

平成 29 年度

研究配属レポート



環境保健学講座

手指の温度が手の震えに及ぼす影響

4015502 阿部 俊

1. はじめに

人の皮膚や筋肉は日常生活の中で多くの温度変化や刺激に晒されている。しかし、ヒトの体にはそのような変化や刺激に対して体の調子を一定に保つための多くの機構が存在する。過去の論文では手に対して冷水と温水による負荷をかけた場合、冷水負荷後は手指の震えは減少し、温水負荷後は震えが増大することが示されており、外界からの温度変化に対して筋肉の振戦が増減することが知られている¹⁾。手の震えは筋収縮が一定の状態を保つことができず、一定のリズムで筋肉が動かされてしまう状態のことであるといえる。その一定のリズムには脳からくる中枢性のものと、神経からくる末梢性の二つが考えられる。また末梢性はさらに反射性と機械的要因によるものに分類できる⁵⁾。本実験では被験者の常温での手指の震えを、冷水負荷後、温水負荷後に測定し、外界からの急激な温度変化の刺激に対してどのような影響が生じるのかについて検討した

2. 対象と方法

1) 対象

対象は神経系疾患を持たない心身ともに健康な平均年齢 21.9 歳(21~23 歳)の秋田大学の男子学生 16 人とした。対象は 16 人全員右手が利き腕だった。被験者には測定前 24 時間以内に飲酒を行わないこと、前日には十分な睡眠をとること、朝食・昼食をとること、測定前 1 時間以内に飲食を行わないこと、実験当日にカフェインを含む飲料を摂取しないことを依頼した。

2) 方法

実験は 4~6 月の平日 13~17 時の間で行われた。手の震えは Catsys2000(DPD,デンマーク)を用いて測定した。測定時には被験者を両足の裏が地に着く高さの椅子に座らせて肘を 90 度に曲げ、測定する側の手をへそから 10cm 離れた状態でペン型の測定器を持たせ、逆側の手は力を抜きつつ体の側面に位置するようにしてもらった後、その体制を 16.4 秒維持してもらう方法で、右手→左手の順で行った。

25±1℃の部屋の中で 10 分安静状態を保った後、冷水負荷直後、2 分半後、5 分後、温水負荷直後、2 分半後、5 分後の計 7 回手の震えの強さを測定した。冷水負荷は右手のみ行い、手が濡れないように肘まで薄いビニールをかぶせた後、10 分間 10℃の水に手首が浸かるまで手を浸すものとした。温水負荷も右手のみ 10 分間 42℃のお湯に同様に手を浸すものとした。被験者の震えの強さ(m/s²)は 1-6Hz、6-10Hz、10-14Hz 周波数帯に分けて解析した。

また、各測定と同時に皮膚温も計測した。方法は両手ともに中節骨に当たる部分の掌側に皮膚温度計を貼り付けて測定するものとした。

3) 解析法

手の震えの強度の時間経過による変化の解析には二元配置分散分析と Scheffe の多重比較法を用いた。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

右手の手指の温度は平常時で $32.6 \pm 2.4^{\circ}\text{C}$ 。冷水負荷の場合直後で $13.9 \pm 1.8^{\circ}\text{C}$ であり、2 分半後では $19.2 \pm 4.5^{\circ}\text{C}$ 、5 分後では $24.9 \pm 5.1^{\circ}\text{C}$ であった。これらはいずれも平常時と比べて有意に減少していた(いずれも $P < 0.01$)(図 1)。温水負荷の場合直後で $37.7 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 、2 分半後で $34.4 \pm 2.8^{\circ}\text{C}$ 、5 分後で 34.3 ± 0.8 であった。これらはいずれも平常時と比べて有意に増加していた($P < 0.01$)(図 2)。

右手の冷水負荷後の手の震えについては、全周波数帯において平常時・冷水負荷直後・2 分半後・5 分後を用いて二元配置分散分析を行ったところ、冷水負荷後は平常時と比べて有意に減少した($P < 0.05$)。また、続けて多重比較を行ったところ、平常時と冷水負荷直後では有意な差は認められなかったが、冷水負荷後 2 分半と 5 分は平常時と比べて有意に減少していた($P < 0.05$) (図 3)。1-6Hz 帯ではいずれの群間にも有意な差はなかったが(図 4)、6-10Hz 帯及び 10-14Hz 帯では全周波数帯と同様に冷水負荷後 2 分半と 5 分が平常時に対して有意に減少していた($P < 0.05$)(図 5・図 6)。

右手の温水負荷後は全周波数帯・1-6Hz・6-10Hz・10-14Hz 全てにおいて有意な差は認められなかった。また、正式な方法ではないが、被験者 16 人から得られる右手の震えと皮膚温の測定計 102 回分を用いて散布図を描き(図 7)皮膚温を独立変数、手の震えを従属変数として回帰分析を行ってみたところ、皮膚温と手の震えの間に有意な関連は認められなかった。

左手については各測定時において有意な温度の差はなく、震えにおいても全周波数帯・1-6Hz・6-10Hz・10-14Hz 全てにおいて有意な差は認められなかった。

表 1 被験者 16 人の平常時・冷水負荷後・温水負荷後の各項目測定値 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

		平常時	冷水負荷後			温水負荷後		
			直後	2 分半後	5 分後	直後	2 分半後	5 分後
右手	皮膚温	32.6 ± 2.4	13.9 ± 1.8	19.2 ± 4.5	24.9 ± 5.1	37.7 ± 2.0	34.4 ± 2.8	34.3 ± 0.8
	手の震え, 1-14Hz	0.156 ± 0.027	0.143 ± 0.045	0.131 ± 0.028	0.132 ± 0.026	0.151 ± 0.032	0.145 ± 0.028	0.148 ± 0.023
	1-6Hz	0.084 ± 0.028	0.073 ± 0.019	0.066 ± 0.017	0.067 ± 0.015	0.086 ± 0.025	0.082 ± 0.025	0.086 ± 0.026
	6-10Hz	0.117 ± 0.028	0.109 ± 0.045	0.100 ± 0.032	0.048 ± 0.014	0.111 ± 0.029	0.101 ± 0.024	0.102 ± 0.027
	10-14Hz	0.054 ± 0.014	0.051 ± 0.016	0.043 ± 0.009	0.067 ± 0.015	0.051 ± 0.013	0.049 ± 0.012	0.048 ± 0.009
左手	皮膚温	32.425 ± 2.423	32.344 ± 1.893	32.412 ± 2.190	32.619 ± 1.622	33.375 ± 1.080	33.263 ± 1.100	33.350 ± 1.120
	手の震え, 1-14Hz	0.152 ± 0.037	0.156 ± 0.043	0.149 ± 0.039	0.148 ± 0.035	0.153 ± 0.042	0.141 ± 0.036	0.148 ± 0.039
	1-6Hz	0.089 ± 0.033	0.085 ± 0.027	0.085 ± 0.023	0.082 ± 0.026	0.092 ± 0.032	0.081 ± 0.031	0.084 ± 0.025
	6-10Hz	0.100 ± 0.035	0.102 ± 0.037	0.096 ± 0.038	0.096 ± 0.032	0.097 ± 0.033	0.091 ± 0.028	0.095 ± 0.035
	10-14Hz	0.050 ± 0.019	0.053 ± 0.017	0.049 ± 0.013	0.048 ± 0.014	0.051 ± 0.021	0.043 ± 0.009	0.046 ± 0.010

(※平常時と比べて有意な差があった部分を黄色で示す)

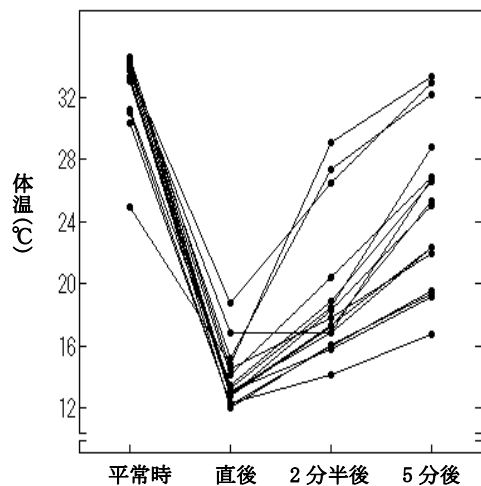


図1 平常時と冷水負荷後の右手の体温の変化 (Scheffeの多重比較)

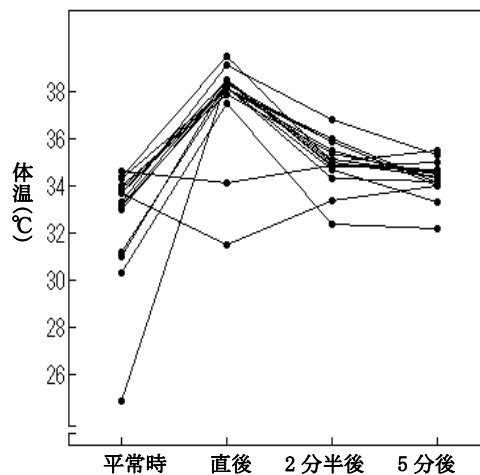


図2 平常時と温水負荷後の右手の体温の変化 (Scheffeの多重比較)

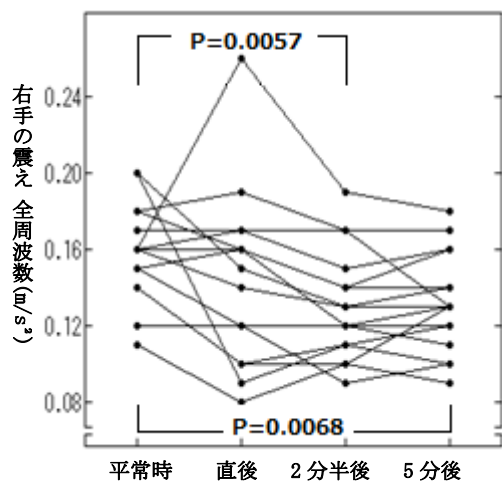


図3 平常時と冷水負荷後の右手の震え(全周波数)の変化 (Scheffeの多重比較)

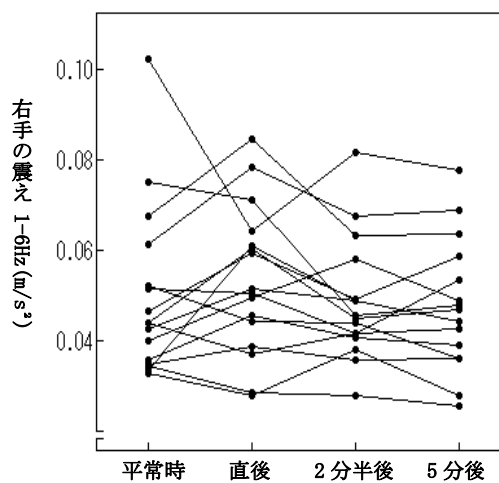


図4 平常時と冷水負荷後の右手の震え(1-6Hz)の変化 (Scheffeの多重比較)

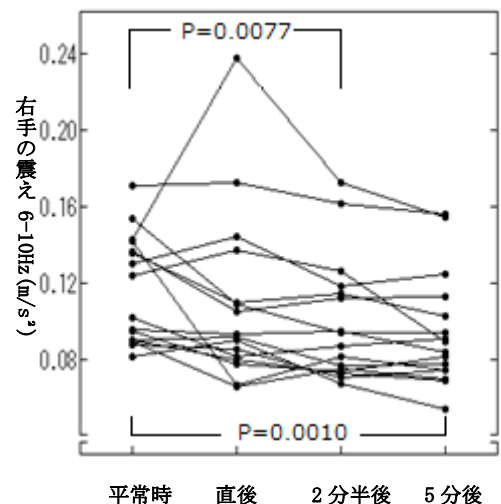


図5 平常時と冷水負荷後の右手の震え(6-10Hz)の変化 (Scheffeの多重比較)

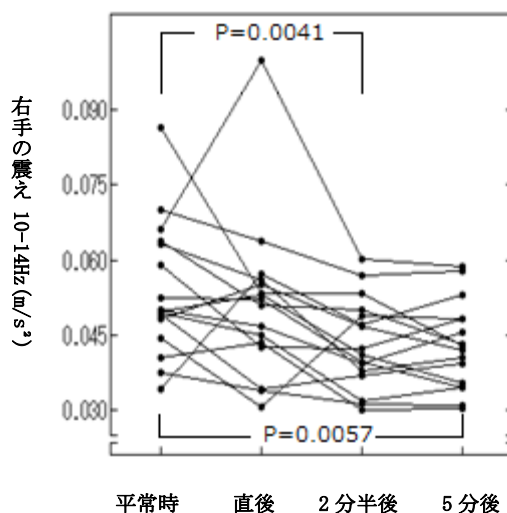


図6 平常時と冷水負荷後の右手の震え(10-14Hz)の変化 (Scheffeの多重比較)

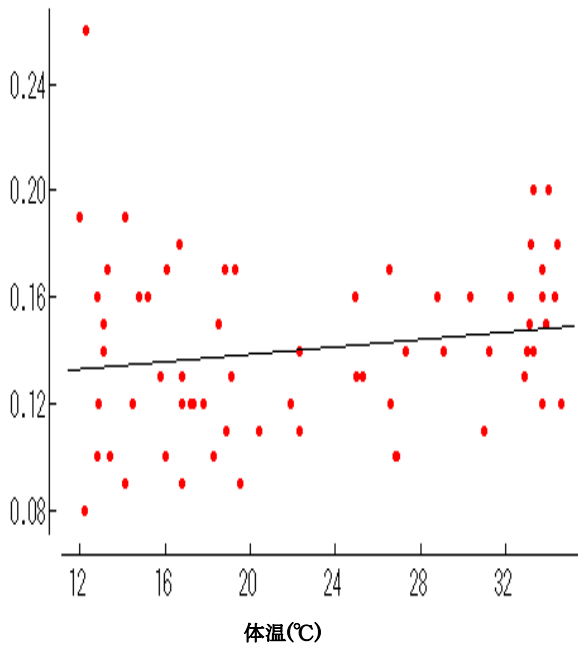


図7 体温と右手の震え(全周波数)の関連

4. 考 察

手の震えの全周波数について、冷水負荷2分半後と5分後では平常時と比べて減少していた。Lakie らの論文¹⁾でも冷水負荷後の手の震えは減少していることが示されていることから、手指の温度が下がると手の震えは減少すると言える。これは、冷水負荷によるストレスが交感神経の興奮が抑えられるという知見があるので⁶⁾、末梢性の要因によって手の震えは減少したのだと考えられる。

今回の実験では冷水負荷直後では震えの減少は認められなかったが、Lakie らの論文では震えの減少は冷却中から始まり、負荷直後にも有意に減少していることが示されている。また、同論文には温水負荷後には手の震えは有意に増加することが示されているが、今回の実験では温水負荷後には有意な手の震えの差が認められなかった。これらの結果の差異はなぜ起こったのかを考えてみた。まず、手が震えるということは腕及び手の骨格筋が収縮状態を保持できていないということである。生理学的には手の震えのリズムを決める要因には中枢性と末梢性の二つがあるが、実際には他にも多くの要因が重なりあって手の震えを生み出している。たとえば物理的な要因ならば心臓の拍動やそれに伴う血流、重力やそれに逆らうための筋肉の量による個人差などが挙げられる。私が思い浮かべたのは人種による温度変化に対するストレスの感じ方や体温調節の得手不得手に関係しているのではないかと考えた。過去の論文⁶⁾によると、日本人と白人を比較してみたところ、日本人は白人と比べて皮膚表面から放熱しやすいことが示されていた。また、白人は日本人と比べて温度変化に対してストレスを覚えやすいことも示されていた。これらのことから、私は温度変化にストレスを覚えにくい日本人は、外国で行われた実験と比べて有意な差が出にくかったのではないかと考えた。よって、日本人を対象として実験をするなら、より強いストレスを感じるように強い温度負荷を設定すれば冷水負荷直後及び温水負荷後にも手の震えの変化が現れるのではないかと考える。

ただし、今回の実験は冷水負荷→温水負荷の順で行っているため、温水負荷→冷水負荷の順で行った場合結果が異なってしまう可能性は捨てきれない(事前実験では順番を入れ替えても結果に大きな差異

は認められなかった)。

過去の研究と比べて結果の時間経過の差異はあったが冷水負荷により、手の震えは減少した。考えられるメカニズムの一つとして、冷水負荷刺激が交感神経を抑制する可能性があるので、更に検討が必要である。

5. 文 献

1. M Lakie,E G Walsh,L A Arblaster,F Villagra,R C Roberts: Limb temperature and human tremors. Journal of Neurosurgery and Psychiatry 1994;57:35-42
2. Chen WL,Shin YC Chi CF: Hand and finger dexterity as a function of skin temperature ,EMG and ambient condition. Humfactors.2010; 52(3): 426-40
3. 振動障害における 10℃10 分法冷水浸漬手指皮膚温検査判定基準に関する報告: 日本産業衛生学会振動障害研究会:2007.10.27
4. 冷・温水負荷による SEP 振幅の減衰: 金森庸浩、平尾直靖、富田紘子、八木昭宏; 生理心理学と精神生理学 20(3)241-247,2002
5. 花島律子. 振戦の病態生理.臨床神経学 53:1276-1278,2013
6. Takako Fukzawa,Georgc Havenith,Kyoto University Of Education,Loughborough University: Ethnic dierences in thermal responses and comfort sensation between Japanese and Caucasian young males under a temperate environment:36th symposium on human-environment System:HES36 in NAGOYA ,1-2DEC,2012

急性アルコール摂取が及ぼす視覚および聴覚伝導への影響

4015512 岩渕 圭一郎

1. はじめに

飲酒後に車を運転してはいけないのは、アルコールが脳皮質をコントロールする脳下部の網様体を麻痺させ、視力の低下といった知覚への影響を及ぼすからである。公益財団法人交通事故総合分析センターの研究によると、平成 17,18 年度に実施した、運転シミュレータを用いた仮想空間内での追従走行や視覚刺激に対する反応作業などの、アルコールが運転操作に与える影響を調べるための実験では、アルコール濃度が高くなるに従い反応時間が長くなる傾向があると報告されている¹⁾。今回の研究ではアルコールの摂取が視覚ならびに聴覚伝導にどのような影響を及ぼすのか、視覚誘発電位(Visual evoked potential, VEP)と聴性脳幹誘発電位(Brainstem auditory evoked potentials, BAEP)を用いて調べることにした。

BAEP を用いた報告では、健康成人 20 名に体重 1kg あたり 1.4ml のアルコールを摂取させ、摂取直後から 4 時間後まで、1 時間ごとに 90dB クリック音刺激を与えて I、III、V 波の潜時、I-III、III-V、I-V 波頂点間潜時を測定したものがあつた。これらの脳波を比較検討したところ、摂取直後、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²⁾。

健康人の VEP と BAEP をアルコール摂取群と対照群について測定することでアルコール摂取が視覚と聴覚伝導に与える影響を明らかにできると考えた。

2. 対象と方法

2-1 対象

秋田大学医学科の男子学生 10 名(平均年齢 21.1±0.55 歳)を対象とした。身長は 173.7±6.0cm、体重は 71.1±9.5kg であつた。対象者は全員鉛や有機溶剤などの神経に影響を及ぼす有害物質への曝露はなく、喫煙者もいなかった。また実験にあたり、前日のアルコール摂取を控えること、十分に睡眠をとること、実験当日は開始約 4 時間前に昼食をとること、以降実験が終わるまで一切の食事、またカフェインを含む薬物や飲み物を摂取しないようお願いした。事前に被験者に 1 週間の飲酒量についてアンケートを行ったところ、エタノール換算で 152.3±126ml であつた。研究は医学部 3 年次の研究配属期間中に、被験者への十分な説明と同意のもと行われた。

2-2 方法

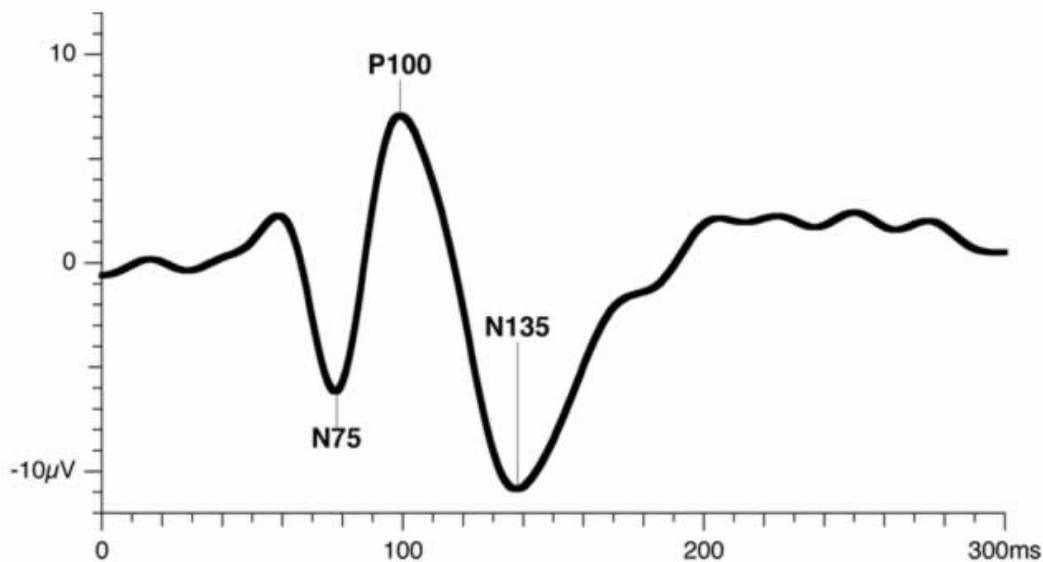
VEP、BAEP の測定は被験者 10 人に対しそれぞれ、アルコールを摂取する日、対照実験として炭酸飲料を飲む日の 2 日に分けて行った。アルコール摂取前に呼気中アルコール濃度、体重、VEP、BAEP を測定したのちに、25%の焼酎 200ml を炭酸飲料(ジンジャエール)200ml で割ったものを 10 分間かけて摂取してもらつた。摂取が終了した時点から 15 分、45 分、75 分、105 分、135 分後に呼気中アルコール濃度を測定し、1 時間後と 2 時間後のそれぞれに VEP と BAEP を測定した(アルコール群)。対照比較として、同様の実験を炭酸飲料(ジンジャエール)400ml の摂取前後に行い、比較検討した(対照群)。また被験者の身体的条件、測定条件を近づけるために、無作為に抽出した半数の被験者が、2 日に分けて行ううちの 1 日

目にアルコール群としての実験を、もう半数が1日目に対照群としての実験を行った。

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

VEP とは、網膜刺激により大脳皮質視覚野に誘発される電気反応である。今回の実験は、大脳視覚領ニューロンを効果的に刺激することができ、網膜刺激により高い再現性を持つ波形を測定できる格子縞模様のパターン反転刺激を用いて行った。この刺激により記録される電気反応は三相波となり、3つの頂点は潜時がそれぞれ 75ms、100ms、145ms であり N75、P100、N145 と命名される³⁾。N75 は外側膝状体から大脳皮質の一次視覚野 4C 層への反応、P100 は一次視覚野の 2/3 層に関連する反応、N145 は一次視覚野から三次視覚野にかけての広い領域に関連する反応であり、末梢から中枢へ向かう視覚伝導を表している。

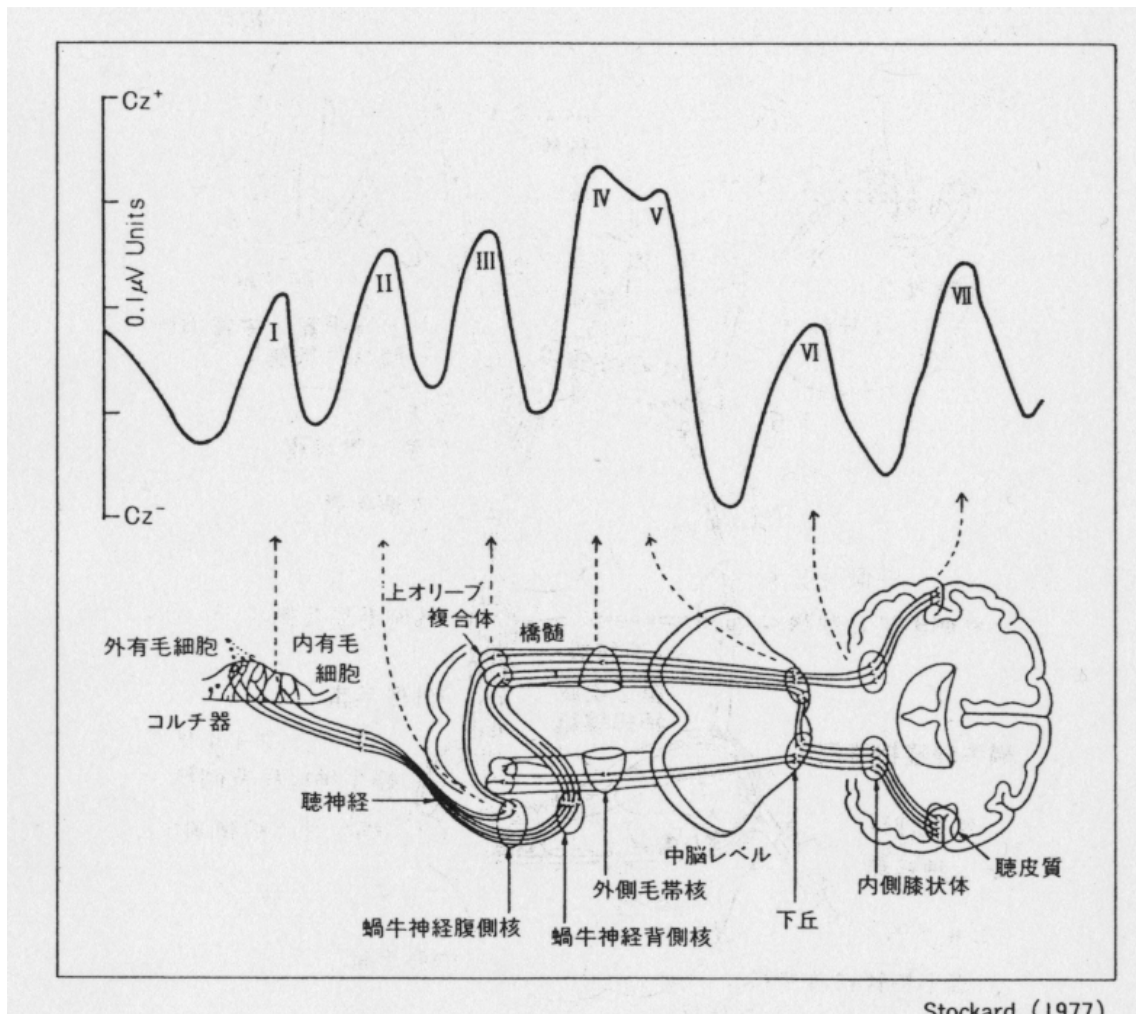
図1 VEP 波形



VEP は電氣的にシールド、防音された暗室にて測定した。被験者の視角が 17 インチ 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(2Hz)で反転させる刺激を 100 回与えて、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。

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。今回はヘッドホンによるクリック音刺激を用いた。正常成人の BAEP は音による刺激後潜時約 10ms 以内に 6～7 個の陽性頂点が現れ、潜時が短い順に I～VII 波と命名される。BAEP の波形を図 2 に示す⁴⁾。I 波、III 波、V 波は安定して記録され、起源がそれぞれ順に聴神経、上オリーブ核(橋)、対側下丘(中脳)とされており、末梢から中枢へと向かう聴覚伝導を表す。I-III 波、III-V 波の頂点間潜時はそれぞれ下部脳幹(橋)、上部脳幹(中脳)の聴覚路の機能を示す。

図2 BAEP 波形



Stockard (1977)。

BAEPはVEPと同様の暗室にて測定した。被験者を座らせ、ヘッドホンを装着し右耳には持続時間0.1msのクリック音(90dB)を毎秒10回で連続1000回加算し、左耳には右耳からの骨導の影響を除去するために白色雑音(50dB)を流し、波形を加算平均した。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回行い、それぞれの波形の頂点の midpoint を頂点として決定した。

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、有意な差が認められたものに関して Scheffe の多重比較を用いて、どの時間の間に有意な差があったのかを調べた。また摂取前と摂取後1時間後、2時間後の差分について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。また、体重あたりのアルコール摂取量(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、アルコール摂取前と摂取後1時間、2時間の潜時の差分を従属変数として回帰分析を行った。

3. 結果

アルコールセンサーの呼気中アルコール濃度は 15 分後に $0.60 \pm 0.16 \text{mg/l}$ 、45 分後に $0.54 \pm 0.12 \text{mg/l}$ 、75 分後に $0.49 \pm 0.08 \text{mg/l}$ 、105 分後に $0.46 \pm 0.08 \text{mg/l}$ 、135 分後に $0.44 \pm 0.08 \text{mg/l}$ であり、アルコール摂取後から低下を続けた。

アルコール摂取群と対照群の VEP 潜時の経時変化を表 1 に示す。アルコール摂取群の P100 と N145 に潜時に有意な延長が見られた。Scheffe の多重比較を用いたところ、P100 では摂取前と 1 時間後で $p=0.0332$ 、N145 では摂取前と 1 時間後で $p=0.0001$ 、摂取前と 2 時間後で $p=0.0291$ 、それぞれ有意な延長が見られた。また N145 に関しては、1 時間後と 2 時間後で $p=0.0476$ となり、有意な短縮が見られた。

アルコール摂取群と対照群の VEP 潜時の差分を表 2 に示す。P100 では 1 時間変化で $p=0.0206$ 、N145 では 1 時間変化で $p=0.0024$ となり、それぞれアルコール摂取群で対照群に対して有意な延長があることがわかった。

アルコール摂取群と対照群の 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 I 波、III 波、I-III 波で有意な延長が見られた。Scheffe の多重比較を用いたところ、III 波では摂取前と 1 時間後で $p=0.0389$ となり有意な延長が、I-III 波では摂取前と 1 時間後で $p=0.0227$ となり有意な延長が、1 時間後と 2 時間後で $p=0.0387$ となり有意な短縮がそれぞれ見られた。

アルコール摂取群と対照群の BAEP 潜時の差分を表 4 に示す。1 時間変化では III 波で $p=0.0006$ 、V 波で $p=0.0410$ 、I-III 波で $p=0.0398$ となり、また 2 時間変化では I 波で $p=0.0248$ 、III 波で $p=0.0475$ 、V 波で $p=0.0463$ となり、それぞれアルコール摂取群で対照群に対して有意な延長が見られた。

また体重あたりのアルコール摂取量(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 1 時間後、2 時間後のそれぞれの潜時の差分を従属変数とした回帰分析では、回帰係数はどれも有意ではなかった。一例として VEP の N145 の 2 時間後潜時を従属変数にとった回帰式を図 3 に示す。

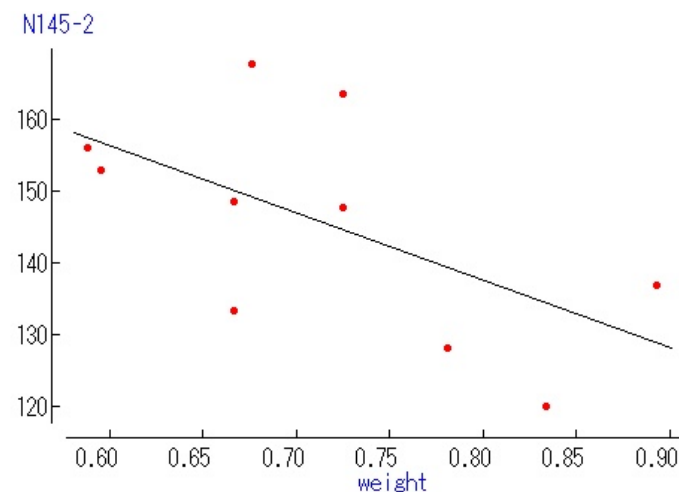
表1 摂取前、1時間後、2時間後のアルコール摂取群とジュース摂取群のVEP潜時 (M±SD)								
：二元配置分散分析								
	アルコール摂取群 (n=10)				ジュース摂取群 (n=10)			
	摂取前	摂取後1時間	摂取後2時間	p値	摂取前	摂取後1時間	摂取後2時間	p値
N75	80.3±4.3	82.6±3.2	81.5±4.1	0.5477	80.6±4.2	78.8±5.3	80.2±3.5	0.3608
P100	106.0±4.2	108.7±4.3	107.3±3.0	0.0332	107.2±4.8	107.0±5.6	105.6±3.4	0.198
N145	143.0±15.5	147.7±15.7	145.4±15.6	0.00001	140.8±14.5	140.4±15.2	140.6±15.2	0.9033

表2 アルコール摂取群、ジュース摂取群の摂取前と1時間後、2時間後のVEP潜時の差分 (M±SD)						
：対応のあるt検定						
	1時間変化			2時間変化		
	アルコール摂取群	ジュース摂取群	p値	アルコール摂取群	ジュース摂取群	p値
N75	2.3±6.8	-1.8±4.5	0.2395	1.3±8.0	-0.4±3.2	0.5437
P100	2.7±2.7	-0.2±2.4	0.0206	1.3±3.2	-1.6±2.3	0.0582
N145	4.7±2.9	-0.4±2.7	0.0024	2.5±3.2	-0.2±2.6	0.1156

表3 摂取前、1時間後、2時間後のアルコール摂取群とジュース摂取群のBAEP潜時 (M±SD)								
: 二元配置分散分析								
	アルコール摂取群(n=10)				ジュース摂取群(n=10)			
	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	1.38±0.04	1.37±0.06	1.42±0.08	0.0439	1.40±0.07	1.39±0.08	1.38±0.07	0.5312
III	3.71±0.15	3.76±0.14	3.75±0.13	0.0272	3.75±0.15	3.73±0.15	3.73±0.15	0.1538
V	5.57±0.16	5.64±0.15	5.65±0.16	0.0644	5.64±0.11	5.61±0.15	5.62±0.16	0.4853
III-I	2.33±0.15	2.39±0.13	2.34±0.13	0.0116	2.35±0.13	2.34±0.12	2.35±0.11	0.6573
V-III	1.87±0.15	1.88±0.17	1.90±0.13	0.5344	1.89±0.14	1.89±0.15	1.89±0.17	0.9125

表4 アルコール摂取群、ジュース摂取群の摂取前と1時間後、2時間後のBAEP潜時の差分 (M±SD)						
: 対応のあるt検定						
	1時間変化			2時間変化		
	アルコール摂取群	ジュース摂取群	p値	アルコール摂取群	ジュース摂取群	p値
I	0.00±0.05	-0.01±0.06	0.7997	0.04±0.05	-0.02±0.04	0.0248
III	0.06±0.04	-0.02±0.05	0.0006	0.05±0.07	-0.02±0.04	0.0475
V	0.07±0.12	-0.03±0.06	0.0410	0.07±0.09	-0.02±0.09	0.0463
III-I	0.06±0.06	-0.01±0.06	0.0398	0.01±0.07	0.00±0.05	0.8086
V-III	0.01±0.10	-0.01±0.07	0.5859	0.03±0.07	0.00±0.09	0.4586

図3 アルコール摂取後2時間後のN145の潜時と体重あたりアルコール量の回帰式



回帰式 (有意性 P=0.0698)

$$Y(8) = -94.1563 \times X(2) + 212.754$$

4. 考 察

VEP では対照群はすべてにおいて有意な潜時の延長は見られなかったが、アルコール摂取群で、P100

について摂取前と1時間後、N145については摂取前と1時間後、摂取前と2時間後で潜時に有意な延長が見られた。N145については1時間後と2時間後で潜時に有意な短縮が見られた。またP100とN145についてはアルコール摂取群と対照群の、摂取前と1時間後の潜時の差分に有意な延長が見られた。これらのことからP100とN145はN75よりもアルコールの影響を受けやすく、かつN145に関してはアルコール摂取後2時間後よりも、1時間後時点の方がアルコールの影響をより強く受けることがわかる。

BAEPについても対照群はすべてにおいて有意な潜時の延長は見られなかったが、アルコール摂取群で、I波、III波の潜時、I-III波の頂点間潜時に有意な延長が見られた。I-III波に関しては、1時間後と2時間後で有意な短縮が見られた。またI波に関してはアルコール摂取群と対照群の摂取前と2時間後の潜時の差分について、I-III波に関してはアルコール摂取群と対照群の摂取前と1時間後の潜時の差分について、III波とV波に関してはアルコール摂取群と対照群の摂取前と1時間後の潜時の差分について、また摂取前と2時間後の潜時の差分について有意な延長が見られた。これらのことからアルコールの急性摂取により聴神経の活動が低下すること、III波が他の波に比べてアルコールの影響を受けやすいこと、アルコールが聴覚伝導に与える影響は摂取後2時間後よりも1時間後時点の方がより強いということが考えられる。またIII-V波の頂点間潜時では有意な延長が見られなかったことから、アルコールの急性摂取は上部脳幹(中脳)よりも下部脳幹(橋)に強く影響を与える可能性がある。

以上の結果から、アルコールの急性摂取によって視覚伝導と聴覚伝導が通常よりも遅くなること、アルコールの脳への影響は摂取後2時間経過しても持続していることがわかった。VEPとBAEPに対するアルコールの影響は摂取後どれくらいの時間まで持続するのかということに関しては更なる研究の余地があると考えられる。

同様な実験で、アルコール摂取群とジュース摂取群を用いて摂取前、1時間後、2時間後に自律神経機能検査を行うと、1時間後と2時間後でCVRRに有意な増加が見られたとの報告がある⁵⁾。CVRRの有意な増加は2時間後よりも1時間後の方が大きいため、視覚、聴覚伝導や自律神経機能にアルコールが与える影響は摂取後1時間で最も大きくなるということがわかった。また、別の研究でアルコール摂取後1時間と2時間で聴性事象関連電位を測定したところ、P300潜時で1時間後と2時間後に、またN200潜時で2時間後に有意な延長が見られたとの報告がある⁶⁾。以上のことからアルコールが身体に与える影響が最も強くなる経過時間に関しては、測定の対象となる事象によって異なる可能性があり、研究の余地があると思われる。

最後にご指導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る。

5. 文 献

- 1) 公益財団法人交通事故総合分析センター：アルコールが運転に与える影響の調査研究
<https://www.npa.go.jp/koutsuu/kikaku/insyuuntan/koutsuuziko-kenkyu.pdf>
- 2) 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
- 3) Alshareef Aysha and Dandachi Nadia：The Effect Of Anti-Epileptic Drugs On Visual Evoked Potential In Patients With Generalized Tonic-Clonic Seizures: A Prospective Case-Controlled Study

- 4) 聴性脳幹反応(Auditory Brain-stem Response ; ABR) :
<http://www.okayama-u.ac.jp/user/hos/kensa/nou/ABR.htm>
- 5) Murata K, Araki S, Yokoyama K, Sata F, Yamashita K, Ono Y:Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability. J Auton Nerv Syst 48: 105-111, 1994.
- 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
- 6) 中西孝雄(編), 脳脊髄誘発電位. 朝倉書店 1986
- 7) 後藤和彦: 視覚誘発電位の定量解析に関する研究.
http://portal.dl.saga-u.ac.jp/bitstream/123456789/121577/1/zenbun_fulltext_goto.pdf

プレコンセプションケアの普及に向けた本邦女子大生の意識調査

4015542 金正めぐみ

1. 研究背景・目的

プレコンセプションケアとは、将来生まれてくる子供の健康を守るため、すべての生殖可能年齢の男女を対象とした健康管理である [1]。2008 年からアメリカ疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) が、2012 年には世界保健機関 (World Health Organization : WHO) が推奨している。プレコンセプションケアは、妊娠前からの健康づくりを通じて、女性・カップル・将来の子供たちの健康増進することに重点を置いているものの、子供を持つ計画のある男女だけでなく、計画していない男女もケアの対象としている。健康的な生活習慣の獲得は、子供を持つ計画の有無によらず、人生を豊かにしてくれることに加え、米国の妊娠の約半数は計画しなかった妊娠であり、子供を持つ計画のない男女であってもいつ妊娠に直面するかわからないからである [1, 2]。プレコンセプションケアの具体的な内容としては、各自のリプロダクティブライフプランを作成したうえで[3]、最も適切な避妊法を検討すること、妊娠前から必要な婦人科及び内科、精神科領域の検査、治療、性感染症予防と対策、予防接種、適正体重の維持、葉酸摂取、禁煙指導などが挙げられる。

わが国では周産期死亡率、妊産婦死亡率は極めて低く[4]、国際的にも最高レベルの周産期医療が提供されているが、低出生体重児の割合が依然高いこと[5, 6]や晩産化による不妊症・妊娠・分娩合併症の増加[7]など、母子保健領域にはプレコンセプションケアの普及で改善が期待できる課題も多い。わが国でも 2015 年 11 月に初めて国立成育医療研究センターがプレコンセプションケアセンターを立ち上げたが、同センターでは特に、現在持病のある人や小児期に病気のあった人たちに対する、将来の妊娠・出産についての相談、妊娠しづらいカップルの相談、妊娠後の経過が思わしくなかったカップルの相談に力を入れており[2]、プライマリケアとしての普及は今後の課題である。

本研究では、わが国でプレコンセプションケアの普及に取り組むにあたって、現状と課題を整理する目的で、女子大学生を対象としたアンケート調査を行う。前述のプレコンセプションケアに含まれる健康習慣の実施状況について調査し、記述的報告を行う。

2. 対象と方法

1) 対象

秋田大学医学部医学科 1 年次から 4 年次に在籍する女子学生

2) 方法

インターネット上のアンケートツールである Google Form を用いて、匿名でアンケート調査を行った(付表 1)。期間は 6 月 14 日から 26 日の 13 日間である。4 学年の女子全員 (203 名) に SNS の一種である LINE を用いて調査への協力依頼をし、同意した場合のみウェブページにアクセスして回答する形式をとった。

3) 調査項目

①基本属性

年齢、身長、体重、特定のパートナーの有無 (あり/なし)、現在妊娠を望んでいるか、将来妊娠を望んで

いるかについて調査した。年齢は 20 歳以上と 20 歳以下の 2 群に分類した。

②プレコンセプションケア実施状況

FertiSTAT scale[8]から日本の女子大学生と関係があると考えられる項目を抽出し、アンケート項目として使用した。FertiSTAT scale とは、Bunting らが開発した、女性がライフスタイルや、いつ医療機関を受診すればいいかなどについての判断を補助するためのツールである。妊孕性を減少させる 22 の指標によって構成されている。指標はすべて、論文レビューと不妊の専門家の意見に基づき抽出されたものであり、単変量解析、多変量解析の両方において正当性が実証されている。FertiSTAT scale から抽出した項目は、月経痛の程度（5 段階：痛みはない～耐えられないくらい痛い）、月経周期（月経が無い・21 日より短い・21 日～35 日・35 日より長い・不定）、喫煙状況（現在吸っている・吸っていない）、ストレス状況（5 段階：常を感じる～まったく感じない）、飲酒頻度（6 段階：ほとんど飲まない～毎日）、1 週間の飲酒量（週 1 日以上飲酒する人）（5 段階：1 単位未満～1 4 単位以上）、1 日のカフェイン摂取量（4 段階：1 単位未満～7 単位以上）の 7 項目である。また、CDC(Centers for Disease Control and Prevention)の推奨するプレコンセプションケアの 10 項目[1]のうち FertiSTAT scale と重複するものを除いた 8 項目もアンケート項目とした。その項目とは、産婦人科受診経験（ある・ない）、現在の体重に満足しているか（3 段階：もっと痩せたい～もっと太りたい）、葉酸摂取状況（複数回答）（サプリメントを服用している・「葉酸入り」と記載された食品を購入している・食事から取れるようにしている・特に意識していない）、健康診断受診状況（毎年受けている・毎年ではないが、時々受けている・受けていない）、持病や服薬中の薬による妊娠への影響（知っている・知らない）、家族歴認識状況（知っている・知らない）、子宮頸がんワクチン接種状況（接種した・接種していない）、子宮頸がん検診受診状況（毎回受けている・毎回ではないが、時々受けている・受けていない）の 8 つである。

③カーディフ妊孕性知識尺度[10]

Bunting らが開発した 13 項目からなる知識尺度である。妊娠についての事実やリスク、そして虚偽の事柄についての知識を測る。回答者はすべての項目を「正しい」「間違い」「わからない」に分類する。正答は 1 点、誤答と「わからない」は 0 点とする。得点は正答の割合（0～100%）で表す。信頼性を示す Cronbach α は 0.74 である。また、因子分析によってこの尺度は 1 因子構造であることが示されている。

4) 統計分析

カーディフ妊孕性知識尺度の得点と、回答者の年齢、子供がほしいかどうか、婦人科・産婦人科を受診したことがあるかの 3 点について、それぞれ T 検定を用いて検討を行った。また、得点と年齢、受診の有無について、重回帰分析を用いて関係を検討した。

3. 結 果

期間中に 106 名の回答を得た。回答率は 52.2%であった。アンケート結果の概要は以下のようになった。

1) 表 1 参加者の基本属性

年齢	(平均、標準偏差)		20.6 歳 (1.59)
		答えたくない	4 人 (3.8%)
身長	(平均、標準偏差)		158.9cm (4.7)
体重	(平均、標準偏差)		51.6kg (5.5)
BMI	(平均、標準偏差)		20.5kg/m ² (2.0)
特定のパートナー		あり	41 人 (38.7%)

	なし	65 人 (61.3%)
現在妊娠を望んでいるか	望んでいる	5 人 (4.7%)
	望んでいない	93 人 (87.7%)
	わからない	8 人 (7.5%)
将来妊娠を望んでいるか(n=101)	望んでいる	78 人 (77.2%)
	望んでいない	9 人 (8.9%)
	わからない	14 人 (13.9%)

2) 表 2 プレコンセプションケアの実施状況 (人数、%)

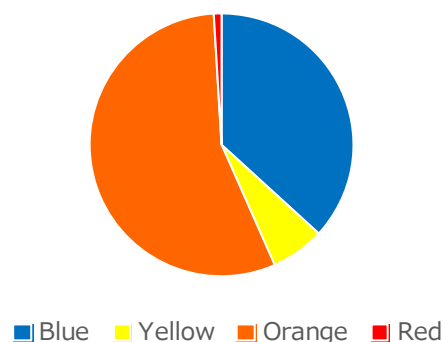
プレコンセプションケアの認知度	言葉も内容も知っている	0(0%)
	言葉だけ知っている	1(0.9%)
	今回初めて知った	105(99.1%)
月経痛の程度	痛みはない	10(9.5%)
	少し痛い	25(23.8%)
	痛い	27(25.7%)
	かなり痛い	35(33.3%)
	耐えられないくらい痛い	8(7.6%)
月経周期	月経が無い	1(0.9%)
	21 日より短い	2(1.9%)
	21 日～35 日	78(73.6%)
	35 日より長い	8(7.5%)
	不定	17(16%)
婦人科・産婦人科の受診経験があるか	ある	43(40.6%)
	ない	63(59.4%)
現在の体重に満足しているか	もっと痩せたい	81(76.4%)
	満足しており、現状維持したい	21(19.8%)
	もっと太りたい	4(3.8%)
喫煙状況	吸っている	0(0.0%)
	吸っていない	106(100%)
飲酒頻度	ほとんど飲まない	29(27.4%)
	月 1～3 日	51(48.1%)
	週 1～2 日	21(19.8%)
	週 3～4 日	2(1.9%)
	週 5～6 日	2(1.9%)
	毎日	1(0.9%)
1 週間の飲酒量 (週 1 日以上飲む人)	1 単位未満	4(15.4%)
	1 単位以上 5 単位未満	14(53.8%)
	5 単位以上 10 単位未満	4(15.4%)
	10 単位以上 14 単位未満	4(15.4%)
	14 単位以上	0(0%)
1 日のカフェイン摂取量	1 単位未満	49(46.2%)
	1 単位以上 3 単位未満	48(45.3%)
	3 単位以上 7 単位未満	8(7.5%)
	7 単位以上	1(0.9%)
葉酸を意識して摂取しているか (複数回答)	サプリメントを服用している	2(1.9%)
	「葉酸入り」と記載された食品を購入している	1(0.9%)
	食事から取れるようにしている	2(1.9%)
	特に意識していない	101(95.3%)
健康診断を受けているか	毎年受けている	61(57.5%)

	毎年ではないが、時々受けている	31(29.2%)
	受けていない	14(13.2%)
持病や内服中の薬があり、それが妊娠に影響するか知っているか(n=39)	知っている	8(20.5%)
	知らない	31(79.5%)
自分の家族歴を知っているか	知っている	74(69.8%)
	知らない	32(30.2%)
ストレスを感じているか	常を感じる	13(12.3%)
	よく感じる	22(20.8%)
	たまに感じる	53(50.0%)
	あまり感じない	17(16%)
	まったく感じない	1(0.9%)
子宮頸がんワクチン（HPV）を接種したか	接種した	85(80.2%)
	接種していない	21(19.8%)
子宮頸がん検診を受けているか(n=76)	毎回受けている	9(8.5%)
	毎回ではないが、時々受けている	24(22.6%)
	受けていない	43(40.6%)

3) FertiSTAT scale

結果を FertiSTAT scale に当てはめたところ、Blue 39 人(36.8%)、Yellow 7 人(6.6%)、Orange 59 人(55.7%)、Red 1 人(0.9%)であった（図 1）。Yellow、Orange、Red に分類された 67 人のうち、婦人科・産婦人科の受診経験があるのは 30 人で、44.8%だった。

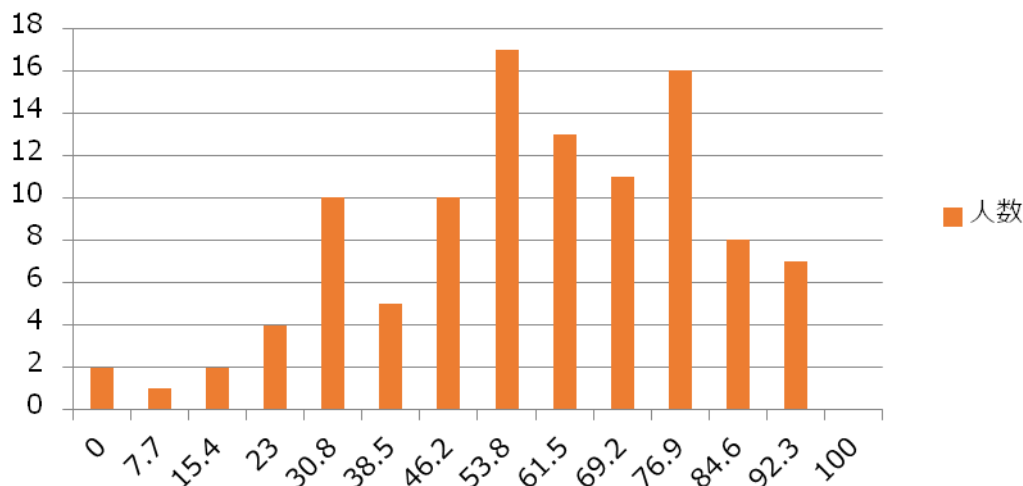
図 1 FertiSTAT score



4) カーディフ妊孕性知識尺度日本語版

回答者の平均得点（標準偏差）は 57.8（21.7）点となった（図 2）。

図 2 カーディフ妊孕性知識尺度日本語版 得点



4) 妊孕性知識と背景因子の関連

このカーディフ妊孕性知識尺度の得点と、回答者の年齢（図3）、子供がほしいかどうか（図4）、婦人科・産婦人科を受診したことがあるか（図5）の3点について、有意な差は見られなかった。また、年齢、受診の有無を説明変数とする重回帰分析でも、得点と年齢及び受診の有無の間に有意な関連は見られなかった（表3）。

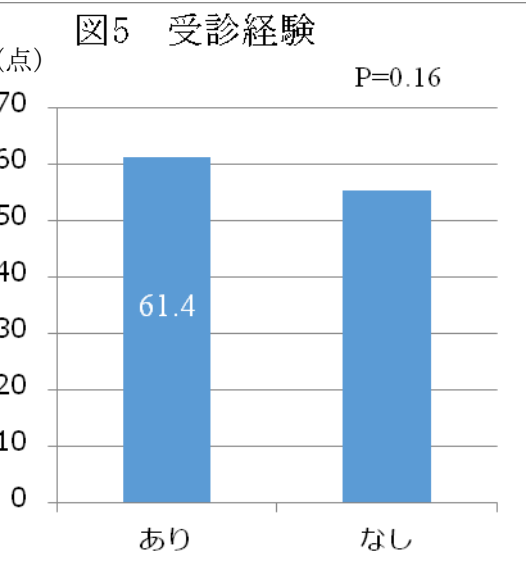
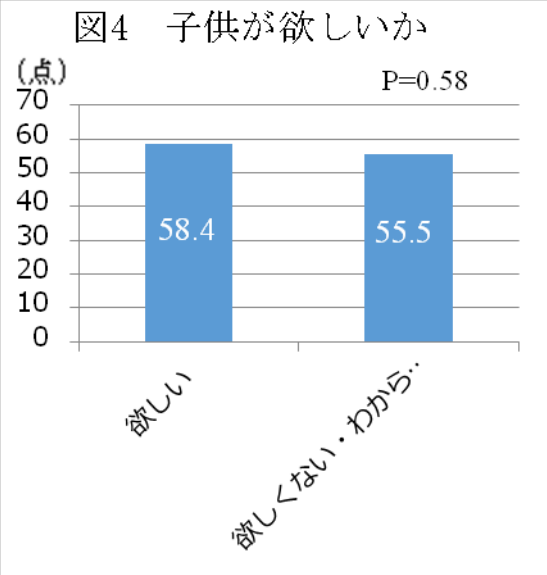
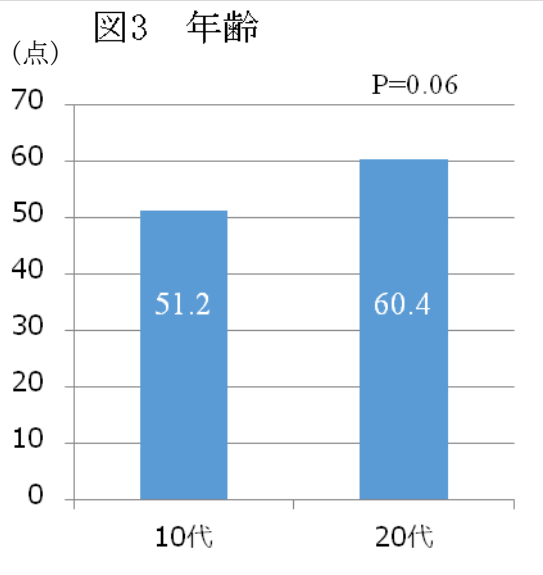


表3 カーディフ妊孕性知識尺度の得点を従属変数とする重回帰分析（年齢、婦人科・産婦人科受診経験）調整済み $R^2=0.0252$

	標準偏回帰変数 β	P 値
年齢（連続変数）	1.878	0.169
婦人科・産婦人科受診経験の有無	6.311	0.154

4. 考 察

本研究では、医学科女子学生を対象に、妊孕性知識の測定とプレコンセプションケアの実施状況を調査した。カーディフ妊孕性知識尺度の得点は、日本人女性の平均点よりは高かったものの、79 カ国の女性平均点 (59.1) [10]より低かった。プレコンセプションケアの認知度は低く、実施状況も飲酒 (72.6%)、定期健康診断の受診者 (57.5%)、子宮頸がん検診受診割合 (31.1%)、ストレスを感じている者の割合 (83.1%) と同年代の全国平均[11,12]よりも高リスクであった。

BMI について、18.5kg/m² である「やせ」の割合は、本調査では 14.2%、全国では 22.3%であった。一方、BMI が 25.0kg/m² である肥満者は、本調査で 2.8%、全国平均は 10.2%であった。喫煙に関しては、全国の喫煙率が 9.5%であるのに対して、本調査における喫煙率は 0%であった。飲酒している割合は、本調査において 72.6%で、全国の 33.5%の 2 倍以上であった。健診や人間ドックを「毎年受けている」と回答した者が 57.5%で、全国平均は 61.5%であった。子宮頸がん検診の受診率については、全国では 42.4%ある受診率が、本調査では「毎回受けている」と「毎回ではないが、時々受けている」を合わせても 31.1%であった。全国のストレスがある者の割合は 53.1%であるのに対し、本調査では実に 83.1%がストレスを「常を感じる」「よく感じる」「たまを感じる」と回答している。カフェインについて、FertiSTAT scale によると、妊娠の経過や赤ちゃんの発育に影響をきたしうるカフェイン摂取量は、1 日に 7 単位以上である。本調査の 99.1%はこれを下回っていた。20 代女性における食事からの葉酸摂取量は 234 μ g/day であった[11]。本調査参加者の 95.3%は葉酸摂取について「特に意識していない」ので、この 234 μ g/day に近い値であることが予想される。これは CDC の設定している 400 μ g/day より 166 μ g/day も少なかった。

避妊を行っていない性交において、女性が排卵している可能性は 51%もある[3]。計画のある妊娠においてはもちろん、計画していない妊娠においても胎児や母体の健康を守るため、プレコンセプションケアの普及は急務である。Stern らによれば、妊孕性に関する情報を知ることによって、女性たちは各々がライフプランを立て直したり、妊娠前の葉酸摂取について正しく認識したり、疑問があれば医療機関で助産師に質問したりするようになる。つまり、妊孕性に関する知識を身につけることが、プレコンセプションケアの向上につながると言える。助産師らによる情報提供は、そのための有効な手段である[3]。現在日本では、妊孕性に関する知識を主にメディア、インターネットから入手する者が多い[9]。本研究でも示されたように、産婦人科を受診しない者も多く、専門家から正しい知識を得て健康的な生活習慣へつなげる機会が失われている可能性が示唆される。今後我が国でプレコンセプションケアを普及させるに当たって、中学校や高校での性教育で教えることはもちろん、テレビ、雑誌、インターネットなど若い世代の目につくところでプレコンセプションケアを積極的に取り扱う必要があると考える。また、欧米の例にならい、かかりつけの産婦人科を持つことによって、専門家による直接指導が可能となる。どのようにしてプレコンセプションケアを普及させていくかが、今後の大きな課題のひとつである。

対象集団の小ささや回答率の低さ、興味・関心のある者のみがアンケートに回答した可能性（選択バイアス）などによって、本研究には限界がある。また、本研究の参加者は全員が医学科の生徒であった。今後プレコンセプションケアを広く普及させていくにあたって、一般女性を対象にした調査や、将来的には教育介入研究も必要である。

5. 参考文献

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/preconception/index.html>
2. 荒田尚子. "プレコンセプションケアと産後フォローアップ: 妊娠前後の母性内科の役割 (AYUMI 母性内科の最前線)." 医学のあゆみ 256.3 (2016): 199-205.
3. Stern J, Larsson M, Kristiansson P, Tyden T. Introducing reproductive life plan-based information in contraceptive counselling: an RCT. Human Reproduction 2013;28:2450-2461
4. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2015: OECD INDICATORS. Paris: OECD Publishing; 2015.
5. Yoshida H, Kato N, Yokoyama T. Current trends in low birth weight infants in Japan. J Natl Inst Public Health. 2014;63(1):2-16.
6. Ministry of Health, Labour and Welfare. Vital Statistics. 2013.
7. Maeda, E., Ishihara, O., Saito, H., Kuwahara, A., Toyokawa, S., & Kobayashi, Y. (2014). Age - specific cost and public funding of a live birth following assisted reproductive treatment in Japan. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 40(5), 1338-1344.
8. Bunting, L., and J. Boivin. "Development and preliminary validation of the fertility status awareness tool: FertiSTAT." Human Reproduction 25.7 (2010): 1722-1733.
9. Maeda, E., Sugimori, H., Nakamura, F., Kobayashi, Y., Green, J., Suka, M. & Saito, H. (2015). A cross sectional study on fertility knowledge in Japan, measured with the Japanese version of Cardiff Fertility Knowledge Scale (CFKS-J). Reproductive health, 12(1), 10.
10. Bunting L, Tsibulsky I, Boivin J. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study. Human Reproduction 2013;28:385-397
11. 厚生労働省 平成 27 年度国民健康栄養調査
http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekka_gaiyou.pdf
12. 厚生労働省 平成 28 年度 国民生活基礎調査
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/04.pdf>

(付表一質問内容)

現在の身長 (cm) はどのくらいですか? (半角数字 整数で回答してください)

現在の体重 (kg) はどのくらいですか? (半角数字 整数で回答してください)

現在の自分の体重に満足していますか?

現在特定のパートナーはいますか?

現在、妊娠を望んでいますか?

将来、妊娠や出産をしたいと思いますか?

子供は何人欲しいですか?

最初の子供は何歳で産みたいですか?

最後の子供は何歳で産みたいですか?

今までにタバコを吸ったことはありますか？

現在タバコを吸っていますか？

一日に何本のタバコを吸いますか？（やめた人は吸っていたときの本数）

【他人の】タバコの煙を吸う機会（1日1時間以上）はどのくらいありますか？

どこで他人のタバコの煙を吸いますか？（当てはまるものをすべて選んでください）

お酒（日本酒・ビール・ワイン・カクテルなど）をどのくらい飲みますか？

【1週間で】平均的に何単位のアアルコールをとっていますか？

【1日で】平均的に何単位のカフェインをとっていますか？

スポーツや運動をする機会はどのくらいどのくらいありますか？

1回につきどのくらいの時間運動をしますか？

バランスのよい食事をするように心がけていますか？

「妊婦が葉酸を十分にとることで赤ちゃんの神経管閉鎖障害＊を予防できる」ことを知っていますか？

妊婦はいつから葉酸をとり始める必要があると思いますか？

普段から葉酸を意識してとっていますか？（当てはまるものをすべて選んでください）

健康診断は定期的に受けていますか？（大学で実施しているものを含む）

持病または定期的に内服している薬（処方箋のいない市販薬も含む）はありますか？

その病気や薬が、妊娠の経過や赤ちゃんの発育に影響するかどうか知っていますか？

自分の血縁者が過去にかかったことのある病気（癌や遺伝性疾患など）について知っていますか？

今の生活の中でストレスを感じていますか？

以下のワクチン接種は受けましたか？（当てはまるものをすべて選んでください）

インフルエンザのワクチン接種を受けていますか？

子宮頸癌の定期検診を受けていますか？

今までに婦人科・産婦人科を受診したことはありますか？

受診した理由は何ですか？（当てはまるものをすべて選んでください）

避妊薬などを用いていない状態で、月経周期は約何日ですか？（5日以上前後することが多い人は「不定」とお答えください）

月経痛がいちばん強いときの痛みはどのくらいですか？

腹痛以外に、月経に関わる症状で悩みはありますか？（当てはまるものをすべて選んでください）

婦人科・産婦人科を受診しにくい、と感じたことはありますか？

それはなぜですか？（当てはまるものをすべて選んでください）

ライフプラン＊や避妊などについて、専門家から指導やアドバイスを受けたいと思いますか？

どのような方法で指導やアドバイスを受けたいですか？（当てはまるものをすべて選んでください）

プレコンセプションケア（Preconception care）＊についてに知っていますか？

女性は36歳以降では妊娠する能力が落ちる。

避妊せずに1年間定期的にセックス（性交渉）をしても妊娠しない夫婦は不妊である。

タバコを吸う女性は妊娠する能力が落ちる。

タバコを吸う男性は不妊になりやすい。

約 10 組に 1 組の夫婦は不妊である。

精子が作れる男性は不妊ではない。

今日では、40 代の女性も 30 代の女性と同じくらいの確率で妊娠できる。

健康的な生活習慣の人は不妊ではない。

思春期以降におたふくかぜにかかった男性は、将来不妊になりやすい。

月経のない女性も妊娠できる。

標準体重より 13 キロ以上太っている女性は妊娠できないことがある。

勃起できる男性は不妊ではない。

性感染症にかかったことがある人は不妊になりやすい。

「年齢が上がるほど妊娠しづらくなる」こと

タバコが「妊娠しやすさ」に影響すること

体重が「妊娠しやすさ」に影響すること

性感染症が「妊娠しやすさ」に影響すること

現在何歳ですか？

秋田県における眼科の地理的分布とアクセスの評価

4015545 熊谷 祐太郎

1. 研究目的

わが国の高齢化は深刻な問題である。厚生労働省の患者調査によると眼及び付属器の疾患の通院者の半数以上が 65 歳以上の高齢者であり、平成 20 年を境にして推計患者総数が増加に転じている。また、早期発見や定期的な治療が鍵となる緑内障や糖尿病網膜症などの内科疾患の合併症としての眼科疾患も多く、プライマリケアの重要性は増すばかりである。

しかし、Tomio ら¹⁾によれば 636 件の糖尿病患者について 97%が少なくとも一度、そのうち 69.8%が 4 回以上彼らの研究中に HbA1c 検査を受診しているのに対し、眼検診を受けている人はそれぞれ 20.8%となっている。これより眼科診療がプライマリケアとして十分に実施されていない可能性がある。

これまでに秋田県内の眼科医療機関分布について評価した研究はなく、県民の眼科医療機関へのアクセス情報は不明である。本研究では秋田県眼科を擁する医療機関、内科を擁する医療機関について地理情報システム（GIS）を用いて地理的なアクセスの評価を行なった。

2. 方 法

Arc GIS for Desktop10.4 及び交通規制情報付き道路ネットワークデータ（Esri ジャパン）を用いて以下の二つを作成した。

- ① 秋田県眼科を標榜する病院・診療所の分布のマップ
- ② 秋田県内科を標榜する病院・診療所の分布マップ

H22 年の人口データ（秋田県：1086575 人）とマップの到達圏情報とを組み合わせ自動車及び徒歩での 15 分圏内、30 分圏内、60 分圏内、120 分圏内の人口を算出した。

自動車での到達圏情報は以下の設定で行っている。

- ・ 一方通行規制を有効にする
- ・ 右折左折禁止規制を有効にする
- ・ 開通予定道路を使用しない
- ・ 自動車通行不可・未共用道路を使用しない
- ・ 通行禁止規制を有効にする
- ・ 有料道路・自動車専用道路の使用は可
- ・ 幅員 5.5m 以下の道路の使用は可

①については秋田県眼科医会 医療機関名簿を、②については東北厚生局ホームページにあるコード内容別医療機関一覧表（https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/tohoku/gyomu/gyomu/hoken_kikan/itiran.html）を用いてマップを作成した。

次に 15 分圏内とそれ以上に分けてエクセルを用いて χ^2 検定を行い 2 群間に有意な差があるか確かめた。

3. 結 果

以下のようなマップが作成された。図 1 は自動車を用いた眼科のアクセスマップ、図 2 は自動車を用いた内科のアクセスマップである。図のメッシュがかかっている部分が居住地域であり、点が置かれている場所が医療機関を示している。配色は青：15 分圏内、緑：30 分圏内、黄：60 分圏内、赤：120 分圏内となっている。

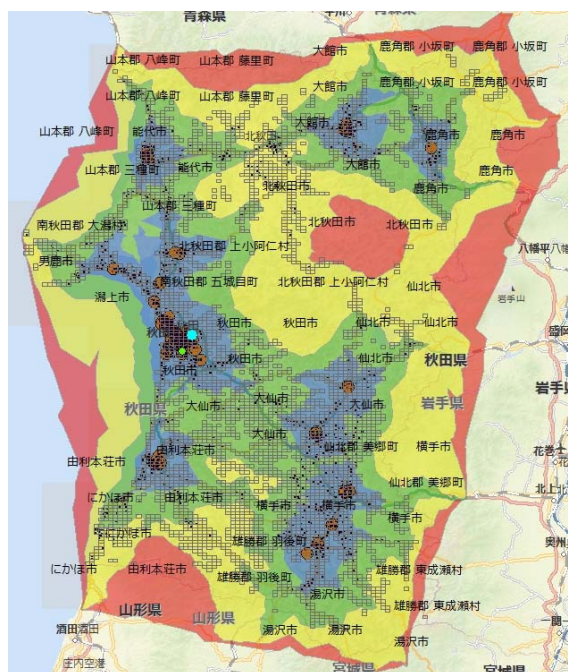


図 1 最寄りの眼科医療機関までの自動車による移動時間の分布

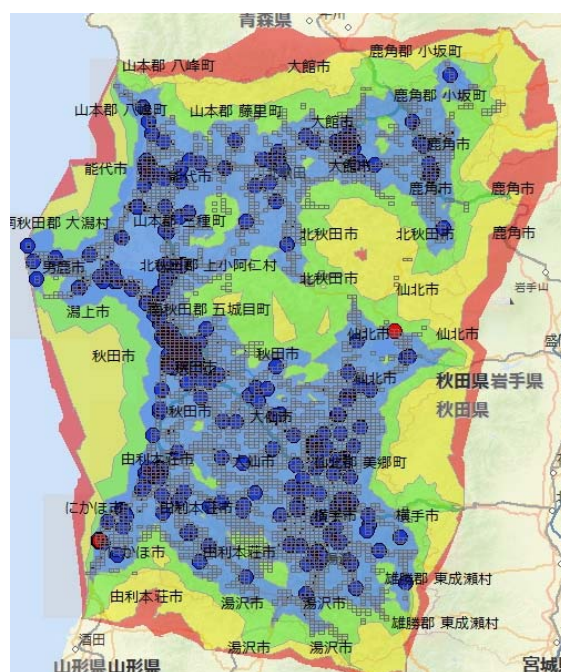


図 2 最寄りの内科医療機関までの自動車による移動時間の分布

人口データをまとめると以下の表 1 のようになる。

表 1 最寄りの医療機関までの自動車による移動時間別人口

	眼科	内科
15 分圏内	858407 人 (79.0%)	1081930 人(99.6%)
30 分圏内	1046130 人(96.2%)	1086506 人(100%)
60 分圏内	1086571 人(100%)	1086575 人(100%)
120 分圏内	1086575 人(100%)	1086575 人(100%)

15 分圏内で区切って計算すると表 2 のようなデータとなり、 χ^2 検定により $P < 0.0001$ なので 2 群間には有意な差があった。

表 2 最寄りの医療機関までの自動車による移動時間別人口（15 分圏内・それ以上）

	眼科	内科
15 分圏内	858407 人(79.0%)	1081930 人(99.6%)
それ以上	228168 人(21.0%)	4645 人(0.4%)

同様に図 3 は徒歩の眼科のアクセスマップ、図 4 は徒歩の内科のアクセスマップである。

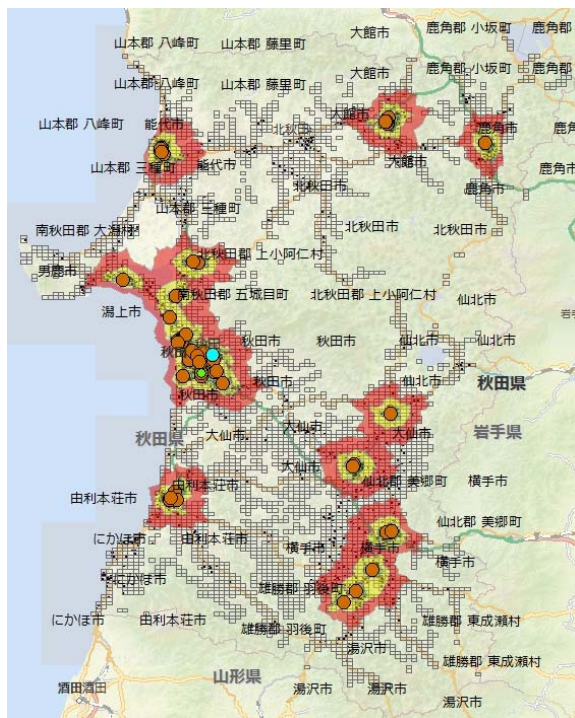


図 3 最寄りの眼科医療機関までの徒歩による移動時間の分布

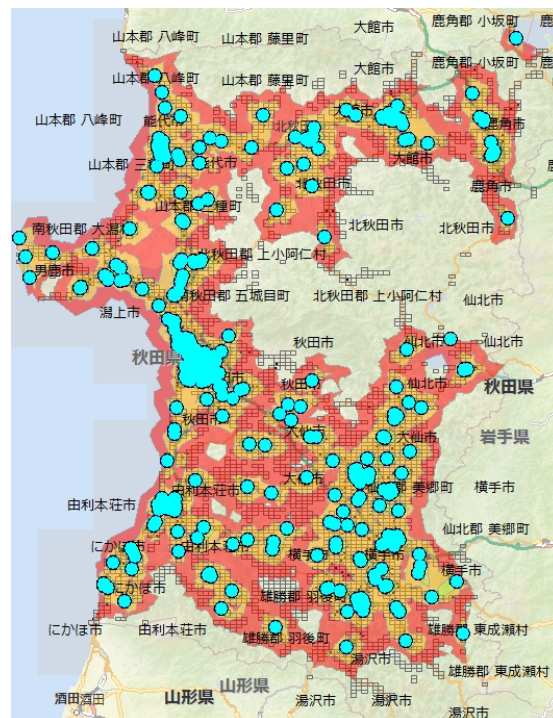


図 4 最寄りの内科医療機関までの徒歩による移動時間の分布

上のマップについても同様に人口データをまとめると表 3 のようになる。

表 3 最寄りの医療機関までの徒歩による移動時間別人口

	眼科	内科
15 分圏内	419694 人(38.6%)	772829 人(71.1%)
30 分圏内	540577 人(50.0%)	915952 人(84.3%)
60 分圏内	654106 人(60.2%)	1030404 人(94.8%)
120 分圏内	823062 人(75.7%)	1077414 人(99.2%)

15 分圏内で区切って計算すると表 4 のようなデータとなり、 χ^2 検定により $P < 0.0001$ なので 2 群間には有意な差がある。

表 4 最寄りの医療機関までの徒歩による移動時間別人口（15 分圏内・それ以上）

	眼科	内科
15 分圏内	419694 人(38.6%)	772829 人(71.1%)
それ以上	666881 人(61.4%)	314346 人(28.9%)

4. 考 察

本研究において、秋田県の眼科を標榜する病院・診療所と内科を標榜する病院、診療所において有意な差が見られることが示された。また、本県民の 99.6%が自動車で 15 分以内に内科を標榜する病院・内科にアクセスでき、79%が 15 分以内に眼科を標榜する病院・診療所にアクセスできることが示された。また 100%の人が 60 分以内に内科へのアクセスができることが示された。さらに徒歩では、本県民の 71.1%が 15 分以内に内科を標榜する病院・内科にアクセスでき、38.6%が 15 分以内に眼科を標榜する病院・診療所にアクセスできることが示された。老人の運転免許返納が言われている昨今、徒歩圏内の医療機関がないのは由々しき事態であろう。

Ono ら⁴⁾によると、都市部への医療サービスの集中は 1)歴史的側面、2)娯楽へのアクセス、3)配偶者の雇用機会、4)子供の高等教育へのアクセス、5)専門家・家族・社会との繋がり、6)先進的な技術や機械を使うという専門家への市民からの強い需要、7)市場からの利益、8)政治的な圧力などによる。秋田県において、眼科の見られる都市は大館市、能代市、秋田市、由利本荘市、大仙市、横手市と秋田県の中では大きな人口規模を持つ地域に 53 箇所中 46 箇所集中しており、それ以外の地域に分布する眼科は微々たるものであるため Ono らの主張と一致する。それに対し、内科は眼科と同様の都市に集中を見せてはいるが、県土全体に切れ目なく分布をしている。行政が国民保険診療所などの設立で積極的に偏在を軽減していった結果だと考えられる。

プライマリケアの充実のため、眼科についても偏在を抑え限りある医療資源を有効に使えるようにする方策が必要である。しかし、眼科の新設や移転を行うとなると多額の予算や多くの反発が予想される。既存の施設や設備を使う解決策が求められている。

Maria Woodward ら⁸⁾によると、イングランドとウェールズでは糖尿病網膜症の遠隔治療プログラムを全国的に行った後では、それはもはや失明要因のトップではなくなったという。そしてアメリカでも似たことを試験的に運用し始めるという。また、旭川医科大学では関連外来に医師や患者とコミュニケーションを取るためのカメラ、細隙灯及びスケペンス・吉田双眼倒像鏡を用いて遠隔地にいる患者とコミュニケーションをとりながら診察を行なっているという。さらに、Aoki ら⁹⁾は遠隔医療は 2 型糖尿病の患者における入院コストを抑え糖尿病網膜症による失明を減らすと主張している。遠隔治療は世界的に見てもまだ試験運用の段階であるものの、限りある医療資源を行き渡らせる手立てとして有効な手段になりうる。そのために、既存の医療機関同士の連携は必要不可欠であろう。

本研究の限界として県外医療機関との連携や、冬季の交通状況についての考慮はしていない点が挙げられる。また、今後の課題として、地理的アクセスと実際の医療機関受診状況、健康アウトカムとの関連についても検討する必要がある。

本研究では、秋田県の眼科を擁する医療機関、内科を擁する医療機関について GIS を用いて地理的なアクセスの評価を行った。GIS を用いた情報の可視化により、秋田県内における眼科の偏在が示された。

5. 参考文献

- 1) Tomio, J., Toyokawa, S., Tanihara, S., Inoue, K., & Kobayashi, Y. (2010). Quality of care for diabetes patients using National Health Insurance claims data in Japan. *Journal of evaluation in clinical practice*, 16(6),

1164-1169.

- 2) 東北厚生局 保険医療機関・保険薬局の管内指定状況等一
- 3) 秋田県眼科医会 医療機関名簿
- 4) Ono, K., Visonnavong, V., Konyama, K., Hiratsuka, Y., & Murakami, A. (2009). Geographical distribution of eye health professionals and cataract surgery in Lao People's Democratic Republic. *Ophthalmic epidemiology*, 16(6), 354-361.
- 5) Ono, K., Hiratsuka, Y., & Murakami, A. (2010). Geographical distribution of ophthalmologists before and after the new postgraduate training program in Japan. *Ophthalmic epidemiology*, 17(2), 125-130.
- 6) 秋田大学医学部附属病院救急部
- 7) 広川博之, 吉田晃敏. (1999). 特集 糖尿病性網膜症 遠隔医療と糖尿病網膜症. *糖尿病*, 42(6), 427-429.
- 8) Maria Woodward, Paul Lee, & Paula Newman-Casey. Telemedicine could improve eye exam access for people with diabetes (<http://ihpi.umich.edu/news/telemedicine-could-improve-eye-exam-access-people-diabetes>)
- 9) Aoki, N., Dunn, K., Fukui, T., Beck, J. R., Schull, W. J., & Li, H. K. (2004). Cost-effectiveness analysis of telemedicine to evaluate diabetic retinopathy in a prison population. *Diabetes Care*, 27(5), 1095-1101.
- 10) Bjørvig, S., Johansen, M. A., & Fossen, K. (2002). An economic analysis of screening for diabetic retinopathy. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 8(1), 32-35.

乳がんにおける超音波スクリーニングの有効性について

401573 高橋怜美

1. はじめに

近年、日本の乳がんの年次推移は、罹患率、死亡率共に増加の一途をたどっている。もとは、アメリカやヨーロッパなど欧米諸国に多い疾患であったが、ここ 30 年にわたり、日本をはじめとするアジアの国々でも罹患数は増加し続けている。厚生労働省「人口動態統計」によると、日本の乳がん患者は年間 6 万人以上であり、また、2016 年の乳がんによる死亡数は 14,013 人となっており、35 年前と比較して 3 倍以上である。このように全体の罹患率の上昇に伴い、死亡率も増加しているが、乳がんは本来、比較的予後の良好な疾患である。初期の非浸潤性乳管癌の時点で発見され、治療を開始すれば完治の確率は非常に高い。従って、癌の早期発見と早期介入が非常に重要であるとされている。早期発見のために欠かせないのが検診である。厚生労働省は平成 20 年 3 月に「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」を定め、その中で乳がん検診に関しては 40 歳以上の 2 年に 1 回の問診及び乳房エックス線検査（マンモグラフィ、Mammography）を推進している。現に、マンモグラフィはエビデンスが確立されたゴールドスタンダードとして多くの国々で乳がんスクリーニングに用いられているが¹⁾、高密度乳房の女性、また、若年の女性が対象の場合、その正確度は低下することが分かっている²⁾。乳房は乳腺の密度が濃い順に、高濃度、不均一高濃度、乳腺散在、脂肪性の 4 つに分類される。(表 1) 密度が濃いとマンモグラフィ画像では全体が白く写るため、がんの可能性のある腫瘍との判別が困難になる。このように、マンモグラフィに不向きとされる高濃度や不均一高濃度の乳腺が存在する乳房は「高密度乳房 (Dense Breast)」と呼ばれ、「高密度乳房」とよばれ、日本人女性の 5~8 割が該当し、この割合は欧米諸国の女性よりも高い³⁾。また、年齢に着目した場合、日本を含むアジア人女性の乳がん罹患率は 30 代から増加、40-49 歳代でピークを迎える。これに対し欧米諸国では閉経後の 60-70 歳代において最も罹患率が高い⁶⁾。すなわち、日本人を含むアジア人には、マンモグラフィに不向きとされる高密度乳房、若年での罹患といった因子を持つ女性が多いという実情があり、マンモグラフィのみでのスクリーニングの限界に直面している。そこで近年注目されているのが超音波検査 (Ultrasonography) である。超音波検査では閉経前の女性の緻密な乳房実質においても、腫瘍の形態に基づいて早期乳がんを検出することが可能である⁴⁾。しかし現在のところ超音波検査は、死亡率減少効果について、根拠となる報告はない。今後、有効性の検証や超音波の機器を標準化し、撮影や読影の技術の標準化を行い、健診における診断技術を確立することが課題となっている。

表 1 BI-RADS 分類 (2013) の乳腺背景における定義

- | |
|---|
| a. The breasts are almost entirely fatty |
| b. There are scattered areas of fibroglandular density |
| c. The breasts are heterogeneously dense, which may obscure small masses |
| d. The breasts are extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography |

そこで本研究では、超音波検査が、乳がんの早期発見にマンモグラフィと同等またはそれ以上に有効であると証明することを目的とし、乳がんにおける超音波スクリーニング、マンモグラフィスクリーニ

ングの診断に関する文献を用いて系統的レビューを行い、得られた感度、特異度のデータを要約し、乳がんにおける超音波検査の有効性について検討した。

2. 方法

PubMed (Internet portal of the National Library of Medicine)を用いて超音波またはマンモグラフィによる乳がんスクリーニングに関する文献検索を行った。検索式は下記のとおりである。

#1 breast cancer

#2 screening

#3“ultrasound”OR “ultrasonography”

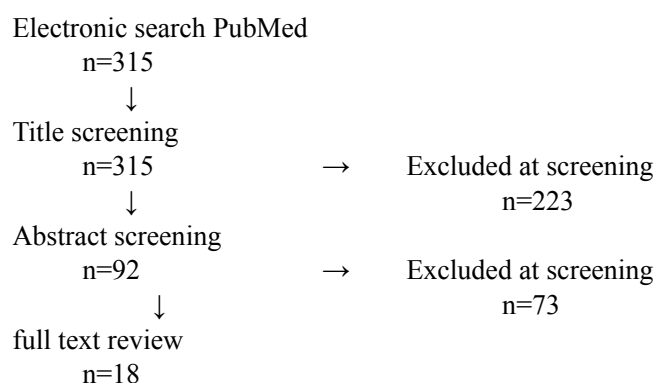
#4 “mammography”OR “mammogram”

#5 sensitivity

#6 specificity

検索式 ; #1AND#2AND#3AND#4AND#5AND#6

(breast cancer) AND (screening) AND (ultrasound OR ultrasonography OR mammography OR mammogram) AND (sensitivity AND specificity) AND "humans" [MeSH Terms])



3. 結果

超音波、マンモグラフィによる乳癌スクリーニングに関する論文は 315 編あったが、題名及び要旨にて、乳癌スクリーニングの感度、特異度、真陽性、偽陽性、真陰性、偽陰性のいずれについても記述のない 296 編について除外し、18 編について検討を行った。検討した論文を表にまとめ、加えて、統計ソフト R を用いて、超音波、マンモグラフィ、超音波＋マンモグラフィのそれぞれの感度、特異度に関する Forest Plot、ROC 曲線を作成した。

表 2 は検討した論文について、国や研究期間、研究デザイン等の概要を示したものである。また、表 6 には Forest Plot にて表示されている Study の番号と、論文の著者、発行年とを照合させたスタディケースの一覧をまとめた。抽出した 18 編について分析した結果、感度、特異度またはそれを導くための具体的なデータについて記述されており、かつ 6 ヶ月以上のフォローアップを実施している論文はマンモグラフィについて 13 編、超音波について 13 編が確認された。また、どちらか一方のみではなく、マンモグラフィと超音波を組み合わせたスクリーニングについて述べられた論文も 8 編存在した。これら 3 つのケースについて TP(真陽性)、FP(偽陽性)、TN(真陰性)、FN(偽陰性)や感度、特異度など、それぞれの数値データをまとめたものを表 3～5 に示した。

表 6 スタディケース一覧

Mammography			Ultrasonography			Mammography + Ultrasonography		
Study1	Ohuchi	2016	Study1	Berg WA	2015	Study1	Ohuchi	2016
Study2	Berg WA	2015	Study2	Lester	2012	Study2	Kevin.M	2010
Study3	Kevin.M	2010	Study3	Vinitha	2012	Study3	Christiane.K	2005
Study4	Chrisitiane.K	2005	Study4	Kevin.M	2010	Study4	Nehmat	2003
Study5	Nehmat	2003	Study5	Christiane K.	2005	Study5	Kim	2009
Study6	Kolb	2002	Study6	Nehmat	2003	Study6	Honjo	2007
Study7	Ming-Feng	2002	Study7	Kolb	2002	Study7	Pavel.C	2003
Study8	Uchida	2008	Study8	Ming-Feng	2002	Study8	Buchberger	2000
Study9	Honjo	2007	Study9	Uchida	2008			
Study10	Shen.S	2014	Study10	Honjo	2007			
Study11	Susan.P	2009	Study11	Shen.S	2014			
Study12	Isabelle	2002	Study12	Isabelle	2002			
Study13	Vittorio.C	2007	Study13	Vittorio.C	2007			

～Mammography～

表 7 Forest Plot (マンモグラフィ 《感度》)

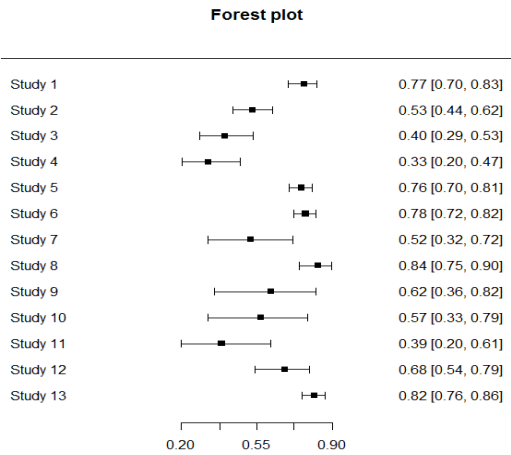
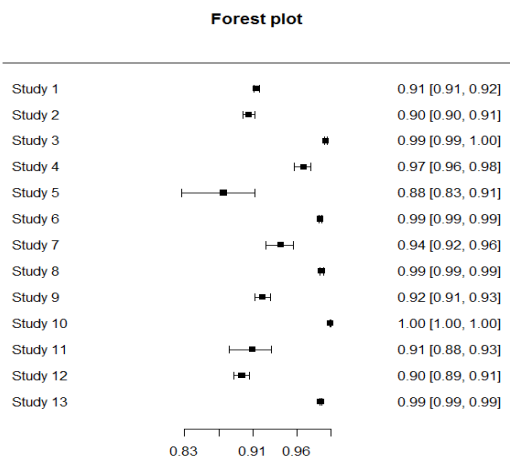


表 8 Forest Plot (マンモグラフィ 《特異度》)



～Ultrasonography～

表 9 Forest Plot (超音波 《感度》)

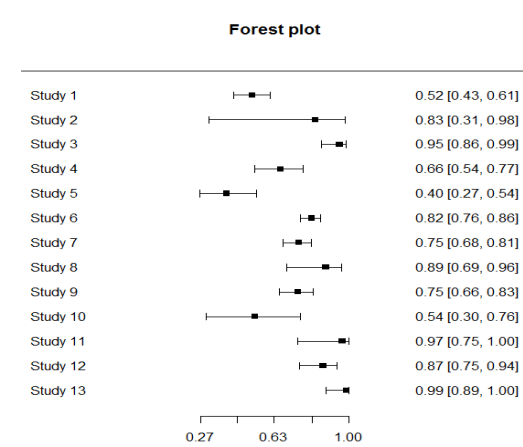
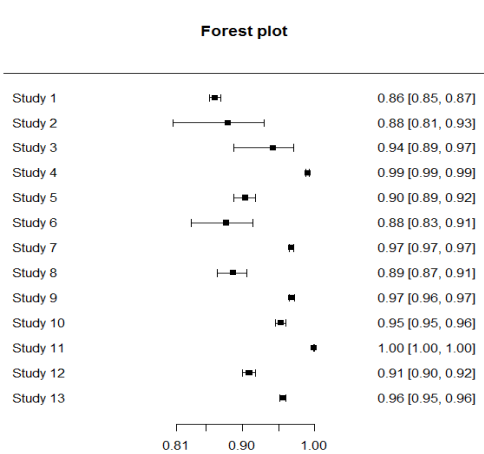


表 10 Forest Plot (超音波 《特異度》)



～ROC Curve～

表 11 ROC 曲線(マンモグラフィ)

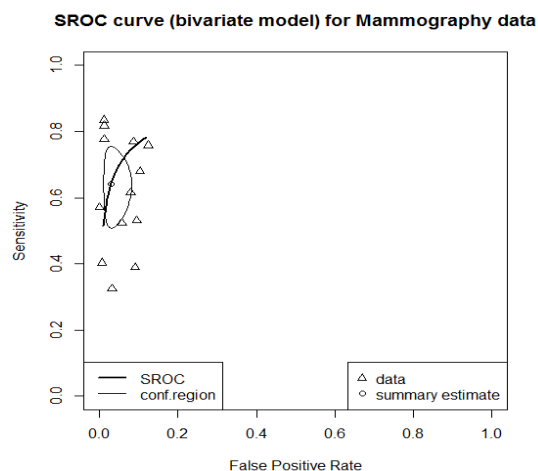


表 12 ROC 曲線(超音波)

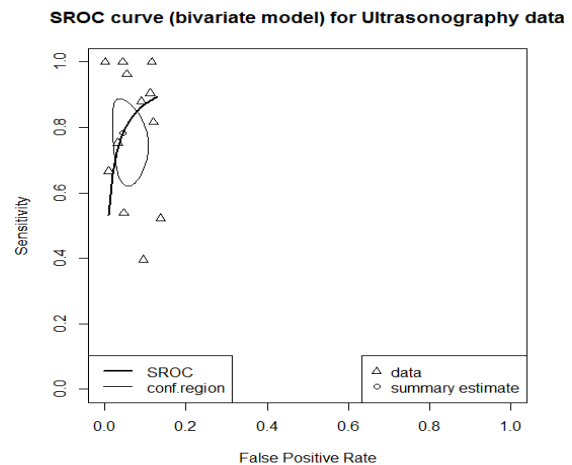


表 3、表 7、表 8、表 11 はマンモグラフィの結果について、表 4、表 9、表 10、表 12 は超音波の結果についてまとめたものである。統計ソフト R によって解析を行ったところ、マンモグラフィの感度の推定値(95%信頼区間)は 0.641 (0.535～0.734) という結果が得られた(表 11)。一方で、超音波の感度の推定値(95%信頼区間)は 0.782(0.657～0.871)となった(表 12)。これに対し、マンモグラフィの偽陽性率の推定値(95%信頼区間)は 0.029(0.013～0.067)、超音波の偽陽性率の推定値(95%信頼区間)は 0.040(0.022～0.091)であり、超音波の方がやや高かった。このことから、マンモグラフィのみでスクリーニングを行った場合と、超音波のみでスクリーニングを行った場合とでは、超音波検査の方が高い感度でがんを検出することができる一方で、偽陽性率もやや高まってしまう可能性があるといえる。

～Mammography+Ultrasonography～

表 13 Forest Plot(超音波+マンモグラフィ
《感度》)

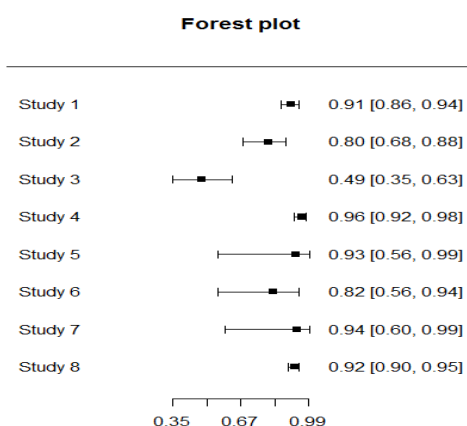


表 14 Forest Plot(超音波+マンモグラフィ
《特異度》)

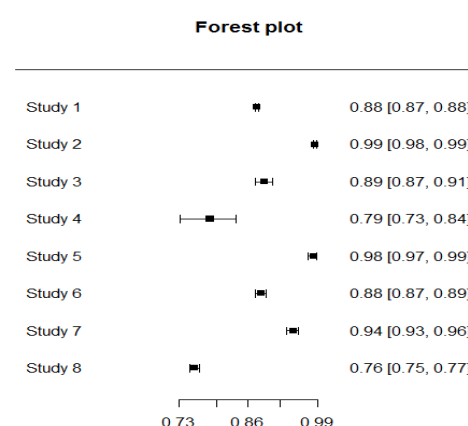


表 15 ROC 曲線（超音波＋マンモグラフィ）

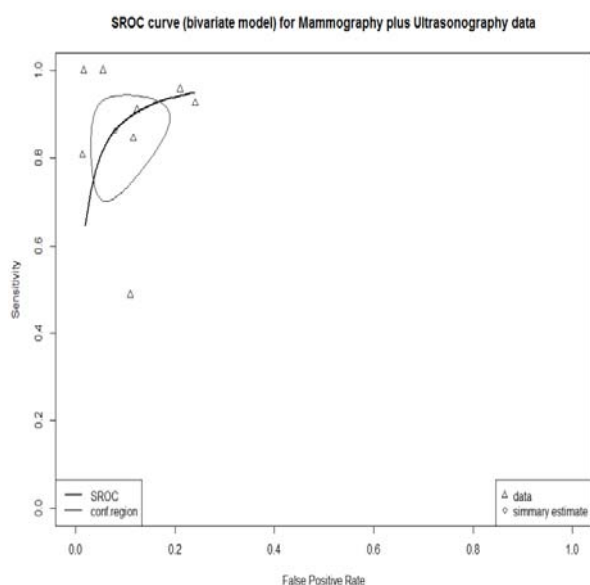


表 5、表 13、表 14、表 15 はマンモグラフィに補助的に超音波検査を実施した Clinical Trial の結果をまとめたものである。データから算出された感度の推定値(95%信頼区間)は 0.864(0.741～0.933)、偽陽性率の推定値(95%信頼区間)は 0.079(0.037～0.161)であった。偽陽性率が高くなった理由については考察に記す。

～Comparison～

表 16 比較 ROC 曲線（超音波 VS マンモグラフィ）

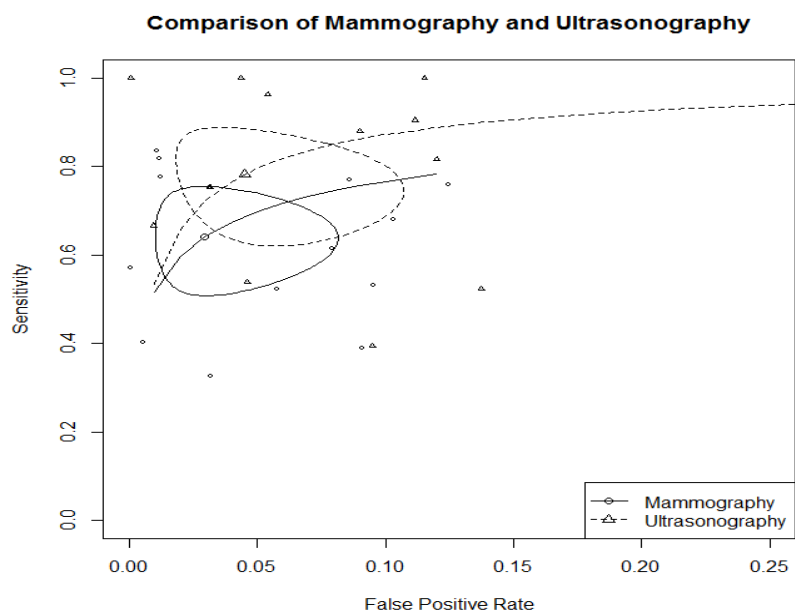


表 17 比較 ROC 曲線（超音波 VS マンモグラフィ VS 超音波+マンモグラフィ）

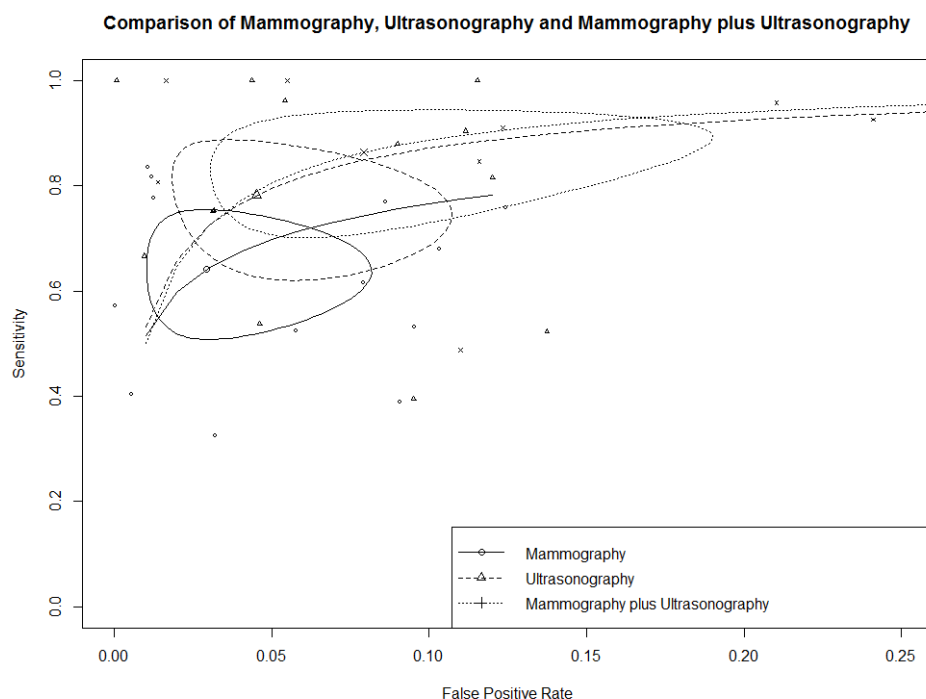


表 15 はマンモグラフィと超音波の ROC 曲線を比較したものである。また、表 16 はマンモグラフィ、超音波、マンモグラフィ+超音波の 3 つのパターンの ROC 曲線を重ねて比較したものである。まず、感度について着目する。感度の推定値が、マンモグラフィ単独では 0.641、超音波単独では 0.782 であったのに対しマンモグラフィ+超音波では 0.864 と、高い感度が算出された。特に、マンモグラフィのみの場合と比較すると、組み合わせて検査を行うことで 20%近くも高い感度で癌を検出できる可能性があるといえる。その一方で、偽陽性については、推定値はマンモグラフィ 0.029、超音波 0.045 に対し、マンモグラフィ+超音波では 0.079 と、高い値が得られた。このことから、マンモグラフィ、超音波を組み合わせることで、癌の識別性能はより高まるが、偽陽性の確率もやや増加してしまう傾向にある、ということが明らかになった。

また、AUC(Area Under the Curve)に着目して評価すると、マンモグラフィ 0.872、超音波 0.939、マンモグラフィ+超音波 0.948 であり、やはり、二つのツールを組み合わせでスクリーニングを行う方法が、最も有効的な検査法であるといえる。但し、超音波のみの場合と組み合わせの場合の AUC の値は僅差であり、仮に超音波単独でスクリーニングを行ったとしても、マンモグラフィと同等、またはそれ以上の正確性をもって癌を検出できるものと推測される。

4. 考 察

本研究では、2002 年以降に発表された、超音波、マンモグラフィによる乳がんスクリーニングに関する文献を用いて系統的レビューを行い、乳がんにおける超音波スクリーニングの有効性について検討した。

超音波によるスクリーニングについては、前述のとおり、現在の乳がんスクリーニングのゴールドスタンダードはマンモグラフィであるが、高密度乳房、若年の女性を対象としたスクリーニングにおいて

は、超音波検査の方が有用性が高いことが知られている。

ここで、今回のレビューの結果について考察する。18 編の文献から得られたデータをもとに超音波とマンモグラフィ各々の真陽性率（感度）、偽陽性率(1-特異度)をまとめ、表 11、表 12 のような ROC 曲線を作成した。感度の推定値(95%信頼区間)は、マンモグラフィ 0.641(0.535~0.734)、超音波 0.782(0.657~0.871)であり、超音波の方が高い値を示す結果となった。さらに、表 16 では、超音波検査とマンモグラフィのデータを比較した。このグラフから超音波の曲線はマンモグラフィの曲線よりもやや左上に偏っていることが読み取れる。また、曲線下の面積(AUC)はマンモグラフィ 0.872、超音波 0.939 と、超音波の方が大きいことから、超音波の方が乳がんスクリーニングとしての正確度が高いといえる。このような結果が得られた主な理由として、研究の対象集団に高密度乳房の女性が多かったことが考えられる。Full Text で文献レビューを行った 18 編の論文のうち、12 編は対象集団の 55%以上が BI-RADS 分類で 3 または 4 と判断された高密度乳房の女性であった。また、18 編の地域の内訳はアメリカ 4 編、ヨーロッパ 4 編、アジア 9 編、オセアニア 1 編であり、アジアでの Clinical Trial をまとめた文献が比較的多かった。Ming-Feng Hou らは、アジア人は胸が小さく、体脂肪が少ない傾向にあり、50 歳以下の女性の 80%が高密度乳房であると述べている。文献の中には母集団の人種についての記述がないものもあったが、研究機関がその国の大学病院やがん研究センターであったことを考慮すると、アジアの文献で扱われている研究対象の集団のほとんどはアジア人女性であることは明らかであり、必然的に高密度乳房の女性も多かったものとされる。

従って、今回扱った研究のサンプルを総合的に見ても、高密度乳房女性の割合が高かったことがわかり、その結果、乳腺密度が高い乳房において、高水準で癌の検出が可能な超音波の方が、マンモグラフィよりも高い感度を示したといえる。一方で、超音波検査の有効性に深く関係するとされているもう一つの因子が「年齢」である。Nehamat らは、超音波検査での感度は 25-35 歳代で 84.0%、36-40 歳代で 84.6% に対し、マンモグラフィでの感度は 25-35 歳代で 76.0%、36-40 歳代で 69.2%であり、スクリーニング対象の女性が若年である場合、乳腺の密度が高いことが多く、マンモグラフィでは癌検出能の正確性が低下するのに対し超音波検査の感度が高くなることを指摘している¹³⁾。しかし、今回の研究では 18 編を統合すると、サンプルの年齢の範囲は 21-91 歳、平均年齢は 47±5 歳であり、研究対象となった集団において若年女性が多数を占めていたとはいえない。従って、今回の研究結果においては、年齢が超音波検査の感度に影響を与えた可能性はきわめて低い。

ここまで、超音波とマンモグラフィ、それぞれ単体でのスクリーニングツールとしての有効性について述べてきた。「年齢」の因子については、エビデンスは示されなかったが、少なくとも、高密度乳房の女性において超音波検査が有効であるということが明らかになった。ここで特筆すべきは、乳腺密度の判定にはマンモグラフィが必要不可欠だということである。

従って、超音波検査を単独で施行することは効果的なスクリーニングの方法としてはやや劣るところがあり、マンモグラフィに補助的に超音波を用いる、すなわち二者を組み合わせることで、患者の乳腺密度のレベルを知った上で、より高い精度を保ちながらスクリーニングを行えるといえる。今回参照した 18 編の文献においても、14 編でマンモグラフィ補助的超音波検査の可能性が示唆されている。表 5、表 13、表 14、表 15 は、マンモグラフィに補助的に超音波検査を行った場合の感度、特異度等についてまとめたものである。表 17 は、マンモグラフィ、超音波検査をそれぞれ単独で行った場合と、二者を複合して行った場合の 3 つのパターンの ROC 曲線を比較したものである。これらの結果で示されるように、

マンモグラフィにさらに超音波によるスクリーニングを行うことによって、真陽性の識別能が高まる、即ち感度が高くなることが分かっている。超音波検査の最もメジャーな特性としては前述のとおり、高密度乳房女性における高いスクリーニング能力が挙げられるが、その他にも、マンモグラフィのみでは識別困難なリンパ節転移陰性の侵襲癌、直径 5mm 以下の小さな腫瘍の判定が可能である²⁵⁾、持ち運びしやすい、低コストである、放射線被曝の危険がない¹¹⁾、などの利点も主張されている。このことから、マンモグラフィと超音波を組み合わせた検査が、より多様な母集団を対象とした、より多様な形態の乳がんの検出の実現を可能にするといえる。

但し、この方法は高い感度を示す一方で、特異度は低い値となる傾向にあることも事実である。これは、マンモグラフィ画像と超音波画像を別々に判定し、カテゴライズすることにより、必然的にリコール率が上昇するためと考えられる⁵⁾。特異度が低いということは、偽陽性率（1-特異度）が高いことと一致する。本当は乳がん罹患していない患者が陽性と判定されることで、患者の心理的負担の増加、生検率の増加などが懸念される。特に、生検率の増加については、マンモグラフィ単独で検査を行った場合の3倍以上との報告がある²⁶⁾。日本乳がん学会によると、針生検では、針の侵入路に癌細胞が播種したり、さらに、播種した癌細胞が、リンパ節に転移する可能性が指摘されており、その侵襲性が問題となっている²⁷⁾。また、超音波検査はマンモグラフィと比較して、検査を行う技師や医師の力量に委ねられるところが大きく、十分な技術、経験と的確な判断能力が求められるため、このことも、超音波スクリーニング導入への障壁となっている。日本で2007年から5年にわたり「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験」(J-START: Japan Strategic Anti-Cancer Randomized Trial)を行った Ohuchi らは、このような、偽陽性や医療者の技術のばらつきといった精度管理の問題に対して、一貫した Combined Assessment を設定し、統合的な評価を行うことを提唱している。これを受けて、The JABTS(the Japan Association of Breast and thyroid Sonology)と JABCS(Japan Association of Breast Cancer Screening) は、乳がん超音波検診を行っている全ての施設において、精度管理の基盤となり、自己並びに外部機関が評価できることを目的としたガイドラインの作成に取り組んでいる^{28,29)}。

効果的な乳がんスクリーニングの方法の追究と発展は、社会での重要な役割を担い、今後の癌死亡率の減少につながる。乳がんの罹患率、死亡率はアジアで急速に増加しており、日本での乳がんの疫学や病態的特性はアジア全体のそれと一致している。そのため、日本が超音波スクリーニングのエビデンスを確立することは、国際社会、とくにアジアに大きな貢献をもたらさう。マンモグラフィの補助的スクリーニングツールとしての超音波の導入を、乳がん検診の現場でのスタンダードに位置づけ、一般化していくためには、より大規模な集団にアプローチし、かつ長期間のフォローアップを含む Clinical Trial を実施すること、さらに、その結果に基づいた総合的なガイドラインを作成し、常に最新の情報を踏まえてアップデートしていくことが求められる。

文 献

1. 厚生労働省「平成 29 年我が国の人口動態統計」<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>
2. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten to 14-year effect of screening on breast cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1982;69(4):349-355
3. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer. An update for U.S. preventive Service Task Force. Ann Intern Med 2009;151:727-37

4. Sawada T, Akashi S, et al. Digital volumetric measurement of mammographic density and the risk of overlooking cancer in Japanese women. *Breast Cancer*.2017; 60(6):9-14
5. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Jan 23;387(10016):341-8.
6. 国立がん研究センター がん情報サービス (<http://ganjoho.jp/public/index.html>)
7. 日本医師会 (<http://www.med.or.jp/>)
8. Berg WA, Bandos AI et al. Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Dec 28;108(4).
9. Leong LC, Gogna A et al. Supplementary breast ultrasound screening in Asian women with negative but dense mammograms-a pilot study. *Ann Acad Med Singapore*. 2012 Oct;41(10):432-9.
10. Subbhuraam VS et al. Evaluation of the efficiency of biofield diagnostic system in breast cancer detection using clinical study results and classifiers. *J Med Syst*.2012 Feb;36(1):15-24.
11. Kelly KM, Dean J, Comulada WS et al. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol*. 2010 Mar; 20(3):734-42.
12. Kuhl CK, Schrading S et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20; 23(33):8469-76.
13. Houssami N, Irwig L et al. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Apr; 180(4):935-40.
14. Kolb TM et al. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002 Oct; 225(1):165-75.
15. Kim MJ, Kim EK et al. Sonographic surveillance for the detection of contralateral metachronous breast cancer in an Asian population. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jan; 192(1):221-8.
16. Hou MF, Chuang HY et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan. *Ultrasound Med Biol*. 2002 Apr; 28(4):415-20.
17. Uchida K et al. Screening ultrasonography revealed 15% of mammographically occult breast cancers. *Breast Cancer*. 2008;15(2):165-8
18. Ikeda Y, Fujii Y, Yamazaki M. High-performance liquid chromatographic determination of alpha-acetyldigoxin in *Digitalis lanata* leaves; *Anal Biochem*. 1991 Aug 1; 196(2):451-5.
19. Shen S et al. A multi-centre randomised trial comparing ultrasound vs mammography for screening breast cancer in high-risk Chinese women; *Br J Cancer*. 2015 Mar 17; 112(6):998-1004.
20. Weinstein SP et al. Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study; *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6124-8
21. Leconte I, Feger C et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density; *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jun; 180(6):1675-9.
22. Corsetti V, Houssami N et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense

breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. Eur J Cancer. 2008 Mar;44(4):539-44

23. Crystal P, Strano SD et al. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. AJR Am J Roentgenol. 2003 Jul; 181(1):177-82.
24. Buchberger W et al. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. Semin Ultrasound CT MR. 2000 Aug; 21(4):325-36.
25. Berg WA . Supplemental Breast Cancer Screening in Women With Dense Breasts Should Be Offered With Simultaneous Collection of Outcomes Data. 2016 Feb 16; 164(4):299-300.
26. Nothacker M, Duda V, Hahn M et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. BMC Cancer 2009 Sep 20;9:335
27. 日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン <http://jbcs.gr.jp/guidline/guideline/g6/g61870/>
28. 日本乳癌検診学会
超音波による乳がん検診の手引き http://www.jabcs.jp/pdf/public_comment.pdf
29. JABTS/日本乳腺甲状腺超音波医学会 <http://www.jabts.net/>

表 2：論文概要一覽

Author	Setting	Data	Participants	Design	Race	その他
Noriaki Ohuchi et al. 2016	Japan, 7/2007-3/2011	Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START)	*asymptomatic women aged 40–49 years at 42 study sites in 23 prefectures *mean-age =44 *no history of any cancer in the previous 5 years and were expected to live for more than 5 years	Randomized controlled trial (Participants were randomly assigned in 1:1 ratio to undergo mammography and ultrasonography (intervention group) or mammography alone (control group) twice in 2 years)	asian	
Berg WA et al. 2015	US, 4/2004-2/2006	ACRIN's Biostatistics and Data Management Center	*Participants were at least age 25 years (median=55 years, range=25–91 years) *Participants were asymptomatic women with heterogeneously or extremely dense breast issue in at least one quadrant and at least one other risk factor for breast cancer. *year ¹ 2659, year ² 2493, year ³ 2321, total 7473 from 20 sites (the United States, Buenos Aires, Argentina, Toronto, Ontario, Canada)	Randomized controlled trial Each participant underwent three rounds of mammographic and physician-performed ultrasonographic screening examinations at 0 months , 12 months , and 24 months in a randomized order assigned prior to initial study imaging. Reference standard was available for 2662 unique participants: 2659 women screened initially, 2493 women at screen 2, and 2321 women at screen 3.	2467 of 2659 (92.8%) women at first screen were Caucasian, 265 (10%) were Hispanic, 91 (3.4%) were African American, and 90 (3.4%) were Asian	Ultrasound was physician performed using handheld high-resolution linear array broad bandwidth transducers with maximum frequency of at least 12 MHz using standard technique and documentation.
Lester CH Leong, et al. 2012	Singapore 9/2002-11/2004	Annals, Academy of Medicine, Singapore	*Asymptomatic Asian women with negative and dense mammograms *141 women with mean age of 45.1 years *2-years follow up *Age 30-64	Prospective cohort study	asian	*Ultrasound assessment was categorised as U1 to U4. U1 and U2 cases were recommended routine interval screening mammography. U3 cases were recommended follow-up ultrasound in 6 months and routine interval screening mammography and U4 cases were recommended biopsy. *Mammograms were carried out on a General Electric Senographe DMR unit and breast ultrasound examinations were performed on a Toshiba PowerVision scanner with a 7 to 10 MHz probe. *Conclusion: This pilot study reveals the usefulness of supplementary ultrasound screening in detecting early stage mammographically and clinically occult breast cancers in Asian women with dense breasts. A larger long-term study is, however, needed to assess its feasibility and impact on breast cancer prognosis.
Vinitha Sree Subbhuraam et al. 2012	Singapore	Tan Tock Seng hospital, Singapore	*182 women (21-80 years old) *The women who had the following conditions were excluded from the study - pregnancy, single breast, self-history of breast cancer, presence of electrically powered implants/breast tattoos/breast augmentations, and allergy to electrode adhesives. * women who had a suspicious breast lesion located by palpation and/or imaging technology, were eligible for the test+just for evaluation purposes, a few asymptomatic women were also examined.	NOT REPORTED	asian	
Kevin M. Kelly et al. 2010	US, 1/2003-7/2007	the Institutional Review Boards at each hospital, or The Western Institutional Review Board	*Pasadena, Redding, Santa Barbara, Orange and Solano Beach, CA; Albuquerque, NM; Atlanta, GA; and Ogden, UT *Median age of the study population was 53 years (range =24 to 89). *1 year follow up *Study participation was offered to consecutive asymptomatic women who had BI-RADS density 3 or 4, heterogeneously or extremely radiographically dense breasts, family or personal history of breast cancer, and/or implants, and who were at least 35 years old unless they had a family or personal history of breast cancer.	NOT REPORTED	Ethnic groups in the study (n=4419) were whites (87%; n=3843), Hispanics (6%; n=248), Asians (3%; n=128) and blacks (1%; n=61).	Cancer detection was added for patients in all age groups, but age subsets were too small for statistical analysis.
Christiane K. Kuhl et al. 2005	Germany, 2/1996-2/2002	the University of Bonn Medical School, an academic tertiary care center in Germany	*529 asymptomatic women (Personal History of breast cancer 139, No Personal History of breast cancer 390) *A total of 1,452 annual surveillance rounds were completed with a mean follow-up of 5.3 years. *age 27-59(mean 41.7, median 40)	NOT REPORTED	NOT REPORTED	Breast ultrasound was performed with 7.5- to 13-MHz probes (Siemens Elegra, GE Logic 500, and ATL HDI 5000; Siemens, Erlangen, Germany);

Nehmat Houssami et al. 2003	Australia, 1994-1996	The Sydney-Square Breast Clinic, NSW Breast Cancer Institute	*480 women (240 women shown to have breast cancer (thus avoiding selection bias) and 240 age-matched women shown not to have cancer.) *age 25-55 (mean 44.9)	Randomized controlled trial Blind	NOT REPORTED	CONCLUSION: These data show that sonography is the more accurate imaging test in women 45 years old or younger who present with breast symptoms and may be an appropriate initial imaging examination.
Kolb et al. 2002	USA, 1/1995-9/2000	Department of Radiology, Columbia-Presbyterian Medical Center	*11,130 asymptomatic women underwent 27,825 screening sessions (mammography and subsequent PE). Women with dense breasts subsequently underwent screening US. (<N=13547) *median age 59.6	Randomized controlled trial	NOT REPORTED	CONCLUSION: Mammographic sensitivity for breast cancer declines significantly with increasing breast density and is independently higher in older women with dense breasts. Addition of screening US significantly increases detection of small cancers and depicts significantly more cancers and at smaller size and lower stage than does PE, which detects independently extremely few cancers. Hormonal status has no significant effect on effectiveness of screening independent of breast density.
Min Jung Kim et al. 2009	South Korea, 1/2003-12/2003	Yonsei University College of Medicine	*1,256 women with a history of surgery for breast cancer. *age 22-82, mean 50, younger than 40 = 199 *screening: 1706 (group A=MA+US 1039, group B=no MA+US 667)	prospective cohort study	Asian(Korean)	
Ming-Feng Hou et al. 2002	Taiwan, 5/1994-8/2001	Kaohsiung Medical University	*935 women over 35 years old, who were relatives of breast cancer patients *Age 35-75, Mean 48.6+8.5	prospective cohort study	Asian(Taiwanese)	
Ken Uchida et al. 2008	Japan, April 1993 to March 2005	The Jikei University School of Medicine	*9082 women *Age 44-73 (mean 56.5)	prospective cohort study	Asian(Japanese)	
Satoshi Honjo et al. 2007	Japan, 10/1999-3/2000	Tochigi Public Health Service Association	*3455 female residents in Tochigi prefecture *2-year-follow-up *age > 30 *Ultrasound, Mammography, Physical Examination	prospective cohort study	Asian(Japanese)	
Shen S et al. 2014	China, 11/2008-11/2010	Department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital,	*13 339 high-risk women (PUMCH risk score; over 30) *age 30-65	Randomized controlled trial Blind	Asian(Chinese)	
Susan P. Weinstein et al. 2009	USA, 5/2002-7/2007	the University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, PA	*609 high-risk women (positive test for a mutation in BRCA1 or BRCA2, ≥ 25% lifetime risk based on the Claus or Gail models, previous diagnosis of lobular carcinoma in situ or atypical hyperplasia (atypical ductal hyperplasia or atypical lobular hyperplasia), history of chest wall radiation before puberty, and a recent diagnosis of breast cancer in the contralateral breast.) *age 27-81 /median age 49 *2-year clinical follow-up	Prospective cohort study	NOT REPORTED	*18/609 women = cancer *screening = MRI, WBUS, DM FSM *WBUS: whole-breast ultrasound *DM: digital mammography *FSM: Film Screen Mammography *GOAL=to prospectively compare cancer detection of digital mammography (DM), whole-breast ultrasound (WBUS), and contrast-enhanced MRI in a high-risk screening population previously screened negative by film screen mammogram (FSM).
Isabelle Leconte et al. 2002	Belgium, 4/2000-3/2001	Université Catholique de Louvain	*4236 women *age 41-87, mean age 60.7, median age 60 *All patients completed mammography and whole-breast sonography.	Prospective cohort study	NOT REPORTED	
Vittorio C et al. 2007	Italy, 1/2000-2/2007	Ambulatori Oncologici Raphael	*26047 women *age < 50	Prospective cohort study	NOT REPORTED	
Pavel C et al. 2003	Israel, 1/2000-1/2002	Department of Radiology Soroka University Medical Center	*1517 women(asymptomatic, dense breasts) *age 31-84, mean 52 *318/1517=High Risk because of family history	Prospective cohort study	NOT REPORTED	
Buchberger et al. 2000	Austria, 1/1996-1/2000	Departments of Diagnostic Radiology and Surgery University Hospital, Innsbruck	*8970 women (breast density grades 2-4) *age 35-78 / mean 49 *asymptomatic group = 8103 *symptomatic group = 867	Prospective cohort study	NOT REPORTED	

表 3:マンモグラフィデータ一覧

Mammography												
Study	Clinical use	Number of participants	Diseased	Nondiseased	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity	1-Specificity	Status Unknown
Noriaki Ohuchi et al. 2016	SC	35965	152	34978	117	3015	35	31963	0.77	0.914	0.086	835
Berg WA et al. 2015	SC	7473	111	7352	59	700	52	6652	0.532	0.904	0.096	
Kevin M. Kelly et al. 2010	SC	6425	57	6368	23	36	34	6332	0.403	0.994	0.006	0
Christiane K. Kuhl et al. 2005	SC	1452 surveillance in 529 patients	43	1409	14	45	29	1364	0.326	0.968	0.032	0
Nehmat Houssami et al. 2003	SC		480	240	182	29	58	204	0.758	0.876	0.124	7
Kolb et al. 2002	SC	27825	246	27579	191	342	55	27237	0.776	0.988	0.012	0
Ming-Feng Hou et al. 2002	SC	935	21	797	11	46	10	751	0.524	0.822	0.178	117
Ken Uchida et al. 2008	SC	9082	97	8985	81	97	16	8888	0.835	0.989	0.011	
Satoshi Honjo, 2007	SC	3455	13	3440	8	272	5	3168	0.615	0.921	0.079	2
Shen S, 2014	SC	6930	14	6916	8	3	6	6913	0.571	0.999	0.001	
Susan P. Weinstein, 2009	SC	609	18	551	7	50	11	501	0.390	0.910	0.090	0
Isabelle Leconte, 2002	SC	4236	50	4186	34	432	16	3754	0.690	0.897	0.103	
Vittorio.C et al. 2007	SC	26047	203	25844	166	309	37	25535	0.818	0.988	0.012	0

表 4：超音波データ一覧

Ultrasonography												
Study	Clinical use	Number of participants	Diseased	Nondiseased	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity	1-Specificity	Status Unknown
Berg WA et al. 2015	SC	7473	111	7362	58	1012	53	6350	0.523	0.863	0.137	
Lester CH Leong, et al. 2012	SC	141	2	104	2	12	0	92	1.000	0.885	0.115	
Vinitha Sree Subbhuraam et al. 2012	SC	182	53	129	51	7	2	122	0.962	0.946	0.054	0
Kevin M. Kelly et al. 2010	SC	6425	57	6368	38	61	19	6307	0.666	0.990	0.010	0
Christiane K. Kuhl et al. 2005	SC	1452 surveillance in 529 patients	43	1409	17	134	26	1275	0.395	0.905	0.095	0
Nehmat Houssami et al. 2003	SC		480	240	196	28	44	205	0.817	0.880	0.120	7
Kolb et al. 2002	SC	13547	146	13401	110	426	36	12975	0.753	0.968	0.032	0
Ming-Feng Hou et al. 2002	SC	935	21	914	19	102	2	812	0.904	0.863	0.137	
Ken Uchida et al. 2008	SC	9082	97	8985	73	282	24	8703	0.753	0.969	0.031	
Satoshi Honjo, 2007	SC	3455	13	3440	7	159	6	3281	0.538	0.954	0.046	2
Shen S, 2014	SC	6930	14	6916	14	6	0	6910	1.000	0.999	0.001	
Isabelle Leconte, 2002	SC	4236	50	4186	44	377	6	3809	0.880	0.910	0.090	
Vittorio.C et al. 2007	SC	9157	37	9107	37	399	0	8708	1.000	0.956	0.044	13

表 5：マンモグラフィ+超音波 データ一覧

Mammography + Ultrasonography												
Study	Clinical use	Number of participants	Diseased	Nondiseased	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity	1-Specificity	Status Unknown
Noriaki Ohuchi et al. 2016	SC	36752	202	35847	184	4427	18	31420	0.911	0.877	0.123	703
Kevin M. Kelly et al. 2010	SC	6425	57	6368	46	88	11	6223	0.807	0.977	0.023	0
Christiane K. Kuhl et al. 2005	SC	1452 surveillance in 529 participants	43	1409	21	155	22	1254	0.488	0.890	0.110	0
Nehmat Houssami et al. 2003	SC	480	240	233	230	49	10	184	0.960	0.790	0.210	7
Min Jung Kim et al. 2009	FU	1039	6	1033	6	17	0	1016	1.000	0.984	0.016	0
Satoshi Honjo, 2007	SC	3455	13	3440	11	399	2	3041	0.846	0.884	0.116	2
Pavel. C at el, 2003	SC	1517	7	1510	7	83	0	1427	1.000	0.945	0.055	0
Buchberger at el. 2000	SC	8970	405	8565	375	2064	30	6501	0.925	0.759	0.241	0

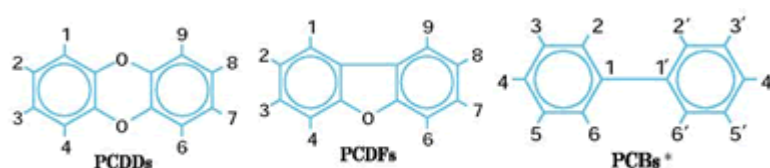
ポリ塩化ビフェニル（PCB）と男性不妊の関連

4015583 土谷 智恵理

1. はじめに

ポリ塩化ビフェニル（polychlorinated biphenyl, PCB）は熱に対して安定で、電気絶縁性が高く、耐薬品性に優れている。そのため加熱や冷却用熱媒体、変圧器やコンデンサーといった電気機器の絶縁油、可塑剤、塗料、ノンカーボン紙の溶剤など、非常に幅広い分野に最近まで用いられていた。しかし一方で、生体に対する毒性が高く、脂肪組織に蓄積しやすいことが後に判明し、今の日本では製造が原則禁止されている。ただし、製造は中止されても今なお PCB が使われた建物やコンデンサーは存在しており、その処分が追い付いていない状況である。保管されて処分を待っている間に PCB が漏れ出していたり、適切な処理を行われないまま処分されていたりするものがあるので PCB の問題は未だ解決されていない [1]。

PCB の危険性については 1968 年のカネミ油症事件をきっかけに問題視され始めた。PCB などが混入した食用油を摂取した人々に、顔面などへの色素沈着や塩素痤疮などの肌の以上、頭痛、手足のしびれ、肝機能障害などが引き起こされたのだ。PCB 毒性は胎盤を通して胎児にまで届き、皮膚に色素が沈着した黒い赤ちゃんが生まれた。母乳を通して新生児の皮膚が黒くなったケースもあり、妊娠・または乳児を抱えている女性に対する影響が目立ってみられた[2]。それから PCB の研究は進み、最近では PCB には発癌性があり、また皮膚障害、内臓障害、ホルモン異常を引き起こすことが分かった。妊娠した女性が PCB を摂取すると胎児に悪影響が及ぶことはカネミ油症事件でも証明されていたが、加えて PCB には未分化な生殖細胞への影響が大きいことも分かっており、不妊の原因になりうると考えられている[3]。従来の研究は女性の生殖機能が中心で、男性の生殖機能におけるエビデンスはまだ確立されていない。国立社会保障・人口問題研究所の調査によれば、わが国の夫婦 6 組に 1 組が不妊に悩んだ経験があると報告されており、環境物質の有する不妊リスクについて整理を行うことは公衆衛生上、意義が大きい。本研究では、PCB が男性の生殖機能に与える影響について系統的レビューを行う。



2. 方法

以下の(1)~(3)の手順に従って PubMed で検索を行った。

(1) 検索式

実際に使用した検索式(search details)は以下のとおりである

PCB[All Fields] AND ("reproduction"[MeSH Terms] OR "reproduction"[All Fields] OR "reproductive"[All Fields]) AND ("men"[MeSH Terms] OR "men"[All Fields] OR ("male"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "male human"[All Fields])

PCB[All Fields] AND ("reproduction"[MeSH Terms] OR "reproduction"[All Fields] OR "reproductive"[All Fields]) AND ("male"[MeSH Terms] OR "male"[All Fields])

PCB[All Fields] AND ("reproduction"[MeSH Terms] OR "reproduction"[All Fields] OR "reproductive"[All Fields]) AND ("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])

("fertility"[MeSH Terms] OR "fertility"[All Fields]) AND PCB[All Fields] AND ("male"[MeSH Terms] OR "male"[All Fields])

(2) タイトル・アブストラクトのスクリーニング

検索式によって導出された文献のタイトルとアブストラクトを読み、2000 年以前のもの、ヒトを対象としていないもの、女性への影響について述べているものを除外した。

(3) フルテキストのスクリーニング・データ抽出

タイトル・アブストラクトのスクリーニングによって抽出された文献についてフルテキストを読み、研究デザイン (study-design)、研究対象 (participants)、PCB の種類 (exposure)、国 (country)、および PCB と男性不妊の関連の有無について検討した。

3. 結 果

PubMed 内の検索により、770 件の文献を抽出することができた。770 件についてそれぞれタイトル・アブストラクトのスクリーニングを行い、24 件をさらに抽出した。24 件についてそれぞれの論文のフルテキストをレビューし、最終的に 21 件の文献を抽出した。この過程で総説を 2 件、PCB の濃度測定方法だけを述べたものを 1 件除外した。

21 件のうち PCB は男性の妊孕性を低下させるとした研究 (負の関連) が 11 件、関連を見出せなかったもの、または有意ではないと結論付けているものは 10 件だった (表 1)。

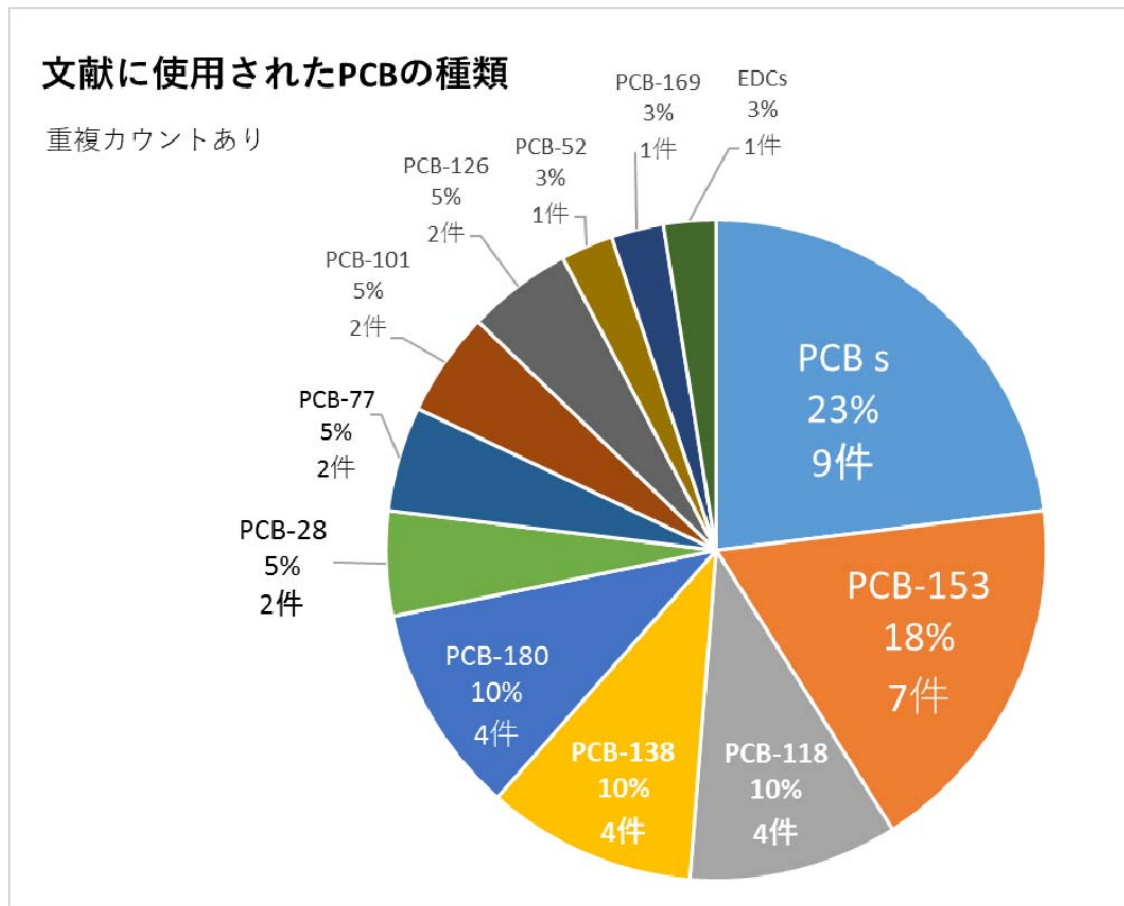
author	exposure	participants	outcome	表1 抽出した文献		findings	country	結論
				study-design	study			
Burdorf et al. (2013) [12]	PCB-153	men in 4 countries	concentration, morphology, motility	cross sectional study		reduced sperm motility	Denmark	関連あり (-)
Dallinga et al. (2002) [1]	PCB-118/138/ 153/180	65 men	volume, motility, concentration, morphology, PMS	cohort		reduced sperm count, morphology and PMS	The Netherlands	関連あり (-)
Rozati et al. (2000) [2]	PCBs	21 infertile men, 32 controls	volume, sperm count, motility, morphology, HOS test, sperm nuclear chromatin stability, sperm DNA normality	cohort		Fish-eating urban dwellers had the highest PCB concentrations and lowest total motile sperm.	India	関連あり (-)
Rozati et al. (2000) [3]			volume, sperm motility, vitality, sperm osmolarity, capacity, single-stranded DNA, morphology, head defects, sperm nuclear chromatin decondensation			volume, motility, vitality, sperm osmolarity, capacity (-) percentage of single-stranded DNA (+)		関連あり (-)

author	exposures	participants	exposures	study-design	findings	country	ref
Gök et al. 2006, 27.	PCB28 20-100 µg/kg bw/day 18-36 µg/kg bw/day	22 infertile men 22 controls	concentrations of PCB	cohort	PCB-28 is higher in the infertile group than the controls.	Turkey	27
Gök et al. 2007, 28.	PCBs	22 infertile men 22 controls	concentrations of PCB	cohort	no effect adipose tissue	Turkey	28
Ujano et al. 2002, 29.	CB-28	707 men	1:DFI, 1:PC	cross sectional study	CB-28 associated with (a) In European	Italy	29
Ferguson et al. 2002, 30.	PCBs	828 men	CB-BG, testosterone, FSH, LH, inhibin B	cohort	PCB28 have a negative effect on CB-BG and total testosterone	USA	30
Louis et al. 2002, 31.	PCBs	204 couples	time to pregnancy	cohort	male fecundability was reduced from 1.7% to 0.9% for PCB.	USA	31
Wise et al. 2002, 32.	PCB28 100-100 µg/kg bw/day 18-36 µg/kg bw/day	192 men	sperm concentration, morphology, testosterone, androgen	cohort	The sum of PCB congeners was negatively associated with testosterone and androgen.	Czech Republic	32
Jiang et al. 2003, 33.	Aroclor 1248 commercial PCB mixture	12 men	sperm motility, mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species	experimental study	reduced sperm motility. Increased ROS and general mitochondrial dysfunction.	China	33

author	exposure	participants	outcome	study-design	findings	country	結論
Kobayashi et al. (2017) [10]	PCBs	221 infertile men	concentration, motility, LH, FSH in printed methylation	cohort	give negative effect to sperm motility and maturation	Japan	関連あり (-)
Pflieger-Buss et al. (2005) [17]	PCB-118/126/153	18 men	acrosome reaction, vitality, motility	experimental study	no effect	Germany	関連なし
Pflieger-Buss et al. (2005) [18]	non-ortho PCB-77				no effect		関連なし
Krysiak-Balryn et al. (2012) [19]	PCBs	130 mothers and newborn children	cryptorchidism	cohort	PCB may have a protective effect	Denmark	関連なし
Tido et al. (2006) [24]	PCB-153	547 men in 4 countries	Fraction of Y chromosomes	cohort	PCB-153 and proportions of Y sperm have a positive association	Sweden	不明
Leijss et al. (2008) [22]	PCB-77/126/169	15 boys	secondary sexual characteristics	cohort	the boys revealed a negative trend with age at first ejaculation	The Netherlands	関連なし
Grandjean et al. (2012) [21]	PCBs	438 boys	secondary sexual characteristics	birth cohort	PCB was associated with slightly delayed puberty in the boys	Denmark	不明
Abdebouahab et al. (2011) [13]	PCB-138/153/180	52 men	fertility	cohort	no effect	Canada	関連なし
Mol et al. (2002) [20]	PCBs	196 boys	cryptorchidism, sperm aturia	cohort	no effect	Denmark	関連なし
Hond et al. (2015) [11]	EDCs	163 men	Inhibin B, LH, testosterone	case-control	no effect	Belgium	関連なし

(1) 対象となった PCB 種類

結果を以下の図 1 に示す。「PSBs」と一括して表記されていたものが 23%で最も多く、続いて PCB-153 (18%)、PCB-118 (10%)、PCB-138 (10%)、PCB-180 (10%) の順に多かった。



(2) 国による違い

結果を以下の表 2 に示す。21 件のうち PCB は男性の妊孕性を低下させると結論付けた文献はヨーロッパで 4 件、アジアで 5 件、USA で 2 件あった。関連がないと結論付けた文献はヨーロッパで 8 件、アジアで 1 件、USA で 1 件であった。

表2 国別 PCB と男性不妊に関する報告件数

	Europe	Asia	USA	計
妊孕性が低下する	4	5	2	11
関連なし	8	1	1	10

(3) 研究対象ごとの PCB と男性不妊の関連

様々な方法で研究されている 21 件の文献を研究対象別に示す。

①健康な男性と不妊男性を比較した症例対照研究

- ・関連があったもの (6 件)

Dallinga ら [4]はネーデルランドに住む 31 人の健康な男性と 34 人の不妊男性の血漿と精漿から PCB と PCB 代謝物の濃度を測定し、加えて精漿からはさらに精子密度、運動能、正常形態割合と PMSC (progressively motile sperm concentration) を測定した。その結果、PCB と精子数 ($p=0.0005$)、PMSC ($p=0.0001$)、正常形態割合 ($p=0.02$) に負の関連があったものの、二つのグループの PCB 濃度の平均は健康なグループの方が高いという結果になった。不妊グループには PCB 以外の要因がある可能性がその理由に挙げられている。Rozati ら [5,6]はインドに住む 32 人の健康な男性と 21 人の不妊男性の精漿から PCB 濃度と精子密度、運動能、HO テスト、精子細胞核のクロマチン安定性、一本鎖 DNA 量、正常形態割合を測定した。その結果、精子密度 ($p<0.001$)、運動能 ($p<0.05$) は負の関連を示し、一本鎖 DNA 量 ($p<0.05$) は正の関連を示すことが分かった。また、PCB 濃度と住む場所、魚食についての関連を見ると、都会に住んでいてかつ魚も食べる人が最も PCB 濃度が高いことが分かった ($p<0.05$)。Cok ら [7]はトルコ在住の 21 人の健康な男性と 25 人の不妊男性の脂肪組織から PCB 濃度を測定した。結果として PCB の中でも PCB-52 ($p=0.032$) と PCB-180($p=0.017$)が不妊男性グループで有意に高いことが分かった。Vitku ら [9]はチェコ共和国に住む 191 人の男性を (1) 正常、(2) 少し不妊、(3) 不妊、(4) 深刻な不妊の 4 グループに分けた。また、血漿から PCB 濃度とテストステロン・アンドロゲンを、精漿から精子数・運動能・正常形態割合を測定した。結果として精液の質に影響は見られないものの、PCB とアンドロゲンには負の関連があることが分かった ($p=0.007$)。Kobayashi ら [10]は日本在住の 221 人の男性を (1) 正常、(2) 不妊、(3) 深刻な不妊の 3 グループに分けて、血漿から PCB 濃度と LH・FSH を測定した。また精漿から精子密度・運動能・メチル化異常割合・正常形態割合を測定した。その結果、PCB 濃度と精子の運動能、正常形態割合には負の関連がある ($P<0.001$) と分かった。

・ 関連がなかったもの (2 件)

Cok ら [8]はトルコ在住の 23 人の健康な男性と 22 人の不妊男性の脂肪組織から PCB 濃度を測定した。結果として、不妊男性に比べて健康な男性の方が有意に PCB 濃度が高い傾向にあり、PCB と不妊に明らかな関連は示されなかった。Hond ら [11]はベルギー在住の 163 人の男性を健康なグループと不妊グループに分けて、血漿から PCB 濃度とインヒビン B・LH・テストステロンを測定した。結果として、どの数値も PCB と有意な関連は得られなかった。

②不妊男性を対象とした研究

・ 関連があったもの (1 件)

Ferguson ら [12]は Massachusetts General Hospital に通院しているアメリカ在住の 358 人の不妊男性から血漿と精漿を採取し、PCB 濃度・SHBG・テストステロン・FSH・LH・インヒビン B を測定した。その結果、SHBG ($p<0.01$) とテストステロン ($p=0.08$) が PCB のなかでも特に PCB-118 と負の関連にあることが分かった。

・ 関連がなかったもの (1 件)

Abdelouahab ら [13]はカナダ在住の 52 人の不妊男性から血漿と精漿を採取し、PCB 濃度、甲状腺ホルモン、精液量、精子数、機動性を測定した。PCB と男性不妊の有意な結果は得られなかった。

③健康なカップルを対象とした研究

・ 関連があったもの(1 件)

Louis ら [23]はアメリカ在住の 501 組のカップルの TTP について調べた。妊娠にかかった期間でグループを分けて、血中の PCB 濃度と比較した。結果として、男性の血中 PCB 濃度が per 1 SD 上がると妊娠率が 17-29%低下することが分かった (FOR=0.82; 95%CI 0.71 - 0.95)。

④複数の国の人を研究したもの

・ 関連があったもの (2 件)

Spano ら [14]はグリーンランド、スウェーデン、ポーランド、ウクライナの子国男性計 707 人について調査した。血漿から PCB-113 濃度、精漿から DNA 断片化指数 (%DFI) と未熟精子指数 (%HDS) を測定した。結果として %DFI と PCB-113 には負の関連があることが分かった。ただし、ヨーロッパ圏の男性では負の関連 ($p<0.05$) が見られたのに対し、最も暴露が高いグリーンランドでは有意な結果が得られなかったことから、遺伝子の違いによって PCB の身体への影響度は変わるのではないかと考察されていた。

Burdorf ら [15]はグリーンランド、スウェーデン、ポーランド、ウクライナの子国男性について調査した。血漿から PCB 濃度を、精漿から精子密度・運動能・正常形態割合を測定した。結果として PCB 濃度と精子の運動能に負の関連が見られた。

⑤精液に PCB を混ぜて経過を観察したもの

・ 関連があったもの (1 件)

Jiang ら [16]は中国在住の 12 人の健康な男性の精液サンプルに Aroclor1254 (a commercial PCB mixture) を $0.1 \cdot 5 \cdot 25 \text{mg/L}$ の濃度で混ぜて、精子の運動能、高ミトコンドリアマトリックス電位 ($\Delta \Psi \text{m}$) の割合、reactive oxygen species (ROS) レベルを測定した。結果として、 $5 \cdot 25 \text{mg/L}$ の時に精子の運動能が低下していることが分かった ($p<0.05$)。

・ 関連がなかったもの (2 件)

Bruss ら [17,18]は 18 人の健康な男性の精液サンプルに 4 種類の PCB を混ぜてその経過を記録した。PCB-77/118/126/153 を単体もしくは二種類混ぜて精液の入った試験管に濃度を変えて加え、acrosome reaction (AR)・運動能・持久力を測定した。結果として有意な差を得ることはできなかった。

⑥母親の PCB 濃度と生まれた子供の先天性生殖器異常についての研究

・ 関連がなかったもの (1 件)

Krysiak-Baltyn ら [19]はデンマークまたはフィンランドに住む 130 組の母子を対象に調査を行った。母乳から PCB を含む 121 種類の化学物質濃度を測定し、子供の先天性生殖器異常 (停留睾丸) との関連を調べた。結果として、デンマークでは先天性異常を持たなかった子供の母親の方が先天性異常を持った子の母親より PCB 濃度が高く、PCB に停留睾丸の予防作用がある可能性が示された。フィンランドのグループではそのような結果が得られなかった。

⑦PCB と子供の二次性徴についての研究

・ 関連がなかったもの (3 件)

Mol ら [20]はデンマーク在住の 196 人の男の子たちについて調べた。PCB 濃度はへその緒から採取

し、男の子たちの潜伏辜丸・辜丸サイズ・ホルモン・タナー分類・精液尿との関連をまとめた。精液尿とタナー分類・辜丸に有意な関連はあったものの、PCB 濃度と関連していると思われるようなものは一つもなかった。Grandjean ら [21]はデンマークのフェロー諸島在住の 438 人の男の子（14 歳）たちについて調べた。へその緒と男の子たちの血液から PCB 濃度を測定し、男の子たちの LH、SHBG、テストステロン、辜丸サイズとの関連について調べた。その結果、へその緒の PCB と LH・テストステロンには負の関連があり、SHBG とは正の関連があることが分かった。この二つの結果を合わせて、PCB は子供の二次性徴を少しだけ遅らせるのではないかと書かれていた。Leijds ら [22]はネーデルランド在住の 15 人の男の子(14-19 歳)を対象に調査を行った。血液から PCB 濃度を測定し、タナー分類や身長、体重、精通の時期との関連を調べた。PCB の濃度が高い男の子ほど精通の時期が遅いことが分かった。ただし、ほかの点では有意な関連が得られなかった。

4. 考 察

今回の研究では 2000 年以降の文献を対象として PCB と男性不妊の関連についてレビューを行った。PCB は男性の妊孕性を低下させるとした研究（負の関連）が 11 件、関連を見出せなかったもの、または有意ではないと結論付けていたものが 10 件抽出できた。

今回の研究課題に最も適した不妊男性グループと健康な男性グループを比べた研究では負の関連があると結論付けていたものが 8 件中 6 件存在し、PCB は男性の生殖機能に悪影響を与える傾向にあることが分かった。負の関連があると結論付けていた研究では、不妊男性グループのほうが健康な男性グループよりも PCB 濃度が高いのはもちろんのこと、PCB 濃度と精子の運動能に関連があると結論付けていた文献が 4 件と多くみられた。

PCB と男性不妊について、Spano ら [11]は年齢以外に人種が体内の PCB 濃度に関連する可能性を挙げている。ヨーロッパ間（コーカソイド）では負の相関がみられたのに、最も暴露が高いグリーンランドのイヌイット（モンゴロイド）ではその相関がみられなかったということが示されているが、それらについては肥満遺伝子の違いやアンドロゲン受容体の多型などが理由として挙げられていた。

また直接不妊には関連しないもので男性生殖器の先天性異常や二次性徴についての文献が 4 件あった。これらはすべて PCB と関連がないと結論付けていた。考察として PCB は精液に直接影響を与えるのではなく、下垂体などの精子に関連するホルモンを産生する場所に作用するのではないかと書かれていた [21]。もともと PCB は環境ホルモンと呼ばれ、生体の恒常性（ホメオスタシス）の維持、生殖、発達あるいは行動に影響をあたえる外来物質と考えられているため、この結果は当然のものであると捉えることができる [3]。また、PCB は脂溶性であり、体脂肪に蓄積する。すなわち年齢が高いほどその蓄積量も増加することが分かっている [4]。よって、二次性徴の前後にいる 14-19 歳の男の子たちでは蓄積量が少なく、影響が相対的に小さいことが予想されている [22]。

21 件の文献を通じて共通している問題点として被験者の選択にバイアスが生じやすい条件が含まれている。将来的には、PCB と男性不妊の研究では更に詳細な対象者の条件を調整する必要性が高い。加えて縦断的、かつ前向き研究による検討が必要と考えられる。たとえば、今回の研究はヨーロッパの研究が多かったが、アジアやアメリカでの研究をもっと増やす必要がある。人種間で PCB の影響が変わる可能性が示唆された以上、コーカソイドに偏った研究を行うのではなく、同様にモンゴロイドとネグロイドでも研究し、比較するべきだ。また、精子の質で不妊グループと健康グループを分けるときに年齢の差

を考慮していなかった文献が 5 件あったので、しっかり工夫する必要があるといえる。なぜなら、PCB の蓄積量は年齢に比例するものと分かっているし、人間の生殖能力も同様にして年齢に相関するものであるからだ。加えて、PCB は色々な物質と合わせて吸収される場合が多いため、PCB と他の物質との相互作用についてもっと明らかにしていく必要がある。また、PCB だけで本当に体に影響があるか見定めるためには PCB 以外の化学物質や金属類の吸収に関する調整を行うべきだ。不妊にもホルモン以上や生殖器奇形などの先天性のものやストレス・アルコール・喫煙・肥満・糖尿病などの後天性のものがあり、その原因は多種多様に及ぶため、一概に PCB 濃度が高いから PCB は不妊の因子となりうると結論づけることはできない。

結論として、PCB と男性不妊に関しての研究は依然として不十分であるといえる。PCB と男性不妊の関連を明らかにするためにはさらなる研究が不可欠である。

5. 文 献

- [1] JESCO: <http://www.jesconet.co.jp/index.html>
- [2] 厚生労働省: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/kenkoukiki/kanemi/
- [3] Official endocrine disruption website:
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/kenkoukiki/kanemi/
- [4] Dallinga JW, Moonen EHC, Domoulin JCM, Evers JLH, Geraedts JPM, Kleijnans JCS. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reproduct*, 2002; 17(8): 1973-1979.
- [5] Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Xenoestrogens and male infertility: myth or reality? *Asian J Androl* 2000; 2(4): 263-269
- [6] Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil Steril* 2002; 78(6): 1187-1194.
- [7] Cok I, Durmaz TC, Durmaz E, Satioglu MH, Kabukcu C. Determination of organochlorine pesticide and Polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue of infertile men. *Environ Monit Assess* 2010; 162(1-4): 301-9
- [8] Cok I, Donmez MK, Satioglu MH, Aydinuraz B, Hekelmann B, Shen H, Kotalik J, Schramm KW. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins(PCDDs), polychlorinated dibenzofurans(PSDFs), and dioxin-like PCBs in adipose tissue of infertile men. *Arch Environ Contam Toxicol* 2007; 55: 143-152.
- [9] Vitku J, Heracek J, Sosvorova L, Hampl R, Chlupacova T, Hill M, Sobotka V, Bicikova M, Starka L. Associations of bisphenol A and polychlorinated biphenyls with spermatogenesis and steroidogenesis in two biological fluids from men attending an infertility clinic. *Environ Int* 2005; 89-90: 166-173.
- [10] Kobayashi N, Miyauchi N, Tatsuta N, Kitamura A, Okae H, Hiura H, Sato A, Utsunomiya T, Yaegashi N, Nakai K, Arima T. Factors associated with aberrant imprint methylation and oligozoospermia. *Sci Rep* 2017; 7: 42336.
- [11] Hond ED, Tournaye H, Sutter PD, Ombelet W, Baeyens W, Covaci A, Cox B, Nawrot TS, Larebeke NV, D'Hooghe T. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: A case-control study in male subfertility patients. *Environ Int* 2015; 84: 154-160.
- [12] Ferguson KK, Hauser R, Altshul L, Meeker JD. Serum concentrations of p,p'-DDE, HCB, PCBs and

reproductive hormones among men of reproductive age. *Reprod Toxicol* 2011; 34: 429-435.

- [13] Abdelouahab N, AinMelk Y, Takser L. Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 546-550
- [14] Spano M, Toft G, Hagmar L, Eleuteri P, Rescia M, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, Zvyezday V, Bonde JP, INUENDO. Exposure to PCB and p,p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity. *Hum Reprod* 2005; 20(12): 3488-3499.
- [15] Burdorf A, Longnecker MP, Henriksen TB. Persistent organochlorine pollutants and human reproductive health. *Danish Med J* 2013; 61(11): B4967.
- [16] Jiang LG, Cheng LY, Kong SH, Yang Y, Shen YJ, Chen C, Deng XH, Liu SZ, Chao L. Toxic effects of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) on human sperm motility. *Asian J Androl* 2016;18:1-6.
- [17] Pfieger-Bruss S, Hagemann S, Korner W, Hanf V, Kohn FM, Muller C, Schill WB. Effects of single non-ortho, mono-ortho, and di ortho chlorinated biphenyls on human sperm functions in vitro. *Reprod Toxicol* 2005; 21: 280-284.
- [18] Pfieger-Bruss S, Hagemann S, Korner W, Kohn FM, Muller C, Schill WB. Influence of tris(4-chlorophenyl)methanol, non-ortho PCB 77 and γ -hexachlorocyclohexane on human sperm function in vitro. *Andrologia* 2005; 38: 39-47.
- [19] Krysiak-Baltyn K, Toppari J, Skakkebaek NE, Jensen TS, Virtanen HE, Schramm KW, Shen H, Vartiainen T, Kiviranta H, Taboureaux O, Audouze K, Brunak S, Main KM. Association between chemical pattern in breast milk and congenital cryptorchidism: modelling of complex human exposures. *Int J Androl* 2012; 35(3): 294-302
- [20] Mol NM, Sorensen N, Weihe P, Andersson AM, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Keiding N, Grandjean P. Spermaturation and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 357-363
- [21] Grandjean P, Gronlund C, Kjar IM, Jensen TK, Sorensen N, Andersson AM, Juul A, Skakkebaek NK, Budtz-Jorgensen E, Weihe P. Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Reprod Toxicol* 2012; 34: 498-503.
- [22] Leijds MM, Koppe JG, Olie K, van Aalderen WM, Voogt Pd, Vulsma T, Westra M, ten Tusscher GW. Delayed initiation of breast development in girls with higher prenatal dioxin exposure: a longitudinal cohort study. *Chemosphere* 2008; 73: 999-1004.
- [23] Louis GMB, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, Maisog J, Kim S, Chen Z, Barr DB. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: The LIFE Study. *Andrology* 2012; 4: 639-647.
- [24] Tiido T, Rignell-Hydbom A, Jonsson BA, Giwercman YL, Pedersen HS, Wojtyniak B, Ludwicki JK, Lesovoy V, Zvyezday V, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Bonefeld-Jorgensen EC, Toft G, Bonde JP, Rylander L, Hagmar L, Giwercman A, INUENDO. Impact of PCB and p,p'-DDE contaminants on human sperm Y:X chromosome ratio: Studies in three European populations and the Inuit populations and the Inuit population in Greenland. *Environ Health Perspect* 2006; 114(5): 718-724.

アルコールの急性摂取が神経運動機能に及ぼす影響

4015587 東條元旗

1. はじめに

飲酒運転による事故のニュースや新聞をしばしば目にする。実際に、飲酒運転の死亡事故率は飲酒なしの約 8.4 倍であり、危険であることがわかっている¹⁾。ここでは、アルコールの急性摂取すなわち飲酒が我々の神経運動機能にどれほどの影響を与えるかをデータとして示そうと思う。

過去に、Ando らの研究²⁾では、重心動揺、手の震え、聴覚反応時間について測定しており、重心動揺ではアルコールの摂取前から摂取 1 時間後にかけて左右方向の揺れが増加するということが述べられている。本研究では同じ方法を用いて再現性があるかどうかを検討した。また、加えて視覚刺激に対する選択的反応時間を測定し、同様に検討した。

2. 対象と方法

1) 対象

対象は、鉛や有機溶剤などの神経毒性物質への曝露歴がない、健康な秋田大学の男子学生 10 人（喫煙者 0 人）で、平均年齢 20.8（20～22）歳、体重は 71.3 ± 9.14 kg（平均±標準偏差）であった。被験者は全員アルコールへの曝露歴があり、週に 100%エタノール量で 116.7 ± 210 g 相当のアルコールを飲んでいた。また、被験者は前日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済ませ、その後測定までに間食、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。

2) 方法

実験は 2 日に分けて行った。被験者 10 人のうち 5 人は 1 日目にアルコール、2 日目にジュースの順番で実験を行い、残りの 5 人は逆の順序で実験を行った。アルコールは 25%の焼酎 200ml を 200ml のジュースで割ったもの（100%エタノール換算量で 50ml）を摂取してもらい、ジュースは 400ml を摂取してもらった。替えた条件以外は同じ条件で実験を行った。

当日は一度、測定を行ったあと、10 分かけてアルコール（またはジュース）を摂取させ、飲み終わってから 1 時間後、2 時間後に測定を行うことで、1 日に計 3 回の測定を行った。（視覚反応時間の測定は慣れもらうために 1 日の最初の測定時のみ 3 回の練習を行った）また、アルコール摂取の 15 分後、45 分後、75 分後、105 分後、135 分後にタニタのアルコールセンサー（HC-206）で呼気アルコール濃度を測定した。

重心動揺、手の震え、聴覚反応時間の測定には CATSYS2000 を用いた。

重心動揺の測定は、固い床に置かれた重心動揺計の上に裸足で乗ってもらい、両足の間隔は 1 cm に離して平行に置き、2m 先にある目の高さの目印を 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。閉眼状態でも同様に測定した。身体重心の移動面積（mm²）、移動距離の前後左右方向の偏位（mm）について測定した。なお、移動距離の偏位については 0-1Hz、1-2Hz、2-4Hz の周波数帯に分けて解析

した。

手の震えの測定は、被験者を椅子に座らせ、手をへそから 10 cm 場所でペン状の測定器をもたせ、測定器が被験者の体と平行になるようにし、その姿勢を 16 秒維持してもらい、右手と左手それぞれで測定した。震えの強さは 1-6Hz、6-10Hz、10-14Hz の周波数帯に分けて解析した。

聴覚反応時間の測定は、被験者にスイッチを持ってもらい、不規則な感覚で発される音を聞いた瞬間にスイッチを押してもらって、音が発されてからスイッチが押されるまでの平均時間を左右両方の手で測定した。

視覚反応時間の測定にはストループ課題を用いた。ストループ課題とは、文字意味と文字色のように、同時に目にする二つの情報が干渉しあう現象（ストループ効果）を測定するものである。²⁾ 本実験では、パソコンの画面に映し出された赤、緑、黄、青のうち 1 文字が表示されてから、それぞれに対応するボタンが押されるまでの時間を測定した。このとき被験者には画面に文字が映し出されてから瞬時にボタンを押してもらった。測定は 4 種類の形式で行われた。形式 1（黒文字）は、黒色で赤、緑、黄、青の文字が映し出され、それぞれに対応したボタンを押すというものであり、測定の最初と最後に 12 問ずつ出題した。形式 2（色付き図形）は、「x x x」という文字に 4 色のうちどれか一つの色が付けられており、その色に対応したボタンを押すというもので、12 問行った。形式 3（ストループ条件）4 色から無作為に選ばれた 1 色がつけられた文字を表示し、その文字の色に対応したボタンを押すというもので、16 問行った。形式 4（逆ストループ条件）は、4 色から無作為に選ばれた 1 色がつけられた文字を表示し、その漢字に対応したボタンを押すというもので、16 問行った。これらの 4 つの形式を 1 回の測定で行い、ボタンが押されるまでの平均時間に加え誤答率も測定した。

3) 統計分析

重心動揺、アルコール摂取時の重心動揺のロンベルグ比（閉眼時の値を開眼時の値で割ったもの）、手の震え、聴覚反応時間、視覚反応時間と誤答率のアルコールおよびジュース摂取前、1 時間後、2 時間後の時間経過による測定値の変化の解析には二元配置分散分析と Scheffe の多重比較法を用いた。また、重心動揺、手の震え、聴覚反応時間、視覚反応時間の 1 時間、2 時間変化量（アルコールおよびジュース摂取 1 時間後、2 時間後の値から摂取前の値をひいた値）を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

なお、上記の解析は 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 $0.60 \pm 0.16 \text{mg/l}$ 、45 分後で $0.54 \pm 0.12 \text{mg/l}$ 、75 分後で $0.49 \pm 0.08 \text{mg/l}$ 、105 分後で $0.46 \pm 0.08 \text{mg/l}$ 、135 分後で $0.44 \pm 0.08 \text{mg/l}$ であった。

表 1 にアルコールまたはジュースの摂取前後の重心動揺、アルコール摂取時の重心ようようのロンベルグ比、手の震え、聴覚反応時間、視覚反応時間の時間経過による測定値の変化を示した。

表1 被験者10人のアルコール摂取時とジュース摂取時の各項目測定値(平均値±標準偏差)の時間経過:二元配置分散分析								
	アルコール摂取時				ジュース摂取時			
	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
重心動揺								
開眼時								
移動面積(mm ²)	269±90.2	436±353	306±115	0.2082	343±101	486±396	320±152	0.2005
左右方向の偏位(mm)	3.17±0.86*	4.35±1.69*	3.63±0.49	0.0479	4.26±1.12	4.44±1.84	3.66±0.97	0.3734
0-1Hz	3.88±0.96*	5.27±2.01*	4.47±0.58	0.048	5.12±1.31	5.45±2.29	4.56±1.29	0.4423
1-2Hz	0.67±0.19	0.63±0.15	0.64±0.15	0.7878	0.66±0.13	0.64±0.21	0.68±0.49	0.9264
2-4Hz	0.22±0.06	0.25±0.08	0.23±0.51	0.4784	0.24±0.07	0.23±0.10	0.26±0.08	0.5998
前後方向の偏位(mm)	4.24±1.42	5.06±1.72	4.39±1.43	0.3406	4.38±1.45	5.45±4.26	4.40±2.59	0.4899
0-1Hz	5.09±1.55	6.11±2.14	5.38±1.83	0.309	5.29±1.63	6.49±4.59	5.55±3.28	0.5092
1-2Hz	0.55±0.17	0.55±0.19	0.51±0.13	0.668	0.51±0.15	0.64±0.24	0.61±0.24	0.3684
2-4Hz	0.21±0.07	0.25±0.12	0.23±0.08	0.587	0.24±0.09	0.24±0.12	0.30±0.19	0.4811
閉眼時								
移動面積(mm ²)	399±166	639±548	536±345	0.2381	451±253	941±1076	558±393	0.1772
左右方向の偏位(mm)	4.05±1.31	4.39±1.62	4.01±1.41	0.7734	4.09±2.32	5.34±3.03	4.58±2.39	0.4266
0-1Hz	4.99±1.55	5.53±1.96	4.98±1.77	0.6772	4.96±2.49	6.68±3.95	5.61±2.77	0.327
1-2Hz	0.79±0.18	0.81±0.29	0.74±0.23	0.6312	0.86±0.21	1.00±0.64	0.80±0.19	0.5124
2-4Hz	0.29±0.12	0.31±0.16	0.28±0.12	0.8156	0.33±0.10	0.40±0.32	0.31±0.11	0.542
前後方向の偏位(mm)	4.09±1.34	4.87±1.84	5.93±4.57	0.1937	4.33±1.72	6.01±3.36	4.82±2.29	0.0503
0-1Hz	5.01±1.60	5.98±2.24	7.36±5.69	0.1806	5.42±2.16*	7.38±3.95*	6.04±3.02	0.0483
1-2Hz	0.76±0.26	0.75±0.41	0.69±0.23	0.7854	0.74±0.27	0.86±0.41	0.74±0.17	0.5513
2-4Hz	0.28±0.12	0.27±0.17	0.26±0.11	0.931	0.32±0.14	0.34±0.23	0.29±0.11	0.7242
ロンベルグ比(閉眼/開眼)								
移動面積(mm ²)	1.55±0.47	1.54±0.89	1.66±0.79	0.9041				
左右方向の偏位(mm)	1.28±0.26	1.06±0.31	1.10±0.36	0.2745				
0-1Hz	1.29±0.24	1.10±0.33	1.11±0.36	0.3439				
1-2Hz	1.27±0.35	1.27±0.18	1.16±0.28	0.6943				
2-4Hz	1.43±0.48	1.27±0.51	1.22±0.44	0.5031				
前後方向の偏位(mm)	1.02±0.31	1.01±0.37	1.39±0.67	0.319				
0-1Hz	1.03±0.31	1.03±0.36	1.41±1.17	0.3227				
1-2Hz	1.45±0.49	1.34±0.44	1.41±0.50	0.8577				
2-4Hz	1.35±0.41	1.08±0.37	1.21±0.51	0.3705				
手の震え(m/s ²)								
右手の震え(total)	0.13±0.04	0.12±0.03	0.13±0.03	0.1863	0.14±0.03	0.12±0.03	0.12±0.03	0.059
1-6Hz	0.06±0.02	0.07±0.01	0.07±0.01	0.0635	0.07±0.02	0.07±0.01	0.07±0.02	0.8291
6-10Hz	0.10±0.03*	0.09±0.02*	0.09±0.02	0.022	0.09±0.03	0.08±0.02	0.08±0.03	0.0052
10-14Hz	0.06±0.03	0.05±0.01	0.05±0.02	0.3512	0.06±0.02	0.05±0.03	0.05±0.03	0.0576
左手の震え(total)	0.12±0.04*	0.12±0.02	0.11±0.02*	0.0418	0.13±0.02	0.12±0.04	0.12±0.03	0.868
1-6Hz	0.08±0.01	0.08±0.01*	0.07±0.01*	0.0472	0.08±0.02	0.08±0.03	0.08±0.02	0.9639
6-10Hz	0.08±0.03*	0.07±0.02	0.06±0.02*	0.0099	0.08±0.02	0.07±0.02	0.07±0.02	0.075
10-14Hz	0.05±0.03	0.05±0.02	0.04±0.03	0.2917	0.05±0.01	0.05±0.02	0.05±0.01	0.7552
聴覚反応時間(s)								
右手	0.23±0.03	0.24±0.03	0.24±0.03	0.5596	0.23±0.03	0.24±0.03	0.23±0.03	0.1863
左手	0.23±0.02	0.24±0.03	0.23±0.03	0.3224	0.22±0.03*	0.24±0.04* ^{*,2}	0.21±0.02* ²	0.0079
視覚反応時間(msec)								
形式1(黒文字)	627±41	678±117	626±63	0.1945	659±57	628±82	627±77	0.3053
形式2(色付き図形)	640±63*	702±123*	649±31	0.0497	652±67	656±76	634±59	0.3123
形式3(ストローク条件)	806±92	740±93	762±95	0.191	830±147	818±166	754±124	0.2288
形式4(逆ストローク条件)	928±177	899±166	884±155	0.5401	944±184	933±210	890±210	0.2581
誤答率(%)								
形式1(黒文字)	0.03±0.05	0.01±0.04	0.03±0.05	0.8337	0.01±0.04	0.00±0.00	0.03±0.05	0.2316
形式2(色付き図形)	0.02±0.04	0.02±0.04	0.03±0.06	0.8785	0.02±0.04	0.03±0.04	0.03±0.06	0.7089
形式3(ストローク条件)	0.04±0.06	0.03±0.04	0.03±0.04	0.6642	0.03±0.04	0.02±0.04	0.03±0.06	0.737
形式4(逆ストローク条件)	0.05±0.07	0.08±0.10	0.04±0.09	0.4686	0.10±0.15	0.06±0.08	0.04±0.08	0.2855

*、*¹、*²: Scheffeの多重比較法 (P<0.05)

重心動揺では、アルコール摂取時の開眼時に左右方向の全周波数帯と0-1Hzの偏位は摂取前に比べて摂取1時間後で有意に増加した。閉眼時では、前後方向の偏位の0-1Hzで、ジュース摂取前に比べて摂取1時間後で有意に増加した。ロンベルグ比では、有意な差はみられなかった。

手の震えでは、右手の震えの6-10Hzで、アルコール摂取前と摂取1時間後で有意に減少した。左手の震えでは、全周波数帯と6-10Hzでアルコール摂取前と比べて摂取2時間後で有意に減少し、1-6Hzではアルコール摂取1時間後に比べて2時間後で有意に減少した。

聴覚反応時間では、左手で、ジュース摂取前に比べて摂取1時間後で有意に増加し、ジュース摂取1

時間後に比べて摂取 2 時間後で有意に減少した。

視覚反応時間では、形式 2（色付き図形）で、アルコール摂取前と比べて摂取 1 時間後で有意に増加した。また誤答率では有意な差がみられなかった。

表2 被験者10人の1時間、2時間変化量(平均値±標準偏差)のアルコール摂取時とジュース摂取時の比較:対応のあるt検定						
	摂取後1時間			摂取後2時間		
	アルコール	ジュース	P値	アルコール	ジュース	P値
重心動揺						
開眼時						
移動面積(mm ²)	167±366	144±393	0.901	37±136	-23±126	0.2824
左右方向の偏位(mm)	1.18±1.57	0.18±1.91	0.316	0.46±0.93	-0.60±1.18	0.0449
0-1Hz	1.39±1.92	0.33±2.40	0.3688	0.59±1.10	-0.56±1.33	0.0733
1-2Hz	-0.04±0.22	-0.13±0.24	0.8174	-0.03±0.17	0.02±0.22	0.6848
2-4Hz	0.03±0.09	-0.01±0.10	0.3463	0.01±0.08	0.02±0.09	0.9505
前後方向の偏位(mm)	0.82±2.10	1.07±4.28	0.8581	0.15±1.92	0.02±2.08	0.8693
0-1Hz	1.01±2.40	1.20±4.53	0.9027	0.29±2.17	0.25±2.69	0.9672
1-2Hz	-0.0004±0.14	0.13±0.34	0.321	-0.04±0.20	0.10±0.26	0.1114
2-4Hz	0.04±0.12	0.003±0.18	0.5752	0.01±0.11	0.06±0.16	0.3508
閉眼時						
移動面積(mm ²)	239±536	490±1125	0.5799	137±302	107±365	0.8634
左右方向の偏位(mm)	0.34±2.16	1.25±3.63	0.5875	-0.04±1.87	0.49±3.06	0.719
0-1Hz	0.54±2.62	1.72±4.52	0.5735	-0.01±2.26	0.64±3.25	0.6952
1-2Hz	0.02±0.24	0.14±0.72	0.644	-0.05±0.16	-0.06±0.19	0.9876
2-4Hz	0.02±0.16	0.07±0.36	0.6903	-0.01±0.08	-0.02±0.13	0.9418
前後方向の偏位(mm)	0.78±1.59	1.68±2.74	0.443	1.84±3.80	0.49±1.75	0.3488
0-1Hz	0.97±1.93	1.97±3.15	0.4827	2.35±4.82	0.62±2.18	0.3478
1-2Hz	-0.01±0.37	0.12±0.54	0.5383	-0.07±0.30	-0.004±0.28	0.6323
2-4Hz	-0.01±0.19	0.03±0.29	0.7232	-0.02±0.12	-0.03±0.17	0.8281
手の震え(m/s ²)						
右手の震え(total)	0.01±0.03	0.01±0.02	0.9352	0.007±0.02	0.02±0.02	0.3434
1-6Hz	-0.008±0.01	-0.0001±0.02	0.1562	-0.005±0.01	0.003±0.02	0.2537
6-10Hz	0.01±0.02	0.02±0.02	0.8435	0.01±0.01	0.01±0.01	0.8077
10-14Hz	0.01±0.02	0.01±0.01	0.9362	0.004±0.02	0.004±0.01	0.9897
左手の震え(total)	0.003±0.02	0.003±0.04	1	0.02±0.02	0.006±0.02	0.2796
1-6Hz	-0.006±0.01	0.002±0.03	0.4603	0.004±0.01	0.001±0.02	0.7295
6-10Hz	0.009±0.01	0.008±0.02	0.899	0.01±0.01	0.01±0.01	0.63
10-14Hz	0.004±0.01	-0.002±0.02	0.4918	0.009±0.02	0.003±0.009	0.3848
聴覚反応時間(s)						
右手	0.01±0.04	0.01±0.03	0.8642	0.008±0.02	0.006±0.02	0.8393
左手	0.01±0.02	0.02±0.03	0.4697	0.003±0.02	-0.006±0.02	0.2768
視覚反応時間(msec)						
形式1(黒文字)	51±113	-31±69	0.0315	-0.60±71	-31±88	0.327
形式2(色付き図形)	62±77	3.9±44	0.0491	9.4±49	-18±49	0.2932
形式3(ストロープ条件)	-66±140	-13±123	0.3337	-38±39	-50±115	0.8015
形式4(逆ストロープ条件)	-41±153	-2.2±81	0.5001	-44±100	-55±133	0.8314

表 2 には、重心動揺、手の震え、聴覚反応時間、視覚反応時間の 1 時間、2 時間変化量を示す。

重心動揺では、左右方向の偏位でジュースよりアルコールのほうが 2 時間後変化量は有意に大きかった。

手の震え、聴覚反応時間では 1 時間後変化量、2 時間変化量ともに、ジュースとアルコールとの間に有意な差が得られなかった。

視覚反応時間では、形式 1、形式 2 でジュースよりアルコールのほうが 1 時間変化量は有意に大きかった。

4. 考 察

重心動揺について、アルコール摂取時の開眼時に左右方向の全周波数帯と 0-1Hz の偏位は摂取前に比べて摂取 1 時間後で有意に増加した。また、左右方向の偏位でジュースよりアルコールのほうが 2 時間後変化量は有意に大きかった。これらのことから、アルコールによって重心動揺は増大し、特に左右方向の偏位がアルコール摂取 1 時間後に増大すると言える。Ando らの論文¹⁾でも重心動揺は増大することが述べられているため、アルコールによって重心動揺は増大すると言える。また閉眼時では、前後方向の偏位の 0-1Hz で、ジュース摂取前に比べて摂取 1 時間後で有意に増加したが、実験室の外の音や、人の声などに対して体が反応してしまった可能性が考えられる。

重心動揺は周波数解析によって、小脳路の特徴的な 3 か所の障害部位に関して、次のように分けられる^{2) 4) 5)}。①前庭小脳路障害では、周波数や方向に特徴のない動揺が開眼時で増加し、ロンベルグ比は低くなる。②小脳前葉障害では、主に閉眼時の 2-4Hz の前後方向の動揺が増加し、ロンベルグ比は高くなる。③下肢からの深部感覚入力を含む脊髄小脳路障害では、閉眼時に特に方向性のない（どちらかというと左右方向有意）1Hz 以下の動揺が増加し、ロンベルグ比は高くなる。表 1 より本実験でロンベルグ比に有意な差はなかったが、開眼時の左右方向の偏位（全周波数帯）と 0-1Hz の偏位がアルコールによって有意に増加しており、表 2 より、開眼時の左右方向の偏位ではジュースよりアルコール摂取時のほうが 2 時間変化量が有意に大きかった。これらのことから、本実験の結果は上記の 3 つの分類のうち、①に関連しているのではないかと考えられる。今回の研究ではロンベルグ比に有意な差はなかったが、アルコールの摂取によって前庭小脳路が一時的に（主に 1 時間後に）障害されたのではないかと考えられる。

手の震えについて、表 1 より、右手の震えの 6-10Hz で、アルコール摂取前と摂取 1 時間後で有意に減少した。左手の震えでは、全周波数帯と 6-10Hz でアルコール摂取前と比べて摂取 2 時間後で有意に減少し、1-6Hz ではアルコール摂取 1 時間後に比べて 2 時間後で有意に減少した。このことから、アルコールの急性摂取は手の震えを減少させ、特にその影響はアルコール摂取後 2 時間後に顕著に表れるということが考えられる。

本実験では健康な学生の生理的な姿勢振戦を測定したが、本能的振戦の患者では（周波数帯は 4-12Hz）、姿勢振戦が、アルコールの摂取によって抑制されるということが分かっている⁶⁾。また、本能的振戦については小脳の活動の関与が示唆されている⁷⁾。本実験でも、右手の震えの 6-10Hz と左手の全周波数帯、6-10Hz といった 4-12Hz に近い周波数帯で震えが減少している。これらのことから、アルコールの急性摂取によって小脳の機能に一時的に障害が生じた結果、手の震えが減少したのではないかと考えられる。

聴覚反応時間では、左手で、ジュース摂取前に比べて摂取 1 時間後で有意に増加し、ジュース摂取 1 時間後に比べて摂取 2 時間後で有意に減少したが、実験に用いた機器以外からの音が本来の音に雑音として働いてしまったのではないかと考えられる。

視覚反応時間の実験では、表 1 より、形式 2（色付き図形）で、アルコール摂取前と比べて摂取 1 時間後で有意に増加した。また表 2 より、形式 1、形式 2 でジュースよりアルコールのほうが 1 時間変化量は有意に大きかった。このことから、アルコールは形式 1、形式 2 のような比較的単純な試行において、特に 1 時間後に反応時間を延長させるのではないかと考えられる。

ある実験の結果では、アルコールによって、記憶制御に関係する前帯状皮質の働きが抑制され、それにより補助されている脳から末梢への調節障害されることでストループ条件での反応時間が長くなると

いう結果が報告された⁸⁾。また同研究では、灰色で書かれた名前を答える条件（本実験の形式1に類似）、色に関係ない文字についている色を答える条件（本実験の形式2）において、非アルコール群とアルコール群で比較したところ、反応時間が延長されることが示されている。以上のことから、アルコールによって前帯状皮質の働きが抑制され、特に簡単な試行における視覚的反応時間が特に1時間後で延長したのではないかと考えられる。

以上の考察より、アルコールの急性摂取は、主にアルコール摂取1時間後に前庭小脳路と前帯状皮質の働きを障害し、重心動揺は増大、視覚反応時間は簡単な試行において延長すると考えられる。また、手の震えはアルコール摂取2時間後に抑制されることが示唆され、これらのことから Ando らの研究結果は再現性があると考えられる。

5. 文 献

- 1) 警察庁ホームページ
<https://www.npa.go.jp/bureau/traffic/insyu/info.html>
- 2) Ando S, Iwata T, Ishikawa H, Dakeishi M, Murata K: Effect of acute alcohol ingestion on neuromotor functions. *Neurotoxicology* 29: 735-739, 2008
- 3) ストループ効果 Wikipedia
<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%B9%E3%83%88%E3%83%AB%E3%83%BC%E3%83%97%E5%8A%B9%E6%9E%9C>
- 4) 岩田豊人、村田勝敬. 環境有害因子に暴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
- 5) Araki S, Sato H, Yokoyama K, Murata K: Subclinical neurophysiological effects of lead: a review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. *Am J Ind Med* 37: 193-204, 2000
- 6) 萬年徹、柳沢信夫（編）.ふるえの臨床 - 診断と治療（本能性振戦を中心に） - .Churchill Livingstone Japan, 1993: 44-49, 61-62, 82
- 7) 花島律子. 振戦の病態生理. *臨床神経学* 53: 1276-1278, 2013
- 8) Marinkovic K, Rickenbacher E, Azma S, Artsy E: Acute alcohol intoxication impairs top-down regulation of stroop incongruity as revealed by blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance. *Human Brain Mapping* 33(2):319-333, 2012

主観的自律神経症状と客観的自律神経機能の関連について

4015589 内藤 稜山

I. 緒 言

全身倦怠感、めまい、肩こり、頭痛などの不定愁訴は日常生活の中でよく起こりがちなものである^{1,2)}。これらは、病院で検査してもこれといった原因が見つからなかったりする症状である。検査結果に表れてこない程度の身体の不調（不定愁訴）の1つに「自律神経失調症」がある。これらの症状の原因がわからないのは、ストレスなどの背景や、自律神経機能を正確に反映した客観的検査をおこなっていないことが挙げられる²⁾。また、病院を訪れた患者での研究はあるが、病院にかかるまでの程度でない若者の研究はあまりなされていない。そこで、この集団がどのような不定愁訴を感じているかを調査するために先行研究^{1,2)}を参考にアンケートを作成し、回答してもらった。さらに実際に自律神経機能を電気生理学的に測定し、その指標とアンケートの回答との関係を見ることで若者が普段感じている愁訴の中のどの項目が客観的な自律神経指標と関連するのか調べた。

II. 研究方法

1. 対象

インフォームド・コンセントの得られた18～23歳の秋田大学医学部の学生100名（男子51名、女子49名）で、自律神経失調症の既往のないものであった。

2. 方法

対象者1人につき電気製医学的な自律神経機能の測定を、午後1時から午後5時の間に1回おこなった。測定の前に事前に作成したアンケートに回答してもらった。アンケートは先行研究¹⁾を参考に、若者がきたしやすいであろう症状を選んだ。自律神経性愁訴として最も起こりやすい全身性愁訴（体がだるい、疲れがとれない）、神経筋性愁訴（眠れない、めまいを感じる、手足がしびれる、肩がこる、頭痛がする、頭が重い）、循環性愁訴（息切れがする、胸が苦しい）、胃腸性愁訴（食欲がない、胃がもたれる、吐き気がする、下痢をおこす）を逃さないように質問を作成した。実施したアンケートは（付表1）である。ECG-Amplifier 1271 SP(NEC-SaneiCo Japan)を用いて心電図QT時間、心拍数、R-R間隔を測定した。

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、QT間隔をQRSの始まりからT波の終わりまでの時間とし、300RR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。補正QT時間（QTc）、QT index、心拍変動係数（CV_{RR}）は以下の式で算出された。

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

$$QT \text{ index} = (\text{測定 QT} / \text{予測 QT}) \times 100, \text{ 予測 QT} = 656 / (1 + 0.01 \times HR(\text{心拍数}))$$

$$CV_{R-R} = (SD_{R-R} / RR_{\text{mean}}) \times 100 (\%)$$

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）の2つで、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できる。これらの成分のパワーはPSD_{LF}、PSD_{HF}と表され、LF、HFの変動係数CCV_kは、 $CCV_k = 100 \times \sqrt{PSD_k / RR_{\text{mean}}}$ の式より算出される。kはHFまたは

LF を指す。副交感神経遮断薬は HF 成分を消失させるが、 β 受容体遮断薬では変化がないため HF は迷走神経活動を表す。動脈圧の Mayer wave 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 LF 成分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 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⁾。

3. 統計解析

まず始めに、自律神経機能指標とアンケートの各項目の素得点の性差を、年齢を共変量とする共分散分析で比較した。次に、アンケートの全項目について素得点を因子分析し、3 因子を抽出した。因子 1、因子 2、因子 3 について因子負荷量が 0.5 以上の項目の点数を足し合わせた新しい指標を作成し、これらを FC1 (耳鳴りがする、吐き気がする、下痢をおこす、息切れがする、胸が苦しい、まぶたのけいれん)、FC2 (朝起きるのがつらい、疲れがとれない、何となくイライラする)、FC3 (立ちくらみをおこした、めまいを感じる) とした。さらに、アンケートの各項目について、症状がない (0) 群と症状のある (1 ~ 3) 群の 2 群に分けて、年齢を共変量とする共分散分析で各自律神経指標を比較した。FC1、FC2、FC3 についても症状のない群 (0) とある群 (1 以上) に分けて同様に比較した。これらの解析には SPBS を用いて、有意水準を 0.05 とした。

Ⅲ. 結 果

自律神経機能指標の性差は、QTc において、女子のほうが男子よりも有意に長かった。アンケートの回答の性差は「下痢をおこす」については男子のほうが女子よりも有意に多く、「耳鳴りがする」については女子のほうが男子よりも有意に高かった (表 1)。

表 1 自律神経指標と自覚症状得点の男女差

	男	女	P値
QTc	388.31	399.593	0.0216*
QT index	94.828	96.942	0.0509
Heart Rate	62.777	66.089	0.1031
%LF	51.169	47.567	0.0951
CCVhf	2.938	3.415	0.1866
LF/HF ratio	1.533	1.189	0.1292
体がだるい	0.96	0.797	0.3009
肩がこる	0.657	0.969	0.0962
頭痛がする	0.385	0.661	0.0722
頭が重い	0.387	0.332	0.6265
朝起きるのがつらい	1.691	1.383	0.1255
立ちくらみを起こした	0.538	0.787	0.1069
めまいを感じる	0.228	0.437	0.1129
顔がほてる	0.182	0.382	0.1073
冷や汗が出る	0.207	0.09	0.1779
眠れない	0.335	0.244	0.4716
疲れがとれない	1.02	0.877	0.3789
目が疲れる	0.887	0.913	0.8861
腰が痛い	0.499	0.542	0.7878
手足がしびれる	0.072	0.129	0.3937
手足が冷える	0.223	0.482	0.0668
人生を無駄だと思う	0.167	0.133	0.7448
食欲がない	0.1	0.059	0.4663
耳鳴りがする	0.034	0.189	0.0383*
吐き気がする	0.073	0.087	0.8419
下痢をおこす	0.299	0.077	0.0299*
何となくイライラする	0.397	0.342	0.6388
息切れがする	0.163	0.157	0.9579
胸が苦しい	0.143	0.055	0.2752
まぶたのけいれん	0.281	0.259	0.8534
胃がもたれる	0.274	0.245	0.8163

(*は $P < 0.05$)

アンケートの各項目において症状の有無で2群に分け、QTc、QT index、Heart Rate、%LF、CCV_{HF}、LF/HF ratio について2群間有意差検定をおこなった結果の中で、有意な差が出たものを以下に示す。男子については「肩がこる」、「めまいを感じる」、「吐き気がする」の症状を有する群は症状を有さない群に比べて有意に Heart Rate が多かった。また、腰が痛いと答えた群は痛くないと答えた群よりも LF/HF ratio が高かった（表2）。女子については（表3）に示すように「人生を無駄だと思う」、「食欲がない」の項目にあると答えた群はないと答えた群にくらべて QT index が延長していた。また、息切れがすると答えた群は息切れがない群よりも CCV_{HF} が高いという結果が得られた。

表2 自覚症状の有無で差の認められた自律神経指標（男子）

男		Heart Rate	LF/HF ratio
肩がこる	+	65.671	
	—	60.342	
		(P=0.0483)	
めまいを感じる	+	71.744	
	—	60.817	
		(P=0.00010)	
吐き気がする	+	73.413	
	—	62.078	
		(P=0.00471)	
腰が痛い	+		1.968
	—		1.298
			(P=0.0474)

表3 自覚症状の有無で差の認められた自律神経指標（女子）

女		QT index	CCV hf
人生を無駄だと思う	+	102.169	
		(P=0.0162)	
	—	96.425	
食欲がない	+	102.244	
		(P=0.0365)	
	—	96.545	
息切れがする	+		5.253
			(P=0.0098)
	—		3.184

IV. 考 察

男子において「肩がこる、めまいを感じる、吐き気がする」の症状がある群はない群に比べ、Heart Rate が有意に高かった。めまいと自律神経については松永、吉田らの先行研究^{5,6)}においてめまい患者は交感神経機能亢進、副交感神経活動低下の状態にあることが報告されている。また、心臓交感神経の賦活、心臓副交感神経の活動の低下が起これば Heart Rate が上昇するとの報告⁷⁾もあるので、今回の Heart Rate とめまいの関係は先行研究に関連があると考えられる。また、めまい患者（メニエール病）の発症および経過には心理的な原因が関係していると考えられ、めまい発作が吐き気、肩がこるという不定愁訴に影響を及ぼすと推察されるとの報告もある⁷⁾。めまいそのものが心因となり吐き気や肩がこるなどの不定愁訴が起きると考えるのならば、今回の実験結果はめまいを感じている回答者がめまいによって、吐き気・肩こりの症状も引き起こされていたとも推察できる。

一方、女子については「人生を無駄だと思う、食欲がない」と回答した群は QT index が延長しているという結果が出た。QT 延長がみられた食欲不振症の症例が報告されている⁶⁾。この症例では、低カリウ

ム血症によって QT 延長がみられている。今回の結果をこの症例に当てはめて考えると、食欲が疲れやストレスなどで低下したことによって、血糖や血漿カリウムが低下したために QT が延長した可能性がある。

今回の研究の限界として、アンケートの尺度の検証がなされていないことなどが挙げられる。今後の課題として、被験者数を増やして検証することや、アンケートの質問を増やすことや、より詳しく症状を聞き出せるような工夫を行うとよいと思う。

V. 結 論

- 1) めまいを感じる群の Heart Rate はめまいを感じない群よりも高いため、めまいを訴える患者は他の愁訴を伴うことが多いと考えられる。
- 2) 女子において、食欲がないと答えた被検者は QT 時間が延長傾向にある可能性が示唆された。
- 3) 主観的な自律神経症状と、客観的自律神経機能には関連があると考えられる。

VI. 文 献

- 1) 安部井瑠美子. 自律神経失調症の臨床的および機能的研究. 日本内科学会雑誌 50: 369-381, 1962
- 2) 佐野昇. 自律神経失調症候群の精神身体医学的研究. 日本内科学会雑誌 53: 1442-1455, 1964
- 3) Murata K. Assessment of autonomic neurotoxicity of environmental and occupational factors as determined by heart rate variability: recent findings. Nihon Eiseigaku Zasshi. 54:516-525, 1999
- 4) 松永亨. 自律神経とめまい. 耳鼻咽喉科臨床 80: 865-878, 1987
- 5) 吉田淳一. めまい患者の自律神経機能. 日本耳鼻咽喉科学会会報 86:421-429, 1983
- 6) 山田さつき, 山口巖, 久賀圭祐, 榎本真美, 石津智子, 神代秀爾, 小宅康之, 野口祐一, 杉下靖郎. 第 10 回心臓性休止研究会 反復する torsades de pointes から心室細動に移行し、心肺蘇生された神経性食欲不振症の 1 例. 心臓 30:79-83, 1998
- 7) 大須賀美恵子, 寺下裕美, 下野太海. 心臓血管系モデルを用いた自律神経指標の解釈. BME 11:75-85, 1997
- 8) 中川肇, 水越鉄理, 浅井正嗣, 大橋直樹. 耳鼻咽喉科臨床 78:2661-2667, 1985

(付表 1)

自律神経についてのアンケート

以下の質問にお答えください。

1. 性別 (男・女)
2. 年齢 () 才
3. 自分の体力に自信がありますか？ (はい・いいえ)
4. 現在、運動系サークル・部活動を行っていますか？ (はい・いいえ)
「はい」の場合、サークル名は ()
5. 自律神経失調症と診断されたことがありますか？ (はい・いいえ)
6. ペースメーカーを使用していますか？ (はい・いいえ)
7. 医師から慢性疾患と診断され、薬を処方されていますか？ (はい・いいえ)
8. 最近1～2ヶ月の間に、下記の症状・徴候(飲酒後や運動後を除く)がありましたか？
右枠の基準に照らして、質問の右隣にある数字に丸を付けてください。

- | | |
|--------------|-------------------|
| ■ 体がだるい | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 肩がこる | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 頭痛がする | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 頭が重い | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 朝起きるのがつらい | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 立ちくらみを起こした | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ めまいを感じる | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 顔がほてる | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 冷や汗が出る | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 眠れない | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 疲れがとれない | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 目が疲れる | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 腰が痛い | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 手足がしびれる | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 手足が冷える | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 人生を無駄だと思う | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 食欲がない | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 耳鳴りがする | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 吐き気がする | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 下痢を起こす | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 何となくイライラする | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 息切れがする | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 胸が苦しい | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ まぶたのけいれん | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |
| ■ 胃がもたれる | (3 ・ 2 ・ 1 ・ 0) |

基 準

3=ほとんど毎日あった

2=しばしばあった

1=時々あった

0=ほとんどない

全ての質問にご回答下さり、ありがとうございました