

200924039A

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

日中両国を含む東アジア諸国における  
がん対策の質向上と標準化を目指した調査研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 英夫

平成22(2010)年3月

## 目 次

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| I .     | 総括研究報告  |     |
|         | 日中両国を含む東アジア諸国におけるがん対策の<br>質向上と標準化を目指した調査研究.....         | 3   |
|         | 田中 英夫   |     |
| I I .   | 分担研究報告書   |     |
|         | 1. 東アジア諸国における地域ベースのがん生存率共同調査の推進.....                    | 17  |
|         | 田中 英夫   |     |
|         | 2. 東アジアにおけるがん統計の標準化とがん対策への応用.....                       | 29  |
|         | 味木和喜子   |     |
|         | 3. 東アジア地域におけるがん一次予防普及のための検証的研究.....                     | 34  |
|         | 井上真奈美   |     |
|         | 4. 日韓台湾における癌の罹患・死亡の傾向と<br>それに関するリスク要因と対策に関する研究.....     | 40  |
|         | 田中 政宏   |     |
|         | 5. 東アジア地域におけるがん統計の標準化と<br>がん一次予防普及のための検証的研究.....        | 62  |
|         | 松尾恵太郎   |     |
|         | 6. 日本人で見つかった遺伝子多型の意義の拡張、<br>病理検体を共同で用いた研究のプラットフォーム..... | 67  |
|         | 梶村 春彦   |     |
|         | 7. 東アジア地域におけるがん情報データベース統合のための基盤研究.....                  | 69  |
|         | 三宅 淳  |     |
|         | 8. 東アジア地域におけるがん情報データベース統合のための基盤研究.....                  | 76  |
|         | 増井 徹  |     |
|         | 9. グローバルアジェンダとしてのアジアにおけるがんの課題と展望.....                   | 80  |
|         | 河原ノリエ   |     |
| I I I . | 研究成果の刊行に関する一覧表 .....                                    | 105 |
| I V .   | 研究成果の刊行物・別刷 .....                                       | 111 |

# I. 總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん戦略総合研究事業）

総括研究報告書

日中両国を含む東アジア諸国におけるがん対策の  
質向上と標準化を目指した調査研究

研究代表者 田中 英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

研究要旨

東アジア諸国における地域ベースのがん生存率を共通の条件、方法で算出し、相互比較を可能にするネットワークを構築し、日本から宮城など6地域、韓国（全土）、台湾（全土）、フィリピン（ManilaとRizalを合算）について、1997-99年診断の胃、大腸、肝、肺、乳房（女）、子宮頸部の6部位の5年相対生存率を算出した。また、WHOのがん死亡データベースを用いて日本、韓国、シンガポール、香港、米国、英国での傾向をAge-Period-Cohortモデルを用いて分析した。また、東アジアの既存コホートの統合解析プロジェクト（18コホート計101万人）に参画し、BMIと総死亡リスクとの関連を明らかにした。また、欧米人集団で認められた染色体15q25、5p15の遺伝子多型と肺癌発症との関連はアジア人では認められなかったことを症例対照研究により示した。さらに、東アジアにおいて生体試料を用いたがんの国際協同研究を推進するために、台湾のバイオバンクの現状と課題を把握するなどの調査活動を行った。

研究分担者

|       |                                      |       |                                     |
|-------|--------------------------------------|-------|-------------------------------------|
| 味木和喜子 | 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 地域がん登録室長 | 三宅 淳  | 東京大学大学院工学研究科・バイオエンジニアリング専攻 教授       |
| 井上真奈美 | 国立がんセンターがん予防・検診センター 予防研究部 室長         | 増井 徹  | 独立行政法人医薬基盤研究所 生物資源研究部門 生物資源政策・倫理 部長 |
| 田中 政宏 | 大阪府立成人病センター がん対策情報センター 企画調査課 長       | 河原ノリエ | 東京大学先端科学技術研究センター 人間支援工学 特任 研究員      |
| 松尾恵太郎 | 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長               |       |                                     |
| 梶村 春彦 | 浜松医科大学 教授                            |       |                                     |

## A. 研究目的

中国をはじめとする東アジア諸国では、平均余命の延長等によりがん罹患数が増大し、各国においてその対策が重要な課題となっている。本研究班の目的は、①各国が科学的ながん対策を立案・評価できるよう、地域がん登録をはじめとしたがん統計基盤の整備し、これを活用すること、そのために今年度は東アジアに多いがんの部位の5年相対生存率を算出し、相互比較すること、②WHOのがん死亡データベースを用いて東アジア諸国の死亡率の変化を分析し、がん一次予防、二次予防などのがん対策の効果を比較検討すること、③遺伝的特性が比較的類似すると考えられるアジア人におけるがんの一次予防に資する知験を検証的に得ること、そのために今年度は、アジア地域に特有ながんリスク特性を示す要因の一つである肥満度 (BMI) について、コホート研究を対象としたメタ解析を行うこと、④欧米人集団で認められた肺がんリスクに関連する遺伝子多型が、アジア人にも認められるか検証すること、⑤東アジア地域において、DNAをはじめとする生体試料や、病理組織標本からの情報を含めたがん情報データベース構築のためのネットワーク作りを、日本の主導で行うこと、そのために今年度は、主として、特殊な文化的背景の元に発達している台湾のバイオバンクについて研究し、論考した。

## B. 研究方法と研究結果

### 1. 地域ベースのがん生存率共同調査(田中英、味木、田中政)

日・中・韓・台・フィリピン・インドネシアの地域がん登録関連の研究者が東

京に集まり (平成 20 年 3 月)、共同研究規格のための会議を開いた。東アジア諸国に比較的多いか、もしくは近年増加傾向にある胃・大腸・肝・肺・乳房 (女)・子宮頸部の 6 部位のがんを対象とし、診断年は多くの登録施設が既存の確定したデータが活用できるよう、1997 年～99 年を用いることにした。また、共同研究に参画するハードルを下げると、対象者の個人単位の情報を事務局 (日本) に集めることはせず、事務局が作成する集計プロトコールに従って各参加施設が集計し、その結果を持ち寄ることとした。

共同研究の参加及び集計の単位は地域がん登録の施設単位とし、参加条件は①当該診断年の Death certificate only cases (DCO) が概ね 20%以下、②予後調査における診断から 5 年後の消息判明率が概ね 95%以上、③相対生存率算出に必要な各国 (各地域) の生命表が用意できること、とした。研究参加施設に対して提出を要求した reporting form を資料 1 に示す。相対生存率の集計は各施設とも Ederer II 法で行われた。

Reporting form を審査した結果、日本から 6 地域 (宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎)、韓国 (全土)、台湾 (全土)、フィリピンから 2 施設 (Manila と Rizal を合算) が条件を満たした。参加施設における登録の指標である Morphologically Verified % (MV%)、Death Certificate Only % (DCO%)、および Mortality Incidence Ratio (M/I%) を公表した。

胃がん (男) の 5 年相対生存率は日本各地域が 55%～70%と最も高く、韓国が 48%とこれに次ぎ、台湾が 39%、フィリ

ピンが27%と大きな差がみられた。

大腸がん（男）でも、日本の各地域が61%~79%と最も高く、韓国が59%とこれに次ぎ、台湾が56%、フィリピンが40%となった。

肝がん（男）では、日本の各地域が22%~33%と最も高く、台湾が18%とこれに次ぎ、韓国が13%、フィリピンが9%と続いた。

肺がん（男）では、日本の各地域が18%~29%と最も高く、台湾、韓国、フィリピンがいずれも12%であった（表2-2）。日本、台湾、韓国の肺がんの5年相対生存率はいずれも女は男に比べて有意に高かった。

乳がん（女）の5年相対生存率は、日本の6地域と韓国が84%~88%と高く、台湾が80%でこれに次ぎ、フィリピンは59%と外の3カ国に比べて優位に低かった。

これに対し、子宮頸がんの5年相対生存率が最も高かったのは韓国と新潟の81%で、次いで台湾と長崎の77%、以下、山形73%、宮城70%、大阪67%、福井66%と続き、フィリピンは45%と前3カ国に比べて明らかな低値を示した。

#### （倫理面への配慮）

日本からの生存率データは個人識別情報の付与されていないデータセットを国立がんセンターがん対策情報センターが集計した結果に基づく。日本以外の国からのデータは各施設が共通プロトコールに基き集計した結果を事務局に集約したものである。

## 2. Age-Period-Cohort モデルによる東アジア諸国におけるがん死亡変化の特徴（田中政）

APCモデルは、健康事象の発生を年齢、時代、コホートの3つの成分からなるポワソン回帰モデルで推計・分析する手法である。本研究におけるAPC分析手法は、estimable function approachを用いた。同手法においては、APCの3つの効果のそれぞれについて、Linear(L)部分とNon linear(NL)部分を分離し、両者を合計したfull effectとともに、それぞれの効果を評価する。WHOの癌死亡databaseにおける、日本、韓国、シンガポール、香港、英国(England & Walesに限定)そして米国の6地域のデータを用いた。

胃がんの分析における特徴的な所見として、日本の胃がんのピリオド効果が1970年以後に死亡確率が低下しており、これは日本人の食塩摂取量の減少による胃がん罹患率の低下の他に、胃がん検診の普及および胃がん治療技術の向上と普及による胃がん患者の生存率の向上が関係していると思われた。一方、日本でみられたようなピリオド効果は韓国、香港、シンガポールではみられなかった。また、日本ではコホート効果として1950年代生まれ以後の世代の死亡確率が低下していたが、これは日本人集団におけるピロリ菌の出生年代別保有率の違いを反映しているものと思われた。また、米国ではコホート効果として1960年代生まれ以後の死亡確率の増加が顕著にみられ、これは、胃がん罹患率の高い非白人系アメリカ人の割合が、この出生年代以後に生まれた世代で増えてきたことによると推測され

た。

乳がん（女）の特徴的な所見として、日本のピリオド効果は1995年以後緩やかに死亡確率が増加傾向にあり、乳がん検診導入後の死亡率減少効果が明らかではなかった。一方、米国、英国は共に1980年代からピリオド効果として明らかに死亡確率が減少傾向を示しており、乳がん検診普及による死亡減少効果が表れたものと考えられた。

### 3. アジア地域における肥満度と総死亡率との関連（井上、松尾）

肥満度と死亡との関連について結果を公表しているコホート集団を文献検索により確認し、また、ACCメンバーから得られる国別のコホート集団情報により、本研究への参加候補集団を抽出した。条件に合致した参加各集団から、肥満度（身長、体重）及び全死亡死因の他、年齢、性、生年、民族（国、国家経済主体）等の基本項目、因果に影響を考えられると考えられる喫煙歴、飲酒量、既往歴（がん、心疾患、糖尿病、高血圧、脳卒中）等の項目を収集し、カテゴリーを統一して収集した。Outcome はがん死亡の他、総死亡、その他の主要死因死亡とした。

コホートのリクルートの結果、日本、中国、台湾、韓国、インド、シンガポール、バングラデシュの合計18コホート集団（合計101.2万人、11.2万人の死亡）が統合解析の対象となった。解析対象者全体での平均BMIは23.5であった。

総死亡リスクは、高低BMIどちらにおいてもリスクが上昇するU-shapeの関連が見られた。死亡に至る疾病のためにやせる、と

いような因果の逆転の影響をできるだけ少なくするために、3年以内の早期死亡を除外して解析したところ、BMIが35以上で1.6倍、BMIが15未満で2.6倍と高くなった。特に中国人及び韓国人と日本人において高BMIでも明らかなリスクの上昇が見られた。総死亡のリスクパターンはがん死亡、循環器疾患死亡、その他の死亡、ともに類似していた。

（倫理面への配慮）

系統的レビュー及びメタ・アナリシスでは、既に公表された研究結果のみを用いている。

個別データの統合に関しては、個人同定可能な項目は一切収集しない。また本研究への参加については各国における倫理指針に従い、必要があれば、倫理審査委員会での承認を得ることを条件としている。

### 4. アジア人における肺がん発症リスクに関連する遺伝子多型の検証（松尾）

本研究はInternational Lung Cancer Consortiumの枠組みで実施された症例対照研究のプール解析である。解析参加研究数は米国より9研究、欧州より8研究、アジアから4研究である。これらの研究より11,645症例、14,954対照が含まれたプール解析となっている。全データに対するアジア人の割合は15%である。

15q25のrs16969968、rs8034191多型の頻度は白人では0.35であったが、アジア人では0.03と著しく低かった。15q25は白人のみで統計学的に有意な関連を認めた。アジア人で15q25の頻度の高い多型の検討でも関連は認めなかった。一方、5p15の多型は、

白人、アジア人ともにアレル頻度はほぼ同様であった。また、関連も白人、アジア人に共通して統計学的に有意な関連を認めた。

(倫理面への配慮)

統合解析における個人データ収集では、個人識別が可能な情報は収集されていない。また、各参加コホートは、各国での倫理指針に従い、必要な場合には倫理審査委員会の承認を得ている。

#### 5. 東アジアにおける生体試料を用いたがん研究を推進するための基盤的研究(相村、三宅、増井、河原)

胃がん罹患率の高い地域を抱える安徽省蘆江人民病院と連携し、同施設の消化管腫瘍の手術材料を $-70^{\circ}\text{C}$ で保存するとともに、pathological archivesをtissue micro array化して免疫染色、FISH、およびDNA解析の試行を行った。

また、特殊な文化的背景の元に発達している台湾のバイオバンクについて、文献資料等によりその特徴を研究した。2005年5月に台湾政府はthe Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipeiにより、台湾バイオバンクのパイロット研究を進めることを決定した。3年間のパイロット研究の期間に、20万人の40歳から70歳のランダムに抽出された人々の血液由来サンプル、そのゲノム情報、その他の医療等の情報を医学・生物学情報のデータベースとする予定であるという。このプロジェクトの特徴は、英国のバイオバンクに近く、長期のフォローアップを行う点にある。また、この計画に対しては、大規模な反対運動が沸き起り、社会基盤が

このような大規模な研究体制の構築を必ずしもサポートしていないことが明らかとなった。これらの反対が引き起こる背景として、台湾のバイオバンクが、製薬企業やIT企業が強力に後押しをする活動でもあり、政府が上げた目標の中にも、台湾におけるバイオテクノロジーとIT企業の振興が挙げられていることがある。

また、アジア地域においてがん対策を推進するため、がんをこの地域においてグローバルヘルスアジェンダとするための課題について、第5回アジアがんフォーラム(2009年11月つくば市)を開催し、検討した。その結果、単にがんの罹患率や死亡率の高さという記述疫学的な状況のアピールではなく、感染症対策のゴールとして取り上げられるような、①対策に要する時間、②対策のターゲットのしぼり込み、③診断・治療のための資源と予防のための資源との比較、④予防効果および治療効果の比較を考慮すべきことが指摘された。また、がん予防の重要性と有効性をアピールするためには、分析疫学研究によるがんの個々のリスク要因、予防要因の特定と知識の普及ではなく、分析疫学研究を系統的レビューし、また、統合解析することで要約値として曝露の適性値(閾値)を数量的に国民に提示することや、アジアの各国に特化した人口寄与危険割合を算出し、各国の政府にアピールすることの必要性が指摘された。

#### C. 考察

東アジア諸国(日本、韓国、台湾、フィリピン)による胃、大腸、肝、肺、乳房(女)、子宮頸がんの地域ベースの5年相対生存率は、各国で相当の差があるこ



と、その順位はがんの部位によって異なることが分かった。これらの結果は、その差異の原因の調査を今後進めて行くことで、低位にある国の生存率を改善する糸口を見出す可能性があることを示している。今後、参加国を増やすとともに、年齢分布の違いを調整するための標準人口を設定するなど、比較可能性の向上に努める必要がある。

日本を含む東アジア諸国に米国、英国などの先進国を加え、それらの国のがん死亡統計を用いた Age-Period-Cohort モデルによる各国の死亡率の変化の特徴を分析することは、各国の各部位のがんの一次予防、二次予防（早期発見）およびがん医療の普及度や効果を評価するための指標として活用し得るものと考えられた。今後更に有用性を上げるには、各国研究者との連携により、がんのリスク要因の曝露情報、がん検診の実施状況、がん治療水準に関するより詳細な各国の情報を入手し、これらの情報と合わせて考察する必要がある。

東アジア人のコホートデータを使って統合解析し、BMI と死亡リスクとの関係、特にリスクが上がる閾値について、初めて明確に設定することができた。このコホート連合を活用することにより、今後東アジア人に特化したがんの様々なリスク要因の曝露閾値を設定したり、国毎に人口寄与危険割合を設定することができる。

#### D. 結論

東アジア諸国における地域ベースのがん生存率を共通の条件、方法で算出し、

相互比較を可能にするネットワークを構築し、日本から宮城など6地域、韓国（全土）、台湾（全土）、フィリピン（Manila と Rizal を合算）について、1997-99年診断の胃、大腸、肝、肺、乳房（女）、子宮頸部の6部位の5年相対生存率を算出した。また、WHOのがん死亡データベースを用いて日本、韓国、シンガポール、香港、米国、英国での傾向を Age-Period-Cohort モデルを用いて分析した。また、東アジアの既存コホートの統合解析プロジェクト（18コホート計101万人）に参画し、BMI と総死亡リスクとの関連を明らかにした。また、欧米人集団で認められた染色体 15q25、5p15 の遺伝子多型と肺癌発症との関連はアジア人では認められなかったことを症例対照研究により示した。さらに、東アジアにおいて生体試料を用いたがんの国際協同研究を推進するために、台湾のバイオバンクの現状と課題を把握するなどの調査活動を行った。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited

- to sustained virological responders. *J Viral Hepat.* 2010; 17:185-191.
2. Tanaka H, Tanaka M, Chen W, Park S, Jung KW, Chiang CJ, Lai MS, Mirasol-Lumague MR, Laudico AS, Sinuraya ES, Nishino Y, Shibata A, Fujita M, Soda M, Naito M, Tsukuma H, Moore MA, Ajiki W. Proposal for a Cooperative Study on Population-based Cancer Survival in Selected Registries in East Asia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10(6):1191-8.
  3. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hiraki A, Watanabe M, Iwata H, Tanaka H, Tajima K. FGFR2 intronic polymorphisms interact with reproductive risk factors of breast cancer: Results of a case control study in Japan. *Int J Cancer.* 2009; 125(8):1946-52.
  4. Ito Y, Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Sugimoto T, Rachet B, Coleman MP. Regional differences in population-based cancer survival between six prefectures in Japan: application of relative survival models with funnel plots. *Cancer Sci.* 2009; 100(7): 1306-11.
  5. Matsuda T, Marugame T, Kamo KI, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2003: Based on Data from 13 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol.* 2009; 39(12): 850-858.
  6. Baba S, Ioka A, Tsukuma H, Noda H, Ajiki W, Iso H. Incidence and survival trends for childhood cancer in Osaka, Japan, 1973–2001. *Cancer Sci.* 2010; 101(3): 787-792.
  7. Kim HJ, Lim SY, Lee JS, Park SH, Shin AS, Choi BY, Shimazu T, Inoue M, Tsugane S, Kim JS. Fresh and pickled vegetable consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Sci.* 2010;101(2):508-16.
  8. Masahiro TANAKA , Hideo TANAKA, Hideaki TSUKUMA, Akiko IOKA, Akira OSHIMA, Toshitaka NAKAHARA. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: A possible role of hepatitis B virus. *Journal of Viral Hepatitis* 2009 (on line publication)
  9. Truong T, Hung RJ, Amos CI, Wu X, Bickeboller H, Rosenberger A, Sauter W, Illig T, Wichman HE, Risch A, Dienemann H, Kaaks R, Yang P, Jinag R, Wiencke JK, Wrensch M, Hansen H, Kelsey KT, Matsuo K, Tajima K, Schwartz AG, et al. Internatinal Lung Cancer

- Consortium: Replication of susceptibility loci on chromosome 15q25, 5p15 and 6p21. *J Natl Cancer Inst* (in press).
10. Truong T, Truong T, Sauter W, McKay JD, Hosgood HD 3rd, Gallagher C, Amos CI, Spitz M, Muscat J, Lazarus P, Illig T, Wichmann HE, Bickeböller H, Risch A, Dienemann H, Zhang ZF, Naeim BP, Yang P, Zienolddiny S, Haugen A, Le Marchand L, Hong YC, Kim JH, Duell EJ, Andrew AS, Kiyohara C, Shen H, Matsuo K, et al. International Lung Cancer Consortium: Coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. *Carcinogenesis* (in press).
  11. Yamada, H., Sugimura, H. et al. Identification and characterization of a novel germline p53 mutation in a patient with glioblastoma and colon cancer. *Int J Cancer*, 2009. **125**(4): 973-6.
  12. Goto, M., Sugimura, H. et al., Altered expression of the human base excision repair gene NTH1 in gastric cancer. *Carcinogenesis*, 2009. **30**(8): 1345-52.
  13. Okudela, K. Sugimura, H. et al. Down-Regulation of DUSP6 Expression in Lung Cancer --Its Mechanism and Potential Role in Carcinogenesis. *Am J Pathol*, 2009. **175**(2): 867-881.
  14. Seike, M., Sugimura, H. et al. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(29): 12085-90.
  15. Goto, M. Sugimura, H. et al. Three novel NEIL1 promoter polymorphisms in gastric cancer patients. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2010; **2**: 117-20.
  16. Kazumi Hakamada, Satoshi Fujita, Jun Miyake. Onset timing of transient gene expression depends on cell division, *J. Biosci. Bioeng.* 109, 62-66 (2010).
  17. T. Sugitate, T. Kihara, X.Y. Liu, J. Miyake. Mechanical role of the nucleus in a cell in terms of elastic modulus, *Current Applied Physics* 4S1, e291-e293 (2009).
  18. Kihara T., Nakamura C., Suzuki M., Han S.W., Fukazawa K., Ishihara K., Miyake J. Development of a method to evaluate caspase-3 activity in a single cell using a nanoneedle and a fluorescent probe, *J. Biosens. Bioelectron.* 25, 22-27 (2009).
  19. The International Cancer Genome Consortium: Masui, T. as an International Data Access Committee. International network of cancer genome projects. *Nature* 2010, In Press.

20. Kawahara N. Perspectives on Strategies for Establishing Cancer on the Global Health Agenda: Discussion on the possibilities and significance of creating infrastructure for cancer prevention information using school health classes. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010; 8(1) : in press.
  21. 田中政宏、津熊秀明 胆管細胞がんの疫学 日本臨床 2009;67 (supl.3): 278-282.
  22. 梶村春彦、松田友成 喫煙病理と臨床 臨時増刊号 27: 124 - 131, 2009
  23. 増井徹、バイオバンク、生命倫理、編集：玉井真理子、大谷いづみ、有斐閣、2008、印刷中。
  24. 増井徹、バイオバンクの現状と将来。「遺伝子診断学」日本臨床。2010。印刷中。
2. 学会発表
1. Tanaka, H. Ito H, Ioka A, Shibata A, Naito M, Fujita M, Suyama A, Soda M, Sugiyama H, Mor V, Matsuo K. Cigarette Smoking and Changes in the Japanese Male Lung Cancer Incidence by Histological Type from 1975 to 2003. 31st Annual Scientific Congress and Meeting of the International IACR. 2009.6.3. NewOrleans.
  2. Tanaka, H. Current status of population-based cancer registries in Japan. 20th Asia Pacific Cancer Conference. 2009.11.12. Tsukuba.
  3. Ajiki W, et. al. A collaborative study of cancer survival diagnosed between 1997 and 1999: comparisons between 6 prefectures. In 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2009. Yokohama.
  4. 味木和喜子. 標準化のめざすもの. 第18回地域がん登録全国協議会総会研究会. 2009. 新潟.
  5. 味木和喜子、他. 地域がん登録、院内がん登録の整備状況と課題. 日本放射線腫瘍学会第22回学術大会. 2009. 京都.
  6. 味木和喜子、他. 地域がん登録の現状と今後の課題. 第112回日本小児科学会学術集会. 2009. 奈良.
  7. 三宅 淳、ナノバイオ技術を用いた細胞内分子操作と診断、東京医科歯科大学大学院私学総合研究科第22回大学院セミナー、091217 医科歯科大学、東京
  8. Jun Miyake, NanoBiotechnology for Stem Cell Technology and Human-Machine, Interfac, International Workshop on Nano Biomedicine (IWNB), August 21st, 2009, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan
  9. 三宅 淳, ゲノム創薬の新技術

- の可能性 –システムバイオロジー、GIGA シーケンサー、細胞アレイ等を巡る状況・ゲノム創薬フォーラム第 21 回談話会、2009 年 6 月 15 日 日本薬学会・長井記念ホール、東京
10. 袴田 和巳、三宅 淳、一細胞時系列解析による遺伝子発現メカニズムの検討、2009/09/24 第 61 回日本生物工学会学会、名古屋大学、名古屋市
  11. 小川 真一郎、徳元 康人、三宅 淳、長棟 輝行、iPS 細胞からのオリゴデンドロサイト分化誘導、2009/09/24 第 61 回日本生物工学会学会、名古屋大学、名古屋市
  12. 徳元康人、堀本勝久、三宅 淳、生細胞内で活性化されている MAPK の同定、2009/09/24 第 61 回日本生物工学会学会、名古屋大学、名古屋市
  13. 堀本勝久、齊藤秀、中津井雅彦、徳元康人、三宅淳、細胞内分子ネットワーク構造変化の追跡、第 19 回日本数理生物学会大会、2009/09/10、東京大学駒場キャンパス、東京
  14. 増井徹 自分を笑い飛ばす力:私の何が私のものか? 自然システム学類学生のためのモデル人材講演会 金沢大学 2010 年 3 月 18 日
  15. 増井徹 ヒトを対象とした研究を支えるバイオバンクの最近の動向—米国と英国の動き 第 3 回 6 NC 研究所長および副所長の意見交換会 東京 2010 年 3 月 12 日
  16. 増井徹 ヒトを対象とした研究を支えるバイオバンクの最近の動向. 筑波大学医学部第 2 回バイオバンクセミナー、筑波. 2010 年 2 月 10 日
  17. 増井徹 生物資源バンクの日本と海外の現状. 第 9 回 HS 研究資源バンクセミナー「ヒト細胞・組織を創薬研究にどのように利用するか?」、大阪. 2010 年 1 月 27 日
  18. Masui, T. Biobanking in NIBIO. Seminar at Vanderbilt University, Human Research Protection Program. Nashville, USA. 15 January, 2010.
  19. Masui, T. Challeges of IRB in Japan. Seminar at Vanderbilt University, Human Research Protection Program. Nashville, USA. 15 January, 2010.
  20. 増井徹 ヒトを研究するために—国内、国外のバイオバンク動向. 文部科学書「大学院教育改革支援プログラム」事業大学院 GP 第 2 回シンポジウム「バイオバンクの現在、未来、そして生命倫理」、東京. 2009 年 12 月 5 日
  21. 増井徹 ヒトを研究対象とする試みとしてのバイオバンク—国内と海外の動向. 第 5 回癌 Translational Research 研究会、

- 千葉大学医学部、千葉 2009 年 12 月 1 日
22. 増井徹 ゲノム解析技術と ELSI 課題の変化について. ゲノムテクノロジー第 164 委員会第 31 回研究会、東京. 2009 年 11 月 30 日
  23. 増井徹 人由来試生物資源の創薬応用研究のために—政策・倫理的な課題とその克服. 第 24 回日本薬物動態学会フォーラム 2009 「新規生物材料と薬物動態研究への応用」京都、2009 年 11 月 29 日
  24. 増井徹 ヘルシンキ宣言の改訂にみるヒトを対象とした科学研究. 第 39 回日本医事法学会ワークショップ 1 (講演とオーガナイザー)、大阪、2009 年 11 月 28 日
  25. 増井徹 ヒトを対象とした研究のために最近の動向—海外から国内の動きについて. 東京女子医大ハイテクリサーチセンター、東京 2009 年 11 月 27 日
  26. Masui, T. Cance: From Person to Societal. The 5 th Asia Cancer Forum, Tsukuba. 12 November, 2009.
  27. 増井徹 人体由来試料等の流通について 医学研究政策研究会、東京 2009 年 10 月 3 日
  28. Masui, T. Comments on the Biobank Taiwan and its governance. Academia Sinica, Taiwan, The Foundation and Prospective of Life Science Research Governance Frame. Shinchu, Taiwan, 29 September, 2009.
  29. 増井徹 バイオバンキングとは?—わたくしのものであって、わたくしだけのものではない. 文部科学省オーダーメイド実現化プロジェクト、メディカルコーディネーター交流会、東京、2009 年 9 月 25 日
  30. 増井徹 ヒトを対象とした研究のために最近の動向—英国の UK Biobank からわが国の難病研究資源バンクまで. 日本人類遺伝学会ランチョンセミナー1、東京 2009 年 9 月 24 日
  31. 増井徹 研究の自由と倫理を考える生命科学をめぐって. 立命館大学グローバル COE プログラム「生存学」創成拠点公開シンポジウム. 京都、2009 年 9 月 5 日
  32. 増井徹 ヒト生物資源の研究利用の国内と海外の現状. HS 規制動向調査委員会、東京、2009 年 9 月 27 日
  33. 増井徹. ゲノム研究の倫理審査—ゲノム情報は私のものであって、私だけのものではない. 沖縄健康バイオテクノロジー研究開発センター、沖縄、2009 年 7 月 23 日
  34. Masui, T., Biobanks in Japan. Biobank Summer School. Hixston, Cambridge 1-5 July, 2009.
  35. Masui, T. On Medical Research involving Human Subjects: the

Recent Amendments in the Declaration of Helsinki. The 4 th Asia Cancer Forum, 21 April 2009.

36. Kawahara N. Asian Challenges in Shifting the Disease Burdens-Global Health and Global Science, 第 68 回日本癌学会学術総会, 2009/10/2, パシフィコ横浜国際会議場, 横浜市

G. 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

## II. 分 担 研 究 報 告



厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん戦略総合研究事業）  
分担研究報告書

東アジア諸国における地域ベースのがん生存率共同調査の推進

研究分担者 田中 英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部長  
研究分担者 味木和喜子 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  
研究分担者 田中 政宏 大阪府立成人病センターがん予防情報センター 企画調査課長

研究要旨

地域ベースのがん生存率集計値は、がん検診プログラムやがん医療の均てん化の評価に有用となる。そして集計値を各国間や各地域間で比較することでその特徴を明確にし、各種のがん対策に生かすことができる。そこで、東アジア諸国における地域がん登録資料に基づく5年相対生存率（胃・大腸・肺・肝・乳房（女）・子宮頸部の6部位）を算出し、公表するための共同研究を企画した。

書類審査を行い、登録精度が高く（DCO%が概ね20%以下）かつ予後調査における消息不明率が低い（概ね5%以下）条件を満たした登録機関を参加対象とした。今年度は日本から宮城など6地域、韓国（全土）、台湾（全土）、フィリピン（ManilaとRizalを合算）から上記6部位の5年相対生存率（1997-99年）を収集した。

胃がん（男）の5年相対生存率は、日本の各地域が55%～70%と最も高く、韓国が48%とこれに次、台湾が39%、フィリピンが27%と大きな差がみられた。また、肺がん（男）では、日本が18%～29%と最も高く、台湾、韓国、フィリピンいずれも12%と続いた。乳がん（女）では、日本84%～88%と韓国84%がほぼ同じ高さを示し、台湾80%がこれに続き、フィリピンは59%と、前3カ国に比べて明らかな低値を示した。これに対し、子宮頸がんの5年相対生存率が最も高かったのは韓国と新潟の81%で、次いで台湾と長崎の77%、以下、山形73%、宮城70%、大阪67%、福井66%と続き、フィリピンは45%と前3カ国に比べて明らかな低値を示した。

東アジア諸国でこのような地域ベースのがん相対生存率を算出する共同研究は初めての試みであり、今後は参加国・地域の拡大が期待される。

## A. 研究目的

地域ベースのがん生存率集計値は、がん検診プログラムやがん医療の均てん化の評価に有用であり、また、がん有病者数の推計に用いることができる。そして集計値を各国間や各地域間で比較することでその特徴を明確にし、各種のがん対策に生かすことができる。1990年代に入りEU諸国を中心に、また、2000年以後EU諸国と北米を中心にこのような地域ベースのがん生存率共同集計のプロジェクトが立ち上がり、研究成果が出ており、また、研究成果をがん医療の改善につなげる動きも出ている（例：英国のがん患者 reference system）。これに対し、がん患者人口が最も多く、また、がん医療の水準が比較的高い日本、韓国、台湾を含む東アジア諸国では、このような共同研究プロジェクトは、欧米主導のプロジェクトに一部地域が参加することを除き、これまで行われていなかった。

そこで、東アジア諸国における地域がん登録資料に基づく5年相対生存率（胃・大腸・肺・肝・乳房（女）・子宮頸部の6部位）を算出し、公表するための共同研究を企画した。

## B. 研究方法

日・中・韓・台・フィリピン・インドネシアの地域がん登録関連の研究者が東京に集まり（平成20年3月）、共同研究規格のための会議を開いた。東アジア諸国比較的多いか、もしくは近年増加傾向にある胃・大腸・肝・肺・乳房（女）・子宮頸部の6部位のがんを対象とし、診断年は多くの登録施設が既存の確定したデ

ータが活用できるよう、1997年～99年を用いることにした。また、共同研究に参加するハードルを下げると、対象者の個人単位の情報を事務局（日本）に集めることはせず、事務局が作成する集計プロトコールに従って各参加施設が集計し、その結果を持ち寄ることとした。

共同研究の参加及び集計の単位は地域がん登録の施設単位とし、参加条件は①当該診断年の Death certificate only cases (DCO) が概ね 20%以下、②予後調査における診断から5年後の消息判明率が概ね 95%以上、③相対生存率算出に必要な各国（各地域）の生命表が用意できること、とした。研究参加施設に対して提出を要求した reporting form を資料1に示す。

相対生存率の集計は各施設とも EdererII 法で行われた。

（倫理面への配慮）

日本からの生存率データは個人識別情報の付与されていないデータセットを国立がんセンターがん対策情報センターが集計した結果に基づく。日本以外の国からのデータは各施設が共通プロトコールに基づき集計した結果を事務局に集約したものである。

## C. 研究結果

Reporting form を審査した結果、日本から6地域（宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎）、韓国（全土）、台湾（全土）、フィリピンから2施設（Manila と Rizal を合算）が条件を満たした。参加施設における登録の指標である Morphologically Verified % (MV%)、Death Certificate

Only % (DCO%)、および Mortality Incidence Ratio (M/I%) を表 1 に示す。

胃がん (男) の 5 年相対生存率は日本各地域が 55%~70% と最も高く、韓国が 48% とこれに次ぎ、台湾が 39%、フィリピンが 27% と大きな差がみられた (表 2-1)。

大腸がん (男) でも、日本の各地域が 61%~79% と最も高く、韓国が 59% とこれに次ぎ、台湾が 56%、フィリピンが 40% となった (表 2-1)。

肝がん (男) では、日本の各地域が 22%~33% と最も高く、台湾が 18% とこれに次ぎ、韓国が 13%、フィリピンが 9% と続いた (表 2-1)。

肺がん (男) では、日本の各地域が 18%~29% と最も高く、台湾、韓国、フィリピンがいずれも 12% であった (表 2-2)。日本、台湾、韓国の肺がんの 5 年相対生存率はいずれも女は男に比べて有意に高かった。

乳がん (女) の 5 年相対生存率は、日本の 6 地域と韓国が 84%~88% と高く、台湾が 80% でこれに次ぎ、フィリピンは 59% と外の 3 カ国に比べて優位に低かった (表 2-2)。

これに対し、子宮頸がんの 5 年相対生存率が最も高かったのは韓国と新潟の 81% で、次いで台湾と長崎の 77%、以下、山形 73%、宮城 70%、大阪 67%、福井 66% と続き、フィリピンは 45% と前 3 カ国に比べて明らかな低値を示した (表 2-2)。

#### D. 考察

今回の生存率共同調査から、東アジア諸国の 1990 年代後期の主要ながんの 5 年

相対生存率には、相当な開きがあることがわかった。特に部位別に見ると、胃がん、肝がん、肺がんにおいて、日本とその他の国の地域との間に大きな較差が認められた。日本の生存率が高かった理由として、胃がんではがん検診の普及度の違いが考えられ、肝がんでは慢性肝炎患者に対する腹部超音波撮影などによる肝がんスクリーニングの実施度および肝細胞癌再発例に対する内科的治療の充実度の違いが考えられる。また、肺がんについては肺がん検診を含む胸部 X 線撮影を受ける機会の違い、診断及び治療技術の普及度の違いが考えられる。また、日本と韓国において女性の肺がん生存率が男性に比べて特に高くなった理由として、比較的予後の良い非能動喫煙者肺癌 (EGFR 変異型肺癌) の割合が高いことが推測される。次に、乳がん (女) の 5 年相対生存率は、日本、韓国、台湾とも 80% 以上あり、乳がん医療については世界水準に達していることがわかった。一方、フィリピンでは 59% に止まっており、乳がん検診や治療に至るまでの種々の取り組みを見直す必要があることが示唆された。これに対し、子宮頸がんでは生存率が最も高かったのは韓国と新潟 81% であり、次いで台湾、長崎となり、以下、山形、宮城、大阪、福井と続き、最後がフィリピンの 45% となった。日本のいくつかの地域の子宮頸がん生存率が、韓国、台湾のそれに比べて低かった理由として、がん検診受診率が低かったことその他に、生存率が極端に低くなる 75 歳以上の患者割合が多かったことなどが考えられる。また、フィリピンの子宮頸がんの 5 年相対

生存率が 45%と外の地域に比べてかなり低かったことから、子宮頸がん検診の普及のあり方について、検討する必要があるものと思われた。

本研究は東アジア諸国における地域ベースのがん生存率協同調査としては初めての試みであり、feasibility を重視し、既存のデータセットの再集計結果の提出で研究参加ができるよう配慮したため、comparability に質的改善の余地を残している。すなわち死亡情報に基く遡り調査実施例の取り扱いの違い、大腸がんにおける粘膜内癌の取り扱いについて統一基準を設けなかった。また、日本からの参加施設では、予後調査に住民票照会を実施した施設としなかった施設があった。今後はこれらの点についての標準化を図りながら、参加国・施設を増やし、共同研究を推進する必要がある。

#### E. 結論

東アジア諸国間で地域ベースでのがん 5 年相対生存率を共同で集計し、相互比較する人的研究基盤を構築し、初めての試みとして胃、大腸、肝、肺、乳房（女）、子宮頸部の 6 部位について 4 カ国 9 地域からの成績を報告した。生存率は 6 部位ともに各地域間で相当の開きがあり、その原因について考察および調査を進めることで、各地域のがん医療を向上させる糸口が見出せるものと考えられる。

表1 各参加登録のデータの精度

| Organ/Registry | MV%   | DCO%  | M/I%  |
|----------------|-------|-------|-------|
| <b>胃</b>       |       |       |       |
| Korea          | 84.6  | 8.2   | 54.4  |
| Miyagi         | 82.8  | 12.1  | 43.2  |
| Yamagata       | 89.6  | 6.8   | 46.4  |
| Niigata        | 77.9  | 20.5  | 45.9  |
| Fukui          | 92.1  | 3.6   | 43    |
| Osaka          | 78.5  | 18.8  | 57.4  |
| Nagasaki       | 92.5  | 5.5   | 44.8  |
| Manila & Rizal | 63.7  | 14.27 |       |
| Taiwan         | 95.65 | 9     | 70.06 |
| <b>大腸</b>      |       |       |       |
| Korea          | 87.5  | 4.4   | 38.1  |
| Miyagi         | 83.1  | 11.1  | 39.2  |
| Yamagata       | 88.2  | 6.1   | 37.8  |
| Niigata        | 80.8  | 16.5  | 39.1  |
| Fukui          | 89.4  | 4.1   | 41.9  |
| Osaka          | 77.6  | 16.8  | 49.8  |
| Nagasaki       | 90.1  | 6.3   | 40.6  |
| Manila & Rizal | 80    | 5.96  |       |
| Taiwan         | 95.65 | 5.65  | 45.91 |
| <b>肝</b>       |       |       |       |
| Korea          | 25.5  | 11.5  | 73.8  |
| Miyagi         | 29.5  | 26.3  | 76.4  |
| Yamagata       | 23.7  | 16.5  | 81    |
| Niigata        | 20.9  | 43.8  | 82.1  |
| Fukui          | 18.7  | 6.1   | 76.5  |
| Osaka          | 90.4  | 26.4  | 82.2  |
| Nagasaki       | 33.2  | 19.5  | 84.7  |
| Manila & Rizal | 30.4  | 26.7  |       |
| Taiwan         | 95.65 | 13.57 | 76.92 |
| <b>肺</b>       |       |       |       |
| Korea          | 69.7  | 10.8  | 79.1  |
| Miyagi         | 74.6  | 16.2  | 73.1  |
| Yamagata       | 76.4  | 16.8  | 80.3  |
| Niigata        | 59.6  | 34.2  | 75.4  |
| Fukui          | 73.9  | 8.5   | 82.2  |
| Osaka          | 73    | 24    | 81.5  |
| Nagasaki       | 74.5  | 15.3  | 75.2  |
| Manila & Rizal | 57.8  | 14.57 |       |
| Taiwan         | 95.65 | 14.27 | 96.04 |
| <b>乳房</b>      |       |       |       |
| Korea          | 94.8  | 1.7   | 20    |
| Miyagi         | 91.5  | 3.5   | 21.3  |
| Yamagata       | 94.3  | 2.4   | 23.2  |
| Niigata        | 91.3  | 7.6   | 24.6  |
| Fukui          | 95.3  | 2     | 24.7  |
| Osaka          | 91    | 5.8   | 29.6  |
| Nagasaki       | 96.7  | 1.8   | 23.6  |
| Manila & Rizal | 88    | 5.08  |       |
| Taiwan         | 95.65 | 2.71  | 25.94 |
| <b>子宮頸部</b>    |       |       |       |
| Korea          | 95    | 0.7   | 15.5  |
| Miyagi         | 87.4  | 4.8   | 36.2  |
| Yamagata       | 93.1  | 6.3   | 37.5  |
| Niigata        | 90.2  | 9.3   | 27.2  |
| Fukui          | 94.7  | 0.8   | 34.8  |
| Osaka          | 89.4  | 8     | 37.9  |
| Nagasaki       | 97.2  | 2     | 23.7  |
| Manila & Rizal | 89    | 4.94  |       |
| Taiwan         | 95.65 | 1.74  | 15.46 |

MV, morphological verified; DCO, Death certificate only; M/I%: mortality / incidence ratio