

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がん予防・検診研究センター センター長 津金昌一郎

1. 本年度の研究成果

がん予防・検診研究センターでは、質の高い大規模コホート研究からのエビデンスの蓄積および、統合解析により、がんの予防要因を定量評価も含め示してきたが、実践的予防や、検診のターゲット集約などの提言には至っていない。そこで、本研究班ではリスク層別化などの新たな視点に基づく提言や、公開データに基づく施策の評価などによる、予防・検診のあり方を問う、より実践的で政策に資する研究を行うことを目的とする。

(1) 胃がんのリスク層別化に関する検討

胃がんのピロリ菌 (*H. pylori*) 感染およびペプシノーゲン (PG) 値による萎縮性胃炎に基づくリスク分類についてはすでに導入されている自治体もあるが、裏付けとなるエビデンスは必ずしも十分でない。緊急の課題である胃がんのリスク層別について、既に収集されている情報を用いて大規模データによるエビデンスを提示し、施策立案の一助とする。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 4 分類 (いわゆる ABCD 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、内的妥当性を確認した。その結果、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 (論文投稿中)。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%にも満たないことが示され、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、リスク分類の前提となるピロリ菌抗体価、PG のカットオフ値の設定の最適値について検討を行った。多目的コホート研究の胃がんのネステッドケース・コントロールデータ・セットにおいて追跡期間内に発症した胃がんをアウトカムとして、*H. pylori*、PG1、PG2、PG1/PG2 の単独法、2 者併用法、3 者併用法の予測感度・特異度を算出し、ROC 分析を行った。その結果、胃がん発症予測に関する最適な方法として PG1/2 (単独法) が最適の方法であった。今後、多目的コホート研究 20,000 検体のデータを用いて同様の分析を行う。

(2) 福島県甲状腺検査の評価に関する検討

福島県で 18 歳以下を対象に、甲状腺がん早期発見を想定した甲状腺検査が実施されているが、公開されているデータを用いてその評価を行うことにより、他の地域への同様の検査の拡大の可能性など、今後の施策を決定する際の基礎資料とする。

上述の甲状腺検査の対照データを提供することを目的として、人口集団の甲状腺がん罹患率から (地域がん登録に基づく全国推計値)、2010 年における年齢別甲状腺がん有病数の推定を行った。年齢 5 歳階級別の甲状腺がん罹患率 (2001~2010 年平均) から、年齢 5 歳階級別の甲状腺がん累積罹患リスクを算出し、スプライン関数を当てはめることで各歳データを内挿した。これに福島県における 0 歳人口を到達年齢に応じて乗じ任意の年齢まで合計することで年齢別累積有病数を得た。2010 年時点の福島県の 18 歳以下の甲状腺がん有病者数は、2.1 人 (男性 0.5 人、女性 1.6 人) と推定された。一方、同様の手法で推定した福島県における甲状腺がんの 40 歳までの累積死亡数は、1 例程度であった。2014 年 6 月 30 日現在、福島県では 104 例が

甲状腺がんまたはその疑いと診断されており、多くは必ずしも 18 歳以下で診断・治療する必要がない過剰診断（数年後に臨床診断されたり、将来的にも死に結びついたりすることがないがんの診断）例であることが想定される。甲状腺がんの外科治療は、その後生涯を通じたホルモン補充を必要とする場合が少なくない上、まれに合併症を招くこともある。偽陽性例に対しては不必要な、場合によっては侵襲性のある検査が実施される。

(3) 検診のあり方としての個別検診精度管理に関する検討

国民のがん死亡率減少の実現のために、これまでは、有効性が確立したがん検診の受診率向上が注目されてきたが、検診精度の向上も必須の両輪であり、そのための指標が求められる。第 2 期がん対策推進基本計画の個別目標「すべての市町村で検診精度管理を行う」の推進に資するため、個別検診精度管理の検診体制指標（チェックリスト：CL）を新たに作成し、その妥当性評価（パイロット調査）を開始した。

① 個別検診に必須の精度管理要件の抽出

個別検診は集団検診と異なり、関与する医療機関が多い、医療機関への委託形態が多様である、医師会が精度管理までは関与しない、等の精度管理上の課題が明らかになっており、既存の集団検診 CL とは別の新たな指標が求められている。そこで今年度は、個別検診の水準が高い地域の調査により、個別検診の検診体制に必要な要件を検討した。まず、医師会を介して医療機関に個別検診を委託しており、かつ精検受診率が 80%以上（5 がん平均）の 86 市町村に対し、個別検診の精度管理体制を調査した（回答率 56%）。この結果、医師会と組織的に精度管理を行っていることが判明した 3 県・5 市町・2 医師会に対し、その具体的な取り組み内容をヒアリングした。ヒアリングの結果、医師会と組織的な連携がある市町村においては、以下の 5 要件を市区町村、医師会、都道府県のいずれかが実施していた。

- ・ 個別検診の委託先医療機関の選定基準を明確にし、検診の実施要綱を作成している。
- ・ 検診の実施要綱に沿った医療機関を選定している（県や医師会が一括して医療機関を選定する場合は、要綱に則って行う）。
- ・ 検診を実施している全医療機関について、要綱の遵守状況を把握している。
- ・ 医師会と自治体による会議体を設置し、各医療機関の評価、及び精度管理上の課題を検討している（特に、検診結果や精密検査結果の報告・回収ルートの整備など）。
- ・ 各医療機関に評価結果をフィードバックし、指導も含めた適切な対策を行っている。

以上の 5 要件の実施の有無について全国調査を行ったところ（調査対象は 1531 市区町村、回収率約 57%）、精検受診率や陽性反応適中度高い自治体ではこれら 5 要件の実施率が高い傾向にあり、これらが個別検診に必須の精度管理要件であることが示唆された。

② 個別検診 CL 案の作成

8 名のがん検診の専門家からなる会議により個別検診 CL 案を作成した。その骨子は既存の集団検診 CL に上記の 5 要件を追加したもので、個別検診で想定しうる全てのケースに対応できるよう、ほぼ全項目に解説を追加した。専門家会議では想定しうるケースを議論し、解説として追加した。以上の方針により、市町村用 CL（約 70 項目）と検診機関用 CL（約 30 項目）を 5 がん分（胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮頸がん）作成した。

③ CL 案の妥当性評価

作成した CL 案の妥当性を評価するためのパイロット調査を開始した。調査票は CL 案を基に作成し、全項目の回答基準を明確に記載した。回答方法は「実施」「未実施」「実施の有無不明（医

師会等に確認したが不明)」「項目や回答基準が理解できず回答不能」の4択とした。調査対象は、事前に協力を打診し協力を要請した2都県の102市区町村及び4県2市の検診機関(胃がん258、大腸がん697、肺がん407、乳がん96、子宮頸がん169)とした。平成26年12月時点では調査実施中である。調査終了後は各CL項目や解説が正しく理解されているかなどについて分析予定である。

2. 前年度までの研究成果

26年度採択

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

胃がんの予測モデルに基づく絶対リスクおよび、リスク因子別罹患率は、個別化予防や胃がん検診のターゲット設定をする上で重要な指標となる。本研究で用いた手法を他のがん種や広く生活習慣全般に広げることで、絶対リスクに基づくがん予防戦略の立案が可能となる。

福島県における甲状腺がんの有病数推定は、無症状者に対する早期発見を目的とした甲状腺検査は多くの過剰診断をもたらす可能性を示した。新たな方法によるがん検診を導入する際には、早期発見による死亡率減少効果などのベネフィットだけでなく、それによりもたらされる偽陽性や過剰診断などのリスクとのバランスを評価することが必須である。同様の手法をがん種や対象年齢の幅を広げた様々な早期発見やがん検診のフィールドに適用することで、施策としてのがん検診の評価に資することが可能となる。

現在作成中の個別検診CL案の最も大きな意義は、個別検診を担う地域医師会の役割を明確にしたことである。今後このCLが個別検診の精度管理指標に位置づけられることにより、自治体と医師会の組織的な精度管理体制の構築が期待でき、個別検診の精度管理向上、ひいては住民検診全体の精度管理向上に貢献することができる。

4. 倫理面への配慮

本研究は疫学研究に関する倫理指針等の関連指針を遵守して行い、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。官庁統計等は所定の申請・許可を得て用いる。

5. 発表論文

- 1) Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C, and ALDH2, alcohol consumption, and the risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Carcinogenesis*. 2014 Dec 18. [Epub ahead of print]
- 2) Katanoda K, Kamo K, Hori M, and Tsugane S. Estimated prevalence of thyroid cancer in Fukushima prior to the Fukushima Daiichi nuclear disaster. <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f1271/rapid-responses>
- 3) Leja M, You W, Camargo M. C, Saito H. Implementation of gastric cancer screening. The global experience. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014; 28:1093-1106.
- 4) 斎藤 博、町井涼子、高橋則晃、雑賀公美子. 大腸がん検診のエビデンスと今後の展望、日

本消化器病学会誌、2014 ; 111 : 453-463.

- 5) Terasawa T, Nishida H, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takaku R, Hamashima C. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE, 9(10) : e109783. 2014.

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がん予防・検診研究センター、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がん予防・検診研究センター、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がん予防・検診研究センター、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がん予防・検診研究センター、検診研究 (所属機関内)	検診評価研 究室長
町井 涼子	検診の精度管理に関する研究	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター、検診研究 (所属機関内)	特任研究員