

Table 1. Trends of overall age-standardized incidence rates of lung cancer with joinpoint analyses in Japan and the United States

	Trend 1		Trend 2		Trend 3		Trend 4	
	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)
Japan (1975–2003)								
Males & females	1975–1984	2.8 [†] (2.0, 3.6)	1984–1993	1.5 [†] (1.0–2.1)	1993–2003	0.0 (–0.3, 0.3)		
Males	1975–1992	2.2 [†] (1.9, 2.5)	1992–2003	–0.6 [†] (–0.9, –0.2)				
Females	1975–1982	3.6 [†] (1.5, 5.8)	1982–2003	1.1 [†] (0.9, 1.4)				
USA (1973–2005)								
Males & females	1973–1981	2.9 [†] (2.4, 3.4)	1981–1991	0.7 [†] (0.3, 1.0)	1991–2003	–1.3 [†] (–1.5, –1.1)	2003–2005	–3.1 [†] (–6.2, 0.0)
Males	1973–1981	1.8 [†] (1.3, 2.2)	1981–1991	–0.6 [†] (–1.0, –0.3)	1991–2003	–2.2 [†] (–2.5, –2.0)	2003–2005	–4.5 [†] (–8.0, 0.9)
Females	1973–1978	7.5 [†] (5.6, 9.5)	1978–1988	3.9 [†] (3.3, 4.4)	1988–1997	0.7 [†] (0.2, 1.2)	1997–2005	–0.7 [†] (–1.2, –0.3)

Source: SEER-9 areas covering about 10% of the US population (States of Connecticut, Hawaii, Iowa, Utah, and New Mexico, and the metropolitan areas of San Francisco-Oakland, Detroit, Atlanta, and Seattle-Puget Sound), and Japanese nine areas covering about 10% of the Japanese population (Prefectures of Yamagata, Niigata, Fukui, Shiga, Osaka, Okayama, Saga and Nagasaki, Hiroshima City and Nagasaki City).

Joinpoint analyses with up to three joinpoints were based on rates (per 100,000 persons) and were age adjusted to the world population. Joinpoint analysis used the Joinpoint Regression Program, version 3.3. April 1, 2008, National Cancer Institute.

APC is based on rates that were age standardized to the world population.

[†]APC is statistically significantly different from zero (two-sided $p < 0.05$, calculated using a t -test.) Abbreviations: APC: annual percent change; CI: confidence interval.

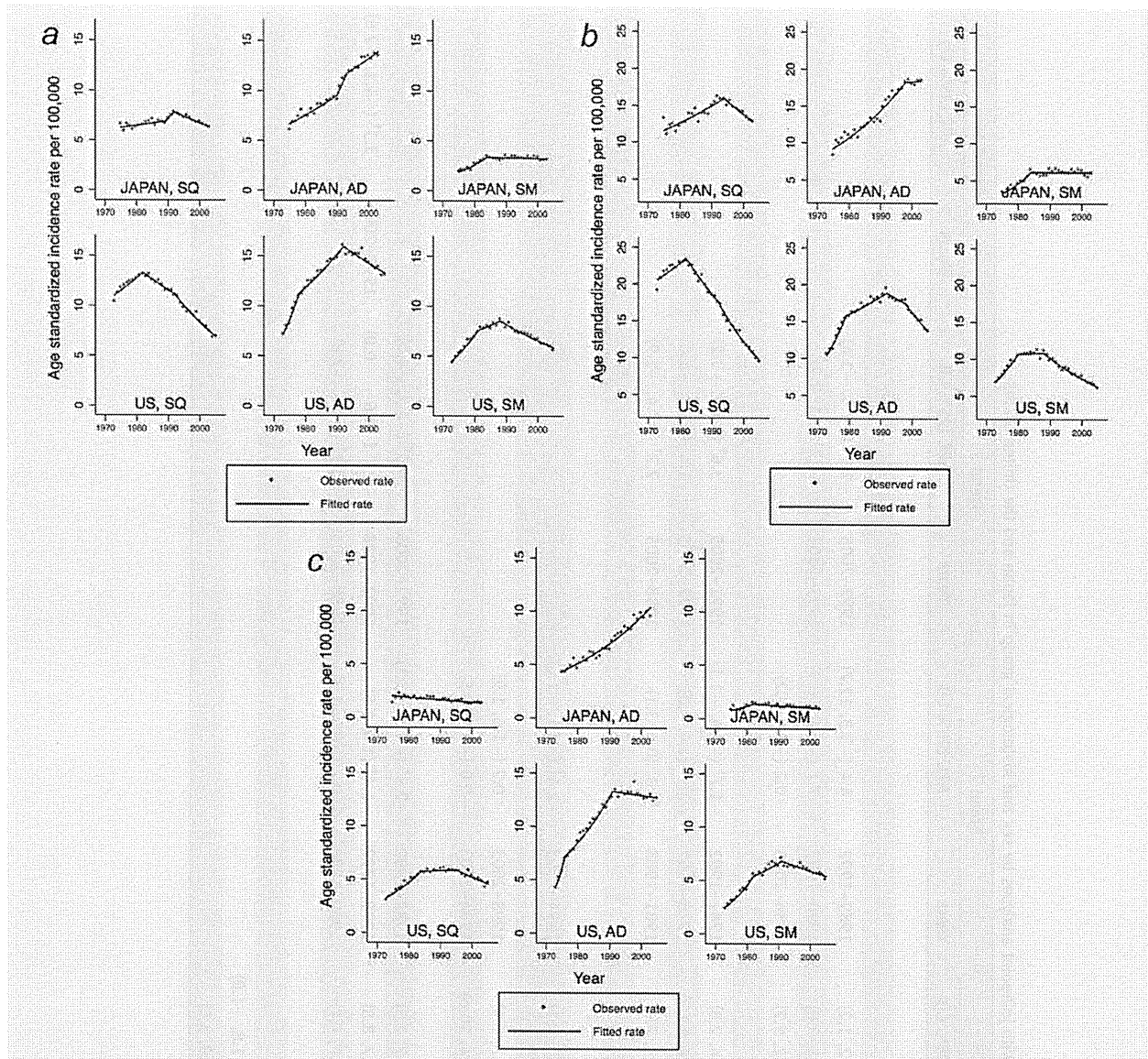


Figure 3. Joinpoint analysis of the age-standardized incidence rates (ASR) of lung cancer by histologic type among individuals in Japan and the United States. (a) Males and females combined. Joinpoint analyses of the histology-specific ASR of lung cancer among individuals in Japan and in the United States are presented for (a) males and females combined, (b) males, (c) females. SQ, AD and SM indicate squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and small cell carcinoma, respectively.

We used STATA version 10.1 (STATA Corporation, College Station, TX) for all analyses except the joinpoint regression analysis, for which we used the Joinpoint Regression Program version 3.3 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD).

The Brown University Research Protections Office ruled that this study did not involve human subjects.

Results

Figure 1 illustrates temporal trends in annual nonfilter and filter cigarette consumption per capita in Japan and the

United States. The sharp increase in filter cigarette consumption and sharp decrease in nonfilter consumption began in the 1960s and 1950s in the United States and Japan, respectively. Compared with the United States, the shift in consumption from nonfilter to filter cigarettes occurred more rapidly in Japan, with the share of filter cigarettes during this period rapidly reaching 99%. Further, the sharp increase in total consumption owed largely to increasing filter cigarette consumption. Filter cigarette consumption then generally continued to be flat until the late 1990s, when it began to

Table 2. Trends of age-standardized rates of lung cancer with joinpoint analyses by sex and histological group in Japan and the United States

Histology	Trend 1		Trend 2		Trend 3		Trend 4	
	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)
Males & Females combined								
Japan (1975–2003)								
Squamous cell carcinoma	1975–1989	0.7 [†] (0.2, 1.2)	1989–1992	4.4 (–3.3, 12.7)	1992–2003	–1.9 [†] (–2.3, –1.4)		
Adenocarcinoma	1975–1990	2.4 [†] (1.8, 3.0)	1990–1993	7.1 (–1.1, 15.9)	1993–2003	1.7 [†] (1.1, 2.2)		
Small cell carcinoma	1975–1984	6.7 [†] (4.2, 9.2)	1984–2003	0.2 (–0.6, 0.2)				
USA (1975–2003)								
Squamous cell carcinoma	1973–1982	2.1 [†] (1.4, 2.8)	1982–1992	–1.7 [†] (–2.4, –1.1)	1992–2005	–3.6 [†] (–4.0, –3.2)		
Adenocarcinoma	1973–1978	9.4 [†] (6.6, 12.3)	1978–1992	2.5 [†] (2.4, 3.0)	1992–2005	–1.4 [†] (–1.8, –1.0)		
Small cell carcinoma	1973–1981	6.4 [†] (5.3, 7.6)	1981–1988	1.8 [†] (0.4, 3.1)	1988–2005	–2.2 [†] (–2.4, –1.9)		
Males								
Japan (1975–2003)								
Squamous cell carcinoma	1975–1994	1.7 [†] (1.3, 2.1)	1994–2003	–2.4 [†] (–3.1, –1.6)				
Adenocarcinoma	1975–1998	3.0 [†] (2.7, 3.4)	1998–2003	0.2 (–1.6, 1.9)				
Small cell carcinoma	1975–1984	7.4 [†] (4.4, 10.6)	1984–2003	–0.0 (–0.5, 0.5)				
USA (1973–2005)								
Squamous cell carcinoma	1973–1982	1.5 [†] (0.7, 2.3)	1982–1992	–2.8 [†] (–3.5, –2.1)	1992–2005	–4.5 [†] (–4.9, –4.0)		
Adenocarcinoma	1973–1979	7.2 [†] (5.7, 8.8)	1979–1992	1.4 [†] (1.0, 1.8)	1992–1998	–1.3 [†] (–2.6, –0.0)	1998–2005	–3.3 [†] (–4.1, –2.6)
Small cell carcinoma	1973–1980	6.2 [†] (4.7, 7.7)	1980–1988	0.2 (–0.9, 1.3)	1988–2005	–3.1 [†] (–3.4, –2.8)		
Females								
Japan (1975–2003)								
Squamous cell carcinoma	1975–2003	–1.4 [†] (–1.8, –1.0)						
Adenocarcinoma	1975–2003	3.2 [†] (2.9, 3.5)						

decrease. In the United States, filter cigarette consumption peaked in the late 1970s.

Figure 2 and Table 1 provide the long-term trends in overall lung cancer incidence in Japan and the United States using the joinpoint regression analyses. For males and females combined, while the peak incidence has already occurred in the United States, with a downward trend beginning in 1991, the incidence for Japanese continues to be flat, followed by an upward trend until 1993. While the peak incidence for Japanese males occurred in 1992, the incidence for Japanese females continues to increase. Rates among Japanese males decreased by 0.6% per year from 1992 to 2003, after increasing by 2.2% annually from 1975 to 1992, and rates among Japanese females increased by 3.6% annually from 1975 to 1982 and by 1.1% after 1982. In the United States, peak incidence has already occurred in females in 1988, 7 years later than that in males. Among American males, rates decreased by 0.6% per year from 1981 to 1991 and by 2.2% per year from 1991 to 2005, after increasing by 1.8% annually from 1973 to 1978.

Figure 3 illustrates temporal patterns in ASR for selected histological types of lung cancer in Japan and the United States. For males and females combined (Fig. 3a), the peak incidence of SQ in Japanese occurred in 1992, 10 years later than that in the United States. In the United States, the rate of decline in SQ incidence significantly increased after 1992. While the incidence of AD continues to increase in Japan, peak incidence has already occurred in Americans, with a downward trend beginning in 1992. The incidence of AD in Japanese and Americans overtook the incidence of SQ in 1984 and 1976, respectively. For males (Fig. 3b), the peak incidence of SQs has already occurred in Japanese, with a downward trend beginning in 1994, 12 years later than that in the United States. While the incidence of AD for Japanese males leveled in 1998 after an upward trend, the peak incidence occurred in the US males, with a downward trend beginning in 1992. For females, the trends of SQ and AD in Japanese are different to those in Americans (Fig. 3c). In Japanese, the incidence for SQ continues to decrease and that for AD continues to increase. In contrast, the peak incidences of SQ and AD have already occurred in 1982 and 1991 in the United States, respectively.

Table 2 provides the long-term trends in different histological groups of lung cancer incidence using the joinpoint regression analyses. For SQ, rates among Japanese increased by 0.7% annually from 1975 to 1989, were stable from 1989 to 1992, and then decreased by 1.9% from 1992 to 2003. Among Americans, rates increased by 2.1% annually from 1973 to 1982, then decreased by 1.7% from 1982 to 1992 and by 3.6% from 1992 to 2005. For AD, rates among Japanese increased by 2.4% annually from 1975 to 1990, were stable from 1990 to 1993 and then increased by 1.7% from 1993 to 2003. In contrast, rates among Americans increased by 9.4% annually from 1973 to 1978 and by 2.5% from 1978 to 1992 and then decreased by 2.2% from 1992 to 2005. In Japan,

Table 2. Trends of age-standardized rates of lung cancer with joinpoint analyses by sex and histological group in Japan and the United States (Continued)

Histology	Trend 1		Trend 2		Trend 3		Trend 4	
	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)	Years	APC (95% CI)
Small cell carcinoma USA (1973–2005)	1975–1982	8.7 [†] (2.0, 15.7)	1982–2003	-1.6 [†] (-2.3, -0.9)				
Squamous cell carcinoma	1973–1984	5.3 [†] (4.2, 6.3)	1984–1995	0.2 (-0.6, 1.1)	1995–2005	-2.5 [†] (-3.3, -1.7)		
Adenocarcinoma	1973–1976	19.1 [†] (9.5, 29.5)	1976–1991	4.2 [†] (3.7, 4.7)	1991–2005	-0.3 (-0.7, 0.1)		
Small cell carcinoma	1973–1982	9.0 [†] (7.2, 10.9)	1982–1991	2.7 [†] (1.3, 4.1)	1991–2005	-1.6 [†] (-2.1, 1.1)		

Source: SEER-9 areas covering about 10% of the US population (States of Connecticut, Hawaii, Iowa, and New Mexico, and the metropolitan areas of San Francisco-Oakland, Detroit, Atlanta, and Seattle-Puget Sound), and Japanese nine areas covering about 10% of the Japanese population (Prefectures of Yamagata, Niigata, Fukui, Shiga, Osaka, Okayama, Saga and Nagasaki, Hiroshima City and Nagasaki City).

Joinpoint analyses with up to three joinpoints were based on rates (per 100,000 persons) and were age adjusted to the world population. Joinpoint analysis used the Joinpoint Regression Program, version 3.3, April 1, 2008, National Cancer Institute.

APC is based on rates that were age standardized to the world population.
[†]APC is statistically significantly different from zero (two-sided $p < 0.05$, calculated using a *t*-test.)
 Abbreviations: APC: annual percent change; CI: confidence interval.

Table 3. The relationship between cigarette consumption and lung cancer incidence by histologic type in Japan and the United States

Type of cigarette	SQ			AD		
	Lag time τ^*	$\hat{\beta}_2^{SQ} (\times 10^{-3})^\dagger$	95% CI ($\times 10^{-3}$)	Lag time τ^*	$\hat{\beta}_2^{AD} (\times 10^{-3})^\dagger$	95% CI ($\times 10^{-3}$)
Japan						
Nonfilter	30	0.464 [‡]	(0.164, 0.764)	24	-1.099 [‡]	(-1.767 to -0.431)
Filter	30	-0.340 [‡]	(-0.518, -0.162)	25	1.946 [‡]	(1.297-2.594)
United States						
Nonfilter	20	0.455 [‡]	(0.319, 0.591)	17	0.353	(-0.020 to 0.757)
Filter	25	-0.268 [‡]	(-0.383-0.152)	15	3.183 [‡]	(1.955-4.411)

* τ is defined as the lag between lung cancer incidence and cigarette consumption; CI, confidence interval. [†] β_2 is the coefficient for cigarette consumption in the model of $Y(t^+) = \beta_0 + \beta_1 Y(t) + \beta_2 X(t^+ - \tau) + \varepsilon$ [‡]Statistically significantly different from zero (two-sided $p < 0.05$, calculated using a t -test).

rates for small cell carcinoma increased by 6.7% annually from 1975 to 1984, then leveled off thereafter. In contrast, rates in the United States increased by 6.4% annually from 1973 to 1981 and by 1.8% from 1981 to 1988, and then began to decrease thereafter.

Because sex-specific data on cigarette consumption by cigarette design were not available on public, we examined the relationship between cigarette consumption and lung cancer incidence by histologic type in males and females combined. Table 3 summarizes the statistical relationship between them using multiple regression analyses. The models in Table 3 did not violate assumptions of normality and uncorrelatedness. Among Japanese, the trend in nonfilter consumption was positively associated with the incidence of SQ ($\hat{\beta}_2^{SQ}$, 0.464×10^{-3} , 95% confidence interval (CI), $[0.164 \times 10^{-3}, 0.764 \times 10^{-3}]$, $p = 0.006$) with the appropriate time lag of 30 years, and the trend in filter cigarette consumption was positively associated with AD incidence ($\hat{\beta}_2^{AD}$, 1.946×10^{-3} , 95%CI, $[1.297 \times 10^{-3}, 2.594 \times 10^{-3}]$, $p < 0.001$) with the appropriate time lag of 25 years. Similarly, among Americans, the trend in nonfilter consumption was positively associated with SQ incidence ($\hat{\beta}_2^{SQ}$, 0.364×10^{-3} , 95%CI, $[0.109 \times 10^{-3}, 0.619 \times 10^{-3}]$, $p = 0.008$) with the appropriate time lag of 20 years, while the trend in filter consumption was positively associated with AD incidence ($\hat{\beta}_2^{AD}$, 3.142×10^{-3} , 95%CI, $[1.923 \times 10^{-3}, 4.361 \times 10^{-3}]$, $p < 0.001$) with the appropriate time lag of 15 years. The negative association between trends in nonfilter cigarette consumption and AD and between trends in filter consumption and SQ among Japanese and Americans reflect the shift in market share from nonfilter to filter cigarettes.

Discussion

AD has replaced SQ as the most frequent histologic type of lung cancer in both Japan and the United States. This increase in AD incidence in both the countries is also associated with the introduction of filtered cigarettes and the substantial increase in filter cigarette consumption. The decrease in nonfilter cigarette consumption due to the shift in market share from nonfilter to filter cigarette is associated with the

decrease in the incidence of SQ. To our knowledge, these empirical observations, using population-based data from two distinct countries, are the first to support the long-held hypothesis that smoking filtered vs. nonfiltered cigarettes leads to separate presentations of lung cancer. These results are consistent with previous epidemiological study obtained using data at the individual level.³²⁻³⁴

Another possible explanation for the change in trends for AD of the lung is changes in exposure to air pollution. Long-term exposure to some components of polluted air, particularly NO_x, might play a role in the development of AD.¹² Given that air pollution can be considered a general phenomenon, this possibility is not contradicted by the similarity in trends in AD incidence in US males and females but is contradicted by the difference in gender-specific trends in Japanese males and females. In addition, compared with current smokers, the lung cancer rate is very low among never smokers.³⁵ A prospective cohort study in Norway suggested that although air pollution is one of the causes of lung cancer, it may still much less than cigarette smoking that causes lung cancer.^{36,37} A second possible explanation for this AD trend might be related to underlying trends in exposure to environmental tobacco smoke (ETS). Recent regulations have strictly reduced ETS exposure in the United States.³⁸ The consequent decrease in exposure to ETS might explain the recent decrease in incidence of ADs of the lung in the United States, at least, in part. Although this point should be examined in the future with more detailed exposure and outcome evaluation, it is clear that ETS has much less impact on the risk than active smoking.

Reflecting the wide-scale adoption of filter cigarettes beginning in the 1960s, the United States observed a sharp increase in ADs in the early 1970s, with 9.4% increases annually from 1973 to 1979. Interestingly, although filter cigarettes penetrated the Japanese market more rapidly in the 1970s, the increase in ADs in Japan has not been as sharp as in the United States. There are two explanations for this. First, the greater use of charcoal-containing cigarette filters in Japan (70 vs. 1% in the United States) may have had a beneficial effect, perhaps by trapping a greater load of fine particulates

than other filters or by removing a greater load of volatile toxic agents, such as hydrogen cyanide, N-nitrosamines and volatile aldehydes known to act as inhibitors of lung clearance.¹⁹ In this regard, Muscat *et al.* found no association between charcoal filters and an attenuated risk of lung cancer in a Japanese population.³⁹ Second, it is of course also possible that the differences between the Japanese and US experience may have been affected by the assumptions used in allocating specific morphologies to cases of unknown morphology. Additional analyses focused on this issue may clarify the observed differences.

It is considered paradoxical that a proportion of Japanese who smoke is higher than American males but have a lower incidence of lung cancer.¹⁹ Several factors acting either alone or in combination may explain this lower rate in Japan,^{19,40} including age at onset of cigarette smoking, specific personal smoking (*i.e.*, manner of smoking, particularly shallow inhalation), and the contents and construction of cigarettes. Despite the higher smoking prevalence in Japan, total cigarette consumption per capita was lower than in the United States until 1987, suggesting that Japanese smokers smoked fewer cigarettes per day than their American counterparts. Other differences may explain the lower lung cancer rates in Japan: *e.g.*, because consumption of filter cigarettes increased rapidly around the same time that smoking became popular in Japan, Japanese smokers were less exposed to unfiltered cigarettes. Additionally, the Japanese diet may have a protective effect against lung cancer, owing to its relatively high consumption of soybeans,^{41,42} which contain the strong tumor inhibitor genistein, and fish⁴¹ and relatively low intake of dietary fat.⁴³ Frequent consumption of green tea⁴⁴ may also have a protective effect. Finally, Americans may have a greater genetic susceptibility to tobacco carcinogens than Japanese. In this regard, the lower relative risks by smoking in epidemiological studies conducted in Japan *versus* the United States is well known.^{19,45} In this study, we found a shorter lag time of τ in Americans than in Japanese, which represents the shorter sum of induction and latent period in Americans than in Japanese (*e.g.*, lag times for AD after the advent of filter cigarettes were 25 years in Japan *vs.* 15 years in the United States). This might be a reflection of a difference in patterns of smoking behavior, life styles and susceptibility to lung cancer between Japan and the United States.

Our findings suggest that the trends of incidence of lung cancer by histologic type differ in males and females as well as the associations between changes in the incidences and in filter/nonfilter cigarettes differ among males and females, in both Japan and in the United States. That may be due to the differences in patterns of smoking behavior and the susceptibility to lung cancer in cigarette smokers among males and females. Smoking rate is significantly lower for females than for males in both the countries (11.0 and 39.4% in males and females in Japan, respectively, and 17.4 and 23.4% in the United States).^{27,46} Females were more likely than men to smoke filter cigarettes (89.0–90.6% *vs.* 75.0–79.3% in the

1970s,^{47,48} and 92.9–94.6% *vs.* 87.0–90% in the 1980s). Females with lung cancer are more likely to be never smokers or less intense smoking history, and have AD subtypes.⁴⁹ Therefore, the sex-specific analysis for cigarette types and incidence patterns by histology subtype would sharpen the findings. However, unfortunately, the data on filter/nonfilter cigarette consumption are not available both in Japan and the United States so that we could not analyze the sex specific relationships between the trend in lung cancer incidence by histologic type and consumptions of filter or nonfilter cigarettes. Therefore, the analyses in males and females combined may weaken a true relationship between the increased trend in AD and filter cigarette consumption. Nevertheless, we could obtain the statistically significant relationship between them using the data for males and females combined.

Molecular examinations of lung cancer might give us an insight to interpret different patterns of change in histology-specific incidence by sex and ethnicities discussed above. It has been reported that epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations commonly present in female, never-smoker and Asian ethnicity.⁵⁰ Potential differences in several risk factors including smoking by *EGFR* mutational status have been reported to date.^{51,52}

Several limitations of this study warrant mention. First, as an ecological study, it possesses all the limitations inherent to ecological analyses. Aggregate data on exposure and disease—data obtained from population aggregates—cannot be linked to individuals. Although estimated consumption of cigarettes was based on nationally averaged levels for the respective countries, consumption may in fact vary by area (rural *vs.* metropolitan), race/ethnicity, sex, age and education. The increased consumption of filter cigarettes may have played different roles in the increase in AD incidence in males and females, but the present data lacked the sensitivity to detect changes at this level. Second, the data collected from Japanese prefectural population-based cancer registries have major quality issues and fail to meet international data quality standards for the proportion of death-certificate-only cases, incidence-to-mortality ratio and proportion of histologically verified cases.⁵³ Based on mathematical modeling, true incidence may be underestimated by as much as 20%.⁵⁴ Moreover, because one-third of the Japanese cases in this study were of unknown morphology, the data may not adequately reflect the true changes in lung cancer incidence by histologic type. Nevertheless, we do not consider that our allocation methodology biased the results, and reanalysis of the data without the proportional reallocation of cases with unspecified morphology returned virtually identical results. Finally, another limitation may be change over time in the definition of AD⁵⁵ or in diagnostic practice,⁵⁶ although we consider that these themselves cannot account for the increase in AD incidence. For example, major diagnostic advances such as bronchoscopy, thin-needle aspiration, computed tomography scans

and improved stains for mucin were all introduced in the 1980s,⁵⁶ after the increases in the incidence of AD were observed.

While the decreased incidence of SQ among Japanese and Americans is encouraging in terms of cancer prevention and control, it is counterbalanced by the increases in AD, especially among Japanese. As realization of the detrimental health effects of cigarette smoking initially grew, the tobacco industry strove to develop filtered cigarettes as less harmful cigarettes, but subsequent scientific evidence has failed to demonstrate any benefit from changes in cigarette design or manufacturing.⁵⁷ Despite the tobacco industry became well aware of the fact that filtered cigarettes were not less harmful, it has been advertised filtered or low-tar cigarettes to intend to reassure smokers and were meant to prevent smokers from quitting since the early 1950s in the United States⁵⁸ and later in Japan.⁵⁹ The false reassurances provided by market-

ing strategies of filtered/low-tar cigarettes might be related to the rising incidence of ADs of the lung.

The present results suggest that the shift from nonfilter to filter cigarettes may have had the result of replacing one cancer type with another. These findings emphasize the importance of tobacco control programs, namely programs that prevent the initiation of smoking, hasten the rate of smoking cessation or limit exposure to ETS, have been associated with a decrease in both cigarette consumption and smoking rates, and subsequently with a decrease in lung cancer incidence.^{4,60}

Acknowledgements

The authors are grateful to the staff of Niigata Cancer Registry, Shiga Cancer Registry, Osaka Cancer Registry, Okayama Cancer Registry and Saga Cancer Registry for their provision of population-based data on lung cancer incidence.

References

- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 1950;143:329-36.
- Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer* 2004;40:96-125.
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37:S4-66.
- Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, Ward E, Wu XC, Ehemann C, Anderson R, Ajani UA, Kohler B, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1672-94.
- Jemal A, Ward E, Thun MJ. Contemporary lung cancer trends among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:582-5.
- Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245-58.
- Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Bross I, Takita H, Houten L, Gutierrez AC, Rzepka T. The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. *Cancer* 1977;39:1647-55.
- Anton-Culver H, Culver BD, Kurosaki T, Osann KE, Lee JB. Incidence of lung cancer by histological type from a population-based registry. *Cancer Res* 1988;48:6580-3.
- Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, Thun MJ, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:675-90.
- Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-9.
- Chen F, Bina WF, Cole P. Declining incidence rate of lung adenocarcinoma in the United States. *Chest* 2007;131:1000-5.
- Chen F, Cole P, Bina WF. Time trend and geographic patterns of lung adenocarcinoma in the United States, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2724-9.
- Sobue T, Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, Hanai A, Fujimoto I. Trends of lung cancer incidence by histologic type: a population-based study in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:6-15.
- Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:534-9.
- Yoshimi I, Ohshima A, Ajiki W, Tsukuma H, Sobue T. A comparison of trends in the incidence rate of lung cancer by histological type in the Osaka cancer registry, Japan and in the surveillance, epidemiology and end results program, USA. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:98-104.
- Peto R. Overview of cancer time-trend studies in relation to changes in cigarette manufacture. *IARC Sci Publ* 1986:211-26.
- Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1580-6.
- Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997;80:382-8.
- Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994;54:5284-95.
- Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995;103:143-8.
- Wynder EL, Hoffmann D. Re: cigarette smoking and the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1486-8.
- Djordjevic MV, Hoffmann D, Hoffmann I. Nicotine regulates smoking patterns. *Prev Med* 1997;26:435-40.
- Curado M, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Cancer incidence in five continents, 160 edn., vol. IX. Lyon: IARC Scientific Publications, 2007.
- Bray F, Guilloux A, Sankila R, Parkin DM. Practical implications of imposing a new world standard population. *Cancer Causes Control* 2002;13:175-82.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335-51.
- Federal Trade Commission. Cigarette report for 2004 and 2005. Table 1, Table 4 and Table 6, 2007. Available at <http://www.ftc.gov/reports/tobacco/2007cigarette2004-2005.pdf>. Accessed on August, 2008.
- Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Tobacco or health. Available at <http://www.health-net.or.jp/tobacco/menu02.html>. Accessed on February 13, 2009.

28. Ministry of Finance, Policy Research Institute. Monthly finance statistics, Monophony enterprise, 1976. Available at <http://www.mof.go.jp/kankou/hyou/g287/287.htm>. Accessed on December 27, 2008.
29. Shumway RH, Stoffer DS. Time series analysis and its applications: With R Examples. (2nd ed.) New York: Springer, 2006.
30. Pohlabeled H, Jockel KH, Muller KM. The relation between various histological types of lung cancer and the number of years since cessation of smoking. *Lung Cancer* 1997;18:223-9.
31. Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, Kondo T, Nishino Y, Ito Y, Suzuki K, Ozasa K, Watanabe Y, Ohno Y. Decrease in risk of lung cancer death in males after smoking cessation by age at quitting: findings from the JACC study. *Jpn J Cancer Res* 2001;92: 821-8.
32. Marugame T, Sobue T, Nakayama T, Suzuki T, Kuniyoshi H, Sunagawa K, Genka K, Nishizawa N, Natsukawa S, Kuwahara O, Tsubura E. Filter cigarette smoking and lung cancer risk; a hospital-based case-control study in Japan. *Br J Cancer* 2004;90:646-51.
33. Wynder EL, Kabat GC. The effect of low-yield cigarette smoking on lung cancer risk. *Cancer* 1988;62:1223-30.
34. Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. *Prev Med* 1997;26:451-6.
35. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, Holmberg L, Yong LC, Kolonel LN, Gould MK, West DW. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472-8.
36. Nafstad P, Haheim LL, Wisloff T, Gram F, Oftedal B, Holme I, Hjermann I, Leren P. Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men. *Environ Health Perspect* 2004;112:610-5.
37. Nafstad P, Haheim LL, Oftedal B, Gram F, Holme I, Hjermann I, Leren P. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. *Thorax* 2003;58:1071-6.
38. Levy DT, Romano E, Mumford EA. Recent trends in home and work smoking bans. *Tob Control* 2004;13:258-63.
39. Muscat JE, Takezaki T, Tajima K, Stellman SD. Charcoal cigarette filters and lung cancer risk in Aichi Prefecture, Japan. *Cancer Sci* 2005;96:283-7.
40. Takahashi I, Matsuzaka M, Umeda T, Yamai K, Nishimura M, Danjo K, Kogawa T, Saito K, Sato M, Nakaji S. Differences in the influence of tobacco smoking on lung cancer between Japan and the USA: possible explanations for the 'smoking paradox' in Japan. *Public Health* 2008;122: 891-6.
41. Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Yatabe Y, Mitsudomi T, Sugiura T, Kuroishi T, Tajima K. Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2001;84: 1199-206.
42. Shimazu T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, Tsugane S. Isoflavone intake and risk of lung cancer: a prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr* 2010;91:722-8.
43. Ozasa K, Watanabe Y, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A, Seki N, Nishino Y, Kondo T, Wakai K, Ando M, Ohno Y. Dietary habits and risk of lung cancer death in a large-scale cohort study (JACC Study) in Japan by sex and smoking habit. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:1259-69.
44. Tang N, Wu Y, Zhou B, Wang B, Yu R. Green tea, black tea consumption and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2009;65:274-83.
45. Stellman SD, Takezaki T, Wang L, Chen Y, Citron ML, Djordjevic MV, Harlap S, Muscat JE, Neugut AI, Wynder EL, Ogawa H, Tajima K, et al. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1193-9.
46. Cigarette smoking among adults—United States, 2007. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1221-6.
47. Wynder EL, Goodman MT, Hoffmann D. Demographic aspects of the low-yield cigarette: considerations in the evaluation of health risk. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:817-22.
48. Schuman LM. Patterns of smoking behavior. *NIDA Res Monogr* 1977:36-66.
49. Harichand-Herd S, Ramalingam SS. Gender-associated differences in lung cancer: clinical characteristics and treatment outcomes in women. *Semin Oncol* 2009;36:572-80.
50. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Feng Z, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339-46.
51. Matsuo K, Hiraki A, Ito H, Kosaka T, Suzuki T, Hirose K, Wakai K, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tajima K. Soy consumption reduces the risk of non-small-cell lung cancers with epidermal growth factor receptor mutations among Japanese. *Cancer Sci* 2008;99:1202-8.
52. Matsuo K, Ito H, Yatabe Y, Hiraki A, Hirose K, Wakai K, Kosaka T, Suzuki T, Tajima K, Mitsudomi T. Risk factors differ for non-small-cell lung cancers with and without EGFR mutation: assessment of smoking and sex by a case-control study in Japanese. *Cancer Sci* 2007;98:96-101.
53. Sobue T. Current activities and future directions of the cancer registration system in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008;13:97-101.
54. Kamo K, Kaneko S, Satoh K, Yanagihara H, Mizuno S, Sobue T. A mathematical estimation of true cancer incidence using data from population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:150-5.
55. Travis DW, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass H, Mitchell J, Johnson D, eds. *Lung cancer: principles and practice*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin, 2000. 451-502.
56. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26:14-23.
57. Burns DM, Major JM, Shanks TG, Thun MJ, Samet JM. Chapter 04: Smoking low yield cigarettes and disease risks. Monograph 13: Risks associated with smoking cigarettes with low tar machine-measured yields of tar and nicotine. Smoking and Tobacco Control Monographs, NIH: Bethesda, MD, USA 1996;65-146.
58. Polly RM, Dewhirst T. Chapter 07: Marketing cigarettes with low machine-measured yields. Monograph 13: Risks associated with smoking cigarettes with low tar machine-measured yields of tar and nicotine. Smoking and Tobacco Control Monographs, NIH: Bethesda, MD, USA 1996;199-236.
59. Postscript B: The tobacco industry and its activities in Japan. Tobacco free Japan: recommendations for tobacco control policy, Mochizuki Y., Samet JM., Yamaguchi N, eds. 2004; 326-376. URL: <http://www.tobaccofree.jp/index.html>
60. Stewart SL, Cardinez CJ, Richardson LC, Norman L, Kaufmann R, Pechacek TF, Thompson TD, Weir HK, Sabatino SA. Surveillance for cancers associated with tobacco use—United States, 1999-2004. *MMWR Surveill Summ* 2008;57: 1-33.

今日の問題

臓器がん登録の現状 －臓器がん登録の実態についての調査報告－

The current status of site-specific cancer registries in Japan

東 尚 弘^{*1*2} 祖父江 友孝^{*3}

HIGASHI Takahiro

SOBUE Tomotaka

西 本 寛^{*4}

NISHIMOTO Hiroshi

わが国では臓器がん登録として各専門学会が独自のがん登録を運営しているが、これまでがん登録同士の連携や情報共有が少なく、個人情報管理や予後追跡など共通の問題にも各登録が個別に対応していた。臓器がん登録事務局へその登録対象・登録情報・精度管理・予後調査などの実態調査を行い、了解の得られた14登録について報告する。血液疾患登録を除く全登録で外科症例は登録対象であったが、化学療法のみ、緩和のみの症例を登録対象とするかは登録によってさまざまであった。地域がん登録による全国推計罹患数に比較して登録のカバー率は6～78%と幅が見られた。多くのがん登録で電子システムが取り入れられ、各参加施設で連結可能匿名化の後登録がなされていた。予後調査については、予後不明割合はおおむね20%前後であり共通の課題と考えられた。今後は院内がん登録などの公的な仕組みを含めたがん登録の連携により効率的にがん対策を進めることが必要である。

I. 研究目的

1960年代より各臓器の専門学会による自主的ながん登録活動(臓器がん登録)が行われてきている¹⁾。これらの臓器がん登録は各臓器に特化して詳細な臨床的項目が収集されており、各癌の取扱規約やガイドラインを作成する際に活用されてきたが、その実態は各臓器によりさまざまであり臓器横断的に連携をもって調査が行われることは少なかった。これは臓器がん登録がそれぞれ個別の対象臓器の診療に寄与することに主眼が置かれているため他の臓器の情報に関して必要性が高くな

いことから理解できるが、実際の運用に関する部分では、個人情報に対する対策や、収集方法に関するIT技術の活用、予後情報の収集など共通の課題も多いと考えられる。

本研究は、そのような認識に基づき効率よく課題に対処可能な環境作りを目標に、第1のステップとして各臓器分野において独自に運営されている臓器がん登録の実態を把握することを目的とする。

II. 研究方法

すでに研究班や以前の調査報告などから連絡担

¹⁾東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻健康医療政策学分野 ²⁾国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部 ³⁾部長 ⁴⁾室長
Key words: 臓器がん登録/情報連携/実態調査

当者のわかる臓器がん登録の事務局に対して、平成22年2月郵送で質問紙を送付した。また回答と同時に調査時点で入手可能な最新の報告書と登録項目表(または登録様式テンプレート)も同封を依頼して収集を行った。調査票では、実施状況(中断・実施)、登録協力依頼範囲、登録症例数、登録間隔、登録対象、登録方法(電子媒体使用の有無)、倫理審査や匿名化の実態、予後調査の実施状況などについて聴取した。登録数については、地域がん登録による「全国がん罹患モニタリング集計」²⁾をもとにカバー率を算出した。なお、平成22年7月1日時点での最新版が2005年推計値であったため、臓器がん登録の登録症例がそれよりも新しい場合には、2005年の推定罹患数を使用した。登録項目表からは項目を基本情報、腫瘍情報、治療情報、予後情報、その他に分類の上、項目数を筆者らが計数した。患者の性別年齢などの情報に加えて、現病歴や併存症などは、基本情報に、病期や手術、病理所見などの観察情報や腫瘍マーカー値などは腫瘍情報、術式や内視鏡治療の方法、化学療法の有無やレジメン、放射線療法の部位線量などは治療情報と分類した。

平成22年3月31日現在回答の返却のあったがん登録について、回答をまとめた。臓器がん登録名付きでの結果の報告の可否を質問紙で聴取しており、その回答が「名前を出した上で報告して良い」という臓器がん登録のみ一覧表で個別の回答を集計した。

なお、本研究は個人を対象とした調査ではないことから、国立がんセンター(現・国立がん研究センター)倫理審査委員会付議不要と判定された。本研究は、厚生労働省がん研究開発費「院内がん登録および臓器がん登録と連携した診療科データベースの構築と活用に関する研究」の助成を得ている。

III. 研究結果

1. 回答状況

18登録を対象として調査を行ったところ、16

登録から有効回答を得、1登録については事務局不明により返送、1登録は無回答であった。報告形式の問いに対し、14登録は顕名で可、1登録が「集計としてのみ」、1登録が「回答保留」とした。

今回は集計のみとの回答が1登録しかなく、集計と顕名の一覧を混在させると、集計のみに含まれた回答が割り出される可能性もあるため、顕名を許可された登録のみについて報告する。

なお現在、登録を中断している登録(頭頸部癌、甲状腺癌)については、登録を実施していた最も新しい情報について回答を得た。

2. 登録協力施設の範囲と回答率

調査時点(平成22年3月)での登録実施状況を表1に示す。登録協力施設は、学会の加盟施設、評議員所属施設、教育施設などの関連施設が多数であるが一部、会員かどうかに関わらず広く参加を依頼しているところがある(7/14)。しかし、依頼された施設のうち、実際に登録に協力する施設の割合は臓器によってさまざまであった。地域がん登録の全国の推定罹患数に比較すると登録カバー率は半分以下(9/14)が多数であったが、傾向として登録症例数は増加傾向にあるところが多数であった。

3. 登録対象となる症例

登録対象に関する回答の一覧を表2に示す。回答したすべての登録で、年齢制限はなかった。外科切除性はすべての登録で対象となっていたのに対し、化学療法のみ、放射線療法のみ、の症例を対象としたのは11登録であった。外来治療のみの症例に関しても多数が対象としていたが、非対象とした登録が3登録あった。

一方で、セカンドオピニオンのみで来院した患者を対象と回答したのは、血液疾患のみ、緩和ケアのみ症例は5登録が対象とした。再発初診の症例は、4登録のみが対象とした。登録施設以外で行われた治療に関しては対象としている登録は少数(前医4/14、術後1/14)であった。

表1 各臓器がん登録の実施状況とカバー率

疾患名	H23 現在	登録 開始 (年)	依頼先	依頼 施設数	登録 症例 年度	登録 施設数	登録 症例数 (1)	傾向	施設 回答率	全国推定 罹患数 [※] (2)	推計 症例年 [※]	推定カバー率 (1)÷(2)
血液疾患*	実施	1	日本血液学会専門医	490	2008	227	5,420	不明+	46%	30,436	2005	18%
胃癌	実施	1	年間50症例以上ある施設	472	2009	208	15,040	不明+	44%	106,760	2002	14%
頭頸部癌	中断	1	学会の加盟施設すべて	250	2003	134	3,219	増加	54%	15,384	2003	21%
甲状腺癌	中断	1	学会の加盟施設すべて	約200	2005	86	3,459	増加	約43%	9,219	2005	38%
原発性肺癌	実施	5	学会指定の専門医(認定医) 教育施設	570	2002	358	18,852	増加	63%	73,635	2002	26%
脳腫瘍	実施	4	会員個人へ依頼	約1,000	2001~ 2004	102	1,953 [¶]	不変	約10% [¶]	4,392	2000	78% [¶]
子宮頸癌	実施	1	協力申請し認定された施設	281	2008	227	5,381 ^{**}	増加	81%	16,422	2005	67% ^{**}
子宮体癌	実施	1	協力申請し認定された施設	281	2008	227	5,398	増加	81%	8,189	2005	66%
卵巣腫瘍	実施	1	協力申請し認定された施設	281	2008	227	4,811 [†]	増加	81%	8,304	2005	58%
大腸癌	実施	1	学会の加盟施設すべて	約430	1999	86	5,273	減少	約20%	90,289	1999	6%
食道癌	実施	1	評議員所属施設	450	2002	222	4,281	増加	49%	16,323	2002	26%
原発性肝癌	実施	2	個人会員, 施設会員の施設, 過去の協力施設	864	2004~ 2005	544	20,753	増加	63%	83,709	2004~ 2005	25%
乳癌	実施	1	参加表明施設 (学会員+非学会員)	568	2007	290	23,495	増加	51%	50,695	2005	46%
骨軟部腫瘍	実施	1	大学, がんセンター, 基幹病院など	230	2008	90	4,764 [‡]	増加	39%	3,472	§	53%

*外科的貧血および鉄欠乏性貧血を除く血液疾患 **登録症例数(1)には上皮内癌5,687名を含んでいない, カバー率は総数で計算
[¶]オンライン登録へ移行期のため少ない, カバー率は2000年の報告における原発性腫瘍を地域がん登録と比較することで算出
[†]境界悪性含む [‡]続発性骨腫瘍, 良性腫瘍を含む, カバー率の算定には悪性腫瘍のみで算出, +再開後まもないため傾向がわからない,
[§]地域がん登録データの1993~2003年診断例のうち利用可能な罹患率と2008年人口の年齢階級別・性別分布より算定,
 ※地域がん登録による全国推定罹患数, 症例年度は可能な限り臓器がん登録症例年度に近いものを使用しているが, 同一とは限らない.

表2 各臓器がん登録における登録対象・非対象

疾患名	外科治療 のみ	内視鏡 のみ	化療 のみ	放射線 のみ	セカンドOp 症例	緩和ケア のみ	外来治療 のみ	再発初診 症例	当院無治療 他院紹介例	再治療	治療後 当院受診例	術後他院 治療継続例	前医治療の 情報	術後転院例 の情報
血液疾患	対象	対象	対象	対象	対象	対象	対象	対象	対象	対象	対象	対象	非対象	非対象
胃癌	対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	対象	非対象	非対象	非対象
頭頸部癌	対象	NA	対象	対象	非対象	対象	対象	非対象	対象	非対象	非対象	対象	対象	非対象
甲状腺癌	対象	NA	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	対象	対象	対象	非対象
原発性肺癌	対象	対象	対象	対象	非対象	対象	対象	非対象	非対象	非対象	非対象	不明	非対象	不明
脳腫瘍	対象	対象	対象	対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	非対象	対象	対象	非対象	非対象
子宮頸癌	対象	NA	対象	対象	非対象	非対象	対象	非対象	非対象	非対象	非対象	対象	非対象	不明
子宮体癌	対象	NA	対象	対象	非対象	非対象	対象	非対象	非対象	非対象	非対象	対象	非対象	不明
卵巣腫瘍	対象	NA	非対象	非対象	非対象	非対象	不明	非対象	非対象	非対象	非対象	対象	非対象	不明
大腸癌	対象	対象	対象	対象	不明	不明	対象	非対象	不明	非対象	非対象	対象	対象	不明
食道癌	対象	対象	対象	対象	不明	不明	対象	対象	不明	非対象	対象	対象	不明	不明
原発性肝癌	対象	NA	対象	対象	不明	対象	対象	対象	対象	非対象	対象	対象	不明	不明
乳癌	対象	不明	対象	対象	非対象	非対象	対象	非対象	非対象	非対象	不明	対象	対象	対象
骨軟部腫瘍	対象	対象	対象	対象	非対象	対象	対象	対象	非対象	非対象	不定・不明	対象	非対象	非対象

NA:該当せず

表3 データ収集の方法と登録協力施設への倫理的配慮の依頼事項

疾患名	データ収集		倫理的配慮			
	データ収集手段	テンプレート	登録施設で倫理承認	事務局で倫理承認	施設での患者同意方法	匿名化の方法
血液疾患	Web以外のインターネット	病名構造 PDF ファイル	施設の判断	あり	掲示で周知を依頼	連結可能匿名化
胃癌	Web以外のインターネット	ファイルメーカー	施設の判断	あり	掲示で周知を依頼	連結可能匿名化
頭頸部癌	紙	登録票(紙)	施設の判断	なし	依頼なし	顕名
甲状腺癌	紙	登録票(紙)	施設の判断	なし	依頼なし	顕名
原発性肺癌	Web	自主開発のソフト	施設の判断	あり	依頼なし	連結可能匿名化
脳腫瘍	Web	UMIN オンラインシステム	施設の判断	あり	依頼なし	連結可能匿名化
子宮頸癌	Web	UMIN オンラインシステム	施設の判断	なし	依頼なし	連結可能匿名化
子宮体癌	Web	UMIN オンラインシステム	施設の判断	なし	依頼なし	連結可能匿名化
卵巣腫瘍	Web	UMIN オンラインシステム	施設の判断	なし	依頼なし	連結可能匿名化
大腸癌	電子媒体を郵送	ファイルメーカー	施設の判断	あり	依頼なし	連結不可能匿名化
食道癌	電子媒体を郵送	ファイルメーカー	施設の判断	あり	依頼なし	連結不可能匿名化
原発性肝癌	電子媒体を郵送	ファイルメーカー・エクセル	施設の判断	あり	依頼なし	連結可能匿名化
乳癌	Web以外のインターネット	ファイルメーカー	施設の判断	なし	依頼なし	連結可能匿名化
骨軟部腫瘍	電子媒体を郵送	オーダーメイドのアプリケーション	施設の判断	あり	掲示で周知を依頼	同意が得られた場合は連結可能、得ていない場合は連結不可能匿名化

4. 登録方法

登録方法は、現在登録の実施を継続しているすべての登録で、何らかの電子媒体を使用した登録を行っていた(表3前半)。しかし、その方法は、登録のテンプレートはファイルメーカーを用いる登録と、独自にホームページやソフトを開発する登録、UMINのオンラインシステムを用いる登録などさまざまであった。

5. 研究倫理的配慮と個人情報

表3後半に倫理的配慮に関する回答の一覧を示す。すべての登録で、各協力施設における倫理審査は施設に任されており、登録事務局での倫理審査・承認は8登録で行われていた。患者の個別同意を協力施設に要請しているところは存在しなかったが、血液疾患、胃癌、骨軟部腫瘍登録では院内掲示による患者への周知を依頼していた。匿名化は現在実施している登録すべてで行われていた。しかし、そのため中央事務局での登録症例の重複チェックが困難であり、ほとんどの登録で協

力施設内での重複チェックを依頼していた(表4, 1-2列)。

6. 品質管理と報告

表4に各段階における、データの整合性チェック、有効回答割合算出の有無を示す。整合性のチェックは、入力時、提出時、集計時の各段階ですべての登録において少なくともいずれかの段階で行われていた。また、有効回答割合については、多数で(10/14)で基本的に算出されていた。また、有効回答割合を算出しない登録においても、整合性チェックを行っており全例有効と考えている、との付記があった。定期報告については、一般へ公開あるいは学会員へ報告されていた。データの二次利用については、手続きの定められている登録(8登録)、とくに手続きが定められていないが許可されている登録(4登録)、許可は出していない登録(2登録)と対応が分かれた。

表4 データの品質管理と報告、二次利用の状況

疾患名	重複チェック		整合性チェック			有効回答割合の計算				報告・データの二次利用	
	中央での 重複チェック	施設内重複 禁止の依頼	入力時	提出時	集計時	ステージ	病理 組織型	年齢	性別	定期報告	二次利用
血液疾患	なし	なし	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	学会員へのみ	不許可
胃 癌	なし	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	一般へ公開	許可(手続き定)
頭頸部癌	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり	あり	あり	一般へ公開	許可(手続き定)
甲状腺癌	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり	あり	あり	学会員へのみ	不許可
原発性肺癌	なし	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり	あり	一般へ公開	許可(手続き定)
脳腫瘍	なし	あり	あり	なし	なし	NA	あり	あり	あり	一般へ公開	許可(手続き定)
子宮頸癌	なし	あり	あり	なし	なし	なし*	なし*	なし*	なし*	一般へ公開	許可(手続き不定)
子宮体癌	なし	あり	あり	なし	なし	なし*	なし*	なし*	なし*	一般へ公開	許可(手続き不定)
卵巣腫瘍	なし	あり	あり	なし	なし	なし*	なし*	なし*	なし*	一般へ公開	許可(手続き不定)
大腸癌	なし	あり	あり	なし	なし	あり	あり	あり	あり	学会員へのみ	許可(手続き定)
食道癌	あり	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり	あり	一般へ公開	許可(手続き定)
原発性肝癌	あり	なし	なし	なし	あり	あり	あり	あり	あり	一般へ公開	許可(手続き定)
乳 癌	なし	あり	あり	なし	なし	あり	あり	あり	あり	一般へ公開	許可(手続き定)
骨軟部腫瘍	なし	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	一般へ公開	許可(手続き不定)

*入力時チェックを行っているため、すべて有効と考えられており、算出をしていない。

表5 予後調査の状況

疾患名	予後算 出時点 (年後)	予後情報の登録時期	起点	予後不明 割合(%)	左記割合 算出年	不明割 合公表	生存率算出における 不明例の扱い
血液疾患	1	登録と分けて後に追跡	診断日	算出せず	-	-	生存率を算出せず
胃 癌	7	予後付で同時登録	初回手術日	21.4	2002	あり	生存打ち切りとする
頭頸部癌	5	登録と分けて後に追跡	当院初診日	20	1999	なし	生存打ち切りとする
甲状腺癌	10	登録と分けて後に追跡	治療開始日	20.6	1977～1992	あり	生存打ち切りとする
原発性肺癌	5	予後付で同時登録	初回手術日, 診断日	算出せず	-	-	分母から除外
脳腫瘍	5	予後付で同時登録	治療開始日	算出せず	-	-	生存打ち切りとする
子宮頸癌	3.5	登録と分けて後に追跡	治療開始日	19.8	2000	あり	死亡として扱う
子宮体癌	3.5	登録と分けて後に追跡	治療開始日	17.0	2000	あり	死亡として扱う
卵巣腫瘍	3.5	登録と分けて後に追跡	治療開始日	-	-	-	未定(登録開始後, 現時点で予後未発表)
大腸癌	5	1999～は後に追跡*	初回手術日	19.6	1999	あり	生存打ち切りとする
食道癌	2, 5, 8	予後付で同時登録	治療開始日, 初回手術日	算出せず	-	-	生存打ち切りとする
原発性肝癌	3, 5, 10	登録と分けて後に追跡	入院日	25.8	1994～2005	あり	生存打ち切りとする
乳 癌	5, 10	登録と分けて後に追跡	治療開始日	-	-	-	未定(予後未解析, 通常は生存打ち切り)
骨軟部腫瘍	2, 5, 10	登録と分けて後に追跡	診断日	-	-	-	未定(予後未解析)

7. 予後情報収集(表5)

予後情報については、すべての登録で登録が実施されていた。予後を算出する時期については、

短いものでは1年後、長いものでは10年後まで各臓器のがんの特性に合わせてさまざまであった。症例の登録と予後情報の付加の時期は、同時に登

表6 各臓器がん登録における登録項目数

疾患名	総項目数	基本情報 (現病歴含む)	腫瘍情報 (病期、手術・病理所見を含む)	治療情報	予後情報*	その他
胃癌	53	7	33	9	4	
頭頸部癌	103	8	59	26	3	7(追跡)
甲状腺癌	68	19	32	11	6	
原発性肺癌	63	6	44	8	5	
脳腫瘍(原発性)**	43	11	8	13	11	
脳腫瘍(転移性)**	44	11	9	13	11	
子宮頸癌	23	3	13	7	-	
子宮体癌	22	3	12	7	-	
卵巣腫瘍	30	4	13	13	-	
大腸癌	124	12	87	17	8	
食道	136	19	61	52	4	
原発性肝癌	185	29	83	26	4	43(再発の状況)
乳癌	113	14	13	86	-	
骨軟部腫瘍	188	23	38	90	37	

注：登録項目表/様式を元に筆者らが計数したため、各事務局の公表する項目数とは異なる場合がある。

血液疾患登録については、疾患により項目が細分化されているため表に含めなかった。

*予後情報については、提出された登録項目表/様式に該当項目がない場合には「-」とした。

**様式が原発性、転移性で異なる

録しているのが4登録、分けて登録している登録は9登録であった。また1登録においては移行期にあった。予後を算出する起点は臓器ごとにそれぞれであったが、大半が、手術日や治療開始日と回答した。また協力施設での予後確認の方法については全登録でとくに指定をしていなかった。最終生存確認日(月)、死亡日(月)についてはすべての登録で収集されていた。予後不明割合を算出している登録は半数であり、その割合はほぼ2割前後であった。生存率は10登録で算出されていたが、その際不明例の扱いは、生存打ち切りが7/10であり、他、分母から除外(1登録)、死亡として扱う(2登録)であった。

8. 登録項目数(表6)

それぞれの臓器がん登録における登録項目数を表6に示す。総項目数は、22項目~183項目と、幅があった。なかでも病期や手術・病理所見、術前の腫瘍マーカー値などの腫瘍に関する情報が多数を占めており、また治療情報についても手術や

内視鏡、放射線療法などの治療選択ばかりでなく、術式や放射線の線量などの情報が項目としてあげられていた。

IV. 考 察

臓器がん登録は、これまで学会の自主的な研究活動として行われており、各登録が独立に発展してきた。臓器が異なれば、がんの特徴・治療法・予後などもすべて異なり、それぞれが高度な専門性を持っているため、この多様性は自然なことといえる。本研究はこのような独立した臓器がん登録の実態を明らかにして今後の資料とすることを目的として実施された。

今回の調査では、臓器ごとの多様性が見られた一方で、その運営について共通の課題も存在することが明らかになった。そのような課題の一つとして、予後の収集があげられる。回答のあった登録における予後不明割合は一貫しておおむね2割前後であった。予後調査は協力施設の負担も大き

いたため、予後判明率を上げる努力を施設に強いることは過大な負担につながる。しかし、生存率算出において、院内情報のみで把握可能な予後情報のみを使用した場合と、役場照会を行いほぼ全例の予後を判明させた場合で算出した生存率を比較した先行研究では、予後判明率が高いほど生存率は高く算出される例が報告されている³⁾。そのような偏りのある数値の算出を避けるため、予後追跡・生存率公表のモデルを示した全国がん(成人病)センター協議会加盟施設の生存率協同調査における公表指針では「予後(消息)判明率95%以上目標、90%未満は算定中止」としている⁴⁾。今後、協力施設の負担を増やさずに予後判明率を上昇させるためには、院内がん登録、地域がん登録など公的なしくみにより予後情報を系統的に収集し、一定の個人情報保護の元、臓器がん登録へ円滑に提供する仕組みが必要であると考えられる。

また、登録症例のカバー率も共通の課題かもしれない。これは、臓器によって非常に大きな幅が見られた。もっとも精度の高い詳細情報を収集するためには対象を広げるよりも高度な専門施設に限って登録を行った方が良いという考え方もある。しかし、カバー率が低く偏りがあるサンプルから得られた結果は解釈が困難であるため、対象を絞るのならばその偏りの方向と程度に関する考察は必要である。

臓器がん登録は多くは外科医を中心に行われてきたことから手術症例が中心であると考えられがちであったが、今回調査した登録においては、多くが化学療法のみ、放射線療法のための症例も登録対象としていることが判明した。しかし、実際収集された報告書から判明した手術症例の割合と、2007年全国の院内がん登録の登録例における手術症例の割合⁵⁾と比較すると、それぞれ、大腸癌(87%(1998年) vs 73%)⁶⁾、乳癌(99%(2007年) vs 93%)⁷⁾、肝癌(31%(2004~2005年) vs 25%)⁸⁾と、臓器がん登録で手術症例が多いことがわかる(胃癌、肺癌の報告書は切除例のみのため割愛)。院

内がん登録は日本全体を代表しているわけではないことに留意すべきではあるが、手術症例が現時点で多く登録される印象を裏づける結果のひとつではある。

これまで臓器がん登録に対しては一般に公的機関による関与はほとんど行われてこなかった。2007年に作成された国のがん対策の方向性を定めたがん対策推進基本計画においても「臓器がん登録」としてその存在は認められているものの、その国のがん対策の位置づけや方向性については、「予後調査にあたって(中略)臓器がん登録との連携(中略)について更なる検討を行っていく。」と述べられているにすぎない⁹⁾。これは、一つは臓器がん登録が、今回の調査で示されたように、数が多く多彩であるばかりでなく統一した窓口が存在せず、意思決定や連携がとりづらいことが一つの原因かもしれない。また、がん登録側も各専門分野に特化しており他臓器や公的機関と連携する必要性をあまり感じていないことや、自主性を重視して連携を避ける傾向にあったことも一因かもしれない。しかし、がん対策基本法が施行され国全体ががん対策に取り組む時勢にあって、その中心の医療を担う専門家団体がその情報収集に当たって分離している状態が良いのかどうかは少なくとも再検討する必要があるのではないかと考えられる。がん対策基本計画において、学会が果たすべき役割を明確にした上で(ガイドライン作成、専門医資格認定など)、臓器がん登録の役割を再検討し、役割に応じた公的連携を考慮すべきではないか。今後の多くの学会、がん登録主体が協力・連携して共通の課題を克服することで、学会・がん登録主体自身にとって良い方向へ作用するだけでなく、ひいては、国全体のがん対策の促進要因となることが望まれる。

(謝辞)

本研究の調査にご回答をいただきました、各臓器がん登録のご担当の先生方に感謝致します。

文 献

- 1) 児玉哲郎：臓器別がん登録における生存率調査の概要。JACR Monograph 7:32-34, 2001.
- 2) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター：全国がん罹患モニタリング集計。
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/monita.html>
(Accessed on 07.22.2010)
- 3) 木下洋子, 味木和喜子, 木下典子ほか：がん専門施設における生存率計測の標準化。癌の臨床 46:1197-1203, 2000.
- 4) 全がん協加盟施設の生存率協同調査・公表指針：<http://www.gunma-cc.jp/sarukihan/seizonritu/sisin.html>
(Accessed on 4.16.2008)
- 5) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター：がん診療連携拠点病院院内がん登録全国集計2007。
http://ganjoho.jp/professional/statistics/hosp_c_registry.html(Accessed on 7.22.2010)
- 6) Registry Committee, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Multi-Institutional Registry of Large Bowel Cancer in Japan Vol.24 Cases treated in 1998 (Prospective Registry Data).
- 7) 日本乳癌学会, 登録委員会：全国乳がん患者登録調査報告—暫定版—第38号2007年次症例。
- 8) 日本肝癌研究会：第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004～2005), 2009.
- 9) がん対策推進基本計画：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf>(Accessed on 8.10.2010)

特集

がん対策基本法による研究・診療の変化

がん登録の進歩*

祖父江 友孝**

Key Words : cancer control, cancer registry, incidence, survival

がん対策とがん登録

2006年の「がん対策基本法」成立により、わが国において事前に策定された計画に基づいて国および都道府県レベルでがん対策に取り組む方向性が明文化された。2002年にWHOも国家的がん対策プログラム(national cancer control programme)の推進を提唱している。その目的とするところは、第一に、がんの罹患率と死亡率を減少させることであり、第二に、がん患者とその家族のquality of life(QOL)を向上させることである。この2つの目的を達成するため、予防・早期発見・診断・治療・終末期ケアからなる一連のがん対策において、証拠に基づいた戦略を系統的にかつ公平に実行し、限られた資源を効率よく最大限に活用することが求められる。がん対策を正しく方向づけるには、がんの実態を正確に把握する必要がある。がん登録は、がんの実態を把握するための中心的な役割を果たし、がん対策を実施する上で必須の仕組みである。2007年に閣議決定された「がん対策推進基本計画」の中でも、がん登録は3つの重点的に取り組むべき課題のうちの一つにあげられた。

がん対策推進基本計画における
全体目標の進捗

がん対策基本計画では、今後10年間の全体目標として、「がんによる死亡者の減少」および「すべてのがん患者およびその家族の苦痛の軽減ならびに療養生活の質の維持向上」の2つを設定した。「がんによる死亡者の減少」については、「がんの年齢調整死亡率(75歳未満)」を指標と定め、「今後10年間(2005~2015年)に20%減少させる」という数値目標を設定し、人口動態統計によりモニタリングを実施することが記述された。ただし、通常諸外国のがん計画に含まれている「がん罹患者の減少」は全体目標に加えられなかった。この理由としては、わが国では全国レベルでがん罹患をモニタリングする仕組みの精度が十分ではなかった点がある。一方、「すべてのがん患者およびその家族の苦痛の軽減ならびに療養生活の質の向上」については、これまでのところ指標の設定自体ができていない。また、全体として、個別目標と全体目標との体系づけができていないとの指摘がある。

2010年6月に公表されたがん対策推進基本計画中間報告書では、「がんによる死亡の減少」の進捗状況については、「基本計画策定の際に得られていた2005年のがんの年齢調整死亡率(75歳未満)の92.4を100%とすると、2008年のがんの年齢

* Recent progress of cancer registration in Japan.

** Tomotaka SOBUE, M.D., M.P.H.: 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報・統計部 [〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Cancer Information Services and Surveillance Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

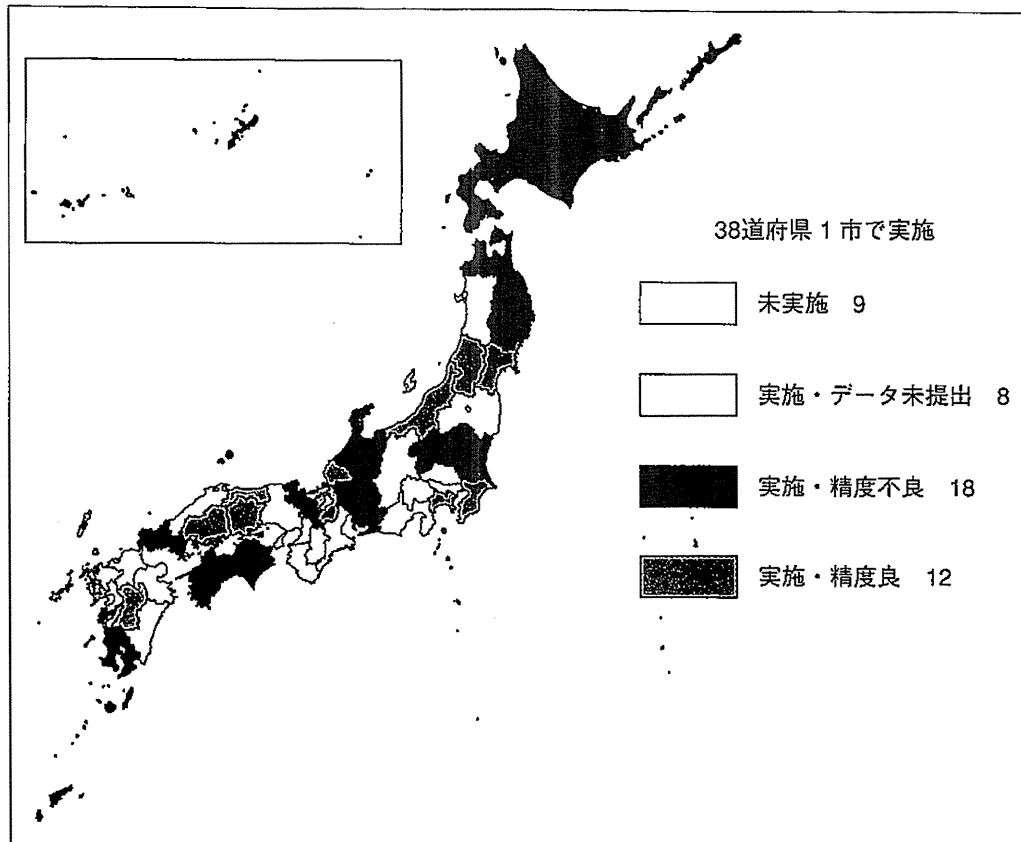


図1 地域がん登録の実施状況(2010)

調整死亡率(75歳未満)の87.2は94.4%に相当する」と記述されている。数値目標を設定した上で、モニタリングを実施できた点は評価できるが、目標とした数値自体はまだ検討の余地がある。

がん登録の進捗状況

がん対策を進める上で、がんの実態を表す重要な指標として、がんの死亡率(数)、罹患率(数)、および生存率がある。このうち、罹患率(数)、生存率は、がん登録により計測されるが、がん登録には、地域がん登録、院内がん登録、臓器がん登録の3種類がある。罹患率(数)を計測する唯一の仕組みが、地域がん登録である。一方、生存率は、地域がん登録、院内がん登録、臓器がん登録のそれぞれで計測が可能であるが、目的、対象とするがん患者の範囲、収集する情報がそれぞれで異なる。以下、地域がん登録、院内がん登録、臓器がん登録の進捗状況について概説する。

1. 地域がん登録

地域がん登録は、対象地域の居住者に発生したすべてのがんを把握することにより、がんの罹患率と地域レベルの生存率を計測する仕組みである。わが国では、1950年代より世界に先駆けて地域がん登録を開始した歴史があり、主に県を実施主体として実施されているが、法的基盤が弱く(健康増進法による努力義務)、多くの地域で登録精度が低いのが最大の欠点である。2010年現在、38道府県1市で実施されているが(図1)、世界各国のがん罹患データを収集した「5大陸のがん罹患」最新巻(第9巻、2007年)において、わが国から掲載されたのは7登録(宮城・山形・福井・愛知(モデル地区のみ)・大阪・広島市・長崎)のみであり、多くの登録は掲載されるために十分な登録精度を達成できていない。また、地域ごとに独自の工夫がなされたために、かえって作業手順の標準化が遅れていた。

現在、地域がん登録の標準化と精度向上のための体制整備は、厚生労働省研究班を中心とし

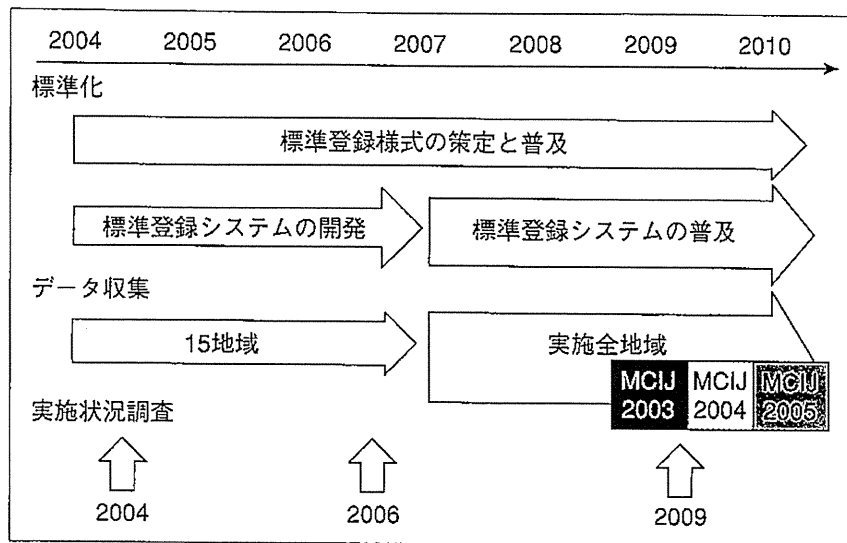


図2 地域がん登録に関する最近の活動
MCIJ; Monitoring of Cancer Incidence in Japan

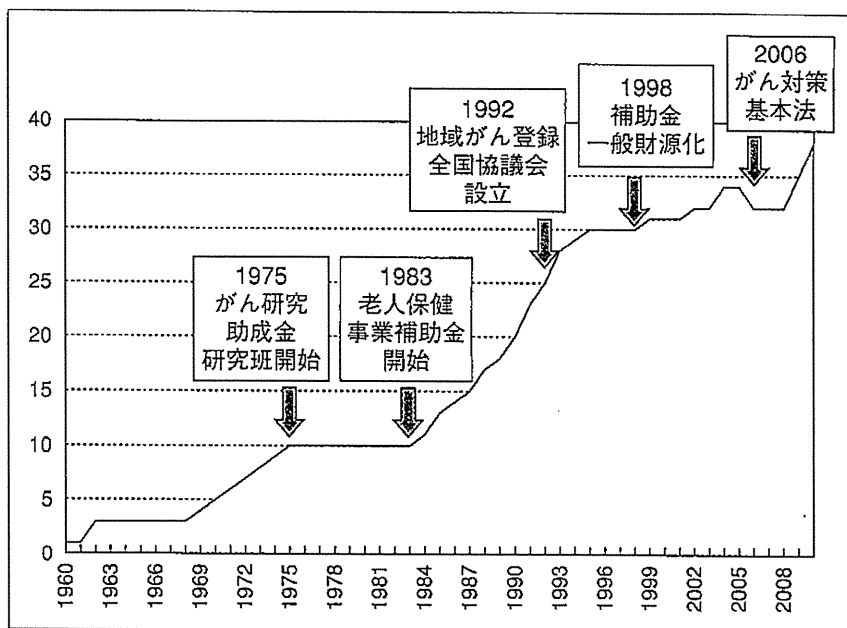


図3 わが国で実施されている地域がん登録数(県単位)の推移

て進められている(図2)。2004年に開始された第3次対がん総合戦略研究事業「がん罹患・死亡動向の実態把握に関する研究」班では、まず、標準登録様式(登録票, 死亡転帰票, 登録手順, 集計表など)を定め、さらに、広島放射線影響研究所情報技術部が中心となり、山形県をモデルとして、標準登録様式を実装した標準登録システムの開発に着手した。2007年にはほぼ開発段階を終了して、その後普及に努め、現在21県で稼働するに至っている。また、がん対策基本法

が成立した2006年以降、山梨、島根、長野、福島で地域がん登録が開始され、未実施県は9都県となっているが(図3)、これらの都県の多くで開始に向けての検討が進められており、近い将来、全県で地域がん登録が実施される状況も夢ではない。研究班によるデータ収集は、2004年当初、精度の比較的良好な15府県に限って行っていたが、2007年以降は原則実施全県からデータ収集をすることとし、2009年に実施した2005年診断例のデータ収集では、30府県から312,663

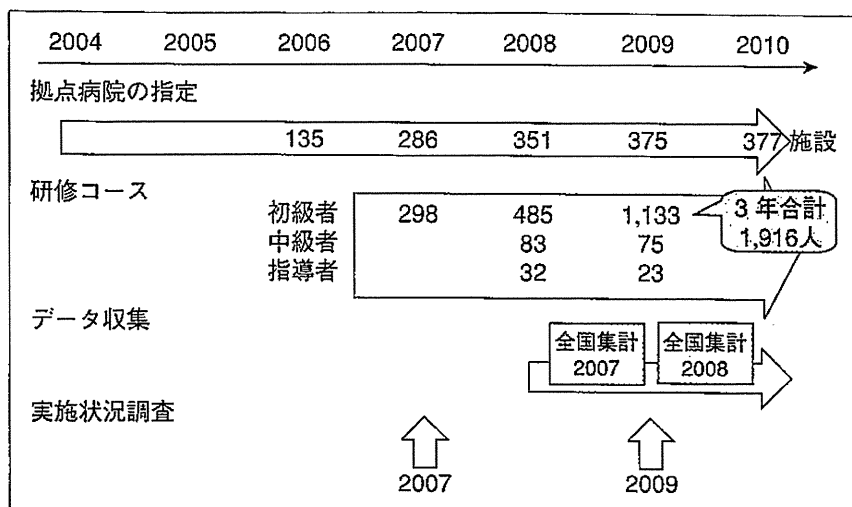


図4 院内がん登録に関する最近の活動

例を収集した。これらのうち、登録精度が一定以上の12府県(総人口の25%)のデータを用いて、全国罹患数を646,802例と推定した。また、これまでに3回(2004年, 2006年, 2009年)の実施状況調査を行っている。地域がん登録に関する情報の詳細は、以下のホームページを参照されたい。

- ・国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス。医療関係者向け「地域がん登録」(<http://ganjoho.jp/professional/registration/index.html>)
- ・地域がん登録全国協議会(<http://www.jacr.info/>)
- ・厚生労働省第3次対がん総合戦略事業「がん罹患・死亡動向の実態把握の研究」班(<http://ncrp.ncc.go.jp/>)

2. 院内がん登録

院内がん登録は、当該施設でがんの診断・治療を受けた全患者について、がんの診断、治療、予後に関する情報を集約する仕組みである。当該施設における診療の実態を把握し、生存率を計測するなどの機能評価を行うとともに、地域がん登録への届出の役割も果たす。

2002年度から開始された「地域がん診療拠点病院」の指定要件に、院内がん登録システムの記述が含まれ、また、2006年度からは「地域がん診療連携拠点病院」(以下、拠点病院)と名称を変更して、その指定要件には、標準登録様式に基づく院内がん登録を実施することが明記された。さらに、2008年には、がん対策情報センターによる研修を受講した専任の院内がん登録の実務を

担う者を1人以上配置すること、および、毎年院内がん登録の集計結果などを、がん対策情報センターに情報提供することとされた。

がん対策推進基本計画には、がん登録に関する個別目標として、「院内がん登録を実施している医療機関数を増加させるとともに、すべての拠点病院における院内がん登録の実施状況(診断から5年以内の登録症例の予後の判明状況など)を把握し、その状況を改善すること」および「すべての拠点病院において、5年以内に、がん登録の実務を担う者が必要な研修を受講すること」が記述された。

この間、拠点病院の指定数は年々増加し、現在は377(うち51が都道府県拠点)施設となっている(図4)。また、国立がん研究センターが実施するがん登録実務者研修のうち、初級者研修を修了した受講者数は2007~2009年の3年間に1,916名となり、拠点病院に少なくとも1人専任の実務担当者を配備するのに十分な人数となっている。また、拠点病院院内がん登録からのデータ収集をこれまで2回(2007年および2008年診断例)実施し、2008年診断例については、357施設より429,286例を収集した。これは、全国の新規診断例の58%をカバーしていると推定される。院内がん登録向け標準ソフトHos-CanRを無償で配布しており、200施設以上で利用されている。また、これまでに2回(2007年, 2009年)の実施状況調査を行っている。院内がん登録に関する情報の詳細は、以下のホームページを参照されたい。