

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）

全国がん登録の利活用に向けた学会研究体制の整備とその試行、臨床データベースに基づく臨床研究の推進、及び国民への研究情報提供の在り方に関する研究

研究分担者 吉野一郎・千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学・教授

研究協力者 鈴木秀海・千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学・講師

研究要旨（肺がんのデータベース研究事業の現状と将来）
我が国の胸部悪性腫瘍の登録事業を担っている全国肺癌登録合同委員会が最近実施した登録事業の実態を調査するとともに、課題克服のために新規に立案された事業の実施状況を調査し、肺がん登録の現状と将来について検討した。

A. 研究目的

肺癌登録の意義を検証するため従来の方で行われた第6次事業（2012年の肺がん内科治療症例）、第7次事業（2010年の肺がん外科治療症例）、更にこれら旧形態の事業の課題を改善しかつ同等以上の研究成果を目指した新形態の第11次事（National Clinical Database(NCD)を利用した2021年肺がん外科治療症例）の活動について検証し、今後の最適化に向けて検討する。

B. 研究方法

- A) 肺癌登録事業の詳細を検討し、全国がん登録の予後データを反映させる意義、およびその体制構築に向けた関連学会等における討論の必要性について検討する。
- B) 肺癌登録事業における症例登録データの信頼性を担保する検証方法について検討する。
- C) 症例登録およびデータ管理方式のあり方について、研究者との独立性が担保されているか検証する。
- D) 肺癌登録事業の通年登録の可能性について関連学会等における議論を踏まえ検討する。
- E) 登録事業における諸課題を抽出する。
- F) 肺癌登録事業の研究組織および財政的基盤について検証する。
- G) 特定研究課題を設定した短期間登録研究があるか検証した。
- H) 通年登録を実施する場合の条件について検討する。
- I) 研究成果の公表方法について検証し、一般国民に対する広報のあり方について検討する。

C. 研究結果

- A) 第6次事業は、2016年に3年目の予後を含めた情報を入力する形式でデータベースが構

築された。参加施設数は314、集積症例数は12,323で、25項目についての情報が集積された。主解析は2020年2月にCancer Scienceに報告された(1)。また13の副解析が実施され、2論文が2020年に公表されていた(2,3)。第7次事業は、2015年12月までの再発、予後を含めた67項目の情報を後方視的に集積する方式でデータベースが構築されていた。参加施設数は296、集積症例数は18,973で、主解析は2019年にJ Thorac Oncolに掲載されていた(4)。28の副次解析が行われており、2020年に2論文、2021年に1論文が掲載されていた(5-7)。以上の2事業のデータは、TNM ver.9への改定のため、International Association for the Study of Lung CancerのStaging Committeeに匿名化データが供出されていた。第11次事業は、2017年ごろよりNCDおよび日NCD加盟会員である本呼吸器外科学会と打ち合わせを始め、2019年に本研究事業のワーキンググループを結成して追加する二次情報の項目について検討した。研究プロトコルは、2020年1月の日本呼吸器外科学会理事会、3月の全国肺癌登録合同委員会の承認を受け、7月に千葉大学医学部附属病院の臨床研究審査委員会の承認を取得した。研究手法は、NCD呼吸器外科データベースに入力された85項目の情報を一次情報とし、二次情報として詳細な並存疾患、病理、周術期、手術情報(46項目)を追加し、さらに2026年12月末までの再発、予後情報を追加してデータベースを構築し、手術成績、生存率、無再発生存率、再発形式、予後因子などを解析する事業の実現性について検討するものである。更にデータ固定後に完全匿名化を行い、International Association for the Study of Lung Cancerの国際データベースに供出してTNM改定に貢献することもプロトコル内に

規定された。9月の日本呼吸器外科学会、10-11月の日本胸部外科学会、11月の日本肺癌学会で広報し、2021年12月よりホームページ上で研究参加登録を開始し、2021年1月より研究を開始するに至った。参加登録システムは各施設の審査承認書のアップロードが義務付けられていた。2021年3月時点で、研究参加施設は90施設でなお増加傾向である。入力上のクエリーに対しては、NCD事務局を通じて研究事務局より回答するとともに、適宜データベースの改修を行なっている。

全国がん登録の予後情報を肺癌登録に利用する件については、既に本研究以前に肺癌学会常任理事会で議論されたことがある。個別研究案件の際の延長での議論ではあるが、現時点では死亡情報以外には有用な情報が少ないという意見であった。つまり、現在の肺癌登録事業は、前述のような学術的成果が収められており、国際的TNM分類の改定にも貢献してきたため、全国がん登録をプラットフォームにする場合、これまでの実績を担保するための情報を付加的に入力する必要があるとの見解である。

B) 今回検討の対象となった3事業のうち、第6・7事業は、研究者が自施設の症例データを検証する作業がなく、データクリーニングの際に研究事務局が不信なデータについて研究者に確認する以外に研究者に接触する機会はなかった。第11次事業では、NCDをプラットフォームするので、基本となる1次情報については抽出症例に対する定期的なauditが日本呼吸器外科学会NCD委員会により行われているが、予後を含む2次情報についてはauditなどの検証作業を行う仕組みは事業には組み込まれていない。

C) 第6・7次事業については、データ入力と管理をファルメディコ

(<https://www.pharmedico.com>)という企業に委託し、参加登録は肺癌登録合同委員会のホームページを用いてデータ解析については東京理科大学第二数学科宮岡悦郎教授に依頼されている。第11次事業においてはデータ入力・管理はNCDに委託し、データ解析は同様に宮岡教授に依頼することになっている。

D) 通年の肺癌登録の実施については、既に本研究以前に日本肺癌学会常任理事会の産学協同研究提案の際、および日本呼吸器外科学会理事会における産学協同研究の提案の際に議論されている。何においても通年登録は労力が大きく実現は難しいことが確認された。ただし通年登録の必要性に関する議論は行われておらず、登録方法の省力化の観点も議論されてはいなかった。

E) 内科系事業である第6事業においては、症

例集積数が相対的に少なく、副次解析に関する応募数も少ない傾向にある。また新規事業提案もなく、活性化が大きな課題である。外科系事業である第7事業では非常に多くの症例数に加え活発な副次解析の応募があり、概ね順調であるが、NCDなど本来異なる事業体との融合が、省力化やデータ検証のために必要ではないかと検討されていた。第11次事業ではそのような課題を解決するためにNCDをプラットフォームにする仕組みを採用し、進捗を見守っているところである。

F) 肺癌登録合同委員会は、日本肺癌学会、日本呼吸器外科学会、日本呼吸器学会、日本呼吸器内視鏡学会、日本胸部外科学会により各200万円、および日本胸腺研究会と日本石綿・中皮腫学会より各10万円の支援金(計1,020万円)により事業が行われており、事務局は2021年度から千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学に置かれている(委員長:伊達洋至(京都大学、事務局長:吉野一郎(千葉大学))。データ登録と管理は前述のファルメディコに主委託してきたが、NCDを利用する新規事業が開始されている。データ解析は東京理科大学数学科の宮岡悦郎教授により行われてきたが、大阪大学大学院医学研究科情報統計学の服部聡教授が加わる予定となっている。

G) 肺癌登録事業では、各事業は単年あたりの症例を集積しており、特定研究課題を設定した短期間登録研究はない。しかしながら、各事業で構築されたデータベースから、複数の課題を公募し、副次解析を行っている。肺癌に関する短期間登録研究は、日本肺癌学会での治療法別観察研究や、日本呼吸器外科学会におけるNCD登録データを活用した周術期成績に関する研究が行われている。

H) 通年の肺癌登録に関する関連学会での議論を踏まえ、電子カルテからの自動入力による省力化や学会認定制度との関連づけなどが有用な条件である可能性がある。

I) 登録データを活用した研究報告(論文または学会発表)の研究内容に関し、肺癌登録合同委員会ウェブサイトにて公開されている

(<https://haigan-touroku.jp>)。実施中の研究概要・プロトコールについては「患者様向け」サイトに公開されているが、研究報告については「医療機関向け」サイトに公開されている。ただしオープンアクセスのため、全てのサイトは誰にでも閲覧が可能である。研究報告については、出版社に著作権があると判断し、公開論文や解析データは公表せず、発表論文の引用のみにとどめている。登録情報に対する権利に関する明文化は行っていない。

D. 考察

我が国の胸部悪性腫瘍の登録事業を担っている全国肺癌登録合同委員会は1996年に日本呼吸器外科学会と日本肺癌学会の支援のもとに発足し、さらに3学会、2研究会の支援のもと運営されてきた。肺がんについては、これまでに7事業を展開し、多くの情報を発信するとともに、TNM分類の改定に貢献してきた(8)。肺がん登録の更なる発展のための課題を挙げると、1) 研究者の省力化、2) 内科系事業の充実、3) データ管理と保護の強化などがある。

本研究で調査された内科治療症例を対象にした第6次事業と外科症例を対象にした第7次事業でも多くの参加施設より1万例以上の症例が集積され、英文のスタンダードジャーナルへの公表が行われていた。しかしながら、内科症例を対象にした第6次においては、試験中の症例登録の進捗促進やデータクリーニングに多大な労力が費やされ、副次解析の応募状況も外科症例事業である第7次事業と比べて少ない状況であった。また主論文掲載雑誌も第7次の主論文の方がインパクトが強い雑誌に公表されていた(それぞれのimpact factorはJ Thorac Oncol 13.357, Cancer Science 4.966)。内科系研究者の臓器別がん登録に対する協力状況が芳しくないことが、本班研究における調査でも浮き彫りにされたところであるが、肺がん内科症例については、近年の薬物療法の進歩が最大の興味の対象であり、過去の症例を対象とする登録研究よりも新規介入研究に意欲が湧くのは致し方ないところであろう。

一方、外科系研究である第7次事業については、60を超える項目にもかかわらず過去最大の1万8千例を超える症例が集積され、多くの副次解析報告があったことから肺がん外科医の本事業に対する熱意が窺われた。NCDは、呼吸器外科を含む外科症例の周術期データベースとして外科専門医制度や外科医療のインフラストラクチャーとなりつつある。このデータベースに再発や長期予後を付加したデータベースは従来の肺癌登録事業の未来形として考えられてきた。省力化と安全なデータ管理が期待されるとともに、完全ではないもののauditも実施されるため信頼性も付加される。分担研究者である吉野と鈴木は、数年前より学会やNCDと協議を重ね、プロトコルを完成し、2021年1月に研究開始に至った。本稿作成時には参加施設は100に達していないが、2021年に入力が必要な患者・周術期・病理データは2022年3月までの入力期間があるため、本年中の参加表明が可能となっており、従来と同様の参加施設数を見込んでいる。

以上のように、先に上げた課題のうち、省力化とデータ管理などはNCDとの共同事業として改善が図られるが、内科系事業の充実のためには、学会や薬剤メーカーの協力など新たな事業モデルの開発が必要と考えられている。そのような中、本班研究では全国がん登録の情報利用あるいはプラットフォームを共有した臓器別がん登録についても検討された。全国がん登録は「がん登録等推進に関する法律」を基に実施されており、情報の取得あたり対象患者への説明と同意が不要で、自治体から確実な死亡情報の入手が可能という利点がある。しかしながら肺癌登録事業では、治療法が複雑かつ多岐にわたること、治療研究や遺伝子情報など学問的進化の速度が早いため単年度登録にしていること、国際的TNM分類改定に貢献するための詳細な情報収集が欠かせないこと、など現行の全国がん登録を利活用するには収集データの追加や方式のすり合わせなど検討事項が多い。特に収集データの内容は、多くの副次解析を可能にするためのデータ収集と研究者の副次解析への参加が研究のモチベーションとなっていることを合わせて考えると、データへのアクセスを含め現行の方式を変更するのに慎重にならざるを得ない。しかしながら、今後、通年登録の必要性が認識されること、個人情報保護の必要性が高まること、データ利用の省力化が可能になること、などの条件が揃えば、全国がん登録の臓器別がん登録への利活用が現実的になるものと考えられる。院内・全国がん登録が既に外科系医療の下部構造として定着しているNCDと突合できれば可能性は高くなる可能性がある。また全国がん登録の利活用により通年登録や内科系研究の充実が達成できるような方策を講じることができれば、全国がん登録の利用の推進力になるものと考えられる。本研究を通じて臓器別がん登録における全国がん登録の利活用の議論が深まれば、関連学会における再検討の必要性が生じる可能性もある。

E. 結論

肺がん登録事業は、単年度登録ではあるが、継続して事業が行われているので、我が国の肺がん診療の実像を経年的に追跡できている。多くの副次解析より、事業の求心力の維持と国際的TNM分類の改定に貢献できていると分析される。省力化や確実なデータ管理のため、NCDを利用した事業を展開中であり、本事業の成功が期待されている。内科系事業の充実や一般国民への情報公開については改善の余地がある。全国がん登録は、

法的基盤があること、確実な死亡情報が得られることなどの利点があるが、肺癌登録などの臓器別がん登録への利活用については、データ付加が容易にできるシステムの構築や省力化などが望まれている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sekine I, Shintani Y, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, Kiura K, Takahashi K, Dosaka-Akita H, Takiguchi Y, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I. A Japanese lung cancer registry study on demographics and treatment modalities in medically treated patients. *Cancer Science* 2020;111(5):1685-1691.
 - 2) Igawa S, Naoki K, Shintani Y, Sekine I, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, Kiura K, Takahashi K, Yamamoto N, Takiguchi Y, Miyaoka M, Yoshino I. Survival and prognostic factors in elderly patients receiving second-line chemotherapy for relapsed small-cell lung cancer: Results from the Japanese Joint. *Lung Cancer* 2020;146:160-164.
 - 3) Kobayashi K, Soejima K, Fukunaga K, Shintani Y, Skine I, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, Kiura K, Takahashi K, Yamamoto N, Takiguchi Y, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I. Key prognostic factors for EGFR-mutated non-adenocarcinoma lung cancer patients in the Japanese Joint Committee of Lung Cancer database. *Lung Cancer* 2020;146:236-243.
 - 4) Okami J, Shintani Y, Okumura M, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, Mori T, Watanabe S, Date H, Yokoi K, Asamura H, Nagayasu T, Miyaoka E, Yoshino I. Demographics, safety and quality, and prognostic information in both the seventh and eighth editions of the TNM classification in 18,973 surgical cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry database in 2020. *J Thorac Oncol* 2019;14(2):212-222.
 - 5) Suda K, Mitsudomi T, Shintani Y, Okami J, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, Mori T, Watanabe S, Asamura H, Chida M, Date H, Endo S, Nagayasu T, Nakanishi R, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I. Clinical impacts of EGFR mutation status: Analysis of 5780 surgically resected lung cancer cases. *Ann Thorac Surg* 2021;111(1):269-276.
 - 6) Fukumoto K, Mori S, Shintani Y, Okami J, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, Mori T, Watanabe S, Asamura H, Chida M, Date H, Endo S, Nagayasu T, Nakanishi R, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I. Impact of the preoperative body mass index on the postoperative outcomes in patient with completely resected non-small cell lung cancer: A retrospective analysis of 16,503 cases in a Japanese Lung Cancer Registry Study. *Lung Cancer* 2020;149:120-129.
 - 7) Shintani Y, Okami J, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, Mori T, Watanabe S, Asamura H, Chida M, Date H, Endo S, Nagayasu T, Nakanishi R, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I. Clinical features and outcomes of patients with stage I multiple primary lung cancers. *Cancer Science* 2020; doi: 10.1111/cas.14748. Online ahead of print.
 - 8) 吉野一郎、奥村明之進. 外科医とがん登録—NCDから見えてきたわが国の癌登録の実態— 2. 肺がん登録 *日本外科学会雑誌* 2019;120(6): 632-638.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 吉野一郎, 鈴木秀海. 肺がん登録事業報告 第37回日本呼吸器外科学会学術集会 2020.9.29-10.12., 東京.
 - 2) 鈴木秀海, 吉野一郎. 肺がん登録事業報告 第73回日本胸部外科学会定期学術集会 2020.10.31-11.3., 東京.
 - 3) 鈴木秀海, 吉野一郎. 肺がん登録事業報告 第61回日本肺癌学会学術集会 2020.11.12-11.14., 岡山.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特に無し