

学術奨励賞受賞講演**地域がん登録資料を用いたがん患者の生存率に関する研究**
Survival analysis for cancer patients using population-based cancer registry data in Japan

大阪府立成人病センター がん予防情報センター 伊藤ゆり

1. はじめに

これまで地域がん登録資料を用いたがん患者の生存率に関する研究に取り組んできた。地域がん登録資料に基づくがん患者の生存率は地域全体のがん医療の状況を評価する重要な指標である。時系列的な分析、地域における差異、また有用な生存率の見せ方や情報還元に関しての研究に取り組んできた。大きく分けて三つの内容について紹介する。

一つ目は生存率や治癒割合の推移を年齢や進行度などの影響因子の変化とともに分析することで、がん医療の評価をしたものである。生存率や治癒割合は医療の進歩により確実に向上した。しかし、それが、早期発見の増加に寄与するものか、治療の進歩によるものなのか、また患者の高齢化の影響などについて検討した。

二つ目は、がんの生存率の格差についての研究である。がん患者の生存率において、府県で差が生じていた。その理由についても分析を通じて検討した。また、社会経済指標によりがんの生存率に格差が生じていることも明らかにした。

三つ目は、がん患者や医療現場において必要とされるがん患者の生存率のあり方について検討した。最新のデータに基づく10年生存率を算出し、また、がんサバイバーの方へ情報提供として、がんサバイバー生存率を算出し、公表した。

2. がん患者の生存率・治癒割合の推移に基づくがん医療の評価**2.1. 大阪府における生存率のトレンド：年齢・進行度の影響^{1,2)}****背景**

がんの分野において診断や治療技術の発展により、多くの部位のがん患者の5年生存率が向上していることはよく知られていたが、それが早期発見の増加によるのか、治療技術の向上によるのかについての分析は十分ではなかった。

方法

大阪府がん登録資料より1975～1994年に診断された胃がん39,697例、肺がん17,400例、

乳がん 11,988 例を対象に、以下の4種類の5年生存率を計算した：①無調整、②年齢調整（5カテゴリ：15-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75+）、③進行度調整（4カテゴリ：限局、所属リンパ節転移、隣接臓器浸潤、遠隔転移）、④年齢・進行度調整（20カテゴリ）。1975～1979年に診断された患者集団を標準集団とし、Brennerの重み付け法により調整した3）。④年齢・進行度調整の5年生存率の変化と、③進行度調整の5年生存率の変化を比較することで、年齢分布の変化による影響、つまり高齢化による影響の大きさを推定した。また、④年齢・進行度調整の5年生存率の変化と②年齢調整の5年生存率の変化を比較することで、進行度分布の変化による影響、つまり、早期診断の影響を評価した。

結果・考察

胃がん男性を例に①～④で計算された5年生存率の推移を示した（図1）。無調整の場合、1975～1994年の間で25.5%から44.6%に向上した。しかし、年齢・進行度を調整すると、33.8%にとどまった。年齢調整をしなかった場合5年生存率の向上を13.9%過小評価することとなり、進行度調整をしなかった場合は5年生存率を152.4%過大評価していることとなる。この数値の大きさがそれぞれ高齢化の影響、早期発見の増加による影響とみなすことができる。また、年齢・進行度を調整した上での5年生存率の向上は治療による進歩による寄与と考えることが出来る。特に胃がんでは5年生存率の向上は、早期発見の増加による進行度分布の変化により大部分が説明可能であることを示した。

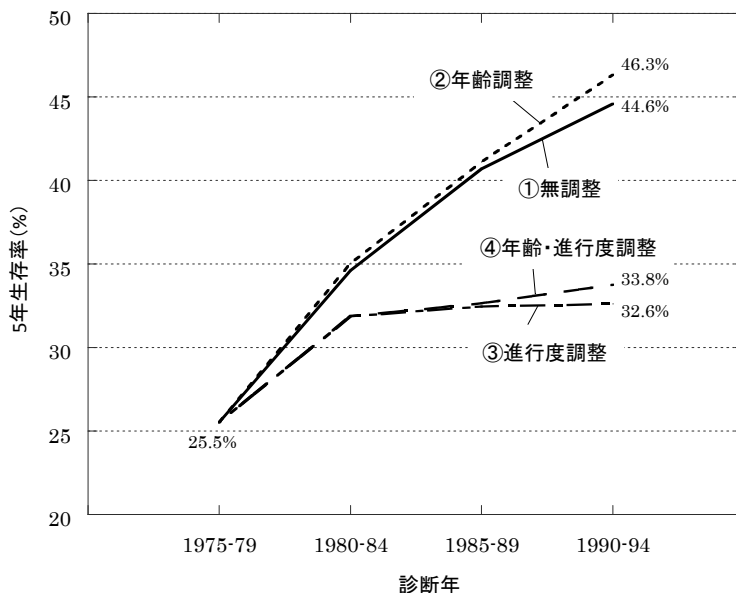


図1. 大阪府がん登録より胃がん男性の5年生存率の推移

2.2. 大阪府におけるがん患者の治癒割合の推移：胃がん^{4,5)}、大腸がん⁶⁾

背景

従来、がん患者の生存率は5年生存率で報告されることが多く、また5年が治癒の目安とされてきた。しかし、がんの部位によって予後は異なるため、5年生存率の情報提供では不十分であることが示唆されてきた。近年、5年生存率に代わる指標として治癒割合を推定するための方法論の整備が進んでいる。治癒モデルの考え方自体はかなり古くから提案されてきたが⁷⁾、治癒モデルに相対生存率の考え方が取り入れられるようになってからは、欧米諸国の地域がん登録資料への適用が盛んになった⁸⁻¹⁰⁾。大阪府がん登録資料を用いて、胃がん、大腸がんを対象に治癒モデルを適用し、治癒割合の推移において、年齢や進行度の影響を検討した。

方法

大阪府がん登録資料より、1975～2000年に診断された胃がん66,032例、結腸がん21,032例、直腸がん12,757例を対象とした。対象症例は少なくとも5年、長い方で10年予後追跡されている。Mixture cure fraction modelを適用し、治癒割合および非治癒患者の中央生存時間を推定した(図2)。

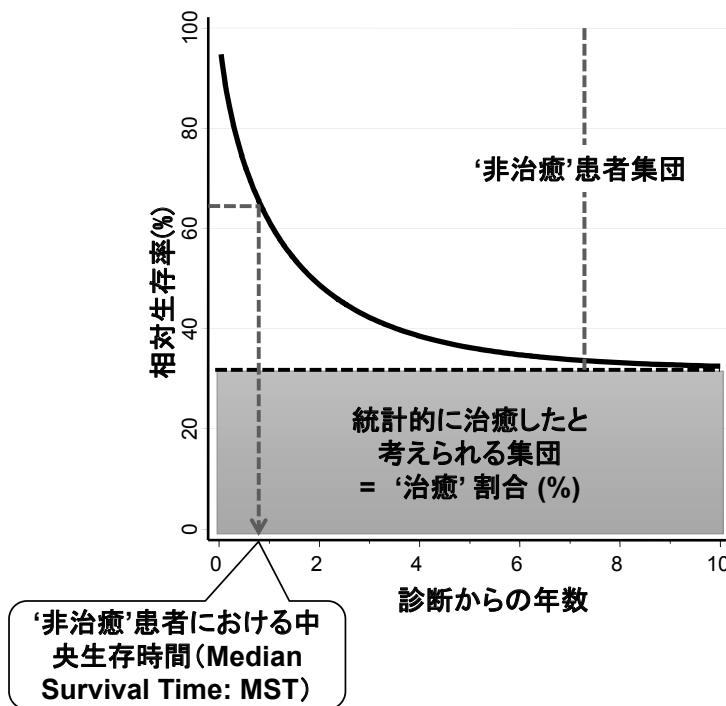


図2. 治癒割合のイメージ

結果・考察

胃がんにおいては、1975～2000年の間に、治癒割合が約30%から50%に向上した。治癒割合の向上は男性では約40%、女性では約13%が早期発見の増加により説明可能であった。非治癒患者の中央生存時間はあまり大きく変化がなかった。

結腸がんでは、対象期間において、治癒割合が男性で37%から62%、女性で32%から58%と、25～6%向上した。非治癒患者の中央生存時間は約8ヶ月から約11ヶ月と3ヶ月程度の延長が見られた。直腸がんにおいても、同期間中、治癒割合が男性で31%から57%、女性で25%から57%と大きく向上した。非治癒患者の中央生存時間は最大で5～6ヶ月の延長が見られた。

胃、大腸がんともに、治癒割合が大きく向上していた。これは、検診等による早期診断例の増加と治療技術の向上によるものであると考えられる。

結腸・直腸に共通して、特に限局患者において、1995-2000年の中央生存時間がそれ以前に比べて数ヶ月短縮、あるいは横ばいとなっていた。これは、早期診断の増加により前がん病変において治療される患者が増えることにより、1995-2000年診断の患者集団においては、それまでに比べて比較的予後の悪い患者集団となったためではないかと考えられる。

3. がん患者の生存率における府県格差・社会経済格差

3.1. がん患者の生存率における府県間格差¹¹⁾

背景

我が国のがん患者の生存率は上述6府県の地域がん登録資料を用いて長年推定されてきたが、府県間で格差が生じていることが示唆されていた。府県間における年齢および進行度分布の違いを考慮した上で、がん患者の生存率において府県間の格差があるかを分析した。

方法

我が国におけるがん患者の生存率は山形、宮城、福井、新潟、大阪、長崎の6府県の地域がん登録資料に基づき、報告されてきた。1993～96年に診断された84,350例の胃がん、肺がん、乳がん患者の資料を用いて、府県間の5年生存率の格差について検討した。Dickmanらの過剰ハザードモデル¹²⁾を用いて、年齢および進行度分布の違いを調整し、また人口規模の違いをFunnel plotにより考慮して提示した¹³⁾。

結果・考察

胃がん男性において、5年以内の（一般集団と比べた）過剰死亡をアウトカムとし、府県の変数を説明変数としたExcess Hazard Modelの係数を全体平均と比較したグラフ(Funnel plot)を図3に示した。年齢、進行度を調整しても大阪府のがん患者の生存率は他県に比べ

有意に低く、宮城県のがん患者の生存率が高いことがわかった。大阪府が特に生存率が低い理由を他県（山形・福井：生存確認調査実施県）と比較したところ、早期診断の遅れにより約6割が説明可能であることがわかった。また、大阪府においては、当時、拠点病院における治療症例のカバー率が25%程度と他県の70～80%に比べ極端に低いため、残りの4割については、大阪府におけるがん医療体制に起因するものとも考えられた。

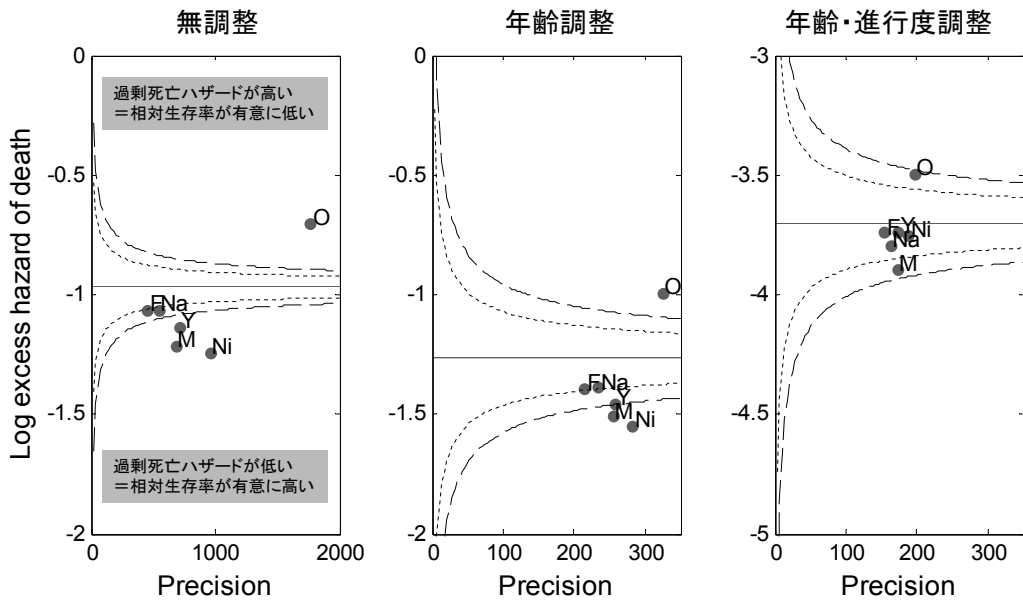


図3. Funnel plot による各府県における5年以内に胃がんにより過剰死亡する対数ハザードと総平均（実線）との比較
 （点線：95%信頼区間、破線：99%信頼区間アルファベットは府県の頭文字）

3.2. 大阪府のがん患者の生存率における社会経済格差^{14,15)}

背景

がん患者の社会経済状況によって生存率に差が生じていることは既に諸外国において報告されてきた。本研究は大阪府がん登録資料を用いて、がん患者の居住地に基づき推定された社会経済指標を用いて、がん患者の生存率における社会経済格差が生じているか、また、その時代変化について検討した。

方法

大阪府がん登録資料より1993～2004年に診断された主要13部位のがん患者を対象とした。性別・診断時期別、社会経済指標のグループごとにPohar-Permeのnet survivalを計

算した。社会経済因子は中谷の作成した地理的剥奪指標（Areal Deprivation Index: ADI）を全人口の重み付けにより各地域を5分位のグループ（Q1：最も剥奪されていない～Q5：最も剥奪されている）に分けた。剥奪指標はその数値が高いほど、その地域において社会的に不利な経済状況にある人の割合が高いことを示している。Q1からQ5における生存率の絶対格差およびその時代変化を分散重み付き最小二乗法により推定した。1年、5年生存率およびサバイバー生存率（1年生存者におけるその後の4年生存率）について、分析を行った。

結果

1年生存率においては、男性では食道および胃がん、女性では卵巣がんの社会経済格差が大きかった。診断時期により格差が縮小したのは膀胱がん男性、胃がん女性であったが、肺がん男性では格差が拡大した。5年生存率では、男性で胃、大腸、喉頭、前立腺がん、女性で卵巣、膀胱がんにおいて格差が大きかった。肺がん男性では、最近になるほど格差が拡大していた。サバイバー生存率では、男性で前立腺、喉頭がん、女性で卵巣・膀胱がんで格差が大きかった。格差における時代変化は見られなかった。全体的に生存率の高い部位ほど格差が大きくなる傾向があった。

考察

国民皆保険制度下にある日本においてもがん患者の生存率において社会経済格差が生じていることがわかった。格差の生じている要因についてはさらなる検討が必要であるが、比較的予後が良く早期診断が可能な部位についての生存率格差が大きかったことより、早期診断における格差が要因の一つではないかと考えられる。また、喫煙関連がんにおけるがん生存率が大きかった。喫煙者は非喫煙者に比べがん生存率が低くなることと、剥奪されている集団ほど喫煙率が高いことにより説明可能だろう。高額な治療や合併症の有無などの影響に関してはDPCやレセプトデータなど外部データとの照合により今後検討が必要である。格差の生じるメカニズムについてさらなる分析を進め、格差の縮小に向けた対策を検討していきたい。

4. がん患者の生存率についての社会への情報還元

4.1. Period法を用いた最新の長期生存率¹⁶⁻¹⁸⁾

背景

がん患者の生存率は通常5年生存率で報告されているが、乳がんをはじめ、がんの部位や進行度によっては、5年より長い予後に関する情報が必要となってきた。10年生存率のように長期の生存率を算出する場合には、診断から10年以上経過したがん患者の情報に基づくことになり、10年以上前の医療の状況を反映した生存率となる。しかし、近年蓄積された

データのみで長期生存率を計算する Period 法を用いれば、最近の医療状況を反映した長期予後を計算することが可能である。そこで、長期間がん登録資料を収集している6府県(山形、宮城、福井、新潟、大阪、長崎)の地域がん登録資料を用いて、主要23部位の最新の10年生存率を算出した。

方法

1993～2006年に診断された約80万件のがん登録資料を用いて、23部位および小児・AYA世代のがんについて、性別・年齢階級別・進行度別に最新の10年生存率をPeriod法により算出した。

結果・考察

2002～2006年に追跡されたデータに基づき算出した性別・部位別の10年生存率を図4に示した。男女とも甲状腺がんの10年生存率が最も高く、男性では87.1%、女性では94.8%と甲状腺がんと診断されてもほとんどの患者が甲状腺がんでは10年で死亡しないことがわかった。日本人で多い消化器系の胃・大腸(結腸・直腸)がんにおいては、10年生存率が60～70%と予後が良いことがわかる。また、肝臓がんでは10%未満、膵臓がんでは5%未満と非常に予後が悪いがんであることが示された。

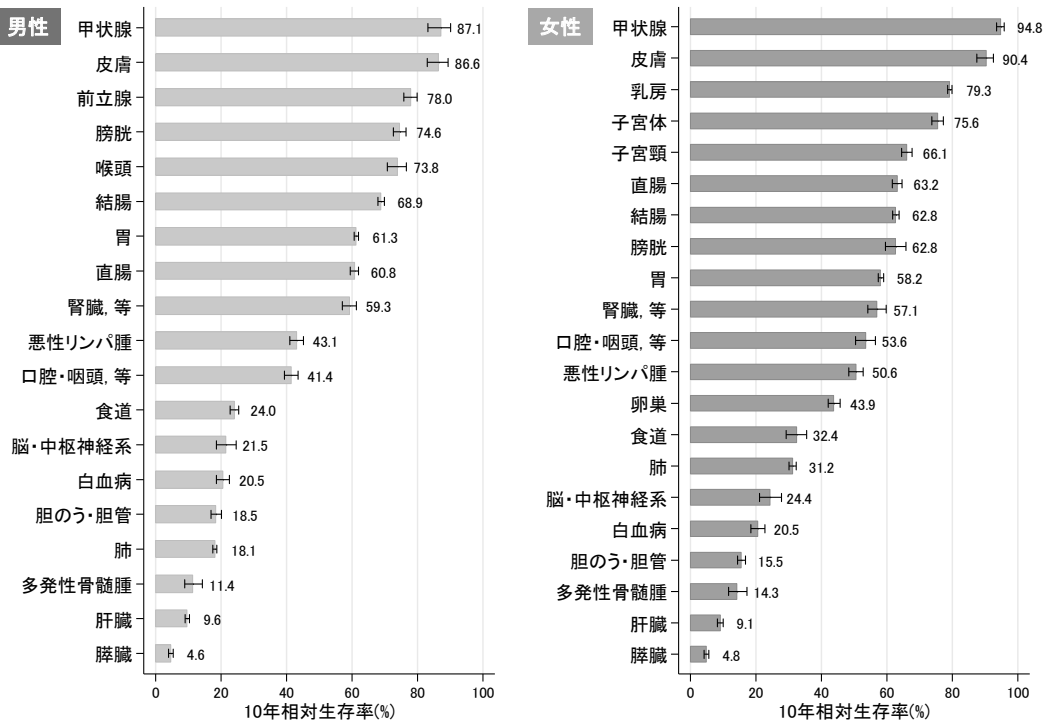


図4. がん患者の10年生存率(2002-2006年追跡患者: period法)

診断時期別に10年生存率の推移についても分析した18)。肺がんでは、男性に比べ女性の生存率の向上が著しかった。これは、女性では非喫煙者に多いきわめて予後の良いすりガラス状陰影を呈する腺がんがCTにより見付き、増加しているためではないかと考えられる。また、女性に多いEGFR遺伝子変異型腺がんに有効とされる分子標的薬であるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤が2002年以降臨床導入されたことの影響も考えられる。

4.2. がんサバイバー生存率 (Conditional survival) ^{16, 18, 19)}

背景

長期に生存が可能となり、がんと診断されてからの生活が長くなる方が増加している。そこで、がんのサバイバーの方への情報発信として、がんサバイバー生存率（診断からの経過年数ごとのその後の予後）その後の状況に関する情報が必要となってきた。がんと診断されてから1～2年以内に死亡する患者は診断時に既ががんが進行しており予後が悪い患者が多く、診断から年数が経過するにつれ、生存しているがんサバイバー集団の背景因子は診断時の全症例とは異なってくる。そこで、診断経過年数に応じたその後の予後を示す指標として、がんサバイバー生存率を算出した。

方法

4.1で算出された最新の10年生存率を用いて、胃がん男性を例に図5に示すように、診断からの経過年数が1年増えるごとにその後の5年生存率（Conditional survival、サバイバー

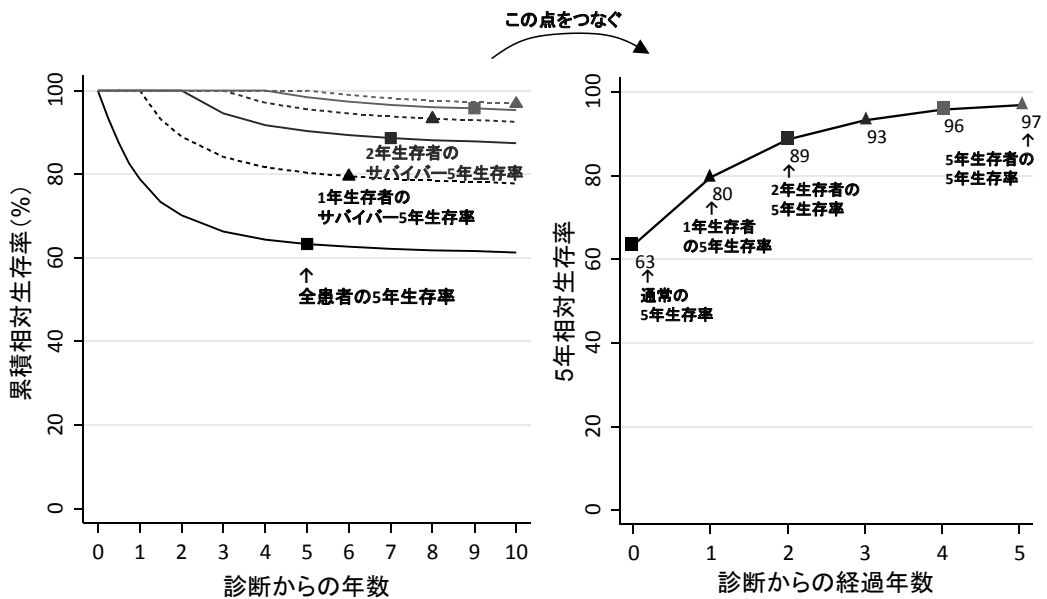


図5. がんサバイバー5年生存率の算出イメージ：胃がん男性の例

5年生存率)を示した。図5の胃がん男性の例では、診断から1～2年の間に予後の悪い患者が多く死亡し、2年、3年と生存している患者のその後の5年相対生存率は100%に近づいている。相対生存率は一般集団の死亡確率を比較し、過剰にがんで死亡した患者を死亡と見なして算出する生存率で、この値が100%に近づくということは一般集団と同じ生存確率になる、つまり治癒に近づいているということを意味している。

結果・考察

主要な部位について、サバイバー5年生存率を図6に示した。結腸・直腸がんは胃がんと同様、診断からの年数が経過するにつれ、その後の5年生存率は100%に近づいている。肺がんについても、診断直後の全患者における5年生存率は20～30%と低いが、診断から5年経過した患者におけるその後の5年生存率は80%にまで向上している。一方、肝臓がんでは、診断から年数が経過しても肝疾患や再発により死亡することが多く、5年生存者におけるその後の5年生存率も40%未満と低い値のままであり、長期的なフォローアップが必要であることを示している。乳がん、前立腺がんは通常の5年生存率が80%を超えており、予後のいいがんであるが、診断から年数が経過しても100%に近づかないことがわかった。前立腺がんでは、長期間の内分泌治療における治療耐性の影響が考えられる。乳がんにおいては長期間経過してからも再発が起こることがあり、長期間のフォローアップが必要であることが示唆された。

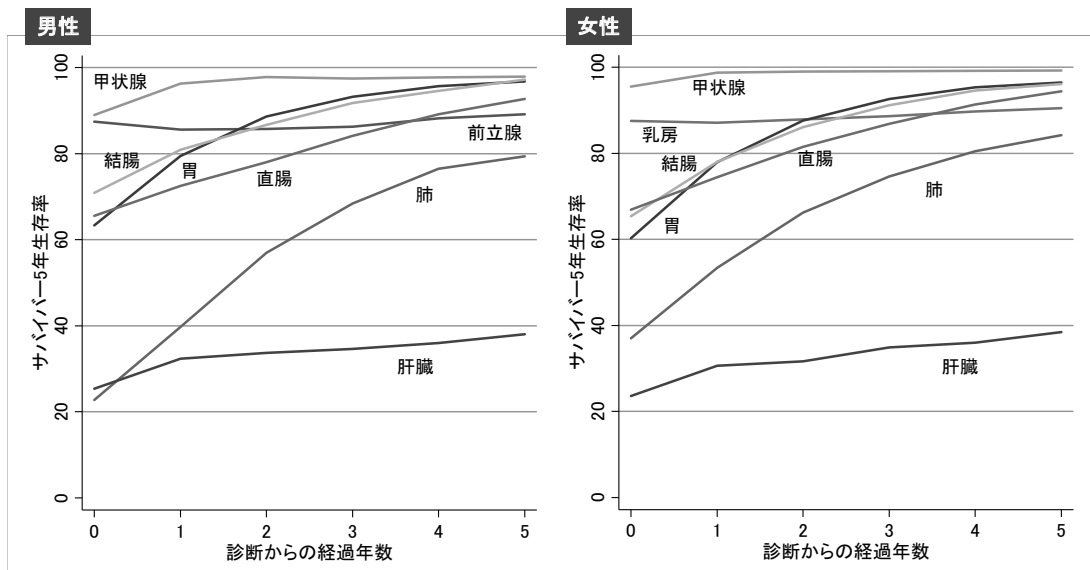


図6. 診断からの経過年数に応じたがんサバイバー5年生存率 (Conditional Survival)

5. おわりに

これまでに取り組んできた地域がん登録資料を用いたがん患者の生存率に関する研究を紹介した。がん患者や医療現場にとっては、がん患者の生存率に関する情報はもっとも重要である。偏りのない悉皆調査である地域がん登録資料を用いたがん患者の生存率は、地域におけるがん医療を評価する上でも、必要な資料であり、また、がん対策を企画・立案する上でも大切な指標となる。様々な統計的アプローチを適用し、がん登録資料の有効活用に取り組んでいきたい。

6. 謝辞

これまでこのような研究をできたのは、長年、地域がん登録に関わってこられた全ての皆様のおかげです。全国の地域がん登録室の皆様、ならびに地域がん登録へのデータ提出にご協力いただいております全国の医療機関の皆様に感謝申し上げます。

7. 参考文献

1. Ito Y, Ohno Y, Rachet B, et al. Cancer survival trends in Osaka, Japan: the influence of age and stage at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37: 452-458.
2. 伊藤ゆり, 大野ゆう子, Rachet B, et al. 大阪府におけるがん患者の生存率のトレンド: 年齢・進行度の影響. *成人病*. 2008; 48: 3-4.
3. Brenner H, Hakulinen T. Age adjustment of cancer survival rates: methods, point estimates and standard errors. *Br J Cancer*. 2005; 93: 372-375.
4. Ito Y, Nakayama T, Tsukuma H, et al. Role of age and tumour stage in the temporal pattern of 'cure' from stomach cancer: A population-based study in Osaka, Japan. *Cancer epidemiology*. 2012; 36: 128-132.
5. 伊藤ゆり, 杉本知之. 地域がん登録資料に基づくがん患者の治癒確率の推定. *統計数理*. 2011; 59: 287-300.
6. Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, et al. Trends in 'Cure' Fraction from Colorectal Cancer by Age and Tumour Stage Between 1975 and 2000, Using Population-based Data, Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42: 974-983.
7. Boag J. Maximum Likelihood Estimates of the Proportion of Patients Cured by Cancer Therapy. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1949; 11: 15-53.
8. Lambert PC, Dickman PW, Osterlund P, et al. Temporal trends in the proportion cured for cancer of the colon and rectum: a population-based study using data from the Finnish Cancer Registry. *Int J Cancer*. 2007; 121: 2052-2059.
9. Lambert PC, Thompson JR, Weston CL, et al. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. *Biostatistics*. 2007; 8: 576-594.
10. Woods LM, Rachet B, Lambert PC, et al. 'Cure' from breast cancer among two populations of women followed for 23 years after diagnosis. *Ann Oncol*. 2009.
11. Ito Y, Ioka A, Tsukuma H, et al. Regional differences in population-based cancer survival between

- six prefectures in Japan: Application of relative survival models with funnel plots. *Cancer science*. 2009; 100: 1306-1311.
12. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, et al. Regression models for relative survival. *Stat Med*. 2004; 23: 51-64.
 13. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. Funnel plots for population-based cancer survival: principles, methods and applications. *Stat Med*. 2014; 33: 1070-1080.
 14. Ito Y, Nakaya T, Nakayama T, et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival: A population-based study of adult patients diagnosed in Osaka, Japan, during the period 1993-2004. *Acta Oncol*. 2014; 53: 1423-1433.
 15. 伊藤ゆり, 中谷友樹, 宮代勲, et al. 大阪府におけるがん患者の生存率の社会経済格差：1993-2004年診断患者による分析. *JACR Monograph*. 2014; 20: 69-78.
 16. Ito Y, Miyashiro I, Ito H, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer science*. 2014; 105: 1480-1486.
 17. 伊藤ゆり, 大野ゆう子, 早田みどり, et al. 最新データを反映する period 法によるがん患者の生存率推計 長崎県がん登録女性肺がんを例として. *癌の臨床*. 2006; 52: 97-102.
 18. 伊藤ゆり, 宮代勲, 中山富雄, et al. 地域がん登録資料に基づくがん患者の長期生存率：1993-2006年～がん生存率の新しい見せ方～ 平成25年度厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略研究事業「革新的な統計手法を用いたがん患者の生存時間分析とその情報還元に関する研究」班（若手育成型）, 2014.
 19. Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, et al. Conditional survival for longer-term survivors from 2000-2004 using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. *BMC cancer*. 2013; 13: 304.

Summary

In this article, I introduced some researches about survival analysis for cancer patients using population-based cancer registry data in Japan. First, time trends in cancer survival and cure fraction for cancer patients in Osaka, Japan. We estimated the influence of aging and increase of early detection of cancer on the trends in five-year survival for stomach, lung and breast cancer patients. In addition, trends in cure fraction and median survival time for uncured patients of stomach and colorectal cancer. Second, we evaluate the regional differences in cancer survival using population-based cancer registries from six prefectures. We found the stomach cancer survival in Osaka was significantly low compared with other prefectures, controlling the differences in age and stage distribution. In Osaka, socio-economic inequalities in cancer survival was also observed. Third, we presented the up-to-date ten-year relative survival from six prefectural population-based cancer registries using period analysis. Using this ten-year survival, we also calculated conditional survival to provide relevant figures for cancer survivors and clinicians.