

Figure 2. Effects of 0.5  $\mu$ M 5-aza-dC and/or 0.5  $\mu$ g/ml 5-FU on cell viability as evaluated by MTS assay. (A) MIA PaCa-2, (B) Huh-7, (C) HepG2, (D) HLE and (E) C13-3 cells. Closed triangle, PBS; closed circle, 5-aza-dC; open triangle, 5-FU; open circle, 5-FU plus 5-aza-dC. Data are represented as mean  $\pm$  SD of triplicate samples.

5-aza-dC for 96 h. Two cell lines (HeLa and Panc-1) showed markedly reduced cell viability by 2  $\mu$ M of 5-aza-dC treatment (Fig. 1). No increased susceptibility to 2  $\mu$ M of 5-aza-dC was observed in the remaining five cell lines (Huh-7, HLE, HepG2, C13-3 and MIA PaCa-2) (Fig. 1). Up to 15% cell death occurred in those cells treated with 5-aza-dC at concentrations between 0.1-2.0  $\mu$ M for 96 h. Accordingly, we chose a concentration of 0.5  $\mu$ M 5-aza-dC in all subsequent experiments for these five cell lines.

**5-aza-dC sensitizes human hepatoma and pancreatic cancer cell lines.** The sensitivities of these five cell lines to 5-aza-dC were determined by MTS assay. MTS assay can reflect not only cell death, but also cell growth. Huh-7 (5-aza-dC, 75.1% $\pm$ 2.3%; PBS, 100.0% $\pm$ 2.8%;  $p$ <0.01), HLE (5-aza-dC, 75.5% $\pm$ 0.4%; PBS, 100.0% $\pm$ 1.0%;  $p$ <0.01), and HepG2 (5-aza-dC, 96.4% $\pm$ 2.0%; PBS, 100% $\pm$ 0.4%;  $p$ <0.05) showed decreased cell viability compared to the control 36 h after treatment with 0.5  $\mu$ M of 5-aza-dC, and Huh-7 also showed decreased cell viability 48 h after treatment (5-aza-dC, 68.2% $\pm$ 1.5%; PBS, 100.0% $\pm$ 8.2%;  $p$ <0.01) (Fig. 2). However, C13-3 and MIA PaCa-2 showed no decrease in cell viability with this treatment (Fig. 2). In preliminary experiments, we observed that 0.5  $\mu$ g/ml of 5-FU was capable of reducing cell viability 48 h after treatment (approximately 50-70% of control). The administration of 0.5  $\mu$ M of 5-aza-dC markedly enhanced the reduction of cell viability by 0.5  $\mu$ g/ml of 5-FU (Fig. 2). 5-aza-dC reduced cell viabilities compared with 5-FU monotherapy after 36 h in Huh-7 (5-FU, 53.3% $\pm$ 1.3%;

**Assessment of apoptosis.** The occurrence of apoptosis in cells was evaluated by APOPercentage apoptosis assay (Biocolor Ltd., Northern Ireland, UK). This assay involves staining with a dye that enters cells after the translocation of phosphatidylserine that, during apoptosis, moves from the plasma membrane inner leaflet to the outer leaflet, triggering recognition and phagocytosis of apoptotic cells (18).

**Statistical analysis.** Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Statistical analyses were performed using a Student's *t*-test, and a  $p$ -value  $\leq$ 0.05 was regarded as significant.

## Results

**Effects of 5-aza-dC alone on survival of human (HeLa) and pancreatic cell lines.** As 5-aza-dC is a specific inhibitor of DNA methylation and cytotoxic to mammalian cells, we first studied its effect on the induction of cell death in seven cell lines. The sensitivities of these cells to 5-aza-dC were determined by trypan blue assay. The cells were exposed to

Table I. Evaluation of apoptotic cell death by APOPercentage apoptosis assay.

Group	Huh-7 (%)	HLE (%)	HepG2 (%)
Control	7.0±1.7	2.70±0.57	1.7±1.2
5-aza-dC	6.3±1.5	4.00±1.00	2.0±1.0
5-FU	34.0±5.1 <sup>a,c</sup>	47.00±1.00 <sup>a,c</sup>	15.0±5.0 <sup>b,d</sup>
5-aza-dC plus 5-FU	61.0±17.0 <sup>a,c</sup>	78.00±3.60 <sup>a,c,e</sup>	22.0±3.6 <sup>a,c</sup>

Data are expressed as mean ± SD. <sup>a</sup>p<0.01 vs. control group, <sup>b</sup>p<0.05 vs. control group, <sup>c</sup>p<0.01 vs. 5-aza-dC group, <sup>d</sup>p<0.05 vs. 5-aza-dC group and <sup>e</sup>p<0.01 vs. 5-FU group using a Student's *t*-test.

5-aza-dC plus 5-FU, 46.1%±1.6%; p<0.01), in HLE (5-FU, 69.7%±2.7%; 5-aza-dC plus 5-FU, 50%±0.7%; p<0.01), HepG2 (5-FU, 83.7%±1.8%; 5-aza-dC plus 5-FU, 73.2%±2.0%; p<0.01), C13-3 (5-FU, 52.3%±4.7%; 5-aza-dC plus 5-FU, 43.9%±0.27%; p<0.05) and MIA PaCa-2 (5-FU, 53.5%±0.5%; 5-aza-dC plus 5-FU, 34.7%±0.4%; p<0.01).

*5-aza-dC treatment increases the proportion of apoptotic cells.* We evaluated the fraction of apoptotic cell death in Huh-7, HLE and HepG2 cells (Table I). Reduction of cell viability by 5-aza-dC plus 5-FU, compared with 5-FU monotherapy, depended upon an increase of apoptotic cells.

## Discussion

Hypermethylation of CpG islands has been reported in HCC and pancreatic cancer (1,2,7,8). Although surgery for HCC is usually considered to be the first-choice treatment, it is not infrequently contraindicated by underlying chronic liver diseases (19,20). Orthotopic liver transplantation (OLT) is available, but limited by an increasing demand for donations and a scarcity of donors. Pancreatic cancer is rarely indicated for surgical resection (4-7). Thus, it is understandable that new therapeutic options are eagerly awaited.

Cell death by apoptosis plays an important role in the resistance to cytotoxic drugs or irradiation. Kaminski *et al* reported that CpG islands are found within the promoter regions of human tumor necrosis factor receptors (TNFR) 1, and selective inhibition of methyltransferases with 5-aza-dC increases the expression of TNFR 1 in human melanoma cells, sensitizing them to TNF-induced apoptosis (21). Promoter hypermethylation within CpG islands in many tumor suppressor genes and other tumor-related genes like p16 has been observed to lead to inactivation of these genes in HCC (22,23) and pancreatic cancer (10). Genome-wide or -specific demethylation might induce sensitization to significantly increase the response to further treatment with various chemotherapy agents (10,24,25). Fang *et al* reported that 5-aza-dC enhanced the sensitivity of prostate cancer cells to cisplatin (25).

In recent years, combined chemotherapy involving arterial infusion of 5-FU and subcutaneous injection of interferon- $\alpha$  has been reported to show marked effects in some patients with advanced HCC (3,26,27). Fluorouracil is also one of the drugs used for chemotherapy for pancreatic cancer (8). In this study, we tested the therapeutic effects of

DNA methylation inhibition and 5-FU in human hepatoma and pancreatic cancer cell lines. In MIA PaCa-2 cells, from 48 to 72 h after treatment, the effects of 5-aza-dC plus 5-FU were superior to the reported effects of 5-aza-dC alone (10). Missiaglia *et al* used 2  $\mu$ M of 5-aza-dC (10), whereas even a dose of 0.5  $\mu$ M of 5-aza-dC was effective in the current study. In the hepatoma cell lines Huh7, HepG2, HLE and C13-3 cells, from 12 to 36 h after treatment, the effects of 5-aza-dC plus 5-FU were significantly higher than those of 5-aza-dC alone. At 48 h post-treatment, in Huh-7, HepG2 and C13-3 cells, but not HLE (p=0.079), the effects of 5-aza-dC plus 5-FU were significantly higher. Our study also revealed that the presence of hepatitis C virus did not affect the efficiency of a combined treatment of 5-aza-dC plus 5-FU.

In conclusion, our data showed that the combination of a small dose of 5-aza-dC with apoptosis-inducing chemotherapy caused pronounced cell death. These findings additionally highlighted that DNA methylation is a key factor responsible for the resistance encountered in the therapy of hepatoma and pancreatic cancer.

## Acknowledgements

We thank Professor J. Miyazaki, Professor Charles M. Rice and Apath for providing plasmids. We thank Dr N. Kato and Professor M. Omata for providing the Panc-1 and MIA PaCa-2 cell lines.

## References

1. Seeff LB: Introduction: the burden of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127: S1-S4, 2005.
2. Omata M, Tateishi R, Yoshida H and Shiina S: Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 127: S159-S164, 2005.
3. Sakon M, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Yamada A, Kawata S, Imai Y, Iijima S and Monden M: Combined intra-arterial 5-fluorouracil and subcutaneous IFN- $\alpha$  therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94: 435-442, 2002.
4. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C and Neoptolemos JP: Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 82: 111-115, 1995.
5. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E and Thun MJ: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 53: 1-26, 2003.
6. Geer RJ and Brennan MF: Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 165: 68-72, 1993.

7. Brikmeyer JD, Warshaw AL, Finlayson SR, Grove MR and Tosteson ANA: Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 126: 178-183, 1999.
8. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Berger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Laccaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ and Buchler MW for the European Study Group for Pancreatic Cancer: A randomized trial of chemoradiotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-1210, 2004.
9. Kanai Y, Ushijima S, Saito Y, Nakanishi Y, Sakamoto M and Hirohashi S: mRNA expression of genes altered by 5-azacytidine treatment in cancer cell lines is associated with clinicopathological parameters of human cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 127: 697-706, 2001.
10. Missiaglia E, Donadelli M, Palmieri M, Crnogorac-Jurcovic T, Scarpa A and Lemoine NR: Growth delay of human pancreatic cancer cells by methylase inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine treatment is associated with activation of the interferon signalling pathway. *Oncogene* 24: 199-211, 2005.
11. Jones PA and Buckley JD: The role of DNA methylation in cancer. *Adv Cancer Res* 54: 1-23, 1990.
12. De Smet C, Lurquin C, Lethe B, Martelange V and Boon T: DNA methylation is the primary silencing mechanism for a set of germ line- and tumor-specific genes with a CpG-rich promoter. *Mol Cell Biol* 19: 7327-7335, 1999.
13. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Vertino PM and Issa JP: Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv Cancer Res* 72: 141-196, 1998.
14. Blight KJ, Kolykhalov AA and Rice CM: Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science* 290: 1972-1974, 2000.
15. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Tanaka M, Shino Y, Shimada H, Tomonaga T, Nomura F, Nagao K, Ochiai T and Saisho H: Inhibition of subgenomic hepatitis C virus (HCV) RNA in Huh-7 cells: ribavirin induces mutagenesis in HCV RNA. *J Viral Hepat* 11: 479-487, 2004.
16. Lai JP, Chien JR, Moser DR, Staub JK, Aderca I, Montoya DP, Matthews TA, Nagomey DM, Cunningham JM, Smith DI, Greene EL, Shridhar V and Roberts LR: hSulf1 sulfatase promotes apoptosis of hepatocellular cancer cells by decreasing heparin-binding growth factor signaling. *Gastroenterology* 126: 231-248, 2004.
17. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Yamada Y, Imamura T, Fukai K, Nagao K and Saisho H: Hepatitis B virus X protein (HBx)-induced apoptosis in Huh-7 cells; influence of HBV genotype and basal core promoter mutations. *Scand J Gastroenterol* 39: 478-485, 2004.
18. Papakonstanti EA and Stournaras C: Tumor necrosis factor-alpha promotes survival of opossum kidney cells via Cdc42-induced phospholipase C-gamma activation and actin filament redistribution. *Mol Biol Cell* 15: 1237-1286, 2004.
19. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T and Omata M: Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 103: 1201-1209, 2005.
20. Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M and Omata M: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 21: 650-655, 1995.
21. Kaminski R, Kozar K, Niderla J, Grzela T, Wilczynski G, Skierski JS, Koronkiewicz M, Jakobisiak M and Golab J: Demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine enhances expression of TNFR1 and promotes TNF-mediated apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Oncol Rep* 12: 509-516, 2004.
22. Matsuda Y, Ichida T, Matsuzawa J, Sugimura K and Asakura H: p16 (INK4) is inactivated by extensive CpG methylation in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 116: 394-400, 1999.
23. Iwata N, Yamamoto H, Sasaki S, Itoh F, Suzuki H, Kikuchi T, Kaneko H, Iku S, Ozeki I, Karino Y, Satoh T, Toyota J, Satoh M, Endo T and Imai K: Frequent hypermethylation of CpG islands and loss of expression of the 14-3-3 sigma gene in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 19: 5298-5302, 2000.
24. Yao X, Hu JF, Daniels M, Shiran H, Zhou X, Yan H, Lu H, Zeng Z, Wang Q, Li T and Hoffman AR: A methylated oligonucleotide inhibits IGF2 expression and enhances survival in a model of hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 111: 265-273, 2003.
25. Fang X, Zheng C, Liu Z, Ekman P and Xu D: Enhanced sensitivity of prostate cancer DU145 cells to cisplatin by 5-aza-2'-deoxycytidine. *Oncol Rep* 12: 523-526, 2004.
26. Moriyama M, Hoshida Y, Kato N, Otsuka M, Yoshida H, Kawabe T and Omata M: Genes associated with human hepatocellular carcinoma cell chemosensitivity to 5-fluorouracil plus interferon-alpha combination chemotherapy. *Int J Oncol* 25: 1279-1287, 2004.
27. Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, Stoiber D, Negishi H, Kikuchi H, Sasaki S, Imai K, Shibue T, Honda K and Taniguchi T: Integration of interferon-alpha/beta signaling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature* 424: 516-523, 2003.

## 感染症情報とIT

千葉大学総合安全衛生管理機構

長尾 啓一  
中田 暁

### 1. はじめに

キャンパス内のいかなる職場を見回しても、パーソナルコンピュータ（以下PC）を使用していない部門はない。そして、それらPCの多くは local area network (LAN) を構築している。各PCは当然インターネットへの接続が可能であり、文書のやりとりはEメールを利用する、という環境ができあがっているであろう。インターネットを駆使することにより、キャンパス内の至る所で世界中の情報を瞬時に知ることができ、また学内から世界へと情報を発信することが可能となっている。すなわち、インターネットを代表とする information technology（以下IT）の進歩は情報の伝達速度を飛躍的に速めたのである。

このインターネットの普及が、感染症対策に果たした役割の大きさは計り知れない。感染症の中でもヒトに対する伝播性の高い疾患に対しては、特に貢献度が高い。2002年に出現した重症急性呼吸器症候群（以下SARS）の流行が、約1年で沈静化したのも、まさにITの貢献大である。

本稿では、大局的な感染症対策とITのかかわりについて考え、ついでキャンパスでの感染症情報とITについて記載してみたい。

### 2. 新興感染症と再興感染症

ヒトでの感染症は、病原微生物がヒト（宿主）に入り込み、何らかの症状を起こさしめた状態をいう。地球上の微生物には膨大な種類があるが、ヒトに有害であるものは決して多くはない。

また、ヒトに有害でも他の動物には害を及ぼさないものも多い。そして、従来ヒトに無害であったものが、環境を始めとする諸原因で有害なものに変異することもある。

二十世紀後半の文明の発達に伴い、ヒトの行動範囲が著しく広がった。その結果、従来はありえなかった微生物と遭遇することになり、数々の新たな感染症が勃発してきた。エボラ出血熱、エイズ、ヘンドラウイルス病、ニパウイルス感染症そしてSARSなどが該当し、これらは新興感染症（Emerging infectious disease）と称される。

一方、既知の感染症で、既に公衆衛生上の問題とならない程度までに患者が減少していた感染症のうち、この20年間に再び流行しはじめ、患者数が増加したものを再興感染症（Re-emerging infectious disease）と称する。マラリア、結核、ペスト、デング熱、コレラなどがこれに該当する。

幸いこれまで世界保健機構（以下WHO）を中心とした新興・再興感染症への防御対策は功を奏してきたが、これらの対策で最も重要なものの1つが、正確かつ迅速な情報伝達である。そして、明らかにその効果を見ることができるのは、インターネットの普及以降である。情報量の多さと情報伝達速度が、桁違いに変わったからである。

### 3. SARS制圧を振り返る

まだ記憶に新しいSARS流行は、ヒト→ヒト易

伝播性重症感染症が社会に与える影響を目のあたりに見せつけた。その大筋を振り返ってみよう。

2002年11月 中国広東省で305名の原因不明非定型肺炎患者の発生が発覚。

2003年2月 広東省で診療していた医師が香港のホテル宿泊中に肺炎を発症し、ホテルの他宿泊客に感染が拡大。

2003年2月下旬 この感染者がベトナム、カナダ、シンガポールへと渡り、各地で肺炎発症。WHOハノイ事務所の医師Carlo Urbaniは、次々と発症する肺炎が重症であることをEメールで本部へ送信し続けた。同時期、香港から、ホテル内での集団肺炎発症がWHOに報告された。

2003年3月中旬 WHOはこの重大性を理解し、“Global Alert”を発して情報提供の呼びかけと事態収拾にのりだすことにした。そして、その数日後には史上初の感染伝播地区への渡航自粛勧告を発し、この肺炎を「重症急性呼吸器症候群(SARS)」と命名した。同時に、世界9カ国11施設の研究機関に、原因ウイルスの分離と同定作業を指示した。

2003年4月中旬 原因ウイルスはコロナウイルスに属する新種であることが判明。感染様式は飛沫感染、接触感染であると考えられた。以後、渡航自粛、渡航禁止などが強化された。

2003年7月5日 WHOはヒト-ヒト感染伝播の連鎖が断ち切られたことを宣言し、SARSの発生は終息した。

以上の一連の推移は、ITなくしてはありえなかった。WHOは各国の感染症研究所、WHO事務所からEメールで間断なく情報を収集し、ホームページで、その情報を定期的に発信した。それを受けて、各国の保健省（日本では厚生労働省）は、ITを軸にあらゆるメディアを利用して情報を伝達した。日本では、外務省も感染伝播国への渡航自粛勧告を発し、日本へのSARS持ち帰りを防止したのである。この間、世界各国の医療従事者はSARSの臨床症状、検査結果、さらには肺炎のX線像、CT像をもインターネットで知ることができた。病像を知るといことは、病気を

迎え撃つ医師にとって必要不可欠なものである。

#### 4. 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（いわゆる感染症新法）

SARSはまさに典型的な新興感染症であるが、近年最もインパクトの大きかった新興感染症はエイズである。1999年、厚生省（現厚生労働省）は新興感染症・再興感染症の相次ぐ出現と人権に関する一般意識の変化を鑑みて、当時の伝染病予防法を廃止し、表記の法律を制定した（厚労省法令 <http://www.who.int/csr/don/2003041510.htm>）。当初の法律では感染症を4つの類型に分類していたが、その後2003年11月には4類をさらに2つに分け5類型とした。（ただし、結核は別途、結核予防法で法規制されている。）

一類： 高感染性、重篤性を伴う危険性が極めて高い感染症

二類： 上記の危険性が高い感染症

三類： 上記の危険性は高くないが特定の職への就業により集団発生の可能性のある感染症

四類： 動物、飲食物を介して人に感染し大きな影響を与える感染症

五類： 国が感染症発生動向調査を行い、発生まん延を防止すべき感染症

一～三類は感染性、重症度を加味して入院（隔離、就業禁止）を要する疾患が羅列されているが、四類、五類はわれわれがよく遭遇する感染症であり、サーベイランス（監視）を要する疾患である。このサーベイランス結果を見ることにより、医療従事者は各疾患の流行状況を把握することができる。

この監視には2つの方法があり、1つは全数把握（診断した医師は7日以内に管轄保健所に届けねばならない）であり、他は定点観測（あらかじめ指定された感染症診療機関が、毎月これらの患者情報をまとめて管轄の保健所に報告する方法）である。図1に岡部がまとめたサーベイランス体制を示す。各疾患の報告は医療機関から保健所に上がり、都道府県等で集計される。この結果は各自治体でもホームページで公表しているが、さら

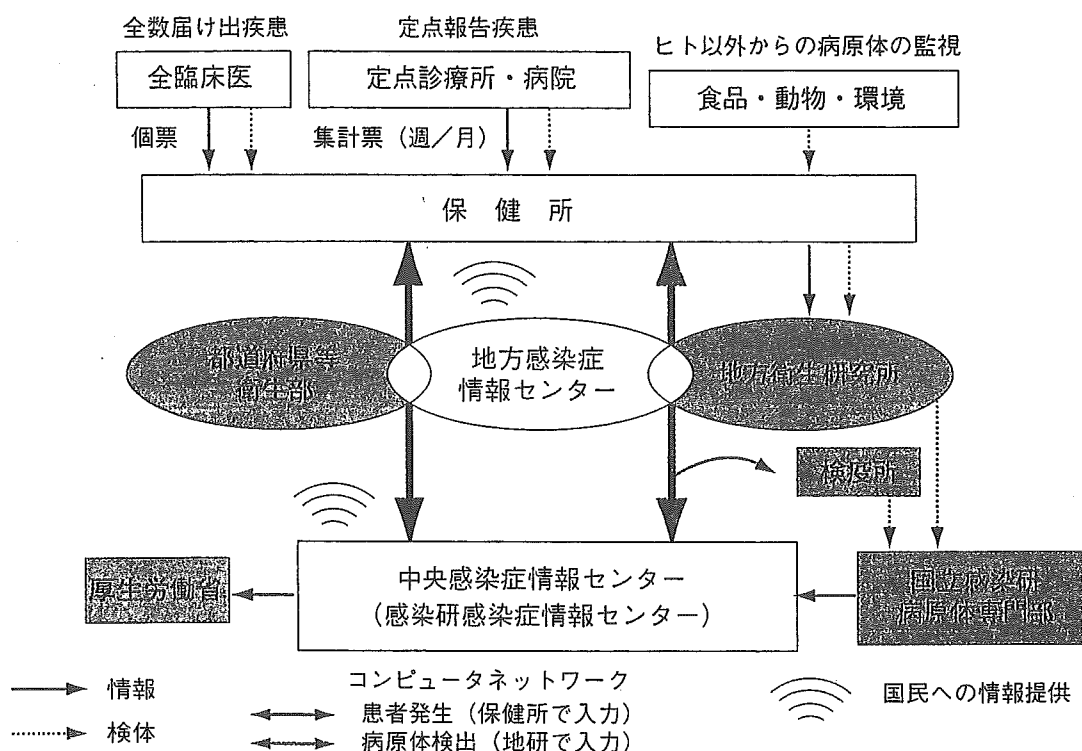


図1. 日本の感染症サーベイランス体制

(岡部信彦：21世紀における感染症対策と展望，臨床病理レビュー特集129号，pp.1-8，2004 から引用)

に、これらのデータは国立感染症研究所の中央感染症情報センターに報告され、最終的に全国集計として厚生労働省が把握する。もちろん、感染症情報センターでも、定期的に集計結果をホームページに公表している。

### 5. 学生・職員のインターネット利用

インターネットの普及はめざましく、若い者ほど抵抗なく日常的に利用しているのは周知のことである。また、大学の職員はインターネット環境の中で仕事をしているので、もちろん容易にインターネットであらゆるサイトにアクセスしうる。当然、自分の体調異変があれば医療情報を自分で検索し、自分なりの判断をする。大学の保健管理施設に健康相談に来る学生・職員でも、何人かはインターネットでいくつかの疾患を調べしている。便利なようであるが、ピットフォールも少なからずある。

さて、感染症でも然りである。性感染症のように保健管理施設や医療機関に行きづらい場合に、インターネットで有料自己診断キットを利

用する者もいる。今や、性器クラミジア、性器ヘルペス、淋病、さらにはHIVについても、検体採取キットを送付してもらい、検体を送ると検査結果が返送されてくるシステムがある。「性感染症」というキーワードでインターネット検索すると、その詳細を知ることが可能である。

ITの最大の利点は迅速性であるが、このような自己診断システムは、秘密性は確保されても、診断時間がかかりすぎ、かつ診断されても結局医療機関を受診することになる。しかも、治療開始が遅れるので好ましい方法ではない。

また、インターネットでの疾患検索は情報があまりに過多であり、その取捨選択が非常に難しい。現在、ホームページは誰でも立ち上げることができる。いかがわしい内容の情報も氾濫している。今や、それらの情報の真偽を読む能力、すなわちリテラシーが問われているのである。これからは大学保健管理施設の仕事として、“感染症を始めとする医療の過剰な情報に翻弄されている学生・職員への相談応需”が要求されることになろう。

## 6. 感染症関連サイト

医療の専門家である医師、保健師、看護師は、定期的に信頼しうる情報源から感染症情報を把握しておく義務がある。とくに、大学の保健管理施設に勤務している医療関係者には必須である。情報はさまざまなメディアで得ることができるが、最も早いのはインターネットを介してである。常にアクセスできる準備があると有用と思われるサイトを、ここにいくつか紹介する。

①国立感染症研究所感染症情報センター：日本の感染症サーベランス集計担当。海外からの感染症情報も迅速に発信。必見。

<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>

②厚生労働省：ご存じの通り国家医療行政の府。責任のある感染症情報発信。

<http://www.mhlw.go.jp/>

③成田空港検疫所：海外感染症情報が豊富。実務的であり、海外旅行前には必見。

<http://www.forth.go.jp/keneki/narita/>

④海外勤務者のための総合健康管理施設：海外へ赴任し海外生活を送る場合の健康情報掲載。予防接種を含め感染症についても情報が多い。

<http://www.johac.rofuku.go.jp/>

⑤財団法人結核予防会結核研究所：国内外の結核に関するあらゆる情報が得られる。

<http://www.jata.or.jp/>

⑥Center for Disease Control and Prevention：米国アトランタにある感染症対策センター。先鋭的な情報が得られる。 <http://www.bt.cdc.gov/>

⑦ProMED(Program for monitoring emerging infectious diseases)：全米科学者協会が構築したインターネットによる感染症情報ネットワーク。新興感染症に対応すべく立ち上げられた比較的新しいサイト。 <http://www.fas.org/promed/>

⑧WHO：ご存じの世界保健機構。 <http://www.who.int/en/>  
その中の伝染性感染症サーベランスは情報がきわめて多い。Communicable Disease Surveillance & Response (CSR) <http://www.who.int/csr/don/en/>

⑨Eurosurveillance：欧州の伝染性感染症サーベランス情報。

<http://www.eurosurveillance.org/index-02.asp>

⑩Lancet online journal：権威あるオンラインジャーナルの代表。 <http://www.thelancet.com/>

## 7. 大学間感染症情報交換でのITの価値

いろいろな意味で問題になる大学での感染症は、結核、麻疹、エイズとその他の性感染症などである。また、今後もSARSのように新興感染症が大学を襲来するという事態も起こりえよう。このようなキャンパスの状況を考慮すると、大学の保健管理業務従事者の間で、いつでもどこでも情報交換ができる環境が必要になる。現在でも全国大学保健管理協会会員が加入できる“health”と名打ったメーリングリストがある。実際その中では様々な情報が発信され、活発な意見交換がなされている。

また、双方の回線環境が整っていれば、テレビ電話、さらにはテレビ会議も可能である。

しかし、意見交換が十分になされたとしても、多くの会員のコンセンサスが得られるとは限らない。もちろん、独自の考えはそれで良いが、総じて保健管理施設としては、どの方向にあるのかを知ることが重要である。そのためには、ある時期にアンケート調査を行うと良い。時間をかけないためには、インターネットによるアンケートが最良である。

web上にHTMLで作成したアンケート文書載せておき、メールにてwebへのアクセスを依頼し、CGI (Common Gateway Interface) でデータ収集する方法は、迅速に結果が得られるので非常に便利である。メーリングリストに加わっている者へのアンケートであれば、さらに効率が良い。その例として、2003年のSARS騒動の際に、国立大学等保健管理施設協議会で行ったアンケート様式の一部を提示する。この際にはアンケート依頼から結果配信まで1週間であった。

## 8. おわりに

感染症で問題になるのは伝播性であり、それがヒト-ヒト感染をおこすものであれば、最少限の時間で対策行動に移らねばならない。とにかく迅速さを要求される。まずは正確な情報を

保健管理施設 SARS 対応アンケート

**質問票**

本年4月4日、外務省からSARSに関連した渡航情報(危険情報)が発出されましたが、それ以降、すべての渡航情報(SARS危険情報)が解除された7月5日までのことについて伺います。

質問1:保健管理施設としてSARSに関する情報(一般的な)を学生・教職員に提供しましたか?	<input type="radio"/> した <input type="radio"/> しなかった
【「した」と回答された方にお尋ねします(「しなかった」の場合は質問4へ)】 質問2:どこから得られた情報を提供されましたか?(複数回答可)	<input type="checkbox"/> インターネット <input type="checkbox"/> 新聞などマスコミ <input type="checkbox"/> 学術誌 <input type="checkbox"/> その他: _____
質問3:どのようにして情報を提供されましたか?(複数回答可)	<input type="checkbox"/> 掲示物として <input type="checkbox"/> ホームページ <input type="checkbox"/> 配付資料 <input type="checkbox"/> その他: _____
【すべての方にお尋ねします。】 質問4:学生からSARSに関する健康相談(体調不良のため)を受けましたか?	<input type="radio"/> 受けた:件数 <input type="text"/> <input type="radio"/> 受けなかった
質問5:教職員からSARSに関する健康相談(体調不良のため)を受けましたか?	<input type="radio"/> 受けた:件数 <input type="text"/> <input type="radio"/> 受けなかった
質問6:学生からSARSの予防対策について相談を受けましたか?	<input type="radio"/> 受けた:件数 <input type="text"/> <input type="radio"/> 受けなかった
質問7:教職員からSARSの予防対策について相談を受けましたか?	<input type="radio"/> 受けた:件数 <input type="text"/> <input type="radio"/> 受けなかった
質問8:4月4日から7月5日までの間にSARS伝播国から外国人研究員・留学生等を受け入れましたか?	<input type="radio"/> 受け入れた:人数 <input type="text"/> <input type="radio"/> 受け入れなかった

【ご記載者について】

1. 大学名 \_\_\_\_\_

2. 所属・役職 \_\_\_\_\_

※必須 3. ご氏名 \_\_\_\_\_

※必須 4. e-mail \_\_\_\_\_

下の「内容確認画面へ」ボタンを押し内容を確認の上、再度送信ボタンを押してください。  
 以上です。ご協力ありがとうございました。  
 ーエイズ・感染症特別委員会ー

[内容確認画面へ](#) | [リセット](#)

図2. Web上でのアンケート様式の実例

得て、短時間で分析討議をせねばならない。そのために、あらゆるITを駆使することになる。

大学のIT環境を考えると、現在のインターネットは活字の他、画像、動画の配信も可能であり、インターネット回線によるテレビ電話も利用しうる。保健管理施設で業務に当たる者は、これらを大いに利用して感染症情報を得るよう努めねばならない。また、感染症対策の方向性

などについては、保健管理に従事する者のメーリングリストで意見を述べあい、時にはアンケート調査などで方向性を把握しておく必要がある。

ITの進歩は日々進んでいる。新たな技術が紹介されれば、臆することなく、その利用を考えていきたいものである。



## 結核定期外健康診断の考え方と注意点

長尾 啓一 (千葉大)

### 改正結核予防法の施行

2005年4月1日から改正結核予防法が施行された。大きな改正の一つが結核健康診断の重点化である。すなわち、一律集団からハイリスク集団への絞った健診が推奨される。ハイリスクの極みが排菌患者への接触者集団であり、近年決して減らない集団感染への対応こそ、最も重要な結核予防であると考えられている。2005年1月12日に厚生労働省健康局結核感染症課長から「結核定期外健康診断に関する処理基準について」との告示が発出された。それに伴い1992年の「結核定期外健康診断ガイドラインについて」は廃止された。

接触者を対象とする結核定期外健康診断の実施者は都道府県知事である。通常は保健所が実施することになるが、委託等の契約により一般医療機関にて行うことも少なくない。本稿では新たな法に依拠する結核定期外健康診断での注意点について紹介する。

### 対象者の選定は人権に配慮しながら迅速に

まず初発患者について都道府県知事は十分な調査をせねばならないが、特に初発患者への人権配慮が強く要求されている。その結果で定期外健康診断の範囲が決定され、健診時期も決められる。なお、定期外健康診断の重要度については従来の初発患者の状態から計算する“感染危険指数＝最大ガフキー号数×咳の持続期間(月)”で考えるべきである(①)。定期外健康診断の対象となる者は「結核にかかっていると疑うに足りる正当な理由のある者」であり、これらの選定作業の時点から医療機関が相談に応じることもある。しかし、これらの対象者に「定期外健康診断の勧告および措置」を実施するにあたっては、都道府県知事が対象者個別に“健康診断を受けるべき理由、健康診断を実施する日時、場所、その他必要と認める事項を記載した書面”で通知することになった。会社、事務所、学校などの人事・学務担当者から一括して呼び出すこ

#### ①接触者検診の重要度

重要度	感染危険指数
最重要	10以上
重要	0.1～9.9
その他	0および肺外結核

とは不適切であるとされている。しかし、効率を勘案すると両者から同時にアクションを起こすべきであろう。

そして、この勧告にしたがって健康診断を受けなかった者に対しては、都道府県知事が直接に対象者の身体に実力を加えて健康診断を実現するいわゆる「即時強制」が認められている。接触者は感染者である可能性が高く、化学予防なしでは発病のリスクがきわめて高いという事実があるからである。これらのことより従前にも増して健康診断対象者の選定に慎重を期する必要がある。

### 健康診断の内容

これまでの、結核定期外健康診断ガイドラインにより、問診、ツベルクリン反応検査、胸部X線、喀痰抗酸菌検査およびそれらの判定についての詳細な指導がなされてきた。しかし、このガイドラインは廃止され、新たに示された結核定期外健康診断に関する処理基準では「対象者に対する説明を十分に行い、喀痰検査、胸部X線検査、聴診、打診、ツベルクリン反応検査等必要な検査を的確に実施すること」とだけ記載されている。

**ツベルクリン反応検査** ガイドラインが廃止された背景には、ツベルクリン反応検査による感染者の診断がきわめて曖昧であるという問題がある。この作業が確実でなければ、場合によっては真に感染していてもヒドラジドによる化学予防を受けることになり、さらに安易に集団感染と判断されてしまう。

日本では2003年度まで、乳児期、小学校・中学校入学時にツベルクリン反応検査が施行され、陰性者にはBCGが接種されてきた。また、BCG接種による陽転率の地域差があることも指摘され、接種技術の向上が必要であるともいわれてきた。結果としてベースの結核免疫能さらにはツベルクリン反応の程度も不均質となる。結核感染の有無を診断する安価で簡易な検査がツベルクリン反応検査であることは現時点でも同じである。しかし、先に挙げた理由から従来の結核判定基準を杓子定規に用いれば過剰診断になる可能性もある。

定期外健康診断の対象者「結核にかかっていると疑うに

足りる正当な理由のある者」とは、明らかに他へ感染させようとする患者と接触していた者である。これを確認するには詳細な問診が必要である。この過程を経て選定された対象者であればツベルクリン反応検査で次のような所見の者を感染者と考えるべきである。①硬結がありそこに水疱を伴っている者、②硬結がありそこに壊死を伴っている者、③明らかに大きな硬結がある者、④対象者の発赤長径を測定してヒストグラムを作成し、明らかに二峰性を呈した場合の発赤径が大きい峰の群に属しかつ硬結を有する者、⑤硬結を伴う大きな発赤を呈し常時患者と接していた家族など濃厚接触者、⑥医療従事者等であらかじめ二段階ツベルクリン検査の結果が把握されている場合は、硬結があり発赤径がベースの発赤径より10mm以上増加している者

なお、ツベルクリン反応検査の施行時期については、必ず最終接触後6週間以降に実施せねばならない。その理由は“結核免疫が成立するには少なくとも6週間を要する”からである。

**胸部X線検査** 接触者検診の重要度が“最重要”であれば初発患者が確認された後、早期に実施する。この目的は2つある。1つは、接触後、長期間を経ており多数の者が発病しているのではないかと、他は、初発患者と考えられている者が実はその集団の中の他から感染被害を受けたのではないかと、を調べるためである。接触期間が短く重要度が“重要”であれば1~2か月後に撮影する。初感染結核であれば、接触後4~10か月に胸膜炎を呈することが多い。肺結核として現れるのは少なくとも6か月以降である。

**QuantiFERON®** BCG既接種者がツベルクリン反応検査

#### ②結核集団感染の定義

同一の感染源が、2家族以上にまたがり、20人以上に結核を感染させた場合をいい、発病者1人を6人の感染者に相当するとして感染者数を計算するものとする。

- 1) 感染源以外の発病者1人、化学予防対象者13人の場合  
感染者 =  $6 + 13 = 19$
  - 2) 感染源以外の発病者2人、化学予防対象者10人の場合  
感染者 =  $6 \times 2 + 10 = 22$
- この場合、1)は集団感染にならず2)は集団感染となる。

で強陽性であった場合、それがBCGによるものか、結核感染によるものか、鑑別が非常に難しいことは前記した。近年ヒト結核菌の特異抗原に反応を示す検査として、試験管内ツベルクリン検査といわれるQuantiFERON®が注目されている。これはヒト結核菌の特異抗原とされるESAT-6およびCFP-10をヒトの全血に作用させインターフェロン $\gamma$ の産生量を測定する検査である。すでに臨床に供されており、集団感染が疑われた事例で実際にその有用性が確認されている。

#### 集団感染事例は 厚生労働省へ報告

結核定期外健康診断ガイドラインが廃止されたとはい

え、その大枠は踏襲してよい。定期外健康診断により感染者を発見し化学予防をきっちり行うことは最良の結核予防である。ガイドラインでのツベルクリン反応検査判定基準については、あまりに厳密に適用することにより不都合が生じてきた。これからは事例ごとに柔軟に判断していくとともにQuantiFERON®という新しい診断法の選択も考慮に入れたい。また、結核集団感染についてはあらためてその定義を把握し(②)、万一集団感染事例となった場合には速やかに行政を介して厚生労働省へ報告すべきである。

2005年10月7日 初版第1刷発行© [検印省略]

---

呼吸器診療のコツと落とし穴 ①  
呼吸器感染症

編集 くどう しょうじ  
工藤 翔二

発行者 平田 直

発行所 株式会社 中山書店

〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14  
TEL 03-3813-1100(代表) 振替 00130-5-196565  
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

印刷・製本 中央印刷株式会社

Published by Nakayama-Shoten Co., Ltd.  
ISBN 4-521-67331-7 C3347

Printed in Japan

---

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する許諾権は、小社が保有します。本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を複写される場合は、そのつど事前に当社（直通電話03-3813-1132）の許諾を得てください。

資料

## 胸部CT検診における技師読影 (HRCT撮影) の有効性

永野優子 新妻伸二 佐藤和美 帆苅隆 山田一美 稲垣理加

### 和文要旨

当施設では胸部CT検診の一次検診時に必要があればHRCT撮影を行い、当日のうちに診断をして呼吸器専門機関に紹介をするというシステムをとっている。そのため自発的に技師読影によるHRCT撮影が行われるようになった。そこで技師読影の有効性を検討するために、技師の判断でHRCT撮影を行ったか、または技師がHRCT撮影を行わず読影医師の指示でHRCT撮影を行ったかを調査した。技師読影によるスクリーニング時のHRCT撮影は約9割であり、読影医師の指示でHRCT撮影行ったものは1割程度であった。技師がHRCT撮影を行わずに読影医師の指示でHRCT撮影を行ったものはほとんどが10mm以下の所見であり、11mm以上の所見はほぼ見逃すことなく技師がHRCT撮影を行っていたことがわかった。また、発見肺癌例での前期(平成7年から平成11年)と後期(平成12年から平成16年)との比較では、10mm以下のものでも前期と比べ後期で技師によるHRCT撮影の割合が高くなっており、技師読影の能力の向上がみられた。

キーワード: 胸部CT検診、HRCT、技師読影、肺癌

J Thorac CT Screen 2005;12:307-310

【はじめに】わが国の平均的な胸部CT検診ではスクリーニング時にHigh Resolution CT (以下HRCTと略す)の追加撮影は行われていない。<sup>1,2,3)</sup>多くの検診機関では、一次検診時に検診モードによるCT撮影(時に胸部直接撮影)を行い二重読影・喀痰細胞診の結果、必要があれば後日HRCT撮影を行い診断するというシステムになっている。当施設では一次検診時に必要があるときだけHRCT撮影を行い、当日のうちに診断をして呼吸器専門医療機関に紹介をする、というシステムをとっている。このようなシステム上自然発生的に技師の判断によるHRCT撮影が行われるようになった。そこで技師読影によるHRCT撮影の有効性について検討を試みた。

-----  
新潟県労働衛生医学協会

プラーカ健康増進センター

(〒950-0917 新潟県新潟市天神1-1

プラーカ3 5F)

【対象と方法】平成15年8月1日から平成16年8月31日(13ヶ月間)の期間に胸部CT検査を行った2,232人のうち前回CT検診で有所見者だった例などを除いた、胸部CT検査による肺ドック検診初回受診者・複数回受診者を合わせた1,740人について、技師の判断でHRCT撮影を行ったか、読影医師の指示でHRCT撮影を行ったかを所見別に分類し検討した。

次にCT検診を開始した平成7年からの全期間で発見された肺癌のうちHRCT腫瘍径25mm以下の94例について、平成7年から平成11年までを前期、平成12年から平成16年までを後期とし、技師の判断でCTHR撮影を行ったか、読影医師の指示でHRCT撮影を行ったかをHRCT腫瘍径別に分類し前期と後期とで比較し、技師読影の能力の向上および有効性について検討した。

【結果】調査期間中に行われた胸部CT検査による肺ドック検診1,740件中HRCT撮影を行ったのは412件で23.7%にHRCT撮影が行われて

いた。(Table:1)

HRCT 撮影を所見別に分類したものは、技師の判断で HRCT 撮影を行ったものについては、Ground Glass Opacity (すりガラス様陰影、以下 GGO と略す): 32 (7.1%)、小結節: 107 (23.8%)、肺内リンパ節: 61 (13.6%)、肺炎または炎症性陰影: 35 (7.8%)、その他: 60 (13.4%)、異常なし: 103 (22.9%) であった。

技師が HRCT 撮影を行わず第一読影医師の指示で HRCT 撮影を行ったものは、GGO: 4 (8.1%)、小結節: 10 (20.4%)、肺内リンパ節: 9 (18.4%)、肺炎または炎症性陰影: 3 (6.1%)、その他: 5 (10.2%)、異常なし: 18 (36.7%) であった。

第二読影医師の指摘があり後日 HRCT 撮影を行ったものは、GGO: 1 (50%)、小結節: 0、肺内リンパ節: 1 (50%)、肺炎または炎症性陰影: 0、その他: 0、異常なし: 0 であった。また、HRCT 撮影のうち 88.6% に技師の判断で HRCT 撮影が行われており、第一読影医師の指示で HRCT 撮影を行ったものは 10.9%、第二読影医師の指示によるものは 0.4% であった。

(Fig:1)

全期間中で発見された肺癌については、前期では技師の判断で HRCT 撮影を行ったものは 10mm 以下: 7 (内 GGO 7)、11~15mm: 10 (GGO 6)、16~20mm: 21 (GGO 7)、21~25mm: 15 (GGO 4)、技師が HRCT 撮影を行わず読影医師の指示で HRCT 撮影を行ったものは 10mm 以下: 5 (GGO 5)、11~15mm: 1 (GGO 1)、16~20mm: 2 (GGO 1)、21~25mm: 0、であった。後期では技師の判断で HRCT 撮影を行ったものは 10mm 以下: 6 (GGO 3)、11~15mm: 13 (GGO 6)、16~20mm: 5 (GGO 2)、21~25mm: 7 (GGO 4)、技師が HRCT 撮影を行わず読影医師の指示で HRCT 撮影を行ったものは 10mm 以下: 2 (GGO 2)、11~15mm: 0、16~20mm: 0、21~25mm: 0、であった。(Table:2)

【考察】今回調査を行った中で、胸部 CT 検診のスクリーニング時に技師が有所見と判断し HRCT 撮影を行ったものは 23.7% と多めであった。そのため平成 16 年 1 月 23 日より被曝線量低減のため HRCT 撮影も、体格や部位または所見によって (肺癌が疑われる場合には従来

どおり 150mA で撮影) 低線量の 50mA (時に 100mA) で撮影を行うこととした。

HRCT 撮影の所見別の分類では、技師の判断で HRCT 撮影を行ったもので異常なしの件数が 103 件 (26.9%) とかなり多かったが、検診モードだけでは判断できず HRCT 撮影を行った結果、血管が異常陰影に見えたもの・葉間肋膜の部分的肥厚が GGO 様に見えたものが多く含まれており、実際には診断に必要な HRCT 撮影だったと考えられる。技師が HRCT 撮影を行わず読影医師からの指示で HRCT 撮影を行った結果有所見であったものは 33 件あったが、そのうち指摘の多かった小結節や肺内リンパ節では 10mm 以下のものがほとんどであり、11mm 以上の所見についてはほぼ見逃すことなくスクリーニング時に技師の判断で HRCT 撮影が行われているといえる。また、約 9 割の所見に対しスクリーニング時にすでに技師の判断で HRCT 撮影が行われており読影医師の指示による HRCT 撮影は 1 割程度であることがわかった。

肺癌例の HRCT 撮影については、胸部 CT 検診を開始した平成 7 年から平成 11 年の前期 5 年間では、技師が HRCT 撮影を行わず読影医師の指示で HRCT 撮影を行ったものが、HRCT 腫瘍径 11~15mm に 1 例、16~20mm に 2 例の計 3 例あったが平成 12 年から平成 16 年の後期 5 年間では 11mm 以上では 1 例もなく技師が 11mm 以上の肺癌はほぼ見逃すことなく HRCT 撮影を行っていることがわかる。また、10mm 以下の肺癌例についても、前期では技師が HRCT 撮影を行わず読影医師の指示で HRCT 撮影を行ったものが 12 例中 5 例 (42%) であったが、後期では 8 例中 2 例 (25%) と技師の判断による HRCT 撮影の割合が高くなっており技師読影の能力の向上が見られた。

以上のことから胸部 CT 検診のスクリーニング時に技師の判断で HRCT 撮影を行うことは有効であるのではないかと考えられる。また読影医師から、所見のある大半の症例がすでに HRCT 撮影済みで、安心して診断ができ大変有用であるとの意見をもらっていることを付け加えたい。

【結語】現在シングルスライスCTからマルチスライスCTへの移行期であり、薄いスライスで全肺野を撮影することが可能となったため膨大な数の画像が発生するようになった。今回の調査検討で10mm以上の所見についてはほぼ見逃すことなくHRCT撮影が行われていることがわかり、技師読影によるHRCT撮影は有効であるのではないかと考えられた。この利点をマルチスライスCT導入時にいかんにかしていけるか今後検討していきたい。

により発見した異型腺腫様過形成の7例。胸部CT検診 1999;6:259-262

[3] 花岡考臣、曾根脩輔、津島健司、他：2002年度JA長野CT検診車による肺癌1次検診（初年度）のうち、安曇総合病院担当受診者の成績。胸部CT検診 2003;10:134-138

[4] Sone S, Takashima S, Li F, et al Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 351 1998 1242-1245

## 文 献

- [1] 西山祥行、三澤潤、田寺守、他：へリカルCTを加えた会員制肺がん検診一過去5年間の発見肺がん症例の検討一。胸部CT検診 1999;6:146-151  
[2] 川上聡、曾根脩輔、高島庄太夫、他：CT検診

Efficacy of Radiographer's Reading (Taking HRCT) in Lung Cancer CT screening.

Yuko Nagano, Shinji Niizuma, Kazumi Sato, Takashi Hokari, Kazumi Yamada, Rika Inagaki  
Niigata Prefectural Medical Association for Labor Health.

In our clinic, when abnormal findings are observed in screening CT, high resolution computed tomography (HRCT) is additionally performed on the same day, and reflected in the test results. From the beginning of CT mass survey, our radiographers read CT findings on display and took HRCT voluntarily. Now we would like to clarify the efficacy of radiographer's contribution with taking HRCT and final diagnosis. The results were 1) About 90% of HRCTs were taken by radiographer, only 10% were ordered afterwise by radiologist. 2) The HRCT lesions which were ordered by radiologist showed almost less than 10mm, and all lesions more than 10mm were detected by radiographer. 3) Compared the sizes of discovered lung cancers in the first 5 years (1995-1999) and the latter 5 years (2000.-2004), detecting rate by radiographer for less than 10mm GGOs and nodular lesions have been improved.

Key words: Lung Cancer CT screening, High-resolution CT, Radiographer's Reading, Lung Cancer

J Thorac CT Screen 2005;12:307-310

# 胸部CT検診受診者を対象とした 腹部内臓脂肪面積測定

山本 修一郎\*<sup>1</sup> 中川 徹\*<sup>1</sup> 草野 涼\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>日立健康管理センター

(〒317-0076 茨城県日立市会瀬町4-3-16)

e-mail:shuuichirou.yamamoto@ibabyo.hitachi

.co.jp

## 総説

## 胸部CT検診受診者を対象とした腹部内臓脂肪面積測定

山本 修一郎\*<sup>1</sup> 中川 徹\*<sup>1</sup> 草野 涼\*<sup>1</sup>

## 和文要旨

Metabolic syndrome は虚血性心疾患の重要な危険因子として注目されている症候群であり、その源流には内臓脂肪の蓄積があるとされている。よって、内臓脂肪蓄積の程度を評価することは重要な課題である。胸部CT検診受診者の臍部一断面を追加撮影して腹部内臓脂肪面積を測定し、Metabolic syndrome のリスクも同時に評価できれば、この検診をより有効に活用できる可能性がある。私たちはCT画像から内臓脂肪面積・皮下脂肪面積・腹囲を自動計測するソフトウェアを利用して、胸部CT検診受診者の内臓脂肪面積計測を行い、他の血液生化学データや血圧との関係について検討した。その結果の一部を紹介し、Metabolic syndrome の予防・治療におけるこの検査の有用性について考察した。

キーワード: Computed Tomography (CT)、Metabolic syndrome、Visceral fat area、Computer Aided Diagnosis (CAD)

J Thorac CT Screen 2005;12:200-205

## はじめに

胸部CT検診の導入により、従来の胸部単純写真では見つけることのできなかつた早期肺癌が検出されるようになった。幾つかの未解決の問題は存在しているが、現状では早期肺癌の検出に関して最も有望な方法であることは間違いなく、全国的に多くの施設で導入されつつある。最近では、胸部CT検診により得られる情報を、肺癌以外の疾病の予防や治療にも役立てることができないだろうかという試みが数多くなされている。2005年の胸部CT検診研究会大会でも、肺炎腫、冠動脈の石灰化、骨粗鬆症等に関する報告があった。いず

れも胸部CT検診にComputer Aided diagnosis (CAD)システムを利用して肺癌以外の疾病を判定しようとする試みであった。我々も、2003年9月より、胸部CT検診受診者の臍レベルの腹部を一断面追加撮影し、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、腹囲を自動計測するシステムを利用して内臓脂肪型肥満の判定を行っている。2005年の胸部CT検診研究会大会では、内臓脂肪面積と、血液生化学データや血圧との比較について報告した。今回は、Metabolic syndromeの概要について解説し、CTによる内臓脂肪面積測定の有用性について考察する。

\*<sup>1</sup> 日立健康管理センタ

(〒317-0076 茨城県日立市会瀬町4-3-16)  
e-mail: shuuchirou.yamamoto@ibabyo.hitachi.co.jp

## 1. Metabolic syndrome

シンドロームX、死の四重奏や内臓脂肪症候群と呼ばれていた病態が、近年“Metabolic syndrome (MS)”という虚血性心疾患の重要な危険因子として注目を集めている[1-3]。診断



基準には米国の National Cholesterol Educational Program (NCEP) - Adult Treatment Panel (ATP) III により提唱されたものが広く用いられている[1](表1)。しかし、この基準は欧米人向けに作られたものであり、日本人にそのままあてはめることは難しかった。そこで、2005年4月、日本内科学会により日本人向けの MS の診断基準が策定された(表2)。この診断基準の中で注目すべき点は、腹部内臓脂肪の蓄積を最も上流の危険因子と位置付けているところであり、MS と診断するためには腹部内臓脂肪の蓄積が必須項目となっている。MS は内臓脂肪型肥満、インスリン抵抗性を中心病態として、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧のみならず、PAI-1 上昇による血栓形成や、CRP 上昇(炎症作用)など、LDL 以外のほとんどの動脈硬化発症・促進要因と関連しながら心血管イベントを発症させる一連の病態である。ここで、高LDLコレステロール血症が MS の診断基準から除外されていることは注目すべき点であり、この症候群は LDL とは独立した動脈硬化症の一連の危険因子と考えられる。よって、動脈硬化の発症・促進を防ぐためには、LDL コレステロールの管理とともに、MS の予防、治療が非常に重要であるといえる。そして、この症候群の最上流に位置する内臓脂肪蓄積をいかに正確に評価し、管理していくことは重要な課題である。

### 腹部内臓脂肪蓄積の評価

肥満の判定には、従来から Body Mass Index (BMI) が広く用いられており、より詳しい評価のために体脂肪率も併用されることが多い。BMI や体脂肪率の測定が、MS をはじめとして、様々な肥満に伴う健康障害発症の予想や治療に役立つことは明らかであり、また、簡便で低侵襲であることもこれらの検査の利点である。しかし、これらの方法は、内臓脂肪と皮下脂肪の蓄積を別々に評価していないことが一般的である。内臓脂肪蓄積が高度な人でも、BMI は正常範囲(25未満)という事はよくあるし、逆に皮下脂肪型肥満者の BMI や体脂肪率は高値となることが多い。つまり、BMI や体脂肪率は、内臓脂肪蓄積の評価という点に関しては、やや正確性に欠ける方法といえる。日本肥満学会からは、CT で測定した臍部の内臓脂肪面積と腹囲の相関が高いことが報告されている[3]。腹囲は肥満症の診断基準にも用いられている他、ATP-III、WHO、日本内科学会などで示された MS の診断基準の中でも取り入れられている。CT による内臓脂肪面積測定は現時点で最も正確な方法と考えるが、費用や被曝の面からは、どこの施設でも、また、どんな対象者に対しても簡単にできる検査とはいえない。よって、腹囲計測は、その簡便性等から多くの施設で推奨される方法と考えられる。この方法は、全国の健診施設などで取り入れられていることが、意外と少ない

表1. メタボリックシンドローム診断基準(ATP-III)

以下のうち3つ以上

内臓肥満	ウエスト周囲径 男性>102cm 女性>88cm
高トリグリセリド血症	150mg/dl ≤ TG
低HDLコレステロール血症	男性40mg/dl未満 女性50mg/dl未満
血圧高値	血圧130/85mmHg以上
耐糖能異常	110mg/dl ≤ 空腹時血糖

印象を受けており、より積極的に行うべき検査かもしれない。ところで、我々の施設ではCTによる内臓脂肪面積測定を2003年の9月から行っている。この背景には、従来から胸部CT検診を行っていたために、このような検査が導入しやすい環境にあったことがある。最初の一年間は、胸部CT検診受診者のみを対象とし、内臓脂肪測定について同意が得られた方の臍部一断面を追加撮影するという方法をとった。現在でも内臓脂肪検査の受診者はほとんど胸部CT検診受診者であるが、それ以外の方でも希望者には施行している。撮像条件は120kV、150mA、2mmスライス、一秒スキャンで行っている。ただし、被曝線量低減を目的とした、撮像条件についての当施設での検討をもとに(2005年、日本放射線技術学会学術集会で川崎等により報告)、今後、さらに低被曝線量で撮影することを計画している。当施設では総合健康診断受診者が一日に約70~80名で、そのうち、胸部CT検診-腹部内臓脂肪面積測定を受けられる方が約20名前後である。午前中内にCTを含めた総合健康診断の検査が行われ、午後に結果説明をする流れであるが、内臓脂肪面積を手動計算した場合には、結果報告書を午後の結果説明までに間に合わせる事が困難である。そこで、CT画像から内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、腹囲を自動計算するソフトウェアを利用している。これを使用した場合に、一画像あたりの画像処理時間は平均約1.5秒であり、検査後の対

応が容易となった。結果報告書には内臓脂肪面積、皮下脂肪面積が色分けされた写真が添付されており(図1)、午後の説明時に医師から手渡され、自宅に持って帰って頂いている。BMIや体脂肪率などの数値で示されていたデータと比べて、画像からはより強いインパクトを受けることが期待される。また、従来、医療機関のみで保管していたCT画像を自宅に持ち帰り、減量に取り組む意識を高揚、持続できないだろうか。これらの「画像の効果」がこの検査に最も期待する点である。

#### 他の検査データとの比較

前出のソフトウェアの初期使用経験として、2238人(男性1880人、女性358人、平均年齢は54.6歳)の内臓脂肪面積や皮下脂肪面積、腹囲や体脂肪率などと、血液検査データや血圧との関係を検討した。この内容は2005年の胸部CT検診研究会大会で報告した。また、ソフトウェアの概要と合わせて他誌に報告した[4]。表3で示したように、MSの診断基準の構成要素である血圧、空腹時血糖値、HDL-C、中性脂肪に関して、従来から使用されているBMIや体脂肪率、腹囲などと比べて、内臓脂肪面積の方が強い相関を認めた。逆に、MSの診断基準に含まれていない総コレステロールやLDLコレステロールに関しては、体脂肪率などの方が高い相関を示した。また、普通体重(BMI18.5以上25未満)で内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>以上のグループ(隠れ肥満群)は、普

表2. 日本人におけるメタボリックシンドローム診断基準

ウエスト周囲径	男性>85cm	女性>90cm
(臍レベルの腹部内臓脂肪面積 100cm <sup>2</sup> 以上に相当)		

このウエスト周囲径に加えて、以下の3項目のうち、2項目以上があてはまる

脂質: 中性脂肪 150mg/dl以上	かつ/または	HDLコレステロール 40mg/dl未満
血圧: 収縮期血圧 130mmHg以上	かつ/または	拡張期血圧 85mmHg以上
血糖値: 空腹時血糖 110mg/dl以上		

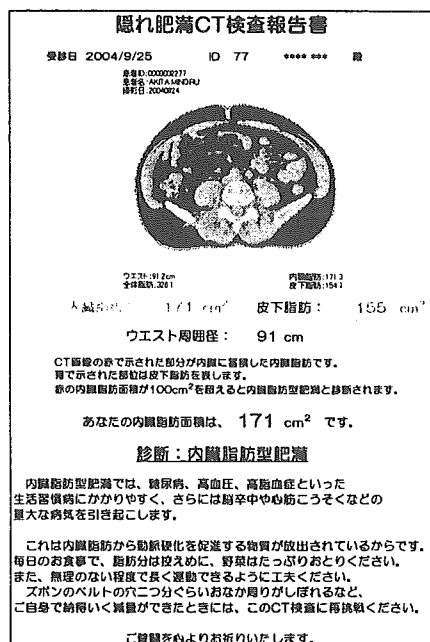


図1. 結果報告書

通体重で内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>未満のグループ（普通群）より、血圧、脂質、糖代謝、尿酸に関する、すべての検査データのグループ別平均値が有意に高い値（HDL-Cでは低い値）を示した。そして、隠れ肥満群は、肥満1度（BMI25以上30未満）で内臓脂肪面積100cm<sup>2</sup>以上のグループ（肥満群）と、血圧などのいくつかの検査データで有意差を認めなかった（空腹時血糖値の結果を図2に示す）。これら

からも、内臓脂肪面積測定が、従来の検査方法よりもMSのリスク評価に適していると考えた。内臓脂肪面積と疾患合併数（高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症の4疾患について）の関係を図3、図4に示した。内臓脂肪面積が大きいグループほど、疾患合併数（高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症の4疾患について）が増え、また、疾患合併数が多くなるにつれて、平均内臓脂肪面積は有意に大きくなった。この結果からも、腹部内臓脂肪の蓄積を防ぐことが、生活習慣病やMS発症予防のために重要といえる。

この検査に期待すること

内臓脂肪蓄積を正確に評価することや、前述した画像のインパクトにより減量に対するモチベーションを高める効果など、この検査に期待するところは大きい。また、内臓脂肪面積測定者の追跡調査もわが国では少なく、今後行っていく必要がある。MSに関する最も有名な研究として久山町の5年間の追跡調査（男女住民1097名、60才以上、1988～1993年）があり、MSを構成する要素が複数集積することによって、冠動脈疾患の発症率が有意に増加することが報告されている[5]。ただし、この研究では肥満の判定にBMIが用いられている。また、もう少し若い世代を対象とした場合に、どのようなリスクを持った集団が、どのような割合で糖尿病や虚血性心疾患を発症するのかについても興味がある。内臓脂肪

表3. 各肥満評価方法と、血圧及び血液検査データとの相関係数の比較

	V	S	V/S	腹囲	BMI	体脂肪率
収縮期血圧	0.251	0.122	0.148	0.209	0.243	0.141
拡張期血圧	0.299	0.112	0.178	0.249	0.259	0.096
中性脂肪	0.351	0.097	0.252	0.263	0.232	0.122
HDL-C	-0.44	-0.171	-0.255	-0.389	-0.357	-0.147
LDL-C	0.194	0.194	0.017	0.191	0.205	0.237
総コレステロール	0.112	0.131	0.008	0.094	0.102	0.204
空腹時血糖	0.286	0.09	0.224	0.22	0.214	0.092
HbA1c	0.213	0.089	0.167	0.155	0.174	0.12

V: 内臓脂肪 S: 皮下脂肪 は、最も相関係数が高かった方法

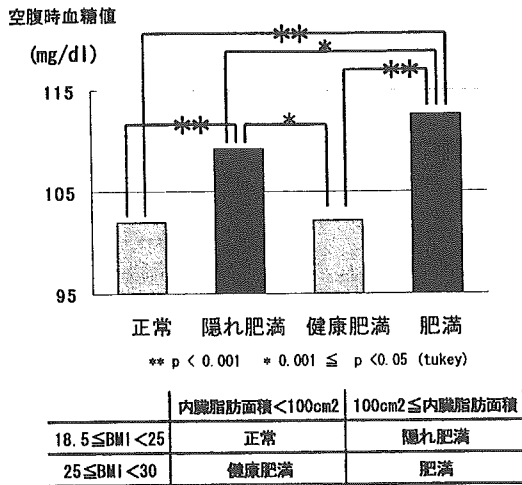


図2. BMIと内臓脂肪面積で分類した4つのグループ別の平均空腹時血糖値

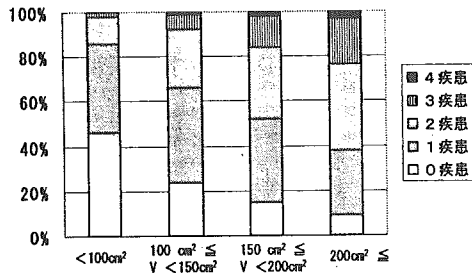


図3. 疾患合併数別の人数(%)分布

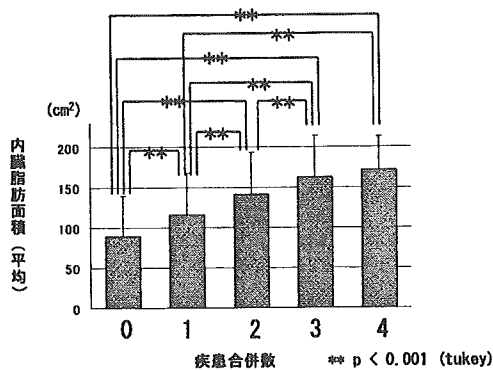


図4. 疾患合併数別の平均内臓脂肪面積

面積測定者を対象とした今後の調査で明らかにできればと考えている。さらに、禁煙者の肥満予防にも役立てることが出来ないだろうか。我々の施設のデータでは、禁煙者の内臓脂肪面積は、非喫煙者や現喫煙者に比べて有意に大きいという結果が得られている(2005

年、産業衛生学会で田中等により報告)。特に、胸部CT検査受診者には喫煙者や禁煙者が多い。従って、胸部CT検査受診者の禁煙後の経過観察として、腹部の一断面を追加撮影することの意義は大きいと考える。

おわりに

近年、内臓脂肪蓄積を源流とするMSが注目を集めており、虚血性心疾患発症予防のために、内臓脂肪の蓄積を正確に評価し、受診者にそのリスクを伝える事は重要と考えられる。数値のみを受診者に提示する従来の検査(BMIや体脂肪率、血液生化学検査など)と比べ、腹部CTによる内臓脂肪面積測定は画像の視覚的なインパクトを受診者に与えることができ、より効果的な保健指導につながる可能性がある。さらに、内臓脂肪面積測定は従来の検査と比べてMSの構成要素との相関が強かったことから、この方法がMSの評価・予防・治療に有効活用できる可能性が示唆された。

文献

[1] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497

[2] Grundy SM, et al: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109: 433-438

[3] The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity : New criteria for 'obesity disease' in Japan. Circ J; 2002; 66: 987-992

[4] 山本修一郎、中川徹、草野涼、他:CTによる内臓脂肪面積自動診断ソフトの開発と初期使用経験. MEDIX 2004;41:15-20

[5] 清原裕、藤島正敏:心血管因子としてのインスリン抵抗性. 日老医誌 1997;34:360-364