

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告

第31集（平成28年度）

平成29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28年度の「母子保健対策調査研究」と「疾病構造の地域特性」に関する調査研究について取りまとめた報告書は第31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。

なお、本委員会の事業運営の見直しを行った結果、16年間にわたり研究していただいた「鳥取県における腎不全医療の現状調査と腎移植の推進に関する研究」については、平成28年度で終了することとなりました。井藤久雄先生をはじめ鳥取県臓器・アイバンクの関係者の方に厚くお礼申し上げます。

平成29年 5月

目 次

1. 学校検尿30年間のまとめ（米子市をモデルとして）…………… 神崎 晋（1）
2. 鳥取県における慢性腎臓病（CKD）と
腎不全医療の現状調査と腎移植推進に関する研究…………… 井藤 久雄（4）
3. 鳥取県における肝細胞癌サーベイランスの実態と非B非C型肝炎細胞癌対策 …… 村脇 義和（14）
4. 若年の喫煙開始ががん発生、死亡に及ぼす影響…………… 尾崎 米厚（22）
5. 高齢者肺癌に対する術後補助化学療法の有用性に関する研究
～鳥取大学病院における検討から～…………… 中村 廣繁（28）
6. 鳥取県におけるメタボリック症候群の現状と課題…………… 谷口 晋一（33）

学校検尿30年間のまとめ（米子市をモデルとして）

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
岡 田 晋 一
山 田 祐 子

要 旨

鳥取県米子市の学校検尿30年間のまとめを報告する。学校検尿の最終精密検査対象者数、総合判定内訳と、腎生検施行例について最終診断名、予後を検討した。同時に学校検尿以外で発見された腎生検施行例も比較検討した。昭和53年度から平成27年度の間米子市内の小・中学生、のべ406,530人が学校検尿を受検し2,523人（0.62%）が3次精密検査対象者であった。最終総合判定を受けた602例のうち、糸球体腎炎（疑い含む）は44例、ネフローゼ症候群は6例であった。腎生検施行例のうち、学校検尿での発見例は54例（IgA腎症28例が最多）、学校検尿以外での発見例は39例（紫斑病性腎炎9例が最多）であった。末期腎不全に至った例は、学校検尿での発見1例（若年性ネフロン癆）、学校検尿以外での発見2例（IgA腎症1例、巣状分節性糸球体硬化症1例）であった。米子市における学校検尿は慢性腎炎の早期発見と予後改善に有用であった。

序 言

学校検尿は慢性腎炎症例を早期に発見し慢性腎不全患者を減少させることを目的に、昭和49年（1974年）から小・中学生を対象として開始された。その結果、慢性腎炎患者の透析移行率は減少しており^{1~4}、学校検尿は一定の成果を上げている。一方で、①全国でシステムが統一されていない、②事後措置が徹底されていない、③偽陽性、偽陰性がある、④過剰な生活制限がなされているなど学校検尿の問題点も明らかとなっている⁵。

今回、米子市の学校検尿の30年間の結果をまとめ、その成果と問題点を明らかとした。

方 法

昭和53年度から平成27年度の結果の得られた30年間について検討した。鳥取県米子市では、昭和53年度（1978年度）から昭和61年度（1986年度）までは、1次検尿、2次検尿を行いその陽性者に対して3次検査として鳥取大学医学部附属病院小児科で精密検査の施行後、その結果を総合判定し管理とされていた。昭和62年度（1987年度）以降は、3次検査は学校医か医師会のかかりつけ医で行われ暫定診断を受けた後に、その結果を、小児腎臓専門医からなる学校検尿判定委員会で、さらに4次検査として精査を要するものを判定して管理を行うこととなっている。

結 果

昭和53年度から平成27年度の30年間に鳥取県米子市内の小・中学生、のべ406,530人が学校検尿を

受検した。この受検者のうち2,523人（0.62%）が3次精密検査対象者数であった。

最終総合判定内訳は、糸球体腎炎（疑い含む）44名、ネフローゼ症候群6名、尿路感染症11名、尿路奇形および尿路結石0名、体位性蛋白尿122名、無症候性蛋白尿血尿73名、異常なし273名、その他73名であった。すなわち最終総合判定内訳で異常なし、体位性蛋白尿の両者で65.6%を占めていた。

同期間に学校検尿で発見され腎生検を施行されたのは54例であり、その腎生検所見はIgA腎症が28例と最も多く、メサンギウム増殖性腎炎7例、膜性増殖性糸球体腎炎4例、紫斑病性腎炎、巣状分節性糸球体硬化症が1例ずつ、微小変化が7例、その他6例であった。

予後については、学校検尿発見例では、IgA腎症をはじめとする慢性腎炎症例はそのほとんどが加療により尿所見が消失した。先天性腎尿路異常である若年性ネフロン癆の1例が末期腎不全となり、Dent病例は尿蛋白が増加（悪化）し、メチルマロン酸血症による間質性腎炎例1例が保存期慢性腎不全となった。

考 察

米子市学校検尿の30年間の結果を示した。30年間の結果では、のべ406,532人が受検し、最終総合判定内訳で、50人（0.012%）が糸球体腎炎もしくはネフローゼ症候群であった。一方で、最終総合判定内訳で異常なし、体位性蛋白尿の両者で65.6%を占めており対策が必要と考えられた。

腎生検を要した症例は54例（全受検者の0.013%）で、その内訳ではIgA腎症が最多であった。学校検尿で発見された慢性腎炎症例で末期腎不全に移行した例はなかった。

本研究では学校検尿の課題点も明らかとなった。まずは、最終総合判定内訳で、異常なし、体位性蛋白尿の両者で65.6%を占めていた点であり、もう一つは3次受検者率が63.7%と低値であったことである。

学校検尿では1次、2次検尿と2回受検の機会はあるが、そのときの体調、活動状況などにより軽度の蛋白尿を指摘されることは避けられないかもしれない。しかしながら、学校検尿で異常を指摘されることは本人家族にとって精神的、時間的な負担であるため、偽陽性はなるべく避けられるべきである。このためには早朝尿を採取する採尿の方法を指導することが重要である。また米子市の学校検尿では尿蛋白の陽性基準を（+/-）以上としており、このために、異常なしと診断される例が増加していることは否めない。学校検尿では一般的には尿蛋白の陽性基準を（+）以上としている。

本研究の体位性蛋白尿の頻度（406,532人中122人=0.03%）は、日本学校保健会からの報告（日本学校保健会，2014年，平成25年度学校生活における健康管理に関する調査事業報告書，2016年12月2日確認，<http://www.gakkohoken.jp/books/archives/159>）の全体の受検者の全体の0.03%と同程度であり、体位性蛋白尿が1次検尿で除外されていないため、3次検尿検査での最終総合判定内訳の異常なしの割合が多かったと考えられた。

鳥取県は日本で人口が最少の県であり、そのために全体として連携がとりやすく学校検尿などの効果などを検討するには適していると考えられる。

結 論

鳥取県米子市の学校検尿30年間のまとめを報告した。最終総合判定では、糸球体腎炎（疑い含む）、ネフローゼ症候群50例（全体の0.01%）が発見され、それらの腎予後は良好であった。学校検尿は慢性腎炎の早期発見と予後改善に有用と考えられた。

参 考 文 献

- 1) Ito K, Kawaguchi H, Hattori M. Screening for proteinuria and hematuria in school children- is it possible to reduce the incidence of chronic renal failure in children and adolescents? *Acta Paediatr Jpn* 1990 ; 32 : 710 – 715.
- 2) 宇田川淳子, 倉山英昭, 松村千恵子, 他. 学校検尿の腎不全防止効果 *日児腎誌* 2000 ; 13 : 113 – 117.
- 3) Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S, et al. Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 433 – 443.
- 4) Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, et al. Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl.* 2005 2005 ; Apr : S23 – 7.
- 5) 本田雅敬. 腎臓検診としての学校検尿及び3歳児検尿の新たな考え方. *日児誌* 2015 ; 119 : 555 – 565.

鳥取県における慢性腎臓病（CKD）と腎不全医療の現状調査と 腎移植推進に関する研究

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 牛 島 愛

目 的

鳥取県では末期腎不全による透析患者がいまだに増加しており、団塊の世代が後期高齢者となる2025年には約20%増加することが予測されている。鳥取県では約300人が増加する見込みであり、事実、患者数は平成28年度には前年比39人増加しており、平成7年と比較すると倍増している。透析患者の高齢化と長期生存により患者の管理が大きな問題となっている。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。本研究では昨年度に引き続き、鳥取県臓器・アイバンク、中国四国臨床臓器移植研究会さらに県内外医療人の協力を得て、鳥取県における慢性腎臓病（CKD）を含む腎不全医療の諸問題を把握し、その解決方法を探る。なお、本研究における調査項目の幾つかは、毎年継続しており、その経年変化についても検討する。

報告要旨

1. 平成28年12月31日現在、鳥取県における透析患者数は1,565人であり、昨年度より39人増加した。60歳以上が1,209人（77.3%）であり、昨年より33人増加している。39人（2.5%）は90歳代であった。なお、腹膜透析患者は減少している。2人は在宅透析を行っていた。患者の高齢化が進んでいる。
2. 意思表示カードの認知率81.5%（前年比3.3%低下）、所持率84.5%（前年比11.0%上昇）、意思表示率17.2%（前年比5.1%低下）であった。保険証および免許証への意思表示欄設置の進行により所持率は引き続き上昇しているが、認知率、意思表示率は低下しており、移植医療に対する社会の関心が希薄化している可能性も示唆される。意思表示率の全国平均は13.6%であり、平成10年以降、鳥取県は全国平均を常に上回っている。なお、10代の認知率、所持率、意思表示率が最も低く、学校教育における啓発活動が重要視される。
3. 院内コーディネーター会議は平成28年7月22日および平成29年2月14日に開催され、臓器提供が可能な6病院から多種多様な取り組みが紹介された。
4. 平成29年1月6日に新開山本クリニック（米子市）を訪問し、血液透析の現状と問題点について懇談した。同クリニックは維持透析患者209人中2人が平成27年5月から在宅血液透析（HHD：home hemodialysis）を実施している県内唯一の施設である。HHDは透析時間の延長、回数の増加（週4回）により、患者の体調は明らかに改善しており、また、通院がなく、仕事との両立が容易などのメリットが挙げられた。
5. 平成28年8月27日に中国5県の移植施設代表および移植コーディネーターが参加して、ビッグハート出雲で「中国地方の臓器移植を推進する会」を開催した。各県の特徴的な活動が報告された。

行政の関与を促すため中四国厚生局長に確認したところ、積極的な活動支援は困難とのことであり、来年度は開催を中止して、中四国単位での実施機運が高まった際に改めて推進協議会を組織する方針となった。

6. 平成27年度の鳥取県特定健診は受診者数84,205名、受診率42.1%であった。このうち市町村国保における有所見状況では尿蛋白(+)以上は1,330名、4.25%で、うち419名、1.34%は未治療であった。新規透析導入患者数を減少させるには特定健診の受診率を向上させて、早期にCKD(慢性腎臓病)を発見し、治療を開始することが重要である。

調査結果

1. 腎不全医療の実態調査

平成28年12月31日現在、鳥取県における血液透析および腹膜透析血液浄化療法患者総数は26施設1,565人であり、昨年より39人増加した(図1-1)。その内訳は入院患者148人(9.5%、前年比18人増)、外来血液透析患者1,362人(87.0%、同23人増)、腹膜透析患者53人(3.4%、同4人減)、在宅透析2人であり、腹膜透析患者減少傾向が続いている。腹膜透析普及率は平成13年12.6%、平成15年には腹膜透析患者数134人であったが、以後普及率、患者数とも減少が続いている。平成15年から平成18年の普及率は全国で最も高かったが、現在は第10位となっている。平成27年の全国普及率は2.87%である。患者高齢化が一因と考えられる。日本透析学会の平成27年の集計では、人口10万人あたりの透析患者数は鳥取県263.3人、全国平均の259.4人を上回っている。なお、透析ベッド数は583床であり、昨年度より6床減少していた。

年齢別では、昨年度と同様、60歳代が504人(32.2%;昨年度は486人、31.8%)で最も多く、60歳以上が1,209人(77.3%)であり、昨年より33人増加している(図1-2)。39人(2.5%)は90歳代である。これに対して、60歳未満は356人(22.8%)で、昨年度に比較して6人増に留まっている。

26施設中、透析患者が入院しているのは、16施設(61.6%)、患者総数は148人(9.5%、前年比18人増)であった。特に、中部医療圏では4施設15人(前年比4人増)に留まっていた。

なお、透析施設からの自由記載では、透析患者の高齢化に伴って、認知症、独居、通院困難などの問題が指摘されていた。また、医師、看護師などの透析スタッフ確保に苦慮、透析医療の採算性、入院患者の増加を危惧する意見があった。東部の施設では、透析専門医が不在のため、災害時には透析患者の受け入れが出来ないと記載されていた。

【考察】

高齢化に伴って透析患者は微増している。認知症患者の増加や施設入所より入院の方が経済的負担が軽いため、今後、入院透析患者の増加が現実的な課題となる可能性がある。西部の施設で管理している2人が在宅透析を行っており、今後、増加することが期待される。

図1-1 県内人工透析患者数の推移

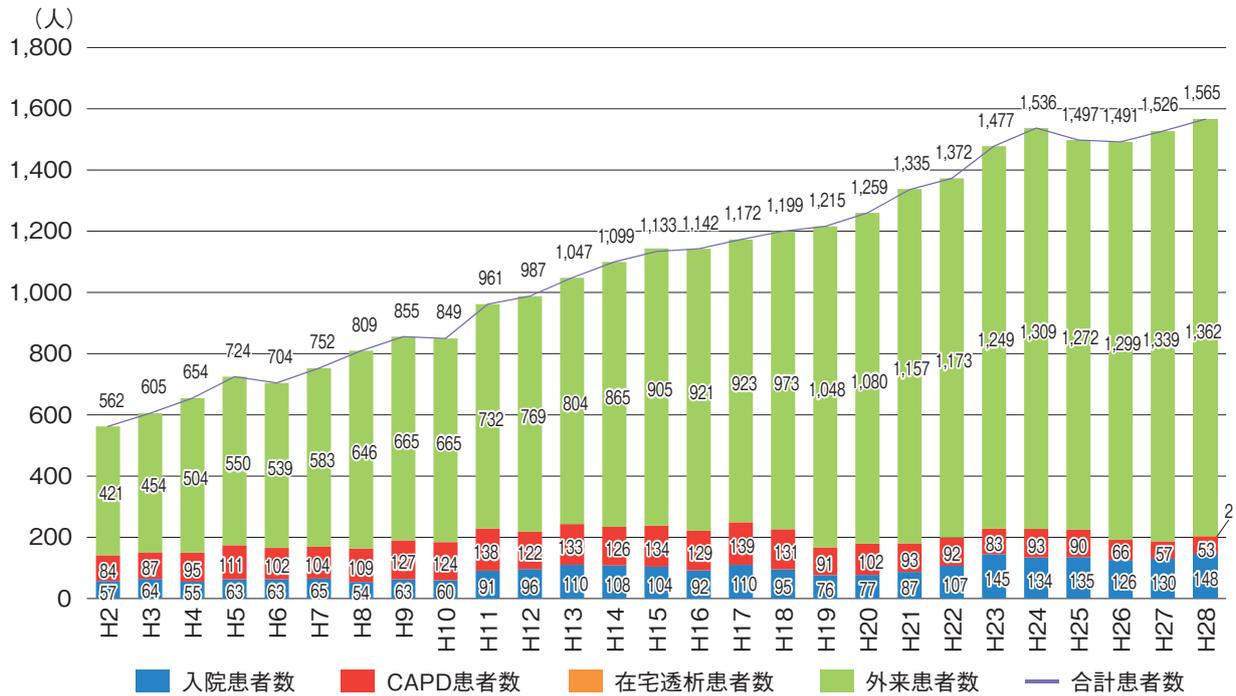
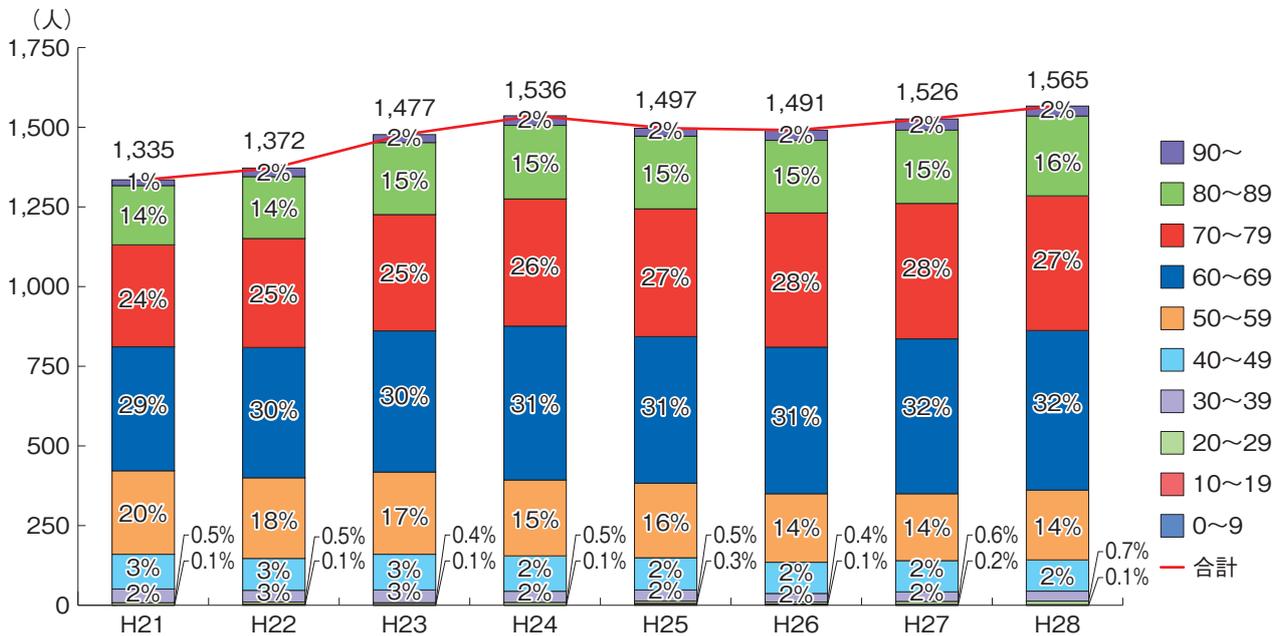


図1-2 年齢別 人工透析患者数の推移



2. 県民の意識調査

鳥取県民の臓器提供に関する意識の現況把握する目的で平成10年より調査を実施している。臓器移植普及推進月間である10月に東部（イオン鳥取北店）および西部（イオン日吉津店および鳥取大学医学部学園祭）にて、10歳代～80歳代までの県民796人に対して、口頭による直接聞き取りアンケート調査を行った。なお、中部地域は地震による影響により中止となった。

調査項目は、臓器提供の意思表示が出来ることの認知率、意思表示カード等の所持率、所持状況、意思表示率、記入状況、臓器提供に対する考え、家族との話し合いの有無である。

意思表示カードの認知率81.5%（前年比3.3%低下）、所持率84.5%（前年比11.0%上昇）、意思表示率17.2%（前年比5.1%低下）であった（図2-1）。意思表示率の全国平均は13.6%であり、平成10年以降、鳥取県は全国平均を常に上回っている。所持状況は保険証（保）+免許証（免）363人（53.9%）、免141人（21.0%）、保88人（13.1%）、意思表示カード（カード）+保+免54人（8.0%）、カード18人（2.7%）、カード+免7人（1.0%）、カード+保2人（0.3%）であった。

年齢別にみると認知率（図2-2）、所持率（図2-3）、意思表示率（図2-4）の何れも30歳代が最も高く、各々92.2%、92.7%、26.3%であった。他方、10歳代は50.9%、50.9%、9.4%であり、最も低かった。学校教育における脳死や臓器移植の概念あるいは現状の啓発活動が重要視される。提供に対する考えは（図2-5）、提供してもよい45.5%（前年比1.1%低下）、提供したくない6.5%（前年比1.4%低下）、わからない48.0%（前年比2.5%上昇）であり、大きな変化はなかった。臓器提供してもよいとしたのは20歳代、30歳代（51.4%）においては、臓器提供してもよいとの回答率が例年平均以上であり、10歳代は40.6%であった（図2-6）。なお、臓器提供したくない、と回答したのは年齢に比例して高くなる傾向があった（図2-7）。ご家族との話し合いは、ある31.4%（前年比2.3%低下）、ない68.6%（前年比2.3%低下）であった。なお、所持率は徐々に増加している。

【考察】

保険証および免許証への意思表示欄の設置の進行により、所持率は引き続き上昇している。認知率と意思表示率は、同時に低下しており、メディア報道が希薄化して移植医療に対する意識が低下してきている可能性が示唆された。

図2-1 認知率・所持率・意思表示率の推移

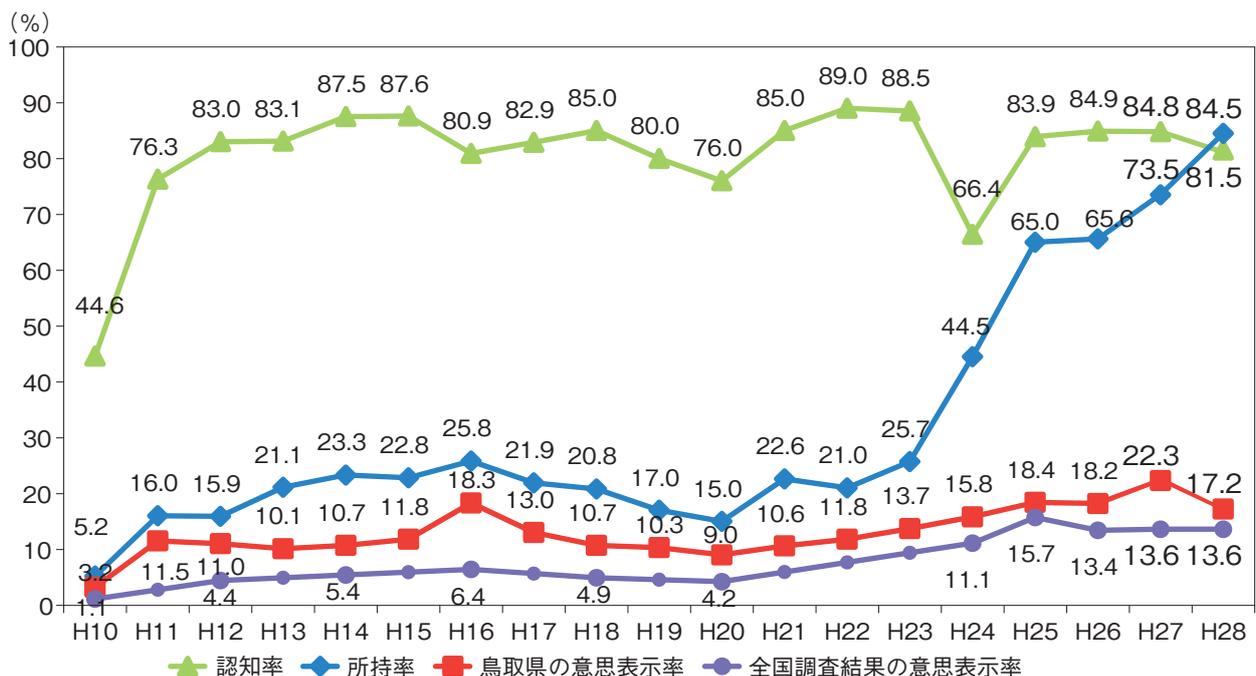


図2-2 年齢別 認知率（5年間）

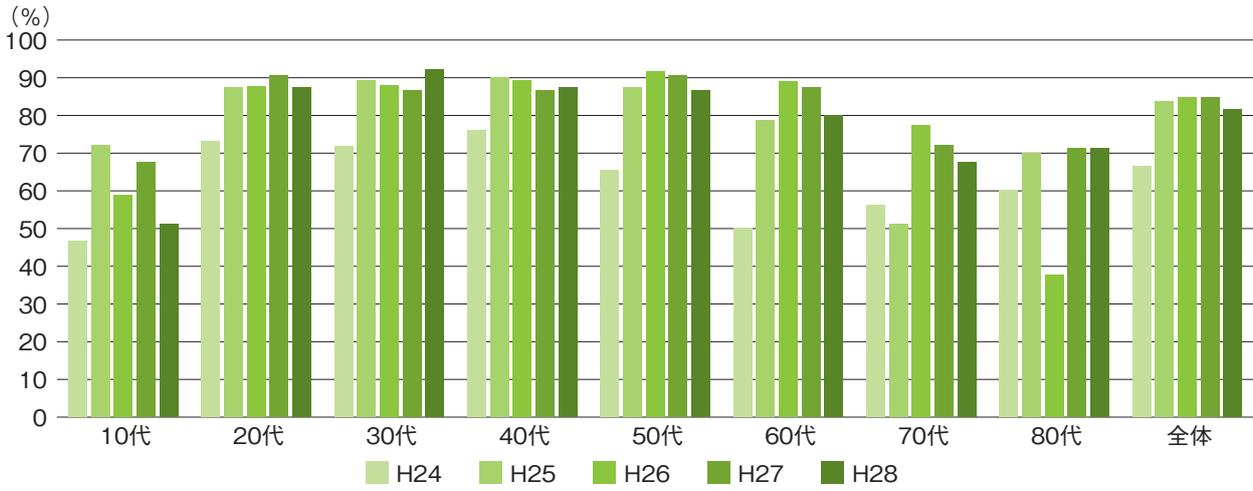


図2-3 年齢別 所持率（5年間）

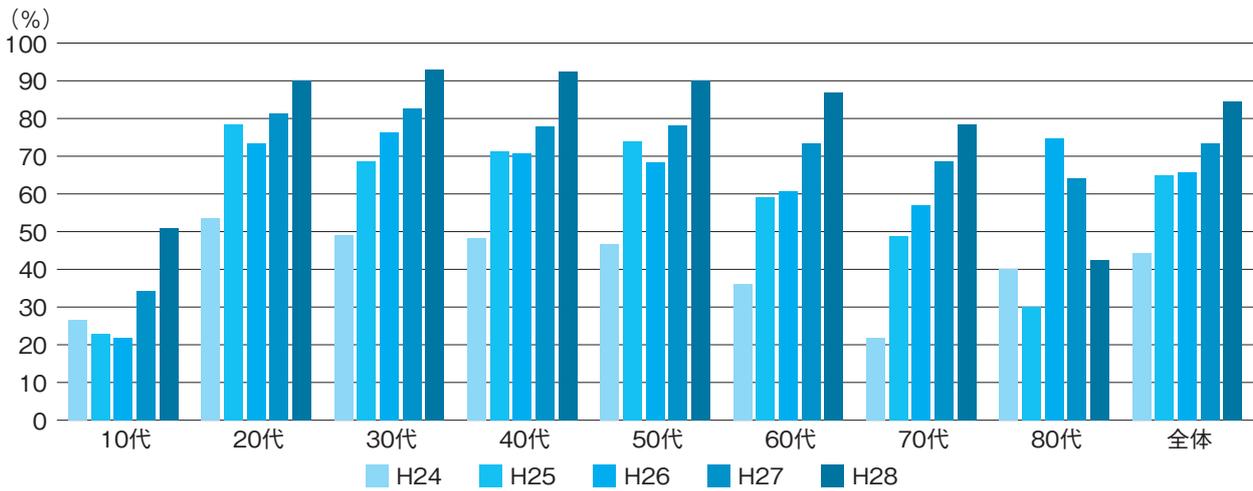


図2-4 年齢別 意思表示率（5年間）

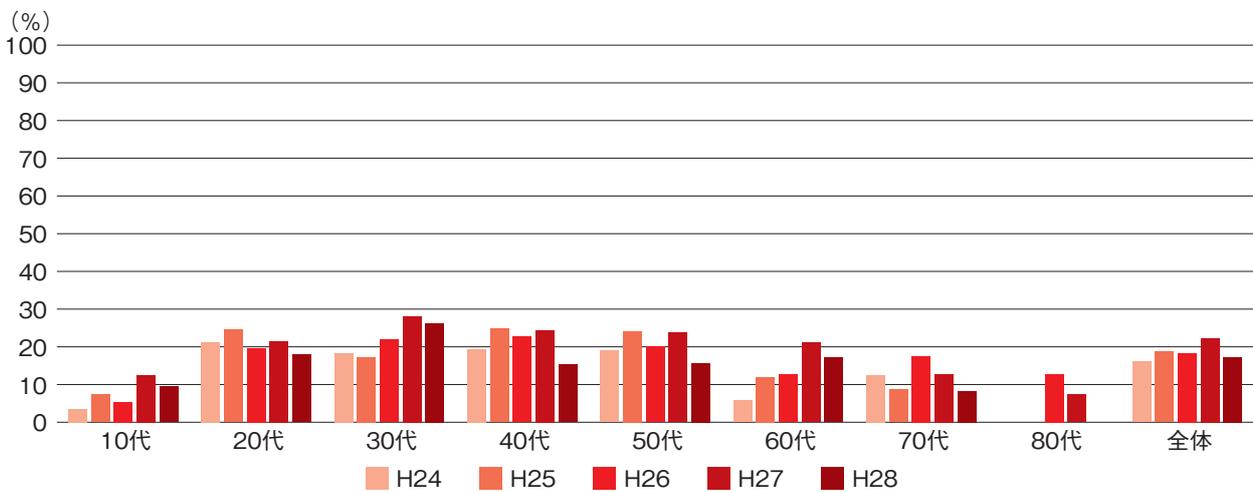


図2-5 臓器提供に対する考え

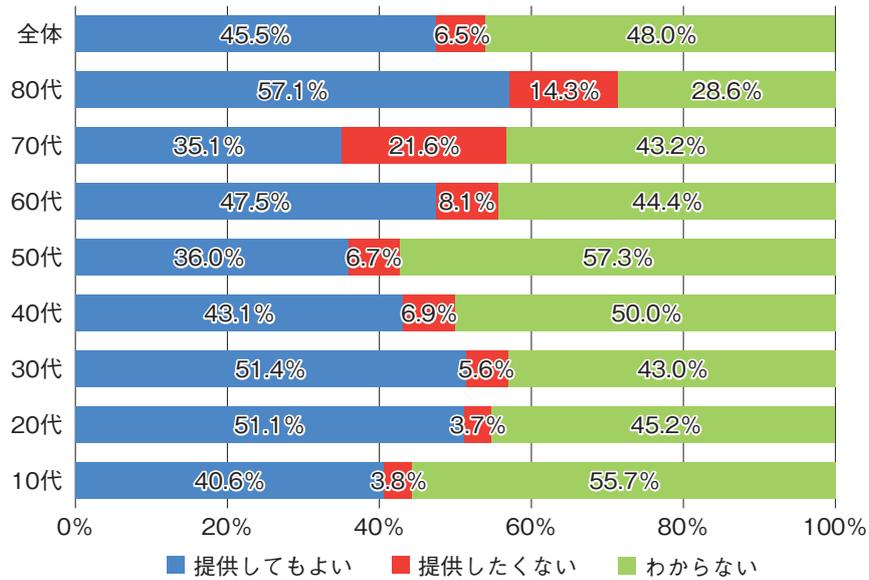


図2-6 「提供してもよい」

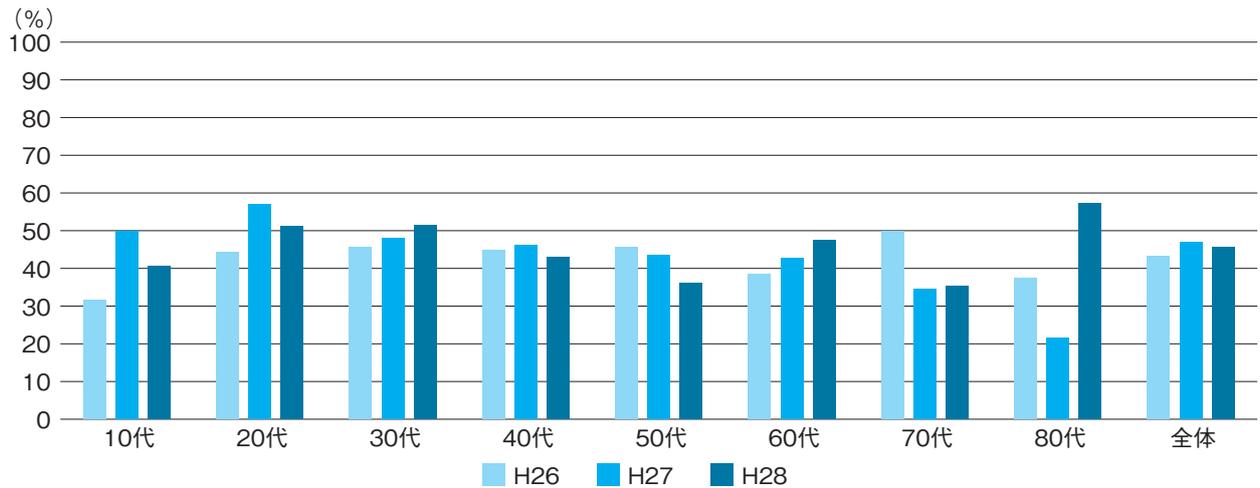
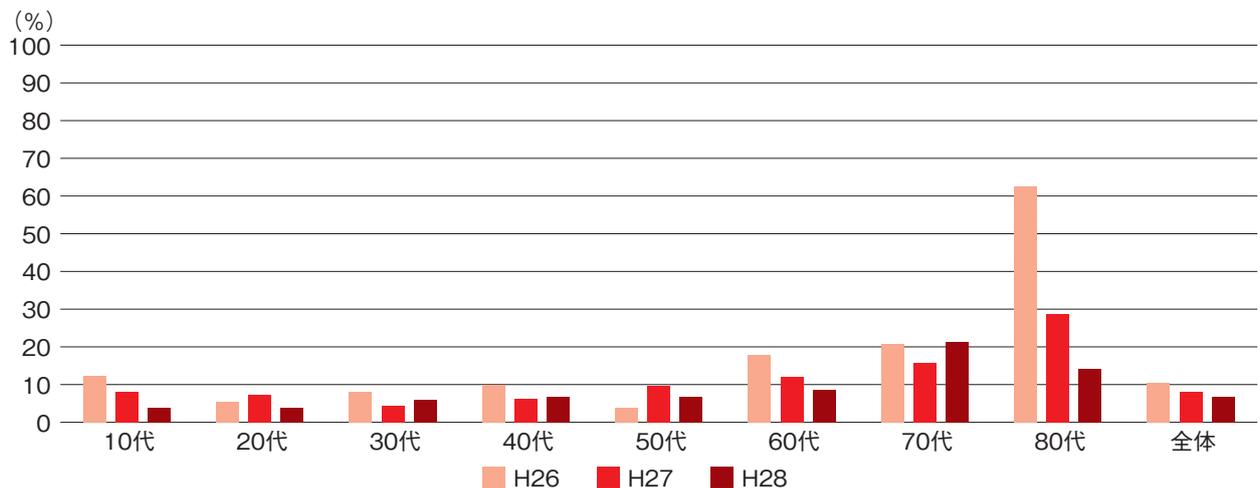


図2-7 「提供したくない」



3. 院内コーディネーターとの連携

院内コーディネーター会議は7月22日に鳥取県立中央病院で実施され、鳥取県立中央病院、脳神経外科医長の門脇光俊医長から、「脳死下臓器提供を経験して」と題した講演を拝聴した。第2回目は平成29年2月14日に鳥取県立厚生病院で実施された。

各病院の取り組みは以下の通り（発表順）。

1) 山陰労災病院

- ①臓器提供に関するマニュアルの修正と見直しを実施
- ②実務医師（脳神経外科3人、神経内科3人）と共に、模擬症例を用いて初動と脳死判定までのシミュレーションを行った。

2) 鳥取県立中央病院

- ①職員への啓発として第7回脳死下臓器提供シミュレーション（11月30日、参加者42人）、臓器提供施設研修（2月17日）、全職員対象e-learning、移植医療に関する意識調査（JOT）を実施した。
- ②臓器提供に関するマニュアルの改定
- ③患者・家族の臓器提供への理解を深めるため、臓器提供意思表示の確認、臓器提供に関する啓発ポスターの作成、無音テレビでの広報などを行った。

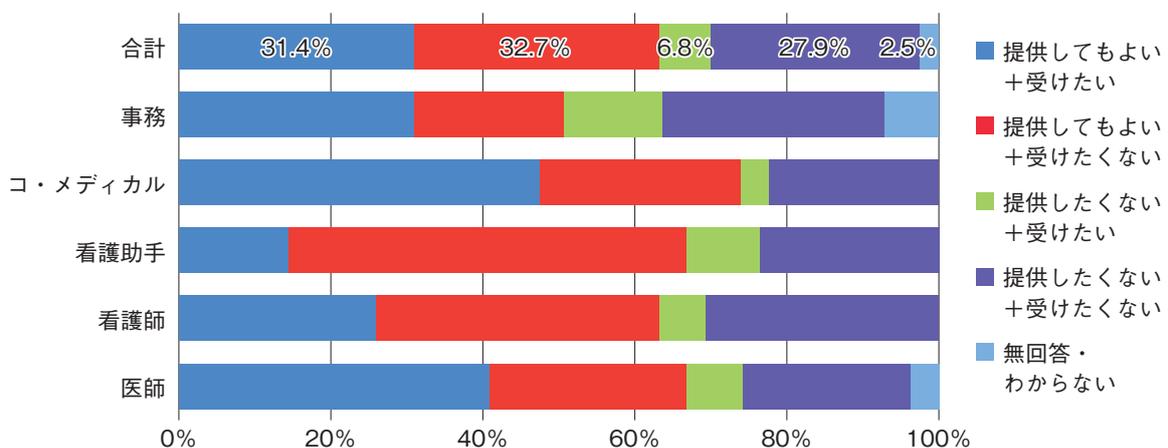
3) 鳥取大学医学部附属病院

- ①臓器提供勉強会の実施：10月6日、参加者20人
- ②臓器提供講演会の開催：11月28日、講師は富山大学医学部附属病院、種市尋宙助教、「こどもの海外渡航移植と国内脳死下臓器提供」参加者218人
- ③予定されていた臓器提供シミュレーションは来年度に持ち越し

4) 鳥取赤十字病院

- ①職員への啓発として、12月1日に移植医療に関する勉強会（講師は鳥取県移植Co牛島 愛）および講演会の実施（講師は鳥取県立中央病院の門脇光俊医師、「臓器提供2例を経験して」）

図3 臓器提供に対する意思表示



- ②患者・家族への啓発として、院内ポスターの掲示、入院案内用パンフレット配布時に臓器提供の意思を確認した。
- ③第50回日本臨床腎移植学会（2017年2月、神戸コンベンションセンター）で発表した。「院内移植医療啓発活動の振り返り～職員アンケート調査報告」その一部を図3に示す。職種別に臓器提供してもよいと回答した割合が最も高いのはコ・メディカルであり、続いて医師、最も低かったのは事務職であった。

5) 県立厚生病院

- ①人事異動に伴い臓器提供に関する院内マニュアルの見直しを実施
- ②5類型施設研修会（平成29年1月14日、大阪）に参加し、1月16日に報告会を開催した。
- ③法的脳死判定シミュレーションを4回実施（平成29年1月30日、2月1日、9日、16日）
- ④法的脳死判定脳波検査シミュレーションを実施（平成29年1月19日）

6) 米子医療センター

本年度は当院2例目の眼球提供があり、その経過を時系列に報告した。

7) 鳥取市立病院

- ①平成29年2月1日、臓器移植研修会を開催した。参加者76人、講師は鳥取県臓器・アイバンク 牛島 愛コーディネーターである。
- ②移植に関する院内相談室を設置した。

4. 施設訪問

本年度は平成29年1月6日に新開山本クリニック（米子市）を訪問し、血液透析の現状と問題点について懇談した。

透析ベッド数51床、維持透析患者数は男性135人（平均年齢66.3歳）、女性74人（同68.4歳）であり、透析開始年齢は平均60.1歳である。問題点は患者の高齢化に伴い、自宅から通院している193人の送迎、透析ベッドへの移動に労力を要していることである。

平成27年5月から在宅血液透析（HHD：home hemodialysis）を実施している県内唯一の施設であり、現在、2名がHHDを行っている。透析時間の延長、回数の増加（週4回）により、患者の体調は明らかに改善しており、また、通院がなく、仕事との両立が容易などのメリットが挙げられた。なお、光熱費の負担（約25,000円／月）が生じているがメリットは大きい。HHD開始前の教育期間、開始後のfollow upのあり方、今後の展望等について意見交換した。

5. 研究会との連絡会議

平成28年8月27日に中国5県の移植施設代表および移植コーディネーターが参加して、ビッグハート出雲で「中国地方の臓器移植を推進する会」を開催した。行政の関与を促すため中四国厚生局長に確認したところ、積極的な活動支援は困難とのことである。次いで、各県の特徴的な活動が報告された。以下に要約する。

1) 広島県

- ①臓器提供施設を対象としたアンケート調査の実施による推進活動の意識促進
- ②普及啓発活動の一環として11月3日の広島国際平和マラソンに、広島グリーンリボン・マラソンとして移植患者、移植医、看護師など43人が参加した。

2) 鳥取県

- ①H28年に脳死下臓器提供を1件実施
- ②脳死説明用パンフレット改訂などによる院内体制整備の取り組み

3) 岡山県

- ①法改正後の臓器移植者数は増加傾向
- ②各施設に入院案内資料にパンフレットを作製し、臓器提供意思表示の啓発を実施

4) 山口県

- ①臓器提供意思登録者は増加傾向
- ②マニュアルの見直しやオプション提示しやすい資料作りによる、5類型施設の体制整備

5) 島根県

- ①院内コーディネーター勉強会の実施
- ②オプション提示実施施設増加の取り組み、一部施設で入院時に意思表示カードチェック

【意見交換・協議内容】

今後の推進活動や方法については、実績のある提供施設や移植実施施設から院内体制を整備し、提供数を増やす努力が必要である。さらに、救命救急医や脳外科医を対象とした意識調査を実施し、協力意識の高い施設と移植医とのコミュニケーション向上や研究会/講演会を実施する必要性が指摘された。

現場の救命救急医や脳外科医に対して話合いの場を設ける過程で、コーディネーターに加えて移植医の関わり方を明瞭化すべきとの指摘があった。

なお、本推進協議会の今後の在り方については、救急救命医や脳外科医を含めた別の組織作りが必要であり、中国地方単位では経済基盤支援を得られず、経済的理由も含め、本会の活動維持が極めて困難な状況であるため、来年度は開催を中止して、中四国単位での実施機運が高まった際に改めて推進協議会を組織することで一致した。

6. 鳥取県における慢性腎臓病（CKD）の実態と対策に関する検討

2015年度の鳥取県の特定健診の結果は受診者数84,205名、受診率42.1%であった。このうち市町村国保における有所見状況では尿蛋白（+）以上は1,330名、4.25%で、うち419名、1.34%は未治療であった。またeGFR 60ml/min/1.73m²未満は3,553名、12.05%で、うち1,404名、4.76%が未治療であった。

新規透析導入患者数を減少させるには早期にCKDを発見し、治療を開始することが重要である。特定健診の受診率は2008年の24.8%から毎年徐々に上昇しているが、まだ低値であり、CKD対策に

は特定健診の受診率の向上が重要であるとともに、有所見者に対する治療介入が必要である。

7. その他

平成28年度、鳥取県では生体腎移植7例、献腎移植2例、計9例実施されている。

献腎移植は平成28年9月、鳥取県内の病院から心停止下の提供があり、2腎とも米子医療センターで移植された。レシピエントは53歳女性と58歳男性であり、術後経過は順調で、平成29年3月時点で、2例とも移植腎は機能している。同一県内で2腎とも移植されるケースは稀である。

研究協力者：宗村千潮 鳥取大学医学部機能病態内科学、講師

永栄幸子 (公財) 鳥取県臓器・アイバンク、コーディネーター

参 考 文 献

- 1) 日本透析医学会 わが国の慢性透析療法の現況
- 2) 移植 Vol.51 p124-144 腎移植臨床登録集計報告(2016)
- 3) 鳥取県国民健康保険団体連合会 市町村国保における特定健診有所見状況

付記：平成13年度から鳥取県健康対策協議会の支援を受けて、鳥取県における慢性腎臓病、腎不腎全および腎移植に関する研究を継続させていただいた。関係者の皆様に、記して、御礼申し上げます。

鳥取県における肝細胞癌サーベイランスの実態と非B非C型肝細胞癌対策

済生会境港総合病院 村 脇 義 和

鳥取大学医学部統合内科医学講座機能病態内科学分野 岡 野 淳 一

一般社団法人日本肝臓学会の科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2013年版において肝細胞癌(HCC)早期診断のサーベイランスは、“B型とC型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在すれば肝細胞癌の高危険群であり、なかでもB型とC型肝硬変患者は超高危険群に属する。超高危険群に対しては、3～4カ月に1回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カ月に1回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こと。”と定義されている¹⁾。鳥取県におけるHCC早期診断率向上とHCC患者の予後改善を目指して、HCCサーベイランスの実態と非B非C型(NBNC)HCC対策を、本事業および文部科学省科学研究費(科研費)基盤研究(C)(課題番号26460745)の支援により行っている。当県内の拠点8病院(鳥取大学医学部機能病態内科学、山陰労災病院、米子医療センター、博愛病院、済生会境港総合病院、鳥取県立厚生病院、鳥取県立中央病院、鳥取赤十字病院)において診療した平成27年度(2015年度)初発HCC患者に関して、背景因子・成因・性状・診断経緯・治療法等の調査を行い結果の解析を行い、年2回上記施設の代表医師が参集して、結果の公表や講演会や討論会を開催している。2016年10月26日(水)米子ワシントンホテルプラザで開催した今年度第1回会合では、岡野淳一が「近年の鳥取県の肝細胞癌の実態：成因や診断契機を中心に」と題した講演を行い、2012年度から2015年度までの初発HCCに関する逐年データを公表した。2017年3月1日(水)米子ワシントンホテルプラザで第2回会合を開催し、鳥取県肝疾患相談センターの的野智光助教が「肝炎ウイルス陽性者の掘り起こし」と題した講演を行い、本邦に約77.7万人潜在すると推定される未診断の肝炎ウイルス陽性者を掘り起こすためには、1. 自治体、2. 病院診療科間、3. 職域の3つの切り口があり、それぞれの方策が論じられた。

以下に、平成28年度事業で明らかとなった結果の概要を報告する。

研究 方 法

上記拠点8病院で2015年4月から2016年3月までの期間に診療した162例の初発HCC症例に関して、成因、背景因子、診断経緯、サーベイランス遵守状況、治療法等を調査した。成因分類は、HBs抗原陽性をB型肝炎ウイルス(HBV)関連、HCV抗体陽性をC型肝炎ウイルス(HCV)関連、HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性を非B非C型(NBNC)とし、NBNCは1日アルコール摂取量が男性3合以上または女性2合以上をアルコール性NBNC(ALD)、それ未満を非アルコール性NBNC(non-ALD)とした。

結 果

初発HCC 162例の成因・施設別の内訳は、鳥取大学45例、山陰労災病院19例、米子医療センター13例、博愛病院8例、済生会境港総合病院6例、鳥取県立厚生病院23例、鳥取赤十字病院23例、鳥取県立中央病院25例であった(図1)。HCCの成因は、HBV 31例(19.1%)、HCV 54例(33.3%)、NBNC(non-ALD) 35例(21.6%)、NBNC(ALD) 42例(25.9%)であった(図2)。地域別では、西部地区でNBNCの占める割合が高く、NBNC(ALD)がHCCの主因となっていたが、中部と東部地区ではHCVがHCCの主因であった(図3)。

初発HCCの診断施設は、自科8施設での診断は全症例中23.5%(38/162例)に過ぎず、他院からの紹介が60.5%(98/162例)と最も多く、他科からの紹介が9.8%(16/162例)あり、通院歴のない飛び込み症例も6.2%(10/162例)あった(図4)。

図1 初発肝細胞癌(HCC)施設別症例数

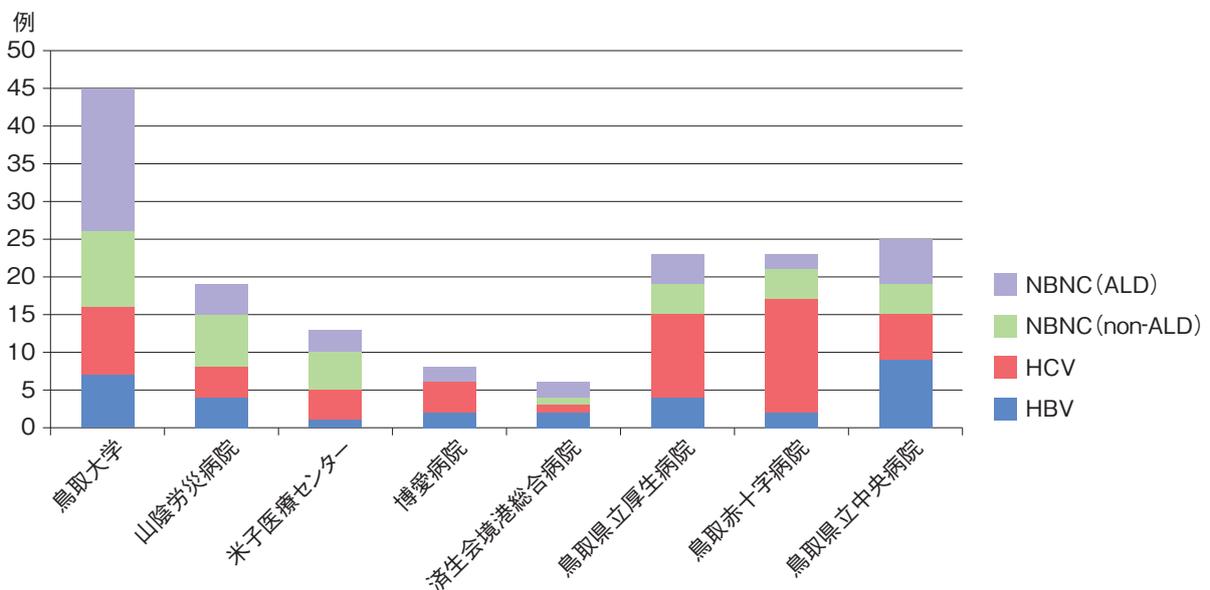


図2 初発HCCの成因

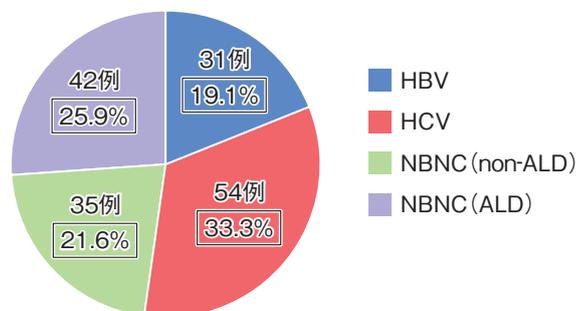


図3 地区別の初発HCCの成因

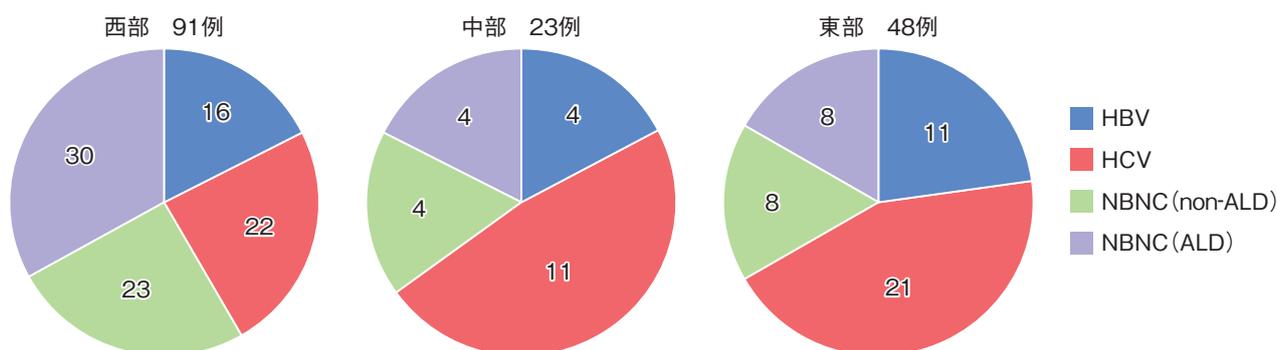
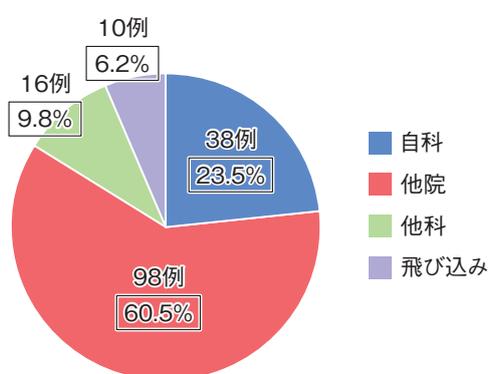


図4 初発HCCの診断施設



初発HCC 162例の平均年齢は72.9歳であり、成因別ではHBV 68.0歳、HCV 74.2歳、NBNC (non-ALD) 76.9歳、NBNC (ALD) 71.4歳であった (図5)。性別では男性が76.5% (124/162例) を占めており、特にNBNC (ALD) は全例が男性であった (図6)。初発HCC 162例の診断時最大腫瘍径の平均は4.0 cmであり、成因別ではHBV 3.6cm、HCV 3.2cm、NBNC (non-ALD) 4.5cm、NBNC (ALD) 4.8cmであった (図7)。腫瘍個数は単発が59.8% (97/162例)、2個9.9% (16/162例)、3個以上またはびまん型30.3% (49/162例) であった (図8)。平均AFP値6,594.3ng/mL (中央値11.5ng/mL)、PIVKA-II値10,096.0mAU/mL (中央値139.0mAU/mL、ワルファリン内服中2例を除く) であり、成因別ではHBVとNBNC (ALD) はHCVとNBNC (non-ALD) に比べて高い傾向を認めた (図9)。

その他の主な背景因子を図10に示す (データ欠損例を除く)。成因別の主な特徴は、HBVは他の成因に比べて肝硬変・肥満・脂肪肝の合併率が低く、喫煙率や高血圧・脂質異常の合併率が高いこと、HCVは肝硬変合併率とHBc抗体陽性率が高いこと、NBNC (non-ALD) は肝硬変の合併率が低く、肥満・脂肪肝・糖尿病・高血圧・脂質異常の合併率が高いこと、NBNC (ALD) は喫煙率や肝硬変・糖尿病・脂肪肝の合併率が高く、肥満の合併率が低いことであった。

初発HCC 162例の診断契機となった検査法は、腹部超音波46.9% (76例)、腹部ダイナミックCT 24.7% (40例) が多く、一般的にHCC検出感度が優れたEOB-MRIは5.6% (9例) に過ぎず、HCCの早期診断には不向きな単純CTと通常の造影CTもそれぞれ13.0% (23例) と6.8% (11例) あった (図11)。成因別には有意な特徴を認めなかった (データ未掲載)。

図5 初発HCCの平均年齢

成 因	平均年齢 (歳)
HBV	68.0 (44-88)
HCV	74.2 (53-92)
NBNC (non-ALD)	76.9 (61-94)
NBNC (ALD)	71.4 (36-86)

図6 初発HCCの成因別性別

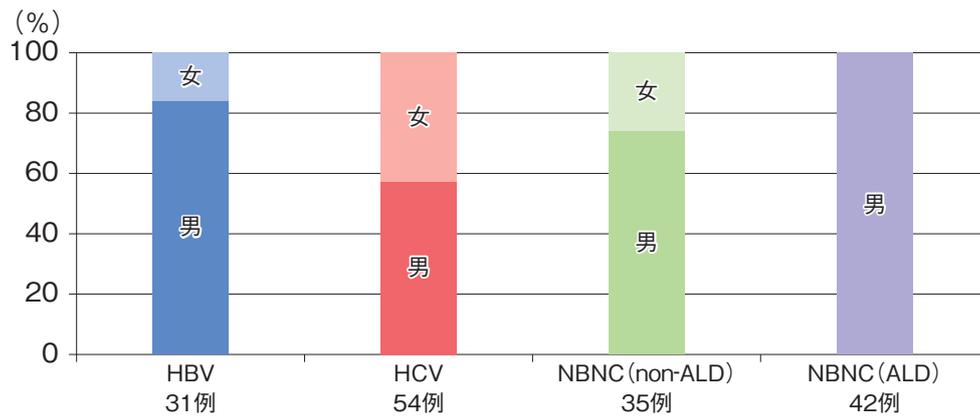


図7 初発HCCの成因別平均最大腫瘍径

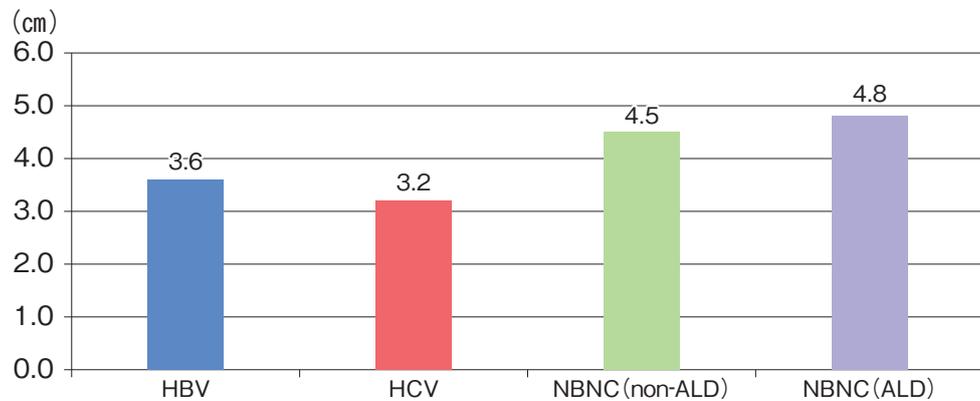


図8 初発HCCの成因別腫瘍個数

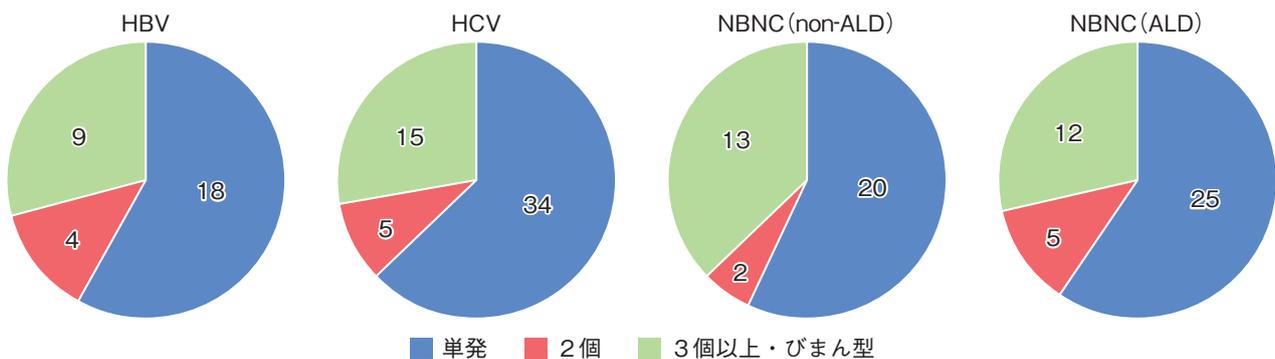


図9 初発HCCの成因別平均腫瘍マーカー値

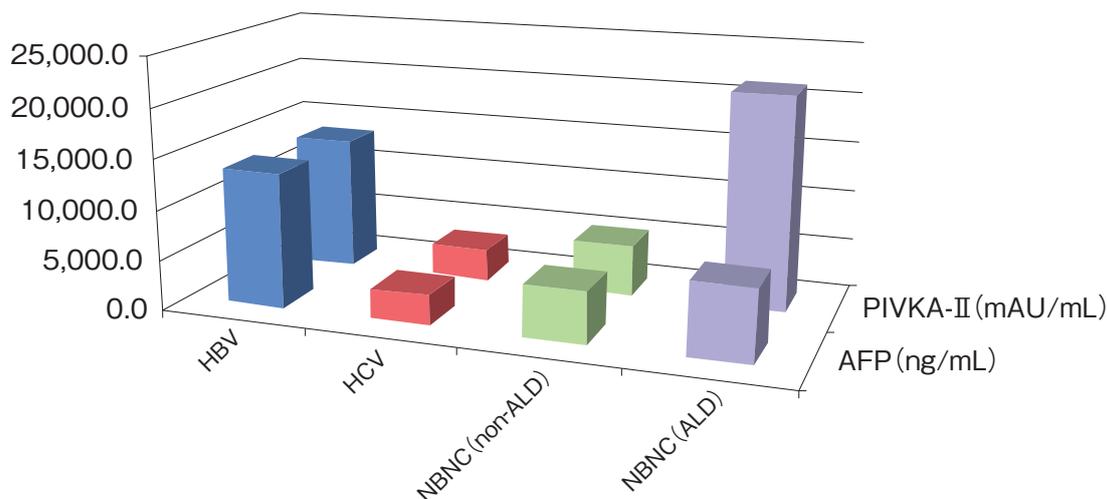
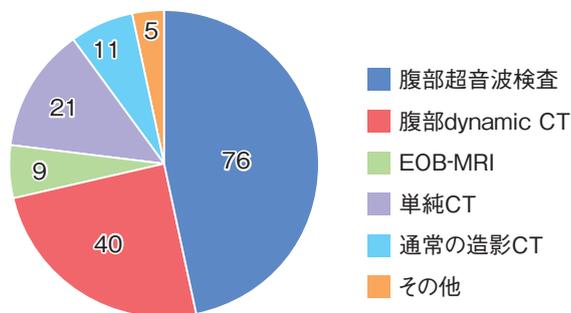


図10 初発HCCの背景因子

	肝硬変	肥満	喫煙	HBc抗体陽性	高血圧	糖尿病	脂質異常	脂肪肝
全 162例	53.7% 87/162例	22.5% 36/160例	54.2% 84/155例	47.8% 32/67例	53.7% 87/162例	30.2% 49/162例	21.1% 32/152例	12.2% 17/139例
HBV 31例	41.9% 13/31例	16.1% 5/31例	70.0% 21/30例	N/A	64.5% 20/31例	19.4% 6/31例	31.0% 9/29例	8.3% 2/24例
HCV 54例	66.7% 36/54例	24.5% 13/53例	40.4% 21/52例	60.0% 5/19例	48.1% 26/54例	16.7% 9/54例	7.5% 4/53例	4.0% 2/50例
NBNC (non-ALD) 35例	34.3% 12/35例	29.4% 10/34例	36.4% 12/33例	42.3% 11/26例	62.9% 22/35例	40.0% 14/35例	36.4% 12/33例	22.6% 7/31例
NBNC (ALD) 42例	61.9% 26/42例	19.0% 8/42例	75.0% 30/40例	46.2% 12/26例	45.2% 19/42例	47.6% 20/42例	18.9% 7/37例	17.6% 6/34例

図11 初発HCCの診断契機となった検査法



初発HCCの治療法は、肝動脈塞栓術 (TACE) 単独が33.3% (54例) と最も多く、次いで手術22.8% (37例)、ラジオ波焼灼療法 (RFA) 10.5% (17例) などであり、無治療も13.6% (22例) あった (図12-1)。無治療は進行HCCが多いNBNC (non-ALD) とNBNC (ALD) に多かったが、HBVやHCVにも存在した (図12-2)。

最後に、サーベイランス遵守率を検討した。HBV 51.6% (16/31例)、HCV 53.7% (29/54例) であり、経年的にはHBVのサーベイランス遵守率は改善傾向にあったが、HCVは頭打ちの状態であった(図13)。HBV・HCV陽性だがサーベイランス逸脱となった原因は3つに大別され、HBV・HCV陽性非認識が50.0% (20例)、医師の不適切なサーベイランスが27.5% (11例)、通院自己中断や未受診が22.5% (9例) であった(図14)。

図12-1 初発HCCの治療法

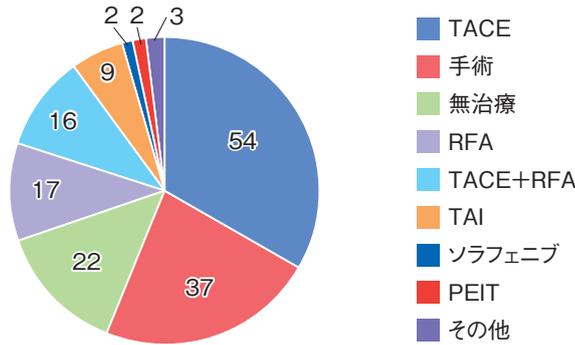


図12-2 初発HCCの成因別治療法

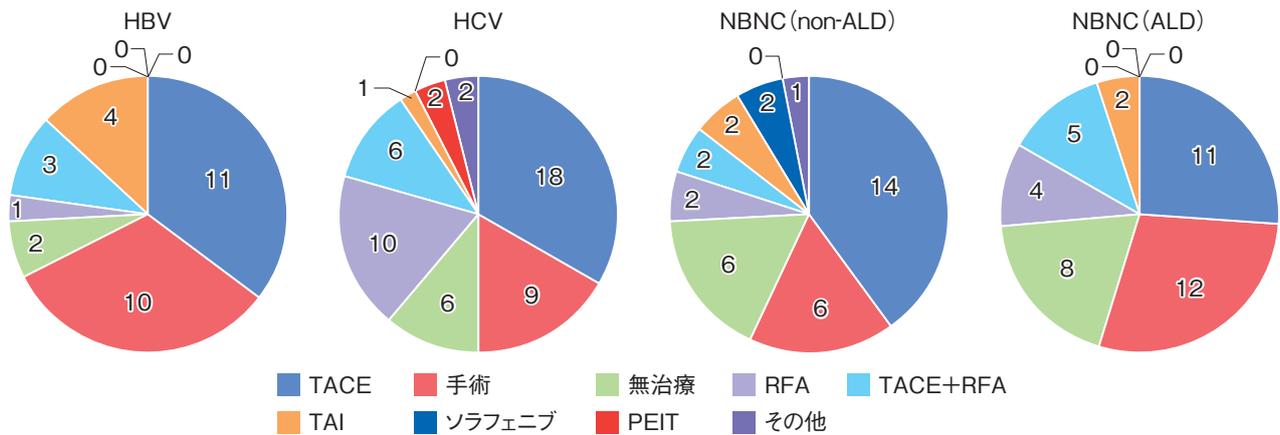


図13 サーベイランス遵守率の経年変化

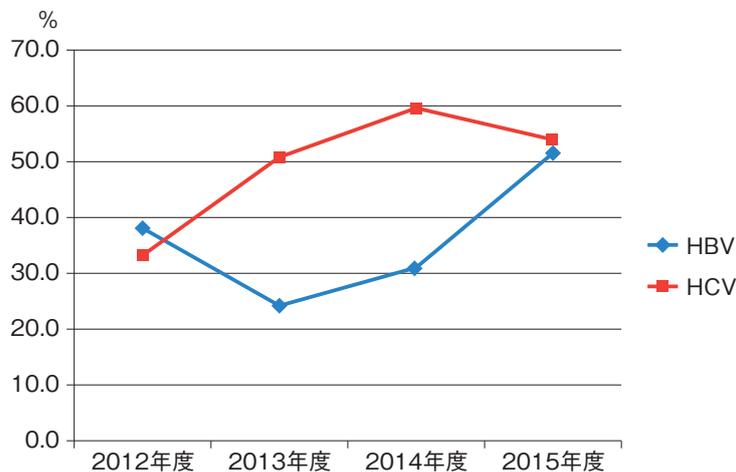


図14 サーベイランス逸脱理由

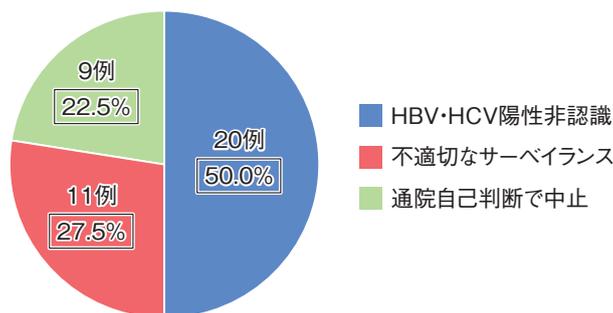
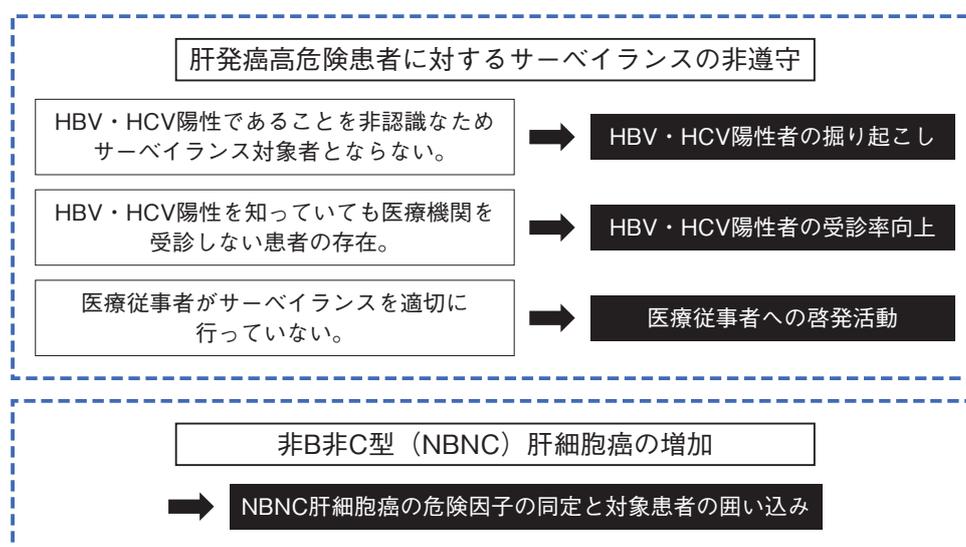


図15 HCC早期診断に向けた方策



以上のように、HCCの早期診断がなされていない実態が判明したのだが、その原因を検討した結果、現状打開のためには図15のような多面的な対策を講じる必要がある。まず、HCCの成因が明確なHBV・HCV陽性者と、未知の点が多いNBNCへの対策とに分けて考える。前者に関しては、HBV・HCV陽性であることを非認識なためにHCCサーベイランスの対象とならない患者をなくすため、自治体・病院内・職域などでのHBV・HCV陽性者の掘り起こし活動を行うこと、HBV・HCV陽性を知っているが医療機関を受診しない患者に対しては、保健師など地域に根ざした人材を生かした地道な受診勧告を行うこと、医療従事者のサーベイランスを徹底するには、医師会などと連携してHCCサーベイランスの鉄則を啓発活動することが必要である。NBNC HCC、特に飲酒が関与しないnon-ALDの高危険群には不明の点が多くガイドラインにも記載がないのが実情であり対策が難しいのだが、今回NBNC（non-ALD）では肥満・脂肪肝・糖尿病・高血圧・脂質異常といった生活習慣病の合併率が高いことが明らかとなり、糖尿病患者の死因第1位である悪性新生物の癌種の中でHCCは肺癌に次いで第2位であることも鑑みると²⁾、糖尿病患者を対象としたHCCサーベイランスの導入を検討すべき時代に突入したと考えられる。

参 考 文 献

- 1) 一般社団法人日本肝臓学会. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 東京, 2013.
- 2) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計, 他. 一糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001～2010年の10年間, 45,708名での検討—糖尿病2016; 59: 667-684.

若年の喫煙開始ががん発生、死亡に及ぼす影響

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
金城 文

はじめに

2015年8月31日、自民党の成年年齢に関する特命委員会は、改正公職選挙法の成立で選挙権年齢が「18歳以上」に引き下げられることを踏まえ、民法上の成人年齢を「18歳以上」に改め、飲酒、喫煙の解禁年齢も現行の「20歳」から「18歳」に引き下げるよう政府に求める方針を固めたと報道された。政府はこれまで、健康被害や非行防止の観点から飲酒や喫煙の年齢制限見直しには慎重な立場であったが、2016年7月の参院選から選挙権を18歳から行使できるようになるため、上記委員会は「飲酒、喫煙も18歳から責任を持てるようにした方がいい」と引き下げに賛同する意見が大半で、年齢制限の見直しが妥当と判断した。

このような理由で安易に喫煙開始年齢を下げてよいかどうかを医学的に検証することとした。まず、喫煙開始年齢が若いほど健康影響が大きいかどうかについてどの程度医学的根拠があるか文献レビューを行い、次いで鳥取県のデータを用いて検証した。

文献レビュー

1) 喫煙の若年開始は独立した疾病のリスクファクターか？

喫煙年数の長さが肺がんの発生に強い関連を示すことは報告されている。また、喫煙開始年齢が若いことは、それだけ喫煙年数が長いことになり、これを切り離して分析するのは難しい。ある海外の報告では、1日喫煙本数が同じでも、より若い年齢で喫煙を開始した人ほど、肺がんの死亡率は高いことが観察されている (IARC, 2002)¹⁾。喫煙開始年齢の若いことが生涯喫煙量や喫煙年数とは独立して、疾病や死亡のリスクを高めるかどうかを統計学的に検討しようとしても相互に関連が強すぎる要因を同時に検討することは、多変量モデルを用いた解析では困難である。

米国の退役軍人の追跡研究では、1日の喫煙本数で調整した後に、喫煙開始年齢の低いほど、年齢調整した全死亡患の相対危険度が高くなると報告されている²⁾。米国の女性看護師の追跡研究では、年齢や1日喫煙本数で調整しても、喫煙開始年齢が若いほど全死因、心血管死亡、外因死のリスク比が高くなることが示されているが、一番関連があるはずのがんでは有意な結果が得られていない³⁾。

症例対照研究では、喫煙開始年齢の低いことが独立した危険因子かどうかを生涯喫煙量等で調整したうえで検討した報告がみられるが、研究ごとに結果が異なる。喫煙開始年齢が若いことがリスクになるという研究は、フランスにおける肺がんに関する研究⁴⁾、米国における肺がん罹患に関する研究がある⁵⁾。後者は、パック・イヤーを用いて生涯喫煙量で調整しても喫煙年齢が若いことがリスクになるという結果であった。一方で、喫煙年齢が若いことが独立したリスクにはならないと

いう報告は、前述のフランスのデータの再解析⁶⁾、ブラジルでの肺がんに関する研究⁷⁾、スペインにおける肺がん罹患に関する研究などがある⁸⁾。2012年に発表された総説においても⁹⁾、いくつかの研究が紹介され、喫煙開始年齢の若いことが肺がんの独立した危険因子である可能性が示されているが、その結論においても証拠は不十分だとされている。肺がん以外の部位のがんについては、一定の見解に達していない。常習喫煙者を対象とした米国での調査によれば、配偶者またはパートナーが非喫煙である者では喫煙開始年齢は高い傾向にあり、友人や同僚に喫煙者の割合が多いものでは喫煙開始年齢が低いと報告されている ($p < 0.01$)¹⁰⁾。若くして喫煙を始めるものは喫煙者を配偶者やパートナーに選ぶ傾向にあり、喫煙者の多い環境で生活することを意味している。

2) 喫煙開始年齢と喫煙強度および禁煙との関係

喫煙開始年齢が低い者は、禁煙に成功しづらいことが報告されている¹⁰⁾。より若く喫煙を開始した者は喫煙を継続しやすい。これに関連して、若い年齢で喫煙を開始した者は、ニコチン依存度が高いことが報告されている。若い年齢で喫煙を開始した者は、たばこの煙を深く吸い込む者の割合が高いことも報告されている。喫煙開始年齢が若い者ほど、1日の喫煙本数が多いことも報告されている。

3) 日本での報告

日本での追跡調査の結果によると、20歳未満からの喫煙は20歳以後からの喫煙に比べて全死因死亡のリスク比が高い傾向があることが示されている¹¹⁾。1975年以来、この追跡調査では男性について喫煙開始年齢が若くなるほど肺がん死亡のリスクが高くなる傾向があることを示している。1966-1981年の解析結果では、1日あたり喫煙本数別にみても、生涯喫煙量の指標である総喫煙本数別にみても、喫煙開始年齢が若いと肺がん死亡リスクが高まることが指摘されている¹²⁾。この研究の最終報告では、パック・イヤー別喫煙開始年齢別の相対リスクを示し、20-30パック・イヤーの群では30歳以上喫煙開始に対する相対リスクは2.3であったが、25-29歳では4.1、20-24歳では4.8、20歳未満では6.0であることを示し、喫煙年齢が若くなるほど、生涯喫煙量とは独立してリスクが高まることを示している。しかし、統計学的検定結果や信頼区間は示されておらず、女性ではそのような傾向は観察されていない¹¹⁾。

その後に実施された、わが国における症例対照研究では、若い年齢での喫煙開始が、がん罹患の危険因子になることが示されている¹³⁾。わが国における追跡研究では、男性において若い年齢での喫煙開始ががん罹患およびがん死亡の危険因子になっていることが報告されている¹⁴⁾。同じ追跡集団における異なった解析方法による報告では、20歳以上で喫煙を開始した者を比較対照基準にした場合でも17歳以下で喫煙を開始することが男女とも肺がん罹患に対する統計学的に有意な危険因子として報告されている¹⁵⁾。しかし、この関連は、多変量モデルに年齢および喫煙年数の代わりにパック・イヤーという変数を投入すると消えたと報告されている。

わが国における3つの追跡研究を統合し、喫煙開始年齢と循環器疾患死亡との関連をみた追跡研究では、喫煙開始年齢が若いほど全循環器疾患死亡および冠動脈疾患死亡が高くなる傾向が報告されている、この研究では、喫煙年数やパック・イヤーでの調整はなされていない¹⁶⁾。1999年に喫煙

と健康問題に関する実態調査（厚生省保健医療局）が行われ、その中でニコチン依存度とたばこ依存症判定に対する習慣的喫煙開始年齢の影響が検討されている。その結果、若年のうちから喫煙を開始したものでは、いずれの方法によるニコチン依存の程度も高い傾向を示している¹⁷⁾。

研究 方 法

後ろ向きコホート研究のデザインで検討した。1992年から2000年3月までに鳥取県の基本健康診査を受診した20-87歳の者（平均60.6歳）を対象に、2013年末までのがん罹患、死亡（がん死亡、総死亡）を鳥取県地域がん登録システムで照合した。死亡を観察終了とした場合平均16.2年、罹患を観察終了とした場合平均15.3年の追跡であった。

女性の喫煙者が少ないため男性を対象とした。現在の喫煙状況、喫煙開始年齢、禁煙年齢、平均喫煙本数から、喫煙年数、生涯喫煙量（健診日までのパック・イヤー）を算出し、Cox比例ハザードモデルで検討した。多変量解析に用いた共変量は、健診時年齢、生涯喫煙量（パック・イヤー）、メタボリック症候群の有無、飲酒量3合以上（日本酒換算）であった。喫煙状況は、19歳以下で喫煙開始した喫煙者、20歳以上で喫煙開始した喫煙者、19歳以下に喫煙開始した禁煙者、20歳以上で喫煙開始した禁煙者というカテゴリを作成して多変量モデルに投入した。

検 討 結 果

喫煙年数、パック・イヤー、喫煙開始年齢の相互の相関係数は高すぎるものがなく、同時に多変量解析モデルに投入できることが可能であることが分かった。

喫煙開始年齢を19歳以下と20歳以上に2分類して解析した結果、がん死亡をエンドポイントとして未喫煙者を基準にして解析した場合19歳以下の喫煙開始のハザード比は2.51、20歳以上は1.54でいずれも統計学的に有意な値であった（表1）。禁煙者では、開始年齢は有意な要因ではなかった。肺がん死亡をエンドポイントとして解析した場合は、開始年齢が19歳以下の喫煙者のハザード比は4.65、20歳以上の喫煙者は3.25でありいずれも統計学的に有意であった（表2）。年齢と生涯喫煙量も有意

表1 がん死亡に対する未喫煙者を基準とした場合の要因のハザード比
エンドポイントをがん死亡（872名、対象数=8,238）

	有意確率	ハザード比 (HR)	HRの95.0%下限	信頼区間上限
健診時年齢	0.00	1.08	1.07	1.09
パック・イヤー	0.24	1.00	1.00	1.01
メタボリック症候群	0.88	0.98	0.79	1.23
酒	0.07	1.31	0.98	1.74
19歳以下開始喫煙者	0.00	2.51	1.86	3.39
20歳以上開始喫煙者	0.00	1.54	1.24	1.90
19歳以下開始禁煙者	0.96	0.99	0.64	1.53
20歳以上開始禁煙者	0.92	0.99	0.78	1.25

表2 肺がん死亡に対する未喫煙者を基準とした場合の要因のハザード比
エンドポイントを肺がん死亡（184名、対象数=8,238）

	有意確率	ハザード比 (HR)	HRの95.0%下限	信頼区間上限
健診時年齢	0.00	1.10	1.08	1.12
パック・イヤー	0.01	1.01	1.00	1.01
メタボリック症候群	0.42	0.80	0.46	1.38
酒	0.78	1.10	0.56	2.16
19歳以下開始喫煙者	0.00	4.65	2.55	8.46
20歳以上開始喫煙者	0.00	3.25	2.08	5.08
19歳以下開始禁煙者	0.92	0.94	0.30	3.00
20歳以上開始禁煙者	0.52	1.20	0.69	2.10

表3 がん罹患に対する未喫煙者を基準とした場合の要因のハザード比
エンドポイントを肺がん罹患（1,898名、対象数=8,238）

	有意確率	ハザード比 (HR)	HRの95.0%下限	信頼区間上限
健診時年齢	0.00	1.05	1.04	1.05
パック・イヤー	0.18	1.00	1.00	1.00
メタボリック症候群	0.91	1.01	0.87	1.17
酒	0.14	1.16	0.95	1.42
19歳以下開始喫煙者	0.00	1.48	1.18	1.85
20歳以上開始喫煙者	0.00	1.31	1.13	1.51
19歳以下開始禁煙者	0.27	1.17	0.89	1.54
20歳以上開始禁煙者	0.05	1.17	1.00	1.36

表4 肺がん罹患に対する未喫煙者を基準とした場合の要因のハザード比
エンドポイントを肺がん罹患（302名、対象数=8,238）

	有意確率	ハザード比 (HR)	HRの95.0%下限	信頼区間上限
健診時年齢	0.00	1.07	1.06	1.09
パック・イヤー	0.00	1.01	1.00	1.01
メタボリック症候群	0.20	0.76	0.49	1.16
酒	0.43	1.22	0.74	1.99
19歳以下開始喫煙者	0.00	3.34	2.08	5.37
20歳以上開始喫煙者	0.00	2.66	1.89	3.75
19歳以下開始禁煙者	0.20	0.48	0.16	1.48
20歳以上開始禁煙者	0.97	1.01	0.65	1.56

な要因であった。喫煙と関連が強い肺がんをエンドポイントとした場合の方のハザード比が大きくなった。

がん罹患をエンドポイントとして未喫煙者を基準とした場合は、19歳以下の開始のハザード比は1.48、20歳以上は1.31であった（表3）。肺がん罹患をエンドポイントとして同様の解析をした結果、19歳以下の開始のハザード比は3.34、20歳以上が2.66であった（表4）。

このようにいずれの解析でも19歳以下で喫煙を開始した者のハザード比が20歳以上で介した者のハザード比より一貫して大きくなった。さらに、全がんより肺がんのハザード比が大きく、罹患より死亡のハザード比が大きいことも明らかになった。

これらは、喫煙ががんや肺がんの罹患や死亡に強く関連しており、さらにより若い喫煙開始が独立したがんや肺がんの罹患や指導の危険因子となっている可能性を示唆するものである。

まとめと課題

今回用いた統計モデルの精査が必要である。共変量の選択の適切性、ハザード性の確認、感度分析、欠損値の検討の必要の判断、追跡開始直後の死亡と罹患を除いた解析、喫煙開始年齢の20歳未満をさらに2分類にして解析による量反応関係の確認などが必要である。また、傾向スコア（Propensity score）分析の検討も試みる価値があろう。また、この研究の問題点は喫煙行動を1時点でしか尋ねていないため、生涯喫煙量の推定にずれがあるかもしれないことである。しかし、喫煙行動は安定した依存行動なので、他の生活習慣と異なり1回のみ調査でも比較的安定したデータが得られていると考えられる。また、この調査では、県外転出者が把握できていない。しかし、鳥取県における中高年以降の県外転出は少ないため結果に与える影響は小さいものと考えられる。

本研究をまとめると、喫煙開始年齢が若いことは喫煙年数や生涯喫煙量とは独立にがん罹患、死亡の危険因子となる可能性がある。

参考文献

- 1) International Agency for Research on Cancer (IARC), Tobacco smoke and involuntary smoking, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83. Lyon, France, 2004.
- 2) Rogot E. Smoking and mortality among U.S. veterans. *J Chronic Dis* 1974 ; 27 : 189 – 203.
- 3) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 992 – 1000.
- 4) Benhamou S, Benhamou E, Tirmarche M, et al. Lung cancer and use of cigarettes: a French case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1985 ; 74 : 1169 – 75.
- 5) Hegmann KT, Fraser AM, Keaney RP, et al. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993 ; 4 : 444 – 8.
- 6) Benhamou S, Benhamou E. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk.

Epidemiology 1994 ; 5 : 560.

- 7) Suzuki I, Hamada GS, Zamboni MM, et al. Risk factors for lung cancer in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Lung Cancer* 1994 ; 11 : 179 – 90.
- 8) Ruano-Ravina A, Figueiras A, Montes-Martínez A, et al. Dose-response relationship between tobacco and lung cancer: new findings. *Eur J Cancer Prev* 2003 ; 12 : 257 – 63.
- 9) Hymowitz N. Cigarette smoking and lung cancer: pediatric roots. *Lung Cancer International* 2012 ; 2012 : 790841. doi : 10.1155/2012/790841.
- 10) 簗輪眞澄, 尾崎米厚. 若年における喫煙開始がもたらす悪影響. *保健医療科学* 2005 ; 54 : 262 – 277.
- 11) Hirayama T. Life-style and mortality: a large-scale census-based cohort study in Japan. Basel, Switzerland, Karger, 1990.
- 12) 平山 雄. 喫煙の問題 思春期の健康増進をめぐる諸問題. *小児科診療* 1986 ; 49 : 97 – 101.
- 13) Stellman SD, Takezaki T, Wang L, et al. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001 ; 10 : 1193 – 1199.
- 14) Inoue M, Hanaoka T, Sasazuki S, et al. Impact of tobacco smoking on subsequent cancer risk among middle-aged Japanese men and women: data from a large-scale population-based cohort study in Japan - the JPHC study. *Preventive Medicine* 2004 ; 38 : 516 – 522.
- 15) Hara M, Inoue M, Shimazu T, et al. The association between cancer risk and age at onset of smoking in Japanese. *Journal of Epidemiology* 2010 ; 20 : 128 – 135.
- 16) Honjo K, Iso H, Tsugane S, et al. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of there large-scale cohort studies in Japan. *Tobacco Control* 2010 ; 19 : 50 – 57.
- 17) 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課. 平成10年度 喫煙と健康問題に関する実態調査. http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1111/h1111-2_11.html (2017.3.24)

高齢者肺癌に対する術後補助化学療法の有用性に関する研究 ～鳥取大学病院における検討から～

鳥取大学医学部附属病院胸部外科 中村 廣 繁
松岡 佑 樹
谷口 雄 司
荒木 邦 夫
三和 健
若原 誠
万木 洋 平
窪内 康 晃
城所 嘉 輝

はじめに

本邦の2016年版肺癌診療ガイドラインでは、術後病理病期 I A期のT1bN0M0および I B期、完全切除例に対して、“腺癌症例ではテガフル・ウラシル配合剤（以下UFT）内服療法を行うよう勧められる（グレードB）”、そして、“非腺癌症例ではUFT内服療法を行うよう考慮してもよい（グレードC1）”とされている。しかしながら、高齢者肺癌に対する術後補助化学療法についてはいまだ明確なエビデンスが得られていない。そこで今回、鳥取県における高齢者肺癌の術後補助化学療法の現状を調査するために、当院において術後UFTの適応となる I 期非小細胞肺癌患者について後方視的解析を行い、高齢者（70歳超）と非高齢者（70歳以下）について比較検討を行った。

対象と方法

2005年～2011年までに鳥取大学医学部附属病院胸部外科で肺葉切除、区域切除の根治手術を行った非小細胞肺癌456例のうち、術後UFT内服の適応となる腫瘍径2 cm超の I 期非小細胞肺癌157例を対象とした（観察期間中央値65ヵ月）。UFTは原則的には250mg/m²/日を1日2回または3回にわけて経口投与し、術後に少量でも投与されていれば投与期間に関係なくUFT投与群とした。臨床病理学的因子と年齢との関係を χ^2 二乗検定で検討した。予後の解析はKaplan-Meier法を用いて累積全生存率、累積無再発生存率を算出し、Log-rank testで有意差の検定を行った。術後UFT療法の有無と予後の関連について、高齢者（70歳超）と非高齢者（70歳以下）にわけて比較検討した。有意水準は $P < 0.05$ とした。

結 果

術後にUFT内服の適応となる腫瘍径2 cm超の I 期非小細胞肺癌は157例であった。その臨床病理学的因子と年齢との関係を表1に示す。高齢者群は90例、平均年齢76.9歳、男性48例、女性42例、組織

表1 当院のⅠ期非小細胞肺癌手術症例における年齢と臨床病理学的因子の関係

	年齢70歳以下 (n=67)	年齢70歳超 (n=90)	P値
性別			
男性	43	48	0.173
女性	24	42	
組織型			
腺癌	55	73	0.688
扁平上皮癌	12	16	
大細胞癌	0	1	
T因子			
T1b	33	45	0.926
T2a	34	45	
胸膜浸潤			
あり	13	9	0.093
なし	54	81	
術式			
区域切除	6	15	0.247
肺葉切除	61	75	
術後UFT療法			
あり	31	25	0.017
なし	36	65	

型は腺癌73例、扁平上皮癌16例、大細胞癌1例、術後療法はUFT施行25例（27.8%）、手術単独65例であった。非高齢者群は67例、平均年齢62.9歳、男性43例、女性24例、組織型は腺癌55例、扁平上皮癌12例、術後療法はUFT施行31例（46.3%）、手術単独36例であった。両群間で性差、組織型、T因子、胸膜浸潤の有無、術式には差はなかったが、術後のUFT内服補助療法は非高齢者群で有意に多く施行されていた（ $p=0.017$ ）。UFT内服の1年以上完遂率の比較では非高齢者群で80.6%（25/31）であったのに対し、高齢者群では60.0%（15/25）とやや低かった。1年以内のUFT中止理由は、非高齢者群が体調不良2例、下痢1例、不明3例であり、高齢者群では食欲不振1例、口内炎1例、浮腫1例、膿胸1例、肝障害1例、白血球減少1例、不明4例で、様々な有害事象を認めた。

予後の解析では、高齢者群の5年全生存率はUFT群77.5%、手術単独群80.4%（ $p=0.718$ ）であり、非高齢者群の5年全生存率はUFT群96.8%、手術単独群88.0%（ $p=0.850$ ）であり有意差は認めなかった（図1）。一方、病理病期IB期の腺癌症例（ $n=60$ ）においては、5年無再発生存率がUFT群81.3%、手術単独群56.0%（ $p=0.026$ ）と有意にUFT群で良好であり（図2）、さらに層別解析を行うと高齢者（ $n=33$ ）のみの検討ではUFT群72.2%、手術単独群42.5%（ $p=0.067$ ）と、UFT群で良好の傾向を認めた（図3）、非高齢者（ $n=27$ ）のみの検討ではUFT群85.0%、手術単独群85.7%（ $p=0.718$ ）で差は認めなかった。

図1 全症例 (a. 高齢者群とb. 非高齢者群別) におけるUFT群と手術単独群の全生存率の比較

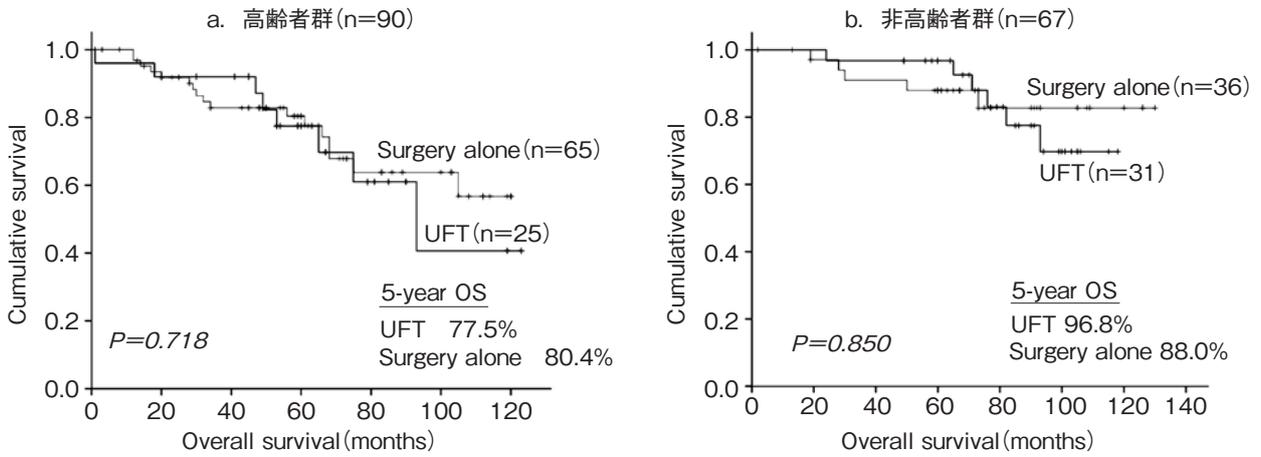


図2 病理病期 I B期肺腺癌症例におけるUFT群と手術単独群の無再発生存曲線の比較

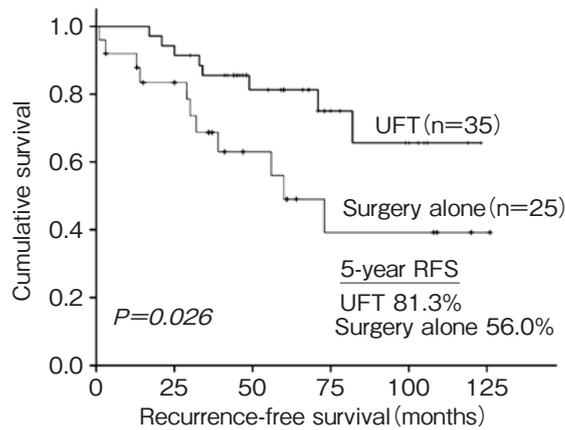
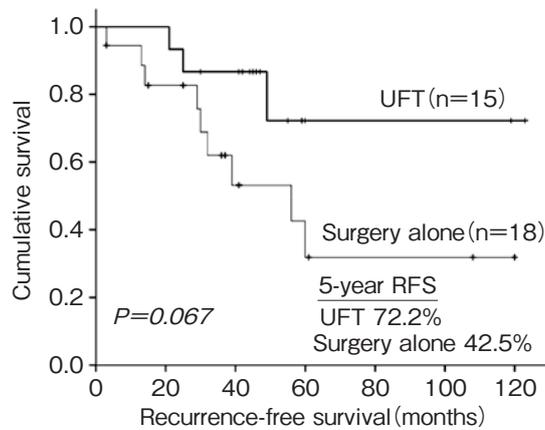


図3 高齢者群の病理病期 I B期肺腺癌症例における無再発生存曲線



考 察

最新の2008年における日本全国肺癌罹患推計値は97,275人（男性67,614人、女性29,661人）であり、高齢化の影響もあり年々増加している。2008年の年齢階級別の肺癌罹患数は、男女とも40歳以上から増加し始め、男性では75歳以上80歳未満、女性では85歳以上で最も多く、高齢ほど肺癌罹患率が高い¹⁾。

非小細胞肺癌手術例においては、完全切除されても術後遠隔転移再発が少なからず認められ、これらが予後を規定する因子となっている。手術治療成績の改善を期待して再発抑制、微小転移の制御を目的とした術後補助化学療法の研究が1960年代より行われてきた。その中でI B期あるいはI A期の一部については、本邦のみのエビデンスに基づいてUFTによる術後補助療法が標準的治療となっている。Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG) によりI期肺腺癌を対象にUFTを2年間で内服する群と無治療群の比較試験が行われ、UFT群ではI期全体の5年生存率で3%の上乗せ効果を示され、特にI B期（T2N0）症例では5年生存率で11%の上乗せ効果が報告された²⁾。Hamadaらにより、UFTの有用性を検討した6試験、2003例のメタアナリシスの結果、全体で4.6%（77.2%→81.8%）の5年生存率の改善を認め、UFTの有効性が確認された³⁾。

一方で、高齢者に対する術後補助化学療法については、この集団を対象として十分に検討された比較臨床試験がない現状では、積極的に薦めるだけのエビデンスは存在していない。UFTについてもほとんどの試験で年齢上限を75歳としていたため、それ以上の年齢に対するI B期の有効性のエビデンスはない。しかしながら、肺癌罹患率が高齢化している現状において、高齢手術症例が術後も良好なPS、ADLを保っていることを条件としてその適応を検討する余地はある。

本研究において、高齢者群はUFT内服完遂率が非高齢者と比較してやや低かったが、大きくQOLを損なう副作用はなく許容できる範囲であった。全体の生存率の解析においては高齢者非高齢者ともUFT群と手術単独群に有意差は認めなかったものの、病理病期I B期の腺癌症例では、無再発生存において有意にUFT群が良好であり、高齢者のみの検討においてもUFT群が良好である傾向が認められた。高齢者は多くの併発症を有しており、肺癌の治療体系を確立していくことはなかなか難しい⁴⁾。現時点では症例数がまだ十分ではないが、高齢者肺癌の割合が多く、肺癌死亡率の高い鳥取県においては、肺癌による死亡率を少しでも減少させるためにも術後補助療法に関する研究は大切であり、今後のさらなる症例蓄積が重要と考えられる。

ま と め

70歳超高齢者に対する術後補助UFT療法は、非高齢者と比較して施行率、完遂率ともに低かった。しかしながら、I B期腺癌においてはUFT内服群の予後が良好の傾向にあり、今後は症例を選択しながら施行することで予後改善が見込める可能性があると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 年齢階級別肺がん罹患数・罹患率（2008年）
- 2) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-

tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1713 – 1721.

- 3) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4999 – 5006.
- 4) Haruki T, Yurugi Y, Wakahara M, et al. Simplified comorbidity score for elderly patients undergoing thoracoscopic surgery for lung cancer. *Surg Today*. 2016 Oct 3. [Epub ahead of print]

鳥取県におけるメタボリック症候群の現状と課題

鳥取大学医学部地域医療学講座 谷口晋一

はじめに

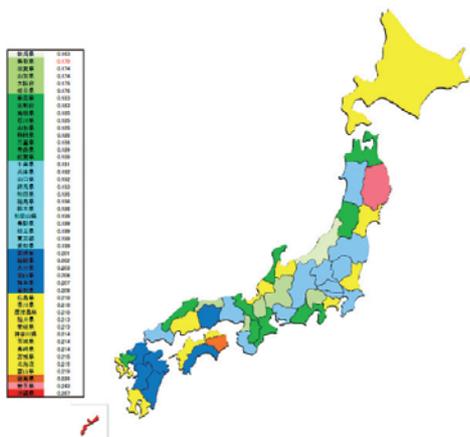
平成23年度のメタボリック症候群（保健指導対象者）の平成20年度に比較しての低減率が鳥取県のみプラスであった。すなわち特定健診制度がはじまって初期3年間で、メタボ該当者が増加しており、その背景を分析することが本研究の目的である。

平成27年度の分析では、保険者別では協会けんぽの働き盛り世代のメタボ陽性率（＝保健指導対象者割合）が高いこと、地域別では鳥取県西部の郡部における陽性率が高いこと、平成20年に比較してメタボ陽性率が増加した理由として、母集団の多い市町村国保と協会けんぽの対象者のうちで、受診していなかった潜在層にメタボ陽性者が隠れていたのではないかと考えた。平成28年度は、①受診率増加とともに新たに受診した働き盛り世代のメタボ陽性者の特性を明らかにすること、②鳥取県西部の中山間地を中心としたエリア特性を分析すること、③特定保健指導の実施率の低い原因を調査することであった。

まず年度報告に入る前に、最初に立ち返って鳥取県の特性を説明しておきたい。鳥取県は大きな企業体が少なく、保険者として市町村国保、協会けんぽ、共済、健保組合に分かれる。この中で市町村国保と協会けんぽ（中小企業職員）が多くを占める。他県と比べた場合、鳥取県のメタボ率（保健指導対象者比率）についてはもともと少ないほうに入る（図1）。

基本的に鳥取県は肥満者が少なく、いわゆるメタボ率が低い県のひとつである（図2）。ざっくり

図1 【保健指導対象者割合】 H20都道府県別

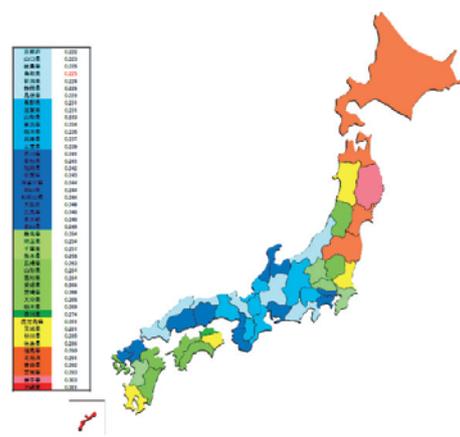


特定健康診査・特定保健指導の実施状況に関するデータ

特定健康診査受診者数の性・年齢階級・保険者種別ごとの分布（全国及び都道府県別一覧）平成20年度（厚生労働省）をもとに作成

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihosh/iryouseido01/info02a-2.html>

図2 【BMI指数25.0以上の割合】 H20都道府県別



特定健康診査・特定保健指導の実施状況に関するデータ

BMI 平成20年度（厚生労働省）をもとに作成

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihosh/iryouseido01/info02a-2.html>

表1 メタボ減少率のデータ比較—健対協と法定報告のデータより—

	計算式より				法定報告			
	受診者数	保健指導対象者数	指導対象者割合	減少率	受診者数	保健指導対象者数	指導対象者割合	減少率
【全体】								
H20年	57,661	9,299	0.1613	0.5492	79,583	13,527	0.1700	-3.3158
H23年	68,565	11,102	0.1619		91,770	16,253	0.1771	
【市町村国保】				3.6173				-4.5801
H20年	27,714	3,508	0.1266		27,961	3,513	0.1256	
H23年	29,720	3,555	0.1196		29,593	3,753	0.1268	
【協会けんぽ】				-6.5472				-7.143
H20年	20,073	3,595	0.1791		21,427	3,691	0.1723	
H23年	26,153	4,954	0.1894		27,133	5,160	0.1902	
【共済】				7.8419				-12.6512
H20年	9,874	2,196	0.2224		14,010	2,932	0.2093	
H23年	12,692	2,593	0.2043		17,508	3,757	0.2146	
【健保組合】								2.1655
H20年					14,522	3,047	0.2098	
H23年					15,786	3,169	0.2007	

※後期高齢者は除外

※国保は市町村国保のみで計算（医師国保除外）

- ・計算データは、健対協から提供のデータである。
- ・法定報告データは鳥取県医療指導課提供の減少率データによるもの。
- ・共済組合：データと法定報告の受診者に4,000～4,800の誤差がある→法定報告には国家公務員共済、県外県民などが含まれている？

例えば、東日本と沖縄に肥満者が多く、メタボ率では東北・四国・九州・沖縄が目立っている。しかし、メタボ減少率（正確には保健指導者割合の逡減率）を平成23年と平成20年で比較すると、メタボ逡減率が47都道府県で鳥取県が唯一増加している。まさにその増加の背景を探ることが本研究の目的である。誤解しないでほしいのは、鳥取県がメタボ大国で、平成20年－平成23年にかけて、それが悪化しているわけではないという点である。これを再認識しておいてほしい。

次に、メタボ減少率の根拠となった厚労省の法定報告だが、鳥取県全体では（-3.32）と増加、保険者別内訳では、健保組合（+2.17）を除き、市町村国保（-4.58）、協会けんぽ（-7.14）、共済（-12.65）と増加を示している（減少率がマイナスは、増加したことを意味する）（表1を参照）。しかし、私たちが保険者協議会から入手したデータセット（表1の「計算式より」）では、鳥取県全体では（+0.55）と減少、保険者別内訳では、健保組合はデータ入手不可、市町村国保（+3.62）、協会けんぽ（-6.55）、共済（+7.84）と、協会けんぽを除く保険者でメタボ率は減少している。この乖離には、共済

の受診者数に約5千人程度の差があること（法定報告には国家公務員や県外県民が含まれている）が大きく影響している。もちろん、健保組合の約15,000人のデータが欠落している問題はあるが、法定報告のデータでは、健保組合のメタボ減少率はプラス（+2.17）であり、県全体のメタボ減少率マイナスには貢献していない。

現時点では、法定報告と乖離した部分のデータセットを利用できないため、残念ながらこれ以上の解析は難しい。

さて、平成28年度の研究項目について述べてみたい。

①受診率増加とともに新たに受診した働き盛り世代のメタボ陽性者の特性

私たちのデータセットで、唯一メタボ率増加を示した保険者（協会けんぽ）の分析では、40代（0.178→0.198）ならびに50代（0.172→0.192）の指導対象者割合の増加が目立つ。男女別にみると、男性（40-44：0.256→0.283）、女性（55-59：0.073→0.099）が増加している。これは、とくに男性の働き盛り世代の受診率増加に伴い、潜在していたメタボ者が新たに発掘されたと解釈すべきと思われる。そのほかに、共済では、平成20年と平成23年の連続で受診している者（0.200）より、平成23新規受診者（0.221）の保健指導者割合が高い。つまり、メタボ増加のない保険者の中でも、新規受診者にはメタボ陽性者が多く含まれることを示唆している。

②鳥取県西部を中心としたエリア特性

とくに協会けんぽに注目すると、鳥取県西部圏域では米子市と日野郡にメタボ陽性者が多い傾向がある。他地域と比べると、平成20/平成23のデータでは、米子市（0.200/0.210）、日野郡（0.190/0.205）、鳥取市（0.173/0.182）、倉吉市（0.177/0.178）、境港市（0.179/0.180）、西伯郡（0.161/0.172）、八頭郡（0.155/0.172）となる。このなかで日野郡に注目してみると、メタボ陽性者は、日野町・日南町＞江府町、とくに40代の増加が目立っている。江府町はもともとメタボ陽性者が少ないが、これは以前から健診受診率が高く、地域での健康づくりが盛んな土地柄とも関係しているかもしれない。保険者別の内訳を分析すると、共済のメタボ増加が目立ち（0.109/0.209）、とくに日南町と江府町の共済での増加が目立っている。これは地方公務員の受診増加が背景にあるのではないと思われる。また、日野町では協会けんぽのメタボ陽性者の増加が目立つ。

③特定保健指導の実施率の低い原因

法定報告のデータからは、保健指導実施率（終了者率）が未だ低い傾向にある（平成20/平成23 全国7.7→15.3% 鳥取県7.4→14.4%）。全国平均に比べきわめて低いわけではないが、香川県（平成23年、26.2%）、熊本県（平成23年、23.4%）などに比べると低めである。これは、県内で専任保健師をもつ企業がわずかしがなく、ほとんどが市町村保健師による指導を待つ必要があること、指導開始しても貫徹率が低いことなどに由来すると思われる。面談できずとも電話での支援も含めて実施率は高いと

は言えない。場所あるいは時間的なアクセスしやすさを確保するなどの工夫が、今後は必要と思われる。

総括すると、もともと鳥取県のメタボ陽性者率は全国でも低い部類である。法定報告をみる限り、健保組合を除いてすべての保険者で保健指導対象者率が増加しているように見える。法定報告と入手できたデータセットには乖離があるが、入手データをもとに分析すると、協会けんぽの40-50代に新規メタボ陽性者が潜在していたこと、鳥取県西部での都市部・郡部でのメタボ陽性者が目立つことなどである。

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告（第31集）

平成29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）
