

表 4. 1980 年代以降の日本の大規模コホート研究における喫煙の相対リスク

著者	出版年	コホート名/ 研究デザイン	ベースライン調査年	性別	喫煙状況	相対リスク ¹	95%信頼区間		調整因子
							下限	上限	
Sobue et al.	2002	JPHC	1990-1993	男性	現在喫煙者	4.5	3.0	6.8	年齢, 地域
					過去喫煙者	2.2	1.4	3.4	
				女性	現在喫煙者	4.2	2.4	7.2	
					過去喫煙者	3.7	1.4	10.2	
Ando et al.	2003	JACC	19988-1990	男性	現在喫煙者	4.46	3.10	6.41	年齢
					過去喫煙者	2.38	1.61	3.51	
				女性	現在喫煙者	3.58	2.24	5.73	
					過去喫煙者	2.56	1.12	5.83	
Marugame et al.	2005	三府県	1983-1985	男性	現在喫煙者	5.10	3.34	7.79	年齢, 県
					過去喫煙者	2.60	1.65	4.10	
				女性	現在喫煙者	3.66	2.50	5.35	
					過去喫煙者	2.94	1.63	5.31	
統合				男性	現在喫煙者	4.65	3.70	5.85	
					過去喫煙者	2.38	1.86	3.05	
				女性	現在喫煙者	3.75	2.89	4.86	
					過去喫煙者	2.96	1.92	4.56	
(参考)									
Wakai et al.	2006 (レビュー対象は 1987-2005)	システマティック レビュー	-	男性	現在喫煙者	4.39	3.92	4.92	
				女性	現在喫煙者	2.79	2.44	3.20	
Zheng et al.	2014	Pool解析	1963-1995	男性	喫煙経験者	4.12	3.49	4.87	年齢, 教育, 都会/田舎, 婚姻状況, BMI
					女性	喫煙経験者	3.15	2.70	

1. 生涯非喫煙者に対する JPHC: 多目的コホート, JACC: JACC スタディ, 三府県: 三府県コホート

厚生労働科学研究費補助金(がん政策研究事業)
分担研究報告書

予防のあり方に関する研究

研究分担者 笹月 静 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 予防研究部長

研究要旨

多目的コホート研究(JPHC Study)のコホートIIの対象者(アンケート回答あるいは血液提供時年齢40-70歳)で血液の提供のあった約20,000人について、ヘリコバクター・ピロリ菌感染とペプシノーゲン値に基づく萎縮性胃炎の組み合わせによるABC分類の他に喫煙、食塩摂取などの生活習慣要因を考慮に入れて、10年間で胃がん罹患する確率を求めることができる予測モデルを構築し、論文発表した。このモデルについて、より一般化するために外的妥当性について追加検討を実施した。その結果、検証集団の規模は小さく解釈には注意を要するが、外的妥当性は良好な成績であった。今後、より現代に近いデータ集団を用いた妥当性検証を行い、実用化の範囲を広げていく必要がある。

また、ABC分類と胃がんとの関連についての国内の前向き研究のメタ解析を行った。一般住民、職域、病院の検診受診者などを対象とする4件の研究があり、A群を基準とした場合のB、C、D群の相対リスクはそれぞれ1.1-8.9, 6.0-17.7, 8.2-69.7の範囲であった。これらに基づきメタ解析を行った結果、それぞれの群の相対リスクおよび95%信頼区間は4.47(1.83-10.03), 11.06(4.86-25.58), 14.78(6.46-38.21)と算出された。B群を基準としたとき、CおよびD群との間に有意差はみられたが、C群を基準としたときD群との間に有意差はなかった。すなわち、A群、B群、C+D群に基づく胃がんリスクの層別化が可能であることが示唆された。今後、日本人集団全体に基づく胃がん累積リスクの算出へと結びつけていく必要がある。

研究協力者

アドリアン・シャルヴァ・国立がん研究センター社会と健康研究センター 予防研究部 研究員

I.多目的コホート研究 20,000人のデータに基づく胃がんのABC分類を使用した予測モデルにおける外的妥当性の検討

A. 研究目的

昨年度、多目的コホート研究に基づく胃がんのリスク予測モデルの構築について報告したが、今年度、論文が受理された(論文発表1)。そのモデルについ

て、内的妥当性は検討済みであったが、より広く一般化するためには外的妥当性について担保されていることが望ましい。そのため、今回すでに構築した胃がんの予測モデルについて、外的妥当性検討のための追加解析を行った。

B. 研究方法

多目的コホート研究(JPHC Study)、コホートIIをベースにピロリ菌感染、ペプシノーゲン値による萎縮性胃炎、喫煙、胃がんの家族歴に基づき10年間で胃がん発生の確率を求める予測モデルを構築した(論文発表1)。モデル構築を行ったのとは独立の別

の集団として JPHC Study のコホート I の 1 地域 1502 名を設定した。追跡期間や除外規定はモデルを構築した集団と同様とした。妥当性の検討には時間依存性 c-index (判別能の指標) および Nam-d'Agostino's Chi-square test (キャリブレーションの指標) を用いた。

(倫理面での配慮)

既存資料の解析計画として現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

妥当性検証集団における追跡期間中の胃がん罹患数は A, B, C, D 群それぞれにおいて 1, 5, 30, 3 名であり、罹患率はそれぞれ 0.306, 0.655, 2.501, 2.587 であった(表1)。モデルの妥当性について、判別能を示す C-index は 0.786 であり、オリジナル集団での値 (0.768) とほぼ同等の良好なものであった。キャリブレーション分析で Nam と d'Agostino の χ^2 乗検定では 10 群に分類した時の成績は必ずしも良好には見えなかったが(図1)、 $p=0.74$ により有意ではなかった。

D. 考察

本研究では大規模コホートのデータを用いて構築した予測モデルについて、独立した集団において外的妥当性を検討したところ、C-index は 0.786 であり、オリジナル集団とほぼ同等であり、また、キャリブレーションの成績も有意差はなく、これらのことから外的妥当性は良好であることが示された。ただし、妥当性検証のための集団のサンプルサイズは小さく、胃がん罹患数も 39 と少数にとどまった。今回、c-index は非常に良好な成績であったが、このサンプルサイズの小ささも部分的に影響している可能性は否定できない。また、キャリブレーション分析のための Nam と d'Agostino の χ^2 乗検定については、十分なサンプルサイズが必要とされている。検定の結果有意で

はなかったが、図1でも示されたように必ずしも成績が良好でない群も存在する。サンプルサイズの小ささが影響していると考えられる。

E. 結論

大規模コホートのデータを用いて構築した予測モデルについて、独立した集団において外的妥当性を検討した。検証集団の規模は小さく解釈には注意を要するが、外的妥当性は良好な成績であった。今後、日本の記述データを用いたモデルの構築や、より現代に近いデータ集団を用いた妥当性検証を行い、実用化の範囲を広げていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

II. ABC 分類と胃がんとの関連についての国内の前向き研究のメタ解析

A. 研究目的

胃がんの ABC 分類について、対象集団が異なれば胃がん罹患に対するリスク値も異なる可能性がある。単一の研究集団ではなく、複数の研究集団に基づく結果をメタ解析することにより、より代表性のあるリスク値を求めることは今後日本全体における解析・集計をする上で基礎となる。

B. 研究方法

PubMed の検索エンジンを用いて国内の ABC 分類と胃がんリスクに関する前向き研究を抽出した。解析は重みづけの multivariate メタアナリシスを実施 (fixed effect model および random effect model) し、A 群を基準としたときの B, C, D 群のサマリー推定値を算出した。

(倫理面での配慮) 本解析はすでに論文化され、公表されたデータのみを使用するものである。

C. 研究結果

住民、病院、職域ベースなどの前向き研究が4件抽出された(表2)。研究開始時期は 1990 年前後で類似しており、除菌療法の保険適用以前で一致していたが、研究の規模には 10 倍近い開きがあり、A 群を基準とした場合の B, C, D 群の相対リスクはそれぞれ 1.1-8.9, 6.0-17.7, 8.2-69.7 の範囲であった。Multivariate メタ解析(random effect modelを適用)の結果、それぞれの群の相対リスクおよび 95%信頼区間は 4.47 (1.83-10.03), 11.06 (4.86-25.58), 14.78 (6.46-38.21)と算出された(図 2-4)。B 群を基準としたとき、C および D 群との間に有意差はみられたが、C 群を基準としたとき D 群との間に有意差はなかった。

D. 考察

4件の国内の前向き研究に基づき、A 群を基準とした場合の B,C,D 群の胃がんリスクに関するサマリー推計値が算出された。A 群、B 群、C+D 群に基づく胃がんリスクの層別化が可能であることが示唆された。

E. 結論

ABC 分類に基づく胃がんリスクのサマリー値を活用して今後、日本人集団全体に基づく胃がん累積リスクの算出へと結び付けていく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; for the JPHC Study Group. Prediction of the 10-year probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population: the JPHC Study Cohort II. *Int J Cancer* 2016;138:320-31.

2) Ma E, Sasazuki S, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Reactive oxygen

species and gastric cancer risk: a large nested case-control study in Japan. *Eur J Epidemiol*, 2015;30:589-94.

2. 学会発表

1) 日高章寿、笹月静、松尾恵太郎、伊藤秀美、澤田典絵、島津太一、山地太樹、岩崎基、井上真奈美、津金昌一郎:アルコール代謝関連遺伝子(アルコール・アセトアルデヒド脱水素酵素)と飲酒量に基づく胃がんリスク-JPHC Study-、がん予防学術大会 2015 さいたま、2015 年 6 月 5-6 日、埼玉県さいたま市

2) Enbo Ma, Shizuka Sasazuki, Taichi Shimazu, Norie Sawada, Taiki Yamaji, Motoki Iwasaki, Manami Inoue, and Shoichiro Tsugane, for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Reactive Oxygen Species and Gastric Cancer Risk: Findings from a Large Nested Case-Control Study in Japan. 第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 8 日-10 日、名古屋

3) シャルヴァ・アドリアン、笹月静、井上真奈美、岩崎基、澤田典絵、島津太一、山地太樹、津金昌一郎 Risk prediction model for gastric cancer in the Japanese population: the JPHC study cohort II. 第 26 回 日本疫学会学術総会、2016 年 1 月 21-23 日、米子

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

表1. 外的妥当性集団（1502名）におけるABC分類ごとの胃がん罹患数及び罹患率

	胃がん罹患数（人年）	罹患率（%）
A群	1 (3268 人年)	0.306 (0.008-1.705)
B群	5 (7634 人年)	0.655 (0.213-1.528)
C群	30 (11,994 人年)	2.501 (1.688-3.571)
D群	3 (1160 人年)	2.587 (0.534-7.561)

図1. 外的妥当性集団におけるキャリブレーション分析: Nam と d'Agostino の χ^2 二乗検定

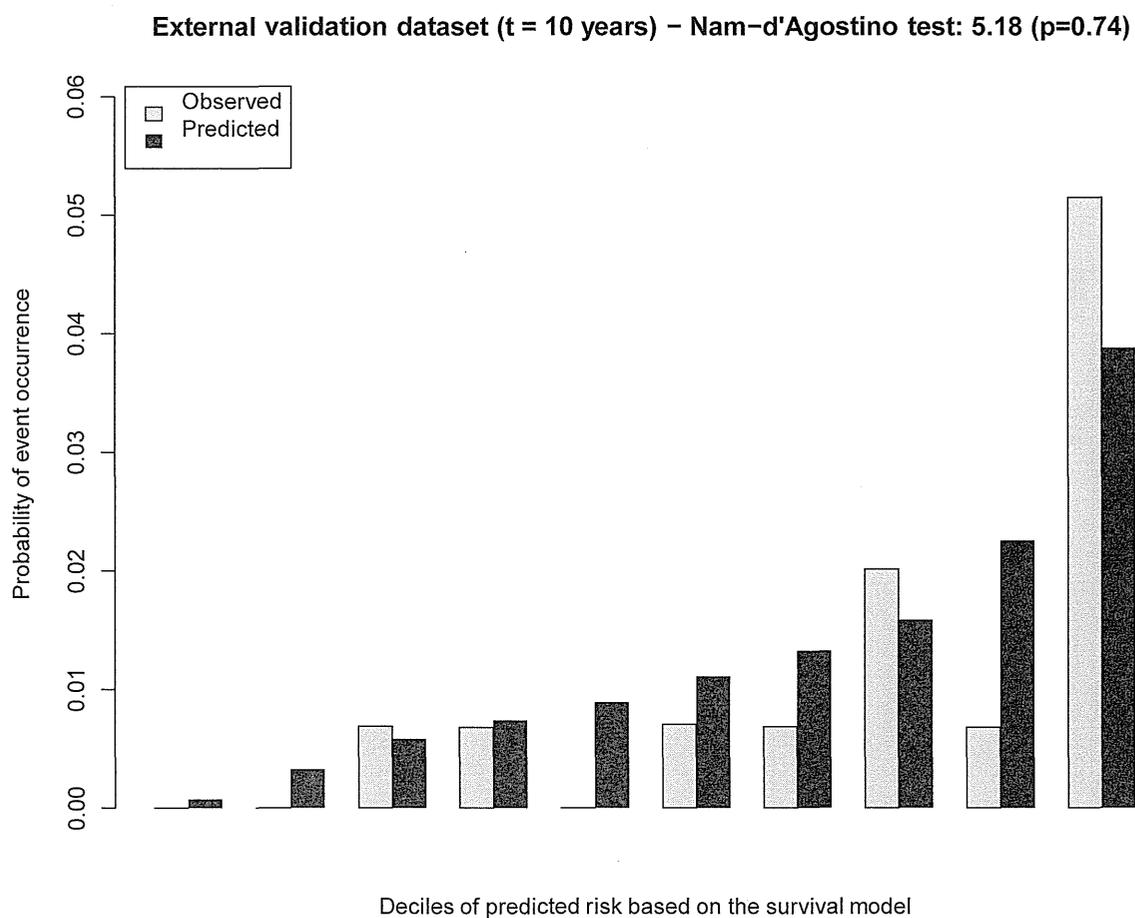


表 2. ABC 分類と胃がんリスクに関する国内の前向き研究

NO.	Author	year	study period	No. of subjects for analysis	source of subjects	event followed	No. of incident cases or deaths	No. among category	RR (95%CI)	P for trend	Confounding variables considered	Comments		
1	Watabe H	2005	1995/97-4.7yrs	6983	Health examinee at Kameda General Hospital	GC	43	A	7/3324	1	0.81		HP(GAP-IgG KIT; Biomaerica Inc., California, USA) Japan) PG(PGI/II RIA bead kit; Dinabot Co., Tokyo, Japan)	
								B	6/2134	1.1(0.4-3.4)				
								C	18/1082	6.0(2.4-14.5)				
								D	12/443	8.2(3.2-21.5)				
2	Mizuno S	2010	1987-1996 (median 9.3yr)	1011men 1848women	population-based Two rural town in Kyoto annual health check up	GC	incidence 33men 28women	A	2	1	sex, age (no change when smk and gy veg were added)	HP(Fujirebio Inc.,Tokyo,Japan;produced by Biomerica Co.Ltd, Newport Beach CA,USA) PG(PGI/PGII RIABEAD,Dainabot Co.Ltd., Tokyo,Japan)		
								B	15	4.2(0.96-18.4)				
								C	42	11.23(2.71-46.51)				
								D	3	14.81(2.47-88.8)				
3	Yoshida T	2013	1994-95-2011 (11.6year follow up)	4655	Asymptomatic middle-aged male employees	GC	87	A	2	1	age, alcohol drinking, smoking status	HP(MBL, Inc., Nagoya) PG(PGI/II RIA bead kit; Dinabot Co., Tokyo, Japan)		
								B	37	8.9(2.7-54.7)				
								C	44	17.7 (5.4-108.6)				
								D	4	69.7(13.6-502.9)				
								intestinal	A	59			1	1
									B	24			11.0(2.3-197.5)	
									C	32			23.8(5.1-423.7)	
									D	2			66.6(6.4-1433.9)	
diffuse	A	28	1	1										
	B	13	6.7(1.3-120.9)											
	C	12	11.1(2.2-203.3)											
	D	2	72.9(7.0-1568.6)											
4	Charvat H (JPHC)	2016	1993-2009	19028	population (who provided blood at health check-up)	GC	412	A	12	1	age, gender, smoking, family history of GC, fish roe.			
								B	104	7.58 (4.16-13.79)				
								C	272	13.86 (7.76-24.75)				
								D	24	14.09 (7.03-28.26)				

図 2. A 群を基準とした B 群の胃がんリスクサマリー値

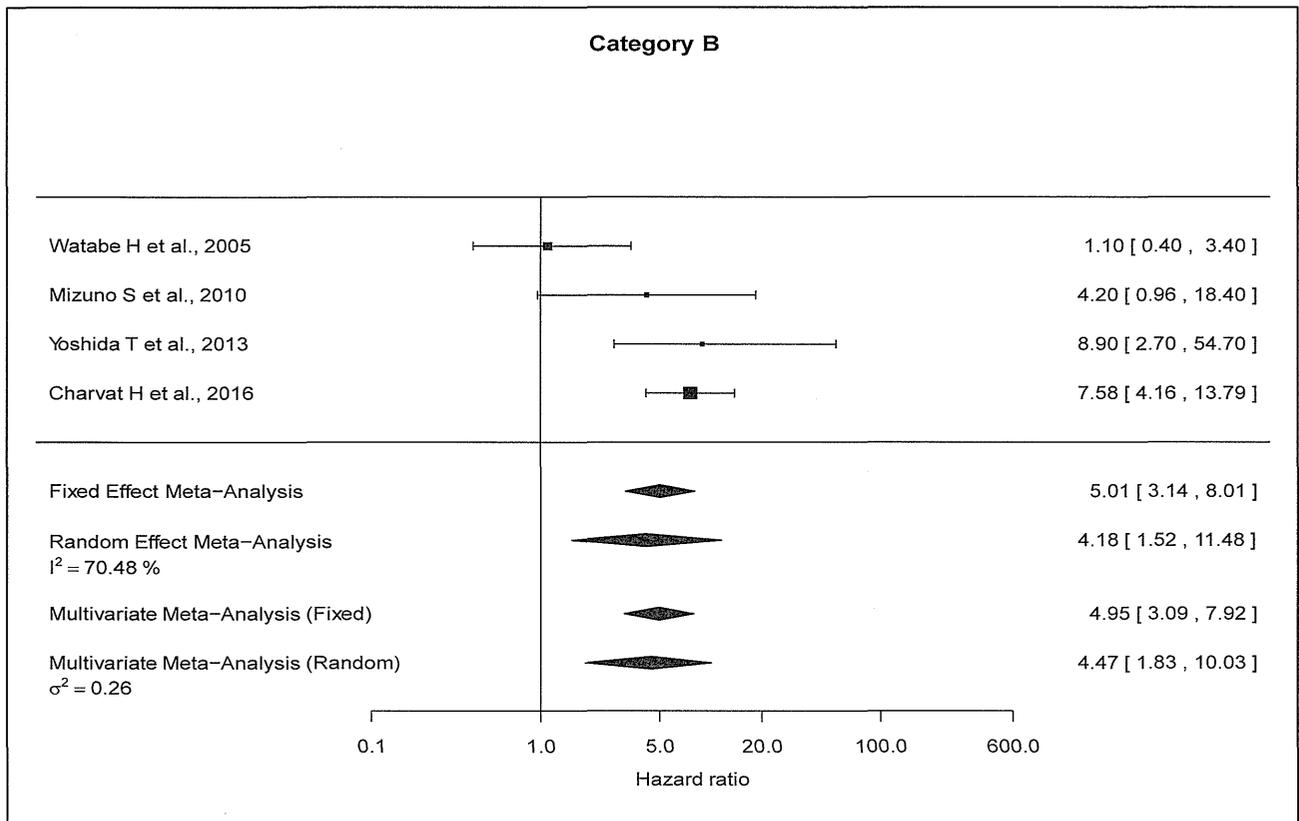


図 3. A 群を基準とした C 群の胃がんリスクサマリー値

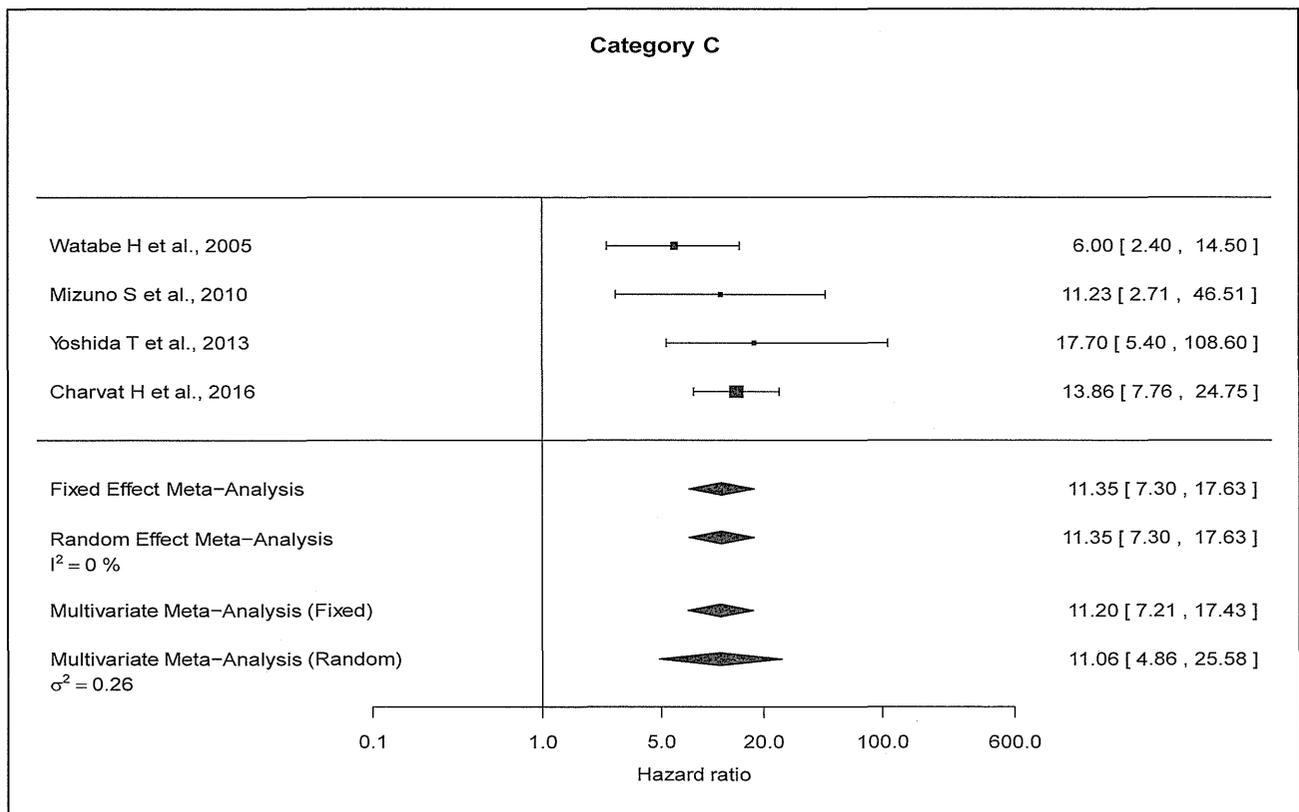
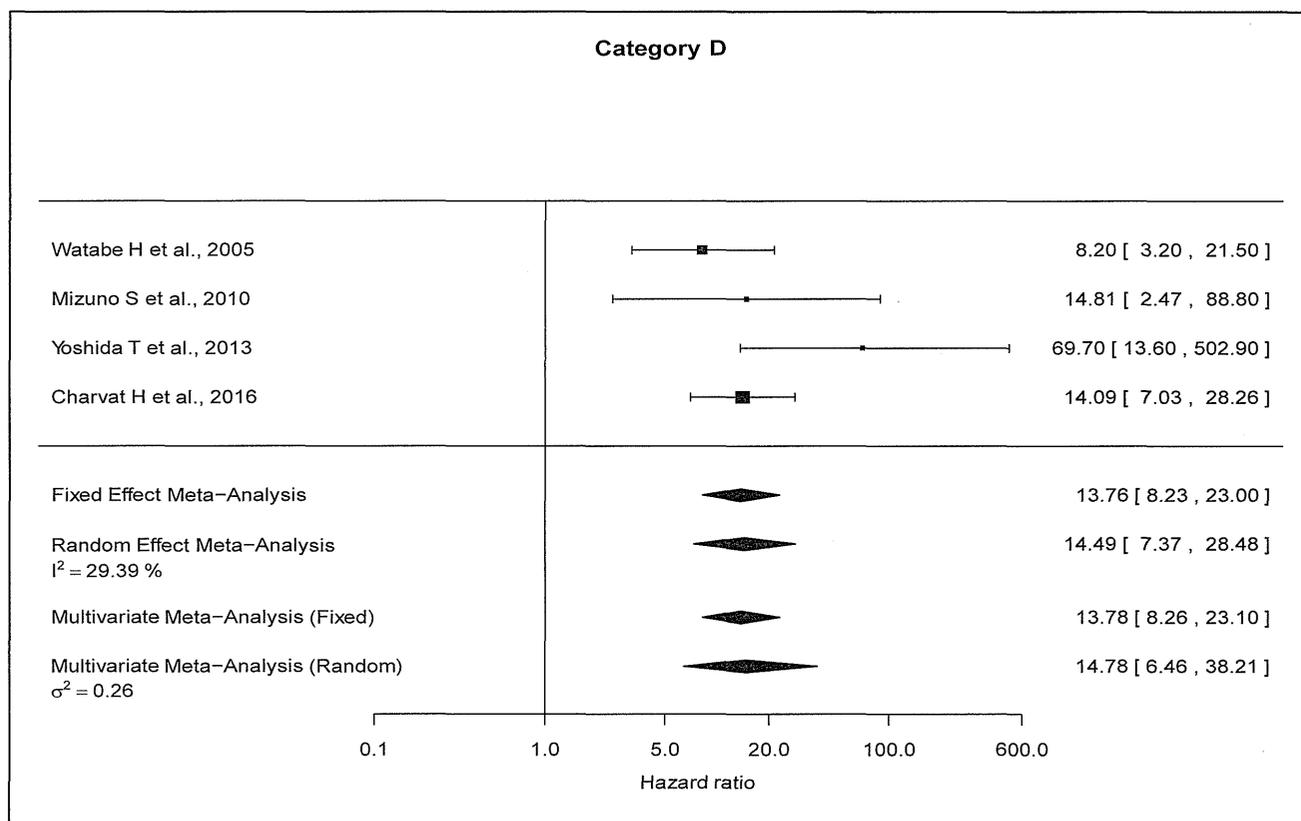


図4. A群を基準としたD群の胃がんリスクサマリー値



厚生労働科学研究費補助金(がん政策研究事業)
分担研究報告書

がん統計に基づく累積罹患・死亡確率の推計

研究分担者 片野田 耕太

国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センターがん登録統計室長

研究要旨

胃がんのリスク因子別の割合および相対リスクと、人口集団全体の胃がん罹患率・死亡率から、リスク因子別の胃がん罹患率および死亡率を推定し、生命表法によりリスク因子別の胃がん累積罹患および死亡リスクを求めた。リスク因子は、ピロリ菌感染の有無および慢性萎縮性胃炎の有無の組み合わせによる4分類とし(いわゆるABC分類)、人口集団全体の胃がん罹患率・死亡率は、地域がん登録に基づく全国推計値を用いた(2011年)。リスク因子別の胃がん生涯累積罹患リスクは、男性で、A群2.6%、B群11.5%、C群28.3%、D群37.7%(男性全体は11.4%)、女性でA群1.3%、B群5.9%、C群14.5%、D群19.4%(女性全体は5.7%)であった。また、生涯累積死亡リスクについては男性で、A群0.9%、B群3.9%、C群9.6%、D群12.9%(男性全体は3.9%)、女性で、A群0.4%、B群1.8%、C群4.6%、D群6.1%(女性全体は1.8%)であった。

同様の手法を肺がんに適用するために、リスク因子別の相対リスクの情報収集を行った。日本人の代表性が高いデータとして、現在喫煙者および過去喫煙者の生涯非喫煙者に対する相対リスクの値を得るために、比較的最近のコホート研究3つの統合相対リスクを算出した結果、男性で現在喫煙者4.65(95%信頼区間3.70-5.85)、過去喫煙者2.38(95%信頼区間1.86-3.05)、女性で現在喫煙者3.75(95%信頼区間2.89-4.86)、過去喫煙者2.96(95%信頼区間1.92-4.56)となった。

福島県で実施されている甲状腺検査の影響を定量化するために、甲状腺検査による有病数の観察/期待比(O/E比)を算出した。期待有病数は人口集団の甲状腺がん罹患率から(地域がん登録に基づく2001-2010年全国推計値)、観察有病数は福島県で報告されている診断数を年齢階級別受診率で補正した値を用いた。その結果、20歳までの期待有病数は5.2、観察有病数は160.1、O/E比は30.8(95%信頼区間26.2-35.9)であった。期待有病数に甲状腺がんの増加傾向を考慮した場合、O/E比は22.2(95%信頼区間18.9-25.9)であった。

研究協力者

堀 芽久美 国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センターがん登録統計室 研究員

谷山 祐香里 大阪大学大学院医学系研究科総合ヘルスプロモーション科学講座 博士前期課程

A. 研究目的

個人が自らの疾病リスクに応じて異なる保健医療行動をとる、あるいは個人の疾病リスクに応じて異なる保健医療サービスを提供する、いわゆる疾病の個別化予防において、個人のリスク因子の保有状況に応じた疾病リスクの定量化が不可欠である。人口集団全体の疾病罹患リスクを定常的に収集している記述疫学と、リスク因子別の疾病罹患リスクの比を定量化している分析疫学を組み合わせることで、人口集団全体における、リスク因子の保有状況別の疾病リスクを算出することが可能となる。本研究では、胃がんと肺がんを例に、日本人全体のリスク因子別の罹患率の算出を試みた。胃がんについては、累積罹患および死亡リスクを算出した。福島県で実施されている甲状腺検査の影響を定量化するために、甲状腺検査による有病数の観察/期待比(O/E比)を合わせて算出した。

B. 方法

集団全体の罹患率・死亡率は、地域がん登録に基づく2011年全国推計値を用いた(http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)。累積罹患および死亡リスクは、人口動態統計に基づく年齢階級別全死因死亡率および年齢階級別胃がん死亡率を組合せて、生命表法を用いて算出した[1, 2]。なお、リスク因子は、ヘリコバクターピロリ菌(以下、ピロリ菌)感染の有無および慢性萎縮性胃炎の有無の組み合わせによる4分類である(いわゆるABC分類 A: ピロリ菌陰性かつペプシノゲン陰性; B: ピロリ菌陽性かつペプシノゲン陰性; C: ピロリ菌陽性かつペプシノゲン陽性; D: ピロリ菌陰性かつペプシノゲ

ン陽性)。

同様の手法を肺がんに適用するために、リスク因子別の相対リスクの情報収集を行った。集団に禁煙介入を実施する場合、禁煙後経過年数別の相対リスクが重要であるが、日本人集団を代表する禁煙後経過年数の分布は入手が困難である。そこで、本研究では現在喫煙者および過去喫煙者の生涯非喫煙者に対する相対リスクについて情報を収集した。現在の日本人集団に対して代表性の高い相対リスクの値を得るために、比較的最近のコホート研究3つ(多目的コホート研究、JACC スタディ、および三府県コホート)の統合相対リスクを算出した。統合相対リスクの算出においては、Comprehensive Meta Analysis (version 3.3)を用いた。

福島県で実施されている甲状腺検査の影響を定量化するために、甲状腺検査による有病数の観察/期待比(O/E比)を算出した。期待有病数は地域がん登録に基づく2001-2010年全国推計値の甲状腺がん罹患率から(http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)、観察有病数は福島県で報告されている2015年4月30日時点の診断数を年齢階級別受診率で補正した値を用いた(<http://fmu-global.jp/survey/the-20th-prefectural-over-sight-committee-meeting-for-fukushima-health-management-survey/>) [3]。

(倫理的事項)

本研究は、公表情報のみを用いて行うものである。

C. 研究結果

表1に0歳時の男女別リスク因子別到達年齢別累積罹患リスクを示す。リスク因子別の胃がん生涯累積罹患リスクは、男性で、A群2.6%、B群11.5%、C群28.3%、D群37.7%(全体は11.4%)、女性でA群1.3%、B群5.9%、C群14.5%、D群19.4%(全体は5.7%)であった。生涯累積リスクを用いて、生涯で何人に1人罹患するかを求めると、男性でA群38人、B群9人、C群4人、D群3人(男性全体は9人)、

女性で A 群 77 人、B 群 17 人、C 群 7 人、D 群 5 人 (女性全体は 18 人)であった。また、生涯累積死亡リスクについては男性で、A 群 0.9%、B 群 3.9%、C 群 9.6%、D 群 12.9%(男性全体は 3.9%)、女性で、A 群 0.4%、B 群 1.8%、C 群 4.6%、D 群 6.1%(女性全体は 1.8%)であった。

日本のコホート研究が報告した肺がんの相対リスクは、2006 年の Wakai らのシステマティックレビューにおいて 2005 年までに出版された 8 研究がまとめられており(研究開始年は 1958~1990 年)、現在喫煙者の生涯非喫煙者に対する統合相対リスクが男性 4.39 (95%信頼区間 3.92-4.92)、女性 2.79(95%信頼区間 2.44-3.20)と報告されていた[4]。その後 2 研究が出版されていたが、後ろ向きコホート研究[5]および患者集団のコホートであった[6]。国内研究以外では、アジアのコホート研究を併合して解析した Zheng らの研究があり、日本人について喫煙経験者の生涯非喫煙者に対する統合相対リスクが男性 4.12(95%信頼区間 3.49-4.87)、女性 3.15(95%信頼区間 2.70-3.68)と報告されていた[7]。Wakai らの現在喫煙者の統合相対リスクと比較すると、男性では Zheng らの喫煙経験者の相対リスクの方がやや低い値となっていたが、女性では Zheng らの喫煙経験者の相対リスクの方が高い結果であった。Wakai らのシステマティックレビューでリストされた相対リスクの喫煙本数のカテゴリはバラツキが大きく、統合することは困難であった。比較的最近の喫煙者の曝露状況を反映するために、1980 年代以降に開始され、生涯非喫煙者に対する相対リスクが報告されている研究に絞ると、多目的コホート研究、JACC スタディ、および三府県コホートの 3 つが選択された(表 2)。これらの 3 つの研究の相対リスクは等質性が高く($I^2=0.0\%$)、固定効果モデルにより統合相対リスクを算出すると、男性で現在喫煙者 4.65(95%信頼区間 3.70-5.85)、過去喫煙者 2.38(95%信頼区間 1.86-3.05)、女性で現在喫煙者 3.75(95%信頼区間 2.89-4.86)、過去喫煙者 2.96(95%信頼区間 1.92-4.56)となった(表 2)。

福島県における 20 歳までの期待有病数は 5.2、観察有病数は 160.1、O/E 比は 30.8(95%信頼区間

26.2-35.9)であった。期待有病数に甲状腺がんの増加傾向を考慮した場合(年増加率男性 1.2%、女性 4.5%)、期待有病数が 7.2、O/E 比は 22.2(95%信頼区間 18.9-25.9)であった。

D. 考察

本研究の結果から、胃がんのリスクの ABC 分類で最もリスクが高い D 群は、男性で 37.7%(3 人に 1 人)、女性で 19.4%(5 人に 1 人)が生涯のうちに胃がんと診断されると推定された。リスクが最も低い A 群が男性で 2.6%(38 人に 1 人)、女性で 1.3%(77 人に 1 人)にすぎないのと比較すると、ヘリコバクターピロリ菌の保有状況によって胃がんのリスクが大きく変わることが累積リスクという形でも確認された。累積死亡リスクにおいても、A 群は男女ともに 1%未満と低率である。本研究では現在年齢 0 歳の到達年齢別累積リスクを示したが、現在年齢 40 歳の推定でも生涯累積リスクはほぼ同じ値であった(男性 A 群 2.6%、B 群 11.6%、C 群 28.6%、D 群 38.1%、女性 A 群 1.3%、B 群 5.7%、C 群 14.1%、D 群 18.9%)。一方、現在年齢 0 歳の到達年齢 40 歳までの累積罹患リスクは、D 群でも 1%未満であった。これらのデータは、胃がん検診やヘリコバクターピロリ菌除菌などをどの対象者に実施すべきかを考える上で有用である。

肺がんのリスク因子別罹患率を算出する場合、喫煙本数、喫煙年数、禁煙後経過年数、pack-year など層別することが考えられる。ただ、細かい喫煙曝露レベル別の情報は、相対リスクの場合研究ごとにカテゴリの分け方に相違があり、曝露割合の場合は国民の代表性の高いデータの入手が困難である。他方、集団全体で禁煙介入を行う場合、現在喫煙者と過去喫煙者との区別は重要である。本研究では、現在喫煙者と過去喫煙者の生涯非喫煙者に対する相対リスクの代表値を算出した。3 つの大規模コホート研究の相対リスクを統合した値において、過去喫煙者の相対リスクの現在喫煙者の相対リスクに対する比は男性 0.51、女性 0.79 であった。同じ 3 つのコホート研究を併合したデータにおいて、男性の過去喫煙者の禁煙後経過年数の平均は約 10 年と報告され

ている[8]。また、同データで禁煙後経過年数別の男性肺癌相対リスク(対生涯非喫煙者)を算出した研究によると、現在喫煙者で4.71、禁煙後5-9年で2.55(現在喫煙者に対する比0.54)、禁煙後10-14年で1.87倍(現在喫煙者に対する比0.40)である[9]。本研究で算出した過去喫煙者の統合相対リスクは、これらの報告と整合性がとれている。また、Zhengらの報告した喫煙経験者の統合相対リスクの値は(男性4.12、女性3.15)、男女とも本研究の現在喫煙と過去喫煙の相対リスクの間に入っている。現在喫煙者と過去喫煙者の割合は国民健康・栄養調査で毎年把握されており、本研究で算出した相対リスクと組み合わせることで、肺癌についてもリスク因子別の罹患率および累積リスクの算出が可能になる。

福島県における20歳までの甲状腺がん有病数のO/E比は20~30倍であると推定された。先行研究ではJacobらが数理モデルを用いた同様の推計を行い、甲状腺検査による増分を7.4倍(95%信頼区間0.96-17.3)と推定した[10]。彼らの推定に用いられている検査精度の値を福島県での値に置き換えると、彼らの推定値は12.0(95%信頼区間1.6-28.0)となり、本研究の推定値が信頼区間におおよそ含まれる[3]。甲状腺検査による有病数の増加については、「県民健康調査」検討委員会・第4回甲状腺検査評価部会資料(2014年11月11日)において、約61倍という数値が掲載されている[11]。この数値は、分子となる観察有病数は2014年6月末までに発見された甲状腺がんの合計数(疑いを含む; 21歳までの104人)[12]、分母は本研究と同じ手法で算出された18歳までの期待有病数を用いて試算したものである。この値は、分子には21歳までの観察有病数がすべて含まれているが、分母には18歳まで(正確には18歳未満なので17歳まで)しか含まれていないため、過大評価がある。本研究で用いた期待有病数において、18歳未満と22歳未満とでは3倍以上の違いがある(それぞれ2.1と7.1)[13]。分子についても受診率の補正をしていないため過大評価があるが、受診率の補正前後での観察有病数の違いは1.5倍程度である(本研究で用いた2015年4月30日時点の21歳

まででそれぞれ112例および169.6例)。

本研究ではO/E比を求める年齢の上限を20歳とした。観察有病数は22歳まで報告されているが、20歳19例、21歳5例、22歳1例と加齢に伴い明らかな減衰が見られる。これは対象者(1992年4月2日~2011年4月1日生まれ)の中に検査期間の早期に検査を受けている者がいることと、年齢が高いほど受診率が低いことが影響していると考えられる。本研究では受診率の補正をしているが、公表されている年齢階級の幅が3~5歳であるため、加齢による受診率の減衰がどの程度正確に捉えられているか疑問がある。チェルノブイリ事故では被爆の影響と考えられる甲状腺がんの増加は被爆後約3年で見られたとされており[14]、対象年齢を高くすると、もし被爆による影響があった場合の解釈が困難となる。これらの理由から、比較的安定的にデータが得られていると判断される20歳までを本研究では対象とした。

E. 結論

胃がんのリスク因子別累積罹患率および死亡リスク、喫煙状況別肺癌相対リスクの代表値、および福島県における甲状腺がん有病数のO/E比の推定を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Katanoda K, Kamo KI, Tsugane S. Quantification of the increase in thyroid cancer prevalence in Fukushima after the nuclear disaster in 2011-a potential overdiagnosis? *Jpn J Clin Oncol*, 46(3): 284-286, 2016.

2. 学会発表

1) 片野田耕太, 加茂憲一, 堀芽久美, 松田智大. 日本人の累積罹患リスクの推計-全国がん罹患モニタリング集 2011年罹患率報告. がん予防学術大会.

2015年6月5-6日 さいたま市

H. 知的財産権の出願・登録状況
(なし)

引用文献

- 1) Kamo, K., Katanoda, K., Matsuda, T., Marugame, T., Ajiki, W., Sobue, T., Lifetime and age-conditional probabilities of developing or dying of cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 2008. 38(8): p. 571-6.
- 2) Wun, L.M., Merrill, R.M., Feuer, E.J., Estimating lifetime and age-conditional probabilities of developing cancer. *Lifetime Data Anal*, 1998. 4(2): p. 169-86.
- 3) Katanoda, K., Kamo, K.I., Tsugane, S., Quantification of the increase in thyroid cancer prevalence in Fukushima after the nuclear disaster in 2011-a potential overdiagnosis? *Jpn J Clin Oncol*, 2016. (in press)
- 4) Wakai, K., Inoue, M., Mizoue, T., Tanaka, K., Tsuji, I., Nagata, C., Tsugane, S., Research Group for the, D., Evaluation of Cancer Prevention Strategies in, J., Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36(5): p. 309-24.
- 5) Osaki, Y., Okamoto, M., Kaetsu, A., Kishimoto, T., Suyama, A., Retrospective cohort study of smoking and lung cancer incidence in rural prefecture, Japan. *Environ Health Prev Med*, 2007. 12(4): p. 178-82.
- 6) Tabuchi, T., Ito, Y., Ioka, A., Nakayama, T., Miyashiro, I., Tsukuma, H., Tobacco smoking and the risk of subsequent primary cancer among cancer survivors: a retrospective cohort study. *Ann Oncol*, 2013. 24(10): p. 2699-704.
- 7) Zheng, W., McLerran, D.F., Rolland, B.A., Fu, Z., Boffetta, P., He, J., Gupta, P.C., Ramadas, K., Tsugane, S., Irie, F., Tamakoshi, A., Gao, Y.T., Koh, W.P., Shu, X.O., Ozasa, K., Nishino, Y., Tsuji, I., Tanaka, H., Chen, C.J., Yuan, J.M., Ahn, Y.O., Yoo, K.Y., Ahsan, H., Pan, W.H., Qiao, Y.L., Gu, D., Pednekar, M.S., Sauvaget, C., Sawada, N., Sairenchi, T., Yang, G., Wang, R., Xiang, Y.B., Ohishi, W., Kakizaki, M., Watanabe, T., Oze, I., You, S.L., Sugawara, Y., Butler, L.M., Kim, D.H., Park, S.K., Parvez, F., Chuang, S.Y., Fan, J.H., Shen, C.Y., Chen, Y., Grant, E.J., Lee, J.E., Sinha, R., Matsuo, K., Thornquist, M., Inoue, M., Feng, Z., Kang, D., Potter, J.D., Burden of total and cause-specific mortality related to tobacco smoking among adults aged ≥ 45 years in Asia: a pooled analysis of 21 cohorts. *PLoS Med*, 2014. 11(4): p. e1001631.
- 8) Katanoda, K., Saika, K., Yamamoto, S., Tanaka, S., Oshima, A., Nakamura, M., Satoh, H., Tajima, K., Suzuki, T., Tamakoshi, A., Tsugane, S., Sobue, T., Projected cancer mortality among Japanese males under different smoking prevalence scenarios: evidence for tobacco control goal setting. *Jpn J Clin Oncol*, 2011. 41(4): p. 483-9.
- 9) Wakai, K., Marugame, T., Kuriyama, S., Sobue, T., Tamakoshi, A., Satoh, H., Tajima, K., Suzuki, T., Tsugane, S., Decrease in risk of lung cancer death in Japanese men after smoking cessation by age at quitting: pooled analysis of three large-scale cohort studies. *Cancer Sci*, 2007. 98(4): p. 584-9.
- 10) Jacob, P., Kaiser, J.C., Ulanovsky, A., Ultrasonography survey and thyroid cancer in the Fukushima Prefecture. *Radiat Environ Biophys*, 2014. 53(2): p. 391-401.
- 11) 「県民健康調査」検討委員会・第4回甲状腺検査評価部会 資料5 福島県における甲状腺がん有病数の推計. [2016年3月1日アクセス]; <http://www.pref.fukushima.lg.jp/sec/21045b/kenkoc-yosa-kentoiinkai-b4.html>.
- 12) 「県民健康調査」検討委員会・第4回甲状腺検

査評価部会 資料 2-1 県民健康調査「甲状腺検査
(先行検査)」結果概要【暫定版】. [2016 年 3 月 1
日 ア ク セ ス];
[http://www.pref.fukushima.lg.jp/sec/21045b/kenkoc
yosa-kentoiinkai-b4.html](http://www.pref.fukushima.lg.jp/sec/21045b/kenkoc
yosa-kentoiinkai-b4.html).

- 13) Katanoda, K., Kamo, K., Hori, M., Tsugane, S.
Estimated prevalence of thyroid cancer in
Fukushima prior to the Fukushima Daiichi nuclear
disaster. [6, Jan. 2015 accessed]; Available from:
<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f1271/rr>.
- 14) Heidenreich, W.F., Kenigsberg, J., Jacob, P.,
Buglova, E., Goulko, G., Paretzke, H.G., Demidchik,
E.P., Golovneva, A., Time trends of thyroid cancer
incidence in Belarus after the Chernobyl accident.

表 1. 男女別胃がんリスク因子別の胃がん累積罹患リスク(%) (現在年齢 0 歳)

性別	リスク因子	到達年齢											何人に1人か
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳	75歳	80歳	85歳	生涯	
男性	全体	0.1	0.1	0.3	0.6	1.3	2.4	3.8	5.7	7.7	9.4	11.4	9
	A	0.0	0.1	0.2	0.3	0.5	0.7	1.0	1.4	1.8	2.2	2.6	38
	B	0.2	0.3	0.7	1.2	2.1	3.2	4.6	6.3	8.1	9.7	11.5	9
	C	0.4	0.8	1.7	2.9	5.1	7.8	11.3	15.5	20.0	23.9	28.3	4
	D	0.6	1.1	2.2	3.8	6.9	10.4	15.1	20.7	26.6	31.8	37.7	3
女性	全体	0.1	0.1	0.3	0.4	0.7	1.1	1.5	2.2	3.0	3.9	5.7	18
	A	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.8	0.9	1.3	77
	B	0.3	0.4	0.7	0.9	1.2	1.6	2.1	2.7	3.5	4.2	5.9	17
	C	0.7	1.0	1.6	2.2	3.1	4.0	5.2	6.7	8.5	10.4	14.5	7
	D	0.9	1.3	2.2	2.9	4.1	5.3	7.0	8.9	11.4	13.9	19.4	5

表 2. 1980 年代以降の日本の大規模コホート研究における喫煙の相対リスク

著者	出版年	コホート名/ 研究デザイン	ベースライン調査年	性別	喫煙状況	相対リスク ¹	95%信頼区間		調整因子
							下限	上限	
Sobue et al.	2002	JPHC	1990-1993	男性	現在喫煙者	4.5	3.0	6.8	年齢, 地域
					過去喫煙者	2.2	1.4	3.4	
				女性	現在喫煙者	4.2	2.4	7.2	
					過去喫煙者	3.7	1.4	10.2	
Ando et al.	2003	JACC	19988-1990	男性	現在喫煙者	4.46	3.10	6.41	年齢
					過去喫煙者	2.38	1.61	3.51	
				女性	現在喫煙者	3.58	2.24	5.73	
					過去喫煙者	2.56	1.12	5.83	
Marugame et al.	2005	三府県	1983-1985	男性	現在喫煙者	5.10	3.34	7.79	年齢, 県
					過去喫煙者	2.60	1.65	4.10	
				女性	現在喫煙者	3.66	2.50	5.35	
					過去喫煙者	2.94	1.63	5.31	
統合				男性	現在喫煙者	4.65	3.70	5.85	
					過去喫煙者	2.38	1.86	3.05	
				女性	現在喫煙者	3.75	2.89	4.86	
					過去喫煙者	2.96	1.92	4.56	
(参考)									
Wakai et al.	2006 (レビュー対象は 1987-2005)	システマティック レビュー	-	男性	現在喫煙者	4.39	3.92	4.92	
				女性	現在喫煙者	2.79	2.44	3.20	
Zheng et al.	2014	Pool解析	1963-1995	男性	喫煙経験者	4.12	3.49	4.87	年齢, 教育, 都会/田舎, 婚姻状況, BMI
				女性	喫煙経験者	3.15	2.70	3.68	

1. 生涯非喫煙者に対する JPHC: 多目的コホート, JACC: JACC スタディ, 三府県: 三府県コホート

厚生労働科学研究費補助金（がん政策研究事業）
分担研究報告書

効率的な予防・検診に資する研究

研究分担者 濱島ちさと 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部室長

研究要旨

- 1) ABC法ではHP抗体のカットオフ値を10.0から1.0まで減少させ、感度の増加はわずかであり、特異度の減少が大きい。
- 2) ABC法の標準カットオフ値（HP抗体=10、PG I / II = 3.0、PG I = 70）とPG I / IIを用いた場合にAUCは同等であった。
- 3) HP抗体、PG法は単独、併用に関わらず、AUCは標準とされる0.7以下であり、1次スクリーニングとして用いることは必ずしも適切ではなかった。

A. 研究目的

ヘリコバクター・ピロリ感染は胃がん罹患の原因であることが確認され、ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法によるリスク層別化が期待されている。しかし、一次スクリーニング時の胃がん診断の精度の報告はあるが、長期追跡に基づく胃がんの予測感度・特異度の報告はない。ヘリコバクター・ピロリ感染及び萎縮のリスクを検証した先行研究(Sasazuki S, 2006)のデータセットを用いて、ヘリコバクター・ピロリ抗体及びペプシノゲン法の予測感度を検討し、リスク層別化を行う上で最適の検査を検討した。

B. 研究方法

1) 対象： JPHC study から抽出した、胃がんリスク検討のための症例対照研究のデータセット（症例群511人、対照群511人）から、採血時にすでに胃がんと診断されていた症例群14人と対応する

対照群14人を除外した。その結果、胃がん症例497人、非胃がん症例497人を対象とした。検討対象例は、コホート加入時の保存検体よりヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法が測定済みである。

- 2) 10年間に発症する胃がん罹患をアウトカムとして、ABC法（HP抗体・PG法の併用法）のROC分析を行い、ROC曲線下の面積(AUC)を算出し、ABC法（HP抗体・PG法の併用法）を1次スクリーニングあるいは胃がん発症予測の方法として用いるために最適カットオフポイントとなるHP抗体価について検討した。
- 3) リスク層別化として汎用されているヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法について、萎縮の基準としてPG I 70以下、PG I / II 3.0以下とし、HP抗体価のカットオフポイントを1.0から10.0まで変化させ、ROC分析

を行った。

- 4) さらに、平成26年度の研究成果において、胃がん発症予測に最適としたPG1/PG2との比較を行った。

(倫理面への配慮)

既存資料の解析計画として現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

本検討は2016年3月現在、論文投稿中であり、数値などの結果の詳細についての記載を控え、要点のみ報告する。

ROC曲線下の面積(AUC)を算出し、ABC法(HP抗体・PG法の併用法)を1次スクリーニングあるいは胃がん発症予測の方法として用いるために、最適カットオフポイントとなるHP抗体価について検討した。

ABC法(HP抗体、PG I/II、PG Iの3者併用)では、HP抗体のカットオフ値が増加することにより、AUCは増加する。

ABC法ではHP抗体のカットオフ値を10.0から1.0まで減少させ、感度の増加はわずかであり、特異度の減少が大きい。現状カットオフ値HP抗体10.0が3.0に減少すると、感度は増加したが、特異度は減少する。ABC法の標準カットオフ値(HP抗体=10、PG I/II=3.0、PG I=70)とPG I/IIを用いた場合にAUCは同等であった。

D. 考察

現在、リスク層別化として汎用されているヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法(いわゆるABC法)のカッ

トオフポイントは長期追跡による結果に基づく設定ではなく、1次スクリーニングとして胃がん診断を行う場合のカットオフ値が転用されたものである。ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法をリスク層別化として用いる場合には、1次スクリーニングとは異なるカットオフポイントの設定を検討する必要がある。本研究のデータセットは大規模コホートからの抽出データであり、10年以上の追跡調査に基づくことから、胃がんの予測診断の精度評価を行った。

その結果、現在用いられている3者併用法(PG I 70、PG I/II 3.0、HP抗体価10.0)ではHP抗体価を変化させても胃がん予測診断能は改善しなかった。ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法では、基準(PG I 70、PG I/II 3.0、HP抗体価10.0)を用いて、PG I 70以下、PG I/II 3.0以下、HP抗体価10.0未満をA群をとっているが、このうち、がんになる可能性のない人を20%程度でしか低リスク群と判断できないことになる。

PG I/IIを単独で用いた場合でも、ヘリコバクター・ピロリ抗体とペプシノゲン法の併用法と同等の診断能が得られることが判明した。このため、検査の種類をPG I/IIに限定することにより効率化が示唆された。

本研究では、研究開始時に画像診断は行われていない。しかし、近年、バイオマーカー検査の限界を補う方法として、内視鏡検査あるいはX線検査との併用が期待されている。画像診断の併用により、とりわけA群に分類される可能性の高い萎縮性胃炎や除菌後の適正な分類の可能性に期待が高まっている。バイオマーカーのみならず、画像診断を組み合わせることにより、高リス

ク群・低リスク群の識別がより確実になることにより、従来の胃がん検診についても、低リスク群の検診間隔延長の可能性もでてくる。また、胃がん発症リスクの予測の感度は高いので、リスクアセスメントに基づく勧奨ツールなどの方法として利用できる可能性はあり、除菌プログラムとの関連も含め、今後は適切な活用法を検討すべきである。

E. 結論

- 1) ABC法ではHP抗体のカットオフ値を10.0から1.0まで減少させ、感度の増加はわずかであり、特異度の減少が大きい。
- 2) ABC法の標準カットオフ値（HP抗体＝10、PG I / II＝3.0、PG I＝70）とPG I / IIを用いた場合にAUCは同等であった。
- 3) HP抗体、PG法は単独、併用に関わらず、AUCは標準とされる0.7以下であり、1次スクリーニングとして用いることは必ずしも適切ではなかった。

F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

分担研究者 濱島ちさと

- 1) Hamashima C : Have we comprehensively evaluated the effectiveness of endoscopic screening for gastric cancer? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 16(8): 3591-3592 (2015.4)
- 2) Hamashima C, Shabana M, Okamoto M, Osaki Y, Kishimoto T : Survival analysis of patients with interval cancer undergoing gastric cancer screening by endoscopy.

PLoS ONE. 10(5):e0126796, 2014.
(2015.5.29)

doi: 10.1371/journal.pone.0126796.

- 3) Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K, for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group: [Armstrong B, Anttila A, de Koning HJ, Smith RA, Thomas DB, Weiderpass E, Anderson BO, Badwe RA, da Silva TCF, de Bock GH, Duffy SW, Ellis I, Hamashima C, Houssami N, Kristensen V, Miller AB, Murillo R, Paci E, Patnick J, Qiao YL, Rogel A, Segnan N, Shastri SS, Solbjor M, Heyyang-Kobrunner SH, Yaffe MJ, Forman D, von Karsa Lawrence, Sankaranarayanan R] : Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England Journal of Medicine*, 372(24):2353-2358, 2015.
doi: 10.1056/NEJMs1504363
- 4) Hamashima C, Ohta K, Kasahara Y, Katayama T, Nakayama T, Honjo S, Ohnuki K : A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination. *Cancer Sci*. 106(7): 812-818, 2015.
- 5) Hamashima C, Shabana M, Okada K, Okamoto M, Osaki Y : Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening. *Cancer Science*. 106(12): 1744-1749 (2015.12)
doi: 10.1111/cas.12829
- 6) Hamashima C : The Japanese guideline for

breast cancer screening. Jpn J Clin Oncol.
doi:10.1093/jjco/hyw008

2. 学会発表

分担研究者 濱島ちさと

- 1) Hamashima C, Kim Y, Choi KS:
Comparison of guidelines and management for gastric cancer screening between Korea and Japan. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 20th Annual International Meeting. (2015.5.20) Philadelphia, USA.
- 2) 濱島ちさと : 講演「胃内視鏡検診の有効性評価と実効性」、第89回日本消化器内視鏡学会総会 附置研究会 第3回 上部消化管内視鏡検診の科学的検証と標準化に関する研究会 モーニングセミナー (2015.5.31)、名古屋
- 3) Hamashima C: Breast cancer screening systems in Asian countries. International Cancer Screening Network Meeting 2015. (2015.6.2) Rotterdam, Netherlands.
- 4) Hamashima C: Basic concept of cancer screening. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015. (2015.6.8) Baltimore, USA.
- 5) Hamashima C, Kim Y, Choi KS:
Comparison of guidelines and management for breast cancer screening between Korea and Japan. Health Technology Assessment International 12th Annual Meeting 2015. (2015.6.15-16) Oslo, Norway.
- 6) Hamashima C, Goto R, Kato H:
Willingness to pay for HPV testing as cervical cancer screening. International Health Economics Association 11th World Congress. (2015.7.14) Milan, Italy.
- 7) Hamashima C: Submission Oversupply of CT and MRI equipment, but undersupply of mammography equipment in Japan. Preventing Overdiagnosis Conference. (2015.9.1-3) Bethesda, USA.
- 8) Hamashima C : Comparison of revised guidelines for breast and gastric cancer screening between Korea and Japan. Guidelines International Network Conference 2015 (2015.10.9). Amsterdam, Netherlands.
- 9) 濱島ちさと : 「過剰診断の基本概念」、シンポジウム2「過剰診断について考える」、第25回日本乳癌検診学会学術総会 (2015.10.30)、つくば
- 10) 濱島ちさと : 「がんのリスクを考慮したがん検診の在り方」、教育シンポジウム6「がんのリスク評価からがん予防と検診を展望する」、第53回日本癌治療学会学術集会 (2015.10.31)、京都
- 11) Hamashima C: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening: 6-years follow-up of a population-based cohort study. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18th Annual European Congress. (2015.11.9) Milan, Italy.
- 12) 濱島ちさと : 基調講演「内視鏡による胃がん検診のエビデンス」、第22回大阪がん検診治療研究会 (2016.2.20)、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得