

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告

第40集（令和7年度）

令和8年5月

鳥取県健康対策協議会

は じ め に

疾病構造の地域特性対策専門委員会

委員長 瀬 川 謙 一

令和7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を第40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方には深くお礼申し上げます。

令和8年5月

目 次

1. 不登校児童・生徒の不登校に関連する要因ならびに対応・経過に関する研究…	前垣 義弘 (1)
2-1. 特定健康診査・後期高齢者健康診査データを用いた非ウイルス性肝疾患 高リスク者拾い上げにおけるFIB-4、FIB-3、COREの比較 ……	孝田 雅彦 (8)
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 (14)
2-3. 鳥取県の初発肝細胞癌の実態調査……………	永原 天和 (15)
3. 2021年の鳥取県におけるがん罹患情報の特性と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に関する後ろ向きコホート研究 2021年罹患分……………	尾崎 米厚 (18)
4. 鳥取県における気管支喘息患者の疫学調査……………	山崎 章 (34)
5. 内視鏡治療で根治した食道表在癌患者における死因と予後因子の検討： 鳥取県内多施設共同コホート研究……………	磯本 一 (40)
6. 心不全地域連携の調査……………	衣笠 良治 (60)

不登校児童・生徒の不登校に関連する要因ならびに 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
同 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

鳥取大学医学部附属病院を過去14年間に初回外来受診した6歳(小学1年生)から15歳(中学3年生)の不登校児童・生徒(不登校児)のうち経過の判明した75名を対象に、疾患ならびに対応・経過に関する調査を行った。主病名は、神経発達症41名、心身症・身体疾患16名、不安症・精神疾患15名、その他(診断がつかず)3名であった。不登校児75名のうち、48名(64.0%)は不登校が改善した。神経発達症と心身症・身体疾患においては、対応により不登校の改善が得られた症例が多かったが(それぞれ63.4%、75.0%)、不安症・精神疾患では改善例が半数未満であった(46.7%)。複数の対応を行っている例が多かったため、重複を含めて集計を行った。全ての症例で、外来診療にて本人及び家族への指導が行われており、改善率は全体で28.0%であった。不登校改善率は、中学校・高等学校進学や特別支援学校への入学・措置変え、特別支援学級入級、別室・放課後登校などの環境調整で高く、全体で69.0%であった。それ以外の対応での改善率は概して低かった:投薬31.3%、カウンセリング23.8%、教育機関との連携22.2%、関係機関連携16.7%。不登校児の背景疾患や要因を総合的に評価し、児に合った対応を行うことが重要である。

背 景

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¹⁾。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」(令和6年度)では、年30日以上欠席者は、小学校で2.3%、中学校では6.8%であり、増加している²⁾。鳥取県においても全国と同様の傾向である³⁾。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神経発達症(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るが、調査研究は不十分である。令和6年度の本研究において、鳥取大学医学部附属病院を初回外来受診した6歳(小学1年生)から15歳(中学3年生)の不登校児童・生徒(不登校児)95名を対象に、後方視的に診療録調査を行った⁴⁾。その結果は以下の通りであった。①性別に男女差はなかった。②不登校開始の年齢(学年)は小学6年生から中学2年生が多く、小学1年生にも小さなピークを認めた。不登校の開始月は、1学期である4～6月及び2学期初めの9月、3学期初めの1月が多かった。③主病名は神経発達症が最も多く57名(60.0%)であった。神経発達症の内訳は、重複も含めて自閉スペクトラム症(ASD)が42名、知的発達症(知的障がい)16名、注意欠如多動症(ADHD)12名であった。身体症状は22名で、起立性調節障がい12名、頭痛10名、心身症6名の順に多かった。

不安症は20名であり、精神疾患は7名であった。医学的診断がつかない症例は8名であった。④診療科は脳神経小児科61名、精神科28名、小児科6名であった（転科した場合は最終診療科を集計した）。⑤不登校の関連因子として、家族の問題を24名に認めた。母の疾患・神経発達症特性は8名で最も多く、ひとり親6名、同胞の不登校4名などであった。要保護児童は5名で、被虐待児は2名であった。学校の問題は12名で、いじめ6名、友人とのトラブル4名、担任との関係2名であった。今年度は不登校の対応と経過について検討を行う。

研究目的

不登校児の対応による効果を疾患別に検討する。

方法

鳥取大学医学部附属病院を2010年1月1日から2023年12月31日の14年間に初回受診した6歳（小学1年生）から15歳（中学3年生）の外来患者の診療録の病名検索で“不登校”を抽出した。後方視的研究であるため、不登校を欠席日数で定義することは困難なため、本調査では2か月以上にわたり週の半分以上を欠席している場合を不登校とした。別室登校や放課後登校は登校とした。本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得たうえで実施した（承認番号：24A140）。

【調査項目】

- 1) 不登校児の不登校の開始年齢（学年）、診断名、受診診療科
- 2) 家庭環境要因：ひとり親、親の疾病（身体疾患、精神疾患、神経発達症など）、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、学業など
- 4) 対応による効果と経過

【検討事項】

不登校で受診した不登校児の対応による効果・経過を疾患ごとに検討する。

結果

調査期間に受診した患者で不登校の診断名があった児童・生徒95名のうち経過の判明した75名を調査対象とした。主病名は、神経発達症41名、心身症・身体疾患16名、不安症・精神疾患15名、その他（診断がつかず）3名であった。53名は小児系診療科で診療され、22名は転科も含めて精神科で診療されていた。不登校の経過の判明した75名のうち、48名（64.0%）は不登校が改善した（表1）。小児系診療科では53名中35名（66.0%）が改善し、精神科では22名中13名（59.1%）で改善が見られた。神経発達症と心身症・身体疾患においては、対応により不登校の改善が得られた症例が多かったが（それぞれ63.4%、75.0%）、不安症・精神疾患では改善例が半数未満であった（46.7%）（表2）。

表1 不登校への対応と改善率

対 応	小児系診療科 (n = 53)	精神科 (n = 22)	全体 (n = 75)
	人数、有効数 (%)	人数、有効数 (%)	有効率
不登校改善数	35名 (35/53、66.0%)	13名 (13/22、59.1%)	48名 (48/75、64%)
本人・家族指導	15名 (15/53、28.3%)	6名 (6/22、27.3%)	21名 (21/75、28%)
環境調整 (n = 29)	22名、14名 (14/22、63.6%)	7名、6名 (6/7、85.7%)	20名 (20/29、69.0%)
投薬 (n = 32)	18名、5名 (5/18、27.8%)	14名、5名 (5/14、35.7%)	10名 (10/32、31.3%)
カウンセリング (n = 21)	12名、4名 (4/12、33.3%)	9名、1名 (1/9、11.1%)	5名 (5/21、23.8%)
教育機関との連携 (n = 9)	7名、2名 (2/7、28.6%)	2名、0名 (0/2、0%)	2名 (2/9、22.2%)
関係機関連携 (n = 6)	4名、1名 (1/4、25%)	2名、0名 (0/2、0%)	1名 (1/6、16.7%)

表2 疾患別の不登校の経過

疾患 (主病名)	不登校の改善数 (率)
神経発達症 (n = 41)	26 (26/41、63.4%)
自閉スペクトラム症 (n = 31)	20 (20/31、64.5%)
知的発達症 (知的障がい) (n = 8)	5 (5/8、62.5%)
注意欠如多動症 (n = 2)	1 (1/2、50%)
心身症・身体疾患 (n = 16)	12 (12/16、75%)
頭痛 (n = 6)	4 (4/6、66.7%)
起立性調節障害 (n = 5)	3 (3/5、60%)
てんかん (n = 2)	2 (2/2、100%)
その他 (n = 3)	3 (3/3、100%)
不安症・精神疾患 (n = 15)	7 (7/15、46.7%)
不安症 (n = 7)	4 (4/7、57.1%)
場面緘黙 (n = 3)	0 (0/3、0%)
思春期神経症 (n = 3)	1 (1/3、33.3%)
ストレス反応 (n = 2)	2 (2/2、100%)

1. 対応による不登校への効果・経過 (表1)

複数の対応を行っている例が多かったため、重複を含めて集計を行った。全ての症例で、外来診療にて本人及び家族への指導が行われており、改善率は全体で28.0%であった（小児系診療科28.3%、精神科27.3%）。不登校改善率は環境調整で高く、全体で69.0%であった（小児系診療科63.6%、精神科85.7%）。中学校・高等学校進学や特別支援学校への入学・措置変え、特別支援学級入級、別室・放課後登校などの環境調整は、小児系診療科診療の22名（22/53、41.5%）で実施され、14名（14/22、63.6%）で有効と考えられた。精神科では7名（7/22、31.8%）で環境調整が実施され、6名（6/7、85.7%）で有効と考えられた。投薬は32名に行われていた。小児系診療科では18名（18/53、34.0%）

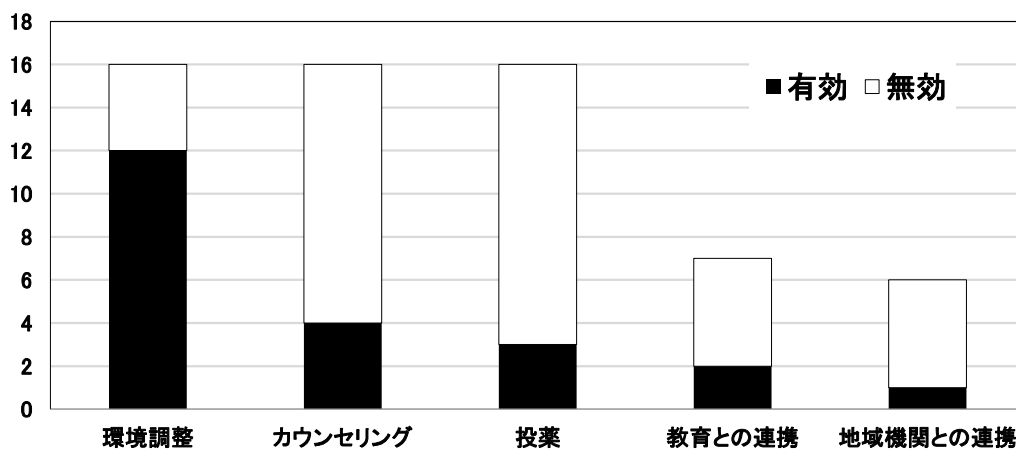
に投薬が行われ、そのうち5名は有効であった（5/18、27.8%）。精神科では14名（14/22、63.6%）に投薬が行われ、5名は有効であった（5/14、35.7%）。心理士によるカウンセリングが行われた症例は21名で、小児系診療科12名（12/53、22.6%）、精神科9名（9/22、40.9%）であった。そのうちカウンセリングが有効と考えられたのは小児系診療科で4名（4/12、33.3%）、精神科で1名（1/9、11.1%）であった。教育機関との密な連携は、小児系診療科は7名（7/53、13.2%）で精神科は2名（2/22、9.1%）であった。教育との連携が有効と考えられたのは小児系診療科の2名のみであった（2/7、28.6%）。要保護児童対策地域協議会（要対協）などの関係機関による連携は小児系診療科の4名（4/53、7.5%）、精神科の2名（2/22、9.1%）であった。関係機関連携が有効であると考えられたのは小児系診療科の1名のみであった（1/4、25.0%）。

以下、疾患ごとに対応と経過を比較検討した（表2）。

1) 神経発達症（図1）

経過の追えた41名のうち26名（63.4%）に改善が見られ、15名（36.6%）は不変であった。神経発達症はどのタイプにおいても、半数以上は改善した（表2）。最も有効と考えられた対応は環境調整であり、16名中12名に有効であった（12/16、75.0%）（図1）。有効な環境調整の内訳は特別支援学級入級（4名）、別室登校（3名）、高等学校進学（2名）、特別支援学校入学（2名）、中学校入学（1名）であった。本人・家族への指導は全例に対して行われ、7名が有効と考えられた（7/41、17.1%）。カウンセリングは16名に実施され、4名は有効と考えられた（4/16、25.0%）。投薬は16名に行われ、3名が有効と考えられた（3/16、18.8%）。教育機関との密な連携は、7名に行われ2名に有効と考えられた（2/7、28.6%）。要対協などの関係機関連携は6名に実施され、1名で有効と考えられた（1/6、16.7%）。

図1 神経発達症の不登校に対する対応（n=41）



2) 心身症・身体疾患 (図2)

経過の追えた16名のうち12名(75.0%)に改善が見られた。頭痛や起立性調節障害、その他の身体疾患においても改善は良好であった(表2)。有効であると考えられた対応として、環境調整は7名に実施され6名に有効であった(6/7、85.7%)、その内訳は高等学校進学(4名)と適応指導教室利用(2名)であった。本人・家族への指導は全例に対して行われ、6名が有効と考えられた(6/16、37.5%)。投薬は9名に実施され、4名に有効であった(4/9、44.4%)。

3) 不安症・精神疾患 (図3)

経過の追えた15名のうち7名(46.7%)に改善が見られた。不安症やストレス反応は比較的改善率は良好であったが、場面緘黙と思春期神経症は改善率が低かった(表2)。環境調整は5名に実施され、2名に有効と考えられた(2/5、40.0%)。カウンセリングは3名に実施され、1名に有効と考えられた(1/3、33.3%)。本人・家族への指導は全例に対して行われ、5名が有効と考えられた(5/15、33.3%)。投薬は3名に行われ、2名に有効と考えられた(2/3、66.7%)。教育機関との密な連携は、2名に実施され、1名に有効と考えられた(1/2、50.0%)。

図2 心身症・身体疾患の不登校に対する対応 (n=16)

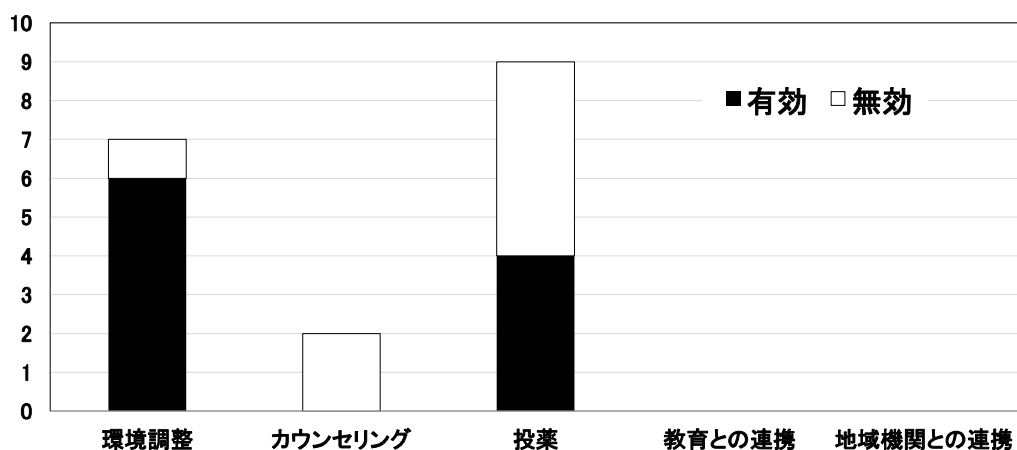


図3 不安症・精神疾患の不登校に対する対応 (n=16)

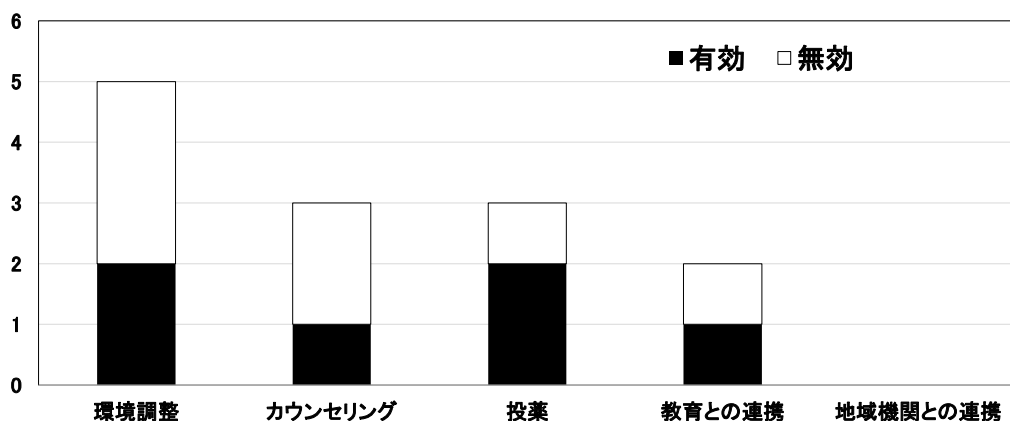
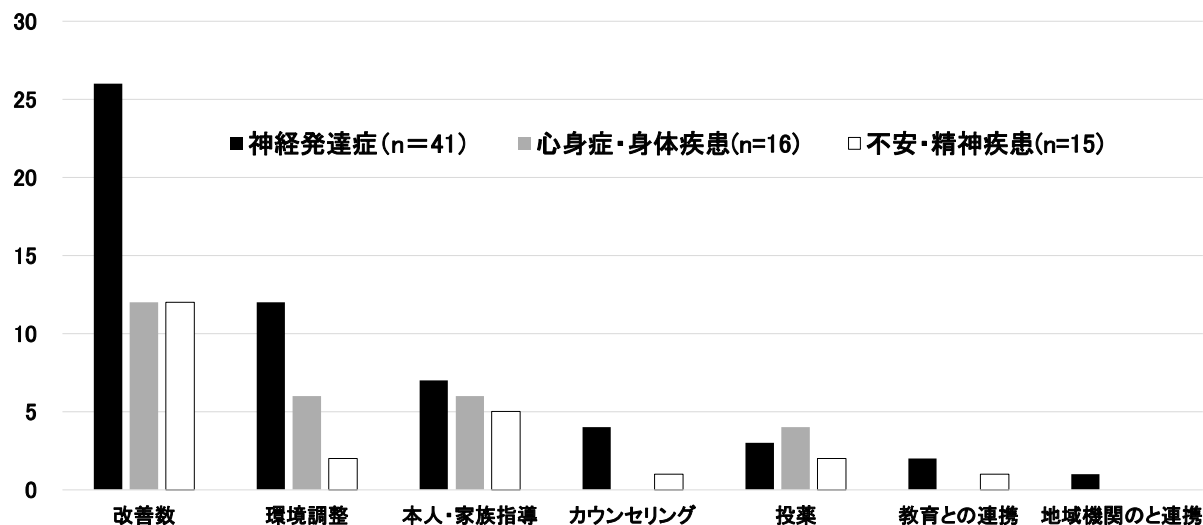


図4 不登校の有効な対応の疾患ごとの比較



2. 不登校の改善率と有効な対応の比較（図4）

神経発達症には、環境調整と本人・家族指導が有効であった。カウンセリングや投薬、教育や関係機関連携も有効例があった。心身症・身体疾患には、環境調整と本人・家族指導、投薬が有効であった。不安症・精神疾患には、本人・家族指導が最も有効であったが、投薬や環境調整、教育との連携が有効な例もあった。

考 察

不登校は疾患名ではないため科学的な研究は少なく、本邦における医学研究は極めて乏しい。Vincenzoら⁵⁾の文献のまとめでは、不登校は、ASDとADHDの神経発達症に高率に生じ、精神疾患においては不安症やうつ、心身症（身体症状症）に高率に生じる。そして、多くの要因が複合的に関連して不登校が生じていると述べている⁵⁾。本研究の結果はこの報告に一致していた。

不登校児の経過は、64.0%で改善を認め、対応診療科が小児系診療科でも精神科でも大きな差はなかった。一方で、疾患ごとに対応による経過の違いが見られた。心身症・身体疾患の改善率が最も良く75.0%であり、次いで神経発達症の63.4%で、不安症・精神疾患は46.7%と低かった。特に場面緘黙と思春期神経症は改善率が低く、特別な配慮や対応が必要と考えられる。

中学校・高等学校進学や特別支援学級への入級、特別支援学校入学、別室登校や放課後登校などの場の変更（環境調整）をきっかけに改善した例が69.0%で最も多かった。学校や地域における居場所づくりが大切であることを示唆している。高等学校は定時制や通信制が多く、子どもの状態にあった無理のない進路選択が重要であることが示唆された。環境調整による不登校の改善は、神経発達症（75.0%）と心身症・身体疾患（85.7%）で顕著であったが、不安症・精神疾患においては40.0%に留まった。「文部科学省委託事業 不登校の要因分析に関する調査研究」によると、不登校児童生徒に対する学校の対応への保護者の評価において、「学校内に別室登校できる環境整備」に対して56.1%が

肯定的な回答を行い、「教育支援センター（適応指導教室）などの学外の実施機関の紹介」に対しては33.7%が肯定的な回答を、30.6%が実施されずに残念と回答していた⁶⁾。

本人と家族への指導は、不登校における医療の基本であるものの単独での有効性は良好とは言えない。カウンセリングや投薬、教育や他機関との連携も子どもの状況によっては重要であるが、それ単独での有効性は低く、実際においては複数の対応を並行している場合が多かった。注目すべき点として、心身症・身体疾患に対しては、薬物治療が有効である場合が他の疾患より多い点である。心身症・身体疾患は、心理社会的な要因が大切ではあるものの身体症状を緩和することが基本であり、医療の役割は重要である。

本研究結果から、不登校の要因として背景疾患や家族・学校環境などの要因を総合的に評価し、状況に合った対応を複合的に実施することが大切であることが確認された。本調査は後方視的診療録調査であるためにいくつかの限界がある。1) 登校状態の詳細な把握は困難である。文部科学省の調査対象の不登校児の定義「年間30日以上欠席したもののうち、病気や経済的な理由によるものを除いたもの」よりも著しい不登校状態の児童を本研究では対象とした。そのため本研究の結果が不登校児の全体像を反映しているとは言えない。2) 個人の発達特性や性格特徴、家庭や学校要因については、共通のフォーマットで網羅的に把握しているわけではないため、情報に不十分な点がある。より正確な関連要因と対応について検討するために、共通のフォーマット等を作成する必要がある。3) 対応に対する有効性の判断は、診療録から読み取ったものであり、客観的な基準に基づいているわけではない。今後、より詳細に客観的なデータ収集を行い、不登校の対応とその効果を検証する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 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2024. P359－363, KTC中央出版, 東京, 2024.
- 2) 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 2025.
- 3) 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.
- 4) 前垣義弘, 中村裕子. 鳥取県における児童・生徒に見られる不登校の要因に関する研究. 疾病構造の地域特性対策専門委員会報告39巻. P1－7, 2025.
- 5) Vincenzo CD, Pontillo M, Bellantoni D, Luzio MD, Lala MR, Villa M, Demaria F, Vicari S. School refusal behavior in children and adolescents: a five-year narrative review of clinical significance and psychopathological profiles. Italian Journal of Pediatrics. 2024 ; 50 : 107. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01667-0>.
- 6) 文部科学省委託事業 不登校の要因分析に関する調査研究 報告書 令和6年3月公表, 公益社団法人 子どもの発達科学研究所 浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター. https://www.mext.go.jp/content/20251120-mxt_jidou02-100002768_1.pdf.

特定健康診査・後期高齢者健康診査データを用いた非ウイルス性肝疾患 高リスク者拾い上げにおけるFIB-4、FIB-3、COREの比較

日野病院組合日野病院 病院長 孝 田 雅 彦

はじめに

近年、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) から提唱された代謝異常関連脂肪性肝疾患 (MASLD) をはじめとする非ウイルス性肝疾患は、我が国における肝硬変・肝細胞癌の重要な背景疾患として注目されている。これらは肥満や糖尿病・脂質異常症といった生活習慣病と密接に関連し、高齢化が進む地域住民においても罹患者は少なくない。

肝疾患の自然経過において、慢性的な肝炎・脂肪肝から肝線維化が進行し、最終的に肝硬変・肝癌へ至る過程は緩徐であり、多くの症例は無症候で診断を受けないまま経過する。このため、無症候の段階で肝障害や線維化進展リスクを有する対象者を地域健診において拾い上げ、専門医受診へつなげることは、予防医学的観点から極めて重要な課題である。

肝線維化リスクの非侵襲的評価指標として、FIB-4 indexおよびFIB-3 indexは国内外のガイドラインにおいても推奨される代表的なバイオマーカーである。しかし、これらはいずれも血小板値を算出式に含むため、血小板を標準項目に含まない特定健康診査・後期高齢者健康診査においては算出できないので、一次スクリーニングへの適用に制約がある。

一方、COREスコア (1) は年齢・性別・AST・ALT・ γ -GTPのみから算出されるマーカーであり、血小板測定を必要としない。そのため、健診の標準的検査項目のみを用いて算出可能であり、健診現場における一次スクリーニング指標としての実用性が高い。しかし、COREについては確立されたcut-off値が存在せず、地域健診においてどの閾値を用いることが適切かは未だ明らかにされていない。

本研究の目的は、受診者データを用いて、FIB-4・FIB-3・COREの各分類別における臨床背景の特徴を比較し、非ウイルス性肝疾患高リスク者の拾い上げ指標としての有用性を検討することである。

方 法

本研究は、日野郡/西伯郡5町の非ウイルス性肝疾患拾い上げ事業の参加者データを用いた後ろ向き観察研究である。解析対象は、必要な変数が取得可能であった473例とした。

肝疾患リスク評価指標としてFIB-4、FIB-3、COREを用いた。FIB-4およびFIB-3は既存の分類基準に従い、低・中・高リスクに区分した。COREについては確立したcut-off値が存在しないため、2通りの分類を設定した。CORE分類 (低群0.4未満、中群0.4以上5未満、高群5以上) は先行研究に準じた分類であり、CORE分類2 (CORE-2) (低群0.4未満、中群0.4以上2未満、高群2以上) は本研究で探索的に設定した実践的な閾値である。

CORE-2のcut-off値を2に設定した根拠として、対象集団におけるCOREの分布を確認したところ、

CORE-2はおおむね85パーセンタイル近傍（上位約15％）に位置し、一定数の高リスク候補を確保しつつ過剰な紹介対象の増加を避けられる値であった。また、CORE-2の高群抽出率は15.0％となり、FIB-4高群の抽出率15.9％とほぼ同程度であることから、既存指標との比較可能性の点においても実務上妥当な探索的閾値と判断した。

各指標の低/中/高リスク分類別に、年齢・BMI・AST・ALT・ γ -GTP・血小板・Mets数（metabolic症候群の数）・併存症数を比較した。さらに、肝障害・脂肪肝・飲酒歴・ALT 30U/L以上・肥満・高血圧・脂質異常症・糖尿病・高尿酸血症・CKDの有無についても群間比較を行った。連続変数は中央値（四分位範囲）で表示し、3群比較にはKruskal-Wallis検定を用いた。カテゴリ変数は例数（％）で表示し、 χ^2 検定（期待度数が小さい場合はFisherの正確確率検定）を用いた。有意水準は両側5％とした。

本研究には肝線維化の外的基準（エラストグラフィ・生検等）が存在しないため、各指標の有用性は、高リスク群への肝疾患関連所見の集積・抽出される対象者数・健診現場における実装可能性の観点から総合的に評価した。

結 果

解析対象473例の全体背景を表1に示す。中央値年齢は73歳（四分位範囲68～77歳）、男性47.8％で

表1 対象者全体の背景

項目	全体 (n = 473)
年齢、歳	73.0 (68.0～77.0)
男性	226/473 (47.8)
BMI、kg/m ²	22.6 (20.5～25.1)
AST、U/L	23.0 (20.0～29.0)
ALT、U/L	19.0 (15.0～28.0)
γ -GTP、U/L	27.0 (19.0～60.0)
血小板、 $\times 10^4/\mu\text{L}$	22.3 (18.9～26.1)
肝障害あり	187/473 (39.5)
脂肪肝あり	122/327 (37.3)
飲酒あり	148/338 (43.8)
ALT30U/L以上	102/469 (21.7)
高血圧あり	244/472 (51.7)
糖尿病あり	98/473 (20.7)
CKDあり	131/473 (27.7)
Mets数	1.0 (1.0～2.0)
併存症数	2.0 (1.0～3.0)

連続変数は中央値（四分位範囲）、カテゴリ変数はn/N（％）で表示。欠測項目は利用可能症例数を分母とした。

あり、高血圧51.7%・脂質異常症56.1%・糖尿病20.7%を含む代謝リスクを有する集団であった。肝障害の頻度は39.5%、脂肪肝は37.3%（画像評価施行例327例中）、ALT 30U/L以上は21.7%であった。

各指標の高リスク群（高群）として抽出された割合は、CORE分類6.1%（29/473例）、CORE-2 15.0%（71/473例）、FIB-4 15.9%（75/473例）、FIB-3 6.6%（31/473例）であった。

CORE-2分類別の背景を表2に示す。低群から高群に向かうにつれ、AST・ALT・ γ -GTPおよびBMIは有意に上昇し（いずれも $p<0.001$ ）、肝障害・脂肪肝・飲酒歴・ALT高値・高尿酸血症の頻度も有意に増加した。特筆すべき点として、高群（CORE ≥ 2 ）では全例（71/71、100%）に肝障害を認め、脂肪肝56.2%、飲酒歴78.9%と高率であった。また、年齢には群間で有意差を認めず（ $p=0.855$ ）、年齢の影響を受けにくい指標であることが示唆された。

FIB-4分類別の背景を表3に示す。高群では年齢の有意な上昇（77.0歳）と血小板の有意な低下（ $16.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）が顕著であった。一方、ALT値には群間で有意差を認めず（ $p=0.558$ ）、脂肪肝の頻度も低群・中群・高群間で有意差はなかった（ $p=0.819$ ）。高群における肝障害の頻度は60.0%にとどまり、CORE-2の高群（100%）と比較して非ウイルス性肝疾患関連所見の集積は明瞭でなかった。

FIB-3分類別の背景を表4に示す。高群では肝障害93.5%・飲酒歴78.3%・ALT高値61.3%と肝疾患関連所見が強く集積し、高リスク群の濃縮度はCORE-2に次いで高かった。しかし、高群の抽出率は6.6%と低く、スクリーニング感度の面では限界があった。

表2 CORE-2別の背景比較（主要項目）

項 目	低リスク群（n=240）	中リスク群（n=162）	高リスク群（n=71）	p値
年齢、歳	73.0（68.0～78.0）	73.0（68.0～77.0）	73.0（68.0～77.0）	0.855
男性	82/240（34.2）	90/162（55.6）	54/71（76.1）	<0.001
BMI、kg/m ²	22.1（20.0～24.5）	22.9（21.0～25.7）	23.2（21.0～25.4）	0.035
AST、U/L	21.0（18.0～23.0）	25.0（22.0～31.0）	43.0（31.0～60.0）	<0.001
ALT、U/L	16.0（14.0～20.0）	22.5（16.0～35.8）	35.0（21.5～61.5）	<0.001
γ -GTP、U/L	19.0（15.0～24.2）	42.5（33.0～64.0）	137.0（103.0～196.5）	<0.001
血小板、 $\times 10^4/\mu\text{L}$	23.2（19.3～26.7）	21.0（18.7～25.0）	21.7（18.6～28.0）	0.030
肝障害あり	14/240（5.8）	102/162（63.0）	71/71（100.0）	<0.001
脂肪肝あり	33/149（22.1）	53/114（46.5）	36/64（56.2）	<0.001
飲酒あり	41/164（25.0）	62/117（53.0）	45/57（78.9）	<0.001
ALT30U/L以上	19/237（8.0）	51/161（31.7）	32/71（45.1）	<0.001
高尿酸血症あり	18/238（7.6）	22/161（13.7）	18/71（25.4）	<0.001
CKDあり	69/240（28.8）	51/162（31.5）	11/71（15.5）	0.037
併存症数	2.0（1.0～2.0）	3.0（2.0～3.0）	3.0（2.0～4.0）	<0.001

分類基準：低群 CORE<0.4、中群 0.4≤CORE<2、高群 CORE ≥ 2 。

連続変数は中央値（四分位範囲）、カテゴリ変数は n/N（%）で表示。

表3 FIB-4分類別の背景比較（主要項目）

項 目	低リスク群 (n=279)	中リスク群 (n=119)	高リスク群 (n=75)	p値
年齢、歳	71.0 (66.0～74.5)	76.0 (71.0～82.0)	77.0 (72.5～81.0)	<0.001
男性	116/279 (41.6)	63/119 (52.9)	47/75 (62.7)	0.002
BMI、kg/m ²	22.7 (20.7～25.2)	22.5 (20.5～24.8)	21.8 (20.3～25.1)	0.375
AST、U/L	22.0 (19.0～26.0)	25.0 (22.0～28.5)	29.0 (22.0～53.5)	<0.001
ALT、U/L	20.0 (15.0～28.0)	19.0 (15.0～24.5)	20.0 (15.0～37.0)	0.558
γ-GTP、U/L	27.0 (19.0～55.0)	25.0 (17.5～45.5)	44.0 (20.5～93.0)	0.040
血小板、×10 ⁴ /μL	24.8 (21.9～28.2)	19.9 (18.0～22.2)	16.9 (14.4～19.8)	<0.001
肝障害あり	103/279 (36.9)	39/119 (32.8)	45/75 (60.0)	<0.001
脂肪肝あり	68/189 (36.0)	31/81 (38.3)	23/57 (40.4)	0.819
飲酒あり	84/218 (38.5)	37/78 (47.4)	27/42 (64.3)	0.007
ALT30U/L以上	59/278 (21.2)	20/117 (17.1)	23/74 (31.1)	0.070
高尿酸血症あり	34/277 (12.3)	10/118 (8.5)	14/75 (18.7)	0.110
CKDあり	59/279 (21.1)	42/119 (35.3)	30/75 (40.0)	<0.001
併存症数	2.0 (1.0～3.0)	2.0 (1.0～3.0)	3.0 (2.0～3.5)	0.014

連続変数は中央値（四分位範囲）、カテゴリ変数は n/N（％）で表示。

表4 FIB-3分類別の背景比較（主要項目）

項 目	低リスク群 (n=334)	中リスク群 (n=108)	高リスク群 (n=31)	p値
年齢、歳	72.0 (67.0～76.0)	75.0 (71.0～79.0)	74.0 (71.0～77.0)	<0.001
男性	146/334 (43.7)	60/108 (55.6)	20/31 (64.5)	0.016
BMI、kg/m ²	22.6 (20.7～24.7)	22.1 (20.1～25.0)	21.4 (20.3～26.8)	0.594
AST、U/L	22.0 (19.0～26.0)	26.0 (22.0～31.0)	45.0 (32.5～64.0)	<0.001
ALT、U/L	19.0 (15.0～25.8)	19.0 (15.0～28.0)	31.0 (21.0～50.0)	<0.001
γ-GTP、U/L	26.0 (18.0～46.8)	29.5 (19.0～53.8)	93.0 (56.5～162.5)	<0.001
血小板、×10 ⁴ /μL	24.3 (20.8～27.7)	18.6 (16.7～20.4)	15.8 (12.9～20.1)	<0.001
肝障害あり	113/334 (33.8)	45/108 (41.7)	29/31 (93.5)	<0.001
脂肪肝あり	76/227 (33.5)	33/76 (43.4)	13/24 (54.2)	0.062
飲酒あり	96/250 (38.4)	34/65 (52.3)	18/23 (78.3)	<0.001
ALT30U/L以上	59/332 (17.8)	24/106 (22.6)	19/31 (61.3)	<0.001
高尿酸血症あり	38/331 (11.5)	15/108 (13.9)	5/31 (16.1)	0.645
CKDあり	84/334 (25.1)	39/108 (36.1)	8/31 (25.8)	0.084
併存症数	2.0 (1.0～3.0)	2.0 (2.0～3.0)	3.0 (2.0～3.5)	<0.001

連続変数は中央値（四分位範囲）、カテゴリ変数は n/N（％）で表示。

表5 各指標の高リスク群横断比較

項 目	CORE-2 (n=71、15.0%)	FIB-4 (n=75、15.9%)	FIB-3 (n=31、6.6%)
年齢、歳	73.0 (68.0～77.0)	77.0 (72.5～81.0)	74.0 (71.0～77.0)
AST、U/L	43.0 (31.0～60.0)	29.0 (22.0～53.5)	45.0 (32.5～64.0)
ALT、U/L	35.0 (21.5～61.5)	20.0 (15.0～37.0)	31.0 (21.0～50.0)
γ -GTP、U/L	137.0 (103.0～196.5)	44.0 (20.5～93.0)	93.0 (56.5～162.5)
血小板、 $\times 10^4/\mu\text{L}$	21.7 (18.6～28.0)	16.9 (14.4～19.8)	15.8 (12.9～20.1)
肝障害あり	71/71 (100.0)	45/75 (60.0)	29/31 (93.5)
脂肪肝あり	36/64 (56.2)	23/57 (40.4)	13/24 (54.2)
飲酒あり	45/57 (78.9)	27/42 (64.3)	18/23 (78.3)
ALT30U/L以上	32/71 (45.1)	23/74 (31.1)	19/31 (61.3)
健診単独算出	可 (血小板不要)	不可 (血小板要)	不可 (血小板要)

連続変数は中央値 (四分位範囲)、カテゴリ変数は n/N (%) で表示。高群例数 (%) は全対象者473例を分母とした抽出率を示す。CORE-2のみ健診データで算出可能 (血小板測定不要)。

各指標の高リスク群横断比較を表5に示す。CORE-2はFIB-4と同等の抽出率を持ちながら、肝障害・脂肪肝・飲酒・ γ -GTP・ALTのいずれにおいてもFIB-4高群を大きく上回っており、非ウイルス性肝疾患高リスク像の集積においてより優れていた。さらに、健診データのみで算出可能であり血小板測定を必要としない唯一の指標であった。

考 察

本研究では、特定健康診査および後期高齢者健康診査データを用いて、非ウイルス性肝疾患高リスク者の拾い上げにおけるFIB-4・FIB-3・COREの有用性を比較した。gold standardを有しないため真の肝線維化診断能の評価には至っていないが、各指標の高リスク群にどのような臨床的背景が集積するかを詳細に検討することで、健診スクリーニング指標としての妥当性を評価した。

CORE-2においては、抽出率15.0%でありながら高群全例に肝障害が認められ、抽出率と高リスク濃縮度のバランスが良好であった。さらにcut-off値2はFIB-4高リスク群とほぼ同程度の抽出率を与え、健診後の受診勧奨対象数としても現実的な規模であった。また、CORE-2の高群では年齢の影響が小さく、高齢者を含む健診集団においても年齢依存性の偽陽性が生じにくい特性が示された。

FIB-4は高群で年齢上昇と血小板低下が顕著であり、後期高齢者を含む健診集団ではこれら2因子の影響を強く受けることが示唆された。FIB-4高リスク群では脂肪肝やALT高値との関連が明瞭でなく、本研究集団における非ウイルス性肝疾患拾い上げ指標としての識別性はCOREに劣ると考えられた。FIB-3は高リスク群における肝疾患所見の濃縮度が高く、精度の高い指標と考えられるが、抽出率の低さと血小板測定の必要性が健診現場での一次スクリーニングとしての普及を妨げる要因となる。

実装面からみると、COREは血小板を含まず健診の標準項目のみで算出できる点が最大の利点であ

る。これに対し、FIB-4およびFIB-3は算出に血小板値を要するため、健診単独では完結しない。したがって、自治体健診における一次選別にCOREを用い、受診勧奨例に対してFIB-4あるいはFIB-3を追加評価する二段階戦略が現実的かつ効率的と考えられる。

本研究の限界として、第一にCOREはAST・ALT・ γ -GTPを構成要素に含むため、肝障害や肝酵素異常との関連が構造的に一部規定されており、高リスク群への所見集積が見かけ上過大評価される可能性がある。第二に、エラストグラフィ・病理所見等の外的基準が存在せず、真の肝線維化との直接的対応は検証できていない。第三に、後ろ向き観察研究であり選択バイアスおよび一般化可能性の限界を有する。今後は外的基準を導入した前向き研究による検証が必要である。

結 論

特定健康診査および後期高齢者健康診査データを用いた非ウイルス性肝疾患高リスク者の拾い上げにおいて、COREはFIB-4・FIB-3に比べて肝疾患関連所見との整合性が高く、血小板測定を必要としない点で実装性に優れていた。特にCORE-2（低群CORE<0.4、中群 $0.4 \leq \text{CORE} < 2$ 、高群CORE ≥ 2 ）は、抽出率と高リスク濃縮度のバランスが良好であり、健診後の受診勧奨基準として有望と考えられた。今後はエラストグラフィや専門医診断などの外的基準を導入した前向き検証により、最適なcut-off値および運用方法を確立することが求められる。

参 考 文 献

- 1) Strandberg R, Åberg F, Asteljoki JV, et al. Use of new CORE risk score to predict 10 year risk of liver cirrhosis in general population: population based cohort study. BMJ. 2025 ; 29 : 390. e083182.

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）の早期診断を目的として、鳥取県済生会境港総合病院（済生会）、日野病院組合日野病院（日野）、鳥取市立病院（市立）の糖尿病患者のうち、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NBNC HCCの高危険群と仮説を立て、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2022年度より行っている。

2022年度～2025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（済生会25例、日野24例、市立7例）を対象として、施設入所・転居・死亡等による脱落を除く39例（済生会17例、日野18例、市立4例）に対して1年に1回の腹部超音波検査を施行した。2023年度に日野で急速に進行し診断から3か月後に死亡した非典型的な経過を辿ったHCC 1例を経験したが、残念ながらHCC早期診断例を2026年3月末現在認めていない。

対象症例数の少なさにもよるが、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したわれわれの仮説の妥当性に疑問が残る結果であり、NBNC HCCの早期診断の難しさを痛感している。

鳥取県の初発肝細胞癌の実態調査

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、鳥取県内の肝疾患専門医療機関と連携し、県内における肝細胞癌（HCC）の実態解明に継続して取り組んできた。HCCサーベイランスは、主としてB型肝炎ウイルス（HBV）およびC型肝炎ウイルス（HCV）に起因する慢性肝疾患患者を対象として実施されているが、これまでの調査において、鳥取県におけるサーベイランスの遵守状況が芳しくないこと、ならびにサーベイランスの対象外である非B非C型（NBNC）の肝細胞癌が進行期に発見される例が多いことが判明している。2024年度においても、鳥取県内で新たに診断された初発HCC症例の実態調査を継続した。

登録症例の概要と成因

本調査には、県内8医療機関（鳥取大学医学部附属病院、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）の協力を得て、2024年度中に初発HCCと診断された計150症例が登録された。平均年齢：75.5歳、性別：男性102例（68.0%）、成因はB型肝炎ウイルス（HBV）：25例（16.7%）、C型肝炎ウイルス（HCV・非SVR）：9例（6.0%）、C型肝炎ウイルス（HCV・SVR後）：14例（9.3%）、非B非C型（NBNC・NAFLD）：20例（13.3%）、非B非C型（NBNC・アルコール）：37例（24.7%）、非B非C型（NBNC・その他）：45例（30.0%）であった。すなわち非ウイルス性のHCCが全体の68.0%を占め、増加傾向が顕著であった。

発見契機および病期

HCCの発見契機として最も多かったのは、他疾患の画像検査において偶発的に発見されたものであり、52例（34.7%）を占めた。サーベイランスによる発見例は39例（26.0%）で、2012年以降で最も低い水準のままであった。腹痛など有症状での発見は28例（18.7%）であり、再度増加傾向であった。HCCの進行度（BCLCステージ）は、BCLC-0/A/B/C/D＝30/59/25/33/3例であった。つまり早期ステージ（BCLC-0およびA）は全体の59.3%を占め、昨年度とほぼ同程度であった。

初回治療法

根治的治療（手術39例、アブレーション22例）は合計61例（40.7%）と昨年より増加した。切除不能症例に対して実施された全身化学療法のうち、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）を含むレジメンを用いた症例は14例（9.3%）であり引き続き増加傾向であった。無治療例は21例（14.0%）であり昨年より減少した。

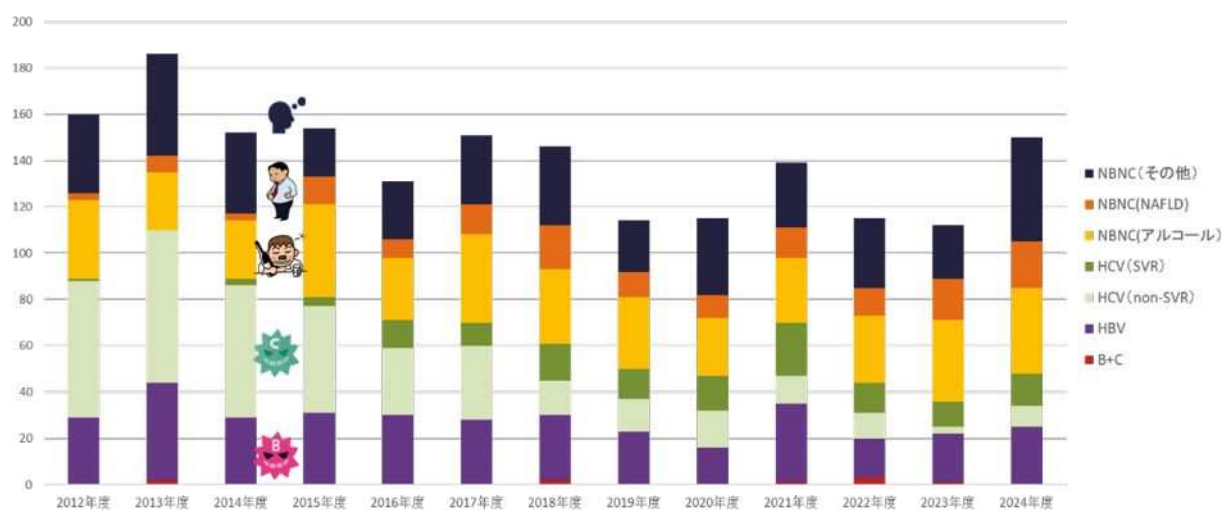
考察および今後の課題

本年度の調査結果から、サーベイランスによるウイルス性肝炎由来のHCCは減少し、非ウイルス性のHCCが進行したステージで発見されるという傾向はより顕著となっていた。根治治療の対象とならない進行したステージであっても、肝予備能が保たれている症例ではICIが導入されているものと推察された。以上の結果を踏まえ、今後の肝がん対策においては、以下の点が喫緊の課題と考えられる。

1. ウイルス性肝炎患者に対するサーベイランス体制の更なる精度向上
2. 非ウイルス性HCCに対する対応策の構築
 - －高リスク症例の設定と適切なスクリーニング手法の確立
 - －HCC罹患を減らすためのアルコール対策と代謝性疾患の全身管理

今後も本調査を継続し、得られた知見をもとに、実現可能な対策を検討・提案し、肝がんに対する県全体の包括的な対策強化に寄与していく所存である。

図1 患者数の年次推移と成因の内訳



参考資料 2012年度～2024年度の集計より

図2 初回治療法の年次推移



参考資料 2012年度～2024年度の集計より

2021年の鳥取県におけるがん罹患情報の特性と 鳥取県地域がん登録とKDBデータの連結による がん罹患要因に関する後ろ向きコホート研究 2021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

同

金 城 文

同

桑 原 祐 樹

同

金 弘 子

1. 2021年の鳥取県におけるがん罹患情報の特性

緒 言

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行は、医療提供体制および受療行動に大きな影響を及ぼし、がんの診断・治療にも多面的な影響を与えたことが報告されている。特に2020年には、がん検診の受診控えや医療機関受診の抑制により、がん診断数の減少および早期がんの発見割合の低下が全国的に観察された。鳥取県においても同様の影響が示唆されているが、その後の回復過程や、罹患構造・進展度・発見経緯・死亡への影響について、地域特性を踏まえた詳細な検討は十分ではない。また、これらの変化が単なる一時的な診断遅延にとどまるのか、それともがんの進行度や死亡に影響する構造的変化であるのかを明らかにすることは、今後の感染症流行時のがん対策を検討する上で重要である。

鳥取県では地域がん登録と国保データベース（KDB）を連結した解析基盤が整備されつつあり、がん罹患の危険因子を検討する分析疫学的研究が可能となってきた。

本研究の目的は、2017年から2021年のがん登録データを用いて、COVID-19流行期におけるがん罹患および死亡の動向を記述疫学的に明らかにすることである。

対 象 と 方 法

鳥取県における2017年から2021年の地域がん登録データを用いた。対象は全がん罹患例およびがん死亡例とした。解析項目は以下の通りとした：罹患数および年齢調整罹患率（男女別、部位別）、死亡数および年齢調整死亡率、年齢階級別罹患数、がんの進展度（限局、リンパ節転移、隣接臓器浸潤、遠隔転移）、発見経緯（検診、他疾患フォロー、有症状等）、地域別（鳥取県東部・中部・西部）罹患率、登録精度指標（DCO）。

2019年までの傾向と比較し、特に2020年および2021年の変化に着目して検討した。

結 果

（1）罹患の動向

2020年に観察された罹患数および罹患率の低下は、2021年においても完全には回復せず、特に男性

で減少傾向が継続した。一方、女性では罹患数の回帰が認められた(図1)。部位別では、胃・大腸・肺・前立腺など検診関連がんで罹患率の低下が持続したが、膵臓がんでは顕著な変動は認められなかった(図2)。男女別の年齢調整罹患率の推移をみると、男性では、胃、大腸、肺、前立腺といった罹患率の高い部位ではいずれも前年より減少し、回帰の傾向は認められなかった(図3)。女性では、2019年の水準に回帰したのは、肺、大腸、子宮であったが男性ほど大きな変動は認められなかった(図4)。多くの部位でがん登録の精度(DCO)が2020年より2021年で悪化しており、2020年に診断報告の遅れが生じた可能性がある(図5)。

図1 鳥取県の罹患数・罹患率の推移(全部位)

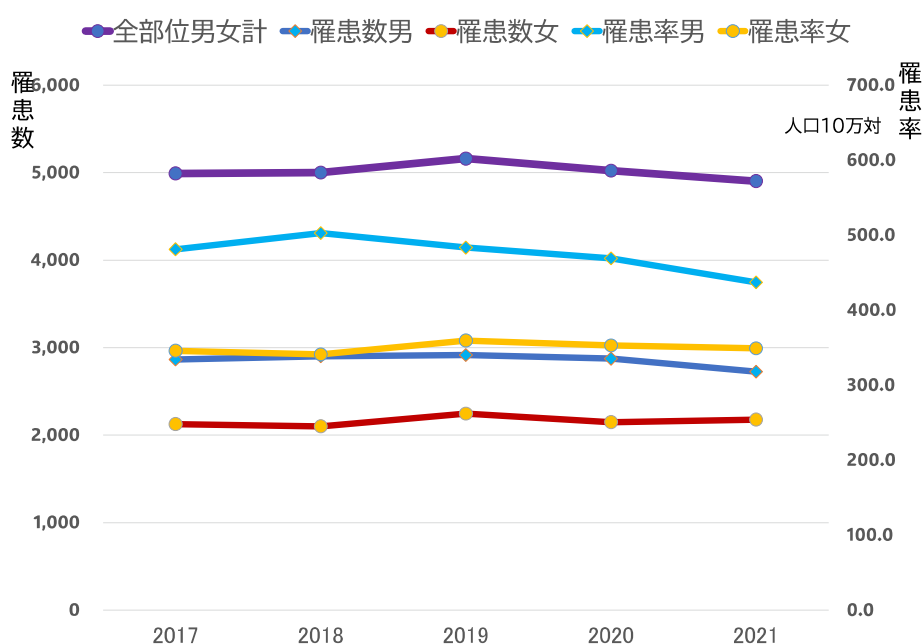


図2 罹患数の推移(部位別)

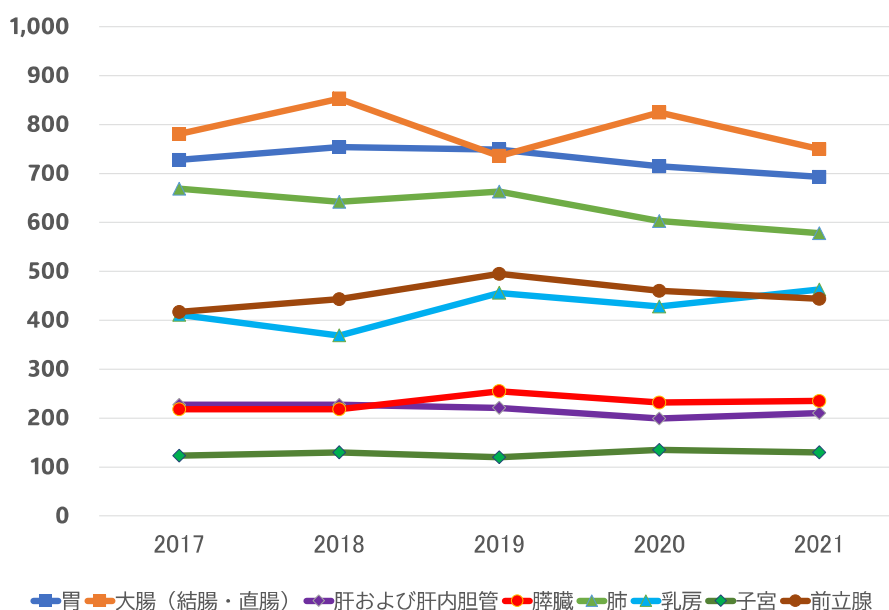


図3 年齢調整罹患率の推移（男、部位別）

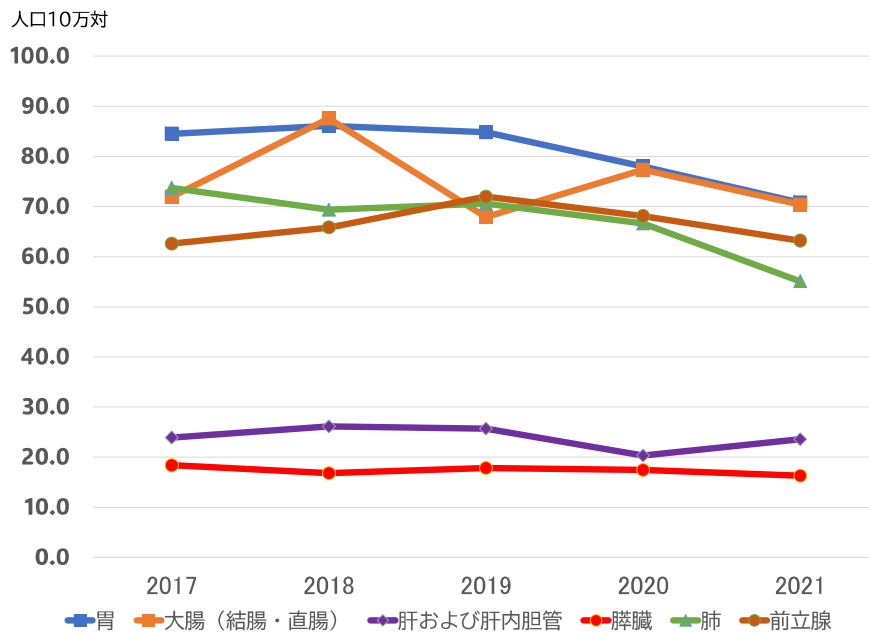


図4 年齢調整罹患率の推移（女、部位別）

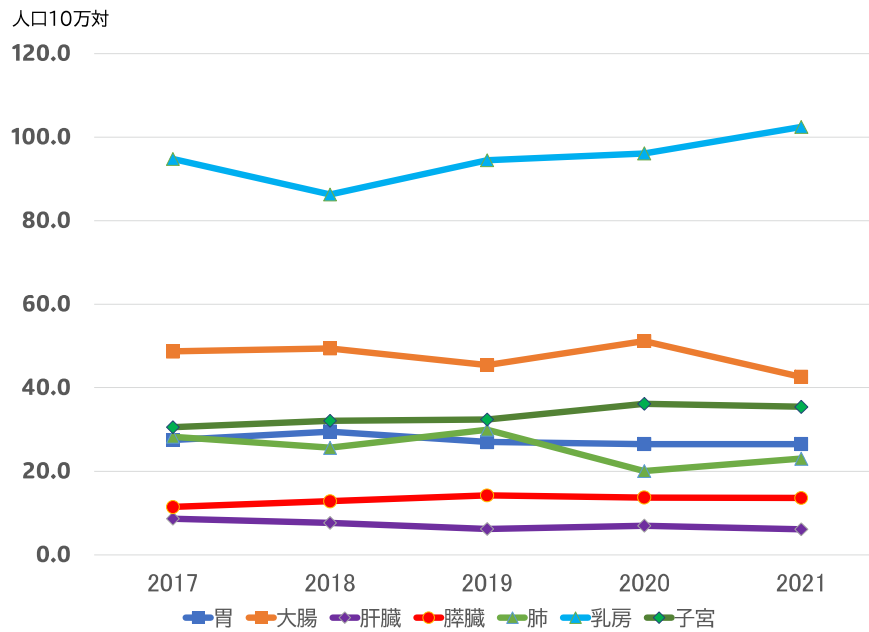
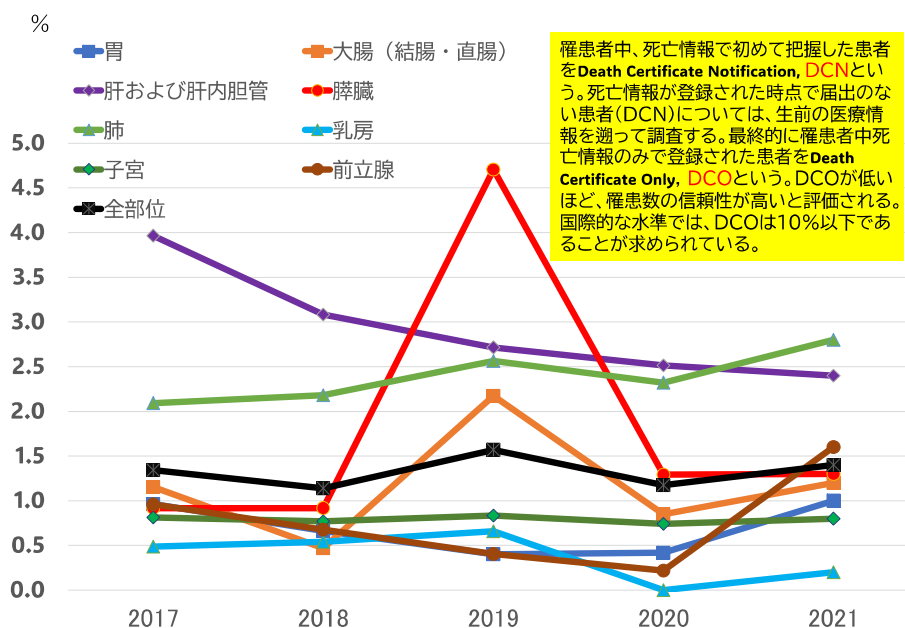


図5 精度指標（DCO）の推移（部位別）



（2）年齢階級別変化

40～64歳の働き盛り世代において2021年に2019年の水準に戻るのではなく、複数のがんで罹患数の減少が認められた一方、75歳以上では回帰傾向がみられた部位が多かった。2021年に2019年の水準に回帰する傾向が多いのは女性であって、男性ではあまり回帰傾向が認められなかった。

これらの傾向はがん検診のある部位で多く観察された。

（3）地域差

地域別では、中部と東部の女性で、2019年水準への回帰が認められたが、男性では認められなかった（図6）。

（4）進展度

胃がんおよび大腸がんでは、限局が減少し遠隔転移の割合が増加した（図7、8）。特に胃がんでは2021年に遠隔転移の割合が上昇した。一方で、肺がん（図9）や乳がん（図11）では、2019年の水準に回帰したが、前立腺では2020年と大差がなかった（図10）。子宮がんでは、2021年では前年より限局が減少し、2019年の水準からさらに乖離した（図12）。

図6 東中西部別罹患率の推移（全部位、性別）

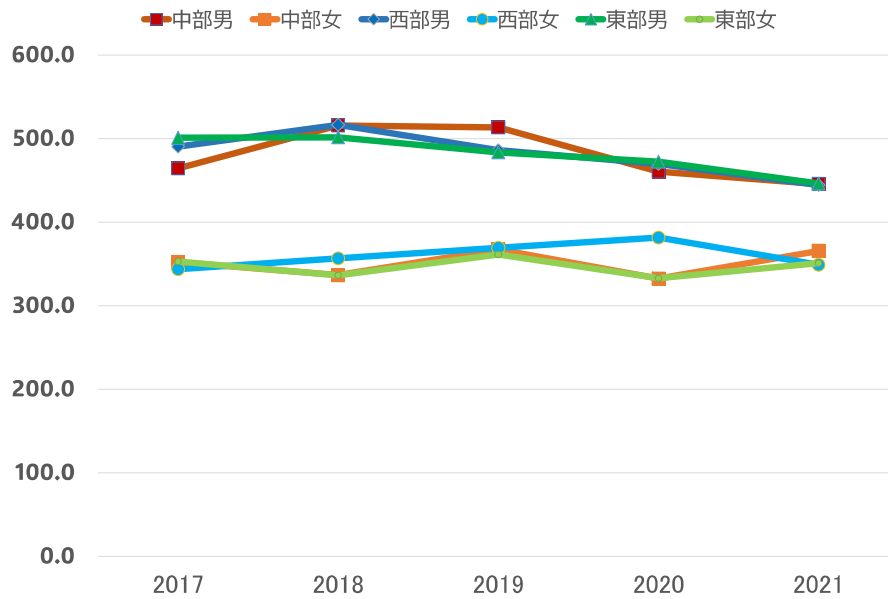


図7 年次別の胃がんの進展度

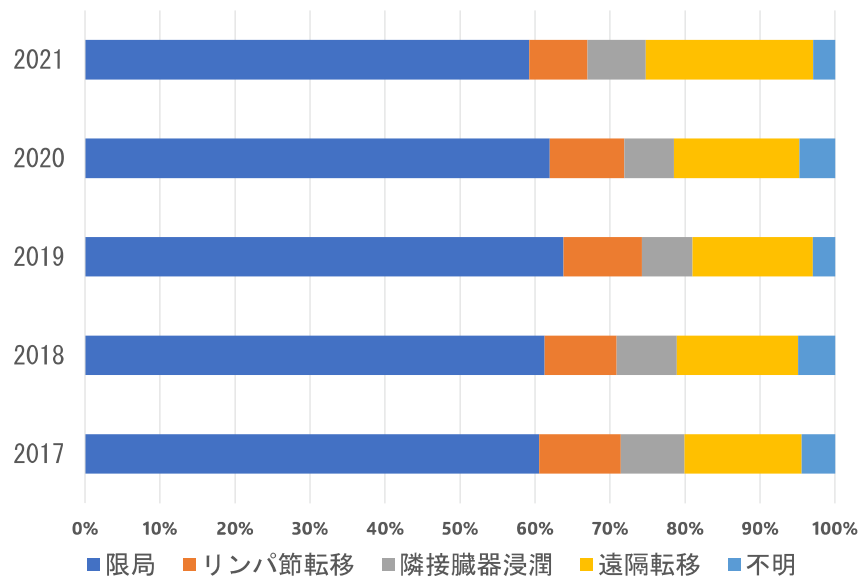


図8 年次別の大腸がんの進展度

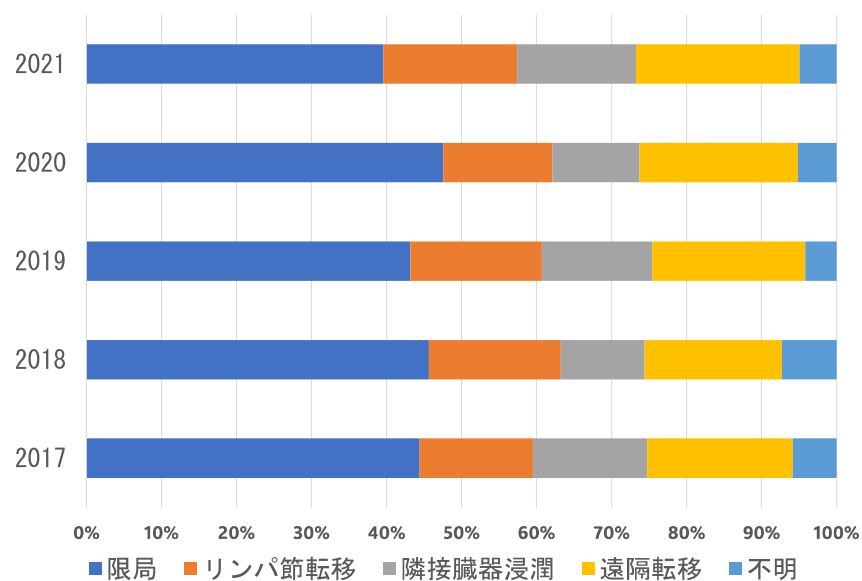


図9 年次別の肺がんの進展度

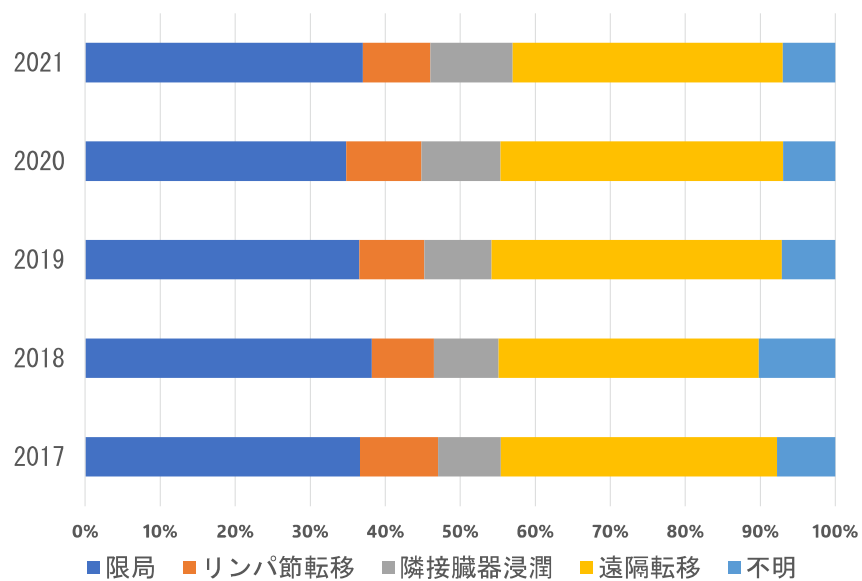


図10 年次別の前立腺がんの進展度

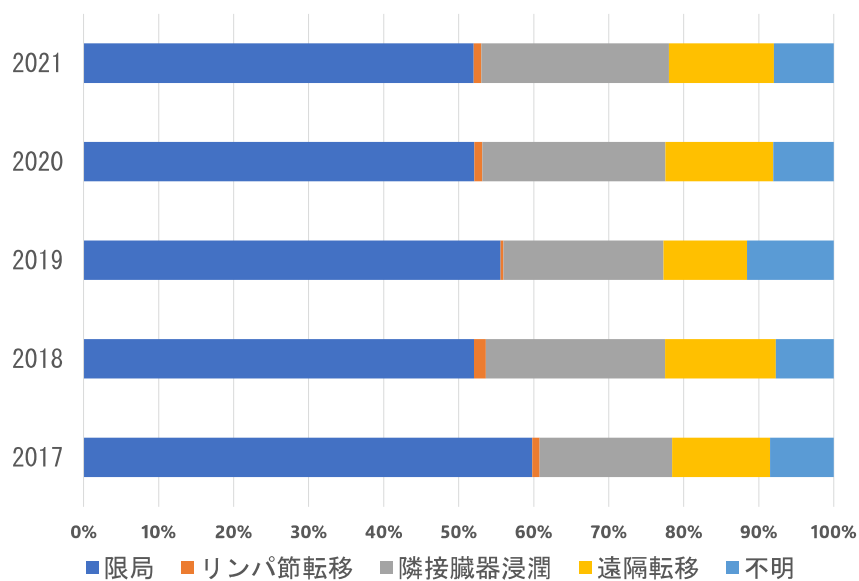


図11 年次別の乳がんの進展度

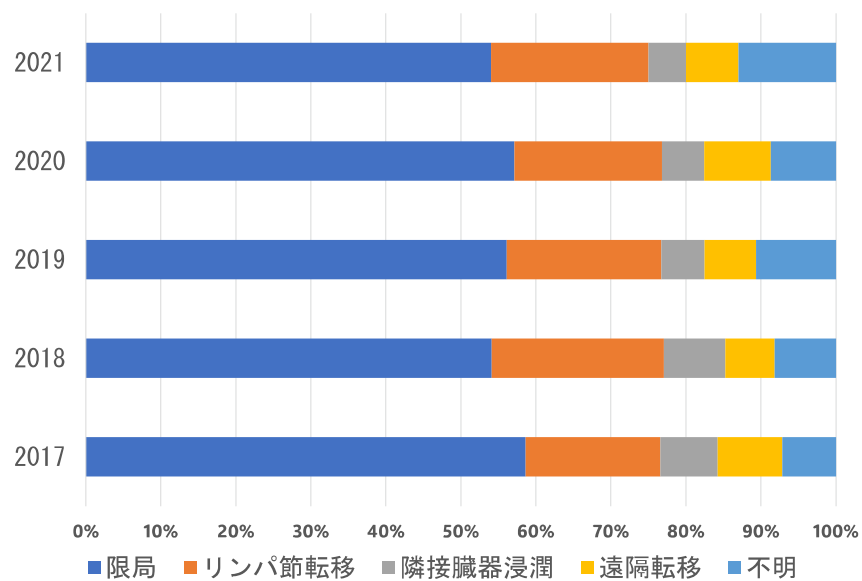
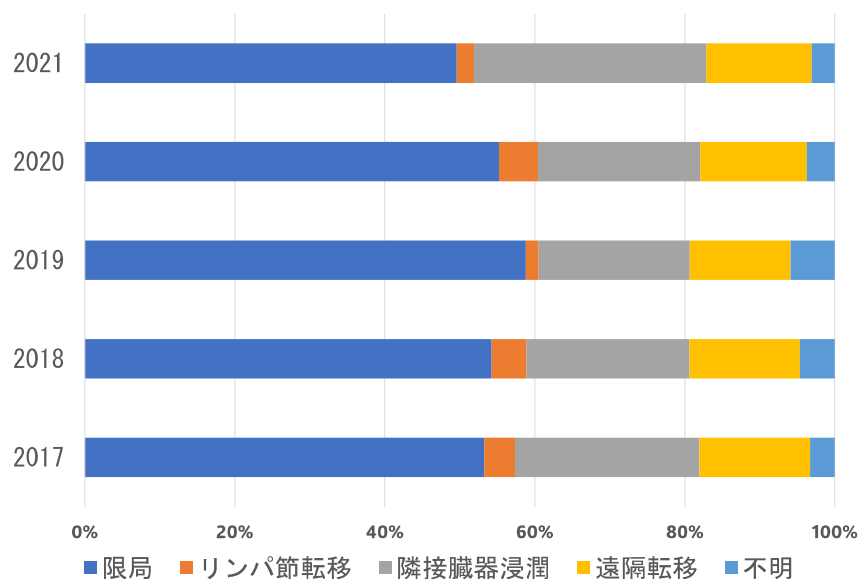


図12 年次別の子宮がんの進展度



(5) 発見経緯

検診による発見割合は2021年に胃などの一部で回復したが（図13）、大腸がんなどでは有症状受診の割合が増加した（図14）。また、肺や前立腺では他疾患フォロー中の発見が増加した（図15）。乳がんでも検診による発見割合が減少した。がん検診の受診率の推移を見ると、すべての部位で2020年に減少し、2021年に回復し、2022年に前年よりやや減少していた（図16）。

(6) 死亡の動向

死亡数および年齢調整死亡率は2020年に低下し、2021年はやや回復したが、2019年の水準には戻らなかった（図17）。部位別死亡数をみると胃、大腸で回復傾向が強かった（図18）。

図13 年次別の胃がんの発見経緯

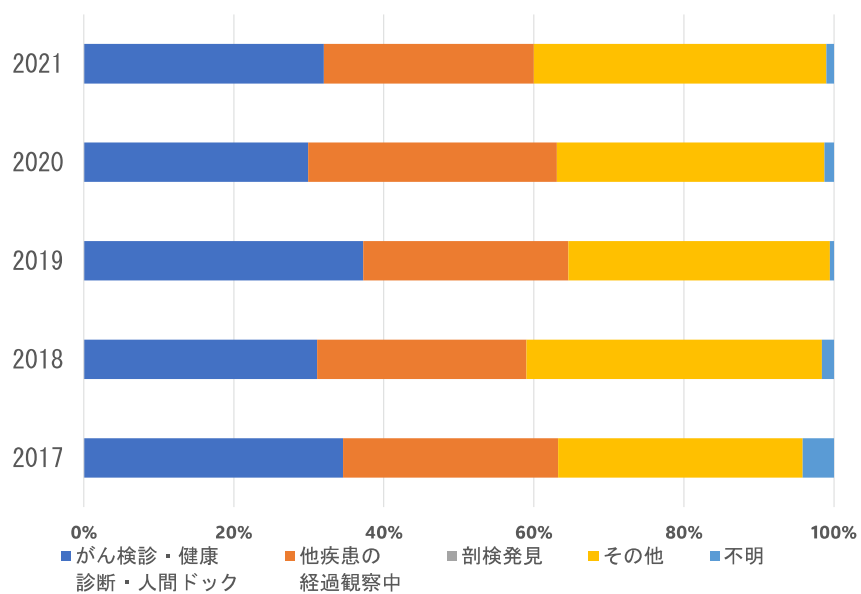


図14 年次別の大腸がんの発見経緯

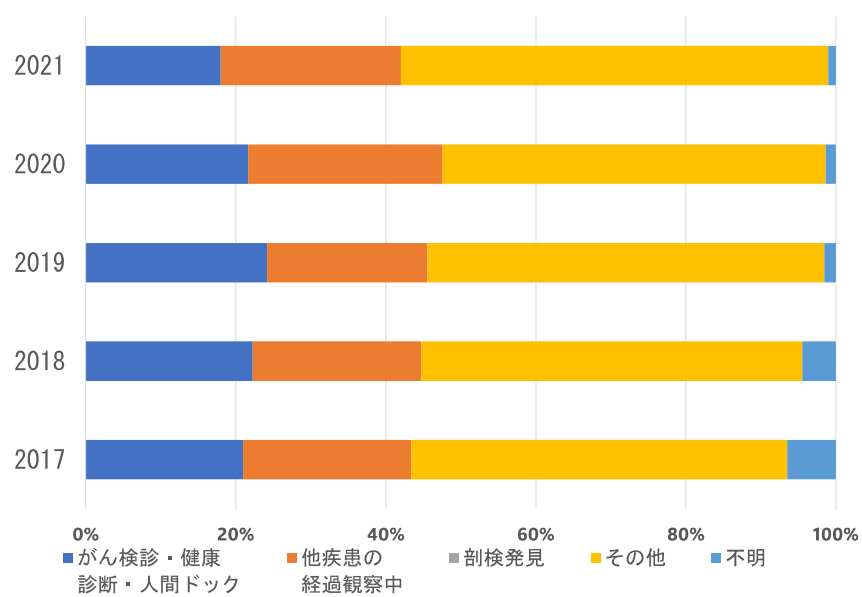


図15 年次別の肺がんの発見経緯

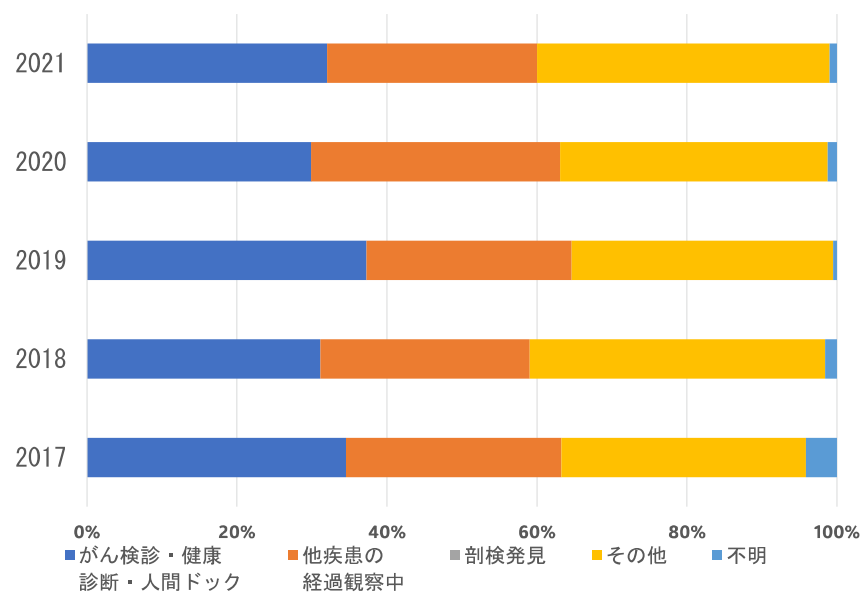


図16 鳥取県のがん検診受診率の推移

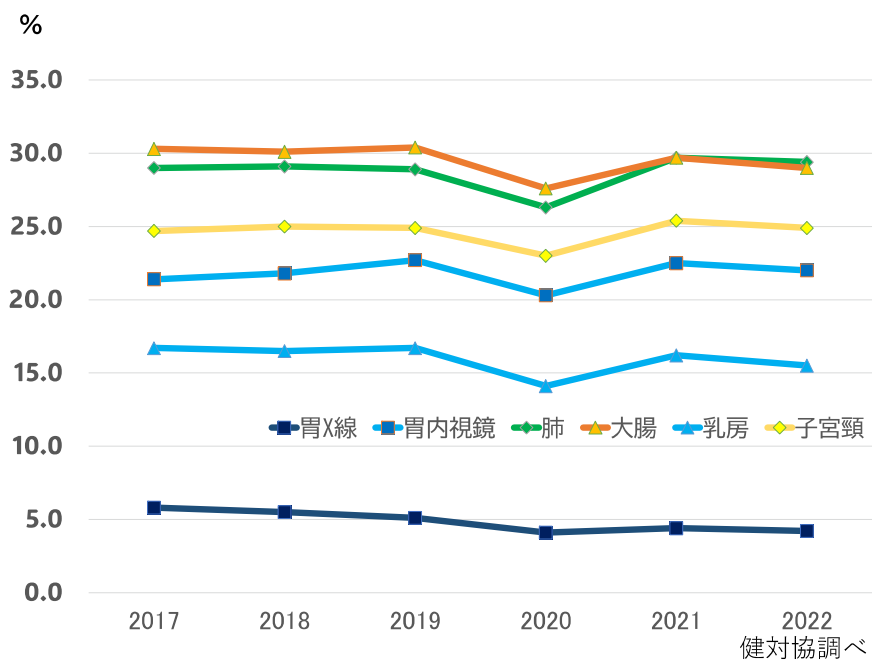


図17 死亡数・年齢調整死亡率の推移（全部位）

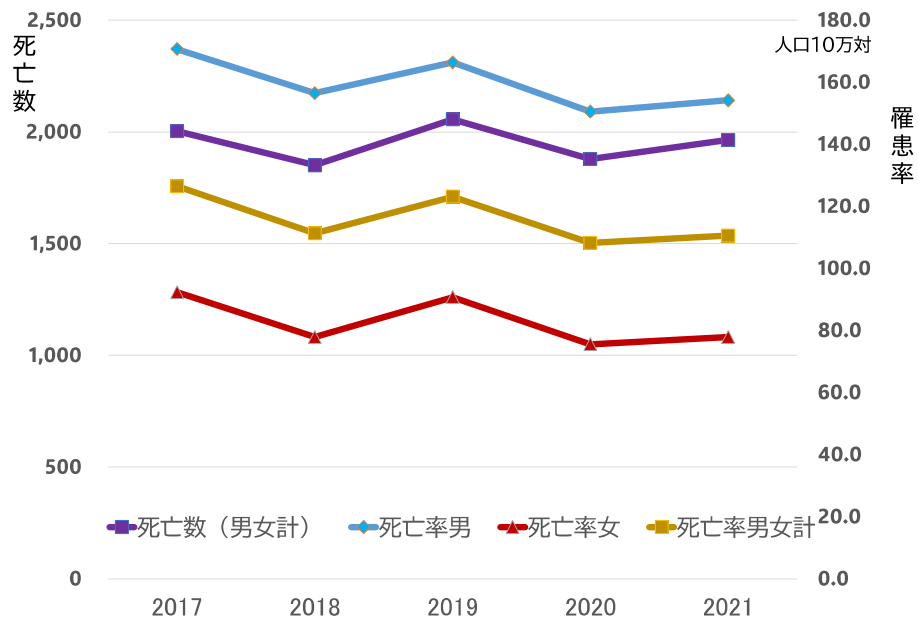
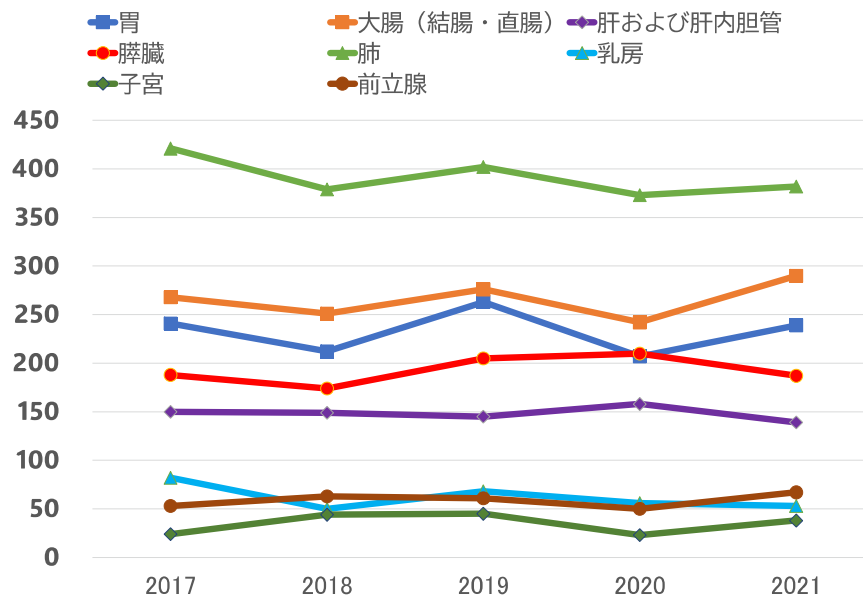


図18 部位別死亡数の推移



考 察

2017年から2021年のがん登録データを分析すると、新型コロナウイルス感染症の流行が始まった2020年に確認されたがん罹患率・罹患数の減少が、2019年の状況に部分的に戻る現象が明らかになった。この裏を返せば、1年では2019年の水準に戻らなかった部分もかなりあったといえる。

男女別、部位別、年代別にこの傾向をみると、一様ではなく、それぞれで異なる動向が観察された。この中には、鳥取県の人口が少ないことによる偶然変動の大きさのために、説明しにくい傾向もあるが、男性より女性に回帰傾向が強く、40～64歳の働き盛り世代よりも高齢者層で回帰傾向が強かった。このような傾向を見ると、この変化ががん検診の受診回避と受診回帰によるもののようにみえる。

2020年は、全国でも鳥取県でもがん検診の受診率が大きく落ち込んだ。鳥取県では、2021年にはすぐに回復したが、2020年に比べ2021年では、がんの進展度や発見経緯が改善していない部位が多いのは、今後のがんの死亡統計の悪化もしくは改善度の鈍化が起きる危惧がある。これらの危惧は、少なくとも2021年のがんの死亡統計に即座に反映されていないようであるが、今後も注意深く観察する必要がある。

がん罹患の動向が男女でかなり異なるのは、女性よりも男性で受診控えが遷延している可能性もあるが、国保や後期高齢者医療制度の被保険者でそのような実態は現在のところ報告されていない。現時点では死亡統計の動向の明確な男女差が確認されているわけではないので、この点も注意深く観察する必要がある。

主要な部位のがんの進展度をみると、がん検診がある胃、大腸と肺で、限局の増減の差があった理由は不明である。乳がんや子宮がんでも2020年より限局が減った。発見経緯をみると、胃では、がん検診の割合が増え、2019年水準に近くなった。一方、大腸や肺では、前年よりも限局が減った。この統計の不整合の理由も不明である。

これらの動向をみると、新型コロナウイルス感染症の対策の影響を受け、がん検診の受診動向が変わり、がんの罹患統計も大きく変わったが、その影響が最も大きかった年を過ぎても、一部で影響が残った、あるいは2020年を経て、一部の人々のマインドセットが変わり、受診行動もずっと変わってしまった可能性もある。それに伴い、がん死亡の状況も変化し始める可能性もある。そうなると、数年のうちにがんの罹患、死亡統計がゆるやかに元に戻るのではなく、今までと異なる推移をし始める可能性もあるので、今後もがんの罹患と死亡の動向を丁寧に、注意深く観察し続ける必要がある。

2. 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に関する後ろ向きコホート研究

2021年罹患分

緒 言

鳥取県の男性を中心としたがんの年齢調整死亡率の高値は、数十年前から続いており、その一部は罹患率の高さで説明できることは明らかになっていた。しかし、鳥取県における全がん、部位別がんの罹患の危険因子や防御因子については、確固たるものはわかっていなかった。

2017年から現在に至るまで鳥取県では国保データベース（KDB）とがん登録情報の突合事業を継続しており、本年で、2021年までの5年分のデータが揃い、ようやく後ろ向きコホート研究という分析疫学的解析が可能となってきた。

本研究では、後ろ向きコホート研究のデザインを用いて、国民健康保険の被保険者および後期高齢者医療制度の被保険者のうち2014年～2016年に特定健康診査を受診した人の健康診査の検査結果と問診結果をベースライン要因とし、がん罹患を帰結要因とした解析を行った。

対 象 と 方 法

鳥取県のがん県民会議のもとにあるがん登録情報提供審査会部会の審議・承認を経て、鳥取県ではがん対策のために、がん登録情報とKDBを突合して分析することが認められている。突合に使ったKDBは、後期高齢者全員と国保の被保険者を含んだデータベースである。突合は、氏名、読み、性別、生年月日を用いた。一部不一致があるデータについては、住所の異動履歴や死亡日などを加味して総合的に判断した。

曝露要因としては、2014～2016年の特定健康診査の受診の有無と健診結果・問診内容である。帰結要因（エンドポイント）は、2017年から2021年のがん罹患およびがん死亡である。2021年のデータがそろえば、5年間追跡を行ったコホート研究とみなしてがん罹患やがん死亡の発生した日時を加味した解析が可能になるため、正規のコホート研究のための解析の採用が可能かどうかを検証する。帰結は、がん罹患またはがん死亡である。

表 年次別突合がん罹患数

年次	レコード数	がん罹患突合数	がん罹患数	カバー率
2017年	242,852件	3,966	5,312	74.7%
2018年	238,809件	3,958	5,392	73.4%
2019年	235,119件	3,981	5,643	70.5%
2020年	229,103件	3,845	5,392	71.3%
2021年	228,417件	3,763	5,315	70.8%

理論上75歳以上のがんは全例突合可能だが、がん登録データに個人情報欠落しているものや生活保護のものは突合できない。後期高齢者のがん罹患者の突合率は94～96%であった。上記データセット5年分と2014～2016年の特定健康診査および問診のデータセットの6つを突合し、解析データセットを作成した。なお、2014～2016年のがんの受療者（レセプト上でがん治療を受けたと判断された者）は、追跡集団から除外した。

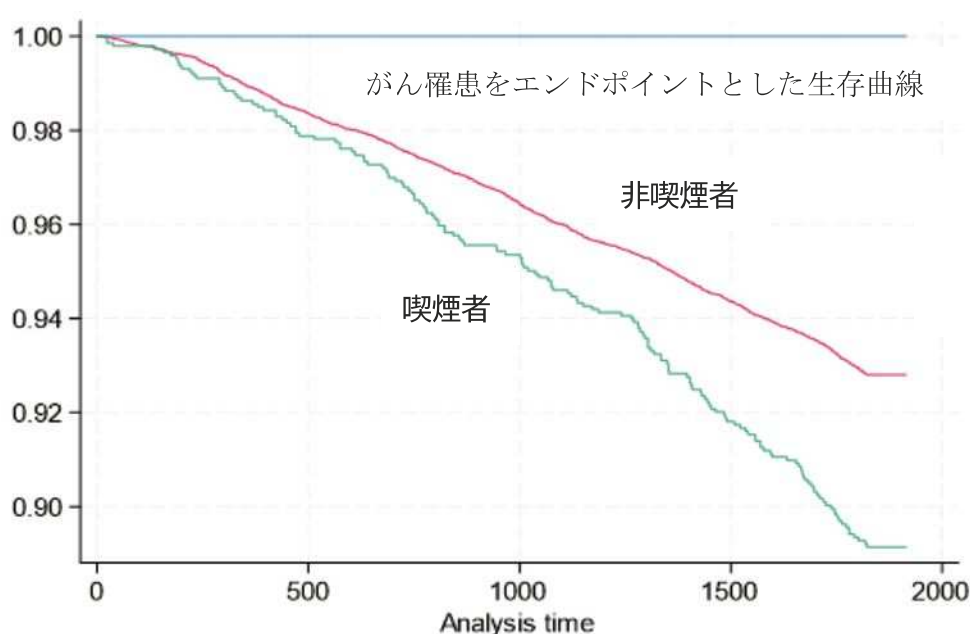
データが解析に耐えうる質を持つかを判断するために、2014年の健診を受けた人で、喫煙状況の情報がある者、20,296人の2017年～2021年の肺がん罹患状況をエンドポイントとする解析を試みた。

結 果

20,296人のなかで、2017年～2021年に肺がんを罹患した人は164人であった。肺がんの罹患率は、0.421/10万人年（喫煙者1.180/10万人年、非喫煙者0.362/10万人年）であった。喫煙者の罹患率が統計学的に有意に高かった。Coxの比例ハザードモデルによる喫煙の肺がん罹患に対するハザード比は、3.28（95%信頼区間2.24～4.80、 $p < 0.001$ ）であった。性と年齢を調整したハザード比は、2.70（95%CI 1.77～4.09、 $p < 0.001$ ）であった。

喫煙の全がん罹患に対するリスクの解析を行った（対象数20,266人）。全がんの罹患率は、4.04/10万人年で、喫煙者では0.596/10万人年、非喫煙者では0.389/10万人年であった。Kaplan-Meierの生存曲線を描いても、喫煙者の罹患率の一貫して高い状態が観察期間中に確認された（図19）。これは喫煙のハザードが比例状態にあることを意味する。非喫煙者と喫煙者の累積罹患率の曲線の傾きは統計学的に有意に異なっていた。Coxの比例ハザードモデルで、性、年齢を調整した多変量モデルの喫煙の全がん罹患に対するハザード比は、1.23（95%CI 1.04～1.46、 $p = 0.018$ ）であった。

図19 Kaplan-Meier survival estimates



考 察

本解析では、KDBデータとがん登録情報の突合により作成したデータセットが後ろ向きコホート研究としての解析に活用できるかどうかを検討したことになる。喫煙とがん罹患という既知のがんの危険因子についての解析結果が既存の知見と矛盾のない結果が出るかどうかを評価した。

本解析では、喫煙の肺がんおよび全がん罹患に対する性・年齢調整ハザード比は、それぞれ2.70と1.23であった。日本での大規模コホート研究では、現在喫煙者の非喫煙者に対する肺がん罹患リスクはおおむね4～5倍、全がん罹患リスクは約1.5～1.6倍であると報告されている。従って、本研究の結果では、いずれも本解析のハザード比の大きさが小さかった。

このような現象が起こる理由には以下のような点が考えられる。

1. 解析対象者の喫煙率が低いことの影響（選択バイアス）

本解析対象の曝露情報は2014年の特定健診の問診における喫煙情報であった。その男性の喫煙率は18.4%、女性では2.1%であった。同年の国民健康栄養調査の結果では、男性32.1%、女性8.5%であり、本解析対象者の喫煙率がかなり低かった。本解析対象者は、比較的健康志向・低リスクな喫煙者が選択され、非喫煙者の中でも健康意識の高い層が多く、この結果、喫煙群と非喫煙群のリスク差が縮小し、ハザード比が1に近づいた可能性がある。

喫煙情報の誤分類の可能性もある。社会的望ましきバイアスや元喫煙者の誤分類（元喫煙者が非喫煙者に分類される）を含んでいる可能性がある。これもハザード比が小さくなる原因になりうる。また、曝露強度の低下も起こり得る。特定健診の受診者には重喫煙者が少ない可能性もある。

2. 高齢集団に特有の選択バイアス

本解析対象は国保および後期高齢者医療制度の被保険者を含む高齢集団であり、長期にわたり喫煙を継続しても生存している耐性のある喫煙者が選択されている可能性がある。このような生存者バイアスは、喫煙の相対リスクを過小評価する方向に働く。

3. 競合リスクの影響

高齢集団では、心血管疾患や呼吸器疾患など、喫煙と関連する他の死亡原因による早期死亡が多い。その結果、肺がんを発症する前に他疾患で死亡するという競合リスクが存在し、原因別ハザード比を低下させる可能性がある。特に後期高齢者ではこの影響が顕著と考えられる。

4. 交絡因子の調整不足

KDBデータでは、教育歴、職業、詳細な飲酒習慣、食事、受動喫煙などの情報が限定的である。喫煙と関連する社会経済的要因や生活習慣を十分に調整できていない場合、残余交絡によりリスク推定が過小評価される可能性がある。

5. 検診受診・医療アクセスの影響

喫煙者と非喫煙者でがん検診受診行動や医療機関受診パターンが異なる場合、非喫煙者の方が早期発見されやすいといった検出バイアスが生じうる。これにより、罹患率ベースのハザード比が縮小する可能性がある。

以上より、本研究で観察された喫煙とがん罹患の関連の過小評価は、主として低リスク集団であること、曝露の誤分類、高齢集団特有の選択・競合リスク、ならびに交絡調整の制約に起因する可能性が高い。したがって、本研究のハザード比は喫煙の真の因果効果を過小評価している可能性があり、その他の危険因子、防御因子も検出されにくい可能性もあり、結果の解釈には慎重になる必要がある。

これらの問題を減らすためには、より正確なコホート集団のデータを作成し、様々な解析方法を試す必要がある。KDBの資格喪失日等を精査した正確な観察期間の算出、追跡期間中に後期高齢者になった人のデータ上の連続性の処理、競合リスクを考慮した解析、観察人年を保持しつつ超高齢者を削除した解析、健診未受診者も持つレセプト情報を活用した分析等を検討し、鳥取県のがん罹患の要因を検討したい。

鳥取県における気管支喘息患者の疫学調査

鳥取大学医学部 呼吸器・膠原病内科学分野 山 崎 章
同 原 田 智 也

背 景 と 目 的

気管支喘息は、気道の慢性炎症を背景とする代表的なアレルギー疾患であり、増悪を繰り返すことで患者の生活の質を低下させるだけでなく、救急受診、入院など医療資源の利用増加にもつながる重要な慢性疾患である。近年、吸入薬の改良に加え、重症喘息に対する生物学的製剤の導入により、喘息診療は大きく進歩している。2025年11月時点で、本邦ではオマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ、テゼペルマブの5剤が重症喘息に対して使用可能であり、患者背景に応じた治療選択が可能となっている。

これらの治療薬法の進歩により、喘息死は年々減少しており、2023年では1,089人まで減少した¹⁾。しかし、喘息死の多くは高齢者で発生しており、高齢喘息患者および重症喘息患者に対する診療体制の整備は、今後も重要な課題である。特に、全国的にも高齢化が進行している鳥取県においては、重症喘息患者の背景や治療状況、生物学的製剤の効果と限界を把握することは、県内の喘息診療の質向上に資する重要な基礎資料となる。

鳥取大学医学部附属病院は鳥取県のアレルギー疾患医療拠点病院であり、重症喘息患者が集積している。本研究では、当院における重症喘息患者、特に生物学的製剤を使用した患者の臨床的背景、治療内容、喘息増悪、治療効果、経口ステロイド使用状況、生物学的製剤の継続率の実態を後ろ向きに調査した。これにより、鳥取県における重症喘息診療の現状と課題を明らかにし、今後の県内喘息診療体制の充実に資する知見を得ることを目的とした。

方 法

当科へ通院歴のある気管支喘息患者のうち、重症喘息に対して生物学的製剤を使用した患者を対象とし、2025年11月までに生物学的製剤を投与された患者について、電子カルテを用いて後ろ向きに情報を収集した。調査項目は患者背景、合併疾患、生物学的製剤開始時の各種検査所見や喘息の治療・コントロール状況、喘息増悪の頻度、生物学的製剤の継続率や治療効果とした。

喘息増悪は、喘息症状の悪化に対して経口ステロイドを3日以上連続投与した場合、予定外受診または救急受診を要した場合、あるいは喘息により入院した場合と定義した。生物学的製剤の治療効果については、ACTスコア（喘息患者自身で実施する5問の質問票で、25点満点で評価し、点数が高いくほどコントロール良好と評価する）、呼吸機能検査、経口ステロイド投与量、併用喘息治療薬、増悪頻度を用いて評価した。

なお、本研究では、患者背景については患者単位で解析し、生物学的製剤ごとの治療開始時データおよび治療効果については、生物学的製剤の延べ治療コース単位で集計した。

本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った（研究番号：21A060）。

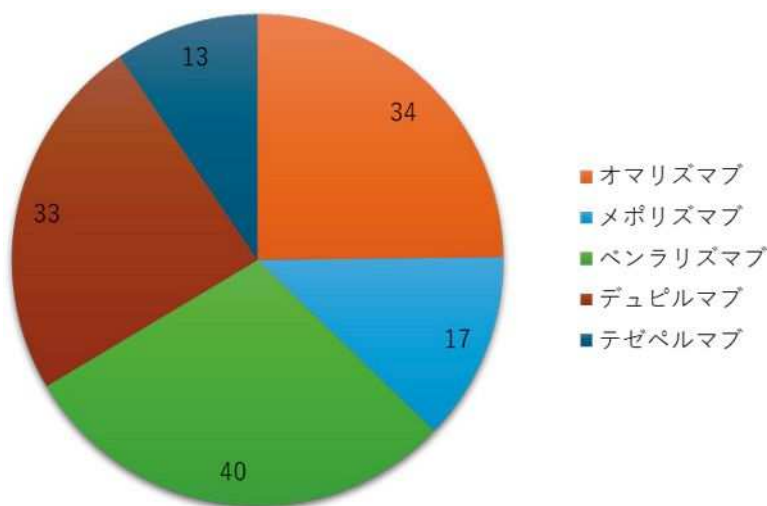
結 果

2025年11月までに、当院では91人の喘息患者に対して、延べ137製剤が投与されていた。使用した生物学的製剤の内訳は、オマリズマブ34例、メポリズマブ17例、ベンラリズマブ40例、デュピルマブ33例、テゼペルマブ13例であった（図1）。

生物学的製剤を使用した91人の患者背景として、喘息発症年齢は平均46.5歳であり、成人発症喘息は71人（78.9%）であった。初回生物学的製剤の投与開始時年齢は平均62.2歳であり、喘息罹病期間は平均15.5年であった。喫煙歴を有する患者は35人（38.5%）であった。アレルギー疾患を併存している患者は56人（61.5%）であり、アレルギー性鼻炎は40人（44.0%）、NSAIDs過敏喘息は11人（12.1%）、慢性鼻副鼻腔炎は41人（45.1%）に認めた。慢性鼻副鼻腔炎を合併した41人のうち、17人（41.5%）は好酸球性副鼻腔炎であった。その他の併存疾患として、閉塞性睡眠時無呼吸症候群は8人（8.8%）、胃食道逆流症は16人（17.6%）、精神疾患は14人（15.4%）に認めた。

特異的IgE抗体は68人（74.7%）で測定されており、そのうち通年性抗原であるダニやハウスダストなどは27人（39.7%）、季節性抗原であるスギ、ヒノキなどの花粉関連抗原は31人（45.6%）で陽性であった。

図1 生物学的製剤の内訳

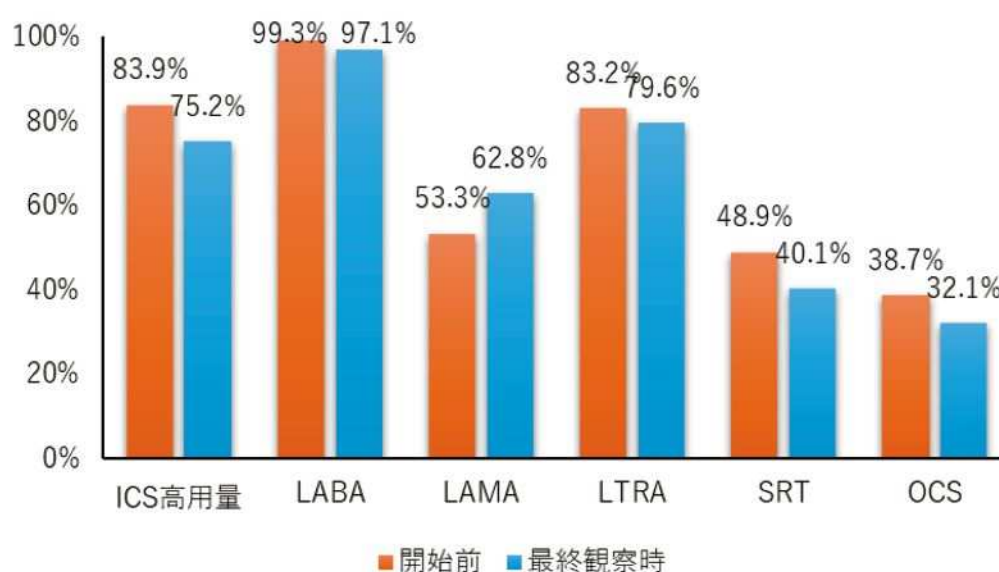


生物学的製剤投与開始前の喘息コントロール状況や検査所見について、延べ137例で集計した。ACTスコアは平均17.0点であり、コントロール不良を示していた。呼気一酸化窒素濃度は平均55.4 ppb、血清総IgE値は平均700.2IU/mL、末梢血好酸球数は投与直前で平均387/ μ L、投与前1年間の最大値で平均774/ μ Lであり、2型炎症を反映する指標はいずれも高値であった。呼吸機能検査では、1秒量は平均1.89L、対標準1秒量（%FEV₁）は平均81.7%、1秒率（FEV₁/FVC）は平均73.3%であっ

た。重症喘息患者である一方で、生物学的製剤開始時点では高度な閉塞性換気障害を呈していない症例も多く含まれていた。

生物学的製剤以外の喘息治療として、高用量吸入ステロイド（ICS）は115例（83.9%）、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）は136例（99.3%）、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）は73例（53.3%）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）は114例（83.2%）、テオフィリン徐放製剤（SRT）は67例（48.9%）、経口ステロイド（OCS）は53例（38.7%）で使用されていた（図2）。経口ステロイドの平均投与量はプレドニゾン換算で7.0mg/日であった。

図2 喘息治療薬の内訳

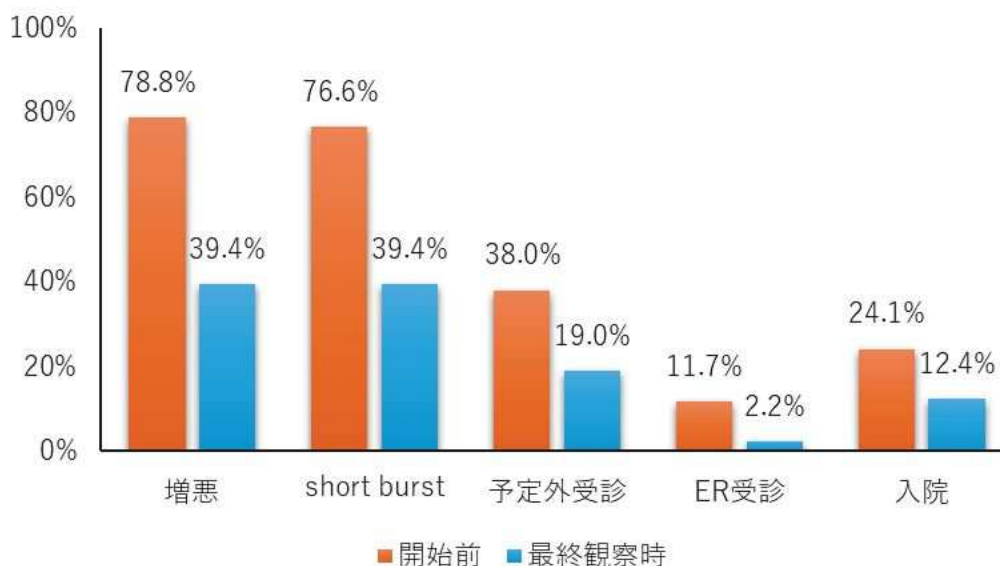


生物学的製剤投与前1年間に喘息増悪を認めた症例は108例（78.8%）であった。その内訳は、OCSの連続投与が105例（76.6%）、予定外受診が52例（38.0%）、救急受診が16例（11.7%）、喘息による入院が33例（24.1%）であった（図3）。増悪を認めない症例では、日常的な喘息症状の残存やコントロール不良を理由に生物学的製剤が開始されていた。

生物学的製剤開始後、2025年12月時点での治療効果を評価したところ、ACTスコアは平均17.0点から20.2点へ改善し、%FEV₁は平均81.7%から84.8%へ上昇した。一方、FEV₁/FVCは平均73.3%から70.3%へ若干低下した。OCS投与量は平均7.0mg/日から5.9mg/日へ減少し、OCSを使用している症例も53例（38.7%）から44例（32.1%）へ減少した。その他の喘息治療薬についても、LAMAを除き、使用割合は減少していた（図2）。喘息増悪については、生物学的製剤使用前1年間では108例（78.8%）に認めていたが、最終観察時から過去1年間では54例（39.4%）に減少した。OCSの連続投与は54例（39.4%）、予定外受診は26例（19.0%）、救急受診は3例（2.2%）、喘息による入院は17例（12.4%）であり、いずれの指標も生物学的製剤開始前と比較して減少していた（図3）。

近年、重症喘息診療では治療目標として臨床的寛解が注目されている。①ACTスコアが20点以上、

図3 喘息増悪の頻度



もしくは23点以上、②喘息の増悪がない、③OCSの定期使用がない、④呼吸機能検査が正常化もしくは安定化、の4項目で、呼吸機能検査を除いた3項目、もしくは4項目で評価される。今回ACTスコアの基準を20点以上または23点以上とした場合の臨床的寛解の達成率を調査した。オマリズマブでは3項目（ACT 20点）が26.7%、3項目（ACT 23点）が26.7%、4項目（ACT 20点）が20.0%、4項目（ACT 23点）が20.0%であった。メポリズマブはそれぞれ57.1%、28.6%、42.9%、28.6%、ベンラリズマブはそれぞれ53.6%、39.3%、47.8%、43.5%、デュピルマブはそれぞれ42.3%、34.6%、35.3%、29.4%、テゼベルマブは11.1%、0.0%、16.7%、0.0%であり、製剤間で達成率に差を認めた。ただし、本研究は後ろ向き観察研究であり、各製剤の使用時期、患者背景、前治療歴、選択理由が異なるため、製剤間の直接比較には慎重な解釈を要する。

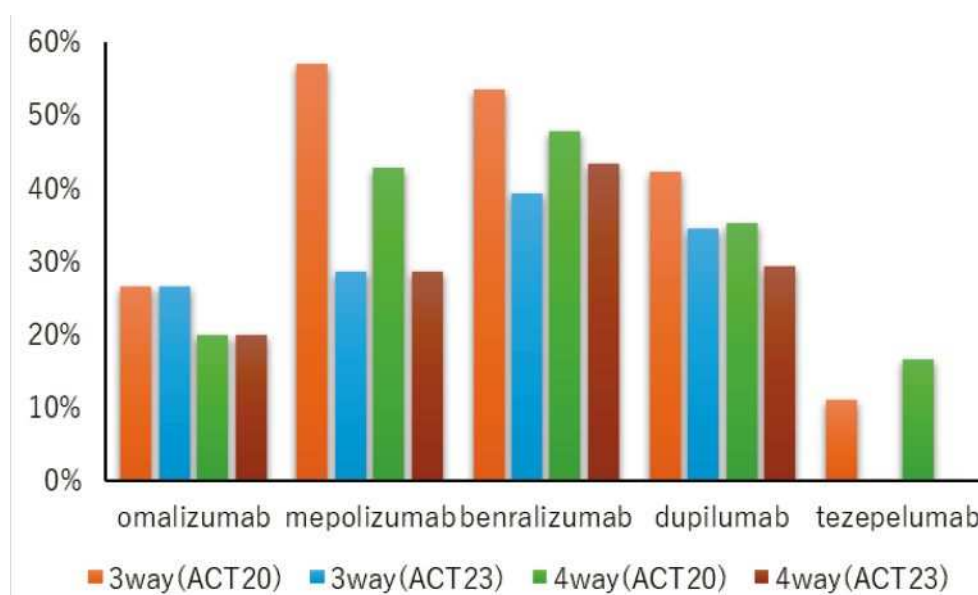
また、17例（12.4%）では生物学的製剤の投与間隔延長が行われていた。そのうち2例では投与間隔延長後に喘息コントロールの悪化を認め、元の投与間隔に戻された。一方、15例では増悪なく投与間隔延長を継続できていた。さらに、安定後に9例で生物学的製剤の投与中断が行われたが、そのうち6例では再増悪を認め、治療が再開された。

考 察

今回、当院における生物学的製剤を必要とする重症喘息患者の実態調査を実施した。初回生物学的製剤開始時年齢は平均62.2歳と比較的高齢であった。多くの症例で喘息コントロールは不良で、投与前1年間に78.8%の症例で喘息増悪を認め、24.1%では喘息による入院を要していた。これらの結果から、生物学的製剤導入前の重症喘息患者では、症状負担のみならず、入院を含む医療資源利用の負担が大きいことが示された。また、生物学的製剤開始時点で38.7%の患者にOCSが投与されていた。喘息診療ガイドライン^{2), 3)}では、OCSの連用は避け、生物学的製剤を含む治療最適化が推奨されて

いる。治療選択肢の限られていた時期に開始された症例も含まれることや、長期罹患・難治例が多いことが影響している可能性があるが、OCSからの離脱は今後の重要な課題である。また、生物学的製剤開始後も54例（39.4%）で増悪を生じ、喘息による入院も17例（12.4%）で認めていた。このことは、生物学的製剤の導入により多くの患者で疾患負担は軽減するものの、なお十分なコントロールが得られない患者群が存在することを示している。

図4 臨床的寛解の達成率



また、生物学的製剤は高額な薬剤であり、医療経済的な観点からも適正使用が重要である。本研究では、17例で投与間隔延長が実施され、その多くで増悪なく継続可能であった。一方で、生物学的製剤を中断した9例のうち6例で再増悪を認めた。この結果は、安定例では投与間隔延長が治療負担や医療費負担を軽減する選択肢となる可能性を示す一方で、完全中止には慎重な判断が必要であることを示している。今後は、どのような患者で投与間隔延長が可能か、どのような患者で中止後に再増悪しやすいかを明らかにする必要がある⁴⁾。

本事業により、鳥取県における重症喘息診療では、生物学的製剤により増悪やOCS使用量の改善が得られている一方で、治療後も増悪や入院を認める症例、OCSから離脱できない症例など課題を有する症例が存在することが明らかとなった。今後は、県内医療機関と連携し、重症喘息患者の適切な専門医紹介、OCS依存例の治療最適化、生物学的製剤の適正使用を進めることで、鳥取県における喘息診療の質向上を目指す必要がある。

参 考 文 献

- 1) 厚生労働省 人口動態調査 (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>)
- 2) 喘息予防・管理ガイドライン2024(『喘息予防・管理ガイドライン2024』作成委員会)、協和企画、

東京，2024.

- 3) 喘息診療実践ガイドライン2024（一般社団法人日本喘息学会 喘息診療実践ガイドライン作成委員会）. 協和企画，東京，2024.
- 4) Tomoya Harada, Akira Yamasaki, et al. Extending dosing intervals of biologics in adults severe asthma: a case series. Front Allergy. 2026 Jan 21 ; 6 : 1635540. doi: 10.3389/falgy.2025.1635540.

内視鏡治療で根治した食道表在癌患者における死因と予後因子の検討： 鳥取県内多施設共同コホート研究

鳥取大学医学部消化器・腎臓内科学 磯 本 一
同 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7番目に高く(2020年)、死亡率は8番目に高い(2023年)癌である(国立がん研究センター「がん情報サービス: ganjoho.jp」WEBサイト内「最新がん統計」より)。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が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(SM 200 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、施設間格差はあるものの手術関連死が全国平均で約1-2%台と報告されており、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、画像強調内視鏡(IEE)や拡大内視鏡などの診療モダリティー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。食道癌診療ガイドラインでは、IEE併用拡大内視鏡観察が、深達度診断に最も有用としている²⁾。しかしながら、正確な深達度、脈管侵襲を術前に正確に診断することは困難で、特に相対適応病変と考えられた症例では、深読みも浅読みも一定頻度存在しているため、食道癌に対するESD/EMRガイドラインではclinical MM/SM1癌に対しては、全周性でなければ内視鏡切除を行って病理的に治癒判定を行い、以後の追加治療を検討すること、すなわち診断的ESDを推奨している⁶⁾。

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つ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。一方、広範囲病変切除後に出来た潰瘍の治癒機転による食道狭窄が問題となっていたが、ステロイドの局注療法と内服療法の有用性と安全性を直接比較する臨床試験(JCOG1217)が行われ、ESD後の狭窄予防治療としてはステロイド局注療法が標準治療である事が示された⁷⁾。さらに、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)⁸⁾。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。

一方、食道癌治療後の生存者は、食道癌は根治されていても二次原発癌の発生リスクが高いことが

知られている。大規模コホート解析では、約14%の患者が二次原発癌を発症しており、その好発部位は頭頸部、肺、胃、大腸であった⁹⁾。国際的には頭頸部癌が最も多い二次原発癌と報告されているが¹⁰⁾、近年の日本の研究では、*Helicobacter pylori*感染率が低下している時代においても、食道扁平上皮癌患者において胃癌は依然として同時性または異時性に発生する頻度の高い悪性腫瘍であることが示されている^{11), 12)}。これらの知見は、特に内視鏡治療切除後において、食道のみならず包括的な術後サーベイランスの重要性を示している。これらの悪性腫瘍は早期に発見されれば根治治療が可能である一方で、食道癌内視鏡治療後の経過観察中に他癌死や非癌死もしばしば認められる。食道癌の病期別生存率に関するデータは豊富に存在するが、治療的内視鏡治療後の最終的な死亡原因について検討した研究は限られている¹³⁾。したがって、本研究は、表在性食道癌に対する治療的内視鏡治療後の実臨床における転帰を明らかにすることを目的とし、特に食道癌以外の死亡原因および予後不良に関連する因子に焦点を当てた。

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、予後不良に関わる因子を明らかにすることを目的とした。

研究の対象と方法

I. 研究デザインおよび対象患者

鳥取県内の東部、中部、西部の基幹病院で内視鏡治療を行った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。切除標本の最終病理評価に基づき、患者は治療切除群と非治療切除（内視鏡治療適応外）群の2群に分類した。本解析の主たる焦点は治療切除を達成した患者の生存転帰であり、治療切除基準を満たさなかった患者についても比較解析を追加で実施した。

なお、本検討における内視鏡的治療切除病変は、日本食道癌取り扱い規約に基づいて定義した¹⁾。すなわち、上皮内または粘膜固有層（M1/M2）に限局し脈管侵襲を伴わない癌は絶対適応病変とし、粘膜筋板または粘膜下層浅層（MM/SM1<200 μ m）に浸潤し脈管侵襲を伴わない腫瘍は相対適応病変とした。これらの基準を満たす病変は治療切除とみなした。一方、脈管侵襲を有する腫瘍、またはSM2以深の粘膜下層浸潤を示す腫瘍は適応外病変と分類し、非治療切除と定義した。バレット腺癌については、重複した粘膜筋板の深層までの浸潤にとどまり、かつ脈管侵襲を伴わない病変は治療切除に含めた^{1), 2)}。

しかし上記のごとく、特に内視鏡診断上M3/SM1病変に於いて、術前に正確な病変の深達度や脈管侵襲の有無を診断することは困難である。加えて実臨床では、特に上記JCOG0508の結果が出てからは、積極的にclinical SM癌への内視鏡治療（診断的ESD）を行い、術後の組織結果でSM2浸潤や脈管浸潤が判明して結果的に内視鏡治療適応外だったと診断されれば、追加CRT（もしくは外科治療）を検討する、という治療戦略をとられる事が多くなった。これらの現状を鑑み、内視鏡治療適応外病

変（ただしSMに限局するT1b癌：食道表在癌）の治療成績と予後、特に死因と死亡リスク因子についても追加で検討した。さらに、これら内視鏡治療適応外病変群の予後と死亡リスク因子を、内視鏡治療適応内病変群との間で比較検討した。

本研究事業は2017年に開始され、当初は本研究の始まった2017年を境に、2008年までの後ろ向き研究コホートと、2017年以降の前向き研究コホートを設定し、各研究コホートの中でアウトカムと予後因子を検討していた。また、登録症例（病変）についても、当初は科研費の助成を受けた研究ともオーバーラップしており、その研究プロトコールに併せて、内視鏡治療を行ったのち少なくとも1年間存命であった症例（病変）のみを検討対象としていた。そして昨年度は、初めて両コホートの症例をまとめて検討し、2008年度から2019年度までに内視鏡治療が行われ、1年以上の経過を追えた全症例（病変）を対象として、5年生存率に関する検討を行った。またこれまでは、内視鏡治療適応別の検討を優先しており、症例ベースではなく病変ベースで治療適応カテゴリー別に予後と死亡リスク因子の比較を行ってきた。

今回の検討では、2008年から2017年までの後ろ向きコホートと、2024年まで延長された前向きコホートを統合して解析を行った（ambispective cohorts study）。一方、研究対象は、予後1年未満の症例も含む全内視鏡治療症例を登録しなおし、2025年5月時点の予後調査で5年生存率が検討可能な症例とした。また今までの病変ベースでの検討ではなく、通常の臨床研究で検討される症例ベースで、予後とリスク因子の解析を行った。複数病変を有する患者においては、解析対象となるインデックス病変を以下のように定義した。1年以内に治療された複数病変は同時性多発病変とみなし、より深達度の深い病変をインデックス病変とした。1年以上の間隔をあけて治療された複数病変の場合は異時性多発病変と見なし、最初に治療された病変をインデックス病変と定義した。インデックス病変に対する内視鏡治療日を、すべての生存解析における時点ゼロとした。

Ⅱ. フォローアップおよび転帰評価

フォローアップデータは2025年4月に収集した。予後情報は以下の多段階アプローチにより取得した。

- （1）治療施設における電子カルテの詳細なレビュー
- （2）他院でフォローされている患者については、紹介先医療機関への文書による診療情報照会
- （3）必要に応じて患者本人または家族への電話インタビュー
- （4）これらの方法で生存状況が確認できない症例については、日本の全国がん登録および住民基本台帳（戸籍）を用いた生死および死亡原因の確認

死亡原因は、医療記録、紹介先医療機関からの報告、家族インタビュー、および登録データのうち、最も信頼性の高い情報源に基づいて決定した。不一致がある場合は、研究者間の合議により解決した。

死亡原因は以下の3つに分類した：食道癌死（原病死）、他癌死、非悪性疾患による死亡（他病死）。

Ⅲ. 評価項目（エンドポイント）

主要評価項目は、内視鏡的治療切除食道癌患者における5年生存率、死亡原因、および死亡リスク因子とした。死亡リスク因子の調査項目は、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、患者の身体情報（身長、体重、BMI）、食道癌の治療前情報（内視鏡所見等）、治療内容、治療後の病理所見、等。

副次評価項目は、内視鏡治療適応区分（絶対適応、相対適応および適応外）に基づく5年生存率および死亡原因の比較とした。

Ⅳ. 統計解析

すべての統計解析は、内視鏡的切除を受けた表在性食道癌患者の長期生存転帰および予後因子の評価を目的として実施した。連続変数は中央値および四分位範囲で、カテゴリ変数は頻度および割合で表現した。群間比較には、連続変数に対してはMann-WhitneyのU検定、カテゴリ変数に対してはカイ二乗検定またはFisherの正確確率検定を適宜用いた。

全生存期間（OS）はKaplan-Meier法により推定し、群間比較にはlog-rank検定を用いた。OSに対する単変量および多変量解析はCox比例ハザード回帰モデルにより実施した。ハザード比（HR）および95%信頼区間（CI）を算出した。単変量解析で $p < 0.10$ の変数および臨床的に重要と考えられる変数を多変量モデルに組み入れた。

また、今回は死因別にKaplan-Meier法のみで死亡リスクを検討するのではなく、死因別のイベント発生（原病死・他病死・他癌死）について競合リスク（competing risks）解析を実施した。各死亡原因の累積発生関数を推定し、群間差はGray検定により評価した。さらに、他原因死亡を競合イベントとして扱い、Fine-Gray subdistribution hazards modelを用いて原因別死亡のリスク因子を評価した。Subdistribution hazard ratios（sHR）および95%信頼区間を算出した。

すべての共変量はベースライン（時点ゼロ、すなわちインデックス病変に対する内視鏡治療日）で定義した。BMIはその時点の体重および身長から算出し、時間依存変数としては扱わなかった。フォローアップ期間中のBMIの変化、再発、および追加治療は時間依存共変量としてモデル化しなかった。

統計解析はIBM SPSS Statistics Ver. 29（日本アイ・ビー・エム）およびEZR（自治医科大学附属さいたま医療センター、日本）を用いて実施した。すべての検定は両側検定とし、 p 値 < 0.05 を統計学的有意とした。

結 果

I. 患者背景

2008年3月から2024年3月までに、表在性食道癌476例に対して内視鏡治療が施行された。このうち、2008年3月から2020年3月までに治療された326例が5年生存率の評価対象となり、追跡不十分のため7例が除外された。その結果、最終的に319例が生存解析に含まれた。図1に本研究における患者選択および組み入れのフローチャートを示す。

図1 本研究の患者フローチャート



患者の平均年齢および中央値はそれぞれ69歳および70歳であった。男性281例、女性38例であった。82病変は同時性または異時性の多発病変であり、一部の患者では複数の適応区分にまたがる病変を有していた。前述の通り、各患者の予後はインデックス病変に基づいて評価され、インデックス病変に対する内視鏡治療日を基準時点とした。適応外病変を含む319例全体の平均追跡期間は94か月（中央値89か月）であった。

319例中、287例が治癒切除を達成しており、その内訳は絶対適応236例、相対適応51例であった。残りの32例は非治癒切除（適応外）病変であった。内視鏡治療適応別の患者背景は表1に示す。

Ⅱ. 治療成績および予後

ESDによる一括完全切除率は高く、広範囲病変であっても遺残や局所再発はほとんど認められなかった。側方断端陽性または判定不能は、絶対適応、相対適応、適応外病変でそれぞれ10%、14%、12%に認められた。しかしこれらの症例においても、アルゴンプラズマ凝固法や再ESDなどの追加内視鏡治療により治癒が得られた。

Ⅲ. 死亡の解析

① 5年生存率および死亡原因

表2に適応外を含む全内視鏡治療例の治療適応カテゴリー別の死亡原因を示す。

5年以内に全319例中36例が死亡した。

治癒切除群では食道癌による死亡は認められず、5年原因特異的生存率（CSS）は100%であった。

表1 本研究の解析対象となった食道表在癌患者における背景因子

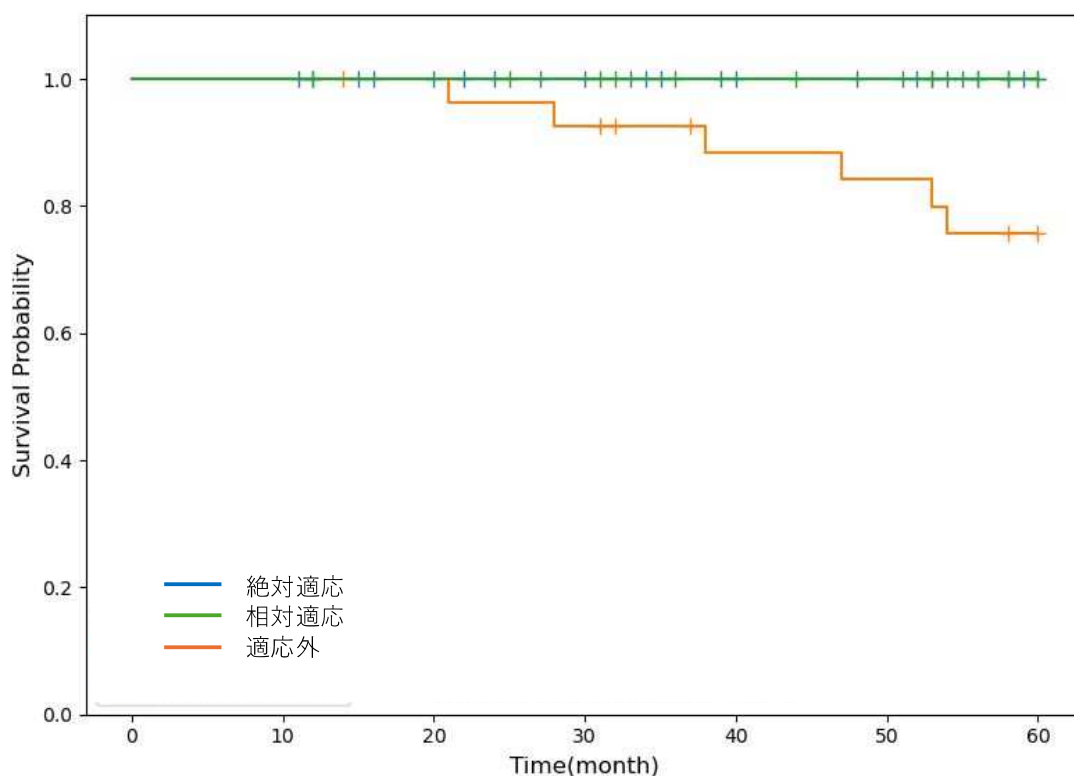
内視鏡治療適応カテゴリー		治療切除		非治療切除 適応外 (n=32)	合計 (N=319)
背景因子		絶対適応 (n=235)	相対適応 (n=52)		
年齢(年)	中央値(IQR)	70.0(63.0–75.0)	71.0(65.0–76.8)	75.0(68.3–77.0)	70.0(64.0–76.0)
性別	男性	210(89%)	42(81%)	29(91%)	281(88%)
n(%)	女性	25(11%)	10(19%)	3(9%)	38(12%)
BMI、kg/m ²	中央値(IQR)	22.3(20.0–24.8)	21.0(19.6–23.3)	22.1(19.5–24.1)	22.0(19.9–24.6)
BMI	やせ：<18.5	34(14%)	6(12%)	7(22%)	47(15%)
WHO分類別	正常：18.5–24.9	151(64%)	38(73%)	22(69%)	211(66%)
n(%)	肥満：≥25.0	50(21%)	8(15%)	3(9%)	61(19%)
喫煙歴	Never	38(16%)	10(19%)	7(22%)	55(17%)
n(%)	Former	129(55%)	18(35%)	12(38%)	159(50%)
	Current	68(29%)	22(42%)	12(38%)	102(32%)
	不明	0(0%)	2(4%)	1(3%)	3(1%)
飲酒歴	あり	193(82%)	38(73%)	26(81%)	257(81%)
n(%)	なし	42(18%)	11(21%)	5(16%)	58(18%)
	不明	0(0%)	3(6%)	1(3%)	4(1%)
腫瘍存在部位	Ce	9(4%)	3(6%)	2(6%)	14(4%)
n(%)	Ut	35(15%)	6(12%)	6(19%)	47(15%)
	Mt	138(59%)	29(56%)	15(47%)	182(57%)
	Lt	43(18%)	11(21%)	7(22%)	61(19%)
	Ae	10(4%)	3(6%)	2(6%)	15(5%)
腫瘍組織型	扁平上皮癌	230(98%)	50(98%)	30(94%)	310(97%)
n(%)	腺癌	5(2%)	2(2%)	2(6%)	9(3%)
腫瘍深達度	M1/M2	235(100%)	0(0%)	5(16%)	240(75%)
n(%)	M3	0(0%)	37(71%)	5(16%)	42(13%)
	SM1	0(0%)	15(29%)	6(19%)	22(7%)
	SM2	0(0%)	0(0%)	16(50%)	16(5%)
リンパ管・ 脈管浸潤	陰性	235(100%)	52(100%)	19(59%)	299(94%)
n(%)	陽性	0(0%)	0(0%)	13(41%)	20(6%)
水平断端(HM)	陰性	211(90%)	45(87%)	26(81%)	282(88%)
n(%)	陽性・判定不能	24(10%)	7(13%)	6(19%)	37(12%)
深部断端(VM)	陰性	235(100%)	52(100%)	28(88%)	315(99%)
n(%)	陽性・判定不能	0(0%)	0(0%)	4(13%)	4(1%)
同時・異時性多発	あり	76(32%)	15(29%)	7(22%)	98(31%)
n(%)	なし	159(68%)	37(71%)	25(78%)	221(69%)
最大腫瘍径 (mm)	中央値(IQR)	20.0(12.0–30.0)	22.0(15.0–28.0)	23.0(16.3–40.0)	20.0(13.0–30.0)
術後経過 観察期間(月)	中央値(IQR)	92.0 (67.0–121.0)	88.0 (62.0–121.8)	79.0 (48.5–98.8)	89.0 (65.0–120.0)

この群で認められた26例の死亡原因は、他癌死と非癌性疾患による死亡が同数であった。一方、非治療切除群では6例が食道癌で死亡し、5年CSSは81%であった。さらに、他癌死が2例、非癌死が2例認められた。内視鏡治療適応カテゴリー別の原病死（食道癌死）の生存曲線（すなわちCSS）を図2に示す。CSSは3群間で有意差が認められた（log-rank検定、 $p<0.001$ ）。群間比較でも適応外群の

表2 内視鏡治療適応カテゴリー別の5年生存率および死因（2008–2020）

	治療切除群			非治療切除群	合計 (N = 319)
	全治療切除例 (n = 287)	絶対適応群 (n = 235)	相対適応群 (n = 52)	適応外 (n = 32)	
全死亡原因による 5年以内死亡、n (%)	26 (9%)	18 (8%)	8 (15%)	10 (31%)	36 (11%)
原疾患（食道癌）による 5年以内死亡、n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (19%)	6 (2%)
他癌死による 5年以内死亡、n (%)	13 (50%)	10 (4%)	3 (6%)	2 (6%)	15 (5%)
他病死（癌以外）による 5年以内死亡、n (%)	13 (50%)	8 (3%)	5 (10%)	2 (6%)	15 (5%)
全死亡原因による 5年生存率	91%	92%	85%	69%	89%
原疾患による5年生存率	100%	100%	100%	81%	98%

図2 内視鏡治療適応カテゴリー別の原病死による生存曲線



CSSは、絶対適応群 ($p < 0.001$) および相対適応群 ($p < 0.001$) と比較して有意に低かった。

内視鏡治療適応カテゴリー別の全死因での生存曲線を図3に示す。全死因生存率は3群間で有意な差が認められた (log-rank検定、 $p < 0.001$)。群間比較では、絶対適応群と相対適応群の間に有意差は認められなかった ($p = 0.109$) が、適応外群の全生存率は、絶対適応群 ($p < 0.001$) および相対適応群 ($p = 0.021$) と比較して有意に低かった。

②死亡原因別の競合リスク解析

治療切除群では食道癌関連死が認められなかったため、食道癌以外の死亡の累積発生を適切に評価する目的で競合リスク解析を用いた。食道癌死と他原因死との競合リスクを考慮し、Fine-Gray subdistribution hazards modelを用いて累積発生関数を推定した。内視鏡切除適応別に層別化した食道癌死および他癌・非癌死の累積発生関数を図4に示す。絶対適応群および相対適応群のいずれにおいても、5年間の追跡期間中、食道癌特異的死亡の累積発生率は0%のままであった (図4の実線だがイベント発生は無いため0のまま見えない)。一方、食道癌以外の死亡 (他癌死および非癌死) の発生率は時間とともに増加した (図4の点線)。追跡期間中に食道癌死が発生しなかったため、食道癌死に対するGray検定は実施しなかった。

同様の解析を、適応外を含む全内視鏡治療症例に於いて、治療切除群と非治療切除群の間で比較検討した (図5)。非治療切除群では、食道癌特異的死亡の累積発生率は治療後早期に上昇し、その後も上昇し続けた (図5、オレンジの実線)。これは治療切除群と比較して疾患特異的死亡リスクが著

図3 内視鏡治療適応カテゴリー別の全死因による生存曲線

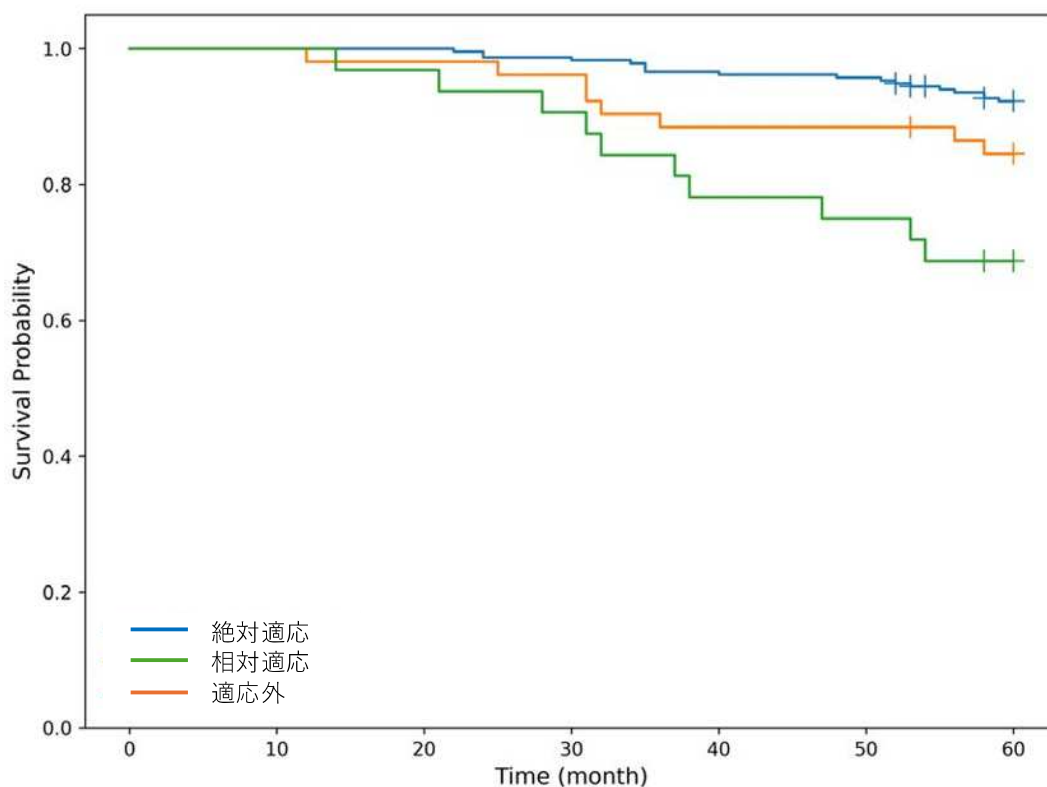


図4 内視鏡治療適応群における適応カテゴリー別死亡イベント発生

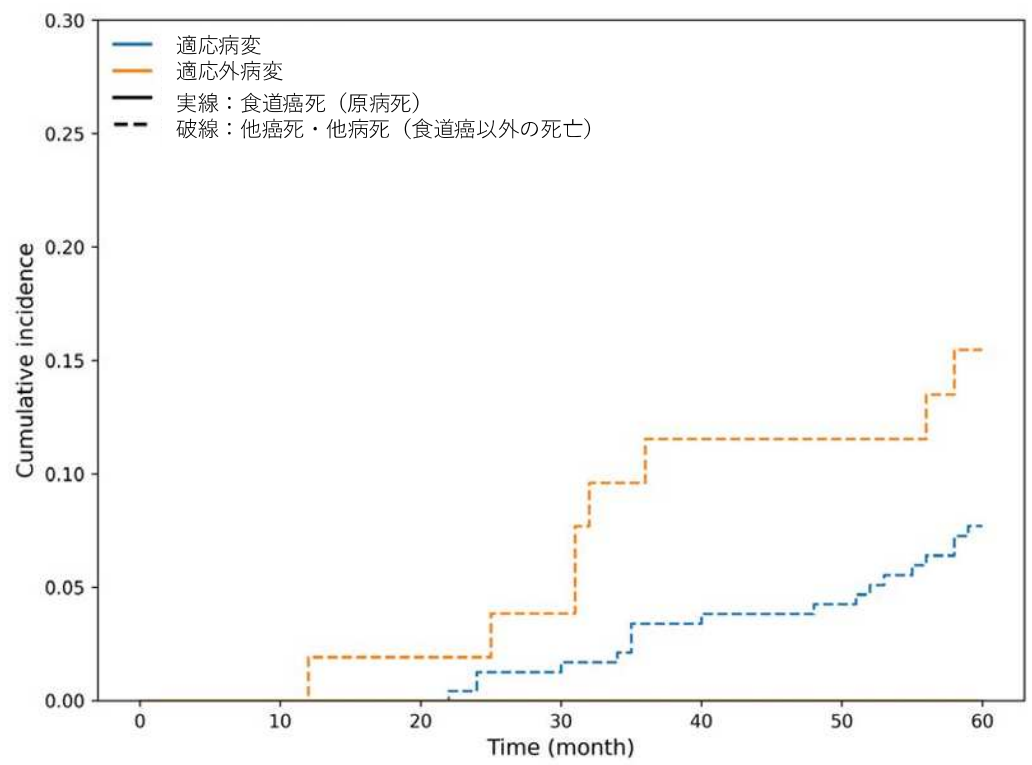
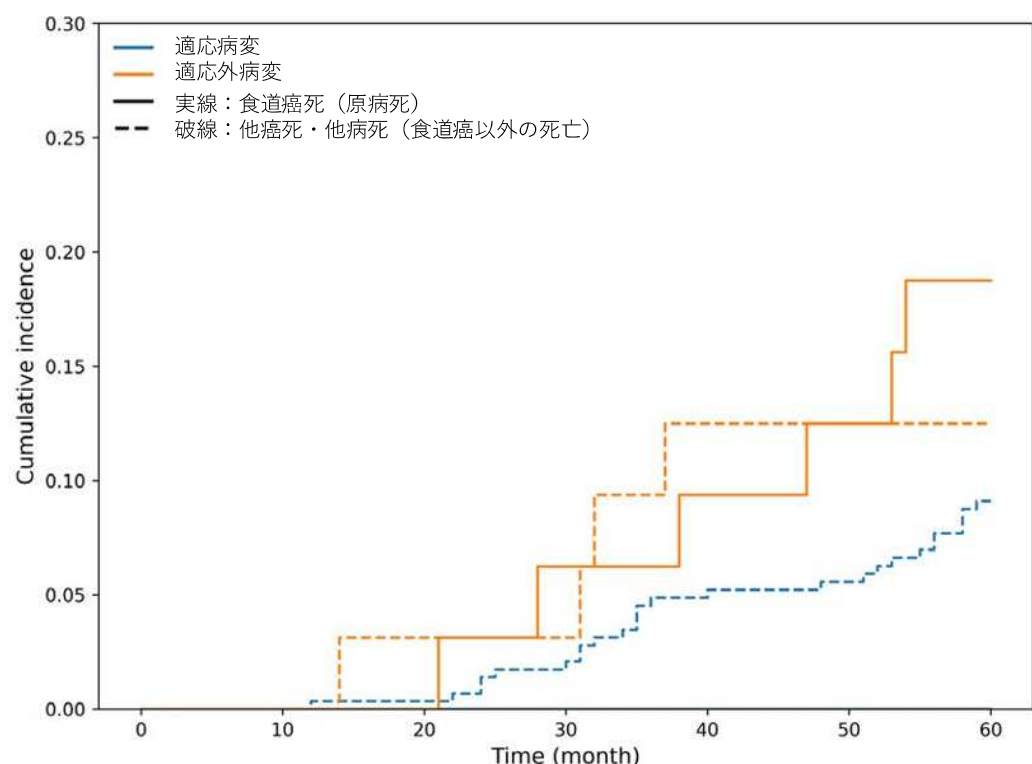


図5 全症例における治癒切除群vs非治癒切除群の死亡イベント発生



しく高いことを示している。治癒切除群と適応外群で層別化した食道癌死および他癌・非癌死の累積発生関数を示すと、食道癌特異的死亡の累積発生率は群間で有意に異なっていた（Gray検定、 $p < 0.001$ ）。

③治癒切除群における死亡リスク因子

治癒切除を達成した患者における死亡リスク因子を同定するため、Cox比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析を実施した（表3）。単変量解析では、低BMIおよび高齢が全生存期間の不良と有意に関連していた。多変量解析では、年齢および性別で調整後も、低BMIは独立した死亡予測因子であった（BMI 1 kg/m²低下あたりのハザード比：0.86、95% CI：0.73–0.98、 $p = 0.021$ ）。さらに、WHO分類に基づき、BMIをやせ（ < 18.5 ）、正常（18.5–24.9）、肥満（ ≥ 25.0 ）の3群に分類し、カテゴリ変数としても解析を行った。その結果、低BMI群は他の2群と比較して有意に予後不良であった（表4）。

これらの結果は、食道表在癌が治癒した患者においては、予後は癌関連因子よりも全身状態や生理的予備能に強く依存することを示している。

表3 内視鏡的治癒切除群における全死亡原因に関する単変量および多変量解析

変 数	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比（95% C.I.）	P値	ハザード比（95% C.I.）	P値
年齢（1歳増加毎）	1.08（1.03–1.13）	0.003	1.09（1.03–1.15）	0.002
BMI（1 kg/m ² 増加毎）	0.86（0.76–0.98）	0.021	0.86（0.75–0.98）	0.021
性：男性 vs. 女性	1.70（0.40–7.18）	0.473	2.65（0.60–11.70）	0.199
内視鏡治療：相対適応 vs. 絶対適応	2.13（0.93–4.89）	0.076	2.04（0.87–4.75）	0.100
同時性・異時性多発：あり vs. なし	1.37（0.62–3.03）	0.430		

CI, confidence interval ; BMI, body mass index

表4 内視鏡的治癒切除群における全死亡原因に関する単変量および多変量解析（WHO分類別BMI）

変 数	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比（95% C.I.）	P値	ハザード比（95% C.I.）	P値
年齢（1歳増加毎）	1.08（1.03–1.13）	0.003	1.09（1.03–1.15）	0.002
BMI：やせ vs. 正常	0.35（0.15–0.83）	0.017	0.30（0.13–0.72）	0.007
BMI：やせ vs. 肥満	0.31（0.09–1.04）	0.058	0.30（0.09–0.99）	0.049
性：男性 vs. 女性	1.70（0.40–7.18）	0.473	2.48（0.56–10.99）	0.231
内視鏡治療：相対適応 vs. 絶対適応	2.13（0.93–4.89）	0.076	2.28（0.98–5.29）	0.056
同時性・異時性多発：あり vs. なし	1.37（0.62–3.03）	0.430		

CI, confidence interval ; BMI, body mass index

④ 治癒切除群におけるBMIと死亡の関連

次に、主要評価対象である治癒切除群において、BMIと死亡（全死因）の関連を検討した。患者はWHO分類に基づき、BMIをやせ（ <18.5 ）、正常（ $18.5-24.9$ ）、肥満（ ≥ 25.0 ）の3群に分類した。まずKaplan-Meier法により全生存期間（OS）を評価したところ（図6）、BMI群間で有意差が認められた（log-rank検定、 $p=0.028$ ）。ペア比較では、やせ群は正常BMI群（ $p=0.013$ ）および肥満群（ $p=0.043$ ）と比較して有意に予後不良であったが、正常BMI群と肥満群の間には有意差は認められなかった（ $p=0.852$ ）。すなわち、やせ（低BMI）は治癒切除群においてOS不良と有意に関連していた（図6、青の実線）。

本群では食道癌死が認められず、死亡は他原因によるものであったため、競合リスク解析を用いてBMIと非食道癌死との関連をさらに評価した。累積発生関数を推定し、Fine-GrayモデルによりBMIと非癌死亡の関連を検討した。BMI別に層別化した非癌死および食道癌・他癌死の累積発生関数を示すと、非癌死の累積発生率はBMI群間で有意に異なっていた（Gray検定、 $p=0.033$ ）。ペア比較では、やせ群は正常BMI群と比較して有意に高い累積発生率を示した（ $p=0.038$ ）が、やせ群と肥満群（ $p=0.250$ ）、正常BMI群と肥満群（ $p=1.000$ ）の間には有意差は認められなかった。すなわち、やせ（低BMI）は非癌死の累積発生率上昇と有意に関連していた（図7、青の実線）。

これらの結果は、治癒的内視鏡切除後の患者において、BMIは食道癌特異的予後を規定する因子というよりも、全身の生理的予備能や非癌死に対する脆弱性を反映する指標として機能していることを示している。

図6 治癒切除群におけるBMIカテゴリー別生存曲線（全死因）

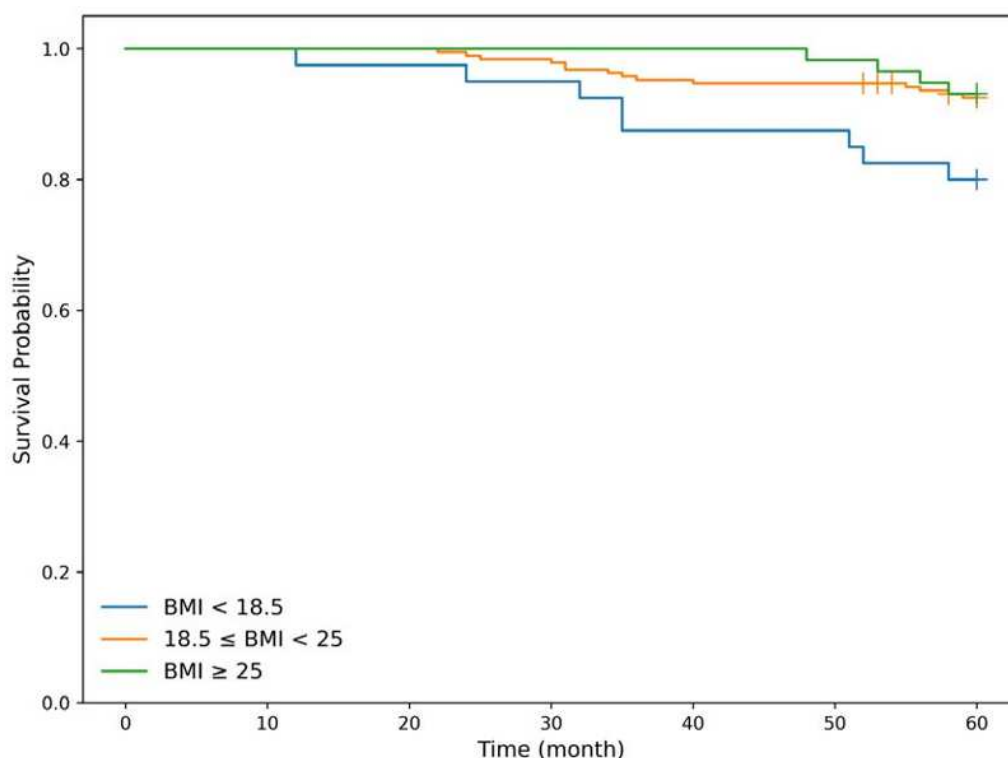
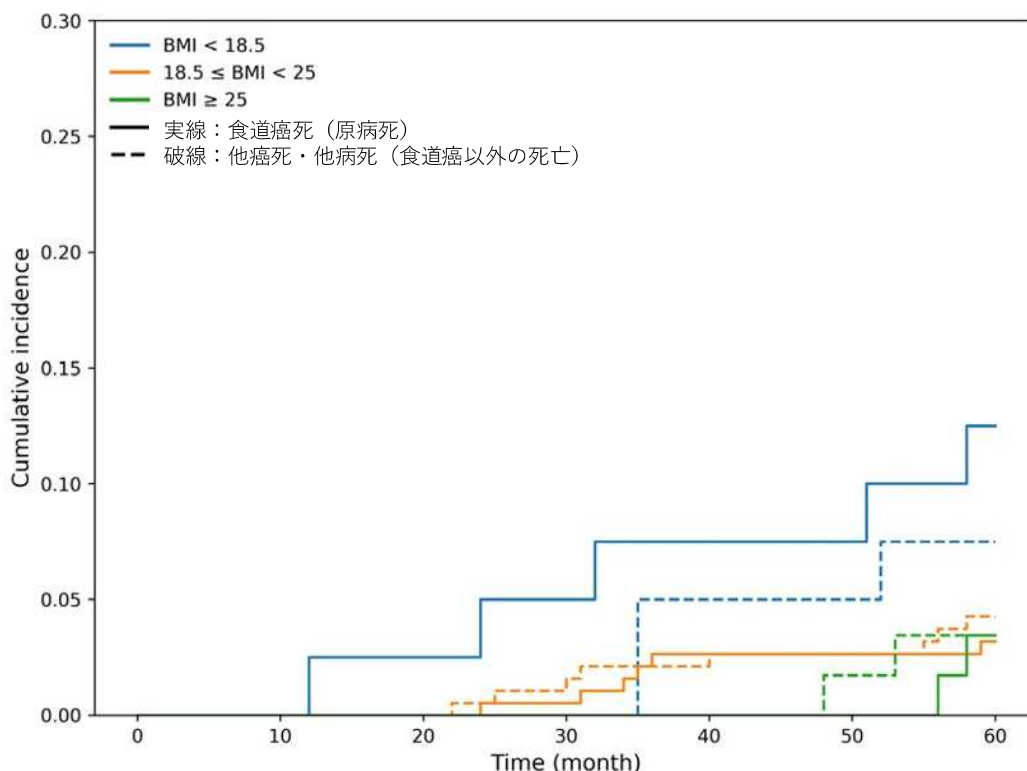


図7 治癒切除群におけるBMIカテゴリー別他病死（非癌死）イベント発生



Ⅳ. 副次評価項目：適応外を含む全内視鏡治療症例における死亡解析

次に、治癒切除および非治癒切除（適応外）を含む319例全体を対象として、全死亡および死亡原因別に死亡リスク関連因子を検討した。

患者は複数の相互排他的な死因に曝露されるため、まずFine-Grayモデルを用いた競合リスク解析を実施した。このモデルにおいて、治療適応カテゴリー別（治癒vs非治癒）検討では、前述の通り非治癒切除群の食道癌特異的死亡の累積発生率と強く関連していた（図5）。適応外病変を有する患者は、治癒切除群と比較して食道癌関連死亡のsHRが著しく高かった。

一方、BMIは食道癌特異的死亡とは関連していなかった。これに対して、低BMI（やせ）はFine-Grayモデルにおいて非癌死亡の累積発生率上昇と有意に関連しており（図8）、本コホートにおける長期死亡リスク因子は腫瘍生物学的因子よりも宿主要因に依存していることが示唆された。BMI別（やせ<18.5、正常18.5–24.9、肥満≥25.0）に層別化した非癌死（実線：関心イベント）および食道癌・他癌死（破線：競合イベント）の累積発生関数を示すと、非癌死の累積発生率はBMI群間で有意差を示した（Gray検定、 $p=0.017$ ）。ペア比較では、やせ群は正常BMI群と比較して有意に高値を示した（ $p=0.021$ ）が、やせ群と肥満群（ $p=0.169$ ）、正常BMI群と肥満群（ $p=1.000$ ）の間には有意差は認められなかった。

さらに、他病死（非癌死）に対する生存を評価するためKaplan-Meier曲線を作成したところ（図9）、やせ群は肥満群と比較して有意に非癌関連生存率が低かった（log-rank検定、 $p=0.0026$ ）。5年

図8 全症例におけるBMIカテゴリー別死亡イベント発生

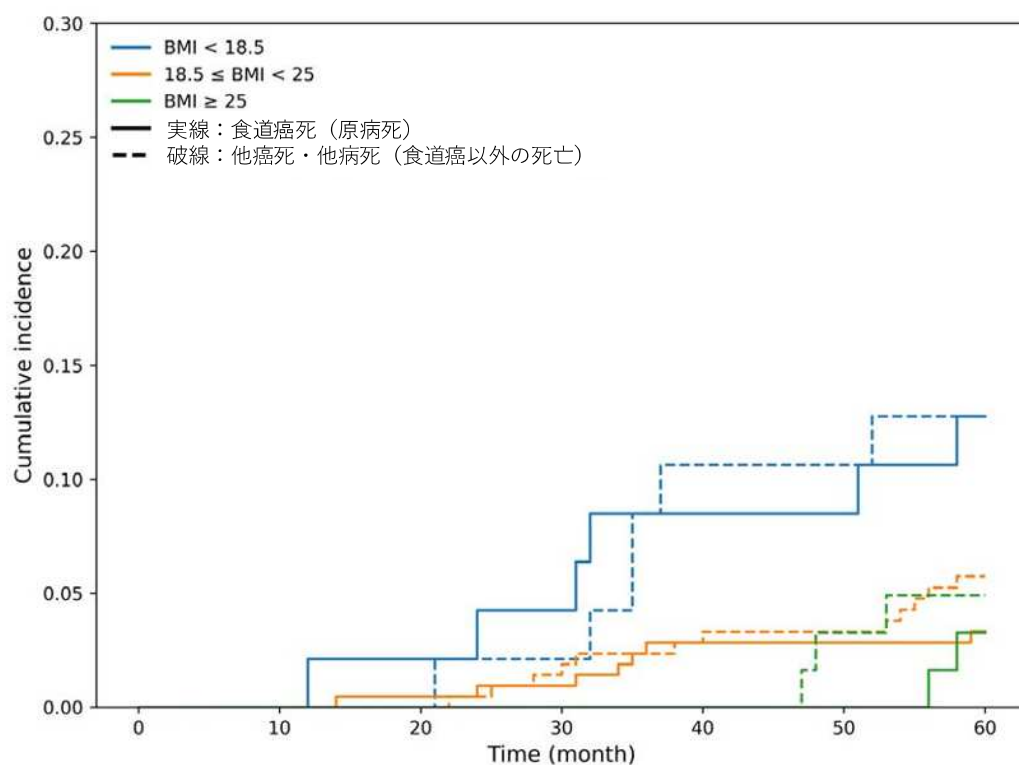
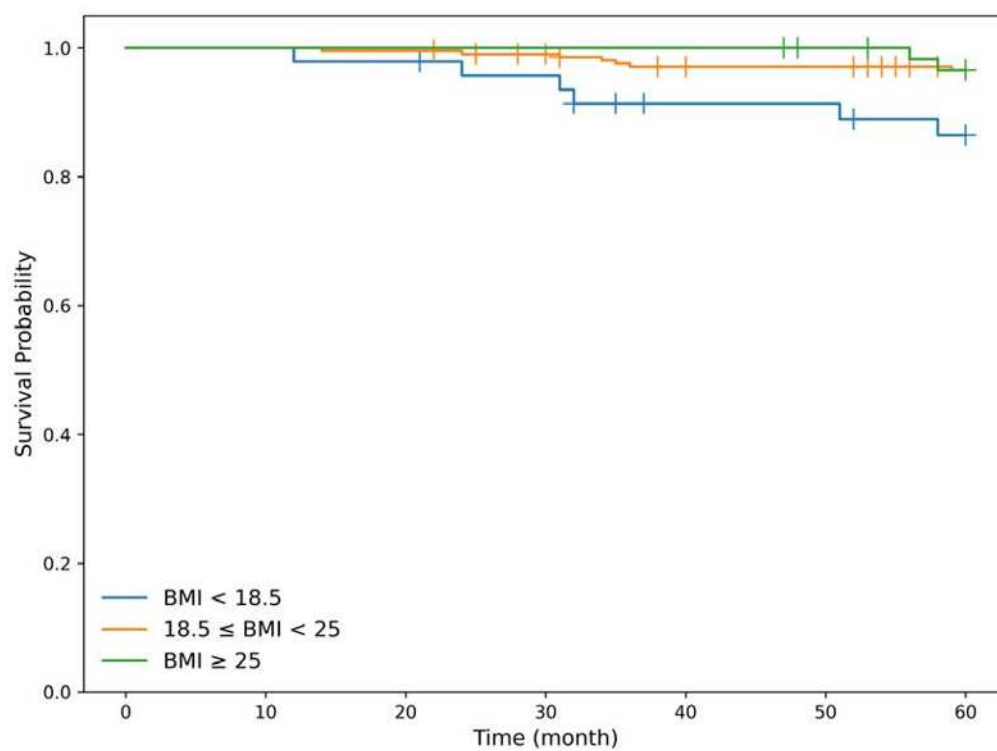


図9 全症例におけるBMIカテゴリー別の他病死による生存曲線



非癌関連生存率は、やせ群89.1%、正常BMI群96.9%、肥満97.6%であった。3群間で有意差が認められ（log-rank検定、 $p=0.026$ ）、ペア比較ではやせ群は正常BMI群と比較して有意に予後不良であった（ $p=0.011$ ）。やせ群と肥満群の差は有意水準には達しなかった（ $p=0.075$ ）。正常BMI群と肥満群の間には有意差は認められなかった（ $p=0.952$ ）。最終的に、BMIと全死亡とのKaplan-Meier曲線は図10のようになり、こちらも有意差があり（log-rank検定、 $p=0.002$ ）、低体重群はそれぞれ正常体重群（ $p=0.0034$ ）および肥満群（ $p=0.303$ ）と比べ有意に予後不良であった。正常体重群と肥満群の間には、生存率に有意差は無かった（ $p=1.000$ ）。

内視鏡治療カテゴリー別のKaplan-Meier曲線は図11に示す。非治癒切除群は治癒切除群と比較して全生存率が有意に不良であった（log-rank検定、 $p<0.001$ ）。

最後に、全死亡の独立リスク因子を同定するため、Cox比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析を実施した。全コホートにおいて、BMIは連続変数およびカテゴリ変数のいずれとして扱った場合でも、低値であるほど全死亡リスクが有意に高かった。この関連は年齢および治療適応区分で調整後も一貫して認められた。また、非治癒切除も全死亡の独立予測因子であった（表5、6）。

図10 全症例におけるBMIカテゴリー別の全死因による生存曲線

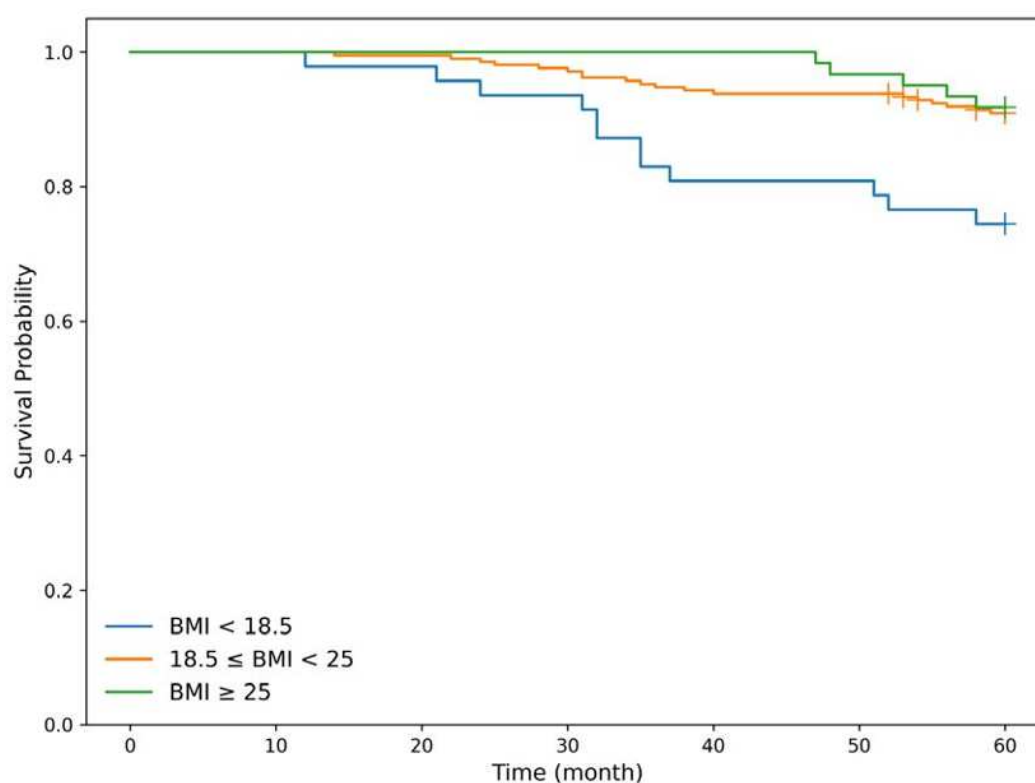


図11 全症例における治療適応カテゴリー別生存曲線（全死因）

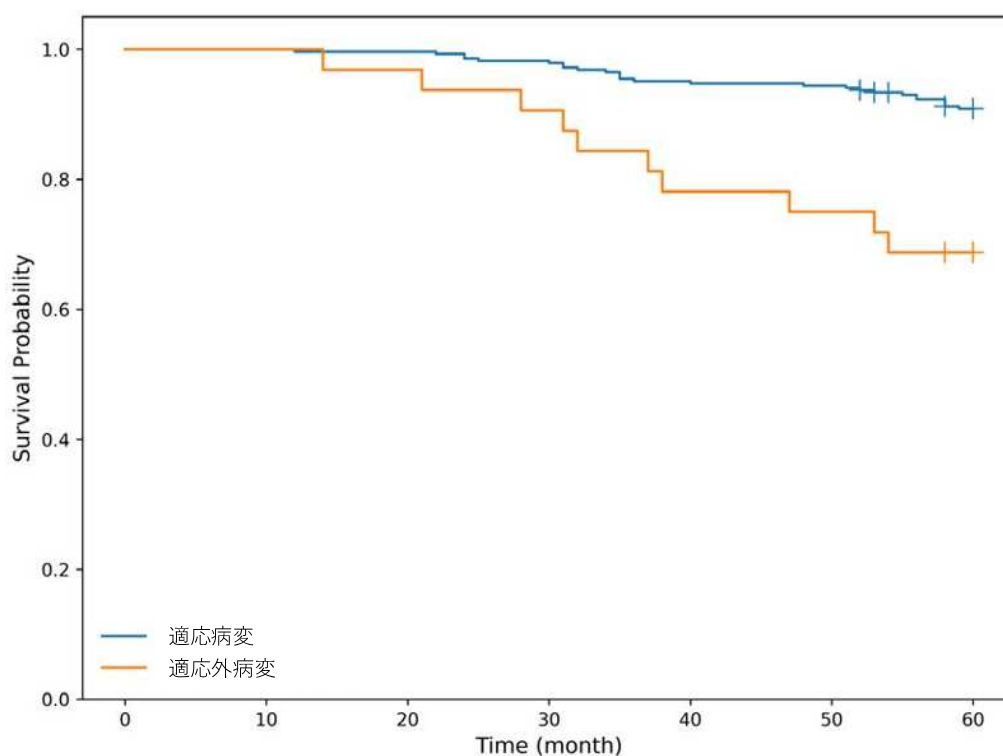


表5 内視鏡治療された全症例における全死亡原因に関する単変量および多変量解析

変 数	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95% C.I.)	P値	ハザード比 (95% C.I.)	P値
年齢 (1歳増加毎)	1.07 (1.02–1.12)	0.002	1.07 (1.02–1.12)	0.005
BMI (1 kg/m ² 増加毎)	0.85 (0.76–0.94)	0.002	0.85 (0.76–0.94)	0.002
性: 男性 vs. 女性	2.39 (0.57–9.93)	0.232	2.68 (0.64–11.21)	0.177
内視鏡治療: 治癒切除 vs. 非治癒切除	4.01 (1.93–8.33)	<0.001	3.06 (1.46–6.44)	0.003
同時性・異時性多発: あり vs. なし	1.14 (0.57–2.29)	0.704	—	—

CI, confidence interval ; BMI, body mass index

表6 内視鏡治療された全症例における全死亡原因に関する単変量および多変量解析 (WHO分類別BMI)

変 数	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95% C.I.)	P値	ハザード比 (95% C.I.)	P値
年齢 (1歳増加毎)	1.07 (1.02–1.12)	0.002	1.07 (1.02–1.11)	0.005
BMI: やせ vs. 正常	0.32 (0.15–0.66)	0.002	0.33 (0.16–0.68)	0.003
BMI: やせ vs. 肥満	0.28 (0.10–0.79)	0.017	0.33 (0.11–0.95)	0.039
性: 男性 vs. 女性	2.39 (0.57–9.93)	0.232	2.45 (0.58–10.27)	0.221
内視鏡治療: 治癒切除 vs. 非治癒切除	4.01 (1.93–8.33)	<0.001	2.98 (1.40–6.32)	0.005
同時性・異時性多発: あり vs. なし	1.14 (0.57–2.29)	0.704	—	—

CI, confidence interval ; BMI, body mass index

V. 非治癒内視鏡切除例における再発および追加治療

非治癒切除例の全例に対して、化学放射線療法または手術などの追加治療が推奨された。32例の非治癒切除患者のうち、21例が予防的追加治療を受け、11例は高齢、併存疾患、または患者希望により治療を受けなかった。治療を受けた症例の内訳は、CRT 13例、手術 5 例、放射線単独 3 例であり、CRT群で 4 例、手術群で 2 例が食道癌死となった。未治療の11例のうち 2 例にリンパ節転移が発生したが、追加治療（1 例はCRT、もう 1 例は重粒子線治療）によりいずれも完全寛解を達成し、現在も生存している。

考 察

本研究に先立ち、以前も報告した後ろ向きコホート解析において、低BMIおよび高齢が5年以内死亡のリスク因子である可能性を見出していた。これらの予備的知見を受け、本臨床的に重要な課題をより厳密に評価するため、患者登録および長期フォローアップを継続した。今回の後ろ向きコホートと前向きコホートを統合したambispective cohortにおいて、多変量解析の結果、低BMIおよび高齢が予後不良の独立予測因子であることが確認された。さらに、Fine-Grayモデルを用いた競合リスク解析により、低BMIは非癌関連死亡の累積発生率増加と特異的に関連する一方、食道癌特異的死亡には有意な影響を及ぼさないことが示された。

肥満は一般にBMI 25以上と定義される一方で、BMI 18.5未満は低体重（やせ）の標準的定義として広く認識されつつある。低体重、正常体重、肥満の3群に層別化した解析により、低体重は特に非癌関連死亡において有意な予後因子であることが明らかとなった。この差異は競合リスク解析の枠組みにより明確化され、宿主要因による脆弱性と腫瘍関連致死性を分離して評価することが可能となった。

適応内病変においては、他癌死および非癌死はほぼ同頻度で発生していた。飲酒や喫煙といった生活習慣因子は多くの患者に共通して認められ、識別因子としての有用性は限定的であった。一方、近年、サルコペニアやフレイルがさまざまな疾患における予後不良因子として報告されており、本研究結果もこの概念を支持するものである。Fine-Gray解析の結果は、BMIが腫瘍の悪性度ではなく、フレイルや生理的予備能の代替指標として機能していることを示唆している。

BMIは内視鏡治療時点で評価されたが、治療後あるいは他疾患・他癌に対する手術などの追加治療後に体重減少を来す症例がしばしば認められた。これらの患者は特に慎重なフォローアップを要する可能性がある。高齢も予後不良と関連していたが、そのハザード比は比較的小さく（HR 1.09、95% CI 1.03–1.15）、暦年齢よりも栄養状態の方が臨床的影響は大きい可能性が示唆された。

適応外病変も含めた全コホートにおける予後は内視鏡治療適応区分により有意に異なり、非治癒切除例では主に疾患特異的死亡により不良であった。Fine-Grayモデルでは、治療適応区分は食道癌特異的死亡と強く関連していた一方、BMIは関連しておらず、腫瘍関連リスクと宿主関連リスクが異なる経路で作用していることが示された。絶対適応と相対適応の間には有意差は認められなかったが、この分類は内視鏡切除後の病理所見に基づくものである。実臨床では、臨床的にM3/SM1と診断され

た病変が、脈管侵襲の存在により最終的に適応外と再分類されることがある。このような症例における追加治療後の転帰評価の方が、より臨床的意義が高い可能性がある。

臨床的SM (cT1b) 病変に対する診断的ESDの増加や、化学放射線療法 (CRT) や光線力学療法などの救済治療の利用可能性を背景として、内視鏡的切除される適応外病変は今後さらに増加する可能性がある。本研究に参加した3施設はいずれも放射線治療が可能な地域中核施設であり、選択バイアスは最小限に抑えられていると考える。

内視鏡的治療切除症例に於いては、疾患特異的転帰 (CSS) は極めて良好であったにもかかわらず、絶対適応および相対適応病変の5年生存率 (それぞれ92%、86%) は、早期胃癌や大腸癌の内視鏡治療成績と比較して低値であった。例えば、全国および多施設コホートデータと一致して、脈管侵襲を伴わない分化型pT1aおよびpT1b1 (<500 μ m) を含む早期胃癌の標準的内視鏡適応病変では、5年疾患特異的生存率は99.5%、全生存率は約93.9%と極めて良好である¹⁴⁾。同様に、浅い粘膜下層浸潤 (<1,000 μ m) かつ脈管侵襲陰性の早期大腸癌でも、無再発生存率は97%を超える良好な長期成績が報告されている¹⁵⁾。この差異は、食道癌患者における生活習慣関連リスク因子 (飲酒・喫煙) とそれ引き起こす重複癌や併存疾患が高頻度であることが影響していることは想像に難くない。実際、治療切除症例の中に、頭頸部癌、胃癌、その他の悪性腫瘍による死亡が多く認められた。

本研究は、表在性食道癌に対して治療的内視鏡切除を達成したにもかかわらず、相当数の患者が食道癌以外の原因で、しかも比較的早期に死亡するという臨床的懸念に基づいて実施された。そして今回の研究結果は、特に低体重やフレイル患者において、非癌関連死亡が長期予後を規定する主要因であることを示し、この懸念を直接的に裏付けるものであり、内視鏡治療により治療した表在性食道癌患者が食道癌以外の原因で死亡することが多いという我々の仮説を支持する。先行研究においても、表在性食道癌に対する治療的ESD後の疾患特異的生存率は良好である一方、全生存率は併存疾患や他癌など原疾患以外の要因に強く影響されることが示されている¹³⁾。

内視鏡治療適応内病変の患者においては、5年以内の死亡の約半数が食道癌以外の他癌によるものであり、新規発症の肺癌や頭頸部癌がその多くを占めていた。一方で系統的解析は行っていないものの、リンパ節評価のためのサーベイランスCTにより偶発的に肺癌や膀胱癌といった高致死性悪性腫瘍が早期に発見され、外科的根治切除が可能となった症例も存在した。これらの観察から、リンパ節転移リスクが低い絶対適応患者においても、胸部を含むサーベイランスCTは有用である可能性が示唆される。また、現行ガイドラインでは年1回の内視鏡フォローが推奨されているが、高リスク患者ではより短い間隔での観察が必要となる可能性がある。

本研究では、低BMIは他原因死亡の不良予後と有意に関連していた一方で、正常体重と肥満との間には有意差は認められなかった。これらの結果は、本患者集団においては肥満よりも低体重の方が非癌死亡の重要な決定因子である可能性を示唆している。低体重患者における不良転帰にはいくつかの機序が考えられる。低BMIはしばしばフレイル、サルコペニア、栄養障害の代替指標とされ、これらはいずれも併存疾患、感染症、治療関連有害事象への脆弱性増加と関連している^{16)~18)}。さらに、低体重患者は生理的予備能が限られているため、長期フォローアップ中の非癌死亡に対する感受性が高

い可能性がある^{19), 20)}。

一方、過体重および肥満患者では、正常体重患者と比較して非癌関連生存の低下は認められなかった。一見するとこれは直感に反する結果であるが、腫瘍学および非腫瘍学領域で報告されている「肥満パラドックス」と一致する所見である^{21), 22)}。この現象の機序は完全には解明されていないが、栄養予備能や筋肉量の維持が部分的に寄与している可能性がある。

以上より、ベースラインの栄養状態は癌進行とは無関係な長期予後を予測する上で臨床的に重要であることが示された。特に低体重患者においては、栄養状態および生理機能の慎重な評価と最適化が、他原因死亡の低減および全体予後の改善につながる可能性がある。

本研究の強みとしては、比較的大規模なコホートと長期フォローアップにより、全生存のみならず原因別死亡を含めた包括的評価が可能であった点が挙げられる。疾患特異的死亡、他癌死、非癌死（他病死）を個別に解析することで、従来の全生存解析を超えた詳細かつ臨床的に有用な予後評価を提供している。また、治療適応カテゴリーとBMIを組み合わせた評価により、食道表在癌に対する内視鏡治療切除後の栄養状態の予後的意義に関する新たな知見を提示した。

一方で、いくつかの限界も存在する。本研究には後ろ向きコホートが含まれており、選択バイアスや未測定交絡の影響を受けている可能性がある。BMIはベースライン時のみ評価されており、フォローアップ中の栄養状態、体組成、サルコペニアの経時的変化を十分に反映していない。疾患特異的死亡イベント数が比較的少ないため、サブグループ解析の統計的検出力が制限された可能性がある。さらに、研究期間中（研究初期と最近）の内視鏡診断と治療技術の進歩の差異が、患者分類や転帰に影響を及ぼした可能性もある。

BMIはベースラインでのみ評価され、時間依存共変量としては扱われなかった。そのため、栄養状態の経時的変化、再発、追加治療などはリスクモデルに組み込まれておらず、一定の誤分類が生じた可能性がある。しかしながら、ベースラインBMIは全死亡および非癌死亡の独立した強力な予測因子であり、フレイルおよび生理的予備能の簡便かつ臨床的に実用的な代替指標となり得ることが示された。

本研究の結語

食道表在癌に対する内視鏡的治療切除後の疾患特異的生存は極めて良好であったが、全生存は原疾患とは無関係な死亡に大きく影響されていた。この影響は特に低BMI患者において顕著であった。

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12版. 金原出版, 東京, 2022.
- 2) 日本食道学会編. 食道癌診断・治療ガイドライン (2022年第5版). 金原出版, 東京, 2022.
- 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(9) : 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) 石原 立, 有馬美和子, 飯塚敏郎, 他. 食道癌に対するESD/EMRガイドライン *Gastroenterol Endosc.* 2022 ; 62 : 223–271.
- 7) JCOG1217 clinical study report. https://jcog.jp/document/s_1217.pdf, 2022.
- 8) 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(2) : 296–299.
- 9) Mitani S, Kadowaki S, Oze I, et al. Risk of second primary malignancies after definitive treatment for esophageal cancer: A competing risk analysis. *Cancer Med.* 2020 ; 9 : 394–400.
- 10) Chuang S.C, Hashibe M, Scelo G, et al. Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Cancer Epi-demiol. Biomarkers Prev.* 2008 ; 17 : 1543–1549.
- 11) Hirao M, Katada C, Yokoyama T, et al. Metachronous primary gastric cancer after endoscopic resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Gastric Cancer* 2023 ; 26 : 988–1001.
- 12) Onochi K, Shiga H, Takahashi S, et al. Risk Factors Linking Esophageal Squamous Cell Carcinoma with Head and Neck Cancer or Gastric Cancer. *J. Clin. Gastroenterol.* 2019 ; 53 : e164–e170.
- 13) Iwai N, Dohi O, Yamada S, et al. Prognostic risk factors associated with esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing endoscopic submucosal dissection: A multi-center cohort study. *Surg. Endosc.* 2022 ; 36 : 2279–2289.
- 14) Shichijo S, Uedo N, Kanesaka T, et al. Long-Term Outcomes after Endoscopic Submucosal Dissection for Differentiated-Type Early Gastric Cancer That Fulfilled Expanded Indication Criteria: A Prospective Cohort Study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021 ; 36 : 664–670.

- 15) Shin J, Kim E.R, Jang H.J, et al. Long-term prognosis of curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer according to submucosal invasion: A multi-center cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2022 ; 22 : 417.
- 16) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001 ; 56 : M146 – M156.
- 17) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2010 ; 39 : 412 – 423.
- 18) Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin. Nutr.* 2021 ; 40 : 2898 – 2913.
- 19) Ogata Y, Hatta W, Koike T, et al. Predictors of Early and Late Mortality after Endoscopic Resection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Tohoku J. Exp. Med.* 2021 ; 253 : 29 – 39.
- 20) Kamachi K, Ozawa S, Hayashi T, et al. Impact of body mass index on postoperative complications and long-term survival in patients with esophageal squamous cell cancer. *Dis. Esophagus* 2016 ; 29 : 229 – 235.
- 21) Zhang SS, Yang H, Luo KJ, et al. The impact of body mass index on complication and survival in resected oesophageal cancer: A clinical-based cohort and meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2013 ; 109 : 2894 – 2903.
- 22) Gao H, Feng HM, Li B, et al. Impact of high body mass index on surgical outcomes and long-term survival among patients undergoing esophagectomy: A meta-analysis. *Medicine* 2018 ; 97 : e11091.

心不全地域連携の調査

鳥取大学医学部循環器・内分泌代謝内科学分野

衣 笠 良 治

同

中 村 研 介

同

平 井 雅 之

背 景

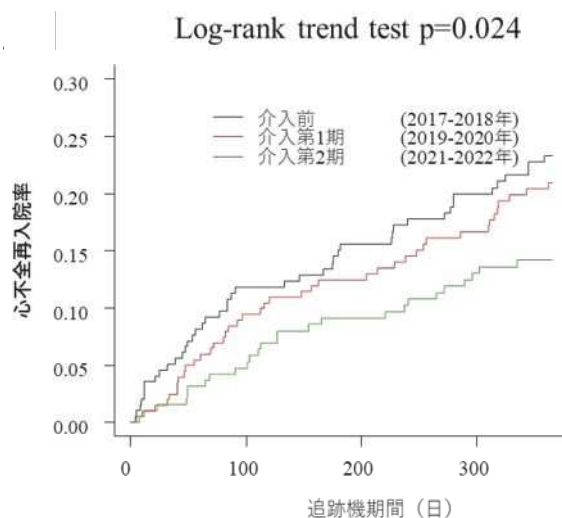
超高齢社会を迎えた我が国において、心不全患者の多くは高齢かつ複雑な医療・介護ニーズを抱えており、急性期病院から在宅や介護施設への移行期における増悪リスクが極めて高い¹⁾。我々はこれまで、鳥取県西部地区の急性期5病院（鳥取大学医学部附属病院、山陰労災病院、米子医療センター、博愛病院、済生会境港病院）および鳥取県西部医師会と協働し、急性期病院・地域のかかりつけ医・介護事業所間のシームレスな連携を目指す「心不全地域連携プログラム」を構築・運用してきた。

前年度までの研究において、本プログラムの導入により地域全体の心不全再入院率が経時的に減少することを報告した²⁾（図1）。しかし、限られた医療・介護資源のなかで本プログラムを今後さらに効果的かつ持続的に運用していくためには、プログラムの介入効果（恩恵）を最も受けやすいターゲット層を明確にする必要がある。

目 的

前年度の研究成果を発展させ、医療と介護の複合的なサポートを要する「脆弱な患者層」に対する本プログラムの有効性を検証する。具体的には、介護保険制度において「要支援」または「要介護」認定を受けた心不全患者に対する本地域連携プログラムが、臨床転帰（全死亡および心不全再入院）に与える影響を明らかにすることを目的とする。

図1 鳥取大学医学部附属病院における心不全再入院率の推移



プログラム開始前（2017－2018年）と比べて、プログラム導入後（2019－2022年）、経年的に心不全の再入院が有意に減少している

方 法

I. 対象患者

2017年から2020年の期間、鳥取大学医学部附属病院に心不全増悪で入院し自宅退院した症例のうち、鳥取大学からかかりつけ医に外来フォローを依頼した症例を解析対象とした。対象者を介護保険の認定を受けている「認定患者」と「非認定患者」の2群に分類し2017－2018年のプログラム実施前（110例）と2019－2020年の実施後（126例）で、退院後1年以内の転帰を比較した。

II. 介入内容（心不全地域連携プログラム）

急性期病院、かかりつけ医、および介護施設間の移行期ケアとして、以下の「3つの柱」に基づく介入を実施した（図2）。

- （1）標準化されたモニタリング：患者手帳（心不全手帳）を活用し、日々のバイタルサインや自覚症状を記録することで、増悪の早期発見を図る。
- （2）シームレスな情報共有：情報共有シートを活用し、急性期病院から地域のかかりつけ医や介護スタッフへ、患者の個別の病状や管理目標を正確に伝達する。
- （3）非専門医・介護スタッフへの支援：かかりつけ医（非循環器専門医）や訪問看護師などの介護スタッフに対して、標準化された心不全管理マニュアルを提供し、地域全体でのケアの質を底上げする。

図2 鳥取県西部医師会 心不全地域連携パス

鳥取県西部医師会 心不全地域連携パスとは？



心不全地域連携2つのチーム目標

- ① 心不全の悪化を予防して苦しい思いをさせない！
- ② 人生の最期まで患者さんが望む幸せな生活を叶える！

鳥取県西部医師会 心不全地域連携パス

Ⅲ. 評価項目と統計解析

主要評価項目を「全死亡」および「心不全による再入院」とした。プログラム導入前後の予後改善効果について、介護保険認定の有無で層別化してハザード比を算出した。また、フォローアップを行う医師の専門性（循環器専門医か非専門医か）や、介護サービスの利用の有無による介入効果の違いについてもサブグループ解析を実施した。

結 果

患者背景として、介護保険認定患者は非認定患者と比較して高齢であり、非循環器専門医（かかりつけ医）によるフォローアップや介護サービスの利用が有意に多かった。また、プログラム導入前の解析において、介護保険認定患者は非認定患者と比べて全死亡および心不全再入院のリスクが有意に高いハイリスク群であることが確認された。

プログラム導入前後の転帰を比較した結果、全死亡率に有意な変化は見られなかったものの、介護保険認定患者においては心不全再入院が有意に減少した（ハザード比0.323、95%CI 0.134–0.781、 $p < 0.05$ ）（図3）。この再入院の減少効果は介護保険非認定患者よりも有意に大きく（交互作用 $p < 0.05$ ）、本プログラムが介護保険認定患者に対して特異的に高い効果をもたらすことが示された（図4）。

さらに詳細なサブ解析を行ったところ、再入院の減少効果は、循環器専門医ではなく「非循環器専門医」によって管理されている患者群、および「訪問看護等の在宅の介護サービス」を利用している患者群においてより顕著に認められた（それぞれ交互作用 $p < 0.05$ ）。

プログラム導入前後の再入院率は、介護保険認定がない患者では差がなかったが、介護保険認定者では、有意にプログラム導入後に心不全再入院が減少していた。

介護保険認定者、非循環器専門医の管理、在宅介護サービスを使用している患者群において、プロ

図3 プログラム導入前後での心不全再入院率の推移

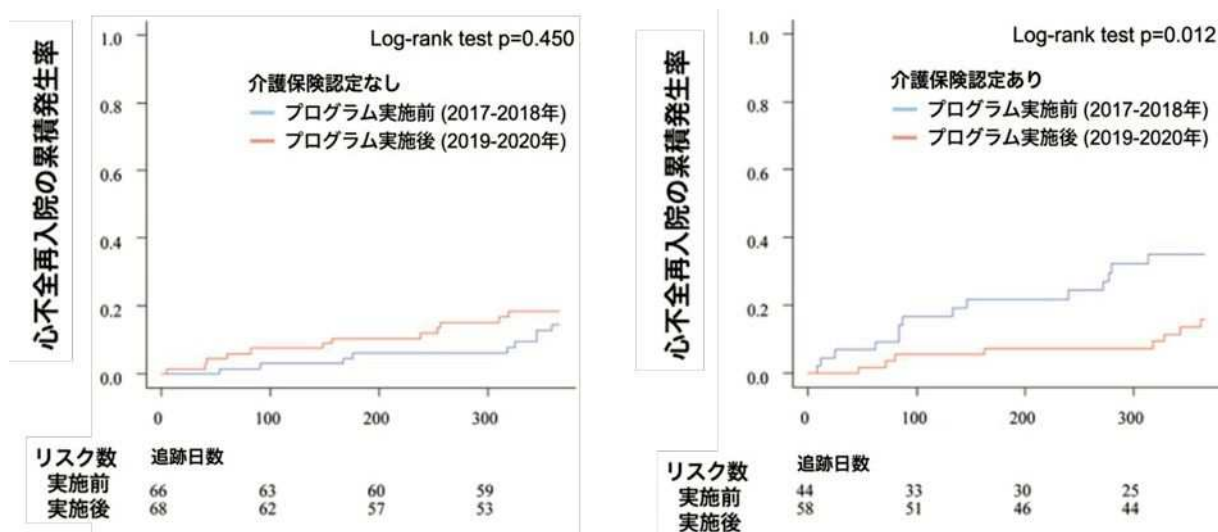
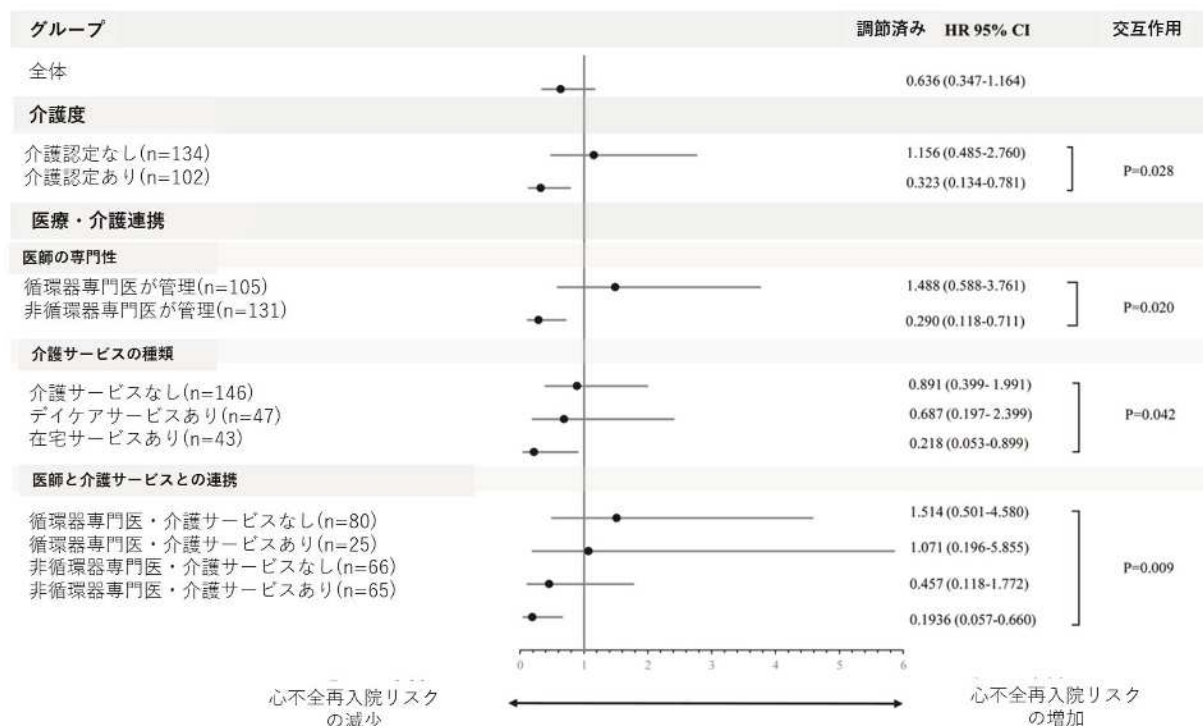


図4 フォローアップ医や介護サービス利用の有無によるプログラム効果の違い



グラム導入後の再入院率低下がより顕著であった。

考 察

本研究により、心不全地域連携プログラムは、介護保険認定を受けているような高齢で複雑な医療・介護ニーズを持つ「脆弱な患者層」の再入院予防に極めて有効であることが明らかになった。

日本の地域医療において、非循環器専門医（かかりつけ医）が心不全患者を管理するケースは多く、また介護スタッフは心不全の専門知識や管理に習熟していない場合がある¹⁾。本プログラムが提供した「患者手帳を用いたモニタリング」「標準化された情報共有」「かかりつけ医・介護スタッフ向けマニュアル」という3本柱が多職種間の連携を強化したと考えられる。これにより、非専門医や介護現場における標準化された心不全ケアの実践が可能となり、脆弱な患者の予後改善に寄与したと推測される。

結 語

地域連携プログラムの導入は、心不全悪化の高リスク群である介護保険認定患者の心不全再入院を減少させる。かかりつけ医と介護スタッフの協働による標準化されたケアは、地域で暮らす脆弱な心不全患者を支える上で不可欠である。

参 考 文 献

- 1) Kitai T, Kohsaka S, Kato T, et al. Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. JCS/JHFS 2025 Guideline on Diagnosis and Treatment of Heart Failure. J Card Fail. 2025 Sep 1 : S1071–9164 (25) 00328-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2025.07.008. Epub ahead of print. Erratum for: J Card Fail. 2025 Aug ; 31(8) : 1164–1322. doi: 10.1016/j.cardfail.2025.02.014. PMID: 40897597.
- 2) Kinugasa Y, Nakamura K, Hirai M, et al. Association of a Transitional Heart Failure Management Program With Readmission and End-of-Life Care in Rural Japan. Circ Rep. 2024 Apr 20 ; 6(5) : 168–177. doi: 10.1253/circrep.CR-24-0030. PMID: 38736846; PMCID: PMC11082435.

疾病構造の地域特性対策専門委員会報告（第40集）

令和 8 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）