

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告

第38集（令和5年度）

令和6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38集）

令和 6 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5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38集として発刊する運びとなりました。

「疾病構造の地域特性」に関する調査研究は、令和4年度で終了した1項目に代わり、新しく山本一博教授による「鳥取県における心不全患者の疫学調査—10年間の推移—」を加えて、5項目の調査研究が行われました。

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

なお、本委員会の事業運営の見直しを行った結果、18年間にわたり、鳥取大学医学部器官制御外科学講座 中村廣繁教授に研究していただいた疾病構造の地域特性に関する調査研究は、令和5年度で終了することとなりました。

中村廣繁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6年5月

目 次

1. 鳥取県における発達障がい児に生じた二次障がい、 特に不登校に関連する要因とその対応に関する研究……………	前垣 義弘 (1)
2-1. 地域健診からの肝臓がん高リスク患者拾い上げにおける FIB-4インデクスとFIB-3インデックスの比較……………	孝田 雅彦 (10)
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 (15)
2-3. 鳥取県の肝細胞癌の実態と非ウイルス性肝疾患の拾い上げ事業……………	永原 天和 (16)
3. 鳥取県地域がん登録と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 2018-2019年罹患分……………	尾崎 米厚 (22)
4. 鳥取県における遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) の解析……………	中村 廣繁 (28)
5. 鳥取県における心不全患者の疫学調査—10年間の推移— ……………	山本 一博 (32)
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 (36)

鳥取県における発達障がい児に生じた二次障がい、 特に不登校に関連する要因とその対応に関する研究

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科 前 垣 義 弘
中 村 裕 子
鳥取大学医学部生命科学科 林 陽菜乃

要 旨

発達障がい（神経発達症）は、生まれつきの脳の働き方の違いにより行動や認知の障がいを持ち、通常幼児期から行動や情緒、学習に特性が現れる（一次障がい）。生まれ持った特性と周りの環境（養育環境や社会環境等）との相互作用により、ストレスなどの要因が作用して、二次障がいが発生する。二次障がいの症状には、うつ症状、適応障がい、不安症、心身症、学業不振、不登校、暴言・暴力などがある。一方、不登校等の症状を主訴に病院受診した小児において評価の結果、背景に発達障がいを持つ場合が稀ではない。

発達障がい児に生じた二次障がいの要因は不明な点が多い。本研究では、発達障がい児に生じた二次障害の状況とリスク因子を明らかにすることを目的に、鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科を2019年に受診した発達障がい児の診療録を後方視的に調査した。調査した109例中54例に二次障がいと考えられる症状を認めた。暴言・暴力36例、不登校・遅刻17例、不安・身体症状10例の順に多かった。二項ロジスティック回帰分析の結果、二次障がい全体および不登校、暴言・暴力には家庭における養育上の問題が有意に関連していた。不安・身体症状には知的障がいに関連していた。

以上の結果から、発達障がい児に生じる二次障がいの予防と対策には家族支援が重要であることが示唆された。

背 景

近年、発達障がい（神経発達症）と診断される子どもが増加していることが社会問題となっている。小中学校の通常学級に在籍する児童の8.8%が発達障がいと認める特性を有していると報告された¹⁾。鳥取県においても発達障がいと診断される幼児・児童・生徒が年々増加している²⁾。発達障がいは、生まれつきの脳の働き方の違いにより行動や認知の障がいを生じ、通常幼児期から行動や情緒、学習に特性が現れる。自閉スペクトラム症（ASD）、注意欠如多動症（ADHD）、限局性学習症（LD）がその代表である。ASDは、社会的コミュニケーションおよび相互関係における持続的障がいならびに限定された反復する様式の行動・興味・活動を特徴とする。ADHDは、不注意と衝動性、多動性を特徴とする。LDは知的発達に遅れがないにもかかわらず、読字・書字・計算などの学習の基礎的能力に障がいを来すものである。これらの生まれ持った特性を一次障がいという。周りの環境（養育環境、社会環境等）との相互作用により、ストレスなどの要因に関連して一次障がいとは異なる症状・障がいが二次障がいとして発生する。平成30年度より本事業で発達障がい児の二次障がいの実態

と要因について調査研究を行ってきた^{3~6)}。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。また、令和4年度の本事業で、不登校を主訴に受診した児童・生徒の調査研究から、不登校児6名は全例ASDであった⁷⁾。そのうち5例は、不登校になるまでにはASDの診断がされていなかった。

研 究 目 的

本研究では、発達障がい児に生じる二次障がいの発症リスク因子を、統計解析を用いて明らかにして対策を検討することを目的とする。

方 法

鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科を2019年に受診した外来患者で発達障がいと診断されている児童・生徒（最終受診時の年齢：6歳0ヶ月～16歳0ヶ月）の診療録を後方視的に調査し、二次障がいの有無と個人の要因や家庭及び学校環境要因を調査した。発達障がいはDSM-5（米国精神医学会の精神疾患の診断分類：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）にて診断し、自閉スペクトラム症（ASD）、注意欠如多動症（ADHD）、限局性学習症（LD）を対象とした。なお、選択性緘黙は発達障がいと類似点があるため、本調査に含めた。知的障がい重い場合、行動や情緒の問題が知的障がいの影響を強く受けるため、中等度以上の重い知的障がいの症例は対象から除いた。知能評価はWISC-4あるいは田中ビネー検査にて行い、知能指数（IQ）50以上の症例を対象とした。

二次障がいとしては、家族や教員などへの暴言・暴力（以下、暴言・暴力）、不登校や遅刻（以下、不登校）、知能指数や発達特性から予測される以上に学力が定着しない学業不振（以下、学業不振）、お金や物を盗む、遺尿・遺糞や摂食障がい、不安症、自傷、身体表現性障がい、リストカット（以下、不安・身体症状）などを検討した。

二次障がい関連因子として以下の項目を調査した。

- ・個人の要因：発達障がい診断名、年齢、性別、知的障がい、投薬、など。
- ・家庭環境要因：ひとり親家庭、貧困、虐待・マルトリートメント、親の養育能力や疾患、などを調査した。“養育上の問題あり”は、養育者の養育能力の問題や虐待・マルトリートメント、飲酒癖、配偶者からの暴力（DV）、養育者の精神疾患・発達障がい・発達障がい特性、子どもに対する無理解・無関心・過保護などを全て含めた。
- ・学校環境要因：担任との関係性やいじめなど。

統 計 解 析

二次障がい全体と不登校、暴言・暴力、不安・身体症状とその因子の関係を二項ロジスティック回帰分析にて解析した。10例未満の要因は、例数が少ないため統計解析を行わなかった。単変量解析にて $p<0.05$ を有意とし、多変量解析を実施した。統計解析はExcel統計（version3.21）を使用した。本研究は鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号230502-013）。

結 果

1) 発達障がい児に見られる二次障がいの実態

109例の発達障がい症例の診療録を調査した。109例中が54例に、二次障がいと考えられる症状を認めた。男女比はいずれも男児が多かった。二次障がいの内容としては、暴言・暴力が最も多く36例に見られた。次いで、不登校が17例に見られた。不安・身体症状は10例であった。お金や物を盗む（8例）、知能指数から予測される以上の学業不振（7例）などが二次障がいとして見られた。

2) 二次障がいの関連因子

①二次障がい全体（表1、2）

単変量解析結果（表1）では、本人の要因としては限局性学習症が“二次障がいなし”に有意に関連していた。服薬は二次障がいと有意に関連していた。家庭環境に関しては、ひとり親家庭、養育上の問題、虐待・マルトリートメントが二次障がいに有意に関連していた。学校環境の問題あり（8例）はすべて、“二次障がいあり”群であり、統計解析は出来なかった。多変量解析の結果（表2）では、養育上の問題のみが二次障がいに有意に関連していた。

表1 二次障がいに関連する因子の単変量解析結果

関連因子	標準誤差	標準偏回帰係数	オッズ比	P値
自閉スペクトラム症	0.4137	0.3407	2.0536	0.0820
注意欠如多動症	0.4495	-0.0103	0.9762	0.9572
限局性学習症	0.4747	-0.5197	0.3043	0.0122*
知的障がい（IQ<80）	0.537	0.3610	2.5894	0.0764
服薬あり	0.4789	0.4384	2.7973	0.0317*
ひとり親家庭	0.4699	0.7454	5.0647	<0.001**
養育上の問題	0.5508	1.4512	20.000	<0.001**
虐待・マルトリートメント	1.0509	1.1924	24.8108	0.0022**
学校環境の問題	学校環境の問題のある例は全て二次障がいありであったため統計解析できなかった			

*：P<0.05、**：P<0.01

表2 二次障がいに関連する因子の多変量解析結果

関連因子	標準誤差	標準偏回帰係数	オッズ比	P値
限局性学習症	0.5929	-0.3350	0.4645	0.1959
服薬あり	0.5940	0.2646	1.8607	0.2958
ひとり親家庭	0.5994	0.4307	2.5534	0.1178
養育上の問題	0.6333	1.1814	11.4584	<0.001**
虐待・マルトリートメント	1.2084	0.2802	2.1269	0.5323

*：P<0.05、**：P<0.01

②不登校（表3、4）

単変量解析結果（表3）では、知的障がいとひとり親家庭、養育上の問題、虐待・マルトリートメント、学校環境の問題が不登校に有意に関連していた。不登校の症例は全例“LDなし”であったため統計解析はできなかった。多変量解析（表4）では、養育上の問題のみが不登校に有意に関連していた。

表3 不登校に関連する因子の単変量解析結果

関連因子	標準誤差	標準偏回帰係数	オッズ比	P値
自閉スペクトラム症	0.7828	0.7232	4.6053	0.0511
注意欠如多動症	0.5670	-0.2876	0.5093	0.2340
限局性学習症	不登校例はすべて限局性学習症なしであったため統計解析できなかった			
知的障がい（IQ<80）	0.5892	0.4546	3.3147	0.0420*
服薬あり	0.6218	0.0090	1.0214	0.9728
ひとり親家庭	0.5408	0.5326	3.1875	0.0321*
養育上の問題	0.6150	0.9714	7.4286	0.0011**
虐待・マルトリートメント	0.5883	0.6089	5.1545	0.0053**
学校環境の問題	0.7670	0.4987	6.7692	0.0127*

*：P<0.05、**：P<0.01

表4 不登校に関連する因子の多変量解析結果

関連因子	標準誤差	標準偏回帰係数	オッズ比	P値
知的障がい（IQ<80）	0.6777	0.3992	2.8638	0.1206
ひとり親家庭	0.6452	0.1518	1.3915	0.6086
養育上の問題	0.7578	0.7804	5.0075	0.0335*
虐待・マルトリートメント	0.7666	0.2568	1.9968	0.3671
学校環境の問題	0.8365	0.4046	4.7190	0.0636

*：P<0.05、**：P<0.01

③暴言・暴力（表5、6）

単変量解析結果（表5）では、服薬、ひとり親家庭、養育上の問題、虐待・マルトリートメント、学校環境の問題が暴言・暴力に有意に関連していた。限局性学習症は“暴言・暴力なし”に有意に関連していた。多変量解析（表6）では、養育上の問題のみが有意な関連を認めた。

表5 暴言・暴力に関連する因子の単変量解析結果

関連因子	標準誤差	標準偏回帰係数	オッズ比	P値
自閉スペクトラム症	0.4366	0.1084	1.2573	0.6001
注意欠如多動症	0.4985	0.1606	1.4577	0.4497
限局性学習症	0.5859	-0.5967	0.2552	0.0198*
知的障がい (IQ<80)	0.5138	0.2815	2.1000	0.1488
服薬あり	0.6535	0.6910	5.0600	0.0131*
ひとり親家庭	0.4376	0.5326	3.1875	0.0081**
養育上の問題	0.4716	1.1180	10.0533	<0.001**
虐待・マルトリートメント	0.5537	0.6386	5.5833	0.0019**
学校環境の問題	0.8450	0.5112	7.1000	0.0204*

* : P<0.05、** ; P<0.01

表6 暴言・暴力に関連する因子の多変量解析結果

関連因子	標準誤差	標準偏回帰係数	オッズ比	P値
限局性学習症	0.6827	-0.4764	0.3361	0.1102
服薬あり	0.7412	0.4916	3.1694	0.1196
ひとり親家庭	0.6055	0.0838	1.200	0.7634
養育上の問題	0.5941	0.9699	7.4060	<0.001**
虐待・マルトリートメント	0.7786	-0.0607	0.8491	0.8336
学校環境の問題	1.0450	0.3353	3.6178	0.2185

* : P<0.05、** ; P<0.01

④不安・身体症状（表7、8）

単変量解析結果（表7）では、知的障がいと養育上の問題、虐待・マルトリートメントが有意に不安・身体症状に関連していた。“不安・身体症状あり”は全例自閉スペクトラム症であったため、統計解析は出来なかった。多変量解析（表8）では、知的障がいのみが有意な関連を認めた。

表7 不安・身体症状に関連する因子の単変量解析結果

関連因子	標準誤差	標準偏回帰係数	オッズ比	P値
自閉スペクトラム症	不安・身体症状ありは全例自閉スペクトラム症であったため、統計解析は出来なかった			
注意欠如多動症	0.6894	-0.3567	0.4342	0.2263
限局性学習症	1.0786	-0.5104	0.3077	0.2745
知的障がい (IQ<80)	0.7109	0.8693	9.8077	0.0013**
服薬あり	0.7301	-0.1431	0.7156	0.6466
ひとり親家庭	0.6708	0.4221	2.5000	0.1720
養育上の問題	0.7220	0.7181	4.3922	0.0404*
虐待・マルトリートメント	0.7071	0.5166	4.0000	0.0499*
学校環境の問題	1.1247	0.0963	1.4444	0.7437

*: P<0.05、**: P<0.01

表8 不安・身体症状に関連する因子の単変量解析結果

関連因子	標準誤差	標準偏回帰係数	オッズ比	P値
知的障がい (IQ<80)	0.7551	0.9020	10.6873	0.0017**
養育上の問題	0.9229	0.6246	3.6219	0.1632
虐待・マルトリートメント	0.9360	0.2327	1.8671	0.5047

*: P<0.05、**: P<0.01

考 察

1) 二次障がいの発生率

今回の調査において、当院に通院している発達障がい児の約半数に何らかの二次障がいと考えられる症状を認めた。宮ら⁸⁾は発達障がいと診断された小中学生において初診年齢が上がるにつれて二次障がいの発生率が上がることを報告した。6～8歳児においては44例中9例(20.4%)に二次障がいを認めるのみであったが、9～11歳で25例中10例(40%)、12～15歳では26例中16例(61.5%)と急増していた。今回の研究における平均年齢は12歳台であり、宮らの報告と同様であると考えられる。発達障がい児は、学年が上がるにつれて失敗や周囲からの叱責を繰り返し経験することによって、他者への暴言・暴行、不安症、心身症、不登校といった二次障がいを来しやすくなるものと思われる。

2) 二次障がいの発生要因

発達障がいは、ASDやADHD、LDそれぞれ単独のみの特性を有することは少なく、複数の発達障がいの特性を有していることが多い。また、不安症や気分障がいなどを生来的に併存していることが多く、成長の過程で自尊心の低下や心理的外傷を受け、その結果、二次障がいを来すことがある⁹⁾。

今回の結果において、養育上の問題のみが有意に二次障がいに関連していた。これは、家庭環境が

発達障がい児の行動や精神的な健康に与える影響が大きいことを示唆している。特に養育上の問題が子どもの行動や心理状態に影響を与え、二次障がいの発生リスクを増加させる可能性がある。今回の検討では、“養育上の問題”に養育者の養育能力の問題や虐待・マルトリートメント、飲酒癖、配偶者からの暴力（DV）、養育者の精神疾患・発達障がい・発達障がい特性、子どもに対する無理解・無関心・過保護などを全て含めた。単変量解析では、ひとり親家庭と虐待・マルトリートメントも有意差を認めた。このことから、二次障がいに関連する養育上の問題は多岐にわたるため、個々の要因は多変量解析では有意差が無くなってしまったものと思われる。以上から、発達障がい児の家庭の状況を詳細に評価して、包括的かつ多機関で支援することが二次障がい予防と対策のためには重要である。

今回の研究では、学校環境の問題の項目を統計解析することは出来なかった。“学校環境の問題あり”はすべて、“二次障がいあり”群であり、二次障がいに影響していた可能性はあると考える。学校・担任との関係不良やいじめが発達障がい児の心理的な安定性に影響を与え、問題行動の発生に関連している可能性がある。一方で、LDは単変量解析で二次障がいの低リスクであった。米子市では、LDに対する早期スクリーニングと対応がなされていることが、二次障がいが少ない要因かもしれない。

単変量解析で服薬が二次障がいに関連していたことは、要因ではなく二次障がいに対して薬剤が使用された結果と思われる。内服薬のうちアリピプラゾールは、ASDの興奮や過敏性、攻撃性に対して使われることが多い。

3) 不登校の発生要因

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¹⁰⁾。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¹¹⁾。鳥取県においても全国と同様の傾向である¹²⁾。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。

今回の結果において、養育上の問題のみが有意に不登校に関連していた。単変量解析では、知的障がいやひとり親家庭、虐待・マルトリートメント、学校環境の問題も有意差を持っていた。二次障がい全体と同様、不登校に関しても複数の要因が複雑に関連しているものと思われる。飯野ら¹³⁾は、不登校を主訴に受診した小中学生22例を検討し、ASDが15例、ADHDが6例、知的障がいが5例、不安障がいが2例（いずれも重複あり）であったと報告した。ひとり親家庭・別居が半数であった。このように発達障がい児、特にASD児は、不登校を来しやすいと言える^{14,15)}。不登校児の評価に、背景疾患の診断や発達障がいの診断、不登校発現様式による下位分類の評価、不登校の経過に関する評価、環境の評価の多軸評価が提案されている¹⁵⁾。ASD児は、コミュニケーションの困難さに加え、不安を感じやすく、音や環境に対する過敏性を特性として持っているため不登校リスクが高い。

LDに関しては、今回の結果では不登校症例は全例“LDなし”であった。LDに関連した学業不振が不登校の要因の一つとされるが今回は、関連性はなかった。米子市においては、小学1年生に対して読みのスクリーニングと初期対応の実施、LDに対して通級指導教室などの教育的支援が十分になされていることが今回の結果に関連しているのかもしれない。

4) 暴言・暴力の発生要因

発達障がい、特にADHDとASDは併存症あるいは二次障がいとして暴言・暴行を来しやすい。また、被虐待児は暴言・暴行を来しやすい¹⁶⁾。

今回の結果において、養育上の問題のみが有意に暴言・暴行に関連していた。単変量解析では、服薬やひとり親家庭、虐待・マルトリートメント、学校環境の問題も有意差を持っていた。二次障がい全体や不登校と同様に、暴言・暴力に関しても複数の要因が複雑に関連しているものと思われる。

単変量解析で、服薬が二次障がいに関連していたことは、先に述べた通り、暴言・暴力に対する治療のために投薬率が高いことを意味しているものと思われる。

5) 不安・身体症状の発生要因

発達障がい児、特にASDの患者は、発達特性として不安を感じやすく、環境の変化や他者からの言動で不安が増強しやすいため、その結果として不安・身体症状を来しやすいものと思われる⁹⁾。

今回の統計解析においては、知的障がいのみが不安・身体症状に有意に関連していた。ASDやADHDに知的障がいを併発している場合、様々な問題に対して自覚して自ら対応してゆくことが難しいため、不安・身体症状を来しやすいものと考えられる。単変量解析においては、養育上の問題と虐待・マルトリートメントも有意であり、他の二次障がいと同様、複数の要因が重なることで症状を来すものと思われる。

本研究は、一つの医療機関における比較的少数例の検討であるため、この結果を直ちに一般化することは出来ない。また、診療録の後方視的検討であるため、記述されていない要因は、“なし”と判断せざるを得ない。特に、二次障がいのない症例については、関連要因の情報聴取が不十分であろう。今後、多施設で一定のフォーマットを用いた研究が必要である。

ま と め

発達障がい児に生じる二次障がいの要因は単一ではなく、個人の要因と複数の環境要因に関連している。発達障がいの一次障がいは生来的な脳機能の問題であり、根本的な治療はできない。一方、二次障がいの発生には環境因子の関与が重大であるため、その発症予防と対策には、個々の発達障がい特性の評価と配慮・支援、環境因子に対する支援を行うことが重要である。

参 考 文 献

- 1) 文部科学省初等中等教育局特別支援教育課. 通常の学級に在籍する特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について.
https://www.mext.go.jp/content/20230524-mext-tokubetu01-000026255_01.pdf (2024.01.12).
- 2) 鳥取県教育委員会特別支援教育課. 令和3年度発達障がいと診断された幼児・児童・生徒の在籍

者数調査の結果について.

[https://www.pref.tottori.lg.jp/secure/1263617/R310houkoku4e%20\(1\).pdf](https://www.pref.tottori.lg.jp/secure/1263617/R310houkoku4e%20(1).pdf) (2024.01.12).

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 前垣義弘, 中村裕子, 大羽沢子, 阪本清美. 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.
- 7) 前垣義弘, 中村裕子, 古瀬弘訓. 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. 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). P1-6, 2023.
- 8) 宮 一志, 田仲千秋, 田中朋美. 学齢期発達障害・知的障害児の二次障害合併の検討. とやま発達福祉学年報 7: 23-27; 2016.
- 9) 岡田 俊. 特集 子どもの心の診療エッセンス IV. 専門医との連携を検討すべき疾患. 神経発達症の併存症と二次障害. 小児科診療 82: 1334-1340; 2019.
- 10) 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2021. PP358-62. KTC中央出版, 東京, 2022.
- 11) 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).
https://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/31/10/1422020.htm (2024.01.12).
- 12) 鳥取県教育委員会報告 令和3年度児童生徒の問題行動・不登校等生徒指導上の諸課題に関する調査結果について.
<https://www.pref.tottori.lg.jp/secure/1304859/houkokujikou-u%20.pdf> (2024.01.12).
- 13) 飯野彰人, 野村健介, 久保田雅也. 不登校を初診時主訴に含む小中学生の患者22名の臨床像と予後. 小児科臨床 84: 1841-1845; 2021.
- 14) 園山繁樹, 趙 成河. 我が国における不登校を示す自閉スペクトラム症児童生徒の支援事例研究に関する文献的検討. 島根県立大学松江キャンパス研究紀要 59: 39-48; 2020.
- 15) 深井善光. 小児医療グッド・プラクティス 特集 不登校. 各論—不登校と疾患. 発達障害: 神経発達障害. 小児内科 52: 831-835; 2020.
- 16) 原田 謙. 小児医療、そしてその先へ2. 特集 小児科医が知っておきたい精神医学. 子どもによくみられる精神疾患—診断と治療のポイント. 反抗挑発症/素行症. 小児内科 51: 1925-1931; 2019.

地域健診からの肝臓がん高リスク患者拾い上げにおける FIB-4インデックスとFIB-3インデックスの比較

日野病院組合日野病院	病院長	孝 田 雅 彦
鳥取厚生病院	消化器内科部長	三 好 謙 一
済生会境港総合病院	地域医療総合支援センター	岡 野 淳 一
鳥取大学医学部統合内科医学講座消化器・腎臓内科学分野鳥取県肝疾患相談センター		永 原 天 和

は じ め に

アルコール性肝疾患や脂肪肝に由来する肝硬変・肝臓がんが増加しているが、非ウイルス性肝疾患はHCCのサーベイランスが行われていないため、進行がんで発見されることが多く、予後不良である。非ウイルス性肝疾患の拾い上げの方法は未だ定まったものがなく、鳥取県では鳥取県西南部地区においてFIB-4インデックスを用いて健診からの非ウイルス性肝疾患拾い上げを行っている。しかし、受検者に高齢者が多いことから拾い上げの精度が問題となっている。新たに年齢を含まないFIB-3インデックスが考案され、その有用性が報告されている¹⁾。

本研究の目的はFIB-4とFIB-3を用いてリスク分類を行い、相違点を明らかにすることである。

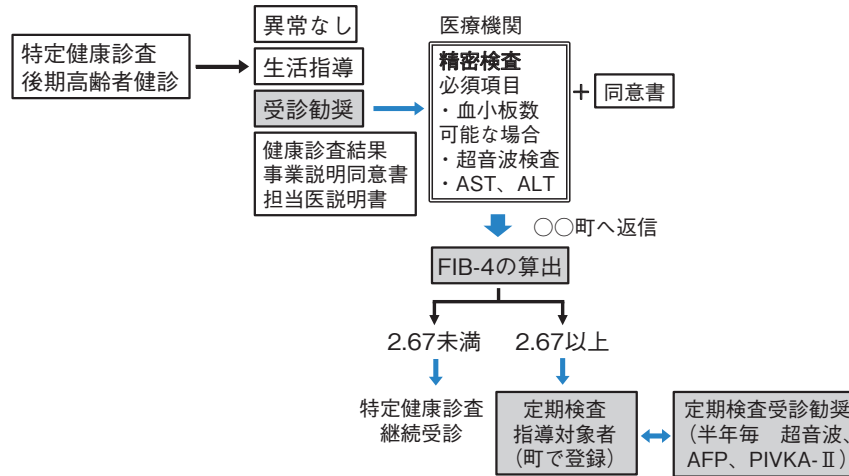
方 法

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、#FIB-3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、FIB-3では低リスク1.57未満、中リスク1.57－3.5、高リスク3.5以上に分けた。FIB-4、FIB-3を用いて分類した各リスク群の頻度および一致度、FIB-4リスク群間、FIB-3リスク群間の相違点を比較した。統計解析は一致率は κ 値、群間比較は分散分析を用いた。

*FIB-4 index = 年齢 $\times$ AST/(血小板数($10^9/L$) $\times$ ALT^{1/2})

#FIB-3 index = $5 \times \ln \text{AST (IU/L)} - 2 \times \ln \text{ALT (IU/L)} - 0.18 \times \text{PLT} (\times 10^4/\text{mL}) - 5$

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事業概要



結 果

2020－2022年度では5町ののべ健診対象者数は27,553人、健診受診者数は5,440人（19.7%）、生活習慣病の受診勧奨者は582人（10.7%）、FIB-4測定同意者は212人であった（表1）。FIB-4での低リスク者133人、中リスク52人、高リスク27人であった。FIB-3ではそれぞれ151人、49人、12人で高リスク者は大きく減少した（図2）。FIB-3とFIB-4の分類の一致率をみるとκ値は0.6と良好な一致率ではあるもののFIB-4の高リスク27例中15例がFIB-3では中リスクに分類されており、一方FIB-3高リスクは全員FIB-4高リスクに分類された（表2）。FIB-4、FIB-3のリスク別に背景因子を比較するとFIB-4では男性、年齢、高血圧、肝障害で有意差を認め、一方、FIB-3では年齢の差がなくなり、肝障害、飲酒に有意差を認め、より肝特異的に分類がされていると考えられる（表3）。

図2 FIB-4、FIB-3による各リスク群の頻度

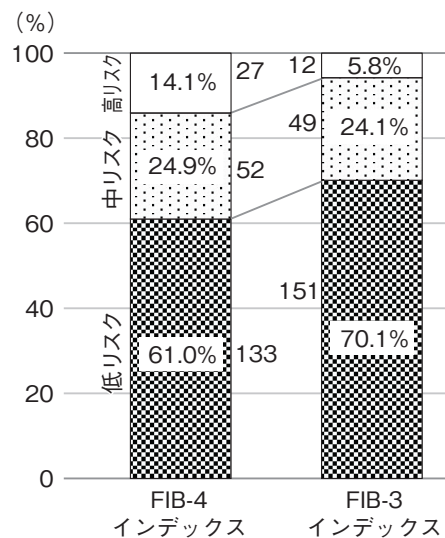


表1 患者背景

n	212人
年齢	69.2 ± 8.9
男/女	98(46%)/114(54%)
BMI	23.1 ± 3.4
肥満	57(26.9%)
高血圧	106(50.0%)
糖尿病	44(20.8%)
脂質異常症	112(52.8%)
高尿酸血症	28(13.2%)
CKD（G3以上）	47(22.2%)
肝障害	95(44.8%)
飲酒*	76(44.2%)/172
脂肪肝*	64(41.3%)/155

表2 FIB-4リスク分類とFIB-3リスク分類の一致率

		FIB-3			計
		低リスク	中リスク	高リスク	
FIB-4	低リスク	129	4	0	133
	中リスク	22	30	0	52
	高リスク	0	15	12	27
	計	151	49	12	212

κ 値 = 0.605 $p < 0.00001$ 、95%CI : 0.500 – 0.709

表3 FIB-4リスク分類別およびFIB-3リスク分類別の背景因子の比較

	FIB-4				FIB-3-3			
	低リスク	中リスク	高リスク	<i>p</i>	低リスク	中リスク	高リスク	<i>p</i>
N (人)	133	52	27		151	49	12	
男	50 (37.6%)	31 (59.6%)	17 (3.0%)	0.0046	58 (38.4%)	31 (63.3%)	9 (75.0%)	0.0012
年齢	68.2 ± 10.3	73.4 ± 8.0	75.3 ± 8.7	0.0001	69.5 ± 10.4	73.3 ± 9.1	69.7 ± 5.8	0.063
肥満	37 (27.8%)	15 (28.8%)	5 (18.5%)	0.57	38 (25.2%)	15 (30.6%)	4 (33.3%)	0.661
高血圧	58 (43.6%)	33 (63.5%)	15 (55.6%)	0.043	73 (48.3%)	27 (55.1%)	6 (50.0%)	0.713
糖尿病	30 (22.6%)	8 (15.4%)	6 (22.2%)	0.546	30 (19.9%)	11 (22.4%)	3 (25.0%)	0.865
高脂血症	72 (54.1%)	30 (57.7%)	10 (37.0%)	0.193	80 (53.0%)	29 (59.2%)	4 (33.3%)	0.271
高尿酸血症	16 (12.0%)	8 (15.4%)	4 (14.8%)	0.803	17 (11.3%)	8 (16.3%)	3 (25.0%)	0.305
CKDG3以上	24 (18.0%)	15 (38.8%)	7 (25.9%)	0.235	33 (21.9%)	11 (32.4%)	2 (16.7%)	0.906
肝障害	51 (38.3%)	24 (46.2%)	20 (74.1%)	0.030	55 (36.4%)	29 (59.2%)	11 (91.7%)	0.0001
飲酒*	42 (36.8%)	20 (47.6%)	13 (65.0%)	0.138	48 (38.1%)	18 (52.9%)	10 (83.3%)	0.0055
脂肪肝**	34 (37.0%)	23 (56.1%)	7 (31.8%)	0.073	39 (37.1%)	21 (52.5%)	4 (40.0%)	0.243

*: 172例 **: 155例において検討された

表4 FIB-4高リスク群におけるFIB-3中リスク群とFIB-3高リスク群の比較

	FIB-4高リスク		<i>p</i> -value
	FIB-3中リスク (15例)	FIB-3高リスク (12例)	
年齢	78 (68 – 96)	71.5 (59 – 77)	0.00186
男/女	8/7	9/3	0.226
BMI	21.3 (18.2 – 25.7)	21.1 (17.6 – 31.9)	0.75
高血圧	9 (60%)	6 (50%)	0.897
糖尿病	3 (20%)	3 (25%)	0.877
脂質異常症	6 (40%)	4 (33.3%)	0.964
高尿酸血症	1 (6.7%)	3 (25%)	0.431
CKD (G3以上)	5 (33.3%)	2 (16.7%)	0.589
肝障害	9 (60%)	11 (91.7%)	0.154
飲酒	3 (50%) / 6	10 (83.3%) / 12	0.352
脂肪肝	3 (25%) / 12	4 (40%) / 10	0.651
ALT30<	1 (6.7%)	8 (66.7%)	0.004
血小板数	17 (11.1 – 25.3)	14.4 (4.4 – 28.1)	0.083
AST	27 (18 – 43)	62.5 (30 – 156)	0.00025
ALT	18 (10 – 39)	44.5 (17 – 148)	0.00137
FIB-4	2.97 (2.68 – 3.65)	3.76 (3.0 – 21.9)	0.00076

次に、FIB-4高リスクかつFIB-3高リスクの12人（両高リスク群）とFIB-4高リスクかつFIB-3中リスクの15人（高中リスク群）を比較した（表4）。高中リスク群は両高リスク群に比べて有意に年齢が高く、AST、ALT、GGTが低値であったが、DMや高脂血症、高血圧、肥満などのメタボリックシンドロームの合併率には差を認めなかった。

結 語

1. FIB-4によるリスク分類とFIB-3によるリスク分類では全体の一致率は高いがFIB-3で高リスク群は大きく減少し、また、FIB-3高リスク群はすべてFIB-4高リスク群であった。
2. FIB-4によるリスク別の患者背景を調べると年齢に有意な差を認めたが、FIB-3では年齢差は消失し、肝障害、飲酒といった肝関連因子の差が顕著になった。
3. FIB-4高リスクかつFIB-3中リスクの患者を調べると高齢者が多く、一方で肝機能異常が少ないことが明らかとなった。このことからFIB-4高リスク群では肝線維化を伴わない高齢者が多く混在する可能性がある。

以上よりFIB-3による非ウイルス性肝疾患の拾い上げはFIB-4に比べてより肝疾患特異的であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Kariyama K. Fibrosis-3 Index: A New Score to Predict Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Without Age as a Factor. *Gastro Hep Advances* 2022 ; 1 : 1108 – 1113.

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

非B非C型肝炎細胞癌（NBNC HCC）早期診断を目的として、日野病院組合日野病院、鳥取市立病院、鳥取県済生会境港総合病院において、糖尿病患者のうち、肝線維化指標であるFibrosis index based on the four factors（FIB-4 index；年齢[years]×AST[U/L]/血小板[10^9 /L]× $\sqrt{\text{ALT[U/L]}}$ ）が2.67以上の患者を対象として、1年に1回の腹部超音波検査によるHCCサーベイランスを行っている。

2022年度と2023年度に本臨床研究参加の同意を得た、FIB-4 index 2.67以上の糖尿病患者56例を対象とした。施設入所や転居等の理由で6例が対象から除外となり、48例に少なくとも1回の腹部超音波検査を施行した。2024年3月末現在、早期HCC診断例を認めていないが、急速に進行し診断から3か月後に死亡したHCC 1例を2023年度に経験した。

非典型的な経過だが新規HCC 1例を認めたことから、FIB-4 index 2.67以上の糖尿病患者をHCCサーベイランス対象とすることは理にかなっている可能性がある。糖尿病内科との連携が必要な点が障壁ではあるが、今後も本臨床研究を継続していく予定である。

鳥取県の肝細胞癌の実態と非ウイルス性肝疾患の拾い上げ事業

鳥取大学医学部統合内科医学講座消化器・腎臓内科学分野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）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⁾。これらの課題解決の手がかりとするため、引き続き2021年度および2022年度も鳥取県の初発HCCの実態調査を行った。

方 法

鳥取県内9施設（鳥取大学医学部附属病院、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）に協力を依頼し、2021年度および2022年度（2021年4月～2023年3月）に初発HCCと診断した症例の情報を収集した。山陰労災病院を除く8施設から、のべ263例の症例登録があったが、施設間紹介のため重複する7例とHCC以外の肝腫瘍であった3例を除いた初発HCC 253例を検討対象として、背景因子やHCCの診断契機などを解析した。なお、本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認（18A043）を得て行った。

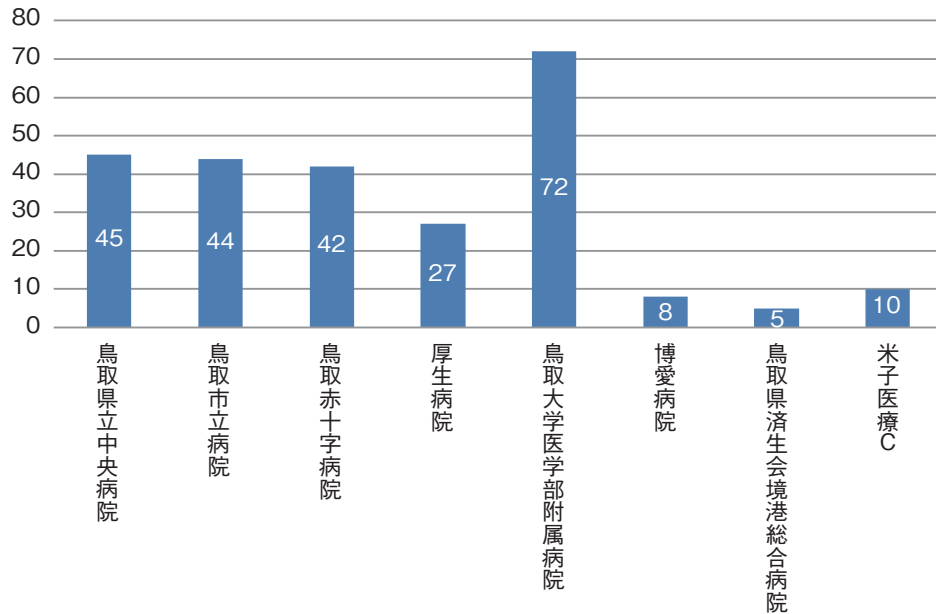
成因、年齢、性別、肝硬変の有無、飲酒歴、生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常、脂肪肝）合併の有無、AST、ALT、血小板、FIB-4 index（fibrosis index based on the four factors）、腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II）、最大腫瘍径、腫瘍個数、HCCステージ（取り扱い規約、BCLCステージ）、HCCの発見契機と治療法、サーベイランス状況を調査した。成因は、HBV未治療のHCV（non-SVR）、抗ウイルス療法後のHCV（SVR）、PBC・AIH、NBNCはNAFLD、アルコール、その他に分類した。

結 果 ・ 考 察

対象期間中に2021年度138例、2022年度115例の合計253例の初発HCCが登録された。施設別内訳では、鳥取大学医学部附属病院72例、米子医療センター10例、博愛病院8例、鳥取県済生会境港総合病院5例、鳥取県立厚生病院27例、鳥取県立中央病院45例、鳥取赤十字病院42例、鳥取市立病院44例であった。地区別では西部地区95例、中部地区27例、東部地区131例であった（図1）。

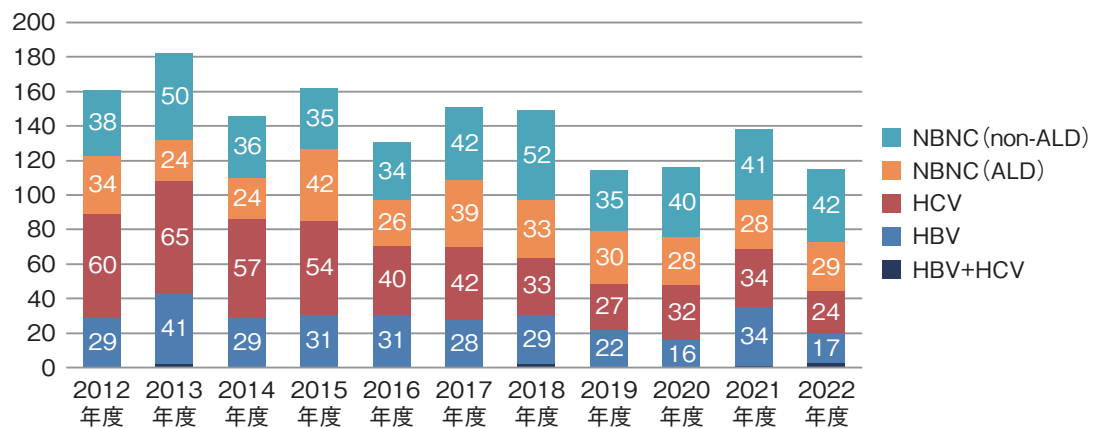
図1 施設別の初発肝細胞癌症例数

東部地区131例、中部地区27例、西部地区95例



2012年度以降の初発HCC患者数の年次推移集計した結果、年度により対象施設数が異なるため正確ではないものの、2019年度までは初発HCC症例数は減少傾向であったが、2020年度以降は横ばいで推移していた。成因の推移については、2017年度にHBVとHCVを合わせたウイルス性が50%を下回り、その後もウイルス性は減少傾向が続き、かわってNBNCの割合が増加していた（図2）。

図2 初発肝細胞癌成因別患者数の年次推移



対象期間中の初発HCC 253症例の背景因子は、平均年齢74.5歳（44－99歳）、男性195例（77.1％）であった。成因は、HBV 51例（20.2％）、HCV（non-SVR）22例（8.7％）、HCV（SVR）36例（14.2％）、NBNC（NAFLD）24例（9.5％）、NBNC（アルコール）57例（22.5％）、NBNC（その他）59例（23.3％）であった。肝病態では肝硬変93例（36.7％）、基礎疾患では高血圧163例（64.4％）、糖尿病109例（43.1％）、脂質異常56例（22.1％）、脂肪肝47例（18.6％）、平均BMI 23.3であった。その他の検査データを含めて表1－1に示す。

表1－1

n = 253		
年齢（歳）	74.5 ± 10.1	
	n	%
性別 男性	195	(77.1)
成因		
HBV	51	(20.2)
HCV non-SVR	22	(8.7)
HCV SVR	36	(14.2)
HBV+HCV	4	(1.6)
NBNC NAFLD	24	(9.5)
NBNC アルコール	57	(22.5)
NBNC その他	59	(23.3)
肝病態		
肝硬変 無	156	(61.7)
代償性肝硬変	59	(23.3)
非代償性肝硬変	34	(13.4)
不明	4	(1.6)
基礎疾患		
高血圧	163	(64.4)
糖尿病	109	(43.1)
脂質異常	56	(22.1)
脂肪肝	47	(18.6)
BMI（平均値）	23.3	± 3.7
検査値	中央値	
ASL（U/L）	37	(12－469)
ALT（U/L）	30	(5－410)
血小板（10 ⁴ /mL）	15.9	(3.1－57.90)
FIB－4 index	3.4	(0.5－17.6)
Alb（mg/dL）	3.8	(1.7－4.9)
T.Bil（mg/dL）	0.9	(0.3－22.9)
ALBI score	－2.39	
mALBI grade 1/2a/2b/3	99/39/77/37	
AFP	7.6	(0.9－1341372)
PIVKA－II	181	(11－489000)

表1－2

最大腫瘍径（cm）	3.5（0.7－25）	
腫瘍個数		
単発/2－3個/4個以上/びまん型	164/40/34/10	
HCCステージ取り扱い規約	n	%
I	46	(18.2)
II	91	(36.0)
III	58	(22.9)
IV A	30	(11.9)
IV B	27	(10.7)
不明	1	(0.4)
BCLCステージ		
0	49	(19.4)
A	95	(37.5)
B	31	(12.3)
C	62	(24.5)
D	15	(5.9)
不明	1	(0.4)
発見契機		
サーベイランス	96	(37.9)
健康診断・人間ドック	9	(3.6)
肝障害の精査	34	(13.4)
偶発（他疾患の画像検査）	70	(27.7)
有症状（腹痛、黄疸など）	8	(3.2)
その他	36	(14.2)
初回治療法		
手術	80	(31.6)
アブレーション	34	(13.4)
TACE	60	(23.7)
肝動注（HAIC）	10	(4.0)
ICIレジメン	14	(5.5)
分子標的薬	10	(4.0)
放射線治療	4	(1.6)
他施設へ紹介	7	(2.8)
無治療（BSC）	34	(13.4)

次に腫瘍因子およびHCCステージについて、最大腫瘍径中央値は3.5cm、腫瘍個数は単発/2 - 3個/4個以上/びまん型は164/40/34/10例であった。HCCステージ（取り扱い規約）Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/ⅣA/ⅣBは46/91/58/30/27例で、BCLCステージは0/A/B/C/Dは49/95/31/62/15例であった。HCCの発見契機は、サーベイランスが96例（37.9%）と最も多かったが、一方で他疾患の画像検査での偶発例が70例（27.7%）と2番目に多かった。腹痛や黄疸といった症状を契機に発見される例も8例（3.2%）あった。HCCの初回治療法は、根治的治療である手術80例（31.6%）、ラジオ波などのアブレーション34例（13.4%）、肝動脈化学塞栓療法（TACE）60例（23.7%）であった。非根治的治療である肝動注化学療法（HAIC）は10例（4.0%）、全身化学療法のうち免疫チェックポイント阻害剤（ICI）を含むレジメンは14例（4.0%）、レンバチニブ等の分子標的薬は10例（4.0%）であった。また無治療は34例（13.4%）であった（表1 - 2）。

成因別の平均年齢はHBVが69.1歳と最も若く、HCV（non-SVR）、NBNC（NAFLD）およびNBNC（その他）は77歳以上と高齢であった（図3）。全症例のサーベイランス率は38.2%（96/253例）であった。成因別では、HBV 54.9%、HCV（non-SVR）36.4%、HCV（SVR）80.6%、NBNC（NAFLD）25.0%、NBNC（アルコール）31.6%、NBNC（その他）10.2%であり、HCV（SVR）以外のサーベイランス率は芳しくなかった。初発HCC診断時の最大腫瘍径中央値は、HCV（SVR）が2.4cmで最小であったが、NBNCはいずれも3.5cm以上であり、中でもNBNC（その他）は5.6cmと大きなサイズで診断されていた（図4）。サーベイランス有無別のBCLCステージの割合では、サーベイランス有でBCLC-0およびAの早期ステージが81.2%を占めていたのに対し、サーベイランス無で早期ステージは42.3%にとどまり、BCLC-CおよびDの進行肝がんの割合が41.6%に上った（図5）。成因別のBCLCステージの割合では、HCV（SVR）は91.7%が早期ステージでありサーベイランスが有効に機能していることが示された。一方で、それ以外の成因はいずれも早期ステージの割合は低く、本来サーベイランスの対象であるHBVやHCV（non-SVR）でも早期ステージは60%ほどであった（図6）。このことは、わが県の肝炎ウイルス陽性者の掘り起こしと適切なサーベイランスの実施が未だに不十分であることを示している。専門医療機関では院内で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実施している施設が増えているが、肝炎ウイルス検査を多く実施している眼科クリニック、透析施設、歯科診療所などの地域医療機関には肝炎ウイルス陽性者が潜在している可能性があり、消化器内科や肝臓専門医への受診を促進する仕組みが必要である。また、サーベイランスの手法について、肝癌診療ガイドラインに沿って行うことの重要性を改めて周知する必要がある。すなわち、B型とC型肝炎患者をHCC超高危険群、B型とC型慢性肝炎およびその他の成因の肝硬変患者をHCC高危険群とし、超高危険群には3～4カ月に1回、高危険群には6カ月に1回腹部超音波検査などの画像検査と腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II）測定を行うというHCC早期診断のための手法である¹⁾。

鳥取県の初発HCCの成因は、全国の傾向と同じくNBNCの占める割合、症例数ともに増加していた³⁾。NBNCはサーベイランス対象となっておらず、腫瘍サイズが大きく、進行したステージで発見される症例が多かった。NBNCのうち非アルコール性については、糖尿病の合併やFib4-indexによる高リスク群の囲い込みが試みられている⁴⁾。アルコール性は全体の22.5%、NBNCのうちの約3分の

図3 初発肝細胞癌成因別診断の時平均年齢

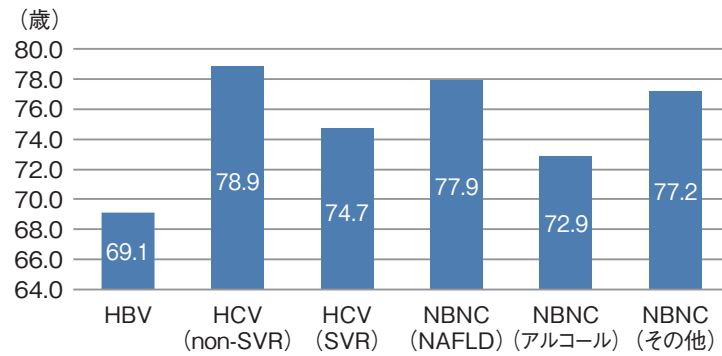


図4 成因別サーベイランスの有無と診断時最大腫瘍径

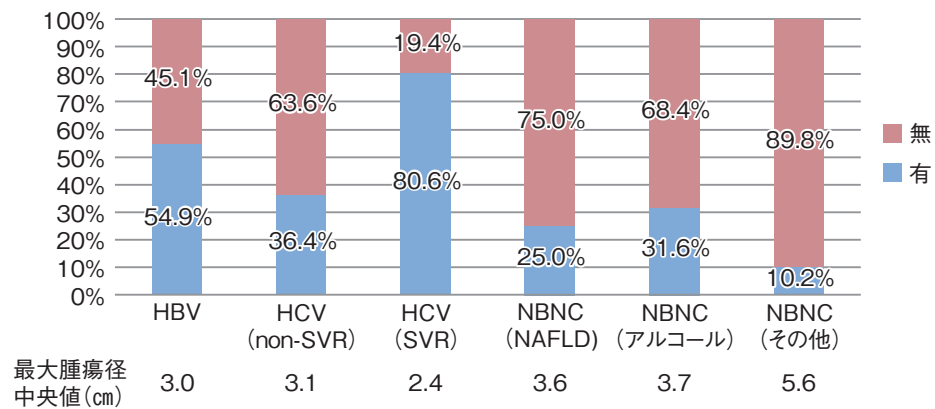


図5 サーベイランス有無別のBCLCステージの割合

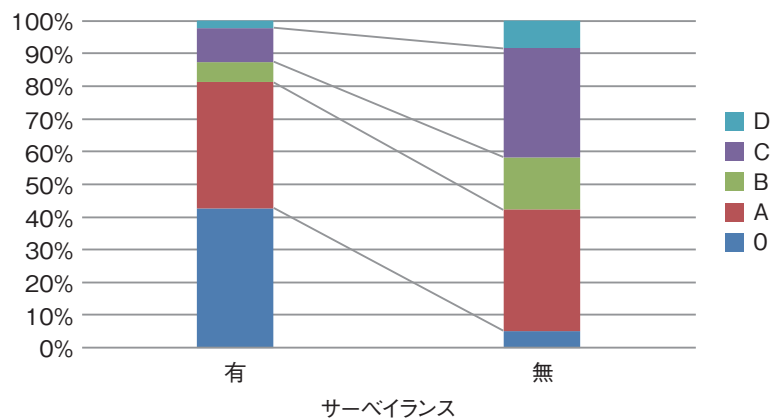
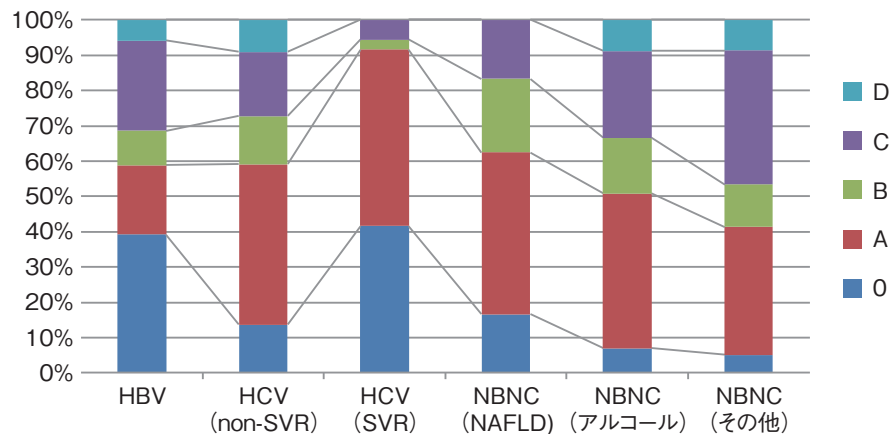


図6 成因別のBCLCステージの割合



1 を占めており、経時的に緩やかに増加している。2023年6月の第59回日本肝臓学会総会で奈良宣言2023が掲げられた⁵⁾。これはALT over 30を目安に、ウイルス性肝炎のほか、生活習慣病を基盤とするいわゆる非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）やアルコール性肝疾患（ALD）を基礎疾患とする慢性肝疾患（CLD）の早期発見・早期治療につなげることを目的に提唱された。健診や人間ドック、かかりつけ医での検査結果から、ALT over 30をきっかけに消化器内科や肝臓内科への受診を促進する動きであるが、わが国の成人の約15%はALT over 30を満たすとの報告もあり対象者は膨大な数である。今後も本研究を通じて、わが国の初発肝細胞癌症例を調査し、肝発癌リスクが高い症例の特徴を見出し、効率的なスクリーニング法の確立につなげたい。

参 考 文 献

- 1) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2021年版（一般社団法人日本肝臓学会編），金原出版株式会社，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；48：24－29.
- 3) Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, et al. Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group in the 54th Annual Meeting of JSH. The transition in the etiologies of hepatocellular carcinoma-complicated liver cirrhosis in a nationwide survey of Japan. *J Gastroenterol* 2021；56：158－167.
- 4) Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, et al. LUCID study investigators. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2021；56：261－273.
- 5) 第59回日本肝臓学会奈良宣言（令和5年6月15日発表）.
奈良宣言特設サイト. https://www.jsh.or.jp/medical/nara_sengen/

鳥取県地域がん登録と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 2018–2019年罹患分

鳥取大学医学部 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いる。近年は、年齢調整死亡率の低い年もあるが、人口規模の少なさによる偶然変動の可能性もあり今後も予断を許さない状況であるといえる。死亡率の高さの一因は罹患の多さにあると考えられてきた。罹患率の算出には数年かかるというタイムラグがあり、直近の鳥取県のがんの罹患率は高水準で推移している。がんの一次予防のためには罹患要因を解明することが必須である。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、コホート研究の成果が確認できるには10年以上かかる。そのため、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。2023年度は、2023年度に発生した全国がん登録データベースのシステム更改に伴う不備により2020年全国がん登録データの提供がおよそ1年遅延している。そのため、本年度は、今までに入手したデータを突合し、2018年と2019年の罹患分を統合した解析を実施した。

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

2018年および2019年のKDBデータベースに2018年と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。2014年の健診受診者で2018年および2019年のがん登録データと突合できたのが、39,996人（男15,725人、女24,271人）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、追跡年数が短いため（2年間の罹患の確認だけのデータのため）、コホート研究のための解析方法が採用できないので、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、肝臓、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、Hsomer & 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。

地域がん登録データとKDBデータを突合することは、鳥取県がん県民会議のもとにあるワーキンググループで倫理審査を受け、承認された。鳥取県の承認を受け、地域がん登録のデータを鳥取県国民健康保険連合会にてデータ突合を行った。その後、個人情報情報を削除したデータの供与を受け、鳥取大学医学部環境予防医学分野内でデータ解析を行った。また、本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会でも承認されている。

検 討 結 果

2014年の健診結果があり、2018年および2019年のがん罹患が把握できた39,996件のデータを解析した。がん罹患者は、1,420人（3.5%）であった。突合データの中で、罹患数の多いがんは、胃（201人）、肺（192人）、前立腺（182人）、大腸（171人）、乳房（95人）、膵臓（76人）、肝臓（40人）であった。

全がんの解析では、1,227件のがんが突合でき、健診データが揃っていたのは、34,943件であった。性（男性ががんに罹患しやすい）や年齢（高齢者ほど罹患しやすい）以外の統計学的に有意な関連要因を見ると、高血圧治療あり、喫煙あり、毎日飲酒、貧血の既往が危険因子であった（表1）。

表1 2014年のKDBデータを用いて、2018年および2019年に発生したがん患者を予測する分析
n = 34,943、がん罹患数1,227、モデルカイ 2 乗 368 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.34 > 0.05$

	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	-0.747	0.070	115.210	1	0.000	0.47	0.41	0.54
年齢が1歳あがる	0.035	0.003	111.712	1	0.000	1.04	1.03	1.04
高血圧治療あり	0.156	0.061	6.555	1	0.010	1.17	1.04	1.32
喫煙あり	0.242	0.093	6.734	1	0.009	1.27	1.06	1.53
飲酒頻度 毎日/飲まない	0.220	0.077	8.181	1	0.004	1.25	1.07	1.45
飲酒頻度 時々/飲まない	-0.015	0.090	0.028	1	0.866	0.98	0.83	1.17
貧血の既往	0.314	0.143	4.804	1	0.028	1.37	1.03	1.81

胃がんは、170件突合できた。性、年齢以外の危険因子は、飲酒量が1 - 2 合/日であり、防御因子は、心血管疾患の既往あり、歩行速度が遅いことであった（表2）。

表2 2014年のKDBデータを用いて、2018年および2019年に発生した胃がん患者を予測する分析
n = 34,943、胃がん罹患数170、モデルカイ 2 乗 126 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.166 > 0.05$

	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	-1.229	0.181	46.116	1	0.000	0.29	0.21	0.42
年齢が1 歳あがる	0.051	0.009	33.105	1	0.000	1.05	1.03	1.07
心血管疾患既往あり	-0.735	0.329	4.977	1	0.026	0.48	0.25	0.91
歩行速度遅い	-0.772	0.322	5.766	1	0.016	0.46	0.25	0.87
飲酒量1 - 2 合/1 合未満	0.595	0.197	9.082	1	0.003	1.81	1.23	2.67
飲酒量2 - 3 合/1 合未満	-0.166	0.430	0.148	1	0.700	0.85	0.36	1.97
飲酒量3 合以上/1 合未満	0.455	0.598	0.579	1	0.447	1.58	0.49	5.09

肺がんは、160件突合でき、性、年齢以外の危険因子に喫煙ありと γ -GTPが高いことであった（表3）。前立腺がんは、158件突合され、性、年齢以外の危険因子は、GPTが高いこと、尿酸が高いこと、貧血の既往、歩行速度が遅いこと、毎日飲酒および1 - 2 合の飲酒であった。防御因子はHDLが高いことであった（表4）。大腸がんは、147件突合され、危険因子は尿糖が+ 1 以上、食べるのが速いことであった（表5）。乳がんは、83件突合できたが、モデル適合度は良くなく、結果は参考程度である。毎日飲酒が防御因子として選択された（表6）。膵がんは、65件突合され、BMIが高いことが危険因子として、早食いが防御因子として選択された（表6）。肝がんは、36件突合されたが、モデル適合度が悪く、解析結果は参考程度である。危険因子は、BMIが高いこと、GPTが高いこと、糖尿病（糖尿病型および境界型）、 γ -GPTが高いことであり、防御因子はHDLが高いことであった（表8）。

表3 2014年のKDBデータを用いて、2018年および2019年に発生した肺がん患者を予測する分析
n = 34,943、肺がん罹患数 160、モデルカイ 2 乗101 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.488 > 0.05$

	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	-0.865	0.177	23.764	1	0.000	0.42	0.30	0.60
年齢が1 歳あがる	0.056	0.009	42.446	1	0.000	1.06	1.04	1.08
γ -GTP値が10上がる	0.018	0.008	5.232	1	0.022	1.02	1.00	1.03
喫煙あり	1.036	0.207	25.114	1	0.000	2.82	1.88	4.23

表4 2014年のKDBデータを用いて、2018年および2019年に発生した前立腺がん患者を予測する分析
 $n = 34,943$ 、前立腺がん罹患数158、モデルカイ2乗 168 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.249 > 0.05$

	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	0.042	0.010	18.348	1	0.000	1.04	1.02	1.06
中性脂肪値1上がる	-0.004	0.002	6.294	1	0.012	1.00	0.99	1.00
HDL値1上がる	-0.022	0.006	13.029	1	0.000	0.98	0.97	0.99
GPT値1上がる	0.007	0.003	5.281	1	0.022	1.01	1.00	1.01
尿酸値1上がる	0.097	0.024	16.666	1	0.000	1.10	1.05	1.15
貧血既往あり	2.128	1.005	4.489	1	0.034	8.40	1.17	60.17
歩行速度が遅い	0.648	0.207	9.832	1	0.002	1.91	1.27	2.87
飲酒頻度 毎日/飲まない	1.320	0.234	31.931	1	0.000	3.74	2.37	5.91
飲酒頻度 時々/飲まない	0.809	0.247	10.687	1	0.001	2.25	1.38	3.65
飲酒量 1 - 2 合/1 合未満	0.569	0.219	6.770	1	0.009	1.77	1.15	2.71
飲酒量 2 - 3 合/1 合未満	0.409	0.325	1.583	1	0.208	1.50	0.80	2.84
飲酒量 3 合以上/1 合未満	-0.877	1.020	0.739	1	0.390	0.42	0.06	3.07
夕食後の間食週2回以下	-1.402	0.718	3.810	1	0.051	0.25	0.06	1.01

表5 2014年のKDBデータを用いて、2018年および2019年に発生した大腸がん患者を予測する分析
 $n = 34,943$ 、大腸がん罹患数1,478、モデルカイ2乗41 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.173 > 0.05$

	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	-0.544	0.168	10.510	1	0.001	0.58	0.42	0.81
年齢が1歳あがる	0.027	0.009	9.615	1	0.002	1.03	1.01	1.04
尿糖 + 1 以上	1.164	0.334	12.137	1	0.000	3.20	1.66	6.16
食べるのが早い	0.900	0.424	4.503	1	0.034	2.46	1.07	5.65

表6 2014年のKDBデータを用いて、2018年および2019年に発生した乳がん患者を予測する分析
 $n = 34,943$ 、乳がん罹患数83、モデルカイ2乗21 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.004 < 0.05$

	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	-0.022	0.010	4.402	1	0.036	0.98	0.96	1.00
飲酒頻度 毎日/飲まない	-1.614	0.466	12.021	1	0.001	0.20	0.08	0.50
飲酒頻度 時々/飲まない	-0.412	0.317	1.689	1	0.194	0.66	0.36	1.23

モデルの適合度が悪い、参考程度の結果である。

表7 2014年のKDBデータを用いて、2018年および2019年に発生した膵がん患者を予測する分析
n = 34,943、膵がん罹患数65、モデルカイ 2乗30 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.466 > 0.05$

	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	0.070	0.015	23.545	1	0.000	1.07	1.04	1.10
BMIが1上がる	0.063	0.029	4.859	1	0.028	1.07	1.01	1.13
早食い	-0.966	0.379	6.512	1	0.011	0.38	0.18	0.80

表8 2014年のKDBデータを用いて、2018年および2019年に発生した肝がん患者を予測する分析
n = 34,943、肝がん罹患数 36、モデルカイ 2乗 79 ($p < 0.01$)、Hosmer & Lemeshow検定 $p = 0.033 < 0.05$

	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	0.090	0.020	19.568	1	0.000	1.09	1.05	1.14
BMIが1上がる	0.081	0.025	10.878	1	0.001	1.08	1.03	1.14
中性脂肪が1上がる	-0.009	0.004	5.487	1	0.019	0.99	0.98	1.00
HDLが1上がる	-0.049	0.014	11.678	1	0.001	0.95	0.93	0.98
GPTが1上がる	0.009	0.004	5.756	1	0.016	1.01	1.00	1.02
糖尿病 境界型	1.393	0.414	11.324	1	0.001	4.03	1.79	9.06
糖尿病型	1.737	0.412	17.776	1	0.000	5.68	2.53	12.73
γ -GTPが10上がる	0.028	0.010	7.484	1	0.006	1.03	1.01	1.05

モデルの適合度が悪いいため、参考程度の結果である。

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。

今回は、2014年の特定健診結果・問診結果と2018年と2019年の罹患症例を統合した分析を実施した。これまで2014年の健診結果と単年である2018年や2019年の罹患データを用いて解析を行ってきた。本研究とこれらの検討結果の類似点と相違点を明らかにし、再現性のある要因が危険因子および防御因子として意義があるものと考えられる。これらが、結果的に感度分析のようになると考えられる。さらに、今までのわが国で実施されたがん健診結果や生活習慣に関する疫学研究との整合性を検討して、今回の検討結果の中で意味のある結果を抽出するのが重要だと考えられる。

今回、多くのがん部位での性、年齢が関連要因であったこと、全がん、肺がん喫煙が危険因子であったことをみると、後ろ向きコホート研究に用いることが出来る最低限の質を有したデータであったことが推察できた。

一方、多くの部位で飲酒に関連した危険因子が見つかった。全がん（毎日飲酒/飲まない）、胃がん（毎日1-2合飲酒/1合未満）、肺がん（ γ -GTPが10上がる）、前立腺がん（毎日飲酒、時々飲酒/飲まない、1-2合/1合未満）、肝がん（ γ -GTPが10上がる）であった。喫煙よりも多くの部位のがんで危険因子として検出されたので、鳥取県特有の危険因子の可能性もあり、今後注意深く検討していく必要がある。今回は、多重共線性の考慮の必要性をVIF（分散拡大係数）を用いて検討し、喫煙と飲酒を同時に統計モデルに投入してもよいと判断したが、今後どちらか一方を投入したモデルも試してみる必要があるかもしれない。

そのほか危険因子として全がん（貧血の既往）、前立腺がん（貧血既往、歩行速度遅い、尿酸値が1上がる）、大腸がん（尿糖、食べるのが早い）、膵がん（BMIが1上がる）、肝がん（BMIが1上がる、糖尿病型、境界型）等が明らかになった。これらは今までに明らかになった各部位の危険因子に関連したものもあれば、あまり指摘されてこなかったものもある。貧血に関しては、因果の逆転をとらえている可能性もある。防御因子として胃がん（心血管疾患既往、歩行速度遅い）、前立腺がん（HDLが1上がる）、乳がん（飲酒頻度毎日/飲まない）、膵がん（早食い）、肝がん（HDLが1上がる）等が明らかになったが、多くはこれまで指摘されてこなかったものであり、偶然検出された可能性があると考えられた。

現時点では、正規のコホート研究としてのデータセットになっておらず、診断日を考慮した統計解析ができる状態ではないため、今後数年をかけて、追跡年数を延長し、再度統計学的解析を行う必要がある。さらに、様々な見地での感度分析を行い、一連の解析で明らかになった要因の再現性を確認する必要があると考えられた。

今までの検討結果を総合的にみると、鳥取県でのがん罹患には飲酒が重要な危険因子である可能性があり、追跡期間を延長し、注意深い検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) IARC (International Agency for research on Cancer). List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1-135.
https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf (2024.04.12).
2. 国立がん研究センター. がん対策研究所 予防関連プロジェクト. 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.
https://epi.ncc.go.jp/can_prev/index.html (2024.04.12).

鳥取県における遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）の解析

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

若 原 誠
田 中 裕 子
細 谷 恵 子
大 島 祐 貴
中 村 廣 繁

はじめに

乳癌は女性が罹患する癌の第1位である。乳癌の5～10%は遺伝性といわれ、その大半を遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC：Hereditary Breast and Ovarian Cancer）が占めることが知られている^{1～3）}。HBOCはBRCA1もしくはBRCA2遺伝子の病的バリエーションに起因する、乳癌や卵巣癌などを高いリスクで発症する遺伝性腫瘍であり、常染色体顕性遺伝形式を示す。現在、BRCA遺伝学的検査は進行再発乳癌および再発高リスク患者へのOlaparib適応のコンパニオン診断として、およびHBOC診療ガイドラインに基づく一定の条件下の乳癌患者へのHBOC診断として、保険適応となっている。適応の拡大もあり、BRCA遺伝学的検査が行われる機会は増加している。

今回、鳥取県におけるHBOCの状況を解析するため、BRCA遺伝学的検査を行った乳癌症例について検討を行った。

対象と方法

BRCA遺伝学的検査を保険診療（コンパニオン診断もしくはHBOC診断）として行った乳癌症例について検討することとした。2018年7月から2023年7月の期間に鳥取大学医学部附属病院でBRCA遺伝学的検査を行った191症例について、背景因子など特徴を後方視的に検討した。

結 果

1) コンパニオン診断提出症例の特徴（表1）

コンパニオン診断として62例に検査が行われていた。症例の内訳は、再発症例が46例、進行症例が13例、術後症例が3例であった。病的バリエーションを認めたのは再発症例での1例のみ（1.69%）であった。30歳代から80歳代まで、幅広い年代にわたって検査が提出されていた。

表1 コンパニオン診断症例の詳細

コンパニオン診断（進行・再発）	
症例	計59例（再発：46例、IV期：13例）
バリエント	病的バリエント：1例（BRCA2：1例）（= 1.69%） VUS：2例
年齢	30歳代：1例、40歳代：7例、50歳代：17例、60歳代：15例、 70歳代：18例、80歳代：1例
VUS：variant of unknown significance	
コンパニオン診断（術後）	
症例	計3例（Luminal type：2例、TNBC：1例）
バリエント	なし
年齢	60歳代：1例、70歳代：2例

2）HBOC診断提出症例の特徴（表2）

HBOC診断として129例に検査が行われていた。そのうち、病的バリエントを認めたのは11例（8.53%）であり、BRCA1遺伝子の病的バリエントが5例、BRCA2遺伝子の病的バリエントが6例であった。HBOC診療ガイドラインに準じた検査提出の適応条件については、多発が20例、若年（45歳以下）が40例、60歳以下のトリプルネガティブ乳癌（TNBC：Triple Negative Breast Cancer）が11例、家族歴が80例、男性乳癌が1例であった（条件の重複あり）。その他、卵巣癌の既往がある症例が6例、家人が既にHBOCと判明していた症例が2例であった。検査の適応条件数については、0個（卵巣癌の既往のみで提出）が4例、1個が102例、2個が20例、3個が2例、4個が1例であった。当院では適応条件数に関わらず、適応がある症例については積極的にBRCA遺伝学的検査が提出されていると考えられた。年齢についてもコンパニオン診断と同様に、幅広い年代で検査が提出されていた。

表2 HBOC診断提出症例の特徴

HBOC診断	
症例	計129例
バリエント	病的バリエント：11例（=8.53%）（BRCA1：5例、BRCA2：6例） VUS：2例
年齢	30歳代：9例、40歳代：27例、50歳代：32例、60歳代：30例、 70歳代：24例、80歳代：6例
適応条件 （重複あり）	家族歴：80例、若年：40例、多発：20例、TNBC（60歳以下）：11例、 男性乳癌：1例、血縁者がHBOCと診断：2例、卵巣癌既往：6例
条件数	0個*：4例、1個：102例、2個：20例、3個：2例、4個：1例 *0個の症例は卵巣癌既往にて提出

VUS：variant of unknown significance

3) HBOCと診断された症例の特徴 (表3)

計12例がHBOCと診断された。病的バリエーションはBRCA1が5例、BRCA2が7例であった。計13乳癌が認められ、サブタイプはLuminalが5乳癌、Luminal-HER2が3乳癌、HER2が1乳癌、TNBCが4乳癌と多様であった。リスク因子については1個のみの症例が7例と半数以上を占め、2個が3例、4個が1例、5個が1例であった。リスク低減手術については、リスク低減乳房切除術 (RRM : risk reducing mastectomy) と比較し、リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO : risk reducing salpingo oophorectomy) が積極的に行われていた。

表3 HBOC症例の一覧

症例	年齢	性別	目的	サブタイプ	リスク因子	バリエーション	RRSO	RRM
1	53	女性	CDx	Luminal	家族歴	BRCA2	(-)	(-)
2	67	女性	HBOC	TNBC	若年、TNBC、多発、 家族歴、卵巣癌	BRCA1	/	(-)
3	61	女性	HBOC	TNBC	TNBC	BRCA2	(+)	(-)
4	42	女性	HBOC	Luminal - HER2	多発	BRCA2	(+)	(-)
5	52	女性	HBOC	HER2	家族歴	BRCA1	(+)	(+)
6	49	女性	HBOC	Luminal	若年、家族歴	BRCA2	(+)	(-)
7	73	女性	HBOC	Luminal	卵巣癌	BRCA1	/	(-)
8	64	女性	HBOC	Luminal	家族歴	BRCA2	(+)	(+)
9	82	女性	HBOC	Luminal	男性	BRCA2	/	(-)
10	57	女性	HBOC	TNBC	卵巣癌、血縁者HBOC	BRCA1	/	(-)
11	61	女性	HBOC	Luminal - HER2	家族歴、血縁者HBOC	BRCA2	(+)	(-)
12	35	女性	HBOC	Luminal - HER2/TNBC	若年、TNBC、多発、 家族歴	BRCA1	(+)	(-)

CDx : Companion diagnostics

考 察

乳癌診療におけるBRCA遺伝学的検査は、HBOC診断目的およびOlaparibのコンパニオン診断目的として意義がある。HBOC乳癌と診断がついた場合には保険適応でリスク低減手術やサーベイランスとしての乳房MRIも保険適用となっている。一般的には、HBOCガイドラインにも記載があるよう、若年、TNBC、多発、家族歴などの特徴があげられており⁴⁾、あてはまる特徴が多くなればその陽性率も高くなることがいわれている⁵⁾。HBOC乳癌へのOlaparib使用は、進行再発症例および術後再発高リスク症例の予後を改善させることが報告されている^{6, 7)}。いずれの目的としても、診断がついた場合のメリットをふまえ、適応がある場合には検査提出が勧められると考えられる。

当院では年齢やリスク因子数に限らず、適応がある症例に積極的に検査を提出していた。病的バリエーションを認めた症例においてもリスク因子数に大きな偏りはなく、やはり適応がある場合には検査を確認することが勧められると思われた。HBOC診断目的の適応条件は家族歴が最多であり、詳細な情

報収集が重要になると考えられた。

ま と め

鳥取県におけるHBOCの状況を解析するため、当院でBRCA遺伝学的検査を行った乳癌症例を対象として検討を行った。乳癌診療におけるBRCA遺伝学的検査は、予防的な意義だけでなく、薬物療法の適応という予後にも直結する検査となっている。今回の検討でHBOC乳癌と診断された症例は年齢や乳癌のサブタイプに大きな偏りはなく、適応があれば提出すべき検査と考えられた。今後は検査提出の機会もより多くなることが予想され、スムーズな提出が可能なよう、診療体制の整備が必要と思われる。

参 考 文 献

- 1) Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012 ; 490 : 61 – 70.
- 2) Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* 2017 ; 123 : 1721 – 1730.
- 3) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 4083.
- 4) 遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン 2021年版（日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構編），金原出版株式会社，東京，2021.
- 5) 成井理加，垂野香苗，明石定子，他．BRCA1/2遺伝学的検査保険適用拡大後の検査施行症例の検討と今後の課題．*日臨外会誌* 2022 ; 83 : 1381 – 1392.
- 6) Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 523 – 533.
- 7) Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 2394 – 2405.

鳥取県における心不全患者の疫学調査—10年間の推移—

鳥取大学医学部循環器・内分泌代謝内科学分野

山 本 一 博

衣 笠 良 治

中 村 研 介

平 井 雅 之

背 景

人口の高齢化に伴い、心不全患者の急増が世界的に問題となっている¹⁾。日本の疫学調査によると、心不全入院患者は2040年までに約25万人まで増加し、そのうち85歳以上の高齢者が60%以上に達することが予想されている²⁾。このような心不全患者の急増は心不全パンデミックと呼ばれ、早急な予防・対策が必要である。

鳥取県は高齢化がすすんでいる地域の一つであり、65歳以上の高齢者が人口に占める割合は、2022年時点で33.1%と全国16位である³⁾。この地域における心不全患者の疫学調査は日本の心不全患者の未来像を予測するうえで重要となる。令和5年度の事業として、県内の循環器専門施設の中でも、心不全入院患者数が多く、様々なデータ収集が可能な鳥取大学医学部附属病院循環器内科を調査の代表施設として過去10年間の心不全入院患者について調査をおこない、鳥取県の心不全患者の特性を検討することを目的とする。

方 法

2013年～2022年の期間、鳥取大学医学部附属病院循環器内科に心不全増悪で入院した患者を解析対象とした。10年間を2年毎にわけ、2013–2014年、2015–2016年、2017–2018年、2019–2020年、2021–2022年の5グループに分け、各グループ間で、年齢、性別、基礎心疾患、併存疾患などについて比較検討を行った。同一患者が、各期間内で再入院した症例は除外して解析した。

倫 理 的 配 慮

この後ろ向き研究は、ヘルシンキ宣言の原則および厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に従った。鳥取大学の研究倫理委員会は本研究を承認した。倫理指針で認められているように、研究情報を一般に公開し、各患者からのインフォームド・コンセントなしにデータを取得・分析した。

統計解析方法

連続変数は中央値（4分位）で示し、カテゴリー変数は実数とパーセントで示した。連続変数のグループ間比較はクラスカル・ウォリス検定を用い、カテゴリー変数の比較は、Fisherの検定を用いた。多群間の比較はボンフェローニ法を用いて評価した。

結 果

表 1 に2013-2014年、2015-2016年、2017-2018年、2019-2020年、2021-2022年の 5 グループ間の患者背景の比較を示す。2013-2014年の心不全入院患者数は204名に対して2021-2022年の入院患者数は294名まで増え、約1.5倍の増加がみられた。2013-2014年の患者年齢（中央値）は78-79歳であったのに対して、2019-2020年、2021-2022年には80-81歳まで増加していた。心不全の背景疾患に関しては、弁膜症の頻度が2013-2014年には20.6%であったのに対して、2017-2018年、2019-2020年には34-36%と有意に増加していた（ $p<0.05$ ）。心不全治療薬に関しては、新規心不全治療薬であるアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）やSGLT2阻害剤は、2021年以降に処方率が有意に増えていた。また、トルバプタンの処方率も経年的に増加がみられ、2013-2014年は8.1%であったのに対して、2021-2022年には37.8%まで増えていた（ $P<0.05$ ）。院内死亡率は4-6%で、この10年間で有意な変化はみられなかった。

デイケア/デイサービス、訪問看護などの介護サービスの利用率は、2013-2014年に両者とも10%未満であったが、2017-2018年以降デイケア/デイサービスの利用率は14.6-16.2%、訪問看護の利用率は2019-2020年以降11.8-15.7%と増えていた。退院後のフォローを担う医師は、2013-2016年は非循環器が31.1-32.4%であったのに対して、2017-2022年には40.4-46.1%と増加していた。

考 察

本研究では、2013年から2022年の10年間における鳥取大学医学部附属病院循環器内科に心不全増悪で入院した患者の背景を比較し、以下の特徴がみられた。

1. **患者数の増加と高齢化**：10年間で、心不全入院患者は1.5倍増え、患者の年齢は2-3歳増加していた。
2. **弁膜症の増加**：心不全の原因疾患として、2013-2016年に弁膜症が2割程度であったが、2017年以降は3割に増加していた。
3. **心不全治療薬の変化**：この10年間で、トルバプタン、ARNI、SGLT2阻害剤といった新規心不全治療薬が使えるようになったが、院内死亡率は4-6%と10年間で変わりなかった。
4. **介護サービスの利用患者の増加**：デイケア/デイサービス、訪問看護などの介護サービス利用者は経年的に増加していた。
5. **循環器専門医以外の退院後のフォローの増加**：循環器専門医以外の医師のフォローは30%から40%と増加していた。

以上より、患者の高齢化に伴いこの10年で介護やプライマリーケアを担う循環器医以外のかかりつけ医や福祉・介護従事者との連携診療のニーズが増え、地域における心不全の連携強化が求められる。

また、基礎心疾患として弁膜症が増加していることから弁膜症への早期介入により心不全増悪を防ぐ必要がある。そのためには、地域のかかりつけ医に聴診の重要性と心雑音を認めた場合の循環器専

門医への紹介を啓発することが地域全体のとりくみとして考慮される。現在、鳥取大学では心雑音外来を設立し地域への啓発活動を行っている。

表1 10年間の心不全患者の背景の違い

	2013－2014年	2015－2016年	2017－2018年	2019－2020年	2021－2022年	P値
	n = 204	n = 286	n = 288	n = 301	n = 294	
年齢	78[68,84]	79[69,85]	80[70,87]	81[71,87]	80[72,86]	0.047
男性(%)	112(54.9)	161(56.3)	150(52.1)	168(55.8)	168(57.1)	0.779
心不全入院既往(%)	63(31.5)	68(25.2)	66(26.0)	86(28.6)	80(28.9)	0.568
虚血性心疾患(%)	60(29.4)	89(31.1)	89(30.9)	90(30.0)	90(31.9)	0.979
弁膜症	42(20.6)	73(25.5)	98(34.0) ^a	109(36.2) ^a	90(31.9)	<0.001
高血圧(%)	132(66.7)	187(65.4)	192(66.7)	199(66.1)	191(65.2)	0.994
脂質異常症(%)	71(35.9)	122(42.7)	121(42.0)	119(39.5)	107(36.4)	0.376
糖尿病(%)	65(32.8)	102(35.7)	108(37.6)	106(35.3)	101(34.4)	0.856
心房細動(%)	81(40.9)	112(39.2)	120(41.7)	129(42.9)	115(39.1)	0.865
慢性閉塞性肺疾患(%)	13(6.6)	14(4.9)	18(6.2)	23(7.6)	23(7.8)	0.615
悪性腫瘍(%)	31(15.6)	63(22.0)	58(20.1)	52(17.3)	70(23.8)	0.125
脳血管障害(%)	28(14.1)	50(17.5)	48(16.7)	53(17.6)	57(19.4)	0.668
ACE阻害剤(%)	82(45.1)	92(33.7)	68(24.8) ^a	58(20.1) ^{ab}	53(19.3) ^{ab}	<0.001
ARB(%)	68(37.4)	85(31.2)	96(35.0)	85(29.4)	61(22.2) ^a	0.003
ARNI(%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	37(13.5) ^{abcd}	<0.001
SGLT2阻害剤(%)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	11(3.8)	57(20.7) ^{abcd}	<0.001
β 遮断薬(%)	144(79.1)	212(77.7)	186(67.9)	194(67.1)	194(70.5)	0.005
ループ利尿薬(%)	166(91.2)	243(89.0)	236(86.1)	259(89.6)	230(83.6)	0.088
ミネラル受容体拮抗薬(%)	67(36.8)	144(52.7) ^a	95(34.5) ^b	103(35.6) ^b	115(41.8)	<0.001
トルバブタン(%)	15(8.1)	44(16.1)	67(24.4) ^a	73(25.3) ^a	104(37.8) ^{abcd}	<0.001
デイケアサービス(%)	16(9.4)	9(7.1)	38(16.2)	42(14.6)	40(15.2)	0.042
訪問看護(%)	13(7.6)	7(5.5)	19(8.1)	45(15.7) ^b	31(11.8)	0.005
訪問介護(%)	4(2.4)	4(3.1)	9(3.8)	15(5.2)	14(5.3)	0.529
非循環器医フォロー(%)	60(32.4)	57(31.1)	111(46.1) [#]	127(43.9)	110(40.4)	0.003
自宅退院(%)	143(77.3)	136(74.7)	193(80.1)	223(77.2)	216(79.4)	0.693

ACE (angiotensin converting enzyme) : アンジオテンシン変換酵素、ARB (angiotensin receptor blocker) : アンジオテンシン受容体拮抗薬、ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) : アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬

群間の比較 P<0.05 a : 2013－2014年との比較、b : 2015－2016年との比較、
c : 2017－2018年との比較、d : 2019－2020年との比較

参 考 文 献

- 1) Yasuda S, Miyamoto Y, Ogawa H. Current Status of Cardiovascular Medicine in the Aging Society of Japan. *Circulation* 2018 ; 138 : 965–967.
- 2) Fujimoto W, Toh R, Takegami M, et al. Estimating Incidence of Acute Heart Failure Syndromes in Japan - An Analysis From the KUNIUMI Registry. *Circ J* 2021 ; 85 : 1860-1868.
- 3) ハートページナビ. <https://www.heartpage.jp/contents/magazine/08-00145> (2024.04.19).

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約2%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を集積し、予後調査を行った。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の3施設よりデータを抽出した。

調査対象期間は、本研究の始まった2017年を境に、前向き研究と後ろ向き研究の2つのコホートを設定した。前向き研究は、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、前向きに予後を検討した。現時点で、2022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、2023年度末時点での予後を2024年4月に調査した。後ろ向き研究コホートは、2008年から2016年度までに治療され、前向きでの研究計画と同様に、1年未満の予後追跡症例は、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(バレット腺癌)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。

なお、昨年度詳細な報告を行ったが、後ろ向き研究コホートの長期予後に関しては、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が進み、老衰や肺炎といった死因が目立ってきており、全観察期間での死亡を検討することは意味がなくなってきた。また、観察期間が長くなるほど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、後ろ向き検討では、治療から5年後時点での予後と、5年以内死亡例における死因と予後不良のリスク因子の検討を行うこととした。また、今回前向き検討症例も5年生存率を検討し、観察期間が5年に満たない症例(2019年度以降治療症例および2018年度以前の治療例で5年後の経過観察内視鏡が出来ていない症例)に関しては、早期死亡例の死因や死亡に関連するリスク因子を検討した。

以上、本報告では各施設での調査結果に基づき、前向きコホート及び後ろ向きコホートでの5年生存率を明らかにするとともに、以下のエンドポイントを調査した。

〈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)

上記の予後調査は、各施設でのカルテ調査および逆紹介した医療機関への問い合わせ、さらに通院

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も利用して、可能な限り漏れがないように予後調査を行った。

さらに、全観察期間、全症例における、上記主要評価項目、副次評価項目、患者背景などの再検討を行った。特に、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後ろ向きコホート研究

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年度から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、214症例・255病変であった。相対適応病変は33症例、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。前述の通り、実臨床では重要な検討項目であるため、適応外病変も含め予後を検討した。

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。

前述の通り、長期予後に関しては、観察期間の長期化により、初期の登録症例では高齢化も進んでおり、老衰や肺炎といった死因が増え、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。

内視鏡治療適応外も含む全214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。以下に結果を示す。

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。遺残再発例に対しては追加内視鏡治療にて根治が得られていた。

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65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88%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）になくなっていた。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、CRT 1例、RT 1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31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年目以降の他癌死21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27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18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163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。48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25例（5年以内死亡8例）、他病死が22例（5年以内死亡6例）であった。原病死を1例認めたが、治療前から存在していた別部位の進行食道癌の再発であった。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、193症例・234病変で、絶対治療適応内病変は163例・201病変、また相対適応病変は33症例・33病変であった(3症例で重複)。男性167例(207病変)、女性25例(26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28例、癌以外の他病死26例で、過去に治療された進行食道癌の再発による死亡を1例認めたが、内視鏡治療した適応内食道病変の遺残・再発による原病死は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92%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、

表1 2008年度から2016年度までの登録症例における
内視鏡治療適応別5年生存率および死因に関する検討

	絶対適応病変	相対適応病変	適応内病変 全体の合計	適応外病変
症例数	163	33	193	21
病変数	201	33	234	21
5年以内死亡数*	14	4	16*	10*
原病死	0	0	0	6
他癌死†	8	1	8†	3†
他病死‡	6	3	8‡	1
5年生存率	91%	88%	92%	52%
疾患特異生存率	100%	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

†絶対適応症例に、相対適応症例1例と適応外病変症例が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

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。

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かった。

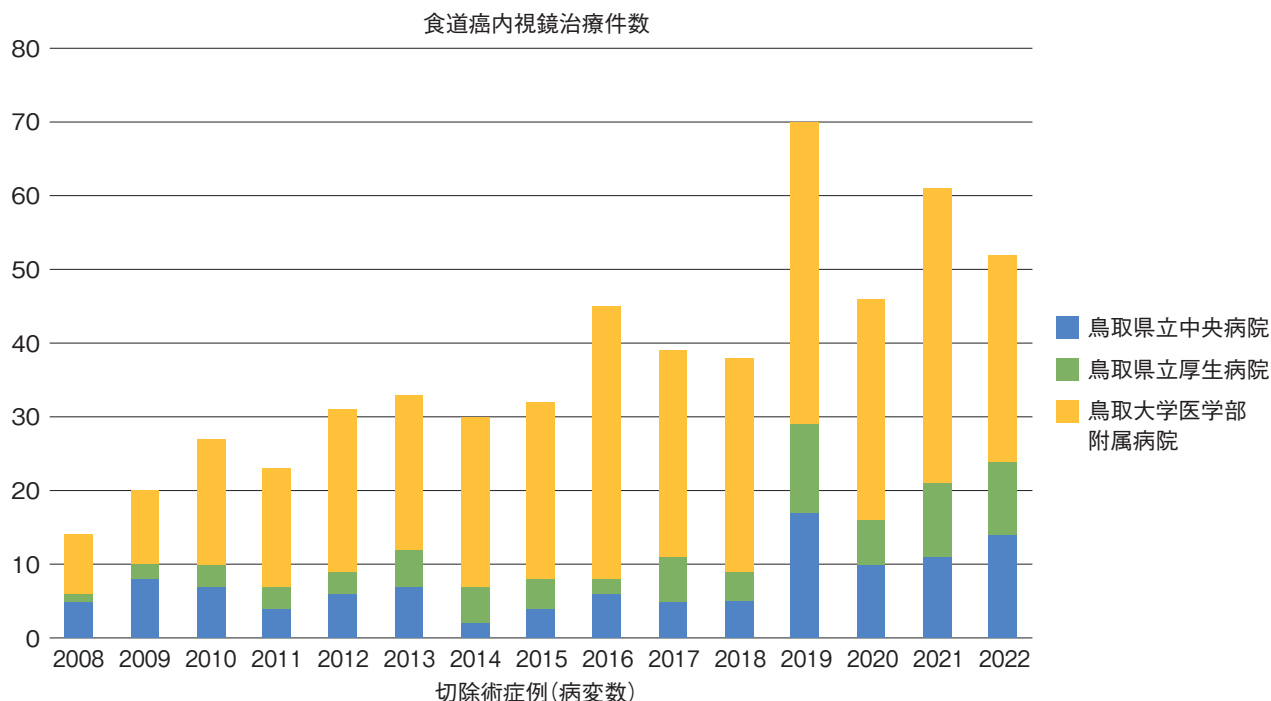
なお、5年以降の死亡例を検討すると、他臓器癌で死亡した患者 (19例)の方が癌以外の死亡例 (16例)よりも多く、個々の症例を見てみると、内視鏡治療後に新たに発見された肺癌での死亡例が多く (8例)、頭頸部癌での死亡例が次に多かった (3例)。なお、肺癌死亡例8例の内、7例は絶対適応症例の患者で、肺癌の発見時には既に進行したステージであるものがほとんどであった。一方、相対適応病変治療例には他癌の死亡は2例のみ (1例は肺癌)であり、内視鏡治療後にサーベイランスCTを撮られていたことが他癌の発見を早くして他癌死を防いでいることが示唆された。この結果から、食道癌内視鏡治療後、リンパ節転移のリスクは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2022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2022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。2022年度の症例追加は、鳥取県立中央病院14病変、鳥取県立厚生病院10病変、鳥取大学附属病院28病変で、対象期間中の内視鏡治療症例の重複症例もあり、561病変、442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380例、女性62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2022年度までの5年間の症例数はほぼ同数であるが、前向き検討を始めてからの5年間は症例追跡期間が短いものの症例追跡率が高く、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きており、2022年度追加症例52病変の内、13病変11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

図1 調査対象3施設における年度別食道癌内視鏡



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36病変(69%)と最多であり、相対適応病変は10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6病変の内、5病変は深達度MM-SM1であったが脈管侵襲陽性で適応外と診断されたものであった。鳥取大学の症例4例のうち2例はCRT、2例が経過観察、そして鳥取県立中央病院の2症例に追加手術が行われていた。

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、他の消化管癌と同様にESDは早期・表在食道癌の標準治療となっている。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)ではほぼマネジメント可能になったことが寄与している。ただし、全周病変ではいまだに術後頻回のバルン拡張術を必要としていた。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、上記のような内視鏡治療適応外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実施施設の限られる光線力学療法(PDT)が実施可能であり、SM癌を疑う症例に対する診断的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、これも近年の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。

Ⅲ. 2017年度から2022年度までの症例に対する前向きコホート研究

2017年度から2022年度までの病変に関しては、鳥取県立中央病院62病変、鳥取県立厚生病院47病変、鳥取大学医学部附属病院196病変、合計305病変であった。治療病変数に関しては、後ろ向きコホートの症例数を上回ったが、5年後の予後調査が出来た病変は70病変（約2年分の症例）ほどであり、内視鏡治療に関する予後、5年生存率に関しては十分な検討が出来る症例数ではないと考えた。

5年以内の早期死亡例は10症例あり、6例は他癌死、4例は癌以外の他疾患で死亡していた。コホート内の内視鏡治療適応外病変は26例あり、観察期間は短いものの、原病死は1例も認めなかった。今後更に観察期間を延ばして、後ろ向きコホート研究の集団と違いがあるかを検討していきたい。

前向きコホート症例における患者背景の特徴として、前述の通り、治療技術の安定に伴い、年間症例数の増加、病変の大型化、相対適応や適応外病変の治療数の増加が見られる。また、胃癌・食道癌のサーベイランス中に発見される症例が多かった（症例ベース）。

今後も2017年度以降に内視鏡治療した食道癌症例は、前向きに蓄積して解析する臨床研究を継続中であり、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）に関与するかなどを生存曲線分析等で明らかにして、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) 食道癌取り扱い規約 第10版（日本食道学会編）. 金原出版, 東京, 2007.
- 2) 食道癌診断・治療ガイドライン（2012年4月版）（日本食道学会編）, 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* 2023 ; 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.