

厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)
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)で血液の提供があった約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付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 二乗検定では 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 二乗検定については、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群の胃癌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群に基づく胃癌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分類に基づく胃癌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癌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癌リスク-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