantel-Haenszel による結果も有意な結果を得られなかった。

4. 考 察

本研究では、5 つの論文³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾すべてにおいてエピペンを処方されていても半分以上の児童が適切な使用ができていることが示された。

I) 専門家からの情報提供とエピペン使用の関係については、南オーストラリア⁵⁾の研究では、非専門家により情報提供された群の方が適切なエピペンの使用ができている割合が多かったが、イギリスの研究⁵⁾は専門家による処方・説明を受けた群の方が適切なエピペンの使用ができていた。有意な結果を得なかった他の研究も統合した、全体の結果としては専門家による情報提供は効果があると考えられる。専門家による情報提供が効果があったことについて、この群は練習用エピペンによる実践的なトレーニング

も併せて受けている場合が多かったことが考えられる。南オーストラリアの研究では専門家からの情報提供の効果が低かったことについては、Discussion にて両親への情報提供はあっても、保育所や学校内での薬剤提供におけるスタッフへのトレーニングやサポートの欠如が問題となることが挙げられていた。また、この研究において、情報提供を受けたのは両親と患者である児童であるが、実際にエピペンを使用したのは学校教員、養護教諭であった可能性があり、学校側への専門家からの情報提供があった可能性は否めない。

II) 発症の既往とエピペン使用の関係については、2つの論文⁴⁶⁾では有意な値が得られなかったが全体の結果としてはOR>1で有意な値が得られた。従って、初めて発症した場合の方がエピペンを適切に使用できている。これは、過去に発症した経験のある児童は、アナフィラキシーを起こした際に迅速に病院に搬送され、医療スタッフによる処置を受けることができていた症例や、症状が悪化する前にエピペン以外の薬(経口薬)で大丈夫であると判断した症例が多いことが原因として考えられる。

発症した場所とエピペン使用の関係については、2つの論文²⁶⁾で、有意な値が得られず、全体の値も有意でなかった。これは、十分なデータ量が得られなかったことが原因であると考えられる。

また、今回の研究においては、PubMedによる検索を中心に論文を抽出したが、実際には雑誌には掲載されない研究や検索しきれなかった論文も存在するため、publication biasを考慮する必要がある。

本研究の結論として、アレルギーの専門家による情報提供はエピペン使用に効果があるということ、アナフィラキシーショック発症の既往がある場合は、おそらく慣れにより対処法の選択肢が広がることにより、エピペンの使用頻度が少なくなることがわかった。

5. 参考文献

- 1) 文部科学省調布市立学校児童死亡事故検証委員会: 調布市立学校児童死亡事故検証結果報告書概要 2013
http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/sports/018/shiryo/_icsFiles/afieldfile/2013/06/05/1335638_5.pdf
- 2) 海老澤元宏, 西間三馨, 秋山一男, ルビーパワーカー: アナフィラキシー対策とエピペン. アレルギー 2013; 62: 144-154
- 3) Kim JS, Sinacore JM, Pongracic JA: Parental use of EpiPen for children with food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 116: 164-168
- 4) Sicherer SH, Forman JA, Noone SA: American Academy of Pediatrics: Use Assessment of Self-Administered Epinephrine Among food-Allergic Children and Pediatricians. *Pediatrics* 2000; 105: 359-362
- 5) Gold MS, Sainsbury R: First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 171-176
- 6) Arkwright PD, Farragher AJ: Factors determining the ability of parents to effectively administer intramuscular adrenaline to food allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 227-229
- 7) 向田公美子, 楠 隆, 野崎章仁, 日衛嶋郁子, 林安里, 熊田知浩, 宮嶋智子, 藤井達哉: アドレナリン自己注射(エピペン)を処方した食物アレルギー小児例の検討. アレルギー 2014; 63: 686-694

美郷町での実習について

本研究に関連して、秋田県美郷町の仙南診療所院長である照井先生に1週間お世話になりました。(表7)今までの病院実習では大学病院や総合病院のような規模の大きい病院が多かったのですが、今回の実習では1次医療圏である、地方の診療所を見学できる貴重な機会となりました。患者さんの生活に寄り添って医療に従事している様子を見学することができ、また、プライマリケアの現場を経験することができました。

また、今回の研究が小児保健に関連していることから、美郷町保健センターにて3歳児健診の見学をさせていただき、地域で子どもの成長を支える活動を見ることができました。他にも、まっこ医者高橋医院の藤岡先生のもとでの施設リハビリ見学実習を始め、美郷町包括支援センターや老人介護施設杏授苑で地域医療における自治体の活動や介護予防事業などへの参加を通して、地域で高齢者の健康を守るための取り組みを学びました。

10日(水)	3歳児健康診断の見学実習(美郷町保健センター)
15日(月)	美郷町包括支援センター実施介護予防事業に参加 美郷町役場衛生委員会に参加 診察実習(仙南診療所)
17日(水)	施設介護の見学実習(老人保健施設杏授苑) ケア会議に参加(美郷町包括支援センター) 診察実習(仙南診療所)
18日(木)	診察実習(仙南診療所) 高度認知症入院患者の在宅復帰に関する介護調査に参加(大曲市立病院) 特定健診結果説明会に参加(美郷町保健センター)
19(金)	施設リハビリ見学実習(まっこ医者高橋医院) METS健康法についての講演会に参加(美郷町保健センター) 実習総括(仙南診療所)



謝辞

美郷町での実習をする上で尽力なさってくださった前述の照井先生を始め、まっこ医者の藤岡真先生、美郷町保健センター、介護予防事業包括支援センター、介護老人保健施設杏授苑、ロートピア仙南の皆様にお礼申し上げます。

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大変お世話になりました。皆様に感謝申し上げます。

視神経および聴神経に及ぼす急性アルコール摂取の影響

五島 哲

1. はじめに

2002年の道路交通法改正に伴い、飲酒運転事故は2007年までは大きく減少したが2008年以降は減少は続けているものの下げ止まり傾向にある¹⁾。飲酒運転が危険なことは周知されているが、どのように危険なのかについては知らない人が多いのではないかと科学的根拠を多くの人が知るにより飲酒運転を更に減少させることが出来ると考え、事故に直接関係する視覚と聴覚に及ぼすアルコールの急性影響について調べることにした。今回の研究では健常者を対象に、それぞれ視覚誘発電位 (VEP) と聴性脳幹誘発電位 (BAEP) を用いて調べた。

VEPを用いた報告では、健康男子12名に飲酒させフラッシュ VEPを用いたところN4以後の成分に潜時延長が見られたものがある²⁾。これは血中アルコール濃度は飲酒後1時間後にピークである $1.34 \pm 0.29 \text{mg/ml}$ に達し、以後は減少した。

また、BAEPを用いた報告では、聴力が正常な成人20名に体重1kgあたり1.4mlのアルコールを摂取させ90dBのクリック音刺激を与え、飲酒直後から4時間にわたり1時間ごとにI、III、V波の潜時、I-III、III-V、I-V波間潜時の脳波を測定したものがある。これらの脳波を比較検討したところ飲酒直後、1時間後、2時間後のI波、III波ならびに3時間後のIII波の潜時に有意な延長が見られた³⁾。

上記のように健常人のVEPとBAEPについての研究はなされているが数は少ない。アルコールの聴覚と視覚との影響を明らかにすることにより飲酒運転の危険性を明らかにすることが出来ると考えた。

2. 対象と方法

2-1 対象

秋田大学の男子学生10人(平均 20.9 ± 1.0 歳)を対象とした。身長は $175.4 \pm 5.2 \text{cm}$ 、体重は $71.1 \pm 12.3 \text{kg}$ であった。対象者は全員鉛や有機溶剤などの神経に影響を与える有害物質への曝露はなく、そのうち喫煙者は3人であった。また前日の夜の飲酒を控えること、十分な睡眠をとること、当日は昼食を実験開始の4時間前にとること、また昼食後測定終了までに一切の食事とカフェイン・薬物の摂取をしないことをお願いした。事前に行ったアンケートによると1週間の飲酒量はエタノール換算で $72.5 \pm 40 \text{ml}$ であった。研究は医学部3年の基礎配属期間中に、被験者への十分な説明と同意のもと実施された。

2-2 方法

事前に呼気中アルコール濃度、体重、VEP、BAEPを測定した後200mlの25%焼酎をお茶200mlで割ったもの(100%エタノール換算で50ml)を摂取してもらい、以降30分ごとの呼気中アルコール濃度と1時間後、2時間後のVEPとBAEPを測定した(アルコール摂取群)。同様の実験を400mlのお茶の摂取前後で行い、比較検討した(対照群)。また被験者の身体的条件をなるべく同じにするため無作為に抽

出した半数の被験者がアルコール摂取群として実験を1回目に、残りの半数の被験者が対照群として実験を1回目に行うように設定した。

脳波の測定は日本光電製筋電図・誘発電位検査装置 Neuropack21 MEB-9400 を用いて行った。呼気中アルコール濃度の測定はタニタのアルコールセンサー (HC-206) を用いた。

VEP とは後頭葉に存在し視覚経路を司る大脳皮質視覚野からの電位を記録したものである。今回は網膜刺激により高い再現性を持つ波形を計測できる格子縞パターン⁴⁾の反転刺激を用いた。これにより得られる脳波は図1のように三相性波形となる。縦軸の上方向を陰 (P)、下方向を (N) とし、頂点の潜時を合わせてピークを命名する。これにより3つの頂点はそれぞれ N75、P100、N145 となる。N75 は外側膝上体から大脳皮質の一次視覚野の 4C 層への興奮、P100 は一次視覚野の 2,3 層、N145 は一～三次視覚野の広い領域の興奮をそれぞれ起源としており末梢から中枢に向かう視覚の伝達を示している⁴⁾。

VEP は電氣的にシールド、防音された暗室において計測を行った。被験者の視角が 17 インチの TV モニターに対し 32 分となるように座らせ、両目を開いた状態でモニターの中心部分を固視させた。格子縞パターンを 1 秒間に 2 回の頻度 (2 Hz) で反転させる刺激を 200 回与え、波形を加算平均した。後頭正中部 (Oz) をマイナス電極、前頭正中部 (Fpz) をプラス電極、左乳様突起部をアースとして導出した。これを連続して 2 回行った (図 2)。

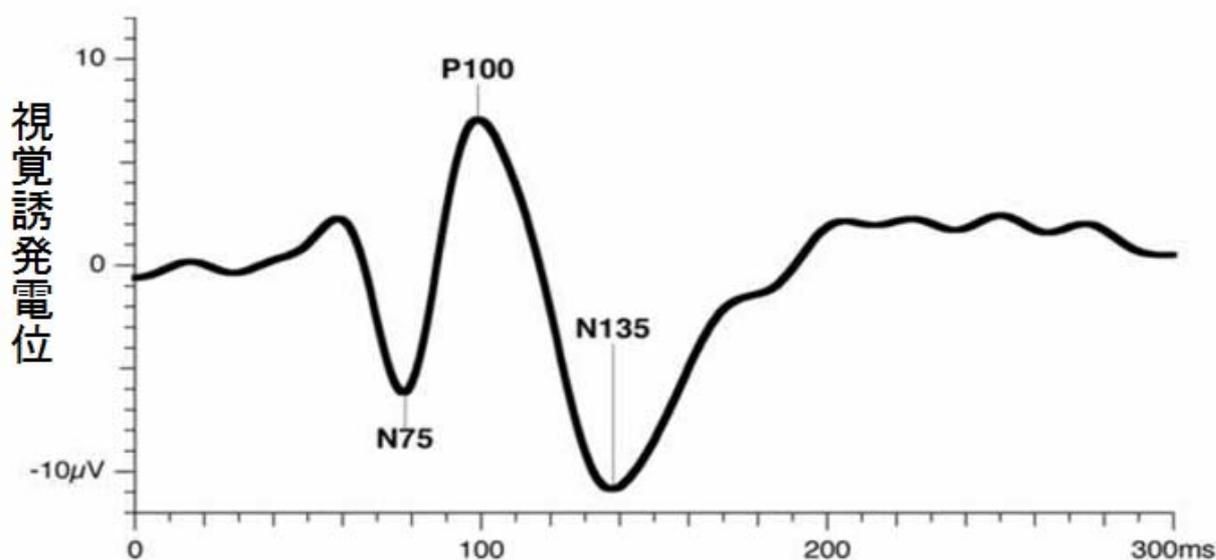


図 1 VEP 波形

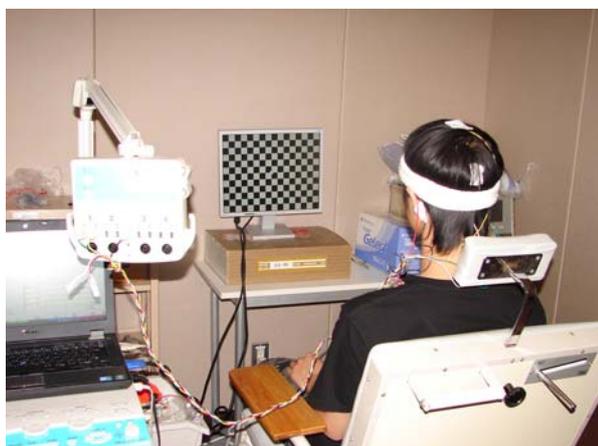


図 2 視覚誘発電位の測定光景

BAEPとは聴神経から中脳下丘に至る脳幹聴覚路からの電位を記録したものである。今回はヘッドフォンによるクリック音刺激を用いた。これにより得られる波形は図3のように潜時10msecの間に6~7つのピークを持ち、それぞれ潜時が短い順にI、II、III、IV、V、VI、VII波と命名される。I波は聴神経、III波は上オリーブ核（橋）、V波は対側下丘（中脳）を起源とする波形であり末梢から中枢に向かう聴覚の伝達を示す。よってI-III、III-VのIPL（頂点間潜時）は聴神経から下部脳幹（橋）、上部脳幹（中脳）をそれぞれ伝導するのに要する時間を示す⁵⁾。

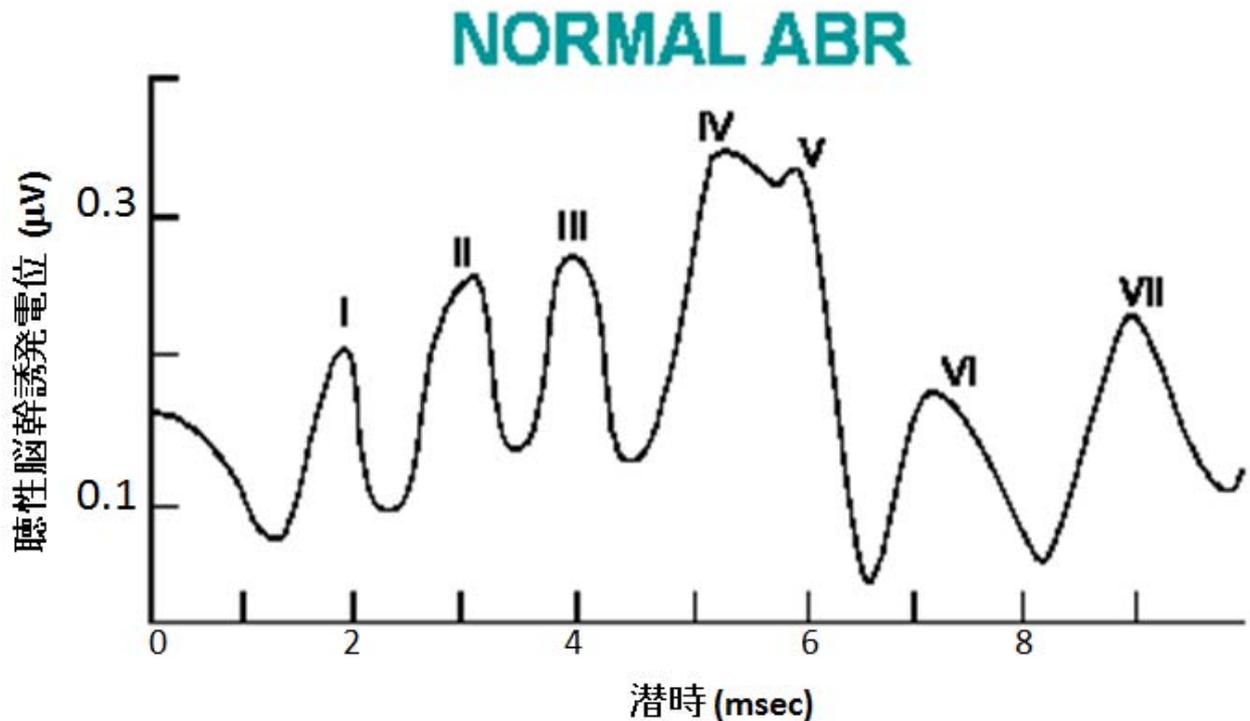


図3 BAEPの波形

BAEPはVEPと同様の暗室において計測を行った。被験者を座らせ、ヘッドフォンを装着し右耳に持続時間0.1msecのクリック音(90dB)を毎秒10回連続1000回加え、左耳には白色雑音(40db)を流し波形を加算平均した。左耳に白色雑音を流したのは今回の右耳のクリック音が90dBであるのに対しクリック音の両耳間移行減衰量が40~50dBであるため、同じ音圧のマスキングノイズを流すことによって左耳にクリック音が聞こえるのを防ぐためである。右乳様突起部をマイナス電極、頭頂部(Cz)をプラス電極、左乳様突起部をアースとして導出した。これを連続して2回行った(図4)。



図4 聴性脳幹誘発電位の測定光景

計測した脳波のピークの決定は2回連続して記録した波形を重ね合わせ、それぞれの波形の頂点の中点をピークと決定した。それぞれの波形の頂点の決定は、尖端を持つ波の場合はその頂点を、波が山なりの場合はその中点をそれぞれ頂点として統一した。

2-3 統計学的方法

結果の統計方法として、アルコール摂取群と対照群で摂取前、1時間後、2時間後で二元配置分散分析をそれぞれ行った。そのうち、有意な差が見られたものに関しては Sheffe の多重比較を用いてどの時間間に有意な差があったのかを調べた。また摂取前と1時間後、2時間後の差分をそれぞれ計算し、アルコール摂取群と対照群で対応のある t 検定を行った。

3. 結果

アルコールチェッカーの呼気中アルコール濃度の値は 15 分後に $0.21 \pm 0.131 \text{mg/l}$ 、45 分後 $0.225 \pm 0.125 \text{mg/l}$ 、75 分後に $0.200 \pm 0.129 \text{mg/l}$ 、105 分後に $0.200 \pm 0.133 \text{mg/l}$ 、135 分後に $0.140 \pm 0.122 \text{mg/l}$ であり飲酒後 45 分後にピークに達し、以降は低下を続けた。血中アルコール濃度に換算するとそれぞれ 0.42mg/l 、 0.450mg/l 、 0.400mg/l 、 0.400mg/l 、 0.280mg/l であった。

アルコール群と対照群の VEP 潜時の経時変化を表 1 に示す。N75 では潜時に有意な短縮が、P100 と N145 では潜時に有意な延長が見られた。Sheffe の多重比較を用いたところ N75 では1時間後と2時間後で $p=0.0083$ となり有意な短縮が見られ、P100 では摂取前と1時間後、N145 では摂取前と2時間後で $p=0.0069$ 、 $p=0.0069$ となり各々有意な延長が見られた。

アルコール群と対照群の VEP 潜時の差分を表 2 に示す。N75 と P100 において1時間変化ではアルコール摂取群で対照群に対し有意な延長が見られた。2時間変化ではアルコール摂取群で対照群に対し N145 において有意な延長が見られた ($p=0.0207$)。

アルコール群と対照群の BAEP 潜時の経時変化を表 3 に示す。BAEP ではアルコール摂取群のみにおいて III-I で有意な延長が見られた。Sheffe の多重比較を用いたところ摂取前と2時間後の間で $p=0.0386$ となり有意な延長があることがわかった。IIIでは $p=0.0446$ であったが、Sheffe の多重比較を用いたところ各時間間に有意差は見られなかった ($p>0.05$)。

アルコール群と対照群の BAEP 潜時の差分を表 4 に示す。有意差は見られなかった ($p>0.05$)。

体重当たりの摂取アルコール量 (g/kg) を独立変数、アルコール摂取1時間後と2時間後の VEP と BAEP、の潜時、摂取前と摂取後1時間、2時間の各々の潜時の差分を従属変数として回帰分析を行ったが、すべての従属変数について回帰係数は有意でなかった ($p>0.05$)。

表 1 摂取前、1時間後、2時間後のアルコール摂取群、対照群の VEP の潜時 (M±SD)

	アルコール摂取群(n=10)				対照群			
	摂取前	摂取後1時間	摂取後2時間	P値	摂取前	摂取後1時間	摂取後2時間	P値
N75	81.0±6.83	83.5±6.0	80.0±6.4	0.007	81.3±6.4	81.4±6.8	80.0±6.3	0.0667
P100	108.3±4.0	112.3±5.2	111.0±3.4	0.0064	107.6±3.4	107.7±3.0	108.3±4.0	0.4401
N145	140.5±10.4	144.0±12.3	145.2±11.0	0.0298	140.7±9.2	143.3±10.1	140.3±8.8	0.3637

* 二元配置分散分析

表 2 アルコール摂取群、対照群の摂取前と1時間後、2時間後の VEP の潜時の差分 (M±SD)

	1時間変化			2時間変化		
	アルコール摂取群	対照群	P値	アルコール摂取群	対照群	P値
N75	2.5±2.5	0.1±2.0	0.0187	-1.1±3.8	-1.4±1.5	0.8321
P100	4.0±3.8	0.1±1.57	0.022	2.5±3.3	0.7±2.3	0.22
N145	3.45±4.5	2.6±8.0	0.7494	4.8±5.5	-0.4±3.7	0.0207

* 対応のある t 検定(df=9)

表 3 摂取前、1 時間後、2 時間後のアルコール摂取群、対照群の BAEP の潜時 (M±SD)

	アルコール摂取群(n=10)				対照群			
	摂取前	摂取後1時間	摂取後2時間	P値	摂取前	摂取後1時間	摂取後2時間	P値
I	1.50±0.10	1.53±0.10	1.51±1.33	0.3539	1.48±0.07	1.50±0.11	1.52±0.07	0.129
III	3.78±0.16	3.83±0.22	3.84±0.17	0.0446	3.80±0.15	3.81±0.15	3.82±0.18	0.6047
V	5.63±0.16	5.64±0.24	5.68±0.21	0.3602	5.58±0.20	5.64±0.20	5.66±0.22	0.0521
III-I	2.27±0.15	2.29±0.18	2.34±0.13	0.0351	2.32±0.11	2.31±0.12	2.30±0.15	0.6825
V-III	1.85±0.12	1.81±0.15	1.84±0.12	0.7183	1.78±0.12	1.83±0.16	1.84±0.15	0.1502

* 二元配置分散分析

表 4 アルコール摂取群、対照群の摂取前と 1 時間後、2 時間後の BAEP の潜時の差分 (M±SD)

	1時間変化			2時間変化		
	アルコール摂取群	対照群	P値	アルコール摂取群	対照群	P値
I	0.027±0.067	0.021±0.058	0.8556	0.001±0.053	0.004±0.056	0.12
III	0.045±0.091	0.008±0.055	0.2978	0.007±0.065	0.021±0.069	0.1472
V	0.011±0.132	0.060±0.112	0.4634	0.054±0.129	0.080±0.104	0.5953
III-I	0.022±0.072	-0.013±0.081	0.2356	0.065±0.061	-0.023±0.0856	0.0504
V-III	-0.038±0.1502	0.052±0.1175	0.2728	-0.012±0.149	0.059±0.101	0.2736

* 対応のある t 検定(df=9)

4. 考察

VEP の N75 と P100 では呼気中アルコール濃度がピークに達した 1 時間後と潜時延長の差が最大になった時間が重なったのに対し、N145 では呼気中アルコール濃度のピークを過ぎてから潜時延長の差が最大になった。N75 と P100 に比べ N145 は潜時が長く、より中枢に近い神経機能部位から発生する⁷⁾ため、アルコールの影響が遅く現れる可能性がある。アルコールの中枢神経への影響の時間差については研究の余地があると考えられる。

BAEP ではアルコールにより III-I 頂点間潜時に摂取前と 2 時間後に有意な延長が見られ、III の潜時では 2 群間で有意ではないが潜時に延長がみられた。その他の潜時と経時変化では有意な差は認められなかった戸田らの研究³⁾においても III 波の潜時延長が認められており、体重当たりのアルコール摂取量が約半分である今回の実験でも似た結果が得られた。III 波は他の波に比べアルコールの影響を受けやすいと考えられる。

以上の結果から飲酒により通常に比べて視覚や聴覚の伝導に延長が生じること、飲酒後 2 時間が経過してもアルコールの影響は持続していることが分かった。飲酒後の車の運転が危険であることに加え、安全を期するためには飲酒後、運転をするまでにはかなりの時間を空けることが必要である。VEP と BAEP へのアルコールの影響が何時間後まで残るのかについては更なる研究の余地があると考えられる。

最後につたない私を指導していただいた秋田大学医学部環境保健学講座の村田勝敬教授にお礼を申し上げます。

5. 参考文献

- 1) 警察庁交通局: 平成 26 年中の交通事故の発生状況. <https://www.npa.go.jp/toukei/koutuu48/toukei.htm>
- 2) 大原秀夫, 長楽鉄之祐, 生田琢己: VEP (視覚誘発電位) への ethanol の急性効果. 四国医学雑誌 45:

581-598, 1989

- 3) 戸田行雄,中島久美,吉野清美: 飲酒が ABR に与える影響 1,3,5 波の潜時,および 1-3, 3-5, 1-5 波間潜時の変化について.聖マリアンナ医科大学雑誌 14: 613-616, 1986
- 4) 吉本紅子: 視覚誘発電位. 黒岩義之, 園生雅弘(編), 臨床誘発電位ハンドブック. 中外医学社 (東京), 1998: pp22-32
- 5) 橋本 勲: 聴覚誘発電位. 中西孝雄(編), 脳脊髄誘発電位. 朝倉書店(東京), 1986: pp90-123
- 6) Nakao M, Barsky AJ, Nishikitani M, Yano E, Murata K: Somatosensory amplification and its relationship to somatosensory, auditory, and visual evoked and event-related potentials (P300). Neurosci Let 415: 185-189, 2007
- 7) 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 47: 958-964, 1992

日本人の鼻腔 副鼻腔癌に及ぼす喫煙、木材粉塵の曝露、慢性副鼻腔炎の既往の影響とその相互作用の解析

平松 和磨

I. はじめに

鼻腔、副鼻腔は上部気道に位置し、外気に直接曝露しやすいという局所解剖学的な特徴を持つため、生活環境および職業上の有害因子の影響を受けやすい。

日本頭頸部癌学会によって 2002 年に行われた全国調査(1)より、日本人の頭頸部癌（口腔癌、喉頭癌、上・中・下咽頭癌、上顎癌、鼻腔・副鼻腔癌を含む）の罹患率は人口 10 万人当たり 8 人と非常に少なく、そのうち鼻腔・副鼻腔癌となると頭頸部癌全体の約 2.6%にとどまる。それゆえ、鼻腔・副鼻腔癌のリスクファクターについて考察されている文献は他の部位の癌に比べて少ないのが現状である。喫煙が鼻腔・副鼻腔癌の発生率を有意に高めることは Greiser(2)、Kangmin(3)、Henderson(4)らによる臨床および記述疫学的な研究により報告されている。木材粉塵の曝露が鼻腔・副鼻腔癌の発生率を有意に高めることは Greiser(2)、Fukuda(5)、Shimizu(6)らによる臨床および記述疫学的な研究により報告されている。慢性副鼻腔炎の既往が鼻腔・副鼻腔癌の発生率を有意に高めることは Fukuda(5)、Shimizu(6)、Tsou(7)らによる臨床および記述疫学的な研究により報告されている。

喫煙と慢性副鼻腔炎の既往間、喫煙と木材粉塵の曝露間および慢性副鼻腔炎の既往と木材粉塵の曝露間の鼻腔・副鼻腔癌に対する相互作用の分析、研究の推定には至っていない。

また、喫煙による鼻腔・副鼻腔癌の発症メカニズムはたばこに含まれる化学物質（ニトロサミン類、多環芳香族炭化水素化合物など）が体内の酵素で活性化された後、DNA と結合して DNA 複製の際に遺伝子の変異を引き起こし、その変異ががん遺伝子、がん抑制遺伝子、DNA 修復遺伝子などに蓄積することによるものであると推定されている。慢性副鼻腔炎の既往による鼻腔・副鼻腔癌の発症メカニズムは慢性副鼻腔炎に長期にわたって罹患することによって、副鼻腔内部の多列繊毛上皮が重層扁平上皮に化生し、その扁平上皮化した上皮の基底細胞が悪性化し、異形成、多形成を増し、上皮結合組織中で増殖することによるものであると推定される。木材粉塵による鼻腔・副鼻腔癌の発症メカニズムはまだ解明されていない。しかし、国際安全衛生センターによる報告では木材粉塵を吸引することによる鼻道の炎症、木材に含まれる天然物質、製材過程で発生する粉塵に付着した化学物質、木材粉塵には付着していないが同時に吸引され木材粉塵とともに鼻腔に蓄積されると考えられる化学物質が影響している可能性があるという推測されている。つまり、慢性副鼻腔炎の既往がある喫煙者では慢性副鼻腔炎により扁平上皮化した上皮の基底細胞の悪性化をタバコに含まれる発がん性物質による DNA の損傷が助長する可能性があるのではないかと推測される。また同様に木材粉塵の曝露経験がある喫煙者では、木材粉塵の吸引により鼻道の炎症が起こりその結果鼻腔内の扁平上皮化がされその扁平上皮化した上皮の基底細胞の悪性化をタバコに含まれる発がん性物質による DNA の損傷が助長するのではないかと推測される。あるいは慢性副鼻腔炎の既往がありかつ木材粉塵の曝露経験がある人では、慢性副鼻腔炎により扁平上皮化した上皮の

基底細胞の悪性化を木材に含まれる天然物質、製材過程で発生する粉塵に付着した化学物質あるいは木材粉塵には付着していないが同時に吸引され木材粉塵とともに鼻腔に蓄積されると考えられる化学物質によって助長される可能性があるのではないかと推測できる。

II. 研究対象と方法

本稿では、日本人の鼻腔・副鼻腔癌発生に及ぼす喫煙、木材粉塵の曝露および慢性副鼻腔炎の既往の影響と、そのそれぞれの相互作用を症例対照研究により解析する。

平成15年1月から平成27年6月までの13年6か月の間に秋田大学医学部附属病院の耳鼻咽喉科で確定診断された鼻腔・副鼻腔癌の男性患者54人のうち、追跡できた51人を患者群とした。これに対し患者群の1人1人と年齢（年齢差5歳以内）、3親等以内の癌の既往の有無、居住地及び来院時期（初診日の差が1年以内）をマッチさせた同病院耳鼻咽喉科の男性患者（外来または入院患者）を対照群とした（表1）。対照群の疾患別の内訳は、中耳炎9人、めまい5人、鼻中隔湾曲症4人、先天性耳瘻孔2人、顔面神経麻痺2人、急性喉頭蓋炎1人、上顎真菌症1人、低血糖症1人、ハント症候群1人、声帯麻痺1人、声帯溝症1人、眼窩底骨折1人、喉頭狭窄2人、顎下腺炎1人、嚥下障害2人、扁桃腺炎2人、前縦靭帯骨化症1人、睡眠時無呼吸症候群8人、耳管開放症1人、難聴3人、口腔底瘻孔1人、唾石症1人であった。なお、職業上または生活環境中でアスベストまたはニッケルに1年以上曝露していたかどうかはまず外来および入院診療録（カルテ）を参照し、曝露の記載があるものに関してはその時点で患者群および対照群から排除し、記載のないものに関しては電話で本人またはその家族に職業上あるいは生活環境中でアスベストまたはニッケルに1年以上曝露される環境下にいたことがあるかどうかを聞き、曝露がないもののみを患者群および対照群とした。

本稿では1日平均喫煙本数が1本以上の者を喫煙あり、100%ml/週が1以上の者を飲酒あり、鼻腔・副鼻腔癌を発症する前に慢性副鼻腔炎の既往があった者を慢性副鼻腔炎の既往あり、1年以上木材粉塵が発生する現場で仕事をしてきた者を木材粉塵の曝露ありと定義する。

患者群および対照群の喫煙及び飲酒量とその年数、慢性副鼻腔炎の既往の有無、木材粉塵の曝露の有無は、外来及び入院診療録（カルテ）に記載された値、情報を電話で本人またはその家族に照会のうえ、できる限り正確な値、情報を採用した。

以上の102人の喫煙率、慢性副鼻腔炎の既往率、木材粉塵の曝露率の患者群、対照群間の差違を対応のある χ^2 検定（McNemar's test）で解析し、Odds比（Odds ratio、コホート研究の相対危険度に相当）とその信頼区間を統計ソフトSPSSを用いて計算した。さらに、鼻腔・副鼻腔癌の発生に対する喫煙と木材粉塵の曝露、喫煙と慢性副鼻腔炎の既往、慢性副鼻腔炎の既往と木材粉塵の曝露の相乗効果をRothmanの相互作用指数(8)を用いて解析した。また、喫煙、飲酒、慢性副鼻腔炎の既往および木材粉塵の曝露の鼻腔・副鼻腔癌の発生に対する寄与の程度を解析するために多重ロジスティック回帰分析を行った。

III. 結果

患者群の慢性副鼻腔炎の既往率（33%）は対照群（10%）（ $P=0.0037$ ）より有意に高かったが、喫煙率（患者群82%、対照群67%、 $P=0.0703$ ）、飲酒率（患者群80%、対照群78%、 $P=0.8089$ ）および木材粉

塵の曝露率（患者群 14%、対照群 6%、 $P=0.1868$ ）の有意差はなかった。マッチさせた患者、対照において喫煙、飲酒、慢性副鼻腔炎の既往および木材粉塵の曝露の Odds 比は、それぞれ 2.60（95%信頼区間 0.87~9.31）、1.14（95%信頼区間 0.36~3.70）、7.00（95%信頼区間 1.61~63.46）および 3.00（95%信頼区間 0.54~30.39）であった（表 3）。

表 1 患者群（カッコ内は対照群）の内訳

番号	年齢(歳)	家族歴	職業	居住地	喫煙量(本/日)	飲酒量(100%ml/週)	木材粉塵の曝露の有無	慢性副鼻腔炎の既往の有無
1	73(72)	+	教員(流通業)	秋田	20(10)	189(567)	無(無)	有(有)
2	60(64)	+	建設業(建設業)	潟上	0(3)	378(123)	無(無)	無(無)
3	65(64)	-	会社員(製材業)	秋田	10(0)	123(378)	無(有)	無(無)
4	71(66)	-	大工(事務員)	秋田	20(20)	350(378)	無(無)	有(無)
5	82(77)	-	漁業(製紙業)	由利本荘	0(0)	0(0)	無(無)	無(無)
6	48(50)	-	会社員(物販業)	秋田	15(20)	123(0)	無(無)	無(無)
7	57(53)	-	電子部品製造業(消防士)	由利本荘	20(10)	567(378)	無(無)	無(無)
8	61(64)	+	測量士(漁業)	男鹿	20(20)	350(0)	無(無)	無(無)
9	71(68)	-	運転手(会社員)	潟上	30(15)	189(189)	無(無)	有(無)
10	79(81)	-	漁業(公務員)	にかほ	30(20)	378(378)	無(無)	無(無)
11	75(73)	+	飲食業(営業職)	潟上	0(20)	0(245)	無(無)	無(無)
12	73(77)	+	会社員(会社員)	秋田	20(10)	123(378)	無(無)	有(無)
13	46(45)	+	食品卸売業(教員)	秋田	20(0)	350(245)	無(無)	無(無)
14	58(55)	-	会社員(会社員)	秋田	20(5)	378(378)	無(無)	有(無)
15	75(76)	-	建設業(銀行員)	潟上	20(0)	0(567)	無(無)	無(無)
16	79(74)	-	大工(木材加工業)	横手	20(25)	378(0)	有(有)	無(無)
17	78(75)	-	土木業(会社員)	湯沢	10(20)	189(378)	無(無)	無(無)
18	60(59)	+	林業(飲食業)	秋田	0(10)	378(245)	有(無)	有(無)
19	80(76)	-	農業(自営業)	男鹿	30(10)	189(189)	無(無)	有(無)
20	50(55)	-	教員(会社員)	秋田	20(10)	123(378)	無(無)	無(無)
21	49(48)	+	材木業(会社員)	秋田	0(0)	0(175)	有(無)	有(有)
22	77(77)	-	農業(農業)	秋田	0(10)	189(378)	無(無)	無(無)
23	55(57)	-	建設業(整備士)	大仙	40(0)	245(0)	無(無)	無(無)
24	77(73)	+	農業(建設業)	由利本荘	10(0)	378(567)	無(無)	有(無)
25	63(65)	+	飲食業(県庁職員)	秋田	15(10)	567(350)	無(無)	有(無)
26	52(54)	-	土木業(農業)	仙北	20(0)	123(245)	無(無)	無(無)
27	57(57)	+	大工(営業職)	大館	20(20)	0(378)	有(無)	有(無)
28	47(47)	-	公務員(事務員)	横手	20(10)	378(368)	無(無)	無(無)
29	59(62)	-	不動産業(農業)	由利本荘	10(0)	378(378)	無(無)	無(無)
30	69(65)	+	会社員(警備員)	秋田	30(20)	0(245)	無(無)	有(無)
31	76(73)	-	土木業(会社員)	由利本荘	20(10)	245(567)	無(無)	有(有)
32	73(72)	+	電気業(公務員)	秋田	30(20)	567(368)	無(無)	無(有)
33	78(76)	+	郵便配達員(自営業)	秋田	0(0)	378(378)	無(無)	無(無)
34	77(74)	+	農業(電気業)	秋田	10(0)	378(0)	無(無)	無(無)
35	56(55)	-	会社員(会社員)	秋田	20(15)	123(756)	無(無)	無(無)
36	77(73)	+	農業(通訳士)	仙北	40(20)	567(378)	無(無)	無(無)
37	52(54)	-	アパレル業(自営業)	雄勝	15(15)	350(567)	無(無)	無(無)
38	68(69)	-	林業(会社員)	秋田	25(20)	378(0)	有(無)	有(無)
39	67(70)	-	土木業(会社員)	能代	5(20)	378(0)	無(無)	無(無)
40	74(74)	-	製材業(金融業)	秋田	20(0)	189(245)	有(無)	無(無)
41	63(64)	-	運送業(木材加工業)	能代	20(0)	378(123)	無(有)	無(無)
42	54(52)	-	会社員(公務員)	秋田	20(20)	189(350)	無(無)	無(無)
43	56(58)	-	市役所職員(会社員)	にかほ	0(20)	0(0)	無(無)	無(無)
44	50(49)	+	電気業(理容師)	秋田	0(0)	0(0)	無(無)	無(無)
45	56(60)	+	大工(会社員)	北秋田	20(10)	567(378)	有(無)	有(無)
46	64(64)	+	酒屋(農業)	北秋田	40(20)	245(378)	無(無)	無(無)
47	38(37)	-	電気業(会社員)	秋田	20(0)	0(245)	無(無)	無(無)
48	58(59)	-	県庁職員(会社員)	大仙	20(30)	378(378)	無(無)	無(有)
49	60(59)	-	地方公務員(農業)	北秋田	60(20)	567(0)	無(無)	有(無)
50	51(55)	-	運送業(会社員)	横手	20(0)	0(378)	無(無)	有(無)
51	51(53)	+	自営業(電気業)	大仙	20(0)	378(123)	無(無)	無(無)
平均	63.6(63.3)				17.9(10.5)	260(276)		

注) 家族歴は 3 親等以内の癌の有無（患者群、対照群とも）

表 3 患者群、対照群間の喫煙率、飲酒率、慢性副鼻腔炎の既往率と木材粉塵の曝露率の比較(McNemar 検定)、

および喫煙、飲酒、慢性副鼻腔炎の既往および木材粉塵の曝露の Odds 比（マッチさせた患者、対照より計算）

a)喫煙率と喫煙の Odds 比（+、-は喫煙の有無）

		対照		計
		(-)	(+)	
患者	(-)	4	5(s)	9
	(+)	13(r)	29	42
計		17	34	51

$\chi^2(1df)=(r-s)^2/(r+s)=2.72$,
 $p=0.099$
 Odds 比= $r/s=2.60$
 (95%信頼区間 0.87~9.31)

b)飲酒率と飲酒の Odds 比（+、-は飲酒の有無）

		対照		計
		(-)	(+)	
患者	(-)	3	7	10
	(+)	8	33	41
計		11	40	51

$\chi^2(1df)=0.00$, $p=1.000$
 Odds 比= 1.14
 (95%信頼区間 0.36~3.70)

c)慢性副鼻腔炎の既往率と既往の Odds 比（+、-は既往の有無）

		対照		計
		(-)	(+)	
患者	(-)	32	2	34
	(+)	14	3	17
計		46	5	51

$\chi^2(1df)=7.56$, $p=0.006$
 Odds 比= 7.00
 (95%信頼区間 1.61~63.46)

d)木材粉塵の曝露率と曝露の Odds 比（+、-は曝露の有無）

		対照		計
		(-)	(+)	
患者	(-)	42	2	44
	(+)	6	1	7
計		48	3	51

$\chi^2(1df)=1.13$, $p=0.289$
 Odds 比= 3.00
 (95%信頼区間 0.54~30.39)

喫煙および木材粉塵の曝露の有無別の Odds 比は、木材粉塵曝露がなくかつ喫煙者、および木材粉塵曝露がありかつ非喫煙者では、木材粉塵曝露がなくかつ非喫煙者のそれぞれ 2.40 倍、2.14 倍であり、木材粉塵曝露がありかつ喫煙者では 10.71 倍とさらに高くなった（表 4a,b）。木材粉塵曝露がありかつ喫煙者の鼻腔・副鼻腔癌罹患の危険度（Odds 比）は、両因子の単なる相加作用を前提条件とした場合の予測値（3.54,表 4c）の 3.03 倍であった。両因子の相互作用指数は 3.82（90%信頼区間 0.31~46.68）と計算された（表 4c）。

喫煙および慢性副鼻腔炎の既往の有無の Odds 比は、慢性副鼻腔炎の既往がなくかつ喫煙者、および慢性副鼻腔炎の既往がありかつ非喫煙者では、慢性副鼻腔炎の既往がなくかつ非喫煙者のそれぞれ 2.06 倍、4.57 倍であり、慢性副鼻腔炎の既往がありかつ喫煙者では 8.57 倍とさらに高くなった（表 5a,b）。慢性副鼻腔炎の既往ありかつ喫煙者の鼻腔・副鼻腔癌罹患の危険度（Odds 比）は、両因子の単なる相加作用を前提とした場合の予測値（5.63,表 5c）の 1.52 倍であった。両因子の相互作用指数は 1.64（90%信頼区間

0.17~15.81) と計算された (表 5c)。

表 4 患者群 (および対照群) の喫煙、木材粉塵の曝露の有無別の人数、Odds 比および相互作用指数

a)患者群 (カッコ内は対照群) の人数

		喫煙		計
		(-)	(+)	
木材粉塵の曝露	(-)	7(15)	37(33)	44(48)
	(+)	2(2)	5(1)	7(3)
計		9(17)	42(34)	51(51)

b) Odds 比 (表 4a より計算)

		喫煙	
		(-)	(+)
木材粉塵の曝露	(-)	1a	2.4(OR10)b
	(+)	2.14(OR01)c	10.71(OR11)d

計算法 : a:(15/15)/(7/7) , b:(37/7)/(33/15) , c:(2/7)/(2/15) , d:(5/7)/(1/15)

c)相互作用指数 (表 4b より計算)

相加作用を前提条件とした場合の Odds 比 (OR11 の期待値) =OR10+OR01-1=3.54

相互作用指数=(OR11-1)/(OR10+OR01-2)=3.82 (90%信頼区間 0.31~46.68)

表 5 患者群 (および対照群) の喫煙、慢性副鼻腔炎の既往の有無別の人数、Odds 比および相互作用指数

a)患者群 (カッコ内は対照群) の人数

		喫煙		計
		(-)	(+)	
慢性副鼻腔炎の既往	(-)	7(16)	27(30)	34(46)
	(+)	2(1)	15(4)	17(5)
計		9(17)	42(34)	51(51)

b) Odds 比 (表 5a より計算)

		喫煙	
		(-)	(+)
慢性副鼻腔炎の既往	(-)	1	2.06
	(+)	4.57	8.57

c)相互作用指数 (表 5b より計算)

相加作用を前提条件とした場合の Odds 比=2.06+4.57-1=5.63

相互作用指数=1.64 (90%信頼区間 0.17~15.81)

慢性副鼻腔炎の既往および木材粉塵の曝露の有無別の Odds 比は、慢性副鼻腔炎の既往がありかつ木材粉塵の曝露なしでは、慢性副鼻腔炎の既往がなくかつ木材粉塵の曝露なしの 3.04 倍であり、慢性副鼻腔炎の既往がありかつ木材粉塵の曝露ありでは 14.72 倍とさらに高くなった (表 6a,b)。慢性副鼻腔炎の既往がありかつ木材粉塵の曝露ありの鼻腔・副鼻腔癌罹患の危険度 (Odds 比) は、両因子の単なる相加作

用を前提条件とした場合の予測値 (3.00,表 6c) の 4.90 倍であった。両因子の相互作用指数は 6.87 (近似値) (90%信頼区間 0.34~137.69) と計算された (表 6c)。

表 6 患者群 (および対照群) の慢性副鼻腔炎の既往、木材粉塵の曝露の有無別の人数、Odds 比および相互作用指数

a)患者群 (カッコ内は対照群) の人数

		慢性副鼻腔炎の既往		計
		(-)	(+)	
木材粉塵の曝露	(-)	32(43)	12(5)	44(48)
	(+)	2(3)	5(0)	7(3)
計		34(46)	17(5)	51(51)

b) Odds 比 (表 6a より計算) (近似値)

		慢性副鼻腔炎の既往	
		(-)	(+)
木材粉塵の曝露	(-)	1	3.04
	(+)	0.96	14.72

c)相互作用指数 (表 6b より計算)

相加作用を前提条件とした場合の Odds 比=3.04+0.96-1=3.00

相互作用指数=6.87 (近似値)

(90%信頼区間 0.34~137.69)

年齢、家族歴の有無、喫煙の有無、飲酒の有無、慢性副鼻腔炎の既往の有無、木材粉塵の曝露の有無を説明変数としたとき目的変数である鼻腔・副鼻腔癌の発生率に対する当該説明変数の Odds 比は、それぞれ 0.996 (95%信頼区間 0.958~1.035)、0.921 (95%信頼区間 0.383~2.215)、2.193 (95%信頼区間 0.791~6.079)、0.959 (95%信頼区間 0.333~2.759)、3.867 (95%信頼区間 1.228~12.172)、2.103 (95%信頼区間 0.446~9.904) であった (表 7)。

表 7 多重ロジスティック回帰分析*による曝露要因の癌の有無に対する影響

	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間
年齢	0.996	0.958~1.035
家族歴	0.921	0.383~2.215
喫煙	2.193	0.791~6.079
飲酒	0.959	0.333~2.759
慢性副鼻腔炎の既往	3.867	1.228~12.172
木材粉塵曝露	2.103	0.446~9.904

*年齢、喫煙の有無、飲酒の有無、慢性副鼻腔炎の既往の有無、木材粉塵の曝露の有無を説明変数とした

IV. 考 察

鼻腔・副鼻腔癌患者の慢性副鼻腔炎の既往率は33%と高かった。これに対し対照群では10%であった。これら両群の慢性副鼻腔炎の既往率は、福田らによる日本人男性を対象とした報告値(5)と一致し、日本人男性の鼻腔・副鼻腔癌の発生に対し慢性副鼻腔炎の既往が明らかに有意な影響を与えることを示唆する。

一方、喫煙者の鼻腔・副鼻腔癌罹患リスク (Odds 比) は、非喫煙者の2.6倍という値を示した(表 3a)。この値はその信頼区間幅が大きく、95%信頼区間の下限値が1.0以下(0.87)になったため統計学的には有意とは言えなかった。しかし、ドイツ人男性を対象とした症例対象研究(2)では喫煙と鼻腔・副鼻腔癌の有意な関係が報告されている。

一方、木材粉塵の曝露がある人の鼻腔・副鼻腔癌罹患リスクは、木材粉塵の曝露がない人の3倍という値を示した(表 3d)。この値はその信頼区間幅が大きく、95%信頼区間の下限値が1.0以下(0.54)になったため統計学的には有意とは言えなかった。しかし、ドイツ人男性を対象とした症例対象研究(2)では木材粉塵の曝露と鼻腔・副鼻腔癌の有意な関係が報告されている。この症例対象研究(2)と本稿の研究の主な違いは症例数にあると思われる。(本稿の症例数が患者群、対照群それぞれ51名ずつであるのに対してこの症例対象研究(2)の症例数は患者群、対照群それぞれ427、2401であった。)以上より、今後さらに症例数を増やして検討するとともに人種差などの多角的かつ詳細な研究が必要である。

次に Rothman の相互作用指数(8)を用いた解析により、統計学的には有意ではないが慢性副鼻腔炎の既往がある喫煙者では慢性副鼻腔炎により扁平上皮化した上皮の基底細胞の悪性をタバコに含まれる発がん性物質によるDNAの損傷が助長する可能性があり、木材粉塵の曝露経験がある喫煙者では、木材粉塵の吸引により鼻道の炎症が起こりその結果鼻腔内の扁平上皮化がされその扁平上皮化した上皮の基底細胞の悪性をタバコに含まれる発がん性物質によるDNAの損傷が助長する可能性があり、慢性副鼻腔炎の既往がありかつ木材粉塵の曝露経験がある人では、慢性副鼻腔炎により扁平上皮化した上皮の基底細胞の悪性を木材に含まれる天然物質、製材過程で発生する粉塵に付着した化学物質あるいは木材粉塵には付着していないが同時に吸引され木材粉塵とともに鼻腔に蓄積されると考えられる化学物質によって助長される可能性があることが示唆された。対照群の木材粉塵の曝露がありかつ喫煙者、慢性副鼻腔炎の既往がありかつ非喫煙者がそれぞれ1名ずつ(表 4a,5a)、対照群の慢性副鼻腔炎の既往がありかつ木材粉塵の曝露がある人が0名(表 6a)と少ない結果となってしまう、相互作用指数の信頼区間幅が大きくなってしまったため、それぞれの鼻腔・副鼻腔癌の発生に対して明確な相乗作用を推定するまでには至らなかった。したがって、今後さらに症例数を増やした検討が必要である。

最後に多重ロジスティック回帰分析より他の曝露因子を考慮に入れた際に、慢性副鼻腔炎の既往がある人は既往のない人に比べて鼻腔・副鼻腔癌罹患リスクが3.9倍高くなる。また、統計学的には有意ではないが喫煙者は非喫煙者に比べて鼻腔・副鼻腔癌罹患リスクが2.3倍高くなり、木材粉塵の曝露のある人は曝露のない人に比べて鼻腔・副鼻腔癌罹患リスクが2.1倍高くなる可能性が示唆された(表 7)。しかし、アメリカ人を対象とした症例対象研究(3)では鼻腔・副鼻腔癌と喫煙との有意な関係が報告されている。これも症例数の相違のためであると考えられる。(本稿の患者群、対照群51名ずつに対してこの症例対象研究は患者群70名、対照群1910名)

以上より本稿では慢性副鼻腔炎の既往は日本人男性の鼻腔・副鼻腔癌の発生率を有意に高め、また統

計学的には有意ではないが喫煙と木材粉塵の曝露も日本人男性の鼻腔・副鼻腔癌の発生率を高める可能性があることが示唆された。さらに、統計学的には有意ではないが鼻腔・副鼻腔癌の発生に対して喫煙と木材粉塵の曝露間、喫煙と慢性副鼻腔炎の既往間および慢性副鼻腔炎の既往と木材粉塵の曝露間では、相加作用ではなく相乗作用がある可能性があることが示唆された。ただし、木材粉塵の曝露による鼻腔・副鼻腔癌の発生のメカニズムは推測の域を出ないので、この発生のメカニズムの検討、ならびにそれぞれの相乗作用の発現メカニズムについての検討が必要であると考えられる。

V. 謝 辞

入院および外来病歴の閲覧にご援助をいただいた耳鼻咽喉科学講座石川和夫教授、および論文の作成に協力を賜った環境保健学講座村田勝敬教授、岩田豊人助教に深甚な謝意を表します。

VI. 文 献

- 1) 日本頭頸部癌学会: Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan: Clinical Statistics of Registered Patients, 2002. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/2002syourei_houkoku.pdf
- 2) Greiser EM, Greiser KH, Ahrens W, Hagen R, Lazszig R, Maier H, Schick B, Zenner HP: Risk factors for nasal malignancies in German men: the South-German Nasal cancer study. *BMC Cancer* 12: 506, 2012
- 3) Zhu K, Levine RS, Brann EA, Hall HI, Caplan LS, Gnepp DR: Case-control study evaluating the homogeneity and heterogeneity of risk factors between sinonasal and nasopharyngeal cancers. *Int J Cancer* 99: 119-123, 2002
- 4) Henderson BE, Louie E, SooHoo Jing J, Buell P, Gardner MB: Risk factors associated with nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 295: 1101-1106, 1976
- 5) Fukuda K, Shibata A: A case-control study of past history of nasal diseases and maxillary sinus cancer in Hokkaidou, Japan. *Cancer Res* 48: 1651-1652, 1988
- 6) Shimizu H, Hozawa J, Saito H, Murai K, Hirata H, Takasaka T, Togawa K, Konno A, Kimura Y, Kikuchi A, *et al*: Chronic sinusitis and woodworking as risk factors for cancer of the maxillary sinus in northeast Japan, *Laryngoscope* 99: 58-61, 1989
- 7) Tsou YA, Lin CC, Tai CJ, Tsai MH, Tsai TC, Chen CM: Chronic rhinosinusitis and the risk of nasopharyngeal cancer in a Taiwanese health study. *Am J Rhinol Allergy* 28: 168-172, 2014
- 8) Rothman KJ: The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 103: 506-511, 1976

筋運動が手のふるえに及ぼす影響

松田 太平

1. はじめに

腕の筋力トレーニングをした後、ご飯を食べるときに箸を持つ手のふるえを感じたことに興味を持った著者は、客観的にふるえているのか、どういったふるえなのかを検討したいと思いこのテーマを設定した。

振戦はふるえの一種で、律動的な不随意運動のことを指す¹⁾。振戦は筋収縮の状態を一定に保つことが出来ず、ある周波数で筋肉が動かされてしまう状態といえる²⁾。振戦は健康人でも起こる生理的振戦もあれば、病的な振戦もある。これらのふるえがどういう生理的メカニズムで引き起こされるのか未だ完全に解明されていないが、ふるえの発生機序は、脳に発生源がある中枢性と、筋肉や感覚入力に関与する末梢性に分けられる³⁾。末梢性機序には、末梢性入力と筋肉への出力という入出力と、それらを介在する反射ループに生じた周期的な興奮と抑制がふるえのリズムをつくる機序に関与している⁴⁾。また、筋力の低下により心臓の動きや重力による揺れをおさえられず、四肢を保持しようとしたときに揺れてしまうという物理的な要因による機序も考えられている⁵⁾。

この末梢性機序によれば、筋運動をすることで筋紡錘の感度を調節する γ 運動神経に何らかの影響を及ぼし、末梢性入力から筋力への出力を介在する反射ループに異常を来すことで、筋収縮の状態を一定に保つことが出来ず、筋肉が動かされてしまいふるえが増大すると考えられる。また、筋運動によって、筋肉が疲労し、一時的な筋力の低下がおきることで、重力や心臓の動きによる揺れを抑えられなくなり、体の姿勢を保持しようとしたときに揺れが出てしまうことで、ふるえが増大するということも考えられる。筋運動を被験者に課すことで手のふるえが増大するか検討した。

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 30 名（18~26 歳）であり、平均年齢は 20.9 歳であった。28 名が非喫煙者であった。また被験者には、ふるえに影響があるとされる紅茶、緑茶、ココア、コーヒー、チョコレートといったカフェインを含む飲食物の服用を当日は避けてもらった。利き手にけがをして病院へ行ったことがあるものは 5 人居り、いずれも治療済みであった。本研究は 2015 年 6 月に実施した。

今回の実験における筋運動として二つの負荷を設定した。筋運動①は背もたれのない椅子に背筋を伸ばして座らせて、握りつぶすのに必要な握力が 20kg のハンドグリップ (La・VIE 社製) を右手に持たせ、ハンドグリップの可動域の限界に達するまでしっかりと握ってもらう。これを 2 回/秒のペースに設定したメトロノームの音に合わせて握ってもらう。これを 30 回行うこととした。筋運動②は背もたれのない椅子に背筋を伸ばして座らせて、重さが 2kg のダンベルを右手に持たせた。ダンベルを持った右腕を体の正面方向へ肘を伸

ばし、地面と平行になるように突き出した状態にし、そこから肘より先の部分のみを回転させて右耳

の真横まで右手を持ってきて、また右腕を体の正面方向へ地面と平行になるように突き出す。これを一回とする。あらかじめ1回/2秒のペースに設定したメトロノームにあわせて、これを30回行うこととした。

筋運動の実験は以下のように行った。第1回目に筋運動をする前の手のふるえ、循環動態を測定した。第2回目に筋運動を行って、その直後に第1回目同様の測定を行った。そして第2回目測定終了後5分経過した後に、第3回目の測定を行った。さらに第2回目測定終了後20分経過した後、第4回目の測定を行った。筋運動①、筋運動②はそれぞれ別日に行った。二つの実験は第1回目、第2回目、第3回目、第4回目においてそれぞれ手のふるえ、循環動態を測定した。手のふるえの測定にはCATSYS2000を用いた。被験者を背もたれのない安定したいすに背筋を伸ばした状態で座らせて、肘を90度に曲げ、手をへそから10cm離れた状態で利き手にペン型の加速度センサーを持たせ、その姿勢を維持してもらい測定した。

手のふるえを測定した直後に心拍数、PI（灌流指標）を測定した。これらの循環動態を測定することで、筋運動による筋負荷のみが手のふるえに純粹に影響しているかどうかを検討した。測定方法としてはMASIMO社のpront7という測定器を用いて、左手の人差し指にセンサーを装着し、手を机の上に置いて測定した。1回の測定で約60秒を要した。ふるえ強度は1~6Hz,6~10Hz,10~14Hzで周波数解析を行った。ふるえ強度とふるえ中心周波数と灌流指標と心拍数の解析は二元配置分散分析を用いて行った。



図1 筋運動②：2kgのダンベルによる筋運動を行っている



図2 手のふるえを計測している様子

3. 結果

心拍数は筋運動①において、筋運動前72回/分、筋運動後72回/分、筋運動5分後71回/分、筋運動20分後71回/分であった。筋運動②においては、筋運動前68回/分、筋運動後67回/分、筋運動5分後68回/分、筋運動20分後67回/分で、ともに有意差は見られなかった。灌流指標は筋運動①においては有意差が見られなかった。筋運動②においては、筋運動前から筋運動20分後にかけて有意に減少した。また、筋運動後から筋運動20分後にかけて有意に減少した。さらに筋運動5分後から筋運動20分後にかけて有意に減少した。

表1に、筋運動①実験の筋運動前、筋運動後、筋運動5分後、筋運動20分後におけるふるえ強度とふ

るえ中心周波数と灌流指標と心拍数の測定結果と、それぞれとの比較を示した。ふるえ強度は筋運動前から筋運動後で有意に増加した。また筋運動後から筋運動 20 分後で有意に減少した。6~10Hz のふるえ強度は筋運動前から筋運動後で有意に増加した。また筋運動後から筋運動 20 分後にかけて有意に減少した。1~6Hz、10~14Hz のふるえ強度は筋運動後、筋運動 5 分後で最も高い値が出たが、有意差は見られなかった。

表 2 に、筋運動②実験の筋運動前、筋運動後、筋運動 5 分後、筋運動 20 分後におけるふるえ強度とふるえ中心周波数と灌流指標と心拍数の測定結果と、それぞれとの比較を示した。ふるえ強度は筋運動前から筋運動後で有意に増加した。また筋運動後から筋運動 20 分後で有意に減少した。1~6Hz のふるえ強度は筋運動後から筋運動 20 分後にかけて有意に減少した。6~10Hz のふるえ強度は筋運動前から筋運動後にかけて有意に増加した。また、筋運動後から筋運動 5 分後にかけて有意に減少した。筋運動後から筋運動 20 分後にかけて有意に減少した。10~14Hz のふるえ強度は筋運動前から筋運動後にかけて有意に増加し、筋運動後から筋運動 20 分後にかけて有意に減少した。

4. 考 察

心拍数は筋運動①の前後、筋運動②の前後のいずれについても有意差が出なかった。このことから今回の実験で手のふるえが増大したことに心拍数の変化が関与している可能性は低いと考えられる。

ふるえ強度は筋運動前より筋運動後が高かった。これは筋運動によって手の震えが増大していることが考えられる。参考文献 (2) と (3) で、手振戦は筋肉の疲労で増加するとあり、この研究と同様の結果を示していると言える。生理学的には筋運動により一時的に筋力が低下し、筋紡錘の感度を調節する γ 運動神経が疲労し、筋収縮状態を一定に保てなくなっていることが考えられる。

また、ふるえ強度が筋運動 0 分後より筋運動 20 分後が小さかった。これは筋運動によって低下した筋力や神経が、20 分安静にしていたことで回復し元に戻ったと考えられる。

周波数解析による周波数ごとのふるえ強度について考察する。まず、表 1 のハンドグリップを使った筋疲労①では 6~10Hz のふるえ強度は、筋運動前から筋運動後にかけて有意に増加していて、1~6Hz、10~14Hz のふるえ強度においては有意差が見られなかった。ハンドグリップによって手の筋肉、前腕に負荷がかかるため⁴⁾、手、及び前腕の筋疲労が 6~10Hz のふるえを増大させたと考えられる。また、表 2 のダンベルを使った筋運動②では 6~10Hz、10~14Hz のふるえ強度は筋運動前から筋運動後にかけて増加しており、1~6Hz のふるえ強度は有意差が見られなかったことから、ハンドグリップによる負荷よりダンベルによる負荷模倣が大きく、高い周波数のふるえ強度の方が増えたと考えられる。

灌流指標は筋運動②で、筋運動前に比べて筋運動後、筋運動 5 分後、筋運動 20 分後と経時的に低くなった。そもそも灌流指標は末梢循環血液量を反映するといわれている⁶⁾が、現在まで健康人で灌流指標がどのような値を取り得るのかはあまり報告されていないため、この数値の変化がどういう事実を表しているのか判断しがたい。しかし、ある実験では手術時の疼痛刺激前後で、PI 値の著明な減少が報告されていて⁶⁾、それは不十分な鎮痛によって痛みを感じ交感神経緊張が増大し、長時間の末梢血管収縮がもたらされたものとされている。本実験で PI が筋運動以降著明に減少したのは、ダンベルによる負荷を行ったことで交感神経緊張が増大し、筋運動後から筋運動 20 分後にかけて末梢血管の収縮がもたらされたことによるかもしれない。

表 1 筋疲労①実験の筋運動前、筋運動 0 分後、筋運動 5 分後、筋運動 20 分後におけるふるえ強度とふるえ中心周波数と灌流指標と心拍数の測定結果と、それぞれとの比較

表1										
ハンドグリップ	1.筋運動前	2.筋運動0分後	3.筋運動5分後	4.筋運動20分後	1と2の比較のP値	1と3の比較のP値	1と4の比較のP値	2と3の比較のP値	2と4の比較のP値	3と4の比較のP値
ふるえ強度(m/s ²)	0.139±0.044	0.159±0.056	0.146±0.050	0.136±0.043	0.004	0.6513	0.9667	0.1086	0.0008	0.365
ふるえ中心周波数(Hz)	7.23±0.965	7.54±1.092	7.217±0.97	7.383±1.282	0.4228	0.9999	0.8745	0.3845	0.8673	0.8447
1~6(Hz)(m/s ²)	0.079±0.03	0.086±0.026	0.086±0.031	0.08±0.021	0.2806	0.3472	0.977	0.9992	0.5118	0.5944
6~10(Hz)(m/s ²)	0.097±0.037	0.112±0.043	0.100±0.040	0.096±0.036	0.0173	0.9694	0.9791	0.0592	0.005	0.8326
10~14(Hz)(m/s ²)	0.055±0.027	0.065±0.023	0.061±0.031	0.056±0.023	0.1381	0.5967	0.9941	0.7996	0.2298	0.7541
灌流指標	9.84±6.18	10.10±4.90	11.07±4.38	10.43±4.65	0.9886	0.4195	0.8794	0.6199	0.9746	0.8593
心拍数	72±13	72±11	71±11	71±10	0.9994	0.9963	0.9671	0.9997	0.9864	0.9949

表 2 筋疲労②実験の筋運動前、筋運動 0 分後、筋運動 5 分後、筋運動 20 分後におけるふるえ強度とふるえ中心周波数と灌流指標と心拍数の測定結果と、それぞれとの比較

表2										
ダンベル	1.筋運動前	2.筋運動0分後	3.筋運動5分後	4.筋運動20分後	1と2の比較のP値	1と3の比較のP値	1と4の比較のP値	2と3の比較のP値	2と4の比較のP値	3と4の比較のP値
ふるえ強度(m/s ²)	0.140±0.034	0.158±0.046	0.145±0.035	0.132±0.031	0.0105	0.7583	0.5294	0.1393	<0.0001	0.0924
ふるえ中心周波数(Hz)	7.346±0.978	7.607±1.156	7.425±1.143	7.311±0.894	0.5257	0.9767	0.9977	0.7778	0.4114	0.9332
1~6(Hz)(m/s ²)	0.08±0.021	0.089±0.029	0.084±0.028	0.075±0.022	0.1212	0.7181	0.6938	0.6492	0.0061	0.1415
6~10(Hz)(m/s ²)	0.91±0.025	0.111±0.037	0.096±0.027	0.088±0.029	<0.0001	0.545	0.8938	0.0015	<0.0001	0.1771
10~14(Hz)(m/s ²)	0.060±0.024	0.073±0.032	0.062±0.024	0.055±0.025	0.0476	0.9951	0.6602	0.0865	0.0013	0.5075
灌流指標	12.07±5.11	10.42±4.75	10.82±5.09	8.41±3.87	0.0854	0.2787	<0.0001	0.9384	0.0225	0.0037
心拍数	68±12	67±9	68±11	67±13	0.9422	0.9998	0.6863	0.918	0.9492	0.6382

本研究では筋運動によって筋肉が疲労し、1~14Hzのふるえが増大した。

5. 文 献

- 1) 花島律子: 振戦の病態生理. 臨床神経学 2013;53; 1276-1278
- 2) Chandra S, Hayashibe M, Thoudiyath A: Dominant component in muscle fatigue induced hand tremor during laparoscopic surgical manipulation. Conf Proc IEEE 2014; 65: 39-42
- 3) Lippold O: The tremor in fatigue. Ciba Found Symp 1981; 82: 234-248
- 4) Shunsuke Y: The Effect of measurement time when evaluating static muscle endurance during sustained static maximal gripping. J Physiol Anthropol Appl Hum Sci 2002; 3: 151-158
- 5) 中島健二: 本態性振戦. 医学書院 (東京), 2011
- 6) 田中克明: 灌流指標と脈波変動数. 日本臨床麻酔科学会誌 2011; 31: 2347-2352

アルコールの急性影響による重心動揺および反応時間の変化

吉羽 史織

1. はじめに

飲酒運転に対する社会的認知は近年厳しさを増し、2002年の道路交通法施行令改正により酒気帯び運転の認定基準が呼気1リットルあたり0.25mgから0.15mgに引き下げられた。飲酒運転関連死亡事故の発生件数は、その年から大幅に減少してきたが、2008年以降は減少幅が縮小し、下げ止まり傾向にある¹⁾。死亡事故率を飲酒有無別に見ると、飲酒運転の死亡事故率は飲酒無しの約8.7倍であり、酒酔い運転に至っては約18.3倍と極めて高く、飲酒運転による交通事故が死亡事故につながる危険性の高いことが分かる。一般に、アルコール摂取によりヒトは理性を失ったりふらついたりすることが知られている。飲酒運転者は、アルコールが神経機能に影響を与える事をわかっているながらも少しのお酒なら運転に支障がないと考え、運転してしまうのである。このような考え方を改め、飲酒運転を減らし、飲酒運転による交通事故も減らすために、アルコールが神経行動機能に影響を与えるのかをデータとして示そうと思う。

今まで、アルコールが神経行動機能に与える影響についての研究はいくつかなされてきた。Andoらの研究²⁾では重心動揺、手のふるえ、反応時間について測定、検討している。重心動揺の測定結果では、アルコール摂取前から1時間後にかけて左右方向の揺れが増加することが示されている。本研究では同じ方法を用い、再現性があるかどうかを検討した。また、反応時間について、上述の論文では聴覚刺激に対する非選択的反応時間を測定しているが、本研究ではより感度が高いといわれている選択的反応時間を用いて行った³⁾。

2. 対象と方法

1) 対象

対象は、鉛や有機溶剤などの神経性毒性物質への曝露歴、薬物依存がない健康な秋田大学の男子学生10人（うち3人は喫煙者）で、年齢は平均20.9（20～23）歳、体重は71.1±12.2kg（平均±標準偏差）であった。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、当日は飲酒開始4時間前までに昼食をとり、その後測定までの間に間食や、カフェイン・アルコールを含む飲料を摂取しないことを前提条件とした。すべての被検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72.5±40ml相当のアルコール飲料を飲んでいてきた。

2) 方法

実験は2日に分けて行われた。1日は25%の焼酎200mlをお茶200mlで割ったもの（100%エタノール換算量で50ml）を摂取してもらい、別の1日は飲むものをお茶400mlにし、替えた条件以外は同じ条件で実験を行った。被検者10人のうち、無作為に選ばれた5人は1日目にアルコール、2日目にお茶の順

で実験が行われ、残りの5人は逆の順番で行われた。被検者の身体的な条件をなるべく同じにするため、1日目と2日目は別の週の同じ曜日に行われた。お茶またはアルコールを飲み始める時間は16時以降、17時45分以前とした。

当日は1度、重心動揺を測定し反応時間の測定（反応時間の測定は慣れてもらうために1日の最初の測定の時のみ1度練習をした後本番の測定をした）を行った後、アルコールを15分かけて摂取させ、飲み終わりから1時間後と2時間後に測定を行うことで、1日に計3回測定を行った。また、アルコール摂取15分後、摂取45分後、摂取75分後、摂取105分後、摂取135分後の計5回タニタのアルコールセンサー（HC-206）で呼気中アルコール濃度を測定した。

重心動揺の測定は、CATSYS 2000を用いた。堅い床に重心動揺計（Force plate）を置き、被検者にはその台の上に裸足で上がってもらい、両足は平行に、間隔を約1cmにし、2m先の壁に視線の高さに合わせて貼った目印を60秒間みつめたまま気をつけの姿勢を維持してもらった。また、閉眼状態でも同様に測定した。重心動揺計は、三点で垂直力を記録し、台の上の力の中心を決定する。重心動揺計の表面で定義されたXY平面上の力の中心の移動は時間毎に記録され、様々な数値を算出する。その様々な数値とは、揺れの平均値（幾何学的な平均の力の中心の位置から実験中に記録されたすべての力の中心までの距離の平均値、mm）、前後(Y)・左右(X)方向の移動距離（記録された力の中心のXとYの値の平均値を揺れの平均値と同様の方法で算出したもの、mm）、揺れの範囲（水平な、力を測る台の上で力の中心の軌跡を全て含むような最も小さな多角形の面積、mm²）、揺れの速さ（力の中心の軌跡の総距離を、測定した時間で割ったもの mm/s）、揺れの強度（測定時間中に記録された0.1Hzから10.1Hzの速度の変化の平方根 mm/s²）である。また、移動距離はそれぞれ0-1Hz、1-2Hz、2-4Hzの周波数帯に分けて解析した。



反応時間の測定は、パソコンの画面に文字でランダムに表示されたじゃんけんの手に対し、負ける手の文字が書かれたボタンを押すという方法を用いた。事前に被験者には可能な限り速く、正確にボタンを押してもらうよう要望した。また、手は手首で机に固定してもらった。問題数は計54問で、0～2000msecの間隔を挟んで出題された。文字が表示されてから正しいボタンを押すまでの時間を測定し、不正解の数を数えた。



3) 統計分析

アルコールやお茶摂取前後の重心動揺、反応時間、不正解の数の変化の解析には二元配置分散分析（各サンプルの平均を考慮した上で3つ以上の群を比較する検定方法）とScheffeの多重比較を用いた（表の

中では、Scheffe で有意差のあった二つの群の数値の横に*マークをつけた)。また、お茶またはアルコール摂取 1 時間後、2 時間後の値から摂取前の値を引くことによって、摂取から 1 時間後並びに 2 時間後の重心動揺及び反応時間、不正解の数の変化量（1 時間、2 時間変化量）を算出した。アルコールを摂取したときとお茶を摂取したときの変化量は対応のある t 検定によって比較した。すべての解析は SPBS 統計を用いて有意水準 5% で検討した。

3. 結果

呼気中アルコール濃度は、15 分後で $0.21 \pm 0.13 \text{mg/l}$ 、45 分後で $0.23 \pm 0.13 \text{mg/l}$ 、75 分後で 0.20 ± 0.13 、105 分後で $0.20 \pm 0.11 \text{mg/l}$ 、135 分後で $0.14 \pm 0.12 \text{mg/l}$ であった。

表 1 にアルコールまたはお茶の摂取前後の重心動揺の比較を示した。アルコール摂取時、開眼状態で、揺れの強さ、前後方向の全周波数帯及び 0-1Hz の移動距離は摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意に増加した。閉眼状態では、移動距離の平均、前後方向の 1-2Hz の移動距離は摂取前と比べて摂取後 1 時間で有意に増加し、前後方向の全周波数帯及び 0-1Hz の移動距離は摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意に増加した ($p < 0.05$)。また、閉眼状態で、揺れの強さは摂取前と比べて摂取後 1 時間、摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意に増加した。お茶摂取時、閉眼状態で移動距離の平均が摂取前と比べて摂取後 1 時間後で、有意に増加した。

表 2 には、重心動揺について、アルコール摂取またはお茶摂取 1 時間、2 時間変化量を示した。開眼状態では、移動面積、揺れの速さ、揺れの強さで、お茶よりアルコールの方が 2 時間変化量が大きいという有意な差があった。また、同じく開眼状態の移動面積、前後方向の全周波数帯及び 0-1Hz と 1-2Hz の

表 1 被験者男性 10 人の重心動揺 (平均値 ± 標準偏差) : 二元配置分散分析								
	アルコール摂取時				お茶摂取時			
	摂取前	摂取後 1 時間	摂取後 2 時間	P 値	摂取前	摂取後 1 時間	摂取後 2 時間	P 値
開眼時								
移動距離の平均(mm)	7.59 ± 3.60	9.16 ± 4.19	10.1 ± 3.42	0.164	7.39 ± 3.15	7.24 ± 2.69	6.95 ± 1.88	0.801
移動面積(mm ²)	373 ± 194	556 ± 310	587 ± 258	0.0624	435 ± 310	361 ± 180	376 ± 168	0.559
揺れの速さ(mm/s)	10.0 ± 2.23	10.9 ± 1.89	10.5 ± 2.04	0.154	10.5 ± 3.20	9.72 ± 1.92	9.71 ± 1.57	0.457
揺れの強さ(mm/s ²)	4.47 ± 0.80*	5.21 ± 0.50	5.92 ± 1.80*	0.0166	4.74 ± 1.50	4.37 ± 0.868	5.29 ± 1.89	0.189
左右方向の移動距離(mm)0-4Hz	4.83 ± 2.89	4.77 ± 2.15	5.19 ± 1.75	0.879	3.86 ± 1.42	3.59 ± 1.17	3.89 ± 1.30	0.648
0-1Hz	5.83 ± 3.42	5.76 ± 2.49	6.26 ± 2.07	0.876	4.69 ± 1.69	4.41 ± 1.43	4.80 ± 1.56	0.642
1-2Hz	0.64 ± 0.16	0.61 ± 0.17	0.58 ± 0.17	0.348	0.672 ± 0.254	0.576 ± 0.137	0.604 ± 0.135	0.326
2-4Hz	0.29 ± 0.13	0.25 ± 0.08	0.23 ± 0.07	0.0853	0.271 ± 0.117	0.253 ± 0.072	0.25 ± 0.059	0.8409
前後方向の移動距離(mm)0-4Hz	4.7 ± 1.97*	6.91 ± 3.49	7.62 ± 3.13*	0.0234	5.45 ± 2.85	5.6 ± 2.37	4.97 ± 1.50	0.567
0-1Hz	5.70 ± 2.25*	8.26 ± 3.84	9.21 ± 3.44*	0.0153	6.57 ± 3.19	6.73 ± 2.66	6.07 ± 1.68	0.605
1-2Hz	0.59 ± 0.21	0.72 ± 0.26	0.69 ± 0.20	0.155	0.616 ± 0.201	0.578 ± 0.176	0.534 ± 0.137	0.311
2-4Hz	0.26 ± 0.11	0.30 ± 0.13	0.31 ± 0.16	0.387	0.279 ± 0.111	0.253 ± 0.107	0.234 ± 0.067	0.499
閉眼時								
移動距離の平均(mm)	7.31 ± 2.46*	8.58 ± 2.90	10.38 ± 4.31*	0.0169	6.26 ± 2.04*	7.60 ± 2.62*	7.03 ± 2.57	0.0166
移動面積(mm ²)	493 ± 269	678 ± 356	790 ± 519	0.0668	416 ± 250	555 ± 379	467 ± 256	0.065
揺れの速さ(mm/s)	11.7 ± 2.71	13.8 ± 3.31	13.5 ± 4.34	0.0588	12.4 ± 3.22	12.8 ± 3.01	12.2 ± 3.19	0.768
揺れの強さ(mm/s ²)	5.08 ± 1.50* ¹ , * ²	6.04 ± 1.50* ¹	6.70 ± 1.99* ²	0.0004	5.67 ± 1.91	5.38 ± 1.90	5.48 ± 1.72	0.51
左右方向の移動距離(mm)0-4Hz	4.80 ± 1.79	5.01 ± 1.63	5.75 ± 2.57	0.247	3.58 ± 1.13	4.43 ± 2.31	4.01 ± 1.57	0.196
0-1Hz	5.78 ± 2.08	6.3 ± 2.03	6.99 ± 2.99	0.225	4.36 ± 1.38	5.42 ± 2.76	4.88 ± 1.83	0.138
1-2Hz	0.68 ± 0.21	0.72 ± 0.20	0.82 ± 0.33	0.212	0.77 ± 0.23	0.71 ± 0.22	0.68 ± 0.24	0.287
2-4Hz	0.28 ± 0.12	0.29 ± 0.09	0.32 ± 0.14	0.365	0.31 ± 0.12	0.30 ± 0.11	0.28 ± 0.10	0.4491
前後方向の移動距離(mm)0-4Hz	4.56 ± 1.53*	5.94 ± 2.59	7.47 ± 3.94*	0.0366	4.41 ± 1.59	5.12 ± 1.40	4.92 ± 2.23	0.254
0-1Hz	5.65 ± 1.90*	7.19 ± 2.91	8.87 ± 4.48*	0.0392	5.41 ± 2.01	6.44 ± 1.96	6.08 ± 2.72	0.14
1-2Hz	0.68 ± 0.20*	0.90 ± 0.30*	0.82 ± 0.35	0.005	0.72 ± 0.23	0.80 ± 0.20	0.75 ± 0.27	0.458
2-4Hz	0.28 ± 0.08	0.32 ± 0.09	0.32 ± 0.13	0.421	0.33 ± 0.14	0.34 ± 0.11	0.32 ± 0.11	0.815

*、*¹、*²: Scheffe の多重比較法 ($p < 0.05$)

移動距離では、お茶よりアルコールの方が 2 時間変化量が大きいという有意な差があった。閉眼状態で

は、揺れの速さと揺れの強さで、お茶よりアルコールの方が 1 時間変化量が大きいという有意な差があった。閉眼状態では、移動距離の平均、揺れの強さ、前後方向の全周波数帯の移動距離でお茶よりアルコールの方が 2 時間変化量が大きいという有意な増加の差があった。

	摂取1時間後			摂取2時間後		
	アルコール	お茶	P値	アルコール	お茶	P値
開眼時						
移動距離の平均(mm)	1.57±4.24	-0.15±1.62	0.224	2.54±4.21	-0.44±2.42	0.124
移動面積(mm ²)	182±283	-74.3±205	0.0059	213±215	-58.8±279	0.0202
揺れの速さ(mm/s)	0.87±1.70	-0.78±2.45	0.0192	0.55±1.41	-0.79±2.67	0.0942
揺れの強さ(mm/s ²)	0.74±0.74	-0.37±1.29	0.045	1.44±1.75	0.56±1.78	0.33
左右方向の移動距離(mm),0-4Hz	-0.06±2.92	-0.27±0.93	0.815	0.36±2.92	0.03±1.16	0.751
0-1Hz	-0.063±3.46	-0.28±1.13	0.843	0.44±3.48	0.11±1.30	0.795
1-2Hz	-0.033±0.13	-0.10±0.21	0.222	-0.07±0.15	-0.07±0.22	0.965
2-4Hz	-0.04±0.08	-0.02±0.13	0.501	-0.06±0.10	-0.02±0.14	0.333
前後方向の移動距離(mm),0-4Hz	2.20±3.38	0.15±1.48	0.116	2.91±3.25	-0.48±2.28	0.049
0-1Hz	2.56±3.80	0.157±1.70	0.0855	3.51±3.54	-0.50±2.56	0.0342
1-2Hz	0.12±0.18	-0.04±0.19	0.107	0.10±0.21	-0.08±0.18	0.0473
2-4Hz	0.04±0.11	-0.02±0.13	0.334	0.10±0.14	-0.05±0.12	0.188
閉眼時						
移動距離の平均(mm)	1.27±1.93	1.34±1.39	0.936	3.07±3.45	0.77±1.31	0.0354
移動面積(mm ²)	185±273	139±221	0.698	297±484	51±143	0.128
揺れの速さ(mm/s)	2.11±2.30	0.43±1.54	0.0325	1.74±3.60	-0.24±2.16	0.158
揺れの強さ(mm/s ²)	0.95±0.85	-0.29±0.56	0.0048	1.61±1.35	-0.19±0.70	0.0069
左右方向の移動距離(mm),0-4Hz	0.21±1.24	0.85±1.66	0.376	0.95±2.26	0.43±1.25	0.478
0-1Hz	0.52±1.50	1.06±1.87	0.488	1.20±2.55	0.53±1.32	0.407
1-2Hz	0.035±0.13	-0.06±0.17	0.254	0.14±0.32	-0.08±0.18	0.143
2-4Hz	0.01±0.08	-0.01±0.06	0.3892	0.04±0.11	-0.03±0.09	0.113
前後方向の移動距離(mm),0-4Hz	1.38±2.06	0.71±1.18	0.38	2.91±3.34	0.51±1.40	0.0445
0-1Hz	1.53±2.17	1.02±1.58	0.548	3.21±3.80	0.67±1.59	0.0641
1-2Hz	0.21±0.18	0.079±0.20	0.0915	0.13±0.23	0.04±0.15	0.226
2-4Hz	0.041±0.10	0.01±0.15	0.565	0.03±0.13	-0.02±0.12	0.438

アルコール摂取時の重心動揺の Romberg 比 (閉眼時の値を開眼時の値で割ったもの) を表 3 に示す。左右方向の 2-4Hz の移動距離の値に摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意な増加の差があった。

	飲酒前	1時間後	2時間後	P値
移動面積	1.30±0.29	1.32±0.51	1.39±0.80	0.933
左右方向の移動距離(mm),0-4Hz	1.12±0.35	1.14±0.38	1.12±0.36	0.9645
0-1Hz	1.12±0.34	1.17±0.35	1.13±0.36	0.941
1-2Hz	1.09±0.34	1.21±0.33	1.48±0.64	0.109
2-4Hz	1.03±0.38*	1.21±0.37	1.44±0.50*	0.0438
前後方向の移動距離(mm),0-4Hz	1.04±0.38	0.95±0.40	1.00±0.36	0.8577
0-1Hz	1.05±0.39	0.96±0.40	0.98±0.35	0.809
1-2Hz	1.17±0.28	1.29±0.32	1.20±0.50	0.703
2-4Hz	1.13±0.27	1.19±0.41	1.17±0.58	0.95

*: Scheffeの多重比較法(P<0.05)

表 4 にアルコールまたはお茶の摂取前後の正答のみの反応時間、不正解の数の比較を示した。反応時

	アルコール摂取時				お茶摂取時			
	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
正答のみの反応時間	1937±170	2023±221*	1908±151*	0.0325	1977±346*	1942±238	1880±266*	0.0452
不正解の数	2.1±1.8	3.1±3.5	2.1±1.7	0.255	1.9±1.4	2.6±1.6	2.1±2.3	0.592

*: Scheffeの多重比較法(P<0.05)

間について、アルコール摂取時は摂取後 1 時間と比べて摂取後 2 時間で有意に減少し、お茶摂取時は摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意に減少した (学習効果のためと思われる)。不正解の数には有意な差は見られなかった。

	1時間後の変化			2時間後の変化		
	アルコール	お茶	P値	アルコール	お茶	P値
正答のみの反応時間	86.1±132	-34.6±131	0.0665	-28.7±83.5	-96.2±116	0.237
不正解の数	1.0±2.6	0.7±1.4	0.69	0.0±1.1	0.2±2.52	0.811

表 5 に、正答だけの反応時間と不正解の数について、アルコール摂取またはお茶摂取 1 時間、2 時間変化量を示したが、有意な差は見られなかった。

4. 考 察

重心動揺について、開眼状態のとき、前後方向の全周波数帯及び 0-1Hz の移動距離が摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意に増加した。また、閉眼状態のとき、前後方向の 1-2Hz の移動距離が摂取前と比べて摂取後 1 時間で有意に増加し、前後方向の移動距離、前後方向の 0-1Hz の移動距離が摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意に増加した。アルコールとお茶摂取後 2 時間の変化の差では、開眼状態の前後方向の 0-1Hz 及び 1-2Hz の移動距離で、お茶よりアルコールの方が 2 時間後の数値の増加が大きいという有意な差があった。閉眼状態では、前後方向の全周波数帯の移動距離でお茶よりアルコールの方が 2 時間後の数値の増加が大きいという有意な差があった。Ando らの論文²⁾でもアルコールによって重心動揺は増大していたため、アルコールによって重心動揺は増大すると言える。

重心動揺の周波数解析を用いて、以下三カ所の障害部位に応じて特定の周波数を示すことが過去の論文で示されている⁴⁾⁵⁾。①前庭小脳障害では、特定の周波数や方向性のないゆれが開眼時で増加し、ロンベルグ比は低くなる。②小脳前葉障害では、2-4Hz の前後方向への揺れが閉眼時で増加し、ロンベルグ比は高くなる。③下肢からの脊髄小脳路と感覚神経を含む脊髄小脳求心路障害では、特定の方向性がない (どちらかといえば左右方向有意の) 1Hz 以下の揺れが閉眼時で増加し、ロンベルグ比は高くなる。本研究ではサンプル数が少なかったこともあり、上の 3 つの見解のいずれかとぴったりと合致する結果は得られなかった。しかし、ロンベルグ比で飲酒前と比べて飲酒後 2 時間で有意に増加している項目があり (左右方向の 2-4Hz の移動距離)、表 1 では前後方向の移動距離に飲酒前後で有意な増加の差があること、そして Ando らの論文²⁾では上記のうち③と結論づけていることより、本研究でも③とっていいのではないかと考えられる。

また、表 3 では、2-4Hz の移動距離の値に摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意な増加の差があったことが示されている。飲酒後 2 時間では飲酒前に比べて、目を閉じた状態の測定で小刻みな揺れ (2-4Hz) が起こりやすいことがわかる。

反応時間については、アルコール摂取後 1 時間と比べて摂取後 2 時間で、有意な減少の差があった。つまり 1 時間後で最も反応時間が長かったと言うことである。過去の論文⁶⁾では、P300 の潜時が水摂取 1 時間後に比べてアルコール摂取 1 時間後で有意に延長する事が報告されており、P300 は大脳皮質からの影響が一過性に脳幹網様体などの賦活系に及び発生するとの考えがある。また、P300 は大脳の高次皮質機能と関連があるとされる脳波で、認知、判断機能に関係していると考えられる⁷⁾。アルコールが賦活系を抑制することは知られているため、本研究ではアルコール摂取の急性影響により賦活系が抑制され、P300 が延長したために、摂取 1 時間後に反応時間の遅れが生じたのではないかと考えられる。また、摂取前と比べて摂取後 2 時間では減少の差があることから、1 時間後の反応時間はアルコールの影響を受けて延長しているが、2 時間後には学習効果のために短縮したと思われる。お茶の方では、摂取前と比べて摂取後 2 時間で有意に減少していることから、学習効果があったと考えられる。

他の論文では、アルコールの影響により単純な刺激に対する反応時間が 30msec ほど延長することが報告されている⁸⁾。本研究では飲む前と 1 時間後に約 86msec の差が測定されているが、これは反応時間の測定に用いたテスト方法がより複雑なものであったからだと考えられる。

不正解の数には有意差がなかった。できるだけ正確に、と言う指示を毎回与えていたため、アルコールによって判断を間違えることが増えるという影響はなかったのではないかと考えられる。

本研究ではアルコールの急性影響により、重心動揺の増大が見られた。先に述べたように、アルコールは下肢からの脊髄小脳路と感覚神経を含む脊髄小脳求心路を一時的に障害するものと思われる。また、アルコールにより、視覚刺激を受けてそれを処理し、正しい判断を下すまでの反応時間が延長したことから、アルコールは大脳の高次皮質機能を一時的に障害すると言える。

飲酒後に車を運転するようなことはないようにしなければならない。

5. 文 献

- 1) 警察庁. 安全・快適な交通の確保ーみんなで守る「飲酒運転を絶対にしない、させない」
<https://www.npa.go.jp/koutsuu/kikaku/insyuunten/index.htm>
- 2) Ando S, Iwata T, Ishikawa H, Dakeishi M, Murata K: Effects of acute alcohol ingestion on neuromotor functions. *Neurotoxicology* 29: 735-739, 2008
- 3) Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P: Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 28: 536-547, 2006
- 4) Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K, Subclinical neurophysiological effects of lead: a review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects of lead workers. *Am J Ind Med* 37: 193-204, 2000
- 5) 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
- 6) 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* 47: 958-964, 1992
- 7) 加藤元博: P300. 中西孝雄(編), 脳脊髄誘発電位. 朝倉書店(東京), 1986: pp204-214
- 8) 倪臻, 笠井達哉, 長谷川善輝, 林司佳子, 矢作晋: アルコール摂取がヒトの反応時間及び運動野の抑制回路に及ぼす影響. *日本運動生理学雑誌* 10: 55-63, 2003