

Table2. The average agreement rates of lung lobe :unit(%)
 (RUL) Right upper lobe, (RML) Right middle lobe, (RLL) Right lower lobe,
 (LUL) Left upper lobe, (LLL) Left lower lobe

| | Normal cases | Lung disease cases |
|---------------------|--------------|--------------------|
| RUL | 97.01 | 95.02 |
| RML | 92.64 | 88.62 |
| RLL | 97.90 | 94.36 |
| LUL | 96.71 | 97.56 |
| LLL | 97.10 | 96.94 |
| The number of cases | 20 | 5 |



(a)



(b)

Figure 5. Classification result of lung lobe for disease cases. (a) Sagittal plane. (b)3D image.

4. CONCLUSIONS

In this study, we proposed classification algorithm of lung lobe. Classification algorithms showed high accuracy rate. Classifying lung into lung lobes gives useful information for diagnosis and treatment of lung diseases.

5. REFERENCES

- [1] S. Shinsuke, M. Kubo, Y. kawata et al: "An Extraction Algorithm of Pulmonary Fissure from Low-Dose Multi-Slice CT Image" IEICE (D-II), Vol.J87-D-II, No1 pp.134-145, Jan, 2004.
- [2] M. Matsuhiro, S. Shinsuke, Y. kawata et al: "Localization of tholax structures based on multi-slice CT images." IEICE, vol. 110, no. 195, MI2010-54, pp. 27-29, 2009
- [3] T. Daimon, K. Fujimoto, K. Tanaka et al: "Volume of pulmonary lobes and segments in chronic obstructive pulmonary diseases calculated using newly developed three-dimensional software", Jpn J Radiol (2009) 27:115-122
- [4] K. Mori, Y. Nakada, T. Kitasaka et al: "A method for extracting Lung lobe regions from 3D chest X-ray CT images based on 3D figure decomposition approach," International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, Volume 2, Supplement 1, pp.S89-S91, 2007.
- [5] J. Pu, C. Fuhrman, J. Durick et al: "Computerized assessment of pulmonary fissure integrity using high resolution CT", Med. Phys. 37(9), pp.4661-4672, 2010
- [6] Y. Kawata, H. Kubo, N. Niki et al: "A Study of Three-Dimensional Curvatures and Curvatures of Four-Dimensional Hypersurface for Analyzing Pulmonary Nodules on High-Resolution CT Images", IEICE, D-II Vol. J87-D-11 No.1 pp.248-259 2004
- [7] P.K. Saha: "3D digital topology under binary transformation with applications", Computer Vision And Image Understanding, Vol.63, pp.418-429, 1996.

肺がん検診における 低線量 CT の評価をめぐる最近の動向

Screening and early detection of lung cancer using low-dose CT

江口 研二 / 関 順彦*

Kenji Eguchi

Nobuhiko Seki

帝京大学医学部内科学講座腫瘍内科教授 / 准教授*

はじめに

2007年に施行されたがん対策基本法に基づく国のがん対策推進基本計画¹⁾ではがん検診受診率を50%まで向上させることを目標の1つに掲げた。日本では肺がん検診のみならず乳がん、大腸がん、胃がんなどのがん検診受診率が各都道府県ではばらつきがあり、毎年公表される厚生労働省報告ではどのがん腫の検診をみても20%前後にすぎない。すでに欧米や韓国では、公費負担によって行われるがん検診について、ポピュレーションレジストリを活用した個人受診勧奨を実施し、80%前後の受診率が報告されている。一方日本では、相変わらず受診人数のみの実績年次報告に終始して旧来の結核検診などの感覚から抜けきれない行政、利益第一の事業化された検診団体、定年医師の再就職先と揶揄される診断体制など、取り込みや精度の面でがん検診における課題がある。実施主体

側も受診側もがん検診に関する認識の変革が必要であり、縦割りの検診管理体制、検診の精度管理体制、検診方法の科学的な検証など、日本のがん検診体制に関して抜本的に見直す必要性が生じている。

発見肺がんの早期がんの割合は、2~4割と早期発見の実績が不良であることなど、現行の胸部写真による肺がん検診の限界は明らかにされている。米国では2010年に低線量CTによる肺がん検診²⁾が、肺がんによる死亡率の減少効果を証明できた。今後日本でどのような実用的システムとして低線量CTによる肺がん検診を普及させるのか、また予防・診断・治療の分野でどのように新たな応用・工夫が示唆されるかなど、課せられた課題は、肺がん診療の全般に関わるものと考えられる。

肺がん検診の形態³⁾

公費負担によるがん検診におい

て、検診の方法は、対象集団のがんによる年齢調整死亡率を低減する効果を証明されていることが必要とされる。いわゆる対策型がん検診といわれているもので、人間ドックなどの任意型検診と異なり、無症状の人を対象に公費(税金)を投入する検診なので、公共性・公平性のある提供体制、対象集団の利益の最大化、受診者のリスクとベネフィットに関するインフォームドコンセントなどを担保するものでなくてはならない。特定集団を対象とした公費による対策型検診という視点は、行政関係者をはじめ、検診の主体となる各種の団体関係者、診断医、保健師なども含む検診現場のスタッフ、そして最も重要なことは受診者自身(市民)に共有されるものでなくてはならない。

NLST²⁾

2010年11月、米国で行われた低線量CTによる肺がん検診の大規模無作

為化比較試験(National Lung Screening Trial ; NLST)の結果が米国国立癌研究所(NCI)のニュースとして公表され、2011年6月末に『New England Journal of Medicine』に論文報告された。試験概要は、2002~2004年に、55~74歳までの喫煙者53,454人を、全米33ヵ所の医療機関にて登録し、CT 検診群、胸部写真群の2群に無作為に割り付け、ベースラインから毎年検診として計3回実施した。その後2009年12月まで追跡された結果である。受診コンプライアンスも予測範囲内であり、両群の3年間合わせた検査陽性率は、24.2%と6.9%、肺がん症例数は、CT 検診群に1,060人(10万対645人)、胸部写真群に941人(10万対572人)rate ratioは1.13(95% CI : 1.03~1.23)であった。肺がんによる死亡者はCT 検診群で10万対247人、胸部写真群は10万対309人で、CT 検診群の肺がんによる死亡率が胸部写真群(対照群)の肺がんによる死亡率に比較して20.0%(95% CI : 6.8~26.7, $p=0.004$)低下した。なお同集団における全死亡では6.7%(95% CI : 1.2~13.6, $p=0.02$)の低下を示した。研究計画に基づいて定期的な中間解析を実施していた独立効果安全性モニタリング委員会は、2010年10月にNLSTの低線量CTによる肺がん検診はエンドポイントを達成し、その結論は変わることがないと判断し、NCIはこの勧告を受け入れて解析結果を公表した(図1)⁹⁾。上記の結果からは、喫煙肺がん1例の救命に320人の検診が必要というデータ(number needed to screen ; NNS)である。ちなみに

乳がんの検診では1例救命に1,336人の検診が必要という報告がある。1996年に日本から英語論文として世界に発信された低線量CTによる肺がん検診のアイデアは、大規模な無作為化比較試験として世界ではじめて米国にて検証されたことになる。本論文に関連してさまざまな論議がなされているが、3年間の検診のみ

で、長期的にもこのリスク集団に関する介入を妥当と外挿できないという意見もある⁹⁾。米国では本試験のみでは対策型検診の方法論として低線量CTが直ちに採用されることはない。1993~2001年に肺がん検診として77,464症例が登録された米国の肺がん検診に関する大規模無作為化割り付け比較試験Prostate, Lung, Col-

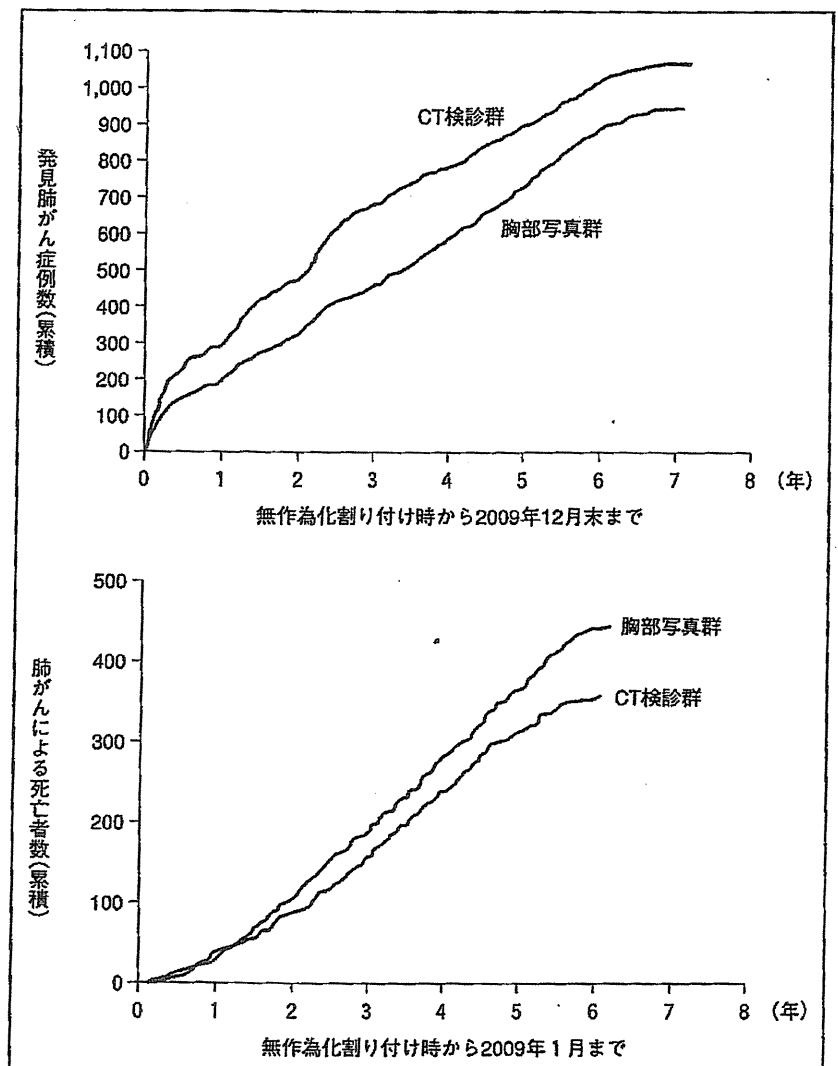


図1 累積発見肺がん症例数と肺がんによる死亡者数⁹⁾

rectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO : ClinicalTrials number, NCT00002540)⁷⁾において肺がん検診に関する胸部写真の有用性は証明できそうにないという意見もあり(会議コメントのみ), 肺がん検診の方法論として低線量 CT が注目される。世界肺癌学会 (IASLC) の肺がんスクリーニングに関するワーキンググループにより, 低線量 CT による肺がん検診の現在の位置づけがまとめられた。会議では, 喫煙者に関する有用性は検証できたが, 小型結節の効率的な鑑別診断法, 検診インフラストラクチャの整備, 効率的な対象集団の絞り込み方法, リスク群別の適切な検診間隔など, 未解決の課題が山積しており, さらに科学的合理的な研究が必要であること, 直ちに本法によるがん検診を勧奨することはしない方針であること, 診療現場では個人のリスクに応じた低線量 CT のエビデンスを NLST の結果として説明することは倫理的であること (informed decision making) などが合意された。

今後 IASLC では, すでに報告されているイタリアでの小規模な比較試験である DANTE 試験⁸⁾, オランダで実施されている大規模な NELSON study (2015年報告予定)⁹⁾, イギリスで始まっている UKLS など¹⁰⁾, 欧州で進行中の低線量 CT による肺がん検診に関する 6 本の無作為化割り付け比較試験 (2011年初頭で合計約 32,000人) についてメタアナリシスを行うことが予定されている。韓国などでも小規模の比較試験が行われており, ここにきて, 日本の低線量

CT 検診の有効性研究の実施可能性が問われている。欧米のデータが過去喫煙も含め重喫煙者に限られている状況で, 非喫煙者の検診に関する比較試験などは関心と呼ぶものに違いない。

低線量 CT で発見された結節影の診断アルゴリズム^{11)~17)}

低線量 CT 検診で発見された非石灰化結節は, 大きさの基準で取り扱いが変わる。胸部 CT (関心領域を定めて撮影した薄層高分解能 CT ; HRCT) で, 高吸収域のない限局性すりガラス陰影 (pure ground-glass attenuation ; pure GGA) 以外は, 2年間結節の大きさ・形状が不変ならば, 定期検診に戻る。ただし, 充実結節で頻度の低いカルチノイドは, 発育速度が遅く数年間の経過ではじめて増大に気づく場合もある。2-fluorine-18fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET の悪性結節の鑑別に関する 17 文献のメタアナリシス報告では, 感度 80~100% (87%) で特異度 40~100% (82.6%) である。PET の弱点として, 径 1 cm 未満の結節では, 偽陰性が増え FDG-PET の精度が落ちること, 肺がんでも非浸潤型高分化腺がん, すなわち HRCT 画像で限局性のすりガラス陰影を呈する結節では, FDG の集積低下による偽陰性診断が多いことが指摘されている。活動性炎症性結節でも集積増強し偽陽性を生じる。

CT 上で, 小結節 (sub-centimeter nodule) は大きさ 8~10mm 結節で事前確率 5~60% (悪性結節の可能性

を中等度に疑う) の場合には FDG-PET を行う。事前確率 60% 以上 (悪性結節の可能性を高度に疑う) の場合あるいは 8 mm 未満の結節の場合には FDG-PET を追加検査する必要はないといわれる。

経過観察の場合に, 繰り返し再検査する HRCT は 3, 6, 12, 18, 24 ヶ月後を目安とする。結節サイズでは, 5 mm > の結節が悪性である確率は 0~1%, 5~10mm では 6~28%, 20mm < の大きさでは 64~82% の割合で悪性結節と報告されている。米国胸部疾患学会 (ACCP) ガイドライン 2 版では, 大きさ 4~6 mm の非石灰化結節は 12 ヶ月後の HRCT 定期観察で大きさが不変なら, 経過観察を中止するとしている。結節性状では, 辺縁平滑の場合 20~30% の確率で悪性結節とされる。不整形の充実型結節で, 大きさの増大速度の速いものは悪性結節の可能性が高くなる。非石灰化小結節のうち, 限局性すりガラス陰影 (GGA ないし ground-glass opacity ; GGO) では 59~73%, 部分充実結節 (part-solid) では 63%, 充実性結節 (solid) では 18% で悪性結節であると報告されている。一般的に 5 mm 以下の小型充実性結節は, 特徴的な所見に乏しいため鑑別が難しいが, 悪性結節の可能性は数% とされる。小型結節の発育速度 (volume doubling time ; VDT) について, 低線量 CT 検診で, pure GGA 813±375 日, partial GGA 457±260 日, solid 149±125 日という報告があり, 限局性すりガラス陰影は悪性でも VDT が長いとされている。肺腺がんの VDT 指標の注意として, ①肺

欧米の比較試験の統合解析による指針作成が予定されている。

CT 検診による被曝の問題¹⁸⁾¹⁹⁾

低線量 CT による被曝は 2～数 mSv と報告されており、通常の胸部写真による被曝はその約 10 分の 1 と低く、通常診断用 CT では約 10 倍の被曝線量となる。現在多くの経過観察目的の診断用 CT には通常診断目的の CT 線量が用いられているが、肺がん検診での受診対象者のほとんどは非がん疾患であるので、追跡検査による X 線被曝増加は、検診の有害性の大きな根拠となっている。日本は人口比にして世界 1 位の CT 機器普及率を示し、通常診断用の CT 検査機台数は人口 100 万人あたり 97 台であり、韓国 37 台、米国 34 台 (2008 年) と他国に比較して非常に多く、英国研究者から日本の CT 検査被曝によって約 3% の上乗せ発がん率を危惧する指摘がある。将来的に、低線量 CT 検診および経過追跡用の通常 CT 撮影の累積被曝による発がんの問題が社会問題化する可能性を指摘されている。現行の肺がん検診の受診者への被曝リスクも含めヒインフォームドコンセントを確実に行うとともに、年齢、リスク因子別など検診対象の適切で科学的な選尺方法を確立し、経過観察にも低線量 CT を使用することなど具体的な改善方を模索する必要がある。

おわりに

日本において、低線量 CT による肺がん検診が開発されて十数年が経過したが、localized GGO (限局性 GGO) の診断から病理まで、早期肺がんに関するさまざまな知見は、ほぼ日本から発信されたものである。低線量 CT 検診や HRCT を駆使した微細画像診断、胸腔鏡による縮小外科手術、病理の野口分類と画像診断・治療・病理組織診断の有機的な連携のもとに、日本からの情報発信によって、世界的な肺腺がんの病態および自然史研究が著しく進歩した。低線量 CT による検診研究においても非喫煙者を受診対象に含めているのは、唯一日本のみである。非喫煙者肺腺がんの生物学的特性などの研究は大いに注目されており、今後、肺がんのリスク因子解析と分子マーカーによる肺がん再分類という命題に対し、地域全体の population screening による検診を利用した画像診断や経時的な血液・喀痰などの試料分析がどこまで寄与できるのか、統合的な「がん検診学」(疫学・分子生物学・生物統計などそして行政関係者や保健師なども含め、多職種専門家のアイデアから科学的・合理的で効率的ながん検診の体系構築を行う) の新たな挑戦が待っている。

文 献

1) がん対策基本法 (<http://law.e-gov.go.jp/announce/H18H0098.html>)
がん対策推進基本計画 ([http://www.](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf)

[mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf))

- 2) Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al ; National Lung Screening Trial Research Team : Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 29 365 : 395-409, 2011
- 3) がん情報サービス : がん検診について (<http://ganjoho.jp/professional/>)
- 4) Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al ; National Lung Screening Trial Research Team : Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst* 102 : 1771-1779, 2010
- 5) Sox HC : Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med* 365 : 455-457, 2011
- 6) Seki N, Eguchi K, Kaneko M, et al : The adenocarcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project ; significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in a high-risk cohort. *Lung Cancer* 67 : 318-324, 2010
- 7) Hocking WG, Hu P, Oken MM, et al : Lung cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 102 : 722-731, 2010
- 8) Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al : A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography ; three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180 : 445-453, 2009
- 9) van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al : Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 361 : 2221-

- 2229, 2009
- 10) Field JK, Baldwin D, Brain K, et al : CT screening for lung cancer in the UK ; position statement by UKLS investigators following the NLST report. *Thorax* 66 : 736-737, 2011
 - 11) Soubani AO : The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Postgrad Med J* 84 : 459-466, 2008
 - 12) Truong MT, Sabloff BS, Ko JP : Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am* 48 : 141-155, 2010
 - 13) Godoy MC, Naidich DP : Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung ; recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 253 : 606-622, 2009
 - 14) Goldin JG, Brown MS, Petkovska I : Computer-aided diagnosis in lung nodule assessment. *J Thorac Imaging* 23 : 97-104, 2008
 - 15) Gavrielides MA, Kinnard LM, Myers KJ, et al : Noncalcified lung nodules ; volumetric assessment with thoracic CT. *Radiology* 251 : 26-37, 2009
 - 16) van't Westeinde SC, de Koning HJ, Xu DM, et al : How to deal with incidentally detected pulmonary nodules less than 10mm in size on CT in a healthy person. *Lung Cancer* 60 : 151-159, 2008
 - 17) 日本 CT 検診学会肺がん診断基準部会 編 : 低線量 CT による肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察ガイドライン第 2 版 (2009) (<http://www.jsct.org>)
 - 18) Berrington de González A, Darby S : Risk of cancer from diagnostic X-rays ; estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 363 : 345-351, 2004
 - 19) Hall EJ, Brenner DJ : Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol* 81 : 362-378, 2008

23

胸部 X 線写真および胸部 CT 異常影
のフォローアップ

▶はじめに

胸部 X 線写真で発見される早期肺がんの多くは、無症状のうちに発見される。一方、肺がん検診の際に、精査か否かの判断や、要経過観察例の精査時期の決断に迷うことは多い。また非がん疾患の定期通院中に偶然撮影した胸部写真などで肺がんを疑う異常影を指摘できることも多い。本稿では、治りうる早期肺がんを見つけるために、画像診断で疑わしい異常影をどのような場合に精査に踏み切るのか、また経過観察するならばどのようなフォローアップが必要か、ということにフォーカスをあてて解説したい。治療法のエビデンスと異なり、本邦での適切な経過観察方法を標準化する大規模臨床試験のようなエビデンスは皆無である。したがって現時点では、これらの判断についても、エキスパートコンセンサスのような手引のみ存在する。

A 胸部単純写真フォローのポイント^{1,2)}

当然であるが、胸部写真上の肺がんは、必ずしも円形腫瘍の異常影として表現されるとは限らない。写真では、普段みられないような位置の線状影や限局性の浸潤影などに注意する必要がある。1枚の胸部写真で異常ではないかと疑った場合には、同一人の以前撮影された胸部写真を取り寄せて比較することが精査判断前に行う必須事項と考えてよい。検診に携わる医療機関では比較読影のために、被験者・患者ごとの過去フィルム画像をまとめて保存しておくことがきわめて重要である。この同一人過去画像との比較により、どのくらいの期間内にどれだけ変化したのかあるいは変化していないのかということが迅速に判断できる。異常影の濃度、広がり、周囲肺の血管胸膜変化なども含めて比較し、年単位の2時点ですべて全く変化していない場合には、陳旧性変化であることが多く、精査は不要である。軟部組織や骨格系につい

での異常に関しても年単位で不変であれば精査不要であることが多い。ただし正面写真では撮影体位も同時に必ず比較しておかないと、撮影体位が少しずれた 2 枚の写真では、形状が変化したようにみえることがある。また、ずれを利用して比較フィルムの撮影体位などを比較読影することにより、異常結節影が肺内のどのぐらいの位置にあるものかを推定することができる。すなわち比較画像で後肋骨とともに動いている場合には肺門から背側に位置する結節であることがわかる。撮影体位を変えた写真（斜位、腹背方向）などで形状が変化し、より空洞などの特徴的所見がみやすくなって、結節の鑑別診断に寄与することもある。週単位、月単位の 2 時点の比較では、異常陰影は変化しているか変化していないか判断できないことも多いので、同一人の写真の比較では年単位の画像を比較することが望ましい。過去画像との比較で、異常影の増大、明瞭化などがあれば胸部 CT 精査を行う（図 1）。

検診で異常をチェックしたときに、同一人画像の比較読影によって、かえって精査へ回す件数を減らすことができる。ただし、このような症例に対して、現状での呼吸器科日常診療では、肺がんの可能性を念頭において、50 歳以上の非喫煙男女および 40 歳以上の喫煙者（10 年以内の過去喫煙者も含

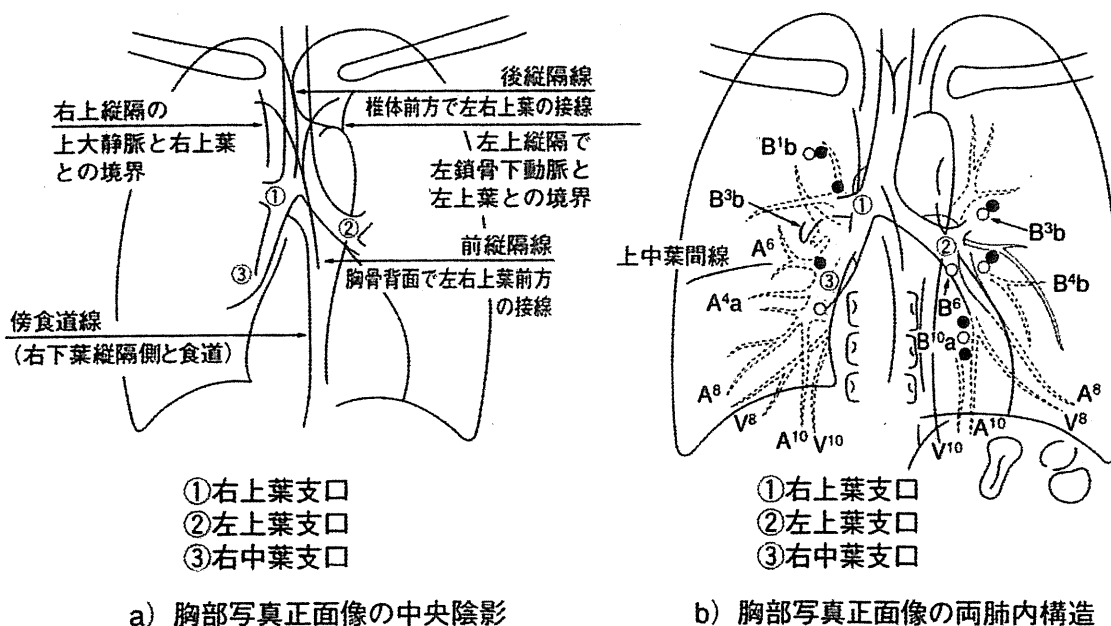


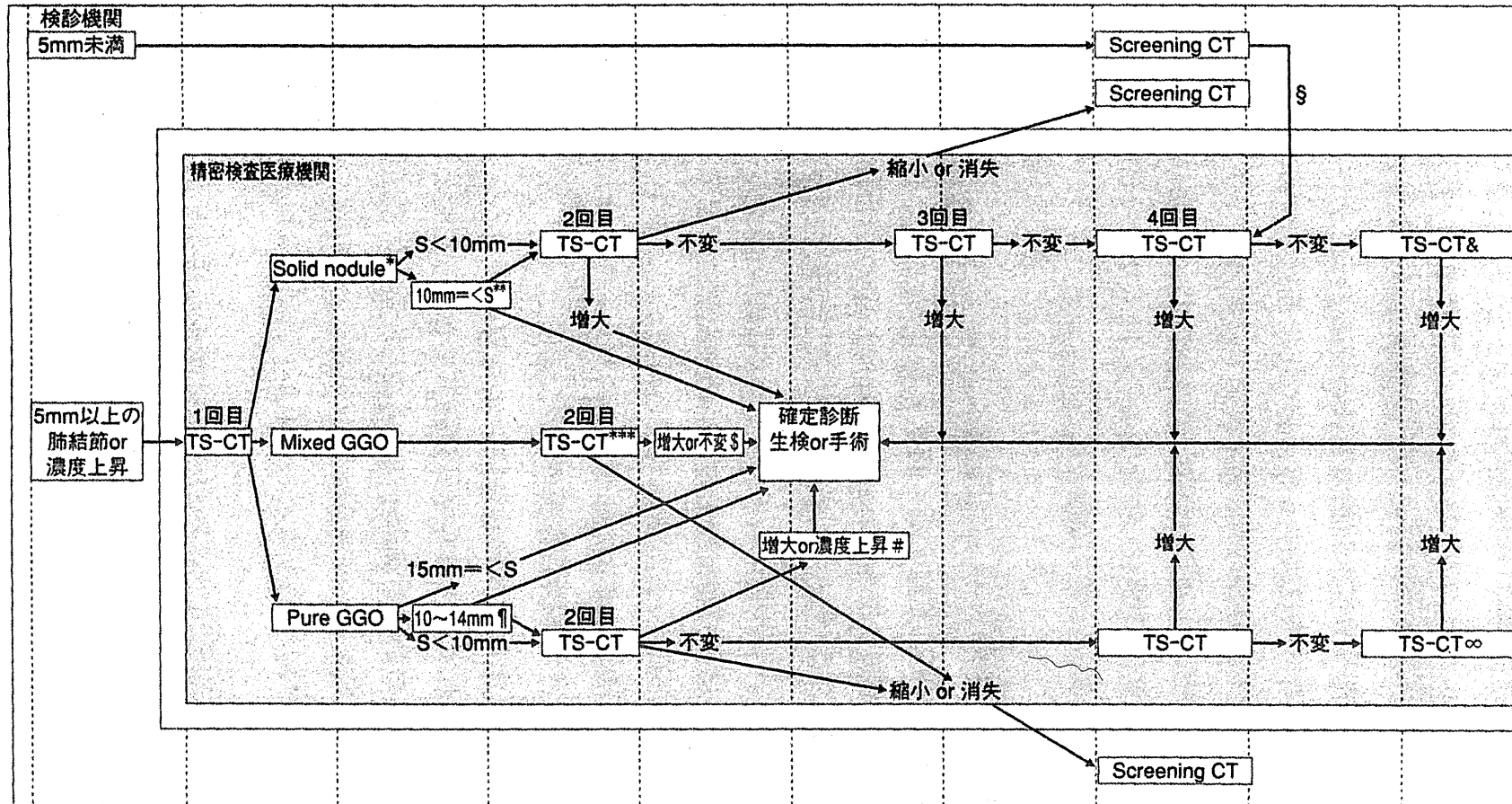
図 1

め)で、かつ、過去に一度も胸部 CT 検査を受けていない人に対しては、その時点で胸部 CT 検査を勧めることは許容される。その際に、低線量 CT 検査は、通常の診断用 CT 検査よりも 1/10 ぐらい被曝線量を低減させることができるが(逆に胸部写真の場合に比べ約 10 倍の線量となる)、それでも診断能は胸部写真よりもはるかに優れているので、被曝線量に関する懸念がある例には低線量 CT 検査を利用するとよい³⁾。

強いていうと、胸部単純写真は異常影の存在診断の意味合いが強く、小型の異常影になるほど、胸部単純写真のみによる鑑別診断は難しい。したがって、現状では、日常診療レベルとして胸部 CT 検査に進むことが多い。単純写真でも異常影の性状から判断できることとして、たとえば限局性の浸潤陰影で、とくにその部位に胸膜引き込み影、血管影などの集束像を認める場合には、ただちに胸部 CT 検査を行う。限局性の集束性結節は CT 検査の必要性を示す。異常影の周囲の肺野に、多彩な結節影や胸膜の数カ所への集束像、あるいは結節の存在する葉の容積減少などが、変化していない場合などは陳旧性変化と判断する。肺野の石灰化結節、とくに複数散布性の場合には陳旧性炎症を考える。単発結節では、過誤腫などの良性腫瘍でも石灰化を呈することがある。

B 胸部 CT 画像でのフォローアップのポイント⁴⁾

胸部 CT 像での鑑別診断では、結節影を大別し、充実性結節影と陰影内部に気腔を認め、かつ内部血管を透見できる限局性スリガラス陰影とに分けて考える。前者は経過でサイズが増大すれば気管支鏡下生検などの要精査である。後者はサイズ増大だけでなくサイズが縮小せずに不変な場合も含めて要精査を考える。胸部 CT 画像のフォローアップの手引きとしては、日本 CT 検診学会のエキスパートオピニオンによるフローチャートなどがある(図 2)。胸部 CT による肺がん診断については、肺がん診療に習熟した医師のいる医療機関に依頼することが必要である。経過観察の胸部 CT は、無症状者を対象としているのでたび重なる被曝線量について充分注意を払い、また受診者の説明・同意を必要とする。通常 CT でなく低線量 CT での経過観察で



* 肺内リンパ装置が強く疑われるなら最大径10mm以上でも経過観察。
 ** 炎症性病変を除外するなら2nd TS-CTへ。がんを疑うなら確定診断へ。
 *** 炎症性病変を除外する。がんを強く疑うならskipの選択もある。
 \$ 10mm未満で不変なら経過観察の選択もある。
 ¶ 経過観察の余地はあり得る。各施設の方針による。
 § 増大や濃度上昇はTS-CTの上、確定診断か経過観察へ。
 # 経過観察か確定診断へ。各施設の方針による。
 & 2年間solid noduleを経過観察して不変であれば終了。
 ∞ 不変である場合2年以降も経過観察する。

シングルスライスCTの場合
 Screening CT: 50mAs以下, helical pitch 2, 10mm再構築が原則
 初回CT検診での最大径5mm以上の病変の拾い上げは検診画像で行う。
 TS-CTは、全体の胸部CTと同時に実施する。
 最大径10mmの判定はTS-CT上で行う。
 経年CT検診での新病変は5mm未満でも精査 (TS-CT) する。
 マルチスライスCTでの撮影条件は本文参照。

図2 低線量 CT による肺がん検診 (肺結節の判定と経過観察 第2版. 日本 CT 検診学会)

<http://www.jscts.org/pdf/guideline/gls2ndfig.pdf>

COPY 498-01212

198

23. 胸部 X線写真および胸部 CT 異常影のフォローアップ 173

も充分診断に供する画像を得ることができる。

G 無気肺への対応と気管支鏡検査

無気肺の場合には、胸部写真で、肺葉の容積が減少する閉塞性無気肺なのか、無気肺自体の容積がむしろ拡大する無気肺なのかを区別する。前者では中枢気道の中断像などに注目する。無気肺でフォローするということは少なく、一度は、気管支鏡検査で中枢気道の内部を観察しておく必要がある。ヨード造影剤を使用した胸部造影 CT 検査により、無気肺内の腫瘍や肺門縦隔リンパ節腫大などの有無を画像で確認することも必要となる。

D 喀痰細胞診と穿刺細胞診

喀痰細胞診は通常連続 3 回実施する。喀痰細胞診がクラス 3 となった喫煙者（過去 10 年以内の喫煙者も含む）に対しては、数カ月後喀痰細胞診再検査を行う。このような症例では、一度は気管支鏡で中枢気道を観察し、左右気管支から洗浄やブラシで採取した検体による細胞診を検査しておくことが望ましい。蛍光気管支鏡を用いた光化学診断を中枢気道の早期がんを利用することもできる。肺門部肺がん（3 次気管支の分岐までに発生する肺がん）のハイリスク症例としては、喫煙者のほかにアスベストやクロムなど職業肺がんもあるので、職歴などの詳細な聴取が必要である。

胸水貯留の場合には可能な限り胸腔穿刺による細胞診などを実施しておく。エコーガイド下であれば、比較的少量の胸水でも採取可能となる。胸水の腫瘍細胞で分子標的薬の効果予測因子である EGF 受容体遺伝子変異などの検査も可能である。少量であっても胸水貯留が続くときには、中皮腫などの可能性も考慮し、アスベスト職歴などを聴取し、胸部 CT 検査を行う。

E 気管支鏡検査による生検で診断がつかなかった場合

最近では、小型結節がたくさん発見されるに従い、気管支鏡下生検によって組織診、細胞診ともに、陰性であることも多い。ちなみに、2cm 以下の結節では正診率は 6 割ぐらいにとどまる。不命中による偽陰性もまれでな

く、患者の誤解を生じ、後で診断の遅れに関する問題となる可能性もある。検査精度に疑いがあれば、いたずらに間隔を空けるのではなく、患者の了解を得て、PET/CT を施行して、FDG の集積があれば、気管支鏡再検査ないし胸腔鏡による開胸生検を試みるような判断が必要となる。近年、肺野小結節に対する気管支鏡下生検の際に、バーチャルナビゲーション（CT 再構成による 3D 気管支動画対比内視鏡）、EBUS（超音波ガイド内視鏡）の併用により、命中精度を上げる技術が臨床導入されている⁵⁾。

■文献

- 1) 江口研二, 他. 肺癌を疑うとき プライマリケアに必要な画像診断のコツ. 診断と治療. 2009; 97: 135-47.
- 2) 科学的根拠に基づくがん検診 事業管理指標 仕様書など.
<http://canscreen.ncc.go.jp>
- 3) 低線量 CT 検診による肺がん検診のあり方に関する合同委員会, 編. In: 低線量 CT による肺がん検診の手引き. 東京: 金原出版; 2004.
- 4) 日本 CT 検診学会. CT 検診精度管理ガイドライン. <http://www.jscts.org>.
- 5) 浅野文祐, 他. ヴァーチャルブロンコスコーピーの臨床導入. 呼吸器疾患の臨床検査 up to date. 日本胸部臨床. 2008; 67: s177-81.

〈太田修二, 江口研二〉

RESEARCH COMMUNICATION

Comparison of Trends in Cancer Incidence and Mortality in Osaka, Japan, Using an Age-Period-Cohort Model

Yuri Ito^{1*}, Akiko Ioka¹, Tomio Nakayama¹, Hideaki Tsukuma¹, Takashi Nakamura²

Abstract

Background. We aimed to estimate the effects of age, period and birth cohort on trends in cancer incidence and death for all sites and selected sites of cancer in Osaka using an age-period-cohort model. **Methods.** Cancer incidence data during 1968-2003 were obtained from the Osaka Cancer Registry, and cancer mortality with population data in Osaka during 1968-2007 were obtained from vital statistics departments. We estimated age, period and birth cohort effects for incidence and mortality using Nakamura's Bayesian Poisson age-period-cohort model. **Results.** For most sites of cancer, linear ageing effects were observed, the exceptions being breast and cervix which levelled-off at around 40 years old, while period effects were small. Decreasing cohort effects were observed in stomach and liver cancer. Cohort effects peaked at the generation born in the early 1950s for colorectal, lung, breast cancers. For most sites of cancer, incidence and mortality showed similar trends, but in the late cohorts for cervical cancer, cohort effects decreased in mortality, while increasing in incidence. **Conclusion.** Period effects reflecting immediate effects to cancer incidence and mortality, such as development of the effective treatment and screening programme were stable in most sites of cancer. Cohort effects influenced by long-term risk factors were prominently observed for every site, decrease in stomach and liver cancer cases being related to reduction in risk factor prevalence. Cancer control activities could be evaluated through the results, indicating utility for future cancer control planning.

Keywords: Cancer incidence and mortality - time trends - age-period cohort model - joinpoint analysis - Japan

Asian Pacific J Cancer Prev, 12, 879-888

Introduction

Monitoring trends in cancer incidence and mortality is important to plan and evaluate cancer control policy. Cancer mortality data was monitored in all prefectures from vital statistics and was used in cancer control planning. Cancer incidence data, however, are available in some prefectures where population-based cancer registries have been conducted, and then the availability for cancer control planning was limited in some local governments. The Osaka Cancer Registry has a long history since 1962 and has exploited the registry data for the local cancer control activities. We used to evaluate the trends of age-standardised incidence and mortality. Trend analysis using only age-standardised rate cannot examine how the change of the distribution of age and birth cohort and period at diagnosis or death affected the whole trends. We aimed to estimate the effects of age, period and birth cohort on trends in cancer incidence and death for all sites and selected sites of cancer in Osaka, using an age-period-cohort model. Age-period-cohort model has been used to evaluate trends in cancer incidence and mortality for a long time. Most of the

previous studies evaluate only incidence or mortality. In this study, we examined the both incidence and mortality trends and evaluated the cancer control activities in Osaka, Japan.

Materials and Methods

Data sources

Cancer incidence data during 1968-2003 were obtained from the Osaka Cancer Registry, and cancer mortality data with population data in Osaka during 1968-2007 were obtained from vital statistics.

Statistical analysis

Joinpoint regression model. First, we applied annual age-standardised incidence and mortality rates in 1968-2007 to joinpoint regression model to show trends using a conventional approach for all ages. This is a piecewise log linear regression model, which is able to identify the years when the trends in incidence or mortality rate statistically changed, using the established Joinpoint 3.3 package (Kim et al., 2000; US National Cancer Institute, 2008).

¹Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, ²Department of Data Science, Institute of Statistical and Mathematics, Tokyo, Japan *For correspondence : itou-yu2@mc.pref.osaka.jp

Age-period-cohort model. The 5-year age specific incidence and mortality rate were applied to the age-period-cohort model. We estimated age, period and birth cohort effects using Nakamura's Bayesian Poisson age-period-cohort model (BAPC model)(Nakamura, 1986) as follows:

$$y_{ij} \sim \text{Poisson}(\lambda_{ij}), i = 1, \dots, I, j = 1, \dots, J$$

$$\log \lambda_{ij} = \log P_{ij} + \beta^G + \beta_i^A + \beta_j^P + \sum_{k=1}^K w_{ij,k} \beta_k^C$$

$$\sum_{i=1}^I \beta_i^A = \sum_{j=1}^J \beta_j^P = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J w_{ij,k} \beta_k^C = 0, \sum_{k=1}^K w_{ij,k} = 1$$

where y_{ij} is the number of observed deaths or incidence in the i th age group of j th period and are assumed to have a Poisson distribution with a mean λ_{ij} and an offset P_{ij} , the size of the population at risk. The parameters β^G , β_i^A , β_j^P and β_k^C are the grand mean, age, period and cohort effect, respectively. The weight $w_{ij,k}$ (≥ 0) is

introduced to analyse a set of data arranged in general cohort table whose range of age group is not equal to the interval between periods and determined by the extent of overlap between the cohort ranges of data cell (i,j) and the k th cohort effect parameter.

As birth cohorts are determined from period and age, the relation among age, period and cohort causes an identification problem in that the linear components of age, period and cohort effects cannot be uniquely separated. Among many researchers to entangle this problem, Nakamura's BAPC model overcomes the problem by using an assumption that the effects change gradually or minimizing the weighted sum of squares of first-order differences of the effects parameters:

$$\frac{1}{\sigma_i^2} \sum_{i=1}^{I-1} (\beta_i^A - \beta_{i+1}^A)^2 + \frac{1}{\sigma_j^2} \sum_{j=1}^{J-1} (\beta_j^P - \beta_{j+1}^P)^2 + \frac{1}{\sigma_k^2} \sum_{k=1}^{K-1} (\beta_k^C - \beta_{k+1}^C)^2$$

The hyperparameters are introduced to control the smoothness of the parameters by minimizing Akaike's Bayesian Information Criterion (ABIC, (Akaike, 1980)). This assumption enables us to estimate not only the non-linear components but also the linear component of the effects.

Results

Joinpoint regression model

The results of joinpoint regression analysis are shown in Table 1 for trends of mortality and in Table 2 for trends of incidence. The trends in the overall cancer incidence and mortality by sex are shown in Figure 1. The trends in incidence and mortality by sex and cancer sites are shown in Figure 2.

The overall cancer mortality for men increased until 1985, and levelled-off between 1985 and 1998, then decreased by -2.0% per year since 1998. Similar trends were observed for the overall incidence. For women, the

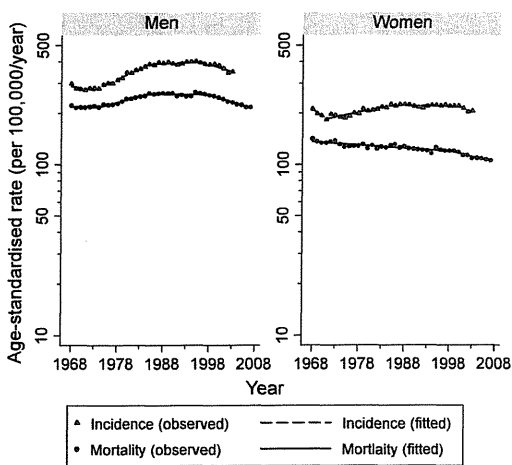


Figure 1. Trends in Age-standardised Incidence and Mortality Rates for All Sites of Cancer

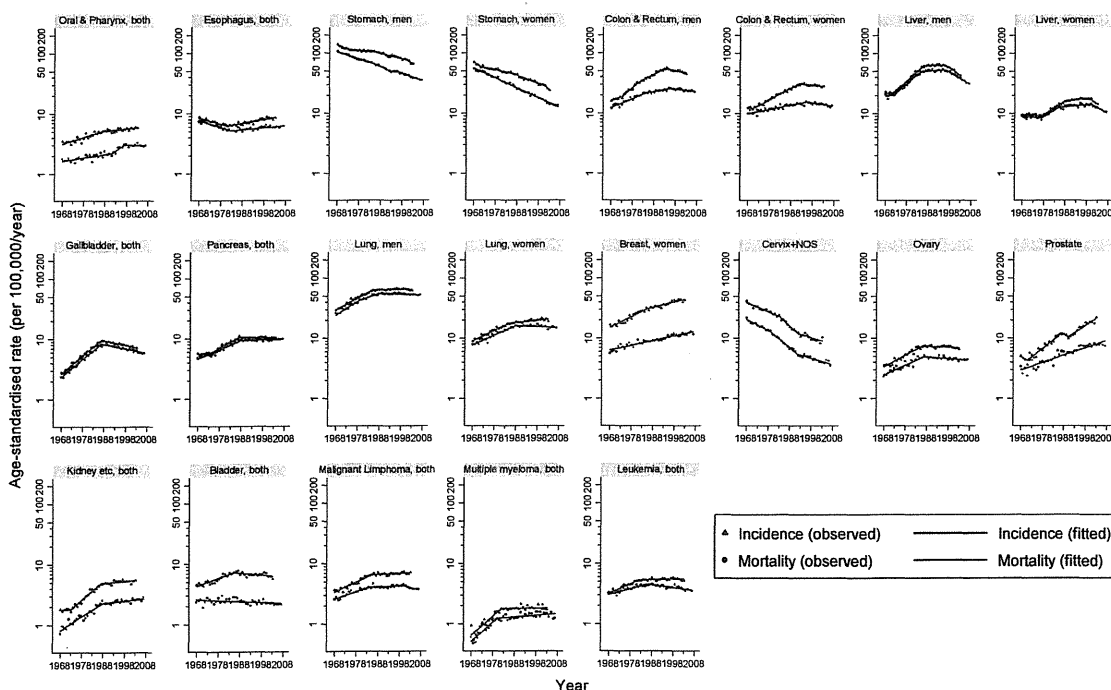


Figure 1. Trends in Age-standardised Incidence and Mortality Rates by Sex and Selected Cancer Site

trends of incidence increased by 1.3% per year between 1971 and 1985 ($P < 0.05$), then levelled-off from 1998. The overall mortality rates for women decreased gradually throughout. Both incidence and mortality for most sites of cancer decreased or levelled-off, while incidence for cancers of oral and pharynx, oesophagus, kidney renal pelvis, prostate, lung (women) and breast still increased.

Age-period-cohort model

All sites of cancer: For both incidence and mortality in both sexes, the age effect increased linearly with increasing age (Figure 3, left). The period effect was negligible (Figure 3, middle), while the cohort effect showed distinctive trends (Figure 3, right). The cohort effect in men increased for those who were born in 1900-1930s, and decreased for those born in mid-1930s to

Table 1 Trends in Age-standardised (Japanese Model Population in 1985) Mortality Rates with Joinpoint Analysis for 1975-2007 in Osaka, Japan, by Sex and Cancer Sites for All Ages

| | ICD-10 code | Segment 1 | | Segment 2 | | Segment 3 | | Segment 4 | | AAPC ^b | |
|---------------------|-------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-------------------|-------|
| | | Years | APC ^a | Years | APC ^a | Years | APC ^a | Years | APC ^a | 1st | 2nd |
| Both Sexes | | | | | | | | | | | |
| All sites | C00-96 | 1968-1976 | -0.4 | 1976-1985 | 0.9* | 1985-1998 | -0.2 | 1998-2007 | -1.69* | -1.7* | -1.7* |
| Oral and Pharynx | C00-14 | 1968-1991 | 1.3* | 1991-1997 | 5.6* | 1997-2007 | -0.3 | | | -0.3 | -0.3 |
| Esophagus | C15 | 1968-1983 | -2.5* | 1983-2007 | 0.7* | | | | | 0.7* | 0.7* |
| Stomach | C16 | 1968-1993 | -3.3* | 1993-2007 | -2.9* | | | | | -2.9* | -2.9* |
| Colon | C18 | 1968-1993 | 3.7* | 1993-2007 | -0.7* | | | | | -0.7* | -0.7* |
| Rectum | C19-20 | 1968-1981 | 1.4* | 1981-2007 | -0.3* | | | | | -0.3* | -0.3* |
| Colon & Rectum | C18-20 | 1968-1991 | 2.4* | 1991-2007 | -0.2 | | | | | -0.2 | -0.2 |
| Liver | C22 | 1968-1976 | 2.7* | 1976-1985 | 7.0* | 1985-1997 | 0.5 | 1997-2007 | -4.50* | -4.5* | -4.5* |
| Gallbladder | C23-24 | 1968-1987 | 7.0* | 1987-2007 | -1.7* | | | | | -1.7* | -1.7* |
| Pancreas | C25 | 1968-1988 | 3.7* | 1988-2007 | 0.3 | | | | | 0.3 | 0.3 |
| Larynx | C32 | 1968-1986 | -3.9* | 1986-1992 | -8.2* | 1992-1995 | 12.4 | 1995-2007 | -4.75* | -4.7* | -4.7* |
| Lung | C33-34 | 1968-1979 | 4.7* | 1979-1989 | 2.7* | 1989-2007 | -0.2 | | | -0.2* | -0.2* |
| Kidney Renal Pelvis | C64-66, 68 | 1968-1988 | 5.3* | 1988-2007 | 0.9* | | | | | 0.9* | 0.9* |
| Urinary Bladder | C67 | 1968-2007 | -0.4* | | | | | | | -0.4* | -0.4* |
| Malignant Lymphoma | C81-85, 96 | 1968-1984 | 2.9* | 1984-2000 | 0.4 | 2000-2007 | -2.3* | | | -1.7* | -2.3* |
| Multiple Myeloma | C88-90 | 1968-1980 | 7.6* | 1980-2007 | 0.6* | | | | | 0.6* | 0.6* |
| Leukemia | C91-95 | 1968-1986 | 2.2* | 1986-2007 | -1.0* | | | | | -1.0* | -1.0* |
| Men | | | | | | | | | | | |
| All sites | C00-96 | 1968-1974 | -0.1 | 1974-1985 | 1.6* | 1985-1998 | -0.1 | 1998-2007 | -2.0* | -2.0* | -2.0* |
| Esophagus | C15 | 1968-1971 | 4.3 | 1971-1981 | -2.9* | 1981-2007 | 0.9* | | | 0.9* | 0.9* |
| Stomach | C16 | 1968-1984 | -2.7* | 1984-1993 | -3.5* | 1993-1996 | -0.4 | 1996-2007 | -3.1* | -3.1* | -3.1* |
| Colon | C18 | 1968-1993 | 4.4* | 1993-2007 | -1.1* | | | | | -1.1* | -1.1* |
| Rectum | C19-20 | 1968-1980 | 2.6* | 1980-2007 | 0.0 | | | | | 0 | 0 |
| Colon & Rectum | C18-20 | 1968-1984 | 3.5* | 1984-1996 | 1.5* | 1996-2007 | -0.8 | | | -0.8 | -0.8 |
| Liver | C22 | 1968-1972 | 1.0 | 1972-1985 | 7.2* | 1985-1996 | 0.5 | 1996-2007 | -4.7* | -4.7* | -4.7* |
| Lung | C33-34 | 1968-1979 | 5.3* | 1979-1989 | 2.8* | 1989-2007 | -0.4* | | | -0.4* | -0.4* |
| Prostate | C61 | 1968-2007 | 2.9* | | | | | | | 2.9* | 2.9* |
| Malignant Lymphoma | C81-85, 96 | 1968-1984 | 3.4* | 1984-2007 | -0.4 | | | | | -0.4 | -0.4 |
| Multiple Myeloma | C88-90 | 1968-1973 | 21.5* | 1973-2003 | 1.9* | 2003-2007 | 10.4 | | | -3.8 | -10.4 |
| Leukemia | C91-95 | 1968-1984 | 3.3* | 1984-2007 | -0.7* | | | | | -0.7* | -0.7* |
| Women | | | | | | | | | | | |
| All sites | C00-C96 | 1968-1999 | -0.4* | 1999-2007 | -1.6* | | | | | -1.4* | -1.6* |
| Esophagus | C15 | 1968-1991 | -3.5* | 1991-2007 | 0.1 | | | | | 0.1 | 0.1 |
| Stomach | C16 | 1968-2007 | -3.7* | | | | | | | -3.7* | -3.7* |
| Colon | C18 | 1968-1995 | 3.0* | 1995-2007 | -1.2* | | | | | -1.2* | -1.2* |
| Rectum | C19-20 | 1968-2007 | -0.7* | | | | | | | -0.7* | -0.7* |
| Colon & Rectum | C18-20 | 1968-1995 | 1.7* | 1995-2007 | -1.1* | | | | | -1.1* | -1.1* |
| Liver | C22 | 1968-1977 | -0.5 | 1977-1985 | 4.9* | 1985-2000 | 0.9* | 2000-2007 | -4.6* | -3.4* | -4.6* |
| Lung | C33-34 | 1968-1988 | 3.8* | 1988-2007 | -0.4 | | | | | -0.4 | -0.4 |
| Breast | C50 | 1968-2007 | 1.8* | | | | | | | 1.8* | 1.8* |
| Cervix Uteri | C53 | 1968-1981 | 1.5 | 1981-2007 | -0.8* | | | | | -0.8* | -0.8* |
| Corpus Uteri | C54 | 1968-2007 | 5.7* | | | | | | | 5.7* | 5.7* |
| Uterus | C53-C55 | 1968-1993 | -4.9* | 1993-2007 | -1.2* | | | | | -1.2* | -1.2* |
| Cervix + Uterus NOS | C53, 55 | 1968-1979 | -4.3* | 1979-1992 | -6.4* | 1992-2007 | -2.4* | | | -2.4* | -2.4* |
| Ovary | C56 | 1968-1987 | 3.8* | 1987-2007 | -0.7* | | | | | 0.7* | -0.7* |
| Malignant Lymphoma | C81-85, 96 | 1968-1988 | 2.6* | 1988-2007 | -0.2 | | | | | -0.2 | -0.2 |
| Multiple Myeloma | C88-90 | 1968-1983 | 5.8* | 1983-2007 | 0.5 | | | | | 0.5 | 0.5 |
| Leukemia | C91-95 | 1968-1988 | 1.3* | 1988-2007 | -1.5* | | | | | -1.5* | -1.5* |

*Statistically significant; ^aAnnual percentage change in the segment; ^bAverage annual percentage change; 1st, 1998-2007; 2nd, 2003-2007

Table 2. Trends in Age-standardised (Japanese Model Population in 1985) Incidence Rates with Joinpoint Analysis for 1975-2007 in Osaka, Japan, by Sex and Cancer Sites for all Ages

| | ICD-10 code | Segment 1 | | Segment 2 | | Segment 3 | | Segment 4 | | AAPC ^b | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-------------------|-------|
| | | Years | APC ^a | Years | APC ^a | Years | APC ^a | Years | APC ^a | 1st | 2nd |
| Both Sexes | | | | | | | | | | | |
| All sites (incl. <i>in situ</i>) | C00-96 ² | 1968-1971 | -3.5* | 1971-1986 | 1.9* | 1986-1999 | 0.1 | 1999-2003 | -2.6* | -1.1* | -2.6* |
| All sites | C00-96 | 1968-1971 | -3.8* | 1971-1986 | 2.0* | 1986-1999 | 0.0 | 1999-2003 | -2.6* | -1.2* | -2.6* |
| Oral & Pharynx | C00-14 | 1968-1987 | 2.6* | 1987-2003 | 0.9* | | | | | 0.9* | 0.9* |
| Esophagus | C15 | 1968-1981 | -2.2* | 1981-2003 | 1.5* | | | | | 1.5* | 1.5* |
| Stomach | C16 | 1968-1971 | -5.8* | 1971-1985 | -1.2* | 1985-2001 | -2.3* | 2001-2003 | -6.9* | -3.4* | -4.7* |
| Colon | C18 | 1968-1992 | 6.4* | 1992-2003 | -1.0* | | | | | -1.0* | -1.0* |
| Rectum | C19-20 | 1968-1972 | -0.5 | 1972-1981 | 4.7* | 1981-1994 | 1.8* | 1994-2003 | -1.4* | -1.4* | -1.4* |
| Colon & Rectum | C18-20 | 1968-1972 | 1.5 | 1972-1980 | 6.2* | 1980-1993 | 4.3* | 1993-2003 | -1.3* | -1.3* | -1.3* |
| Liver | C22 | 1968-1976 | 2.4* | 1976-1985 | 8.2* | 1985-1996 | 1.0* | 1996-2003 | -5.0* | -3.7* | -5.0* |
| Gallbladder | C23-24 | 1968-1987 | 7.1* | 1987-2003 | -1.9* | | | | | -1.9* | -1.9* |
| Pancreas | C25 | 1968-1974 | 0.8 | 1974-1987 | 4.7* | 1987-2003 | -0.1 | | | -0.1 | -0.1 |
| Larynx | C32 | 1968-2003 | -1.8* | | | | | | | -1.8* | -1.8* |
| Lung | C33-34 | 1968-1978 | 5.0* | 1978-1987 | 2.9* | 1987-2003 | 0.4* | | | 0.4* | 0.4* |
| Renal + Pelvis | C64-66, 68 | 1968-1973 | 0.0 | 1973-1987 | 7.5* | 1987-2003 | 0.7* | | | 0.7* | 0.7* |
| Urinary Bladder | C67 | 1968-1985 | 3.1* | 1985-2003 | -0.8* | | | | | -0.8* | -0.8* |
| Malignant Lymphoma | C81-85, 96 | 1968-1985 | 4.1* | 1985-2003 | 0.4 | | | | | 0.4 | 0.4 |
| Multiple Myeloma | C88-90 | 1968-1982 | 7.4* | 1982-2003 | 0.2 | | | | | 0.2 | 0.2 |
| Leukemia | C91-95 | 1968-1982 | 3.7* | 1982-2003 | 0.2 | | | | | 0.2 | 0.2 |
| Colon ¹ | C18 ³ | 1968-1994 | 6.3* | 1994-2003 | -1.4* | | | | | -1.4* | -1.4* |
| Rectum ¹ | C19-20 ⁴ | 1968-1972 | -0.6 | 1972-1980 | 4.9* | 1980-1995 | 2.1* | 1995-2003 | -1.5* | -1.1* | -1.5* |
| Colon & Rectum ¹ | C18-20 ⁵ | 1968-1972 | 1.5 | 1972-1980 | 6.2* | 1980-1994 | 4.4* | 1994-2003 | -1.0* | -1.0* | -1.0* |
| Men | | | | | | | | | | | |
| All sites (incl. <i>in situ</i>) | C00-96 ² | 1968-1973 | -1.0 | 1973-1985 | 2.9* | 1985-1998 | 0.3 | 1998-2003 | -2.7* | -1.4* | -2.7* |
| All sites | C00-96 | 1968-1973 | -1.0 | 1973-1985 | 2.9* | 1985-1996 | 0.3 | 1996-2003 | -1.9* | -1.4* | -1.9* |
| Esophagus | C15 | 1968-1980 | -1.9* | 1980-2003 | 1.7* | | | | | 1.7* | 1.7* |
| Stomach | C16 | 1968-1974 | -3.3* | 1974-1984 | -0.4 | 1984-2000 | -2.0* | 2000-2003 | -5.4* | -3.1* | -4.6* |
| Colon | C18 | 1968-1992 | 7.1* | 1992-2003 | -1.6* | | | | | -1.6* | -1.6* |
| Rectum | C19-20 | 1968-1971 | -0.7 | 1971-1981 | 5.2* | 1981-1994 | 2.1* | 1994-2003 | -1.3* | -1.3* | -1.3* |
| Colon & Rectum | C18-20 | 1968-1973 | 3.2* | 1973-1980 | 7.3* | 1980-1993 | 4.5* | 1993-2003 | -1.6* | -1.6* | -1.6* |
| Liver | C22 | 1968-1972 | 0.2 | 1972-1986 | 7.8* | 1986-1996 | 0.2 | 1996-2003 | -5.5* | -4.3* | -5.5* |
| Lung | C33-34 | 1968-1985 | 4.6* | 1985-2003 | 0.1 | | | | | 0.1 | 0.1 |
| Prostate | C61 | 1968-1971 | -4.7 | 1971-1987 | 6.8* | 1987-1990 | -5.0 | 1990-2003 | 5.7* | 5.7* | 5.7* |
| Malignant Lymphoma | C81-85, 96 | 1968-1972 | -1.4 | 1972-1983 | 5.3* | 1983-2003 | 0.1 | | | 0.1 | 0.1 |
| Multiple Myeloma | C88-90 | 1968-1982 | 8.1* | 1982-2003 | 0.0 | | | | | 0.0 | 0.0 |
| Leukemia | C91-95 | 1968-1982 | 4.3* | 1982-2003 | 0.3 | | | | | 0.3 | 0.3 |
| Colon ¹ | C18 ³ | 1968-1994 | 7.0* | 1994-2003 | -2.1* | | | | | -2.1* | -2.1* |
| Rectum ¹ | C19-20 ⁴ | 1968-1971 | -0.7 | 1971-1981 | 5.2* | 1981-1996 | 2.2* | 1996-2003 | -1.9* | -1.0 | -1.9* |
| Colon & Rectum ¹ | C18-20 ⁵ | 1968-1973 | 3.1* | 1973-1980 | 7.3* | 1980-1995 | 4.5* | 1995-2003 | -2.0* | -1.3* | -2* |
| Women | | | | | | | | | | | |
| All sites (incl. <i>in situ</i>) | C00-96 ² | 1968-1971 | -3.6* | 1971-1985 | 1.3* | 1985-2000 | 0.0 | 2000-2003 | -2.5 | -0.8 | -1.8 |
| All sites | C00-96 | 1968-1971 | -4.1* | 1971-1985 | 1.3* | 1985-2000 | 0.0 | 2000-2003 | -2.7 | -0.9 | -2.0 |
| Esophagus | C15 | 1968-1992 | -2.4* | 1992-2003 | 1.3 | | | | | 1.3 | 1.3 |
| Stomach | C16 | 1968-1971 | -5.5* | 1971-1985 | -1.7* | 1985-2001 | -3.1* | 2001-2003 | -7.9 | -4.2* | -5.5* |
| Colon | C18 | 1968-1992 | 5.7* | 1992-2003 | -0.5 | | | | | -0.5 | -0.5 |
| Rectum | C19-20 | 1968-1991 | 2.3* | 1991-2003 | -1.6* | | | | | -1.6* | -1.6* |
| Colon & Rectum | C18-20 | 1968-1970 | -2.5 | 1970-1992 | 4.4* | 1992-2003 | -0.9* | | | -0.9* | -0.9* |
| Liver | C22 | 1968-1977 | -0.6 | 1977-1988 | 5.4* | 1988-1999 | 1.1* | 1999-2003 | -6.0* | -2.1* | -6.0* |
| Lung | C33-34 | 1968-1985 | 4.1* | 1985-2003 | 0.9* | | | | | 0.9* | 0.9* |
| Breast | C50 | 1968-1985 | 4.2* | 1985-2003 | 2.2* | | | | | 2.2* | 2.2* |
| Cervix Uteri | C53 | 1968-1981 | -1.3* | 1981-2000 | -5.7* | 2000-2003 | 4.2 | | | -2.5 | 1.7 |
| Corpus Uteri | C54 | 1968-1970 | -22.1* | 1970-1980 | 11.7* | 1980-2003 | 1.9* | | | 1.9* | 1.9* |
| Uterus | C53-55 | 1968-1983 | -2.7* | 1983-1992 | -5.5* | 1992-2003 | -1.1 | | | -1.1 | -1.1 |
| Ovary | C56 | 1968-1986 | 4.6* | 1986-2003 | -0.4 | | | | | -0.4 | -0.4 |
| Malignant Lymphoma | C81-85, 96 | 1968-1986 | 4.4* | 1986-2003 | 0.7* | | | | | 0.7* | 0.7* |
| Multiple Myeloma | C88-C90 | 1968-1983 | 6.7* | 1983-2003 | 0.1 | | | | | 0.1 | 0.1 |
| Leukemia | C91-C95 | 1968-1982 | 3.1* | 1982-2003 | 0.1 | | | | | 0.1 | 0.1 |
| Colon ¹ | C18 ³ | 1968-1994 | 5.6* | 1994-2003 | -0.8 | | | | | -0.8 | -0.8 |
| Rectum ¹ | C19-20 ⁴ | 1968-1992 | 2.3* | 1992-2003 | -1.4* | | | | | -1.4* | -1.4* |
| Colon & Rectum ¹ | C18-20 ⁵ | 1968-1970 | -2.5 | 1970-1993 | 4.4* | 1993-2003 | -0.6 | | | -0.6 | -0.6 |
| Breast ¹ | C50 ⁶ | 1968-1985 | 4.2* | 1985-2003 | 2.4* | | | | | 2.4* | 2.4* |
| Cervix Uteri ¹ | C53 ⁷ | 1968-1979 | 0.7 | 1979-2001 | -4.5* | 2001-2003 | 9.5 | | | -1.6 | 2.3 |
| Uterus ¹ | C53-C55 ⁷ | 1968-1980 | -1.4* | 1980-1993 | -4.3* | 1993-2003 | -1.1 | | | -1.1 | -1.1 |
| Cervix + Uterus NOS ¹ | C53, C55 ⁷ | 1968-1981 | -2.0* | 1981-1989 | -6.0* | 1989-2001 | -3.5* | 2001-2003 | 7.0 | -1.3 | 1.6 |
| Cervix + Uterus NOS | C53, C55 | 1968-1983 | -3.5* | 1983-1992 | -7.1* | 1992-2003 | -2.5* | | | -2.5* | -2.5* |

*Statistically significant; ^aAnnual percentage change in the segment; ^bAverage annual percentage change; 1st, 1998-2007; 2nd, 2003-2007; ¹including *in situ*; ²D00-09; ³D010; ⁴D011-12; ⁵D011-13; ⁶D05; ⁷D06

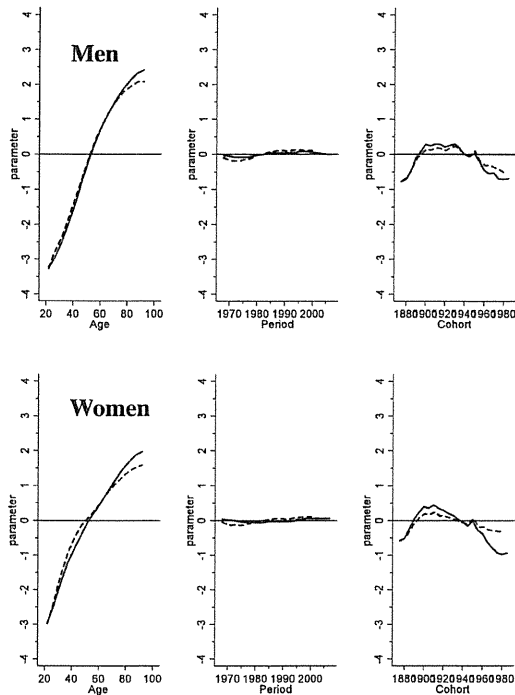


Figure 3. Age, Period and Birth Cohort Effects for all Sites of Cancer Dotted line, incidence, solid, mortality
 mid-1940s. A small peak was observed at the cohort born in 1950s and then decreased. The cohort effect in women peaked at the cohort born in 1900-1910s and decreased with small re-ascending at the cohort of 1950s. The

cohort effect of the latest born after 1960s has decreased; the trend was more remarkable in mortality than in incidence.

Stomach

Age effects increased as ageing. For incidence, the effects were levelled-off after age of 70. Period effects were stable. Cohort effects decreased dramatically after the 1900s birth cohort for both incidence and mortality (Figure 4).

Colon and rectum

Age effects showed linear increase for incidence and mortality in both sexes (Figure 5, left). For incidence, distinctive period effects were observed. The period effects for incidence increased until the mid-1990s, and then decreased.

For mortality, similar period effects were observed, but more moderate (Figure 5, middle). Cohort effects increased rapidly until the generation born in the 1900s, and then levelled-off/moderately increased. After peaking with the generation born in the 1950s, cohort effects were decreased in the latest generation (Figure 5, right).

Liver

Almost all effects showed similar trends between incidence and mortality. Increasing age effects were observed. Period effects increased until the middle of the 1980s, and decreased from the end of the 1990s. The cohort effect peaked with the birth cohort in the early 1930s and decreased immediately. Both sexes

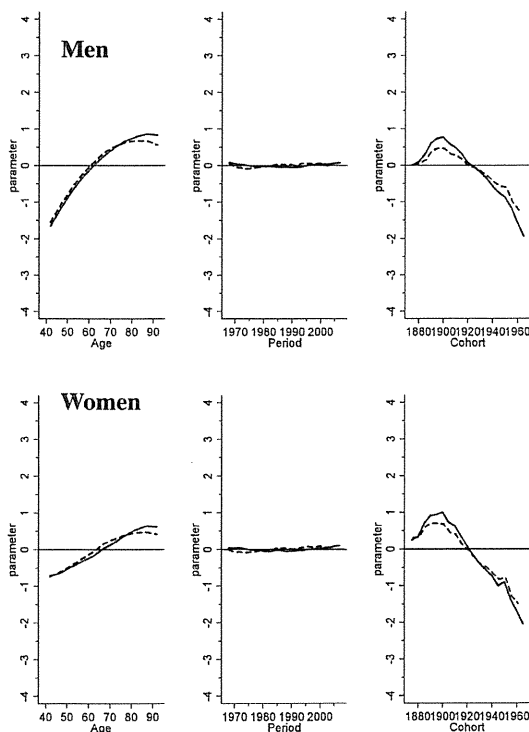


Figure 4. Age, Period and Birth Cohort Effects of Stomach Cancer in Osaka, Japan Dotted line, incidence, solid, mortality

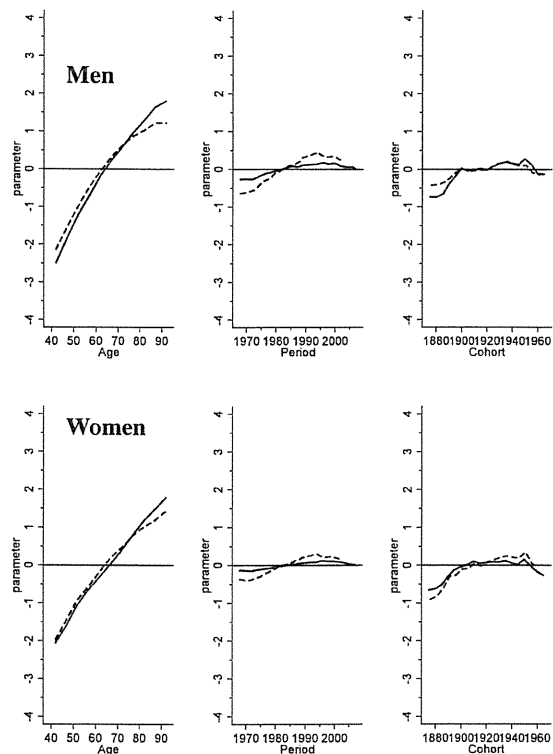


Figure 5. Age, Period and Birth Cohort Effects of Colorectal Cancer in Osaka, Japan Dotted line, incidence, solid, mortality

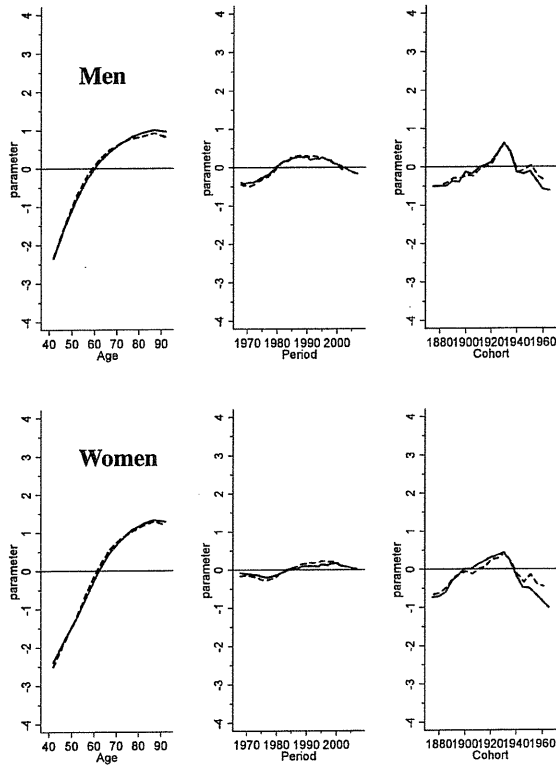


Figure 6. Age, Period and Birth Cohort Effects of Liver Cancer in Osaka, Japan
showed similar trends, but period effects in women were moderate (Figure 6).

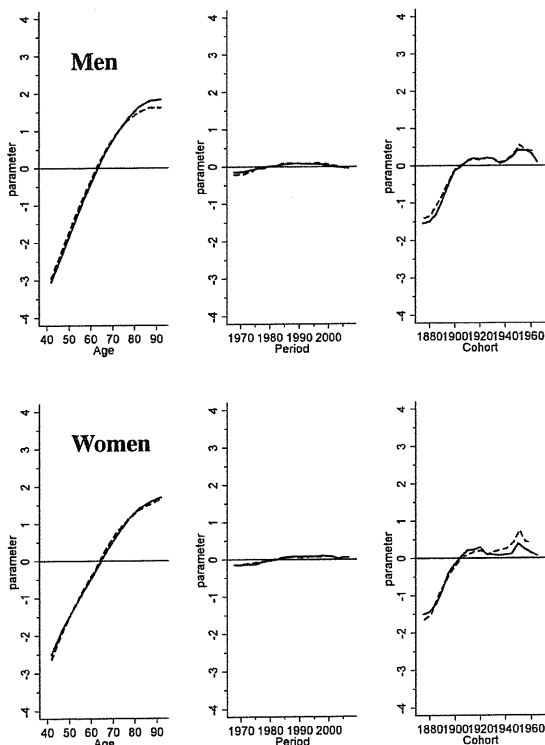


Figure 7. Age, Period and Birth Cohort Effects of Lung Cancer in Osaka, Japan

Lung

Almost all effects showed similar trends between incidence and mortality. Ageing effect was similar with other sites of cancer. Period effects were relatively small. For men, Cohort effect increased rapidly until the 1900s birth cohort and then levelled-off. Subsequently a dip in incidence in the late 1930s birth cohort was observed. The cohort effect then increased again and peaked with the 1950s cohort. The latest cohort effects (1950-60s) were still striking. For women, these effects showed similar trends in men. A small dip in the cohort born in the late 1920s was observed, and the cohort effects peaked with the 1950s cohort (Figure 7).

Breast

Ageing effects showed different trends in incidence and mortality (Figure 8). For mortality, rapid increase of age effect until 50s and then moderate increase until 80s, subsequently increased rapidly again. On the other hand, age effects for incidence showed levelled-off after 40s. For mortality trends, age-cohort model was selected. This means that there was no period effect for breast cancer mortality. For incidence, small increase of period effects was observed. Cohort effects increased and peaked with the cohort born in the 1950s, and then slightly decreased.

Cervix (C53+C55)

Age and cohort effects showed different trends in incidence and mortality (see Figure 10). Ageing effect for mortality increased until the middle 50s and then levelled-off. While ageing effects for incidence peaked with the age of 40 and then decreased. Period effects were small for both incidence and mortality. Cohort effects peaked with the cohort born in the 1900s and subsequently decreased. Cohort effects for incidence

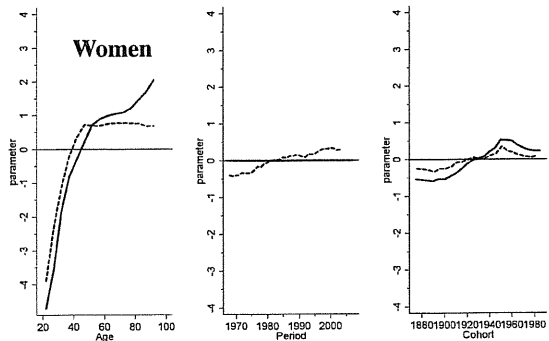


Figure 8. Age, Period and Birth Cohort Effects of Breast Cancer in Women in Osaka, Japan

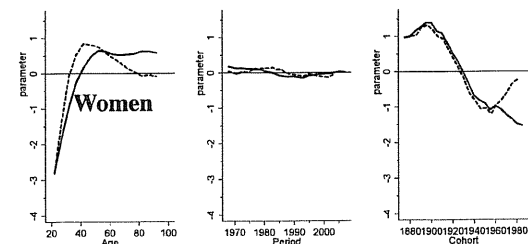


Figure 9. Age, Period and Birth Cohort Effects of Cervical Cancer (ICD 10: C53+C55) in Osaka, Japan