

厚生労働行政推進調査事業費補助金(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約 59,000 人のデータをもとに、喫煙状況の詳細な情報を用いて、肺がん罹患リスクを予測するモデルを開発した。なお、モデルの開発に当たっては、競合リスク(全死亡)について考慮したうえで解析した。その結果、男性において現在喫煙者の 10 年累積罹患リスクは年齢・生涯喫煙量 Pack-Year(PY)により値に大きな開きが見られた(40 歳・15PY 未満:0.14% ~ 70 歳・75PY 以上:11.14%)。この値は 10 年以上やめた人では大幅に低減する。なお、非喫煙者の 10 年累積リスクは全ての年齢層においても 1.5%に満たなかった。女性におけるリスク値は男性の約半分であった。外的妥当性について判別能(c-index=0.772)は良好であったが、キャリブレーションについては予測値が高い傾向があった(p=0.002)。自身でリスクを読み取ることが可能な簡易スコアの開発も実施した。肺がんのリスク層別化および高危険群への禁煙をはじめとする予防対策を促進するためのツールとなりえる可能性がある。

研究協力者

アドリアン・シャルヴァー 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

肺がんのリスク層別化に関する検討-多目的コホート研究のデータより-

A. 研究目的

リスクを層別化して疾病のリスクを予測するモデルを構築することは、肺がん予防の効率的・効果的戦略を立てるために有用である。喫煙の肺がん罹患リスクは確立したものであるが、喫煙に関わるあらゆる要因(本数、期間、禁煙年数)を考慮したうえでリスクを予測可能なモデルを構築することは重要である。

B. 研究方法

多目的コホート研究(JPHC Study)、コホート II をベ

ースに性別、年齢、吸い始めた年齢、生涯喫煙量(Pack-Year; PY)、禁煙からの経過年数に基づき 10 年間で肺がん発生の確率を求める予測モデルを構築した。

対象者:1993 年開始の JPHC Study、Cohort II の対象者で生活習慣に関する調査票に回答のある 59,161(男性 27,876、女性 31,285)人。

解析方法:肺がんに関連する要因の抽出には Cox の比例ハザードモデル、10 年間で肺がん発生予測モデルの構築にはパラメトリック生存分析、モデルの妥当性検証には Harrell の c-index(判別能)と Nam-d'Agostino の χ^2 (キャリブレーション)を使用した。なお、喫煙は肺以外の多くのがんや循環器疾患、ひいては全死亡とも関連することから、今回の 10 年累積罹患リスクの予測においては競合リスク(全死亡)も考慮した上で計算を実施した。また、モデルの外的妥当性については、Cohort I のデータを用いて検討した。

(倫理面での配慮)

データは匿名化し集団として解析している。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

追跡期間(381,933.6 人年)中、1,189 症例の肺がんを把握した。

図 1 に男性における現在喫煙者および禁煙年数 10 年以上の人の 10 年間での肺がん発生確率を示す。現在喫煙者の 10 年累積リスクは年齢・生涯喫煙量により値に大きな開きがある(40 歳・15PY 未満: 0.14% ~ 70 歳・75PY 以上: 11.14%)ことが示された。この値は 10 年間以上やめた人では大幅に低減した。なお、非喫煙者の 10 年累積リスクは 40, 50, 60, 70 歳でそれぞれ 0.06, 0.23, 0.64, 1.35%であり、全ての年齢層を通じて 10 年間で 1.5%に満たないという結果であった。

女性においても同様の傾向で、現在喫煙者の 10 年累積リスクは年齢・生涯喫煙量により値に大きな開きがみられ(40 歳・15PY 未満: 0.23% ~ 70 歳・75PY 以上: 6.55%)、この値は 10 年間以上やめた人では大幅に低減した(図2)。なお、非喫煙者の 10 年累積リスクは 40, 50, 60, 70 歳でそれぞれ 0.10, 0.26, 0.50, 0.75%であり、全ての年齢層を通じて 10 年間で 1.0%に満たなかった。

モデルのパフォーマンスについては、内的妥当性は良好であった(交差検証の判別能 $c\text{-index}=0.793$; キャリブレーション $p=0.58$)。外的妥当性については、判別能は高くとどまっていた($c\text{-index}=0.772$)が、キャリブレーションについては予測値が高い傾向があった($p=0.002$)。

また、スコアの合計により、自身でリスクを読み取ることができる簡易スコアシートの開発も行った(図 3)。

D. 考察

本研究では大規模コホートのデータを用いてリスク因子を考慮した予測モデルの構築を行った。国内で

の肺がん予測モデルの構築は本研究が初めてである。また、近年重要視されてきている競合リスクについても考慮し、モデルの妥当性についても良好であることを確認した。今後、効率的な肺がん予防のためのツールとなる得る可能性がある。

E. 結論

性・年齢、Pack-Year、喫煙開始年齢、禁煙年数を考慮して 10 年間での肺がんを発生する確率を求める予測モデルを構築した。禁煙行動や医療機関受診を促すきっかけとなり得る可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

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. Development of a risk prediction model for lung cancer occurrence in the Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. (in submitting)

2) Hori M, Tanaka H, Wakai K, Sasazuki S, Katanoda K. Secondhand smoke exposure and risk of lung cancer in Japan: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(10):942-951.

2. 学会発表

1) 日高章寿、笹月静、松尾恵太郎、伊藤秀美、Charvat Hadrien、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: 異物代謝酵素(シトクロム P450 1A1・グルタチオン-S-転移酵素)の遺伝子多型と胃がんリスクについて -JPHC study-

がん予防学術大会 2016 名古屋; 2016.07.01-07.02;
愛知県名古屋市

2) 谷山祐香里, 片野田耕太, 堀芽久美, 笹月静,
津金昌一郎: 胃がんリスク因子別累積罹患リスクお
よび死亡リスクの推計. がん予防学術大会 2016 名古
屋; 2016.07.01-07.02; 愛知県名古屋市.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し