

はじめに

がん対策推進基本計画およびほとんどの都道府県がん対策推進計画では、がんによる死亡者の20%減少（75歳未満の年齢調整死亡率20%減少）を目標としている。一方、がん対策の現状を把握・評価するためには、罹患や死亡などのがん統計値のモニタリングが必要である。そこで本研究では、部位別に罹患率および死亡率のトレンドを分析し、また死亡率減少の部位別寄与度を明らかにすることにより、各府県における効果的ながん対策の実現に必要な基礎資料を作成することを目的とする。

1. 方法

1) がんの罹患と死亡の動向分析

各府県の地域がん登録および人口動態死亡データから算出された性別・部位別（全部位、胃、肺、大腸、肝、乳房、子宮、前立腺）の年齢調整罹患率・死亡率（基準人口は昭和60年モデル人口、10万対）の年次動向を米国NCI提供のソフトJoinpoint Ver.3.3を用いてJoinpoint regression model¹⁾分析を行った。そして性別・部位別・府県別に、実測値およびJoinpoint regression modelによる推計値を図示するとともに、Joinpointの有無および各期間（segment）におけるAnnual Percent Change（APC）を算出した。

2) 死亡率減少における部位別寄与度

Joinpoint分析により得た全部位の年齢調整死亡率のピーク年（年齢調整死亡率が有意に減少に転じた年）から最新年までの年齢調整死亡率の変化（absolute change）に及ぼす各部位の寄与を吟味するため、図3-1で示す考え方で全部位の死亡率の変化に占める各部位の割合を算出した²⁾。ピーク年が存在しない場合には1990年を起点の年に統一した。

全部位の死亡率減少の寄与度が大きい部位については、図3-2で示す考え方にに基づき死亡率の減少が罹患率の減少によって説明できる大きさを推定した。死亡率の減少はピーク年から最新年までの差とした。罹患率の減少は、その部位の生存期間の中央値（年）の分だけ観察年を後退して、その期間の罹患率の差を罹患率減少とした。例えば、胃がんでは生存期間の中央値が5年と推計されたので、死亡率減少を1990年から2005年までの差とした場合、罹患率減少は1985年から2000年までの差とした。

2. 結果

府県別の年齢調整罹患率と死亡率の推移を性別・部位別に示した（図3-3～図3-15）。また、Joinpoint modelで検出された変曲点（Joinpoint）により分割された期間（segment）の年平均変化率（APC: Annual Percent Change）のうち、直近の期間の変化率を図中に示した。全部位のがんの死亡率は福井と鳥取の男性を除き、どの府県でも

男女とも有意に減少していた。

死亡率と罹患率の乖離が経過とともに拡大するかどうかは、府県により異なっていた。特に、顕著なのは比較的予後がよく検診が有効であるとされている部位（胃・大腸・乳房・子宮）のがんで、大規模人口県である大阪や神奈川、愛知では乖離の程度に変化がなかったが、宮城、山形、福井、新潟、鳥取、長崎などでは乖離が次第に拡大した。また、その中でも罹患率が有意に増加し、死亡率が減少していたのは、山形、鳥取の子宮がんであった。前立腺がんは多くの府県で罹患が急増、死亡は緩やかに増加の傾向を示した。

死亡率減少の部位別寄与度は、男女ともに全国およびほとんどの府県で胃が1位で40～70%を占めていた。2位は、特に男性で、肝が20～30%を占めている県が多かった。死亡率減少の寄与度が大きい部位について、罹患率減少が死亡率減少に占める割合は、胃がんでは、大阪<男女>（80～85%）、宮城<男>と長崎<男女>（60～65%）が高かったが、宮城<女>と山形<男女>では50%前後と比較的小さかった（表3-1）。肝はどの府県でもほぼ100%あるいは100%を超えており、死亡率の減少はほぼ罹患率の減少によるものと推測された。

3. 考察

がんの年齢調整罹患率と死亡率の動向や両者の乖離の程度は、死亡率減少効果の期待できる有効ながん検診を有するがん（胃・大腸・乳房・子宮）で、府県によって大きく異なっていた。

例えば、大腸がんの罹患と死亡の乖離の推移には宮城、山形、神奈川、大阪の4府県間で相違が認められた。死亡率減少効果の明らかながん検診が広く行き渡れば、また、がん医療の均てん化が進めば、死亡率減少が加速し罹患と死亡の乖離の程度は年々大きくなる。宮城、山形、神奈川ではそうした傾向が観察されたが、大阪では観察されなかった。このことから、大阪では他県と比べて、大腸がん検診の効果が不十分である、また、がん医療の均てん化が十分進んでいない可能性があり、これらのがん対策における優先順位は他県と比べてより高いことが読み取れる。

また、胃がんの死亡率減少に対する罹患率減少の寄与度は府県間で相違したが、その要因として、がん検診への取り組みの違いがあると考えられた。すなわち、宮城や山形では、胃がんの死亡率減少が罹患率の減少により説明できる割合が大阪などと比べて小さく、早期診断による死亡率減少への寄与が大きいと推測され、府県によってがん検診体制が異なることが示唆された。

がんの罹患と死亡の観察だけでなく、早期診断の割合（診断時にがんが原発臓器に限局している患者の割合）や進行度（診断時のがんの拡がり）別生存率の推移を併せて観察すれば、がん対策の効果や分野別施策の優先順位をよりきめ細かく把握でき、今後のがん対策の見直しに有用であると考えられる。

おわりに

各県における罹患と死亡の乖離の程度の相違は、各府県のがん対策の効果の相違、そして取り組みの相違が反映されていると考えられた。がんの罹患や死亡の動向は、各県のがん対策の優先順位や具体的な対策を決定していくための必要不可欠な基礎資料であることが示唆された。

謝 辞

厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班の協同調査に参加された各登録室の研究者、西野善一（宮城県がん登録）、柴田亜希子（山形県がん登録）、三上春夫（千葉県がん登録）、味木和喜子（元国立がん研究センター）、片野田耕太（国立がん研究センター）、岡本直幸（神奈川県がん登録）、内藤みち子（新潟県がん登録）、服部昌和（福井県がん登録）、川瀬孝和（元愛知県がん登録）、岸本拓治（鳥取県がん登録）、西信雄（元広島県がん登録）、早田みどり（長崎県がん登録）に謝意を表す。本研究に対して、厚生労働省がん研究助成金（20-2）の助成を得た。

文 献

- 1) Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al: Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 19:335-51, 2000
- 2) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43-66, 2007

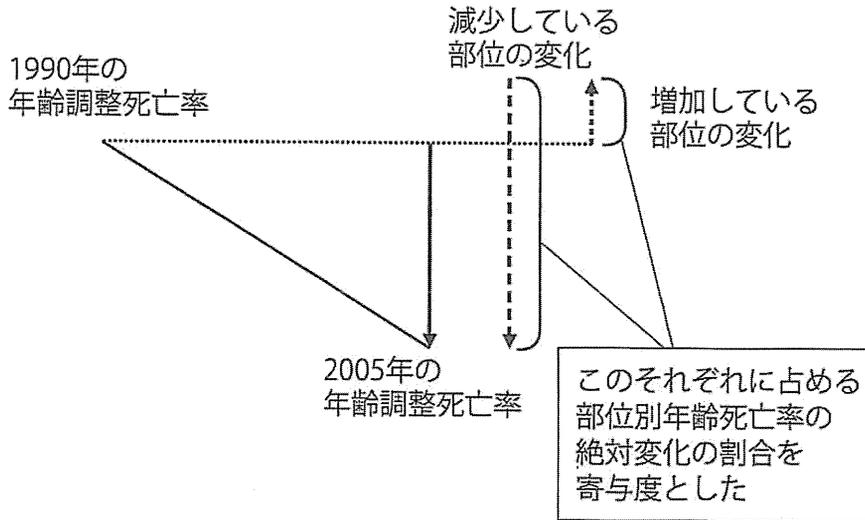
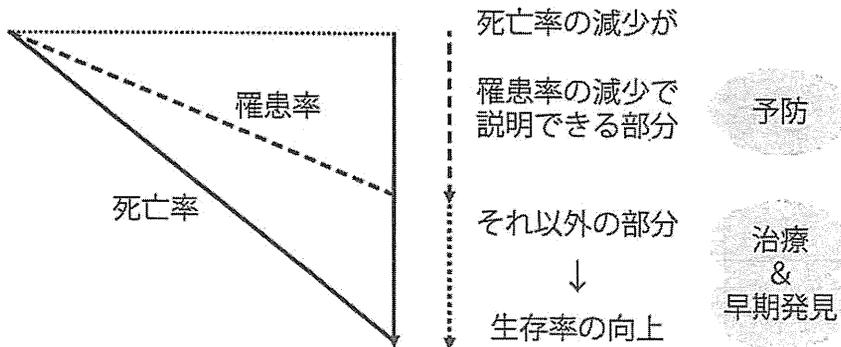


図3-1 部位別寄与度のイメージ



- 罹患率と死亡率が平行であれば、死亡の減少はほぼ罹患の減少により説明できるとみなす
- ただし、罹患してから死亡するまでにはタイムラグがあるため、罹患年は生存期間の中央値分ずらして考える

図3-2 減少している部位の要因

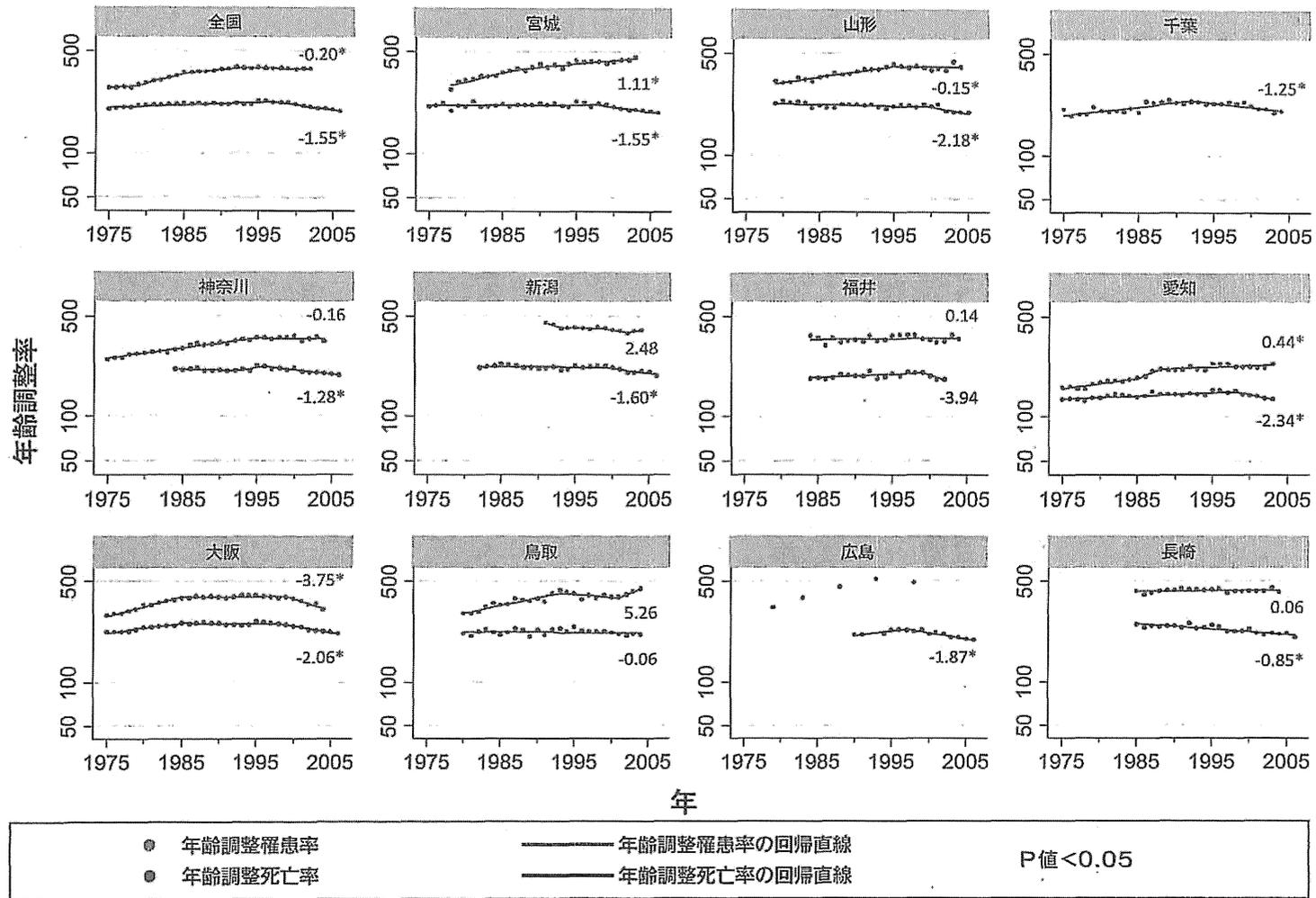


図3-3 全部位 (C00-96), 男

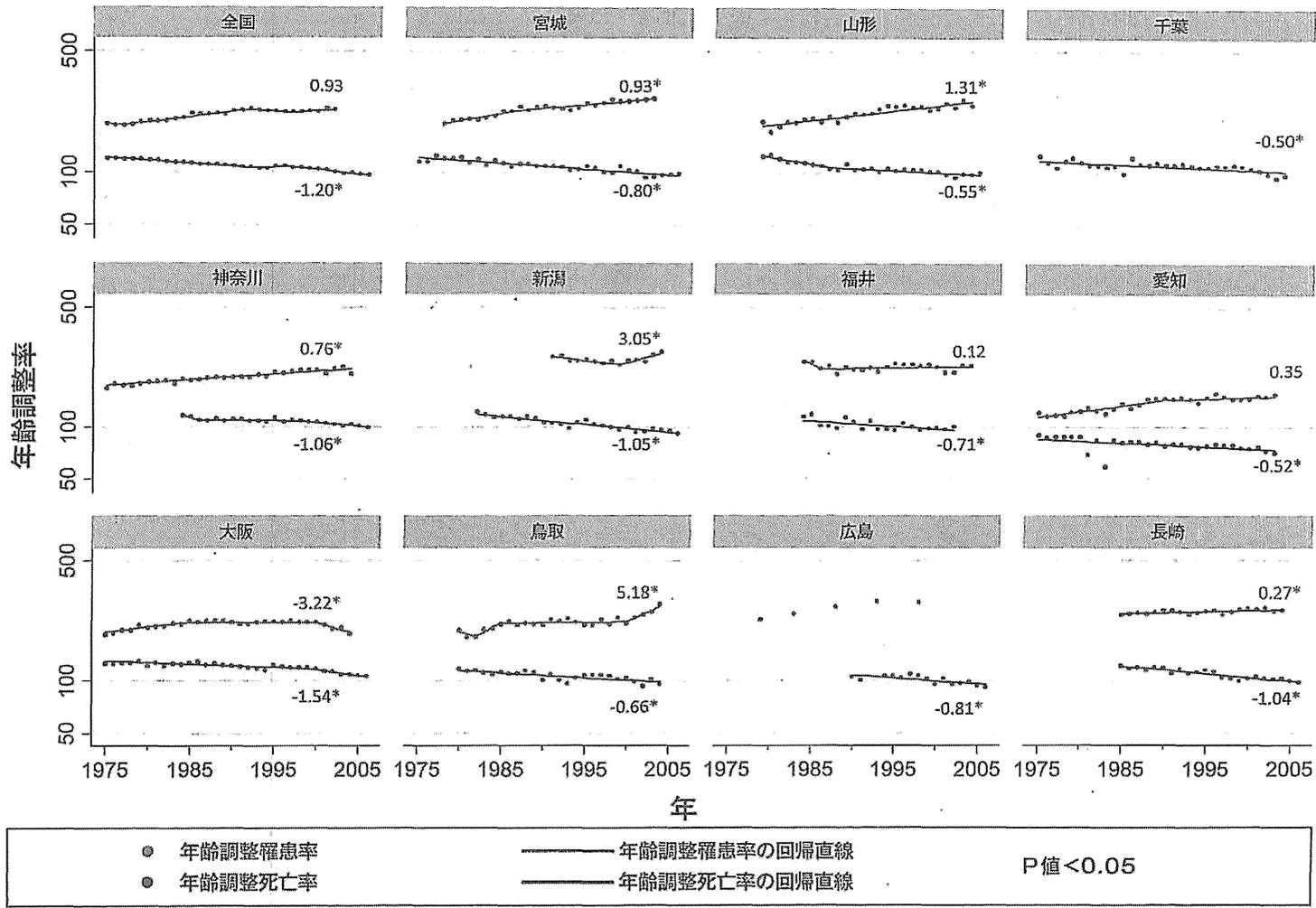


図3-4 全部位 (C00-96), 女

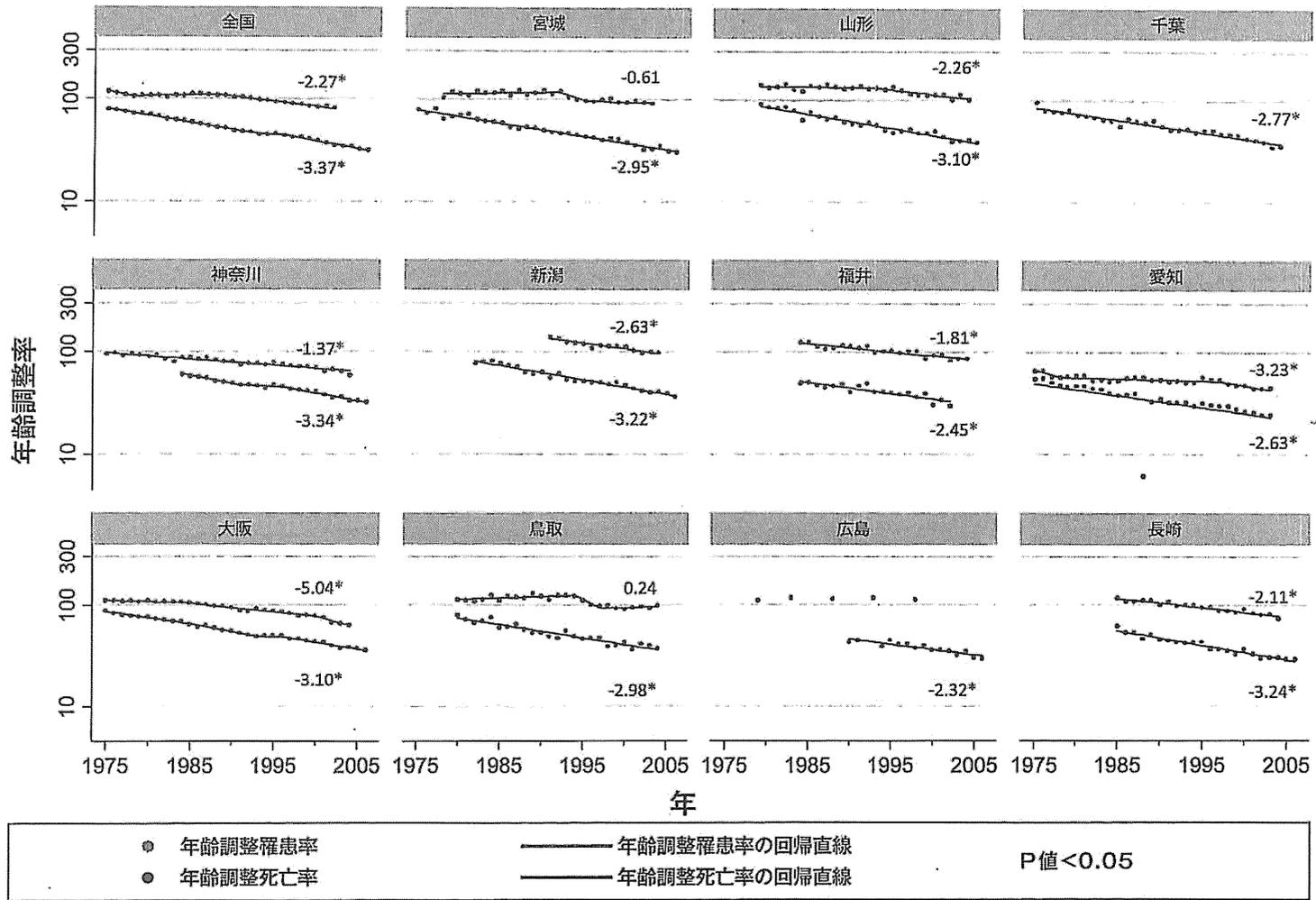


図3-5 胃 (C16), 男

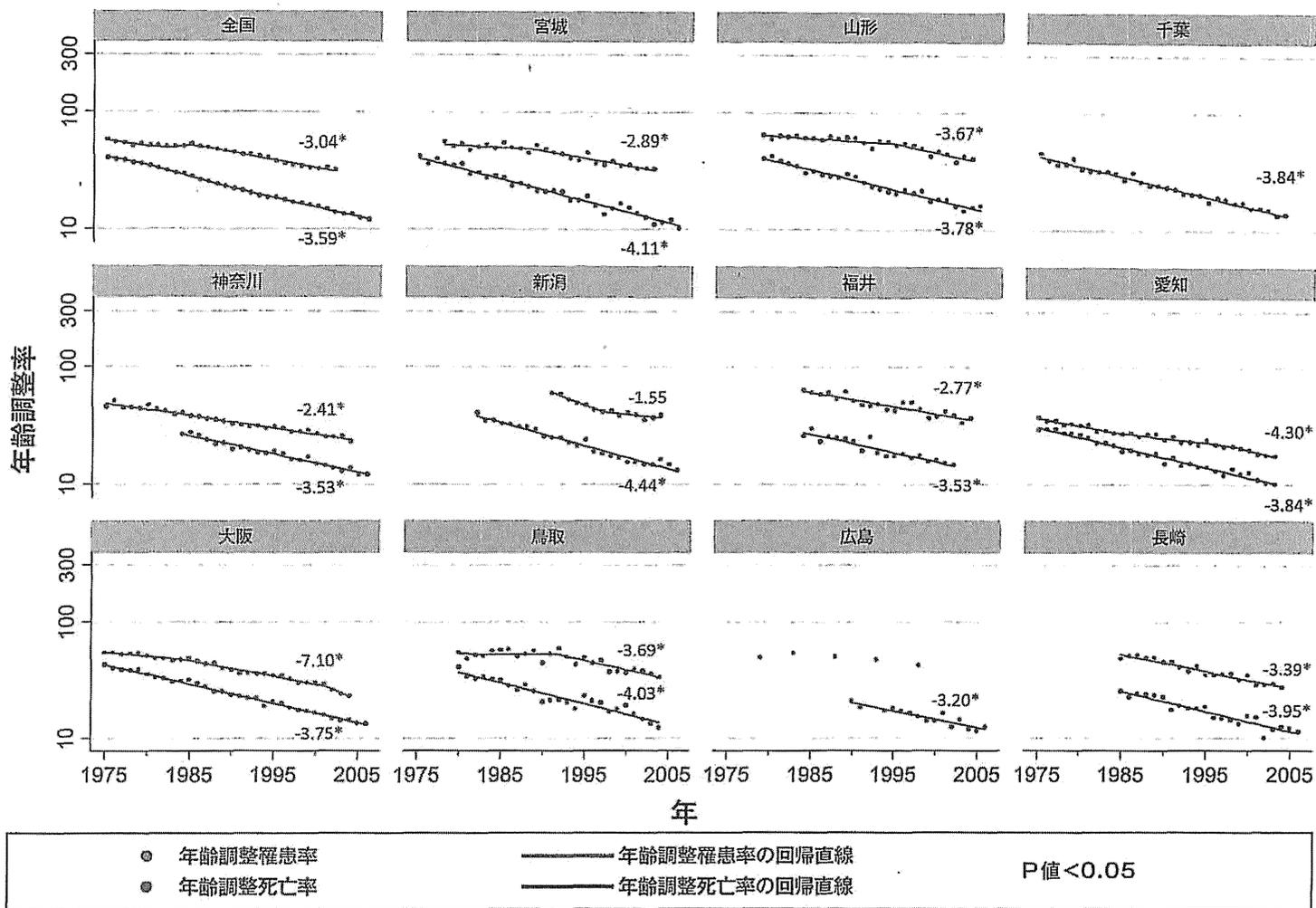


図3-6 胃 (C16), 女

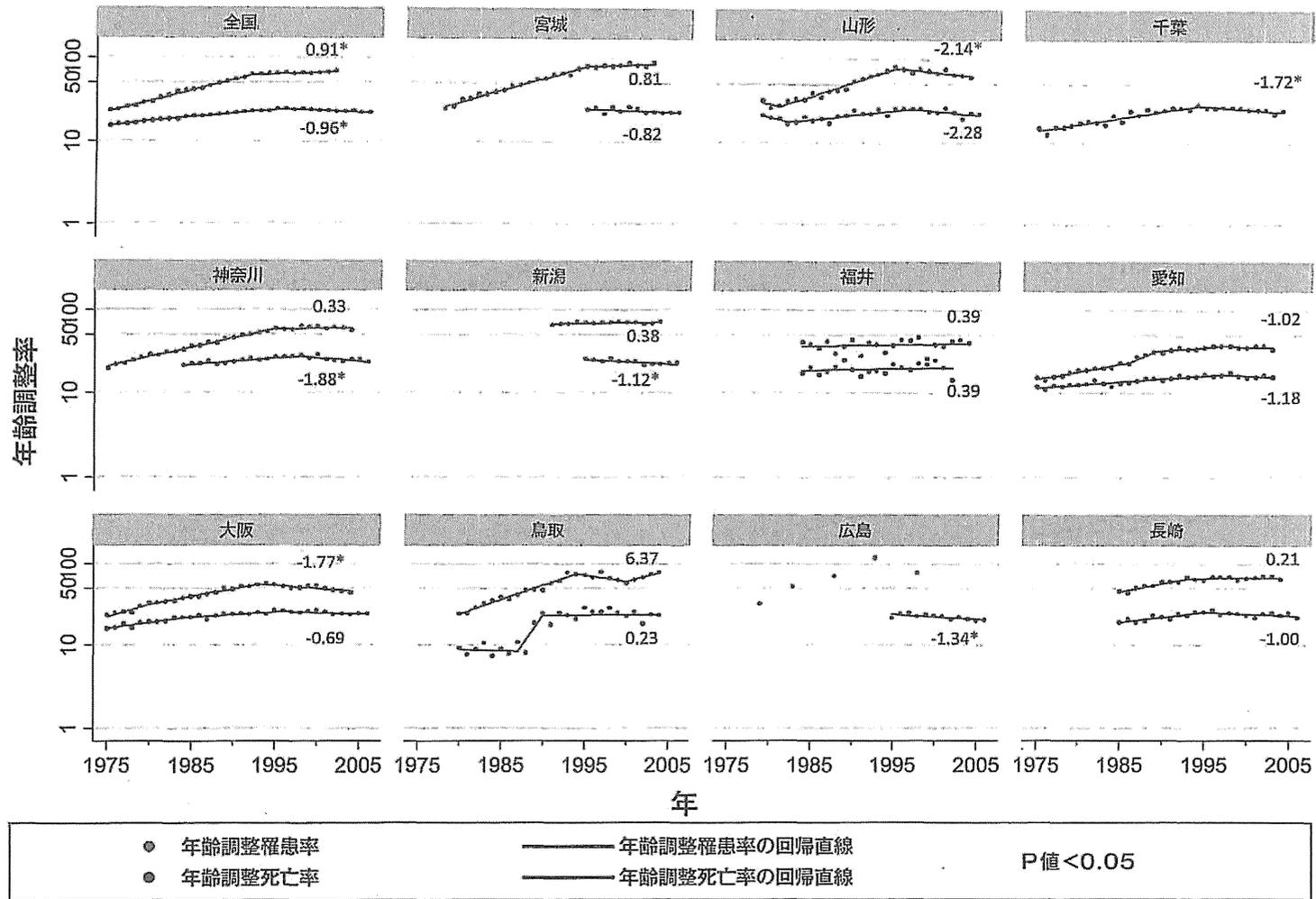


図3-7 大腸 (C18-21), 男

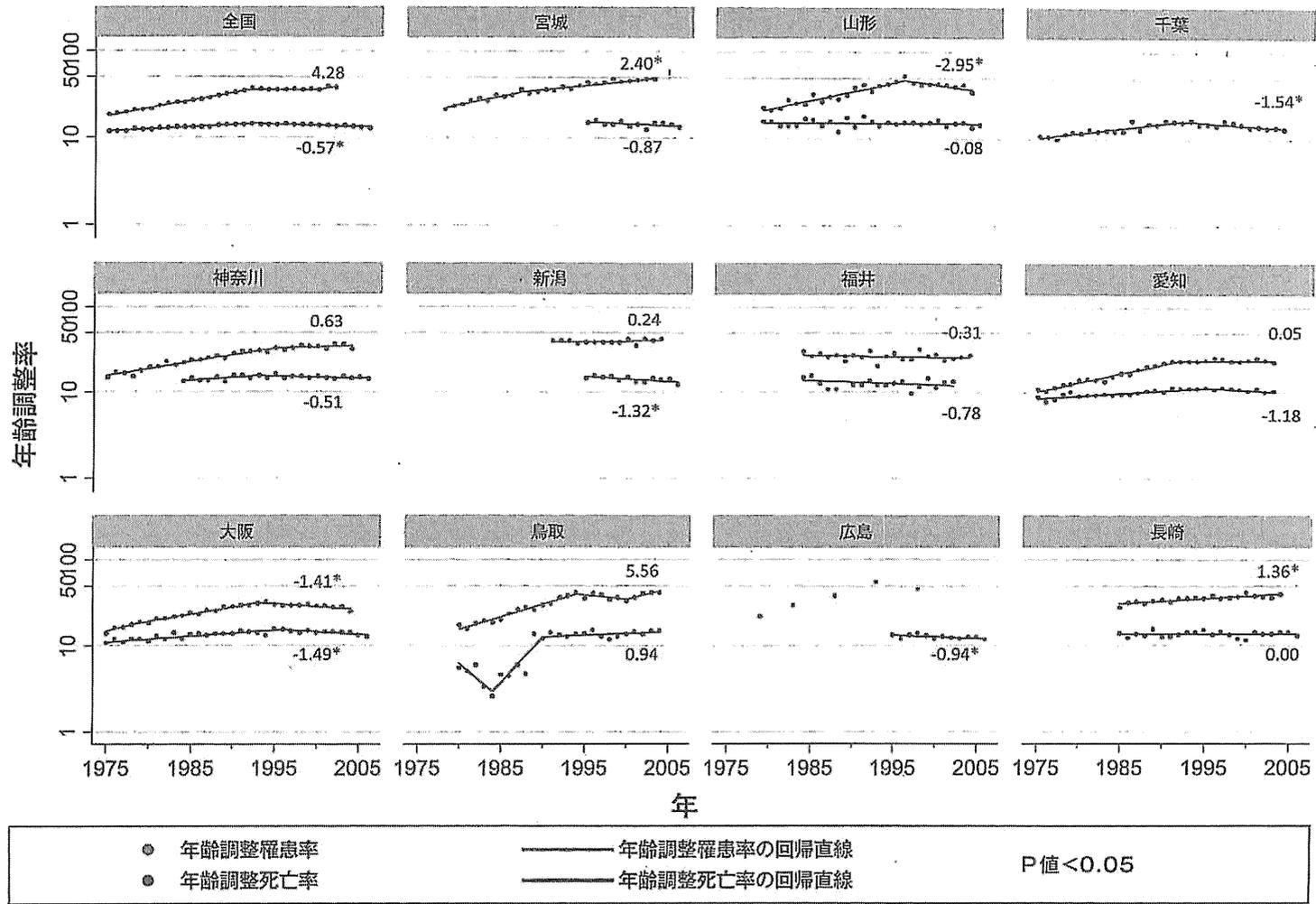


図3-8 大腸 (C18-21), 女

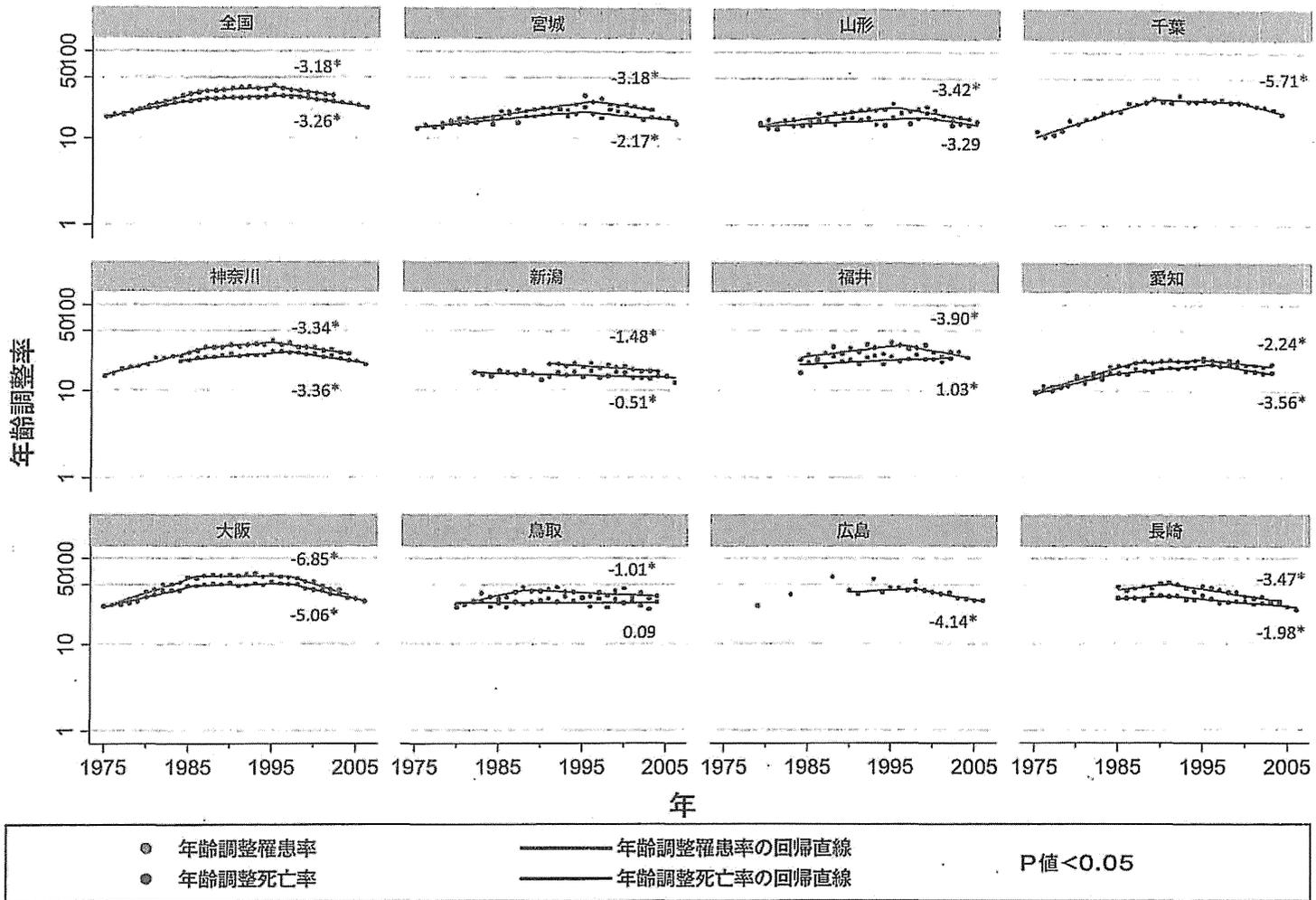


図3-9 肝 (C22), 男

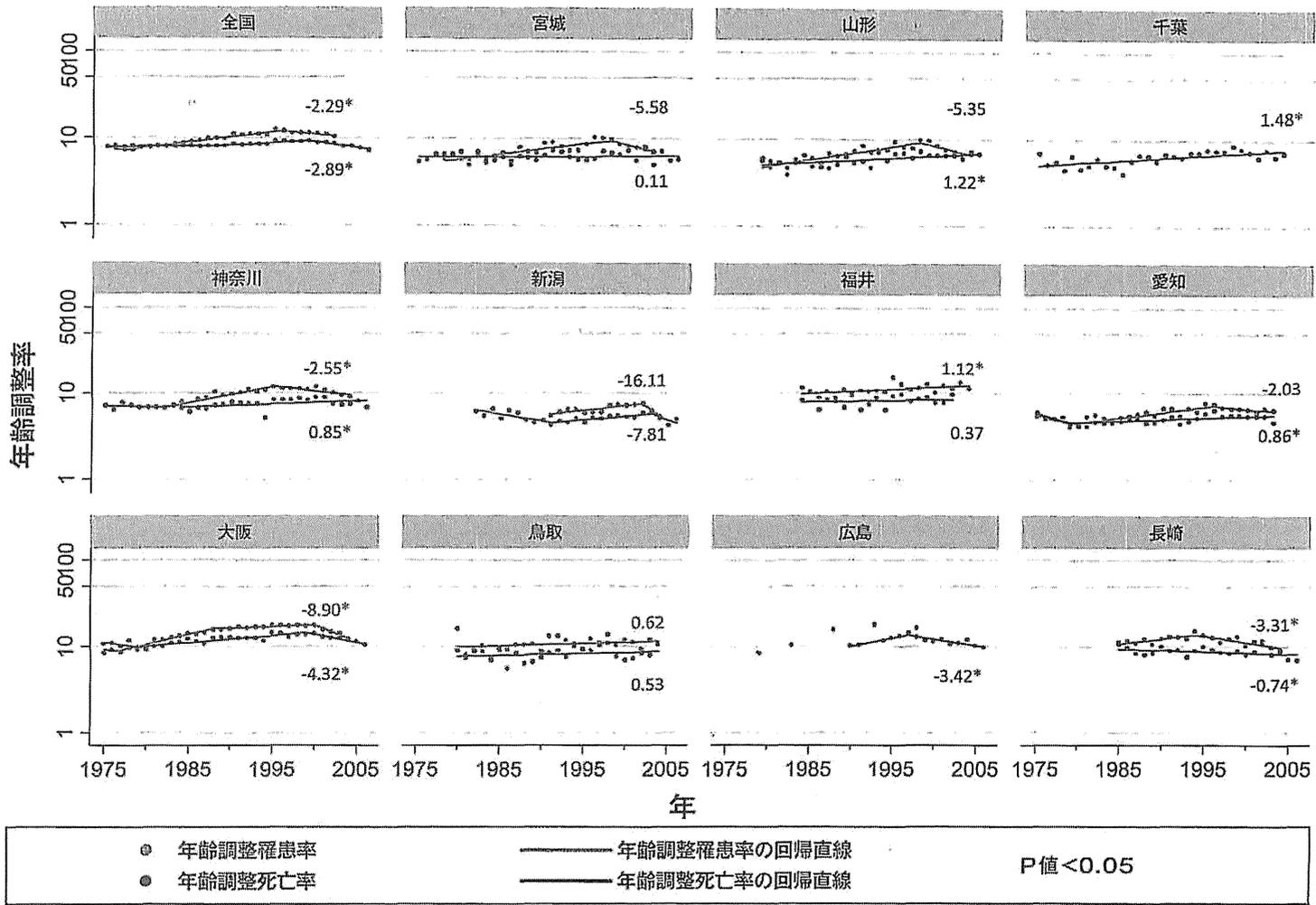


図3-10 肝(C22), 女

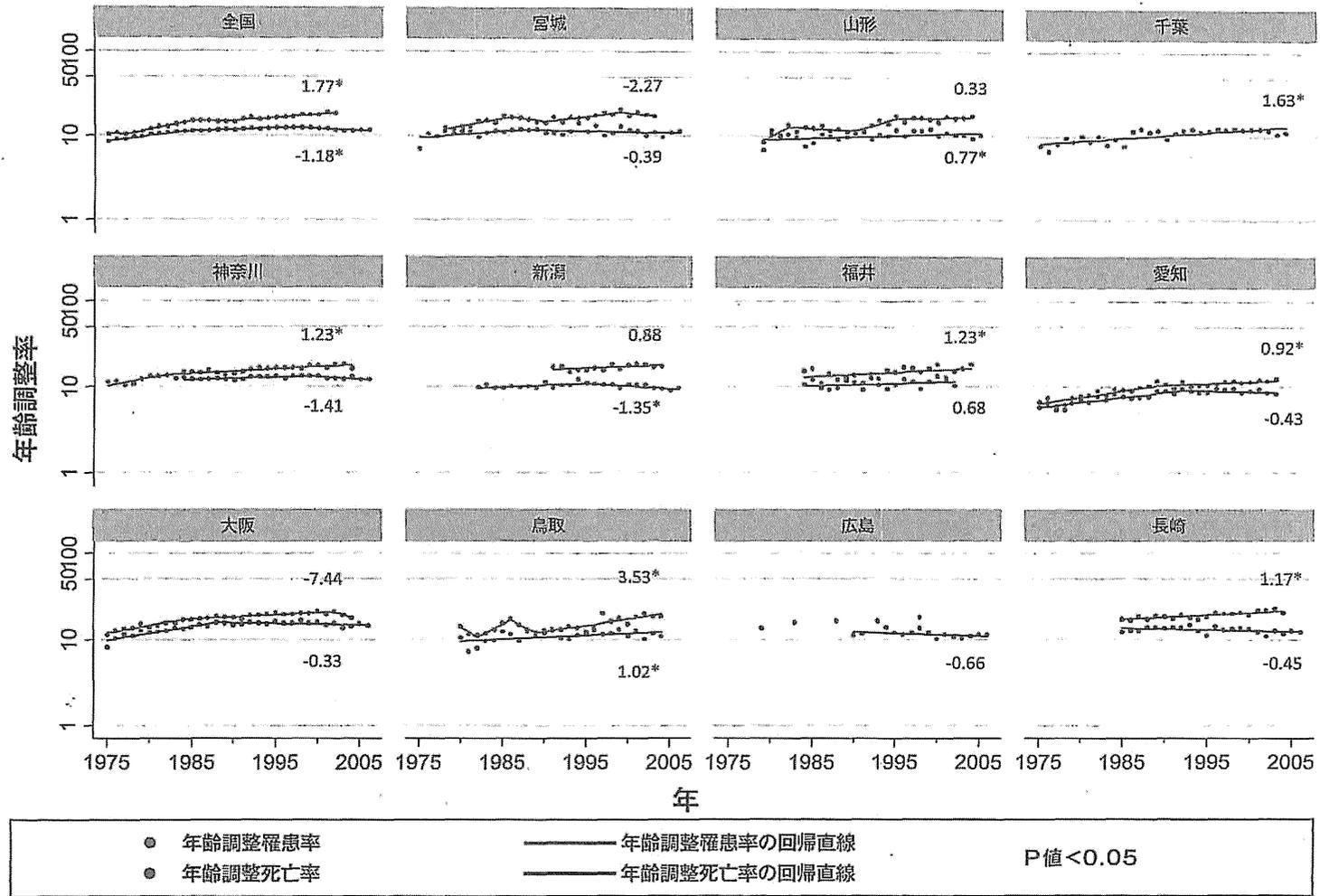


図3-12 肺 (C33,34), 女

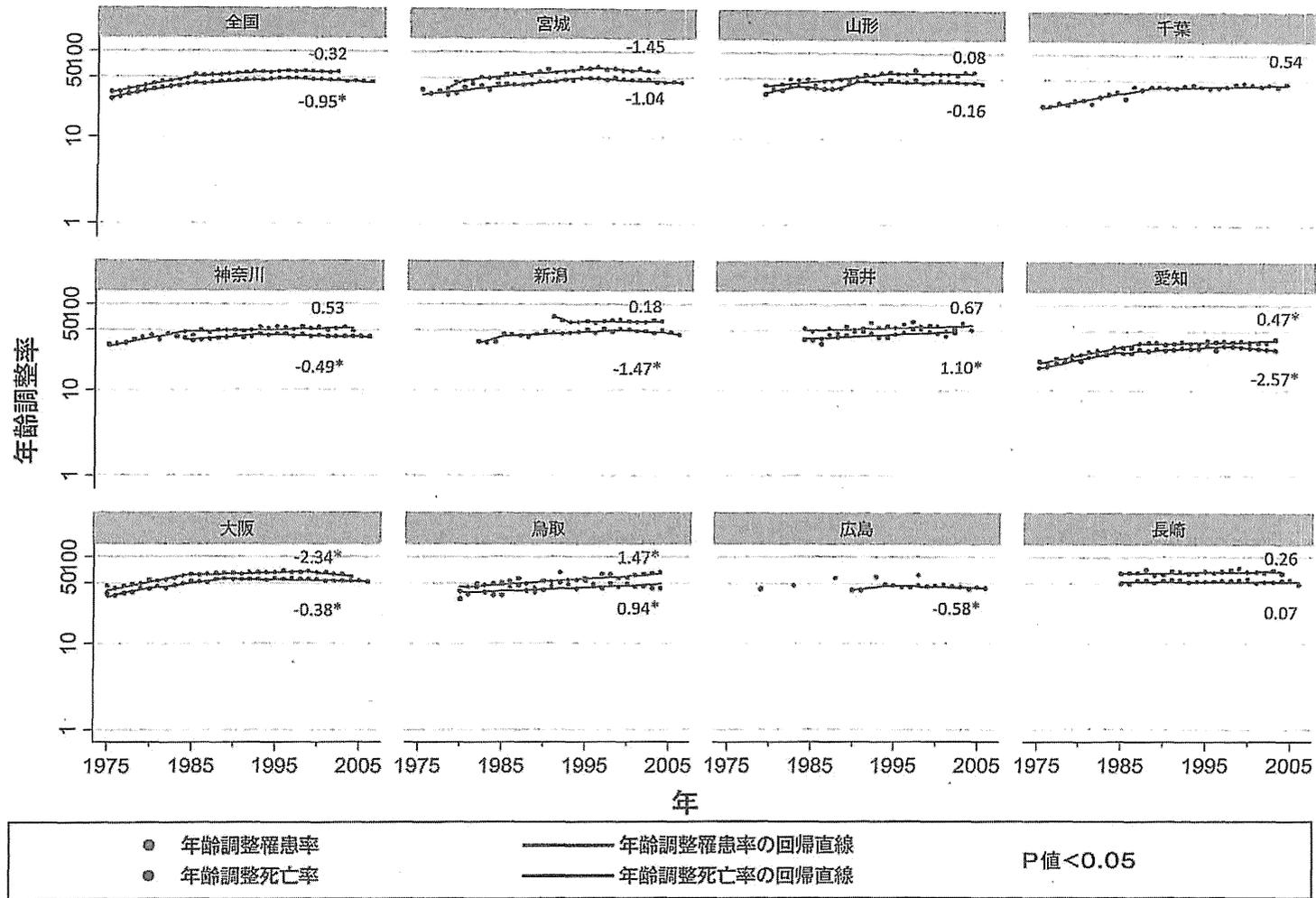


図3-11 肺 (C33,34), 男

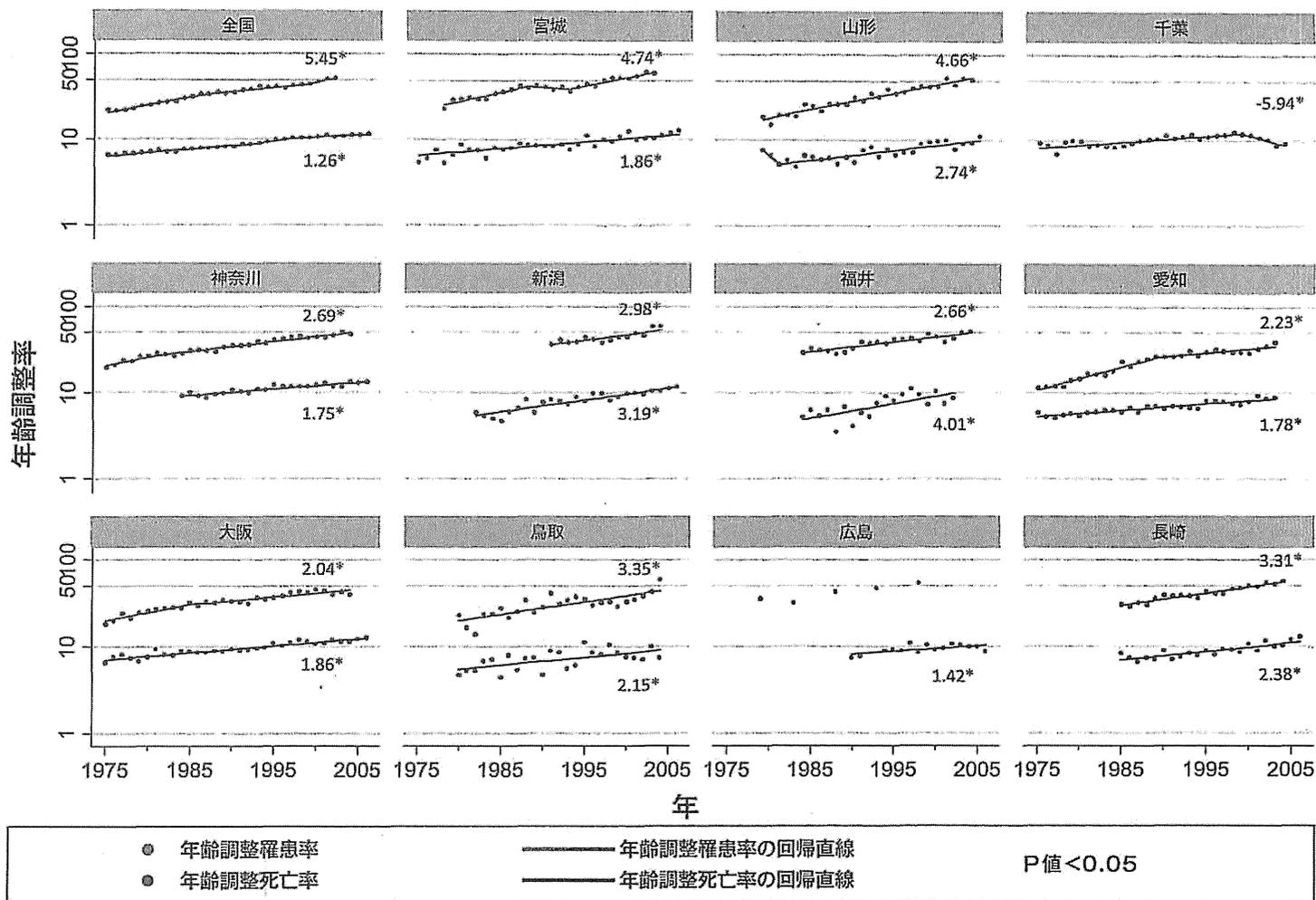


図3-13 乳房 (C50), 女

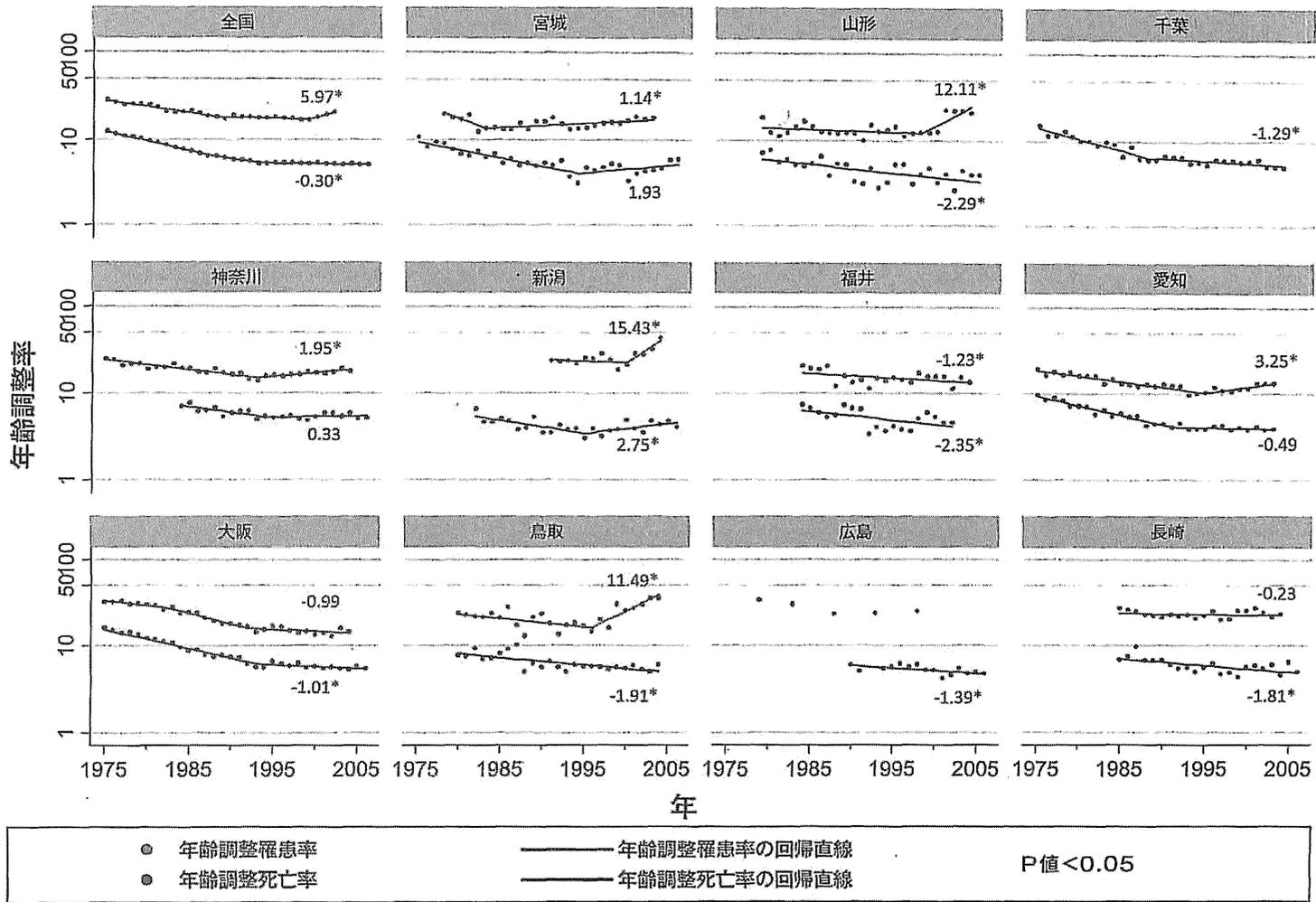


図3-14 子宮 (C53-55)

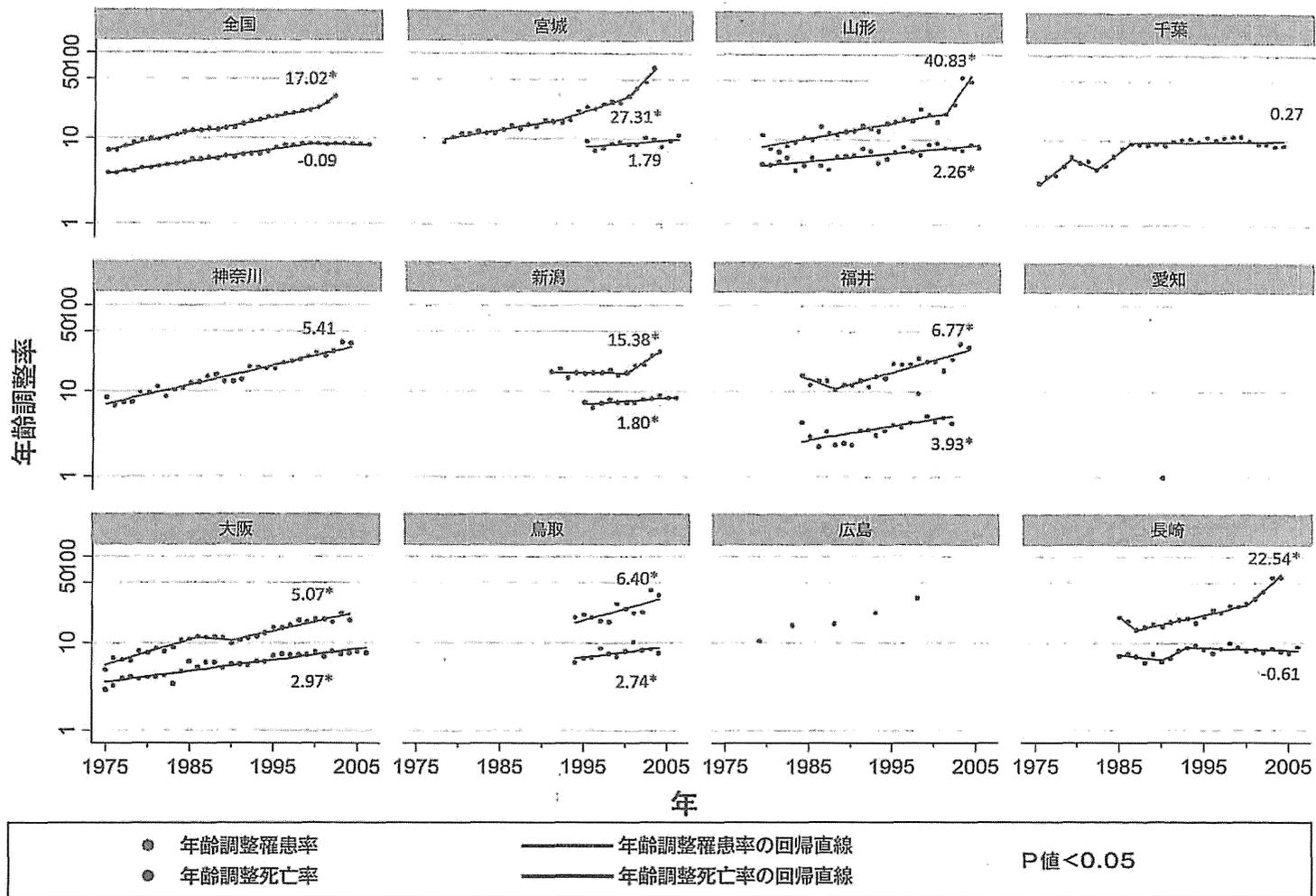


図3-15 前立腺 (C61)

表3-1 罹患率減少が死亡率減少に占める割合－府県別、死亡率減少の部位別寄与度の大きい部位別

			年齢調整死亡率				%change	年齢調整罹患率				%change	罹患率減少の割合(%)
			起点	ASR	最新年	ASR		起点	ASR	最新年	ASR		
全国	胃	男	1997	42.6	2006	31.9	-25.1	1992	103.4	2001	84.4	-18.4	73.2
		女	1996	17.6	2006	12.0	-31.8	1991	43.0	2001	32.7	-24.0	75.3
	肝	男	1997	29.9	2006	22.4	-25.1	1997	37.8	2002	31.6	-16.4	65.4
		女	1996	9.1	2006	7.4	-18.7	1995	12.5	2002	10.3	-17.6	94.2
宮城	胃	男	1998	41.8	2006	30.8	-26.4	1990	122.8	1998	102.4	-16.6	62.9
		女	1990	20.8	2006	10.2	-50.9	1982	49.8	1998	37.5	-24.8	48.7
	肝	男	1998	21.5	2006	15.0	-30.6	1997	28.5	2003	21.6	-24.4	79.7
		肺	男	1998	49.8	2006	44.2	-11.3	1997	61.9	2003	57.9	-6.5
山形	胃	男	1990	59.2	2005	38.6	-34.8	1985	137.9	2000	115.3	-16.4	47.1
		女	1990	28.0	2005	15.8	-43.6	1985	59.2	2000	46.2	-22.0	50.4
福井	胃	男	1990	40.7	2002	30.2	-25.8	1985	126.3	1997	101.1	-20.0	77.3
		女	1990	23.3	2002	14.6	-37.3	1985	59.8	1997	49.4	-17.4	46.6
大阪	胃	男	1998	46.0	2006	36.0	-21.9	1993	92.0	2001	74.9	-18.5	84.7
		女	1998	17.4	2006	13.4	-23.3	1993	35.8	2001	29.0	-19.0	81.6
	肝	男	1998	50.0	2006	32.0	-35.9	1997	59.9	2004	36.3	-39.4	109.7
		女	1998	14.3	2006	10.6	-26.0	1997	17.8	2004	12.3	-31.0	119.1
長崎	胃	男	1990	44.8	2005	29.5	-34.2	1985	117.2	2000	90.9	-22.4	65.7
		女	1990	22.7	2005	12.1	-46.7	1985	48.2	2000	34.5	-28.4	60.9
	肝	男	1991	36.7	2005	27.5	-25.1	1990	51.5	2004	32.3	-37.2	148.4
		女	1986	9.8	2005	7.3	-25.5	1990	12.3	2004	9.3	-24.8	97.3

臨床試験と観察研究のデータマネジメント

瀧本 哲也*

はじめに

小児固形腫瘍の領域でも、疾患ごとの研究グループを中心として、標準治療の確立・改良を目的とした多施設臨床試験が全国規模で行われている。臨床試験はある意味において一種の「人体実験」にほかならないが、データセンターにおけるデータマネジメントは、得られた結果の信頼性を確保することによって「良い人体実験」を行う¹⁾ための重要な仕組みである。

一方、小児がん領域の臨床試験においては、成人領域とは異なる小児特有の特性についても考慮されなければならない²⁾。もっとも顕著な違いの一つは、小児がんの発症数が成人に比較してきわめて少ないことである。日本小児がん学会の小児がん全数把握登録³⁾によれば、2008年は1,735例、2009年は1,700例となっている。一部登録もれの症例があるとしても、総数で年間2,500例（固形腫瘍に限れば年間1,500例）を超えないと思われる。また、小児においては治癒後の生存期間が長く、晩期障害やQOLの意義が高いため、長期のフォローアップを要することも成人にはない特徴である⁴⁾。これらの特性は、少数例でいかにして治療効果を検出するか、真のエンドポイントを何に設定すべきかなどの点で臨床試験のデザインに影響するだけでなく、成人領域とは異なる研究の枠組みが必要であることを示している。

本稿では、小児固形腫瘍領域における臨床試験のデータマネジメントについて述べるととも

に、臨床試験と観察研究が並立する新しい小児固形腫瘍研究の枠組みについてもふれたい。

I. データセンターにおける臨床試験のデータマネジメント

データセンターの業務の中心は、臨床試験データを一元的に管理することによってエラーを防止し、信頼性を保証することである。ここでいう信頼性の保証には、品質管理 (quality control) と品質保証 (quality assurance) の2つの要素がある。

品質管理とは、「臨床試験の全プロセスに介入してエラーの発生を抑制することによって、全体としてのエラーを最小にする行為」であり⁵⁾、臨床試験がプロトコルどおり適切に実施されているかを確認するとともに、臨床試験の進行中に、登録症例のすべてのデータを対象として間違いを修正する作業がこれに該当する。もちろん「完全に正しいデータ」を得ることが理想ではあるが、実際には、エラーをゼロにするよりも臨床試験の結論に影響を及ぼさない程度に抑える（エラーの最小化）ことが重視される⁶⁾。

一方、品質保証とは、「定められた手順通りに実施されたことを確認することによって、得られた結果が信頼できることを証明すること」であり⁵⁾、狭義には臨床試験（あるいはその種々の段階）の終了後に行われる監査を指すが、臨床試験実施までのさまざまなステップの標準化も、品質保証に寄与するところが大きいと考えられる。

多施設で共同して臨床試験を実施することは、症例集積や得られた結果の一般化の点で有利である反面、管理が複雑で責任の所在が不明確になりやすく、施設間差のコントロールも必要になる⁷⁾。したがって多数の臨床試験の管理を単一のデータ

Tetsuya Takimoto

* 国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究推進室

〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1〕

センターで行うことは効率的であるだけでなく、臨床試験の安全、確実な施行にも寄与する。すなわち、臨床試験データを中央のデータセンターに集めて管理すること自体が品質管理の第一歩なのである⁸⁾。

データセンターで実際に行われている業務の具体的な内容を表に示す。

1. プロトコール作成の支援と臨床試験の開始準備

プロトコールは臨床試験の研究代表者が研究グループと協力して作成する。データセンターは、以下に述べるデータマネジメントやモニタリングを効率よく行えるように、プロトコールの作成段階から関与している。具体的には登録手順やデータを収集するための用紙〔症例報告書 (case report form: CRF)〕の作成、システムエンジニアと共同でのデータベース作成などの業務である。有害事象の報告用紙や報告手順については、臨床試験ごとに決定するのではなく、原則として共通の手順を用いる。CRFの作成にあたっては、プロトコールの記載に沿い、かつ臨床試験に参加する医師が記載しやすいように工夫するとともに、臨床試験間なるべく類似したレイアウトを用いるようにしている。これらの共通化は、品質保証の一環ともいえる。

2. 症例登録

症例登録には、あらかじめプロトコールが施設 IRB/倫理委員会で承認されている必要がある。データセンターはこれを確認するとともに、送付された症例登録票によってプロトコールの選択規程に合致していることを確認し、症例登録確認書 (プロトコール登録番号を含む) を送付する。

ただし、実際にはプロトコールが施設 IRB/倫理委員会ですでに承認されており、承認書がデータセンターに送付されていないだけのことも多い。

また、臨床試験においては治療開始後の登録を受け付けることはできないが、症例登録日はデータセンターが症例登録票を FAX 受信した日としているため、たとえ時間外であっても、治療を開始する前に症例登録票をデータセンターに送付す

表 データセンターで行われる主なデータマネジメント業務

1. プロトコール作成の支援と臨床試験の開始準備
 - ・登録手順の作成
 - ・各種検体提出手順 (中央診断・付随研究) 作成
 - ・データ収集内容の検討と収集時期の決定
 - ・各種 CRF 作成 (登録票, 検体提出用紙, 初診時レポート, フローシート, 有害事象報告書など)
 - ・統計学的事項について統計家の支援
 - ・登録システム, データベース設計 (システムエンジニアと共同)
 - ・キックオフミーティングの準備
2. 症例登録
 - ・参加施設管理
 - ・プロトコールの施設 IRB/倫理委員会承認の確認
 - ・適格性の確認, 不適格例の記録 (目視トリプルチェック)
 - ・症例登録確認書送付
3. データマネジメント
 - ・各種 CRF の受領と記録, 保管 (未回収の場合には督促)
 - ・各種 CRF 記載内容の目視ダブルチェック (空欄・不整合など) と問い合わせ・修正
 - ・データベースへの入力 (コンピュータによるロジカルチェック) と入力内容の目視ダブルチェック
 - ・解析用データファイルの作成とデータの最終クリーニング
4. モニタリング
 - ・臨床試験の進捗状況管理 (IRB/倫理委員会承認状況, 症例集積ペース, 治療の進捗と CRF 提出状況など)
 - ・適格性, プロトコール逸脱・中止例のチェック
 - ・有害事象報告の記載内容チェック, 研究代表者等への報告
 - ・定期モニタリングレポートの作成
 - ・研究代表者による CRF レビューへの協力

れば治療開始後登録にはならない。なお、観察研究においては症例をもれなく収集することが優先されるため、治療開始後の登録が許容されていることが多い。

3. データマネジメント

主な作業として、臨床試験参加施設から送付された各種 CRF の受領の記録および保管, 記載内容のチェック, データベースへの入力などが含まれ、データセンターが実施する狭義の「データ管理」に該当する。CRF が指定された時期に未回収