

Japan's population (22). All primary malignant cases recorded in the SEER 9-Registry database and OCR during the period 1978 to 1997 were included in the analysis.

Although case data were available for all race/ethnicity groups, population data for JAH1 could not be directly obtained from SEER. The state cancer registry for Hawaii reports only case data to SEER; however, it reports both case and population data to the International Agency for Research on Cancer (IARC; ref. 23). Similarly, OCR reports both case and population data to the IARC. To calculate crude incidence rates for JAH1 and Osaka, we obtained corresponding population data from the IARC database, which were either actual census data or population counts estimated from census data. For consistency, we also used population data from the IARC database for Whites and Blacks in SEER.

Demographic and Tumor Characteristics. Female breast cancer cases were stratified by four 5-year calendar-periods of diagnosis (1978-1982, 1983-1987, 1988-1992, and 1993-1997), premenopausal and postmenopausal surrogates (age <50 and 50+ years; refs. 24, 25), stage, grade, and histology. SEER and OCR tumor stage categories were matched to approximate localized, regional, and distant breast cancer (26). Localized disease was confined to the breast tissue and fat, including the nipple and/or areola. Regional disease included breast cancers with regional nodal involvement. Distant disease included systemic metastases.

Tumor grade was dichotomized into low-risk and high-risk groups. Low grade included grade I (well differentiated) and grade II (moderately differentiated) tumors. High grade included grade III (poorly differentiated) and grade IV (undifferentiated or anaplastic) tumors. Histopathologic subtypes were categorized into ductal and lobular groups, using the International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition; and the General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer by the Japanese Breast Cancer Society (27, 28). All other subtypes were designated as other or unknown. Although there is some variation with respect to histologic typing between the two classification systems, they are comparable with respect to breast cancer overall.

Age-Adjusted Incidence Rates. Breast cancer incidence rates were calculated using case data from SEER and OCR and population data from the IARC. Rates were age-adjusted to the World Standard population (29). Our calculated age-adjusted rates were similar to those recorded in the IARC database. Relative risks were expressed as incidence rate ratios (IRR), in which a given characteristic was compared to a referent characteristic with an assigned IRR of 1.0. Secular trends were plotted on a log-linear scale, as previously described (30).

Age-Specific Incidence Rates. Age-specific incidence rates for the study period 1978 to 1997 were calculated according to 12 5-year age groups (25-29 to 80-84). Slope changes in overall rates at age 50 years for each race/ethnicity group were formally tested using piecewise linear Poisson regression models (PROC GENMOD, SAS, v.8e, SAS Institute Inc.). The statistical model was defined as:

$$\log(\text{incidence rate}) = \beta_0 + \beta_1 \times \text{age} + \beta_2 \times (\text{age} - 50) \times I$$

where I was the indicator variable for age 50 years or older, $\exp(\beta_1)$ was the change in incidence per year of age before 50, and $\exp(\beta_1 + \beta_2)$ was the corresponding change in incidence for age 50 years or older. We allowed for overdispersion in the model by including a deviance variable parameter. A change in slope was considered to be statistically significant when we rejected the null hypothesis β_2 equal to zero ($\alpha = 0.05$).

To determine the age effects after adjustment for calendar-period and birth-cohort effects, we fit age-period-cohort models to incidence data for Whites, Blacks, JAH1, and Osaka using Poisson regression (PROC GENMOD, SAS). We used 12 5-year age groups (25-29 to 80-84), 5 5-year calendar-periods (1973-1977 to 1993-1997), and 16 5-year birth-cohorts, referred to by the mid-year of birth (1893 to 1968) for all populations.

In addition to overall age-specific rates, we calculated age-specific incidence rates for 12 5-year age groups (25-29 to 80-84) according to calendar-period (i.e., cross-sectional rates) and birth-cohort (i.e., longitudinal rates). Cross-sectional age-specific rates were determined according to four 5-year calendar-periods (1978-1982 to 1993-1997). Longitudinal age-specific rates were determined according to 15 5-year birth-cohorts, referred to by the mid-year of birth (1898 to 1968).

Age Distributions. We graphed density plots for age at diagnosis by race/ethnicity group and calendar-period (1978-1982 to 1993-1997) using S-PLUS (version 6.2 for Windows, Insightful Corp.). S-PLUS uses kernel density estimation to produce smoothed histograms of the age distributions, and is described in detail elsewhere (31-33). In brief, a Gaussian kernel was used to estimate the underlying probability density function for breast cancer diagnosis conditioned on age. A more detailed description is given in Appendix 1.

Results

Demographic and Tumor Characteristics. Demographic and tumor characteristics for SEER and Osaka for the study period 1978 to 1997 are shown in Table 1. In the nine SEER areas, there were 236,130 White and 21,137 Black female cases of invasive breast cancer. In Hawaii, there were 3,304 Japanese cases. In OCR, there were 25,350 cases. The overall age-adjusted incidence rates per 100,000 woman-years for the study period 1978 to 1997 were highest in Whites (87.6), followed by Blacks (80.0), JAH1 (72.4), and Osaka (21.8). Median age-at-diagnosis was oldest in Whites (64 years) and youngest in Osaka (51 years). Similarly, the IRR for cases diagnosed after age 50 years compared with cases diagnosed before age 50 years was highest in Whites (IRR, 10.84) and lowest in Osaka (IRR, 4.73).

All race/ethnicity groups had lower rates of regional stage disease than local stage disease (i.e., IRR for regional compared with local stage disease < 1.0), although the relative differences were greater for Whites and JAH1. For example, IRRs for regional compared with local stage among Whites (IRR, 0.58) and JAH1 (IRR, 0.41) were lower than among Blacks (IRR, 0.77) and Osaka (IRR, 0.77). Whites (IRR, 0.86) and JAH1 (IRR, 0.60) also had lower rates of high-grade tumors compared with low-grade tumors. In contrast, Blacks were more likely to be diagnosed with high-grade tumors (IRR, 1.46). Grade data for Osaka could not be interpreted given that 77.7% of cases were coded as missing or unknown. All groups had lower rates of lobular carcinoma than ductal carcinoma not otherwise specified. However, due to potential inconsistencies between the coding systems used in the United States and Japan, results should be interpreted with caution. All IRRs in Table 1 were statistically significantly different from 1.00 at the 95% confidence level.

Age-Adjusted Incidence Rates. Breast cancer incidence rates increased among all four groups from the earliest calendar-period 1978-1982 to the latest calendar-period 1993-1997 (Table 1; Fig. 1A). The most rapid increase in rates was observed in JAH1; the age-adjusted rate increased 75%, from 51.1 to 89.2 per 100,000 woman-years (IRR, 1.75). The slowest increase was observed in Whites (IRR, 1.27). Increases were intermediate among Blacks (IRR, 1.37) and Osaka (IRR, 1.51).

Table 1. Breast cancer incidence among Whites, Blacks, and JAHl in the United States (nine SEER areas) and Osaka, Japan during the years 1978 to 1997

	SEER (n = 260,571)						Osaka (n = 25,350)					
	White		Black		JAHl		Osaka					
Number (n)	236,130		21,137		3,304		25,350					
Mean age in years (SE)	63 (0.03)		57.7 (0.10)		61.0 (0.22)		53.5 (0.08)					
Median age in years	64		57		62		51					
Overall rate (SE)	87.6 (0.19)		80.0 (0.56)		72.4 (1.34)		21.8 (0.14)					
	n	Rate	SE	IRR	n	Rate	SE	IRR	n	Rate	SE	IRR
Year of diagnosis												
1978-1982	45,152	74.3	0.37	ref	3,481	64.9	1.12	ref	4,170	16.9	0.26	ref
1983-1987	56,999	87.8	0.39	1.18	4,780	78.0	1.16	1.20	717	65.7	2.59	1.29
1988-1992	64,519	92.7	0.39	1.25	5,847	84.1	1.14	1.30	961	76.7	2.71	1.50
1993-1997	69,460	94.0	0.38	1.27	7,029	88.6	1.10	1.37	1,168	89.2	2.91	1.75
Age at diagnosis												
<50	48,651	29.5	0.02	ref	7,010	31.7	0.12	ref	683	29.0	0.99	ref
50+	187,479	319.9	0.13	10.84	14,127	272.8	1.11	8.61	2,621	245.8	5.03	8.48
Summary stage												
Local	137,799	50.6	0.15	ref	10,192	38.6	0.39	ref	2,263	48.8	1.10	ref
Regional	75,191	29.1	0.11	0.58	7,841	29.9	0.35	0.77	864	20.0	0.72	0.41
Distant	13,940	5.1	0.05	0.10	1,996	7.5	0.17	0.19	138	2.9	0.27	0.06
Other/unknown	9,200	2.7	0.03	0.05	1,108	3.8	0.12	0.10	39	0.6	0.12	0.01
Grade												
Low (I-II)	61,962	22.7	0.10	ref	4,194	16.0	0.25	ref	1,167	24.4	0.77	ref
High (III-IV)	50,910	19.6	0.09	0.86	6,109	23.3	0.31	1.46	661	14.6	0.61	0.60
Other/unknown	123,258	45.2	0.14	1.99	10,834	40.7	0.40	2.54	1,476	33.4	0.92	1.37
Histology												
Duct NOS	183,553	68.1	0.17	ref	16,439	62.2	0.50	ref	2,839	62.2	1.24	ref
Lobular	17,384	6.3	0.05	0.09	972	3.7	0.12	0.06	102	2.2	0.23	0.04
Other/unknown	35,193	13.2	0.08	0.19	3,726	14.0	0.24	0.23	363	8.0	0.45	0.13

NOTE: Rates per 100,000 woman-years, age-adjusted to the World Standard; ref, referent group; all rate ratios were statistically significantly different from the referent group at the 95% confidence level; duct NOS, ductal carcinoma not otherwise specified (histology codes 8000, 8500, 8010, and 8140); lobular carcinoma (histology code 8520).

Age-Specific Incidence Rates. Overall age-specific rates for the calendar-period 1978-1997 increased rapidly until age 50 years then continued to increase more slowly among Whites, Blacks, and JAHl (Fig. 1B). In contrast, rates increased rapidly until age 50 years then flattened or plateaued among women in Osaka. Poisson regression analyses confirmed significant changes in slope at age 50 years for all race/ethnicity groups ($P < 0.001$).

The differences in age-specific incidence rate patterns persisted after adjusting for calendar-period and birth-cohort effects using age-period cohort-models. However, there were statistically significant ($P < 0.05$) birth-cohort effects in all populations. Among Whites and Blacks, there were significant effects for birth-cohorts (referred to by the mid-year of birth) 1918, 1938, and 1943. Among Blacks, the 1908 birth-cohort effect was also significant. Among JAHl, there were significant effects for birth-cohorts 1903, 1923, and 1943. In Osaka, we observed several more significant birth-cohort contrasts, i.e., for 1918, 1928, 1933, 1943, and 1948.

Among Whites and Blacks, cross-sectional age-specific rates for all calendar-periods increased rapidly until age 50 years then continued to increase more slowly after age 50 years (Fig. 2A and B). Rates among JAHl more closely resembled rates among native Japanese in Osaka for the earliest calendar-period (1978-1982), but were more like rates among Whites and Blacks for subsequent calendar-periods (Fig. 2C). Age-specific rates in Osaka increased rapidly until age 50 years then plateaued for all calendar-periods (Fig. 2D).

Longitudinal age-specific rates were presented for 8 of the 15 birth-cohorts (for clearer graphical depiction; the overall interpretation of the results was the same irrespective of which birth-cohort were plotted; Fig. 3). Similar to cross-sectional age-specific rates (Fig. 2), longitudinal age-specific rates among Whites and Blacks increased rapidly until age 50 years then continued to increase at a slower pace with successive birth-

cohort (Fig. 3A and B). Age-specific rates in Osaka increased rapidly until age 50 years then tended to plateau, although rates for individual birth-cohorts were not completely flat (Fig. 3D). Rates for JAHl were intermediate to the patterns for Whites, Blacks, and Osaka (Fig. 3C).

Age Distributions. The age density plots varied during the study period 1978 to 1997 according to race/ethnicity group

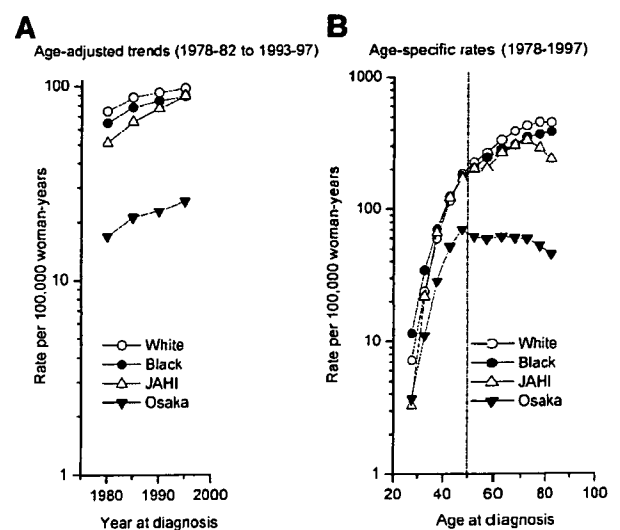


Figure 1. Breast cancer incidence rates among Whites, Blacks, and JAHl in the United States (nine SEER areas) and Osaka, Japan. **A**, trends in age-adjusted rates by calendar-period (1978-1982, 1983-1987, 1988-1992, and 1993-1997). **B**, age-specific rates for the study period 1978 to 1997.

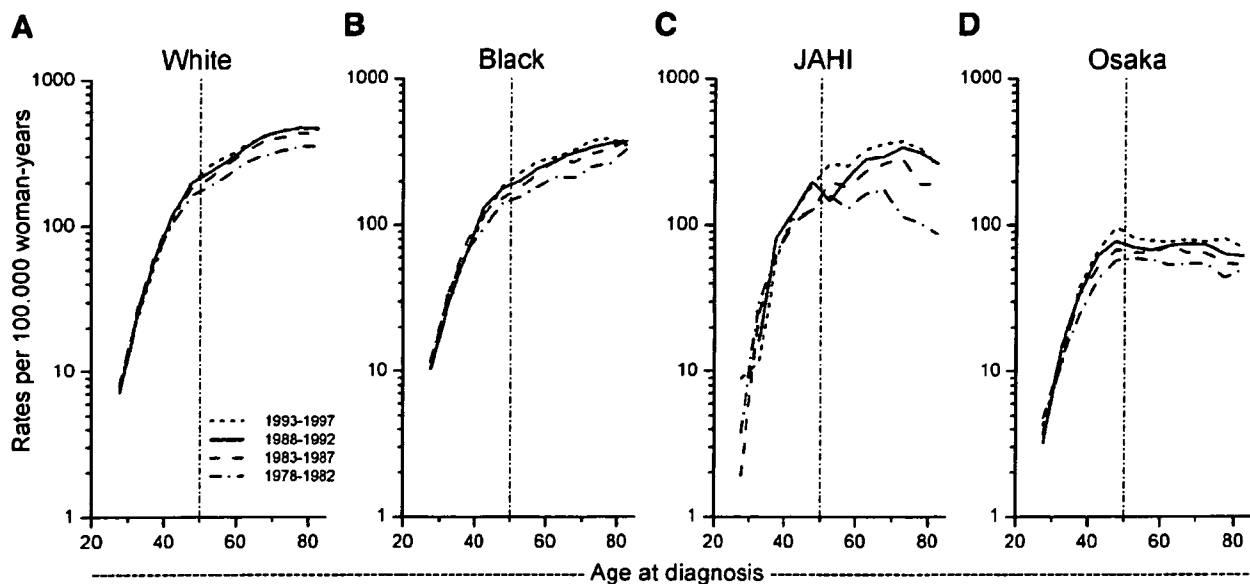


Figure 2. Observed cross-sectional age-specific breast cancer incidence rates by calendar-period (1978-1982, 1983-1987, 1988-1992, and 1993-1997). **A**, Whites in SEER. **B**, Blacks in SEER. **C**, JAHl in SEER. **D**, native Japanese in Osaka, Japan.

(Fig. 4). Although the relative proportions of early-onset and late-onset breast cancer types varied, the peak frequencies (or modes) were generally constant near ages 50 (early-onset) and 70 (late-onset) years. In the earliest calendar-period (1978-1982), the age distributions had single modes among all populations (Fig. 4, *first column*). Osaka had the earliest mode (age 46 years), followed by JAHl (54 years), Blacks (58 years), and Whites (63 years). By the latest calendar-period (1993-1997), a bimodal pattern had emerged among Whites, Blacks, and JAHl (Fig. 4, *fourth column*), although the late-onset peak was not as prominent among Blacks. Among Whites, the modes were at ages 51 and 71 years. Among Blacks, the modes were at ages 48 and 71 years. Among JAHl, the modes were at ages 52 and 68 years. In contrast with the other three groups, Osaka maintained a single early-onset age distribution during the latest calendar-period (Fig. 4, *fourth row*), with a mode at age 48 years.

Discussion

Although age-adjusted breast cancer incidence rates increased in both SEER and Osaka from 1978-1982 to 1993-1997, age-specific patterns (rates and age distributions) suggest that the nature of this increase differed among the various cancer populations (Fig. 4). In SEER, Whites and Blacks had bimodal (early-onset and late-onset) breast cancer populations. In Osaka, there was a consistent early-onset age distribution of the breast cancer population. JAHl were intermediate to Whites and Blacks, and Osaka. The early-onset age distribution in Osaka was observed despite having an older general population. For example, according to the 2000 census data, the median age for women in Osaka Prefecture was older (41.3 years) than for Whites (39.7 years) and Blacks (31.5 years) in the United States (34-36).

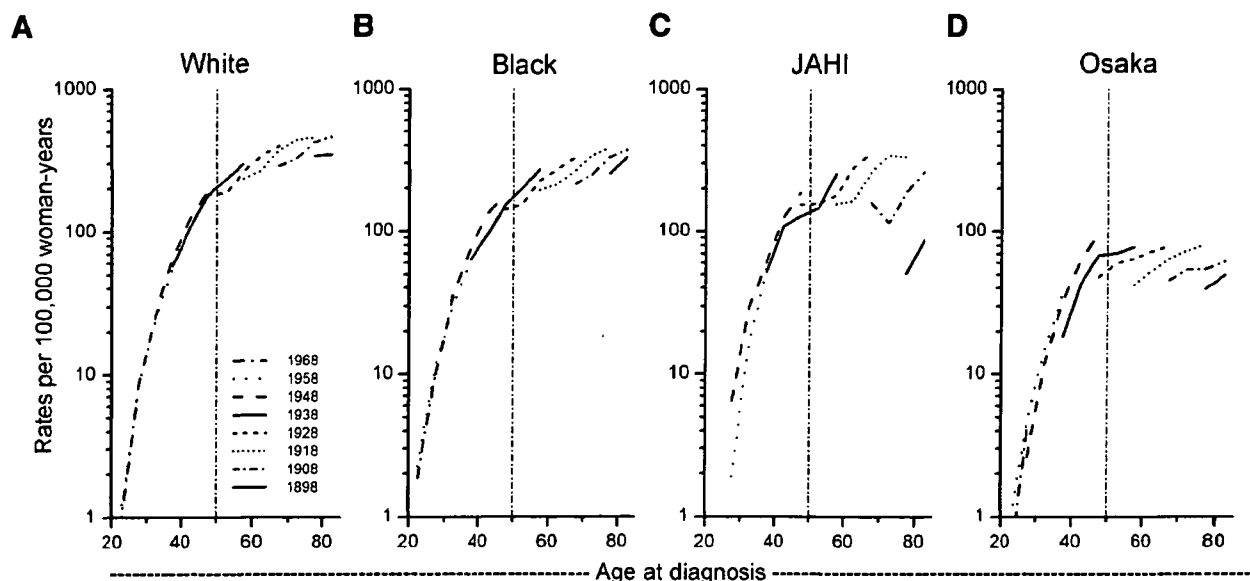


Figure 3. Observed longitudinal age-specific breast cancer incidence rates by the mid-year of birth-cohort (1898, 1908, 1918, 1928, 1938, 1948, 1958, and 1968). **A**, Whites in SEER. **B**, Blacks in SEER. **C**, JAHl in SEER. **D**, native Japanese in Osaka, Japan.

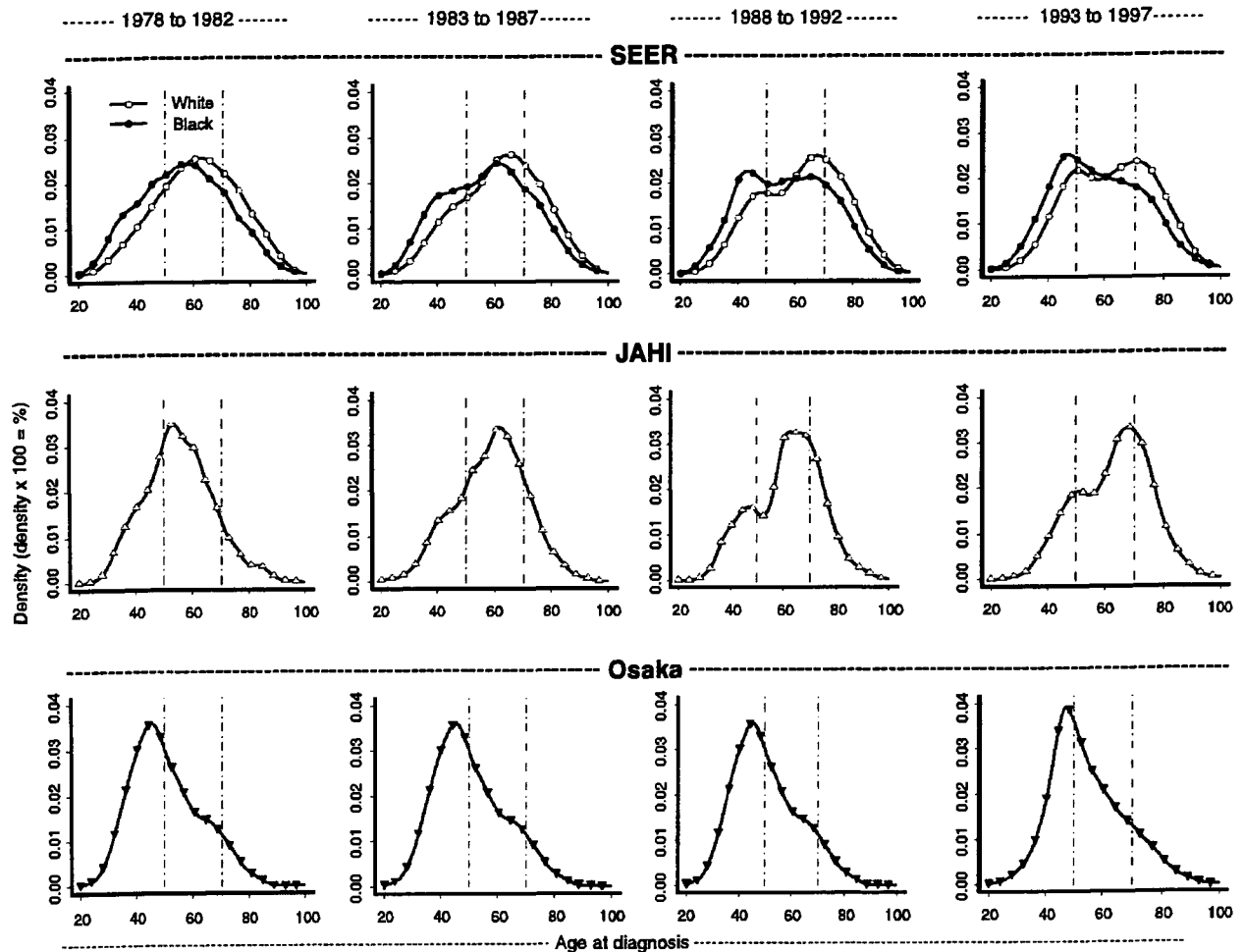


Figure 4. Age distributions among Whites, Blacks, and JAHIs in the United States (nine SEER areas) and Osaka, Japan during the calendar-periods 1978 to 1982, 1983 to 1987, 1988 to 1992, and 1993 to 1997. The probability density function is a smoothed estimate of the frequency of women diagnosed at a given age. Reference lines are shown for ages 50 and 70 y.

The changing age distributions among the various breast cancer populations also seemed to affect the shape of the age-specific incidence rate curves. Increasing late-onset breast cancer populations among Whites, Blacks, and JAHIs corresponded with successively steeper slopes in the age-specific rates after age 50 years. On the other hand, a constant early-onset age distribution for Osaka corresponded to consistently flattened or plateaued age-specific incidence rates after age 50. Although we observed significant birth-cohort effects for all populations, the age effects were 10-fold higher, and the age-period-cohort-fitted age curves were very similar to the overall (unadjusted) age-specific rate curves (data not shown). This supports that age effects and differences between populations cannot be explained by birth-cohort or calendar-period artifacts.

Although the differences in overall breast cancer incidence rates among Occidental and Asian populations have been often attributed to environmental exposures and/or lifestyle (37), our results suggest important age-specific differences as well. For example, body mass index is inversely associated with premenopausal breast cancer, but is positively associated with postmenopausal breast cancer (38, 39). The much lower prevalence of obesity (defined as body mass index of 30 kg/m² or more) in Japan than in the United States (40, 41) may in part explain why the IRRs for postmenopausal relative to premenopausal breast cancer were highest in SEER and lowest in Osaka.

Geographic variations in screening mammography may also explain some of the differences between SEER and Osaka. For example, in the United States, screening mammography became widely implemented during the 1980s, and the coverage rate among women age 40 years and older in 2000 was estimated to be >70% (42). In this study, cross-sectional age-specific incidence rates in SEER increased for all calendar-periods, particularly among women age 50 years and older, i.e., those targeted for screening. The same effect has been shown previously in the United States (43) and in several European countries where screening mammography has been fully established (44, 45). In contrast, screening mammography was not implemented in Japan until the year 2000 (46). In the absence of screening mammography, the age-specific incidence rates in Osaka increased relatively evenly across both younger and older ages for each succeeding calendar-period.

This study is not without limitations. Because we have used registry data, key considerations include the completeness and accuracy of data. Moreover, we obtained data from a number of different sources, so results should be interpreted carefully, as comparability across populations can be hindered by differences in screening practices, disease classification, and data collection. However, both SEER and the OCR meet IARC standards, which ensure a certain degree of data quality and comparability based on a number of factors (47). Indeed, in all groups, >94% of cases were microscopically confirmed in each

5-year calendar-period (1978-1982 to 1993-1997); and the proportion of death certificate only cases was <1% in SEER and 7% in Osaka.

In sum, although breast cancer incidence rates in SEER and Osaka have increased over time, the emergence of a late-onset peak observed in SEER was absent in Osaka. These distinct age-specific patterns may reflect differences in detection, but may also be due to the differential effect of certain age-related exposures. Further hypothesis-driven studies are needed to distinguish the age effects from calendar-period and/or birth-cohort effects on geographic variations in breast cancer patterns. More specifically, studies are needed to further assess whether established risk factors are differentially associated with early- and late-onset breast cancer and the effect this may have on breast cancer patterns worldwide.

Appendix A

The aim of kernel smoothing is to nonparametrically estimate a continuous probability density function f , defined as the derivative of a cumulative probability distribution function. Although a histogram provides such a nonparametric estimate of f , it is not smooth, and is also very dependent on the width and starting points of the intervals or bins. Kernel smoothing avoids both problems. The kernel density estimator for observed data points x_1, \dots, x_n is of the form

$$\hat{f} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n K(x - x_i; h),$$

where K is a probability density function, known as the kernel function, the variance of which is controlled by h . The variable h is often referred to as the bandwidth or smoothing variable, as it dictates the smoothness of \hat{f} , with larger values of h corresponding to smoother curves.

We use a Gaussian kernel, $K(x) = \frac{1}{h\sqrt{2\pi}} \exp(-x^2/2h)$ implemented in S-PLUS (31-33).

References

- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 8:S4-66.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6:229-39.
- Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005;34:405-12.
- Maskarinec G, Noh JJ. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethn Dis* 2004;14:431-9.
- Stanford JL, Herrinton LJ, Schwartz SM, Weiss NS. Breast cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology* 1995;6:181-3.
- Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1819-27.
- Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:963-6.
- Pisani P. Breast cancer: geographic variation and risk factors. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1992;11:313-6.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon (France): IARC Press; 2004.
- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-50.
- Fong M, Henson DE, Devesa SS, Anderson WF. Inter- and intra-ethnic differences for female breast carcinoma incidence in the continental United States and in the state of Hawaii. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97:57-65.
- Moolgavkar SH, Stevens RG, Lee JA. Effect of age on incidence of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:493-501.
- Moolgavkar SH, Day NE, Stevens RG. Two-stage model for carcinogenesis: epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:559-69.
- Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983;303:767-70.
- Anderson WF, Matsuno RK. Breast cancer heterogeneity: a mixture of at least two main types. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:941-58.
- Lilienfeld AM, Johnson EA. The age distribution in female breast and genital cancers. *Cancer* 1955;8:875-82.
- de Waard F, Baanders-van Halewijn EA, Huizinga J. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma; evidence for the existence of 2 types of human breast cancer. *Cancer* 1963;17:141-51.
- de Waard F. Premenopausal and postmenopausal breast cancer: one disease or two? *J Natl Cancer Inst* 1979;63:549-52.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (<http://www.seer.cancer.gov/>) Public-Use Data (1973-2002). In: National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2005, based on the November 2004 submission.
- Osaka Cancer Registry. Survival of cancer patients in Osaka 1975-89. Osaka, Japan: Osaka Foundation for Prevention of Cancer and Circulatory Diseases; 1998.
- Japan Statistical Yearbook 2005: Statistical Training Institute and Statistics Bureau, both under the Ministry of Internal Affairs and Communications.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm HH. Cancer incidence in five continents, Vol. III to VIII IARC CancerBase No. 7. Lyon, France; 2005.
- Morabia A, Flandre P. Misclassification bias related to definition of menopausal status in case-control studies of breast cancer. *Int J Epidemiol* 1992;21:222-8.
- Morabia A, Costanza MC. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1998;148:1195-205.
- Shambaugh EM, Weiss MA, Axtell MA. SEER Summary Staging Guide 1977. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1977.
- Fritz AG, Percy C, Jack A, Sobin LH, Parkin DM, editors. International classification of diseases for oncology. 3rd ed: World Health Organization; 2000.
- Sakamoto G, Inaji H, Akiyama F, et al. General rules for clinical and pathological recording of breast cancer 2005. *Breast Cancer* 2005;12 Suppl: S1-27.
- Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, editors. Cancer incidence in five continents, vol. 1. Geneva: UICC; Berlin, Springer; 1977.
- Devesa SS, Donaldson J, Fears T. Graphical presentation of trends in rates. *Am J Epidemiol* 1995;141:300-4.
- Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S-PLUS. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 2003.
- Silverman BW. Density estimation for statistics and data analysis. London (United Kingdom): Chapman & Hall; 1986.
- Izenman AJ. Recent developments in nonparametric density estimation. *J Am Stat Assoc* 1991;86:205-24.
- Table 4: Annual estimates of the population by age and sex of White alone not Hispanic for the United States: April 1, 2000 to July 1, 2004 (NC-EST2004-04-WANH). In: Population Division, U.S. Census Bureau; 2005.
- Table 4: Annual estimates of the population by age and sex of Black or African American alone for the United States: April 1, 2000 to July 1, 2004 (NC-EST2004-04-BA). In: Population Division, U.S. Statistics Bureau.
- Table 3: Population (total and Japanese population), by age (single years) and sex, percentage by age, average age, and median age—Japan, All Shi, All Gun, Prefectures and 13 major cities. In: Statistics Bureau of Japan, Ministry of Internal Affairs and Communication; 2000.
- Nelson NJ. Migrant studies aid the search for factors linked to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:436-8.
- Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152:950-64.
- van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S-S, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-27.
- Yoshiike N, Seino F, Tajima S, et al. Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the National Nutrition Survey 1976-1995. *Obes Rev* 2002;3:183-90.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.
- Swan J, Breen N, Coates RJ, Rimer BK, Lee NC. Progress in cancer screening practices in the United States: results from the 2000 National Health Interview Survey. *Cancer* 2003;97:1528-40.
- Anderson WF, Jatoti I, Devesa SS. Assessing the impact of screening mammography: breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). *Breast Cancer Res Treat* 2006;99:333-40.
- Hemminki K, Rawal R, Bermejo JL. Mammographic screening is dramatically changing age-incidence data for breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4652-3.
- Hemminki K, Bermejo JL. Effects of screening for breast cancer on its age-incidence relationships and familial risk. *Int J Cancer* 2005;117:145-9.
- Endo T. [Breast cancer screening in Japan—present status and recent movement]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2004;64:277-83.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. Cancer incidence in five continents: Vol. VIII. Lyon, France: IARC; 2003.

特集/痛みの臨床

疼痛診療の実際

癌性疼痛

中山 理加 高橋 秀徳 村上 敏史
服部 政治 下山 直人

I. 癌性疼痛とは？

進行がん患者の訴える頻度の高い苦痛症状の一つに疼痛がある。そもそも痛みとは『組織の実質的または潜在的な組織の障害に結びつくか、このような障害を表す言葉を使って述べられる感覚、情動体験-国際疼痛学会』と定義されている。身体的因子以外から受ける影響が大きく、日常生活が多岐にわたって障害される可能性がある(これを全人的苦痛 total pain とよぶ：図1参照)。特に根治が困難な進行・再発がん患者にとってこの全人的苦痛が患者の生活の質(QOL: Quality of life)に与える影響は大きく、このため痛みを単なる身体的症状の一つとしてではなく、ソーシャルワーカー等他の分野の専門家の協力を得つつ対応する必要がある。

しかしがん患者の苦痛は末期状態の時にしか起こらないとは限らない。痛みの強さには疾患の種類との関連性でなく、個々人で異なるといわれている。加えて疾患の性質上痛みの原因が取り去られることが困難であり、病状の進行に伴って徐々に増強する。加えて余命が限られ時間的に余裕のない場合も多く、いたずらに痛みの評価や診断のみに時間をかけることはできない。そのため疼痛治療は診断から亡くなるまでの過程の中で抗がん治療と平行して行われ適宜調節してゆく必要があるといわれている。我が国の死因の第1位はがんであり、30%近くを占める。全世界的にも平均寿命の延長に伴って癌患者は増加傾向にある。今後癌性疼痛に対する正しい治療法の遂行の必要性はますます高まるものと考えられる。

疼痛に対して適切な治療が行われなかった場合、患者の日常生活は著しく障害される。それまでは充実した社会生活であった人でも、病悩期間の遷

延によって痛み以外のことを考えられなくなる。患者のQOLの改善のためにも適切な疼痛治療が重要である。かつて病気を診てヒトを診ないと揶揄された以前の癌治療では患者が直面する疼痛を含めた様々な苦痛を医療の対象として扱わず、患者の延命のみが唯一無二の目標とされていた。このような医療のあり方に対する反省から生まれた概念が緩和ケアである。現在緩和ケアは末期の患者にのみ行うものではなく、診断当初根治を目指して治療する時期より患者の症状に応じて開始され、徐々に病状の進行に伴って主な治療に移行していくものと考えられている。

II. 痛みの分類

痛みの分類に関しては原因や性質によっていろいろな分類方法がある。経過による分類と局在による分類を表1, 2にしめす。しかしがん性疼痛の場合複雑な原因の関与のため対処が困難であることも多い。

III. 痛みの診断について

治療に際してまずは痛みの評価(強さ, 性質,

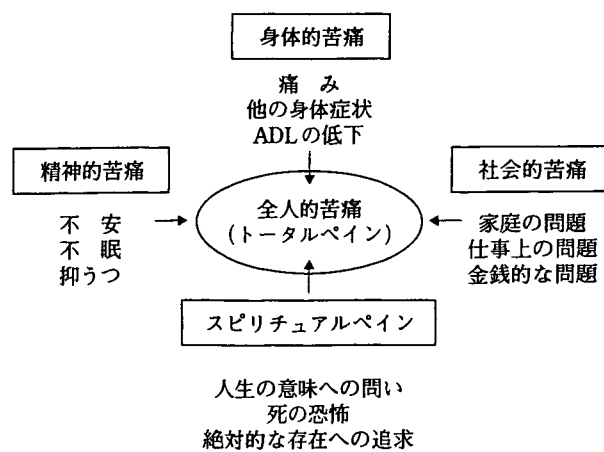


図1 全人的苦痛

始する。モルヒネには効果発現・持続時間の異なる多種の製品が存在している。速放性製剤でモルヒネ投与を導入した場合にも適宜徐放性製剤を活用してコンプライアンスを保ちやすい状況を作る配慮が望まれる。

なお強オピオイドにはオキシコドンやフェンタニルも含まれる。強オピオイドに天井効果は確認されていない。オピオイドの増量は痛みと副作用の程度を確認しながら3割前後を目安に漸増していく。

基礎となる鎮痛薬だけでは時に襲ってくる突発痛への対応が不十分となるため臨時の即効性鎮痛薬（レスキュードーズ）を別途処方し適宜使用するよう指導する必要がある。レスキュードーズは基盤となるオピオイド1日量の10~15%ないし1/6量を30分以上時間を空けてから内服の使用方法が勧められる。なお経口の速放型製剤は本邦においてはモルヒネのみであるため、経口投与の場合オキシコドンやフェンタニルのレスキューにも速放型モルヒネ製剤を使用せざるを得ない。なおオキシコドン速放製剤は年内に国内でも使用可能となる予定である。一方フェンタニル速放製剤は治験が開始されたばかりの状況である。

V. オピオイドの副作用対策について

モルヒネは強力な鎮痛効果がある反面多彩な副作用を持ち、効果があっても投与継続できなくなってしまう症例がある。このため投与開始時から十分な副作用対策が不可欠である。頻度の多いものに便秘、嘔気嘔吐、眠気、頻度が少ないものに眩暈、不安、掻痒感、排尿障害、せん妄、呼吸抑制、口渴発汗等が挙る。当施設ではオピオイド開始時に緩下剤と制吐剤を開始し、適宜用量の調節を行っている。

便秘は腸管蠕動の抑制と括約筋の緊張によって起こる。投与中は継続することが多く、進行すると腸閉塞となってしまうため緩下剤の併用は必須である。対策としては水分の多い高繊維食を心がけるとともに塩類下剤で軟便化し、刺激性下剤で蠕動亢進させ、必要に応じて座薬、浣腸、摘便を行い残便のない状態を保つ。

嘔気嘔吐は化学受容体トリガーゾーン（CTZ）の直接刺激と消化管運動の抑制によって生じる。耐性の生じる2週間目位から軽減することが多いものの、増量に伴って再発したり、腎機能の悪化

表 5 鎮痛補助薬の例

抗痙攣薬	クロナゼパム、カルバマゼピン
抗鬱薬	アモキサピン、アミトリプチン
抗不整脈薬	リドカイン、メキシレチン
NMDA 受容体拮抗薬	ケタミン
コルチコステロイド	デキサメタゾン

(注) NMDA : N-Methyl-D Aspartate

に伴ってモルヒネの代謝が阻害されることで再燃することがある。対策としてはドーパミンアンタゴニストを用いる。

眠気に関しては疼痛コントロールの改善に伴って数日間傾眠傾向になる事がある。呼びかけに反応する場合には経過観察のみでよいが、傾眠傾向が強い場合には呼吸抑制を助長することがあるため注意が必要である。しかし治療に使用する用量のオピオイドで呼吸抑制が起こることはまずない。

またごく稀に少量のモルヒネでも激しい嘔気嘔吐を訴え治療抵抗性のモルヒネ不耐性という体質もあり、この場合はオピオイドローテーションを行う必要がある。モルヒネ以外のオピオイドに関しても頻度の差こそあれ同様の副作用を生じる可能性があるため症状をみながら適宜副作用対策を行う。

VI. オピオイドローテーション

WHO ラダーの第3段階で使用する強オピオイドは、すべて μ （ミュー）オピオイド受容体に作用する事で鎮痛効果を発揮する。同じ強オピオイドであってもそれぞれ副作用の程度が異なる場合がある。この特徴を利用し、別の強オピオイドへ切り替える事で鎮痛効果と副作用のバランスを改善し、全体的な疼痛マネジメントの質を高める事をオピオイドローテーションとよぶ。可能な限りの副作用対策を行っても調整がつかない場合に考慮される。

VII. 難治性疼痛

オピオイドの投与に反応が乏しい痛みを難治性疼痛と呼ぶ。痛みの原因としては主に神経障害性疼痛（neuropathic pain）、筋攣縮性疼痛、虚血性疼痛、交感神経の関与する疼痛、骨転移痛等が挙げられる。これらオピオイド抵抗性の痛みに対しては基本となるNSAIDsやオピオイドに加えて鎮痛補助薬を併用する。鎮痛補助薬とは鎮痛以外の目的に臨床使用されている薬物の中で、本来

の作用と関係なくオピオイドの効きにくい痛みに対して効果がある薬を指す(表5)。その他原因によって放射線照射や手術等,薬物療法以外の介入方法を必要とする場合もある。基本的に痛みの性質から原因の推測が可能のため,正確な疼痛初期評価が治療方針の決定にも関わってくる事が分かる。

参 考 文 献

- 1) 高橋秀徳ほか: 再発乳癌診療ハンドブック. 中外医学社, p103-116, 2006年.
- 2) 下山直人ほか: 癌治療の新たな試み 新編Ⅲ. 医薬ジャーナル社, p664-679, 2005年.
- 3) 後明郁男ほか: がん終末期・難治性神経筋疾患進行期の症状コントロール. 南山堂, p29-58, 2000年.
- 4) 釘宮豊城ほか編: 痛みの臨床. Medical view社, p19-28, 1996年.
- 5) 小川節郎ほか編: ペインクリニシヤンのためのオピオイドの基礎と臨床. 真興交易(株), 医書出版部, 2004年.
- 6) 村川和重ほか: ペインクリニック, 27: p43-54, 2006.
- 7) 武田文和監訳: トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント. 医学書院, p17-75, 2003年.
- 8) 武田文和: がんの痛みからの解放-WHO方式がん疼痛治療法-. 金原出版, 1996年.
- 9) 武田文和: がんの痛みの鎮痛薬治療マニュアル. 金原出版, p34-63, 2002年.

QOL維持のための疼痛管理

● がん患者の苦痛症状 ●

がん患者の苦痛は末期状態のときにしかおこらないとは限りません。進行がん患者が訴える頻度の高い苦痛症状としては、大きく4種類のものがあげられます。たとえば、①痛みだけでなく、全身倦怠感、食欲不振、便秘、呼吸困難、吐き気嘔吐などの身体的苦痛、②不眠や不安などに代表される精神的苦痛、③闘病によって損なわれる社会生活（家庭や仕事、金銭的な負担など）にともなう社会的苦痛、④自身の存在意義そのものの悩みであるスピリチュアルペインなどであり、これらを統合して全人的苦痛（図1）といいます。

とくに根治が困難な進行・再発がん患者にとって、この全人的苦痛が患者の生活の質（QOL；Quality of life）に与える影響は大きく、抗がん治療の有無にかかわらずその人らしく生きようとするのを妨げ、日常生活に大きな変化が生じます。また抗がん治療を行なうことで、吐き気など新たに出現する苦痛もあります。このためがん患者の緩和ケアは、けっして末期のみに行なわれるものではなく、がんと診断がついてから亡くなるまでの過程のなかで、がんそのものに対する治療と並行して行なわれるべきだといわれています。

● がん診療における緩和ケアの意義とその変遷 ●

これだけ多彩な症状に患者がさらされるにもかかわらず、「病気を診て人を診ない」といわれた以前のがん診療では、患者が直面するさまざまな苦痛を医療の対象として扱わず、患者の延命だけが治療の目標でした（図2）。このような医療のあり方に対する反省から生まれた概念が緩和ケアです。

かつて緩和ケア＝末期ケアととらえ、キュア（Cure）とケア（Care）の時期を区別し

中山理加

国立がんセンター 中央病院麻酔緩和ケア科

高橋秀徳

国立がんセンター 中央病院麻酔緩和ケア科

下山直人

国立がんセンター 中央病院手術部部長

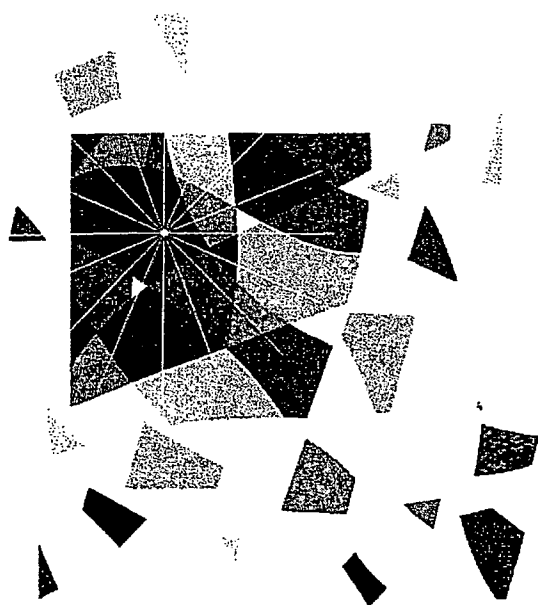


図1 全人的苦痛

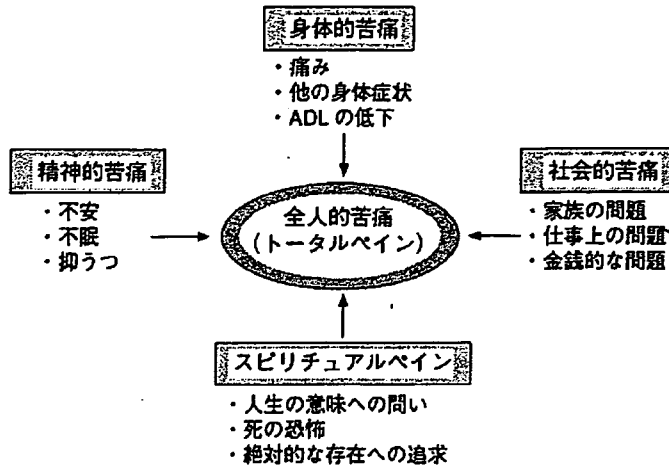
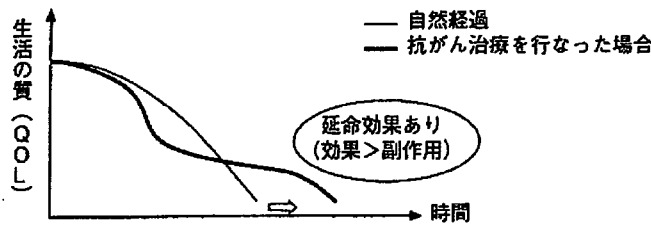
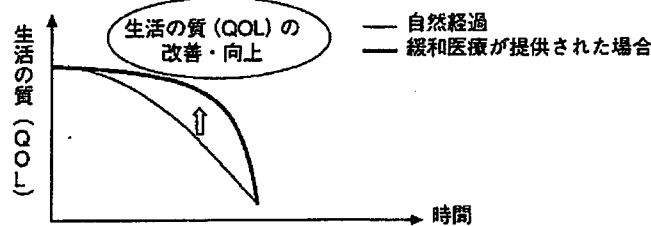


図2 進行がんにおける抗がん治療と緩和医療の意義に関する模式図

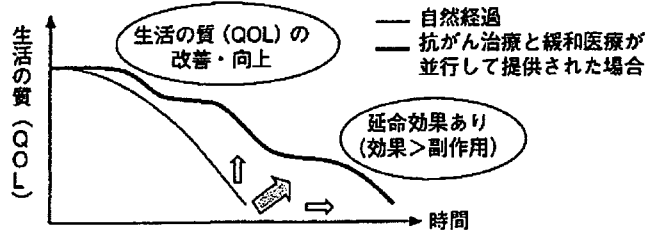
①抗がん治療の意義



②緩和医療の意義



③理想的ながん診療



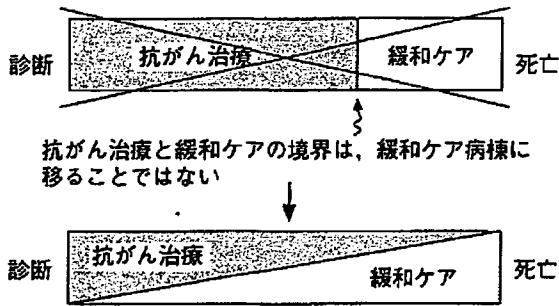
て考えていたこともありましたが。しかし現在では、緩和ケアは治癒を目ざして治療を行なっている時期から必要であり、患者の症状に応じて漸次開始され、終末期に移行していくなかで徐々に主になっていくと考えられてい

ます (図2, 図3)。

1989年の世界保健機関 (WHO) 専門委員会によると、

「緩和ケアとは、治癒を目的とした治療には反応しなくなった疾患をもつ患者に対

図3 抗がん治療と緩和ケアの関係



する積極的で全体的な医療ケアであり、痛みのコントロール、痛み以外の諸症状のコントロール、心理的な苦痛、社会的問題、霊的な問題の解決がもっとも重要な課題となる。緩和ケアの最終目標は患者とその家族にとってできるかぎり良好なQOLを実現させることである。このような目標をもつので、緩和ケアは末期だけでなく、もっと早い病期の患者に対してもがん病変の治療と同時に適応すべき多くの利点をもっている」

「放射線治療、化学療法、外科治療も症状のコントロールに有用であり、不利益をもたらさないかぎり、緩和医療としての一定の役割を果たす。研究目的の治療の実施は最小限に抑える」

とあります。表1に、基本的な緩和ケアについての基本的な考え方を示します。

緩和ケアにおいては、患者の疾患そのものに対するアプローチだけが中心なのではなく、本人の苦痛や患者の病気によって重大な影響を受ける家族の苦難をも視野に入れて治療を行なっていきます。苦痛は多様であるゆえに介入が多面的になるため、さまざまな領域の専門家の協力を得て、チームとしてのケアが必要になります。

● がん性疼痛の特徴 ●

がん患者の訴える苦痛のなかでも、痛みは高率に認められます。がんの診断当初から約

表1 緩和ケアの基本的な考え方

1. 人が生きることを尊重し、だれにも例外なく訪れる「死の過程」に敬意を払う
2. 死を早めることも死を遅らせることもしない
3. 痛みやその他の身体的症状を緩和する
4. 精神的・社会的な援助を行ない、患者に死が訪れるまで生きていることに意味を見出せるようなケア（霊的ケア）を行なう
5. 家族が困難をかかえて、それに対処しようとするとき、患者の療養中から死別したあとまで家族を支える

(WHO, 1989)

3割、進行がんの6～7割、末期がん患者においてはじつに8割近くになんらかの痛みがあります。しばしば痛みは患者にとって最大の苦痛であり、痛みを放置しておくとな本人のQOLをいちじるしく損なってしまいます。このため、疼痛管理がQOLの改善に非常に重要といえます。

がん性疼痛は、術後や外傷後に生じる急性疼痛とは若干性質が異なります。後者は一般的に原因がはっきりわかっており、病気や外傷の治癒にともなって改善の見込みのあるものです。がん性疼痛も、原因検索が治療にとって重要であることには変わりはありません。ただし疾患の性質上、痛みの原因が取り去られることが困難であり、病状の進行にともなって徐々に増強していきます。加えて余命に限られ、時間的に余裕のない場合も多く、いたずらに痛みの評価や診断のみに時間をかけることはできません。早急に痛みの消失を目標に、症状に応じた対処を必要とします。

● がんの痛みに対する治療 ●

1) WHO がん疼痛治療指針

WHO がん疼痛治療指針 (WHO 方式) とは、だれでもできる疼痛治療法によって、全世界に存在するがん患者を痛みから解放するために、1986年に発表されました。現在にいたるまでがん性疼痛に対する治療は、この

WHO方式にもとづくモルヒネ内服を中心とした薬物療法が標準治療とされ、これによってがん患者の80～90%が痛みから解放されるといわれています。WHO方式がん性疼痛治療法によると、除痛の目標としては

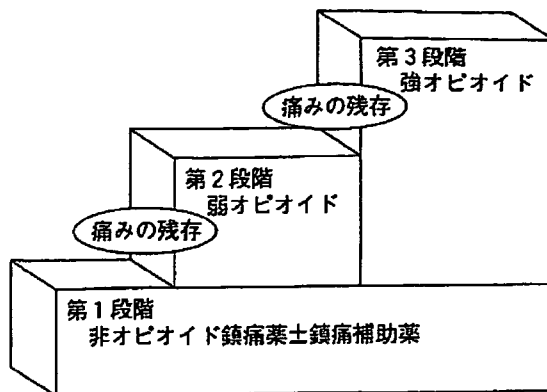
第1目標：痛みを妨げられない睡眠時間の増加

第2目標：安静時痛の消失

第3目標：起立時や体動時の痛みの消失の3段階があります。基本的にはWHO 3段階ラダー（図4）にもとづいて、どこでも入手できる鎮痛薬（基準薬はそれぞれ消炎鎮痛薬〔NSAIDs〕、コデイン、モルヒネ）を用いて、専門病棟のみでなくどこでも投与可能で、痛みの強さに応じた十分量の鎮痛薬を、薬理学的半減期を考慮した時間間隔で定期的に投与することとなります。なるべく非侵襲的な方法で投与することが望ましく、経口投与を基本として、それが好ましくない場合に経直腸投与、静脈注射や皮下注射などの他の投与方法を検討します。表2に、WHO方式投与の5原則について示します。

2) 方法の実際

図4 WHOラダー



弱い痛みに対してはまず、ラダーの第1段階において消炎鎮痛薬（NSAIDs）の経口投与を行いません。腎機能障害や消化性潰瘍、アレルギーをとまなう症例に対しては、代わりにアセトアミノフェンを投与します。なおNSAIDsをオピオイド（オピオイドとは麻薬性鎮痛薬のことを指す）と併用することで、それぞれ単独使用した場合よりも明らかに鎮痛効果が増強することが知られており、このため2、3段階目に治療を進めた場合も、副作用などの問題がなければオピオイドに加えてNSAIDsを併用していきます。

表2 WHO方式投与の5原則

1. By the mouth；経口薬が基本
経口投与そのものが患者の自立を助ける。経口投与が不適切な場合にのみ非経口投与とする。
2. By the clock；時間を決めて定期的に
痛みには急性痛（Acute pain）とその後痛みが継続していく慢性痛（Chronic pain）があり、がん患者の痛みは多くが後者である。がん性疼痛治療において鎮痛薬の投与方法としては、薬物の作用時間を考慮し、効果の切れ目が生じないような時間間隔で継続投与していくこととなる。
3. By the ladder；除痛ラダーにそって効力順に
WHOラダーにしたがい痛みの強さに相応した鎮痛効力の薬剤を選択する。痛みの強さによってどの段階から開始してもよく、けって生命予後によって鎮痛薬の種類選択は左右されない。
4. For individual；それぞれの状況に応じて個別対応すること
適切な鎮痛薬の投与量とは痛みが和らぐのに必要十分な量であり、個人差が大きいと考えられる。
5. With attention to detail；細やかな配慮をすること
鎮痛効果と副作用とのバランスを継続的にみる必要がある。また持続的な痛みだけでなく、間欠的に増強する痛み（突発痛；Breakthrough pain）にも配慮することが大切である。

中等度の痛みに対しては、第2段階としては弱オピオイドであるリン酸コデインを投与します。リン酸コデインには天井効果 (Ceiling effect) といって、増量しても鎮痛効果が頭打ちになってしまう現象が報告されています。

強い痛みに対しては、第3段階として強オピオイドへ変更することとなります。基本薬はモルヒネです。なお強オピオイドにはオキシコドンやフェンタニルも含まれます。強オピオイドに天井効果は確認されていません。オピオイドの増量は、痛みと副作用の程度を確認しながら3割前後を目安に漸増し調節します。

基礎となる鎮痛薬だけでは時に襲ってくる突発痛への対応が不十分となるため、臨時的即効性鎮痛薬 (レスキュードーズ) を別途処方し、適宜使用するよう指導する必要があります。レスキュードーズは基盤となるオピオイド1日量の10~15%ないし6分の1量を、30分以上時間をあけてから内服する方法が勧められます。

● オピオイドの副作用対策 ●

モルヒネは強力な鎮痛効果がある反面、多彩な副作用をもち、効果があっても投与継続できなくなってしまう症例があります。このため投与開始時から十分な副作用対策が不可欠です。頻度の多いものに便秘、嘔気嘔吐、眠気、頻度が少ないものにめまい、不安、掻痒感、排尿障害、せん妄、呼吸抑制、口渴発汗などがあげられます。

便秘は腸管蠕動の抑制と括約筋の緊張によって起こります。投与中は継続することが多く、進行すると腸閉塞となってしまうため緩下剤の併用は欠かせません。対策としては水分の多い高繊維食を心がけるとともに塩類下剤で便を柔らかく保ち、刺激性下剤で蠕動亢進させ、必要に応じて座薬、浣腸、摘便を行

ない、残便のない状態を保つようにしています。

嘔気嘔吐は、嘔吐中枢の直接刺激と消化管運動の抑制によって生じます。慣れの生じる2週間目くらいから軽減することが多いものの、増量にともなって再発したり、腎機能の悪化にともなってモルヒネの代謝が阻害されることで再燃することがあります。対策としては制吐剤を用います。

眠気に関しては、疼痛コントロールの改善にともなって数日間眠気が強くなる場合があります。呼びかけに反応する場合には、様子を見るだけでかまいません。治療に使用する用量のオピオイドで呼吸抑制がおこることはまずありません。

またごくまれに、少量のモルヒネでもはげしい吐き気と嘔吐を訴える治療抵抗性のモルヒネ不耐性という体質もあり、この場合はオピオイドローテーション (使用中の強オピオイドをちがう種類の強オピオイドに切り替えること) を行なう必要があります。モルヒネ以外のオピオイドに関しても、頻度の差こそあれ同様の副作用を生じる可能性があるため、症状をみながら適宜副作用対策を行ないます。

〈参考文献〉

- 1) 高橋秀徳ほか：再発乳癌診療ハンドブック。中外医学社、2006
- 2) 下山直人ほか：癌治療の新たな試み 新編III。医薬ジャーナル社、2005
- 3) 武田文和監訳：トワイクロス先生のがん患者の症状マネージメント。医学書院、2003
- 4) 釘宮豊城ほか編：痛みの臨床。メジカルビュー社、1996
- 5) 小川節郎ほか編：ペインクリニシャンのためのオピオイドの基礎と臨床。真興交易 (株) 医書出版部、2004

[なかやま・りか/麻酔緩和ケア科]

[たかはし・ひでのり/麻酔緩和ケア科]

[しもやま・なおひと/麻酔緩和ケア科]

病院訪問

国立がんセンターがん対策情報センター
がん対策情報センターにおける科学的根拠に基づく
エビデンスデータベースの構築とその評価、発信について

国立がんセンター がん対策情報センター

がん情報・統計部 がん統計解析室

山本 精一郎 氏



「がん対策情報センター」シリーズインタビュー⁽¹⁾では、前号で、「概要」および「がん情報提供機能」についてお話をお伺いしました。第2回目として、今回は「がん対策情報センターにおける科学的根拠に基づくエビデンスデータベースの構築とその評価、発信について」を国立がんセンター がん対策情報センター がん情報・統計部 がん統計解析室 山本 精一郎 氏にお話をお伺いしました。

——まず初めに、「がん対策情報センター」から発信するがんに関する情報について簡単にお聞かせください。

科学的根拠に基づく信頼性の高い最新のがん関連情報を提供するためには、情報作成、情報収集および整理、情報提供の3つの機能がが必要です。情報作成機能とは、研究および研究者を支援し、がん対策

に必要な情報となる科学的根拠に基づいたエビデンスを作成することです。情報収集および整理機能は、研究結果などの情報を収集して評価を行い、エビデンスデータベースとして整理することです。情報提供機能は、エビデンスデータベースをもとに、科学的根拠に基づく信頼性の高いがん関連情報を提供することです。「がん情報サービス」では、これらの

⁽¹⁾「がん対策情報センター」シリーズインタビューは、「がん対策情報センター」の概要について、また3回シリーズの第1回目として「がん医療情報提供機能」について06年12月/07年1月合併号に掲載されました。その第2回目が本記事（07年2月号）、第3回目は07年3月号掲載予定です。

3つの独立した機能の連携を取りながら、より質の高い科学的な情報を、速やかに一般の方および医療関係者の方へ提供することを目標としています。

「がん情報サービス」については、前号で紹介されておりますように、「一般向け情報」サイト、「医療関係者向け情報」サイト、「がん拠点病院向け情報」サイトの3つのサイトからなっております。これらに掲載する情報は、編集委員会による内容審査を受け、承認されたものが公開されています。このうち、病気の説明や治療や診断方法などに関する情報提供は、一般サイトと医療者サイトにて提供しています。両サイトの利用により、患者さんやご家族と医療関係者のコミュニケーションがより良いものとなることを期待しています。

——日本におけるエビデンスデータベースの構築にあたり、これまでどのように進められてきたか、方針決定等の経緯についてお聞かせください。

まず、先行してがん情報サービスを行なっているアメリカを参考にしました。具体的には、アメリカ国立がん研究所（National Cancer Institute, 以下NCI）と、アメリカがん協会（American Cancer Society, 以下ACS）というところに調査に行きました。私は、1年半ほどNCIに出張していたことがあり、そのときの経験や情報もアメリカの状況を調査する際に大変役立ちました。

NCIは、自分自身で研究や診療を行うよりも、アメリカ全体のがん研究のサポートをすることが主な役割です。アメリカのがん研究費約5,000億円のうちの、自分たちが研究費を使っているのは1割程度です。残りは他の研究機関等に分配し、がんの対策研究を管轄してリードする役割を果たしています。

このように米国では、NCIを拠点として、国として、自分たちで情報を作り、それを整理し、発信しています。つまり、国が研究および研究者を支援し、がん対策に必要な情報となる科学的根拠に基づいたエビデンスを作成しています。

研究というのは必ずしも常に同じ結果が出るわけではなく、研究方法によっては違う結果が出る場合もあります。現時点で分かっていること、証拠があるデータをきちんと評価して標準治療が決められます。最新治療が必ずしも最もよい治療なのではなく、標準治療がもっともよい治療であると言えます。様々な治療を評価し、評価結果をまとめたものをエビデンスデータベースとか、診療ガイドラインと呼びます。研究の評価方法は世界的にほぼ決まっていると言えます。エビデンスを評価する場合、観察研究、コントロールを持たない実験研究、ランダム化比較試験、複数のランダム化比較試験という順にエビデンスレベルが高いとされています。

NCIでは、研究課題を出して募集したり、研究の支援をすることによって、各研究機関がエビデンスを作ることをサポートし、それらの研究結果をもとに、PDQ（Physicians Data Query）という診療データベースを作っています。そして、その情報を医療者向け、患者向けに情報発信しています。

また、NCIの中には、がん情報サービス（Cancer Information Service, CIS）という機能があって、情報提供を行っています。各地区のがんセンターや大学から選んだ4つの施設にコールセンターを設置しています。NCIは、これらのコールセンターに対して、ディレクター人数、インフォメーション・スペシャリストの人数、従業員の給与、など細かに決めて、またマニュアルを作って、情報提供の仕方等についても指導しています。また、コールをモニターして品質管理をし、どんなコールがあったか報告書をチェックし、新人教育を行う等の管理をしています。コールセンターは、出来上がった情報を提供していく情報提供のプロという位置づけです。

電話を受ける人は、質問された内容をNCIのページ、またはCISが認定した教科書とか情報源から探して、そこに書いてある情報だけを伝えます。世の中に情報はたくさんありますが、患者さんや一般の方が、それらの情報がどこにあり、何が正しいのかを判断することは難しいので、患者さんたちが探し

ている情報を検索して伝える専門家と言えます。個々の患者さんの病態に対しては、いろいろ事情があるので答えませんが、こういうがんであれば、標準治療はこうなると言うように答えます。要するに、NCIが標準と認め、管理、提供している科学的に信頼できる情報を伝えることがコールセンターの役割です。

また、どこにどういう病院があるか、病院の連絡先、がんとは何か、乳がんになったらどうしたらいいかなどの情報についても提供しています。情報提供の方法としては、パンフレット、電話、ファックス、オンラインチャットなど、いろいろな方法を採用しています。つまり、アメリカではNCIが国として、信頼のおける情報は何かということ吟味、整理し、幅広い手段で国民へ発信しているということです。

一方、アメリカン・キャンサー・ソサイエティ (American Cancer Society、以下ACS) という団体もがん情報の提供を行っています。ACSは民間団体なので、もっとソフトな情報を取り扱うことも可能です。例えば、病院に行くお金がない患者さんとか、保険に入っていない患者さんなどに対しては、どこへ行ったら医療費のサポートを受けられるか、どこで、医療費の寄付がもらえるかなどの情報も取り扱っています。また、患者さんのブログや、チャット機能を制作して、患者さん同士での情報交換をサポートしています。

国立がんセンターのがん対策情報センターでは、アメリカのACSのような民間団体が行なっているようなサービスの提供までは現時点では不可能ですし、がんセンターが行うべきことかどうかということも議論する必要もありますので、まずは科学的根拠に基づく信頼性の高いがんの情報を提供するという基本方針を決めました。

日本においては、がん対策推進アクションプラン2005にて、国立がんセンターにはコールセンターは置かず、地域診療連携拠点病院の相談支援センターにて相談を受け、そこがコールセンターの役目を果

たすというやり方が提唱されています。アメリカではコールセンターは4つに統合されて中央で管理していますが、日本においては、地域全部にコールセンターを置いて、より綿密に対応するという方針です。

次に検討したことは、科学的なエビデンスを提供する際に、どのように提供するかという点です。アメリカでは、一般向けのサイトと、医療関係者向けのサイトとがあります。そこで、日本でも一般向けのサイトと、医療関係者向けのサイトをつくることにしました。最初は、エビデンスデータベースに関しても、医療関係者向けサイトと、一般向けサイトと2つ作ることを検討しましたが、医療関係者向けサイトをエビデンスデータベース的なものにして、その内容を分かりやすく書き直したものを一般向けにするという方針を考えました。

そこで、まず医療関係者向けのエビデンスデータベースの構築にあたって、国内外の状況を調べてみるところ、厚生労働省、文部科学省などの研究費による研究班や国内外の学会や機関が多くの診療ガイドラインを作成していることがわかりました。新たに作ることは大変な作業ですし、これまでに作成されたものを評価して生かすことがもっとも効率的と考え、できる限り既にある診療ガイドラインを利用してエビデンスデータベースとして行くという方針を採ることにしました。

例えば、前述のPDQという診療データベースは、アメリカの国の機関であるNCIが作成しているものですので無料で使用できます。これを神戸の先端医療振興財団 臨床研究情報センター (TRI) がライセンス契約をして、日本語訳して、Web上で閲覧できるようにしています。

当初がん対策情報センターでもPDQの日本語訳を制作する案も出たのですが、すでにTRIの情報が あることから、TRIのPDQ日本語版を紹介するという方針にしました。今後、協力体制を確立し、TRIの日本語のサイトにも直接飛べるようにリンクを張るなどの利便性を向上させたいと思っています。(図1)

また、掲載されている情報の中には、アメリカのがん情報と日本のがん情報とで、多少エビデンスデータベースの内容が違っている場合もあります。それは、アメリカと日本だと、使用可能な薬剤が違ったり、手術の考え方が違ったり、手術技術の差があっ

たりと状況が異なる場合があるので、どこが違っているのか、なぜ違っているのかなどの情報も可能な限り掲載しようという方針です。日米で違うから載せないというよりも、異なる場合もあるということもわかっていただきたいと考えています(図2)。

図1 国立がんセンターがん対策情報センター
がん情報サービスの各種がんのエビデンスデータベースの例
(http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med_info/cancer/index.html)

国立がんセンターがん対策情報センター
がん情報サービス

キーワード検索 検索範囲

総合案内 > 医療関係者向け情報 > 医学情報 > 各種がんのエビデンスデータベース > 胃がん

胃がん 掲載日:2006/10/01 更新日:2006/10/01

胃がん種別における科学的根拠に基づく医療[Evidence-based Medicine, EBM]の手法を用いて作成されたガイドライン、あるいはそれに準じた手法で作成されたガイドラインや資料をエビデンスデータベースとして提示します。

同じ疾患に対する複数のエビデンスデータベースがある場合、いずれもEBMの手法に基づいてはいるものの、それぞれの運用方法に多少の違いがあるため伝送が異なる場合があります。また、海外のエビデンスデータベースは、国内で使えない薬剤を用いたものや、医療環境の違いなどの理由で、国内の利用にはそのまま用いることができないものもあります。

たとえこのような相違があっても、科学的根拠に基づいた有用な情報はできるだけ提供したいという立場から、これらのエビデンスデータベースがEBMの手法に基づいて作成されていることを評価し、たうえで掲載するという方針を取っています。それぞれのエビデンスデータベースの作成方法と種類、運用可能性を十分考慮のうえ、ご利用ください。

NCI: National Cancer Institute 米国国立がん研究所
PDQ: Physician Data Query 米国国立がん研究所が提供するがんの情報
PDQ日本語版: 文部科学省からの委託により(財)先端医療振興財団が日本語訳を作成し、「がん情報サイト」より提供している。

胃がん治療における日本と欧米の相違とその背景については以下から参照してください。

- 胃がん治療における日本と欧米の相違とその背景

図2 日米でエビデンスデータベースの内容が異なる場合の解説例

国立がんセンターがん対策情報センター
がん情報サービス

キーワード検索 検索範囲

総合案内 > 医療関係者向け情報 > 医学情報 > 各種がんのエビデンスデータベース > 胃がん > 胃がん(相違点)

胃がん(相違点) 掲載日:2006/10/01 更新日:2006/10/01

胃がん治療における日本と欧米の相違とその背景

日本ではD2リンパ節廓清を伴う胃手術が確立、普及しており、腫瘍の十分な局所コントロールが安全に行われています。患者の手術リスク(年齢、併存症、肥満度など)も欧米に比べて相段に低く、また早期の胃がんがよく発見されるため、手術療法が治療の中心をなしています。

これに対し、欧米では高度の進行がんが多く、手術併症率や死亡率も高く、リンパ節廓清もほとんど行われません。これを反映して術後の再発形式も局所再発が高率です。

日本では、治癒切除後の微小遠隔病変に対してさまざまな補助化学療法が試みられてきましたが、2006年、TS-1による効果が初めて大規模臨床試験で示されました。今後、これを軸に、さまざまな補助化学療法が評価されていくと考えられます。

これに対しアメリカでは、D0/D1廓清という、いわば不十分な局所制御のあとに化学放射線療法を加えることの有用性がRCTで示されました。手術+照射により局所制御が向上したわけで、これはアメリカで大きな波となり、現在、術前化学放射線療法など、照射を中心とした補助療法の臨床試験が次々と展開されています。

一方欧州は、患者背景や手術療法に関してアメリカに近い環境ながら、アメリカほど照射に前向きではなく、3剤併用化学療法による術前化学療法法のRCTが行われ、これが生存に寄与するという結果が得られました。現在、このレジメンを軸に術前化学療法の臨床試験が展開されています。

このように、胃がん治療に関しては、手術成績、患者背景などに大きな東西相違がみられ、それぞれが独自のエビデンスを得ています。それを理解したうえで、たとえば日本でも、肥満患者で十分なリンパ節廓清の行えなかった症例に対して補助化学放射線療法を試みる、といった応用が可能と考えられます。

がん情報サービスに掲載するエビデンスデータベースは、世界中から集めることにしていますが、ガイドラインなら何でも載せるというわけではなく、ある一定の規準で評価を行い、その結果をもとに掲載可否を決定しています。評価には、AGREE (Appraisal of Guideline for Research & Evaluation)⁽²⁾ を用いています。AGREEはガイドラインの形式評価法として世界的によく用いられています。形式評価とは、ガイドラインが有用かどうかといった内容を評価するのではなく、作成者が資金元から独立しているかどうか、エビデンスに基づいた方法で評価しているかどうか、更新の時期が明確に書かれているかといったガイドラインの作成法を評価する方法です。内容というのはなかなか評価するのが難しいため、作り方が良ければ内容もよいと考えられるだろうという考えに基づいています。

現時点では、日本のガイドラインの中には、世界標準のやり方で作成したものもあれば、そうでないものもあつたりしますが、「がん情報サービス」webサイトという同じプラットフォームに載せることによって、ガイドラインの質を高く保つお手伝いのできればと考えています。

—— 上記アメリカを参考にして、具体的に現在がん情報サイトで構築されている各情報サイトの編集方針および内容審査について、それぞれ概要を教えてください。

1) 医療者サイト

(1) 編集方針

医療者サイトは、がん専門医などのがん治療専門家、より広い範囲の医療関係者、およびより詳細な情報を求める一般の方を主な対象とします。編集委員会により、科学的根拠について評価と承認を受けた情報をエビデンスデータベースとして医療者サイ

トに掲載します。エビデンスデータベースの候補となるものは、国内外の診療ガイドラインやそれに準じるもので、日本語以外の文書も含まれます。医療者サイトは、標準治療は何か、標準治療に関するエビデンスデータベースはどこにあるかという情報を得るための道標的な役割を持つことを意図していません。

実際の治療は、がん専門医などの専門的な訓練を受けた医師のいる医療機関で行うべきであることから、医療関係者が医療者サイトの記載内容をマニュアルとして治療を行うことは意図していません。

利用に当たっての留意点として、医療関係者向け情報サイトでは、科学的根拠に基づく医療 (Evidence-based Medicine, EBM) の手法を用いて作成されたガイドライン、あるいはそれに準じた手法で作成されたガイドラインや資料をエビデンスデータベースとして順次紹介していきます。EBMの手法に基づいて、あるいはそれに準じた手法で作成されているかどうかは、がん対策情報センターの編集委員会によって評価されています。エビデンスデータベースの評価規準としては、最もよく用いられているAGREEを用いています。

同じ疾患に対する複数のエビデンスデータベースがある場合、いずれもEBMの手法に基づいてはいるものの、それぞれの適用方法に多少の違いがあるため記述が異なる場合があります。また、海外のエビデンスデータベースは、国内で使えない薬剤を用いたものや、医療環境の違いなどの理由で、国内の利用にはそのまま用いることができないものもあります。例えこのような相違があつても、科学的根拠に基づいた有用な情報はできるだけ提供したいという立場から、これらのエビデンスデータベースがEBMの手法に基づいて作成されていることを評価したうえで掲載するという方針を取っています。そ

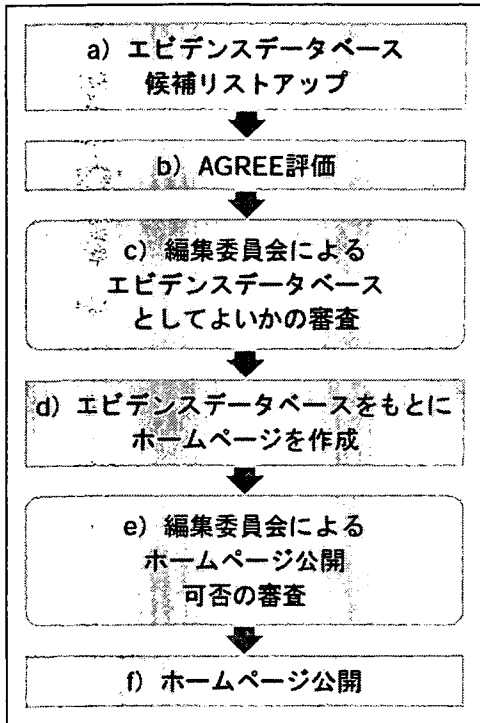
⁽²⁾ AGREEとは、診療ガイドラインに用いられるエビデンスの質と推奨の質を様々な点から評価するためのガイドラインである。ガイドラインが患者のアウトカムに与える影響を評価するものではない。診療ガイドラインとは、「個別の診療場面での適切な治療方針の決定を補助することを目的として、臨床家と患者のために系統的に作成された指針」である。その目的は、「臨床家の診療行動をより良くするために、明示的な推奨をすること」である。

それぞれのエビデンスデータベースの作成方法と規
準、適用可能性を十分考慮の上、ご利用いた
くようお願いしております。

(2) 内容審査

収集した情報は、図3の手順に従い、エビデ
ンスデータベースとして採用してよいかどうか
を評価した上で原稿を作成し、編集委員会に
よる審査を経てホームページ「がん情報サ
ービス」で公開します。

図3 エビデンスデータベースの評価・
ホームページ作成・公開の流れ



図の情報収集から公開までの流れを順に説明する
と以下ようになります。

- a) エビデンスデータベース候補のリストアップ
情報を収集して、エビデンスデータベースの候補
としてリストアップします。
- b) AGREE評価
収集したエビデンスデータベースの候補は、
EBM (科学的根拠に基づく医療) の考え方に則り、
形式評価法のAGREEを用いて科学的根拠を評価し
ます。AGREEによる評価が適さないものは、専門
家によってその内容を評価します。

- c) 編集委員会によるエビデンスデータベースとし
てよいかどうかの審査

編集委員会はAGREE評価に基づき、エビデ
ンスデータベースとしての採択を決定します。採択した
ものに対し、図4のようなレベル付けを行います。

図4 エビデンスデータベースのレベル

AAA	科学的なデータにより、系統的レビューにより 作成されたもの
AA	科学的なデータにより複数の施設の専門家によ って作成されたもの
A	科学的なデータにより単一施設の専門家によ って作成されたもの
B	専門家の経験や意見により作成されたもの
C	非専門家の経験や意見により作成されたもの

- d) エビデンスデータベースをもとにホームページ
を作成

採択したエビデンスデータベースをもとに、ホ
ムページを作成します。

- e) 編集委員会によるホームページ公開可否の審査
編集委員会は、作成したホームページにつき、以
下の4つの規準により公開の可否について審査し、
総合評価を行います。

- 編集方針にしたがって作成されているか
- 表現はわかりやすいか
- 医療関係者、一般の方にとって役に立つ情報か
- がん対策情報センター発信のコンテンツとし
て適切か

- f) ホームページ公開

公開可と評価されたものを、ホームページ「がん
情報サービス」で公開します。

2) 一般サイト

(1) 編集方針

一般サイトは、患者さんやご家族の方を含めた
一般の方を対象とします。わかりやすく情報を提供す
ることを基本としていますが、情報源としてエビデ
ンスデータベースを活用し、科学的な根拠に基づい

た内容を提供します。

科学的な根拠に基づいた内容であっても、個々の患者さんにそのまま適用できるわけではないため、下記のような注意事項を表示しています。

○ 一般向け情報サイトは、がんについての一般的な情報、標準的な予防方法、検診方法、標準治療などを掲載しています。これらは、科学的根拠に基づいて作成された医療関係者向け情報サイトに掲載した情報をもとに、わかりやすく書き直したものであり、編集委員会の評価を経て掲載しています。

○ 科学的根拠に基づいた情報であっても、個々の患者さんにそのまま適用できるわけではありません。実際には、個々の患者さんの状態を見ながら適した治療や予防方法などを検討する必要があります。

○ 一般向け情報サイトおよび医療関係者向け情報サイトの利用により、がんについての知識がより深まり、患者さんやご家族と医療従事者のコミュニケーションがより良いものとなることを期待しています。

また、例えばがんになったときに誰に相談すればいいかとか、終末期をどう過ごせばいいかとか、必ずしもエビデンスはないけれども、患者さんにとって役に立つであろうというような情報に関しては、編集委員会で評価した上で掲載します。

リンクも同じように、科学的な根拠に基づくもの以外にも患者さんやそのご家族、一般の方に役立つと思われるものについてもリンクを張るといような編集方針です。

(2) 内容審査

一般サイトに掲載する情報も、編集委員会により、医療者サイトの内容審査の項に記載のエビデンスレベルの記述に逸脱していないかどうかを評価します。

エビデンスデータベースの内容をわかりやすく書き直した「各種がんの解説」などのページについては、医療者サイトの内容と食い違いがないように、編集委員会での審査の際にエビデンスデータベース

との整合性の確認を行います。

3) がん拠点病院向け情報サイト

(1) 編集方針

がん拠点病院向け情報サイトは、全国各地にあるがん拠点病院のがん診療支援や院内がん登録支援、相談支援センターなどの業務を行うスタッフを対象としています。がん拠点病院において情報提供を行う際に必要となる情報や、各種支援スタッフに有益な情報を提供することにより、地域におけるがん治療の質の向上と、情報提供などのサービスの向上に貢献することを目的としています。

(2) 内容審査

収集した情報および更新情報は、必要に応じ、編集委員会の審査を経てサイトに掲載します。

——「がん情報サービス」から外部にリンクを張る場合の規準はどのようになっているのでしょうか。

「がん情報サービス」では、がん対策情報センターで作成した以外の情報でも、がん対策情報センターのミッションに沿っているものに関しては積極的にリンクを張ることにしています。外部にリンクを張る場合の条件は、下記のように定めています。

1) 編集委員会の審査を必要としないもの

がん診療連携拠点病院など、がん対策情報センターとの連携が認められているサイト
 診療連携拠点病院など、がん対策情報センターとの連携が認められているサイト
 国公立機関のサイト

2) 上記1) 以外のサイトに関しては、以下の点を満たしているかどうかにつき、編集委員会で審査します。

科学的根拠に基づく信頼性の高い最新のがん関連情報が掲載されている。

必ずしもエビデンスに基づくわけではないが、患者さんやご家族の方、一般の方に役に立つと考えられる。