

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や介入研究などの疫学研究に基づくエビデンスの構築、国内外の疫学研究の系統的レビュー、および、文献値のメタ解析や国内・アジアのコホート・コンソーシアムを主導したプール解析などにより、日本人のエビデンスに基づいた確かながん予防および検診ガイドラインを政策提言してきた。しかしながら、国民の行動変容などの実践には十分帰結していない。必要な予防対策・検診を必要な人に効率的・効果的に行うため、リスク層別による個別化が求められる。一方で、有効性が未知な予防法や検診法が実施されているという現状もある。例えば、精度の高い早期診断技術の検診としての普及により、死亡率とは乖離した罹患率の著しい増加が観察されるなど、いわゆる“過剰診断”が国際的にも注目されており検診のあり方に再考が求められている。本研究班では、このようなエビデンスー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する。

### (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、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、論文発表を行った（発表論文 1）。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、より一般化を目指す観点から、日本の人口集団全体の胃がん罹患率を用いてリスク因子別の胃がん累積罹患・死亡リスクを推定した。胃がんのリスク因子別の割合および相対リスクと、人口集団全体の胃がん罹患率から、リスク因子別の胃がん累積罹患・死亡リスクを推定した。リスク因子は、ピロリ菌感染の有無および慢性萎縮性胃炎の有無の組み合わせによる ABC 分類、各分類の割合は文献等から推定される分布を用いた。相対リスクは、前述のコホート研究での値および職域や一般住民、病院ベースの計 4 つの国内の研究のメタ解析により得た。人口集団全体の胃がん罹患率および死亡率は、それぞれ地域がん登録に基づく全国推計値および人口動態統計（いずれも 2011 年）を用いた。その結果、リスク因子別の推定胃がん生涯累積罹患リスクは、男性 全体：11.4% A：2.6% B：11.5% C：28.3% D：37.7%、女性 全体：5.7% A：1.3% B：5.9% C：14.5% D：19.4%であった。同様に、リスク因子別の推定胃がん生涯累積死亡リスクは、男性 全体：3.9% A：0.9% B：3.9% C：9.6% D：12.9%、女性 全体：1.8% A：0.4% B：1.8% C：4.6% D：6.1%であった。本研究で用いたリスク因子別胃がん罹患率の妥当性を、国立がん研究センター多目的コホートの一部のデータ（JPHC コホート I 秋田県雄物川市 1565 名）を用いて検証した結果、リスク因子別罹患率で求めた推定胃が

ん罹患数が 44.8 例に対して実際の観察胃癌罹患数が 46 例と、ほぼ近い値が得られた。

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う目的で、ROC 曲線下の面積 (AUC) を算出し、ABC 分類の最適カットオフポイントとなる HP 抗体価について検討した。JPHC study の胃癌のネステッドケース・コントロールスタディ (胃癌症例 497 人、非胃癌症例 497 人) を対象とした。ABC 分類では、HP 抗体のカットオフ値を増加することにより、AUC は増加した。現状カットオフ値 HP 抗体 10.0 を 3.0 に減少すると、感度は増加したが、特異度は減少した。ABC 法の標準カットオフ値 (HP 抗体=10、PG I/II=3.0、PG I=70) と PG I/II を用いた場合に AUC は同等であった。

## ②肺がん

同様の手法を肺がんに適用するための情報収集を行った。日本人の代表性が高いデータとして、現在喫煙者の生涯非喫煙者に対する相対リスク (男性 4.39、女性 2.79 のデータがメタアナリシスの結果として、喫煙経験者 (現在+過去) の生涯非喫煙者に対する相対リスク (男性 4.12、女性 3.15) が pooled 解析の結果としてあった。喫煙本数や pack-year 別の相対リスクは単一のコホート研究のみであった。喫煙状況別の曝露割合については国民健康・栄養調査のデータが現在、過去、非喫煙別に毎年公表されていること、行動変容によるリスクの変化を提示する必要があることを考慮すると、喫煙状況別の割合および相対リスクからリスク因子別罹患率・死亡率、およびそれらの生涯リスクを算出することが妥当と考えられた。過去喫煙者の相対リスクをどのように推定あるいは入手するかを現在検討している。

## (2) 検診における過剰診断の可能性に対する検討

### ①福島県における甲状腺検査の分析

福島県で震災時年齢 18 歳以下を対象に実施されている甲状腺検査の結果を定量的に評価することを目的として、観察有病数と期待有病数との比を算出した。観察有病数は福島県での発見症例数を用い、期待有病数は震災前の人口集団の甲状腺がん罹患率 (地域がん登録に基づく全国推計値 2001~2010 年) から生命表法で推定した。到達年齢 20 歳までの観察有病数および期待有病数はそれぞれ 160.1 および 5.2 例であり、Observed/expected (O/E) 比は 30.8 (95% 信頼区間 26.2, 35.9) であった。甲状腺がん罹患率の増加傾向を考慮して同様に O/E 比を算出すると、22.2 (95% 信頼区間 18.9, 25.9) であった。同様の方法で福島県における累積甲状腺がん死亡数を推定すると、40 歳未満で 0.6 例であった。

### ②その他のがんについて

例えば前立腺がんや高齢者におけるがんなどについてもわが国の罹患率と死亡率の動向など既存資料の分析により、過剰診断の可能性について検討している。

## 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、胃癌の家族歴、喫煙、塩分食品摂取、ABC 分類による 10 年間での胃癌発生確率 (絶対リスク) については前年度に解析し、論文投稿した。今年度は性別、年齢、および ABC 分類のみに基づく確率などについて追加解析し、論文は受理された。人口全体の胃癌罹患率を用いた胃癌のリスク因子別の分析については、前年度にリスク因子別の胃癌罹患率を推定した。今年度はその結果から累積リスクの

算出に発展させた。胃がんの予測診断能を評価するための解析について、前年度は単独法として HP、PG1、PG2、PG1/PG2 を比較した場合、PG1/PG2 の胃がん予測診断能が最も高く、最適カットオフポイントは 3.0 あるいは 2.5 であった。今年度は現状のカットオフ (10) では A 群からも胃がんの発生が認められることから HP のカットオフを現状以下に低下した場合の解析などを追加した。

## (2) 検診における過剰診断の可能性に対する検討

福島県における甲状腺がんの分析については、前年度に 2010 年時点の年齢別甲状腺がん有病者数を推計した。今年度はその結果を用いて観察/期待比を算出し論文とした (Katanoda et al. JICO in press)。

### 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

胃がんの予測モデルに基づく 10 年間の絶対リスクから、A 群で一貫した胃がんリスクの低さはこのグループでの検診のあり方を今後検討する必要性があることを示すものである。BCD 群では A 群に比べて胃がんのリスクが高く、他の要因 (喫煙、胃がんの家族歴、高塩分食品摂取) 次第では 2 倍の開きがあることが示された。

リスク因子別罹患率の結果、胃がんリスクが最も高い D 群男性では約 8 人に 1 人が胃がんで死亡すると推定されるのに対し、リスクが最も低い A 群女性では約 250 人に 1 人と推定された。これらの胃がん予測モデルに基づく絶対リスクや胃がんリスク因子別累積リスクは、胃がん検診のターゲット設定や、個人のがん予防行動の決定の上で重要な指標となる。本研究で算出したリスクに基づいて、危険因子の保有状態に応じた個別化予防戦略の立案が可能となる。今後、要因の入力により個人のリスクが示される WEB システムを開発し、自身でリスクを知るツールを作成する。

ROC 分析の結果、HP 抗体・PG 法は単独法、併用法に関わらず、AUC が 0.7 以下であり、通常の検査の基本条件となる AUC を下回る。従って、1 次スクリーニングとして用いることは不適切であるが、胃がん発症リスクの予測の感度は高いため、リスクアセスメント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。

肺がんについては、過去喫煙の相対危険度の代表値が現時点で存在しないことが明らかとなった。プール解析の実施や有効な推定方法の考案など、今後検討する必要がある。

#### (2) 検診における過剰診断の可能性に対する検討

福島県における甲状腺がん有病数の定量的評価は、甲状腺がん検査のリスクとベネフィットを考える上で重要な指標となる。同様の手法をがん種や到達年齢の幅を広げて適用することで、がん対策やがん検診の評価におけるベースラインデータを提供することが可能となる。

国際的には検診年齢の最適範囲 (検診開始年齢の引き上げや高齢者における余命の延伸とのバランス) に関して既存のエビデンスレビューや予測モデルを用いたシミュレーションによる提示がなされている。内・外のデータを最大限に活用してわが国における検診の最適なシナリオを提言していくための基礎資料を提供する。

#### 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(最大5本まで)

- 1) Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; JPHC Study Group. Prediction of the 10-year probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population: the JPHC study cohort II. Int J Cancer. 2015 Jul 28. doi: 10.1002/ijc.29705. [Epub ahead of print] PubMed PMID:26219435.
- 2) Ma E, Sasazuki S, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Reactive oxygen species and gastric cancer risk: a large nested case-control study in Japan. Eur J Epidemiol. 2015 Jul;30(7):589-94. doi: 10.1007/s10654-015-0025-6. Epub 2015 Apr 3. PubMed PMID: 25837964.
- 3) Katanoda, K., Kamo, KI., 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 (in press)
- 4) Hamashima C : Have we comprehensively evaluated the effectiveness of endoscopic screening for gastric cancer? Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 16(8): 3591-3592 (2015. 4)
- 5) Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Saito H et al. Sensitivity and specificity of ultrasound and mammography screening for breast cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the Japan strategic anti- cancer randomised controlled trial (J-START). Lancet 2015 nov.4; Doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6.

#### 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