

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告

第28集（平成25年度）

平成26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 瀬川 謙一

平成25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28集として発刊する運びとなりました。

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26年5月

目 次

1. 新生児高インスリン血性低血糖症…………… 神崎 晋 (1)
—鳥取大学医学部附属病院総合周産期母子センターでの検討—
2. 鳥取県における腎不全医療の実態調査と腎移植の推進に関する研究…………… 井藤 久雄 (6)
3. 高齢者胃癌に対する腹腔鏡下胃切除の有用性と術後補助化学療法の安全性に関する研究… 池口 正英 (11)
4. 鳥取県における肝がんサーベイランスの実態…………… 村脇 義和 (16)
5. 鳥取県における部位別にみたがんの疫学的特性に関する研究…………… 尾崎 米厚 (24)
6. 時代とともに変化する肺癌に対するretrospective解析…………… 中村 廣繁 (30)
～鳥取県の傾向と今後の対応策を考える～

新生児高インスリン血性低血糖症

—鳥取大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターでの検討—

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

はじめに

新生児高インスリン血性低血糖症は、多遺伝性の要因を有し、膵臓 β 細胞からインスリンが不適切に過剰に分泌することに起因する反復性の高インスリン性低血糖をきたす病態の総称である。本症は神経学的後遺症が残りやすく、予後が悪いため、早期に適切な治療を必要とする。病型としては生後3、4週で寛解する一過性のものと、3、4ヵ月を超えて症状が続く持続性がある。一過性としてはSGA (small for gestational age)、糖尿病母体からの出生、母体リトドリン投与、出生時のストレス、一部遺伝子異常 (HNF4A) に起因する。一方、持続性は基本的に遺伝子異常 (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK遺伝子異常など) を根底に認める。

現在、新生児高インスリン血性低血糖症は、小児内分泌学会策定の診断・治療ガイドラインにそくして診断が為される。加療としては、まずは十分な糖輸液であり、それでも改善がない場合は、ステロイド、グルカゴン、ジアゾキシド、オクトレオチドなどの投与が推奨される。

当院総合周産期母子医療センター NICUで入院管理を行った症例のうち、本症新生児高インスリン血性低血糖症と診断し、ジアゾキシド投与が行われた症例を後方視的に検討した。

対象と方法

2004年1月から2013年5月の期間に、当院総合周産期母子医療センター NICUで入院管理を行った症例のうち、本症新生児高インスリン血性低血糖症と診断し、ジアゾキシド投与が行われた症例について、有効率、副作用などを後方視的に検討した。

新生児高インスリン血性低血糖症の診断診断基準を表1に示した。

表1 新生児高インスリン血性低血糖症診断基準

I. 低血糖時 (血糖30mg/dL以下) において 1) 直接的指標 インスリン > 2.5 mIU/mL 2) 間接的指標 遊離脂肪酸 < 1.5 mmol/L β -ヒドロキシ酪酸 < 2.0 mmol/Lのひとつ以上を認める
II. 補助診断 血糖を正常に保つグルコース静注量 (GIR) > 6.8 mg/kg/min

結 果

1. ジアゾキシド投与を行った例

ジアゾキシド投与を行った例は10年間で8症例（男児6例、女児2例）であった。

2. 母体合併症および周産期記録（表2）

ジアゾキシド投与を行った例では、SGAを半数、母体リトドリン投与を半数で認めていた。また、直接の関連は文献的にも不明であったが、妊娠高血圧の合併例が3/8例であった。

表2 母体合併症および周産期記録

症例	在胎週数	性別	出生体重 (g)	Apgar Score	併存症	母体薬歴	母体合併症
1	38週1日	M	2610 (-0.9 SD)	-/9	なし	不明	なし
2	40週0日	M	2774 (-1.2 SD)	9/10	なし	不明	なし
3	36週5日	M	2045 (-1.2 SD)	9/10	尿道下裂	リトドリン	妊娠高血圧
4	33週4日	M	1609 (-1.1SD)	8/10	なし	リトドリン アスピリン ヘパリン	抗PE抗体
5	36週0日	F	1838 (-2.4 SD)	8/10	なし	なし	妊娠高血圧
6	37週1日	M	1553 (-3.3 SD)	8/9	(単一臍帯動脈)	リトドリン	なし
7	29週5日	M	611 (-4.5 SD)	5/7	RDS等	リトドリン	妊娠高血圧
8	35週1日	F	751 (-5.6 SD)	4/4	なし	リトドリン	なし

3. 診断時（低血糖時）の症状・検査所見（表3）

低血糖の初診時、痙攣を生じたものは2例であった。症例7については超未熟児であり、血清量を多く必要とするインスリン、FFA等の採血が施行できなかったが、ステロイド等に無効、かつGIR10を必要とするなどの所見より、臨床的に高インスリン状態であると判断した。

表3 診断時（低血糖時）の症状・検査所見

症例	低血糖症状	血糖 (mg/dL)	インスリン (μ U/mL)	遊離脂肪酸 (mmol/L)	β -ヒドロキシ酪酸 (mmol/L)
1	多呼吸痙攣	17	7.9	0.31	尿ケトン (-)
2	無呼吸痙攣	8	3.2	0.23	0.1
3	なし	35	17.2	0.11	-
4	なし	37	36.4	0.65	0
5	なし	17	2.8	0.34	0.1
6	なし	39	3.8	-	-
7	なし	low	測定不可	-	-
8	なし	27	21.8	-	-

4. ジアゾキシド投与量・経過（表4）

ジアゾキシド開始により、全例で血糖の改善をみとめた。ジアゾキシドを3ヵ月程度で終了できたのは4例であり、残りは長期の投与を余儀なくされた。

表4 ジアゾキシド投与量・経過

症例	ジアゾキシド開始 日齢	最大GIR (mg/kg/ 分)	開始前治療	初期投与量 (mg/kg/日)	最大投与量 (mg/kg/日)	低血糖 改善	投与終了 年齢
1	12	18.4	ステロイド グルカゴン オクトレオチド	10	10	有	9歳1ヶ月
2	4	15	-	9	9	有	継続中
3	2	10	-	9.5	15	有	日齢28
4	3	12	ステロイド	7.5	12	有	日齢81
5	2	9.4	-	10	18	有	日齢85
6	28	8.5	-	6	6	有	1歳4ヶ月
7	25	10.5	ステロイド (for CLD)	5.5	20	有	日齢205

5. 予後・遺伝子解析（表5）

既知の遺伝子異常につきスクリーニング精査を行ったが、異常は指摘されなかった。しかし持続性のもは基本的に遺伝子異常が根幹にあると考えられており、また現在も新しい遺伝子異常が次々に見つかってきているため、今後、異常が発見される可能性はある。

また、精神運動発達遅滞を3/8、MRI異常を2/8と効率に認めており、本症の予後不良が示唆された。

表5 予後・遺伝子解析

症例	頭部MRI	発達	染色体異常	遺伝子異常 (<i>ABCC8, KCNJ11, GLUDI, HNF4A</i>)
1	後頭葉・頭頂葉の皮質下白質T2, FLAIRで高信号	精神運動発達遅滞	47,XY,+der (19) [12] /46,XY, [18] dup(19)(q11.1q13.12)mar(→関連不明)	なし
2	正常	正常	なし	なし
3	両側基底核壊死疑い	精神運動発達遅滞	なし	なし
4	正常	正常	—	—
5	施行なし	正常	—	なし
6	正常	正常	—	—
7	正常	正常	—	—
8	正常	精神運動発達遅滞	なし	—

6. 副作用（表6、7）

副作用については、一般的な報告に比して、体液貯留の副作用が多い結果となった。うち2例では心不全にまで発展した。投与方法を文献的に比較検討したが、ジアゾキシドの最大量に比例するという報告が多く、当院の結果もその傾向があった。しかしもうひとつ当院の例では投与量を増量するタイミングが早く、投与量の増加勾配の高さが、ジアゾキシドの体液貯留作用を増強した可能性が考えられた。

表6 副作用（1）

副作用	頻度	報告されている頻度
多毛	12.5%（1例）	39.40%
肝障害	0%（0例）	4.20%
眼瞼浮腫	25%（2例）	2.80%
体液貯留	50%（4例）	2.80%
ケトアシドーシス	0%（0例）	不明
急性膵炎	0%（0例）	不明
血小板減少	0%（0例）	不明

表7 副作用(2)

症例	副作用	副作用時の対応	最大量に達するまでの日数	初期投与量 (mg/kg/日)	最大投与量 (mg/kg/日)
1	眼瞼浮腫	-	-	10	10
2	多毛	-	-	9	9
3	低血圧 下半身の浮腫	中止	1	9.5	15
4	低血圧、貧血 全身の浮腫	-	3	7.5	12
5	眼瞼浮腫	-	11	10	18
6	下半身の浮腫	一旦中止したが 低血糖再燃 により再開	-	6	6
7	心嚢液貯留	-	60	5.5	20
8	-	-	11	5	16

ま と め

1. 当院で経験した症例では半数がSGAであり、遺伝性を示す例は認めなかった。
2. ジアゾキシドの血糖上昇に対する有効率は100%であった。
3. 副作用は浮腫症状を8例中6例と高頻度に認め、1例では心不全、ショックをきたした。
4. ジアゾキシドの増量速度・最大量が副作用発現に関与した可能性が考えられた。
5. 精神運動発達遅滞を37%に認めた。

本症に対し、ジアゾキシドの有効性は高く、本症と診断された場合は、導入を考慮すべきである。しかし一方でジアゾキシドにより重篤な副作用をきたした症例を認めており、禁忌事項や副作用の出現に十分留意の上、導入・管理を行う必要があると考えられた。

鳥取県における腎不全医療の実態調査と腎移植の推進に関する研究

鳥取県立厚生病院、院長 井 藤 久 雄
 (公財) 鳥取県臓器・アイバンク・コーディネーター 永 栄 幸 子

目 的

鳥取県では末期腎不全による透析患者が平成25年9月1日現在、1,497人となり、高齢化と長期生存により患者の管理が困難になっている。腎不全患者の治療として腎移植の推進が期待されているが、鳥取県では腎移植症例が少ない。22年7月には改正臓器移植法が施行された。そこで、本研究では(公財)鳥取県臓器・アイバンク、県内外の研究者の協力を得て、腎不全医療に関する諸問題を把握し、その解決方法を探ることを目的とした。

【報告要旨】

1. 2012年1月から2013年6月までの腎移植数は生体腎移植6例であり、人口100万人あたり10.4である。2013年8月までの脳死下臓器提供は1例であるが、人口比で見ると平均よりやや高い。
2. 県外透析施設の視察では、透析患者の高齢化が顕著であった。今後、在宅血液透析(HHD)を目指すべき必要性が指摘された。
3. 臓器提供可能な7病院に29人の院内コーディネーターが配置されており、会議の支援を行った。「臓器提供マニュアル」は作成されている。医師を含む職員間で臓器提供や臓器移植に関する知識や情報量に濃淡があることを不安視する指摘があった。
4. 鳥取県における透析患者数は平成25年9月現在、1,497人で前年よりも39人減少した。腹膜透析率は6.0%で全国平均より高い。新規患者の原疾患は糖尿病が44.1%と最も高いが、全国平均とほぼ同等である。
5. 永栄コーディネーターが移植医療に関する講義を11の高校、短大、大学、医療専門学校で行い、授業終了後にアンケート調査を実施した。講義を受けた学生は総計1,066人である。臓器移植や臓器提供に関しては知っているが、その具体的な内容、例えば、脳死と植物状態の相違、臓器提供の際に必要な要件などについては理解の乏しい実態が明らかとなった。

1. 調査・解析事項

1) 中国・四国における腎移植と臓器提供の現状(中国四国臨床臓器移植研究会との共同研究)

2012年1月から2013年6月までの腎移植数を県別に比較した。広島43(生体)+8(献腎)、山口26+5、岡山37+9、鳥根4+1、鳥取6+0、愛媛120+1、香川9+8、徳島5+1、高知14+5である。人口100万人あたりで比較すると、高い順に愛媛85.8例、岡山23.8、高知23.3、山口21.8、広島18.0、香川17.35、鳥取10.4、徳島7.8、鳥根7.1であった。

2008年から2013年8月20日までに脳死下臓器提供は全国で169例であった。このうち15例(8.9%)

が中国・四国からの提供であり、100万人あたり1.32例で、全国の平均値とほぼ一致した。なお、100万人あたりの提供数を中四国で比較すると香川県が3.1例（実数3例）と最も高く、高知2.9（2例）、広島1.8（5例）、鳥取1.7（1例）と続いた。なお、山口、島根では脳死下臓器提供症例がなかった。

2) 県外透析施設の視察と懇談：

本年度は医療法人社団、一陽会（広島市）を平成25年12月9日（月）に視察した。

病院側対応者；原田理事長、本丸診療技術部副部長、牛見事務部長

① 一陽会の概要

一陽会の中核である原田病院（一般病床数120床、透析ベッド50床、透析患者122人）と一陽会クリニック（透析ベッド83床、透析患者269人）、イーストクリニック（48床、158人）、横川クリニック（44床、127人）および関連の訪問看護ステーション、介護付き有料法人ホーム、サービス付き高齢者向け住宅等から成っている。平成25年9月現在、透析患者総計676人である。

② 懇談内容

高齢化が問題となっており、原田病院では透析患者122人の平均年齢は72.9歳であり、入院患者41人に限れば77.2歳、後期高齢者55人（45.1%）である。また、他の3クリニックでは554人の透析患者平均年齢は64.7歳である。予測できなかったことは、外来透析患者の約40%は車椅子での移動が必要で、その介助がかなりの負担となっている。

透析患者の増加率は平成24年、全国平均101.66、一陽会は103.35である。また、本丸氏の推計では2013年末での透析患者は31.0万人、2025年には37.1万人であり、今後、透析患者は約20%増加する。そのため、一陽会では透析ベッドを徐々に増床する。平成26年度は3サテライト施設で22ベッド増床予定。

今後の方向性として、在宅血液透析（home hemodialysis；HHD）に力点を置く。HHDは週5回の透析が可能で透析効率が良く、通院の負担がない。全身状態や生命予後が良好である。従って、比較的若年の就労者に向いている。但し、自己管理の徹底、介助者の存在、自己負担の増加（水道、電気代；約2万円／月）などの短所もあるが、長所が上回っている。2ヶ月に1度の通院で全身状態をチェックしている。現在、2人に実施しているが、状態が良く、さし当たって20人程度に実施する予定である。

以上、高齢化に伴って透析医療には多くの隘路が生じている。在宅血液透析（HHD）は今後の目指すべき方向性であるが、山陰両県では実施されていない。

3) 県内脳死下臓器提供病院の院内コーディネーターとの連携

現在、鳥取県では脳死下臓器提供病院である4施設に22人、その他、米子医療センター3人、鳥取市立病院3人、鳥取赤十字病院1人、総計29人が院内移植コーディネーターとして平井知事から委託を受けている。7施設のすべてで「臓器提供マニュアル」が作成されていることを確認した。

本年度は7月5日に県立中央病院で院内移植コーディネーター会議を実施した。平成26年1月24日

に院内コーディネーター会議を県立厚生病院で開催し、アンケート調査を実施した。参加施設は県内7病院で、24人が参加、全コーディネーター29人のうち25人から回答を得た。

何れの病院でも臓器提供マニュアルを作成し、独自の勉強会や検討会を実施していた。しかし、医師を含む職員間で臓器提供に関する知識や情報量に濃淡があることを不安視する指摘があった。コーディネーター会議で取り上げる主題としては脳死下臓器提供症例の提示（64%）、小児臓器提供症例の提示（48%）、心停止下臓器提供症例の提示（40%）等が挙げられた。臓器移植の知識・情報に関しては、臓器提供の意思確認（44%）、院内外の調整事項（36%）、適応判断（28%）などが求められた。

4) 鳥取県における透析療法の現状

①2012年末のわが国の透析患者数は309,946名である。鳥取県の透析患者数は平成25年9月1日現在1,497人で、昨年度よりも39人減少している。血液透析が1,407人、腹膜透析が90人で腹膜透析の普及率は6.0%である。腹膜透析は2003年の140人（12.3%）を最高に減少傾向が続いているが、全国平均3.1%よりは高い普及率を維持している。新規導入の原疾患は糖尿病性腎症が44.6%、慢性糸球体腎炎が17.9%、腎硬化症が16.8%で、2012年の全国平均とほぼ同様である（それぞれ44.6%、17.9%、12.3%）。

②中国腎不全研究会のPD部会では適正な腎代替療法（血液透析、腹膜透析、腎移植）の導入を推進するために活動している。中国5県の透析施設に対してアンケート調査を毎年実施しているが、2013年のアンケート調査の結果では鳥取県の26透析施設中14施設から回答があり、血液透析、腹膜透析両療法を行っている医療機関は8施設（57.1%）、血液透析のみ行っているのは6施設（42.9%）であった。2009年と比して腹膜透析実施施設は2施設増加している。

③透析導入前の3療法（血液透析、腹膜透析、腎移植）の説明についてはすべての患者に3療法を説明している施設は13施設中6施設（46.2%）、症例を選んで説明しているのは7施設（53.8%）、説明していない施設はなかった。2009年はそれぞれ13施設中8施設（47.1%）、8施設（47.1%）、1施設（5.8%）であり、大きな変化はなかった。

療法説明の習熟度についてはできている、よくできているを合わせたものが血液透析については2009年の69.2%（9施設/13施設）から2013年は76.9%（10/13）に改善していたが、腹膜透析については2009年の53.8%（7/13）から2013年の53.8%（7/13）と変化なかった。腎移植は2009年の30.8%（4/13）から2013年の38.5%（5/13）とやや改善しているものの、依然として腎移植の説明は不十分と考えられた。

以上、腹膜透析患者数が減少傾向で、また腎移植が普及しない背景には医療施設側の腹膜透析、腎移植に対する情報提供の不足が大きく関与していると考えられた。腎移植数、移植希望登録患者数を増加させるには、新規透析導入患者を対象に腎移植専門医や移植コーディネーターから腎移植についての療法説明が必要である。

5) 移植医療に関する講義を受けた学生へのアンケート調査

平成25年度は以下の教育施設で永栄コーディネーターが移植医療に関する講義を行い終了後にアンケート調査を実施した。県立境高等学校（187人）、県立日野高等学校（84人）、国立米子工業高等専門学校（151人）、鳥取看護専門学校（38人）、鳥取歯科技工士学校（24人）、鳥取短期大学（204人）、鳥取環境大学（251人）、鳥取大学医学部保健学科（60人）、米子医療センター附属看護学校（33人）、鳥取県立倉吉総合看護専門学校（34人）であり、講義を受けた学生は総計1,066人である。

アンケート質問項目と回答結果は以下の通りである。

問1：

- 1) 臓器移植または臓器提供という言葉をおよびの講義を聞く以前から知っていましたか？

知っていた1,034人（97.0%）、知らなかった26人（2.4%）、無回答6人（0.6%）

- 2) 今までに臓器移植または臓器提供についての教育を受けたことがありますか？

受けた469人（44%）、受けていない590人（55.3%）、無回答7人（0.7%）

- 3) どこで誰から受けましたか？（複数回答）

小学校76人、中学校262人、高校233人、免許センター44人

家庭22人、その他45人、無回答0人

問2：脳死と植物状態の違いについて知っていましたか？

講義を聞く以前から知っていた506人（47.5%）、今日初めて知った428人（40.2%）、今まで知っていた知識とは違っていた127人（11.9%）、無回答5人（0.4%）

問3：平成22年改正臓器移植法が施行され、「本人の臓器提供意思が不明な場合でも家族の承諾があれば臓器提供が可能となった」ことを知っていましたか？

講義を聞く以前から知っていた643人（60.3%）、今日、初めて知った420人（39.4%）、無回答3人（0.3%）

問4：

- 1) あなたは現在、意思表示をしていますか？

意思表示している140人（13.1%）、意思表示していない919人（86.2%）

無回答7人（0.7%）

- 2) 1) で意思表示をしていると答えた方は、何で意思表示していますか？

臓器提供意思表示カード66人、被保険者証32人、運転免許証39人、

意思表示システム4人、家族に伝えている43人

問5：臓器移植について講義前後で、あなたの気持ちに最も当てはまるものは何ですか？

- 1) 講義前

難しくてわからない387人（36.3%）、他人事236人（22.1%）、

自分自身の問題421人（39.5%）、無回答22人（2.1%）

- 2) 講義後

難しくてわからない164人（15.4%）、他人事38人（3.6%）、

自分自身の問題818人（76.7%）、無回答46人（4.3%）

問6：自由記載

なお、アンケート結果は現在、解析中であり、可能であれば鳥取医学雑誌に投稿する。

以上、臓器移植や臓器提供に関しては知っているが、その具体的な内容、例えば、脳死と植物状態の相違、臓器提供の際に必要な要件などについては理解の乏しい実態が明らかとなった。

2. 調査実施が困難な事項

1) 鳥取県腎友会は組織率が低下し、平均年齢の上昇も加味されて体系的・実質的な活動が困難となっている。このため、本年度は共同研究が実施できなかった。

2) 献腎移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録している者は米子医療センター36人、県外施設への内登録者6人の計42人であった。総登録者数は12,639人であり、人口1万人あたり1.01である。鳥取県では全国平均よりも登録者数が少ない。

なお、登録者の氏名、住所等は個人情報のため入手出来ず、アンケート調査は実施出来なかった。

高齢者胃癌に対する腹腔鏡下胃切除の有用性と術後補助化学療法の安全性に関する研究

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

研究の背景ならびに目的

これまでの我々の調査により、高齢者では胃癌術後に呼吸器系合併症の発生率が高く、進行度Ⅰ、Ⅱの比較的早期の癌では、高齢者の全生存率は非高齢者に比べ有意に低い事が判明した。一方、進行癌においては、高齢者の癌特異的予後が非高齢者に比べて有意に低く、高齢者では胃癌手術において、非高齢者ほど定型的手術が行われていない可能性が示唆された。また、高齢者においては、適切な癌術後補助化学療法も行われていない傾向が認められた。

高齢者胃癌に対する適切な手術療法は未だ確立されていないわけではない。加えて、術後補助化学療法が高齢者胃癌に有効であるのかの検証もなされていないのが現状である。鳥取県は全国でも有数の高齢化率の進んだ県であり、各施設で手術される胃癌患者の平均年齢も年々高くなっている。このように高齢化の進んだ鳥取県で、高齢者胃癌患者への理想的な手術療法や術後補助化学療法を検討することは、高齢化社会に突入しつつある日本の将来を考えた上で、非常に意義のあることである。

本研究の目的は、高齢者胃癌に対する各施設の外科医の意識調査と、腹腔鏡手術が高齢者胃癌に有効であるのかを検証することであり、加えて、鳥取大学医学部附属病院第一外科診療科群（以下第一外科診療科群と略す）並びに関連施設で行った術後補助化学療法に関する結果も報告する。また、今回の研究では、消化器内科の協力を得て、胃癌患者におけるヘリコバクター・ピロリ菌感染の状況を調査し、鳥取県における高齢胃癌患者のヘリコバクター・ピロリ菌感染状況を把握する。

高齢者胃癌の予後を改善させることは、鳥取県における癌関連死亡率を低下させることに繋がると期待される。

研究方法

1) 第一外科診療科群並びにその関連施設での外科医の意識調査

80歳代の心臓、呼吸器系合併症を有する進行胃癌患者の手術について、第一外科診療科群の10年以上の医師、10年未満の医員、大学院生、後期研修医、クリニカル・クラークシップ学生、関連病院外科医師に「あなたが主治医ならどの治療法を選択するか」という治療内容についての質問を行った。

- ① BSC
- ② TS-1の化学療法
- ③ 開腹手術、D1+郭清
- ④ 開腹手術、D2郭清
- ⑤ 腹腔鏡手術、D1+郭清
- ⑥ 腹腔鏡手術、D2郭清

2) 第一外科診療科群における高齢者胃癌手術の実態調査。

高齢患者に対して腹腔鏡手術が有効であるか否かについて、術後の合併症、在院日数などの臨床病理学的事項を75歳以上の高齢者で、腹腔鏡手術群と開腹手術群で比較した。

3) 第一外科診療科群および関連施設を中心に行った進行胃癌に対するTS-1術後補助化学療法を検証する臨床試験の結果解析「山陰胃がん9次研究」および中間報告 (SISCO-GC01)。

4) 消化器内科と協力し、胃癌患者におけるヘリコバクター・ピロリ感染の実態を把握する。

結 果

1) アンケート調査の結果

第一外科診療科群の10年以上の医師、10年未満の医員、大学院生は全員、腹腔鏡手術、D1+郭清か腹腔鏡手術、D2郭清を選択した。一方、関連病院外科医師は開腹手術を選択した者が6割で、腹腔鏡手術を選択した者は4割であった。学生は、BSCやTS-1化学療法を選択した。

2) 2011年から2013年11月までに第一外科診療科群において手術を行った胃癌患者における調査結果

- ① 胃癌手術総数205例中腹腔鏡手術は136例 (66%) に行われていた。
- ② 平均年齢は68.7歳で、75歳以上の高齢者は73例 (35.6%) であった。
- ③ 75歳以上の高齢者胃癌手術例73例中、腹腔鏡手術は50例 (69%) に行われていた。
- ④ 他臓器癌との重複症例やダ・ビンチ手術が行われた症例を除いた64例 (開腹手術：23例、腹腔鏡手術：41例) につき、手術時間、術中出血量、術後在院日数、術後合併症発生頻度を比較した。

表1 開腹群と腹腔鏡手術群との比較

	開腹手術群	腹腔鏡手術群	P
N	23	41	
手術時間	4.6 時間	6.1時間	<0.001
術中出血量	357 mL	87 mL	<0.001
合併症発生	7 (30%)	4 (10%)	0.035
在院日数	19日	16日	0.2

手術時間は有意に腹腔鏡手術が長かったが、術中出血量は腹腔鏡手術が有意に少なかった。また、膺液瘻の発生は両群同程度であったが、術後の創感染、イレウスの発症が腹腔鏡手術では見られず、腹腔鏡手術では開腹手術に比べて術後の合併症発生は低率であった。

3) 山陰胃がん9次研究の結果報告

20~80歳の進行度Ⅱ、Ⅲ胃癌で根治手術が出来た例に対し、術後補助化学療法として、S-1：80mg/m²の4週投与2週休薬 (通常投与、A群) と隔日投与 (B群) の無作為比較試験を行った (図1)。

図1 TS-1投与パターン

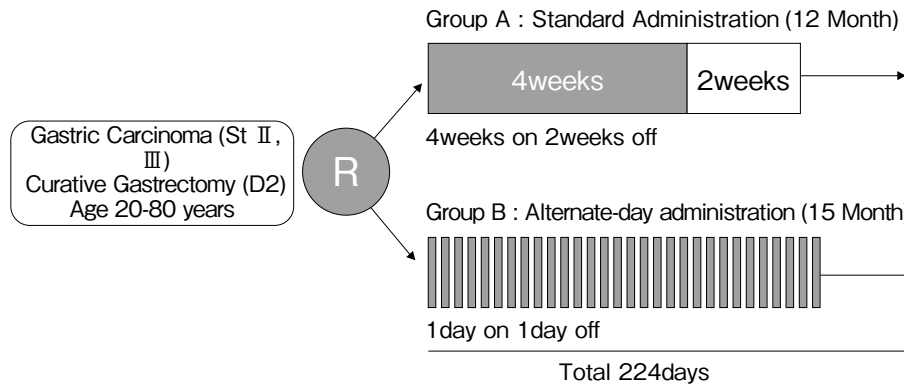
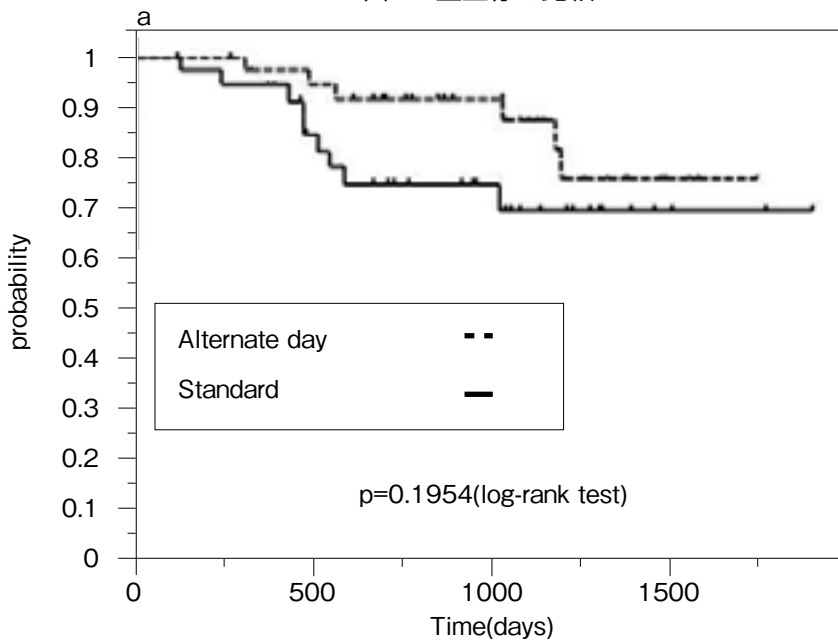


表2 通常投与（A群）と隔日投与（B群）のコンプライアンスの比較

	N	コンプライアンス	Relative Dose Intensity
A群	36	72.2%	67.5%
B群	37	91.8%	81.2%

表2に示すように、TS-1の隔日投与は大きな副作用が無く、コンプライアンスに優れていたため、およそ80%以上の患者が予定投与量を完遂することが可能であった。さらに、有意の差ではなかったものの、患者のRelapse Free Survival（データは示していない）や全生存率は隔日投与（B群）で優れており、これはTS-1予定投与量完遂率が隔日投与群で優れていた結果と考えられた（図2）。

図2 全生存の比較



	1yr OS	2yr OS	3yr OS
Group A	94.3%	74.6%	69.6%
Group B	97.2%	91.5%	87.3%

4) SISCO-GC01の中間報告

75歳以上の進行度Ⅱ、Ⅲ胃癌で根治手術が出来た例に対し、術後補助化学療法としてS-1：80mg/m²の4週投与2週休薬が遂行可能なのかを検証する多施設臨床試験（SISCO-GC01）の中間報告。

高齢者胃癌に対するTS-1の術後補助化学療法の完遂性を検証する第Ⅱ相試験であり、現在登録進行中である。現在まで21例の集積を得ている。

参加施設：

公立八鹿病院、鳥取県立中央病院、鳥取市立病院、鳥取赤十字病院、鳥取生協病院、鳥取県立厚生病院、鳥取大学医学部附属病院、医療法人十字会野島病院、医療法人同愛会博愛病院、山陰労災病院、米子医療センター、西伯病院、日野病院、安来市立病院、松江市立病院、松江生協病院、島根大学医学部附属病院、島根県立中央病院、公立雲南総合病院、出雲市立総合医療センター、済生会江津総合病院、浜田医療センター、益田医師会病院、益田赤十字病院

5) 胃癌患者におけるヘリコバクター・ピロリ感染の実態把握。

以下の点が明らかとなり、解決すべき問題も指摘された。

- ① 消化器内科として、胃癌患者におけるヘリコバクター・ピロリ感染の頻度は把握していないが、ヘリコバクター・ピロリ感染率は減少傾向である。
- ② 年代別にヘリコバクター・ピロリ感染の検査・除菌方針を考える必要がある。
- ③ 除菌に対して耐性菌が増加している。
- ④ 2次除菌失敗後の除菌療法の保険適応がまだである。
- ⑤ 除菌後の酸分泌改善（逆流性食道炎）、体重増加（肥満）の問題。
- ⑥ 除菌後の胃癌発生の問題。
- ⑦ 除菌後の胃内視鏡検査間隔をどうするのか。

考 察

高齢者の胃癌に対して腹腔鏡手術は安全に施行でき、かつ、出血量も少ないことから患者の心肺に対する負担が少ないと考えられる。術後の創感染、イレウスと言った合併症の発生が少なく、高齢者にとっては有望な治療手段である。このことを受けて、第一外科診療科群では高齢者胃癌では早期、進行を問わず、腹腔鏡手術を第一選択としている。しかしながら、施設間では外科医の意識に大きな隔りがあることが今回のアンケート調査で明らかとなった。腹腔鏡手術にまだなじみの少ない施設では、合併症を有する高齢者胃癌は、手術時間を出来るだけ短縮し、患者負担を減らす方に目が向きがちである。従って、開腹手術でかつ、リンパ節郭清もD0やD1といった不十分な郭清にならざるを得ない。しかしながら、開腹手術はたとえ手術時間を短縮できたとしても、術後の心肺への負担は大きく、術後合併症の比率は腹腔鏡手術より大きくなった。今後、山陰地方で高齢者に対する腹腔鏡手術が定着するには、D2郭清の技術など手術手技をさらに向上させる必要があると考えられた。

高齢者胃癌術後の補助化学療法が安全に施行できるには、TS-1内服のコンプライアンスを良好に保つ必要がある。「山陰胃がん9次研究」の結果から、隔日投与は有効なTS-1投与方法である可能性が

示唆された。今後、SISCO-GC01の結果をふまえて、高齢者胃癌術後補助化学療法にTS-1隔日投与が有効であるというデータを山陰地方から発信していきたい。

鳥取県における肝がんサーベイランスの実態

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

岡野淳一

研究の背景ならびに目的

本邦の死因第1位は悪性新生物（がん）であり、肝細胞癌（HCC）による死亡者数は男性第4位、女性第6位と上位である¹。従来の報告では、HCCの約70%がC型肝炎ウイルス（HCV）、約15%がB型肝炎ウイルス（HBV）に起因していたため²、HCCの高危険群は明確であり、HBVおよびHCV陽性者に対する囲い込みによる定期検査（サーベイランス）を行うことによってHCCの早期発見が可能であり、根治治療施行や生命予後改善にとって有用な方策と考えられてきた。「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2013年版」において、「B型とC型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在すればHCCの高危険群であり、なかでもB型とC型肝炎患者は超高危険群に属する。超高危険群に対しては、3～4か月毎の超音波検査と腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II）測定、高危険群に対しては、6か月毎の超音波検査と腫瘍マーカー測定を行うことを推奨する。」と具体的なサーベイランス方法が記されている³。しかしながら、HBV・HCV陽性であってもサーベイランス以外の経緯で偶発的に進行した状態でHCCを初めて診断される場合を少なからず経験する。その原因として、医師が肝癌診療ガイドラインを遵守していない場合、患者がHBV・HCV陽性と知っていても受診しない場合、医師も患者もHBV・HCV陽性であることを知らず未診断である場合が考えられる。また、HCCの高危険群は明確であるという前提が昨今崩れ始め、HBV・HCV陰性、すなわちHBs抗原陰性かつHCV抗体陰性の非B非C型（NBNC）HCCが増加していることが報告されており⁴、HCCのサーベイランス対象とすることが困難な患者が全国的に増加していることもHCCの早期発見を困難にしている要因のひとつと考えられる。

鳥取県におけるHCC診断の実態には不明の点が多い。そこで本会事業に先立ち、われわれは鳥取大学医学部附属病院第二内科（当科）における初発HCCの成因とサーベイランスの遵守状況を調査した⁵。2008年1月から2009年9月に当科で診療した初発HCC 74例の成因とサーベイランス遵守状況を調査した結果、HCCの成因はHCV 33例（44.6%）、HBV 12例（16.2%）、HBV+HCV 1例（1.4%）、NBNC 28例（37.8%）とNBNCの占める割合が既報に比べて高かった。74例中サーベイランスが遵守されていたのは23例（31.1%）に過ぎず、HCC高危険群だがサーベイランスが行われなかった症例が18例（24.3%）、HCC高危険群であることを知らずにHCCと診断された症例が33例（44.6%）存在した。われわれは次に、調査期間を2009年1月から2012年12月の4年間に広げて、当科で診療した初発HCC 164例の成因とサーベイランス遵守状況を調査した⁶。HCCの成因は、HBV 37例（22.6%）、HCV 64例（39.0%）、NBNC 63例（38.4%）であり、前回の調査と同様にNBNCの占める割合が既報に比べて高かった。サーベイランスが遵守されていた症例は、成因別にHBV 17/37例（45.9%）、HCV 42/64例（65.6%）、NBNC肝硬変 19/37例（51.4%）と低率であった。HBV・HCV陽性例に関して、当科で

HCCを診断された症例と他院（科）でHCCを診断され当科へ紹介された症例とのサーベイランス率を比較した結果、当科症例は25/26例（96.2%）と高いサーベイランス遵守率だったが、他院（科）症例は34/75例（45.3%）と極めて低いサーベイランス遵守率だった。以上より、HCC高危険群に対するサーベイランスは当科以外の施設では必ずしも遵守されていない実態が判明したため、病診連携や他院（科）医師へのHCCサーベイランスの重要性を啓発する必要性が明らかとなった。また、本調査でのNBNC HCCの特徴は、飲酒歴50.8%、糖尿病合併率54.0%、HBV既往感染率（HBc抗体陽性かつ/またはHBs抗体陽性）75.9%と高かったことから、飲酒者、糖尿病患者、HBV既往感染者をNBNC HCCの高危険群と判断して、HCCサーベイランス対象に加える必要性が分かったが、その対象患者数が多いため、さらにNBNC HCCの危険因子を詳細に検討して対象患者を絞り込む必要性も分かった。

研究 方 法

以上の当科の初発HCCの現況を踏まえて、平成25年度から鳥取県健康対策協議会（健対協）の「疾病構造の地域特性対策専門委員会事業」として、鳥取県内の肝細胞癌サーベイランスの実態研究調査を行った。本研究には鳥取県の基幹8病院である当科、山陰労災病院、米子医療センター、博愛病院、鳥取県立厚生病院、野島病院、鳥取県立中央病院、鳥取赤十字病院が参加し、各施設の倫理審査委員会承認後に2012年4月から2013年3月に8施設で診療した合計161例の初発HCC症例の成因やサーベイランス遵守状況を調査した。

結 果

各施設の症例数を図1に示す。HCCの成因は、HBV 29例（18.0%）、HCV 60例（37.3%）、NBNC 72例（44.7%）であり、当科単独の調査と同様にNBNCの占める割合が高かった（図2）。各施設別の成因は、症例数が少ない博愛病院と野島病院を除き施設や地域間での大きな偏りを認めずNBNCの占める割合が高かった（図3-1、3-2、3-3）。

8施設の初発HCC 161例の背景は、平均年齢72.6歳、男性114例（70.8%）、自院通院中の症例30例（18.6%）、肝硬変合併91例（56.5%）、糖尿病合併63/160例（39.4%）、脂肪肝合併12/145例（8.3%）、肥満合併41/146例（28.1%）、平均BMI 23.1kg/m²であり、成因別の背景因子は図4-1、4-2、4-3に示す通りであった。成因別の年齢層は、HBVが最も若年であり、HCV、NBNCの順に高齢であった（図5）。HCCの性状は、最大腫瘍径の平均は全体 4.0cm、HBV 3.2cm、HCV 3.6cm、NBNC 4.8cm、平均AFP (ng/mL) /PIVKA-II (mAU/mL) は全体 6464.1/13465.7、HBV 191.6/7727.0、HCV 9628.5/3286.1、NBNC 6395.6/25092.5であり、びまん型あるいは塊状型HCCが全体で16例あり、50%はNBNCであった（図6）。HCCの診断契機となった画像検査法を全体および成因別に図7に示す。全体では、腹部超音波検査が70例と最も多く、次いで腹部dynamic CT 60例、EOB-MRI 7例とHCC検出に適した方法であったが、通常の造影CT 4例、単純CTも20例存在した。全体および成因別のHCCの治療法を図8に示す。肝動脈塞栓術（TAE）が42例と最多であり、根治を狙ったと考えられる治療は、手術33例、

図1 8施設161例の初発肝細胞癌内訳

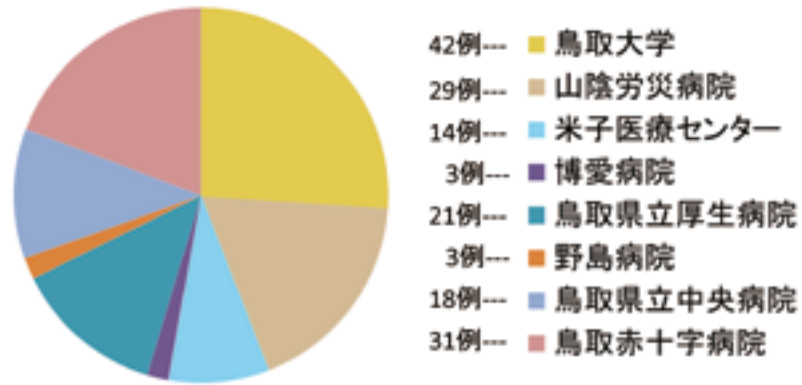


図2 8施設161例の初発肝細胞癌の成因

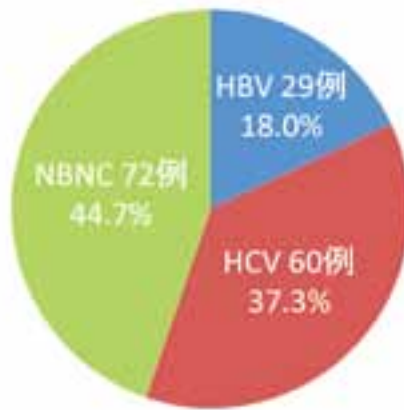


図3-1 鳥取県西部の初発肝細胞癌の成因

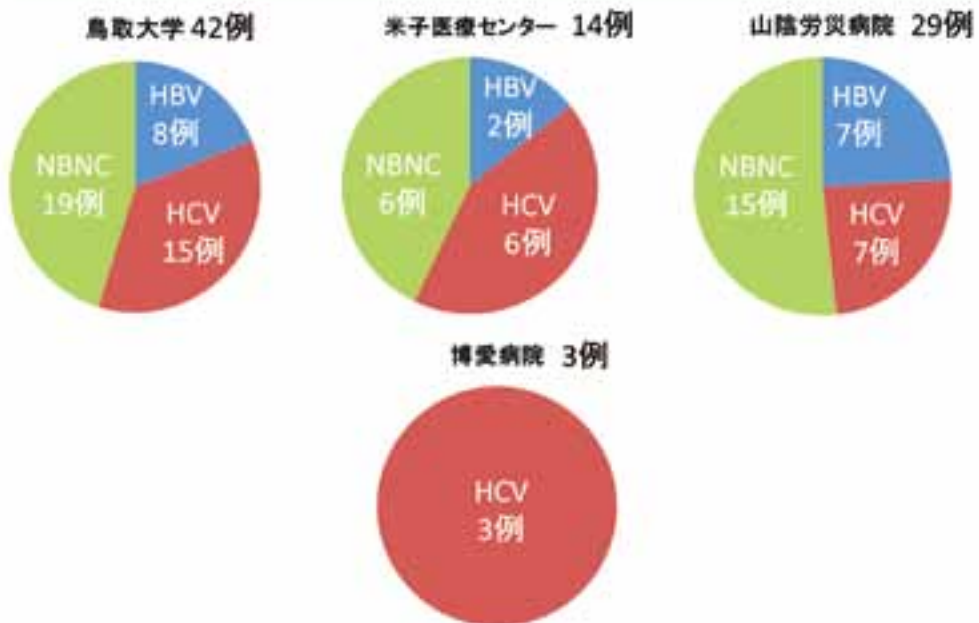


図3-2 鳥取県中部の初発肝細胞癌の成因

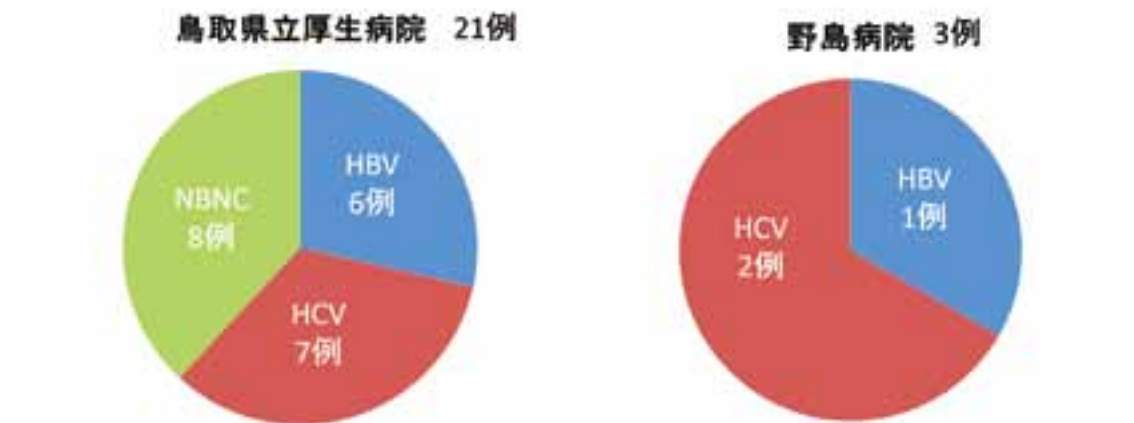


図3-3 鳥取県東部の初発肝細胞癌の成因

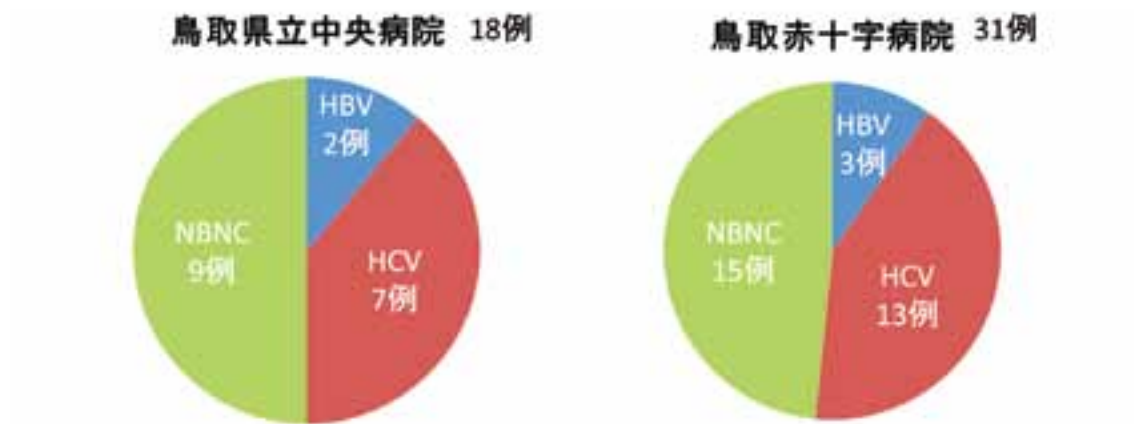


図4-1 8施設の初発肝細胞癌の背景（1）

	症例数	平均年齢	男性	自科/他院（科）/初診
全体	161例	72.6歳	114例 (70.8%)	30例 (18.6%) /122例/ 9例
HBV	29例	63.6歳	24例 (82.8%)	9例 (31.0%) /18例/ 2例
HCV	60例	72.6歳	40例 (66.7%)	11例 (18.3%) /48例/ 1例
NBNC	72例	76.3歳	50例 (69.4%)	7例 (9.7%) /60例/ 5例

図4-2 8施設の初発肝細胞癌の背景（2）

	肝硬変	HBV既感染	飲酒歴	喫煙歴
全体	91例 (56.5%)	N/A	67/154例 (43.2%)	75/151例 (49.7%)
HBV	14例 (48.3%)	N/A	14/28例 (50.0%)	18/29例 (62.1%)
HCV	40例 (66.7%)	12/19例 (63.2%)	19/57例 (33.3%)	26/55例 (47.2%)
NBNC	37例 (51.4%)	24/39例 (61.5%)	34/70例 (48.6%)	31/67例 (46.3%)

図4-3 8施設の初発肝細胞癌の背景（3）

	糖尿病	脂肪肝	肥満	平均BMI (kg/m ²)
全体	63/160例 (39.4%)	12/145例 (8.3%)	41/146例 (28.1%)	23.1
HBV	8/29例 (27.6%)	3/26例 (11.5%)	7/26例 (26.9%)	23.6
HCV	19/59例 (32.2%)	1/52例 (1.9%)	14/56例 (25.0%)	22.3
NBNC	36/72例 (50.0%)	8/67例 (11.9%)	20/64例 (31.3%)	23.6

図5 成因別の初発肝細胞癌年齢層

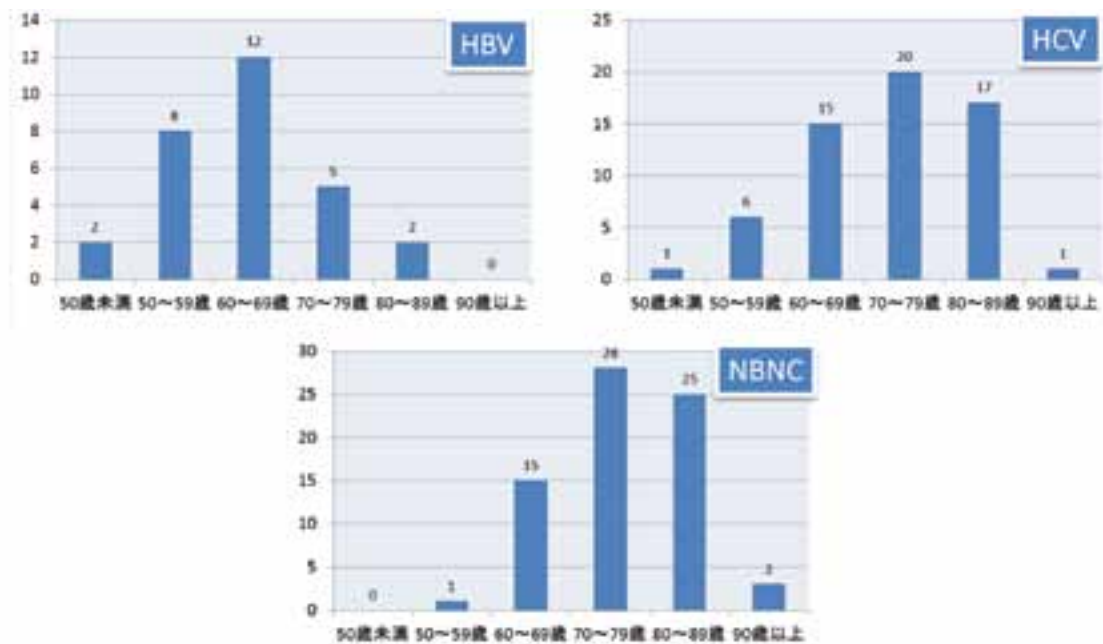


図6 8施設の初発肝細胞癌の性状

	AFP平均値/ 中央値 (ng/mL)	PIVKA-II平 均値/中央値 (mAU/mL)	平均最大 腫瘍径 (cm)	びまん、 塊状型	1個/2個/3個/多発
全体	6464.1/13.2	13465.7/88.0	4.0	16例	97例/14例/8例/26例
HBV	191.6/20.0	7727.0/241.0	3.2	3例	16例/4例/1例/5例
HCV	9628.5/14.5	3286.1/58.5	3.6	5例	39例/6例/3例/7例
NBNC	6395.6/9.0	25092.5/135.0	4.8	8例	42例/2例/4例/14例

図7 8施設の初発肝細胞癌の診断法

	腹部超音波	腹部 dynamic CT	造影CT	単純CT	EOB-MRI
全体	70例	60例	4例	20例	7例
HBV	9例	15例	0例	3例	2例
HCV	27例	22例	2例	5例	4例
NBNC	34例	23例	2例	12例	1例

図8 8施設の初発肝細胞癌の治療法

	手術	経皮	TAE/TAI +経皮	TAE単独	TAI単独	ソラフェ ニブ/S-1	治療不可
全体	33例	26例	20例	42例	7例	3例	30例
HBV	10例	5例	4例	3例	2例	2例	3例
HCV	6例	12例	10例	20例	0例	0例	12例
NBNC	17例	9例	6例	19例	5例	1例	15例

エタノール注入療法（PEIT）およびラジオ波焼灼療法（RFA）の経皮治療26例、TAEあるいは肝動注（TAI）+経皮治療20例であり、一方で未治療が30例存在した。

次に、情報欠損2例を除いた全159例のサーベイランス率は、41/159例（25.8%）であり、明確なHCC高危険群であるHBV・HCV陽性例に限ったサーベイランス率も、31/87例（36.8%）と低かった（図9）。過去の受診歴なく8施設でいきなりHCCと診断された9例を除く152例を、自科通院30例と他院（科）通院122例とに分けてサーベイランス率を検討すると、自科症例は24/30例（80.0%）と比較的良好であったが、他院（科）症例は17/122例（13.9%）と極めて低かった（図10）。HBV・HCV陽性だがサーベイランスが行われなかった症例は、HCC診断時に初めてHBV・HCV陽性が判明した未診断の症例と、医師あるいは患者はHBV・HCV陽性と知りながら適切なサーベイランス検査が実施されなかった症例であった。HBV・HCV未診断症例の受診動機やHCC診断契機は、腹痛、黄疸、腫瘍触知等の有症状および検診、肺炎、悪性リンパ腫精査中等で偶発的にHCCと診断された症例であった。HBV・HCV陽性だがサーベイランスが遵守されなかった症例は、サーベイランス間隔が守られない、画像検査がなされず腫瘍マーカーのみの経過観察、肝庇護療法のみ施され検査が全くされていない場合であった。鳥取県では、肝臓がん検診の精度管理を図る目的で鳥取県肝臓がん検診精密医療機関登録制度があるのだが、HBV・HCV陽性だがサーベイランスが遵守されなかった症例には、肝臓がん検診精密検査登録医療機関を通院中の症例も少なからず含まれていた。

NBNC HCCに関しては、NBNCだがサーベイランスを受けていた10例は、アルコール性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原因不明の肝硬変や胃静脈瘤で通院中の症例であった。NBNC HCCの

多くは偶発的に診断されており、その受診動機や診断契機は、食欲不振、嘔吐、腹痛、腹部膨満等の有症状および検診、脱水、心不全精査等で偶発的にHCCと診断された症例であった。NBNC HCCに共通する新たな危険因子は今回の検討では見出すことができなかった。

以上の結果、未診断のHBV・HCV陽性者の掘り起こし運動が必要であること、HCC高危険群に対するサーベイランス遵守の重要性を市中病院に周知徹底する啓発活動とさらなる精度管理の必要性、NBNC HCCの特徴をさらに検討する必要性が明らかとなった。以上の内容は、2014年3月24日（月）19時～20時20分に米子全日空ホテル（米子市久米町53番2号）で8施設からの代表医師11名：満田朱理・田中久雄（鳥取赤十字病院）、柳谷淳志（鳥取県立中央病院）、永原天和（鳥取県立厚生病院）、岸本幸廣・前田直人（山陰労災病院）、周防武昭・堀立明（博愛病院）、松永佳子（米子医療センター）、村脇義和・岡野淳一（鳥取大学医学部第二内科）と鳥取県肝疾患相談センターの稲田愛香が参加した会合において、岡野淳一から報告を行った。

図9 8施設の初発肝細胞癌サーベイランス遵守率

成因	サーベイランス有	
全体	41例/159例 (25.8%)	} HBV・HCV 31例/87例 = 36.8%
HBV	11例/29例 (37.9%)	
HCV	20例/58例 (34.5%)	
NBNC	10例/72例 (13.9%)	

図10 8施設の自科と他院（科）別の初発肝細胞癌サーベイランス遵守率

	自科での サーベイランス	他院（科）での サーベイランス
全体	24例/30例 (80.0%)	17例/122例 (13.9%)
HBV	8例/9例 (88.9%)	3例/18例 (16.7%)
HCV	9例/11例 (81.8%)	11例/47例 (23.4%)
NBNC	7例/10例 (70.0%)	3例/57例 (5.3%)

参 考 文 献

- 1) 厚生労働省. 平成26年我が国の人口動態. 厚生労働省大臣官房統計情報部.
- 2) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005). 肝臓 2010 ; 51 : 460 - 484.
- 3) 日本肝臓学会. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2013年版. 金原出版. 東京都.
- 4) 川口 巧, 佐田通夫. 肝発癌と代謝異常, 肝がんと糖代謝異常. 日消誌 2012 ; 109 : 544 - 554.
- 5) 安部 良, 岡野淳一, 今本 龍, 他. 肝癌診療ガイドラインによるサーベイランスの実情と問題点. 日消誌 2012 ; 109 : 741 - 750.
- 6) 岡野淳一, 澤田慎太郎, 今本 龍, 他. 当科の初発肝細胞癌の診断経緯の問題点. 鳥取医学雑誌 2014 ; 42 : 10 - 16.

鳥取県における部位別にみたがんの疫学的特性に関する研究

鳥取大学医学部社会医学講座環境予防医学分野 尾崎 米 厚

目 的

鳥取県では、がん死亡率、とりわけ75歳未満のがんの年齢調整死亡率が依然として高い。この事実は、かなり前からわかっているが、いまだに有効な改善のための手だてが見つかっていない。

鳥取県のがん罹患、死亡の統計を今一度、丁寧に分析し、その特徴を明らかにし、対策のターゲットを明確にするために、人口動態統計死亡票における死亡情報および鳥取県地域がん登録事業で得られた罹患情報をもとに年次別解析を行った。

方 法

1989年から2008年（罹患は2007年まで）の年齢調整罹患率および年齢調整死亡率を全国と鳥取県分を算出し、全国を分母とした比を計算した。その年次推移を図示したが、傾向がつかみにくいので、移動平均法を用いて平滑化した。部位別は、罹患数、死亡数が多いものに絞って、男性は、胃、結腸、直腸、肝臓、肺、前立腺等、女性は、胃、結腸、直腸、肝臓、肺、乳病、子宮等について分析した。年齢調整罹患率は全年齢の場合と、75歳未満の場合と2通り算出し、検討した。

結果は、全国を1とした場合の各年の鳥取県の年齢調整罹患率および年齢調整死亡率の比を3年間の移動平均を用いて図示した。罹患情報は、鳥取県地域がん登録の情報を用いた。

結 果

1) 罹患率比の動向

男性は、平滑化したことにより、全部位の罹患率比は、1990年代半ばまで増加し、その後減少し、2000年代前半では、全国よりやや高い程度で横ばいとなったが、その後再度上昇しつつあることが明らかになった。胃と肝臓の罹患率比は一貫して高く、胃は近年比が増加傾向にあった。前半は高くはなかった肺がんの罹患率比が近年増加傾向にあることが明らかになった（図1）。

男性の75歳未満の罹患率比の移動平均をみると、一貫して高いのは胃がん、肝臓であり、近年増加してきたのは、肺、全部位、食道、胆のう・胆管、膀胱などであり、低いのは、悪性リンパ腫であった（図2、3）。

女性は、全部位の罹患率比が近年急増している。胃がんの罹患率比は一貫してかなり高い。肝臓、肺、結腸の罹患率比がこの数年で急増傾向にある（図4）。乳房は罹患率比がかなり低かったが、近年増加し、全国並みになった。75歳未満の罹患率比をみると、一貫して高いのは、胃がんであり、近年増加しているのが、肝臓、大腸、肺、子宮頸がん、卵巣などであった（図5、6）。

図1 全国を1とした年齢調整罹患率比の移動平均（男性）

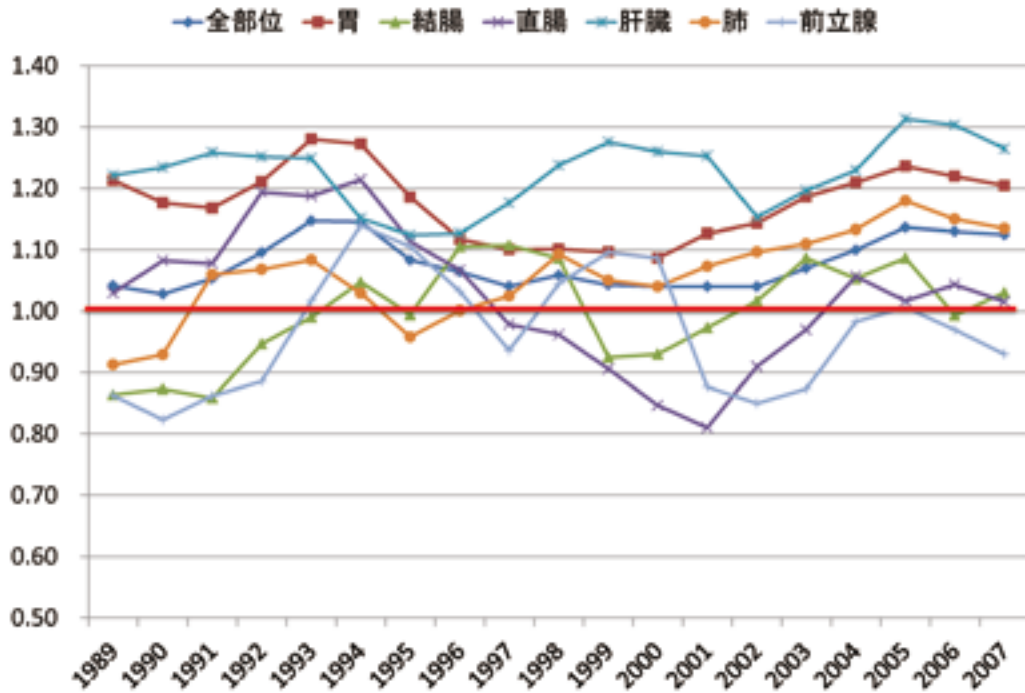


図2 全国を1とした年齢調整罹患率比の移動平均（75歳未満男性）

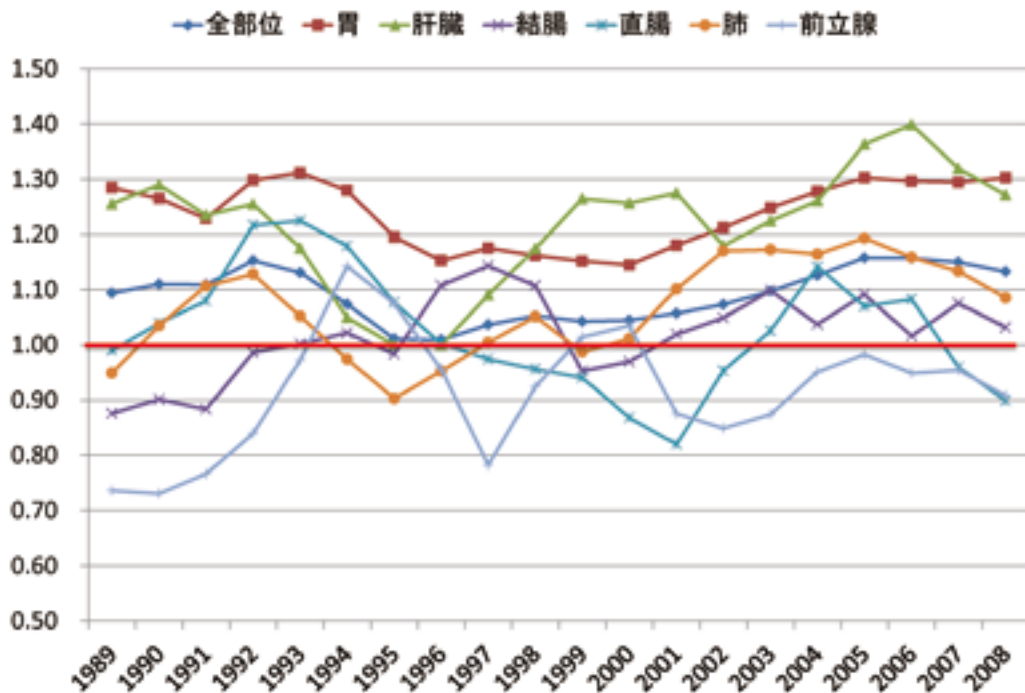


図3 全国を1とした年齢調整罹患率比の移動平均（75歳未満男性）

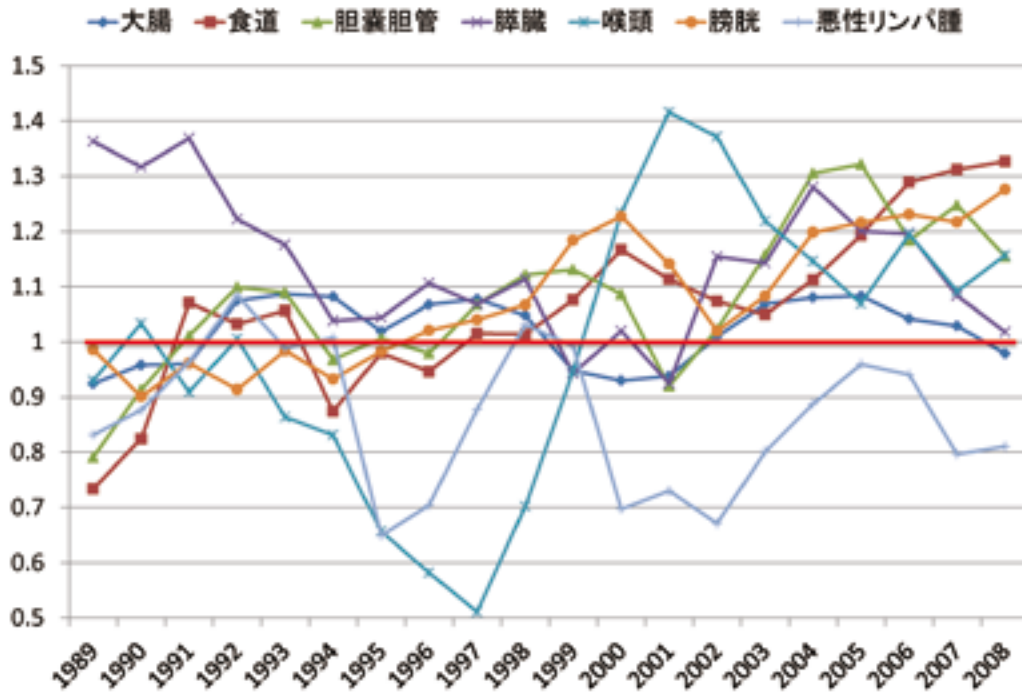


図4 全国を1とした年齢調整罹患率比の移動平均（女性）

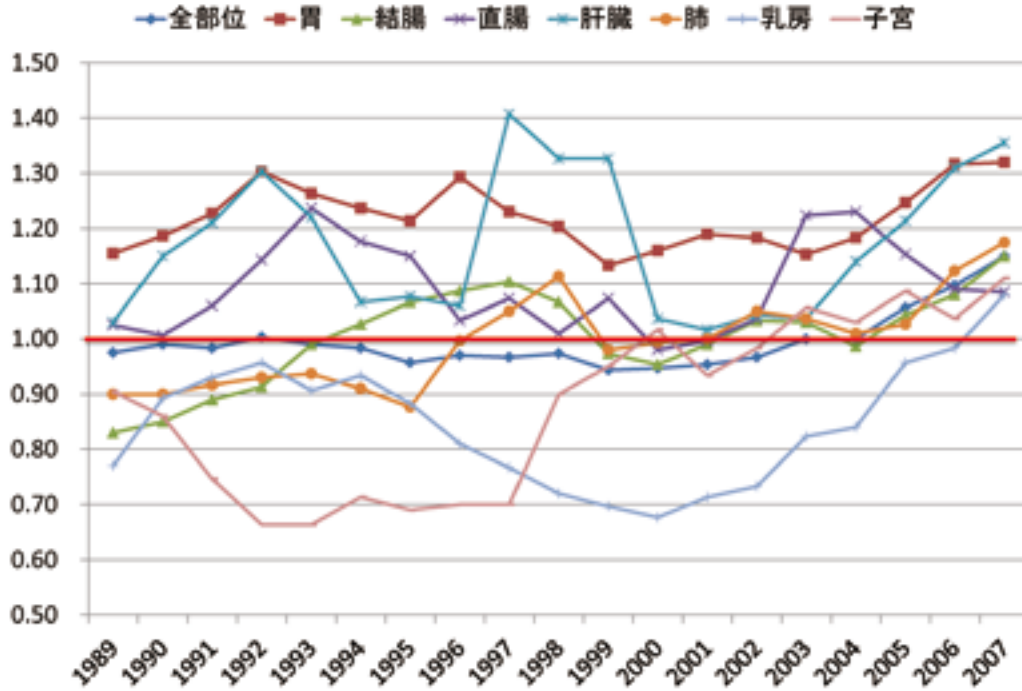


図5 全国を1とした年齢調整罹患率比の移動平均（75歳未満、女性）

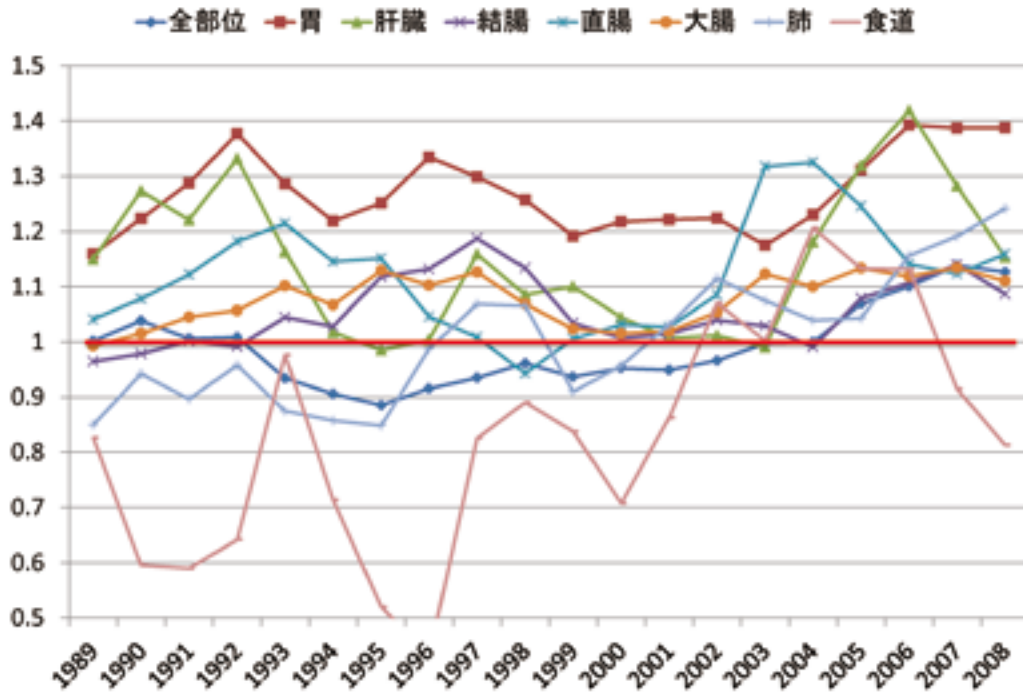
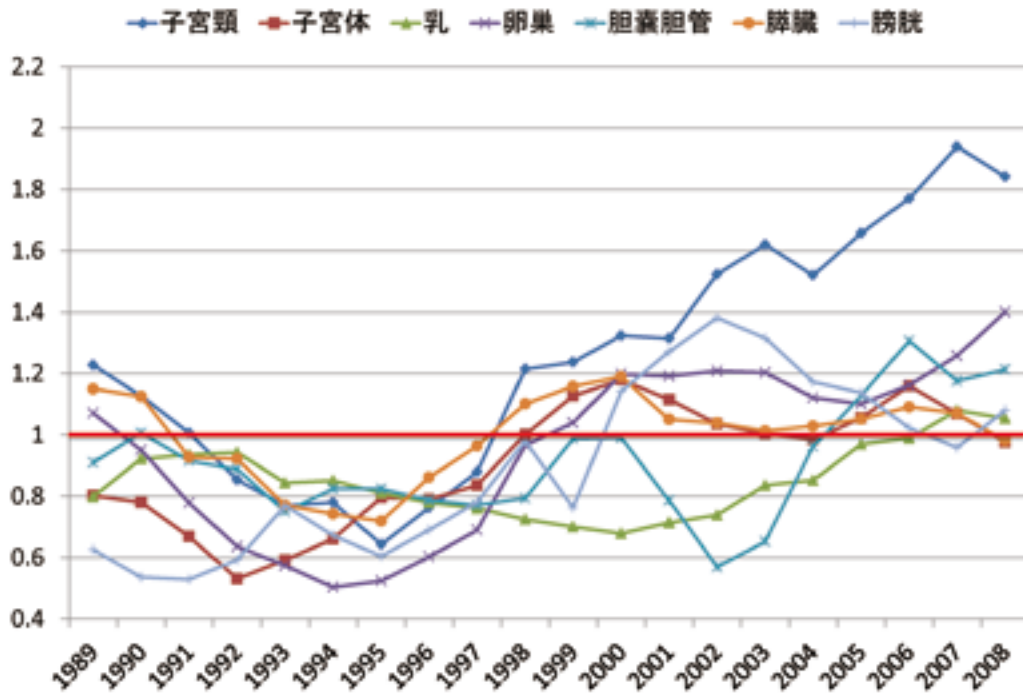


図6 全国を1とした年齢調整罹患率比の移動平均（75歳未満、女性）



2) 死亡率比の動向

男性の死亡率比は、全部位でゆるやかに一貫した増加傾向にある。近年は特に肝臓がんの死亡率比の増加が著しい。胃がんの死亡率比は、少し高い傾向が続いている（図7）。

女性の死亡率比は、全部位では、ほぼ全国並みであるが、部位別にみると、ここ数年直腸と胃の死亡率比が高くなっている。今後の動向を注目して観察する必要がある。肝臓も近年は高い傾向にある。乳がんの死亡率比は一貫して低い傾向にある（図8）。

図7 全国を1とした年齢調整死亡率比の移動平均（男性）

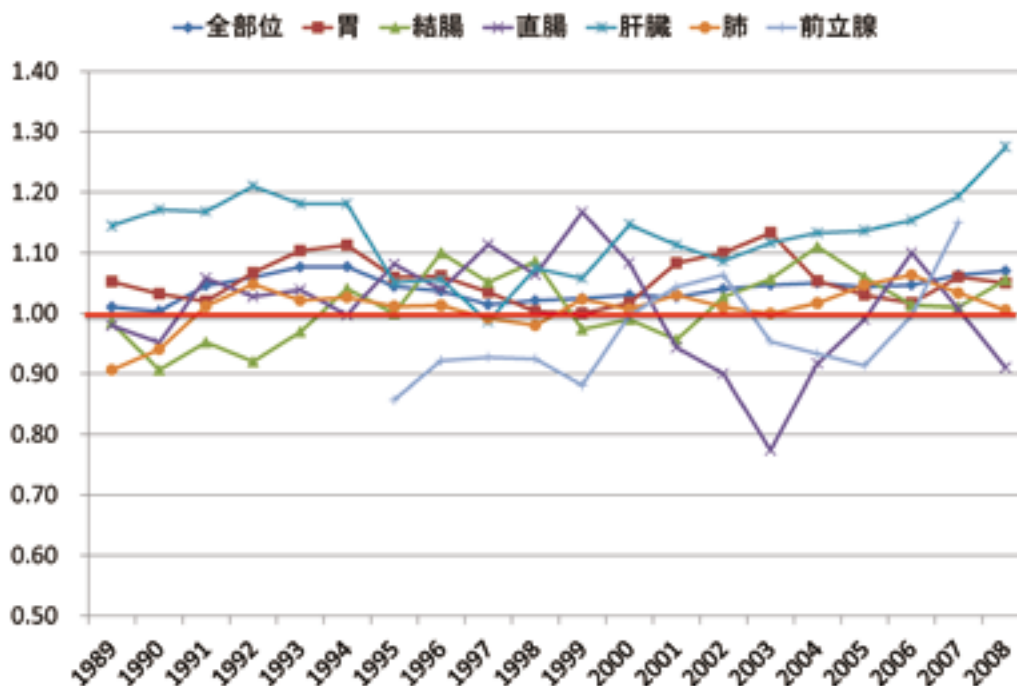
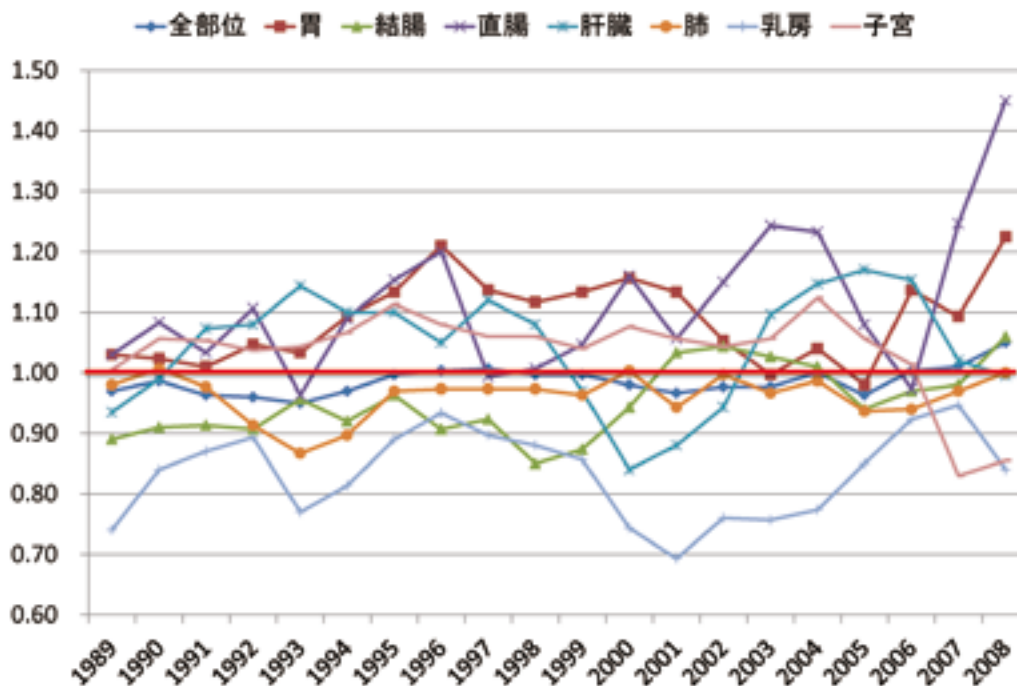


図8 全国を1とした年齢調整死亡率比の移動平均（女性）



考 察

今回、男女ともかなりの部位で罹患率の上昇が確認できた。しかも、近年増加傾向のものが多かった。この一部は、鳥取県地域がん登録の登録精度の向上による可能性があるが、全ての部位が同じような動きをしないことから、この理由だけでは説明できないものと考えられる。

死亡率比と罹患率比の大きさをみると、罹患率比の方が大きく、鳥取県のがん検診やがん治療のレベルが低いとは言えないと考えられる。したがって、鳥取県の男性では、罹患率を下げる取り組み（一次予防）がより重要であると言える。

女性においても罹患率比の大きさ、近年の増加傾向の方が際立っている。胃がん、肝臓がん、結腸癌、肺がん、など多くのがんの一次予防が重要である。

すなわち、男女とも共通なのは、肺がんと消化器系のがんの一次予防の重要性である。県外の研究で明らかになった一次予防の要因に対する介入と鳥取県独自の要因を明らかにするための症例対照研究等の疫学研究の実施も重要である。

時代とともに変化する肺癌に対するretrospective解析 ～鳥取県の傾向と今後の対応策を考える～

鳥取大学医学部附属病院胸部外科 中村 廣 繁
谷口 雄 司
荒木 邦 夫
三 和 健
春木 朋 広
高木 雄 三
松岡 佑 樹
若原 誠
城所 嘉 輝

はじめに

近年肺癌の特徴が大きく変化している。すなわち、CT、PETなどの画像診断の進歩による早期肺癌の増加、高齢者肺癌の増加、女性肺癌の増加、そして喫煙とは無関係の遺伝子異常による肺癌の増加である。鳥取県は肺癌死亡率が高いが、その要因を考える上で時代とともに変化している肺癌の特性を理解して、的確な予防と治療策を講じることが重要である。今回、時代の変遷に伴う肺癌の特性を解析し、併せて治療成績の変化を調査した。

対象と方法

鳥取県の以下の3つのデータベースに登録された肺癌症例を対象とした(表1)。1) 鳥取県の検診で発見された肺癌症例(1987-2012年、1088例)、2) 鳥取大学医学部附属病院で手術を施行された肺癌症例(1981-2012年、1045例)、3) 鳥取大学医学部附属病院の癌登録における肺癌症例(2007-2012年、986例)。データベースをレトロスペクティブに解析して、臨床病理学的特徴と治療法の変遷を検討した。

表1 肺癌症例のデータベース

	期間	症例数	平均年齢	男性：女性
鳥取県肺癌検診	1987-2012	1088	71.8	645：443
鳥取大学手術症例	1981-2012	1045	69.0	672：373
鳥取大学がん登録	2007-2012	986	70.9	687：299

結 果

1) 鳥取県の検診で発見された肺癌症例の臨床病理学的特徴と治療法

図1に経年変化を示すが、年度による差はあるものの、検診で発見された肺癌は増加傾向にある。1987～2000年、2001～2005年、2006～2012年の3期に分けて特徴を解析すると（表2）、経年的に女性、非喫煙者の肺癌、臨床病期I期の肺癌、腺癌の増加が著しい。また、喀痰細胞診により発見される肺癌の割合は近年特に減少している。治療は手術、化学療法が増加し、放射線療法は減少していた。これは、肺門部に発生する扁平上皮癌の減少が影響していると考えられる。5年生存率は1987～2000年36.8%、2001～2005年50.3%、2006～2012年65.4%と経年的に著明に改善した（図2）。

図1 検診で発見された原発性肺癌の推移

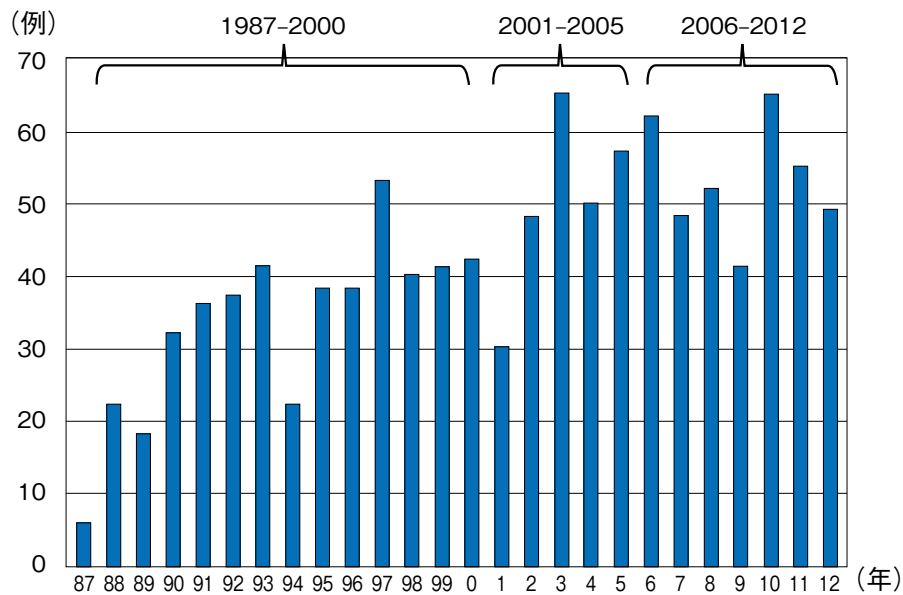


図2 鳥取県における検診発見肺癌の年代別予後

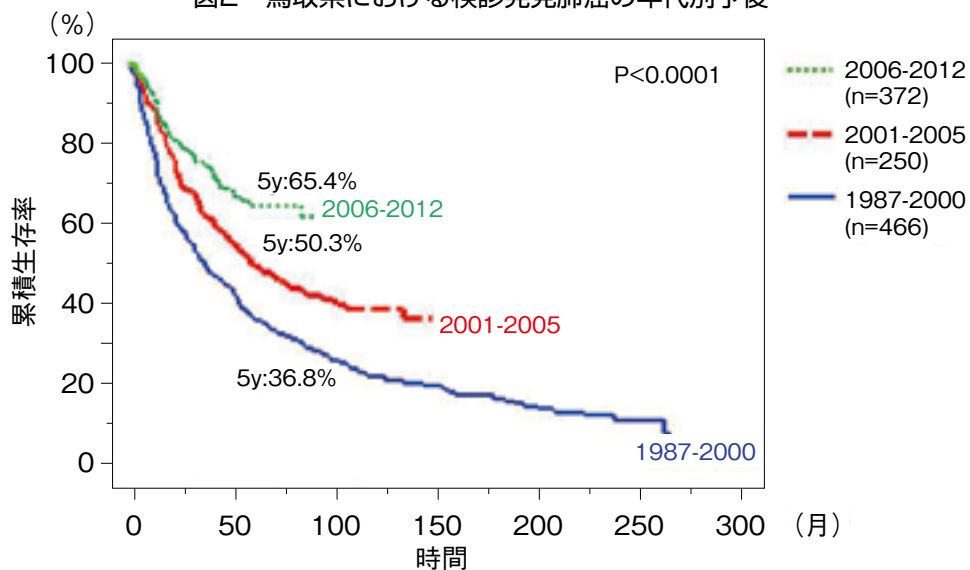


表2 鳥取県の検診で発見された肺癌症例の臨床病理学的特徴

		1987-2000	2001-2005	2006-2012
症例数		466	250	372
年齢		70.8	73.6	71.0
性差	男	304 (65.2%)	149 (59.6%)	195 (52.4%)
	女	162	101	177
喫煙歴	あり	189	61	99
	なし	277 (59.4%)	187 (74.4%)	142 (38.2%)
	不明	0	2	131
発見動機	喀痰	49	3	1
	喀痰 + X線	33	7	4
	X線	384 (82.4%)	240 (96.0%)	367 (98.7%)
臨床病期	I 期	239 (54.1%)	152 (61.5%)	230 (64.4%)
	II 期	48	23	24
	III 期	98	47	62
	IV 期	57	25	38
	不明	24	3	3
組織型	腺癌	226 (48.5%)	152 (60.8%)	274 (74.3%)
	扁平上皮癌	167	46	45
	小細胞癌	29	14	20
	その他	44	38	33
治療	なし	87	37	21
	手術のみ	249 (53.4%)	147 (58.8%)	175 (47.0%)
	手術 + 化療	5	8	70
	手術 + 放療	2	0	8
	手術 + 放化療	3	1	0
	化学療法	29	22	45
	放射線療法	37	10	15
	化学放射線療法	50	17	17
	その他	0	0	2
	不明	4	8	19
予後	5 生率 (%)	36.8	50.3	65.4

2) 鳥取大学医学部附属病院における肺癌手術症例の臨床病理学的特徴と治療成績

図3に経年変化を示すが、2005年から肺癌手術症例が急速に増加して現在に至っている。この年は鳥取大学医学部附属病院に胸部外科が開設された年にあたり、肺癌患者の集約化が始まったとも見て取れる。1991～2000年、2001～2005年、2006～2012年の3期に分けて特徴を解析すると（表3）、経年的に高齢者、I期肺癌、腺癌の増加が著しく、手術手技では胸腔鏡手術の増加、部分切除、区域切除などの縮小手術の割合の増加が著明である。5年生存率は1991～2000年 43.3%、2001～2005年 66.5%、2006～2012年79.4%と経年的に著明に改善している（図4）。

図3 鳥取大学医学部附属病院における肺癌手術の年次推移

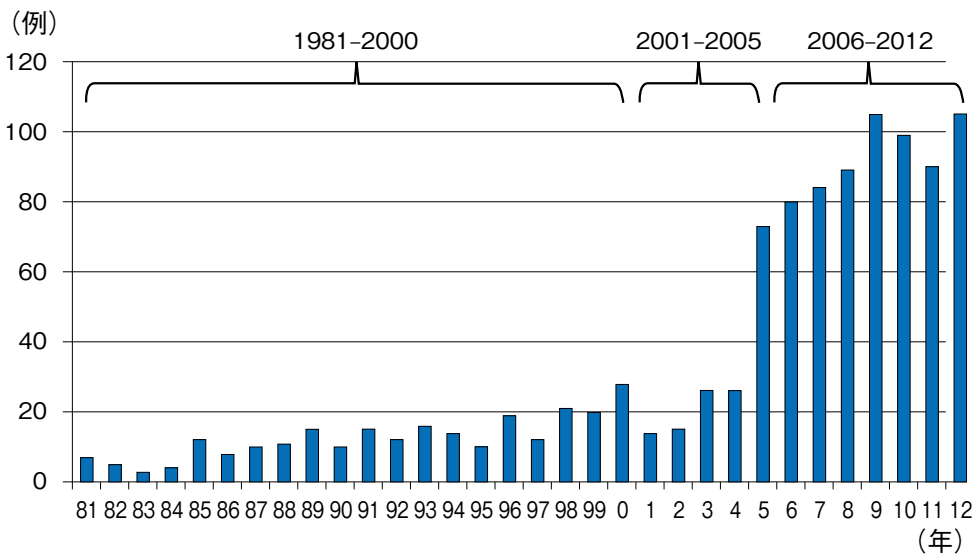


図4 鳥取大学医学部附属病院における肺癌手術後の年代別予後

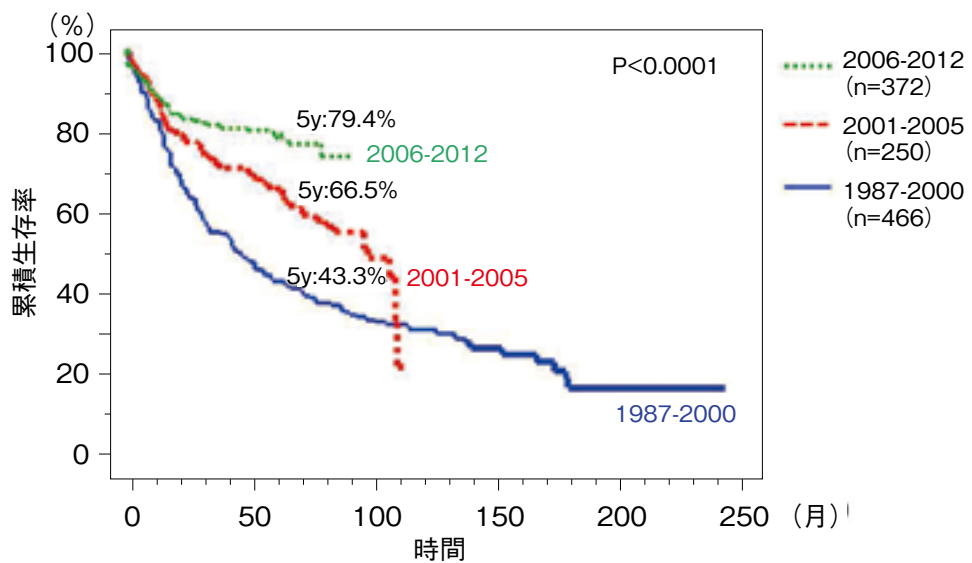


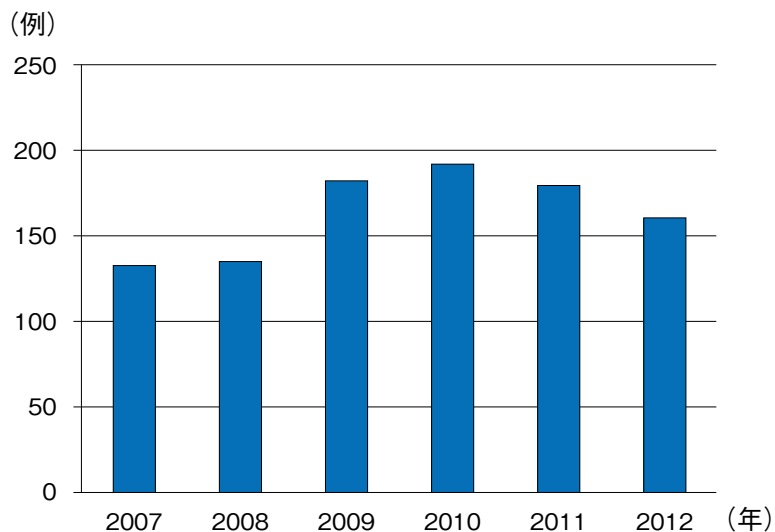
表3 鳥取大学医学部附属病院における肺癌手術症例の臨床病理学的特徴

		1981-2000	2001-2005	2006-2012
症例数		252	156	637
年齢		65.5	69.9	70.2
性差	男	174 (69.0%)	97 (62.2%)	400 (62.8%)
	女	78	59	237
喫煙歴	あり	164	97	389
	なし	79	59	231
	不明	9	0	17
腫瘍径		37.3	28	57
胸腔鏡	あり	33 (13.1%)	96 (61.5%)	519 (83.0%)
	なし	219	60	118
術式	部切	22	18	134
	区切	3	11	79
	葉切	192 (76.2%)	124 (79.5%)	405 (63.6%)
	全摘	23	1	2
	気管支形成	4	2	4
	試験開胸	8	0	13
臨床病期	I期	118 (46.8%)	121 (77.6%)	505 (79.3%)
	II期	43	23	82
	III期	79	10	37
	IV期	12	1	10
	不明	0	1	3
病理病期	I期	117 (46.4%)	105 (67.3%)	458 (71.9%)
	II期	42	31	80
	III期	80	18	65
	IV期	13	2	32
	不明	0	0	2
組織型	腺癌	134 (53.2%)	115 (73.7%)	456 (71.6%)
	扁平上皮癌	84	36	132
	小細胞癌	8	2	5
	その他	26	3	44
EGFR遺伝子変異	あり	0	3	99
	なし	0	3	153
	不明	252	150	385
治療	手術のみ	115	135	501
	手術+化療	94	19	127
	手術+放療	13	0	0
	手術+放化療	30	2	9
生死	生	78	88	531
	死	174	68	106
予後	5生率 (%)	43.3	66.5	79.4

3) 鳥取大学医学部附属病院のがん登録における肺癌症例の臨床病理学的特徴

鳥取大学医学部附属病院のがん登録では2007～2012年の6年間に986例の肺癌が登録された。図5に経年変化を示すが、この期間では大きな変動はない。登録肺癌の臨床病理学的特徴を表4に示す。発見動機は自覚症状42.7%、他疾患通院中34.9%、検診22.4%の順で自覚症状が最も多かった。臨床病期ではI期例は47.1%と半数に満たず、進行癌が多かった。組織型では腺癌が60.8%と最多で、治療方法は手術58.6%、化学療法51.4%、放射線療法16.1%であった。

図5 鳥取大学医学部附属病院におけるがん登録における肺癌症例の年次推移



考 察

肺癌は過去20年以上に渡って増加の一途をたどっており、1999年に日本人の癌死因の第1位となって以来すでに15年以上が経過している。2011年には年間死亡数は70,293人にまで増加し、2006年の罹患患者数は85,477人となっている。何よりも難治性癌の代表であるが、元来、肺癌は人生の後期にでやすい癌と言われ、高齢化社会を迎えている今まさにわれわれが直面している喫緊の重要課題と考えられる。

しかしながら、その肺癌も近年臨床病理学的特徴や治療法に大きな変化が見られはじめている^{1,3)}。肺癌の危険因子は歴史的にもまず喫煙とされ、たばこに含まれる発癌物質が気管支上皮に化生を惹起し、太い気管支に扁平上皮癌を発生させることが以前は多かった。よって、中枢気道に生じた肺癌が咳、血痰などの症状を誘発し、喀痰細胞診で発見されることもしばしばであった。1990年代頃からはたばこのフィルター性能の向上や低ニコチンたばこの普及もあり、たばこの煙はより気管支末梢へ影響を及ぼすようになり、末梢肺に扁平上皮癌や腺癌を生じる頻度が増加している¹⁾。近年、環境因子として注目されるPM2.5の原因物質の一つもたばこの煙であり、これら微粒子が肺に及ぼす影響も現在多角的に研究されているところである。最近の肺癌の特徴として非喫煙女性の肺癌増加がある。もちろん非喫煙と言っても受動喫煙の影響は見逃せないが、喫煙とは全く無関係の遺伝子異常が関与する肺

表4 鳥取大学医学部附属病院の癌登録における肺癌症例の臨床病理学的特徴

		2007-2012	%
症例数		986	
年齢		70.9	
性差	男	687	69.1
	女	299	30.9
発見動機	自覚症状	421	42.7
	検診	221	22.4
	他疾患	344	34.9
臨床病期	I期	464	47.1
	II期	60	6.1
	III期	190	19.3
	IV期	240	24.3
	不明	32	3.2
組織型	腺癌	599	60.8
	扁平上皮癌	218	22.1
	小細胞癌	75	7.6
	その他	94	9.5
手術	あり	578	58.6
	なし	408	41.4
抗癌剤治療	あり	507	51.4
	なし	479	48.6
放射線治療	あり	159	16.1
	なし	827	83.9

腺癌が増加している。細胞増殖に関与するチロシンキナーゼ（TK）を活性化させる上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）の遺伝子変異がその最大の要因であることが解明され、現在では日常臨床でこの遺伝子検査を行い、遺伝子変異陽性であれば、治療としてこの遺伝子活性を抑制する薬剤（EGFR-TKI）が使用される⁴⁾。この種の肺癌は特に日本人女性に多く、肺末梢に発生、発育が緩徐な腺癌、多発する傾向があり、自覚症状もほとんどないため、検診で発見される場合が多い。これらの発生要因の変化は鳥取県の検診発見肺癌症例や鳥取大学医学部附属病院の肺癌手術症例の年次変化で認められた高齢者、女性、腺癌、I期肺癌の増加を適切に説明してくれる。また、ヘリカルCT、高解像度CT、PETなどの画像診断の進歩はこれらの肺癌発見を大いに手助けしている。

一方、治療に目を移すと、I期肺癌の治療の中心が手術療法であることは間違いないが、肺末梢の小型肺癌の発見増加により、低侵襲手術である胸腔鏡手術や区域切除、部分切除などの縮小手術が増加している。これは高齢者や多発しやすい肺癌に対する手術方法としては大きな進歩であり、手術適応が拡大した。薬物療法は前述したEGFR-TKIをはじめとした分子標的薬はもちろん、2000年以降に新規抗癌剤の開発が相次ぎ、進行・再発肺癌に対する治療法は飛躍的に向上し、その結果として予後は大きく改善してきた⁴⁾。また、放射線治療も高性能化が進み、線量を増加して、なおかつ副作用軽

減化ができるようになり、ピンポイント照射である定位放射線治療も根治性の高い手法として期待されている。

肺癌は今なお増加傾向であるが、時代とともにその臨床病理学的特徴は変化しており、個々の特徴に応じた個別化治療が選択される時代となってきた。近年の著明な肺癌予後の改善は肺癌そのものの特徴の変化、早期発見、治療法の進歩が総合的に関与して達成されてきている。しかしながら、いまだ十分とは言えず課題も多い。新規抗癌剤の開発、ロボット手術や粒子線などの最先端の治療法も難敵である肺癌に対してはオプション治療として魅力を秘めている。鳥取県は肺癌死亡率の高い県であるが、このような近年の肺癌の変化を十分に理解し、適切な対策を講じて行く必要がある。

ま と め

近年、高齢者、女性、腺癌、I期の肺癌が増加傾向にある。しかし、検診発見例より自覚症状や他疾患通院中で発見される症例は依然として多い。今なお増加傾向の肺癌に対して、肺癌検診の啓発と肺癌の特徴に応じた個別化治療に対応していく必要がある。

参 考 文 献

- 1) 岡本佳裕, 山崎浩一, 原田俊之, 他. 1980年代から1990年代への原発性肺癌の組織型の変遷とその背景因子の検討. JJLC 2000; 40: 609-614.
- 2) 古谷克雄, 小池輝明, 大和 靖, 他. 肺がん手術症例の年代別変化と今後の展望. 新潟がんセンター病院医誌 2011; 50: 73-79.
- 3) 原田 徹, 河上牧夫, 斉藤祐二, 他. 剖検症例を用いた原発性肺癌の頻度解析 (第一報). 慈恵医大誌 2005; 120: 109-120.
- 4) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304: 1497-1500.

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告（第28集）

平成26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）
