

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告

第24集（平成21年度）

平成22年5月

鳥取県健康対策協議会

はじめに

疾病構造の地域特性対策専門委員会

委員長 岡田克夫

平成21年度の「母子保健対策調査研究」と「疾病構造の地域特性」に関する調査研究の5項目について取りまとめました報告書は第24集として発刊する運びとなりました。

「疾病構造の地域特性」に関する調査研究は、平成20年度で終了した1項目に代わり、新しく池口正英教授による「再建術式による胃全摘術後患者の生活の質（QOL）の比較調査（Roux-en-Y再建法とパウチ・ダブルトラクト再建法の比較試験）」を加えて5項目の調査研究が行なわれました。

各調査・研究とも基礎的、臨床的及び行政的に貴重な資料となり、大いに参考になるものと確信しています。調査・研究に携わっていただいた諸先生には深くお礼申し上げます。

平成22年5月

目 次

1. 早発黄疸をきたし、遺伝子解析を行ったピルビン酸キナーゼ異常症…………… 神崎 晋 (1)
2. 鳥取県における透析患者の実態調査と腎移植の推進に関する研究…………… 井藤 久雄 (3)
3. 再建術式による胃全摘術後患者の生活の質 (QOL) の比較 …………… 池口 正英 (6)
(Roux-en-Y再建法とパウチ・ダブルトラクト再建法の比較試験)
4. 非アルコール性脂肪性肝疾患の実態と診断法の開発…………… 村脇 義和 (10)
5. 鳥取県におけるがん罹患・死亡の地域特性に関する記述疫学的研究…………… 岸本 拓治 (14)
6. 鳥取県における喫煙と肺がんの関係に関する調査…………… 中村 廣繁 (20)
～喫煙と肺年齢の関係からみた高齢者肺がんの特性～

早発黄疸をきたし、遺伝子解析を行ったピルビン酸キナーゼ異常症

鳥取大学医学部統合内科医学講座周産期・小児医学分野

神 崎 晋
倉 信 裕 樹
佐 野 仁 志
堂 本 友 恒
中 川 ふ み
呉 彰
船 田 裕 昭
上 山 潤 一
長 田 郁 夫

はじめに

私達は、出生直後より高ビリルビン血症をきたし、赤血球の酵素活性測定と遺伝子解析にて、日本人症例で初めての報告となる遺伝子変異をもったピルビン酸キナーゼ (PK) 異常症の 1 例を経験した。

対象と方法

母体は30歳の初妊初産婦。家族歴・既往歴に特記すべきこと無し。妊娠36週2日、破水のため当院産科入院、2日後に男児を出産した。児は在胎36週4日、生下時体重2,485g、身長44.6cm、アプガースコア10点。生後11時間で皮膚黄染に気付かれ、TB 11.0mg/dlであり早発黄疸の精査のためNICU入院となった。

身体所見は黄染のみで、肝脾腫はない。

検査所見はHb 12g/dL、網状赤血球 142‰、AST 44IU/L、LDH 508IU/L、CK 568IU/Lと溶血性貧血を示唆したが、血液型不適合はなく、直接・間接クームスともに陰性であった。光線療法で黄疸は軽快するも、光線療法中止すると黄疸が再燃するため、断続的な光線療法を必要とした。その間に徐々に貧血が進行したため、溶血性貧血の精査を行った。その後、黄疸は徐々に軽快し、生後3ヶ月までに2回の輸血を要したが、以降は輸血を行わずに経過観察している。

溶血性貧血の検査

遺伝性球状赤血球症を含む膜異常の検査には異常は認めなかった。しかし、赤血球の酵素測定にて pyruvate kinase (PK) 活性が、健常対象の 15.0 ± 1.99 IU/g Hbに比較して1.67 IU/g Hbと有意に低いことが判明した。PK異常症は常染色体劣性遺伝病であるため、両親に同意を得た上で東京女子医科大学に遺伝子検査を依頼した。その結果、患児のexon 11において、c.1468 C>T (Arg490Trp)、c.1594 C>T (Arg532Trp) の2つのミスセンス変異を複合ヘテロ接合体として同定した。両親についても検索したところ、父はc.1468 C>T (Arg490Trp) を、母はc.1594 C>T (Arg532Trp) をへ

テロ接合体として検出した。患児は両方を受け継いだ複合ヘテロ接合体であることが確認された。

7ヶ月時に遺伝カウンセリングを両親に行い、常染色体劣性遺伝病であり、両親が保因者であることを説明した。出生前診断に関しては、適応はないとした。

考 察

父のPK遺伝子変異は日本人に最も多くみられるものであったが、母の遺伝子変異は外国人症例での報告があるのみで、日本人としては初めて見出された。

PK異常症は、白人では約2万人に1人の頻度で、日本では非常にまれな疾患である。解糖系の障害によりATPの産生が低下し、赤血球が変形能を失い、脾臓内のマクロファージに捕捉されるため溶血が起きると考えられている。臨床症状の程度は変異酵素の性質により様々であるが、感染症などのストレスで増悪するため注意が必要である。治療は輸血を行うよりなく、輸血依存の場合は摘脾が考慮される。

先天性溶血性貧血のうち、赤血球酵素異常症の頻度は2.2%と低いが、直接クームス陰性で赤血球形態にも異常が見られない時はこの疾患を念頭において精査を進める必要がある。貧血の程度は遺伝性球状赤血球症より重症であるため、診断と治療が同時進行となる場合が多い。

結 語

早発黄疸で発症し、赤血球酵素測定と遺伝子解析にて、日本人症例で初めての遺伝子変異をもつPK異常症の1例を経験した。家族歴に重症黄疸や脾摘などの既往がなく、原因不明の先天性溶血性貧血に対しては、本症も念頭に置く必要があると思われる。

鳥取県における透析患者の実態調査と腎移植の推進に関する研究

鳥取大学医学部基盤病態医学講座器官病理学分野 井 藤 久 雄
鳥取県臓器バンク・コーディネーター 永 栄 幸 子

平成21年末における鳥取県内の透析患者数は1,335名であり、昨年より73名増加した。本研究では鳥取県における透析医療と腎移植に関する現状と諸問題を中国他県と比較しつつ検討した。

1. 鳥取県の透析医療と腎移植医療：他県との比較

1) 透析医療（中国腎不全研究会との共同研究）

中国5県の275透析施設にアンケート調査を行った。回収率は77%であり、鳥取県は28施設中23施設（82%）であった。鳥取県の透析医療に特徴的な点は以下の通りである。

- ①腹膜透析は9施設（39%）に留まっており、中国5県平均49.5%を下回っていた。他方、新規導入に際しては患者の10.6%が腹膜透析であり、5県平均10.1%とほぼ同様であった。高齢化率、糖尿病患者比率には差異はなかった。
- ②腹膜透析患者で血液透析を併用している患者は5県で1,066名中166名（15.6%）である。鳥取県では73名中21名（28.8%）であり、5県中最も頻度が高かった。
- ③末期慢性腎不全患者が透析導入時、医療者から患者への説明時間は5県平均で血液透析53分、腹膜透析40分、腎移植23分、総時間数116分である。鳥取県（12施設）では各々、48分、29分、15分、92分であり、5県中最短であった。

以上、鳥取県の透析医療は腹膜透析施設が少ないが、患者数の差はなく特定の施設に腹膜透析患者が集中している現状が示された。また、透析患者への情報提供が不十分である可能性が示唆された。

2) 腎移植（中国四国臓器移植研究会との共同研究）

中国四国9県における2009年6月末現在までの腎移植総数、献腎移植数、人口十万人当たりの腎移植数を中国四国臓器移植研究会との共同で調査した（表）。なお、四国における各県の総移植数（10万人あたりの移植数）は以下の通りである：愛媛県1,083（74.2）、香川県97（9.6）、徳島県65（8.1）、高知県228（28.8）。最多の愛媛県では市立宇和島病院と宇和島徳洲会病院で各々、568例、181例が実施されていた。

鳥取県では県立中央病院で32例、米子医療センターで23例（献腎8例）、博愛病院で10例、総計65例が実施されていた。人口比では9県中第6位であった。但し、県立中央病院では腎移植を中断しており、将来的には県東部にも腎移植施設を開設する必要があるだろう。

表 中国5県における腎移植の現状

	腎移植総数	献腎	人数/人口10万人	移植施設数	100例を越す施設
鳥取県	65	8	10.8	3	0
広島県	501	76	17.5	6	3
岡山県	517	217	26.5	5	2
山口県	249	44	16.7	3	1
島根県	37	10	6.8	3	0

(2009年6月末現在)

2. 腎友会会員（透析患者）へのアンケート調査

鳥取県腎友会の協力を得て、透析患者506名へのアンケート調査を行った。アンケート調査は配票調査法、多項単一回答と無制限複数選択の両者併用、自由記述式、無記名方式で行った。238名から回答を得て、回収率は47.0%であった。アンケート調査内容は1) 就労状況、2) 透析状況、3) 腎移植に対する意識、4) 生活の質（QOL）、である。

66名（27.7%）が多様な仕事に就いていたが、透析治療との両立もしくは体調面での不安を訴えるものが65名に達した。就労していない172名の回答から、理由としては体調面の不安を訴える者が85名（49.4%）と最も多かった。透析期間は10年以下135名（56.7%）、11年～20年69名（29.0%）、21年以上34名（14.3%）であった。なお、118名（49.6%）が長期透析による合併症を不安視していた。

腎移植に対する意識としては、献腎希望21名、生体腎移植希望2名、献腎・生体問わずに希望31名であり、54名（22.7%）が腎移植を希望していた。腎移植に関して欲しい情報は移植後の免疫抑制27名、費用16名、社会復帰までの期間13名などがあった。他方、腎移植を希望しない理由としては透析が安定している168名中79名（47.0%）、移植の費用35名（20.8%）、医学的問題10名（6.0%）等があった。

代表的な自由記載を以下に示す。

- 1) 鳥取県では腎移植数は少なく、透析医療も向上しているとは思えない。医療サイドや行政からのさらなる支援・助成を求めたい。
- 2) 透析や腎移植に関する勉強会の実施が必要ではないか。
- 3) 夜間透析施設の増加を望む。
- 4) 腎友会活動の充実と組織率の向上のため、患者自身の努力も必要。

【相談システムの立ち上げ】

透析患者への腎移植に関する情報提供を目的として、鳥取県内で勤務する腎移植認定医3名による無料相談システムを平成22年1月に立ち上げた。相談者は鳥取県臓器バンクに申し込み、電話もしくは直接面談にて認定医と相談する。平成22年3月末で未だ申し込みはなく、今後、広報活動に努める。

なお、腎移植認定医は以下の通り：井藤久雄（鳥取大学医学部）、浜副隆一（米子医療センター）、高橋千寛（米子医療センター）

3. 腹膜灌流と血液透析併用の効果

連日透析が可能な腹膜透析は被嚢性腹膜硬化症（encapsulating peritoneal sclerosis）を主体とした合併症により8年程度が限界とされている。そこで、腹膜透析と血液透析の併用効果について検討した。

症例は腹膜透析と血液透析週1回の併用を行った40例であり、腹膜灌流期間平均7.3年、血液透析併用平均期間は2.5年である。8年継続している症例は32%あった。離脱症例は33例あり、離脱原因は腹膜炎が14例（42.4%）で最多であり、次いで本人希望が5例（15.2%）であった。週2回透析、隔週2回透析を各々5例に実施した。症例数が少なく、さらなる検討が必要であるが、週2回症例では平均腹膜透析期間が9.9年と延長していた。また、離脱6例中3例は本人希望であった。従って、腹膜透析に血液透析を併用することにより、腹膜機能が温存され、腹膜透析期間が延長されることが示された。

研究協力者

三樹会吉野・三宅ステーションクリニック 吉野 保之

再建術式による胃全摘術後患者の生活の質（QOL）の比較 （Roux-en-Y再建法とパウチ・ダブルトラクト再建法の比較試験）

鳥取大学医学部器官制御外科学講座病態制御外科分野 池口正英

はじめに

胃癌をはじめとする胃疾患に対する胃全摘術後の再建方法として、図1のごとくRoux-en-Y再建法、インターポジション再建法、ダブルトラクト再建法が用いられているが、この中でもRoux-en-Y再建法は簡便であるため、最も広く用いられている。しかし、いずれの再建方法でも、逆流性食道炎、食物の貯留機能低下に伴う栄養障害、貧血、ダンピング症候群（食後の下痢や頻脈と食後の反応性低血糖）の発生など様々な合併症が起こることが経験されている。このため、胃全摘術後には空腸パウチを含む様々な再建法が工夫されてきた¹⁾。しかし、空腸パウチが適切に作製されないと、逆に食道内への逆流が増加し、パウチの拡張による食物の停滞感、うっ滞感をひきおこし、患者の術後QOLを損ないかねない。我々は、ダブルトラクト再建法の十二指腸側にパウチを作成するパウチ・ダブルトラクト再建法を新しく考案した（図2）。我々の方法の斬新な点は、食べ物が溜まるパウチを作成することと、食べ物が十二指腸を通る点にある。Roux-en-Y再建法とパウチ・ダブルトラクト再建法の長所と短所を表1にまとめたが、まだまだ不明な点も多いのが現状である。

本研究の目的は、胃全摘後のパウチ・ダブルトラクト再建法の有用性を、従来法のRoux-en-Y再建法と比較し、確認することにある。

表1 Roux-en-Y再建法とパウチ・ダブルトラクト再建法の長所、短所

	Roux-en-Y再建法	パウチ・ダブルトラクト再建法
長所	1) 手術時間が短くてすむ。 2) 構造が単純である。	1) ダンピング症候群（食後の下痢や頻脈と食後の反応性低血糖）がない。 2) 食べ物が十二指腸を通過するので、生理的である。
短所	1) ダンピング症候群（食後の下痢や頻脈と食後の反応性低血糖）が起こることがある。 2) 腸液の逆流症状が起こることがある。 3) 食べ物が十二指腸を通過しないので、非生理的である。	1) Roux-en-Y再建法に比べて約1時間ほど手術時間が長い。 2) Roux-en-Y再建法に比べ、十二指腸液の食道への逆流がやや多い。

図1 胃全摘術後の再建術式

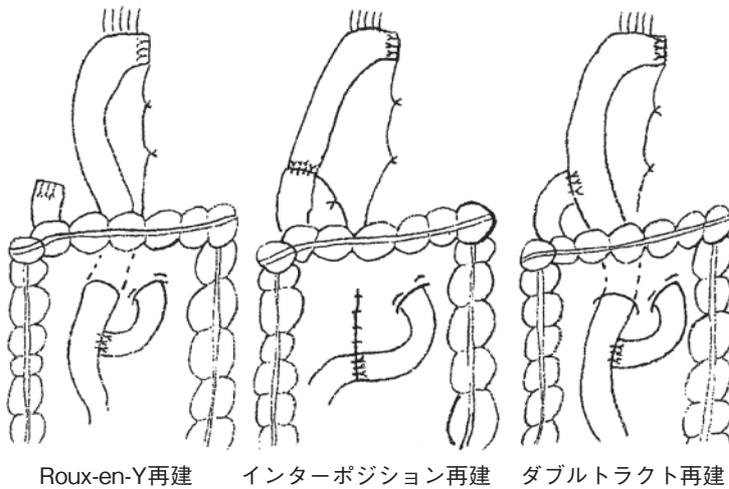
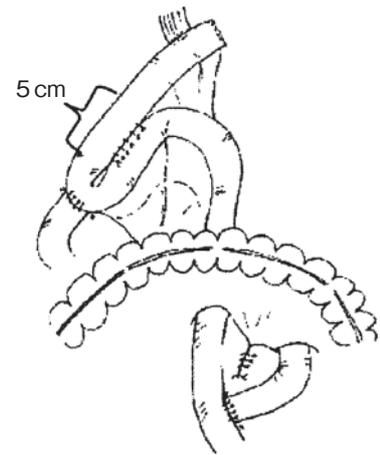


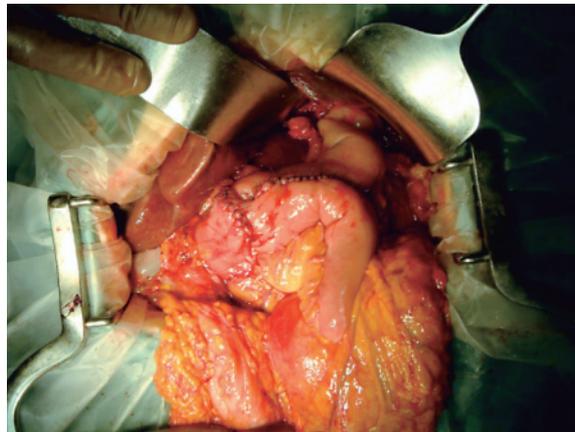
図2 パウチ・ダブルトラクト再建法



対象と方法

2005年から2007年までの3年間で、胃癌に対する胃の全摘手術は46例に施行された。このうち、stage IVを除く27例に対し、同意取得した後に、胃全摘後の再建方法を、封筒法によりRoux-en-Y再建法群（RY群）かパウチ・ダブルトラクト再建法群（PDT群）に割り付けた。PDT再建後の状態を図3に示す。

図3 パウチ・ダブルトラクト再建



手術時間、出血量、術後在院日数を両群で比較するとともに、手術の2年後の2群の栄養状態を、客観的栄養評価法（体重変化、血清蛋白値、血清アルブミン値、総コレステロール値、コリンエステラーゼ値、末梢血リンパ球数）にて比較した。

上記研究は、鳥取大学医学部倫理審査委員会にて承認された（第995）。

結 果

両群の背景を表2に示す。両群間に大きな相違はないものの、PDT群で手術時間が若干長い傾向にあった。

表2 背景因子

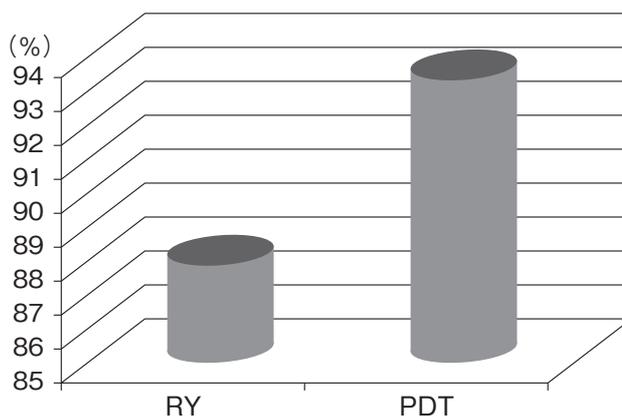
	RY	PDT	P
N	14	13	
性 (男/女)	13/1	9/4	0.114
年齢 (平均)	71.5	70.2	0.77
手術時間 (平均、時間)	4.9	5.2	0.463
出血量 (平均、ml)	530	358	0.107
術後在院日数 (平均、日)	23	21	0.691

2年間の追跡調査中に、RY群の7例、PDT群の3例がfollow-upから脱落（他院へ紹介；6例、癌再発；4例）した。2年後の栄養の客観指標をRY群、PDT群で比較した。両群で有意の差は認められなかったが、PDTで体重の戻りが良好であることが伺われた（図4）。また、すべての栄養評価項目においてPDT群がRY群を凌駕していた。

表3 術後2年後の状態（値は術前を100とした場合の%表示である）

	RY	PDT	P
N	7	10	
体重	88	93.5	0.227
血清蛋白値	101.9	102.8	0.775
血清アルブミン値	96.6	101.6	0.243
総コレステロール値	94.5	104.8	0.491
コリンエステラーゼ値	125.6	145.1	0.548
末梢血リンパ球数	102.8	111.4	0.633

図4 手術2年後の体重（値は術前を100とした場合の%表示である）



考 察

RY再建法は過去も現在も胃全摘術後の再建方法として揺るぎない地位を占めていることは論を待たない。しかし、栄養面から決して満足のいく再建方法ではなく、RYに代わる再建方法を外科医は模索してきた。我々が開発したPDT再建法はRYに代わる新しい再建方法として注目される。

参 考 文 献

- 1) 阪 眞, 他. 特集; 消化管再建法とその評価, 胃切除後の再建術—胃全摘後の再建術—消化器外科 2002; 25: 43-49.
- 2) 池口正英. 胃切除後症候群とその克服 (再建術式の工夫) 臨床と研究 2007; 84: 855-861.

非アルコール性脂肪性肝疾患の実態と診断法の開発

鳥取大学医学部統合内科医学講座機能病態内科学分野

村脇義和

孝田雅彦

的野智光

目 的

最近我が国でも肥満や糖尿病の増加につれて、非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）が増加してきている。NAFLDのうち炎症と線維化を伴う脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis：NASH）は、単純性脂肪肝（simple steatosis：SS）と異なり、肝硬変、肝細胞癌へと進展することが知られている。

SSとNASHの鑑別には、肝生検が必要であるが、肝生検は侵襲的検査法であり、頻回に行うのは困難である。このため、NASHの診断およびその進行度を非侵襲的に評価する方法が求められている。今年度我々は、多施設共同にてNAFLDの実態調査を行い、SS、NASHの症例を集積した。肝生検を施行したNAFLD患者を対象に各マーカーによる線維化進行度の診断能を検討するとともに、新しいバイオマーカーであるM30¹⁾の有用性についても調べた。

対 象 と 方 法

鳥取大学および関連施設にて肝生検を施行されたNAFLD患者42例（F0：7例、F1：22例、F2：7例、F3：3例、F4：3例）を対象とした。

非侵襲的マーカーとして、AST/ALT比、AST/血小板比、ヒアルロン酸（HA）、HOMA-IR、NAFLD fibrosis score（NAFLD-FS）²⁾を用いてその診断能を比較検討した。各マーカーの有用性はROC（receiver operating characteristic）曲線を用いて評価した。

次に、鳥取大学附属病院で肝生検を行った26例（SS：5例、NASH：21例、F0：7例、F1：12例、F2：5例、F3：2例）においてサイトケラチン18の分解産物であり、アポトーシスのマーカーであるM30をELISAにて血清を用いて測定した。

結 果

SS及びNASHにおける線維化の程度による各マーカーの変動を図1に示す。今回測定したマーカーではSSとNASHとの間に有意差を認めたものはなかった。

次に線維化をF0-1とF2-4に分けて検討すると、AST/血小板及びヒアルロン酸はF2-4において有意に高値であった（表1）。また、ROC曲線を用いてF2-4の診断能を検討するとArea under ROC（AUROC）はAST/血小板で0.82、ヒアルロン酸で0.76であり、AST/血小板が最も診断に優れていた。血清M30はSSで 278 ± 74 U/L、NASHで 80 ± 50 U/LとNASHで有意に高値であった（ $p=0.023$ ）（図2-A）。

図1 病態別の各マーカーの変動

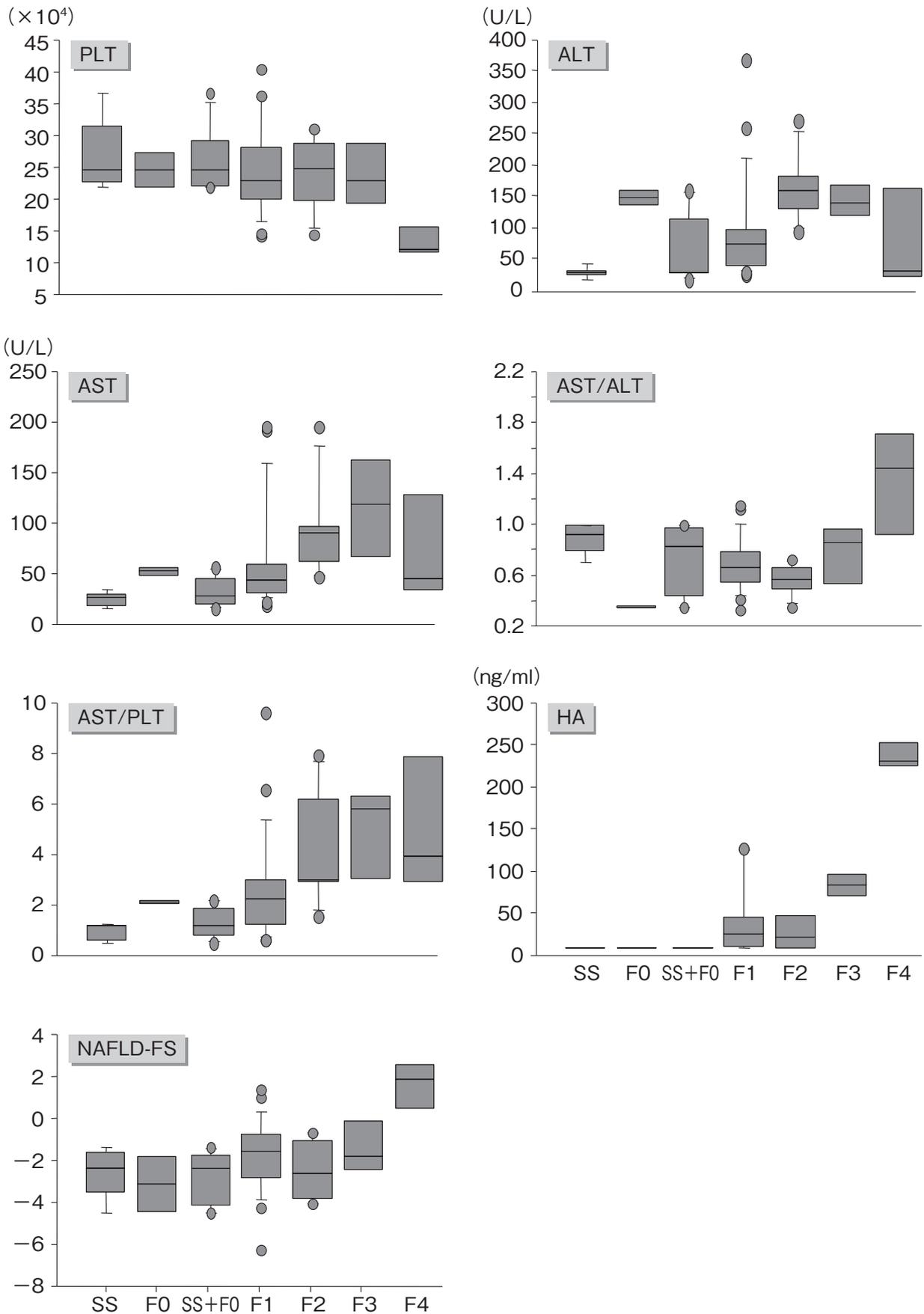
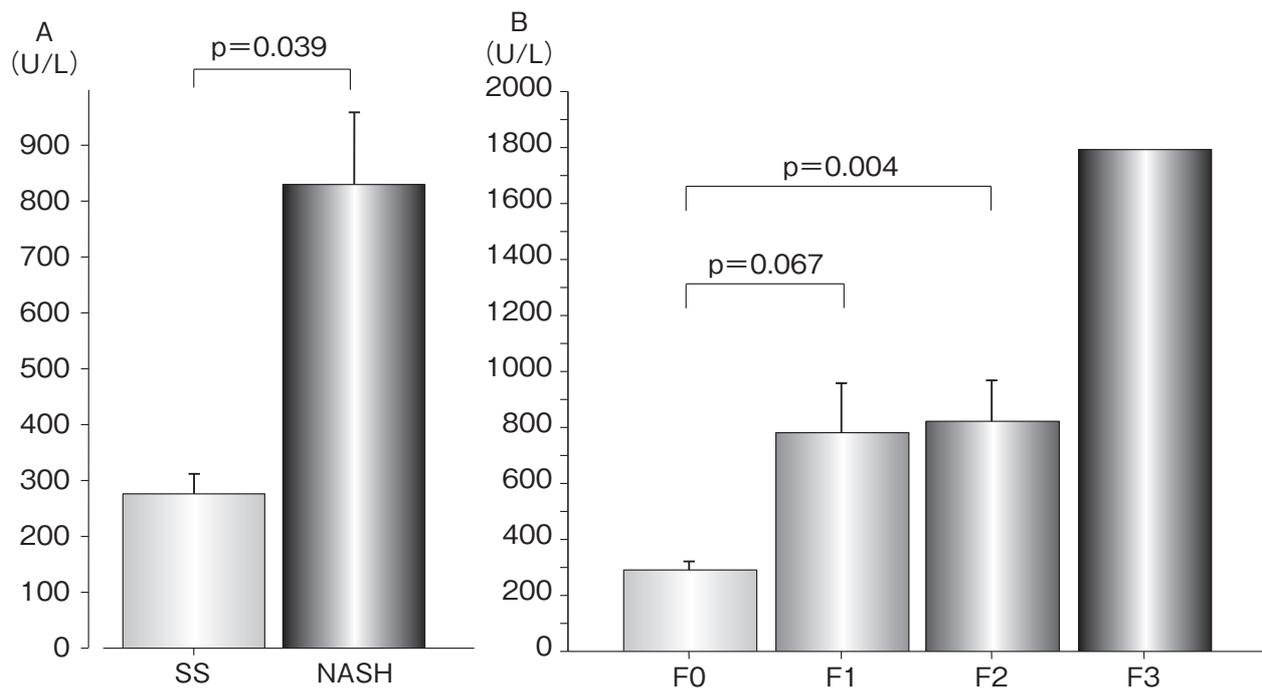


表1 FO-1 : F2-4鑑別診断能

	F0-1 (29例)	F2-4 (13例)	P value	AUROC
BMI	28.2±4.8	30.4±5.4	0.20	
血小板	24.9±6.5	21.4±6.8	0.12	
アルブミン	4.4±0.4	4.1±0.7	0.18	
AST	53.5±45.8	94.8±53.3	0.14	
ALT	86.2±77.3	140.0±68.2	<0.05	
AST/ALT	0.70±0.23	0.78±0.42	0.39	0.50
AST/血小板	2.29±1.90	4.58±2.40	<0.01	0.82
HA	33.6±40.6	110.1±100.3	<0.05	0.76
HOMA-IR	2.59±1.47	3.35±1.86	0.25	0.64
NAS	3.21±1.18	3.92±1.19	0.061	0.67
NAFLD-FS	-2.02±1.8	-1.28±2.15	0.23	0.59

図2 病態別の血清M30



また、線維化の進行とともに増加した (F0 : 379±233、F1 : 791±566、F2 : 822±329、F3 : 1377±589、 $p=0.062$) (図2 -B)。SSとNASHの鑑別診断能を検討すると、AUROC = 0.962と非常に優れた診断能であった。

考案・結語

NAFLDの重症度を診断するためのバイオマーカーについて多くの検討が行われてきたが、未だ有用なマーカーは見つかっていない。今回の我々の検討でも従来より用いられているマーカーでは有用なものはなかった。新しく報告されたCK-18の分解産物であるM30はSSとNASHの鑑別診断能に優れていた。しかし、症例数が少ないため、今後症例を増やして確認する必要がある。また、線維化の診断においてはAST/血小板が最も有用であった。線維化診断においてもM30は有用なバイオマーカーとなる可能性があり、今後は症例数を増やして検討する必要がある。また、治療によってM30がどのように変化するか治療のモニターとなりうるかを今後検討していきたい。

参考文献

- 1) Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006 ; 44 : 27-33.
- 2) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007 ; 45 : 846-854.

鳥取県におけるがん罹患・死亡の地域特性に関する記述疫学的研究

鳥取大学医学部社会医学講座環境予防医学分野 岸本拓治

はじめに

昭和44年、45年の悪性新生物全国実態調査を基盤とし、昭和46年に鳥取県がん登録が開始された当初から、鳥取県における悪性新生物死亡率は全国でも高い位置を占めていた。2007年における鳥取県の75歳未満年齢調整がん死亡率が全国47都道府県中で第43位の高率を示したため、今回その背景解析を目的として、記述疫学的に検討したので報告する。

対象と方法

国立がんセンター予防検診センターの公表資料、鳥取県保健統計資料および鳥取県がん登録資料ならびに厚生労働省統計資料を基に、鳥取県における75歳未満の高がん死亡率に関する記述疫学的研究を行った。そして、都道府県別、年別、性別、悪性新生物75歳未満年齢調整死亡率を活用したクラスター分析（3クラスター設定）を実施した。Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programより提供されているソフトJoinpoint Ver.3.3によりJoinpoint regression modelを実行した。また、ライフスタイルを含めた社会経済的指標に関する生態学的な検討も行った。

結果および考察

既存資料による高死亡率の検証：

①75歳未満年齢調整死亡率の都道府県別年次推移から、男女計の死亡率（2007年）の全国順位において47都道府県中、47位の青森県、44位の大阪府、43位の鳥取県、12位の山形県、6位の福井県、4位の熊本県、1位の長野県の推移を示した（図1）。粗死亡率も1965年から高死亡率順位を維持・推移している（表1）。②都道府県別、年別、性別、悪性新生物75歳未満年齢調整死亡率を活用したクラスター分析（3クラスター設定）においても、最も悪い高死亡率群に分類された（表2）。

図1 府県別悪性新生物75歳未満年齢調整死亡率の年次推移（男女計）

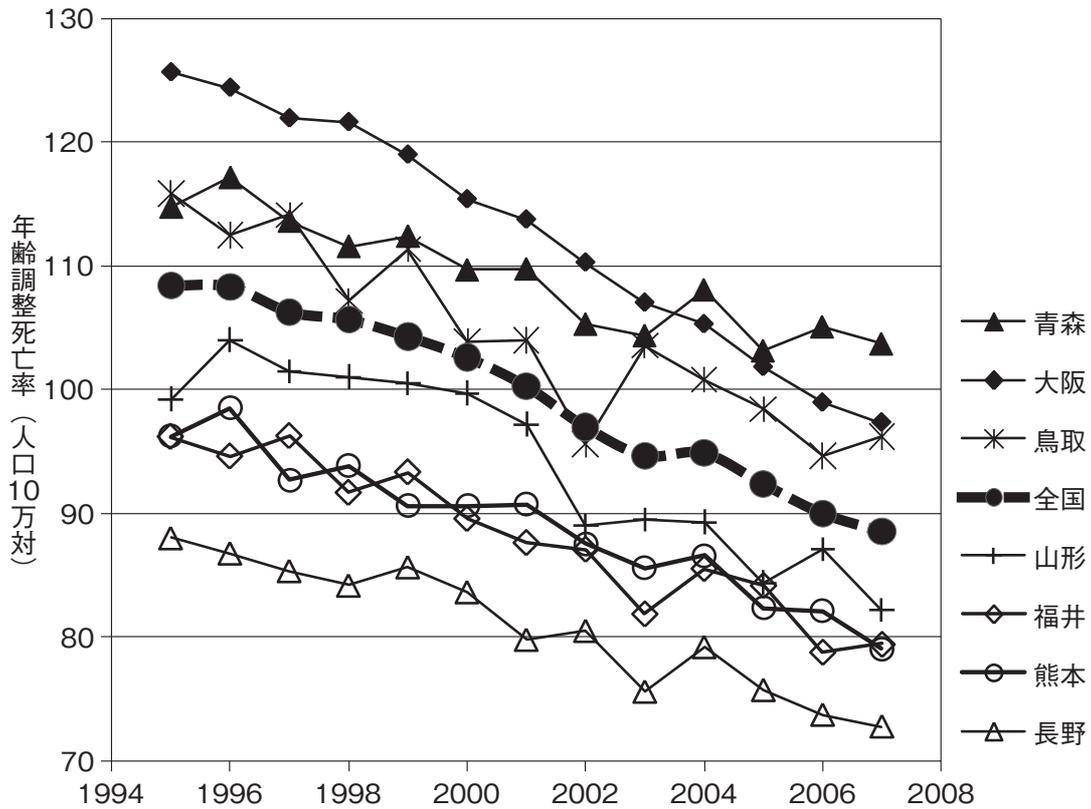


表1 悪性新生物死亡率から見た鳥取県の全国順位の推移
(1965～2000；全年齢、粗死亡率 2005、2007；75歳未満年齢調整死亡率)

	1965	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2007
鳥取県	136.8	155.9	155.9	176.0	188.3	221.1	268.7	283.9	98.4	97.2
全国	108.4	116.8	122.6	139.1	156.1	177.2	211.6	235.2	92.4	88.5
順位	41	47	43	42	39	41	44	42	41	42

註) 2005年および2007年は75歳未満年齢調整死亡率（人口10万対）を示す

表2 都道府県別ASR75（1995～2007年）から見た3クラスター

クラスター2（高率群）				クラスター3（低率群）			
1	北海道	31	鳥取	10	群馬	24	三重
2	青森	34	広島	18	福井	25	滋賀
5	秋田	35	山口	20	長野	43	熊本
27	大阪	40	福岡	21	岐阜	47	沖縄
28	兵庫	41	佐賀	クラスター1（中率群）			
30	和歌山	42	長崎	その他27都府県			

既存資料から見た高死亡率の背景：

①年別・性別の都道府県順位は、2007年を除いて男性の方が悪い傾向を示した（表3）。男性の死亡率が女性より高く、鳥取県の高死亡率は、男性の高死亡率によるところが大である（表4）。②年齢階級別には、年によって変動するが、2007年は、働きざかりの40歳代、50歳代において全国値よりも高い死亡率が観察された。③部位別には、胃、大腸、および肝臓において高死亡率を示し、全国より高いトレンドを示した。

表3 鳥取県における年別・性別の悪性新生物75歳未満年齢調整死亡率（人口10万対）都道府県順位

	1995	1997	1999	2001	2003	2004	2005	2006	2007
男性	46	44	44	41	44	43	40	45	42
女性	10	39	33	36	41	30	39	11	46

註) 死亡率の数値が高いほど順位も高くなる

表4 部位別75歳未満年齢調整死亡率の推移（全国・鳥取県、1995～2007）

性別	部位	都道府県	1995	2000	2005	2006	2007
男	全部位	全 国	148.6	138.4	122.1	118.3	116.4
		鳥取県	172.9	143.2	133.2	134.2	126.4
	胃	全 国	28.9	24.8	20.1	19.5	18.8
		鳥取県	31.5	31.6	20.8	22.7	21.3
	肝臓	全 国	25.8	22.1	17.1	15.7	14.8
		鳥取県	29.9	23.4	20.6	17.8	21.9
	大腸	全 国	16.2	15.7	14.3	14.2	14.1
		鳥取県	21.0	15.2	17.6	16.5	15.4
女	全部位	全 国	74.2	70.7	65.6	64.3	63.2
		鳥取県	68.5	70.5	67.9	59.7	70.3
	胃	全 国	12.1	9.9	7.8	7.5	7.2
		鳥取県	12.9	12.7	10.3	6.4	11.0
	肝臓	全 国	6.3	5.8	4.5	4.3	4.1
		鳥取県	7.1	4.2	5.9	4.7	5.6
	大腸	全 国	9.2	8.9	8.3	7.9	7.9
		鳥取県	8.7	8.7	8.8	5.9	9.5

④全年齢における年齢調整罹患率・死亡率の年次推移を組み合わせたJoinpointモデルから、全部位では男女とも近年の鳥取県罹患率は全国に比べて強い増加トレンドを示し、死亡率の減少トレンドは全国よりも弱いものであった。しかし、罹患率と死亡率の乖離傾向は全国よりも大きいことが認められた。このことは、がんの罹患を予防する一次予防の必要性を示しているとともに、早期発見・早

期治療による二次予防が一定程度効果を示して死亡率が減少トレンドを示しているものと思われる。この傾向は、鳥取県の男性胃がんに顕著に現れている。女性胃がんでは全国と同様の傾向が認められた。肝臓がんについては、男女ともに罹患率と死亡率はほぼ平行に推移しており乖離が見られていない。全国では罹患率の低下に伴い平行して死亡率も低下トレンドを示している。鳥取県においては、肝臓がんの罹患予防が重要と思われる。大腸がんに関しては、男女ともに鳥取県罹患率の増加トレンドが全国に比べて高い傾向を示し、一次予防の必要性を示している。

⑤がん検診受診率をはじめとするがん検診精度管理指標値においては、鳥取県はすべてのがん検診において高い受診率と高いがん発見率が報告されており（表5）、前述④での死亡率との乖離および罹患率の高いトレンドから、全国に比べて、二次予防より一次予防の遅れがあることが示唆された。

表5 がん検診に関する指標値の比較（40～74歳対象：2007年）

	胃 が ん		大 腸 が ん		肺 が ん	
	全国平均	鳥取県	全国平均	鳥取県	全国平均	鳥取県
検診受診率	28.7	35.8	24.9	29.4	23.3	29.6
精検受診率	74.6	97.3	54.4	65.3	71.9	81.2
未把握率	11.0	0.2	20.3	1.8	13.5	3.7
精検未受診率	14.4	2.6	25.1	32.9	14.6	15.1
精検未受診率・未把握率	25.4	2.7	45.5	34.7	28.1	18.8
要精検率	10.5	43.5	6.6	8.0	2.4	3.0
がん発見率	0.13	0.27	0.15	0.22	0.04	0.05
陽性反応適中度	1.26	0.61	2.44	2.71	1.77	1.58

ライフスタイルを含めた社会経済的指標について生態学的な検討：

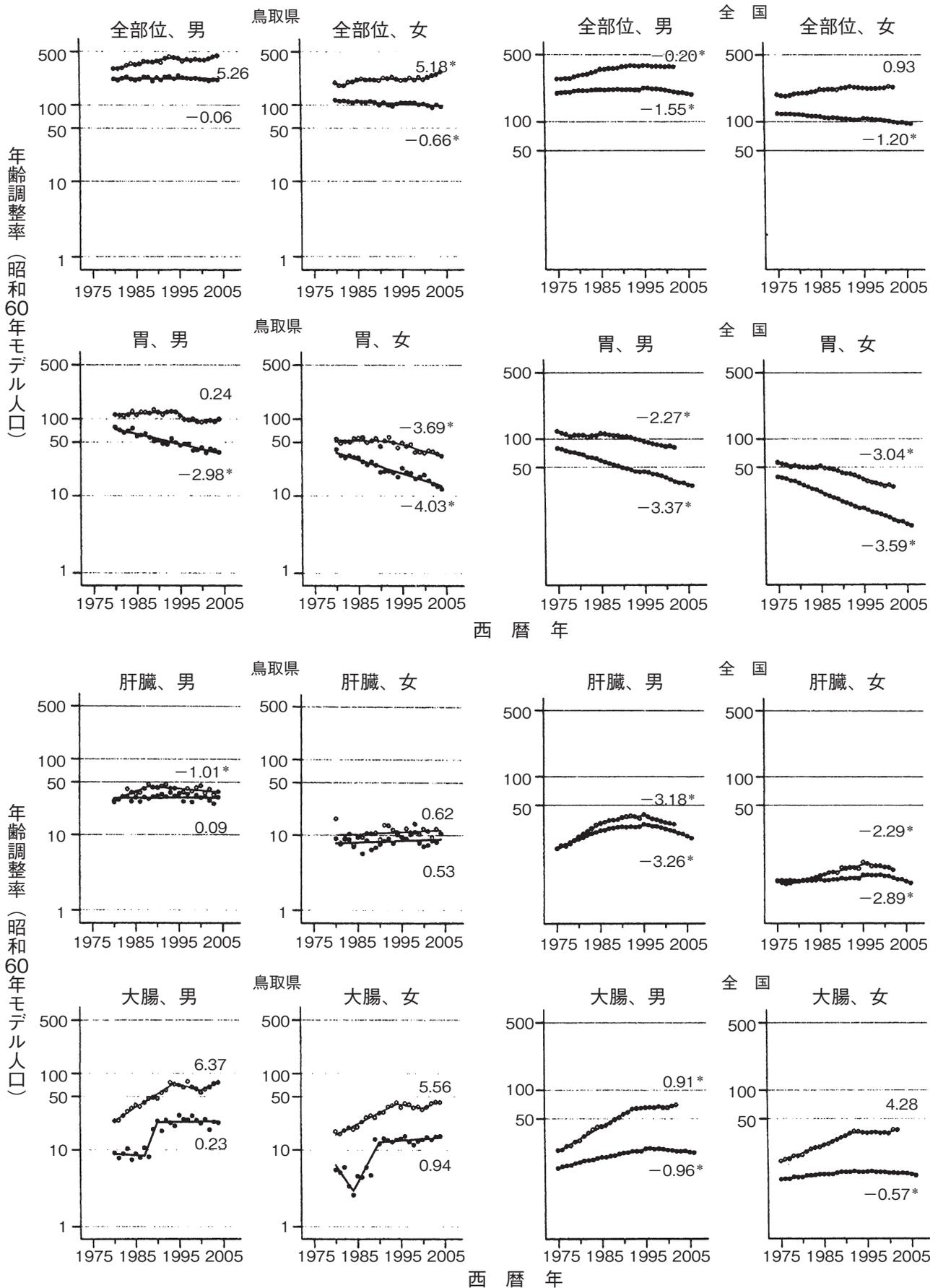
県民所得、富裕度、医療費には有意な関係は認めず、高齢者の運動習慣、外出、平均寿命および女性の喫煙率との間に有意な地域相関を認めたが、矛盾する関係が多く、鳥取県の高がん死亡率を説明できる結果は得られなかった。

結 語

鳥取県における75歳未満年齢調整がん死亡率が全国47都道府県中で第43位の高率の背景について、既存の統計資料から多面的に検討し、性別では男性の高死亡率、年代別では40～50歳代、部位別では胃、肝臓、大腸の高死亡率によるところ大であった。また、Joinpointモデルではほとんどの部位において全国と比べて罹患率の増加トレンドが高いことや死亡率との乖離およびがん検診の指標値から二次予防より一次予防に問題があることが示唆された。

今後は、男性の高死亡率、年代別では40～50歳代、部位別では胃、肝臓、大腸の高死亡率の背景について明らかにして、生活習慣改善による一次予防に努めるとともに、これらを対象にした早期発見・早期治療を目指した二次予防にも今まで以上に取り組むことが必要である。

図2 年齢調整罹患率・死亡率のトレンド（鳥取県と全国の比較 上段：罹患率、下段：死亡率）



参 考 文 献

- 1) 国立がんセンターがん情報サービス, 集計表のダウンロード, 4-都道府県別死亡データ, 5-都道府県別がん検診受診率データ
- 2) 伊藤ゆり, 井岡亜希子, 津熊秀明, 西野善一, 柴田亜希子, 味木和喜子, 片野田耕太, 岡本直幸, 服部昌和, 川瀬孝和, 岸本拓治, 西信雄, 早田みどり, 内藤みち子, 三上春夫. がん罹患と死亡の Joinpoint modelを用いた動向分析および死亡率減少における部位別寄与度—全国と11府県の比較. 「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」平成16年度報告書, P9-63, 大阪, 2009.
- 3) 鳥取県福祉保健部 鳥取県保健統計年報, 表20-表28成人病死亡数・率(人口10万対)・全国順位一年次別・鳥取県・全国. 昭和45年~平成12年版, 1972-2002. 鳥取.
- 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部編 平成19年人口動態統計 上巻 表5. 19 都道府県(18大都市再掲)別にみた死因簡易分類別死亡率. 2007. 272-273. 厚生統計協会
- 5) 厚生統計協会 厚生指標 増刊 国民衛生の動向 第10表 年齢調整死亡率(人口10万対)主要死因・性・都道府県別, 56(9):410-411, 東京, 2009.

鳥取県における喫煙と肺がんの関係に関する調査 ～喫煙と肺年齢の関係からみた高齢者肺がんの特性～

鳥取大学医学部附属病院胸部外科 中 村 廣 繁
春 木 朋 広
谷 口 雄 司
三 和 健
足 立 洋 心
藤 岡 真 治

はじめに

近年、肺がんの増加が続いているが、特に高齢化社会を背景とした高齢者の肺がんが増加している。高齢者は喫煙率が高く、肺気腫、間質性肺炎といった肺疾患を合併しやすく低肺機能患者も多い。喫煙は肺がん発生の最も大きな危険因子であることは明らかで、喫煙が原因による肺がんは遺伝子変異が多く、その悪性度も高いことが知られている。高齢者肺がんの治療においては実年齢よりも生理的年齢が重要であり、日本呼吸器学会の提唱する肺年齢¹⁾は有用と考えられる。本研究では高齢者肺がんにおける喫煙と肺年齢の関係を解析して、肺年齢が術式選択や合併症予測における客観的指標として有用かどうかを考察した。

対象と方法

2004年1月から2009年4月までに鳥取大学医学部附属病院胸部外科にて根治的肺切除術（生検及び非根治的手術症例を除く）を施行した75歳以上の原発性非小細胞肺癌138例（80歳以上50例、男性92例、女性46例）を対象とした。術前全例に呼吸機能検査を施行した。肺年齢は日本呼吸器学会の提唱に基づき、男性は肺年齢（歳）＝ $(0.036 \times \text{身長 (cm)} - 1.178 - \text{FEV1.0 (L)}) / 0.028$ 、女性は肺年齢（歳）＝ $(0.022 \times \text{身長 (cm)} - 0.005 - \text{FEV1.0 (L)}) / 0.022$ として算出した。実年齢の平均が78.7歳であったのに対して、肺年齢の平均は85.2歳であった。各症例を実年齢と算出した肺年齢の差によって、3つの群（group A～C）に分類した。すなわち、肺年齢と実年齢の差からA群：実年齢-肺年齢>5（33例）、B群： $5 \geq \text{実年齢-肺年齢} \geq -5$ （37例）、C群： $-5 > \text{実年齢-肺年齢}$ （68例）に分類し、3群間での背景因子、術式、手術合併症、全死因による累積生存率について比較した。統計解析は χ^2 検定、Fisherの正確確率検定、Kruskal-Wallis検定、Log-rank testを用い、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

1. 高齢者肺がんにおける喫煙、肺年齢と背景因子の関係（表1）

非喫煙者は52例で実年齢78.4歳に対して肺年齢は76.2歳、喫煙者は86例で実年齢78.9歳に対して肺年齢は90.6歳であり、喫煙者では有意に肺年齢が高齢であった。肺年齢と実年齢の差により分類した

3群間において、平均実年齢に差はなかったが、肺年齢はA群63.8歳、B群79.4歳、C群98.7歳と大きな差を認めた。C群には男性、扁平上皮癌、ASA-PS不良症例の割合が有意に多かった。病理病期と腫瘍径には差は認めなかった。喫煙との関係ではB群、C群となるにつれて喫煙者の割合が有意に増加した（図1）。呼吸機能との関係ではB群、C群となるにつれて呼吸機能障害を有する割合も有意に多くなり、中でもC群では閉塞性障害のみならず拘束性障害や混合性障害を有する症例が増加した（図2）。

表1 肺年齢と背景因子の関係

因 子		A群 (33例)	B群 (37例)	C群 (68例)	P
年齢	実年齢/肺年齢	78.9/63.8	78.5/79.4	78.7/98.7	
性別	男性/女性	11/22	24/13	58/10	<0.0001
喫煙状態	喫煙者/非喫煙者	10/23	24/14	52/16	<0.0001
ASA-PS*	1/2/3	0/32/1	0/36/1	0/52/16	0.0015
病理病期	I A/ I B/ II A/ II B/ III A/ III B	16/9/2/3/2/1	16/15/0/4/2/0	33/15/2/12/4/2	0.64
組織型	腺癌/扁平上皮癌/その他	26/5/2	28/9/0	38/26/4	0.06
呼吸機能障害	正常/閉塞性/拘束性/混合	29/4/0/0	24/12/1/0	18/35/9/5	<0.0001
腫瘍径		29.1mm	31.8mm	29.4mm	0.69

* ASA-PS: American society of Anesthesiology-performance status

図1 喫煙状態と肺年齢と実年齢の差

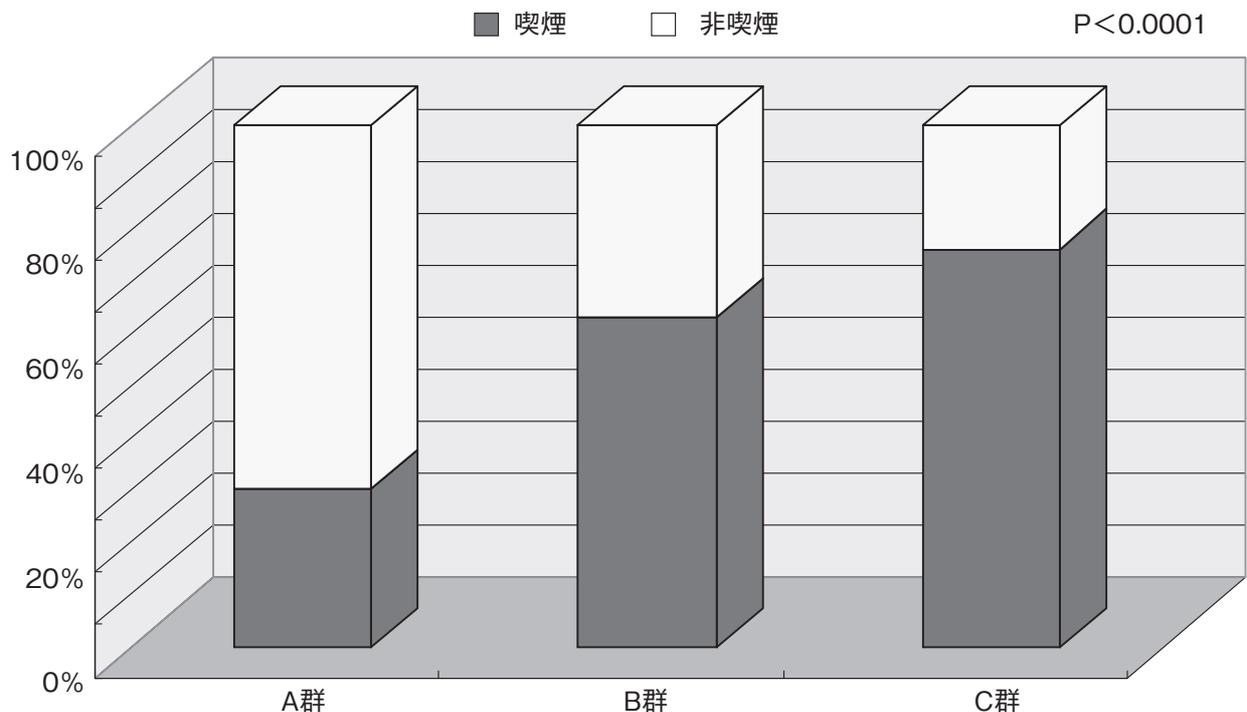
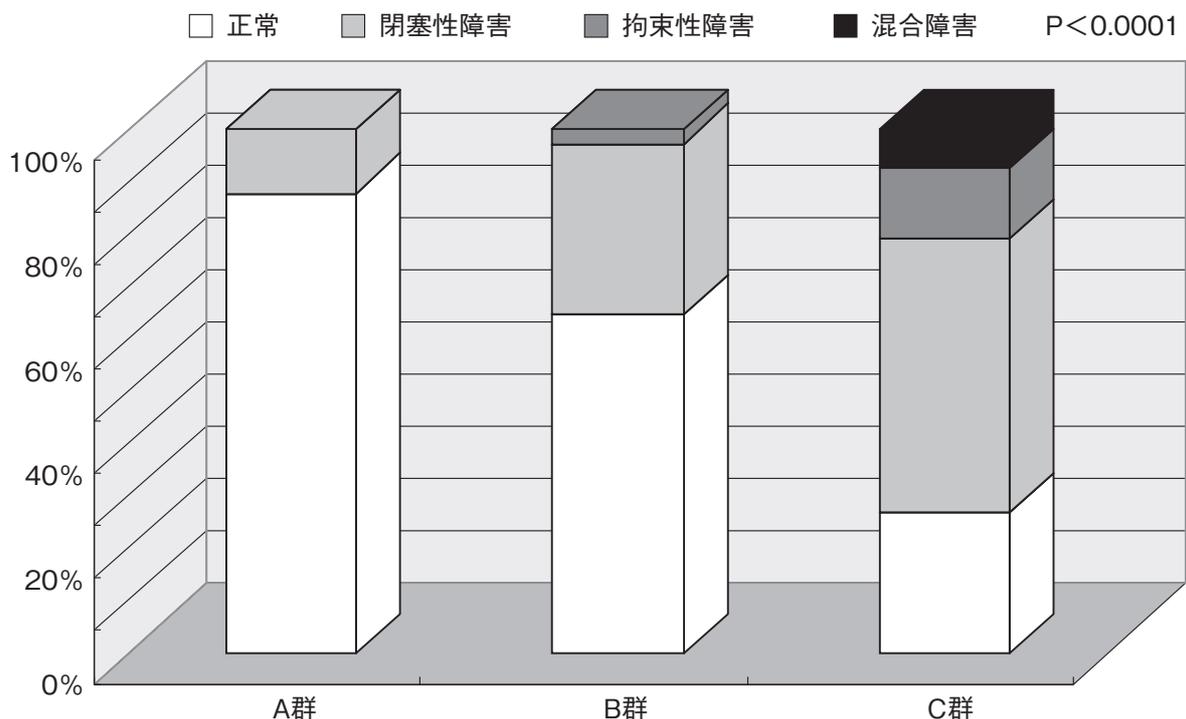


図2 呼吸機能と肺年齢と実年齢の差



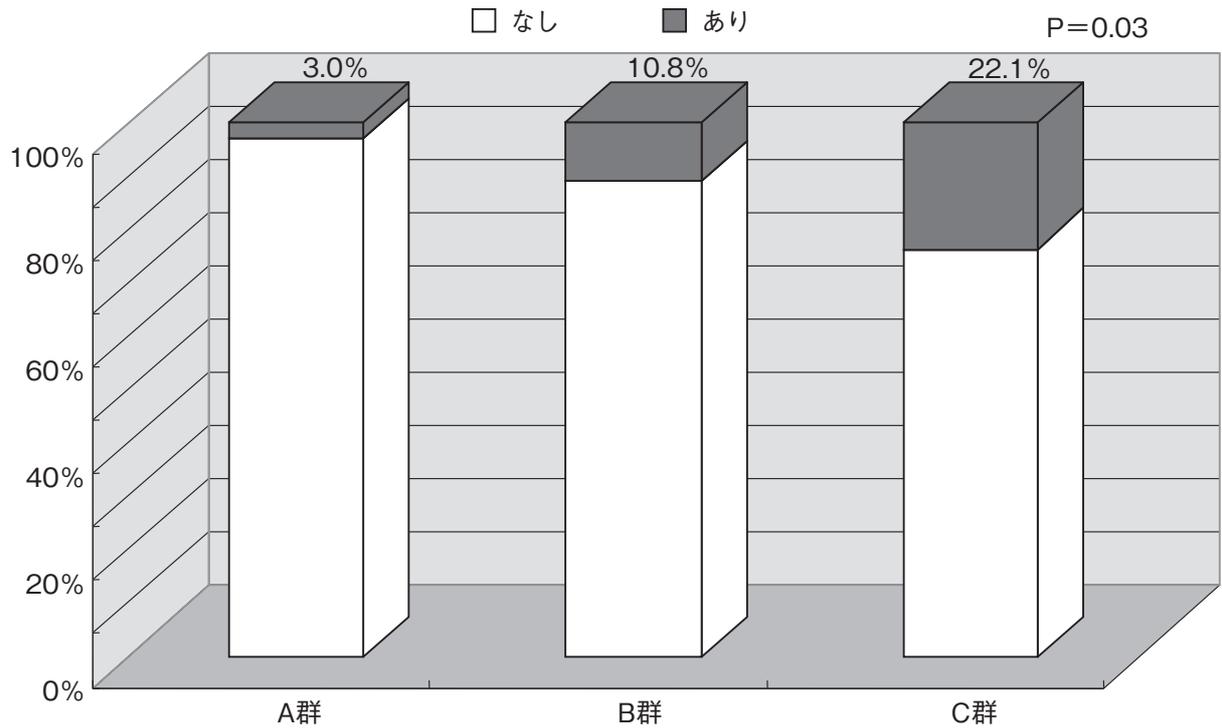
2. 高齢者肺がんにおける肺年齢と手術術式および術後呼吸器合併症発生率との関係 (表2)

C群では区域切除や部分切除などの縮小手術の割合が有意に高く、それにもかかわらず、呼吸器合併症の発生率は全体で20例 (14.5%) であったが、A群 1例 (3.0%)、B群 4例 (10.8%)、C群15例 (22.1%) と、C群で有意に高率であった (図3)。合併症の種類は遷延性エアリークが最も多く、その他として、遅発性気胸、肺炎、無気肺などを認めた。

表2 肺年齢と周術期因子の関係

因子	A群	B群	C群	P
手術アプローチ				
胸腔鏡	29	25	45	0.06
開胸	4	12	23	
手術手技				
葉切	26	26	37	0.11
区切 (縮小手術)	3	3	7	
部切	4 (7)	8 (11)	24 (31)	(0.039)
ドレーン留置期間	2.7	2.8	3.1	0.92
呼吸器合併症				
なし	32	33	53	0.030
あり	1	4	15	
遷延性リーク	1	2	5	
縦隔気腫	0	0	1	
遅発性気胸	0	0	2	
肺炎	0	0	2	
無気肺	0	0	2	
遅発性胸水	0	1	0	
乳び胸	0	0	1	
遅発性膿胸	0	1	0	
気管支断端瘻	0	0	1	
肺塞栓	0	0	1	

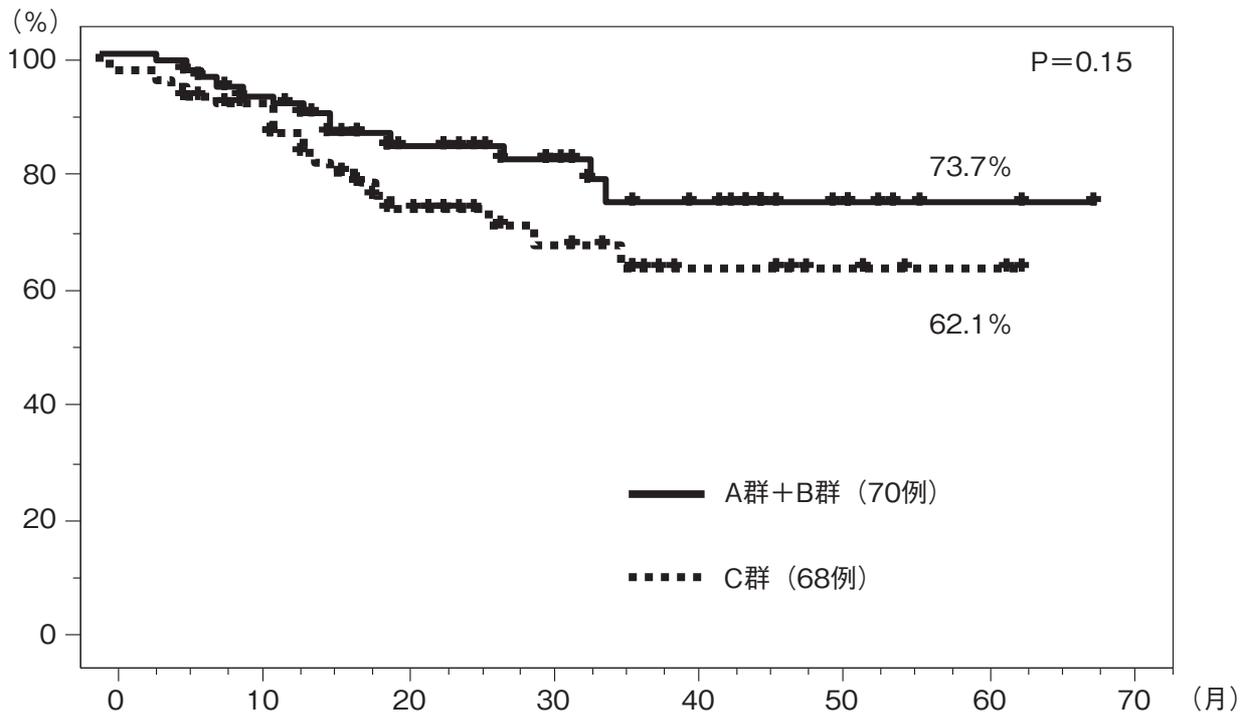
図3 呼吸器合併症の発生頻度



3. 高齢者肺がんにおける肺年齢と予後の関係 (図4)

予後は全死因解析で3群間に差はなかったが、A+B群70例とC群68例の2群間で比較すると、A+B群の73.7%に対してC群は62.1%と不良の傾向であった。

図4 肺年齢と実年齢の差と累積生存率



考 察

肺がんは高齢者に多いがんの代表であり、近年の増加傾向も人口の高齢化と関係が深い。鳥取県の高齢化率（65歳以上の比率）をみると2005年24.1%で、1975年11.1%と比較して2倍以上に増加している。2005年の全国平均20.1%と比較しても高く、全国38位の高齢化県となっている。最新データ（2008年）では65歳以上25.6%、75歳以上13.8%とさらに増加しており、高齢者人口の増加は切実な問題である。一方で、喫煙率は近年減少傾向を示しており、現在の鳥取県の喫煙率（2007年）は男性23.7%（全国27.7%）、女性2.5%（全国6.0%）と著明に減少してきている。しかし、肺がん発生には過去の喫煙状態が大きく関与しており、今しばらくは増加することが予想されるし、喫煙が原因による肺がんは遺伝子変異が多く、その悪性度が高いことも知られている²⁾。特に喫煙者や高齢者に併発しやすい呼吸器疾患である肺気腫などのCOPDと間質性肺炎は低肺機能を生じ、治療に難渋する^{3、4)}。鳥取県は高齢県であるがゆえに、高齢者肺がんの特性を解析することは重要と考えられる。今回は高齢者肺がんの解析には実年齢よりも肺年齢を考慮することに意義があると考え、喫煙との関係を加えて検討した。

肺年齢は日本呼吸器学会から提唱され、肺機能から簡便に予測できる肺の加齢指標である¹⁾。通常肺機能の検査値よりも患者に理解されやすいことが特徴で、実年齢と比較することで、自分自身の肺の健康状態を推定できる。肺年齢は喫煙との関係が深く、これまでのわれわれの報告でも喫煙により肺年齢は増加している⁵⁾。高齢者の肺がんを考える場合に喫煙者では肺年齢は実年齢よりも10歳以上高くなる傾向にあり、肺機能低下も高率に生じる。手術手技では縮小手術が多く選択されたにもかかわらず、明らかに術後肺合併症も多く発生しやすかった。肺年齢は高齢者の肺がん治療を考える上でも重要であることを十分に認識できる結果であったと考えられる。

本研究の結果は医療従事者が日常診療の中で肺年齢を意識して呼吸器疾患の診療にあたることが大切であることはもちろん、わかりやすい肺年齢という概念を上手に活用してインフォームド・コンセント（IC）に応用すること、市民への啓発活動を進めることも意義深いと考えられる。肺年齢は新しい概念であるが、喫煙との関係は明白であり、QOLの低下とも大きな関係がある。高齢者肺がんの特性を考える際には、実年齢よりも肺年齢を活用することで適切な治療の選択に応用可能であろう。鳥取県では高齢化の進展に従って、高齢者肺がんの増加は今後も続くと考えられる。肺年齢という患者にわかりやすい指標を十分に活用することで、高齢者患者へのICや禁煙啓発に応用し、より適切な治療が可能ないように発展させていきたい。今後の展望として、近年COPDに対するtiotropiumなどの吸入治療薬も進歩してきたが^{6、7)}、高齢者肺がんにおいてこれらの吸入薬剤の投与や呼吸リハビリテーションにより肺年齢が改善し、より安全で適切な肺がん治療が可能かどうか検討していく必要がある。

お わ り に

高齢者肺癌において喫煙により肺年齢は実年齢よりも高くなる。肺年齢が実年齢よりも高いと、手術リスクも高く、術式選択の考慮因子となる。周術期の薬物療法や呼吸リハビリテーションにも適用

できる。肺年齢は患者にわかりやすい概念であり、ICや禁煙啓発にも十分に活用可能と考えられる。

参 考 文 献

- 1) Aizawa H, Kudoh S. Proposal for 'Lung Age' to Explain Impairment of Pulmonary Function Easily. *Prog. Med.* 2007 ; 27 : 2418-2423.
- 2) Nakamura H, Haruki T, Adachi Y, et al. Smoking affects prognosis after lung cancer surgery. *Surg Today.* 2008 ; 38 : 227-231.
- 3) Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T, et al. Surgical Treatment for Lung Cancer Patients with Poor Pulmonary Function. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 ; 11 : 87-92.
- 4) Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 ; 27 : 8-13.
- 5) 中村廣繁, 春木朋広, 谷口雄司, 他. 鳥取県における喫煙と肺癌に関する調査～喫煙と肺年齢の関係からみた肺がんの特性～. 疾病構造の地域特性調査対策専門委員会報告 第23集 (平成20年度) 鳥取県健康対策協議会編 p22-27, 鳥取, 2009.
- 6) Mohan A, Mohan C, Pathak AK, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on respiratory status and quality of life in newly diagnosed patients with lung cancer. *Respirology* 2007 ; 12 : 240-247.
- 7) Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) : a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 1171-1178.

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告（第24集）

平成 22 年 5 月

発 行 鳥取県健康対策協議会
〒680-8585 鳥取市戎町317番地
鳥取県医師会内
☎ (0857) 27-5566

印 刷 今 井 印 刷 (株)
