

日米における多発性骨髄腫の死亡率の経年変化と新規薬剤導入の影響

碓井喜明 伊藤秀美

愛知県がんセンター研究所 がん情報・対策研究分野

背景

- 1960年代にアルキル化剤の導入により生存期間中央値は1年未満から1-2年へと改善したが、依然として予後不良であった。

Kristinsson SY et al. J Clin Oncol, 2007

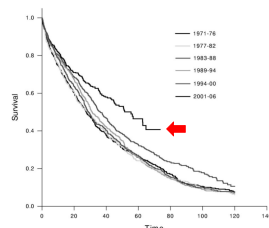
- 1990年代に大量化学療法併用自家末梢血幹細胞移植 (以下, 自家移植) が導入されるもその適応は若年者に限られ, 65歳以上においては従来の化学療法が治療の中心であった。

Turesson I et al. J Clin Oncol, 2010

背景

- 2000年代に入り, 骨髄腫患者の生存率の改善が報告されるようになった。

Mayo Clinicからの報告
Kumar SK et al. Blood, 2008



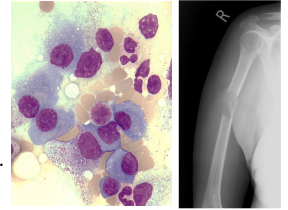
- 新規治療法の登場は, 当該疾患の死亡統計の動向に影響を与える可能性がある。
- しかし, 新規薬剤導入による骨髄腫死亡率の低下は十分に検討されていない。

背景

- 多発性骨髄腫 (以下, 骨髄腫) による死亡は全がん死亡の約1.1%を占め, 造血器腫瘍による死亡の約15-17%を占める。

Blade J et al. Ann Oncol, 2010
国立がん研究センター がん情報サービス 「がん登録・統計」

- 骨髄腫は骨痛・貧血・腎障害・高カルシウム血症・易感染性など多彩な症状を来し, 一般的に治癒は困難とされている。診断時の年齢の中央値は約70歳と患者の多くは高齢者が占める。

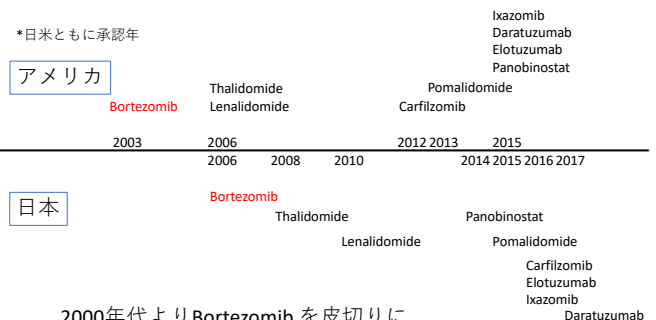


Palumbo A et al. N Engl J Med, 2011

<https://emedicine.medscape.com/article/391742-overview#section=Introduction>

背景

*日米ともに承認年



2000年代よりBortezomibを皮切りに分子標的薬など多くの新規薬剤が開発された。新規薬剤は従来の化学療法と比較してより治療効果があるとされている。

目的

日米の人口動態死亡統計データを用いて骨髄腫の死亡率の経年変化を評価し, 新規薬剤導入以降の骨髄腫による死亡率がどのように推移しているか検討する。

方法

対象;

1995年から2015年の期間に骨髄腫*で死亡した

• アメリカ(全州) 229,290人

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database

• 日本(全都道府県) 74,972人

人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部編)

*骨髄腫のcodeの定義

ICD-9: 203.0, 238.6

ICD-10: C90.0, C90.2, C90.3

方法

- WHO (2000-2015年) 標準人口を用いて算出した各年の年齢調整死亡率(直接法)

- 年齢グループ(0-49歳, 50-59歳, 60-69歳, 70-79歳, 80-歳)毎の死亡率

これらをJoinpoint Regression analysisを用いて経年変化の評価を行なった.

方法

また, 罹患の推移による影響も評価するため以下における骨髄腫*の罹患の推移も同様に評価を行なった.

• アメリカ9州(カバー率 9.4%)

Atlanta, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, San Francisco-Oakland, Seattle-Puget Sound, Utah

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database

• 日本13府県(カバー率 31.9%)

青森, 宮城, 山形, 神奈川, 新潟, 福井, 愛知, 滋賀, 大阪, 鳥取, 山口, 長崎, 熊本

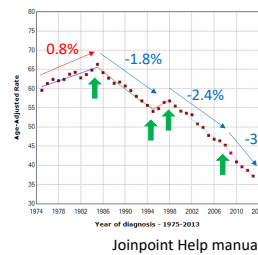
Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ)

*骨髄腫のcodeの定義 死亡のCodeから変換

ICD-O-3: 9731/3, 9732/3, 9734/3

方法

Joinpoint Regression analysis;
National Cancer Instituteにて開発された解析手法.

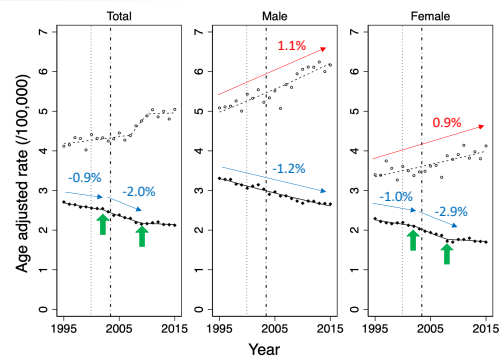


- 連続する期間における傾向を記述する回帰線を作成.
- 回帰線の変化する点をjoinpointとして算出.
- 各セグメント内で, 年変化率(Annual Percent Change; APC)が有意に増加していれば上昇, 減少していれば低下と評価.

Kim HJ et al. Stat Med, 2000

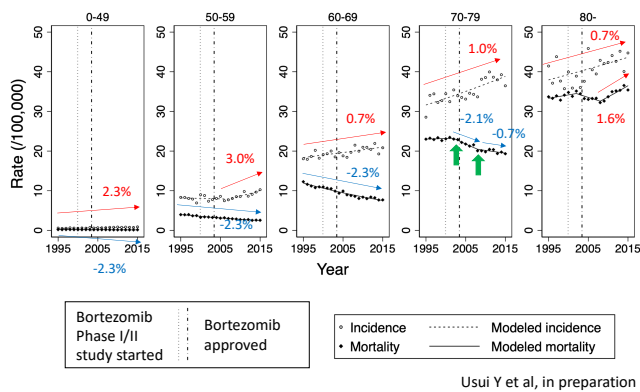
結果

アメリカ 年齢調整死亡・罹患率

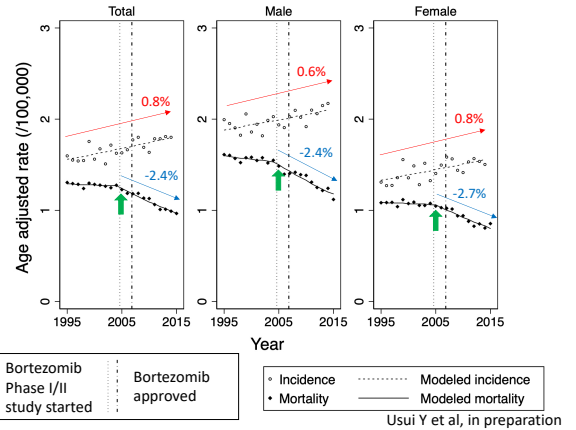


Legend: Bortezomib Phase I/II study started, Bortezomib approved, Incidence, Modeled incidence, Mortality, Modeled mortality. Usui Y et al, in preparation

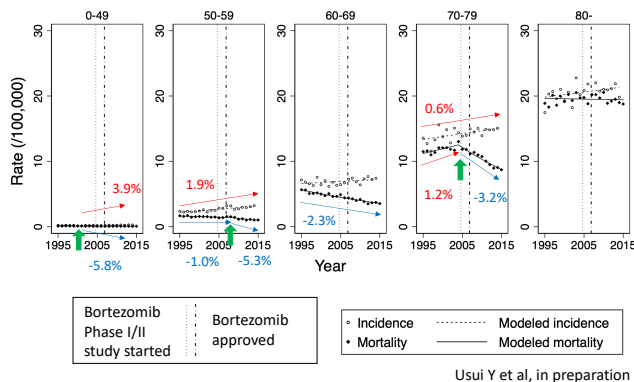
アメリカ 年齢グループ毎 死亡・罹患率



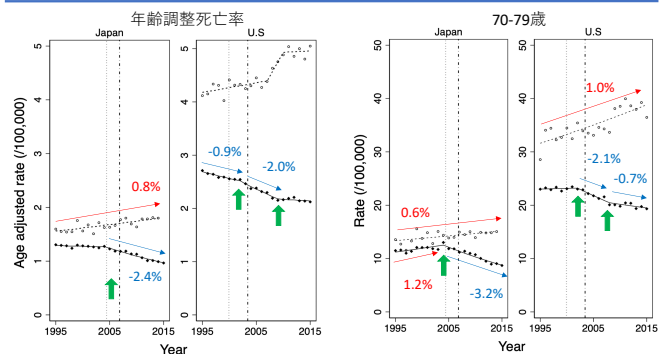
日本 年齢調整死亡・罹患率



日本 年齢グループ毎 死亡・罹患率



結果まとめ



日米ともに新規薬剤導入以降にjoinpointを認め、以降有意に死亡率の低下を認めた。年齢グループ毎の解析では、特に70-79歳のグループにおいて顕著であった。

考察

- 日米ともに新規薬剤導入により骨髄腫の死亡率が低下している可能性が示唆された。
- 日本において0-49歳において1997年より死亡率の低下を認めていたのは、日本に自家移植が導入されたタイミングと合致しその影響をみた可能性がある。

アメリカにおいてjoinpointを認めなかった理由は、アメリカでは日本より早くに自家移植が導入されたことなどが考えられる。

考察

- 日米ともに特に70-79歳において新規薬剤導入以降死亡率の低下が顕著になっていた。従来の抗がん剤や自家移植により恩恵を受けられにくかった年代において特に新規薬剤の影響が大きい可能性が示唆される。
- 80歳以上を除いて、今回の解析ではjoinpointを認めなかった年齢グループでも、罹患率は上昇していたにもかかわらず死亡率は有意に低下を認めていた。

Supportive careの進歩や診断能の向上なども死亡率の改善に寄与しているとは考えられるが、分子標的薬による死亡率の改善への影響がある可能性もある。

Kristinsson SY et al. Leukemia, 2014
Thorsteinsdottir S et al. Haematologica, 2018

考察

- 一方80歳以上においては死亡率の有意な低下は認めず, 新規薬剤による死亡率の改善における恩恵は認められなかった.

高齢者においては合併症などにより治療完遂が困難な状況が多いとされておりその影響を受けていると考えられる.

Bringham S et al. Haematologica, 2013

しかし, 新規薬剤による治療により腎障害などの症状緩和を行うことも可能とされており, 死亡率の改善以外にも新規薬剤の恩恵を受けている可能性はある.

Dimopoulos MA et al. J Clin Oncol, 2016

結語

- 日米ともに新規薬剤の導入が骨髄腫の死亡率の改善に寄与している可能性が示された.
- 特に, 従来の化学療法や自家移植からの恩恵を受けられていなかった70歳代において顕著であった.
- 80歳以上における新規薬剤による死亡率の改善は認めなかったものの別の側面からの評価も必要である.

膵がん記述疫学：日米比較

愛知医科大学医学部公衆衛生学

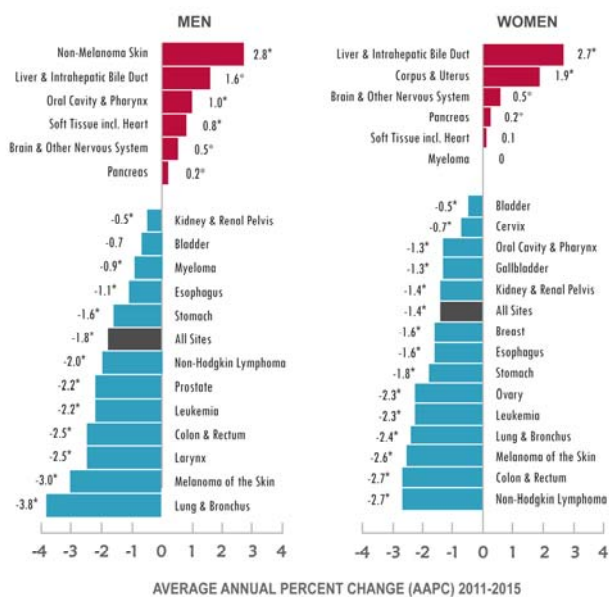
林 櫻松

Pancreatic cancer in the U.S.

Estimated new cases in 2018: 55,440
(3.2% of all new cases)

Estimated deaths in 2018: 44,330
(7.3% of all cancer deaths)

NATIONAL TRENDS IN CANCER DEATH RATES (2011-2015)

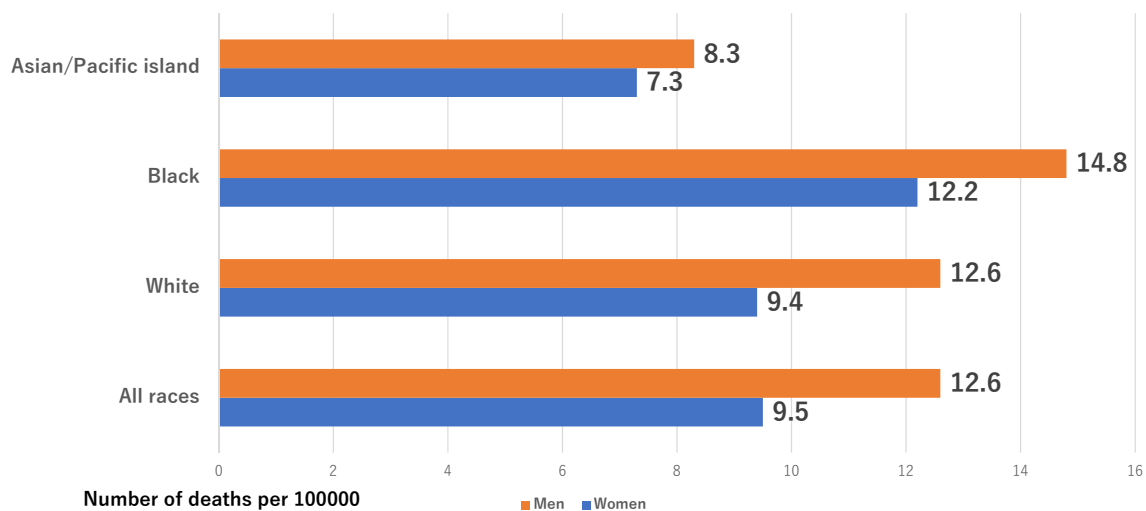


*AAPC is significantly different from zero ($p < .05$).

seer.cancer.gov

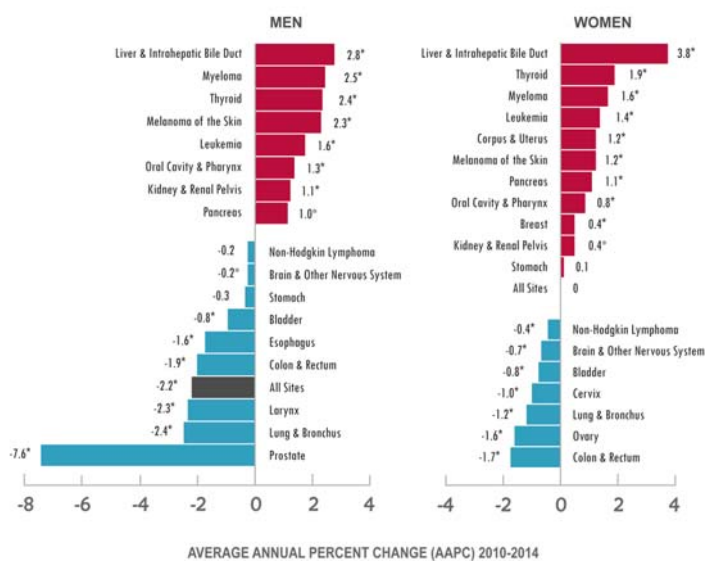
Source: Annual Report to the Nation, Part 1: National Cancer Statistics

Pancreatic cancer mortality rates by races/ethnicity (U.S. 2011-2015, Age-Adjusted)



<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>

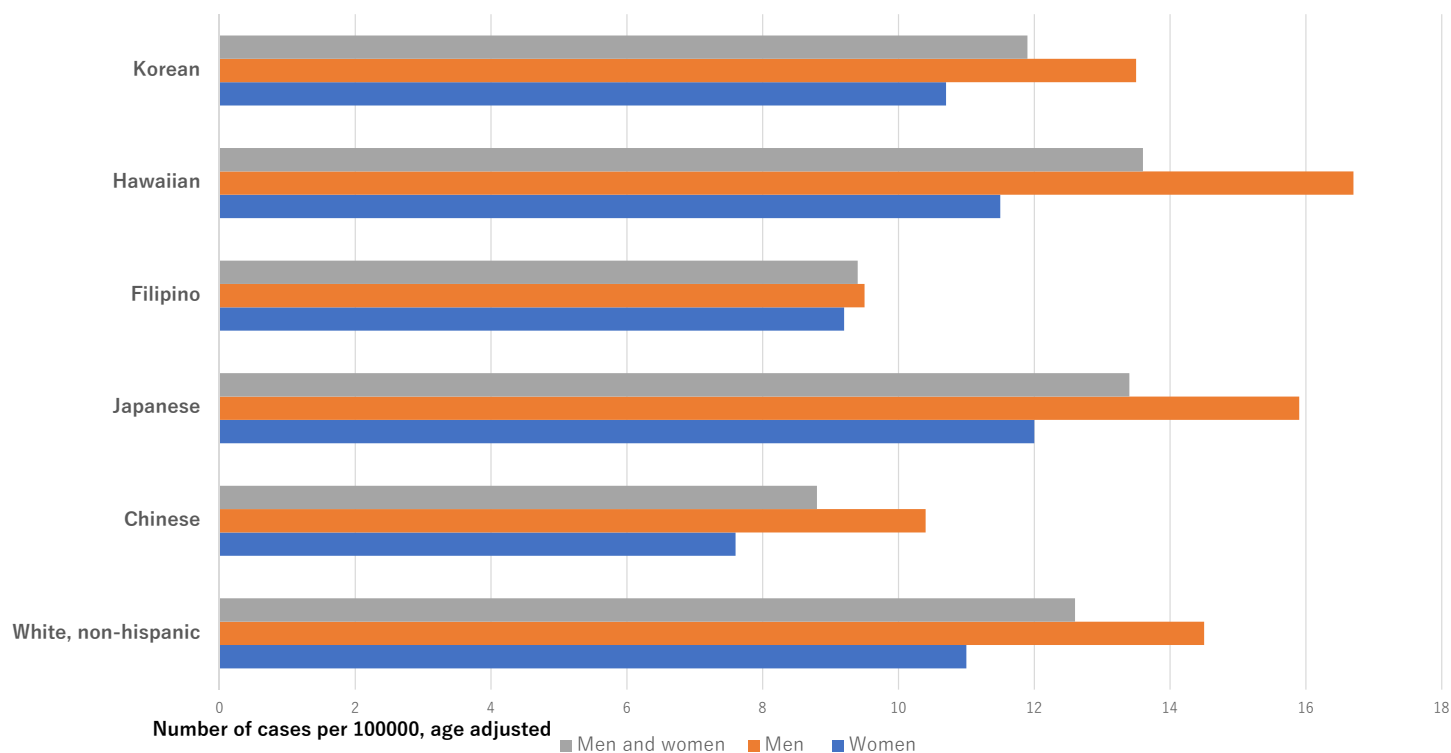
NATIONAL TRENDS IN RATES OF NEW CANCER CASES (2010-2014)



*AAPC is significantly different from zero (p<.05).
Rates were adjusted for reporting delay in the registry.

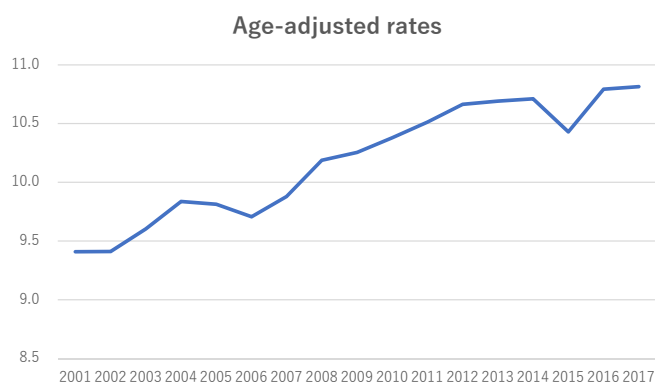
seer.cancer.gov
Source: Annual Report to the Nation, Part 1: National Cancer Statistics

Pancreatic cancer incidence rates among API (SEER9, 2010-2014)



日本における膵がん罹患と死亡

- 2016年罹患数: 40617 (男 20856, 女 19760)
- 部位割合: 4.1%
- 年齢調整罹患率(人口10万人対)
14.1 (日本人口) 9.9(世界人口)
- 2017年死亡数: 34224 (男17401, 女 16823)
- 部位割合: 9.2%
- 年齢調整死亡率(人口10万人対)
10.8 (日本人口) 7.4 (世界人口)



Source:がん情報サービス

対象と方法

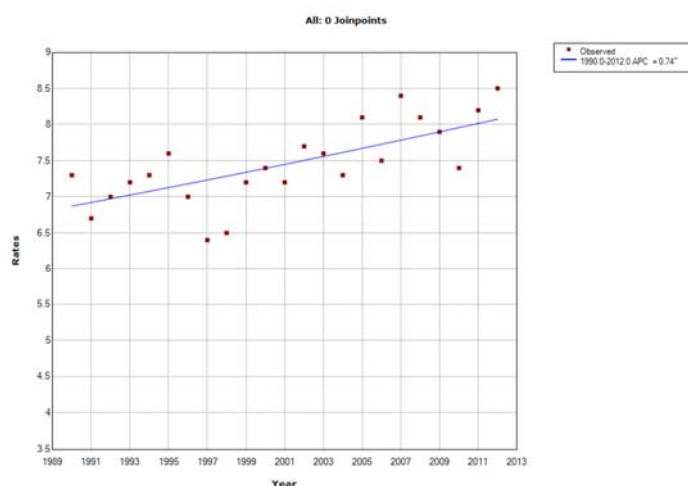
日本

アメリカ

- 3県（山形、福井、長崎）
地域がん登録データ（1985-2013）
- 期間：1990-2012
- 年齢調整罹患率：世界人口で調整
- Joinpoint回帰分析
- 臨床病理学的特徴：臨床進行度欠損、多重がん（重複原発腫瘍における2番目以降の腫瘍）、形態コード(C250以外)を除外した12271例

- SEER 9
plus remainder of CA and NJ, Nov 2016 Sub (1990-2014) detailed API, released May 2017, based on the November 2016 submission.
- 期間：1990-2012
- 年齢調整罹患率：世界人口(Segi)で調整
- Joinpoint回帰分析
- 臨床病理学的特徴：SEER.Statにより集計（日系アメリカ人 2910例）

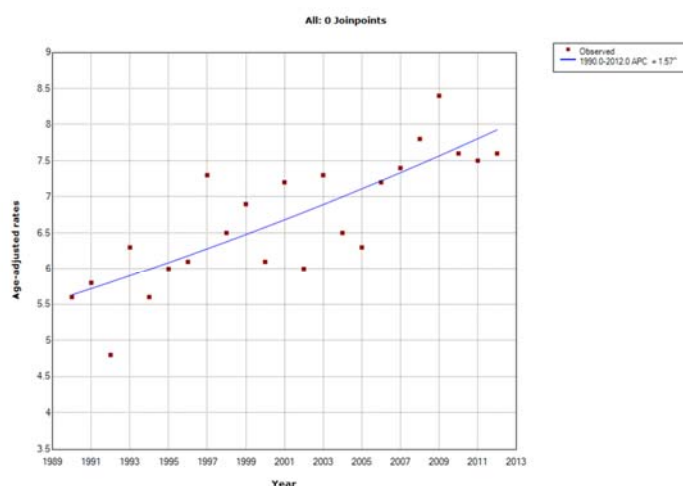
日本 3県年齢調整罹患率のトレンド



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 joinpoints.

世界人口で調整

アメリカ SEER Japanese 年齢調整罹患率のトレンド

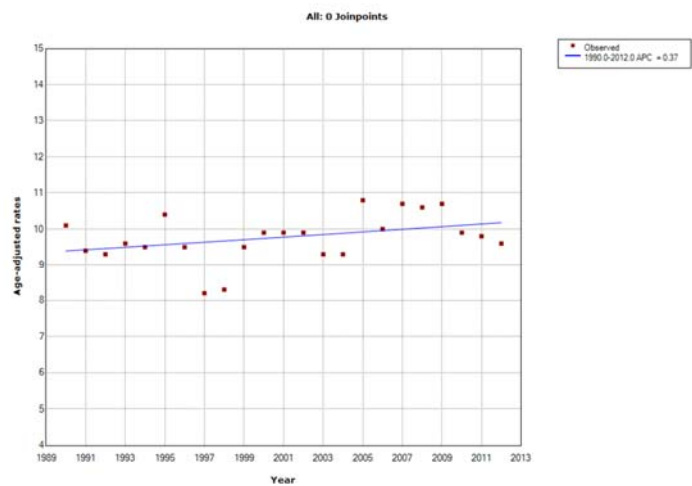


* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 joinpoints.

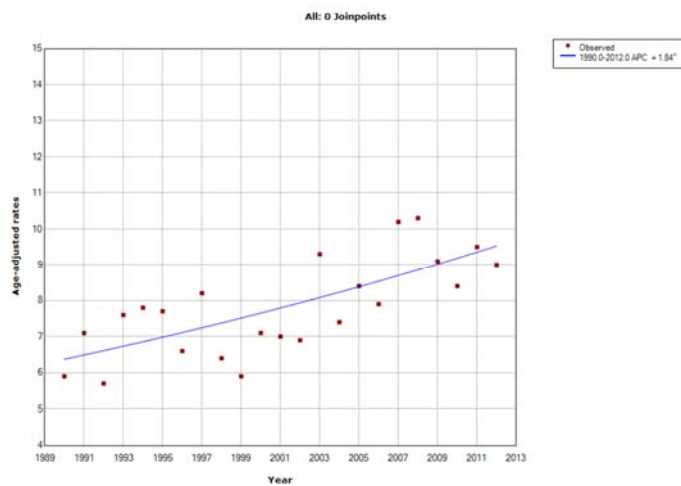
World population (Segi)で調整

日本 3府県年齢調整罹患率のトレンド 男

アメリカ SEER Japanese 年齢調整罹患率のトレンド 男



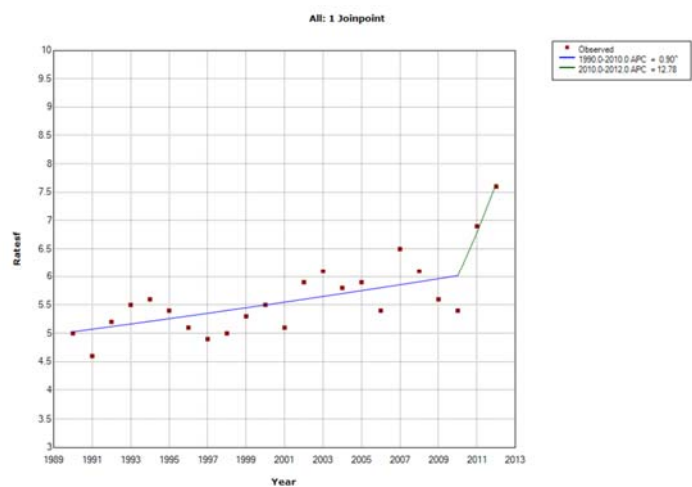
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.



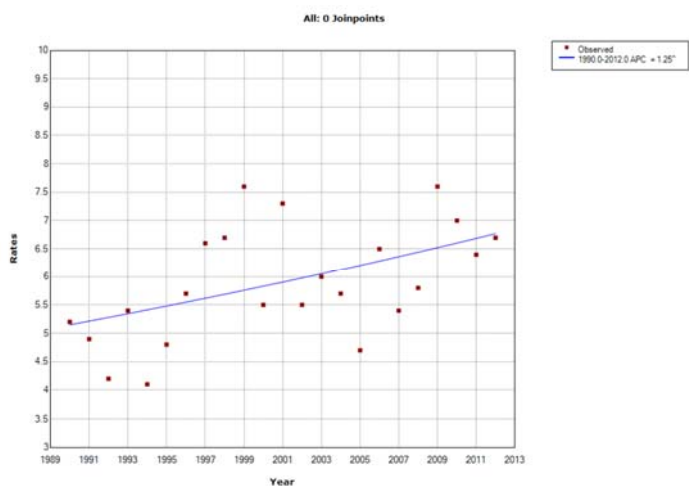
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

日本 3県年齢調整罹患率のトレンド 女

アメリカ SEER Japanese 年齢調整罹患率のトレンド 女



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 1 Joinpoint.



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

膵がん局在、組織型、進行度の日米比較

| 局在 | 日本 | | | | | | アメリカ | | | | | |
|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 総数 | % | 男 | % | 女 | % | 総数 | % | 男 | % | 女 | % |
| C250 | 4769 | 38.9 | 2403 | 37.8 | 2366 | 40.0 | 1377 | 47.3 | 622 | 46.4 | 755 | 47.5 |
| C251 | 1925 | 15.7 | 1012 | 15.9 | 913 | 15.4 | 333 | 11.4 | 129 | 9.6 | 204 | 12.8 |
| C252 | 1305 | 10.6 | 744 | 11.7 | 561 | 9.5 | 298 | 10.2 | 163 | 12.2 | 135 | 8.5 |
| C253 | 33 | 0.3 | 23 | 0.4 | 10 | 0.2 | 19 | 0.7 | 9 | 0.7 | 10 | 0.6 |
| C254 | 24 | 0.2 | 9 | 0.1 | 15 | 0.3 | 2 | 0.1 | 0 | 0.0 | 2 | 0.1 |
| C257 | 9 | 0.1 | 5 | 0.1 | 4 | 0.1 | 37 | 1.3 | 17 | 1.3 | 20 | 1.3 |
| C258 | 261 | 2.1 | 129 | 2.0 | 132 | 2.2 | 239 | 8.2 | 105 | 7.8 | 134 | 8.4 |
| C259 | 3945 | 32.1 | 2032 | 32.0 | 1913 | 32.3 | 605 | 20.8 | 276 | 20.6 | 329 | 20.7 |
| | 12271 | | 6357 | | 5914 | | 2910 | | 1321 | | 1589 | |

日本

アメリカ

| 組織型 | 日本 | | | | | | アメリカ | | | | | |
|--------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 総数 | % | 男 | % | 女 | % | 総数 | % | 男 | % | 女 | % |
| 8000 | 5270 | 42.3 | 2639 | 41.5 | 2631 | 44.5 | 447 | 15.4 | 198 | 14.8 | 249 | 15.7 |
| 8010 | 2598 | 21.2 | 1261 | 19.8 | 1337 | 22.6 | 370 | 12.7 | 185 | 13.8 | 185 | 11.6 |
| 8140 | 2077 | 16.9 | 1122 | 17.6 | 955 | 16.1 | 1519 | 52.2 | 691 | 51.5 | 828 | 52.1 |
| 8211 | 1404 | 11.4 | 832 | 13.1 | 572 | 9.7 | 1 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 |
| Others | 922 | 8.2 | 503 | 7.9 | 419 | 7.1 | 573 | 19.7 | 247 | 18.4 | 326 | 20.5 |
| | 12271 | | 6357 | | 5914 | | 2910 | | 1321 | | 1589 | |

日本

アメリカ

| 進行度 | 日本 | | | | | | アメリカ | | | | | |
|--------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 総数 | % | 男 | % | 女 | % | 総数 | % | 男 | % | 女 | % |
| 限局 | 707 | 5.8 | 365 | 5.7 | 342 | 5.8 | 223 | 7.7 | 86 | 6.5 | 137 | 8.6 |
| リンパ節転移 | 559 | 4.6 | 293 | 4.6 | 266 | 4.5 | 861 | 29.6 | 380 | 0.0 | 481 | 30.3 |
| 隣接臓器転移 | 3433 | 28.0 | 1799 | 28.3 | 1634 | 27.6 | | | | | | |
| 遠隔転移 | 5660 | 46.1 | 3009 | 47.3 | 2651 | 44.8 | 1352 | 46.5 | 644 | 48.8 | 708 | 44.6 |
| 不明 | 1912 | 15.6 | 891 | 14.0 | 1021 | 17.3 | 474 | 16.3 | 211 | 16.0 | 263 | 16.6 |
| | 12271 | | 6357 | | 5914 | | 2910 | | 1321 | | 1589 | |

| 5年生存率 | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|----------------------|-------|-------|---------|
| 日本 | 全体 | 男 | 女 | アメリカ | Total | Males | Females |
| 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 |
| Source: がん情報サービス | | | | 2008-2014 | 9.1 | 9.8 | 8.4 |
| | | | | Source: SEER 9 areas | | | |
| CONCORD-3 (Lancet 2018) | | | | | | | |
| 2000-2004 | 6.9 | | | | 7.2 | | |
| 2005-2009 | 7.6 | | | | 8.9 | | |
| 2010-2014 | 8.3 | | | | 11.5 | | |

まとめ

- 日米とも、膵がん年齢調整罹患率は上昇傾向を示しており、APCは、日系アメリカ人は日本人の約2倍であった。
- アメリカでは、膵がん罹患率・死亡率に人種差が観察されている。特にAPIの中で、ハワイ原住民と日系アメリカ人での罹患率は、他人種より高い。
- 膵内分泌腫瘍(C254)が占める割合は、日系アメリカ人より日本人のほうが高い。
- 日米とも、遠隔転移が約半分を占めており、早期発見が困難である。
- 5年生存率の改善に差がある。

2019/1/24(木)

柴田班班会議

片野田・堀

記述疫学グループ 記述疫学研究進捗報告

卵巣がん組織型別罹患率

概要：これまで SEER*stat data を利用して、米国の卵巣がんの組織型別罹患率を集計した。今回は、SEER*stat data の更新とともに、MCIJ2013 データから日本の卵巣癌の組織型別罹患率を集計し、日米比較を行った。特に Serous carcinoma, Clear cell carcinoma において罹患率の差が大きかった。遺伝子変異の割合、子宮内膜症の有病割合が異なる可能性がある。今後、リスク因子の保有割合、組織型別罹患率・生存率、進行度分布の年次推移を明らかにし、国際比較を行う。

1 データベース

A) 米国

- ① SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2017 Sub (1973-2014 varying)
 - » 提出地域: San Francisco-Oakland SMSA, Connecticut, Detroit (Metropolitan), Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle (Puget Sound), Utah, Atlanta (Metropolitan), San Jose-Monterey, Los Angeles, Alaska Natives, Rural Georgia, California excluding SF/SJM/LA, Kentucky, Louisiana, New Jersey, Greater Georgia)
 - » 人口カバー率：28% (2010 年 census に基づく)
- ② 症例数：7,070,314 例 (*7,080,885 例 *Louisiana 州, 2005 年 7 月-12 月含む)
- ③ 人口集団：the US white, the US black, and the US Asian Pacific Islander (API)

B) 日本

- ① 地域がん登録データ (2017 年 3 月提出)
 - » 集計利用データ精度基準：DCO <10%, Ill-defined site <10%, Morphologically verified cases >80%, Unknown basis of diagnosis <10%
 - » 集計対象地域: 青森県、山形県、福島県、茨城県、栃木県、群馬県、新潟県、福井県、長野県、愛知県、三重県、滋賀県、大阪府、和歌山県、鳥取県、島根県、岡山県、広島県、山口県、香川県、高知県、佐賀県、長崎県、熊本県
 - » 人口カバー率：40%
- ② 症例数：7,671,558 例

2019/1/24(木)

柴田班班会議

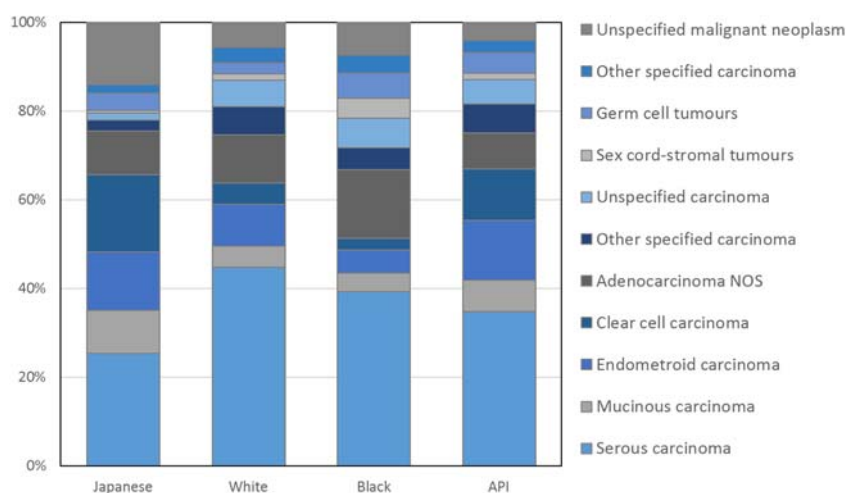
片野田・堀

2 組織型分類

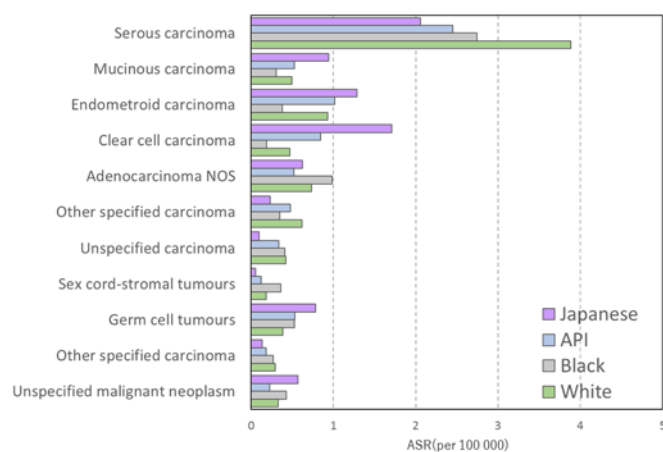
| Histological subtype | ICD-O-3M |
|---|---|
| Carcinoma | 8010-8231, 8246-8576, 9014-9015, 9110 |
| Serous carcinoma | 8441, 8460-8463, 9014 |
| Mucinous carcinoma | 8470-8490, 9015 |
| Endometrioid carcinoma | 8380-8383, 8560, 8570 |
| Clear cell carcinoma | 8310-8313, 9110 |
| Adenocarcinoma NOS | 8140-8147, 8170-8190, 8211-8231, 8260, 8384, 8440, 8576 |
| Other specified carcinoma | |
| Unspecified carcinoma | 8010-8035 |
| Sex cord-stromal tumours | 8590-8671 |
| Germ cell tumours | 8240-8245, 9060-9102 |
| Other specified carcinoma (include Mullerian mixed tumour, carcinosarcoma) | |
| Unspecified malignant neoplasm | 8000-8005 |

3 結果

A) 組織型分布



B) 組織型別年齢調整罹患率

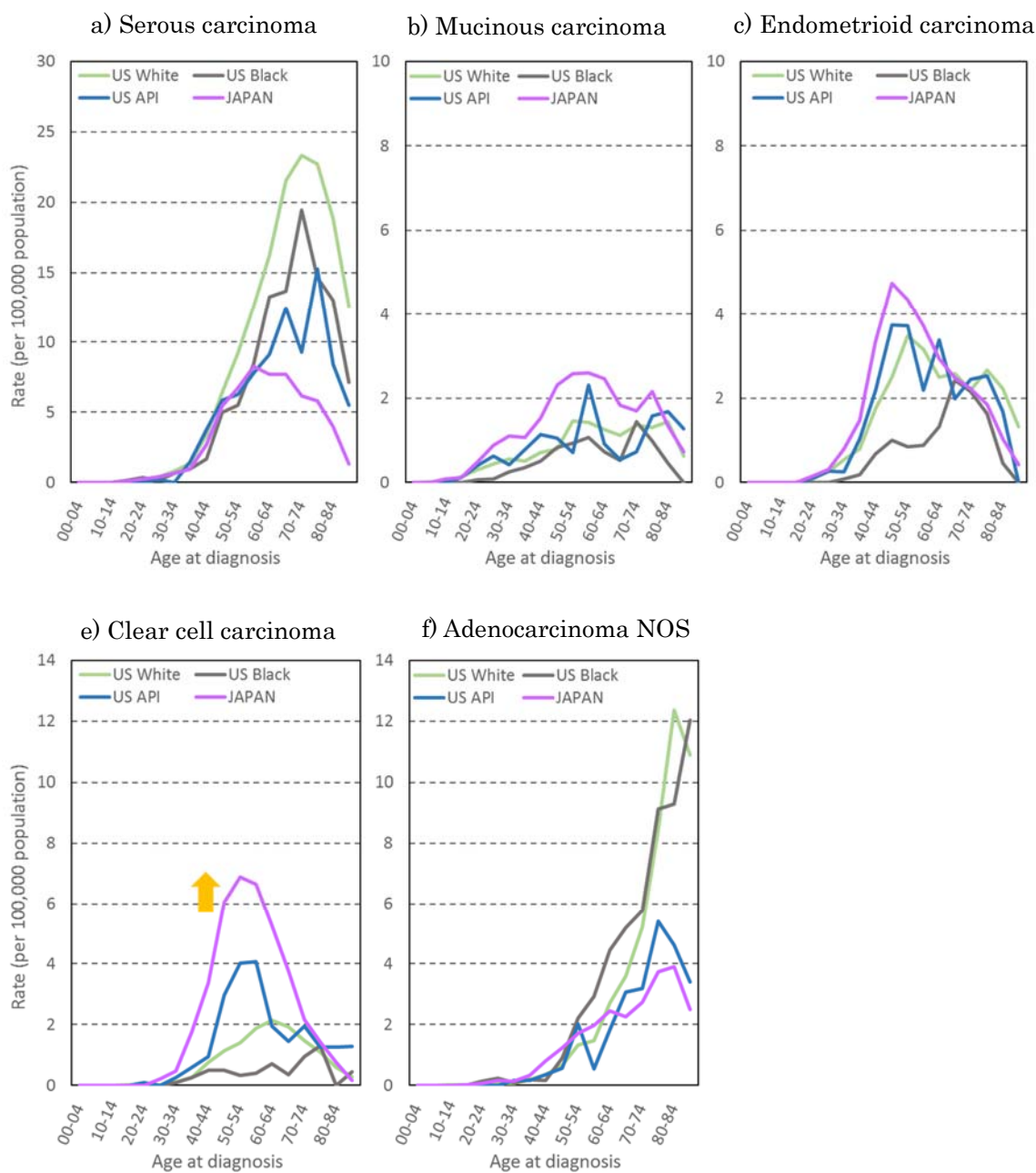


2019/1/24(木)

柴田班班会議

片野田・堀

C) 組織型別年齢階級別罹患率



4 まとめ

- ・ Serous carcinoma、CCC、Endometrioid carcinoma の順に ASR が高い。
- ・ 米国と比較して Serous carcinoma の罹患が低く、Mucinous carcinoma, Endometrioid carcinoma、CCC の罹患が高い。
 - BRCA1/2 変異は Serous carcinoma との関連があるとされる。日本人と米国人集団において BRCA1/2 変異の割合が異なる可能性がある。
 - 日本集団において CCC、Endometrioid carcinoma のリスク因子である子宮内膜

2019/1/24(木)
柴田班班会議
片野田・堀

症の有病割合が高い可能性がある。

- 日本の生存率は向上し、現在では北米や欧州より高いと報告された。比較的予後のよいとされる CCC、Endometrioid carcinoma の割合が高く、予後の悪い Serous carcinoma の割合が低いことが要因と考えられる。組織型別罹患率の年次推移を明らかにし、生存率の向上に与えた影響を検討する必要がある。また、CCC、Serous carcinoma はともに、異型度や進行度の違いによる生存率の差が大きい。日米間での異型度や進行度分布についても集計を進める予定である。
- ☆ 生存率の地域差、向上の要因について詳細な検討が必要である。今後、リスク因子の保有割合、組織型別罹患率・生存率、進行度分布の年次推移を明らかにし、国際比較を行う。

2019/1/24

柴田班班会議

記述疫学グループ（片野田）進捗報告

(1) 胚細胞腫瘍罹患率

概要：SEER*stat を利用して、米国の卵巣がんの組織型別罹患率を集計し、日本の地域がん登録データと比較した。

1 米国データベース

1.1 Software: Surveillance Research Program, National Cancer Institute
SEER*Stat software (www.seer.cancer.gov/seerstat) version 8.3.5.

Data: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program
(www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs
Research Data + Hurricane

Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2017 Sub (2000-2015)
<Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total
U.S., 1969-2016 Counties,

National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program,
released April 2018, based on the November 2017 submission.

1.2 症例数 (2009-2011 年) : 頭蓋内 263 例、精巣 7,047 例、卵巣 480 例

2 日本データ

2.1 地域がん登録全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ) 27 県

2.2 症例数 (2009-2011 年) : 頭蓋内 189 例、精巣 1,684 例、卵巣 345 例
～Jpn J Clin Oncol. 2017;47:762-771.

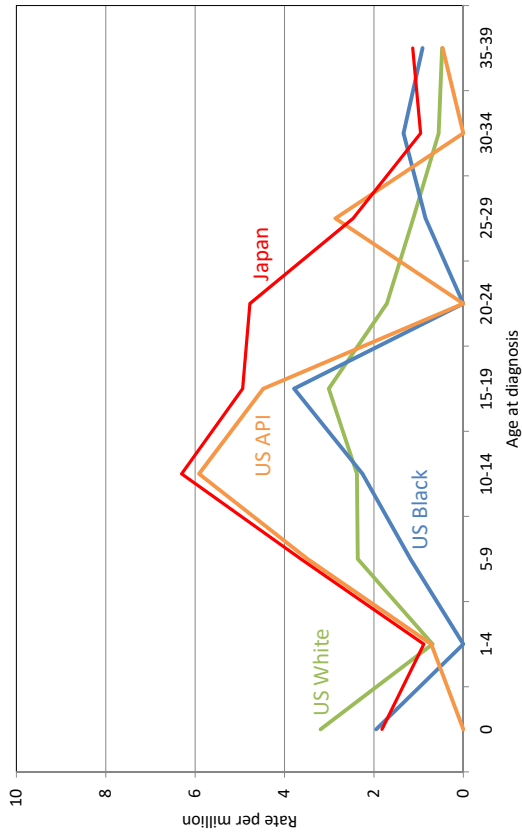
3 年齢階級別・組織型・人種別罹患率 (別紙)

3.1 頭蓋内は 10-14 歳にピークがあり、日本人と米国アジア太平洋島嶼系で高い

3.2 精巣は日本人と米国アジア太平洋島嶼系で低い

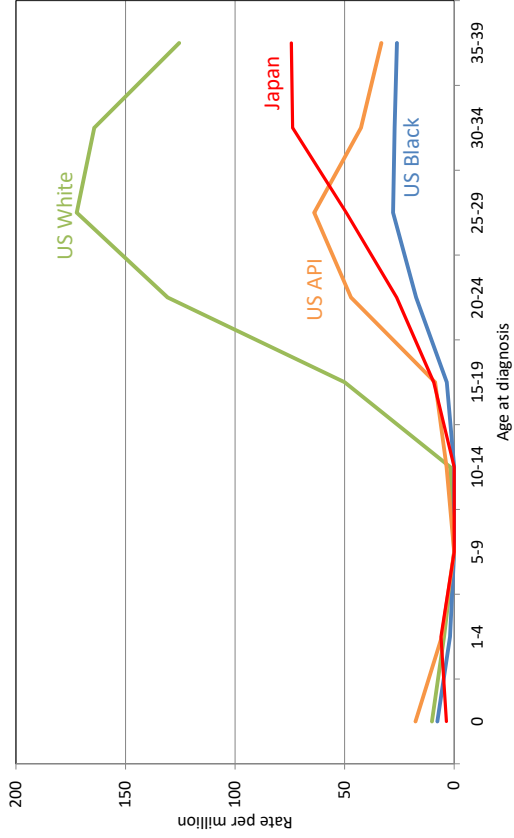
3.3 卵巣は日本人が米国のどの人種・民族グループよりも高い (特に 15-29 歳)

Results - Intracranial GCT

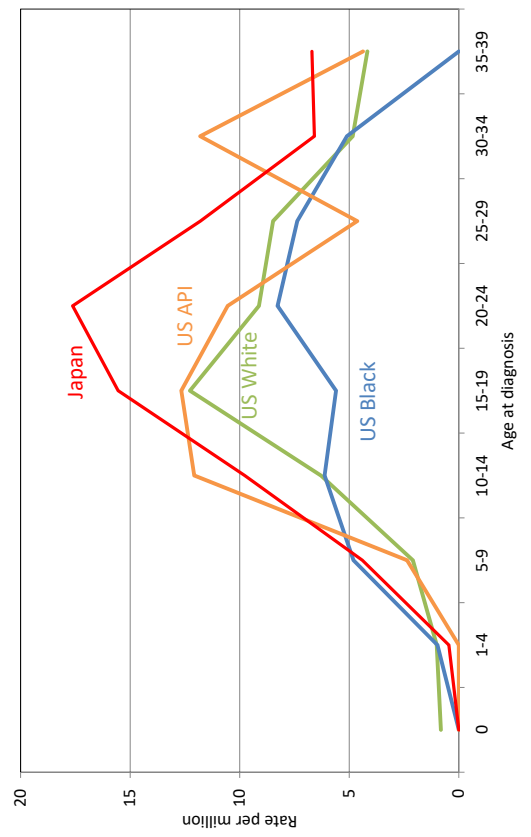


Note: Including benign and borderline tumors.

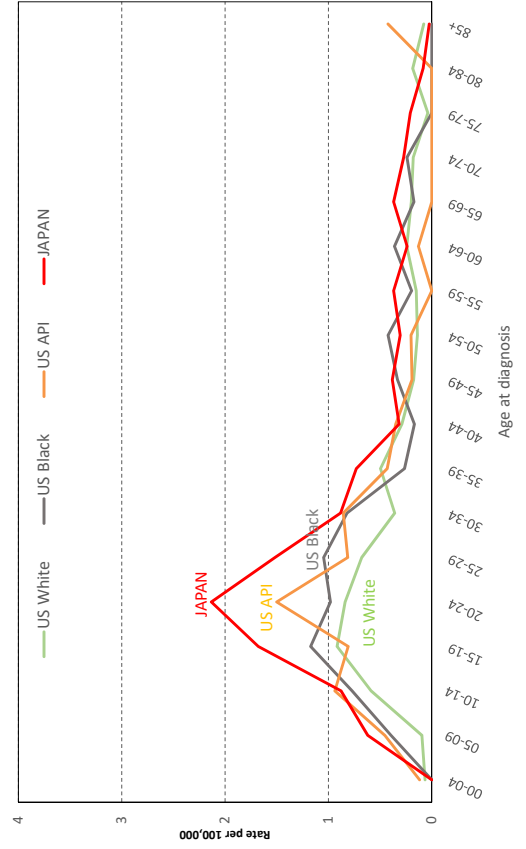
Results – Testicular GCT



Results – Ovarian GCT



Data for all age in 2011-2013



Hori M et al. Distribution and incidence of ovarian cancer by histologic subtypes in Japan. IACR 2018, Arequipa (Day 1, Parallel Sessions 1, Group 1A)