

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告

第37集（令和4年度）

令和5年5月

鳥取県健康対策協議会

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告（第37集）

令和5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）

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

令和4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37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、8年間にわたり、鳥取大学医学部地域医療学講座 谷口晋一教授に研究していただいた「疾病構造の地域特性」については、令和4年度で終了することとなりました。

谷口晋一教授をはじめ教職員の先生方に厚くお礼申し上げます。

令和5年5月

目 次

1. 鳥取県における不登校児童・生徒の不登校に関連する要因と
その対応、経過に関する研究…………… 前垣 義弘 (1)
- 2-1. 特定健康診査・後期高齢者健診からの非ウイルス性肝疾患拾い上げ…………… 孝田 雅彦 (7)
- 2-2. 糖尿病からの非ウイルス性肝臓がん高リスク患者拾い上げ…………… 岡野 淳一 (10)
- 2-3. 鳥取大学医学部附属病院消化器内科における
初発HCCの実態とその治療について …………… 永原 天和 (14)
3. 鳥取県の地域がん登録とKDBデータの連結によるがん罹患要因と
がん医療費に関する後ろ向きコホート研究 2019年罹患分…………… 尾崎 米厚 (19)
4. 鳥取県における若年者 (AYA世代) 乳癌の特徴 …………… 中村 廣繁 (25)
5. 鳥取県の生活習慣病の特性分析…………… 谷口 晋一 (30)
6. 根治的内視鏡治療が可能であった
早期食道癌症例の死因に関するコホート研究…………… 磯本 一 (37)

鳥取県における不登校児童・生徒の不登校に関連する要因と その対応、経過に関する研究

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科分野 前 垣 義 弘
中 村 裕 子
鳥取大学医学部附属病院 脳とこころの医療センター 古 瀬 弘 訓

要 旨

不登校児童・生徒は年々増加しており、低年齢化が進んでいる。不登校の要因としていじめなどが注目されているが、個人の要因としての発達障がい特性や過敏性・対人不安などの特性も重要である。令和4年度に当科を初回受診した不登校児6例の発達特性や家庭環境要因、学校環境要因などを後方視的に調査した。全例、自閉スペクトラム症（ASD）であったが今回の受診までに診断されていたのは1例のみであった。不安が高い症例が多かった。家庭環境要因（ひとり親家庭や親の疾患など）を認める例もあった。特性に対する理解と配慮、環境調整などで登校できるようになる例が多かった。不登校の要因は様々であるが、本人の特性の理解と支援を家庭と学校で協力して行うことが大切である。

背 景

神経発達症（以下、発達障がい）は近年増加しており、小中学校の通常学級に在籍する児童の8.8%が発達障がい特性を有していると報告された（文部科学省初等中等教育局特別支援教育課 令和4年12月13日）。鳥取県においても発達障がいと診断される幼児・児童・生徒も年々増加している¹⁾。発達障がい児に生じた二次障がいとその関連因子について、平成30年度より本事業で調査研究を行ってきた^{2)~4)}。その結果、発達障がい児には二次障がいが高率に起こり、家庭環境因子が関連することが多いことが明らかとなった。

不登校児童・生徒（不登校児）は年々増加しており、低年齢化が進んでいる⁵⁾。文部科学省初等中等教育局「児童生徒の問題行動・不登校等生徒指導上の諸問題に関する調査」（平成30年度）では、年30日以上欠席者は、小学校で0.7%、中学校では3.65%であり、急激に増加している。鳥取県においても全国と同様の傾向である（鳥取県教育委員会報告）。不登校の直接的な要因としていじめなどが注目されている。個人の要因としての発達障がい特性や過敏性・対人不安が強いなどの特性も重要であると考えられているが、調査研究は不十分である。令和3年度調査⁶⁾では、子どもの生まれ持った特性・性格特徴や疾患、家庭環境および学校環境が複合的に関連して不登校に繋がることを報告した。診療録の後方視的検討であり、個々の発達特性や不安などについての総合的な評価が不十分であった。

研究目的

不登校児の背景疾患や素因・発達特性、家庭環境要因、学校環境要因などの因子の詳細を明らかにする。

方法

鳥取大学医学部附属病院を2022年4月1日～から2023年2月28日までに不登校を主訴に初回受診（初診）した小学校1年生から中学校3年生までの外来患者を対象に、診療録を調査した。

【調査項目】

- 1) 不登校児の要因：年齢、発達障がい・知的障がいや身体疾患などの有無、不安や過敏性などの心理特性
 - ・知能評価：Wechsler Intelligence Scale for Children -Fourth Edition (WISC-IV)
 - ・自閉スペクトラム症 (ASD) の特性評価：半構造化観察・面接、High-Functioning Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ-R) (保護者あるいは担任の記入)、親面接式自閉スペクトラム症評定尺度 (PARS-TR) (保護者面接)
 - ・不安評価：スペンス児童用不安尺度 (SCAS) (自己記入式)
 - ・注意欠如多動症の評価：ADHD-rating Scale (ADHD-RS) (保護者あるいは担任の記入)
 - ・学習の評価：文部科学省が作成した学習面の調査票 (保護者あるいは担任の記入)
- 2) 家庭環境要因：ひとり親、親の疾病 (身体疾患、精神疾患、発達障がいなど)、虐待を含む要保護児童・マルトリートメント・配偶者暴力 (DV) など
- 3) 学校環境要因：担任との関係性、いじめなどの友達関係など

結果

対象者は中学生が1名と小学生が5名の計6名 (男児2名、女児4名) であった (表1)。不登校のきっかけは友人関係、本人の失敗体験がそれぞれ1名ずつだった。4名はきっかけが不明であった。いずれの児も学校内で攻撃性の高まりや対人トラブルを起こしたことはかった。1名は就学の際に前医にて自閉スペクトラム症 (ASD) の診断を受け、自閉症・情緒特別支援学級に小学校1年生の時から在籍していたが医療機関受診は途絶えていた。1名は近医にて起立性調節性障害、不安障害と診断されていた。1名は就学前より、保育園への登園渋りがみられ、スクールカウンセラー等に相談していたが医療受診はなかった。家族の状況ではひとり親2名、多児きょうだい (5名) が1名だった。両親に精神疾患がある児が1名、きょうだいに選択性緘黙と不登校のある児が1名、きょうだいに発達障がいのある児が1名であった。学校での支援は、スクールカウンセリングを受けている児は2名で、自閉症・情緒特別支援学級に在籍している児が1名、通級指導教室を利用している児はいなかった。受診時に福祉施設を利用している児童はいなかった。当科の診断名は、全例ASDで、併存疾患として社交不安障がい1名、不安障がい1名であった。

表1 不登校児の背景と状況

背景と状況	症例数 (n = 6名)
性	男2名、女4名
不登校開始年齢	7～12歳 (中央値9歳)
初診時年齢	7～12歳 (中央値9歳)
不登校のきっかけ	友達関係1名、失敗体験1名、不明4名
不登校発症前の医療機関受診(診断名)	1名 (自閉スペクトラム症)
家族状況	ひとり親家庭2名 養育者の精神疾患1名 同胞の不登校1名、同胞の発達障がい1名
学校での支援	特別支援学級1名 スクールカウンセリング2名 通級指導教室利用0名
福祉施設利用	放課後等デイサービス利用0名
当科の診断名と併存疾患	自閉スペクトラム症6名 併存疾患2名 (社交不安障がい1名、不安障がい1名)

家族や担任が記入する簡便な評価票 (ADHD-RS、ASSQ-R、学習評価 (文部科学省作成)) ならびに家族にインタビューする評価尺度 (PARS-TR) を表2に示す。注意欠如多動症 (ADHD) の尺度であるADHD-RSは5名に実施 (保護者5名、担任2名) し、2名で不注意項目がカットオフを超えていた (いずれも保護者の評価)。担任の評価は全てカットオフ未満であった。自閉スペクトラム症の評価尺度であるASSQ-Rは5名に実施 (保護者5名、担任2名) した。カットオフを超えていたのは1名 (保護者記入) のみであった。担任の評価は全てカットオフ未満であった。同じくASD評価尺度であるPAR-TRは3名に実施され、2名でカットオフを超えていた。学習評価は5名 (保護者4名、担任2名) 実施した。カットオフを超えたのは1名のみ (保護者記入) で、聞くと話す、読む、の3項目でカットオフを超えていた。

子ども自身に直接実施した検査・観察所見を表3に示す。WISC-IVを5名に行い全検査IQ (FSIQ) は全例で70以上だった。言語理解指標 (VCI)、知覚推理指標 (PRI)、ワーキングメモリ指標 (WMI)、処理速度指標 (PSI) については一定の傾向はなかった。自閉スペクトラム症の特性評価をトレーニングした公認心理士による半構造化観察・面接を6名に行った。半構造化観察・面接の結果では、全例でコミュニケーション障がいが高く、限定的・反復的行動様式は1名のみで高かった。子ども自身による自己記入式の不安評定尺度SCASは6名に行った。6名中4名が、不安が高い状態にあり、複数の項目で高値であった。分離不安障害は5例で高い状態であった。症例6は、言語化が不良であり正しく実施できていない可能性がある。

表2 記入式・問診式心理検査

検査	ADHD-RS (陽性項目数* (総得点))		ASSQ-R (総得点**)	PARS-TR		学習評価 (文部科学省作成)****					
	不注意	多動・ 衝動性		幼児期 ピーク ***	児童期 ピーク ***	聞く	話す	読む	書く	計算する	推論する
記入者	保護者/担任	保護者/担任	保護者/担任			保護者/担任	保護者/担任	保護者/担任	保護者/担任	保護者/担任	保護者/担任
症例 1	8(19)/1(5)	0(4)/0(0)	7/12	12	20	-/0	-/1	-/2	-/2	-/0	-/0
症例 2	2(9)/-	0(3)/-	23/-	-	-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
症例 3	-/-	-/-	-/-	-	-	13/-	13/-	15/-	9/-	0/-	10/-
症例 4	1(2)/0(3)	0(0)/3(1)	4/10	18	34	10/7	10/1	5/3	0/0	-/0	-/0
症例 5	6(15)/-	0(0)/-	8/-	1	4	-/-	6/-	0/-	2/-	2/-	1/-
症例 6	5(12)/-	0(1)/-	14/-	-	-	0/-	3/-	3/-	3/-	4/-	3/-

*ADHD-RSでは陽性項目数が9項目中6項目以上をカットオフとする。**ASSQ-Rは保護者は19点以上、担任は22点以上をカットオフとする。***PARSは、幼児期ピークは5点以上、児童期ピークは7点以上をカットオフとする。****学習評価のカットオフは、それぞれ12点以上をカットオフとする。-は検査未実施および未記入。

表3 子ども本人への心理検査・観察所見

検査	WISC-IV					半構造化観察・面接		SCAS						
	FSIQ	VCI	PRI	WMI	PSI	コミュニケーション障がい	限定的・反復的行動様式	合計得点	分離不安障害	社交不安障害	強迫性障害	パニック発作	外傷性恐怖	全般的不安
症例 1	109	111	115	103	94	高い	低い	極端	極端	非常に	極端	極端	極端	-
症例 2	83	64	93	97	96	高い	高い	高い	高い	-	高い-非常に	非常に-極端	-	高い
症例 3	118	119	115	106	107	高い	低い	-	非常に	非常に	-	-	-	-
症例 4	70	76	76	76	73	高い	低い	極端	極端	極端	極端	極端	非常に	非常に
症例 5	ND	ND	ND	ND	ND	高い	低い	非常に	極端	非常に	非常に	非常に-極端	高い	高い
症例 6	92	91	104	91	86	高い	低い	-	-	-	-	-	-	-

FSIQ：全検査IQ、VCI：言語理解指標、PRI：知覚推理指標、WMI：ワーキングメモリ指標、PSI：処理速度指標、ND：未実施、-：不安は高

6名中1名はうつ状態と診断し、精神科に紹介し向精神薬の投薬が開始された。2名は当院にて心理カウンセリングを行った。1名は不安と脅迫症状に対する認知行動療法を行い、1名は不安に対しての芸術療法と認知行動療法を行った。学校との連携は学校からの情報提供があった5名に対しては当科からの報告書の送付を行い、そのうち1名は学校と医療機関で支援者会議を開催した。1名は受診後に放課後等デイサービス等の福祉的支援の介入を行った。

6名中4名が登校できるようになった（定期受診が途絶えた1例と転科した1例の経過は把握できていない）。1例は家族・本人と担任が話し合いの場を持ち登校できるようになった。1例は転校して登校できるようになり、1例は特別支援学級（自閉・情緒）への入級で登校できるようになった。1例は、放課後登校できるようになった。

考 察

今年度、不登校を主訴に当科を初回受診した児童は全例ASDであった。昨年度の診療録の後方視的調査では、不登校100名中71名が発達障がいであり、その中でもASDが多かった（48名）。ASDの中核的な特性であるコミュニケーション障がい学校生活において対人関係に不安や支障を来しやすいものと思われる。

ASD診断において普及している評価尺度は、ASSQ-RやPARS-TR、AQ日本語版自閉症スペクトラム指数などの保護者や担任による評価票である。子ども本人ではなく第三者による評価であるため、トラブルなどの目立った行動がない場合には評定が低くなることがあり、評価者の判断基準に依存するため、検査感度には限界がある。今回の検討においてASSQ-Rでカットオフを超えたのは5例中1例のみであり、感度の点で課題があることが分かった。一方、家族へのインタビューであるPARS-TRは、今回の検討で3例中2例がカットオフを超えていた。ASSQ-Rに比べ感度が高いため実用的であると言える。最終的なASDの診断根拠は医師による診察と心理士が実施した半構造化観察・面接であった。

ASD児は不安を持つことが多い。前回の調査においても診療録の記述より不安を24%に認めていたが、不安の評価尺度での評価を実施していないので一部しかとらえられていない可能性が高かった。本調査において不安評価尺度SCASにおいて6名中4名で総合得点が高く、不安が高い状態が示された。SCASの複数の項目で高値を呈するケースが多く、その対応には個別性が高いと思われる。

小児の不安症状は不登校を含む回避行動、反復行動の増加、攻撃性、睡眠障害の悪化、自傷行為などの行動に現れやすいと言われている。半構造化観察・面接での評価では、コミュニケーション障がいは全例で高く、限定的・反復的行動様式は低い症例が多かった。不登校を主訴に受診した今回の症例は、ASD特性が対人トラブルやパニックなどの行動障がいとして表れていないため、ASD特性が見えづらく支援につながっていなかったと考えられる。今回の受診までにASDの診断がなされていたのは1例のみであった。小児の場合、平均以上の知能があると、ASD特性に伴う不適応感をより感じやすくなると言われている。ASD児の不安症状などの評価やうつ病の有病率には、対象の保育者の評価と自己報告では差があることが報告されており、これはASDに伴うコミュニケーションの質の問題や言語能力の低さから自身の状態を伝達することが困難だったり、感情への気づきが乏しいために症状を訴えられないなどが挙げられる。今回実施したSCASでは6名中4名で不安が高い状態が示されたが、保護者や学校からの情報では不安についての訴えは少なかった。よって、症状の評価をするには保護者や教員からの情報や評価尺度のみではなく、本人の訴えや行動をしっかりと評価した上で総合的に判断する必要がある。不登校という回避行動となる前に、不安にいかにか早く気づき、スクールカウンセリング等で支援を行うかが重要である。今回の調査では、子どもの発達特性を理解し、家庭や学校での配慮、本人へのカウンセリング、環境調整で登校できるようになる児が多かった。より早期の対応が重要である。

家族の関連要因には、ひとり親2名と養育者の疾患1名、同胞の不登校1名があった。不登校への影響の可能性があり、医療のみでなく福祉や行政の支援が必要と思われる。

文 献

- 1) 発達障害と診断された幼児・児童・生徒の在籍者数調査の結果について：鳥取県教育委員会特別支援教育課、令和2年。
- 2) 前垣義弘，西村洋子．鳥取県における発達障がい児童の実態と関連要因に関する研究．疾病構造の地域特性対策専門委員会報告 第33集（平成30年度）．P1 - 4，2019.
- 3) 前垣義弘，板倉文子．鳥取県における発達障がい児童の二次障がいと関連要因に関する研究．疾病構造の地域特性対策専門委員会報告 第34集（令和元年度）．P1 - 5，2020.
- 4) 前垣義弘，大羽沢子，阪本清美．鳥取県における発達障がい児童の二次障がいと関連要因に関する研究．疾病構造の地域特性対策専門委員会報告 第35集（令和2年度）．P1 - 6，2021.
- 5) X 子どもの行動問題 7. 登校拒否・不登校. 恩賜財団母子愛育会 愛育研究所（編）日本子ども年鑑2022, P358 - 362, KTC中央出版, 東京, 2022.
- 6) 前垣義弘，中村裕子，大羽沢子，他．鳥取県における不登校児童・生徒の背景疾患・発達特性・家庭及び学校環境要因に関する基礎研究．疾病構造の地域特性対策専門委員会報告 第36集（令和3年度）．P1 - 7，2022.

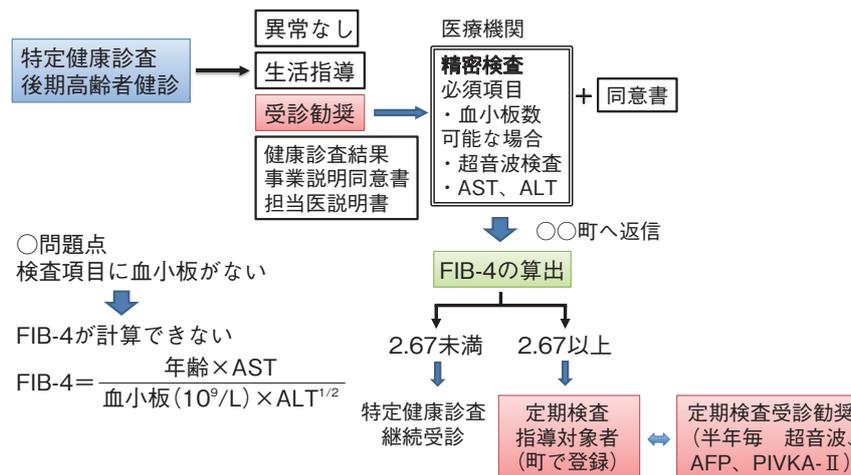
特定健康診査・後期高齢者健診からの非ウイルス性肝疾患拾い上げ

日野病院組合日野病院 病院長 孝田 雅彦

はじめに

非ウイルス性肝疾患である脂肪性肝疾患やアルコール性肝臓病による肝硬変、肝臓がんは増加している^{1), 2)}。しかも、これらの非ウイルス性肝疾患は通常肝臓がんに対するサーベランスを受けていないことが多いため、肝臓癌が発見された時点では高度に進行した状態で見つかることが多い。昨年度よりわれわれは特定健康審査や後期高齢者検診から肝臓がんのハイリスク患者を拾い上げるための方法を考案し、日野郡、西伯郡で試験的検討を行ってきた。本年も引き続き拾い上げを行うとともに拾い上げられた高リスク群に対して定期検査の受診勧奨を行っている。

図1 特定健康診査・後期高齢者健診からの非ウイルス性肝疾患拾い上げ



方 法

この事業の概要を図1に示す。対象は日野町、江府町、日南町、伯耆町、南部町において特定健康診査、後期高齢者健診の受診者において生活習慣病の受診勧奨となった住民に対して医療機関受診時に測定された血小板数を町に返信してもらい、線維化予測式であるFIB-4インデックスを測定する。FIB-4インデックスによって低リスク（65歳未満：1.3以下、65歳以上：2.0以下）、中リスク（65歳未満：1.3～2.67、65歳以上：2.0～2.67）、高リスク（2.67以上）の3群に分け、高リスク群に対して、肝臓がん検査の受診勧奨を行う。さらに、拾い上げられた高リスク群に対して定期検査の受診勧奨および結果報告書を送付して肝臓がんの発症を調査する。今回は2023年3月までに行われた拾い上げの現状を報告する。

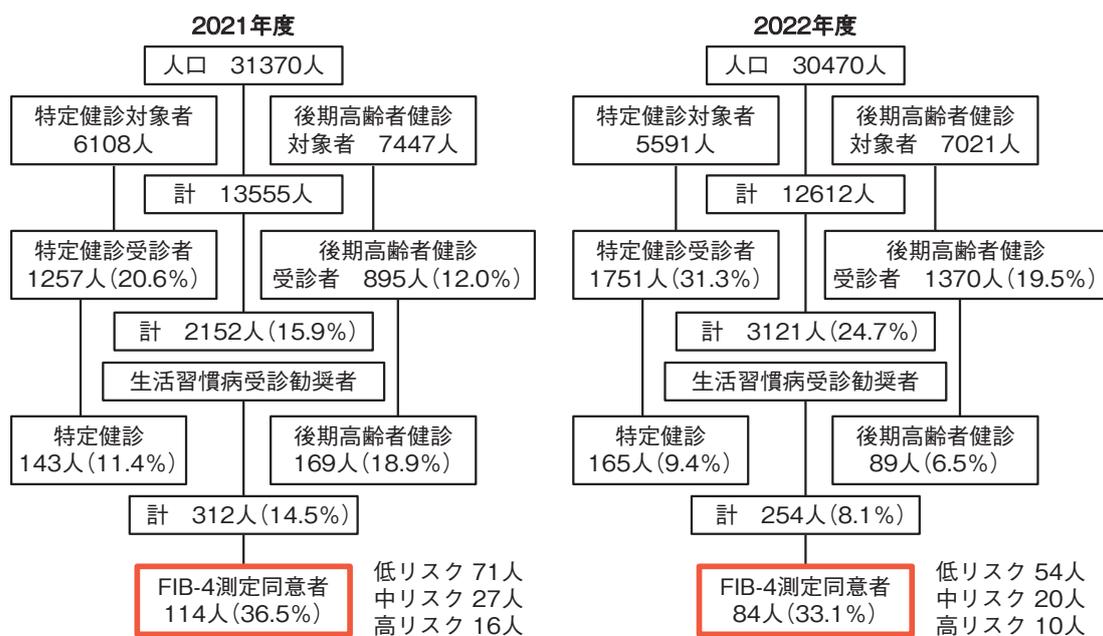
結 果

2021年度の5町からの最終報告では健診対象者は13,555人（特定健康診査6,108人、後期高齢者健診7,447人）、受診者は2,152人（15.9%）（特定健康診査1,257人（20.6%）、後期高齢者健診895人（12.0%））、生活習慣病受診勧奨者312人（14.5%）（特定健康診査143人（11.4%）、後期高齢者健診169人（18.9%））であった。同意者は114人（36.5%）であり、高リスク16人（14%）、中リスク27人（23.7%）、低リスク71人（62.3%）であった（図2）。

2021年度は同意者が少なかったことから、2022年度に5町の町報にこの事業の説明と参加のお願いのための記事を掲載した。

2022年度の同意者の状況は2023年3月までに84人であり、高リスク10人（12%）、中リスク20人（24%）、低リスク54人（64%）であった（図2）。

図2 2021、2年度 日野郡・西伯郡特定健康診査・後期高齢者健診からの
非ウイルス性肝疾患の拾い上げ



次に2020年度、2021年度で高リスク群であった16人において定期検査の受診勧奨を行い、現在までに結果報告のあったのは6人であった。1例は他疾患のため対象外となった。5人中脂肪肝3人であったが、肝臓がんはなかった。

結 語

昨年から引き続き、特定健康診査、後期高齢者健診の受診者から肝臓がん高リスク患者をFIB-4インデックスを用いて拾い上げを行った。各町報を通じて広報を行ったが、今のところこの事業への参加者は84人とどまった。高リスク群は10人であり、昨年度とほぼ同率であった。高リスク群の定期受診率は37.5%と低調であり、受診率を上げるための仕掛けが必要である。2023年度は鳥取県より精

密検査費助成を受けることができるようになった。この助成によりこの事業への参加者を増加する方策を検討したい。

参 考 文 献

- 1) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan:2011-2015 update. *J Gastroenterol* 2019 ; 54 : 367 – 376.
- 2) Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, et al. Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2020 ; 55 : 353 – 362.

謝 辞

以下の皆様のご協力に深謝致します。

鳥取県健康対策協議会 肝臓がん対策専門委員会 健診からの非ウイルス性肝疾患拾い上げ部会

三好謙一、廣田綺羅々、山下裕子

日野町健康福祉課 山田亜紀奈、大塚愛美

江府町福祉保健課 生田志保、古川知夏、中根翔子

日南町健康福祉センター 松本朋子、田淵沙希

伯耆町役場 健康対策課 多久和由恵、山上志保

南部町健康福祉課 畑岡奈生子、角 智美

糖尿病からの非ウイルス性肝臓がん高リスク患者拾い上げ

鳥取県済生会境港総合病院 内科・地域医療総合支援センター 岡野 淳一

背景・目的

肝細胞癌（HCC）の成因の多くはB型肝炎ウイルス（HBV）とC型肝炎ウイルス（HCV）であり、HBV・HCV陽性患者を囲い込み対象として定期的な腫瘍マーカー測定（AFP、PIVKA-II）と腹部超音波検査を中心とした画像検査を行うサーベイランスが、HCC早期診断に有用であった¹⁾。ところが、近年HBV・HCV陰性の非B非C型（NBNC）HCCが全国的に増加しているため²⁾、サーベイランスされず偶発的に進行した状態でHCCを診断される場合が増加しており、NBNC HCCの早期診断対策は未解決の課題である³⁾。

NBNC HCCの危険因子として、糖尿病や肥満などの生活習慣病が報告されており^{4), 5)}、特に糖尿病患者の肝発癌リスクは2～3倍高く⁶⁾、HCCは糖尿病患者の死因として肺癌に続き第2位と上位であることから⁷⁾、糖尿病患者を対象としたNBNC HCC対策が、その早期診断に有用な可能性がある。しかし、本邦の糖尿病患者は2019年国民生活基礎調査によれば男性19.7%、女性10.8%と罹患率が高く⁸⁾、一方糖尿病患者全体では肝発癌リスクは0.1%未満とHBV・HCV陽性患者に比べて低いことから⁹⁾、糖尿病であること+*a*の因子でNBNC HCC高危険群をさらに絞り込まなければ、効率的なHCC早期診断サーベイランスを行うことは不可能と考える。

Fibrosis index based on the four factors（FIB-4 index、年齢 [years] × AST [U/L] / 血小板 [10⁹/L] × √ALT [U/L]）は、元々 HCV/HIV共感染患者を対象に考案された肝線維化予測の指標であるが¹⁰⁾、最近では脂肪肝患者の肝線維化評価にも応用されており¹¹⁾、肝線維化の程度は生存率や肝発癌率と関連することが報告されている^{12), 13)}。一方、糖尿病患者におけるNBNC HCCの高危険群をFIB-4 index 2.67以上とするとNBNC HCCを効率的に囲いこめる可能性が後ろ向き研究で報告され^{14), 15)}、FIB-4 index 2.67以上の糖尿病患者の肝発癌率は0.6%/年と比較的高率であることが報告されている¹⁶⁾。しかしながら、FIB-4 index 2.67以上の糖尿病患者をNBNC HCCの囲い込み対象とした前向きコホート研究は今のところ報告がないため、われわれはその実効性を検証することとした。

方 法

本臨床研究実施施設（日野病院組合日野病院、鳥取県済生会境港総合病院、鳥取赤十字病院、鳥取市立病院、独立行政法人国立病院機構米子医療センター）において2022年5月1日時点で糖尿病と診断されている患者のうち、FIB-4 index 2.67以上の患者を対象とした（図1）。担当医師は対象患者に対して1年に1回の腹部超音波検査がHCC早期診断に有用である可能性を口頭および文書で説明し、同意書に署名を得た。但し、他疾患で消化器内科通院中であり定期的な腹部画像検査を受けている患者、重篤な他疾患を併存している患者、超高齢者や認知症など理解力に乏しい患者は除外した。本臨床研究は、鳥取県済生会境港総合病院を代表施設とした多機関共同研究の倫理審査承認を得て行った（2022年4月26日承認）。

図1 非B非C型肝細胞癌の囲い込み対象



2022年度の進捗状況

鳥取県済生会境港総合病院において2022年5月初め～7月末の期間に受診した439名の糖尿病患者のFIB-4 indexは平均1.64 (0.33-6.28) であり、うちFIB-4 index 2.67以上を43例 (9.8%) に認めた。43例中25例 (58.1%) から本臨床研究参加の同意を得て、2022年度内に初回の腹部超音波検査を実施した。主な患者背景因子を図2に示す。腹部超音波検査の結果、2例に肝腫瘍の存在が疑われ、EOB-MRIによる精査を行ったが、いずれもHCCを認めなかった。

図2 鳥取県済生会境港総合病院 FIB-4 ≥ 2.67糖尿病25例の背景

因子	値
平均年齢	77歳 (54-89)
男/女	15例/10例
糖尿病罹病期間：10年未満/10-20年/20年以上	14例/ 7例/ 4例
平均HbA1c	7.0% (5.6-8.5)
平均AST	29IU/L (13-96)
平均ALT	25IU/L (2-133)
平均血小板	15.1万/ μ L (8.8-21.1万/ μ L)
平均 FIB-4 index	3.29 (2.74-6.28)
脂肪肝	5例 (20.0%)
糖尿病治療：インスリン/経口剤のみ/なし	2例/20例/3例

日野病院ではFIB-4 index 2.67以上の糖尿病患者21例から本臨床研究参加の同意を得て、初回の腹部超音波検査を実施した。患者背景因子を図3に示す。日野病院においても、HCCを認めなかった。

鳥取赤十字病院、鳥取市立病院、米子医療センターにおいては、主に診療科間の連携の困難さから、症例登録が進んでいない。

図3 日野病院 FIB-4 \geq 2.67糖尿病21例の背景

因子	値
平均年齢	78 (70–86)
男/女	13例/8例
糖尿病罹病期間：10年未満/10–20年/20年以上	7例/7例/2例 (不明5例)
平均HbA1c	6.7% (5.9–8.6)
平均AST	31IU/L (13–96)
平均ALT	26IU/L (2–133)
平均血小板	14.8万/ μ L (8.9–21.3万/ μ L)
平均FIB-4 index	3.52 (2.74–5.50)
脂肪肝	11例 (52.4%)
糖尿病治療 インスリン/経口剤のみ/なし	3例/15例/3例

今後の課題

本臨床研究の実施にあたっては、肝臓内科と糖尿病内科との間の連携が不可欠のだが、大規模病院ではその障壁が高く、当初の計画通りには症例登録が進んでいない。各臨床研究実施施設の代表医師を通じて糖尿病内科医師への説明を繰り返し行い、登録患者数を増やす必要がある。

参考文献

- 1) 一般社団法人日本肝臓学会. 肝臓診療ガイドライン2021年版, 金原出版, 東京, 2021.
- 2) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol* 2019 ; 54 : 367–376.
- 3) 岡野淳一. ウイルス性肝細胞癌の早期診断と非B非C型肝細胞癌への対応. *Medical Science Digest* 2021 ; 47 : 742–744.
- 4) Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 829–841.
- 5) Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al. Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010 : Report of the committee on causes of death in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2017 ; 8 : 397–410.
- 6) Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005 ; 54 : 533–539.
- 7) 建石良介. 第35回 糖尿病と肝臓がんのここがわからない!? *Diabetes Strategy* 2019 ; 9 : 149–153.
- 8) 厚生省ホームページ. 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku_00002.html. (2023.04.21)

- 9) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 460 – 468.
- 10) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006 ; 43 : 1317 – 1325.
- 11) Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 1104 – 1112.
- 12) Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: A multinational cohort study. *Gastroenterology* 2018 ; 155 : 443 – 457.
- 13) Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: multicenter survey. *J Gastroenterol* 2016 ; 51 : 586 – 596.
- 14) 岸本幸廣, 西向荣治, 前田直人, 他. 糖尿病患者のFib-4 index 2.67以上を基準とする非B非C型肝炎細胞癌のサーベイランスは有用である可能性がある. 鳥取医誌 2018 ; 46 : 137 – 140.
- 15) 岡野淳一, 池田 傑, 星野由樹, 他. 非B非C型を含む肝細胞癌早期診断の課題. 鳥取医誌 2020 ; 48 : 23 – 28.
- 16) Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, et al. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2021 ; 56 : 261 – 273.

鳥取大学医学部附属病院消化器内科における 初発HCCの実態とその治療について

鳥取大学医学部附属病院 消化器内科鳥取県肝疾患相談センター 永原 天和

はじめに

我々は2012年度より、鳥取県内の拠点9病院（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、鳥取市立病院）と協力して鳥取県における肝細胞癌（HCC）サーベイランスの実態解明に取り組んできた。HCCサーベイランスは、主にB型肝炎ウイルス（HBV）とC型肝炎ウイルス（HCV）由来の慢性肝疾患患者を対象とするものであるが¹⁾、これまでの調査でわが県のサーベイランス遵守状況が芳しくないことや、サーベイランスの対象外である非B非C型（NBNC）HCCは進行した状態で発見されることが多いという問題点が明らかとなった²⁾。そこで本年度は、これらの課題解決の手がかりとするため、鳥取県の肝臓診療の拠点である鳥取大学医学部附属病院消化器内科における初発HCCの実態とその治療について経年的な変化を踏まえて調査した。

方 法

2012年4月～2022年3月までの期間で、年鳥取県肝疾患連携拠点病院である鳥取大学医学部附属病院消化器内科において、病理組織学的または画像検査にてHCCと初回診断した372例を検討対象とした。対象期間は、2012年～2015年を前期、2016年～2018年を中期、2019年～2022年を後期として区分した。年齢、性別、成因、肝硬変の有無、HCCのステージ（TNM stage, BCLC stage）、HCCの初回治療法などを調査した。

結 果

372例の患者背景を表1に示す。年によって差があるが、当院では年間30～35症例の初発HCCを診療していた。時期別の成因の割合では、HBVとHCVを合わせたウイルス性は前期/中期/後期で53.0%/42.5%/47.3%であった。非ウイルス性のうち、アルコール性はいずれの時期も全体の30%前後を占めていた。一方NAFLDは時期別で2.7%/8.8%/3.6%と明らかな増加傾向はなかった。自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎を含めた明確な原因のないその他は13.4%/14.2%/19.1%と増加傾向にあった（図1）。時期別のTNM stage（UICC8）において、StageⅢおよびⅣの割合は16.1%/15.9%/22.7%と後期で増加していた（図2）。BCLC stageでは、BCLC-CおよびDの割合は12.1%/18.6%/22.7%であり、最大腫瘍径の平均値は、3.4cm/3.7cm/4.2cmと経時的に増大していた（図3）。成因別の最大腫瘍径の平均値は、HCVが2.8cm、HBVが3.4cmであるのに対して、アルコール性は4.1cm、NAFLDは4.5cmとNBNCのほうが大きい腫瘍サイズで見つかった。初回治療については、アブレーションの割合が53.0%/31.9%/20.0%と減少している一方で、手術は19.5%/35.4%/37.3%と増加していた。TACE

表1 患者背景

		n = 372	
男性：女性		283 : 89	
年齢 (歳)		71.4 ± 10.4	
成 因	n	%	
HBV	83	(22.3)	
HCV	96	(25.8)	
HBV + HCV	2	(0.5)	
アルコール	110	(29.4)	
NAFLD	18	(4.8)	
その他	63	(16.8)	
肝病態			
肝硬変	173	(46.5)	
CP-A	115	(66.5)	
CP-B	51	(29.5)	
CP-C	7	(4.0)	
最大腫瘍径 (cm)	2.7	(1.8 - 4.5)	
HCC組織型	172	(46.2)	
高分化	58	(33.7)	
中分化	103	(59.9)	
低分化	11	(6.4)	
BCLCステージ			
0	92	(24.7)	
A	164	(44.1)	
B	52	(14.0)	
C	54	(14.5)	
D	10	(2.7)	
TNMステージ (UICC8)			
I A	91	(24.5)	
I B	123	(33.0)	
II	91	(24.5)	
III A	32	(8.6)	
III B	14	(3.8)	
IV A	2	(0.5)	
IV B	19	(5.1)	
フォローアップ期間	32	(13 - 59) ヶ月	

図1 成因別割合の推移

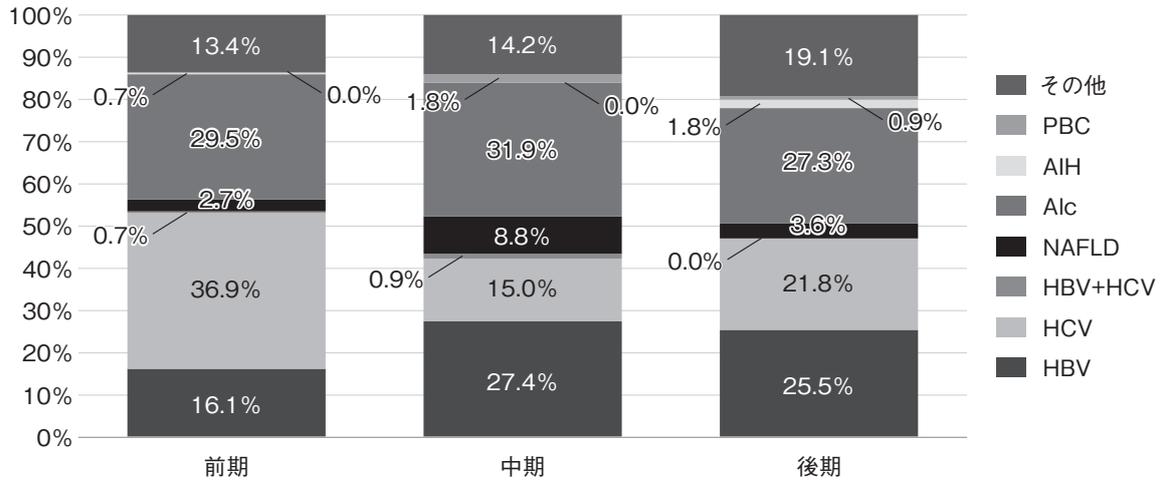


図2 TNM stage (UICC8) の推移

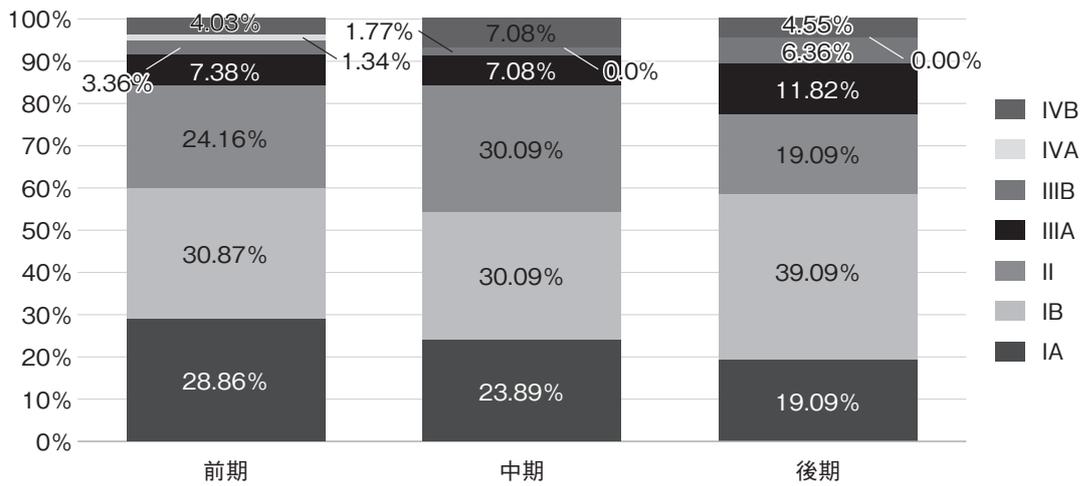


図3 BCLC stageの推移

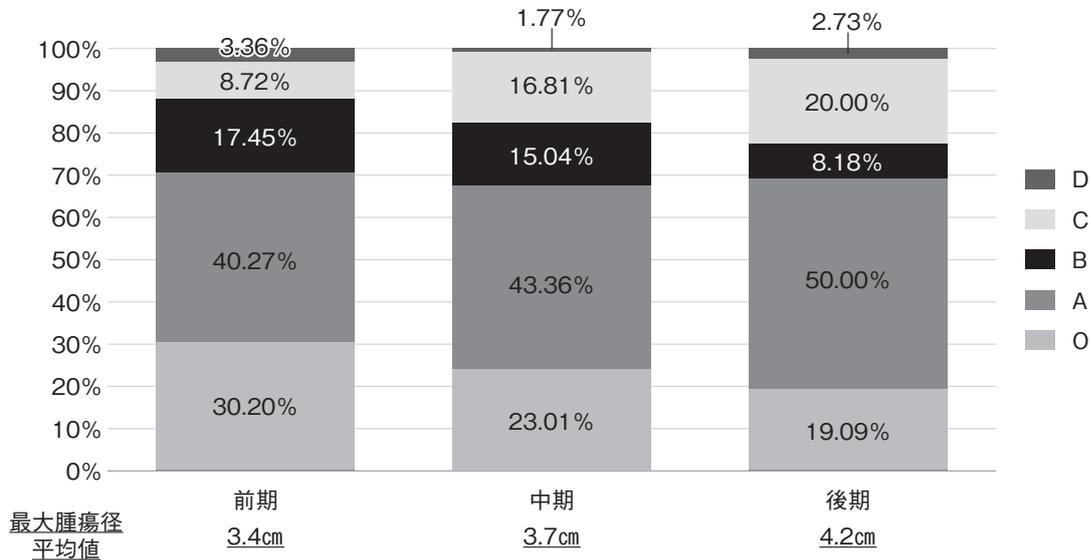
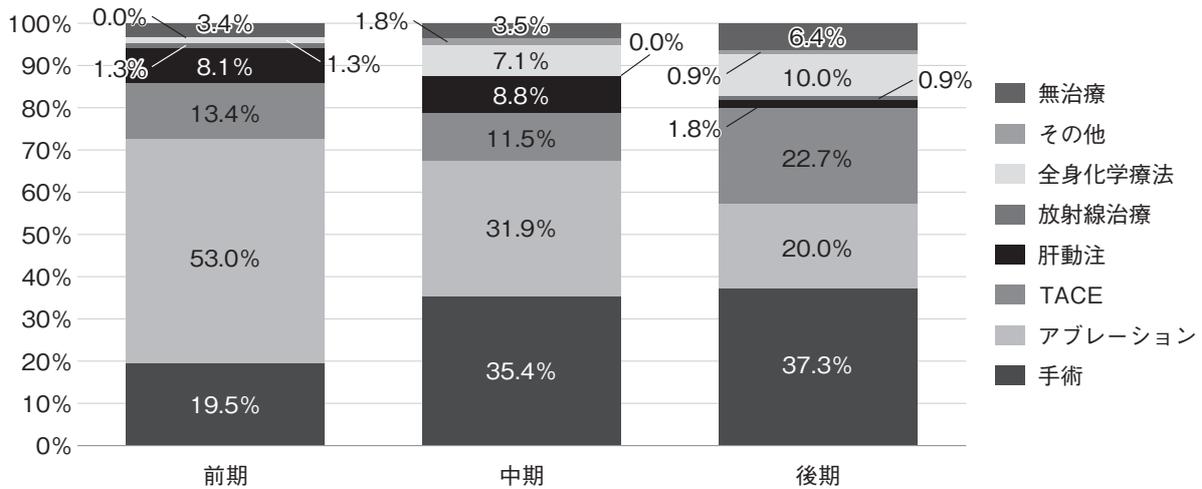


図4 初回治療法の推移



も同様に増加していた。進行HCCについては、前期は動注化学療法が主体であったが、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が使用可能となった中期、後期は全身化学療法が増えていた。年齢や肝予備能の要因により無治療となった割合は、3.4%/3.5%/6.4%であった（図4）。

考 察

全国的な傾向と同様に³⁾、初発HCCの成因で当院も近年ウイルス性が50%を切り、一方でNBNCが増加していた。しかしながら、厚生労働省肝炎対策推進協議会の報告によると、鳥取県はHBV、HCVとも肝炎ウイルス検査陽性率が全国平均よりも高く、引き続き陽性者の掘り起こし、受検・受診・受療のサイクルを促進する取り組みが重要である。専門医療機関では肝炎ウイルス検査陽性者への適切な説明と肝臓医受診を勧奨する取り組みをしている施設が増えているが、こういった取り組みを県内医療機関に広げたい。また、透析施設や歯科診療所を含めた地域医療機関に潜在する肝炎ウイルス陽性者の肝臓医への受診を促進するために、簡易な紹介状で予約可能とするなどして病診連携を強化する必要があると考える。

一方、NBNCの占める割合が増加するにつれて、腫瘍サイズが大きく、進行したHCCで診断される症例が増加していることが明らかとなった。これらは、単発であれば手術やTACEでの治療が可能であったが、多発例や遠隔転移例では全身化学療法が選択されていた。しかし、全身化学療法は全身状態および肝予備能が保たれている場合のみ適応となるため、高齢や肝予備能低下を理由に無治療となる症例があった。大学病院という特性上、当院では無治療の割合は高くないが、これまで実施してきた県内多施設での検討では、治療法別の割合で無治療が20%を超えることもあり²⁾、このような症例を減らすためにも、根治的治療を行える早期の段階でHCCを発見するための取り組みが必要である。

NBNC肝癌（非アルコール）におけるHCCサーベイランスの効率的な手法として、糖尿病とFIB-4 indexに注目した高危険群の囲い込みが有用との報告がある⁴⁾。本事業と並行して県内医療機関や自

治体で実施されている、「FIB-4index 2.67以上の糖尿病患者を対象とした腹部エコーによるHCCのサーベイランス」や「健診で生活習慣病により受診勧奨となった住民からのFIB-4indexによる拾い上げ」の研究成果が待たれる。一方、本検討においてNBNC肝癌のうち半数以上はアルコール性が占めており、これらは発見時の腫瘍サイズが大きかった。これはアルコール性肝障害に起因するHCCについて定まったサーベイランスの手法がないことが原因と考えられる。日本人のアルコール消費量は低下傾向にあるものの、女性の飲酒者はむしろ増加傾向にあることから⁵⁾、今後もアルコール性肝障害からの肝発癌への対策は重要な課題である。健診や人間ドック受検者で過剰飲酒のある者への腹部エコー検査等の勧奨、かかりつけ医での飲酒状況の問診と肝機能検査の実施などから高危険群の拾い上げを行っていく地道な取り組みが必要と考える。

参 考 文 献

- 1) 一般社団法人日本肝臓学会. 肝癌診療ガイドライン2021年版, 金原出版, 東京, 2021.
- 2) 岡野淳一, 池田 傑, 星野由樹, 他. 非B非C型を含む肝細胞癌早期診断の課題. 鳥取医誌 2020 ; 48 : 23 - 28.
- 3) Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, et al. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2021 ; 56 : 261 - 273.
- 4) 岸本幸廣, 西向荣治, 前田直人, 他. 糖尿病患者のFib-4 index 2.67以上を基準とする非B非C型肝細胞癌のサーベイランスは有用である可能性がある. 鳥取医誌 2018 ; 46 : 137 - 140.
- 5) 堤 幹宏. わが国におけるアルコール性肝障害の現状と診断基準の変遷. 日消誌 2012 ; 109 : 1509 - 1517.

鳥取県の地域がん登録とKDBデータの連結によるがん罹患要因と がん医療費に関する後ろ向きコホート研究 2019年罹患分

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
桑原 祐 樹
金 弘 子

目 的

鳥取県は、男性を中心に、都道府県別75歳未満がん年齢調整死亡率が全国の中で、高い群に属しており、その一因は罹患の多さにあると考えられている。鳥取県のがん罹患要因を検討するには、コホート研究が適しているが、比較的早く検討結果が導き出せる後ろ向きコホート研究を実施した。既存データを用いて、医療や健診等の受療行動とがん罹患といった迅速な対策に繋がる可能性がある予測因子を探索するために、国保データベース（KDB）と鳥取県地域がん登録のがん罹患データを突合した。

本研究では、鳥取県のがん登録情報とKDBを連結したデータを分析することで、特定健康診査の受診歴、健診結果の中で、がん罹患の危険因子または防御因子を検討することを目的とした。

対象と方法

2019年のKDBデータベースに2019年の鳥取県のがん罹患情報を突合したデータセットと、2014年のKDBデータにおける特定健康診査に関する情報を突合した。

2019年のKDBデータベースにおいて国保の被保険者は138,830人分、後期高齢者保険制度の被保険者は、99,569人分存在した。2019年の鳥取県のがんの罹患数は5,896件であった。氏名（漢字、カナ）および性別、生年月日を元に突合し、3,981件（国保1,649件、後期2,477件）の突合ができた。後期分のみ突合率は94%であった。

2014年の特定健診のデータのうち、欠損値が少ない項目の中で、相互の相関を検討して、解析に用いる変数を絞った。検討に用いた項目は、性、年齢、BMI、収縮期血圧、血清中性脂肪、HDL、LDL、GPT、 γ -GTP、尿糖、尿蛋白、尿酸、血清クレアチニン、降圧薬の服薬の有無（自己申告）、糖尿病治療薬の服薬の有無（自己申告）、脂質異常症治療薬の服薬の有無（自己申告）、脳血管の既往（自己申告）、心臓病の既往（自己申告）、慢性腎臓病や人工透析の既往（自己申告）、習慣的現在喫煙、貧血の既往（自己申告）、20歳からの10kg以上の体重増加、1回30分以上の運動を週2回以上しているか、身体活動を1日1時間以上しているか、同年代の人より歩行速度が速いか、人と比べて食べるのが早いか又は遅いか、就寝前2時間以内に夕食を取ることが週3日以上あるか、朝食欠食が週3日以上、飲酒頻度、飲酒量、睡眠により休養が十分とれるか、夜に間食をするか、であった。血糖値については、空腹時血糖（FBS）の測定者とHbA1cの測定者に分かれていたので、統合し、FBS 126

mg/dℓ以上または、HbA1c 6.5%以上を糖尿病型、FBS 110mg/dℓ未満かつHbA1c 5.9%以下を正常型、その間を境界型として、判定した分類項目を用いた。

解析は、尤度比を使った変数増加法による多重ロジスティック回帰分析を用いた。従属変数は、がん罹患、部位別がん罹患（胃、肺、大腸、乳房、前立腺、膵臓）であった。共変量には、前述の健診で得られた項目を使った。モデル適合度は、Hosmer&Lemeshow検定により判定した。統計ソフトウェアは、IBM SPSS Ver27（Chicago, Illinois, USA）を用いた。

検 討 結 果

KDBと2019年のがん罹患で突合できたのは、全がん3,723件、胃573件、肺482件、大腸522件、乳房278件、前立腺414件、肝168件、膵196件、食道75件であった。

2019年のがん罹患の情報と、2014年のKDBの健診情報が突合できたのは、34,943件であった。突合できたがん罹患数は582件であった。多重ロジスティック回帰分析で明らかになった全部位のがん罹患の有意な関連要因は、性、年齢以外では、危険因子が脂質異常症の治療、飲酒量1 - 2合であった。予防因子は、睡眠で休養が十分とれる、であった（表1）。

胃がんは、90件突合できた。性、年齢以外の危険因子は、脳血管疾患の既往、飲酒量1 - 2合であり、防御因子は、心臓病の既往であった（表2）。

肺がんは、83件突合でき、性、年齢以外の危険因子に尿糖、慢性腎臓病・人工透析の既往、喫煙が選択された（表3）。しかし、モデル適合度が悪かった。

大腸がんは、65件突合でき、性、年齢以外の危険因子に尿糖が選択された（表4）。乳がんは、44件突合できたが、有意なモデルが得られず、関連要因が特定できなかった。前立腺がんは、79件突合でき、危険因子として、尿酸値、飲酒頻度、飲酒量が選択された（表5）。膵がんは、32件突合できたが、有意なモデルが得られなかった。肝がんは、16件しか突合できなかったが、危険因子が、GPT値、糖尿病の治療という有意なモデルが得られた（表6）。

表1 2014年のKDBデータを用いて、2019年に発生したがん患者を予測する分析

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
							下限	上限
女性/男性	-0.749	0.094	63.628	1	0.000	0.47	0.39	0.57
年齢が1歳あがる	0.030	0.005	40.785	1	0.000	1.03	1.02	1.04
脂質治療あり	0.204	0.094	4.743	1	0.029	1.23	1.02	1.47
飲酒量1 - 2合/1合未満	0.368	0.121	9.303	1	0.002	1.44	1.14	1.83
飲酒量2 - 3合/1合未満	0.259	0.200	1.675	1	0.196	1.30	0.88	1.92
飲酒量3合以上/1合未満	0.295	0.347	0.724	1	0.395	1.34	0.68	2.65
睡眠で休養が十分とれる	-0.275	0.114	5.848	1	0.016	0.76	0.61	0.95

n = 34,943、がん罹患数582、モデルカイ2乗163、7 (p < 0.01)、Hosmer&Lemeshow検定 p = 0.094 > 0.05

表2 2014年のKDBデータを用いて、2019年に発生した胃がん患者を予測する分析

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
							下限	上限
女性／男性	-1.217	0.248	24.103	1	0.000	0.296	0.182	0.481
年齢が1歳あがる	0.047	0.012	16.106	1	0.000	1.048	1.024	1.072
脳血管疾患の既往	0.853	0.307	7.719	1	0.005	2.346	1.286	4.282
心臓病の既往	-1.805	0.719	6.305	1	0.012	0.165	0.040	0.673
飲酒量1-2合／1合未満	0.641	0.262	6.005	1	0.014	1.898	1.137	3.169
飲酒量2-3合／1合未満	-1.421	1.016	1.956	1	0.162	0.241	0.033	1.770
飲酒量3合以上／1合未満	-0.132	1.021	0.017	1	0.897	0.876	0.118	6.480

n = 34,943、がん罹患数90、モデルカイ2乗77.2 ($p < 0.01$)、Hosmer&Lemeshow検定 $p = 0.267 > 0.05$

表3 2014年のKDBデータを用いて、2019年に発生した肺がん患者を予測する分析

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
							下限	上限
女性／男性	-0.928	0.247	14.177	1	0.000	0.395	0.244	0.641
年齢が1歳あがる	0.041	0.012	12.295	1	0.000	1.042	1.018	1.066
尿糖あり	0.304	0.138	4.883	1	0.027	1.355	1.035	1.774
慢性腎臓病、 人工透析の既往あり	1.743	0.599	8.474	1	0.004	5.717	1.768	18.492
喫煙あり	0.871	0.289	9.079	1	0.003	2.389	1.356	4.210

n = 34,943、がん罹患数83、モデルカイ2乗52.1 ($p < 0.01$)、Hosmer&Lemeshow検定 $p = 0.01 < 0.05$

表4 2014年のKDBデータを用いて、2019年に発生した大腸がん患者を予測する分析

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
							下限	上限
女性／男性	-0.790	0.255	9.590	1	0.002	0.454	0.275	0.748
年齢が1歳あがる	0.054	0.013	16.249	1	0.000	1.055	1.028	1.083
尿糖あり	0.338	0.155	4.754	1	0.029	1.402	1.035	1.901

n = 34,943、がん罹患数65、モデルカイ2乗30.3 ($p < 0.01$)、Hosmer&Lemeshow検定 $p = 0.458 > 0.05$

表5 2014年のKDBデータを用いて、2019年に発生した前立腺がん患者を予測する分析

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
							下限	上限
年齢が1歳あがる	0.036	0.012	8.645	1	0.003	1.037	1.012	1.063
尿酸値	0.087	0.034	6.647	1	0.010	1.091	1.021	1.166
時々飲酒	0.982	0.350	7.866	1	0.005	2.669	1.344	5.302
毎日飲酒	0.955	0.336	8.087	1	0.004	2.598	1.345	5.016
1 - 2合未満 / 1合未満	0.885	0.318	7.731	1	0.005	2.422	1.298	4.518
2 - 3合 / 1合未満	0.999	0.430	5.396	1	0.020	2.715	1.169	6.305
3合以上 / 1合未満	0.034	1.039	0.001	1	0.974	1.035	0.135	7.927

n = 34,943、がん罹患数79、モデルカイ2乗56.4 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.221 > 0.05$

表6 2014年のKDBデータを用いて、2019年に発生した肝がん患者を予測する分析

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
							下限	上限
年齢が1歳あがる	0.099	0.031	10.561	1	0.001	1.104	1.040	1.172
血清GPT	0.012	0.005	6.853	1	0.009	1.012	1.003	1.022
糖尿病の服薬あり	2.427	0.502	23.353	1	0.000	11.322	4.231	30.297

n = 34,943、がん罹患数16、モデルカイ2乗33.8 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.561 > 0.05$

表7 2014年のKDBデータを用いて、2019年に発生した75歳未満の全がん患者を予測する分析

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
							下限	上限
年齢が1歳あがる	0.071	0.014	24.497	1	0.000	1.074	1.044	1.105
女性 / 男性	-0.568	0.150	14.290	1	0.000	0.567	0.422	0.761
食べ方が遅い	-0.430	0.203	4.509	1	0.034	0.650	0.437	0.967
飲酒量 1 - 2合 / 1合未満	0.474	0.170	7.803	1	0.005	1.606	1.152	2.238
2 - 3合	0.166	0.265	0.392	1	0.531	1.180	0.703	1.983
3合以上	0.348	0.401	0.754	1	0.385	1.416	0.646	3.105

n = 17,168、がん罹患数243、モデルカイ2乗74.5 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.871 > 0.05$

表8 2014年のKDBデータを用いて、2019年に発生した75歳未満の肺がん患者を予測する分析

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	EXP(B)の95%信頼区間	
							下限	上限
年齢が1歳あがる	0.220	0.064	11.716	1	0.001	1.246	1.098	1.413
慢性腎臓病・人工透析の既往あり	2.669	1.059	6.357	1	0.012	14.428	1.812	114.893
喫煙あり	1.365	0.383	12.724	1	0.000	3.915	1.849	8.287
身体活動あり	-1.421	0.731	3.782	1	0.052	0.242	0.058	1.011
飲酒量1-2合	0.446	0.459	0.944	1	0.331	1.562	0.635	3.843
2-3合	1.266	0.492	6.610	1	0.010	3.546	1.351	9.308
3合以上	1.177	0.777	2.295	1	0.130	3.245	0.708	14.884

n = 17,168、がん罹患数34、モデルカイ 2乗49.5 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.535 > 0.05$

特に予防したい、75歳未満のがんに絞った解析では、全がんでは、危険因子として、飲酒量1-2合が選択され、防御因子として食べ方が遅いことが選択された(表7)。75歳未満の部位別のがんの分析で、モデル適合度が改善されたものに、肺がんがあった。肺がんの危険因子には、喫煙、飲酒量、腎臓病の既往があり、防御因子に身体活動(有意ではないが傾向あり)が選択された。性別は選択されなかった(表8)。

考 察

鳥取県のがん罹患率の高さは、以前より問題となっていたが、罹患要因は、明らかにされてこなかった。今回、鳥取県の支援と承諾のもと、国保連合会鳥取支部において市町村の行う特定健康診査の結果がある国保データベース(KDB)と全国がん登録情報の鳥取県分を個人情報により突合し、がん罹患要因を特定健康診査の結果の中から検索する後ろ向きコホート研究が実施できた。これは、鳥取県健康対策協議会のもとで、鳥取県、鳥取県医師会、鳥取大学医学部が長年緊密に連携してきた証だといえる。

今回の分析は、2019年の単年のがん罹患を5年前の2014年の健診結果で予測しようというものであった。そもそも特定健康診査は循環器疾患対策のためのものなので、予測能は、高くないと予測されたが、さらに生活習慣に関係した設問がある問診票のデータに欠損が多く、解析に苦労した。その中でも興味深い結果を得ることができた。

全がんや、部位別のがんの解析結果に見られたいくつかの疾患の治療や既往については、サブ分析等においての一貫性がないことや、医学生物学的なメカニズムを説明するのが難しいことなどから、突合がん罹患件数の少なさによる偶然の結果ではないかと考えられた。

全がん喫煙が危険因子とならず、飲酒が関係したことは、胃がんでも同様の結果が得られ、従来の知見と異なる結果であった。しかし、同様の関係は前立腺がん、75歳未満に限定した、全がんや肺がんでも一貫した危険因子として確認された。国立がんセンターによると、飲酒が危険因子として確実ながんは、全がん、肝、大腸、食道であるため、今回の結果はそれとは異なる知見であった¹⁾。鳥

取県では、がん罹患に飲酒がより強く寄与している可能性が示唆されるため、今後注意深い検討が必要である。

肺がんや大腸がんの分析で得られた尿糖はありが危険因子となることは、国立がんセンターの資料では¹⁾、大腸がんのみ関連がある可能性があるとして示されているので、意義のある結果の可能性はある。国立がんセンターの資料では、前立腺がんには有力な危険因子や防御因子がほとんどみつかっていないが¹⁾、本研究では、飲酒頻度、飲酒量に加え、尿酸値も危険因子として選択された。毎年の分析で再度確認できるか、今後も継続検討していく意義があると考えられる。

肝臓がんの糖尿病治療中という危険因子は、既存の知見と合致する²⁾。肺がんの検討においては、全年齢でも、75歳未満でも慢性腎臓病・人工透析の既往が危険因子となっていた。これは、今まで指摘されてない知見であるため、今後も再現性があるかを検討する必要がある。

本研究では、がんの疫学では最も確定した危険因子である喫煙の関連が弱く、危険因子として関連する部位が少なく、肺がんでの相対危険度の大きさも従来知見より小さかった。これは、欠損値が多かったため、情報が不明の者を「喫煙なし」と判断したことによる誤分類や、健診受診者が健康志向の者に偏っている選択バイアスの影響があると考えられる。それでも一定の危険因子、防御因子が鳥取県の人口においても検出されたことに意義がある。国立がんセンターの全がん、各部位のがんの関連要因の一覧表において²⁾、関連が確実、ほぼ確実な因子は驚くほど少ない。確実なのは、喫煙、受動喫煙（肺がん）、飲酒、肥満（閉経後乳がん）、感染症（ピロリ、肝炎、HPV）ぐらいであり、ほぼ確実なものも、肥満（肝、大腸）、糖尿病（膵）、アスベスト（肺）、食塩（胃）、熱い飲食物（食道）、運動（大腸の防御因子）、野菜・果物（食道の防御因子）、コーヒー（肝臓の防御因子）ぐらいである。今回どの分析でも肥満（BMI）が危険因子として選択されなかったのは、鳥取県においては少なくともがん罹患には、肥満の影響が小さいのかもしれない。今回明らかになった要因を丁寧に追いつけることが鳥取県ならではの予防対策につながる可能性がある。特別な調査をしなくても既存データを突合し、比較的早く結果が出せる後ろ向きコホート研究の利点を活用できた分析だと言える。この再現性を今後検討していき、検討結果の確実性を増せば、鳥取県のがん罹患予防のメッセージとして使える可能性がある。

参 考 文 献

- 1) 国立がん研究センターホームページ. 科学的根拠に基づくがんリスク評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究 日本におけるがんの原因. https://epi.ncc.go.jp/can_prev/evaluation/2832.html (2023.03.20).
- 2) 国立がん研究センターホームページ. 科学的根拠に基づくがんリスク評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究 エビデンスの評価. https://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/nccpepi/can_prev/outcome/index (2023.03.20).

鳥取県における若年者（AYA世代）乳癌の特徴

鳥取大学医学部器官制御外科学講座呼吸器・乳腺内分泌外科学分野 中 村 廣 繁
門 永 太 一
細 谷 恵 子
若 原 誠

背 景

乳癌は女性が罹患する癌の第1位であり、30歳代から増加して40歳代後半に罹患率のピークがあるという特徴がある。さらに近年では、第3次がん対策推進基本計画の「がん医療の充実」の一環として、若年者の癌に対する関心が高まっている。Adolescent and Young Adult (AYA) 世代は15から39歳と定義されているが、同世代の癌は一般成人の癌に比べ頻度は低いものの、妊孕性の維持や社会生活への復帰など複雑な問題を抱えている。AYA世代の後半30から39歳では、乳癌の頻度が最も高い。

今回、鳥取県における若年者（AYA世代）の乳癌の治療成績を向上させることを目的に、臨床病理学的特徴と予後の関係性を解析して、問題点を検討する。

対象および方法

2008年1月から2020年12月の期間に鳥取大学医学部附属病院で根治手術を行った原発性乳癌1,109症例のうち、15～39歳（AYA世代）の女性乳癌症例46例（両側同時乳癌2例含む44人）について、臨床病理学的因子を後方視的に検討した。統計学的解析は、EZR ver 1.78を用いて行った。

結 果

1. AYA世代乳癌の背景因子（表1）

年齢の中央値は36歳で、BMIが小さく標準体型の方が多く、特に肥満の傾向は認められなかった。半数に出産歴あり当院で妊孕性温存を行った症例は3例であった。発見動機は自覚症状が37例（84.1%）と大多数を占めた。

表1 AYA世代乳癌の背景因子

中央値（最小値－最大値）		症 例 数	
年齢（歳）	36（27－39）	出産歴	あり 22（50.0%）
身長（cm）	158.7（150－173）		なし 22（50.0%）
体重（kg）	55.2（40.5－74）	妊孕性温存	あり 3（6.8%）
BMI	21.8（15.1－29.4）		なし 41（93.2%）
初経（歳）	12（9－14）	乳癌家族歴	あり 8（18.2%）
			なし 36（81.8%）
		発見契機	自覚症状 37（84.1%）
			検診など 7（15.9%）

2. AYA世代乳癌の臨床病理学的特徴

AYA世代の乳癌では、ほとんどの症例でマンモグラフィにも所見が認められ、腫瘍径の中央値は20.5mm大と大きかった（表2）。乳房再建を想定した術式や、乳房再建を施行した症例が多く認められた（表3）。組織型や、サブタイプに特別な偏りはなかった（表4）。Ki-67LIはやや高値であり、腋窩リンパ節転移もやや多く、リンパ管侵襲や、病理学的Grade 3が高頻度に認められた（表5）。

3. AYA世代乳癌の予後

5年無再発生存率と5年全生存率は、リンパ節転移なしの症例では81.4%と94.7%、リンパ節転移なしの症例では79.5%と77.8%でリンパ節転移ありの症例で5年全生存率が有意に不良であった（図1）。また、地域がん登録による生存率データ（2009-2011年）では、全年齢の解析で、5年全生存率はリンパ節転移ありの症例で99.3%、リンパ節転移ありの症例で90.0%となっており、AYA世代の乳癌の予後は極めて悪い。

表2 AYA世代乳癌の臨床病理学的特徴1

		症 例 数	中央値（最小値-最大値）	
マンモグラフィ	腫瘍	18 (39.1%)	エコー腫瘍径 (mm)	20.5 (7-49)
	FAD	4 (8.7%)		
	石灰化	13 (28.3%)		
	構築の乱れ	2 (4.3%)		
	所見なし	9 (19.6%)		
皮膚浸潤	あり	1 (2.2%)		
	なし	45 (97.8%)		
腫大リンパ節	あり	6 (13.0%)		
	なし	40 (87.0%)		

表3 AYA世代乳癌の臨床病理学的特徴2

		症 例 数
術前治療	あり	11 (23.9%)
	なし	35 (76.1%)
術式	Bp	21 (45.7%)
	Bt	10 (21.7%)
	NSM	10 (21.7%)
	SSM	4 (8.7%)
	Tm	1 (2.2%)
乳房再建	あり	12 (26.1%)
	なし	34 (73.9%)

Bp：乳房部分切除術、Bt：乳房全切除術、
NSM：乳頭温存乳房全切除術、
SSM：皮膚温存乳房全切除術、Tm：腫瘍摘出術

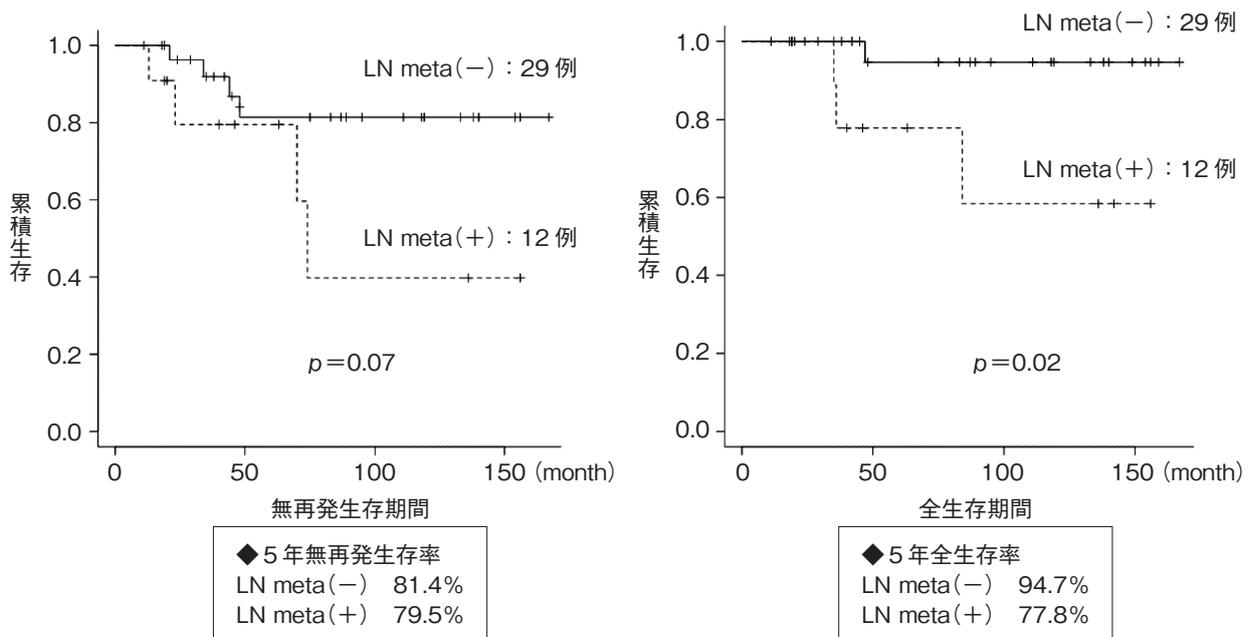
表4 AYA世代乳癌の臨床病理学的特徴3

		症 例 数
組織型	浸潤性乳管癌	30 (65.2%)
	非浸潤性乳管癌	6 (13.0%)
	浸潤性小葉癌	5 (10.9%)
	粘液癌	3 (6.5%)
	神経内分泌癌	1 (2.2%)
	髄様癌	1 (2.2%)
サブタイプ	Luminal	34 (73.9%)
	Luminal-HER2	7 (15.2%)
	HER2	1 (2.2%)
	Triple negative	4 (8.7%)

表5 AYA世代乳癌の臨床病理学的特徴4

中央値 (最小値 - 最大値)		症 例 数	
浸潤径 (mm)	13 (0 - 75)	腋窩リンパ節転移	あり 12 (26.7%)
Ki-67LI (%)	29.0 (7 - 95.1)		なし 33 (73.3%)
		Ly	1 21 (46.7%)
			0 24 (53.3%)
		Grade	1 10 (27.8%)
			2 12 (33.3%)
			3 14 (38.9%)

図1 AYA世代乳癌の予後



考 察

AYA世代乳癌は、文献的には以下の3点の特徴が認められる^{1)~4)}。すなわち、①ホルモン感受性陰性、HER2陽性といった悪性度の高いサブタイプが多い、②組織学的グレード3や、リンパ管侵襲が多い、③生存期間もその他の世代と比べ、不良である。当院の解析においては、サブタイプの変化は認められなかったが、その他に関しては、同様の結果であった。特に、他施設と比較を一覧表にしてみたが(表6)、本検討ではリンパ節転移・Triple negativeは少ないが、病理学的グレード3やリンパ管侵襲は同様に多く認められ、AYA世代乳癌は腫瘍学的に悪性度が高いと考えられる。

また、AYA世代の女性が乳癌に罹患した際には、結婚、育児、妊孕性、学業就労、将来の不安などさまざまな社会的な問題も抱えており、医療スタッフや行政などによる十分な社会的・経済的支援を行うことも重要となる。鳥取県においても、乳癌の患者支援は各病院における医療従事者や患者会を中心に進んでおり、癌相談センターなどの窓口も準備されているが、今後は本検討におけるAYA世代の乳癌の臨床病理学的な特徴も意識した継続支援を行っていくことが大切と考えられる。

表6 AYA世代の乳癌の特徴についての他施設との比較

	自覚症状	LN meta (+)	HER2 陽性	Triple negative	Grade 3	Ly 1
2014 Kataoka et al. ¹⁾	83.2%	26.2%	16.3%	18.3%	—	—
2019 Hironaka et al. ²⁾	92%	37%	14%	16%	56%	49%
2019 Ushimado et al. ³⁾	—	46.8%	15.3%	16.2%	27.0%	—
2020 岸野ら ⁴⁾	—	35.0%	17.9%	16.7%	34.9%	49.6%
2022 本検討	84.1%	26.7%	17.4%	8.7%	38.9%	46.7%

結 語

鳥取県における若年者(AYA世代)乳癌の特徴を検討するために当院での症例を解析して文献的考察を行った。AYA世代の乳癌は腫瘍学的に悪性度が高いため、患者背景を十分に考慮しながら、適切な対応を行う必要がある。

参 考 文 献

- 1) Kataoka A, Tokunaga E, Masuda N, et al. Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study. *Breast Cancer* 2014 ; 21 : 643 – 650.
- 2) Hironaka-Mitsunashi A, Tsuda H, Yoshida M, et al. Invasive breast cancers in adolescent and young adult women show more aggressive immunohistochemical and clinical features than those in women aged 40-44 years. *Breast Cancer* 2019 ; 26 : 386 – 396.

- 3) Ushimado K, Kobayashi N, Hikichi M, et al. Differences in clinicopathologic features and subtype distribution of invasive breast cancer between women older and younger than 40 years. *Fujita Medical Journal* 2019 ; 5 : 92-97.
- 4) 岸野瑛美, 山本 裕, 福間佑菜, 他. 当科におけるAYA世代乳癌の特徴と予後. *川崎医会誌* 2020 ; 46 : 47-54.

鳥取県の生活習慣病の特性分析

鳥取大学医学部地域医療学講座 谷口晋一

令和2年より新型コロナウイルス感染がパンデミックとなり、日本でも社会生活に深刻な影響を与えてきた。とくに高齢者や肥満・糖尿病・高血圧といった持病を持つ場合、重症化リスクが高い。また感染対策の行動制限で、鳥取県内の観光業などの産業活動にも大きな影響が出ている。R3年度に引き続き、感染リスクを避ける行動、人の移動の抑制、産業活動低下といった社会変化が、県民の健康状況にどのような影響を与えているのかについて、がんを含む生活習慣病の早期発見という視点で分析した。

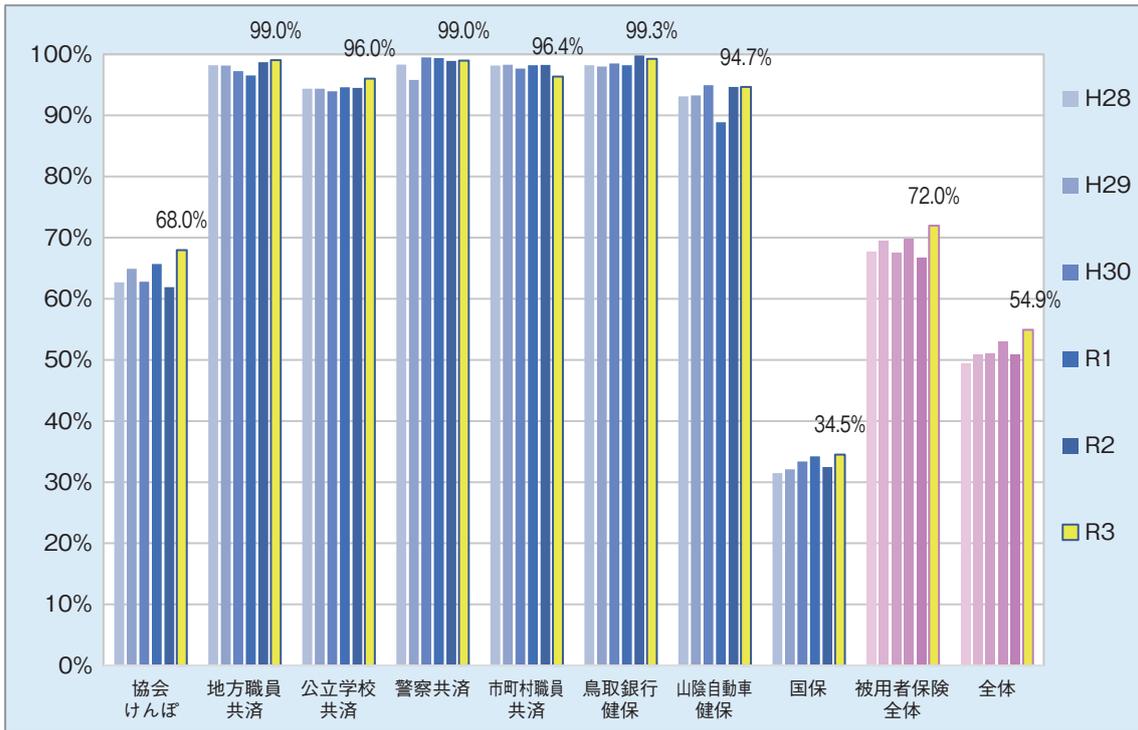
とくに特定健診受診率、がん検診受診率などに注目すると、新型コロナウイルス感染以前のデータと比較し、健診の受診動向は、鳥取県の特定健診受診率（H28：46.4% H30：48.1% R1：50.0% R2：48.0% R3：52.0%）、市町村国保（H29：32.2% H30：34.7% R1：34.3% R2：32.5% R3：34.5%）、被雇用保険者である協会けんぽに注目すると（全国：H30：50.5% R1：52.6% R2：51.1%、鳥取県：H28：53.5% H30：54.9% R1：57.5% R2：54.6% R3：68.0%）であった。

健診の形態内訳では、令和3年度の特定健診（市町村国保）で、前年度と比較して、集団健診は0.8%増加（R1：11.5%→R2：9.6%→R3：10.4%）、個別検診は1.3%と増加していた（R1：22.8%→R2：22.8%→R3：24.1%）。令和2年度は、コロナ対策のため集団健診を中止または人数制限を設けていたため集団健診受診率が低下していたが、徐々に回復している。

鳥取県保険者協議会のデータからは、特定健診受診率がコロナ感染の広がったR2年度に低下傾向であったが、令和3年度には市町村職員共済を除きほとんどの保険者で復調増加している（図1）¹⁾。被用者保険全体では、受診率72.0%と今までで最高の受診率をマークしている（図2）。また従来より受診率が低い被扶養者だが、こちらも地方職員共済を除き令和3年度には上昇に転じ、全体では27.5%となっている。

市町村国保の特定健診受診率推移をみると、鳥取県全体ではR2年度が32.5%と若干低下がみられるが、R3年度には34.5%に回復している（図3）。市町村別では、倉吉市、境港市、智頭町、三朝町、大山町、伯耆町、江府町などがR3年度に復調していることがわかる。

図1 平成28年度～令和3年度 特定健診受診率の推移



注意) 国保については、被扶養者の考え方がないため、受診率は被保険者のみ表示

図2 被扶養者の特定健診受診率の推移

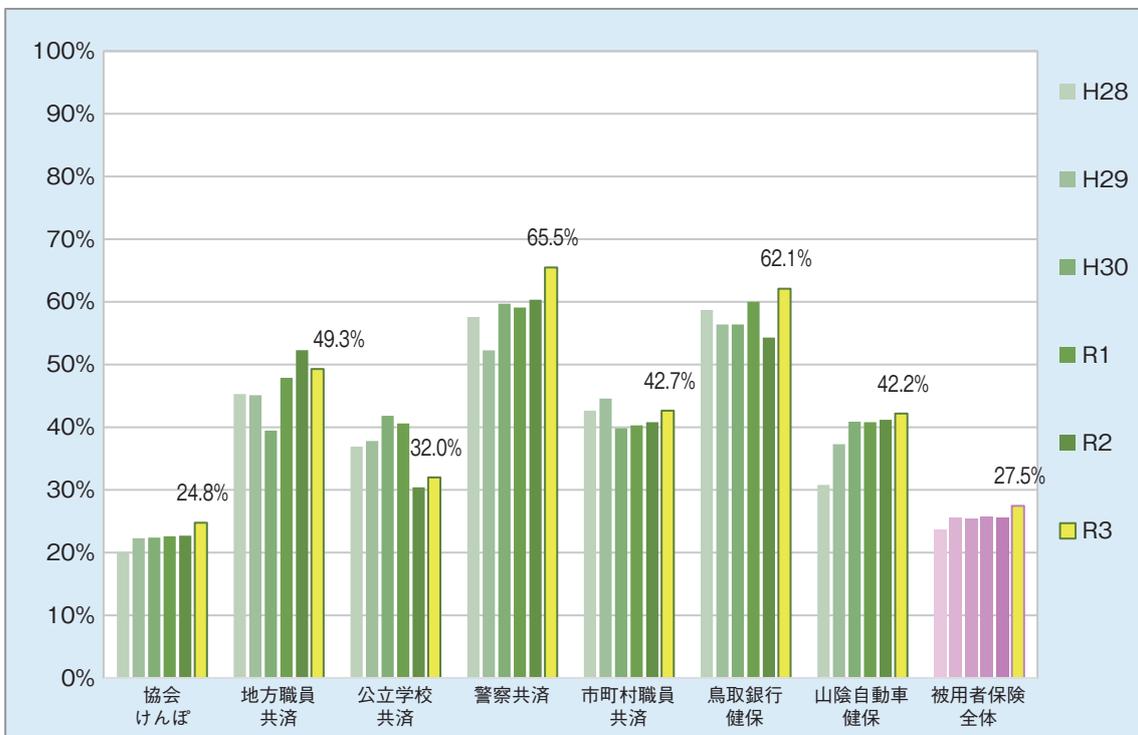


図4 被保険者の特定保健指導実施率の推移

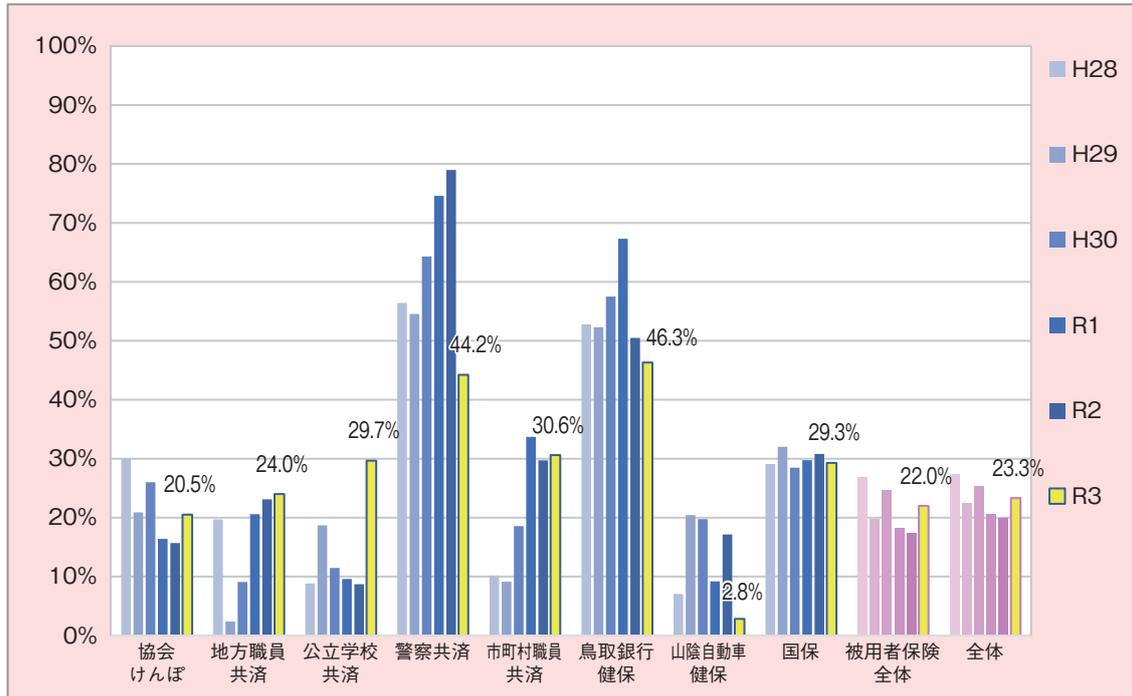
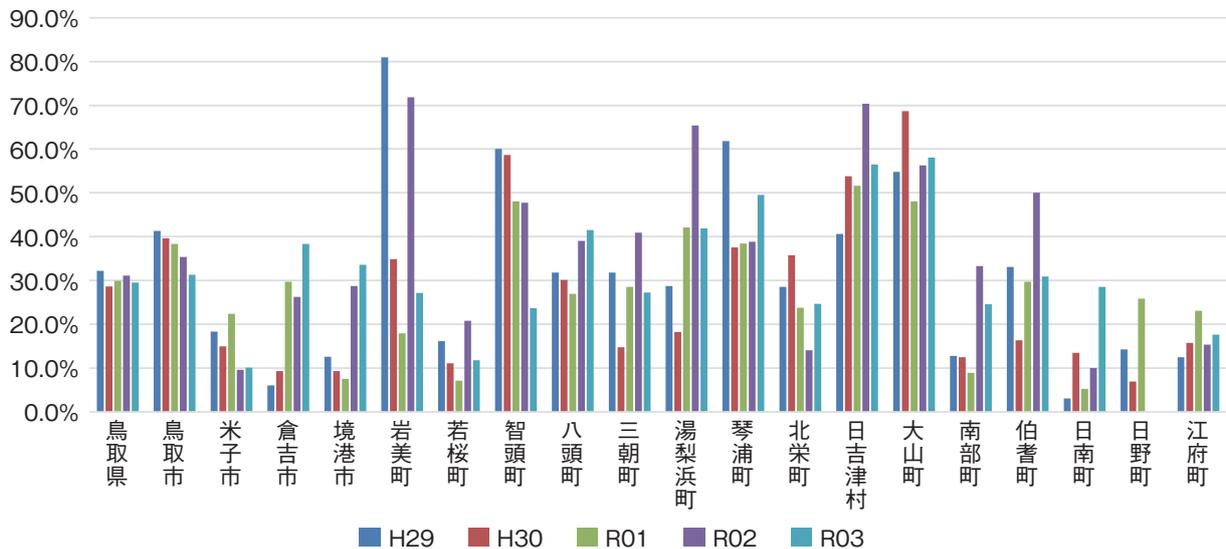


図5 市町村国保の特定保健指導実施率の推移

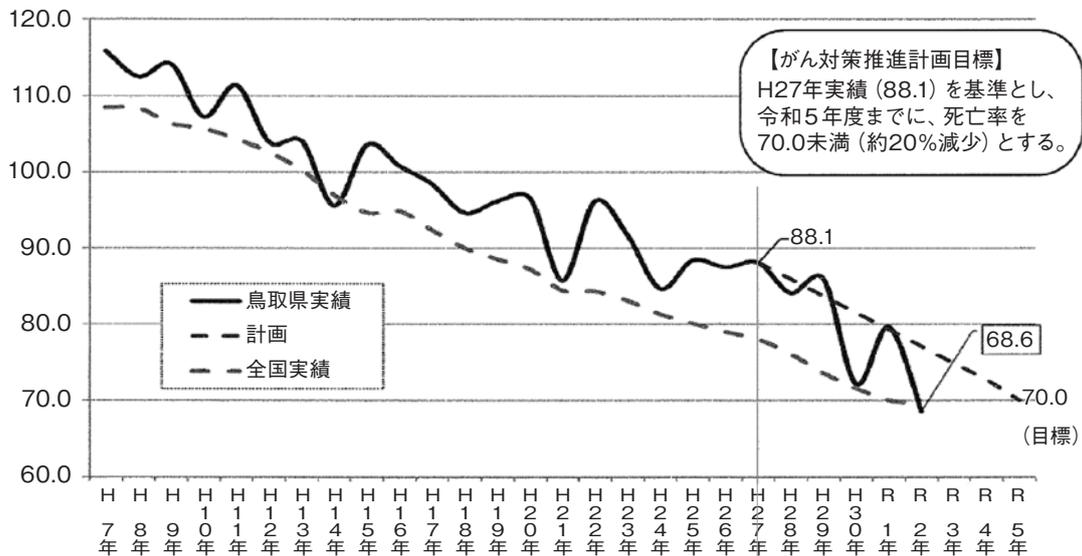


日本総合健診医学会がR2年度に新型コロナウイルス感染拡大による健診機関への影響調査を行っている²⁾。全国で180機関（469機関中）が回答し、緊急事態宣言の出ている間は、健診の完全休止と部分休止をあわせると84.9%が健診控えにつながっていた。とくに大きな影響を受けたのは、事業者健診、学校健診であるが、特定健診も抑制されていることがわかる。

鳥取県の健康課題として、75歳未満がん年齢調整死亡率が高いことがあげられる。図6は、全国と鳥取県のがん年齢調整死亡率を示したものだが、鳥取県は全国平均よりもがん年齢調整死亡率が高く推移している。これまで公衆衛生学的に分析を行っているが、がん検診受診率・精査受診率などの指標で、とくに目立った特徴は見つかっていない。

しかしながら、鳥取県の市町村がん検診データ（受診率）の推移をみると、胃がん（H30：27.3% R1：27.8% R2：24.5% R3：25.8%）、肺がん（H30：29.1% R1：28.9% R2：26.2% R3：28.5%）、大腸がん（H30：30.1% R1：30.4% R2：27.5% R3：28.5%）、乳がん（H30：16.5% R1：16.7% R2：14.1% R3：15.3%）、子宮頸がん（H30：25.0% R1：24.9% R2：23.0% R3：23.8%）のように、R1年度に比べR2年度は受診率が2－3%程度低下していたが、R3年度はいずれも順調に復帰しているようである（表1）。この期間に、特定健診・各種がん検診の制度変更はないので、コロナ感染に伴う受診率変動ととらえるのが妥当であろう。いっぽう、がん検診でスクリーニングされた要精密検査の人たちの精密検査の受診率については、R1に比べR2は、胃がん：△2.4%、肺がん：△1.1%、大腸がん：△4.5%、乳がん：△0.6%、子宮頸がん：△2.4%と、おおよそ1－5%程度、低下していた。R3－R1増減に注目すると、胃がん：△2.7%、肺がん：0.7%、大腸がん：△1.5%、乳がん：0.5%、子宮頸がん：△4.5%と、肺がん・乳がんでは復帰しているが、胃がん・大腸がん・子宮頸がんはまだまだである。受診率と精密検査受診率の低下は、がんの早期発見を遅らせてしまうが、全体として徐々にコロナ前に復帰しつつあると考えられる。

図6 75歳未満がん年齢調整死亡率（人口10万対）の推移



鳥取県健康政策課より

表1 がん検診について

〈参考〉過去5年間におけるがん検診の精検受診率の推移

(単位：%)

	H28	H29	H30	R1	R2	R3	増減 (R3-R1)
胃がん (X線検査)	86.5 (1.8)	83.6 (△2.9)	88.8 (5.2)	86.4 (△2.4)	85.2 (△1.2)	83.7 (△1.5)	△2.7
肺がん	90.1 (0.4)	89.5 (△0.6)	90.9 (1.4)	88.9 (△2.0)	89.9 (1.1)	89.6 (△0.3)	0.7
大腸がん	77.1 (0.0)	77.8 (0.7)	77.9 (0.1)	77.9 (0.0)	76.6 (△1.3)	76.4 (△0.2)	△1.5
乳がん	94.2 (△1.1)	96.0 (1.8)	94.6 (△1.4)	94.3 (△0.3)	95.4 (1.1)	94.8 (△0.6)	0.5
子宮頸がん	83.3 (△3.5)	87.1 (3.8)	78.3 (△8.8)	85.0 (6.7)	87.5 (2.5)	80.5 (△7.0)	△4.5

注) 括弧内は前年度からの受診率の増減

〈参考〉過去5年間のがん検診受診率の推移

(単位：%)

	H28	H29	H30	R1	R2	R3 (速報値)	増減 (R3-R1)
胃がん	26.8 (△0.2)	27.2 (0.4)	27.3 (0.1)	27.8 (0.5)	24.4 (△3.3)	25.8 (1.4)	(△2.0)
肺がん	28.9 (0.0)	29.0 (0.1)	29.1 (0.1)	28.9 (△0.2)	26.3 (△2.6)	28.5 (2.2)	(△0.4)
大腸がん	30.6 (△1.1)	30.3 (△0.3)	30.1 (△0.2)	30.4 (0.3)	27.6 (△2.8)	28.5 (0.9)	(△1.9)
乳がん	16.7 (△0.8)	16.7 (0.0)	16.5 (△0.2)	16.7 (0.1)	14.1 (△2.6)	15.3 (1.2)	(△1.4)
子宮頸がん	24.2 (0.1)	24.7 (0.5)	25.0 (0.3)	24.9 (△0.1)	23.0 (△1.9)	23.8 (0.8)	(△1.1)

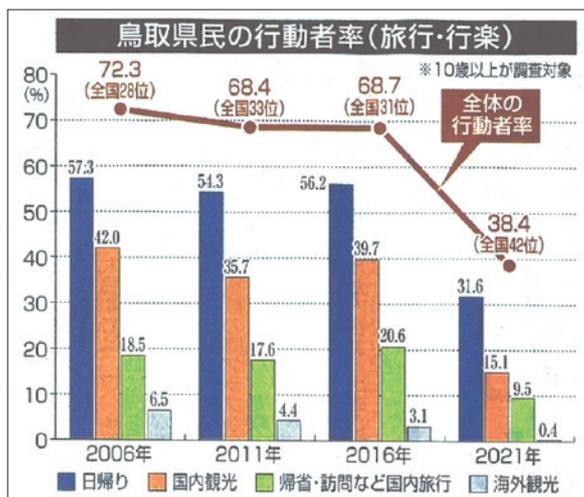
注) 括弧内は前年度からの受診率の増減

鳥取県健康政策課より

中島らは、とくに消化器がん検診の受診率低下を懸念し、COVID-19感染死亡と消化器がん死亡を比較している³⁾。人口10万人対のCOVID-19死亡率は1.53(年齢調整後)である。これに比べ、胃がん死亡率(35.6)、大腸がん死亡率(40.8)であり、COVID-19死亡率のそれぞれ23.3倍、26.7倍である。つまり、コロナ感染によるがん検診の受診控えは、将来のがん患者死亡率の増加につながる恐れがある。今後とも住民への啓発、医療従事者の講習会での説明を強化していく必要がある。

また、高齢者のフレイル(虚弱)の悪化が懸念されている。東京大学高齢者総合研究機構の飯島勝矢教授は、コロナ感染対策による緊急事態宣言や感染リスクを過剰に恐れての外出制限や運動不足、さらには日常的なコミュニケーション低下により、高齢者のフレイルやプレフレイルの患者増加が予想されると考え、コロナフレイルへの警鐘を鳴らしている⁴⁾。外出自粛要請下では明らかに外出頻度が減った結果、下腿筋量や歩行速度の低下などが現れている。高齢者の場合、日常的な運動量の低下はサルコペニアの増悪につながり、ひいては、転倒・骨折などのイベントにつながりやすい。フレイ

ルのデータではないが、総務省による2021年社会生活基本調査では、鳥取県民が何らかの「旅行・行楽」を行った割合（行動者率）は全国42位となる38.4%であった⁵⁾。コロナ禍により遠方へ出かける機会が減り、日帰りなど近場で行動するケースが多いようである。この結果が必ずしも運動量と相関するわけではないが、とくにフレイルの心配される高齢者も、行動範囲が狭くなっていると想像され、フレイルの悪化が懸念される。



2023.4/20 日本海新聞より抜粋⁵⁾

2023年5月にCOVID-19は5類感染症へ移行し、インフルエンザと同じ範疇となる。既感染者やワクチン接種者の割合も増え、パンデミックもようやく沈静化しつつある状況である。しかしながら、高齢者や糖尿病患者などの重症化リスクが高いことは変わっていない。今後も健診や医療機関の受診控えは継続し、がん患者を含む生活習慣病の早期発見が遅れるものと予想される。鳥取県は以前から中高年のがん死亡率が高い。継続した啓発活動や仕組みづくりが重要と考えられる。がんや生活習慣病に伴う心血管疾患のリスクの高い高齢層の多くは、かかりつけ医に通院している。日常的に患者をマネジメントしている医療者側にも啓発を続けることが肝心である。また、外出制限や日常のコミュニケーションの低下などにより虚弱高齢者の増加と介護認定率の上昇など、が懸念されている。特定健診・がん健診の受診率の動向、ならびに、介護認定の推移には、今後も注目しておく必要があると思われる。

参 考 文 献

- 1) 鳥取県保険者協議会. 令和4年度 医療費・特定健診データ等分析結果 (令和5年3月).
- 2) 日本総合健診医学会. 新型コロナ感染拡大による健診機関への影響の実態調査報告書.
- 3) 中島滋美, 早藤清行, 安藤美雪, 他. ウィズコロナ時代でも消化器がん検診は必要である. 医学のあゆみ 2020; 275: 1301-1302.
- 4) 飯島勝也. 5. フレイル健診—COVID-19流行の影響と対策: コロナフレイルへの警鐘. 日老医誌 2021; 58: 228-234.
- 5) 日本海新聞 2023.4/20掲載記事.

根治的内視鏡治療が可能であった 早期食道癌症例の死因に関するコホート研究

鳥取大学医学部消化器・腎臓内科学 磯本 一
河 口 剛一郎

研究の背景と目的

食道癌の罹患率は男女差が大きな癌腫であるが、本邦では男性では罹患率が6番目に高く、死亡率は7番目に高い癌である。組織型は扁平上皮癌が90%以上を占め、飲酒・喫煙が最大のリスク因子であることは明らかになっている。食道癌取り扱い規約では癌の深達度が粘膜下層 (SM) までを表在癌、粘膜層 (M) にとどまるものを早期癌と定義しているが¹⁾、食道癌は早期からリンパ節転移を来しやすく、食道癌診療ガイドラインでは、基本的には早期癌のみが内視鏡治療の適応とされている²⁾。粘膜筋板に達する癌 (MM, M3) および粘膜下層微小浸潤癌 (SM200 μ m未満: SM1) のリンパ節転移リスクは10%以上と報告され³⁾、内視鏡治療の相対適応とされる。一方、食道癌の外科手術の侵襲は非常に大きく、手術関連死が全国平均で3%と報告されており、内視鏡治療の適応となる早期病変の発見は極めて重要である。

近年、Narrow Band Imaging (NBI) などの画像強調内視鏡 (IEE) や拡大内視鏡などの診療モダリティの進歩により食道癌の早期発見例は増え⁴⁾、さらにそれらの所見から深達度を判定する内視鏡診断体系もある程度確立し⁵⁾、術前診断の正診率も上昇している。

また、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) に代表される内視鏡治療の進歩により広範な病変であっても一括切除が可能になり、内視鏡治療で根治できる病変は増えている。さらに、2016年には、内視鏡治療後に粘膜筋板まで達するMM癌で脈管侵襲陽性例やSM癌と診断された症例に対する、追加の化学放射線治療 (CRT) の有用性と安全性が証明された (JCOG0508、外科手術成績が比較対照)⁶⁾。これにより、相対適応病変のみならず、total biopsyとしてclinical SM癌も内視鏡治療されるようになり、ますます内視鏡治療の対象病変は増加している状況である。

食道癌はまた重複癌の発生が多く、その発癌リスクが濃厚な飲酒・喫煙歴と関連する癌が多いと言われてきた。食道癌自体の異時再発以外にも他臓器癌が発生してくること、特に頭頸部癌とはお互いに異時性再発しやすいことはよく知られている^{7)~9)}。ただし、最近の報告では、胃癌との合併の方が多いという報告が散見される^{10),11)}。上記のような重複癌 (胃癌、大腸癌など) であればある程度早期に発見できれば根治的治療は可能だが、食道癌根治後サーベイランスをしていると、他臓器癌での死亡例もしばしば経験する。しかし、食道癌のステージ別生存率などは分かっているものの、内視鏡治療で根治後の食道癌以外の最終死因について言及された報告は殆ど無い。

鳥取県は食道癌罹患率、死亡率が高く、また人口も少なく出入りの少ない県であり、また食道癌の内視鏡治療をされている症例が、県内の主要な基幹病院に限られていることから、予後調査がしやすい環境にある。そこで今回、根治的な内視鏡治療をされた早期食道癌患者の治療後の実態、予後 (特

に他病死、他癌死)の実態を明らかにすることを目的とした。

研究の対象と方法

鳥取県内の東部、中部、西部の基幹病院で過去に内視鏡治療で根治できた早期食道癌症例の症例集積、予後調査を行う(後ろ向きコホート研究)。調査対象基幹病院は、鳥取県立中央病院、鳥取県立厚生病院、および鳥取大学消化器内科。調査対象期間として、前回の報告までは2008年度から2014年度(平成26年度)までを症例登録期間として、当初は本事業終了予定であった2019年度末時点で全症例の5年生存率が分かる様に研究を計画し、途中経過として毎年度末時点での予後を調査していた。調査期間の延長に伴い、本研究の始まった2016年度の内視鏡治療症例も全て5年生存率が判明することから、今回の令和4年度の事業計画から、後ろ向き検討の症例登録期間を2008年から2016年まで延長することとした。また、前向きでの研究計画と同様に、1年以上予後追跡の出来なかった症例は、予後因子を検討するデータの正確性に影響を及ぼす可能性があり、死亡例も含め検討から除外した。なお、本検討における「根治的な内視鏡治療病変」とは、食道癌取り扱い規約の相対適応病変(脈管侵襲を伴わないM3からSM1癌)までを含める。腺癌(パレット腺癌)については、脈管侵襲を伴わないDMM(二重粘膜筋板の深部筋板まで)とした。そのうち、脈管侵襲陰性のEP、LPM(M1-M2)癌を内視鏡治療の絶対適応病変、脈管侵襲陰性のMM, SM200 μ m(M3-SM1)病変を相対適応病変とした。深達度M3-SM1でも脈管侵襲陽性かSM2以深(SM浸潤距離が200 μ m以上)の症例は内視鏡治療適応外病変であるが、実臨床において、上記JCOG0508の結果が出てからは、積極的にcSM癌への内視鏡治療機会が増え、組織結果によって追加CRTが多く行われるようになってきた現状を鑑み、これらの本来なら内視鏡治療適応外病変に対する追加治療の実情(患者背景、特に副次評価項目である重複癌の存在を含む)や、予後についても追加で検討した。以上、2008年から2016年度までに3施設で内視鏡治療されたSM癌も含む、全ての食道癌のデータを見直し、2022年度末時点での全症例の予後を再調査した(調査は上記が確定する2023年4月に実施)。

上記の予後調査は各施設でのカルテ調査および通院が途絶えた患者では電話による聞き取り調査を可能な限り行った。最終的に全国がん登録のデータ利用も考えているが、本報告では各施設での調査結果に基づき、以下のエンドポイントを調査した。

検討項目としては以下の通り。

〈主要評価項目〉死因、特に癌死(原疾患死以外の他癌死亡含む)か癌以外の死因か

〈副次評価項目〉罹患した重複癌(部位や進行度含め検索)

以上の後ろ向き検討に加え、2017年度以降に内視鏡治療を行った症例で1年間存命であった症例を登録して、前向きに経過を見ている。現時点で、2021年度末までに治療され1年以上生存が確認できた症例を登録し、2022年度末時点での予後を2023年4月に調査した。なお、この解析に関しては、2022年度以降にも同様に症例を登録し、可能な限り継続する事になっている。

さらに、この前向き検討の症例データを、後ろ向き解析のデータにも統合して、全症例における患者背景などの再検討を行った。特に、昨年度までの研究結果で分かっている、内視鏡治療適応病変で重要な死因となっている、他臓器癌の罹患と死亡、および癌以外の他疾患による死亡の、原因とそのリスク因子（下記）を重点的に検討した。

〈調査項目〉：年齢、性別、生活歴、家族歴、癌を含む既往歴、併存疾患、代表的臨床検査データ、食道癌の治療前情報と治療情報 等。

結果と考察

I. 2008年度から2016年度までの症例に対するコホート研究（後ろ向き研究）

1) 内視鏡治療適応外病変も含めた全内視鏡治療例での検討

①患者背景

3施設において2008年後から2016年度までに内視鏡治療された適応外を含む全病変は、鳥取県立中央病院49病変、鳥取県立厚生病院28病変、鳥取大学医学部附属病院178病変の255病変、214症例であった。相対適応病変は33病変、適応外病変も21例含まれていた（それぞれ5例と2例が絶対適応病変症例と重複）。内視鏡治療適応外の理由は深達度SM2以深が11病変、脈管侵襲陽性が13例（3例の重複あり）であった。本来であれば適応外病変は本検討では除外するが、前述の通り、実臨床では重要な検討項目であるため、これらの病変に関しても予後を含め検討した。

患者は平均年齢、年齢中央値ともに69歳、男性188症例（228病変）、女性26症例（27病変）で、飲酒も喫煙もない症例は12例のみで、そのうち9例が女性であった。他癌の併存・合併は83例に認め、最も多かったのが胃癌44例、次いで食道癌42例（治療対象となる同時多発例を含む）、頭頸部癌37例の順であった。基礎疾患で最も多い疾患は高血圧症で100例以上の患者が治療されていた。

内視鏡治療適応外も含む全214症例中、2023年3月末時点の予後追跡が出来ていない脱落例は10例であり、全て内視鏡治療絶対適応病変の症例であった。この追跡ができていない10例は、高齢や重篤な基礎疾患があるという理由で、治療後比較的早期に紹介元やかかりつけ医に逆紹介した症例であり、また治療された年代が古く、がん登録制度が未整備時期の症例であり、現在の対象患者年齢を考慮しても追跡は困難と判断した。それ以外の204例では全て5年後の予後は確定しており、以下はこの204例（245病変）における検討結果を示す。なお、対象症例における平均予後追跡期間は7年9ヶ月（1年から15年）であった。

②治療成績・予後

〈再発形式の検討〉

ESDによる一括完全切除率は高く、広範な病変でもほとんど遺残再発を認めていなかった。

異所性再発は非常に多く、観察期間中の異時同時多発病変は51病変、30例あり、観察期間外にも繰り返し異所性再発を繰り返す症例を複数認めた。

一方、リンパ節再発を3例に認め、1例は深達度M2だが脈管侵襲陽性の特殊例、1例は深達度

M3、脈管侵襲陰性症例で、患者との相談で追加CRTが行われていなかった。もう1例はSM1、ly1の症例で、通常なら追加CRTの適応であるが、患者の希望にて追加治療なしで経過観察中に再発していた。いずれも嚴重経過観察中の再発指摘で、追加CRTを行い、存命中である。

〈死亡例の検討〉

2023年3月末における最終の死亡者数は61名であった。このうち5年以内の死亡者数は25名であり、全内視鏡治療症例における5年生存率は87.8%であった。

死因別の検討では、原病死を7例に認めたが、1例は内視鏡治療した別部位は絶対適応内の病変であり、その前に化学放射線療法（CRT）で治療されていた進行食道癌の再発で死亡されたものであり、内視鏡治療後5年以上（5年3ヶ月）の予後があった。残りの6例は内視鏡治療適応外病変で、SM2以深が4例（2例は脈管侵襲陽性）、脈管侵襲により適応外になったものが2例（いずれも深達度はSM1）であった。適応外病変の原病死症例は内視鏡治療後、全員5年以内（1年半から4年半の間）になくっていた。4例が大学病院の症例であり、いずれも追加治療がされていたが（外科治療2例、CRT1例、RT1例）、再発死亡されていた。ただしそのうち1例は進行食道癌を併存していた手術症例の頸部食道癌へのESD症例であり、直接死因は進行食道癌再発による死亡と判断した。全観察期間での他臓器癌による死亡を29例認めたが、5年以内の死亡は10例であった。5年以内の死亡例の内、6例は食道癌内視鏡治療前より併発していた進行癌（頭頸部癌5例、胃癌1例）の進行により死亡していた。一方、5年日以降の他癌死19例の内、最多は肺癌で8例、次いで頭頸部癌が4例であった。これらの病変は、内視鏡治療時には併存しておらず、すべて内視鏡治療後に発生した癌であった。癌以外の他病死を全観察期間中に25例認め、5年以内の死亡は9例であった。この9例は高齢や脳神経疾患があり、全身状態の悪化や誤嚥性肺炎でなくなっていた。残りの16例が5年以上経過してなくなっていたが、ほとんどが適応内病変症例で治療後長期間経過し高齢となり、あるいは心不全、脳血管疾患、肺炎等でなくなっていた。

治療適応別の検討では、内視鏡治療適応外病変の21症例の内、全期間中11名が死亡しており、5年以内の死亡も10例と多く、5年生存率は52%で、6例が原病死していた。他癌死を4例（5年以内死亡は3例）認め、他病死は1例であった（5年以内死亡例）。相対適応病変の内視鏡治療33例中、10例が死亡しており、5年以内の死亡は4例で、5年生存率は88%であった。死因の内訳は他癌死が4例（5年以内死亡1例）、他病死が6例（5年以内死亡3例）で、原病死は認めなかった。絶対適応病変の内視鏡治療例は154症例で、1例が適応外病変を、3例が相対適応病変を治療した重複例であった。44例が死亡しており、5年以内の死亡は14例、5年生存率は91%であった。死因の内訳は他癌死が23例（5年以内死亡8例）、他病死が20例（5年以内死亡6例）であった。相対適応病変、及び絶対適応病変症例の治療成績については、次の検討で詳述する。

2) 内視鏡治療適応内病変での予後に関する検討

①患者背景

内視鏡治療適応内病変治療症例の内、5年生存率が検討できた全症例数は、184症例（225病変）で、

絶対治療適応内病変は192病変・154例、また相対適応病変は33病変・33例であった（3症例で重複）。男性161例（201病変）、女性23例（24病変）、平均年齢も年齢中央値も68歳であった。その他の患者背景は全症例での検討と同様であった。

②治療成績と予後

上記の1) 全症例での検討でも示したとおり、本来の検討すべき主要評価項目である、適応外病変を除いた症例における死因の解析結果は、2023年3月末時点での全観察期間において、他癌死26例、癌以外の他病死24例で、当初の予想通り原病死（食道癌の遺残・再発による死亡）は1例もいなかった。前述の通り、3例に於いてリンパ節転移を認めており、今後も注意が必要ではあるが、全例追加治療によりCRが得られ、いずれも初回内視鏡治療から5年以上が経過し、現在ご存命である。

5年生存率の検討では、絶対適応病変と相対適応病変の5年以内の死亡者数は、それぞれ14例と4例で（2例が重複しており、内視鏡治療適応内病変症例全体では16例）、5年生存率はそれぞれ91%、88%であり、有意な差は無かった。内視鏡治療適応内病変症例全体では5年生存率は91%であるが、これは胃癌や大腸癌における内視鏡治療適応病変での治療成績と比べてかなり下回っており、早期胃癌や大腸癌の手術適応となるStage I 症例の5年生存率に近い。食道癌を発症する患者背景、特に飲酒や喫煙といった生活歴や、重篤な併存疾患が他の癌腫に比べ悪いため、他癌死・他病死が多いためと考えられる。5年以内の死亡例16例の内訳は、他臓器癌による死亡が8例、癌以外の併存疾患による死亡が8例で、半数を他臓器癌による死亡が占めていた（表1）。治療適応内病変の治療症例でも、術前から併存していた頭頸部癌、胃癌の進行による死亡が大きな要素を占めた。このように、本研究の動機づけとなった「根治的内視鏡治療が可能であった早期食道癌症例」が、食道癌以外の原因で高率に、比較的早期に亡くなっているのではないかと、という予測が証明される結果となった。

長期的な予後に関しては、観察期間がかなり長くなり、初期の頃治療した症例では患者の高齢化も進んでおり、全観察期間での死亡を検討することはあまり意味がなくなっている。かなり高齢の症例では老衰や肺炎といった死因が目立つ。併存疾患が増えて他病死も増えるが、癌発症の最大のリスク因子もまた加齢であり、他癌による死亡も増える。そのため、後ろ向き検討での予後不良のリスク因子の検討は基本的には5年以内の症例で行うこととした。

3) 予後予測に関するリスク因子の検討

5年生存で予後を分けたとき、死亡群と生存群とのリスク因子解析では、BMI低値が予後不良の有意なリスク因子としてあげられた（20.2 vs 22.4、t-test、 $P < 0.005$ ）。また、死亡群では高齢である傾向があった（71歳 vs 68歳、t-test、 $P = 0.08$ ）。飲酒・喫煙歴は両群ともに高率であり、死亡群との有意差を認めなかった。一方、他臓器癌による死亡が多かったものの、他臓器癌の併存や既往は有意なリスク因子にはなっていない。

今回の解析では5年以降の死亡例を検討すると、他臓器癌で死亡した患者（19例）の方が癌以外の死亡例（16例）よりも多く、個々の症例を見てみると、内視鏡治療後に新たに発見された肺癌での死

表1 2008年度から2016年度までに内視鏡治療が施行され5年生存率が検討できた症例の成績
(2023年4月時点)

	絶対適応病変	相対適応病変	適応外病変	合計
症例数	154	33	21	204
病変数	192	33	21	245
5年以内死亡数*	14	4	10	25*
原病死	0	0	6	6
他癌死 [†]	8	1	3	10 [†]
他病死 [‡]	6	3	1	9 [‡]
5年生存率	91%	88%	52%	
疾患特異生存率	100%	100%	71%	

*絶対適応症例内に相対適応症例2例と適応外症例1例、合計3例の重複

†絶対適応と相対適応症例に、適応外病変症例が1例ずつ重複

‡絶対適応病変症例と相対適応病変症例の1例が重複

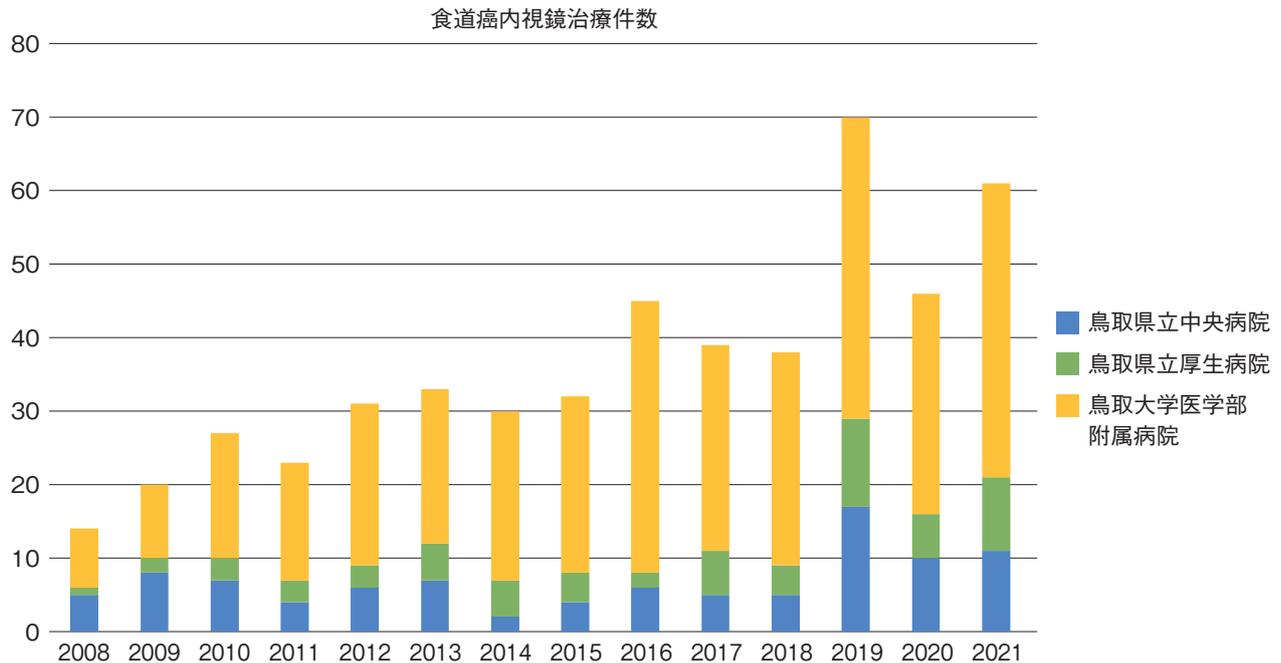
亡例が多く（8例）、頭頸部癌での死亡例が次に多かった（3例）。なお、肺癌死亡例8例の内、7例は絶対適応症例の患者で、肺癌の発見時には既に進行したステージであるものがほとんどであった。一方、相対適応病変治療例には他癌の死亡は2例のみ（1例は肺癌）であり、内視鏡治療後にサーベイランスCTを撮られていたことが他癌の発見を早くして他癌死を防いでいることが示唆された。この結果から、食道癌内視鏡治療後、リンパ節転移のリスクは極めて少ない絶対適応患者であっても、術後サーベイランスとして胸部を含むCTを撮ることは意義があると考えられる。なお、この傾向は下記に詳述する前向き蓄積症例を加えた検討でも同様に見られる。

II. 2008年度から2021年度 全内視鏡治療例に対する検討

本研究の対象症例登録機関となる上記3施設にて2008年度から2021年度に行った、食道癌の内視鏡治療全症例（脈管侵襲のないSM1癌の相対的適応病変および内視鏡的治療の適応外病変も含む）に関して、症例の追加と、最新の予後調査結果でデータベースをアップデートした。2021年度の症例追加は、鳥取県立中央病院11病変、鳥取県立厚生病院10病変、鳥取大学附属病院40病変で、対象期間中の内視鏡治療症例の重複症例を全てカウントしなおしたところ、509病変、401例が登録されていた（図1）。

対象期間中における全症例の患者背景は、平均年齢69歳（年齢中央値70歳）、男性344例、女性57例であった。上記の「後ろ向き検討」で報告した病変数、症例数の約2倍の症例の検討となり、データとしての信頼性も高いものとなった。2008年度から2016年度までの9年間と、2017年度から2021年度までの5年間の症例数はほぼ同数であるが、症例追跡期間が短いこともあるが、前向き検討を始めてからの5年間は症例追跡率が高く、1例を除いて全ての症例追跡（死亡例では予後確定）が出来ている。また、年次を経て症例を蓄積していくに従い、食道癌の異時多発病変の増加が更に顕著になって

図1 調査対象3施設における年度別食道癌内視鏡切除術症例（病変数）



きており、2021年度追加症例61病変の内、12病変10症例が異時性再発病変であった。内視鏡治療で臓器温存が図られるようになり、高い追跡率とIEEを使用した食道観察法はルーチンとなっており、食道癌の異時性異所性再発を多数早期発見できている要因と考える。また、食道癌、頭頸部癌治療後のハイリスク症例のみならず、胃癌サーベイランス中の患者においても、しっかりとした食道観察がなされるようになっている。このような理由で、昨年の追加症例同様、今回の新規治療病変も絶対適応内が47病変（77%）と最多であり、相対適応病変は7病変であった。一方で、術後に内視鏡治療適応外と診断された7病変の内、6病変6例が大学病院で治療されており、大学で新たに治療された40病変の内6病変（15%）は単年度当たりの治療数（率）で過去最多となった。追加治療として、1例が外科手術、4例がCRT、1例が経過観察となっていた。

治療の特徴として、近年では小型のものを含むほとんどの症例でESDが選択されており、もはや食道ESDは内視鏡治療の標準治療である。さらに大学病院を中心に、大型病変（全周を含む）も多く治療されているが、ESD後食道狭窄の問題が、ステロイドの局注（あるいは内服）である程度マネージメント可能になったことが寄与している。さらに、深達度が深いことが予想されるような症例、瘢痕近傍やCRT後のサルベージESDなど、難易度の高い症例の治療件数も増えてきている。研究背景でも述べたが、JCOG0508の結果が出て、食道癌はSM癌に対する治療戦略が大きく変わりつつあり、診断的内視鏡ESDに続けて、内視鏡適応外（リンパ節転移ハイリスク）症例に対して、追加CRTを行うというストラテジーが定着しつつある。そのため、以前なら（SM浸潤癌を疑い）内視鏡治療しなかった症例を切除する症例が増えており、上記のようなSM癌の内視鏡治療症例が増加している原因となっている。なお、研究参画3施設はいずれも放射線治療が可能な施設であり、その点でセレクションバイアスはない検討が可能と考えている。更に鳥取大学病院では全国的にもほとんど実施する

施設のない光線力学療法（PDT）が実施可能であり、SM癌に対するESD、追加CRT、更にその後の再発時のPDTと、三段構えで（最初の）内視鏡治療を選択することが出来る。原則としては手術ハイリスク患者などに限られるが、これも前述の大学病院で治療適応外病変が増えてきた理由の一つと考える。ただし、注意すべきは、後ろ向き検討で示したように、この適応拡大症例群の内視鏡治療後の最終予後成績は決して良くない。今後前向き検討でも同様の結果になるかどうかを検証していきたい。

現在2017年度以降に内視鏡治療した食道癌症例は、前向きに蓄積して検討する臨床研究を解析中であり（科研費17K09119）、本検討ではさらに経年で症例を蓄積、追跡して、後ろ向き検討で明らかになったリスクファクターや、術後CTの有無が予後（特に他癌死）に關与するかなどを生存曲線を引くことで明らかにして、新たな知見を検索していく予定である。

謝 辞

本研究には、鳥取県立中央病院 消化器内科 柳谷淳志先生、鳥取県立厚生病院 消化器内科 野口直哉先生に、多大なるご協力を頂いた。

参 考 文 献

- 1) 日本食道学会編：食道癌取り扱い規約，第10版．金原出版，東京，2007.
- 2) 日本食道学会編．食道癌診断・治療ガイドライン（2012年4月版），P14-18，金原出版，東京，2012.
- 3) Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 1998 ; 123 : 432 - 439.
- 4) Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: A multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1566 - 1572.
- 5) Oyama T, Ishihara R, Takeuchi M, et al. Usefulness of Japan Esophageal Society Classification of Magnified Endoscopy for the Diagnosis of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 75 (suppl) AB456.
- 6) Nihei K, Minashi K, Yano T, et al. JCOG-GIESG Investigators. Final Analysis of Diagnostic Endoscopic Resection Followed by Selective Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Cancer: JCOG0508. *Gastroenterology* 2023 ; 164 : 296 - 299.
- 7) 幕内博康，島田英雄，千野 修，他．食道癌手術例にみられる他臓器重複癌—EMR症例を含めて．胃と腸 2003 ; 38 : 317 - 330.
- 8) Muto M, Hironaka S, Nakane M et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with

synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 : 517 - 521.

- 9) 堅田親利, 武藤 学. 食道表在癌内視鏡切除後の長期成績 背景因子からみた異時性多発食道癌の長期経過 多発ヨード不染帯との関連を中心に. 胃と腸 2007 ; 42 : 1355 - 1363.
- 10) 川田研郎, 河野辰幸, 河内 洋, 他. 食道表在癌内視鏡切除後の長期成績 食道m1・m2癌EMR後の長期成績. 胃と腸 2007 ; 42 : 1317 - 1322.
- 11) 有馬美和子, 有馬秀明, 多田正弘. 食道表在癌内視鏡切除後の長期成績 食道m3・sm1癌内視鏡切除後の経過. 胃と腸 2007 ; 42 : 1331 - 1340.