

研究課題名：わが国におけるがんの予防と検診の新たなあり方に関する研究

課題番号：H26ーがん政策ー指定ー002

研究代表者：国立がん研究センター社会と健康研究センター センター長 津金 昌一郎

1. 本年度の研究成果

本研究班では、予防・検診におけるエビデンス・プラクティスギャップを埋めるために、具体例に基づく検討を行い、がんの予防と検診の施策に資する提言を行うことを目的とした研究を行った。

(1) リスク層別化に関する検討

① 胃がん

多目的コホート研究 20,000 人のデータを基に年齢、性別、胃がんの家族歴、喫煙、塩分食品摂取、ピロリ菌感染および萎縮性胃炎の有無の組み合わせによる分類（いわゆる ABC 分類）による、10 年間での胃がん発生確率（絶対リスク）を算出し、昨年度論文発表した。独立した他の集団における外的妥当性について今年度検討した。対象集団は 1497 名で、10 年間で 15 名の胃がんを把握した。その結果、判別能は良好（c-index=0.74）で、キャリブレーション能は中等度であった（p=0.74）。

② 肺がん

多目的コホート研究のデータをもとに、特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。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：0.15%～70 歳・75PY 以上：13.48%）。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%に満たない。女性においては絶対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=0.784）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（p=0.01）傾向があった。また、競合リスク（全死亡）について考慮したところ、肺がんの累積罹患リスク値自体はやや低減したがほぼ同様の結果が得られた。簡易スコアの開発も実施した。

また、記述疫学データを用いた検討では、喫煙状況別の肺がん累積死亡リスクを、人口動態統計に基づく死亡率、昨年度算出した国内のコホート研究のメタアナリシスに基づく相対リスク、および国民健康・栄養調査に基づく現在・過去喫煙率から算出した。その結果、40 歳男性の生涯肺がん死亡リスクは、非喫煙者 3.2%、過去喫煙者 7.7%、現在喫煙者 15.1%、40 歳女性ではそれぞれ 1.9%、5.7%、7.2%であった。

(2) 検診における過剰診断の可能性および実態に関する検討

① 前立腺がんの過剰診断の可能性について

がん登録の罹患情報に基づき、前立腺がんの罹患率を臨床進行度別（限局、領域、遠隔）に検討した。限局では 2000 年から 2003 年にかけて前立腺がん全体と同様の急増が見られたが、遠隔では著明な変化が見られなかった。臨床進行度不明の推移と合わせてより詳細な検討を行っている。

② 高齢者のがん検診の実態について

高齢者の検診受診状況について日本対がん協会支部の 2005 年度、09 年度、14 年度の状況を 5 歳刻みの年齢階級別に調査した。89 歳まで 5 歳刻みで集計している 3 支部のデータでは、40

～50 代の受診者が概ね減少傾向にあるのに対し、80 歳以上の高齢者は増加傾向にあった。例えば胃がん検診では、3 支部の合計（男女計）で 80 代前半が 4168 人（発見がん 15 人）、6687 人（19 人）、8231 人（24 人）、80 代後半が 741 人（2 人）、1267 人（8 人）、2019 人（11 人）、90 歳以上が 81 人（0）、121 人（0）、217 人（1 人）となっていた。子宮頸がん検診では、80 代前半が 795 人（0）、1143 人（0）、1603 人（1 人）、80 代後半は 83 人（0）、143 人（0）、250 人（0）、90 歳以上が 6 人（0）、5 人（0）、13 人（0）であった。

③諸外国の検診の実態について

アジア・オセアニア諸国における乳がん検診について比較検討した。国家プログラムとして導入しているのは、ニュージーランド、オーストラリア、韓国、台湾、シンガポール、日本の 6 か国である。2016 年 2 月に厚労省の指針変更により、我が国でも、乳がん検診の主体はマンモグラフィ単独法となった。対象年齢は、韓国・日本共に 40 歳開始で、終了年齢は設定していない。ニュージーランド、台湾は 45-69 歳、シンガポールは 50-69 歳、オーストラリアは 50-74 歳で、検診間隔はすべての国で 2 年としていた。アジア諸国では乳がん罹患率は 40 歳代にピークがあるため、アジア 4 か国のうち、3 か国は 40 歳代を検診対象としていた。

④東京における胃がんリスク層別化検査実施の実態について

東京都では大半の自治体で地区医師会受託による胃がん検診が実施されている。都内の地区医師会における胃がん検診および胃がんリスク層別化検査実施の現状を調査した。調査対象の 61 地区医師会のうち 52 地区医師会（84%）から回答を受けた。2016 年度に実施する胃がん検診としては 79%が胃 X 線検診を実施、胃内視鏡検診を実施するのは 4%（2 地区医師会のみ）であった。また、胃がんリスク層別化検査については 50%が実施、50%が実施していなかった。さらに胃がんリスク層別化検査の 40%が単体で、27%が特定健診と同時に実施されていた。医師会により実施されている胃がんリスク層別化検査は直近年で計 6 万 6,500 件であった。対して、胃 X 線検診は 19 万件強、胃内視鏡検診は 3,700 件弱であった。

2. 前年度までの研究成果

（1）リスク層別化に関する検討

多目的コホート研究 20,000 人のデータを基に年齢、性別、胃がんの家族歴、喫煙、塩分食品摂取、ABC 分類による 10 年間での胃がん発生確率（絶対リスク）について論文発表し、これらの因子の組み合わせにより、胃がんのリスク層別化が可能であることが示唆された。A 群においてはほとんどすべての年齢層において 10 年間での胃がん発生確率が 1%にも満たないことから、これらの因子を考慮することがリスク集約に有用であることが示された。

また、記述疫学データを用いて ABC 分類別の胃がんリスクを推定した結果、胃がん生涯累積罹患リスクは、男性で、A 群 2.6%、B 群 11.5%、C 群 28.3%、D 群 37.7%（男性全体は 11.4%）、女性で A 群 1.3%、B 群 5.9%、C 群 14.5%、D 群 19.4%（女性全体は 5.7%）であった。

同様の手法を肺がんに適用するために、現在喫煙者および過去喫煙者の生涯非喫煙者に対するコホート研究 3 つの統合相対リスクを算出した結果、男性で現在喫煙者 4.65（95%信頼区間 3.70-5.85）、過去喫煙者 2.38（1.86-3.05）、女性で現在喫煙者 3.75（2.89-4.86）、過去喫煙者 2.96（1.92-4.56）となった。

HP 抗体・PG 法の最適カットオフについて検討したところ AUC が 0.7 以下であり、1 次スクリーニングとして用いることは不適切と考えられる。しかしながら、胃がん罹患リスクの予測の

感度は高いことから、リスク層別化に基づく勧奨ツールなどの方法として利用できる可能性はあり、除菌プログラムとの関連も含め、今後は適切な活用法を検討すべきである。

(2) 検診における過剰診断の可能性に対する検討

福島県で実施されている甲状腺検査の影響を定量化するために、甲状腺検査による有病数の観察/期待比 (O/E 比) を算出した。20 歳までの期待有病数は 5.2、観察有病数は 160.1、O/E 比は 30.8 (95%信頼区間 26.2-35.9) であった。期待有病数に甲状腺がんの増加傾向を考慮した場合、O/E 比は 22.2 (18.9-25.9) であった。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

(1) リスク層別化に関する検討

①胃がん

胃がんの予測モデルに基づく 10 年間での絶対リスクについて、他集団への適用可能性を検討する目的で外的妥当性を検討した。良好な妥当性が示されたが、妥当性を検討した対象集団の規模は小さく、胃がんの罹患数も少ないという限界がある為、解釈には注意を要する。

②肺がん

多目的コホート研究のデータを用いて、年齢、性別、生涯喫煙量、受動喫煙および禁煙年数により、肺がんリスクを層別化出来る可能性が妥当性を持って示された。簡易スコアシートの活用で、要因の組み合わせにより個人の累積リスクを知る事が可能である。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。

記述疫学データを用いた検討では、肺がんの死亡リスクが喫煙習慣により大きく異なるだけでなく、その絶対値が明らかとなった。同様の手法を喫煙関連疾患全体に適用することで、喫煙のリスクを新たな形で提示することができ、個人のリスクに応じた一次および二次予防介入に有用なデータとなる。

(2) 検診における過剰診断の可能性および実態に関する検討

①前立腺がんの過剰診断の可能性について

前立腺がんの臨床進行度別罹患率は、死亡率のデータと合わせて解析することにより、人口集団全体の過剰診断の検討が可能となる。

②高齢者のがん検診の実態について

高齢化率が 26%を超える超高齢社会において、80 代前後半、90 歳以上のがん検診の受診状況の調査は、高齢化率がさらに上昇する中での検診のあり方を検討する上で欠かせない。高齢者の場合、がん以外の要因で死亡する確率が高まるため、がん検診による死亡率減少効果を証明することは困難である。がん検診を実施することの意義を QOL の改善、健康寿命の延伸といったことに見出すことが重要と考え、今後、年齢階級別の受診者数、発見がん数、ステージ、治療内容、5 年後、10 年後の生存について分析する。また、医療経済面からの評価も試みる。

③諸外国の検診の実態について

マンモグラフィ検診の効果は 8 件の RCT について検証されている。多くの先進国では 50-69 歳を対象年齢に含んでいるが、40 歳代、70 歳代前半を含めるかいないかについては、RCT の結果の解釈以外にも、疾病負担など他の要因が考慮されている。今後は、がん検診の開始・終了年齢の設定方法について、他のがん検診についても検討する。

④東京における胃がんリスク層別化検査実施の実態について

東京では、胃がん検診以外の枠組みで胃がんリスク層別化検査が多く実施されていることが確認された。今後、エビデンスを補強するための追跡調査を実施していく。

4. 倫理面への配慮

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、かつ、必要に応じて参加の研究施設における倫理審査委員会の承認を得ることを前提とする。官庁統計、先行研究を用いた検討においては、個人情報を取り扱っていない。日本対がん協会支部の実績についての分析においては、直接個人の特定につながる情報は扱わない。また受診者に対し、新たな検査等の介入は行わない。

5. 発表論文

- 1) Hamashima C. The Japanese guidelines for breast cancer screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(5):482-492.
- 2) Hamashima C, Fukao A. Quality assurance manual of endoscopic screening for gastric cancer in Japanese communities. *Jpn J Clin Oncol*;2016. [Epub ahead of print]
- 3) Katanoda, K., Kamo, K., Tsugane, S. Quantification of the increase in thyroid cancer prevalence in Fukushima after the nuclear disaster in 2011—a potential overdiagnosis? *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(3):284-6.
- 4) Katanoda, K., Neuroblastoma Mass Screening—What Can We Learn From It? *J Epidemiol,* 2016;26(4):163-5.
- 5) 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.

6. 研究組織

| ①研究者名 | ②分担する研究項目 | ③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所) | ④所属研究 機関にお ける職名 |
|-------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|
| 津金昌一郎 | 研究の総括 | 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 (所属機関内) | センター長 |
| 笹月静 | 予防のあり方に関する研究 | 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 (所属機関内) | 予防研究部長 |
| 片野田耕太 | がん統計に基づく累積罹患・死亡確率の推計 | 国立がん研究センターがん対策情報センター、がん統計 (所属機関内) | がん統計解析室長 |
| 斎藤 博 | 検診のあり方に関する研究 | 国立がん研究センター社会と健康研究センター、検診研究 (所属機関内) | 検診研究部長 |
| 濱島ちさと | 効率的な予防・検診に資する研究 | 国立がん研究センター社会と健康研究センター、検診研究 (所属機関内) | 検診評価研究室長 |
| 垣添忠生 | 現場の実態に基づく検診のあり方に関する研究 | 日本対がん協会 | 会長 |
| 井上真奈美 | 現場の実態に基づく予防・検診に資する研究 | 東京大学 | 特任教授 |