

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告

第29集（平成26年度）

平成27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26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を第29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、6年間にわたり研究していただいた「高齢者胃がん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調査」については、平成26年度で終了することとなりました。鳥取大学医学部器官制御外科学講座病態制御外科分野 池口正英教授をはじめ教室員の先生方に厚くお礼申し上げます。

平成27年5月

目 次

1. 鳥取大学医学部附属病院NICUに入院した社会的ハイリスク妊婦から出生した児の検討… 神崎 晋 (1)
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 (5)
3. 高齢者胃癌に対する腹腔鏡下胃切除の有用性と…………… 池口 正英 (12)
術後補助化学療法的安全性に関する研究 (6年間の研究成果)
4. 鳥取県における肝細胞がんサーベイランスの実態調査…………… 村脇 義和 (18)
5. 鳥取県におけるがん罹患、がん死亡および有病期間に関する要因についての疫学研究… 尾崎 米厚 (27)
6. 局所進行非小細胞肺癌に対する個別化集学的治療…………… 中村 廣繁 (32)

鳥取大学医学部附属病院NICUに入院した 社会的ハイリスク妊婦から出生した児の検討

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
今 本 彩
美 野 陽 一
三 浦 真 澄

はじめに

退院に際して支援を必要とする児における問題には、在宅医療などによる医学的リスクと、経済や家庭環境といった養育能力による社会的リスクがある。これら二つのリスクの程度によってリスクの高さや支援の必要性を予測することができる。

近年社会的ハイリスク症例が増加しており、出生後の虐待や育児放棄につながるものが懸念されている。当院ではこれらのリスクを持つために社会的支援が必要と思われる症例に医療福祉支援センターが介入し、他職種と地域が連携して社会的支援を行っている。新生児医療センター（NICU）から医療福祉支援センターへ紹介した症例を対象に、社会的リスクの特徴や現状を検討した。

対象と方法

2013年4月から2014年3月に当院NICUへ入院した401名のうち、医療福祉支援センターに紹介となった32名の中で、社会的リスクを持つ症例17名を対象とした。

これら17例について、周産期歴、入院経過、退院後経過、母の社会的ハイリスク要因に関して電子カルテを使用して後方視的に検討を行った。

結 果

NICUから支援センターへ紹介になった児のうち社会的リスクを有した症例は17名であった。期間中1ヵ月間の新生児センター入院患者33名と比較すると、母の社会的要因として未婚、精神疾患、経済問題、過去の介入歴が高率となっていました。また早産児が50%近くをしめ、入院日数は対照の2倍以上となっていました。

考 察

新生児医療センターは社会支援を行うまでのリスク抽出から評価、支援までの過程で重要な役割を果たしています。社会的リスク時では児を安全な状況で退院させるための評価や指導や連携作りに時間がかかるため入院日数が長くなっていると考えられた。

また退院後のフォローアップの自己中断も多いことから退院後の地域連携の継続が課題であると考えられた。

社会的リスクの要因としては未婚、精神疾患、経済的問題、過去の介入歴が多く、妊健や退院後フォローといった外来受診が不適切である傾向が見られた。平均入院日数が30日以上と長期であった。

当院では、退院後に社会的支援が必要になると思われる症例に関して、妊娠中から抽出、把握する体制が整っており、各カンファレンスを通じて情報共有が行われている。新生児医療センターは、新生児を通じてのリスク抽出から評価、退院への支援という一連の流れの中で重要な役割を担っている。

社会的リスクを有する症例では児にとって安全な状況で退院するための育児指導や地域との調整に時間がかかるため、結果的に入院日数が長くなっていると考えられた。また外来受診において自己中断例が認められているが、そのフォローや情報共有が不十分である。

これらには地域との連携強化が必要と考えられた。

図1 医学的問題と家族の養育能力に着目したマトリックス表

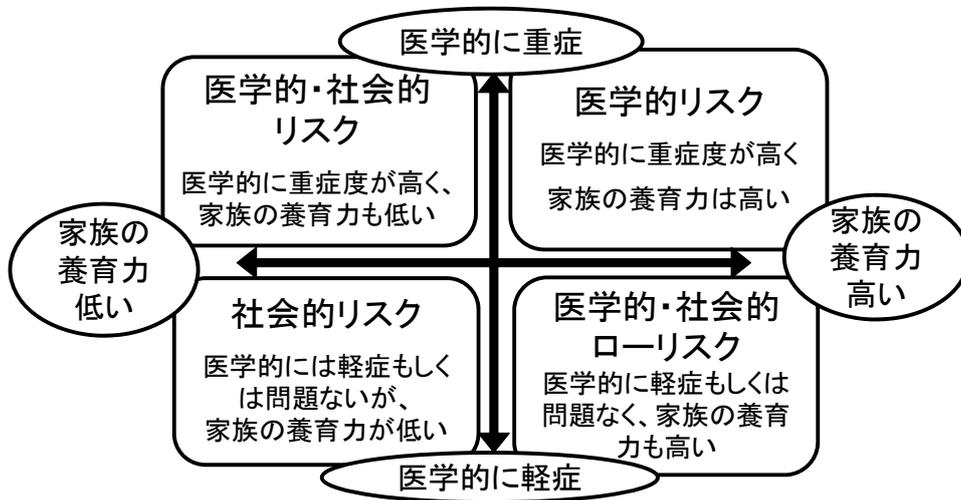


図2 2013年度NICU入院患者

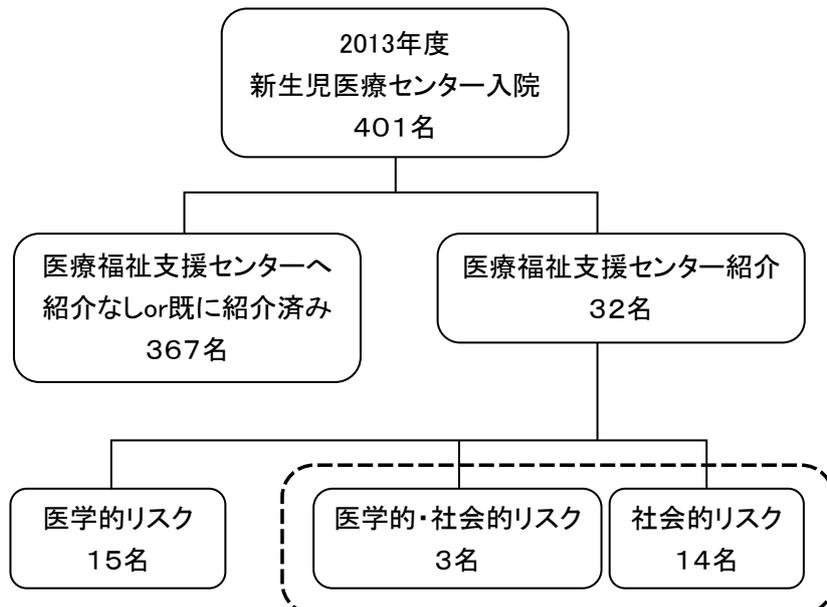


図3 社会的リスク児の母体側のリスク因子 (n=17)

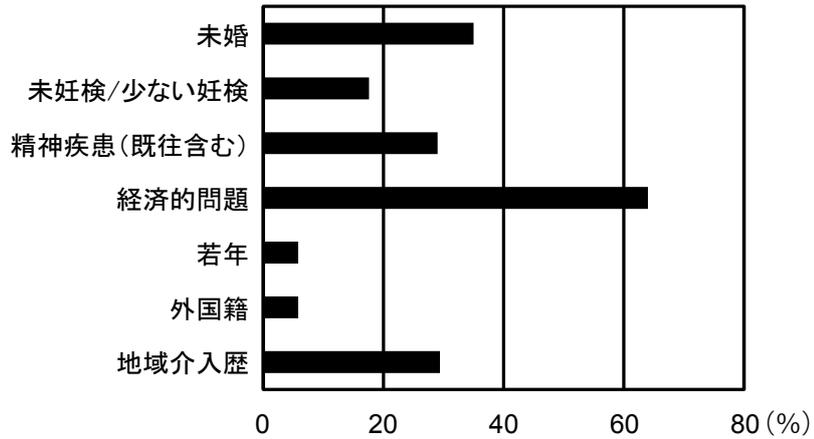


表1 社会的リスク児の周産歴の特徴 (n=17)

出産週数 (平均)	35.4週
早産児	47.0%
出生体重 (平均)	2312 g
低出生体重児	47.0%
入院日数 (平均)	32.1日
母体年齢 (平均)	32.1歳
妊娠/出産回数 (平均)	1.9/0.8回
母体合併症	76.0%

鳥取県の平成26年タンデムマススクリーニングによる有機酸・脂肪酸代謝異常と精査結果

性別	精密検査理由	結果
女	グルタル酸血症 2 型の可能性が否定できない	異常なし
女	グルタル酸血症 2 型の可能性が否定できない	異常なし
女	グルタル酸血症 2 型の可能性が否定できない	有機酸分析：新生児一過性高チロシン血症、メチルマロン酸のごく軽度排泄増加 →いずれも特異的な疾患は否定的。しかし感染時の低血糖発作に注意が必要。
男	VLCAD欠損症の可能性が否定できない	異常なし
男	VLCAD欠損症の可能性が否定できない	異常なし
男	VLCAD欠損症の可能性が否定できない	異常なし
男	全身性カルニチン欠乏症の可能性が否定できない	母が全身性カルニチン欠乏症のためカルニチン低下をきたした。兄は保因者。 本児も疾患の可能性は低く、精査は行わずカルニチンが正常化するまで補充する方針とした。
男	VLCAD欠損症の可能性が否定できない	異常なし
男	VLCAD欠損症の可能性が否定できない	異常なし
女	グルタル酸血症 2 型もしくは VLCAD欠損症が否定できない	異常なし
男	グルタル酸血症 2 型などが否定できない	異常なし
女	VLCAD欠損症の可能性が否定できない	尿中有機酸分析：異常なし、血清アシルカルニチンC14:1わずかに上昇あり、再検中。
男	長鎖脂肪酸代謝異常症などが否定できない	異常なし
男	長鎖脂肪酸代謝異常症 (CPT-2 欠損症、CACT 欠損症など) が否定できない	異常なし
女	TFP欠損症	結果未
男	VLCAD欠損症などが否定できない	結果未

平成26年はタンデムマススクリーニングで16例が精査対象となったが、精査の結果、明らかな有機酸・脂肪酸代謝異常症は、検出されていない

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全国平均よりやや多く、平成26年12月31日現在、1,491人となっている。団塊の世代が後期高齢者となる2025年には全国的に約20%増加することが予測されており、鳥取県では約300人の増加が見込まれる。現在、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、中国腎不全研究会や中国四国臨床臓器移植研究会さらに県内外研究者の協力を得て、鳥取県における腎不全医療の諸問題を把握し、その解決方法を探ることを目的とした。

【報告要旨】

1. 平成26年12月31日現在における鳥取県内の透析患者数は1,491人であり、昨年より6人減少した。全国的には患者数が増加しているが、二年連続の減少である。年齢別に見ると、60歳以上が総数1,141人であり、全患者の76.5%を占めていた。透析患者の高齢化は、より顕著となり、患者の管理が難しくなると同時に、腹膜透析患者減少の一因と考えられる。
2. 10月の臓器移植推進月間中に、県民へアンケート調査を行った。臓器提供意思表示率に関しては鳥取県18.2%（平成26年10月；850人）、全国13.4%である。臓器提供、臓器移植に関する理解は深まっているが、移植法の運用に関して細かな改正点に関しては理解が進んでいない。特に、i) 6歳未満の小児からの臓器提供基準はより厳しく設定されていること、ii) 臓器提供者から被虐待児を除外する必要があることを周知徹底する必要がある。
3. 鳥取県内コーディネーターにアンケート調査を実施した。対象は7施設の30人であり、27人から回答を得た。18歳未満の児童、青少年からの臓器提供に必要な虐待対応に関する院内体制についての理解不足が9人（33%）、6歳未満の小児からの臓器提供の場合の脳死判定基準に関する理解不足は13人（48%）であり、臓器提供に関する定期的な講習会が必要である。
4. 山陰労災病院（米子市）人工透析部は透析ベッド30台、維持透析患者数98人（平成26年12月現在）の中規模透析施設である。認知症患者の増加、透析導入のための入院が転機となり、ADL低下や認知症の悪化が生じることが問題である。

あかね会（広島市）は中核病院である土谷総合病院を中心としたグループ全体で、透析ベッド総計457台、透析患者総数1,268人（平成25年12月現在）で、西日本最大の施設である。患者の高齢化に伴って腹膜透析患者が13.0%までに減少している。

在宅血液透析（home hemodialysis；HHD）は13人に実施しており、今後も増加する見込みであ

る。患者会がNPO法人「さくら会」を設立し、患者搬送の業務や食事の手配を実施している。

5. 平成25年末におけるわが国の透析患者数は314,438人、鳥取県では1,462人で、前年度より13人減少していた。人口比から見ると、人口100万人あたり、鳥取県2529.4人、全国平均2470.1人よりやや多い。他方、新規透析導入患者数は人口10万人あたり26.5人であり、全国平均28.8人より少なかった。透析導入の原疾患は糖尿病性腎症41.8%（全国43.8%）、慢性糸球体腎炎22.2%（同18.8%）、腎硬化症13.1%（同13.0%）であり、全国統計と大差はなかった。

【調査・解析事項】

1. 鳥取県における血液透析および腹膜透析血液浄化療法の現状調査を引き続き実施して、本県における末期腎不全医療の現状と課題を探る。

平成26年12月31日現在における鳥取県内の透析患者数は1,491人であり、昨年より6人減少した（図1）。全国的には患者数が増加しているが、鳥取県では2年連続の減少である。その内訳は入院血液透析患者126人（9人減）、外来血液透析患者1,299人（27人増）、腹膜透析患者66人（24人減）であった。

年齢別患者数をみると、60歳代が460人（30.9%）と最も多く、60歳以上が総数1,141人であり、全患者の76.5%を占めていた（図2）。他方、透析装置台数は618台で、昨年より55台、増加した。

以上、透析患者の高齢化は、より顕著となり、腹膜透析患者減少の一因と考えられる。

なお、平成26年度には生体腎移植が米子医療センターにおいて3例、鳥取大学医学部附属病院で1例実施された。平成27年3月4日には県内病院で心臓死下腎・角膜提供があり、一腎は米子医療センターで献腎移植が実施された。

図1 人工透析患者数の推移

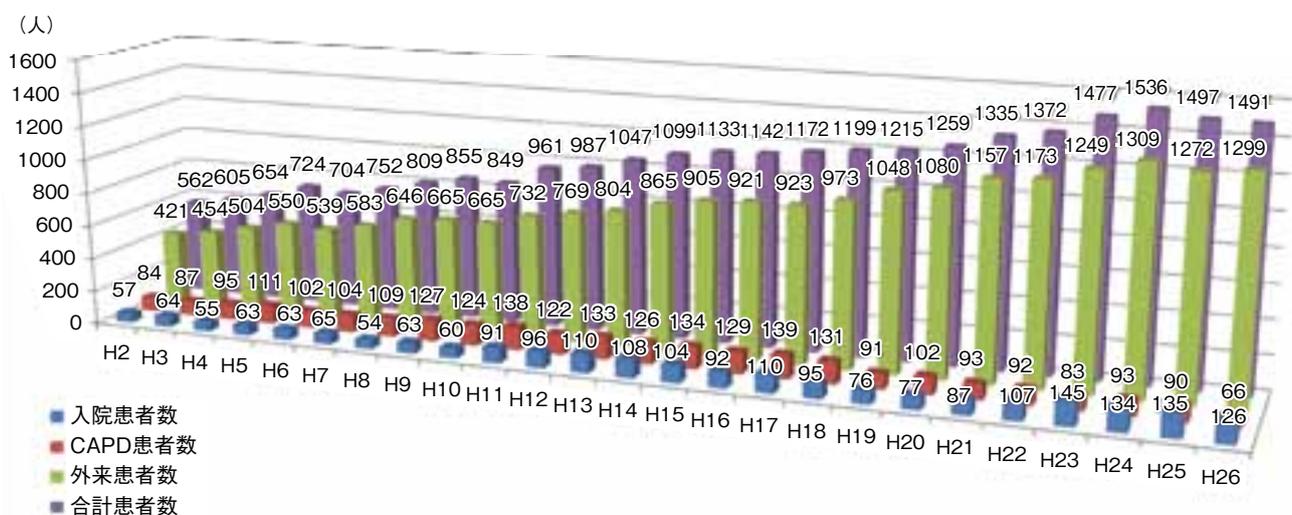
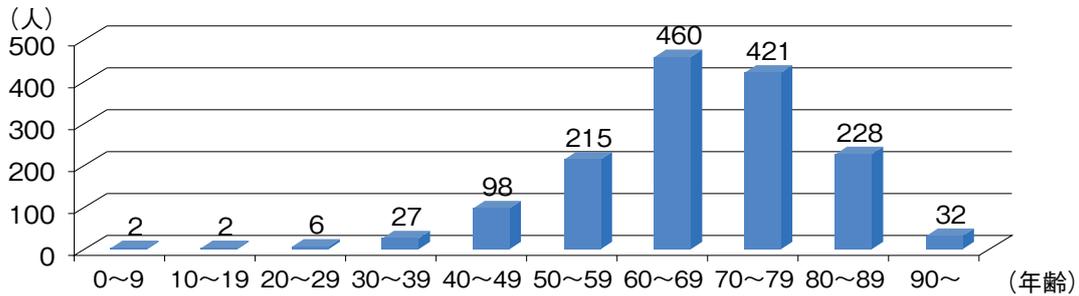


図2 年代別人工透析患者数



2. 腎移植に関する講演会を実施して、移植医療への理解度をアンケート調査する。

本年度は1) 各種行事における移植医療クイズ、2) グリーンリボン公開講座、3) 第2回山陰地区臓器提供セミナーでアンケート調査を実施した。

1) 移植医療クイズでは以下の4項目について質問した。(正解)

- 問題1：グリーンリボンとは、何を象徴するマーク？ (移植医療に対する理解と支援)
 問題2：臓器提供は何歳からできる？ (0歳、正しくは生後12週から)
 問題3：臓器提供の意思表示は何歳までできる？ (原則として年齢の上限はない)
 問題4：書面で「提供します」と意思表示していれば必ず臓器提供できる？ (できない)

【正答率結果】	回答者	問題1	問題2	問題3	問題4
6月8日(日) 航空祭	87	48 (55%)	24 (28%)	43 (49%)	66 (76%)
6月22日(日) 看護協会総会	71	57 (80%)	28 (39%)	41 (58%)	52 (73%)
10月18日(土) 米子市ふれあい健康フェスティバル	44	21 (48%)	13 (30%)	31 (70%)	39 (89%)
11月1日(土) 鳥取大学医学部錦祭	86	53 (62%)	23 (27%)	71 (83%)	67 (78%)

2) 第7回グリーンリボン公開講座：平成26年10月19日、米子コンベンションセンター小ホール
 参加者125人、アンケート回答者74人(男性28人、女性46人)

アンケート調査抜粋(複数回答あり)

- i) 参加理由；講演内容(49人)、移植体験者(44人)、ドナー家族(20人)
 ii) 興味深かった内容；移植医の講演(33人)、腎移植経験者講演(24人)、ドナー家族の講演(18人)
 iii) 希望する講演内容；臓器移植全般(36人)、移植医の話(34人)、ドナー家族の話(34人)、移植を受けた人の話(30人)、移植待機者の話(30人)

3) 第2回山陰地区臓器提供セミナー：平成26年12月6日(土)、鳥取大学記念講堂

○主たるテーマ：小児の臓器提供に関する講演3題

参加者；鳥取県40人、島根県14人、その他7人、合計61人

アンケート回答者；33人 回答率33/52人(63%) (主催者6人、講師3人を除く)

アンケート調査抜粋

(①理解できた ②どちらでもない ③理解できなかった ④無回答)

【正答率結果】	①	②	③	④
小児からの臓器提供	30人 (91%)	3人 (9%)	0人	0人
小児臓器提供と体制整備	29人 (88%)	3人 (9%)	1人 (3%)	0人
終末期の家族ケアについて	21人 (64%)	8人 (24%)	1人 (3%)	3人 (9%)

自由記載から抜粋

- (1) 家族ケアや小児の脳死判定に関してシミュレーションが必要である。
- (2) 院内体制整備が必要である。
- (3) 小児からの臓器提供は虐待の問題もあり、警察や児童相談所との連携が重要視される。

【考察】

鳥取県では臓器提供意思表示カードの所持率、意思表示率は全国平均を凌駕している。意思表示率に関しては鳥取県18.2%（平成26年10月；850人）、全国13.4%（平成26年7月；1,000人）である。平成22年7月に改正臓器移植法が施行されて以来、臓器提供、臓器移植に関する理解は深まっているが、移植法の運用に関して細かな改正点に関しては医療関係者でさえ理解が進んでいない。特に、i) 6歳未満の小児からの臓器提供基準はより厳しく設定されていること、ii) 18歳未満の臓器提供者から被虐待児を除外する必要のあることを医療者に徹底する必要がある。

3. 県内の院内移植コーディネーターと連携し、提供施設における院内体制の整備と臓器提供の推進を図る。

第10回鳥取県院内移植コーディネーター会議を平成27年1月9日に開催し、アンケート調査を実施した。対象は臓器提供病院7施設の院内コーディネーター30人であり、27人から回答を得た（回答率90%）。その内訳は、医師5人、コメディカル16人、事務系職員6人である。

- 1) 18歳未満の児童、青少年からの臓器提供に必要な虐待対応に関する院内体制について質問したところ、理解している8人、少し理解している10人、あまり理解していない5人、理解していない4人であり、後二者で9人（33%）を占めた。
- 2) 6歳未満の小児からの臓器提供の場合の脳死判定基準については、理解している2人、少し理解している12人、あまり理解していない8人、理解していない5人であり、後二者で13人（48%）を占めた。
- 3) 小児からの臓器提供シミュレーション実施施設は鳥取県立中央病院（平成25年11月、27年1月）と鳥取大学医学部附属病院（平成26年9月）の2施設のみであった。4) その他、提示された主たる意見は以下の通りである。
 - i. 院内コーディネーターは異動もあって固定していないので、基礎的知識の勉強会が定期的に

必要である（25人；93%）。

ii. 職種別の分科会ないし情報交換会も有効である。

4. 県内外において先端的腎不全治療（透析医療）もしくは腎移植を実施している施設を訪問して、その実態を調査する。

本年度は①山陰労災病院（県内；11月30日）と②医療法人あかね会（広島市、12月22日）を視察し、懇談した。

1) 山陰労災病院

①病院概要

山陰労災病院（米子市）の人工透析部は透析ベッド30台、維持透析患者数98人（平成26年12月現在）でその内訳は男性64人（平均年齢67.7歳）、女性34人（同67.7歳）の中規模透析施設である。腹膜透析患者数は18人（18.4%）、入院患者11人（11.2%）、老健・特養などの入所者3人（3.1%）である。

②懇談内容

(1) 認知症患者が増加しており、安全な透析実施が困難な症例がある。透析導入のための入院が転機となり、ADL低下や認知症の悪化が生じる症例がある。

(2) 透析導入により元の施設に戻れない症例がある。

(3) 腹膜透析患者の介護施設入所が困難な症例がある。このため、毎年、院内外の参加者を対象とした「腎不全・透析勉強会」を実施している。本年は第10回であり11月30日10：00～12：30に実施した。

③第10回腎不全・透析勉強会の内容

i) 講演4題：腎不全と透析を知ろう、透析患者の1日とケア、食事療法のコツ、大切な足を見よう

ii) ダイアライザー（透析器）の仕組み（デモと実演）、腹膜透析のバックの交換（デモ）

iii) 質疑応答

vi) 参加者：院外32人（医師2人、看護師17人、看護助手1人、薬剤師7人、

ケアマネージャー1人、介護福祉士1人、生活相談員1人、その他2人）

院内25人（医師3人、看護師13人、ME2人、管理栄養士1人、その他6人）

2) 医療法人あかね会

①病院概要

あかね会（広島市）は中核病院である土谷総合病院（一般病床394床、透析ベッド47台）の他、中島土谷クリニック（透析ベッド160台）、阿品土谷クリニック（一般病床219床、透析ベッド80台）、大町土谷クリニック（透析ベッド210台）からなり、透析ベッド総計457台、透析患者総数1,268人（2013年12月現在）で、西日本最大の施設である。加えて、10カ所の訪問看護ステーション、

ディサービスセンター、ヘルパーステーション等を展開している。

②懇談内容

- (1) リスクを抱えた患者や入院の必要な患者は土谷総合病院で対応している。
- (2) 腹膜透析患者数は平成18年1,128人中215人（19.1%）、平成22年207人、平成25年1,268人中165人（13.0%）と減少している。これは高齢化に伴う現象であり、高齢化とともに患者のADLが低下し、自己管理が困難になっている。例えば土谷病院では男性患者の平均年齢は71.7歳、女性は74.4歳である。認知症を発症した患者も少なくない。なお、長期入院は常時、10人程度である。
- (3) 在宅血液透析（home hemodialysis；HHD）は13人に実施している。実施前にはシャント穿刺や透析前についての教育を8週間実施している。患者は週6回、2時間の透析を実施しており、全身状態は良好である。4週間に1回の外来診察と3ヶ月1回の腹膜透析患者と同様な精査を行っている。今後も、HHD患者は増加する見込みである。
- (4) 患者搬送は病院にとって大きな負担であった。そこで、7年前、患者会にNPO法人「さくら会」を設立してもらい、患者搬送の業務を委託している。近年では、透析患者の食事手配も実施している。大規模施設のスケールメリットである。

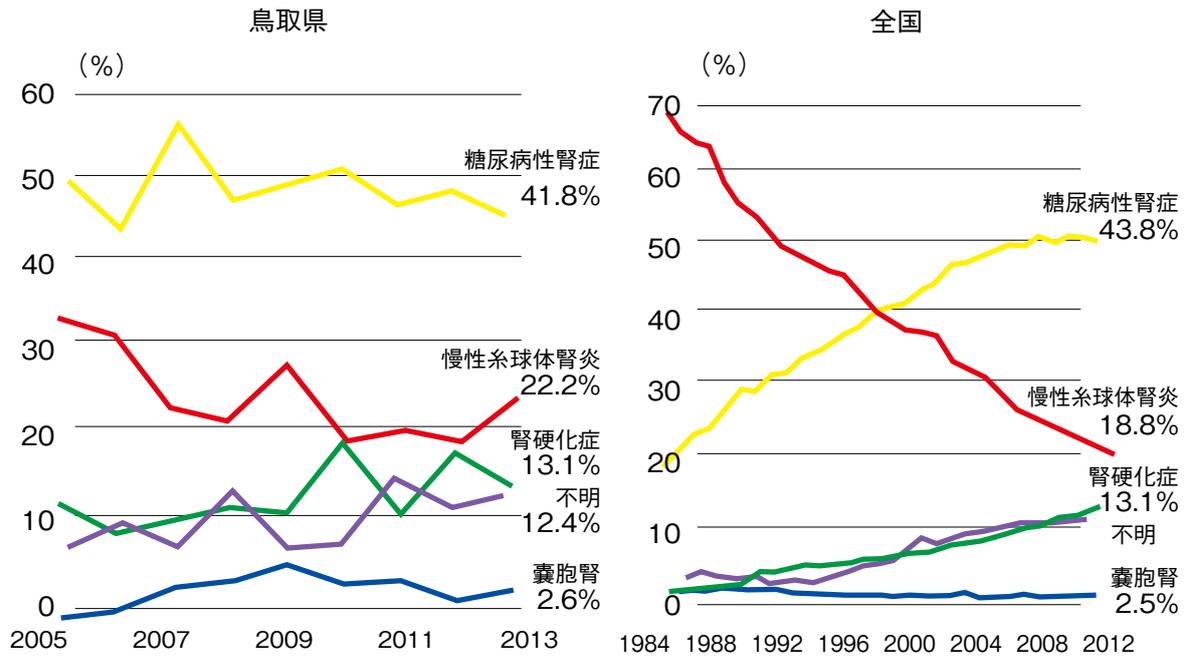
【まとめと考察】

- 1) 透析施設の規模にかかわらず、透析患者の高齢化が進んでおり、このため、透析医療に支障を来す事態が生じている。例えば、腹膜透析患者は自己管理に支障を来す症例が増加傾向にあり、このため、腹膜透析患者の比率が低下している。
 - 2) 今後、介護施設入所者の透析患者が増加するため、透析介助のための基礎的知識と操作に関する研修が必要である。院外関係者を対象とした山陰労災病院の「腎不全・透析勉強会」は評価されるべきである。
 - 3) 鳥取県の透析施設は小規模ないし中規模であり、透析医療の運用や施設の機能分化が難しい。患者のニーズを考慮すれば、在宅血液透析に取り組む施設が県内に数カ所は必要である。
5. 中国腎不全研究会および中国四国臨床臓器移植研究会との共同研究・実態調査を行う。
- 日本透析学会の「わが国慢性透析療法の現況；2013年」から、鳥取県における透析医療の特徴を解析した。
- 1) 2013年末におけるわが国の透析患者数は314,438人、前年比4,431人増であったが、鳥取県では1,462人で、前年度より13人減少していた。透析患者死亡者数が185人、新規導入患者は172人あったためである。透析患者数を人口比から見ると、人口100万人あたり、鳥取県2529.4人、全国平均2470.1人よりやや多い。最多は徳島県3535.1人、最少は秋田県で、1778.1人である。
 - 2) 新規透析導入患者数は人口10万人あたり26.5人であり、全国平均28.8人より少なかった。新規患者数は全国で13番目に少ない県であった。因みに、最多は徳島県48.8人、最少は宮城県の

22.4人である。透析導入の原疾患は糖尿病性腎症41.8%（全国43.8%）、慢性糸球体腎炎22.2%（同18.8%）、腎硬化症13.1%（同13.1%）であり、全国統計と大差はなかった（図3）。

3) 透析療法の内容は血液透析、1,385人（94.5%）、腹膜透析77人（5.3%）である。腹膜透析は減少傾向であるが、全国平均の3.0%より高く、全国4位である。

図3 透析導入患者の原疾患の推移



日本透析医学会；わが国の慢性透析療法の現況

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調査（6年間の研究成果）

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

目 的

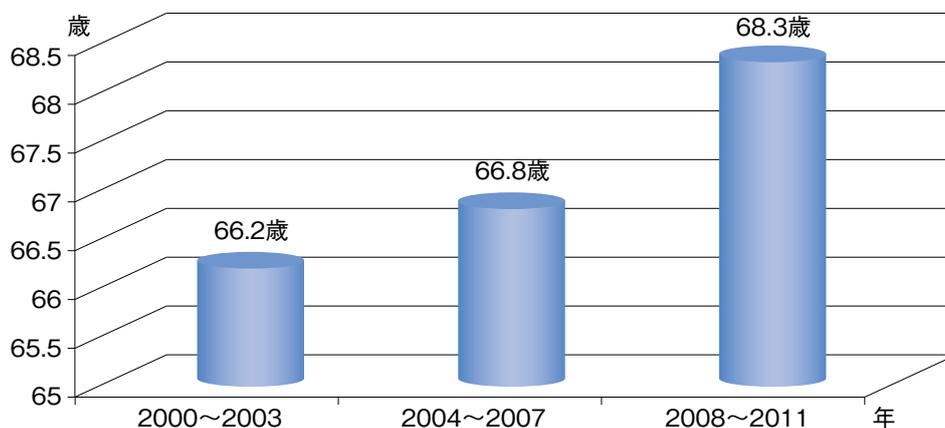
日本は、平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードという三点において、世界一の高齢化社会である。総務省が発表した2010年9月15日現在の推計人口によると、65歳以上の総人口に占める割合は23.1%と過去最高を更新した。特に、鳥取県は日本の高齢化社会の先を行っており、鳥取県が将来の日本のモデルと言っても過言でない。胃癌は減少傾向にあるとはいえ、高齢社会では癌罹患の増加と相まって、進行胃癌の増加も考えられる。75歳以上の超高齢者における胃癌手術がどうあるべきかを鳥取県で考えることは、将来の日本の胃癌治療の方向を決める上でも大切な課題である。

結 果

1) 高齢者胃癌の特徴

教室における胃癌患者（手術例）の平均年齢は年々高齢となっている（図1）。

図1 教室における胃癌手術例の平均年齢の推移
(過去12年間の原発胃癌手術患者の平均年齢の推移)



高齢者手術は危険がいっぱいで、高齢者は心肺機能が低下しており、糖尿病、動脈硬化、隠れ認知症を患っている人も少なくない。また、高齢者は術後に少し寝込んでしまうと、認知症が進んだり、すぐにADLが低下し寝たきりとなったり、褥瘡もできやすくなる。

また、表1に示すように、胃癌患者の全生存を年齢別に見てみると、明らかに80歳以上の超高齢者は、StageⅣ以外で80歳未満のものより予後不良となっている。しかし、疾患特異的な生存率で両群を比較してみると、StageⅠ、Ⅱ、Ⅳで両群に差が無く、唯一StageⅢで80歳以上の超高齢者の予後が

不良となっていた。

以上のことより、以下の点が推察された。

- ①高齢者は他病死が多く、適切な手術、術後管理が必要である。
- ②高齢者には適切な癌治療が施されていない可能性がある。例えば、高齢者の進行胃癌では適切なD2郭清が行われておらず、D0ないしD1で終わっているのではないか。また、高齢者では術後に適切な補助化学療法が行われていない可能性が示唆された。

表1 胃癌患者年齢別全生存率

	80歳未満	80歳以上	P
進行度 I	89.4%	63.7%	<0.001
II	74%	37.5%	<0.001
III	35%	10%	<0.001
IV	4.6%	0	NS

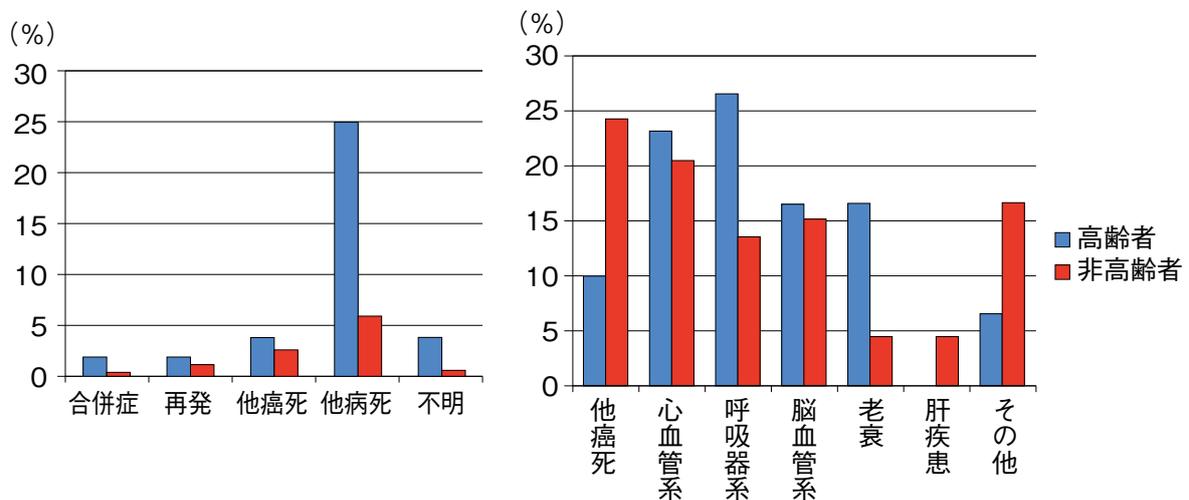
表2 胃癌患者年齢別疾患特生存率

	80歳未満	80歳以上	P
進行度 I	98.7%	96.9%	NS
II	79.9%	79.3%	NS
III	38.3%	24%	0.012
IV	4.7%	0	NS

2) 高齢者胃癌に対する手術治療

(1) 高齢者胃癌術後の死因の解析

図2 高齢者胃癌術後死因解析



以前の教室での手術症例の解析から、①高齢者は他病死が多いこと。②高齢者は術後の呼吸器合併症で死亡する例が多いことが判明した（図2）。

（2）高齢者胃癌に対して腹腔鏡手術が有効であるか否かの検討

上腹部開腹手術は、高齢者に対して呼吸器合併症を高率に誘発することは一般的に知られている。上記の結果を受け、腹腔鏡手術が高齢者に対して呼吸器などの合併症を軽減させているのかを後ろ向きに検討した。

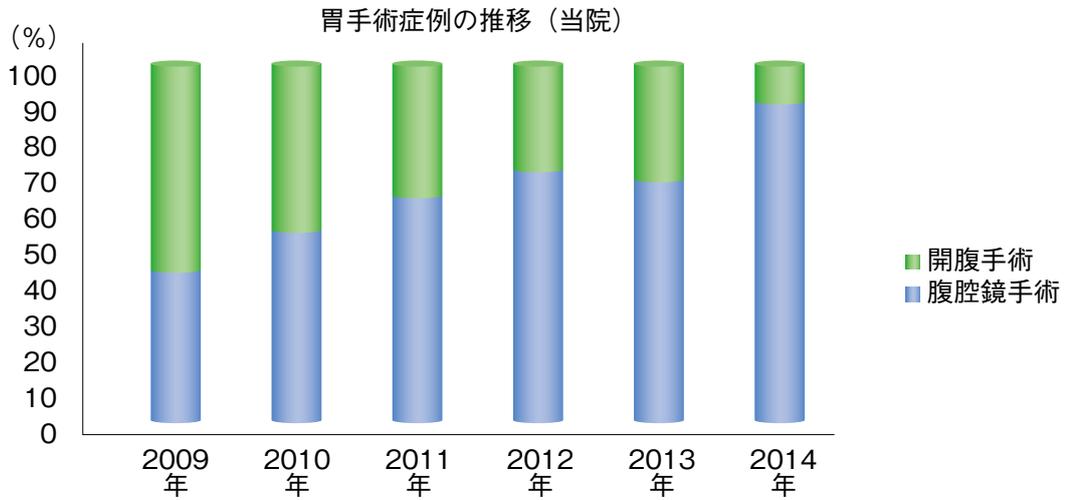
2011年から2013年11月までに鳥取大学医学部附属病院において手術を行った胃癌患者手術総数は205例で、腹腔鏡手術は136例（66%）に行われていた。平均年齢は68.7歳で、75歳以上の高齢者は73例（35.6%）であった。75歳以上の高齢者胃癌手術例73例中、腹腔鏡手術は50例（69%）に行われていた。他臓器癌との重複症例やダ・ビンチ手術が行われた症例を除いた64例（開腹手術：23例、腹腔鏡手術：41例）につき、手術時間、術中出血量、術後在院日数、術後合併症発生頻度を比較した。

表3 75歳以上の高齢者胃癌

	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	357mL	87mL	<0.001
合併症発生	7 (30%)	4 (10%)	0.035
在院日数	19日	16日	0.2

開腹手術に比べて腹腔鏡手術は手術時間が延長するものの、出血量が有意に少なく、術後合併症（呼吸器合併症や腸管癒着障害）が有意に少ないことが判明した。従って教室では、75歳以上の高齢者の進行胃癌手術の第一選択は腹腔鏡手術としている。その結果、当院での腹腔鏡手術の割合は2014年では90%近くに達している（図3）。

図3 当院での腹腔鏡手術の割合



3) 高齢者に対する術後補助化学療法

(1) 山陰胃癌9次研究

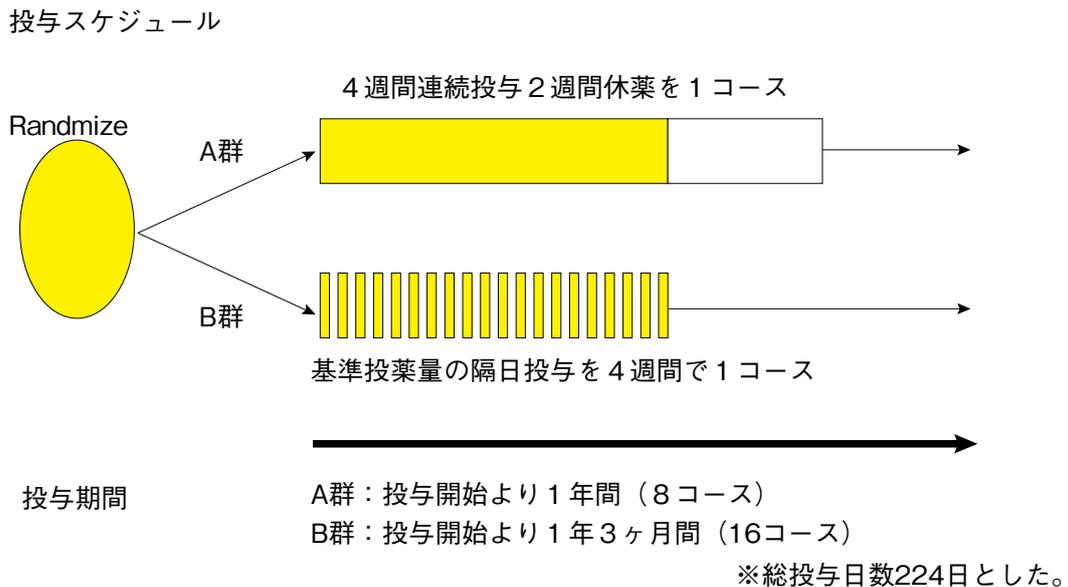
目的：Stage II（T1を除く）、ⅢA、ⅢBの根治度AまたはB手術を施行した症例に対するTS-1を用いた術後補助化学療法の4週投薬2週休薬の標準的投薬法と隔日投与法の投与完遂性、安全性、効果について比較検討する。

主要評価項目①治療完遂率、②相対用量強度

副次評価項目①安全性、②全生存期間、③無増悪生存期間

TS-1投与方法は図4に示したごとくである。

図4 山陰胃癌9次研究におけるTS-1投与方法



登録期間：2005年11月～2008年10月で、登録例数は73例（14施設）、適格例数は70例（通常投与群：35例、隔日投与群：35例）、試験終了は2013年10月であった。

服薬コンプライアンスは、表4に示したごとく、隔日投与群で優れた結果を得た。

表4 服薬コンプライアンス

	治療完遂率	相対投与強度
通常投与	76.9%	70.6%
隔日投与	93.3%	83.8%

これは、隔日投与群で口内炎、食欲不振、下痢などの非血液毒性有害事象発現が有意に少なかったことによると考えられた。一方、全生存期間、無再発生存期間共に通常投与群と隔日投与群に差が無く、TS-1の隔日投与の有効性が示唆された。本結果はTatebeらにより報告されている¹⁾。今後、高齢化が予想される胃癌治療に大きな影響を与えようと考えられる。

(2) SISCO-GC01

関連施設を中心に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臨床試験を実施中である。

SISCO-GC01：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

現在登録進行中であり、現在まで25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

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。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。

また、現在進行中の高齢者に対するTS-1通常投与の臨床試験の結果をふまえて、高齢者に対してTS-1の隔日投与の有効性、安全性を検証する臨床試験を開始する予定である（SISCO-GC02）。75歳

以上の高齢者に対する術後補助化学療法はガイドライン上一般的ではないが、実臨床において、75歳以上の進行胃癌症例はたびたび遭遇する。このような症例の術後補助化学療法がどの様であるべきかを、山陰地方から発信することができるかと期待される。

参 考 文 献

- 1) Tatebe S, Tsujitani S, Nakamura S, et al. Feasibility study of alternate-day S-1 as adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *Gastric Cancer* 2014 ; 17 : 508 – 513. DOI 10.1007/s10120-013-0289-z

鳥取県における肝細胞がんサーベイランスの実態調査

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

本邦の肝細胞癌（HCC）による死亡者数は、臓器別では男性第4位、女性第6位と上位であるが¹⁾、2012年をピークに減少傾向と報告されている²⁾。その理由として、HCCの主因であるC型肝炎ウイルス（HCV）とB型肝炎ウイルス（HBV）への予防策や治療法の進歩等の肝炎ウイルス対策が功を奏していることが考えられる。特にHCV治療に関しては、保険適応に一定の制限があるがセロタイプ1型のHCV患者に対して2014年7月に発売承認された本邦初のインターフェロン（IFN）フリー治療薬であるDaclatasvir（ダクルインザ[®]）+Asunaprevir（スンベプラ[®]）併用療法の高い治癒率と忍容性が報告され³⁾、さらに2015年秋には、HCV薬剤耐性変異の影響を受けにくいNS5A阻害薬とNS5B核酸アナログ型ポリメラーゼ阻害薬Sofosbuvir+Ledipasvirが発売承認見込みであり、治療期間の短縮（24週間から12週間へ）と100%近い治癒率が期待されている。セロタイプ2型のHCV患者に対してもSofosbuvir+Ribavirinによって100%近い治癒率が臨床治験で報告されており⁴⁾、HCVは治癒を目指すことが可能となってきた。しかしながら、肝炎ウイルス感染を知らないまま潜在しているキャリアや受診をしないままにいるキャリアの存在も報告されており²⁾、進歩する肝炎ウイルス治療の恩恵を受けられない患者に対する行政的な対策も急務である。

一方、本邦では最近HCCの成因構造に変化が認められ、従来はHCCの約70%がHCV、約15%がHBVに起因していたのだが⁵⁾、HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性の非B非C型（NBNC）HCCが全国的に増加し^{6, 7)}、われわれも平成25年度本事業において、鳥取県の初発HCCの約45%がNBNCであることを報告し⁸⁾、肝炎ウイルス対策のみではHCCを十分に制圧できない実態も分かってきた。

以上のような肝炎ウイルス治療やHCCの成因構造の変化の中、鳥取県におけるHCCの実態を調査することは、HCC患者の予後改善への方策を立てる上で有用と考え、鳥取県健康対策協議会（健対協）と文部科学省科学研究費（科研費）基盤研究（C）（課題番号26460745）の支援のもとで平成26年度「疾病構造の地域特性対策専門委員会事業」を行った。

研究方法

本研究には鳥取県の基幹8病院である当科（鳥取大学医学部機能病態内科学、以下鳥取大学）、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2013年4月から2014年3月に8施設で診療した合計182例の初発HCC症例の成因、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。サーベイランスとは、「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2013年版」に従い⁹⁾、「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。」と定義した。

結 果

初発HCC 182例の施設毎の内訳を図1に示す。鳥取県東部は鳥取赤十字病院34例、鳥取県立中央病院20例、中部は鳥取県立厚生病院25例、野島病院8例、西部は鳥取大学53例、山陰労災病院27例、米子医療センター8例、博愛病院7例であった。HCCの成因は、HBV 41例（22.5%）、HCV 65例（35.7%）、NBNC 74例（40.7%）、HBV+HCV 2例（1.1%）であり、NBNCの割合が最も高かった（図2）。鳥取県地域別の成因は、NBNCの割合が東部40.7%（22/54例）、中部24.2%（8/33例）、西部46.3%（44/95例）と東部と西部で高かった（図3）。

図1 初発HCC症例数

施 設	症 例 数
鳥取赤十字病院	34例
鳥取県立中央病院	20例
鳥取県立厚生病院	25例
野島病院	8例
鳥取大学医学部機能病態内科学	53例
山陰労災病院	27例
米子医療センター	8例
博愛病院	7例
計	182例

図2 初発HCCの成因

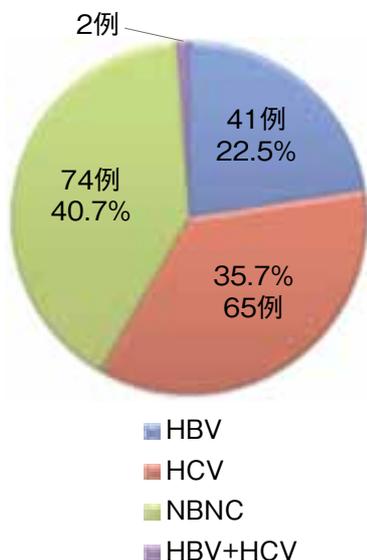
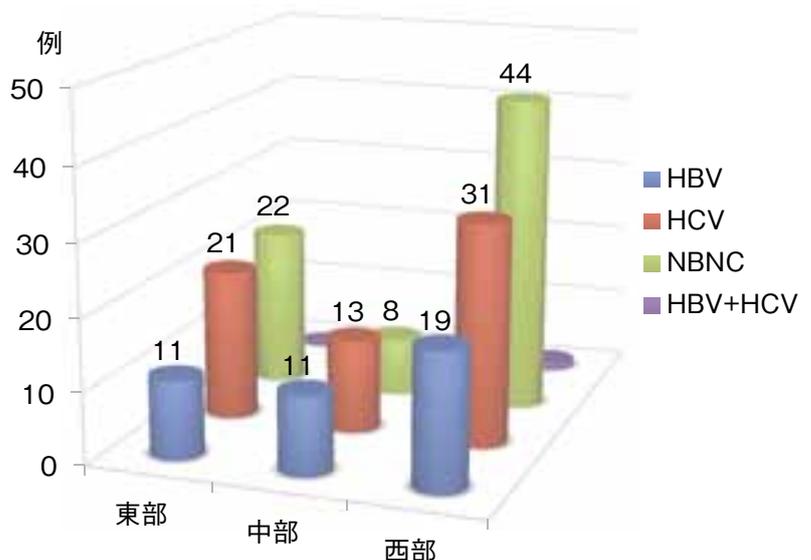


図3 鳥取県地域別の初発HCCの成因



8施設の初発HCC 182例の主な背景因子を示す(図4-1)。平均年齢72.5歳でHBV関連(HBV 65.5歳、HBV+HCV 55.0歳)はHCV(75.6歳)、NBNC(74.3歳)に比べて若年であった。全体で男性が68.7%、肝硬変合併が46.2%、喫煙歴ありが49.1%(詳細不明13例)で、これらの割合は成因によって大きな差を認めなかった。飲酒歴ありを男女ともにアルコール60g/日以上と定義した場合、全体の22.3%に飲酒歴があり(詳細不明7例)、NBNCでは34.3%とHBV、HCVに比べて高かった。HBV陽性者を除いたHBV既往感染率(HBs抗原陰性、HBc抗体またはHBs抗体陽性)は(詳細不明76例)、HCV 77.3%(17/22例)、NBNC 82.9%(34/41例)と既報^{10, 11)}に比べて高かった。次に、主な生活習慣病の合併率を図4-2に示す。全体では高血圧28.0%、糖尿病33.0%、脂肪肝8.3%、肥満30.2%の合併率であり、平均BMI 23.6kg/m²であった。成因別には、NBNCはHBV、HCVに比べてこれらの生活習慣病の合併率が高い傾向を認めた。

図4-1 初発HCCの背景

	平均年齢	男性	肝硬変	飲酒 (不明7例)	喫煙 (不明13例)	HBV既往感染 (不明76例)
全体 182例	72.5歳	125例 68.7%	84例 46.2%	39例 22.3%	83例 49.1%	51/63例 81.0%
HBV 41例	65.5歳	27例 65.9%	17例 41.5%	5例 12.8%	19例 46.3%	
HCV 65例	75.6歳	43例 66.2%	32例 49.2%	8例 12.5%	29例 46.0%	17/22例 77.3%
NBNC 74例	74.3歳	53例 71.6%	33例 45.0%	24例 34.3%	34例 53.1%	34/41例 82.9%
HBV+HCV 2例	55.0歳	2例 100%	2例 100%	2例 100%	1例 100%	

図4-2 初発HCCの背景

	高血圧	糖尿病	脂肪肝 (不明14例)	肥満 (不明3例)	平均BMI (kg/m ²)
全体 182例	51例 28.0%	60例 33.0%	14例 8.3%	54例 30.2%	23.6
HBV 41例	8例 19.5%	9例 22.0%	2例 5.4%	10例 24.4%	23.3
HCV 65例	19例 29.2%	14例 21.5%	3例 5.1%	15例 23.8%	23.0
NBNC 74例	24例 32.4%	36例 66.7%	9例 12.9%	28例 38.4%	24.2
HBV+HCV 2例	0例 0%	1例 50.0%	0例 0%	1例 50.0%	24.6

初発HCC 182例の診断経緯を、① 8施設通院中、② 8施設以外通院中、③ 8施設へ飛び込み、④ 8施設以外へ飛び込みの4つに分類した場合、全体ではそれぞれ①49例 (26.9%)、②37例 (20.3%)、③17例 (9.3%)、④79例 (43.4%) であり、通院中のHCC診断 (①+②) は86例 (47.3%) だった (図5-1)。成因別では、HCVは通院中のHCC診断 (①+②) が47/65例 (72.3%) であったが、HBVとNBNCはそれぞれ13例 (31.7%)、27例 (36.5%) と少なく (図5-2)、HBVとHCV陽性者を合わせた肝炎ウイルス陽性者の通院中のHCC診断は60/108例 (55.6%) に過ぎなかった。

図5-1 初発HCCの診断経緯

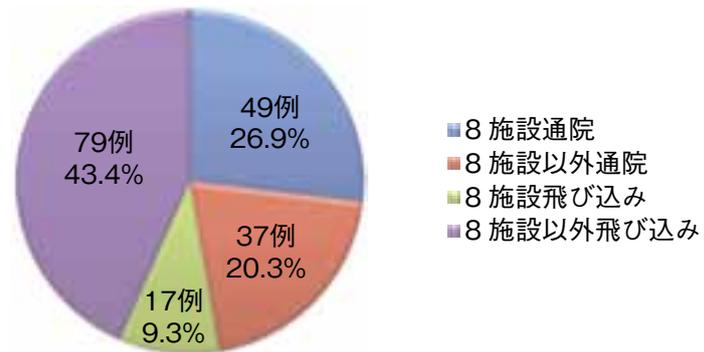
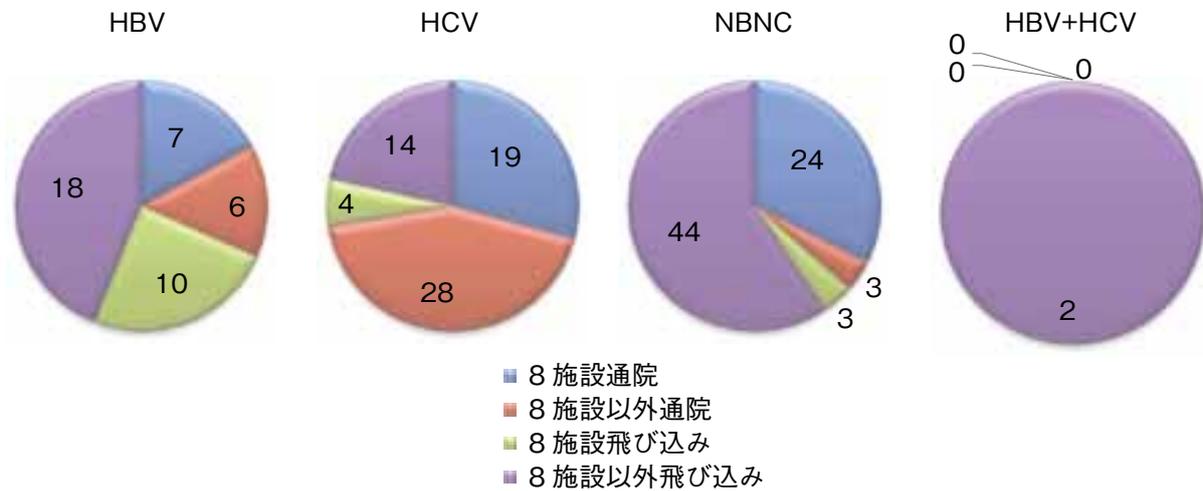


図5-2 初発HCCの診断経緯



次に、肝炎ウイルス陽性の通院患者のサーベイランス遵守率を検討した。HBVでは10/13例 (76.9%) にサーベイランスが行われ、3例の逸脱理由はいずれも不適切な画像検査間隔であった。HCVでは33/47例 (70.2%) にサーベイランスが行われ、14例の逸脱理由は不適切な画像検査間隔や腫瘍マーカーのみの検査であった。HBV+HCVの2例はいずれも通院自己中断のためサーベイランスされていなかった。サーベイランス逸脱例の中には、認知症や寝たきり状態のため主治医の裁量でサーベイランスが行われなかった場合も含まれていた。一方、NBNCだがサーベイランスを受けていた患者の原疾患は、アルコール性肝硬変、原因不明の肝硬変、自己免疫性肝炎だった。

肝炎ウイルス陽性だが通院がなく飛び込みでHCCと診断されたいわゆる“いきなりHCC”の多くは、患者がHBV、HCV陽性を知らない場合であった。HCC診断のきっかけは、HBV陽性を知らなかった28例では、症状出現（腹痛、腹部膨満、腹水、下腿浮腫、全身倦怠感）、検診、他疾患受診（十二指腸潰瘍、肺癌）であり、HCV陽性を知らなかった18例では、症状出現（腹痛、腹部膨満、下腿浮腫、全身倦怠感、体重減少）、検診、他疾患受診（脳梗塞、泌尿器科疾患、胃潰瘍、肺炎、肺腫瘍）であった。NBNCの多くは“いきなりHCC”であったが診断のきっかけは、症状出現（腹痛、腹部膨満、全身倦怠感、体重減少、食欲低下、黄疸）、検診や肝障害、他疾患精査（食道静脈瘤、腎盂腎炎、大腸癌、胆嚢炎、胸腺癌、動脈瘤、転移性骨腫瘍、脳腫瘍、肺炎等）であった。

HCCの性状を図6に示す。全182例の最大腫瘍径の平均3.9cm、平均AFP 9557ng/mL（中央値14ng/mL）、PIVKA-II 12481mAU/mL（中央値107mAU/mL）、単発109例（59.9%）、2個15例（8.2%）、多発・びまん型58例（31.9%）であった。成因別では、HBVとNBNCはHCVに比べて最大腫瘍径、AFPとPIVKA-II値が高い傾向があった。これは、HBVとNBNCでは“いきなりHCC”が多いことが一因と思われた。

HCCの診断契機となった画像検査法を図7に示す。全182例では腹部dynamic CT 78例（42.9%）、腹部エコー（US）62例（34.1%）が多く、EOB-MRIは9例（4.9%）のみであり、単純CT、通常の造影CTによる診断例もあった。成因別の検討でも、腹部dynamic CTと腹部エコーが主な検査法であり、成因による検査法の大きな偏りは認めなかった（not shown）。

HCCの治療法を図8に示す。全182例では肝動脈塞栓術（TACE）や肝動注（TAI）のinterventional radiology（IVR）のみの姑息的治療が54例（30.0%）と最も多く、根治を狙ったと考えられる治療では、手術37例（20.3%）、エタノール注入療法（PEIT）やラジオ波焼灼療法（RFA）の経皮治療26例（14.3%）、IVR+経皮治療28例（15.4%）を合わせて91例（50.0%）に施行されていた。一方、未治療が31例（17.0%）存在し、その他としてS-1や放射線による姑息的治療が6例（3.3%）に施行されていた（図8-1）。成因別では、根治を狙ったと考えられる治療がHBVでは23例（56.1%）、HCVでは37例（56.9%）に施行されていたが、NBNCでは30例（40.5%）と少なく、無治療例がHBV 6例（14.6%）、HCV 6例（9.2%）に比べてNBNCでは18例（24.3%）と多い傾向があった（図8-2）。

図6 初発HCCの性状

	平均最大腫瘍径 (cm)	AFP (ng/mL) 平均/中央値	PIVKA-II (mAU/mL) 平均/中央値	単発/2個/多発・びまん型
全体 182例	3.9	9557/14	12481/107	109例/15例/58例
HBV 41例	4.8	16117/27	11282/74	24例/1例/16例
HCV 65例	3.1	2988/19	2597/70	41例/5例/19例
NBNC 74例	4.5	11868/10	22823/464	43例/9例/22例
HBV+HCV 2例	3.5	2120	117	1例/0例/1例

図7 初発HCCの診断契機の検査法

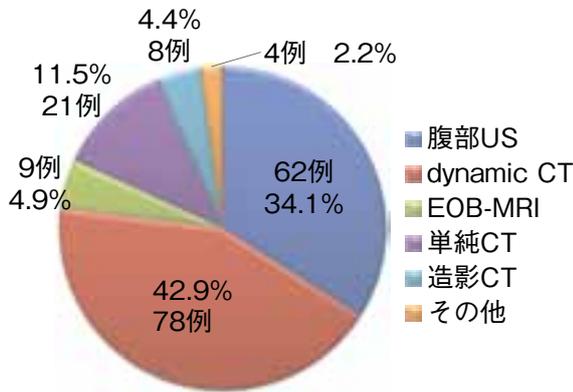


図8-1 初発HCCの治療法

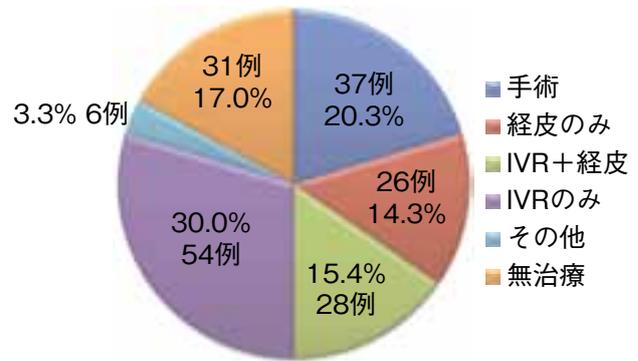
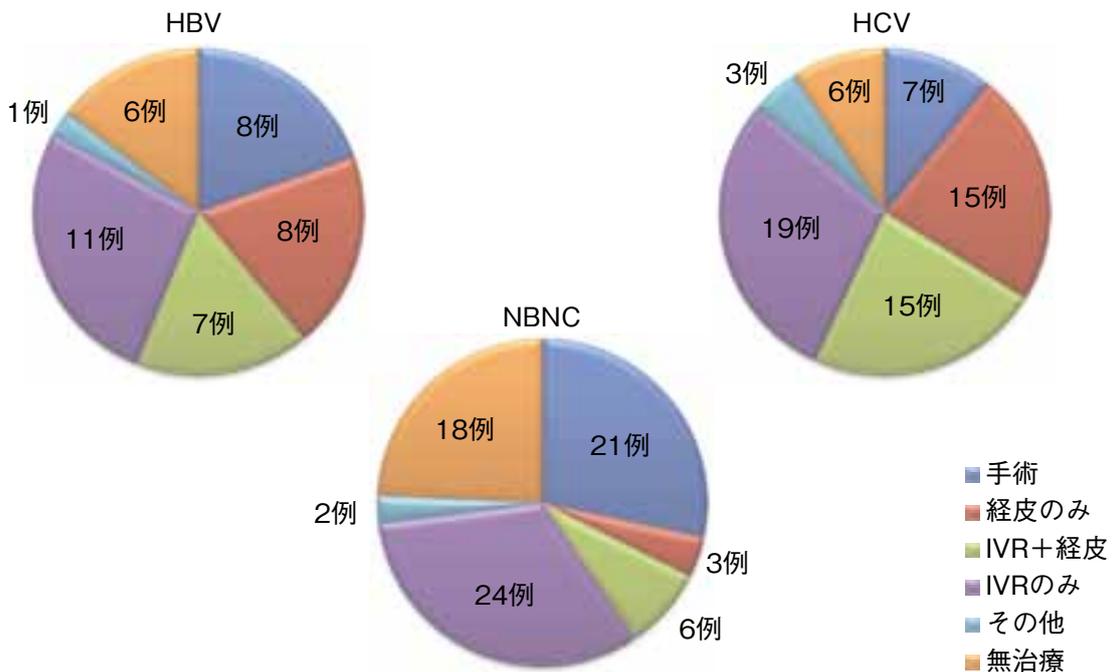


図8-2 初発HCCの治療法



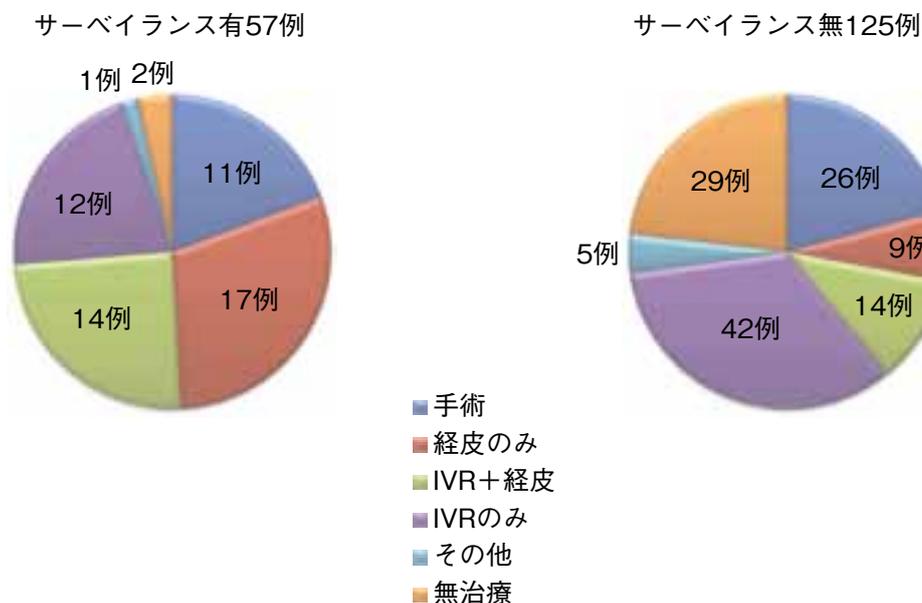
最後に、サーベイランス有57例とサーベイランス無125例との間で、HCCの性状と治療法を比較検討した（図9）。全体あるいは成因別の検討ともに、サーベイランス有ではサーベイランス無の患者群に比べて平均最大腫瘍径が小さく、AFPとPIVKA-II値が低かった。さらに、サーベイランス有57例とサーベイランス無125例との間でHCCに対する治療法を比較検討した結果、根治を狙った治療（手術、経皮治療、IVR+経皮治療）が、サーベイランス有では42/57例（73.7%）に施行されていたが、サーベイランス無では49/125例（39.2%）のみであった（図10）。これらのことから、科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインに従ってサーベイランスを行うことは、HCCの早期診断と治療介入にとって有用であることが示唆された。

図9 サーベイランス有無別のHCC性状

サーベイランス有	平均最大腫瘍径 (cm)	AFP (ng/mL) 平均/中央値	PIVKA-II (mAU/mL) 平均/中央値
全体 57例	2.0	134/12	177/43
HBV 10例	1.8	38/8	204/21
HCV 33例	2.0	151/21	128/38
NBNC 14例	2.2	163/6	301/71

サーベイランス無	平均最大腫瘍径 (cm)	AFP (ng/mL) 平均/中央値	PIVKA-II (mAU/mL) 平均/中央値
全体 125例	4.9	13960/15	18054/295
HBV 31例	5.0	21303/50	14720/351
HCV 32例	4.4	6007/15	5312/107
NBNC 60例	5.1	14693/12	27247/797
HBV+HCV 2例	3.5	2120/	117/

図10 サーベイランス有無別のHCC治療法



今回の検討結果から、大きく2つの課題が浮き彫りとなった。ひとつは、未診断の肝炎ウイルス陽性者、特に未診断のHBV陽性者がサーベイランス対象とされずに“いきなりHCC”の進行した状態で診断されている場合が多いということ、ふたつめは、NBNC HCCが増加しているのだが、現在のガイドラインでは肝硬変以外には明確なサーベイランス対象が設定されていないため、“いきなりHCC”で診断されている場合が多いということである。前者に対する対策としては、肝炎ウイルス陽性者の掘り起こしに力を入れることがまず考えられる。鳥取県では平成20年から肝炎ウイルス医療機関検診事業が行われ、県内の保健所および協力医療機関で肝炎ウイルス無料検査が実施可能であり、平成26年5月からは肝炎ウイルス陽性者に対する精密検査費用の助成制度も設けられた¹²⁾。しかしながら、今回の結果は残念ながらこれらの制度が住民に対して周知徹底されておらず、十分に活用されていないことを示している。肝炎ウイルス医療機関検診事業の対象医療機関が分かりにくいことや精密検査費用助成制度の未周知が主な原因と考えられるため、これらの制度の広報に力を入れることや、従来通りの施設待ち受け型の検診ではなく出張型検診を取り入れることなど、肝炎ウイルス検査をより多くの住民に受けてもらえるための工夫や努力が必要と考えられる。ふたつめの課題であるNBNC HCCのサーベイランスに関しては、今回の結果から高血圧、糖尿病、脂肪肝、肥満等の生活習慣病を有する患者をHCC高危険群としてサーベイランスの対象とするとよいことが示唆されたが、生活習慣病の有病率は肝炎ウイルス陽性者に比べて高いことから¹³⁾、現実的にサーベイランスが可能な対象患者数まで絞り込むことが可能な未知の因子の探索が必要である。

今回の調査結果の概要は、2015年2月23日（月）に米子ワシントンホテルプラザで開催した「平成26年度疾病構造の地域特性対策専門委員会事業；鳥取県における肝細胞癌サーベイランスの実態」研究調査に関する、今年度第3回会合において岡野淳一が発表した。

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) 田中純子. 日本におけるHCV感染の疫学update. 肝胆膵2014; 69: 867-872.
- 3) 坂本直哉. インターフェロンフリーの新展開. 肝胆膵2014; 69: 879-882.
- 4) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. J Viral Hepat. 2014; 21: 762-768.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Osaki Y, Nishikawa H. Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review. Hepatol Res. 2015; 45: 59-74.
- 8) 岡野淳一, 村脇義和. 鳥取県における肝がんサーベイランスの実態. 疾病構造の地域特性対策専門委員会報告(第28集) 2014: 16-23.

- 9) 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2013年版.
- 10) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009 ; 90 : 13–23.
- 11) Ikeda M. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; 43 : 8–16.
- 12) 鳥取県健康政策課ホームページ<http://www.pref.tottori.lg.jp/kanen2/>
- 13) 一般社団法人日本生活習慣病予防協会ホームページ<http://seikatsusyukanbyo.com/>

鳥取県におけるがん罹患、がん死亡および 有病期間に関する要因についての疫学研究

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
金城文

はじめに

鳥取県においては、75歳未満のがん死亡率が高く、健康指標や医療費等の面で、大きな疾病負荷を与えている。近年、様々な部位のがんと生活習慣の関連する病態との関連が明らかになってきた。メタボリック症候群もそのひとつで、がんの危険因子であるのではないかと考えられる。現在すでにメタボリック症候群とがんの関連を調べる研究はいくつかの国で行われており、特定のがんの危険因子である可能性があるという報告もある。しかし、研究の結果には、いまだ一貫性がなく、統一の見解には至っていない。また、アジアにおける有用な研究はほとんど見当たらない。本研究は、日本におけるメタボリック症候群及びメタボリック症候群予備群のがんの罹患、死亡の危険因子であるのか明らかにするために後ろ向きコホート研究のデザインを用いて疫学的検討を行った。また、メタボリック症候群の構成要素とがんとの関連についても解析を行った。

対象と方法

1) 対象と研究デザイン

研究方法は、後ろ向きコホート研究を用いた。研究対象は、鳥取県において、1992年1月1日から2000年3月31日にかけて、基本健康診査を受診した男性13,048人、女性25,784人のうち受診時20歳未満、受診時および追跡2年未満にがん罹患した者、死亡により観察期間が2年未満の者を除き（男性12,528人、女性25,115人、合計37,643人）さらに、メタボリック症候群の判定要素である、肥満の指標（体格指数（BMI）、血圧値、血清脂質値（高比重リポ蛋白コレステロール（HDLコレステロール）、中性脂肪）および空腹時血糖値（FBS）がそろっている受診者、男性8,224人、女性15,359人、合計23,583人とした。対象の検診時の年齢は平均 58.6 ± 11.8 歳であった。

2) メタボリック症候群の診断基準

メタボリック症候群の診断基準として、全米コレステロール教育プログラム・成人治療第三委員会（NCEP-ATPⅢ）によって2001年に提唱された診断基準を用いた。追跡の開始時に測定を行わなかった腹囲の代わりにBody Mass Index（BMI：体重／身長²） $\geq 25.0 \text{ kg m}^{-2}$ を肥満の判定基準として用いた。BMIが25以上の場合は性別にかかわらず肥満であるとみなされる。NCEP-ATPⅢでは、高血糖の判定基準は（空腹時血糖） $\geq 110 \text{ mg/dl}$ 、高血圧の判定基準は（収縮期血圧） $\geq 130 \text{ mmHg}$ かつ／または（拡張期血圧） $\geq 85 \text{ mmHg}$ 、高脂血症の判定基準は（中性脂肪） $\geq 150 \text{ mg/dl}$ 、（HDLコレステロール） $< 40 \text{ mg/dl}$ （男）、 50 mg/dl （女）である。肥満、HDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、血圧の5項目のうち3項目以上を満たすものをメタボリック症候群、2項目を満たすものをメ

タボリック症候群予備群とした。この基準を用いたのは、日本のメタボリック症候群の基準も含め、提唱されているメタボリック症候群の5つの診断基準の中で最もがんの罹患との関連をよく説明できた基準であったからである。

3) その他の検査項目

対象者の喫煙、飲酒習慣についての情報は訓練された保健師によって質問された。喫煙状況は3つのカテゴリー（現在の喫煙者、以前の喫煙者、非喫煙者）に分類された。飲酒状況は、純粋なアルコール量を計算し、一日平均の消費量によって分類された。利用できるデータは2つのカテゴリー（大量飲酒（>60gの純アルコール消費）、非大量飲酒）に分類された。

4) 観察期間

追跡は、鳥取県地域がん登録事業で把握した罹患または死亡情報を用いて行った。追跡のエンドポイントは、がん罹患または死亡であった。追跡期間は健康診断の日から2009年の12月31日までで、平均追跡期間は13.4年だった。研究の承諾は健康状態の情報を保有する市町村の承認を得た。また、がん登録との照合は鳥取県に申請して承認されている。研究計画は鳥取大学医学部の倫理審査を受け承認されている。

5) 統計解析

統計学的解析は、Cox比例ハザード回帰分析を用いた。解析は男女別に行い、状態変数は、全がんの罹患または男女別の罹患数の多い部位別のがんの罹患とした。男女とも多かったのは、胃、大腸、肺、肝臓、直腸であり、男性に多かったのが前立腺、女性に多かったのが乳房、子宮であった。統計モデル1では、共変量に年齢、喫煙状況（現在喫煙、過去喫煙）、飲酒状況（3合以上の飲酒）を投入し、メタボリック症候群、メタボリック症候群の予備群のハザード比を求めた。統計モデル2では、共変量に年齢、喫煙状況（現在喫煙、過去喫煙）、飲酒状況（3合以上の飲酒）を投入し、メタボリック症候群の構成要素である肥満、高血圧、脂質異常症、高血糖を追加の共変量として同時に投入して解析を行った。乳がんと子宮がんに関しては、ほとんどの者が閉経を迎える55歳以上に限定した解析も実施した。統計学解析ソフトはSPSS（バージョン18）を用いた。

結 果

鳥取県地域がん登録の登録精度の指標であるDCN（Death Certificate Notification）は、本研究の追跡期間中では、12.7～36.5%であり、1990年代後半から2000年まではあまりよくなかったが、2000年以降年々改善している。近年では、全国平均よりも良好であるため、がん罹患を把握するためのデータとしては、十分な精度を持っていると判断した。

追跡人年は男性104,438人年、女性212,528人年、合計316,965人年であった。がん罹患は男性1,431、女性1,240、合計2,671例把握された。罹患数の多い部位のがんは、胃（男性346、女性259、合計605）、肺（男性209、女性143、合計352）、結腸（男性124、女性163、合計287）、肝臓（男性128、女性96、合計224）、膵臓（男性53名、女性52名、合計105）、直腸（男性55、女性62、合計117）、前立腺（男性246）、乳房（女性137）、子宮（女性49）であった。

Cox比例ハザード回帰分析の結果を見ると、男性の直腸がんでは、メタボリック症候群の予備群が危険因子となっていた。男性の膵臓がんと前立腺がんでは、メタボリック症候群が危険因子になる傾向が認められたが、統計学的に有意なレベルには到達しなかった。女性では、メタボリック症候群も予備群も子宮がんの危険因子となっており、予備群よりメタボリック症候群でハザード比がさらに高くなるという量反応関係が認められた。乳がんにおいてもメタボリック症候群であることが危険因子であるという結果が認められた。55歳以上に限定した解析では、子宮がん、乳がんともにハザード比が高くなり、乳がんではメタボリック症候群も予備群ともに危険因子となった。また、女性では全がんで、メタボリック症候群が危険因子になるという結果が認められ、予備群も統計的に有意なレベルには到達しなかったが、危険因子になる傾向が認められた。さらに、男女に共通して、メタボリック症候群も予備群も肝臓がんの危険因子であり、予備群よりメタボリック症候群でハザード比がさらに高くなるという量反応関係が認められた。メタボリック症候群、予備群であることは男女ともに総死亡の危険因子であることが認められ、女性におけるがん死亡の危険因子であることも認められた。男性の肺がんでは、メタボリック症候群であることが、リスクをむしろ下げる結果が得られた。(表1)

表1 性別、部位別にみたメタボリック症候群とがん罹患及びがん死亡との関連についてのCox比例ハザード分析の結果

	男性					女性				
	件数	MS		MS予備軍		件数	MS		MS予備軍	
		HR	CI	HR	CI		HR	CI	HR	CI
全部位	1431	0.97	(0.84-1.12)	1.10	(0.97-1.24)	1240	1.25	(1.08-1.45)	1.10	(0.96-1.26)
胃	346	0.84	(0.62-1.14)	1.06	(0.83-1.36)	259	1.04	(0.75-1.45)	1.05	(0.78-1.41)
肺	209	0.58	(0.37-0.90)	1.02	(0.75-1.40)	143	1.36	(0.90-2.06)	0.91	(0.60-1.37)
結腸	124	0.95	(0.59-1.56)	1.06	(0.70-1.60)	163	0.92	(0.74-1.14)	1.66	(0.89-3.10)
肝臓	128	2.09	(1.36-3.21)	1.66	(1.10-2.50)	96	2.32	(1.38-3.89)	2.21	(1.38-3.53)
膵臓	53	1.93	(0.97-3.83)	1.87	(1.00-3.48)	52	0.58	(0.24-1.41)	1.02	(0.55-1.89)
直腸	55	1.01	(0.46-2.26)	2.06	(1.16-3.65)	62	0.65	(0.29-1.48)	1.19	(0.70-2.10)
前立腺	246	1.11	(0.80-1.55)	1.03	(0.76-1.39)					
乳房						137	1.98	(1.30-3.03)	1.22	(0.79-1.89)
乳房(55歳以上)						79	2.75	(1.61-4.70)	1.81	(1.05-3.11)
子宮						49	3.73	(1.87-7.44)	2.22	(1.09-4.51)
子宮(55歳以上)						27	4.43	(1.61-12.21)	3.47	(1.28-9.38)
総死亡	1741	1.19	(1.05-1.35)	1.23	(1.10-1.37)	1368	1.27	(1.07-1.41)	1.22	(1.08-1.38)
がん死亡	595	0.91	(0.73-1.14)	1.10	(0.92-1.33)	460	1.31	(1.03-1.66)	1.26	(1.02-1.57)

年齢、喫煙状況、多量飲酒で、調整

MS；メタボリック症候群、CI=95%信頼区間、HR；ハザード比

メタボリック症候群の構成要素とがんの罹患及び死亡の関連を解析した。構成要素とがん罹患の関連を見ると、男性では、全がんと膵臓がんで高血糖であることが危険因子であるという結果が認められた。女性では、全がん、肝臓がん、乳がん、子宮がんで肥満が危険因子であるという結果が認められた。また、脂質異常症であることが、肝臓がんを有意に減少させるという結果が認められた。55歳以上に限定した解析で、肥満は乳がんの危険因子であるという結果が認められた。男女で共通して、高血糖であることが、肝臓がんの危険因子であることが認められた。また、構成要素と死亡の関連を見ると、男性では、肥満であることは、総死亡もがんによる死亡も有意に減少させるという結果が認められた。また、総死亡においては、男女ともに高血圧と高血糖が危険因子であるということが認められたが、がんによる死亡では高血糖が危険因子であった（表2）。

考 察

近年、メタボリック症候群とがん罹患に関する疫学研究が多く報告されるようになった。現在のところ、そのほとんどは欧米からの報告である。メタボリック症候群やその構成要素が、大腸がん、直腸がん、前立腺がん、膵臓がん、女性がん（乳がんや子宮がん）の発生に関連しているという報告が多いが、死亡との関連についての報告はほとんどみあたらない。本研究では、メタボリック症候群が肝臓がんの危険因子であるという一貫した結果が得られた。これは、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）との関連を示唆しており興味深い結果となっている。構成要素との関連を見ても、高血糖との関連は一貫していた。肝臓がんは、メタボリック症候群との関連が強いのではないかと注目されており、多くの研究がなされている。

また、メタボリック症候群または肥満であることが子宮がんの危険因子であることが明らかになった。子宮がんの中でも、子宮頸がんはヒトパピローマウイルスとの関連が強いというということが分かっている。よって、メタボリック症候群と関連が強いのは子宮体がんなのではないかと考えられる。さらに、乳がんの罹患とメタボリック症候群の関連も明らかになった。肥満と乳がんの関係は以前より報告があった。さらに、最近になってメタボリック症候群の構成要素やメタボリック症候群の本態ともいわれるインスリン抵抗性、あるいは糖尿病と乳がんの関連の報告も見られるようになった。本研究の結果もそれを支持するものであった。

メタボリック症候群と死亡の関連を見ると、男性ではがん死亡の危険因子ではなかったが、女性ではがん死亡の危険因子であるという結果が明らかになった。これは女性特有のがんである子宮がんと乳がんとメタボリック症候群との関連が強いためであると考えられる。構成要素との関連を見ても、高血糖は有意に危険因子であり、肥満と高血圧は有意ではなかったが、危険因子である傾向があった。男性では、高血糖は危険因子であるという結果であったが、肥満は防御因子であるという結果になった。肥満が死亡を減少させるメカニズムについてはよくわかっていない。本研究では、女性の死亡と肥満の関連は見られなかったが、総死亡では減少する傾向にあった。今後、部位別のがん死亡とメタボリック症候群及び構成要素との関連を調べる必要があると思われる。

表2 性別、部位別にみたメタボリック症候群の構成要素とがん罹患及びがん死亡との関連を検討したCox比例ハザード分析結果

		男性			女性		
		HR	CI	P値	HR	CI	P値
全部位	肥満	0.90	(0.78-1.04)	0.167	1.22	(1.07-1.39)	0.004
	高血圧	0.99	(0.88-1.11)	0.845	1.01	(0.90-1.15)	0.814
	脂質異常	0.98	(0.88-1.11)	0.797	1.02	(0.89-1.16)	0.810
	高血糖	1.12	(1.00-1.25)	0.048	1.12	(0.97-1.28)	0.115
胃	肥満	0.77	(0.56-1.04)	0.087	1.17	(0.87-1.59)	0.298
	高血圧	0.81	(0.65-1.01)	0.066	0.89	(0.68-1.16)	0.392
	脂質異常	1.06	(0.84-1.34)	0.638	0.89	(0.65-1.21)	0.446
	高血糖	1.12	(0.89-1.41)	0.336	1.20	(0.89-1.61)	0.234
肺	肥満	0.76	(0.50-1.17)	0.209	0.87	(0.56-1.33)	0.509
	高血圧	0.85	(0.64-1.13)	0.265	1.02	(0.71-1.47)	0.898
	脂質異常	0.72	(0.52-1.00)	0.052	1.38	(0.95-2.00)	0.091
	高血糖	1.15	(0.85-1.54)	0.363	1.08	(0.72-1.62)	0.715
結腸	肥満	1.38	(0.90-2.11)	0.141	0.90	(0.61-1.39)	0.588
	高血圧	1.14	(0.76-1.69)	0.535	1.31	(0.92-1.86)	0.138
	脂質異常	0.92	(0.62-1.38)	0.700	1.17	(0.82-1.67)	0.389
	高血糖	0.85	(0.57-1.26)	0.411	1.36	(0.96-1.95)	0.087
肝臓	肥満	0.99	(0.64-1.55)	0.980	1.82	(1.17-2.82)	0.008
	高血圧	1.43	(0.95-2.16)	0.091	1.78	(1.09-2.91)	0.021
	脂質異常	1.04	(0.71-1.52)	0.846	0.51	(0.29-0.89)	0.017
	高血糖	1.74	(1.22-2.49)	0.002	1.79	(1.16-2.79)	0.009
膵臓	肥満	0.57	(0.26-1.30)	0.182	0.90	(0.43-1.87)	0.772
	高血圧	1.50	(0.79-2.85)	0.214	1.04	(0.57-1.90)	0.896
	脂質異常	1.21	(0.67-2.16)	0.531	0.52	(0.23-1.16)	0.111
	高血糖	1.89	(1.09-3.29)	0.023	1.09	(0.56-2.15)	0.795
直腸	肥満	1.12	(0.58-2.17)	0.733	1.22	(0.66-2.25)	0.529
	高血圧	1.45	(0.77-2.71)	0.248	1.00	(0.58-1.72)	0.987
	脂質異常	0.71	(0.38-1.32)	0.275	0.86	(0.45-1.64)	0.645
	高血糖	1.53	(0.88-2.64)	0.132	0.61	(0.29-1.30)	0.202
前立腺	肥満	1.04	(0.75-1.44)	0.836			
	高血圧	0.93	(0.71-1.22)	0.600			
	脂質異常	1.14	(0.87-1.50)	0.344			
	高血糖	1.04	(0.79-1.37)	0.784			
乳房	肥満				1.98	(1.37-2.87)	0.000
	高血圧				1.04	(0.71-1.51)	0.851
	脂質異常				1.30	(0.88-1.93)	0.190
	高血糖				0.88	(0.56-1.39)	0.580
乳房 55歳以上	肥満				2.80	(1.77-4.42)	0.000
	高血圧				1.66	(0.97-2.85)	0.065
	脂質異常				1.24	(0.76-2.00)	0.388
	高血糖				0.91	(0.53-1.57)	0.729
子宮	肥満				1.86	(1.00-3.45)	0.049
	高血圧				1.03	(0.54-1.94)	0.937
	脂質異常				1.41	(0.75-2.66)	0.287
	高血糖				1.87	(0.99-3.51)	0.052
子宮 55歳以上	肥満				1.98	(0.89-4.45)	0.096
	高血圧				1.11	(0.46-2.69)	0.811
	脂質異常				1.47	(0.66-3.28)	0.348
	高血糖				1.50	(0.66-3.38)	0.332
総死亡	肥満	0.79	(0.69-0.90)	0.000	0.97	(0.84-1.11)	0.612
	高血圧	1.22	(1.09-1.36)	0.000	1.32	(1.17-1.50)	0.000
	脂質異常	1.04	(0.94-1.15)	0.473	0.93	(0.82-1.06)	0.271
	高血糖	1.37	(1.27-1.51)	0.000	1.28	(1.13-1.44)	0
がん死亡	肥満	0.77	(0.60-0.97)	0.028	1.17	(0.93-1.46)	0.175
	高血圧	0.90	(0.76-1.08)	0.250	1.22	(0.99-1.51)	0.065
	脂質異常	0.92	(0.76-1.10)	0.344	0.81	(0.64-1.02)	0.069
	高血糖	1.32	(1.11-1.56)	0.001	1.38	(1.12-1.70)	0.002

年齢、喫煙状況、多量飲酒で、調整

MS；メタボリック症候群、CI=95%信頼区間、HR；ハザード比

局所進行非小細胞肺癌に対する個別化集学的治療

鳥取大学医学部器官制御外科学講座胸部外科学分野

中 村 廣 繁
 春 木 朋 広
 谷 口 雄 司
 荒 木 邦 夫
 三 和 健
 高 木 雄 三
 松 岡 佑 樹
 門 永 太 一
 松 居 真 司

はじめに

肺癌の死亡率は、近年増加の一途を辿っている。その原因の一つに、局所進行肺癌の治療成績が依然として不良であることが挙げられる。現在の肺癌診療ガイドラインにおいて、縦隔リンパ節転移を伴う臨床病期ⅢA期非小細胞肺癌は、『導入療法後に外科切除を行うことを考慮しても良い（グレードC1）』という記載に留まっており、確乎たる治療方法が確立していない状況が続いている。治療方針の確立のためには、良好な効果が期待される治療プロトコルを用いた臨床試験での症例集積と予後解析が必要不可欠である。鳥取県においても、今後、このような局所進行肺癌の治療に対して全国の施設と足並みを揃えた先進的治療を行っていくことが重要である。今回は、鳥取大学医学部附属病院胸部外科で局所進行肺癌に対して術前導入療法後に手術を行った症例の周術期及び中長期的成績を検討した。さらに、先進臨床試験呼吸器外科グループ（全国多施設共同研究）で行われている、縦隔リンパ節転移陽性ⅢA期肺原発扁平上皮癌に対する術前導入療法後手術の第Ⅱ相試験に登録した症例について、その経過を含め検討する。

対象と方法

2000年以降に当科で術前導入療法後に根治的切除を行った局所進行肺癌20症例を対象とし、鳥取大学医学部胸部外科のデータベースを用いて後方視的に解析を行った。また、現在、鳥取大学医学部胸部外科が参加している先進臨床試験呼吸器外科グループで行われている。術前導入療法後手術の多施設共同第Ⅱ相試験の内容を提示する。TNM分類は、すべての症例をUICC分類第7版（UICC-7）に沿って改変し検討した。数値は中央値（範囲）で記載した。

結 果

1) 術前導入療法後に手術を行った症例の臨床背景因子（表1）

当院で術前導入療法後に手術を行った局所進行肺癌は20症例で、男性14例、女性6例、年齢63.5歳（46

表1 術前導入療法後手術を行った症例の臨床背景因子

		N = 20	(Range or %)
年齢 (歳)		63.5	(46 - 74)
性別	男性	14	(70)
	女性	6	(30)
喫煙状況	喫煙	16	(80)
	非喫煙	4	(20)
%肺活量 (%)		104.2	(79.6 - 147.1)
1 秒率 (%)		73.0	(48.7 - 87.3)
組織型	腺癌	7	(35)
	扁平上皮癌	7	(35)
	大細胞癌	1	(5)
	非小細胞肺癌	3	(15)
	その他	2	(10)
術前治療	化学療法	5	(25)
	同時放射線化学療法	15	(75)
化学療法レジメン	シスプラチンベース	15	(75)
	カルボプラチンベース	5	(25)
放射線照射量 (Gy)		40	(30 - 50)
Down stage	有り	8	(40)
術前腫瘍径 (cm)		3.3	(0 - 7.5)
術前T因子	T1a	5	(25)
	T1b	5	(25)
	T2a	2	(10)
	T3	6	(30)
	T4	2	(10)
術前N因子	N0	7	(35)
	N1	5	(25)
	N2	8	(40)
術前M因子	M0	19	(95)
	M1b	1	(5)
術前臨床病期	I A	2	(10)
	II A	3	(15)
	III B	4	(20)
	III A	9	(45)
	III B/IV	2	(10)

～74歳)、喫煙者16例、非喫煙者4例であった。

術前の呼吸機能検査で%肺活量、一秒率は、それぞれ104.2% (79.6～147.1%)、73.0% (48.7～87.3%)であった。術前病理診断は全例で得られており、腺癌7例、扁平上皮癌7例、大細胞癌1例、非小細胞肺癌3例、その他2例であった。術前導入治療の内容は、化学療法のみが5例、同時放射線化学療法15例であった。化学療法のレジメンはすべてプラチナベースの2剤併用療法であり、シスプラチン使用が15例、カルボプラチン使用が5例であった。放射線治療の照射量は40Gy (30～50Gy)であった。リンパ節転移はほとんどの症例がCTやPETなどの胸部画像で診断されており、導入治療前に超音波気管支鏡下針生検 (EBUS-TBNA) などによる組織学的確定診断が得られた症例は3例のみ (15%)であった。術前腫瘍径の中央値は3.3cm (0～7.5cm)、術前治療前のT因子はT1aが5例、T1bが5例、T2aが2例、T3が6例、T4が2例、N因子はN0が7例、N1が5例、N2が8例、M因子はM1bが1例あり、他はすべてM0であった。術前臨床病期 (yc-stage) は、IA期が2例、IIA期3例、IIB期4例、IIIA期9例、IIIB、IV期がそれぞれ1例ずつであった。術前導入療法でダウンステージが得られた症例は8例 (40%)であった。

2) 術前導入療法後手術を行った症例の周術期と術後病理学的因子 (表2)

手術はすべて開胸下に、肺葉切除以上+系統的または選択的縦隔リンパ節郭清が施行され、一肺葉切除が15例、二肺葉切除が5例であった。胸壁合併切除が7例 (35%)に施行された。手術時間と出血量は、それぞれ290分 (203～490分)、250mL (70～1500mL)であった。全術後合併症は7例 (35%)、Clavien-Dindo分類のGrade3以上合併症は2例 (10%)に発症した。

摘出標本による原発腫瘍の最大径は2.2cm (0～8.0cm)であった。術後病理のT因子はT0が2例 (腫瘍完全消失)、T1aが5例、T1bが2例、T2aが6例、T3が4例、T4が1例であった。N因子はN0が15例、N1が1例、N2が4例であった。胸膜浸潤は9例が陽性であった。脈管浸潤は11例が陽性であった。術後病理病期 (p-stage) は0期が2例、IA期5例、IB期3例、IIA期2例、IIB期2例、IIIA期5例、IV期1例であった。病理組織型は、腺癌が11例、扁平上皮癌が5例、大細胞癌、小細胞癌、多形癌、非小細胞肺癌がそれぞれ1例であった。

3) 術前導入療法後手術を行った症例の予後解析

図1、2に術前導入療法後手術を行った全20症例の全生存率 (図1)と無再発生存率 (図2)を示した。観察期間中央値は35.5ヶ月 (1～160ヶ月)であった。5年全生存率は63.9%、10年生存率は53.3%、5年無再発生存率は46.9%、5年無再発生存率は37.5%であった。病理病期0～I期の症例とII期以上であった症例の5年無再発生存率はそれぞれ68.6%と22.5%であり、群間での有意差を認めた ($p = 0.004$) (図3)。

4) 鳥取大学医学部胸部外科が参加する局所進行肺癌集学的治療の臨床試験

現在、鳥取大学医学部胸部外科では、全国約20施設からなる先進臨床試験呼吸器外科グループ

表2 術前導入療法後手術を行った症例の周術期と臨床病理学的因子

		N = 20	(Range or %)
手術	一葉切除	15	(75)
	二葉切除	5	(25)
手術時間 (分)		290	(203 - 490)
出血量 (mL)		250	(70 - 1500)
全術後合併症	有り	7	(35)
G3呼吸器合併症	有り	2	(10)
摘出標本腫瘍径 (cm)		2.2	(0 - 8.0)
術後病理T因子	T0	2	(10)
	T1a	5	(25)
	T1b	2	(10)
	T2a	6	(30)
	T3	4	(20)
	T4	1	(5)
術後病理N因子	N0	15	(75)
	N1	1	(5)
	N2	4	(20)
胸膜浸潤	陽性	9	(45)
脈管浸潤	陽性	11	(55)
術後病理病期	0	2	(10)
	I A	5	(25)
	I B	3	(15)
	II A	2	(10)
	II B	2	(10)
	III A	5	(25)
	IV	1	(5)
病理組織型	腺癌	11	(55)
	扁平上皮癌	5	(25)
	大細胞癌	1	(5)
	小細胞癌	1	(5)
	多形癌	1	(5)
	非小細胞肺癌	1	(5)

図1 術前導入療法後手術を行った症例の全生存率

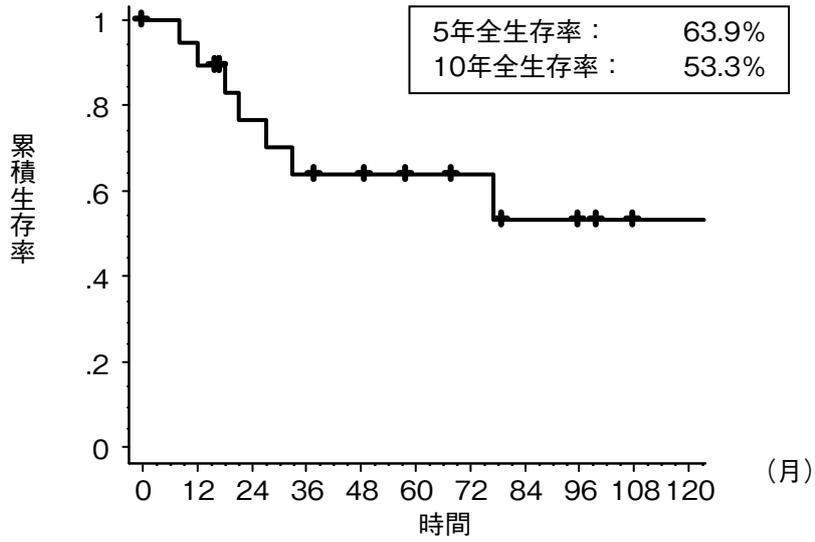


図2 術前導入療法後手術を行った症例の無再発生存率

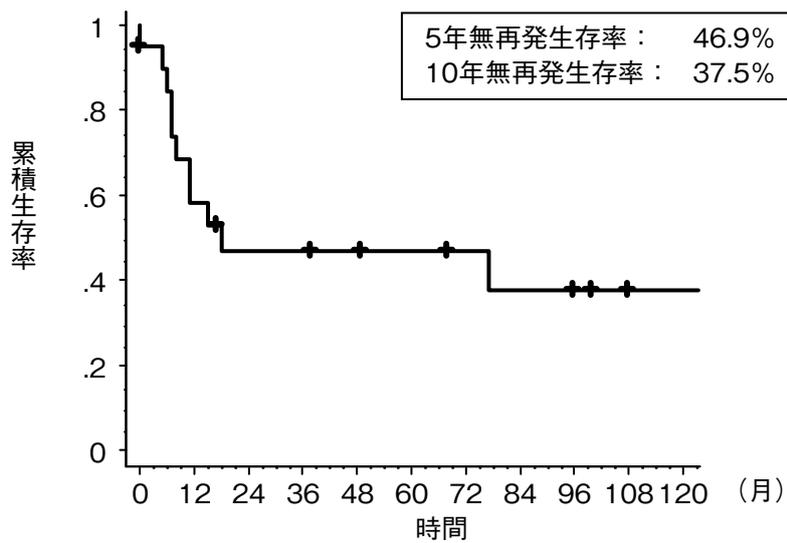
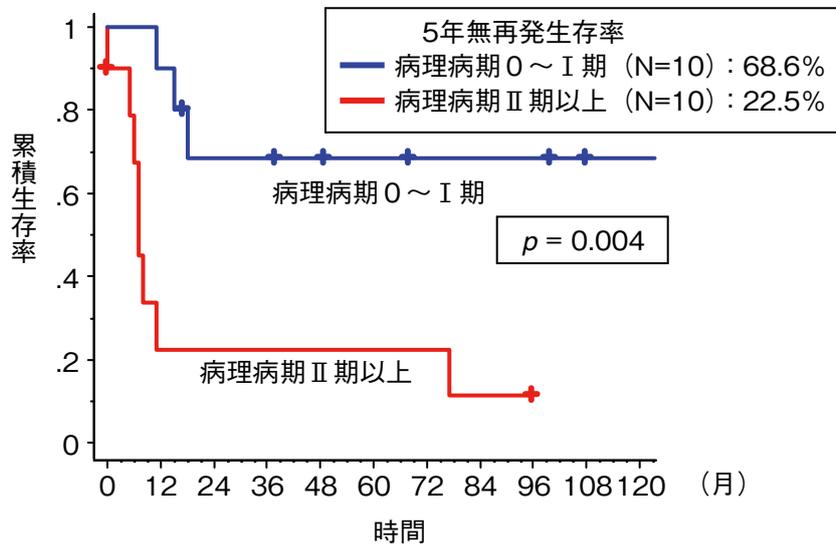


図3 術前導入療法後手術を行った症例の無再発生存率 (病理病期別)



(Advanced Clinical Trial chest surgery Group: ACTG) に参加し、縦隔リンパ節転移陽性ⅢA期非小細胞肺癌および肺尖部胸壁浸潤肺癌 (Superior Sulcus Tumor) に対する術前導入療法後手術の臨床試験への登録を進めている。このグループでは、近年、進行肺癌で定着してきている遺伝子変異型別や組織型別の個別化治療を、局所進行肺癌でも応用した形でプロトコールを設定している (Personalized Induction Therapy: PIT)。臨床試験の詳細は下記の通りである。

- i) 縦隔リンパ節転移を有するⅢA期非扁平上皮非小細胞肺癌に対する術前導入療法としてのシスプラチン (CDDP) + ペメトレキセド (PEM) + ベバシツマブ (BEV) 併用療法もしくは、CDDP + PEM + 同時胸部放射線照射 (45Gy) 後の手術ランダム化比較第Ⅱ相試験 (PIT-1)
- ii) 縦隔リンパ節転移を有するⅢA期肺原発扁平上皮癌に対する術前導入療法としてのCDDP + TS-1 + 同時胸部放射線照射 (45Gy) 後手術の第Ⅱ相試験 (PIT-2)
- iii) 縦隔リンパ節転移を有するⅢA期ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するエルロチニブによる術前導入療法後の手術の第Ⅱ相試験 (現在審査中) (PIT-3)
- iv) Superior sulcus tumorに対する術前導入療法としてのCDDP + TS-1 + 同時胸部放射線照射 (66Gy) 後の手術の有効性検証試験 (SST)

これまでに鳥取大学医学部胸部外科では、この中のPIT-2へ1例登録し、術前導入療法後の手術を終了し、現在外来経過観察中である。

考 察

WHOの試算によると、肺癌による死亡者数は全がん死の17%を占め最も多く、世界中で約130万人がこの疾患で死亡している。我が国での肺癌死亡者数は1950年以降一貫して増加しており、1993年以降、癌死亡原因の中で肺癌は男性では第1位、女性では第2位となっている。最新の癌死亡統計 (2012年) では、男女併せて71,518人 (男性51,372人、女性20,146人) が死亡しており、今後も増加が予想される。

原発性肺癌は、その生物学的特徴や治療に対する反応性から、非小細胞肺癌と小細胞肺癌との2つに大別される。非小細胞肺癌は全原発性肺癌の約80-85%を占めており、さらに腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌などに組織分類される。切除可能なⅢB/Ⅳ期患者を含む12,620例の非小細胞肺癌を対象とした調査では、病期別の5年生存割合は、IA期83.9%、IB期66.3%、ⅡA期61.0%、ⅡB期47.4%、ⅢA期32.8%、ⅢB期29.6%、Ⅳ期23.1%と報告され¹⁾、いずれの病期においても必ずしもその予後は良好であるとは言えない。とりわけⅡ～Ⅲ期のいわゆる局所進行肺癌の予後は極めて不良であり、手術のみではなく非手術療法を組み合わせた集学的治療の確立が望まれている。

術前に縦隔リンパ節転移が証明されたcN2/pN2 Stage ⅢA期の非小細胞肺癌に対する標準治療は未だ決まっていないが、局所療法 (外科的切除術もしくは放射線照射) 単独での治療成績は不良である。日常診療においては、1) 手術+術後補助化学療法、2) 術前導入化学療法+手術、3) 術前同時化学放射線療法+手術、4) 同時化学放射線療法 (手術なし) のいずれかを、施設 (担当医) の判断で症例ごとに選択されているのが現状であるが、この病期における再発のほとんどが遠隔転移 (局

所再発単独は20-25%、局所再発+遠隔転移もしくは遠隔転移のみが75-80%)である^{2~4)}ことを考慮すると、治療成績の向上には、画像検査で指摘できない微小遠隔転移を制御することが可能な強力な全身治療(化学療法)を含んだ治療戦略が必要である。これまで、この縦隔リンパ節転移陽性ⅢA期非小細胞肺癌に対する集学的治療の臨床試験は少ないが、北米からは、このⅢA期に手術を加える意義があるかを問う第Ⅲ相試験(INT0139試験)が報告されている⁵⁾。CDDP+Etoposide 2コースと同時併用放射線療法(45Gy)後に手術を行う群と放射線治療を61Gyまで継続する群を比較し、無再発生存期間では手術群が優れていたが、Primary endpointである全生存期間には差が認められなかった。しかし、この試験では手術群における治療関連死が非手術群に比べ有意に多く(手術群7.9%、非手術群2.1%)、特に肺全摘後の手術関連死亡率が26%であり、これが手術群の予後を下げる主因になったと考えられる。肺葉切除施行群においては有意に予後の改善が認められており、現時点では術前導入治療(同時化学放射線療法)後に肺葉切除を行う治療が、最も長期予後が期待できるものと考えられる。

これらの結果を受け、本邦において特に先進的に呼吸器外科手術を行う全国有数の施設を中心としたグループが形成され、その中で縦隔リンパ節転移陽性ⅢA期非小細胞肺癌に対する術前導入療法後手術の効果と安全性を評価する臨床試験が実施されている。鳥取大学医学部胸部外科も、2014年8月に、その臨床試験に参加する施設として認可された。

本検討では、それらの臨床試験に参加することもあり、これまでに鳥取大学医学部胸部外科で行った術前導入療法後手術の治療成績を後方視的に振り返った。全症例の5年全生存割合が63.9%、5年無再発生存割合が46.9%と、従来の報告より良好な成績であることがわかった。理由として、1)対象症例にcN0やcN1の症例が含まれていたこと、2)観察期間が十分ではないことなどが考えられ、今後さらに症例を集積し、十分な観察期間の中でステージ別の層別化解析などを行い、その結果を考察する必要があると考えられた。また、本検討では、数ある臨床病理学的背景因子の中で、病理病期0-I期の群とII期以上の群において無再発生存割合に有意差を認めた。これは、術前導入治療により臨床的(画像的)にダウンステージが得られ、さらに切除後の病理組織診断においても主腫瘍の腫瘍径縮小や、リンパ節転移巣の消失などの術前治療の効果が認められた症例においては、良好な予後が期待できることを示唆しているものと考えられる。その意味においても、術前導入療法を組織型や遺伝子型によって振り分ける個別化治療で行うことは、理論上は最も効果が期待できるものと考えられ、治療成績をさらに向上させることができると考えられる。今後も臨床試験での症例を積み重ねていくことが重要と考えられる。

これまでcN2症例のリンパ節転移診断は、CTやPETによる画像診断が中心であり、組織学的診断が得られないために手術単独治療となった症例も少なからず存在する。リンパ節転移診断における超音波気管支鏡検査(EBUS)の技術進歩は近年めざましく、診断率の向上も顕著である。また、放射線治療も同様に技術革新が目覚ましく、重要臓器が多い胸部においても、安全かつ効果的な治療を行うことが可能となってきている。その意味でも、今後は呼吸器内科・腫瘍内科や放射線治療科との連携をこれまで以上に深め、局所進行非小細胞肺癌に対する集学的個別化治療を行う体制を強化してい

くことが重要と考えられる。

ま と め

局所進行非小細胞肺癌の治療成績は依然として不良である。これらの症例に対する治療法としては、術前導入治療後の手術が最も効果が期待される。鳥取県でも全国の施設と足並みをそろえた臨床試験へ積極的に参加し、これらの症例の治療成績を高めていく努力が必要と考えられる。

参 考 文 献

- 1) Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2008 ; 3 : 46 – 52.
- 2) Miller DL, McManus KG, Allen MS, et al. Results of surgical resection in patients with N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1994 ; 57 : 1095 – 1100.
- 3) Riquet M, Manac'h D, Saab M, et al. Factors determining survival in resected N2 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995 ; 9 : 300 – 304.
- 4) Kumar P, Herndon J 2nd, Langer M, et al. Patterns of disease failure after trimodality therapy of non-small cell lung carcinoma pathologic stage III A (N2). *Analysis of Cancer and Leukemia Group B Protocol 8935. Cancer.* 1996 ; 77 : 2393 – 2399.
- 5) Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage III A (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC) : outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG9309). *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 7014.

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告（第29集）

平成 27 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）
