

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

標準治療実施率が生存率に与える影響：  
Period法を用いた長期生存率の時系列変化における変曲点の同定

研究分担者 藤井誠 学校法人行吉学園 神戸女子大学 看護学部 助教

## 研究要旨

これまで日本では、新たな治療法の開発によるがん患者の予後の改善について、施設毎による検討は行われているが、住民ベースでの評価を行った研究はほとんどない。そこで今回、大阪府がん登録データを用い、Period法とJoinpoint回帰を組み合わせ、がん部位ごとの1年、5年、10年相対生存率の時系列変化における変曲点を推定し、生存率が改善する時点の言及が可能かを検討した。

5年生存率では2005年と2009年に、10年生存率では2004年と2009年にJoinpointが同定され、年平均変化率は4.34(2.6-6.1)、3.51(2.1-5.0)と有意に改善した。長期生存率の有意な改善がみられ新治療の開発や早期発見といった転換点となる時点を検討することが可能であることが確認できた。

### A. 研究目的

これまで日本ではガイドラインや標準治療の変更、また画期的な治療法の開発に対して、がん患者の予後が改善しているかという事について施設毎による検討は行われているが住民ベースでの評価を行った研究はほとんどない<sup>1</sup>。そこで今回、大阪府がん登録データを用い、従来から最新の医療状況を反映する生存率として用いられているPeriod法により、がん部位ごとの1年～10年相対生存率(RSR)を算出し、Joinpoint回帰を用い変曲点(Joinpoint:JP)の推定を行い、生存率が改善する時点の言及が可能かを検討した。

### B. 研究方法

本研究では、1975年から2015年にがんと診断され大阪府がん登録に登録された1,457,491件を用いた。大阪府がん登録は1962年から継続されているがん登録データであり、がん部位、性別、診断時年齢、居住地域、診断年月、診断根拠、観血的治療、化学療法、放射線療法などの有無などの情報が含まれている<sup>2</sup>。

本研究ではがん登録データに含まれる性別、診断年月、診断時年齢、ICD-0-3コード、多重

がん番号、化学療法の有無、生死区分、生存期間の情報を用いた。初発以外のがん137,070件、良性・不明76019件、DC0140,867件、生存期間不明または0日58359件を除外対象とした。最終的な解析対象は1,045,176件である。

《1年、5年、10年相対生存率の算出》

ピリオド法を用い、1985年から2015年までに診断されたがん患者の1年、5年、10年のRSRを診断年ごとに算出した。点推定における標準誤差はGreen-Woodの公式で算出した。RSRの算出には、一般集団の期待生存率として、国立がん研究センターがん情報サービスのコホート生存率表を用い、暦年、性別、年齢(各歳)別の情報を用いHakulinenの方法を用い推定した<sup>3,4</sup>。ピリオド法は、集計対象を最近の数年に追跡された患者集団に限定し、この期間内の生存・死亡情報のみに基づいて生存率を算出することで、最近の医療状況を反映することが可能であり、がん疫学では一般的に用いられている方法である。

《変曲点の推定》

算出したRSRの期間内の時系列の変動に対し、線分の組み合わせを当てはめることにより、最

適な変曲点数と位置を決定し、JP間の平均年変化率（AnnualPercent Change: APC）を求め、統計的にトレンドを評価した。

RSRの算出はSAS9.4を用い、RSRの時系列の変動に対する変曲点の推定にはJoinpoint regression program4.6.0.0を用いた<sup>5</sup>。

#### （倫理面への配慮）

本研究は地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター倫理審査委員会にて承認を得た。大阪府地域がん登録データの提供時に個人が特定できるようなデータは削除された状態で利用した。

### C. 研究結果

1975年から2015年にがんと診断された1,045,176人のうち、10年間で692,851人が何らかの死因で亡くなった。10年の全生存率は32.07%（95%CI:31.97-32.17）であった。

1985年から2015年の各年にがん診断された患者においてPeriod法で算出した1年、5年、10年RSRの経年変化を図1に示す。

1年RSRは、1985年の61.25%から80.84%まで改善した。同様に5年RSRは39.99%から62.57%、10年RSRは36.62%から57.17%といずれも大幅に改善している。

Joinpoint回帰では、1年RSRでは、2002年にJPが同定された。1985年から2002年までのAPCは0.8（0.6-0.9）であるが2002年から2011年までのAPCは1.3（1-1.6）と変化量が増加している。同様に、5年、10年のRSRでは、2004年と2005年にJPが同定された。JP間のAPCは4.3（2.6-6.1）、3.5（2.1-5）と変化量が大きく増加している。

### D. 考察

大阪府がん登録データを用いた全部位の1年、5年、10年RSRは、1985年～2015年においていずれも改善を示している。短期予後は、手術の低侵襲化や術後合併症の減少といった医療技術の

進歩の影響が大きく、一貫して改善したと考えられるが、2015年の1年RSRは80.84%であり、2011年以降変化がなくなっているが、日本は世界でも最も高い水準を達成している<sup>6</sup>。

一方で長期予後は、早期診断や治療法の影響が大きい指標である。2000年代は分子標的薬の登場や、早期発見につながる診断技術の進歩などががん医療が大きく変化したブレイクスルーの時代であり、2004年以降に急激にRSRが上昇している点は一貫すると考える<sup>2</sup>。

Period法は、新しいデータのみで生存率を推定する方法であり、短期予後より長期予後において新しい情報を反映するとされている<sup>4,7</sup>。今回、5年RSRや10年RSRにおいて、2004年頃を境に長期予後の大きな改善みられたのは、新しい治療法や早期発見の割合が向上した影響が考えられる。

今年度の検証では、period法とJoinpoint回帰を組み合わせることで、単年度の情報を基に算出したRSRを用いる事で、医療の変化と生存率の変化を関連づける事が出来た。一方で、何がこの変化をもたらしたのかを同定することは難しい。今後は、がん部位や組織型などの特異的治療が開発されたものに絞り検証を進める必要がある。

### E. 結論

大阪府地域がん登録データにおいて、1975年～2015年罹患者に対し分析を行った結果、2004年頃を境に長期予後で大きな改善がみられたことが明らかになった。

今後、特異的な治療法や画期的な治療法が開発・普及したがん部位や組織型を対象を絞り、医療の変化と生存率の改善についての検証を行う必要があると考えられた。

### F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

#### 引用文献

1. 公益財団法人日本医療機能評価機構. Minds ガイドラインガイドラインライブラリ. <https://minds.jcqh.or.jp/>.
2. 大阪府健康医療部、大阪府医師会、大阪国際がんセンター. 大阪府におけるがん登録第82報 -2015年・2014年のがんの罹患と医療および2010年罹患者の生存率-. 大阪府健康医療部. 2019.
3. Brenner H, Gefeller O, Hakulinen T. Period analysis for 'up-to-date' cancer survival data: theory, empirical evaluation, computational realisation and applications. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). Feb 2004;40(3):326-335.
4. Brenner H, Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. Cancer. Nov 1 1996;78(9):2004-2010.
5. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Statistics in medicine. Feb 15 2000;19(3):335-351.
6. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). The Lancet Oncology. 2008;9(8):730-756.
7. Brenner H, Gefeller O. Deriving more up-to-date estimates of long-term patient survival. Journal of clinical epidemiology. Feb 1997;50(2):211-216.

表 1. 解析対象がん部位と ICD-0-3 コードの対応

Site (ICD-O-3TorM)	N	Age of diagnosis, mean (SD)	
		Male	Female
Mouth/pharynx, C00-C14	22,062	63.85 (15.5)	65.96 (18.78)
Esophagus, C15	27,698	66.74 (13.3)	69.52 (16.23)
Stomach, C16	204,578	67.11 (17.96)	67.75 (17.6)
Colorectum, C18-C20	149,127	67.13 (14.62)	69.13 (15.1)
Liver, C22	87,144	65.88 (12.04)	71.46 (12.28)
Gallbladder, C23-C24	24,091	70.81 (13.3)	73.76 (13.69)
Pancreas, C25	34,123	68.19 (12.6)	72.45 (12.06)
Larynx, C32	8,375	67.27 (16.8)	67.85 (11.82)
Lung/Bronch, C33-C34	126,736	70.21 (12.68)	71.55 (13.41)
Blood, C37,C42,C77	1,483	59.48 (16.67)	61.88 (18.04)
Bone/Joints/Articular cartilage, C40-C41,C47,C49	5,287	51.14 (32.7)	52.52 (25)
Skin, C44	11,858	69.71 (19.73)	72.34 (18.25)
Breast, C50	90,295	67.26 (12.28)	57.87 (21.22)
Cervix uteri, C53	25,003	-	50.11 (20.99)
Corpus uteri, C54	12,741	-	59.49 (18.31)
Ovary, C56	13,721	-	57.99 (17.81)
Prostate, C61	47,698	72.86 (11.82)	-
Kidney/urinary tract, C62-66,C68	21,488	66.66 (15.96)	69.34 (14.73)
Bladder, C67	24,760	70.35 (15.27)	73.15 (12.21)
Brain/central nervous system, C700,C71,C722-C729,C751-C753	8,619	53.06 (27.82)	56.83 (23.55)
Thyroid, C73	13,904	59.88 (15.52)	58.84 (16.6)
Malignant lymphomas,Hodgkin Lymphomas, 959-972,974-975	27,624	63.02 (20.78)	64.93 (17.41)
Multiple myeloma, 973976	6,081	69.06 (11.58)	70.98 (18.55)
Leukemias, 980-994	15,282	53.03 (23.63)	53.21 (24.94)
Other	35,398	61.97 (22.62)	68.12 (22.64)
Total	1,045,176	67.30 (16.10)	64.97 (19.06)

図 1. 1年、5年、10年相対生存率の変化（全がん）

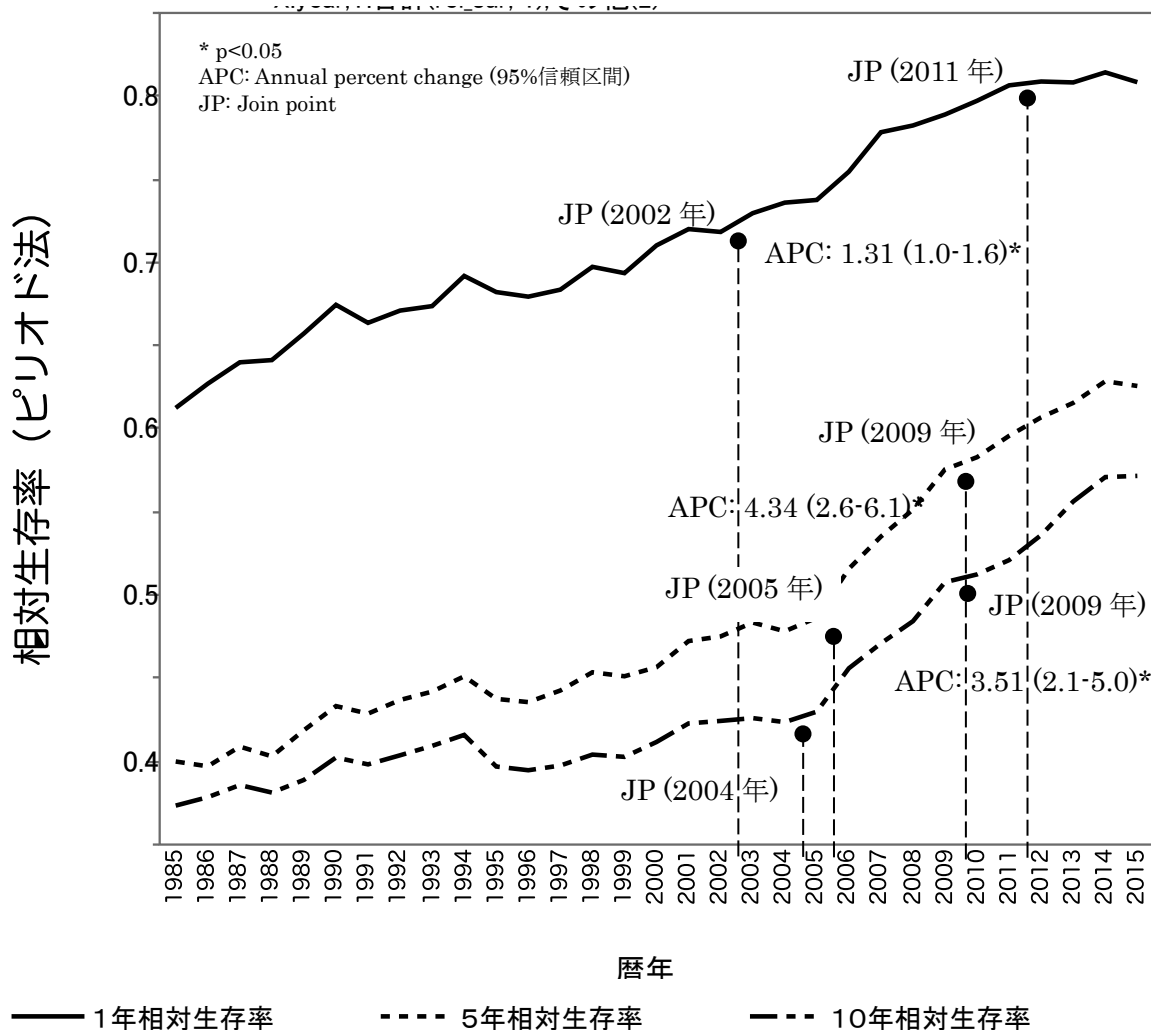


表 2. 期間における年平均変化率（全がん）

All site	Calendar year	APC (95%I)	t	Prob >  t
1 year RSR	1985-2002	0.8 (0.6-0.9)	11.6	<0.05
	2002-2011	1.3 (1-1.6)	9.9	<0.05
	2011-2015	0.0 (-0.5-0.6)	0.2	0.9
5 year RSR	1985-2005	1.0 (0.8-1.1)	15.1	<0.05
	2005-2009	4.3 (2.6-6.1)	5.2	<0.05
	2009-2015	1.5 (1.1-2)	7.2	<0.05
10 year RSR	1985-2004	0.5 (0.4-0.7)	6.6	<0.05
	2004-2009	3.5 (2.1-5)	5.2	<0.05
	2009-2015	2.3 (1.7-2.9)	8.2	<0.05

APC: Annual percent change  
95%CI: 95% confidence interval