

- Ueki K, Kadowaki T: Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. The 68th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2008.06.06, San Francisco
- 22) Kubota N, Kubota T, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T: Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. The 4th Scientific Meeting of Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group. 2008.09, Japan(Osaka)
- 23) Kubota N, Kubota T, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T: Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. The 1st Insulin Resistance in Metabolic Disease Forum. 2008.09, Japan(Osaka)
- 24) Kubota T, Kubota N, Yamaguchi S, Inoue M, Ueki K, Kadowaki T: Insulin signaling in endothelial cells participates in the regulation of skeletal muscle insulin sensitivity. The 10th Symposium on Molecular Diabetology in Asia. 2008.10.29, Guangzhou
- 25) Awazawa M, Ueki M, Kaneko K, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T: Adiponectin increases IRS2 via STAT3 activation in liver. Keystone Symposia. 2009.01.20, Banff, Alberta, Canada

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

厚生労働科学研究費補助金 (第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

大腸がん発症におけるメタボリックシンドロームの影響に関する研究
分担研究者 河田 純男 山形大学 理事・副学長

研究要旨

大腸腺腫の発症とメタボリックシンドロームの関連を知るために、人間ドックにおける前向きコホート

研究を開始した。2000例を目標にBMI、腹囲などの身体計測、インスリン抵抗性の指標、アディポネクチンを測定する。一部可能な症例においてCTスキャンを用いて内臓脂肪面積を測定する。同時に生活習慣病治療薬（高脂血症薬、降圧剤、インスリン抵抗性改善薬など）について聞き取り調査を行う。

A. 研究目的

大腸腺腫の発症とメタボリックシンドロームの関連を知るために、人間ドックにおける前向きコホート研究を行うことを目的とした。同時に、生活習慣病治療薬（高脂血症薬、降圧剤、インスリン抵抗性改善薬など）の服用が大腸腺腫の発症に与える影響について検討することにより、大腸がん予防剤の開発に資する。

B. 研究方法

1) 学校職員検診目的で大腸内視鏡検査を受けたドック受診者で本研究への参加同意の得られた症例2000例を目標にコホートを形成し、BMI、腹囲などの身体計測、HOMA-IRなどインスリン抵抗性の指標、アディポネクチンおよびその3分画、血清脂質、CRPなどを測定する。一部可能な症例においてCTスキャンを用いて内臓脂肪面積を測定する。

初回検査で大腸腺腫のない症例における3年後の2回目内視鏡検査時に大

腸腺腫の発症が認められた症例および初回検査で大腸腺腫が認められた症例で2回目に新たな腺腫が発症した症例について背景因子の検討を行い、大腸腺腫発症における危険因子の解析を行う。

2) 本研究に参加することに同意した症例において服用している生活習慣病治療薬（高脂血症薬、降圧剤、インスリン抵抗性改善薬など）について聞き取り調査を行う。倫理面への配慮を十分に行い、人間ドックにおいて大腸内視鏡検査を行っている医療機関における倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究成果

現在すでに700例を登録しており、それぞれの症例で各危険因子の検討を終えている。また一部の症例で生活習慣病治療薬の服用について聞き取り調査を終えている。

D. 考察

大腸腺腫および大腸がんの発症に

肥満、インスリン抵抗性がかかわる
ことは

よく知られている。最近、内臓脂肪蓄積を基盤としたメタボリックシンドロームと発がんの関連が注目されている。本研究では前向きコホート研究により、大腸腺腫とメタボリックシンドロームの関連を明らかにしようとするものである。また本研究における被験者の生活習慣病治療薬の服用歴と大腸腺腫発症の関連を検討することにより、将来の大腸腺腫および大腸がん発症予防に向けた生活習慣病治療薬による介入試験の有用性を知ることができる。

E. 結論

大腸腺腫の発症とメタボリックシンドロームの関連を知るために、人間ドックにおける前向きコホート研究を開始した。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

大腸 ACF を用いた大腸がん予防薬の評価

分担研究者 高山哲治 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器内科学

研究要旨 我々はこれまで、潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis; UC)症例を対象に拡大内視鏡を用いて大腸の微小病変である Aberrant crypt foci (ACF)を観察し、その遺伝子解析を行なうことにより ACF が dysplasia-cancer sequence の前病変である可能性を指摘した。本研究では、37例の UC 患者(dysplasia 陽性 11例、陰性 26例)を対象に ACF を観察し、その UC 関連発癌のサーベイランスマーカーとしての有用性を検討した。その結果、dysplasia 陽性群では 9.3 ± 5.7 個の ACF を認め、dysplasia 陰性群(4.1 ± 2.8)に比べて有意に増加していた。単変量解析及び多変量解析では、いずれも ACF 数と dysplasia、罹病期間との間に有意な相関を認めた。以上より、ACF は UC 関連癌の有用なサーベイランスマーカーに成り得る可能性があり、ACF 数を標的とした発癌予防の臨床試験の可能性が示唆された。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis; UC)の長期経過例では、大腸癌の発生率が高いことが知られている。

UC 合併癌は、組織学的に低分化な癌が多く、また背景粘膜に炎症があるため早期発見が困難である。また、癌の前病変と考えられる dysplasia は、平坦型病変が多く内視鏡的に診断することは容易ではない。我々はこれまで、拡大内視鏡を用いて大腸の微小病変である

Aberrant crypt foci (ACF)を観察し、その遺伝子解析を行なうことにより ACF が dysplasia-cancer sequence の前病変である可能性を指摘した。本研究では、37例の UC 患者を対象に ACF を観察し、その UC 関連発癌のサーベイランスマーカーとしての有用性を検討した。

B. 研究方法

1) 対象

インフォームドコンセントの得られた健康人20例、UC患者37例、クローン病4例を対象にした。UC患者37例のうち、11例はdysplasia(2例はdysplasiaと癌を合併)を合併していた。

2) ACF の観察

大腸拡大内視鏡(EC-485ZW, Fujinon-Toshiba ES system)を用いて total colonoscopy を施行した後、既報(N Eng J Med, 339: 1277-1284, 1998)に従い下部直腸領域における ACF を観察し、その数を定量化した。

「倫理面への配慮」

本研究は、当院の倫理委員会の承認を得て行った。ACF の解析は、本研究の目的・意義を十分に説明し、文書による承諾を得た上で行った。また、データの解析は個人情報漏洩しないように十分な管理を行っている。

C. 研究結果

1) 健康人、UC患者、クローン病患者における ACF 数の解析

健康人、UC患者、クローン病患者における平均 ACF 数は、それぞれ 1.0 ± 1.7 個、 5.6 ± 3.1 個、 0.3 ± 0.6 個であり、UC患者では ACF 数が有意に増加していた。

UC患者のうち、dysplasiaを合併した11症例における平均 ACF 数は 9.3 ± 5.7 個であり、dysplasia

の無い26例(4.1 ± 2.8 個)に比べて有意に増加していた。特に、癌を合併した症例の平均 ACF 数は15個と多かった。

2) UC患者における ACF 数と背景因子との関係
患者の性、発症年齢、罹病期間、罹患範囲 dysplasia など各種背景因子と ACF 数との関係を単変量解析により検討したところ、罹病期間あるいは dysplasia と ACF 数との間に有意な相関を認めた。また多変量解析でも同様に、罹病期間あるいは dysplasia と ACF 数との間に有意な相関を認めた。

D. 考察

UC患者では、健康人やクローン病患者に比べて有意に ACF 数が増加していることが明らかとなった。また、UC患者の中でも dysplasia や癌を有するものでは ACF 数が有意に増加していることが示された。さらに、単変量解析及び多変量解析のいずれにおいても、ACF 数は dysplasia の存在と有意な関連を認めた。以上より、ACF は UC 患者の dysplasia を見出すための良いバイオマーカーとなりうることを示唆された。これまで、UC 合併癌や dysplasia の適切なサーベイランスマーカーはなく、ACF によりこれらの病変を早期に、かつ簡便に発見しうることを期待される。

E. 結論

ACF は、UC 患者の dysplasia や癌を見出すための良いサーベイランスマーカーとなりうることを示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kukitsu T, Takayama T, et al. Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clinical Cancer Research*. 14, 48-54, 2008.

2) Takayama T, et al. Chemoprevention of colorectal cancer -Experimental and clinical aspects-. *J Med Invest* 56, 1-5, 2009.

3) Sato Y, Murase K, Kato J, Sato T, Takayama T, Niitsu Y. Resolution of liver cirrhosis

using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone.

Nat Biotechnol 26, 431-2, 2008.

2. 学会発表 Takayama T, Niitsu Y.
Aberrant Crypt Foci (ACF): Detection,
Genetic Abnormalities, and Clinical
Applications. Annual Meeting of
American Association of
Gastroenterology. (2008年5月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

家族性大腸腺腫症患者の発がん予防に関する研究

分担研究者 石川秀樹 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 博士研究員

研究要旨：大腸癌の超高危険度群である家族性大腸腺腫症に対する発癌予防介入試験を企画、実施した。試験は家族性大腸腺腫症に対する多施設二重盲検無作為割付臨床試験であり、低用量アスピリン（100mg）腸溶錠 1日1錠または偽薬を6～10カ月間投与する。主エンドポイントは、投与後の大腸腫瘍の増大の有無である。

50人に参加を呼びかけ、35人から同意を得て試験を実施中、試験参加者に吻合部潰瘍や貧血を認めため、さらなるエントリーはせず、慎重に参加者の経過を調査中である。

A. 研究目的

本邦において大腸癌は急激に増加している。そのため、大腸癌発生予防法の開発が急がれる。発癌予防を行うためには、発癌の高危険度群集団を対象に行う方が効率的である。そこで我々は、大腸癌の超高危険度群である家族性大腸腺腫症患者を対象に低用量アスピリン腸溶錠の有効性を評価する多施設無作為割付臨床試験を行った。

B. 研究方法

対象は家族性大腸腺腫症患者である。条件は、大腸内視鏡検査にて家族性大腸腺腫症と診断されたか、または、家系内に家族性大腸腺腫症患者がおり、APC遺伝子診断により、APC遺伝子異常を認めた者とする。その他の条件として、大腸粘膜が残っていること、年齢16歳以上、

悪性疾患や重篤な疾患を参加呼びかけ時点で持っていないことである。

大腸癌の予防法として食生活指導、低用量アスピリン錠（100mg/day）、プラシーボ錠を用いる二重盲検法による無作為割付試験を採用した。A群は食生活指導＋アスピリン錠、B群は食生活指導＋プラシーボ錠とする。

食事指導は、脂肪摂取量の適正化（総摂取エネルギー量のうち、脂肪のしめる割合：18歳未満23～27%、18歳以上：18～22%）、豚肉・牛肉は1日80gまで、1日あたり野菜350g以上、イモ類の摂取を勧める、飲酒は2合程度まで、飲酒後下痢のしない程度、BMI（体重(kg)/身長(m)²乗）が25以下、禁煙指導、精製していない穀類の摂取を勧める、である。これらの指導は、平日3日間連続記録式食事調査を用いて、栄養士の電話による食事内容聞き取り調査の成績から食事指導を行う。

運動指導は、週5回以上、1日30分

から60分の乳酸上昇閾値程度の運動指導を行う。乳酸上昇閾値は、参加時に運動負荷試験により把握する。他に、情報提供として、大腸癌予防に関する最新情報の紹介をニュースレターの形式で行う。

大腸内視鏡検査を行ってから試験を開始し、次の大腸内視鏡検査まで試験薬を投与する。投与期間は6~10カ月とする。目標数は各群50人、全体で100人とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省や関連学会等が示す指針に従って実施する。参加施設はすべて各施設の倫理委員会の承認を得てから試験を開始する。参加呼びかけは面接により行い、インフォームドコンセントを得た場合、書面により記録を残す。参加を拒否しても一切の不利益を受けないこと、いつでも参加同意を取り消す権利を持つことなどを説明する。すべての個人情報や研究データは厳重な管理のもとに置き、守秘を徹底する。本試験研究者と独立した倫理モニタリング委員会を設置し、試験の進捗をモニターするシステムを整える。

C. 研究結果

倫理モニタリング委員会、健康保険組合連合会大阪中央病院医療倫理委員会による審査を受け、承認を得た。ドイツのバイエル本社より低用量アスピリン腸溶錠と偽薬を輸入し、両面アルミPTPシート包装を行った。大阪中央病院にて参加呼び掛けを2007年5月より開始した。2008年8月までの16ヶ月間に50人に参加を呼び掛け、15人が拒否をした。拒否の理由は、継続して試験薬を服用するの

が面倒、副作用が心配、妊娠希望、腰痛にてNSAIDs服用中、くも膜下出血既往、アスピリン服用希望などである。

試験薬の服用中、重篤な副作用の発生もなく順調に行われていたが、10人が試験終了時の内視鏡検査を受検した時点において、1人に貧血の進行(参加時Hb13.2、終了時Hb10.0)を認めたこと、1人に比較的大きな吻合部潰瘍を認めたことより、倫理モニタリング委員会を開催し、さらなるエントリーは中止し、キーオープンを行わず、今後の症例については慎重に経過観察を行うこととした。

2009年3月時点で試験参加を同意したもののその後、交通事故のため大腸内視鏡検査が実施できず試験開始していない1人を除き34人が試験を開始、26人が試験を終了している。

D. 考察

家族性大腸腺腫症は大腸にきわめて多数の腺腫が発生し、若年より大腸癌を発生する遺伝性疾患であり、原因遺伝子としてAPC遺伝子やMYH遺伝子が見出されている。本疾患と診断された場合、通常は大腸癌の予防のため大腸摘除術が行われるが、大腸摘除により頻回の下痢が起こるため、患者の生活の質(QOL)は著しく低下する。また、術後にはデスマイドや水腎症の発症率が増加する。従って、手術を回避するために、腺腫の増大や大腸癌の発生を予防する方法の開発が強く望まれている。

また、分子生物学的に家族性大腸腺腫症と散发性大腸癌は発癌機序が類似するため、家族性大腸腺腫症に対する発癌予防知見は、散发性大腸癌の予防法の開発にも有用な知見となり得る。

これまでに、われわれは食事指導や生

活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、いろいろな大腸癌予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度であった。そこで今回は、薬剤を用いたさらに強力な大腸癌予防法の開発を行うことにした。

NSAIDsの一つであるインドメサシンが化学発癌によるラット大腸癌の発生を予防することを1980年にKudoらが最初に見いだして以来、ラットやマウスを用いた実験で各種のNSAIDsが大腸癌を予防すると報告されている。また、人においても、アスピリンの長期服用者に大腸癌の罹患が少ないことが、症例対照研究やコホート研究で報告されている。これらより、アスピリンを含むNSAIDsは大腸癌を予防する可能性があると考えられたが、NSAIDsを長期間服用すると消化管傷害による潰瘍や出血などの副作用が発生する問題がある。その対策として、プロドラッグのためその他のNSAIDsに比べて消化管傷害が比較的少ないとされるスリンダクを用いた臨床試験が行われてきた。スリンダクを用いた臨床試験は1983年にWaddellらが家族性大腸腺腫症患者4例に対してスリンダクを投与し、直腸のポリープがほとんど消失したことを報告したのが最初である。その後、多数の臨床試験が行われ、それらの報告のすべてで、スリンダクは家族性大腸腺腫症のポリープを退縮させると報告されている。その機序として、スリンダクがアポトーシスを亢進させることが考えられている。

しかし、スリンダクやその他のNSAIDsの投与により、消化管の潰瘍や穿孔などの重篤な副作用が報告されている。さらに、スリンダクを投与してポリープは退縮したにも関わらず、進行癌が

発生したとの症例が複数、報告されている。本当にスリンダクが大腸癌を予防するかどうかは、長期間の追跡調査などにより慎重に検討する必要がある。

正常の粘膜では発現していないcyclooxygenase-2 (COX2)が大腸癌組織では発現していることから、COX2が大腸癌に関与していると考えられること、正常の消化管粘膜にはCOX2は発現していないためCOX2を阻害しても消化管粘膜に傷害を与える可能性が低いことなどから、最近になり、celecoxibやrofecoxibなどのCOX2選択的阻害剤による臨床試験が行われ、米国では、家族性大腸腺腫症に対するポリープの縮小を目的としたcelecoxib投与が承認されていた。しかし、2005年になり、celecoxibやrofecoxibによる大規模な大腸腺腫発生予防試験において、COX2選択的阻害剤の長期投与により心血管イベントが2倍程度上昇することがわかり、これらのCOX-2選択的阻害剤の使用は困難となっている。

スリンダク以外のNSAIDsではインドメサシンの坐剤や経口投与による臨床試験が行われている。インドメサシンでも大腸ポリープは減少するが、消化管粘膜傷害による貧血も報告されており、長期間の継続した投与には問題が多いと考える。

本来、スリンダクなど鎮痛剤として開発された薬は慢性リウマチなどによる疼痛に対する対処療法薬として用いられるものであり、長期間、連続して大量に使用することを念頭に置いては開発されていない。短期間では副作用が出なくても1年以上投与後に突然、胃穿孔などの重篤な副作用が発生することもあるため、長期間の投与には厳重な注意が必要である。

低用量アスピリン腸溶剤はバイアスピリンとして狭心症や心筋梗塞の治療に広く用いられている。この治療ではバイアスピリンは長期間の投与が原則であり、長期間投与の安全性はきわめて高いと考えられる。そこで、私たちは本試験で用いる NSAID はバイアスピリンと同じ低用量アスピリン腸溶錠 (100mg) 1日1錠投与と決定した。

家族性大腸腺腫症に対する化学予防臨床試験では、アスピリンを用いた報告はきわめて少なくなく、日本で臨床試験は行われていない。従って、本試験は実施する価値があると判断し、試験を企画した。

試験開始後、顕著な貧血や吻合部潰瘍を認めているが、これがアスピリンによるものか否かは、キーオープンしていないので不明である。今後、試験に参加されている患者を慎重に調査する必要があると考える。

E. 結論

家族性大腸腺腫症患者に対する予防介入試験として、低用量アスピリンによる試験を実施中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

石川秀樹. 機能性食品の安全性と有効性の評価. 日本補完代替医療学会誌 5; 1-8, 2008.

河野敦子, 石川秀樹, 山本達雄, 大谷透, 飯石浩康, 石黒信吾. 経口腸管洗浄液を用いたランブル鞭毛虫感染率の検討. 日本消化器病学会誌 2008; 105: 1605-1611.

Ishikawa H, Nakamura T, Kawano A, Gondo N, Sakai T. Chemoprevention of colorectal cancer in Japan: a brief introduction to current clinical trials. J Gastroenterol. 2009; 44 Suppl 19:77-81. 2009

石川秀樹. III がんの予防. Pp131-148 「がんはなぜできるのか シリーズ新・がん医学入門2 (編集、谷口直之、杉山治夫、松浦成昭、三善英知)」中山書店、東京、2008

石川秀樹. 癌の化学予防. 日本抗加齢医学会雑誌 4, 331-335, 2008.

8. 学会発表 (当該年度のもの)

2008/5/7 第94回日本消化器病学会総会 W7-07 家族性大腸腺腫症における同一家系内の大腸ポリープ発現の差異に関する検討 ワークショップ 石川秀樹 福岡

2008/5/8 1st International Forum IF1-6-II
Chemoprevention for colorectal cancer in Japan Keynote lecture Hideki Ishikawa Fukuoka

2008/5/24 第75回日本消化器内視鏡学会総会 PD2-1 徹底的な内視鏡的ポリープ摘除で家族性大腸腺腫症の大腸癌は予防できるか パネルディスカッション 石川秀樹、権藤久延、河野敦子 横浜

2008/9/8 15th International Confress of Dietetics SS4-3 Probiotics and Colorectal Diseases Symposium Hideki Ishikawa Yokohama

2008/9/16 第10回消化器病病態研究会 日本の大腸癌はなぜ増えたのか? 予防は可能なのか? 特別講演 石川秀樹 名古屋

2008/9/18 広島早期大腸癌研究会 日本
の大腸癌はなぜ増えたのか？ 予防は
可能なのか？ 講演 石川秀樹 広島

2008/9/20 第17回 日本婦人科がん検診
学会 大腸癌からみた遺伝性非ポリポ
ーシス大腸癌(HNPCC)における子宮体
癌について シンポジウム 石川秀樹
東京

2009/1/22 第16回 日本疫学会疫学セミ
ナー 疫学分野における臨床試験の実
例 指定討論 石川秀樹 金沢

2009/2/14 第90回 日本消化器病学会近
畿支部例会 49 便中の Streptococcus
bovis が乳酸菌製剤投与により減少し
た大腸腺腫患者の1例 口演 河野敦
子、石川秀樹、大谷 透 大阪

2009/2/14 第90回 日本消化器病学会近
畿支部例会 101 Sessileserrated
polyp と考えられる病変を合併した家
族性大腸腺腫症の1例 口演 石川秀
樹、河野敦子 大阪

2009/3/7 広島がん医療従事者研修会 大
腸がん予防の最前線 特別講演 石川
秀樹 広島

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

大腸ポリープ患者に対する発癌予防臨床試験

分担研究者 徳留信寛 名古屋市立大学大学院 教授

研究要旨

日本における大腸癌化学予防薬の開発のために、世界で広く研究されている発癌予防候補薬剤をレビューし、低用量アスピリン腸溶錠(100mg/day)を採用した。臨床試験の対象は大腸腫瘍（腺腫または大腸粘膜内癌）患者である。試験方法は多施設二重盲検無作為割付臨床試験であり、試験薬を2年間投与する。主エンドポイントは、2年目の大腸内視鏡検査における大腸腫瘍の発生の有無とする。募集目標症例数は700例、解析目標症例数は500例である。試験薬は1シート31錠のカレンダー型両面アルミPTP包装を行い、試験統計家により割付内容を匿名化して封印した。

各施設の倫理委員会の承認を得た施設から参加呼び掛けを開始した。2007年1月に呼び掛けを開始、26カ月目の2009年2月28日時点で447人に参加を呼び掛け350人（78%）が参加同意した。重篤な副作用はなく、試験は順調に進捗している。

A. 研究目的

本邦では大腸癌の罹患が急激に増加しているため、大腸癌発生を予防する方法の開発が急務である。これまでも、われわれは食生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸癌予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度である。そこで今回は、低用量アスピリン腸溶錠を用いたより強力な大腸癌予防法の開発を研究の目的とした。

B. 研究方法

対象者は、組織診断で確診された大腸腫瘍（粘膜内癌・腺腫）を1個以上持ち、それらすべてを内視鏡的に摘除できた者である。他の条件として、大腸腫瘍の内視鏡的治療歴がすべて判明していること、全大腸内視鏡検査を2回以上受けたことがあること、全大腸内視鏡検査にてクリーンコロンを3カ月以内に確認したしていること、40歳以上、70歳以下である。

除外基準は、粘膜下浸潤(sm)以深の大腸癌の既往を持つ、抗凝固剤、抗血栓剤を服用中、脳卒中（一過性脳虚血発作：TIAを含む）の既往、大腸切除者（虫垂切除を除

く）、家族性大腸腺腫症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療既往、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、出血性憩室炎、高度の出血性胃炎などの易出血性疾患の合併、出血傾向（血小板数10万以下、PT異常値）、癌保有、抗癌剤服用、アスピリンアレルギーの既往、妊娠中及び試験期間中に妊娠予定、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）を週3回以上服用であ

に偏って起こる確率が、有害事象の発生率が両群共に等しいという仮説が20%以下の危険率で棄却された場合、試験統計家は倫理モニタリング委員会委員長に直ちに報告する。倫理モニタリング委員会委員長は倫理モニタリング委員会を至急開催し、協議を行う。

参加者が試験の中止を希望した場合は、中止とする。ただし、参加者本人の意思による本試験参加への同意撤回により試験薬の服用を中止した場合でも、参加者の了解が得られれば intent to treat (ITT) 解析を行うために大腸内視鏡検査は実施する。

試験データの使用や2年目の大腸内視鏡検査受検を参加者が了解しなかった

場合のみ中断とし、ITT 解析には含めない。

追跡調査として、2年目の大腸内視鏡検査が終了後、その後2年から3年後に大腸内視鏡検査を実施して、その結果を把握する。その大腸内視鏡検査までは、アスピリンの服用はしないように指導する。その後も参加者の了解が得られれば、可能な限り大腸内視鏡検査結果を把握する。

使用する試験薬は、アスピリン (100mg/day) 腸溶錠とプラシーボ錠である。登録の実務はデータセンターにて行う。

検査は、エントリー時と2年目に大腸内視鏡検査 (服用開始前、服用開始2年目)、一部施設ではS状結腸大腸粘膜 mRNA 発現 (石川担当症例のみ)、直腸 ACF 計測 (高山担当症例のみ) を行う。

エントリー時に、血液検査 (PT、末梢血球数、AST、ALT、 γ GTP、尿酸、T-Chol、HDL-Chol、中性脂肪)、食事調査 (FFQ)、生活習慣アンケートを行う。

1年目、2年目に服用内容認識の確認と採血による貧血確認を行う。

低用量アスピリン腸溶錠による有害事象は消化管粘膜傷害 (胃痛、胃部不快感、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸潰瘍) や出血傾向に起因する疾患 (脳出血、吐血、下血、貧血) などが考えられる。重大な副作用 (頻度不明) としてショック、出血、皮膚粘膜眼症候群、再生不良性貧血、喘息発作などが考えられる。

主エンドポイントは、2年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍 (腺腫、癌) の発生の有無である。副エンドポイントは、試験期間内の有害事象発生率、他臓器癌の発生の有無、2年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の大きさ・個数・組織 (異型度、絨毛状腺腫成分の有無)、介入後2~3年後の大腸腫瘍発生状況、直腸粘膜の ACF 数、S 状結腸粘膜の大腸癌関連蛋白の mRNA 発現程度である。

700名の試験参加を目標とする。参加者数算定の根拠は下記の通りである。プラシーボ群の2年目の腫瘍発生率を過去の報告から25%とし、アスピリンの投与によりポリープの発生減少率を60%とした場合、両側有意水準5%の検定を実施したとき、80%の検出力を確保することができるのは、1群当たり、250人である。以上より、受容性が良好な場合、担当者とは秘密保持の契約を結ぶ。参加者には、データセンターの住所や個人情報にアクセスできる担当者名を公開する。個人情報を含む文書等は、必ず封書による郵便を用い、FAX、E-mail は用いない。

C. 研究結果

全体会議によりプロトコールを作成し、倫理モニタリング委員会に申請、承認を得て、参加施設の倫理委員会に申請を行った。

試験薬 (低用量アスピリン腸溶錠、プラシーボ) はドイツのバイエル本社より輸入し、1シート31錠のカレンダー型PTP両面アルミ包装を行い、試験統計家により割付内容を匿名化して封印した。

倫理委員会の承認の得られた施設より参加呼びかけが開始されている。2007年1月に呼び掛けを開始、26カ月目の2009年2月28日時点で447人に参加を呼び掛け350人 (78%) が参加同意した。重篤な副作用はなく、試験は順調に進捗しているが、エントリー期間内に目標症例数到達が困難と考えられたため、エントリー期間の2009年6月末まで延長と、目標症例数を達成した大阪警察病院、豊橋市民病院、東邦鎌谷病院の3施設の目標症例数の増加を行った。研究者異動や病院施設内の問題で、エントリーが困難となった三重県立総合病院、産業医科大学、北里大学が試験からはずれることになった。試験薬の有効期限が試験期間中に重なるため、2009年2月に有効期限に余裕のある試験薬をドイツのバイエル本社より再輸入し、再度、PTP両面アルミ包装を行い、再配布を行った。

D. 考察

大腸癌予防のため、食事指導や生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸癌予防に関する知見が得られたが、それらによる予防効果は比較的軽度であった。そこで今回は、薬剤を用いたさらに強力な大腸癌予防法の開発を研究の目的とした。

まず、世界中で行われ、終了または実施中の大腸癌予防臨床試験の報告を収集し、発癌予防候補薬剤を列記した。それらの薬剤の作用仮説、メリット、デメリット、特徴などを整理した資料を作成し、専門家による検討会により候補薬剤の絞り込み、最終的に1剤を予防薬剤として決定し、その後、必要症例数などの算出、実施施設の選定、参加呼びかけ手順などを検討した。予防薬剤として、各種のサイクロオキシゲナーゼ2選択的阻害剤を含む非ステロイド系抗炎症剤、ウルソデオキシコール酸、5アミノサルチル酸、カルシウム製剤、塩酸ピオグリタゾン、葉酸など多数の薬剤が候補としてあげられ、それらの物質に関して、論文のレビューを行い数回にわたる検討

会を実施した。ウルソデオキシコール酸や5アミノサルチル酸は作用仮説の根拠が不十分であること、カルシウム製剤はこれまでの成績では抑制効果が弱いこと、塩酸ピオグリタゾンには臨床投与経験が少ないこと、葉酸は食事からの摂取量が欧米に比して本邦で

E. 結論

大腸癌化学予防のため、低用量アスピリン腸溶錠（100mg/day）の効果を評価する臨床試験は重篤な合併症もなく進行中である。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hattori, N., Hayashi, T., Nakachi, K., Ichikawa, H., Goto, C., Tokudome, Y., Kuriki, K., Hoshino, H., Shibata, K., Yamada, N., Fuku, M.,⁹ Suzuki, S., Nagaya, T., Kobayashi, M., and Tokudome, S. Changes of ROS during a Two-day Ultra-marathon Race. *Int. J. Sports Med.* (in press).

2. Cote, M.L., Chen, W., Smith, D.W., Benhamou, S., Bouchardy, C., Butkiewicz, D., Fong, K.M., Gené, M., Hirvonen, A., Kiyohara, C., Larsen, J.E., Lin, P., Raaschou-Nielsen, O., Povey, A.C., Reszka, E., Risch, A., Schneider, J., Schwartz, A.G., Sorensen, M., To-Figueras, J., Tokudome, S., Pu, Y., Yang, P., Wenzlaff, A.S., Wikman, H., and Taioli, E. Meta- and pooled analysis of GSTP1 polymorphism and lung cancer: a HuGE-GSEC review. *Am. J. Epidemiol.* 169: 802-814, 2009.

3. Suzuki, S., Kojima, M., Tokudome, S., Mori, M., Sakauchi, F., Fujino, Y., Wakai, K., Lin, Y., Kikuchi, S., Tamakoshi, K., Yatsuya, H., and Tamakoshi, A. for Japan Collaborative Cohort Study Group. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the Japan collaborative cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17: 3396-3401, 2008 Nov 24.

4. Xiang, J., Nagaya, T., Huang, X.-E., Kuriki, K., Imaeda, N., Tokudome, Y., Sato, J., Fujiwara, N., Maki, S., and Tokudome, S. Sex and seasonal variations of plasma retinol, α -tocopherol, and carotenoid concentrations in Japanese dietitians. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 9: 413-416, 2008.

5. Yasui, T., Suzuki, S., Itoh, Y., Tozawa, K., Tokudome, S., and Kohri, K. Eicosapentaenoic acid has a preventive effect on the recurrence of nephrolithiasis. *Urol. Int.* 81: 135-138, 2008.

6. Ngoan, L.T., Khan, N.C., Mai, L.B., Anh, N.T., Huong, T.H., Thu, N.T., Lua, N.T., Hang, L.T., Ngoc, B.N., Hieu, N.V., Quyet, H.V., Tai, L.T., Van, D.D., Moore, M.A., Tokudome, S., and Yoshimura, T. Development of a semi-quantitative frequency questionnaire for dietary studies – Focus on vitamin C intake. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 9: 299-302, 2008.

7. Ngoan, L.T., Anh, N.T., Huong, N.T., Thu, N.T., Lua, N.T., Hang, L.T., Bich, N.N., Hieu, N.V., Quyet, H.V., Tai, L.T., Van, D.D., Khan, N.C., Mai, L.B., Tokudome, S., and Yoshimura, T. Gastric and colo-rectal cancer mortality in Viet Nam in the years 2005-2006. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 9: 299-302, 2008.

8. Ando, R., Nagaya, T., Hashimoto, Y., Suzuki, S., Itoh, Y., Umemoto, Y., Ikeda, N., Tozawa, K., Kohri, K., and Tokudome, S. Inverse relationship between obesity and serum prostate-specific antigen level in healthy Japanese men: a hospital-based cross-sectional survey, 2004-2006. *Urology* 72:561-565, 2008.

9. Lee, K.M., Kang, D., Clapper, M.L., Ingelman-Sundberg, M., Ono-Kihara, M., Kiyohara, C., Min, S., Lan, Q., Le Marchand, L., Lin, P., Lung, M.L., Pinarbasi, H., Pisani, P., Srivatanakul,

P., Seow, A., Sugimura, H., Tokudome, S., Yokota, J., and Taioli, E. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms, smoking, and lung cancer risk in a pooled analysis among Asian populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17:1120-1126, 2008.

10. Ghadimi, R., Kuriki, K., Tsuge, S., Takeda, E., Imaeda, N., Suzuki, S., Sawai, A., Takekuma, K., Hosono, A., Tokudome, Y., Goto, C., Esfandiary, I., Nomura, H., and Tokudome, S. Serum concentrations of Fatty acids and colorectal adenoma risk: a case-control study in Japan. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 9:111-118, 2008.

11. Suwanrungruang, K., Sriamporn, S., Wiangnon, S., Rangsrakajee, D., Sookprasert, A., Thipsuntornsak, N., Satitvipawee, P., Poomphakwaen, K., and Tokudome, S. Lifestyle-related risk factors for stomach cancer in northeast Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 9:71-75, 2008.

12. Agawa, H., Yamada, N., Enomoto, Y., Suzuki, H., Hosono, A., Arakawa, K., Ghadimi, R., Miyata, M., Maeda, K., Shibata, K., Tokudome, M., Goto, C., Tokudome, Y., Hoshino, H., Imaeda, N., Marumoto, M., Suzuki, S., Kobayashi, M., and Tokudome, S. Changes of mental stress biomarkers in ultramarathon. *Int. J. Sports Med.* 29: 867-871, 2008.

13. Lin, Y., Kikuchi, S., Tamakoshi, K., Wakai, K., Kondo, T., Niwa, Y., Yatsuya, H., Nishio, K., Suzuki, S., Tokudome, S., Yamamoto, A., Toyoshima, H., Mori, M., and Tamakoshi, A. for Japan Collaborative Cohort Study Group for Evaluation of Cancer Risk. Active smoking, passive smoking, and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *J. Epidemiol.* 18: 77-83, 2008.

14. Fujino, Y., Mori, M., Tamakoshi, A., Sakauchi, F., Suzuki, S., Wakai, K.,

Tokudome, S., Yoshimura, T.; for the JACC Study Group. A prospective study of educational background and breast cancer among Japanese women. *Cancer Causes Control* 19:931-937, 2008.

15. Kojima, M., Hayano, J., Fukuta, H., Sakata, S., Mukai, S., Ohte, N., Seno, H., Toriyama, T., Kawahara, H., Furukawa, T.A., and Tokudome, S. Loss of fractal heart rate dynamics in depressive hemodialysis patients. *Psychosom. Med.* 70:177-185, 2008.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

乳がんの予防要因の解析

分担研究者 山本精一郎 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部室長

研究要旨

本研究では日本人に適した乳がん罹患予測モデルを構築し、その妥当性を評価する。米国において広く用いられているゲイルモデルを参考に、厚生労働省多目的コホートのデータを用いてハイリスク集団を同定するための罹患予測モデルを構築した。個人の予測確率は難しいが、集団レベルでの罹患率予測ができるモデルを作成することができた。

A. 研究目的

多くの疫学研究などにより乳がんリスク因子が解明されてきた。それに伴い、個別化予防への関心が高まってきた。個別化予防できると、High risk集団に対する予防介入研究やスクリーニングプログラムの効率改善につながると考えられる。個別化予防のためには、サブ集団や個人に対する罹患予測が必要である。

個人に対する乳がん罹患予測を行うために多くのモデルが提案されているが、最も有名でよく用いられているのはゲイルモデルである。ゲイルモデルは、もともと米国で提案され、年齢、初経年齢、生検回数、初産年齢、家族歴の5つのリスク因子の相対リスクと年齢ごとのベースライン罹患率を用い、あるリスク因子を持つ白人女性がある期間内に乳がん罹患する確率を推定するものである。

ゲイルモデルは、NCIのBreast Cancer Risk Assessment Toolやカウンセリング、予防介入研究に対する適格規準の決定に用いられている。その妥当性については、米国内では評価済みであり、サブ集団の平均に対しては用いることができる(Well calibration)が、個人の予測には十分ではない(Modest discriminatory accuracy at individual level)とされている。他の国、民族での評価結果はさまざまである。

我が国において乳がんリスク予測のためにゲイルモデルを適用できるか昨年度検討を行ったが、初経年齢の分布が高い方にシフトしている、家族歴があるものが少ない、などリスク因子の分布が異なること、生検受診者が少ないことなどから、そのまま用いることができないことが明らかとなった。また、米国の年齢調整

罹患率は101.1人/100,000人であるのに比べ、我が国の年齢調整罹患率:32.7人/100,000人(GLOBOCAN 2002 (<http://www-dep.iarc.fr/>))と低いことも、予測を難しくしている原因である。

そこで本研究では、①日本人における乳がんhigh risk集団同定のための乳がん罹患予測モデルの構築し、②構築した予測モデルの妥当性評価を行うことを目的とした。より具体的には、ゲイルモデルの妥当性研究の論文などの先行研究により、個人に対する予測は難しいと考えられること、化学予防のような侵襲性の高い予防は日本で受け入れられるかわからないことから、積極的な検診を推進すべき(くらいのマイルドな予防介入を目標に)high risk集団を同定することを目的とした。

B. 研究方法

予測モデルの構築のためには、厚生労働省多目的コホート研究(JPHC study)のコホートIデータを用いて「high risk」となるリスク因子の組み合わせを同定し、複数のモデルを仮定して予測モデルを構築した。用いるモデルは、

- ・Cox比例ハザードモデル
- ・加速モデル(指数分布モデル)
- ・加速モデル(ワイブル分布モデル)

とし、各モデルの下で各対象者(リスク因子の組み合わせ)に対する5年罹患確率を推定し、5年罹患確率($\geq 0.5\%$, $\geq 1.0\%$)でhigh risk集団を定義した。

JPHC研究開始から5年間のデータを用いた。その期間の対象者数、罹患者数は以下の通りである。

コホ	N	罹患者 (?年/>年)
コホ I	2234	247
コホ II	3318	194
全コホ	5553	441

妥当性の評価のためには、コホート II データを用い、high risk 集団と low risk (それ以外) 集団を予測し、その比較を行うこととした。より具体的には、以下の 6 つの方法により検討を行った。

- ① ログランク検定を用い、High/low risk グループのカプラン・マイヤー曲線を比較
- ② 各集団の 5 年罹患確率と High risk 集団の定義に用いた 5 年罹患確率との比較することにより、「High risk」の定義と比較
- ③ 5 年以内罹患者の中の「high risk」者の割合として感度
- ④ 5 年以上追跡者の中の「low risk」者の割合として特異度
- ⑤ 期待される 5 年以内罹患者数と観測罹患者数の比
- ⑥ 加速モデルを仮定した場合には、予測罹患確率と実際の罹患時点との順位相関

Iwasaki et al. (2007) をもとに、表 1 をリスク因子の候補とし、表 2 の予測モデル候補を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、すでに人間に対して行われた研究の 2 次データの利用であり、対象者に対し、最小限の危険以上のリスクはない。

C. 研究結果

コホート I を用いたモデル作成について、例として表 1 の候補 1 をリスク因子としたモデル作成の結果を表 3 に示す。これより、Cox 回帰、2 つの加速モデルといったモデルの違いにより、推定値はほとんど変わらないことがわかった。これは、データが比例ハザードモデルに従い、指数分布に従ってイベントが起こっていることを示していると考えられる。

妥当性検討結果を表 4-5 に示す。表 4 のログランク検定から、high risk を 5 年罹患確率 $\geq 0.5\%$ とした場合に high/low の分離がよいのは、CoxPH > 指数モデル > ワイブルモデルであることがわかる (図 4-5)。これは、CoxPH で用いたノンパラメトリックなベ

ースラインハザード推定がロバストであること、ワイブルモデルでは罹患率を過小評価しているためと考えられる。表 5、すなわち high risk を 5 年罹患確率 $\geq 1.0\%$ の場合には、ワイブルモデル > CoxPH > 指数モデルの順に分離がよいが、予測罹患確率の結果を見ると、CoxPH および指数モデルで分離が悪いのは、実際に予測 5 年罹患確率が 1% 以上のものがほとんどいないからであり、やはりワイブルモデルの結果が過小評価となっているためであることがわかる。

high risk を 5 年罹患確率 $\geq 0.5\%$ とした場合に、感度、特異度がともによい組み合わせはなく、特異度重視であれば CoxPH、感度重視であれば指数モデルがよいが、どちらも十分とはいえなかった。

図 4、5 に候補 1 のリスク因子を用いた指数モデルの予測確率毎の人数分布、罹患者数の分布を示す。これからも高リスクと推定されるものがほとんどいないことが分かる。図 6 に予測確率と実際の罹患割合の関係の例を示すが、他の場合も含め、右上がりの相関は見られなかった。

リスク因子の組み合わせについては、モデル間で一定してよいものは特になかった。このことから、モデルに応じてもっともよいリスク因子の組み合わせを変える必要がある可能性も考えられた。

D. 考察

今回 5 年罹患確率 $\geq 1.0\%$ がほとんどいなかった。5 年罹患確率でなく、10 年罹患確率を用いることや high risk を再定義する必要が感じられた。また、ベースラインリスクの推定に年齢を考慮する必要があるかについても検討の余地がある。さらに、他のリスク因子や交互作用についても検討する必要があるかもしれない。

E. 結論

本研究により、ゲイルモデルをそのまま日本人に適用することはできないが、リスク因子を変更し、適切な統計モデルを用いることによって、米国におけるゲイルモデルの利用と同様、個人レベルでの罹患確率予測は難しいものの、集団レベルの罹患確率予測ができるモデルを構築できることがわかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Iwasaki, M., Yamamoto, S., et al. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan public health

center-based prospective study group. J Clin Oncol. 26: 1677-83, 2008.

Iwasaki, M., Yamamoto, S., et al. Dietary isoflavone intake and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians, and non-Japanese Brazilians. Breast Cancer Res Treat. 2008, in press.

溝田友里、山本精一郎：Ⅲ.乳がんのリスクファクター 世界のエビデンスと日本のエビデンス. 癌と化学療法 2008;35(13):2351-6.

2. 学会発表
本研究に関する発表はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. 日本人におけるリスク因子の候補

リスク因子	水準(Iwasaki et al.;2007に準ずる)	優先度
初経年齢	≥16, 15, 14, 14<	1
出産数	0,1,2,3,4,5-	1
初産年齢	<22, 22-25, 26-29, ≥30, 未	1
婦人科疾患既往	有無	1
家族歴	有無	1
閉経年齢	未,0-47, 48-50,51-53,54-	2
授乳歴	有無	2
BMI	<19, 19-20.9, 21-22.9, 23-24.9, 25-26.9, 27-29.9	2
年齢	<50, ≥50	3

表2. 予測モデル候補

候補	リスク因子
1	初経年齢, 初産年齢, 年齢, 家族歴, 婦人科疾患既往
1'	初経年齢, 初産年齢, 閉経年齢, 家族歴, 婦人科疾患既往
2	初経年齢, 初産年齢, 家族歴, 婦人科疾患既往
2'	初経年齢, 初産年齢, 家族歴, 婦人科疾患既往, BMI
3	初経年齢, 出産数, 家族歴, 婦人科疾患既往
3'	初経年齢, 出産数, 家族歴, 婦人科疾患既往, BMI
4	婦人科疾患既往, 授乳歴

- 主効果のみ
- ゲイルモデルに準ずるモデル(候補1)
 - 生検回数の代わりに婦人科疾患既往
 - 1'として年齢の代わりに閉経年齢
- リスク因子候補の優先度1によるモデル(候補2,3)
 - 初産年齢, 出産数はどちらか
 - 2', 3'として, 2, 3にBMIを追加
- ステップワイズ変数選択法によるモデル(候補4)
 - コホート II: 出産数, 婦人科疾患既往
 - コホート I + コホート II: 閉経年齢, 出産数, 婦人科疾患既往

表3. コホート I データを用いたモデルの作成(リスク因子として候補1を使用)

リスク因子	水準	HR(PH)	HR(exp)	HR(weibull)
初経年齢	≥16	1.00	1.00	1.00
	15	1.08 (0.72-1.61)	1.08(0.72-1.61)	1.08(0.72-1.61)
	14	1.42(0.97-2.08)	1.42(0.97-2.09)	1.42(0.96-2.09)
	<14	1.36(0.92-2.02)	1.36(0.92-2.02)	1.36(0.91-2.02)
初産年齢	<22	1.00	1.00	1.00
	22-25	1.38(0.88-2.17)	1.38(0.88-2.18)	1.38(0.87-2.18)
	26-29	1.51(0.94-2.43)	1.51(0.94-2.43)	1.51(0.93-2.44)
	≥30	1.95(1.11-3.41)	1.95(1.11-3.41)	1.95(1.10-3.44)
	未経産	2.66(1.48-4.77)	2.65(1.48-4.76)	2.66(1.46-4.83)
年齢	<50	1.00	1.00	1.00
	≥50	0.95(0.72-1.26)	0.95(0.72-1.26)	0.95(0.72-1.26)
家族歴	0	1.00	1.00	1.00
	≥1	1.58(0.59-4.25)	1.58(0.59-4.25)	1.58(0.59-4.26)
婦人科疾患既往	0	1.00	1.00	1.00
	≥1	1.60 (0.96-2.67)	1.61(0.96-2.67)	1.61(0.96-2.68)

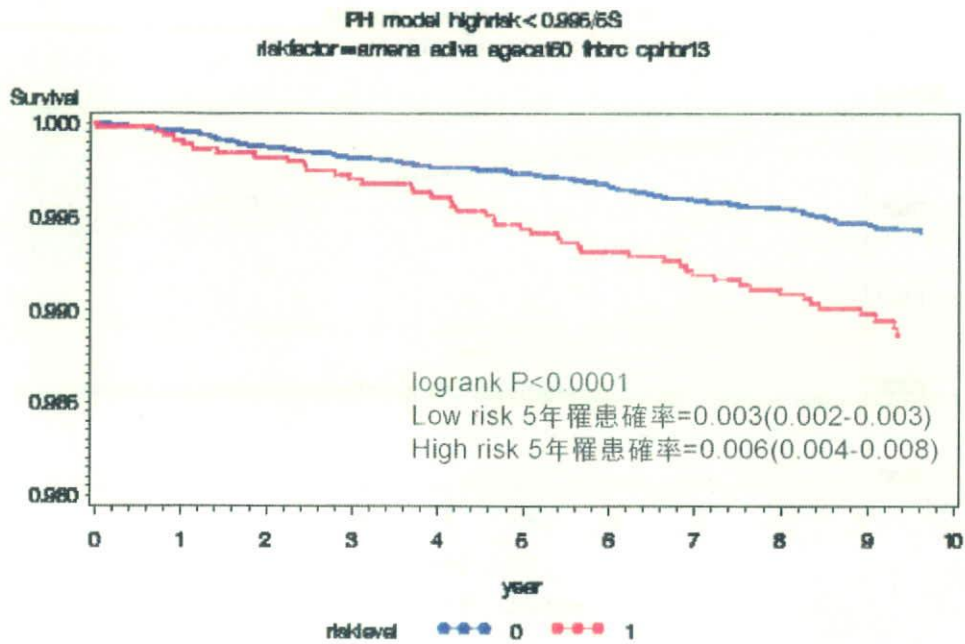


図1. コホートIIデータを用いたCoxPHモデルの妥当性の検討(リスク因子として候補1を使用)

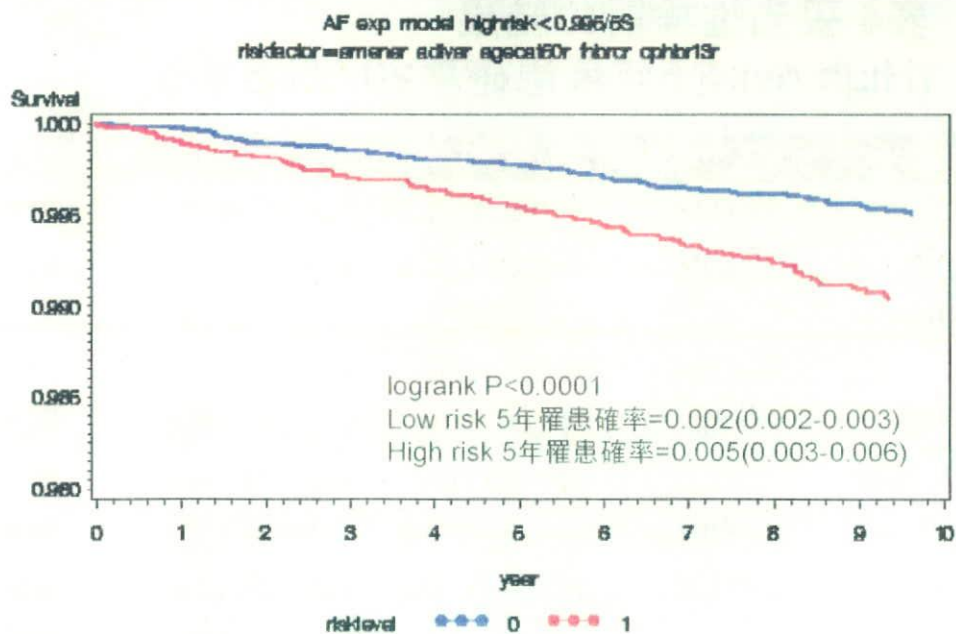


図2. コホートIIデータを用いた加速(指数)モデルの妥当性の検討(リスク因子として候補1を使用)

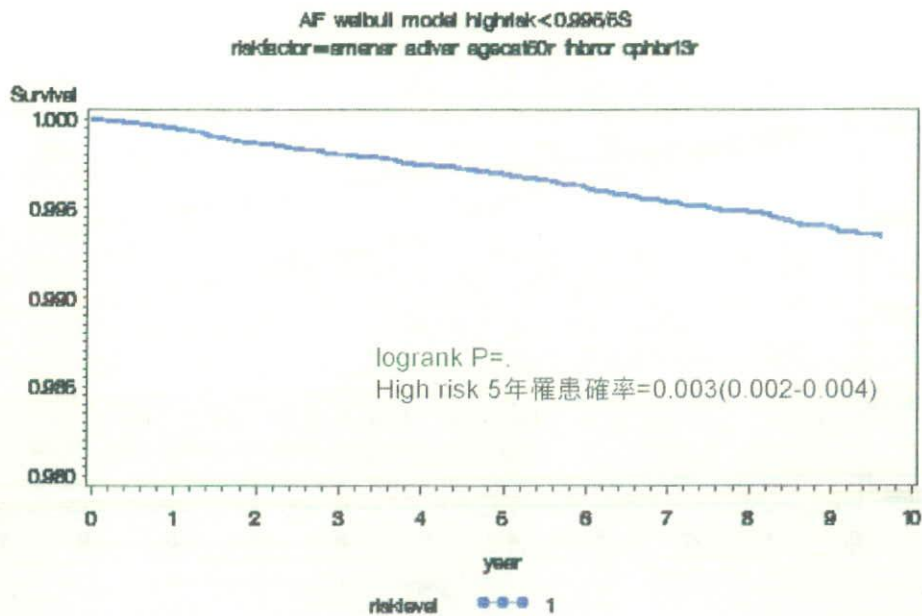


図3. コホートIIデータを用いた加速(ワイブル)モデルの妥当性の検討(リスク因子として候補1を使用)

表4. 妥当性検討の結果
(High riskを5年罹患確率 $\geq 0.5\%$ とする)

候補	ログランク検定	5y罹患確率	E/O	感度/特異度(%)
1.Cox	P<0.0001	H=0.6 / L=0.3	1.20(0.80-1.79)	27/85
1.AF EXP	P<0.0001	H=0.5 / L=0.2	1.11(0.84-1.48)	52/65
1.AF Weibull	.	H=0.3 / L=.	1.31(1.07-1.62)	100/0
1'.Cox	P=0.0001	H=0.6 / L=0.3	1.23(0.85-1.80)	31/83
1'.AF EXP	P=0.0004	H=0.4 / L=0.2	1.45(1.13-1.87)	68/45
1'.AF Weibull	.	H=0.3 / L=.	1.33(1.08-1.64)	100/0
2.Cox	P<0.0001	H=0.6 / L=0.3	1.29(0.87-1.91)	28/85
2.AF EXP	p=0.0001	H=0.4 / L=0.2	1.28(0.97-1.70)	55/59
2.AF Weibull	.	H=0.3 / L=.	1.31(1.07-1.62)	100/0
2'.Cox	P<0.0001	H=0.5 / L=0.3	1.06(0.73-1.53)	32/82
2'.AF EXP	P=0.0190	H=0.4 / L=0.3	1.51(1.09-2.08)	41/67
2'.AF Weibull	P=0.9528	H=0.3 / L=0.3	1.33(1.08-1.64)	99/1