

Part II Background information of your registry

1 Target population of the registry

1.1 Name of the catchment area

1.2 Population size of the catchment area (as of 1998 or the nearest year)

1.3 Total area of the registry catchment (in square kilometers)

1.4 Characteristics of the catchment area and population (please describe the information on *urban/rural, ethnicity, socioeconomic status, etc.*)

2 Definition of the cancer cases to be registered.

Note: In this section, please provide the information on the basic definition of cases to be registered in your registry. The details of definitions for cases used for the survival rate calculation will be asked later.

2.1 The age range of cancer cases to be registered.

(Choose one, and/or enter the age if applicable)

1) All ages

2) From the age_____ through the age_____

2.2 Information on carcinoma in situ (CIS) in your reporting form

(choose one and mark by underline or describe)

1) CIS included in the reporting form, 2) CIS not included in the reporting form, , 3) else (please describe below)

2.3 Follow-back of cases identified by death certificate information : *(choose one and mark by underline or describe)*

1) follow-back performed, 2) follow-back NOT performed,

3) else (please describe below)

--

2.4 Quality indicators of the registry

Please fill in the quality indicators with corresponding numerators and denominators for your registry. Ideally the data is for the years of survival data to be submitted (1997-99), but if not, please provide the data for the nearest possible year (s). Please provide the data of each category, if available. If not, please provide the date for the available categories.

	MV%	DCO%	M/I%
Stomach			
Colon			
Rectum			
colorectum			
Liver			
Lung			
Breast			
Cervix			

MV: morphologically verified, DCO: death certificate only, M/I: mortality incidence ratio.

3 Follow-up of cases

3.1 Follow-up methods

(choose all the methods used for your registry and mark by underline or describe)

- 1) By referring to the death certificate information
- 2) By referring to the population (or inhabitant) registry information
- 3) Home visit
- 4) By mailing to the patient's home address
- 5) By calling to the patient's telephone number
- 6) Else (please describe below)

--

3.2 Description of the follow-up process

Please describe below the outline of how you follow-up cancer cases in your registry with 150-200 words.

--

Part III The survival data (relative survival rate: RSR)

In this part, please provide information and data on the five-year survival data (specifically, the relative survival rate: RSR) which are already published or officially-reported and ready to be submitted. The survival data which are not reported in the past are also welcome if they can be prepared and submitted in time.

- *As agreed in the business meeting on March 18, 2009, the RSR data for cases diagnosed from 1997 through 1999 should be provided. If not available, please provide data of the nearest available years.*
- *If the relative survival rate is not available, please provide observed survival rate.*

4 Definition of the cancer cases used to calculate the survival rate.

If case definitions differ by different site, please describe the deification site by site at the end of this section

4.1 Inclusion and exclusion criteria

4.1.1 Carcinoma in situ (choose one and mark by underline or describe)

- 1) all included, 2) all excluded, 3) no information for CIS status in our registry,
- 4) else (please describe below)

--

4.1.2 Follow-back cases: (choose one and mark by underline or describe)

- 1) all included, 2) all excluded, 3) Follow back not performed in our registry, 4) else (please describe below)

--

4.1.3 Cases with subsequent tumors: (choose one and mark by underline or describe)

- 1) all included, 2) all excluded, 3) unknown,
- 4) else (please describe below)

--

If case definitions differ by different site, please describe the definition site by site below by copying the questions formats above.

5 Information on the calculation of RSR

5.1 Life table:

For the calculation of the relative survival rate, we need the life table data set. To ensure the quality of the survival rate data, we propose that all the life tables used in our study will be shared among the study group members. Please provide the information below on your life table used to calculate the RSR you submit and provide the life table data separately in electronic data form.

5.1.1 Population used to produce the life table (*choose one and mark by underline or describe*)

1) National population

2) other population (please describe below)

5.1.2 The period the life table is based (described as the calendar year)

Note: ideally the years and ages your life table is based should correspond to the diagnostic years of cases used to calculate the survival rate and their age at each follow-up year.

5.2 Analytical method 1) Ederer I, 2) Ederer II, 3) Hakulinen, 4) Else (please describe below)

6 The RSR data

Please provide the RSR data in the following table.

Please provide the RSR of each category, if available. If not, please provide the data for the categories for which the data is available.

Relative survival rate by major organ

For the description of each variable, please see the footnotes below.

		Age range	Diagnostic year	N	% no prognosis available	RSR (%)	SE for RSR
Stomach	Male				(/)		
	Female				(/)		
Colon	Male				(/)		
	Female				(/)		
Rectum	Male				(/)		
	Female				(/)		
colorectum	Male				(/)		
	Female				(/)		
Liver	Male				(/)		
	Female				(/)		
Lung	Male				(/)		
	Female				(/)		
Breast	Female				(/)		
Cervix					(/)		

Age range: age range at cancer diagnosis among the cases used to calculate the RSR

N: number of cases included to calculate the RSR

% no prognosis available: proportion of cases for those the prognosis five years after cancer diagnosis was not available (please show both numerator/ denominator to calculate the proportion)

SE: standard error

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

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

研究要旨

本研究班による東アジア生存率協同研究の第二段階として、わが国において罹患の精度と予後調査の精度の双方を満たす6登録より、2000-02年診断患者の5年生存率を計測した。前回実施した1997-99年診断患者の生存率の比較で得られた課題のうち、(1)遡り調査により確認された対象者を含めた生存率、(2)年齢階級別生存率を計測するとともに、進行度分布と進行度別生存率を追加した。今後、他国の成績との比較を進める。

A. 研究目的

本研究班が、1997-99年診断患者を対象に実施した東アジア生存率

協同研究において、(1)多くの部位で、日本の生存率が他国に比して高いこと、しかし、(2)子宮頸部では日本の生存率が韓国、台湾よりも低いこと、が示された。この成績の解釈には、次の5項目の影響を考慮する必要があることを考察した：(1)登録精度、(2)予後調査の方法、(3)死亡情報で把握された患者の遡り調査、(4)大腸の粘膜がんの取扱、(5)年齢構成。今回、集計対象を2000-02年診断患者とし、前回の課題のうち、(3)と(5)にかかる生存率を計測するとともに、進行度分布と進行度別生存率を追加した。

B. 研究方法

わが国の地域がん登録資料に基づく生存率の計測は、1993-96年診断患者、1997-99年診断患者を対象とした2回の調査を、厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班（主任研究者：大島 明、津熊秀明、井岡亜希子）が担っていた。次の2000-02

年診断患者集計より、厚生労働省第3次対がん「がんの実態把握」班（研究代表者：祖父江友孝）が引き継いだ。

集計対象は、登録の精度と予後調査の精度の双方を満たす6登録（宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎）である。前回集計対象とした6部位（胃、大腸、肝、肺、乳房、子宮頸部）に、食道と膀胱を追加した。

C. 研究結果

(1)1997-99年生存率と2000-02年生存率との比較

表1に、部位、性別5年相対生存率を、前回の成績と比較する形で示した。日本の生存率は、6登録の最小値と最大値の範囲で示した。

わが国の生存率を、前回の集計対象であった「遡り調査を除く」値で比較すると、6部位ともに生存率の最小値が高くなった。生存率の最大値は、胃の男、肝の女、乳房で前回より高くなったが、他の部位では低くなった。

(2)遡り調査を除く成績と含む成績との比較

表1. 部位別、性別5年相対生存率 (%)

部位	国	前回調査 (1997-99年診断)		今回調査 (2000-02年診断)	
		男	女	男	女
胃	日本(遡り調査除く、6登録)	55.3~70.3	53.7~69.0	58.0~71.9	55.5~67.4
	日本(遡り調査含む、4登録)	—	—	51.8~71.0	49.1~66.8
	Korea	48.1	46.9		
	Manila & Rizal (Both sex)	27.3			
	Taiwan	36.8	41.1		
大腸	日本(遡り調査除く、6登録)	60.6~78.7	59.4~71.1	64.7~77.0	62.2~70.4
	日本(遡り調査含む、4登録)	—	—	59.4~70.4	56.9~69.3
	Korea	59.0	57.6		
	Manila & Rizal(Both sex)	40.2			
	Taiwan	56.1	57.0		
肝	日本(遡り調査除く、6登録)	22.1~32.5	19.5~25.8	23.0~31.2	23.0~32.8
	日本(遡り調査含む、4登録)	—	—	23.3~28.2	19.9~28.6
	Korea	13.0	14.7		
	Manila & Rizal(Both sex)	8.5			
	Taiwan	17.6	20.3		
肺	日本(遡り調査除く、6登録)	18.3~29.0	25.1~48.0	21.9~27.8	33.1~46.7
	日本(遡り調査含む、4登録)	—	—	17.9~25.9	27.0~40.5
	Korea	11.5	17.8		
	Manila & Rizal(Both sex)	12.0			
	Taiwan	12.4	15.0		
乳房	日本(遡り調査除く、6登録)	—	83.6~88.2		86.8~89.3
	日本(遡り調査含む、4登録)	—	—		85.4~89.2
	Korea	—	83.7		
	Manila & Rizal	—	58.6		
	Taiwan	—	79.7		
子宮頸部	日本(遡り調査除く、6登録)	—	65.9~81.2		69.4~78.8
	日本(遡り調査含む、4登録)	—	—		68.3~77.7
	Korea	—	81.1		
	Manila & Rizal	—	45.4		
	Taiwan	—	77.4		
食道	日本(遡り調査除く、6登録)	—	—	26.0~41.7	20.5~44.0
	日本(遡り調査含む、4登録)	—	—	22.9~41.0	25.8~42.9
膀胱	日本(遡り調査除く、6登録)	—	—	74.4~88.0	60.3~80.3
	日本(遡り調査含む、4登録)	—	—	66.5~83.0	57.7~69.8

前回調査の診断年: Korea 1999年診断、Manila & Rizal 1993-2002年診断、Taiwan 1997-99年診断

同じ表1に、遡り調査を実施している4県(宮城、山形、福井、大阪)について、遡り調査による登録された症例を含む生存率の最小値と最大値を示した。

遡り調査を含む生存率は、それを除く生存率よりも数ポイント低くなった。しかし、遡り調査を含む生存率でも、前回調査の他国生存率と比べて、子宮頸部以外の部位で、わが国の生存率が高い傾向は同じであった。

(3) 進行度分布と進行度別5年相対生存率

表2に、進行度分布と進行度別5年相対生存率について、6登録の最小値と最大値の範囲を示した。進行度は、限局(原発臓器に限局)、領域(所属リンパ節転移あるいは領域浸潤あり)、遠隔(遠隔転移あり)に分類した。上皮内癌ならびに大腸の粘膜癌で、コード上浸潤癌と区別されている症例は、集計対象から除外している。

限局の5年相対生存率は、乳房で最も高

表2. 進行度分布と進行度別5年相対生存率 — 2000-02診断、男女計 —

部位	進行度分布(%)				進行度別5年相対生存率(%)		
	限局	領域	遠隔	不明	限局	領域	遠隔
胃	47.1~56.9	20.3~27.2	12.9~17.4	3.7~15.1	91.3~99.6	37.3~51.3	2.8~6.3
大腸	41.3~57.8	25.1~34.6	14.9~19.1	2.2~10.4	91.1~97.4	58.7~70.4	8.4~11.9
肝	13.7~72.1	8.4~13.0	7.1~11.6	10.0~70.3	30.5~54.0	4.6~15.6	0.0~8.2
肺	21.6~35.8	26.1~33.8	27.0~34.8	5.1~24.2	66.6~84.9	17.3~29.7	1.7~5.5
乳房	52.8~58.8	31.8~35.8	4.7~6.1	2.2~9.5	96.7~98.6	80.4~86.6	14.6~40.1
子宮頸部	31.0~61.0	27.1~39.4	3.7~7.3	1.3~27.2	91.4~95.2	48.5~65.0	0.0~17.7
食道	21.4~38.8	37.8~46.3	11.1~19.2	4.4~29.6	53.3~81.3	18.3~35.3	2.3~6.2
膀胱	42.3~83.9	8.7~18.5	2.9~4.9	1.4~45.5	86.8~95.0	7.4~47.3	0.0~20.1

表3. 年齢階級別5年相対生存率 — 2000-02診断、男女計 —

部位	年齢階級別5年相対生存率(%)				
	15-44	45-54	55-64	65-74	75-99
胃	57.4~73.8	62.2~78.5	60.9~76.5	57.5~71.8	48.9~63.2
大腸	58.8~82.9	62.4~76.9	65.8~77.2	66.1~76.6	56.7~68.7
肝	25.3~66.9	19.8~38.9	25.1~37.1	25.2~33.0	12.2~21.4
肺	19.6~37.8	32.6~44.4	30.4~43.9	26.4~35.2	16.4~24.7
乳房	84.4~90.0	86.4~89.3	85.5~88.6	89.3~93.4	83.0~89.0
子宮頸部	81.3~90.9	66.9~79.8	55.2~80.5	60.2~73.7	27.4~58.2
食道	0.0~44.7	24.2~48.5	30.8~46.4	27.7~49.3	17.3~31.0
膀胱	82.2~100.0	82.5~92.4	76.7~91.1	74.1~89.1	57.1~75.1

かく、登録間の差異が小さかった（96.7~98.6%）。他部位に比べると、乳房では進行度分布にも大きな差は見られなかった。

胃、大腸、子宮頸部では、限局の生存率が90%以上であった。限局割合には、やや開きがあり、早期に診断された患者の割合が全体の生存率に影響している可能性が示唆された。ただし、大腸と子宮頸部については、粘膜癌・上皮内癌が、浸潤癌の区別されずに集計対象に含まれることに留意が必要である。

肺の限局の生存率は、66.6~84.9%と幅が広く、限局の進行度分布も21.6~35.8%と開きがあった。

肝と膀胱では、限局の割合の幅が広く、それぞれ13.7~72.1%、42.3~83.9%と40~60ポイントの差があった。進行度不明の割合の最大値も高く（それぞれ70.3%、45.5%）、最小値と比べ40~60ポイントの

開きがあった。膀胱では、限局の生存率は86.8~95.0%と比較的幅が狭いが、領域、遠隔では登録間の差が大きく、進行度分布と進行度別生存率の解釈には注意を要する。肝の限局の生存率は、30.5~54.0%と幅が広がった。登録室における「限局」の定義に違いがあり、それが進行度分布と進行度別生存率の差異として表れていると推測される。

(4)年齢階級別生存率

表4に、年齢階級別5年相対生存率の範囲を示した。年齢階級は、生存率の比較研究に用いられる15-44歳、45-54歳、55-64歳、65-74歳、75歳以上に分類した。

胃、大腸、肝、肺、食道、膀胱では、75歳以上の生存率が低く、15-44歳もやや低目の部位が多かった。乳房は、年齢階級による生存率の差が小さかった。一方、子宮頸部では、15-44歳で生存率が最も高く、年齢が高くなるにつれて生存率が低くなり、

年齢階級による生存率の差が著しく大きかった。

D. 考察

(1)1997-99年生存率と2000-02年生存率との比較

前回の結果を比較すると、生存率の最小値が全6部位で高くなる一方、最大値が高くなった部位に限られることから、国内の地域格差が小さくなったと推察される。

(2)遡り調査を除く成績と含む成績との比較

遡り調査により把握された患者を集計対象に含めると、除外した場合に比して生存率が低くなる。EU諸国による生存率協同調査においては、遡り調査症例は、生存率集計に含めることが標準である。

一方、わが国では、遡り調査の実施有無が県により異なる実情を考慮すると、国と府県別生存率の比較を考えた場合、当面は、遡り調査を除外した生存率をわが国の標準とすることを定めた。前回は、それに準拠して、遡り調査症例を除外した生存率を計測した。一方、韓国、台湾は、国際ルールに準拠して、遡り調査症例を集計に含めている。本協同調査において、わが国の生存率が多くの部位で高くなった理由の一つとして、本要因を無視することはできない。そこで、今回は遡り調査を実施している4登録において、遡り調査による登録例を含む生存率もあわせて計測した。前回調査の他国生存率に比べたところ、遡り調査を含むわが国の生存率が子宮頸部以外の部位で高い傾向には変わりなかった。わが国の胃、大腸、肝、肺、乳房のがん医療は、韓国、台湾に比して良好にあると推察される。

(3)進行度分布と進行度別5年相対生存率

進行度分布と進行度別5年相対生存率をみると、乳がんの限局を除いて、両者ともに登録室間の差異が大きかった。早期診断の普及や進行度別治療の違いを示している」と解釈するよりも、登録室間での進行度分類の定義や分類の正確性に関わりがあると解釈する方が妥当と思われる。

地域がん登録資料に基づく進行度の比較については、EUROCORE study や CONCORD study などの生存率国際比較研究の先行事例をみても、容易なことではない。数値だけをとりあげて評価するには、時期尚早と考える。

わが国では、がん診療連携拠点病院を中心に、院内がん登録の整備が進み、UICC-TNM 分類の第6版が適用されている。進行度分布ならびに進行度別生存率の評価は、院内がん登録の全国集計が開始された2007年診断以降で、再検討することが望ましい。

(4)年齢階級別生存率

人口構成は、東アジア諸国で大きく異なり、この影響を無視することはできない。特に、診断時年齢による生存率の差異が大きい子宮頸部がんの生存率が、わが国で低かった理由として、高齢者人口が他国に比べて多いことによる影響を評価することが重要である。生存率の比較には、年齢分布の違いを考慮した年齢調整生存率を用いることが国際水準である。今回、年齢階級別生存率を各国が算出することにより、年齢調整生存率の比較が可能となり、生存率の差異の有無がより明白になると期待する。

(5)その他の課題

東アジアの他の諸国では、地域がん登録を法的に整備し、一定規模の医療機関に対

するがん患者の報告義務あるいは一定規模の医療機関を対象とした出張採録などにより、登録の量的・質的精度を高めている。

登録精度が低い場合、生存率は過大評価、過小評価の双方に偏る可能性がある。わが国においても、信頼性の高い生存率を計測するためにも、地域がん登録の法整備を含めた登録精度の向上が急務である。

予後調査に関しても、住民基本台帳番号の利用などを含め、全国の市区町村役場に住民票照会を実施できる仕組みの整備が重要である。

E. 結論

前回調査で課題となった「遡り調査」の扱いについては、遡り調査を集計対象に含めても、子宮頸部以外の部位でわが国の生存率が他国に比して高い傾向に違いはなかった。子宮頸部の生存率がわが国で低い要因として、わが国で高齢者が多いことが大きく影響する可能性がある。今回の調査で各国より提出される年齢階級別生存率ならびに年齢調整生存率を比較することで、各国の生存率の差異がより明らかになると期待される。進行度分布および進行度別生存率を比較するには、登録室間での進行度の定義および分類の正確性に差異が大きいことから、現時点では時期尚早であり、拠点病院の院内がん登録全国集計が始まった2007年診断例以降での再検討が望ましい。

生存率は信頼性の高い生存率を得るためには、登録精度の向上と、住民基本台帳番号の利用を含めた全国の市区町村役場を対象とした住民票照会の実施体制の整備が不可欠である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Baba S, Ioka A, Ajiki W, et al. Incidence and survival trends for childhood cancer in Osaka, Japan, 1973–2001. *Cancer Sci*: 101(3) 787-792, 2010
- 2) Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, et al. Do the Japanese feel more suspicious about cancer registration than the British? *Cancer Epidemiol*: 34(2) 122-30, 2010
- 3) Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, et al. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2004: Based on Data from 14 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol*: 40(12) 1192-200, 2010
- 4) Matsuda T, Ajiki W, et al. Population-based Survival of Cancer Patients Diagnosed Between 1993 and 1999 in Japan: A Chronological and International Comparative Study. *Jpn J Clin Oncol*: 41(1) 40-51, 2011
- 5) Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, et al. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2005: Based on Data from 12 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol*: 41(1) 139-47, 2011

2. 学会発表

- 1) Ajiki, W., Matsuda, T., Marugame, T. and Sobue, T. What should we do next? Results from a series of three surveys of population-based cancer registries conducted in 2004, 2006 and 2009 (pt. 1). in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.
- 2) Marugame, T., Matsuda, T., Ajiki, W. and Sobue, T. What should we do

- next? Results from a series of three surveys of population-based cancer registries conducted in 2004, 2006 and 2009 (pt. 2). in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.
- 3) Zhang, M., Matsuda, T., Ajiki, W., Sobue, T., Chen, W. and Zhang, S. Liver cancer and lung cancer trends in Japan and China. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.
 - 4) Nishino, Y., Matsuda, T., Shibata, A., Fujita, M., Ioka, A., Marugame, T., Ajiki, W. and Sobue, T. Confidentiality for population-based cancer registries in Japan. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.
 - 5) Matsuda, T., Marugame, T., Ajiki, W. and Sobue, T. Sex differences in bladder cancer in Japan. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.
 - 6) Katanoda, K., Saika, K., Ajiki, W. and Sobue, T. Effect of changes in included prefectures on the annual trends in cancer incidence in Japan. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.
 - 7) Ito, H., Matsuo, K., Ajiki, W., Sobue, T., Tanaka, H. and Group, T.J.C.S. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer based on data in the monitoring of cancer incidence in Japan project. in 32nd Annual Meeting of IACR. 2010 Oct. Yokohama, Japan.
 - 8) 味木和喜子, 丸亀知美, 松田智大, 祖父江友孝. 日本の地域がん登録の現状: 第3次対がん「がんの実態把握に関する研究」班第3期事前調査結果より(第1報). 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.
 - 9) 丸亀知美, 松田智大, 味木和喜子 and 祖父江友孝. 日本の地域がん登録の現状: 第3次対がん「がんの実態把握に関する研究」班第3期事前調査結果より(第2報). 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.
 - 10) 伊藤秀美, 松尾恵太郎, 味木和喜子, 祖父江友孝, 田中英夫. 地域がん登録データを用いた男性乳がんの罹患の動向—女性乳がんと比較して—: Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ)2004. 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.
 - 11) 西野善一, 松田智大, 柴田亜希子, 藤田学, 井岡亜希子, 丸亀知美, 味木和喜子, 祖父江友孝. 日本の地域がん登録室における安全管理措置の現状. 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.
 - 12) 松田智大, 丸亀知美, 味木和喜子, 祖父江友孝. 日本における膀胱がんの性差. 第19回地域がん登録全国協議会学術集会. 2010 10月. 横浜.
 - 13) Ioka, A., Ito, Y., Katanoda, K., Ajiki, W. and Tsukuma, H. がん罹患と死亡の推移に基づいたがん対策の評価: わが国におけるがん対策は成功しているか? 第69回日本癌学会学術総会: 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2010 9月. Osaka, Japan.
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案特許 なし
 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん戦略総合研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 井上 真奈美

独立行政法人 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 予防研究部 室長

研究要旨

東アジア各国におけるがん予防指針を構築するための科学的根拠を提示・補完すること及び、東アジア諸国に特有なリスク特性を示す要因とがんとの関連について、既存大規模コホートのメタ・アナリシスなどの手法でその量的評価を行うことを目標に研究を進めている。本年度は、韓国との共同作業により、発酵及び非発酵大豆食品摂取と日韓に共通して多い胃がんとの関連について疫学的エビデンスの系統的レビューを行った。両国において発酵大豆食品 22 研究及び非発酵大豆食品 18 研究を把握し、メタ・アナリシスによりリスクを量的に評価したところ、発酵大豆食品摂取が多い群ではリスクが有意に増加（1.22 倍、95%信頼区間 1.02-1.44）する一方、非発酵大豆食品摂取の多い群では、リスクが有意に低下し（0.64 倍、95%信頼区間 0.54-0.77）逆の関連が明らかになった。また、欧米人と異なり、やせでの死亡リスク増加の多く報告されているアジア人における、肥満度と全死亡及びがんをはじめとする主要死因死亡との関連について検討した。最終的に 19 コホート集団（対象者合計 114 万人、12 万人の死亡、平均追跡期間 9.2 年）を統合解析した。中国人、日本人、韓国人を含む東アジア人集団では、3 年以内の早期死亡を除外した上での最小総死亡リスクが BMI22.6-27.5 の範囲にあった。この範囲を超えると、総死亡リスクは BMI35 以上で 1.5 倍、BMI15 以下で 2.8 倍となり、BMI の高低にかかわらず、総死亡リスクが増加していた。総死亡リスクパターンはがん死亡をはじめ、循環器疾患死亡、その他の死亡、ともに類似していた。インド・バングラデシュ人集団では、総死亡リスク及びがん・循環器疾患以外の死亡リスクは、BMI22.6-25.0 の群と比較して BMI20 以下の群のリスクが増加していた一方、高 BMI 群では死亡リスクの増加は見られなかった。これらのことから、やせはアジア人全体において死亡リスクを大きく増加させる要因であることが示唆された。

A. 研究目的

がんの一次予防に資する分析疫学研究の

大部分は欧米先進諸国から発せられており、

それらの知見が日本以外の東アジア諸国の

がん予防にどの程度有効か、必ずしも明らかではない。そこで、生活習慣や体質を多く共有する東アジア諸国における既存の疫学研究を系統的にレビューし、単一国のみでは不足しがちである知見を共有することにより、東アジア各国におけるがん予防指針を構築するための科学的根拠を提示・補完すること及び、東アジア諸国に特有なリスク特性を示す要因とがんとの関連について、既存大規模コホートのメタ・アナリシスなどの手法でその量的評価を行うことを目標に研究を進めている。

1) 胃がんと大豆食品摂取との関連に関する日韓の疫学研究の系統的レビューとメタ・アナリシス

大豆食品摂取は、胃がんのリスク低下と関連していることが知られている。これは、胃がんリスクの低下と関連する抗酸化物質の一つであるイソフラボンが大豆中に含まれていることによる。しかし、欧米人と比較し、日本人及び韓国人は大豆食品を多く摂取している一方で、胃がんも高率である。この矛盾は、両国において、大豆食品のうち味噌や納豆などの発酵大豆食品の方が、豆乳、豆腐、大豆などの非発酵大豆食品より多く摂取されていることによると推測される。

この仮説を検証するため、日本人及び韓国人集団の疫学的エビデンスの系統的レビュー及びメタ・アナリシスを行い、リスクの大きさの量的評価を行った。

2) アジア地域に特性のある要因とがんとの関連に関する統合解析 多くの国では肥満割合が著しく増加してい

る。WHO の推計によれば、世界における少なくとも肥満は 3 億人以上とされる。肥満は 2 型糖尿病や高血圧、冠血管疾患、いくつかの部位のがんの危険要因であることが知られている。しかしながら、ほとんどの研究は欧州人集団において実施されたものであり、世界の人口の 60%と占めるアジア人集団において、BMI が量依存的に総死亡のリスクを上げているかどうかについては結論がでていない。

そこで、アジア人の 19 コホート集団データを統合し、100 万人における肥満度と全死亡及びがんをはじめとする主要死因死亡との関連について、統合解析を実施した。

B. 研究方法

1) 胃がんと大豆食品摂取との関連に関する日韓の疫学研究の系統的レビューとメタ・アナリシス

大豆食品について、発酵大豆食品と非発酵食品に焦点を当てて、胃がんのリスクに差があるかどうか検討している。PubMed、医中誌、KoreaMed により、キーワードを設定して、文献検索を実施した。発酵大豆食品摂取、非発酵大豆食品摂取についてそれぞれ、メタ・アナリシスにより、サマリーリスク値を算出した。

2) アジア地域に特性のある要因とがんとの関連に関する統合解析

研究を効率よく進めるため、アジアコホート連合 (ACC) の枠組みを利用して情報収集を進めた。

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、本研究への参加候補集団を抽出し

た。本研究への包含条件として、5年以上の追跡期間、身長、体重またはBMIの情報 が得られていること、研究開始時 10000 人以上の対象者が含まれていること、解析に 必要な項目を最低限収集していること、を 暫定基準として定めた。各集団から解析に 必要な項目を収集した。

要因は BMI を用い、アウトカムは総死亡 及びがん死亡を含む主要死因死亡とした。

解析では、まず各集団の多変量調整相対 危険度を、Cox 比例ハザードモデルにより 算出し、それを、メタ・アナリシスにより 統合して、全体の相対危険度を推定した。 また、喫煙状況による層別解析及び早期死 亡を除外した解析を行った。

(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、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。

C. 研究結果

1) 胃がんと大豆食品摂取との関連に関す る日韓の疫学研究の系統的レビューとメ タ・アナリシス

初期検索により 69 研究が抽出されたが、 最終的に、発酵大豆食品摂取 22 研究、非発 酵大豆食品摂取 18 研究が解析対象となっ た。メタ・アナリシスの結果、発酵大豆食 品摂取が多い群ではリスクが有意に増加 (1.22 倍、95%CI: 1.02-1.44) する一方、 非発酵大豆食品摂取の多い群では、リスク が有意に低下し (0.64 倍、95%CI:

0.54-0.77) 逆の関連が明らかになった。(図 1、図 2)

2) アジア地域に特性のある要因とがんと の関連に関する統合解析

合計 19 コホート集団 (合計 114 万人、12 万人の死亡、平均 9.2 年追跡) が統合解析 の対象となった。平均 BMI は 22.9 であった。 中国人、日本人、韓国人を含む東アジア人 集団では、3 年以内の早期死亡を除外した 上での最小総死亡リスクが BMI22.6-27.5 の範囲にあった。この範囲を超えると、総 死亡リスクは BMI35 以上で 1.5 倍、BMI15 以下で 2.8 倍となり、BMI 高低両群で、総 死亡リスクが増加していた。総死亡リスク パターンはがん死亡をはじめ、循環器疾患 死亡、その他の死亡、ともに類似していた (図 3)。インド・バングラデシュ人集団で は、総死亡リスク及びがん・循環器疾患以 外の死亡リスクは、BMI22.6-25.0 群と比較 して BMI20 以下の群のリスクが増加したが、 高 BMI 群では死亡との関連はなかった。

D. 考察

1) 胃がんと大豆食品摂取との関連に関す る日韓の疫学研究の系統的レビューとメ タ・アナリシス

今回のメタ・アナリシスにより、発酵大 豆食品と非発酵大豆食品の胃がんリスクの 方向に明確な差が確認できた。これは、非 発酵大豆食品中の主要成分であるゲニステ インやダイゼインなどのイソフラボンが、 胃内における N-ニトロソ化合物の生成を阻 害する作用を持つ可能性を示唆している。 発酵大豆食品は塩分を多く含んでおり、胃 がんリスクを増加させていると考えられる。

2) アジア地域に特性のある要因とがんとの関連に関する統合解析

東アジア人集団については欧米人集団と類似の結果がみられたが、インド・バングラデシュ人集団では、高 BMI 群でのリスク増加が見られなかった。全体としては、アジア人では、高 BMI より低 BMI による死亡リスクへの寄与度が高いと考えられた。アジア人により適した過体重肥満基準が必要と考えられる。

E. 結論

大豆食品摂取と胃がんとの関連を、系統的レビュー及びメタ・アナリシスにより検討した結果、非発酵大豆食品摂取が多い群ではリスクが有意に低下する一方、発酵大豆食品摂取ではリスクが有意に上昇し逆の関連が明らかになった。

また、アジア人集団における統合解析で

は、やせはアジア人において死亡リスクを増加させる要因であることが示唆された。

G. 研究発表

- 1) Kim J, Kang M, Lee JS, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Fermented and non-fermented soy food consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Sci.* 2011 Jan;102(1):231-44.
- 2) Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med.* 2011 Feb 24;364(8):719-29.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1 日本人及び韓国人集団における発酵大豆食品摂取と胃がんリスクとの関連に関する系統的レビュー及びメタ・アナリシス結果(Cancer Sci 2011;102:231-44 引用)

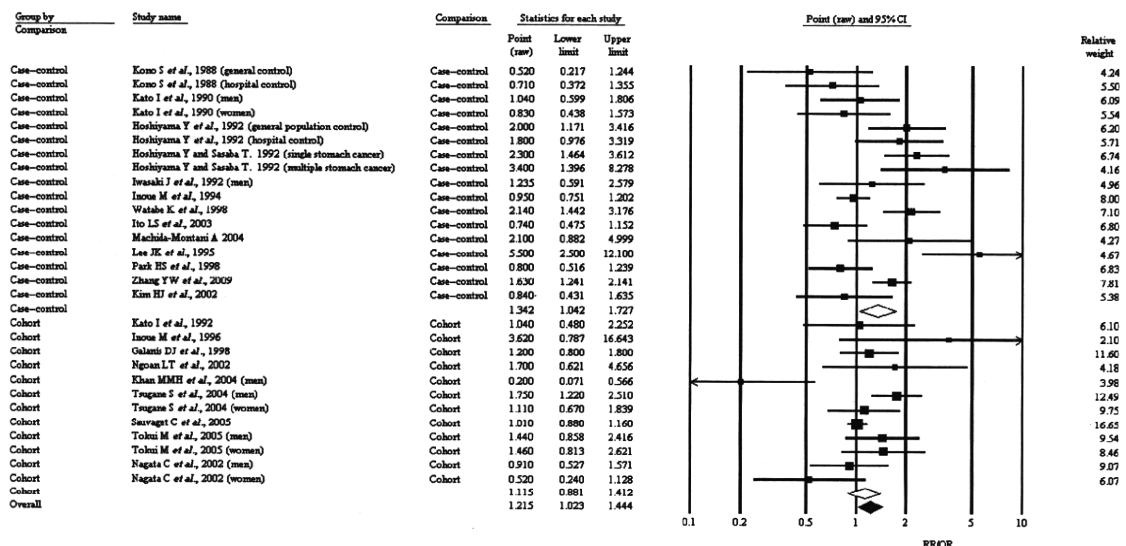


図2 日本人及び韓国人集団における非発酵大豆食品摂取と胃癌リスクとの関連に関する系統的レビュー及びメタ・アナリシス結果(Cancer Sci 2011;102:231-44 引用)

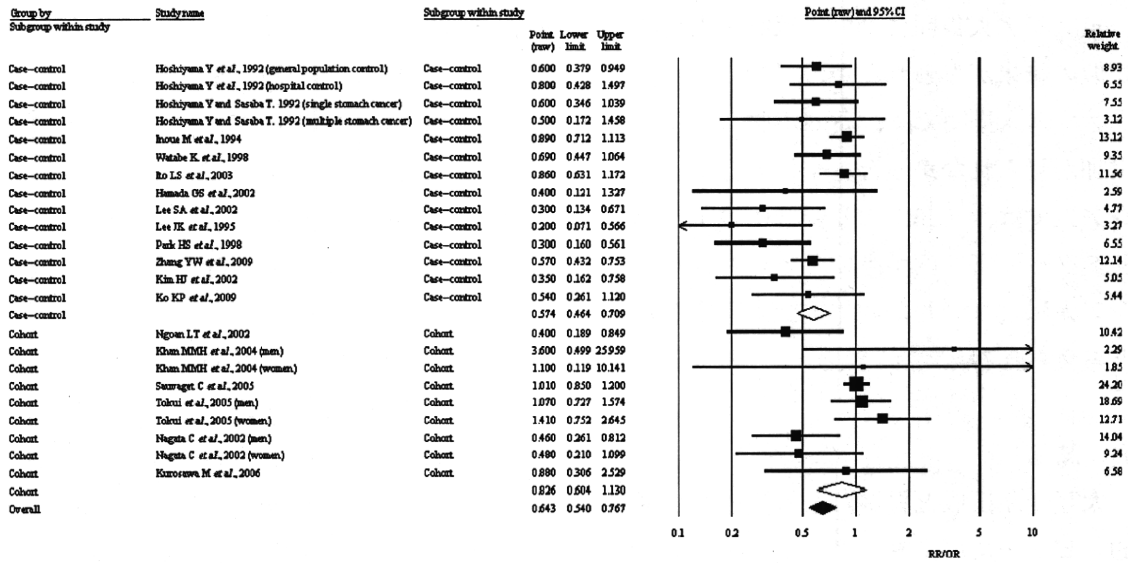
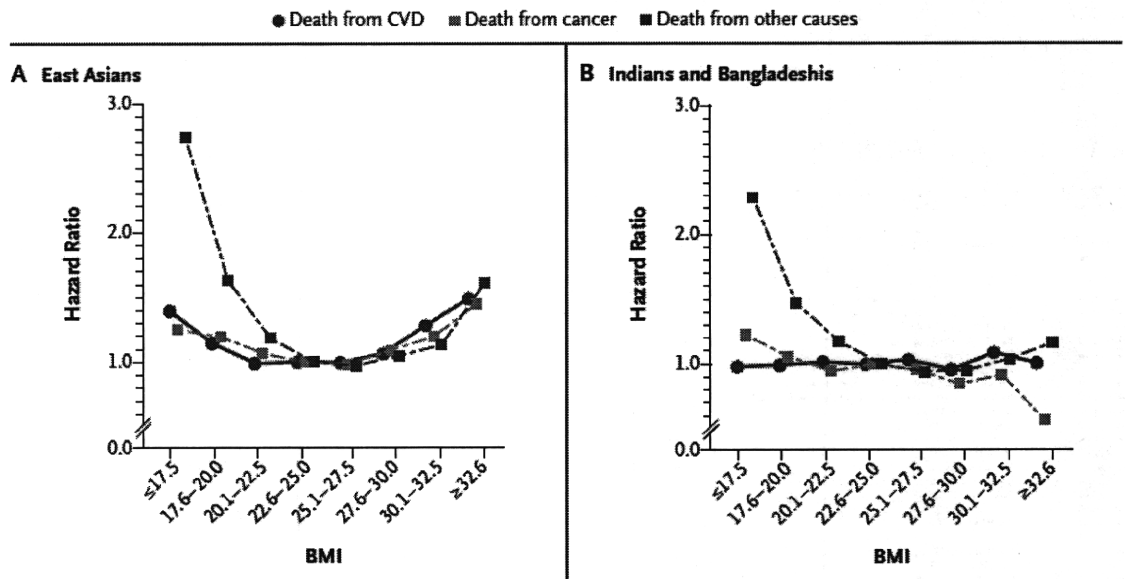


図3 アジア人集団におけるBMIとがん及び主要死亡リスク (NEJM 2011; 364:719-729 引用)



東アジアにおける癌死亡の傾向とそれに関するリスク要因と対策に関する研究

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

研究協力者 高橋 秀人 筑波大学大学院 人間総合科学研究科
馬 恩博 国立がんセンター がん予防・検診研究センター

研究要旨：

目的・方法：昨年に引き続き WHO 癌死亡データベースにおける 1950 年～2004 年までの日本、韓国、シンガポール、香港、英国、米国の 6 地域のデータを用いて、主要癌の部位別性別年齢別死亡率を計算し、その傾向を APC モデルで分析してその解釈を検討した。本報告では東アジアで罹患・死亡の高い胃癌について詳述する。**結果**：胃癌の年齢調整死亡率（以下「死亡率」）は 6 地域で男女ともに単調に減少し、特に日本、シンガポール、韓国で著明に減少していた。2000 年以降も日本と韓国では死亡率は著明に高値であったが、他の地域においてはほぼ同レベルとなっていた。APC モデルによる死亡率の経時的変化の分析結果（日本、香港、シンガポール、米国の比較）は以下のようであった。A 効果：4 地域で男女ともに年齢とともにほぼ線型に増加。P 効果：日本、香港、シンガポールにおいては男女ともに単調に減少。日本においてその減少は 1950 年代から 60 年代にかけて緩やかであったが、1970 年代以降加速。C 効果：東アジアの 3 地域においては、男女ともに 1800 年代の終わりから 1960 年代にかけて C 効果は単調に減少。米国と比較するとその減少は 1800 年代から 1900 年代初頭までは緩やかで、それ以降 1960 年代まで減少は加速していた。**考察**：APC 分析の結果から考えると、東アジア地域そして米国における死亡率の減少は、1950 年代からの P 効果の減少と 1800 年代からの C 効果の減少の複合効果と考えられ、この所見はヨーロッパ諸国における近年の研究結果と一致していた。日本、香港、シンガポールにおいて P 効果と C 効果は継続して減少を続けていたが、米国における C 効果は 1950 年代以降横ばいで、P 効果の減少も緩やかになっており、今後死亡率は 4 地域において現在以上に接近することが予測される。C 効果減少の原因としてはこれらの地域における社会経済学的状況の改善が考えられ、その一因として確実な証拠のあるものがピロリ菌保菌率の減少である。今回の分析結果においても、日本の C 効果は 1950 年代生まれの世代以降で加速的に減少しており、これは保菌率の減少を反映するものと考えられる。また、米国における 1800 年代末の C 効果の減少は、東アジアに先行する保菌率の減少を反映するものとも考えられる。東アジアにおける P 効果の持続的な減少の原因の一つとしては、塩分およびニトロソ化合物摂取の減少による罹患率の低下がある。またこれ以外に近年の P 効果の減少に関係しうる要因としては、1) 医療または検診場における胃がんの早期発見、および 2) 胃癌治療の向上による、予後の改善がある。特に日本における 1970 年代以降の P 効果減少の加速は、この双方の影響が考えられる。ただし、罹患におけるピロリ菌感染と塩分摂取には相乗効果があることも示唆されているために、APC 分析結果のより正確な解釈には今後の研究が必要である。

A. 研究目的

東アジア諸国は、世界的にみると人種・生活習慣などの類似点が多く、また癌の罹患と死亡の動向についても、類似点がみられ、また同時に特定の癌の罹患・死亡状況とその経時的変化については違いもみられる。本研究では、東アジアにおける癌罹患と死亡の傾向の違いとその理由を、それに影響するリスク要因と対策を含めて検討することを目的とする。本年度においては、日本、韓国、香港、シンガポールの4地域とその対照地域としての米国または英国における、主要な癌の年齢別死亡率データに対して年齢・時代・コホート分析（APC分析）を行い、癌の死亡の傾向の比較とその原因の考察を行った。

B. 研究方法

1. 本研究における APC 分析

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。この手法を用いると、通常の分析手法では分離することが困難である健康事象の時間的変化に関係する3つの効果（年齢効果、時代効果、コホート効果：以下それぞれ、A効果、P効果、C効果とする）を、一定の仮定の下で分離して評価（APC分析）することができる。癌疫学においてその分析結果は、1）癌の罹患・死亡の将来動向の推計、2）罹患・死亡の変化の原因に関する仮説の検証、また3）リスク因子が十分解明されていない疾患の原因の推計（例えば、3つの効果の男女差や時間的変化の有無などを検討することにより原因を推定する）などに有益である。

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。本手法の利点としては、いわゆる identification problemによる3つの効果の相互影響が少ないNL部分を検討することによって、3つの各効果の影響をより正確に評価できること、またベイズ手法で行うような事象の分布についての一様な仮定はおかないことから、それに

由来する偏りの可能性が少ない、などがある。手法の詳細については文献1を参考のこと。

2. 使用データ

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。癌の部位としては、胃、大腸（結腸、直腸、肛門の合計）、肺、乳房（女性）、子宮頸部とした。大腸、子宮頸がんについては、ICDの改定の影響などのために一貫性に問題が生じていると考えられたために一部の地域は除外した。なお、上記 database から入手可能なデータの年度は国により異なっているために、分析したデータの開始歴年は地域より異なっている。すなわち、英国、日本、英国、米国は1950年から、香港は1960年から、シンガポールは1965年から、韓国は1985年からであり（また同じ地域でも部位によっても開始年に多少の違いがある）、いずれの地域もデータの最終年は2004年であった。年齢調整死亡率については5年間の移動平均を求めた。また、APC分析の対象年齢は30歳から79歳として、歴年は5年、年齢は5歳ごとに区切り、上記 database で提供されているそれぞれの地域の年齢別性別人口を用いて部位別性別年齢別死亡率を計算し、最後にそのデータを上述したAPCモデルで分析した。倫理面の配慮：公開された匿名データを利用したために必要なし。

C. 研究結果

1. 胃、大腸（結腸、直腸、肛門の合計）、肺、子宮頸部、乳房（女性）についての、6地域のAPC分析結果を図1-5に示す。

2. 紙面の都合上、分析結果とその解釈について本報告では、胃癌のみをとりあげて以下に詳述する。

胃癌の年齢調整死亡率（以下「死亡率」）の6地域の傾向（図6）：いずれの地域でも男女ともに単調に減少していた。観察期間において死亡率は、日本、シンガポール、韓国で著明に減少していた。2000年以降も日本と韓国で

は死亡率は著明に高くなっていたが、他の4地域はほぼ同レベルとなっていた。また、東アジア諸国の各地域と米国の胃癌の死亡率比は、1960年代から90年代までほぼ一定に推移しており、6地域それぞれにおける死亡率の男女比も2~3ではほぼ一定に推移していた。

胃癌のAPC分析結果：韓国のデータは20年程度しかなく、APC分析結果の詳細な検討と解釈を行うには短すぎるために除外した。ただし、その傾向は日本のものと類似していた。以下では、日本、香港、シンガポールとその対照地域としての米国の4地域に限定して詳細に検討する

まず、これら4地域の死亡率について、3つの時間依存変数の異なる組み合わせを用いた4つのポワソンモデル（age-only model, age-cohort model, age-period model, age-period-cohort model）について適合度の評価を行った（表）。このなかで3つの変数すべてを用いたモデル（age-period-cohort model）は、4地域すべてについて男女ともに適合度は十分であり、かつ likelihood statistics ($G^2/\Delta d f$) が最も小さくなっていた。これより、APCモデルが最も適当なモデルであると判断され、同モデルを採用した。

APCモデルを用いた、死亡率の経時的変化のAPC分析結果は以下のものであった（図1）。

A効果：4地域すべてで、男女ともに年齢とともにほぼ線型に増加していた

P効果：日本、香港、シンガポールにおけるP効果は、男女ともにそれぞれの観察期間において単調に減少していた。日本においてその減少は1950年代から60年代にかけて緩やかであったが、1970年代以降加速していた。これに対して、米国では、1950年代から60年代の減少は日本より急速であったが、80年代以降やや減速していた。香港、シンガポールでは、女性より男性でより大きく減少していた。

C効果：東アジアの3地域においては、男女ともに1800年代の終わりから1960年代にか

けてC効果は単調に減少していた。香港、シンガポールにおいては人口規模が小さいために、近年のコホートではランダム効果による変動が見られた。米国と比較すると、東アジア地域の減少は1800年代から1900年代初頭までは緩やかであったが、それ以降1960年代まで減少は加速した。これに対して米国では、1870年代からの減少は急速であったが、1940年代頃から減速し、1950年代以降はほぼ横ばいとなっていた。

考察：

胃癌の年齢調整死亡率は5つの地域で観察期間を通じて単調に減少していたが、その減少幅は米国より東アジアでより大きかった。APC分析の結果から考えると、東アジア地域そして米国における死亡率の減少は、1950年代からのP効果の減少と、1800年代からのC効果の減少の複合効果と考えられる。この所見は、ヨーロッパ42か国の1950年から2007年の胃癌死亡率を対象にAPC分析を行った最近の報告（Malvezzi et al. *Ann Epidemiol* 2010）と一致していた。

東アジアとは異なり、米国におけるC効果は1950年代以降横ばいであり、またP効果の減少も緩やかであることから、米国における死亡率の減少は今後より減速する可能性がある。Andersonらによる報告（*JAMA* 2010）によると、米国における噴門部外の胃癌は1952年以降に生まれた世代において増加傾向を示している。これとは対照的に、日本、香港、シンガポールにおいてはP効果とC効果ともに、観察期間の最後まで減少を続けており、少なくとも当面の間その死亡率の減少が持続することを示唆している。よって、現在の傾向が持続する場合、胃癌死亡率は4地域において今後現在以上に接近することが予測される。胃癌の罹患率・死亡率においてC効果が1800年代末から減少していることは、前述のMalvezzi et al.の報告以外にも、台湾、香港、スウェーデン、スペインについて、複数の異なる手法のAPC分析を行なった研究結果でも確認されている。このC効果の減少の原因についての定説はまだないものの、これらの地域における社会経済学的状況（SEC）の改善がその一因である可能性が指摘されている。ス

コットランドにおけるコホート研究によると、幼少期の SEC が低い男性集団においては、成人期の SEC を調整しても胃癌死亡率が高いことが示されている (Smith et al. BMJ 1998)。この現象を説明する機序の仮説としては、1) 幼少期の環境要因によって生物学的な胃癌罹患リスクが高まること、また、2) 幼少期の環境要因によって胃癌罹患リスクとなるような習慣を (成人期以降も含めて) 得ることになったこと、が考えられている (Lundberg O, Soc Sci Med 1993)。この機序の具体的な例としては、前者については栄養状態における問題 (Kono et al. Cancer Causes Control 1996)、後者については喫煙がある。

SEC と関連しており、かつ C 効果の減少につながる要因として最も確実な証拠のあるものは、ピロリ菌保菌率の変化である。米国の研究によると、ピロリ菌の保菌率は、成人期の SEC で調整しても幼少期の SEC と関連することが示されている (Malaty Gut 1994)。日本、香港、シンガポールにおける衛生状況は、少なくとも 20 世紀前半頃までは米国および西洋における状況より劣っていたといえるが、戦後の経済発展により急速に改善された。日本の健康人を対象にした研究によると、ピロリ菌保菌率は 1950 年代以降生まれの世代以降で漸次減少していた (Asaka et al. Gastroenterol 1994)。今回の分析結果においても、日本人における C 効果は 1950 年代生まれの世代以降加速的に減少しており、これは保菌率の減少を反映するものと考えられる。また、米国における 1800 年代末の C 効果の減少は、東アジアに先行する保菌率の減少を反映するものとも考えられる。

今回の分析結果においては、P 効果においても東アジア地域における 1950/60 年代以降の持続減少が見られた。これは米国においても同様であったが、それは C 効果の減少と同様に東アジア地域より先行していた。死亡率における P 効果の持続的な減少の原因の一つとしては、環境要因の変化による罹患率の減少が考えられる。米国における 1960 年代から 80 年代の移民研究によると、東アジアからの移民における胃癌の罹患率は移民一世の世代から減少することが示されている。この原因の一因として、塩分およびニトロソ化合物の

摂取 (以下「塩分摂取」) の変化がある。スナネズミを用いた動物実験によると、胃癌の発生率は塩分摂取量と dose-response に関連することが示されており (Kato et al. Int J Cancer 2006)、また日本およびシンガポールにおける研究でも塩分摂取と胃癌罹患には相関がみられている (Tsugane et al. 2005, Jeyaratnam et al. Scand J Work Environ Health 1987)。

日本における塩分摂取量については、1930 年代から 2004 年まで持続した減少が見られたことが、複数の地域栄養研究または国民健康栄養調査で示されている。たとえば、東北地方における一日当たりの平均塩分摂取量推計は 1935 年の 34 g、1952 年の 27 g、1965 年の 23 g と漸減しており、また大阪においても 1937 年の 37 g から 1965 年の 14 g までの減少が示されている (佐々木ら、日本公衆衛生雑誌 1960、小沢ら、同雑誌 1968)。また、1960 年代以降に家庭における冷蔵庫が普及した結果、その摂取量はさらに減少している (国民健康栄養調査)。香港、シンガポールにおいては、このような長期間の摂取の変化を示すデータはないものの、東アジアにおける比較的裕福な都市の流通拠点である両地域においては、戦前からの食品流通の発達や戦後の産業用冷蔵庫の普及により塩蔵食品の摂取が漸減してきた可能性が考えられる。このように東アジアにおける戦前からの塩分摂取の減少は、その後 20-30 年のタイムラグを経て、1960 年代以降の胃癌罹患率の減少の一因となったと考えられる。

塩分摂取以外に、東アジアにおける近年の P 効果の経時的な減少に関係する要因としては、1) 医療または検診の場における胃がんの早期発見、および 2) 胃癌治療の向上による、予後の改善がある。特に日本における 1970 年代以降の P 効果減少の加速は、これらすべての影響が考えられる。この可能性は地域がん登録のデータからも支持されており、大阪府の「全胃癌における限局胃癌の割合」および「その 5 年相対生存率」は、1970 年代にはそれぞれ 28%、73%であったものが、90 年代にはそれぞれ 47%、93%に改善している。

以上、東アジアにおける胃癌についてその経