

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

記述疫学担当

研究分担者 林 櫻松 愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授（特任）

研究要旨

今年度は膵がん記述疫学の日米比較を行った。年齢調整死亡率は、日本人男女とも1950年代にアメリカ人男女より低かったが、その後上昇しつづけてきた結果、男性では1983年に、女性では2010年に米国を上回り、現在米国より高い率を示している。年齢調整罹患率のトレンドや診断時のsummary stageについては、SEER dataにおける日系アメリカ人と3県（山形、福井、長崎）の日本人とで比較検討を行った。1990年から2012年まで3県の日本人も日系アメリカ人も上昇傾向を示していたが、日系アメリカ人は、3県の日本人よりも上昇率が大きいことが認められた（年変化率は、男性で3.5%女性で3.5%）。診断時のsummary stageでは、日米とも遠隔転移が約半数を占め、早期発見が困難である現状を表している。5年生存率については、日米とも10%未満と経年的に改善傾向は認められなかった。本研究では、膵がんは日米とも増加傾向にあり、日系アメリカ人はアジア系アメリカ人の中で罹患率が高く、また一貫して顕著な増加傾向を示したことが明らかになった。発生要因がほとんど不明であることに加え、有効なスクリーニングや早期発見方法が確立されていないことから、今後、膵がんの発生要因の探索研究や、全国がん登録などによる罹患率の動向分析と予防対策へのフィードバックが重要であると考えられる。

A. 研究目的

日本とアメリカでは、膵がんに関する記述疫学はそれぞれ実施されているものの、両国を比較した詳細な記述疫学は数少ない。そこで、膵がん死亡率や罹患率のトレンドを中心に、膵がんの記述疫学に関する国際比較を行った。

B. 研究方法

罹患率のトレンドを比較するために、米国側のデータセットとして、SEER 8 Regs Research Data, Nov 2016 Sub(1973-2014)<Katrina/Rita Population Adjustment>、SEER 9, plus remainder of CA and NJ, Nov 2016 Sub

(1990–2014) detailed API plus White Non-Hispanic-populations, released May 2017, based on the November 2016 submission, US mortality data, 1969–2014 (NCHS) を用いた。Asian Pacific Islander Specialized Population Dataset に含まれている日系アメリカ人のがん罹患データも別途に入手した。日本側のデータセットとしては、登録精度が長期間高いレベルで安定している 3 県（山形、福井、長崎）の地域がん登録データを用いた。

比較性を考慮して、死亡率は WHO cancer mortality database (<http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>) からアメリカ人と日本人の膀胱がん年齢調整死亡率のデータを抽出した。比較可能性を向上させるため、年齢調整死亡率や年齢調整罹患率は、世界人口で調整した率を用い、両国でデータが揃う同じ期間（死亡率は 1955–2013 年、罹患率は 1990–2012 年）を選定した。年齢調整罹患率および死亡率の増減の判定には、Joinpoint (version 4.5.0.1) を用いて Joinpoint 回帰分析を行った。Joinpoint 回帰分析は、時系列データに折れ線を当てはめ、統計学的に有意な変曲点（トレンドに変化が生じた点）と年変化率（APC およびその 95%信頼区間）を求める手法である。

（倫理面での配慮）

本研究は、匿名化が済んだ集団データで統計解析を行った。

C. 研究結果

1) 年齢調整死亡率のトレンド

図 1 に 1955 年から 2003 年までの年齢調整率のトレンドを示す。米国では、膀胱がん年齢調整死亡率は、男性では 10 万人あたり 7–8、女性では 10 万人あたり 4–5 で推移していた。全期間を通してみると、増減があったものの相対的に安定したトレンドと言える。日本人男性における

膀胱がん年齢調整死亡率は、1955 年に 10 万人あたり 2.6 から、2013 年に 10 万人あたり 9.3 にまで上昇していた。一方日本人女性では、1958 年に 10 万人あたり 1.8 であったものが、2013 年には 10 万人あたり 5.8 にまで上昇していた。1950 年代にアメリカ人男女より低かった日本人膀胱がん年齢調整死亡率が、その後上昇しつづけてきた結果、男性では 1983 年に、女性では 2010 年に米国を上回り、現在米国より高い率を示している。Joinpoint 回帰分析の結果、2000 年以降、日本人男女とも有意な増加傾向を示したのに対し、米国の男性では増減なし、女性では微増傾向であった（表 1）。APC は、各期間において米国よりいずれも日本のほうが高かった。

2) アジア系アメリカ人における膀胱がん年齢調整罹患率

図 2 に SEER 9 データによる、2010 年から 2014 年まで 5 年間のアジア系アメリカ人における膀胱がん年齢調整罹患率を示す。日系アメリカ人の年齢調整罹患率は 10 万人あたり 13.4 で、Native Hawaii 人 (10 万人あたり 13.6) に次いで 2 番目に高く、非ヒスパニック系白人よりも高い。アジア系アメリカ人の中でも、出身国による年齢調整罹患率の差が認められた。

3) 年齢調整罹患率のトレンド

図 3 に年齢調整罹患率のトレンドを示す。1990 年から 2012 年まで、3 県の日本人男女とも膀胱がん年齢調整罹患率は上昇傾向が認められおり、男性では APC が 0.4%、女性では APC が 0.9% であった。同時期に SEER 日系アメリカ人における膀胱がん年齢調整罹患率も上昇傾向で、Joinpoint 回帰分析の結果、APC は、男性では APC が 1.8%、女性では 1.3% で一貫して有意な増加傾向が認められた。比較すると、3 県の日本人も日系アメリカ人も、年齢調整罹患率の上昇傾向が示されたが、日系アメリカ人は 3 県の日本人よ

りも上昇率が大きいことが明らかであった。

4) 診断時 summary stage と 5 年生存率

診断時の summary stage については、日米とも遠隔転移が約半数を占めており、早期発見が困難である現状を表している。5 年生存率は、複数時期において、日米とも 10%未滿と有意な改善が認められなかった。

D. 考察

日米とも、全がん死亡率や主要部位のがん死亡率が低下傾向を示しているにもかかわらず、膵がんは上昇傾向を続けている。現在の APC をもとに推計した結果、米国では 2030 年には膵がんはがん関連死因の第 2 位となることが報告されている。日本では、膵がんはがん関連死因の第 4 位であるが、APC やリスク因子への曝露などに変化がない限り、将来的に膵がん死亡数は胃がん死亡数を上回り、がん関連死因の第 3 位になると予想される。他のがんが横ばいまたは減少傾向に転じているとは対照的に、上昇を続けている膵がんは今後がん対策上で重要ながんの一つであると考えられる。

罹患率の日米比較においては、特に日系アメリカ人を含む日本人では罹患率の上昇が顕著であった。米国では、黒人が白人より膵がん罹患率・死亡率が高く、人種差が存在することが長く観察されている。今回の研究では、同じアジア系アメリカ人でも、日系アメリカ人での膵がん年齢調整罹患率が高いことが示された。一般的に罹患率トレンドの変化の原因の一つとして、リスク因子への曝露の増減が挙げられる。喫煙が膵がんのリスク因子として確立されているが、喫煙率は近年低下傾向にあるため、罹患率上昇の原因として説明しにくい。欧米では肥満頻度の増加が理由として説明しているのに対し、日本では一般人口集団における肥満者の割合が低く、がん罹患・死亡における肥満による

人口寄与割合度が低いことが明らかになっている。糖尿病と膵がんとの関連は複雑であり、双方向の因果関係が観察されている。近年、日本における糖尿病患者の有病率の増加が膵がん罹患率上昇の一因になる可能性がある。リスク因子以外、スクリーニングや早期発見方法の向上なども罹患率の変化に影響を及ぼすことが知られている。しかし、膵がんに関しては、スクリーニングや早期発見方法はいまだに存在していないため、これらの変化では膵がんの罹患率の上昇に寄与する可能性が低いと考えられる。

E. 結論

本研究では、日系アメリカ人はアジア系アメリカ人の中で膵がん罹患率が高く、また上昇傾向が 3 県の日本人や非ヒスパニック系白人よりも顕著であることが明らかになった。発生要因がほとんど不明であることに加え、有効なスクリーニングや早期発見方法が確立されていないことから、今後、膵がんの発生要因の探索研究や、全国がん登録などによる罹患率の動向分析と予防対策へのフィードバックが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakatochi M, Lin Y, Ito H, Hara K, Kinoshita F, Kobayashi Y, Ishii H, Ozaka M, Sasaki T, Sasahira N, Morimoto M, Kobayashi S, Ueno M, Ohkawa S, Egawa N, Kuruma S, Mori M, Nakao H, Wang C, Nishiyama T, Kawaguchi T, Takahashi M, Matsuda F, Kikuchi S, Matsuo K. Prediction model for pancreatic cancer risk in the general Japanese population. PLoS One. 2018 Sep 7;13(9):e0203386.

2. 学会発表

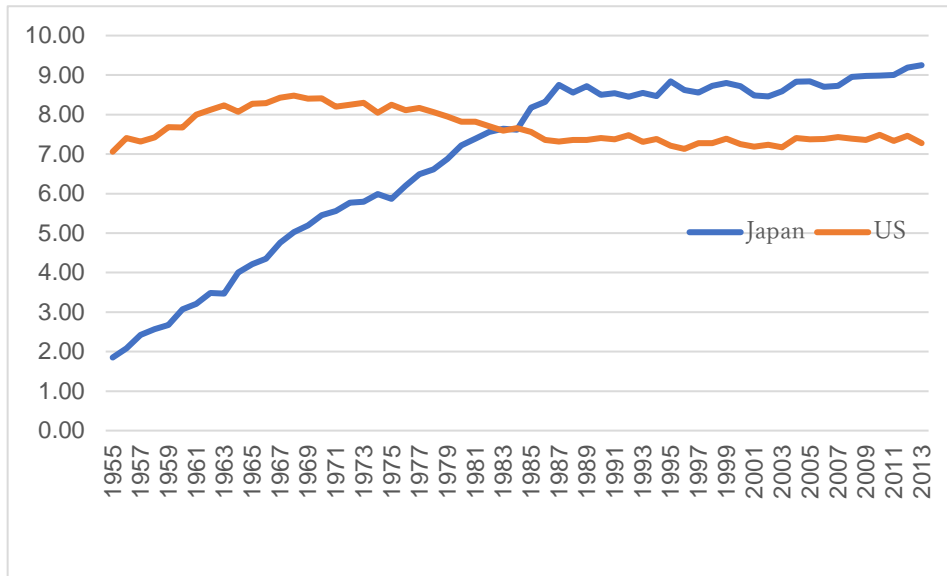
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

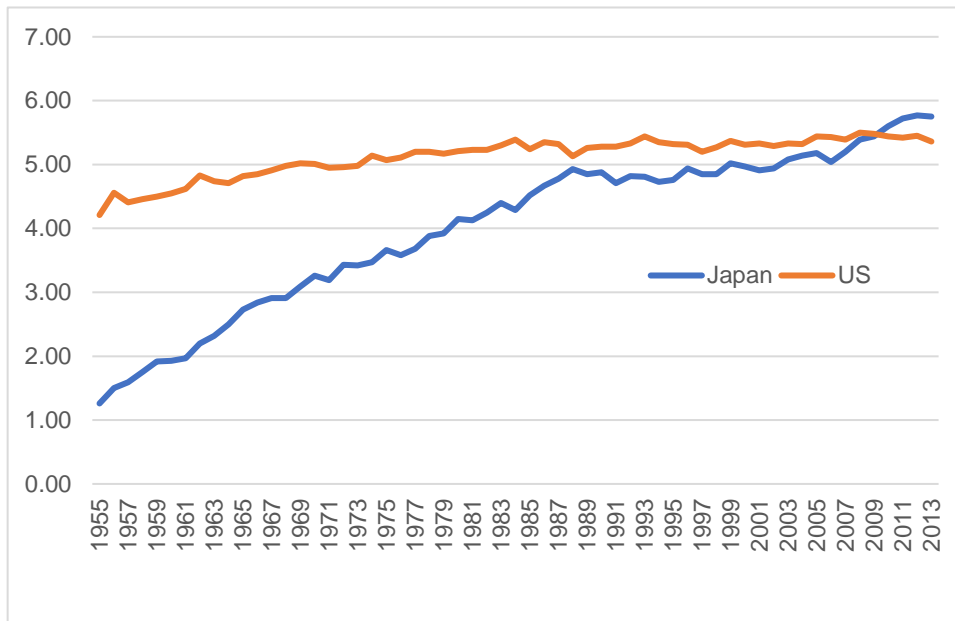
なし

図1 膵がん年齢調整死亡率トレンドの日米比較: 1955-2013

10万人あたり、男性



10万人あたり、女性



IARC WHO mortality database より

表1 膀胱がん年齢調整死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：1955-2013

区分	開始年	終了年	年変化率(APC)	95%信頼区間	
				上限	下限
日本, 男性					
1	1955	1967	7.6 [^]	6.9	8.3
2	1967	1987	2.9 [^]	2.7	3.1
3	1987	2003	0.0	-0.1	0.2
4	2003	2013	0.6 [^]	0.4	0.9
米国, 男性					
1	1955	1966	1.5 [^]	1.2	1.8
2	1966	1977	-0.4 [^]	-0.7	-0.1
3	1977	1987	-1.0 [^]	-1.4	-0.7
4	1987	2013	0.0	0.0	0.1

区分	開始年	終了年	年変化率(APC)	95%信頼区間	
				上限	下限
日本, 女性					
1	1955	1966	6.9 [^]	6.1	7.7
2	1966	1988	2.4 [^]	2.3	2.6
3	1988	1994	-0.4	-1.3	0.5
4	1994	2006	0.7 [^]	0.4	0.9
5	2006	2013	1.8 [^]	1.4	2.3
米国, 女性					
1	1955	1962	1.4 [^]	0.8	2.1
2	1962	1980	0.6 [^]	0.4	0.7
3	1980	2013	0.1 [^]	0.1	0.1

[^]統計学的有意 (p<0.05)

年齢調整死亡率は世界人口で調整

図2 アメリカにおける人種別5年間（2010-2014）の膵がん年齢調整罹患: SEER 9

10万人あたり

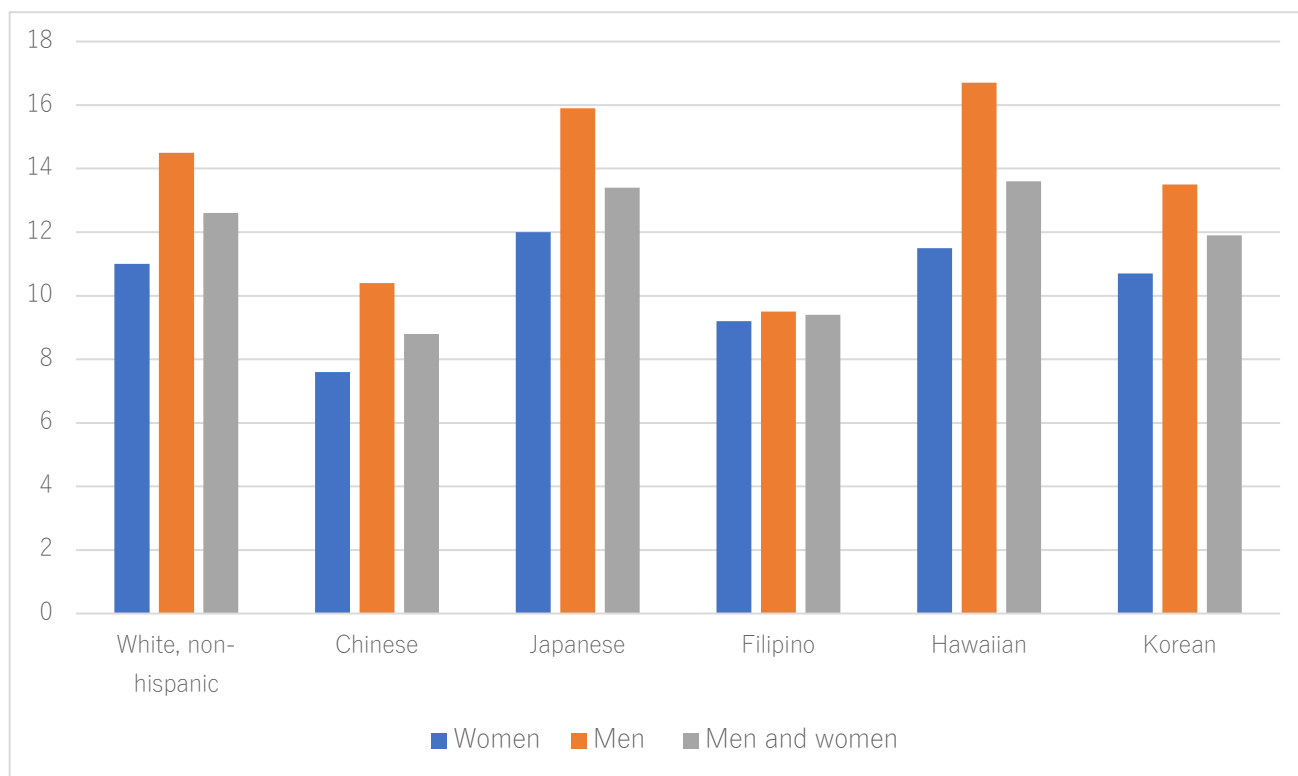
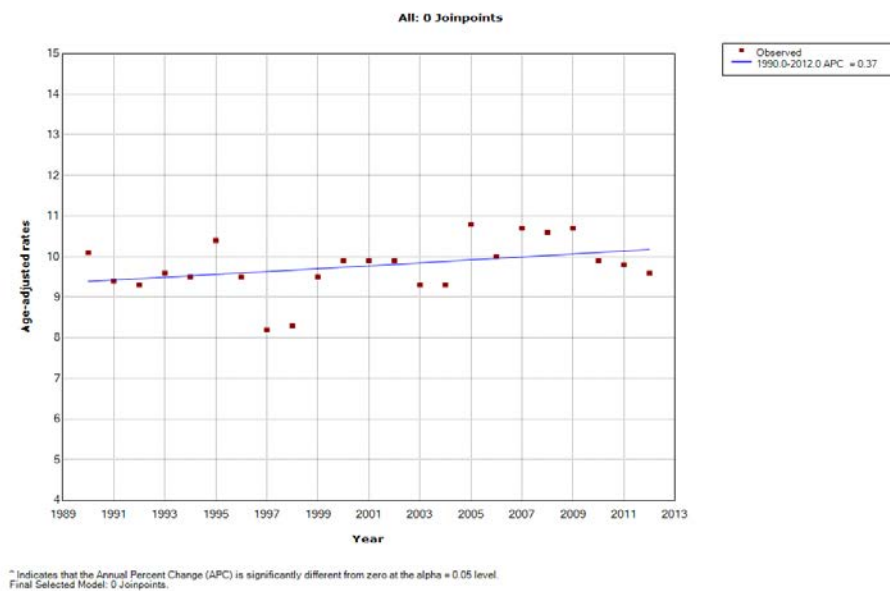
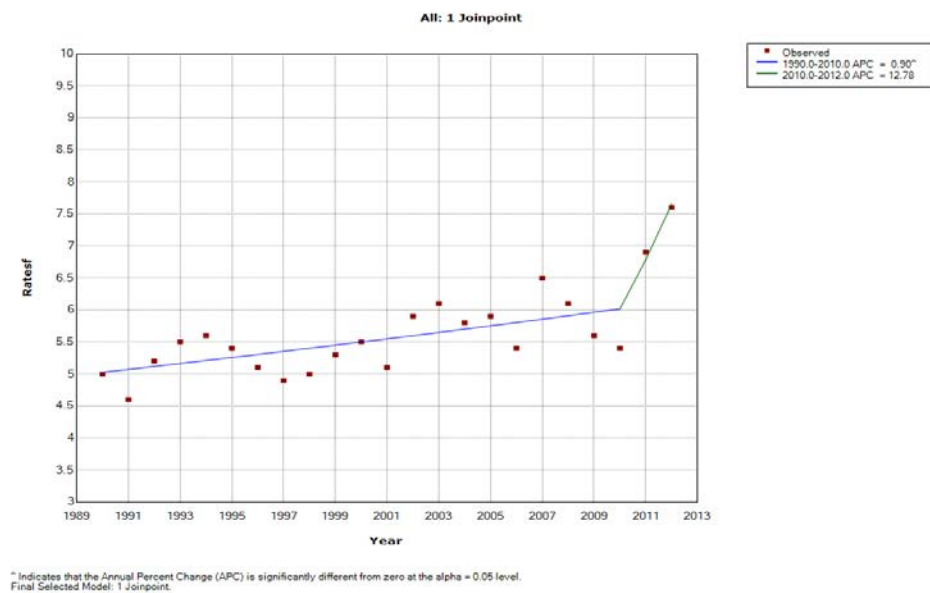


図3 年齢調整罹患率トレンドの日米比較：1990-2012

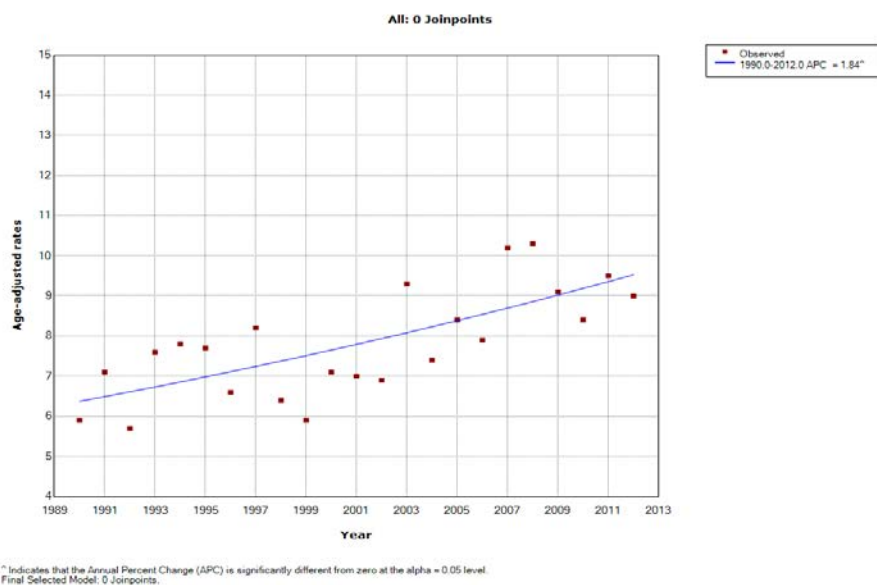
日本 3 県の日本人、男性



日本 3 県の日本人、女性



SEER 9 日系アメリカ人、男性



SEER 9 日系アメリカ人、女性

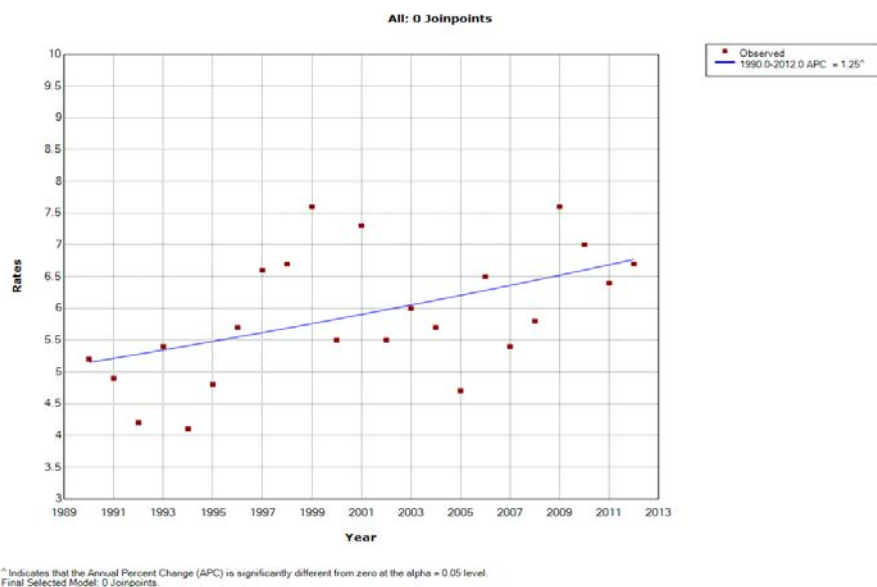


表2 臨床進行度の日米比較

臨床進行度	日本 3県の日本人(n=12271)				米国: SEER 日系アメリカ人(n=2910)			
	男女	%	男	女	男女	%	男	女
限局	707	5.8	365	342	223	7.7	86	137
局所リンパ節浸潤	559	4.6	293	266	861	29.6	380	481
局所隣接臓器浸潤	3433	28.0	1799	1634		27.6		
遠隔転移	5660	46.1	3009	2651	1352	46.5	644	708
不明	1912	15.6	891	1021	474	16.3	211	263
	12271		6357	5914	2910		1321	1589

* SEERでは、局所浸潤という一つのカテゴリのみを採用

□ 3、 □ がんの5□ □ □ □ の□ □ (%)

□ □	□ □	□	□	□ □ SEER9	□ □	□	□
1993-1996	6.5	7.0	5.9	1993-1995	4.0	3.7	4.3
1997-1999	6.7	6.2	7.3	1996-1998	4.4	4.6	4.1
2000-2002	5.5	5.0	6.0	1999-2001	5.1	5.2	5.0
2003-2005	7.0	7.1	6.9	2002-2004	5.6	5.3	5.8
2006-2008	7.7	7.9	7.5	2005-2007	7.2	6.6	7.8
				2008-2014	9.1	9.8	8.4

Source: Japan, Monitoring of Cancer Incidence in Japan - Survival 2006-2008 Report (Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, 2016)

Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and international comparative study.

Matsuda T, et al; Research Group of Population-Based Cancer Registries of Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology 2011;41:40-51

Source: United States, SEER9: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute.

Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017, SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.