

インドネシア

・渡航期間

2012年10月10日～12日

・訪問先

ジャカルタ院内がん登録 (Dharmais National Cancer Center 内)

・担当者

エヴリナ・シヌラヤ博士

C. 研究結果

フィリピン

人口は94,010,000と日本の8割程度で、面積も日本の8割程度の299,404km²である。熱帯海洋性の気候で、いつも暑く湿度が高い。

ルソン島・ヴィサヤス諸島・ミンダナオ島などを中心に、7107の島々で構成され、行政区域としては、州が81、公認都市が61(17の地方にグループ分け)となっている。

現在は、セブ、リザル(マニラ近郊)、マニラの3地域でがん登録が運営されており、数年中に、バコロドとダバオに拡張予定である。マニラがん登録は、1979年に日本の平山博士、IACRのMuir博士、ラウディコ博士の3名がIACRの年次総会にて構想を開始し、1985年に設立されたものである。リザル、マニラの両がん登録は、古くは同じ行政区域に属し、一つの登録であったが、区域の分割に伴って、二つの登録になった。リザル・マニラでカバーしているのは1978km²、169の病院、1370万人(東京都とほぼ同じ面積、同じ人口、648病院(12572診療所))である。リザルとマニラの登録は共同で作業を進めてお

り、以前は届出による登録だったが、現在では7名のスタッフが常時出張採録をしている。

首都圏及びセブ島のデータしかないために、国レベルの推計には、中国のがんIM比を元に、3登録のデータを加味して作成している(具体的にはGlobocanのデータを参照している)。この推計方法は、フィリピン人が中国系の人種が多くを占めるという判断に基づいたものであり、環境的要因等は考慮していない。

フィリピンのがん罹患は、男性では、肺、肝、大腸、前立腺、胃、の順に多く、女性では、乳房、子宮頸部、肺、大腸、卵巣の順となっている。どの部位においても、国際水準と比してIM比が低く、早期発見や治療の改善が急務だと考えられているが、社会経済的な障壁がそれを阻んでいるとされる。

リザルがん登録は、リザルメディカルセンター内に中央登録室を置き、マリア・リカ・ルマーグ博士の監督のもと、2名の実務者が勤務している。

死亡票は国の統計局の許可が得られず、がん登録で利用不可であり、かつ精度が低いために、利用できたとしても罹患の把握には寄与しないと考えられている。生存確認は医療機関からの情報と家庭訪問によって実施され、生存解析は全データに因るものではなく、無作為抽出でのサンプルにおいて行われている。

がん登録のデータシステムにはIARCの開発したCANREGの英語版を利用している。

フィリピンのがん登録の発展におい

ては、国民が医療にアクセスできるようになることが肝要であり、国民皆保険制度 (philhealth の拡大) の実現とともに、がん患者の医療へのアクセスががん症例把握のための大前提となっている。

さらには、Philhealth 情報を直接がん登録へ利用ができるよう、政府に働きかけている。

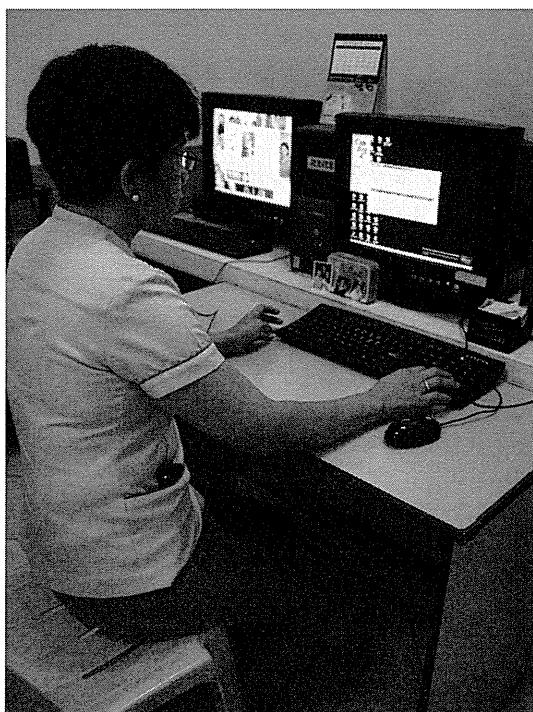


写真 1. リザルがん登録での実務の様子

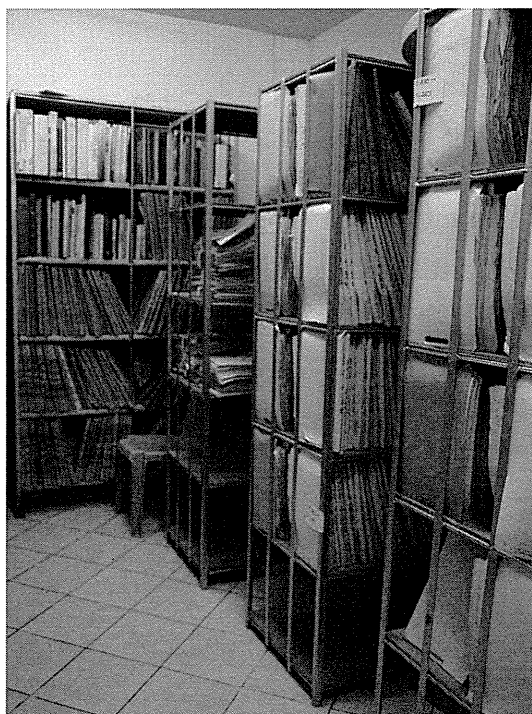


写真 2. リザルがん登録届出票保管庫
インドネシア

人口は、229,965,000 人で、日本の約 2 倍であり、全国民の半分以上がジャワ島に集中している。面積は 1,919,440km² と日本の 5 倍で日本と同様の島国であるが、島の数が 1 万 8,110 と、世界最多の島嶼国家とされている。この島嶼を、28 の州、4 の特別州、1 の首都特別州によって政府が統治している。

宗教としては、ムスリムが人口の 76.5% を占める。

インドネシアのがん罹患は、男性では肺、肝、鼻咽頭、前立腺、大腸の順であり、女性では、乳房、子宮頸部、卵巣、肺、甲状腺の順である。

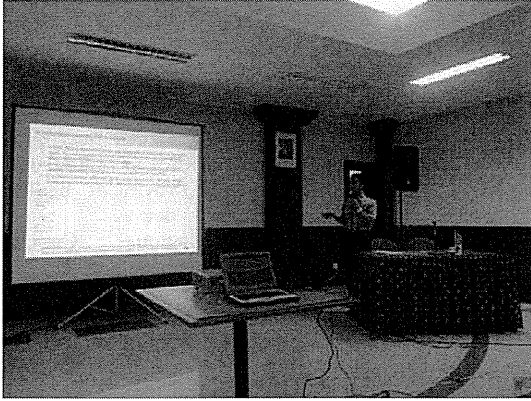


写真 3. インドネシアでのがん登録研修の開催



写真 4. ジャカルタがん登録中央登録室

ジャカルタがん登録

がん登録室は、ダルマニス国立がんセンターの病理部に所属し、シヌラヤ博士（病理医）を中心に総勢 19 名のスタッフががん登録に関わっている。スタッフは、看護師資格を持つ者、大学で公衆衛生学、生物統計学を専攻した者などで構成され、人材の確保は出来ているが、シヌラヤ博士によると、インドネシアの高等教育のレベルは先進国には追いつかず、集計や解析に対応できる者がいないとのことである。また、経験のある管理職のものは、新しい知識を吸収する時間

的な余裕が無いため、人材育成が深刻な問題であるようである。

訪問時に、地域がん登録研修を実施し、インドネシアは、世界一の島嶼国家で、さらに、文化が大きく異なる多民族国家であるので、人口自体の把握も患者を把握することが極めて困難と考えられている。18,000 以上の島嶼は、33 行政区域に分割され、1833 の医療機関が存在する。

その地理的条件から、届出票の郵送や、出張採録は現実的ではなく、医療機関から直接入力するオンラインウェブシステムの実現を検討している。

また、患者の把握のために、国民保険のデータベースとのリンク（768/1833 の医療機関が利用）も検討中である。

フィリピン同様、社会格差があるためにがん医療にかかれないものが多数いるため、インドネシアにおけるがんの実態把握には、JamKesMas（国民健康保険）の拡大が先決だと考えられている。

しかしながら、地域がん登録は、インドネシアがん対策計画（ICCPs、2010-2014）の中でも重要視されており、4. Surveillance and Cancer Registry として、必要不可欠と位置づけられている。

表 1. 今回訪問時の、ダルマイス国立がんセンターでのがん登録研修プログラム

Date and time		Topics	Presenter
Oct 11 Thu	9:00-10:00	Methods of data collection: case finding, sources of information, completeness, Variables: basic variables or minimal variables for cancer registration	Tomohiro Matsuda
	10:00-11:30	Coding with International Classification of disease ICD and ICD-O-3, Staging with UICC-TNM	Tomohiro Matsuda
	11:30-11:40	Break	
	11:40-12:30	Multiple primaries: how to use the rules	Tomohiro Matsuda
	12:30-13:30	Lunch break	
	13:30-14:15	Cancer registration and its role in cancer epidemiology in Indonesia	Evelyne Suzanna
	14:15-14:30	Discussion	All
	14:30-14:40	Break	
	14:40-15:25	Cancer registration and its role in cancer epidemiology in Japan and in Asia	Tomohiro Matsuda
	15:25-15:40	Break	
	15:40-16:30	Visit to the Dharmais National Cancer Center Indonesia	

表 2. インドネシアがん対策計画

4. Surveillance and Cancer Registry
維持可能ながんサーベイランスの設立と、その結果をがん対策の計画とモニタリングに利用すること。

1	Establishing legal aspect *****	Ministry of Health Decree of National Cancer Registry team and Provincial health office decree on provincial/Regional Cancer Registry team
2	Developing guidelines **	Develop guidelines of cancer registry, modules of cancer registry trainings and instrument of monitoring and evaluation
3	<u>Developing National Cancer Surveillance and Registry</u> ****	<ul style="list-style-type: none"> - Establish National Cancer Registry team and 12 Regional Cancer Registry team - As part of Non Communicable Disease (NCD) Control, surveillance cancer will be a part of NCD surveillance. We will develop surveillance of tumor integrated NCD surveillance
4	Human Resources Development *	<ul style="list-style-type: none"> - Capacity building of Cancer Registry (management and operational) - MOT National Cancer Registry - Training of Cancer Registry - Training of Surveillance of tumor (integrated NCD surveillance)
5	Networking ***	<ul style="list-style-type: none"> - International (IARC and IACR) - Regional Asia Pacific (Asian Cancer Registry Network / ACRN) - National (National network on Cancer Registry)
6	Monitoring and Evaluation *****	<ul style="list-style-type: none"> - Visiting Regional Cancer Registry - Evaluating in Regional and National by annual workshop

D. 考察

ヨーロッパにおける成功要因

昨年度の研究結果から、ヨーロッパにおいて EUROCARE が成功を収め、事務局が順調に運営されている背景には、EUROCARE に関与するヨーロッパ諸国に、同程度の社会発展があり、経済レベルに大きな格差がないことが挙げられた。アジア諸国で考えると、我が国を始めとして、韓国、台湾、シンガポールのように、地域がん登録が発達し、生存率の算出まで可能となっている国から、一施設における院内がん登録をようやく始めた、というレベルの国まで、その格差はあまりに大きい。

EUROCARE に東ヨーロッパの国々を包含するに際し、欧州先進国は、社会経済的差異、それに起因するがん登録レベルの差異の困難があったと報告しており、また、国間の比較可能性や、大規模研究についての批判は EUROCARE においても過去生じている[4]。

例えば、今回訪問したフィリピン、インドネシアの2国では、医療機関でのがん登録を進めるのみではがん罹患の実態把握は難しく、また死亡統計は整備されていない。こうした社会経済的背景から、ヨーロッパで可能な、均質化した研究レベルでの交流や、同程度のがん登録の精度でのデータ交換は現時点では不可能である。また、自費による集会参加の可能性も低い。

ただし、フィリピン、インドネシアには、先進国にはない利点もある。例えば、豊富な人的資源は、わが国においてはもちろんのこと、多くの先進国では不足こ

そすれ、充分ではない。ヨーロッパの国間においては、国際ナショナル HRD（国際的人材育成）として、若年層の研究者を国際的に育成し、各がん登録関連研究施設間で、ポストが空くたびに、人材の募集を人づてでされている。このポストにおいてキャリアを積んだ人材は、祖国に帰る、もしくは他国に移籍し、そこで若手の雇用の枠を作るといったサイクルが確立している。このような盛んな人的交流とそれに付随する人材育成（多くの移動の方向は、ある程度一定で、常に経済的に優位にある国へ、ポストを求める形ではあるが）は、アジアでは皆無であり、北米・南米間で行われているかは定かではないが、アジア同様であることが想像される。

アジアの国間での交流を有効に行い、人材育成をする手段としては、我が国での、アジア若手研究者の雇用が考えられる。我が国が率先し、中国、韓国、台湾、フィリピン、タイ、インドネシアなどから、研究費で若手研究者を数年単位で雇用しネットワークのキーにすることが必要であろう。半年程度の短期間であれば、日本の研究者が、アジア諸国に着任することもキャリアにメリットこそあれ、デメリットはないと考える。

研究費での柔軟な雇用が難しく、がん研究振興財団等も利用できないようであれば、雇用主として外郭団体の設立や既存団体（例：地域がん登録全国協議会）の積極的利用をすることを模索しなければならない。

その第一歩として、来年度、UICC の ICRET（International Cancer

Technology Transfer Fellowships) の制度を利用して、インドネシアから 2 名のスタッフを招へいし、トレーニングを実施する予定である。研修生が、両国間の架け橋となり、将来的には慢性的な人材不足であるわが国での外国人雇用促進につなげる中長期的視点も重要である。

また、WHO-WPRO に勤務する、ハイリム・シン博士の協力を仰ぎ、アジア地域での地域がん登録研修の再開も計画する。

無論、WHO が推し進める Global Initiative for Cancer Registry Development (GICR) 等の積極的な利用は、アジア圏のがん登録の発展に寄与することは明白だが、持続した地域の一体感はアジア圏の国々が自発的に行うことで初めて実現すると考える。ヨーロッパ圏と違い、アジア圏は言葉の壁があり、友人関係を築くのが難しい、というのは、表裏一体の先入観であって、実は言葉の壁ではなく、この先入観の壁を超える必要がある。友人関係を密に結ぶことができれば、コミュニケーションの技術的な問題は、矮小化され、容易に克服可能なものとなるだろう。国際交流の基礎である、曖昧さや、文化的差異を受け入れる余裕と想像力がなければ壁超えは実現しないだろう。

E. 結論

フィリピン及びインドネシアの 2 国におけるインタビューと教育研修の結果、両国において、地理的条件や、医療制度の不十分さから、短期間に地域がん登録事業を発展させることは困難であるが、豊富な人的資源は、両国のがん登録、がん研究の発展のみでなく、アジア

の発展にも大きな利点であることが明らかとなった。来年度、WHO-WPRO の協力を得ての教育研修の開催を検討するとともに、アジアの人材を日本に招いてトレーニングをすることによるネットワーク構築を実践していくことを計画する。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

がん罹患統計等を活用した国際比較

研究分担者 西野 善一 宮城県立がんセンター研究所がん疫学・予防研究部 部長
田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

研究要旨

地域がん登録データを用いて、子宮頸がんの5年相対生存率を登録および追跡情報の精度について一定の基準を満たした日本の6登録（宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎）の2000-2002年診断症例と台湾（全国）の2002-2005年診断症例について比較した。浸潤がんを対象とした全症例の生存率は日本が70.9%に対して台湾が74.7%と台湾の方が高く、扁平上皮癌、腺癌の各組織型、45歳未満を除く各年齢階級、進展度が領域、遠隔の症例で台湾の生存率が日本を上回った。また、両地域の年齢階級別症例数の合計を標準人口とした領域の年齢調整5年相対生存率は日本が53.2%、台湾が62.6%と台湾が高く、扁平上皮癌のみでも同様の傾向を示した。日本と台湾の領域症例に関する治療方法の違いが生存率に影響している可能性が考えられる。今後、治療内容に関する情報を得て日本と台湾の生存率を同時期で比較する予定である。

研究協力者

Mei-Shu Lai

Graduate Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University

Chun-Ju Chiang

Graduate Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University

日本と台湾の子宮頸がん生存率の比較

A. 研究目的

地域がん登録データに基づく子宮頸がんの5年相対生存率は他の部位と異なり台湾が日本の多くの地域と比べて高い。

1997-1999年診断例では台湾の5年相対生存率が77.4%であるのに対して、日本は新潟81.2%、長崎77.2%、山形77.3%、宮城69.6%、大阪67.3%、福井65.9%となっている。このような差が生じている理由として考えられる可能性は大きく2つある。1つは日本の子宮頸がん検診受診率が台湾より低いことによる診断時の病期分布の違いによるものであり、もう1つはFIGO進行期のII期以降を主とした両地域の治療方法の違いである。加えて、組織型や症例の年齢分布の違いが生存率に影響していることも考えられる。

本研究では現在得ることができる最新のデータを用いて、日本と台湾の子宮頸がんの5年生存率を比較し、その背景要

因について検討を実施する。

B. 研究方法

対象地域は、台湾は台湾地域がん登録がカバーする台湾全土である。一方日本の対象地域は、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」班が実施した全国がんモニタリング集計(MCIJ)プロジェクトに参加した登録のうち、2005年の全部位、男女合計について、①罹患患者中、死亡情報のみで登録された患者(DCO)の割合が25%未満、もしくは死亡情報で初めて把握された患者(DCN)の割合が30%未満、②罹患数と人口動態統計によるがん死亡数との比が1.5以上、③住民票照会を実施しており診断から5年後の予後不明割合が5%未満か県内の全死亡情報との照合を実施している、の3条件を満たす6登録(宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎)である。このうち、山形、福井、大阪は住民票照会を実施しており、宮城、新潟、長崎は県内全死亡情報との照合により対象者の予後を把握している。

解析にあたっては、研究実施時点でそれぞれの地域において予後を含めた情報が入手可能であった台湾の2002-2005年診断症例、日本の2000-2002年診断症例を対象とした。また、死亡情報のみで登録された患者(DCO症例)、悪性以外の症例(ICD-O-3の性状0および1)、多重がん症例の第2がん以降、年齢不詳、および100歳以上の症例を集計対象から除外した。上皮内癌については病期分布の検討においては含めたが、生存率の集計対象からは除外した。がん死亡情報から

の遡り調査による登録症例は集計対象に含めている。

生存率は実測生存率をKaplan-Meier法により算出し、Ederer II法により計算された期待生存率で除することにより、5年相対生存率を全症例、組織型別、年齢階級別、進展度別に算出した。進展度は日本の地域がん登録で用いられている病期分類であり、病理学的病期の情報がある症例は同病期を用いる。UICC TNM分類(第6版)との対応は、0期が上皮内、I期(体部浸潤例を除く)が限局、II~IVA期(I期体部浸潤例を含む)が領域、IVB期が遠隔である。さらに両地域における症例の年齢分布の違いを補正する目的で、両地域の年齢階級(15-44歳、45-54歳、55-64歳、65-74歳、75-99歳)別症例数の合計を標準人口とした年齢調整5年相対生存率を算出し比較を行った。

C. 研究結果

対象期間における上皮内癌を含めた全症例数は日本4,227、台湾は14,992、このうち上皮内癌は日本1,964、台湾8,632である。上皮内癌が全症例にしめる割合はそれぞれ46.5%、57.6%であり、台湾の方が上皮内癌の割合が高い。

表1に生存率解析対象症例の特性を示す。組織型は腺癌の割合が日本の方がやや高く、年齢は45歳未満の症例の割合が日本において高い。進展度の分布は限局、領域の割合が日本に比べ台湾の方がやや高い傾向を示している。

表2に全症例および特性別に両地域の5年相対生存率を示す。全症例の5年相

対生存率は日本70.9%に対し、台湾74.7%であり台湾の方が上回っている。組織型別にみると、両地域とも扁平上皮癌の生存率が腺癌と比べて高い。いずれの組織型に関しても台湾の方が日本に比べて生存率が高いが、その差は扁平上皮癌の方がやや大きくなっている。年齢階級の生存率は両地域とも年齢の上昇とともに低下が認められ、特に75歳以上の症例における低下が顕著である。45歳未満の症例では日本の生存率が台湾と比べて高いが、他の年齢階級では台湾の方が上回っている。進展度別にみると、限局の生存率は日本、台湾とも93.0%と変わらないが、領域の生存率は日本53.1%に対して台湾63.3%と台湾の方が10%以上高く、遠隔の生存率も日本8.2%、台湾16.2%と台湾の方が高くなっている。

表1. 日本と台湾の特性の比較

	日本 (%)	台湾 (%)
全症例	2263 (100)	6360 (100)
組織型		
判明	2129 (94.1)	6099 (95.9)
扁平上皮癌	1687 (79.2)	4989 (81.8)
腺癌	334 (15.7)	813 (13.3)
他組織型	108 (5.1)	297 (4.9)
不明	134 (5.9)	261 (4.1)
年齢		
15-44	785 (34.7)	1583 (24.9)
45-54	508 (22.4)	1784 (28.1)
55-64	348 (15.4)	1062 (16.7)
65-74	299 (13.2)	1149 (18.1)
75+	323 (14.3)	782 (12.3)
進展度		
判明	2017 (89.1)	3905 (61.4)
限局	1103 (54.7)	2189 (56.1)

領域	757 (37.5)	1515 (38.8)
遠隔	157 (7.8)	201 (5.1)
不明	246 (10.9)	2455 (38.6)

斜体：判明例における割合

表2. 日本と台湾の5年相対生存率の比較

	日本 (%)		台湾 (%)	
	5-RSR	SE	5-RSR	SE
全症例	70.9	1.0	74.7	0.6
組織型				
扁平上皮癌	73.3	1.2	76.6	0.7
腺癌	69.1	2.7	70.7	1.7
年齢 (歳)				
15-44	84.7	1.3	81.2	1.0
45-54	70.9	2.1	75.5	1.0
55-64	66.2	2.6	78.8	1.4
65-74	63.4	3.0	72.7	1.5
75+	47.9	3.5	55.1	2.5
進展度				
限局	93.0	0.9	93.0	0.7
領域	53.1	1.9	63.3	1.3
遠隔	8.2	2.3	16.2	2.7

5-RSR: 5年相対生存率 SE: 標準誤差

図1に両地域の年齢調整5年相対生存率を進展度別に示す。限局の生存率は日本92.7%(標準誤差1.0)、台湾92.9%(0.7)と差がないが、領域の生存率は日本53.2%(1.9)、台湾62.6%(1.3)、遠隔の生存率は日本8.0%(2.2)、台湾15.5%(2.6)と年齢補正前と同様に台湾の方が高い。図2に扁平上皮癌に関する同様の検討結果を示すが、領域、遠隔症例で全症例と同様に台湾の方が高い傾向を示した。

D. 考察

今回の検討において子宮頸がんの5年

相対生存率は領域および遠隔症例において台湾の方が日本に比べて高かった。この傾向は年齢調整後も同様であり、また子宮頸がんの主要な組織型である扁平上皮癌のみでも認められた。従って、これらの進展度における生存率の差は年齢や組織型の影響とは独立したものである。

当初、両地域における子宮頸がんの5年相対生存率の違いに寄与する要因として検診受診状況の違いを想定した。台湾の子宮頸がん検診は子宮頸部細胞診により30歳以上を対象として3年間隔で実施されているが、その受診率は過去3年間を対象として53.9%(2004年)と対象年齢や実施間隔に違いはあるが日本と比べ高い。今回の検討で上皮内癌の割合に関して台湾の方が日本に比べて高いのは検診受診状況の違いを反映していると考えられる。しかしながら、生存率の解析対象である浸潤がんについては両地域の病期の割合に大きな違いを認めず、進展度による層別解析で領域、遠隔症例における差を認めたことから両地域の生存率の違いは検診受診率の差以外によると思われる。

領域症例における治療傾向は日本と台湾で異なっている。特にFIGO進行期のII B期については従来から日本は手術中心であったが、米国のガイドラインでは手術の選択肢は示されておらず、米国の影響が強い台湾においては同時化学放射線療法(CCRT)を主治療とするものが多いと推定される。ただしII B期について手術とCCRTを比較した無作為比較対照試験(RCT)はなくその優劣は不明である。一方で浸潤がん症例を対象とした放射線

治療を主治療とするRCTでCCRTの有効性が示されたことをふまえて、1999年にNCIよりIII期、IVA期を含む放射線治療実施症例について同時化学療法を加えるよう勧告が出されている。今回の検討では日本の症例は2000-2002年診断例であり台湾の2002-2005年診断例と比べて以前にあたる。米国のCCRTに関するRCTの結果が本邦症例に適用できるかという点については議論があるものの、CCRTの普及状況の違いが両地域の生存率の差に影響を与えていることが考えられる。今後、日本について2003-2005年診断症例を加えた検討が必要である。

領域や遠隔症例で両地域の生存率に差を認める理由として、治療の影響以外にもいくつかの可能性が考えられる。領域症例はUICC TNM分類のII期からIVA期という広い病期を含むことから、領域症例においてIII期やIVA期の割合が日本の方が台湾に比べて多い場合、日本の生存率が台湾に比べて低くなる。また、仮に台湾の方が日本に比べて診断時に遠隔転移の有無に関して詳細な検査を実施している場合、微小転移を持つ症例について同じ症例が日本では領域、台湾では遠隔に分類される可能性がある。このようなstage migrationが存在する場合、生存率に変わりがなくても、微小転移の分類の違いにより領域、遠隔症例とも台湾の方で生存率が高くなる。しかしながら、今回の検討では進展度判明症例における遠隔の割合は日本が7.8%に対して台湾が5.1%と低く、この数値を見る限りでは台湾において微小転移例が多く診断されている根拠は認めない。

特になし

E. 結論

台湾の 2002-2005 年診断症例における子宮頸がんの年齢調整 5 年相対生存率は、日本の 6 地域における 2000-2002 年診断症例の生存率と比べて、進展度が領域および遠隔である症例にて高い。今後、日本の 2003-2005 年診断症例の資料を得て日本と台湾の同時期で分析を行うとともに、治療に関する情報を得て治療内容の違いによる影響の有無について検討する必要があると考える。

参考文献

- 1) Tanaka H, Tanaka M, Chen W et al. Proposal for a cooperative study on population-based cancer survival in selected registries in East Asia. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009; 10(6): 1191-1198.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawai M, Minami Y, Nishino Y, Fukamachi K, Ohuchi N, Kakugawa Y. Body mass index and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women. *BMC Cancer* 2012; 12: 149.

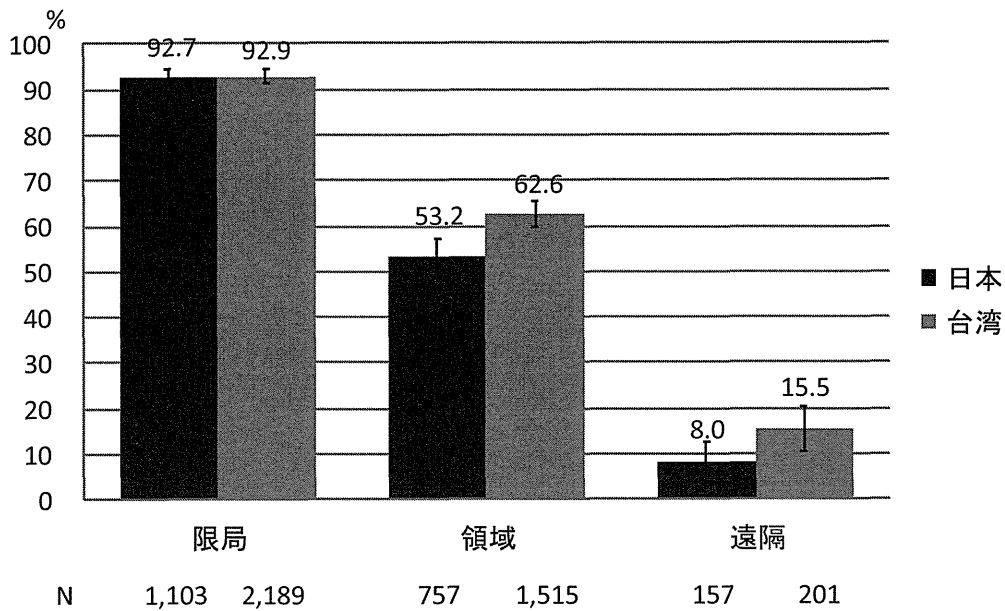
2. 学会発表

特になし

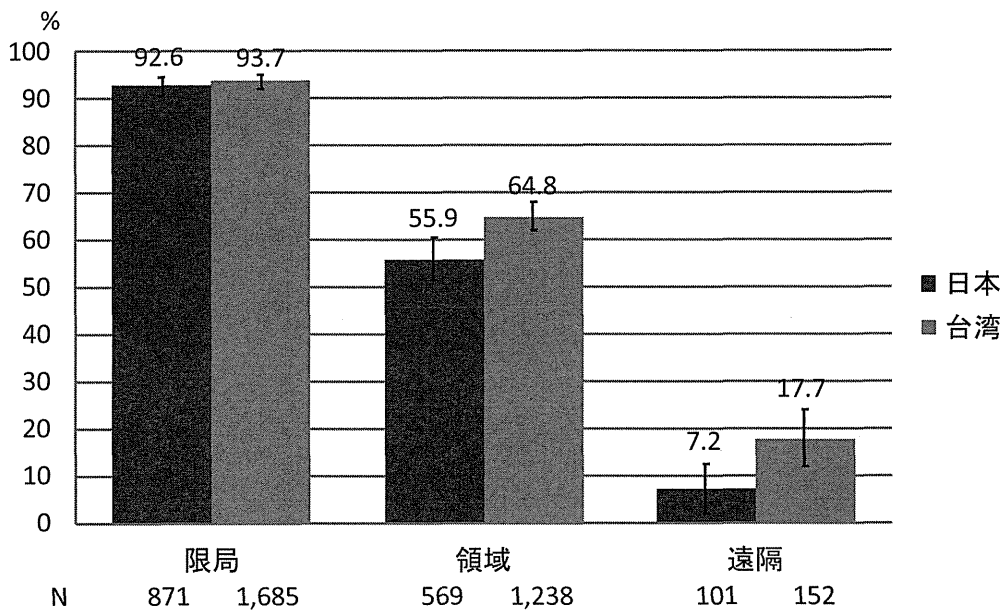
H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

日本(6登録、2000-2002年)と台湾(2002-2005年)の
年齢調整5年相対生存率の比較(全症例)



日本(6登録、2000-2002年)と台湾(2002-2005年)の
年齢調整5年相対生存率の比較(扁平上皮癌)



胃がんの発症要因解明のための日中協同研究

研究分担者 梶村春彦 浜松医科大学 教授

研究要旨

胃癌の要因を考えるばあい、日中の比較は重要である。その頻度は、一般的には若干中国が高い、中国のなかには他の地域よりも頻度の高い endemic area が存在するといったこともあり、両国の胃癌を分子病理学的あるいは分子疫学的に比較することを試みた。アダクトーム解析では、中国（安徽省 蘆江）よりも日本（浜松）の胃癌例の非腫瘍粘膜で、脂質過酸化由来の DNA 付加体が多かった。7種に DNA 付加体の量的プロフィールで、両地域の origin を判別することができた。

A. 研究目的

胃癌はアジア諸国全体において重要な疾患であるが、その頻度を左右するような原因については種々のものがある。本研究は、胃癌発生頻度の異なる日中の地域間で、胃粘膜に残った DNA 付加体の様相や、胃腫瘍の変異スペクトラムなどから、日中の胃癌の発症要因の解明に資するデータを得ることを目的とする。

B. 研究方法

2 地域の胃癌で切除された胃粘膜を松田の方法にしたがい、抗酸化剤存在下で DNA を抽出した。その DNA を micrococcal nuclease 処理後に一度、phosphatase 処理をして塩基だけにし、tandem mass spectrometry を行い、Liquid chromatography で分離し、m/z と泳動度、標準品から、修飾塩基を同定した。同定の可能であった、7種の過酸化脂質由来の DNA 付加体の量を、判別分析にかけ、origin を推定した。中国の胃癌 block 137 例の供与をうけ、組織像を再分

類するとともに、DNA 抽出を行い、p53 の exon4 から exon10 までについて変異探索を行った。比較対照として、神奈川県がんセンターの胃癌例の database を用いた。

C. 研究結果

7種の付加体 1,N6-etheno-2'-deoxyadenosine (ϵ dA), butanone-etheno-2'-deoxycytidine ($B \epsilon$ dC), butanone-etheno-2'-deoxy-5-methylcytidine ($B \epsilon$ medC), butanone-etheno-2'-deoxyadenosine ($B \epsilon$ dA), heptanone-etheno-2'-deoxycytidine ($H \epsilon$ dC), heptanone-etheno-2'-deoxyadenosine ($H \epsilon$ dA), および heptanone-etheno-2'-deoxyguanosine ($H \epsilon$ dG)のうち、 $B \epsilon$ dC, $B \epsilon$ dA, および $H \epsilon$ dA は本邦の胃粘膜で高く、また7つの付加体量によって、日本と中国を判別する判別関数が見いだせた。P53の変異率はやや中国で多く、AT>TAの変異が本邦に多かつ

た。

D. 考察

理想的には adductome (DNA 付加体の全体像)と whole genome(腫瘍における遺伝変化の全体像)を比較して腫瘍の原因を論じるのが良いが、現時点では、同定されている付加体は一部であり、変異スペクトラムもかぎられた遺伝子しか調べていない。しかし、本アプローチがそれぞれの地域の胃癌、ひいては癌の原因の解明の一助となりうることを示した。

E. 結論

日中ともに胃癌の頻度の高い地域で、adductome profile が違うことは、胃癌要因の多様性をしめすもので、特に、内因性（あるいは炎症関連）の要素のつよい本邦の胃癌の原因を強調した結果だと考える。

F. 健康危険情報

とくにない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugimura H, Osawa S.: Internal frontier: The pathophysiology of the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2013 ;19(2):161-4.

2. Shinmura K, Sugimura H et al. Impaired suppressive activities of human MUTYH variant proteins against oxidative mutagenesis. *World J Gastroenterol.* 2012 ;18(47):6935-42.

3. Inaba K, Sugimura H, Konno H. et al. Hepatocellular adenoma associated with familial adenomatous polyposis coli.

World J Hepatol. 2012;4 (11):322-6.

4. Kiyose S, Sugimura H. et al. Chromogenic in situ hybridization (CISH) to detect HER2 gene amplification in breast and gastric cancer: comparison with immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH). *Pathol Int.* 2012;62(11):728-34.

5. Matsuda T, Sugimura H. Lipid peroxidation-induced DNA adducts in human gastric mucosa. *Carcinogenesis.* 2013;34(1):121-7.

6. Sugimura H. How can research fields be integrated with PET imaging? *Gastric Cancer.* 2012, in press

7. Kiyose S, Sugimura H. et al. Detection of kinase amplifications in gastric cancer archives using fluorescence in situ hybridization. *Pathol Int.* 2012;62(7):477-84.

8. Natsume H, Sugimura H. et al. The CRKL gene encoding an adaptor protein is amplified, overexpressed, and a possible therapeutic target in gastric cancer. *J Transl Med.* 2012 ;3:10: 97(e journal で page 番号なし)

9. Ella E, Sugimura H. et al. Association between dopamine beta hydroxylase rs5320 polymorphism and smoking behaviour in elderly Japanese. *J. Hum Genet.* 2012;57(6):385-90.

2. 学会発表

1. Sugimura H. et al. DNA adductome: an ultimate exposome. In AACR special conference, post GWAS horizon. Hollywood , FL, USA 2012.11.12.
2. 梶村春彦 ヒトアダクトームについて
分子生物学会総会 2012.12.12 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

癌研究の国際連携における課題と展望

研究分担者 河原ノリエ 東京大学先端科学技術研究センター 特任助教

研究要旨

がんは文明病といわれるように経済成長目覚ましいアジアでは、生活水準の向上により、日常生活の中にリスク要因が急速に入りこみ、癌の急増が起こっている。感染症の克服とともに寿命が延びた結果の高齢化が、がんの最大のリスクとなっているという皮肉な現実を前にして、今後、がんを巡る疾病観は、高齢化社会のアジアを中心に大きな変容を遂げると予測される。癌研究の国際連携のためにはアジアのがんに関する、医学データだけではない、社会の中における癌にまつわる指標を系統的に整備していく学際的な学術的基盤を形成していくことが必要である。

A. 研究目的

本研究班は、アジアにおける癌研究において日本がどのようなプレゼンスを示しうるかということも研究課題の一部であり、この分担研究は、国際癌連携基盤形成活動を継続してきているアジアがんフォーラム活動を通して研究を進めている。

昨今の東アジアにおける対日感情の複雑な中で、日本は、アジアの国際癌研究連携においてどのような位置づけをもち、こうした連携を可能にする規範的な原理や価値観の共有をアジア諸国との間でどのようになされるべきなのか。また経済発展の著しい中でも格差が大きく、社会保障制度も不備な地域とどのように、公共性という概念を軸に、研究連携を進めることができるか。より具体的な問題意識としては、日本がアジアに向けて誇れる、がん予防戦略をどのような形でアジ

ア諸国に提言していくことが望ましいのか。

がんは医療の中でも、とりわけ、対応が難しく経済的負担が著しいため、国ごとの規制のもとにある。また、WHO が国家的がん対策プログラム（National Cancer Control Program）の推進を提唱した経緯もあり、「国家」という「枠」の存在が、がん医療全体の見取り図の行方を規定している。ライフイノベーションを次世代成長戦略として、医薬品開発を促進する流れの中で、経済成長著しいアジアとの医療連携は急速に進んできている。こうした状況の中で、国益概念のイメージなど覇権的な印象から脱却した、アジアの人々の癌国際連携のあり方を模索していきたい。本年度は、東アジア情勢を踏まえて、長期的展望で、日本の知見をアジアの課題解決に生かす方向性を見つけるため、研究には2本の柱を立て

た。ひとつは、大学という普遍的価値を共有できる場における、がんを巡る学際的なアジア連携の学術基盤形成に向けた検討。もうひとつは、この学際連携の検討の中から出てきた、限られた医療資源の中でがんという疾病をアジアの人々はどのように受け止めているのかその疾病観を読み解く指標の系統的整備の可能性を検討する。

B. 研究方法

2012年9月19日第71回日本癌学会にて「The 9th Asia Cancer Forum Cross-boundary Cancer Studies」としてアジアの大学の学際領域の連携においてがんを社会課題として研究をしていくことについて、アジアからの研究者も交えて討議の場をもった。

その議論の中でも出てきた、アジアにおける癌への疾病観の変容をとらえるために、中国黒竜江省での2011年実施のアンケートの解析結果を踏まえ、地元の研究者との共同研究を予定していた。データの解析とそれを踏まえた検討を進めていた途中で、昨今の中国情勢により、渡航が延期となり、(2013年3月3日から6日に渡航調査予定) その一部のみ報告する

C. 研究結果

「The 9th Asia Cancer Forum Cross-boundary Cancer Studies」においては、韓国、台湾の研究者を交えた討論となった。東京大学ではすでに、全学研究科等横断型教育プログラムとして「がん」をめぐる学際的な研究及び教育プロ

グラムに取り組み、「がん」という社会課題を学際授業として学び、学生がそれぞれの専門領域からどのような知的貢献ができるかを議論するとともに、専門領域を超えた議論の場を提供してきている。韓国延世大学においても同様な講義の設置について検討が進んでいる。日韓は、同時期に超高齢化社会を迎え、経済成長をした高度化した社会であること、民族的にも共通点が多いなど、さまざまな共通点があるゆえ相違点を丁寧に掘り下げることも可能であり、相互補完的な長期的な学際研究の枠組みを目指すことができる。議論の要約を巻末に添付する。

アジアがんフォーラムは2009年より中国黒竜江省ハルビン市農村部においてがん予防教育に取り組んできている。中国政府は1960年代より予防に力をいれ健康を大衆運動と結びつけ農村部の医療供給に力をいれるという方針は存在してはいるものの、農村部の医療制度は不備のままである。

黒竜江省のHPによれば、第14回全国腫瘍予防宣伝週の調査で、黒竜江省の腫瘍患者が5年前の150/10万人から、205/10万人に上昇し、毎年10万人増加していることが明らかになるなど、黒竜江省においてがん対策は喫緊の課題になっている。

日中で次世代の子供たちへのがん予防対策に取り組むという啓発交流活動の一環として企画して製作したがん予防教育の30分間のDVDを学校で上映したうえでのがん予防授業を元に、それがどのように生徒に受け止められ、また家庭に帰り、その情報が家庭内でどのように伝

達され、がんという疾病がどのように受け止められたかの調査を 2011 年に行った結果（配布 800 有効回答 266）をもとに解析をし、地元関係者とがんへの疾病観についての分析をともに行うことになっていた。

アジアがんフォーラム 「がんと文化」
アジア意識調査

【あなたのことについて】

問 1 あなたの年齢

10代 4.26% 30代 59.22%
40代 30.85% 50代 1.77%
60代 3.90%

有効回答 266

問 2 あなたの性別

1. 男 39.78%
2. 女 60.22%

【がんの予防と生活習慣の改善】

問 3 あなたは生活習慣の改善である程度がんを予防できることを知っていますか。

1. 知っていた 66.93%（問 4 へ）
2. 知らなかった 33.07%（問 5 へ）

問 4 問 3 で「1. 知っていた」と答えた方におたずねします。

① 生活習慣で一番心がけていることがありますか。（1つ）

1. 過労に注意し、睡眠や休養を十分とるように心がけている 46.39%
2. 適度の運動やスポーツをするようにしている 5.15%
3. タバコを吸わないようにしてい

る 14.43%

4. 食事や栄養のバランスに気を配っている 19.59%

5. 酒を飲むが、量を減らすようにしている 4.12%

6. 特になにもしていない（②へ）
10.31%

② ①で「6. 特に何もしていない」と答えた方におたずねします。何もしていない

一番の理由を次の中から選んでください。

1. 今のままでも健康だから 20.00%
2. がんの予防効果があるとはあまり思えない 10.00%

3. 忙しくて時間がとれない（運動・スポーツ、休養・睡眠など） 40.00%

4. 自分では生活習慣を変えられない（食生活、喫煙、飲酒など） 20.00%

5. いまさら生活習慣を変えたくない（喫煙、飲酒、食事の好みなど）
10.00%

問 5 がんの実態を知るためにがん登録という制度があることを知っていますか

1. 知っている 11.85%
2. 知らない 88.15%

問 6 自分の生活習慣やカラダの情報などが将来のがん研究のために使われることに対して抵抗がありますか

1. ない 58.7%
2. ある（問 7 へ） 8.70%
3. どちらとも言えない 32.61%

問 7 「2. ある」と答えた方のその

理由は何ですか

1. 個人情報保護に不安があるから
31.82%
2. 自分の生活についていろいろ答えることが面倒だから
50.00%
3. 自分に直接の利益がないから
13.64%
4. その他
4.55%

問8 「アジア」と「がん」という言葉の結びつきに具体的なイメージは無いと想うの

ですが、あなたは「アジアのがん」についてどのようなイメージがありますか？

回答なし

問9 自分、家族、あるいは近い人で、がんにかかった方がいらっしゃいますか？

1. はい
42.81%
2. いいえ
57.19%

問10 もし誰かが がんと診断されたら

1. それは運命だと思う
8.12%
2. 個人の生活習慣や行動などそのひとに原因がある
54.24%
3. 理由なしにおこる偶然のこと
5.17%
4. 特に考えはない
32.47%

問11 もしあなたががん治療について決断をする

1. 自分で決める
21.54%
2. 家族と協議して決定する

71.92%

3. 家族が決めてくれることを望む
6.54%

問12 治療が成功しても延命が3ヶ月と言われたときに、自分が副作用の強い

治療をうける決断をしますか？

1. はい
23.81%
2. いいえ
26.74%
3. わからない
49.45%

問13 もしも治療方法として提示されるものが、外科手術と更なる化学療法あるいは放射線療法などであり、その成功のチャンスが50%であるなら

1. 50パーセントの可能性にける
66.63%
2. それほど積極的でない何かを選ぶ
17.71%
3. 自然にまかせてなもしない
13.65%

問14 もしも治療方法として提示されるものが、外科手術と更なる化学療法あるいは放射線療法などであり、その成功のチャンスが10%であるなら

1. 10パーセントの可能性にける
43.82%
2. それほど積極的でない何かを選ぶ
18.73%
3. 自然にまかせてなもしない
37.45%

問15 あなたは がん治療において代替療法を信じますか？

1. はい
32.10%

2. いいえ 45.76%
3. わからない 22.14%

問16 代替療法というと、どんな治療を思い浮かべますか？

1. 祈禱 6.15%
2. 民間療法 16.80%
3. サプリメント 63.52%
4. その他 13.52%

黒龍江省衛生庁は、がん患者の43%が幼い時から健康な生活習慣を養成すれば予防できるとしており、また、大人の喫煙防止も呼びかけてはいるものの、喫煙率は高く、地元の人々の意識にも、身体に悪いということはわかっているが、がん予防のため行動変容をおこなうべきいけないという意識の高まりはあまりみられないとされてきている。がんに対する意識も、ただ死病として怖がるひとが多く、病院への信頼が低いということが、地元でのインタビューなどではでてきた。しかしながら、データの相関解析の結果から、それぞれの人たちの予防ニーズや社会制度への信頼は、がん予防への知識があることなど、様々な要因によって大きく異なることが判明している。

たとえば、治療が成功しても延命が3カ月と言われたときに、自分が副作用の強い治療を受ける決断をしますか」という設問と「がんの実態を知るためにがん登録という制度があることを知っていますか」という、あまりすぐに結びつかないような設問においても、その関係性が非常に強い事がわかった。具体的には、がん登録を知っている回答者は

その51.6%が3カ月の延命治療を受けると答えたのに対し、がん登録を知らない回答者は19.8%しか同治療を受けると答えていない。そして、がん登録を知っている回答者は9.7%しか優柔不断(はいもいいえも言わない)でなかったのに対し、がん登録を知らない回答者は3倍近い29.3%が3カ月の延命治療に関して「はい」も「いいえ」も言えていない。がん登録の知識は、がん統計や延命治療の効果等のがん情報の科学的根拠に対する信頼と直結しているため、その知識を有している回答者は延命治療に積極的になり、また延命治療の選択に関する判断力も増したと言える。ほかに、がんが予防できるという知識をもっているひとは、治療の選択にあたって自分の判断をしっかりと持っているなど、予防啓発活動が、治療選択にも影響を与えていることなどがでてきている。(今後、中国側との合意のもとに、相関解析を進めていく)

D 考察

がん予防において、日本は成果を上げつつある今、この経験を踏まえ、今後高齢化が日本に遅れて確実に進むアジアにおいて、がん予防の取り組みの効果的なモデルを提案しながら、地域に根ざした実践がもめられる。そのためには、学際的な視点から、疾病観を読み解いていかねばならない。たとえば、質問項目上の「知っていますか」という聞き方にするほうが、望ましいなど、人々の自尊感情のありように配慮した設問項目の必要があった。人々の疾病観を探るためには、どのような切り口で、問いかけをするべきかなど、それぞれの地域の研究