

## 2. 拠点病院院内がん登録全国集計<sup>3,4</sup>

平成 19 (2007) 年より、がん診療連携拠点病院 (以下拠点病院) の指定が始まり、拠点病院においては、院内がん登録において当該施設において診断・治療されたがん患者の情報を収集し、国立がん研究センターへ提出することが拠点病院の指定要件として定められている。国立がん研究センターへ提出された情報に関して集計データが公表されているため、その肝がんの部分の情報を用いた。

## 3. 第 19 回全国原発性肝癌追跡調査 (肝癌研究会) <sup>5</sup>

1965 年に創設された肝癌研究会は原発性肝癌に関する研究および診療の改善・普及を図ることを目的に原発性肝癌の情報を収集し、追跡調査を行う全国原発性肝癌追跡調査を実施している。今回、最新の 2006-2007 年症例を収集した第 19 回全国原発性肝癌追跡調査の報告書を用いた。

対象年は、肝癌研究会の最新資料が 2006-2007 年であったため、それにできる限り合わせるようにし、地域がん登録資料は 2006-2007 年、拠点病院院内がん登録全国集計は 2006 年以前実施していなかったため、2007-2008 年の資料で比較した。

## C. 研究結果

表 1 にまとめたように、公表データで比較可能性を検討することができたのは以下の通りであった。

表 1. 日本における肝がん罹患の各種資料の整備状況

調査資料名	地域がん登録資料 (全国推計値)	拠点病院院内がん登録資料	第 19 回全国原発性肝癌追跡調査
登録症例数	42,893 (2006) 45,367 (2007)	16,782 (2007) 14,533 (2008)	20,850 (2006-2007)
調査対象年	2006~2007 年 (1975-2010 年)	2007~2008 年 (2007~2012 年)	2006. 1. 1~2007. 12. 31 入院・外来・剖検
調査協力施設数	(全数調査)	2007 年: 287 施設 2008 年: 353 施設	482 施設
年齢分布	あり	報告書: なし 個別データ: あり	あり
ステージ情報	臨床進行度	Stage (UICC) TNM 分類	Stage (取扱規約) 切除例のみ
腫瘍サイズ	なし	なし	1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 25+
腫瘍数	なし	なし	1, 2, 3, 4, 5, 6+
脈管侵襲	なし	なし	あり
治療内容	報告書: なし 個別データ: あり	あり	あり
生存率	MCIJ: 1993-2005 年診断患者の 5 年相対生存率 (年齢階級・進行度別) J-CANSIS: 1993-97 年 / 1998-2001 年診断例・2002-2006 年追跡例の 10 年相対生存率 (年齢階級・進行度別)	なし	1996-2007 年登録症例の 10 年生存率 (詳細区分別)
生存確認調査 (追跡率)	約 95%	不明	約 60%

### 1. 年齢分布: 地域がん登録資料と第 19 回全国原発性肝癌追跡調査 (肝癌研究会)

各資料における年齢分布の違いについて、図1および表2にまとめた。男女ともに地域がん登録資料における肝がん症例の方が高齢者の割合が高かった。その傾向は女性で特に顕著であった。拠点病院院内がん登録全国集計資料（2007-2008年）においては、部位別の年齢分布は報告書に掲載されていなかったため、比較ができなかった。

表2. 第19回全国原発性肝癌追跡調査（肝癌研究会）における肝細胞がん症例の年齢分布と地域がん登録全国推計値における肝がん（C22）罹患者の年齢分布

	肝癌研究会(2006-2007年)						地域がん登録全国推計値(2006-2007年)					
	男		女		男女計		男		女		男女計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0-4歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0	56	0.1	21	0.1	77	0.1
5-9歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	0.0	0	0.0	4	0.0
10-14歳	1	0.0	2	0.0	3	0.0	0	0.0	1	0.0	1	0.0
15-19歳	1	0.0	2	0.0	3	0.0	2	0.0	0	0.0	2	0.0
20-24歳	13	0.1	6	0.1	19	0.1	6	0.0	9	0.0	15	0.0
25-29歳	10	0.1	7	0.1	17	0.1	37	0.1	13	0.0	50	0.1
30-34歳	32	0.2	11	0.2	43	0.2	106	0.2	55	0.2	161	0.2
35-39歳	58	0.4	19	0.3	77	0.4	218	0.4	98	0.3	316	0.4
40-44歳	168	1.3	29	0.5	197	1.1	508	0.9	120	0.4	628	0.7
45-49歳	316	2.4	58	1.1	374	2.0	1,193	2.0	201	0.7	1,394	1.6
50-54歳	710	5.4	134	2.5	844	4.5	2,578	4.4	445	1.5	3,023	3.4
55-59歳	1,579	11.9	324	6.0	1,903	10.2	5,886	10.0	1,232	4.2	7,118	8.1
60-64歳	1,897	14.4	534	9.8	2,431	13.0	7,294	12.3	2,095	7.2	9,389	10.6
65-69歳	2,186	16.5	895	16.4	3,081	16.5	9,155	15.5	3,655	12.5	12,810	14.5
70-74歳	2,884	21.8	1,422	26.1	4,306	23.1	12,758	21.6	5,907	20.2	18,665	21.1
75-79歳	2,224	16.8	1,203	22.1	3,427	18.4	10,116	17.1	5,878	20.1	15,994	18.1
80-84歳	875	6.6	548	10.1	1,423	7.6	5,642	9.6	4,634	15.9	10,276	11.6
85歳以上	264	2.0	247	4.5	511	2.7	3,503	5.9	4,834	16.6	8,337	9.4
計	13,218	100.0	5,441	100.0	18,659	100.0	59,062	100.0	29,198	100.0	88,260	100.0

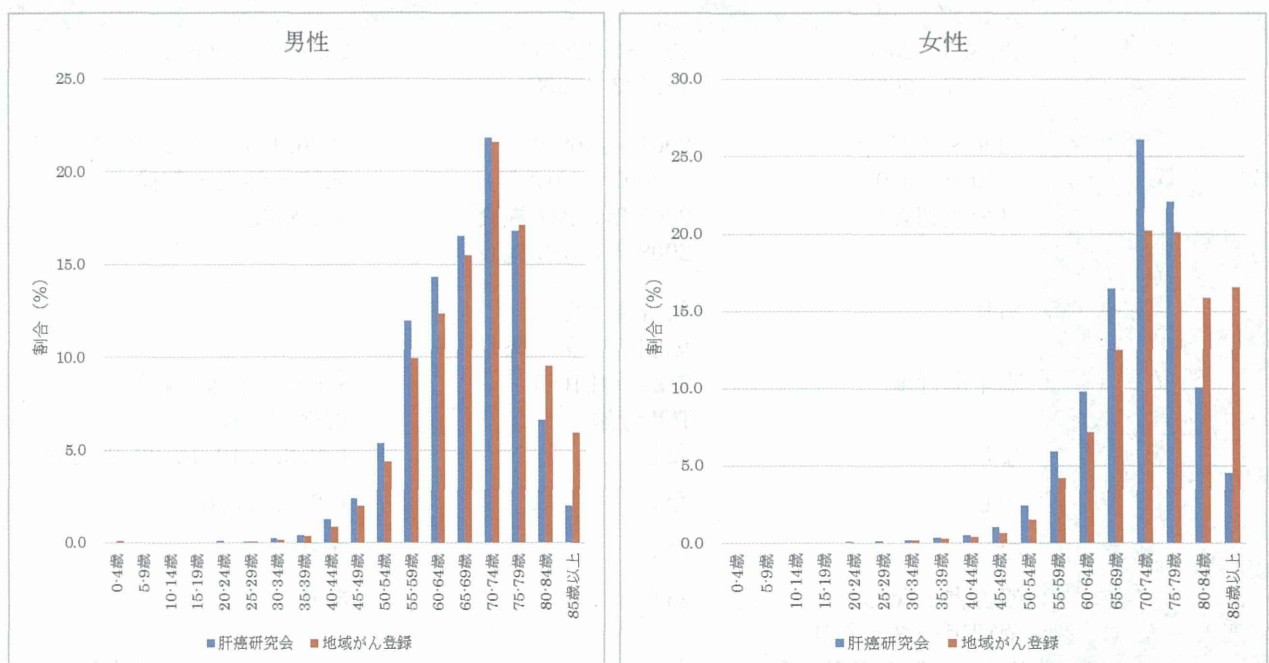


図1. 第19回全国原発性肝癌追跡調査（肝癌研究会）と地域がん登録における肝がん症例の年齢分布（左：男性、右：女性）

2. 進行度分布：地域がん登録資料と拠点病院院内がん登録全国集計と肝癌研究会

地域がん登録・院内がん登録においては表3に示したがん登録で用いている進行度（限局・領域・遠隔転移）を用いている。院内がん登録においては、UICC（国際対がん連合）が定めるTNM分類に基づくStage情報も収集しているが、地域がん登録とそろえるために、進行度（限局・領域・遠隔転移）を使用した。肝癌研究会が実施する第19回全国原発性肝癌追跡調査においては、取扱い規約（第4版）に準じたTNM分類およびStageを収集しており、これに照らし合わせ、がん登録で使用している進行度を表3に対応させ、進行度分布の比較を行った。ただし、肝癌研究会のデータにおいて、Stage分布が報告されていたのは、肝切除例のみであった。

進行度不明例は、拠点病院院内がん登録全国集計では 13.9%と地域がん登録資料の 29.2%より少なかった。進行度不明例を除外した進行度分布を比較すると限局患者割合は拠点病院で 73.4%、地域がん登録で 69.1%、肝癌研究会で 62.4%と拠点病院の限局患者割合が最も高かった。遠隔転移患者の割合は肝癌研究会では 2.7%と拠点病院の 8.2%、地域がん登録の 12.4%と比べかなり低かった。

表 3. 各種ステージ情報の対応

取扱い規約	Stage	取扱い規約	TNM	がん登録	進行度
I		T1N0		限局	
II		T2N0		限局	
III		T3N0		領域	
IV-A		T4N0, T1-4N1		領域	
IV-B		M1		遠隔転移	

表 4. 進行度分布の比較（肝癌研究会データは取扱い規約の Stage を表 3 に基づき変換）

	拠点病院院内登録 2007-2008年			地域がん登録 MCIJ 2006-2007			肝癌研究会・肝切除例 (2006-2007年)	
	N	%不明除	%不明含	N	%不明除	%不明含	N	%不明除
限局	18,579	73.4	63.2	14,154	69.1	48.9	3,707	62.4
領域	4,643	18.4	15.8	3,803	18.6	13.1	2,069	34.8
遠隔転移	2,075	8.2	7.1	2,540	12.4	8.8	163	2.7
不明	4,072		13.9	8,465		29.2		
進行度判明計	25,297	100.0		20,497	100.0		5,939	100.0
上皮内がん	11		0.0					
計	29,380		100.0	28,965				

### 3. 治療内容の分布：拠点病院全国集計と肝癌研究会

治療内容の分布に関しては、拠点病院院内がん登録全国集計と肝癌研究会の資料より、比較を試みた。表 5 に示すように、拠点病院院内がん登録においては治療項目に関して、2007 年と 2008 年で集計の仕方が異なり、手術以外の項目に関しては肝癌研究会のデータとの比較が困難であった。手術実施の割合に関しては拠点病院データでは 22.0%、肝癌研究会では 32.6%と肝癌研究会の手術実施割合が高かった。

表 5. 拠点病院院内がん登録および肝癌研究会における治療内容の分布

	拠点病院院内がん登録2007-2008年						肝癌研究会		
	2007年 N	2008年 N	2007-08計 N	%	2006-2007年 N	%	2006-2007年 N	%	
手術のみ	2,241	2,882	5,123	17.5	6,730	32.6			
内視鏡のみ	29	38	67	0.2					
放射線のみ	100	105	209	0.7					
薬物療法のみ	994	1,225	2,219	7.6					
TAE/PEITその他のみ	4,715	-							
手術田薬物療法	239	384							
手術田放射線	6	20							
手術田薬物田放射線	9	27							
薬物療法田放射線	90	547							
その他の複合療法	4,525	6,161							
治療なし		1,720							
合計	12,948	16,400	29,348	100.0	20,668	100.0			

### 4. 生存率：地域がん登録資料と肝癌研究会

拠点病院院内がん登録全国集計ではまだ生存率に関しては公表されていないため、地域がん登録資料と肝癌研究会の資料について検討した。肝癌研究会では 1996-2007 年診断の患者について 10 年間フォローアップしたデータを用いている。ただし、予後追跡率は 60%と低い。また、詳細区分別に生存率が報告されているがこれはすべて肝切除例に限られる。登録全症例についての 10 年生存率は男女計の値でのみ報告されている。地域がん登録資料の生存率は 1993-2005 年診断患者については、全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ) より報告されているが、5 年相対生存率である<sup>6</sup>。10 年相対生存率は 6 府県の

地域がん登録資料を用いて period 法(ref)により 2002-2006 年追跡例のデータに基づく報告値がある (J-CANSIS) <sup>7</sup>。これらを表 6 にまとめ、特に肝臓研究会の全症例 1996-2007 年診断例の 10 年実測生存率および地域がん登録 (J-CANSIS) データによる 2002-2006 年追跡例の 10 年相対生存率を図 2 に示した。全体として、肝臓研究会の生存率の方が高かった。ただし、生存率の計算手法 (肝臓研究会は cause-specific survival と overall survival が混在しているが、地域がん登録は相対生存率である) に違いがあるので、留意が必要である。

上記資料をまとめたところ、対象時期や計算手法、また追跡率も異なるため、比較するのは困難であるが、あえて比較するとすれば、肝臓研究会の報告する 1996-2007 年登録全症例の 10 年生存率は 20.5% であり、地域がん登録資料 (J-CANSIS, 2002-2006 追跡症例, period 法) の 10 年相対生存率の男性 9.6%、女性 9.1% よりも大きく上回っていた。

表 6. 肝臓研究会および地域がん登録の 10 年生存率

データソース	対象	性別	N	診断からの経過年数に応じた累積生存率(%)										
				0年	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
肝臓研究会 (第14-19回全国原発 性肝臓追跡調査)	全症例1996-2007年	男女計	90,994	100.0	83.6	72.5	62.1	52.6	44.3	37.6	32.0	27.5	23.7	20.5
	肝切除症例	男女計	20,866	100.0	90.2	81.3	72.3	64.4	56.8	50.6	45.3	39.9	35.3	32.0
	肝切除症例	男性	18,522	100.0	91.3	83.7	75.7	68.4	61.2	54.5	48.6	42.7	38.0	34.6
	肝切除症例	女性	5,293	100.0	91.9	84.2	76.6	69.5	61.5	55.4	50.4	44.8	38.9	35.3
地域がん登録 (J-CANSIS)	全症例1993-1997年	男性	14,065	100.0	57.6	43.2	32.8	25.3	20.2	16.2	13.2	10.8	9.1	7.7
		女性	5,341	100.0	57.9	42.9	32.8	25.4	20.2	16.6	13.8	11.8	9.8	8.4
	全症例1998-2001年	男性	11,391	100.0	63.1	50.3	40.1	32.1	25.7	20.9	17.1	14.2	12.2	10.6
		女性	5,068	100.0	62.1	48.4	38.5	30.5	24.0	19.4	15.6	13.3	11.2	9.6
	全症例2002-2006年	男性	14,230	100.0	63.3	49.6	39.2	31.5	25.3	20.5	16.7	13.6	11.3	9.6
		女性	6,945	100.0	62.7	48.3	37.7	29.6	23.6	19.2	15.3	13.1	10.7	9.1

注：肝臓研究会の生存率は第 14-16 回までは肝臓関連死亡例のみを死亡とした cause-specific survival となっているが、17 回以降は全死亡を死亡とした overall survival となっている。地域がん登録資料では一般集団よりも過剰に死亡した場合をがん死とみなす相対生存率を算出している。

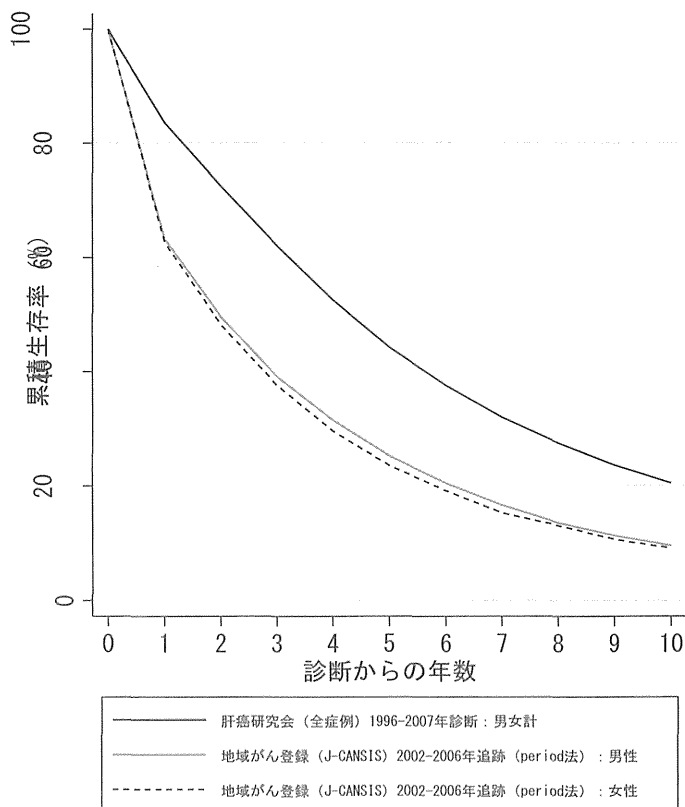


図 2. 肝臓研究会 (1996-2007 年, 全症例) および地域がん登録 (2002-2006 年, J-CANSIS) の 10 年生存率

#### D. 考察

本研究班において検討するシミュレーションに用いる可能性のあるデータに関して、公表されている

各種肝がんに関連する資料を整理し、それぞれの特徴を整理した。

肝癌研究会の資料が地域がん登録資料よりも若い年齢層に偏っていた点については、肝癌研究会で収集している対象者は積極的な治療を実施しているためであると考えられる。

進行度分布の比較においては、肝癌研究会の資料では、肝切除例のみで Stage 分布が示されていたため、比較自体が困難であった。拠点病院院内がん登録全国集計と地域がん登録資料において、進行度分布は差があり、拠点病院における遠隔転移例の割合の方が地域がん登録資料よりも少なかった。これは、遠隔転移の患者は拠点病院で治療するよりも、地域における療養施設で治療されていることが影響している可能性がある。

治療内容に関しては、拠点病院院内がん登録全国集計の公表データは 2007 年、2008 年で項目の変更があり、集約が困難であった。2007 年のデータは拠点病院における院内がん登録資料の全国集計が始まった時期でもあり、特に治療の項目に関しては、正確性に欠ける可能性があるため、より最新のデータを採用する方がよいかもしい。限界のあるデータではあるが、手術実施割合について、拠点病院全国集計と肝癌研究会資料を比較したところ、肝癌研究会資料の手術実施割合の方が高く、肝癌研究会ではより積極的な治療を実施している可能性が示唆された。今回は項目の違いによる影響で検討ができなかったが、肝がん治療の主流である局所療法、塞栓療法の実施割合についても、今後比較を行う必要がある。

生存率に関しては、対象時期や計算手法、また追跡率も異なるため、比較自体が困難であった。個別データを入手しても、肝癌研究会の資料における予後追跡率が 60% とかなり低いため、計算手法や対象時期をそろえたとしても、肝癌研究会資料の代表性の検証を行うことは困難である。全体的な結果を見た上で、予後追跡率の低さ、対象の偏りから鑑みて、肝癌研究会資料における生存率は、地域住民全体の生存率よりもかなり高くなっていることと留意せねばならない。しかしながら、臨床上重要な項目別の生存率は肝癌研究会の資料にしかないため、シミュレーションにおいては上述の点を考慮した上で、使用する必要がある。

今回の検討より、シミュレーションに必要な資料は我が国の公開データではまだ十分ではなく、代表性の検証においても、公開データのみでは限界があることが示唆された。今後、地域がん登録資料などの個別データの利用申請などを通して、代表性の検証については、さらなる検討が必要である。また、代表性が必要な項目と、そうでない項目についても、シミュレーションの過程で定義づけ、各々のデータの特徴を把握した上で使用することが重要であると考えられる。

## E. 結論

我が国における肝がん罹患・死亡のシミュレーションにおいて、使用する各種肝がんに関するパラメータやキャリブレーションに使用する資料について、使用可能な項目や各種データベースの特徴を整理したが、公開データでは代表性の検証は困難であった。最終的なシミュレーションに使用する項目について、各データの特徴を把握した上で使用する必要がある。

## 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

Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2014;105:1480-6.

Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Sugimura K, Miyoshi N, et al. Analysis of Recurrence Patterns After Anatomical or Non-anatomical Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014. (in press)

### 2. 学会発表

Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, Nakayama M, Matsuzaka M, Hattori M, Sugiyama H et al: Trends in long-term survival for cancer patients in Japan using population-based cancer registry data in 1993-2006: the J-CANSIS study. 第 25 回日本疫学会 学術総会: 23 Jan. 2015; 名古屋: AW-07.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## 文献

1. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2006: based on data from 15 population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:139-47. (in eng).
2. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:328-36. (in eng).
3. がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2007 年全国集計 報告書 [homepage on the Internet]; c2010. Available from: [http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/hosp\\_c\\_registry/jicd2007\\_report.pdf](http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/hosp_c_registry/jicd2007_report.pdf)
4. がん診療連携拠点病院 院内がん登録 2008 年全国集計 報告書 [homepage on the Internet]; c2011. Available from: [http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/hosp\\_c\\_registry/2008\\_report\\_1222.pdf](http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/hosp_c_registry/2008_report_1222.pdf)
5. 日本肝臓学会. 第 19 回全国原発性肝臓追跡調査報告 (2006~2007) . 2014.
6. Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, Ioka A, Tsukuma H, Sobue T, et al. Population-based Survival of Cancer Patients Diagnosed Between 1993 and 1999 in Japan: A Chronological and International Comparative Study. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:40-51.
7. Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Science.* 2014;105:1480-6.



## 肝臓がん自然史モデルの作成

研究分担者 雑賀公美子 国立がん研究センター 研究員  
研究分担者 伊藤 ゆり 大阪府立成人病センター 研究員  
研究分担者 田中 純子 広島大学大学院 教授

### 研究要旨

がん対策推進基本計画の目標値に「がん年齢調整死亡率を10年間で20%減少させること」が設定されており、その策定根拠に年1%の自然減が想定されている。この自然減には明確な根拠はないが、胃がんと肝臓がんの減少の寄与が想定されていることは明らかである。実際に2007年から2012年までの5年間に肝臓がんの年齢調整死亡率は男性で22.1%減、女性で23.6%減と減少率は大きい。肝臓がんについては、肝炎ウイルス検査が肝臓がんの発見に効果的であることが科学的に認められており、さらに肝臓がんに至る過程の肝炎および肝硬変の治療の進歩も著しい。これらのことから、単純な肝炎ウイルス感染率の低下による自然減だけでなく、ウイルス検査や治療の効果についても定量的に評価する必要がある。米国のCISNETプロジェクトを中心に数理モデルを用いたシミュレーションモデルによるがん対策の評価が行われており、我が国においても同様の検討が必要である。

今回は、日本における罹患および死亡率が高くかつ、科学的根拠に基づく介入効果が存在する肝臓がんに着目し、シミュレーションモデルの基本となる自然史モデルを構築した。自然史の基本的な流れは、1) リスク要因の保有（肝炎ウイルスのキャリア、その他）、2) 肝炎、3) 肝硬変、4) 肝臓がんに移行する。介入効果としては、「早期発見／治療」として、①肝炎ウイルス検査の受検、②キャリア、肝炎、さらに最近では肝硬変の治療にも用いられるウイルス除去治療（SVR）、③肝炎および肝硬変にはインターフェロン療法を想定したモデルとした。

### A. 研究目的

2007年に施行されたがん対策推進基本計画の全体目標の1つに「がん年齢調整死亡率を10年間で20%減少させること」が設定されており、その策定根拠に年1%の自然減が想定されている。この自然減の大きさには明確な根拠はなく、今後この減少が継続するかなどの要因を分析し、根拠に基づいて予測する必要がある。実際に、肝臓がんの年齢調整死亡率（昭和60年基準人口、全国罹患推計値）の減少率をみると、2007年から2012年までには男性で22.1%（年平均4.9%）、女性で23.6%（年平均5.2%）である。これらの減少に肝炎ウイルスの感染率が寄与していることは明らかであるが、肝炎ウイルス検査の受検率や近年かなり改善されている肝炎および肝硬変に対する治療効果も多少なりとも影響していると考えられる。肝臓がんの主な原因である肝炎ウイルスの感染率については、すでに完成されたもので介入により変更することは困難であるが（よって、自然減と評価される）、肝炎ウイルス検査の受検率を上げることや、ウイルス感染者が効果のある治療を継続してもらえるように介入することは可能である。

本研究では、がんの自然史にもとづいた数理モデルを構築し、可能な介入ががんの罹患や死亡にどの程度影響するかを評価し、効果的な介入方法を検討することを最終的な目的としている。その中でもまずは減少効果の大きい肝臓がんに着目し、基本となる自然史モデルを作成することを目的とした。

### B. 研究方法

本研究が参考にするのはアメリカ国立がん研究所が支援するCISNETプロジェクト（Cancer Intervention and Surveillance Modelling Network）である。このプロジェクトではすでに乳がん、大腸がんにおいて一定の効果を示しており、本研究チームにおいても大腸がんのモデルの再現を行っている。この大腸がんの自然史モデルを参考にし、肝臓がんの自然史モデルを検討した。

自然史モデルでは、リスク要因や対策の効果を適切に表現する「状態」を複数設定し、その間を遷移

する仮定をモデル化できるように構築する必要がある（図 1）。インプットできる効果としては主に「がん予防」、「早期発見／治療」、「がん治療」があり、それに対してアウトプットは「罹患」、「死亡」、「有病」となる。先行研究および、臨床で活躍する医師等の意見を参考に、肝がん腫瘍が発生し、肝臓がんで死亡するまでの自然史を作成した。

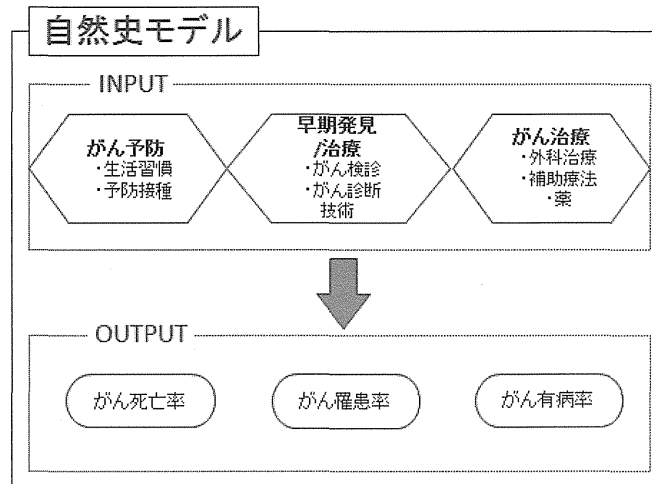


図 1. 自然史モデルのイメージ

（倫理面への配慮）

本研究においては人体から採取された資料は用いない。先行研究に関しても、過去の文献等からの情報を元に検討を行うため、個人情報上、得に問題は発生しない。

### C. 研究結果

肝臓がんの自然史の基本的な流れは、1) リスク要因の保有（肝炎ウイルスのキャリア、その他）、2) 肝炎、3) 肝硬変、4) 肝臓がんに移行する。しかし、それぞれの段階において分類が複雑であったり、多くのパターンがあるなどの状況が発生する。

#### 1) リスク要因の保有

肝臓がんに発展する主な要因は、肝炎ウイルスのキャリア（HCV：C型肝炎ウイルス、HBV：B型肝炎ウイルス）であり、その他として近年明らかになってきたのが、脂肪肝、糖尿病である。脂肪肝はアルコール性のものと非アルコール性のもの（NAFLD）が含まれる。

#### 2) 肝炎

肝炎ウイルスキャリアからは慢性肝炎に以降し、その他のリスク要因からは、アルコール性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に以降する。

#### 3) 肝硬変

肝硬変は、肝障害の程度によって分類され（Child-Pugh 分類）、脳症の程度、腹水の量、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値によって、A～Cに行くほど状態が悪くなる（図 2）。

	脳症	腹水	血清ビリルビン値 (mg/dl)	血清アルブミン値 (g/dl)	プロトロンビン活性値 (%)
1点	なし	なし	<2.0	>3.5	>70
2点	軽度	少量	2.0-3.0	2.8-3.5	40-70
3点	ときどき昏睡	中等量	>3.0	<2.8	<40

A：5～6点、B：7～9点、C：10～15点（得点が高いほど肝障害の程度が強い）

図 2. Child-Pugh 分類



4) 肝臓がん

肝臓がんの臨床進行度は腫瘍個数（単発か複数か）、腫瘍径（2cm 以下か超えるか）、脈管侵襲の有無、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無によって決まり、Stage I ～Stage IVに行くほど進行する（図 3）。さらに、予後（生存率）には 3）で述べた Child-Pugh 分類による肝障害の程度が影響する。

	腫瘍個数	腫瘍径	脈管侵襲	リンパ節転移	遠隔転移
Stage I	単発	2cm 以下	なし	なし	なし
Stage II	単発	2cm 以下	あり	なし	なし
	単発	2cm 超	なし		
Stage III	複数	2cm 以下	なし	なし	なし
	単発	2cm 超	あり		
	複数	2cm 超	なし		
Stage IV A	複数	2cm 超	あり	なし	なし
		—	—	あり	なし
Stage IV B		—	—	—	あり

日本肝臓学会編「臨床・病理 原発性肝臓がん取り扱い規約【第 5 版補訂版】」

図 3. 肝臓がんステージ

上記それぞれの段階に、「がん予防」、「早期発見／治療」「がん治療」の介入がどのように影響するかについては、「早期発見／治療」としては、肝炎ウイルス検査を多くの人々が受検することにより、HCV および HBV のキャリアの段階で発見される人が増加することになる。ただし、肝炎ウイルス由来以外には影響はない。

さらに、キャリア、肝炎、さらに最近では肝硬変の治療にも用いられるウイルス除去治療（SVR）がすべての対象者が受けられるようになることにより、キャリアから肝炎、肝炎から肝硬変、さらに肝硬変から肝臓がん以降する割合が減少することになる。その他、肝炎および肝硬変にはインターフェロン療法が有効であり、これらの受療により肝炎から肝硬変、肝硬変から肝炎への移行割合が減少し、肝障害の程度（Child-Pugh の分類）の進行も遅延することになる。

これらの関係から、最終的な肝臓がんの自然史モデルは図 4 のように決定した。

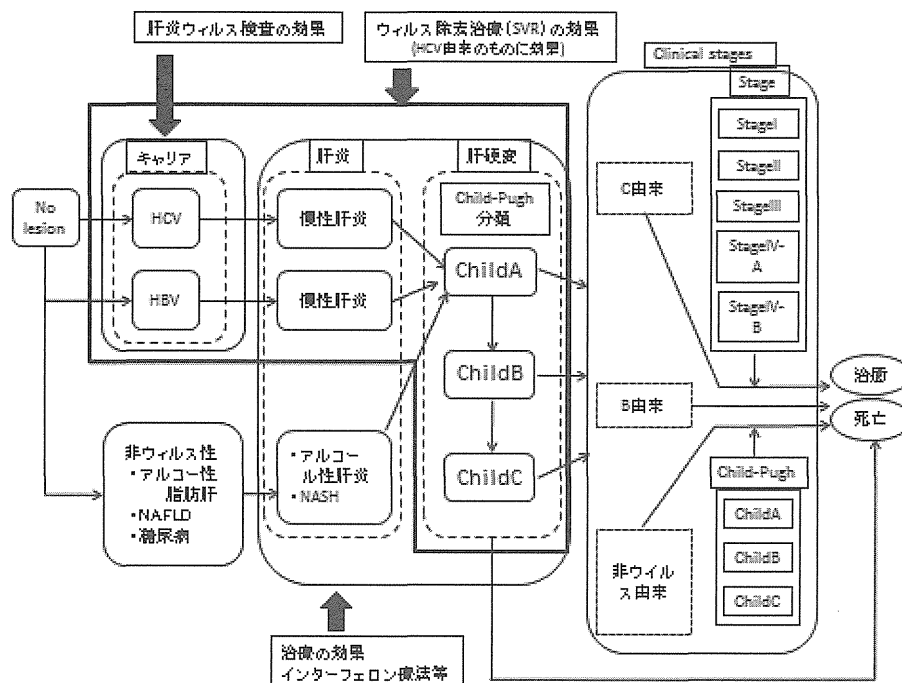


図 4. 肝臓がん自然史

#### D. E. 考察、結論

本研究の最終的な目的は効果的な介入方法とその程度を検討することで、がんの罹患、死亡および有病の大きさがどのように変化するかをシミュレーションできる数理モデルを開発することである。がんは、部位によってリスク要因や発生過程が異なるため、部位ごとの自然史モデルを構築し、必要なパラメータをあてはめていく必要がある。今回は、日本における罹患および死亡率が高くかつ、科学的根拠に基づく介入効果が存在する肝臓がんに着目し、シミュレーションモデルの基本となる自然史モデルを構築した。

今後は、シミュレーションを実装するための状態から状態への遷移確率のモデル化に必要なデータの確認や、どのような数理モデルが適切かなどを検討し、必要に応じて、今回完成させた自然史モデルの修正も行っていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中純子、 片山恵子	日本における肝癌の疫学的動向・概論		日本臨牀増刊号 最新肝癌学	日本臨牀社	大阪府	2015	51-58
田中純子	HCV感染の疫学・感染経路		HEPATOLOGY PRACTICE	文光堂	東京都	2014	15-22
田中純子	HCV感染の疫学の現況と今後		肝疾患2014-2015 Review	日本メディカルセンター	東京都	2014	27-33
田中純子	疫学的視点からみた肝炎対策-肝炎の地域連携, 公費助成制度-		診断と治療	診断と治療社	東京都	2014	1681-1688

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K. Katanoda, K. Kamo, K. Saika, T. Matsuda, A. Shibata, A. Matsuda, Y. Nishino, M. Hattori, M. Soda, A. Ioka, T. Sobue, H. Nishimoto	Short-term projection of cancer incidence in Japan using an age-period interaction model with spline smoothing	Japanese Journal of Clinical Oncology	44 (1)	36-41	2014
Tanaka J, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Asano T, Ohisa M, Tanouchiya S, Yorioka N	The association of hepatitis C virus infection with the prognosis of chronic hemodialysis patients	Journal of Medical Virology			In press.
Ohisa M, Kimura Y, Matsuo J, Akita T, Matsuoka T, Sakamune K, Katayama K, Do H S, Miyakawa Y, Tanaka J	Estimation number of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from the medical claim from 2008 to 2010 in Japan	Hepatology Research		doi: 10.1111/hepr.12497	

Katayama K, Sato T, Do H S, Yamada H, Tabuchi A, Komiya Y, Matsuo J, Nakashima A, Ohisa M, Akita T, Yorionaka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H, <u>Tanaka J</u>	Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Japan	Hepatology Research	doi: 10.1111/hepr.12492.		
Yamada H, Fujimoto M, Somana S, Lim O, Hokos, Goto N, Ohisa M, Akita T, Matsuo J, Do S H, Katayama K, Miyakawa Y, <u>Tanaka J</u>	Seroprevalence, genotypic distribution and potential risk factors of hepatitis B and C virus infections among adults in Siem Reap	Hepatology Research	doi: 10.1111/hepr.12367.		
Do S H, Yamada H, Fujimoto M, Ohisa M, Matsuo J, Akita T, Katayama K, Van Nhuyen N, Miyakawa Y, <u>Tanaka J</u>	High prevalence of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province	Hepatology Research	doi: 10.1111/hepr.12350.		
Tanimine N, Tanaka Y, Kobayashi T, Tashiro H, Miki D, Imamura M, Aikata H, <u>Tanaka J</u> , Chayama K, Ohdan H	Quantitative effect of natural killer-cell licensing on hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy	Cancer Research	Doi: 10.1158/2326-6066.CCR-14-0091.		
Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, <u>Tanaka J</u>	Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan	Hepatology Research	44(7)	713-719	2014
Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tatara K, Miyakawa Y, <u>Tanaka J</u>	Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950- 1985 in Japan.	Hepatology Research	44(10)	181-188	2014

Okimoto S, Kiuchi Y, Akita T, Tanaka J	Using the early postoperative intraocular pressure to predict pressure control after a trabeculectomy	Journal of Glaucoma	23(6)	410-414	2014
Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kishiyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S	High-sensitivity Lenti-culinaris agglutinin-reactive alpha-galactoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma	Journal of Gastroenterology	49(3)	555-563	2014
Tabata H, Akita T, Matsuura A, Kaishima T, Matsuo T, Ohisawa M, Awai K, Tanaka J	Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese smokers aged 55 to 74 years old	Hiroshima Journal of Medical Science	63(1-3)	13-22	2014
松井裕輔、三村秀文、大須賀慶悟、秋田定泊、渡部茂、力久直昭、田中純子、森井英一、佐々木了	血管腫・血管奇形の全国実態調査に向けての予備調査結果の報告	IVR会誌	29(1)	62-67	2014
山田裕子、片山恵子、海嶋照美、郷裕子、木村友希、松尾順子、田中純子	HBc抗体測定系におけるPHA法（マイセルanti-rHBc）とCLIA法（アークテクト・HBcII）の比較	肝臓	55(7)	409-412	2014
田中純子、片山恵子	C型肝炎の疫学と対策	日本臨床	73(2)	201-207	2015
田中純子、片山恵子	国内外におけるB型肝炎の疫学	血液内科	70(1)	111-116	2015
田中純子	日本のHCV感染の疫学-キャリア	臨床消化器内科	29(7)	63-70	2014
片山恵子、田中純子	日本のHCV感染の疫学-新規感染	臨床消化器内科	29(7)	71-77	2014
田中純子	C型肝炎の疫学	医学と薬学	71(6)	955-961	2014
田中純子	B型肝炎の疫学	医学と薬学	71(7)	1153-1162	2014
田中純子、片山恵子	わが国におけるHCV感染の現状	Me b i o	31(10)	4-11	2014
田中純子	IFN/RBV フリーDAA薬の登場と疫学的視点からみた対策と課題	肝胆膵	69(増刊)	609-616	2014

田中純子	急性C型肝炎の頻度と届出義務	Medical Practice	31(11)	1840	2014
田中純子	日本におけるHCV感染の疫学update	肝胆膵	69(6)	867-872	2014
田中純子	肝がん制圧をめざした肝炎ウイルスキャリア対策-疫学的視点からみた検討-	東京内科医会誌	30(2)	138-143	2014
Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, et al	Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data.	Cancer Sci.	105	1480-6	2014
Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Sugimura K, Miyoshi N, et al.	Analysis of Recurrence Patterns After Anatomic or Non-anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma.	Ann Surg Oncol			In press



#### IV. 班会議の記録

## 平成 26 年度第 1 回 CISNET JAPAN WG 打ち合わせ

日 時：2014 年 4 月 4 日 9：30～12：00

場 所：大阪大学大学院環境医学教授室

参加者：祖父江、伊藤、坂本、加茂、雑賀、

田中 TEL、秋田 TEL、片山 TEL、大久 TEL（順不同・敬称略）

### 1. 大腸がんについて（加茂・坂本）

#### ● モデルの種類について

##### ・ MISCAN モデル

これまでこのモデルを検討していたつもりだったが、実は CRC-SPIN モデルであった。このモデルは手持ちの資料では再現が不可能かと思われる。

##### ・ SIM-CRC モデル

ロジスティック回帰がベースになっていて、いろいろなデータがあれば手をつけられそう。No-lesion→アデノーマ→前臨床期の 2 ステップは式が明示されている。

##### ・ CRC-SPIN モデル

現在検討しているモデル（参考：加茂資料）

### 2. CRC-SPIN モデルによるシミュレーションの再現（加茂・坂本）

年齢別（45、55、65、75 歳）、性別（男性、女性）の 8 組み合わせにおいてそれぞれ 10000 人を想定してシミュレーションを実施

#### ● 1st step：部位別のアデノーマの発生（性別・年齢別）

アデノーマ発生部位別（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸）のアデノーマ保有率およびアデノーマの平均個数が出力できる

#### ● 2nd step：アデノーマ成長＋年齢～前臨床段階への遷移をモデル化

前臨床段階へ遷移した人数（1 万人対）とこれらの人が持つアデノーマの個数およびアデノーマ発生部位の分布割合が出力できる

#### ● 3rd step：前臨床段階～臨床段階に遷移する時間（sojourn time）のモデル化

sojourn time の分布（1 年、2 年、…、10 年以上）が出力できる

・今回は 1st step の再現まで実施した。値等はあまり違和感のない値になっているのではないかと。

・引き続き検討を続けながら、SIM-CRC モデルにも手をつけてみる（加茂）。

・Natural history におけるクリニカルから死亡（または生存）のステップに必要なパラメータ等について文献検索やデータの入手可能性を検討する（雑賀・伊藤）。

3. 肝臓がんについて

Natural history の再構成 (雑賀)

プレ・クリニカルからクリニカルのステージの部分をも、腫瘍の数・大きさ・浸潤の度合いの3群に分ける等で検討する。

4. 次回打ち合わせ

日時：2014年5月26日(月)・27日(火)

場所：岡山大学 環境理工学部 環境数理学科 総合演習室

## 1. シミュレーションについて

- ① No lesion ⇒ アデノーマ発生
- ② アデノーマ ⇒ プレ・クリニカル
- ③ プレ・クリニカル ⇒ クリニカル
- ④ クリニカル ⇒ 生存 or 死亡

①～③についてシミュレーションをRで再現し報告（1月29日）

Rプログラムについて坂本先生より修正あり（3月6日）

- ・・・No lesion ⇒ アデノーマをやってみたら、かなり結果が変わる。  
以降のステップも継続修正が必要。

【別添資料】坂本先生メモ書き

・大腸モデルは3種類ある

(a) CRC-SPIN model ……今手がけているモデル

(b) MISCAN-Colon model ……手持ち資料では再現不可能？

(c) SimCRC model ……ロジスティック回帰がベースになっている模様

リスクファクターを組み込めそう

(No lesion ⇒ アデノーマ

アデノーマ ⇒ プレ・クリニカル

の2ステップは式が明示されている)

残り2つの読み合わせを行い、長所と短所を調べる必要があるか？

乳がんモデルとの比較も。

・④のステップに関するシミュレーションを継続

## シミュレーション報告 (1<sup>st</sup> step のみ)

```
【R スクリプト】(初期設定)
# 年齢と性別の設定
age <- 55
sex <- 1      # 男性=-1, 女性=+1

# 初期設定
A <- c(20,50,60,70,100120)      # 年齢カテゴリー
p <- c(0.08, 0.23, 0.24, 0.12, 0.24, 0.09)  # 部位割振り確率
d0 <- 1;  d.inf <- 50             # 腫瘍サイズ
K <- 2

# パラメータ設定
a0 <- rnorm(n=1, mean=-6.7, sd=sqrt(0.27))
a1 <- rnorm(n=1, mean=-0.3, sd=sqrt(0.04))
a2 <- rnorm(n=4, mean=0.03, sd=sqrt(0.003))

b1 <- runif(2,min=1,max=100);  b2 <- runif(2,min=1,max=4)

g1 <- runif(4, min=0.02, max=0.05);  g2 <- runif(4,min=0,max=0.02)
g3 <- 0.5

d1 <- runif(2,min=0.5,max=5);  d2 <- runif(2,min=0.1,max=1.5)
```