



JACR

Monograph Supplement No.2

本当に増えているがん、減っているがん

2016

特定非営利活動法人

日本がん登録協議会

Japanese Association of Cancer Registries

編集 片野田耕太 祖父江友幸 田中英夫 宮代勲

JACR

Monograph Supplement No.2

本当に増えているがん、減っているがん

2016

編 集

片野田耕太

国立がん研究センター がん登録センター
がん登録統計室 室長

祖父江友孝

大阪大学大学院医学系研究科
社会環境医学講座環境医学 教授

田中英夫

愛知県がんセンター研究所
疫学・予防部 部長

宮代勲

大阪府立成人病センター がん予防情報センター
企画調査課 課長

特定非営利活動法人

日本がん登録協議会

Japanese Association of Cancer Registries

はじめに

「全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ)」によりますと、2012年の1年間にがん
に罹患した人は86万5千人と推計され、2011年と比べて1万4千人の増加となりました。
高齢者人口の増加によって日本人のがん罹患数は今後も増え続けることは確実です。
しかし、高齢化の影響を除いた罹患率が増加しているのか、それとも減少しているのか
を、がんの部位毎に正確に見極めることは、様々な理由で困難を伴います。特に2000
年代の半ばからのがん診療連携拠点病院の整備などに伴う届出件数の増加が、真のトレ
ンドをわかりにくくしています。

本書は、その難しい課題に取り組んだものです。登録精度の高い県の地域がん登録デ
ータを活用して1985年～2012年の罹患率トレンドを求め、これに、死亡率、生存率や
登録精度指標、発見の経緯などの、罹患率トレンドを読む際に考慮すべき要因の推移も
判断材料として、各部位毎の真のトレンドを総合的に読み解くことにしました。対象と
した部位は、胃がんなどの主要部位の他、最近話題の甲状腺がんを含んでいます。

本書が日本のがん予防をはじめとするがん対策を効果的に推進するための一助にな
ることを願います。最後に、JACR MonographのSupplementとして本企画に多大な
リーダーシップを発揮された片野田耕太ゲストエディターはじめ、各種の関連データを
準備していただいた国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センターの
皆様、それに罹患データを提供して下さった山形県、福井県、長崎県の地域がん登録
事業に従事された皆様、並びに生存率データを提供下さった各県の同事業に従事され
た皆様に厚く御礼申し上げます。

JACR Monograph 編集委員

(愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部)

田 中 英 夫

目次

背景と方法	片野田耕太	1
全がん	片野田耕太	6
胃がん	宮代勲	18
大腸がん	中川弘子	30
肝がん	田中英夫	52
肺がん	祖父江友孝	63
女性乳がん	大木いずみ	74
子宮がん	伊藤ゆり	85
前立腺がん	松田智大	98
甲状腺がん	片野田耕太	109

背景と方法

片野田耕太

国立がん研究センター がん対策情報センター がん登録センター

1. はじめに

がんのトレンド分析は、がん対策の立案と評価の根幹をなす部分である。世界保健機関（WHO）のがん対策計画のガイドラインにおいても、人口集団レベルでがんの罹患トレンドを把握することの重要性が述べられている¹⁾。人口集団全体のがん罹患のトレンドを把握するための仕組みが地域がん登録（population-based cancer registry）である。日本では1950年代から宮城県、広島市、長崎市で開始され、2012年に47都道府県すべてで事業として実施されるに至った。その後2013年のがん登録の推進に関する法律が成立し、2016年から法律に基づく全国がん登録が開始されている。

がんのトレンドを分析するためには、同じ手法で計測されたデータを一定期間継続して入手する必要がある。2016年現在、全国がん登録のデータはまだ蓄積していないため（2018年末に2016年罹患データが公表予定）、がんの罹患トレンドは従来の都道府県単位の地域がん登録データに依拠することになる。しかもがんの罹患データは、登録精度に大きく依存する。がんの罹患トレンドを正しく検討するためには、がん登録の精度が長期的に安定している地域を選択する必要がある。このような背景から、日本では宮城、山形、福井、および長崎の4県のデータで罹患トレンドを検討する方法が提案された²⁾。これらの4県のデータは、登録精度が長期的に安定しているだけでなく、死亡データのトレンドに基づいて日本全体の代表性も確認されている。その後宮城県がデータ移行のためにデータの更新ができず、山形、福井、長崎の3県でトレンドの分析が継続されている³⁾。

日本ではがんの死亡データについて長期的なトレンド分析が可能である。国立がん研究センターがん対策情報センターで提供されている集計表では、1958年からの経時的データが入手可能である⁴⁾。予後が悪いがんの場合、がんの死亡トレンドを罹患トレンドに代用することが可能であるが⁵⁾、前立腺がんや乳がんなど予後がよいがんの場合、死亡データのトレンドだけではがん検診などの動向がわからない。がん対策における疾病負荷の把握では、罹患率、死亡率、生存率、さらには生活の質など、複数のアウトカムが必要であり⁶⁾、それらを総合的に解釈することでがんの全体像を描出することが可能となる。

がんの罹患率、あるいは死亡率のトレンドには様々な要因が関与する（図1）。がんのリスク因子が減少すれば一定の時間を経てがんの罹患率と死亡率が減少するだろう。死亡率減

少効果のあるがん検診が普及すればがんの罹患率が一時的に増加し、その後死亡率が減少するだろう（大腸がんや子宮頸がんの場合、検診で前がん病変の診断・治療が可能であるためがんの罹患率も減少する）。がんの治療成績が向上すれば、がんの生存率が増加し、死亡率が減少するだろう。2016年8月現在、国立がん研究センターがん対策情報センターでは1958～2014年のがん死亡率（全国）、1985～2010年のがん罹患率（3県）、1993～1996年診断例から2006～2008年診断例のがん生存率（直近では21府県）のトレンドデータを提供し、がんの罹患と死亡については増減の判定についても行われている⁵⁾。これらは非常に有用なデータではあるが、複数の指標を組み合わせた解釈や、増減の要因分析がなされていない。

このような背景から、本特集号では、がんの罹患率、死亡率、生存率などの疾病統計と、がんのリスク因子、検診、治療方法などの動向を総合して、がんの罹患と死亡のトレンドについて増減の判定とその要因分析をすることを目的とした。

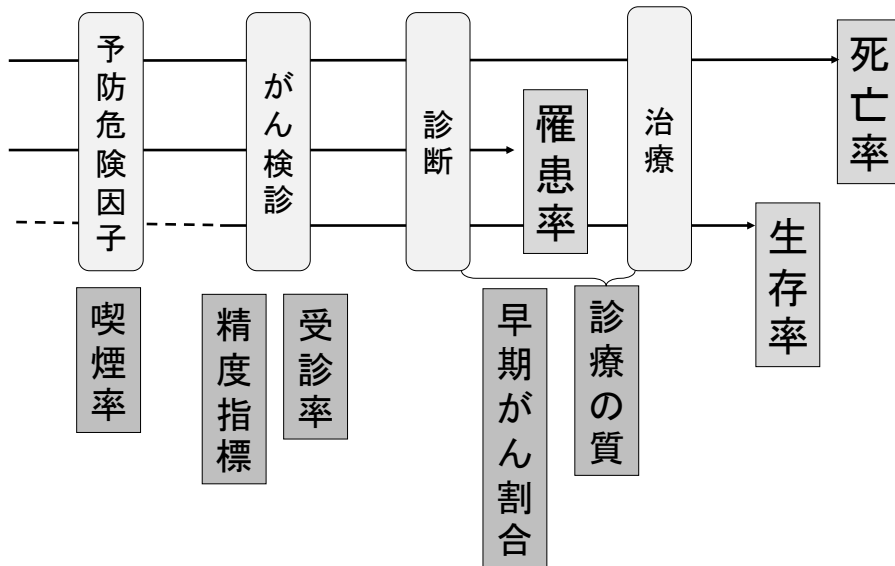


図1. がん対策と各評価指標の関係

2. 方法

(1) データソース

① 罹患率

登録精度が長期間高いレベルで安定している3県（山形、福井、長崎県）の地域がん登録データを用いた。1993～2012年罹患のデータは厚生労働科学研究費補助金がん政策研究事業「全国がん登録、院内がん登録および既存がん統計情報の活用によるがん及びがん診療動

向把握に関する包括的研究」で収集した全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ) のデータを詳細集計の手続きを経て入手した。1985～1992 年罹患のデータは国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」において公表されているデータを用いた⁴⁾。遡り調査実施症例の罹患年は死亡年ではなく罹患年とした。臨床進行度 (限局、所属リンパ節転移、隣接臓器浸潤、遠隔転移； 所属リンパ節転移と隣接臓器浸潤を合わせて領域)、発見経緯 (がん検診、健診・人間ドック、他疾患の経過観察中、剖検発見、その他・不明)、がん登録の精度指標 (死亡情報で初めて登録された罹患：Death Certificate Notification (DCN)、死亡情報のみで登録された罹患：Death Certificate Only (DCO)、顕微鏡的に確かめられた罹患：Microscopically Verified Cases (MV) のそれぞれの割合) についても同じ 3 県のデータを用いた。臨床進行度の割合の算出において不明例は除外して集計し、発見契機の割合の算出においてがん検診および健診・人間ドックを合計、それ以外はその他として合計して集計した。

②死亡率

人口動態統計の 1958～2014 年死亡データの公表値 (全国値) を国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」から入手した⁴⁾。

③生存率

MCIJ の 5 年相対生存率データの公表値を、国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」から入手した⁴⁾。診断年は、1993～1996 年、1997～1999 年、2000～2002 年、2003～2005 年、2006～2008 年の 5 期間であった。それぞれの期間の集計対象となった府県は、1993～2002 年が宮城、山形、新潟、福井、大阪、および長崎の 6 府県、2003～2005 年がこれらに滋賀を加えた 7 府県、2006～2008 年が宮城、山形、福島、茨城、栃木、群馬、千葉、神奈川、新潟、福井、山梨、愛知、滋賀、大阪、鳥取、島根、岡山、広島、愛媛、長崎、および熊本県の 21 府県であった。

(2) 統計解析など

集計対象とする部位と国際疾病分類 (ICD) 第 10 版のコードは、全がん (罹患 C00-C96、死亡 C00-C97)、胃がん (C16)、大腸がん (結腸がん C18、直腸がん C19-C20)、肝がん (C22)、肺がん (C33-C34)、女性乳がん (C50)、子宮がん (C53-C55、子宮頸がん C53、子宮体がん C54)、前立腺がん (C61)、および甲状腺がん (C73) とした。大腸がん、女性乳がん、子宮頸がんの罹患については上皮内がん (それぞれ結腸 D010・直腸 D011-D012、女性乳房

D05、子宮頸部 D06) を含む集計も行った。

罹患率および死亡率の年齢調整率は、昭和 60 年 (1985 年) 日本人モデル人口を用いて算出した。

年齢調整罹患率および死亡率の増減の判定には、米国 National Cancer Institute の作成したソフトウェア Joinpoint (version 4.1.1) を用いて Joinpoint 回帰分析を行った⁶⁾。Joinpoint 回帰分析は、時系列データに折れ線を当てはめ、統計学的に有意な変曲点 (トレンドに変化が生じた点) と年変化率 (およびその 95%信頼区間) を求める手法である。年齢調整率の標準誤差は罹患数または死亡数がポワソン分布に従うことを仮定してデータポイントごとに求めた⁷⁾。変曲点の最大数、変曲点からトレンド末端までの最小データポイント数、変曲点間の最小データポイント数はそれぞれ 4、3、4 と設定した。

全がんの年齢調整罹患率または年齢調整死亡率の増減への部位別の寄与度は、先行文献に従い、性別に以下の手順で求めた³⁾。

(i) 全がんについて直近 10 年の平均年変化率 (AAPC) を求め、統計学的に有意な増減があるかを判定する。

(ii) 部位別に、直近 10 年の AAPC を求め、(i) と同じ方向の部位 (全がんが増加であれば増加の部位、全がんが減少であれば減少の部位) を抽出する。

(iii) 全がんおよび(ii)で抽出した部位について、10 年変化量を求める (開始年の値を $[1+AAPC]$ の 10 乗)

(iv) (iii)で求めた全がんの変化量を分母、部位別の変化量を分子として、部位別の割合を求め、それを寄与度とする。

なお、(i)の結果は、男女とも全がんの直近 10 年の年齢調整罹患率 (2003~2012 年) は有意な増加、年齢調整死亡率 (2005~2014 年) は有意な減少であった。

(3) 増減の解釈

がんの年齢調整罹患率および死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果について、がんの予防危険因子、がん検診、がんの診断・治療の動向を総合して記述的に分析した。分析において、年齢階級別罹患率および死亡率、臨床進行度分布、がんの発見経緯、がん登録の精度指標、5 年相対生存率などの動向も考慮した。これらの総合的な分析の結果、全がん、および各部位について、増加、あるいは減少しているか、およびその理由を結論としてまとめた。

文献

- 1) *National cancer control programmes Policies and managerial guidelines 2nd Edition*. Geneva, Switzerland: World Health Organization;2002.
- 2) Katanoda K, Ajiki W, Matsuda T, et al. Trend analysis of cancer incidence in Japan using data from selected population-based cancer registries. *Cancer science*. Feb 2012;103(2):360-368.
- 3) Katanoda K, Hori M, Matsuda T, et al. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958-2013. *Japanese journal of clinical oncology*. Apr 2015;45(4):390-401.
- 4) 集計表のダウンロード. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」.
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed 2016年8月22日.
- 5) 最新がん統計. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」.
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. Accessed 2016年8月22日.
- 6) Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. Feb 15 2000;19(3):335-351.
- 7) Bray F. Chapter 8. Age-standardization. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, WHO; 2002:87-92.

全がん

片野田耕太

国立がん研究センター がん対策情報センター がん登録センター

1. はじめに

がんは、日本で年間 865,238 例が罹患し、男性の罹患数が女性の約 1.4 倍である（男性 503,970 例、女性 361,268 例）（2012 年）¹⁾。がん種別では男性では胃、大腸、肺、前立腺、肝臓の順で罹患数が多く、大腸、肺、前立腺はほぼ同数である。女性では乳房、大腸、胃、肺、子宮の順に罹患数が多い。がん種により違いはあるが、がん全体としては加齢により罹患率は上昇する。

死亡数は年間 368,103 例（2014 年）で、男性の死亡数が女性の約 1.5 倍である（男性 218,397 例、女性 149,706 例）。がん種別は男性で肺、胃、大腸、肝臓、膵臓の順で、女性で大腸、肺、胃、膵臓、乳房の順で死亡数が多い。

5 年相対生存率は男性で 59.1%、女性で 66.0%である（2006～2008 年診断例）¹⁾。

がんの予防危険因子のうち、日本人で寄与割合（人口寄与危険割合）が大きいものは、喫煙と感染である（喫煙：罹患 19.5%、死亡 23.2%、感染：罹患 20.6%、死亡 21.7%）²⁾。飲酒は喫煙とともにがん全体との関連が「確実」とされているが³⁾、がん全体への寄与は比較的小さい（罹患 6.3%、死亡 6.2%）。がん種別に日本人において喫煙との関連が「確実」とされているのは、肺、胃、肝、膵、食道、子宮頸部、頭頸部および膀胱がんである。厚生労働省の「喫煙の健康影響に関する検討会」がまとめた報告書においてもこれらのがんについて、科学的証拠は因果関係を推定するのに十分である、と判定されている⁴⁾。国際的な評価では、これらのがん種に加えて腎臓・尿管、大腸がん、および急性骨髄性白血病についても喫煙との因果関係が認められている⁵⁾。

感染については、ヘリコバクターピロリ菌と胃がん、肝炎ウイルス（B 型および C 型）と肝がん、ヒトパピローマウイルスと子宮頸がんとの関連が強い。飲酒については、日本人を対象とした研究の包括的評価において肝臓、大腸、および食道がんとの関連が「確実」とされている³⁾。国際的な評価では、口腔・咽頭、喉頭、食道、男性大腸、および女性乳がんについて飲酒との関連が「確実」とされている⁶⁾。

日本で行われている対策型検診は、胃がん（X 線または内視鏡検査）、大腸がん（便潜血検査）、肺がん（X 線、高危険群に対する喀痰細胞診との併用）、女性乳がん（マンモグラフィ単独または視触診との併用）、および子宮頸がん（細胞診）である。

がんの治療法は、手術、薬物療法、放射線療法を単独または組み合わせて実施する集学的治療が基本である。かつては手術単独が主流であったが、1980年代ごろから集学的治療の重要性が認識され、新たな薬剤の開発や臨床試験の体制整備により、複数の薬剤や治療法を組み合わせる手法が一般化した。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1-1に男女別の年齢調整罹患率のトレンドを示す。男女とも、近年罹患率は有意に増加している。男性では観察開始年である1985年以降変曲点がなく、観察終了年である2012年まで単調に増加しているのに対して、女性では2002年から増加が加速している。全がんから前立腺がんを除いた場合、男性の罹患率の増加は1995年まで有意で、その後2005年まで有意な減少、2005年以降は横ばいとなる。胃がんおよび肝がんを除いた場合、男女とも罹患率は増加がより顕著となる。表1にそれぞれの期間の年変化率を示す。罹患率の年変化率は男性で+0.7%、女性では2002年以降+1.7%と増加がやや急である。

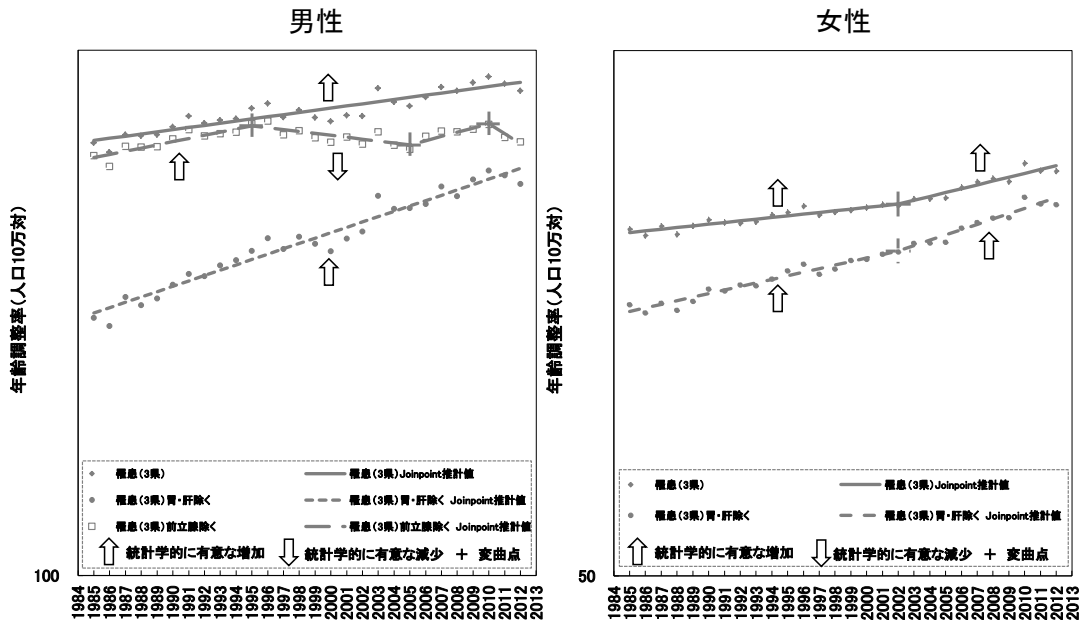


図1-1.年齢調整罹患率のJoinpoint 回帰分析の結果：全がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 全がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間																								
						上限	下限																							
男性	罹患 (3県)	0	1985	2012	0.7	0.5	0.8	*																						
									罹患 (3県) 胃・肝臓を除く	0	1985	2012	1.7	1.5	1.8	*														
																	罹患 (3県) 前立腺を除く	3	1985	1995	1.0	0.6	1.4	*						
				1995	2005	-0.6	-1.0	-0.2	*																					
													2005	2010	1.3	-0.2	2.8													
				2010	2012	-3.0	-7.4	1.6																						
										死亡 (全国)	3	1958	1987	0.5	0.5	0.6	0.6	*												
		1987	1993	-0.2	-0.7	0.3																								
									1993										1996	2.0	-0.2	4.2								
																									1996	2014	-1.6	-1.7	-1.5	*
	死亡 (全国) 胃・肝臓を除く	4	1958	1964	3.4	2.7	4.2	4.2	*																					
											1964	1984	2.3	2.3	2.4	*														
																		1984	1993	1.0	0.7	1.2	*							
																									1993	1996	2.6	0.8	4.5	*
女性	罹患 (3県)	1	1985	2002	0.7	0.5	0.9	*																						
										2002	2012	1.7	1.3	2.1	*															
	罹患 (3県) 胃・肝臓を除く	1	1985	2002	1.6	1.3	1.8	1.8	*																					
											2002	2012	2.4	1.9	2.9	*														
	死亡 (全国)	4	1958	1968	-0.1	-0.3	0.1	0.1	*																					
											1968	1993	-0.8	-0.9	-0.8															
																		1993	1996	0.8	-0.8	2.5								
																									1996	2009	-1.2	-1.3	-1.1	*
	死亡 (全国) 胃・肝臓を除く	4	1958	1984	0.5	0.5	0.6	0.6	*																					
										1984	1993	0.0	-0.2	0.3																
																	1993	1996	1.4	-0.5	3.3									
																								1996	2007	-0.6	-0.8	-0.5	*	

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図 1-2 に男女別の年齢調整死亡率のトレンドを示す。男女とも、近年死亡率は有意に減少している。男性では観察開始年である 1958 年から 1987 年まで有意に増加し、その後 1996 年まで横ばい、その後観察終了年である 2014 年まで有意に減少している。女性では 1968 年から 1993 年まで有意に減少し、その後 1996 年まで横ばい、その後 2014 年まで再び有意に減少している。胃がんおよび肝がんを除いた場合、死亡率は男性で 1996 年まで有意な増加、その後有意な減少に転じ、女性では 1984 年まで有意な増加で、1996 年から 2007 年まで有意な減少、その後は横ばいとなる。結果として、胃がんおよび肝がんを除いた全がんでは、罹患と死亡のトレンドが乖離する傾向がみられる。

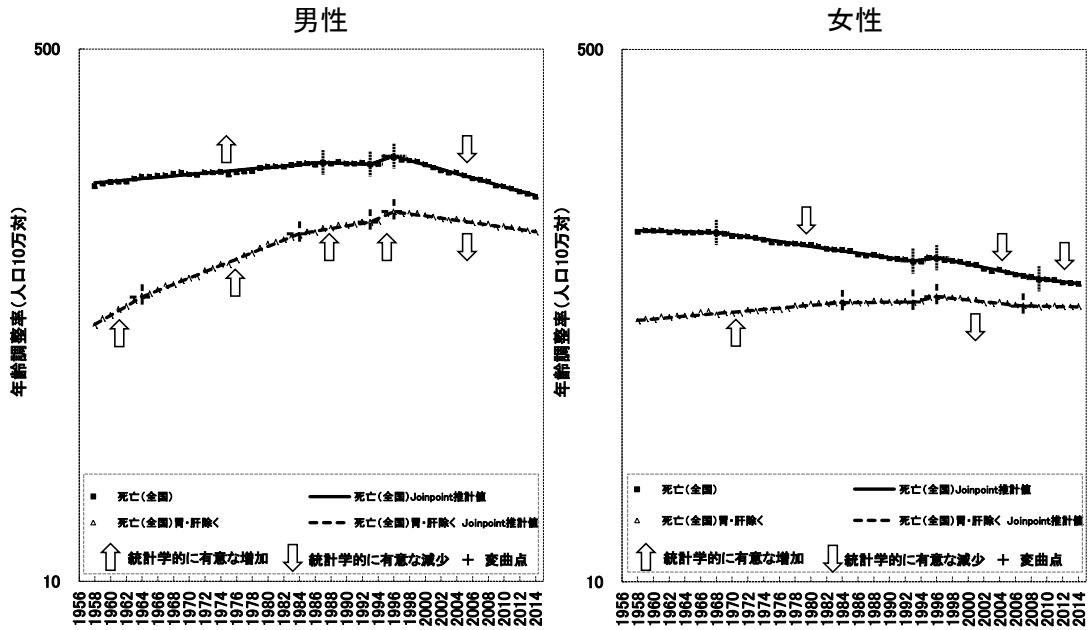


図 1-2.年齢調整死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果： 全がん

図 2 に年齢階級別罹患率のトレンドを示す。男女とも年齢階級による大きな違いは見られないが、女性の 40～50 歳代で近年の増加がやや急である。

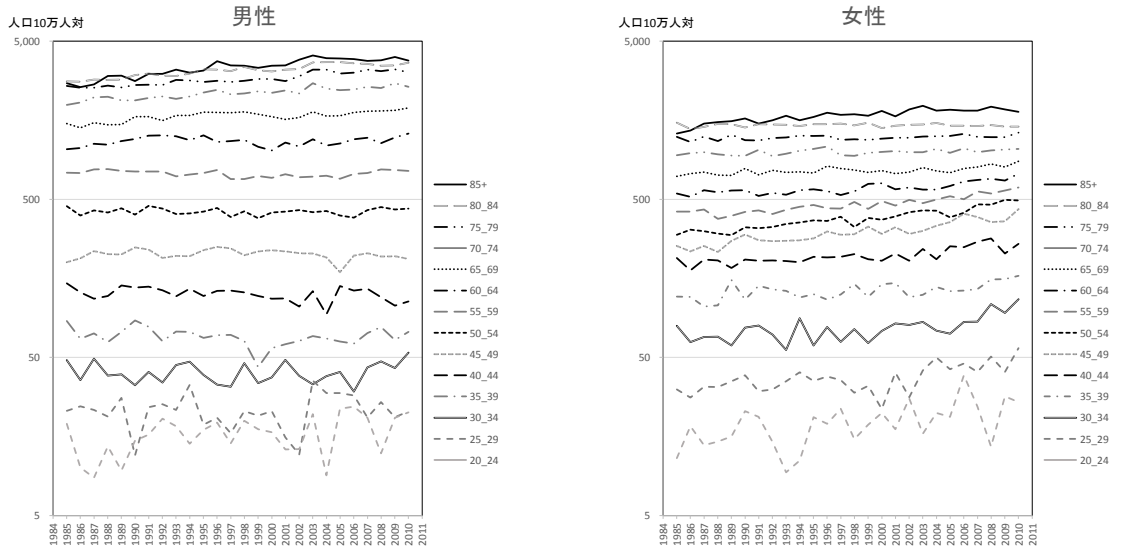


図 2. 年齢階級別罹患率の年次推移： 全部位

図 3-1 に年齢階級別死亡率のトレンドを示す。男女とも死亡率の減少は高齢では顕著でなくなる。図 3-2 に 50～70 歳代に限定した年齢階級別死亡率のトレンドを示す。男性では 55～59 歳から 70～74 歳にかけて、死亡率が高い暦年が 1990 年前後からおおむね 5 年ずつ先にシフトしていた。これらは、出生年では 1930 年代前後生まれに相当する。また、60～64 歳から 70～74 歳にかけて、死亡率の低い暦年が 2000 年前後からおおむね 5 年ずつ先にシフトしていた。これらは、出生年では 1940 年前後生まれに相当する。

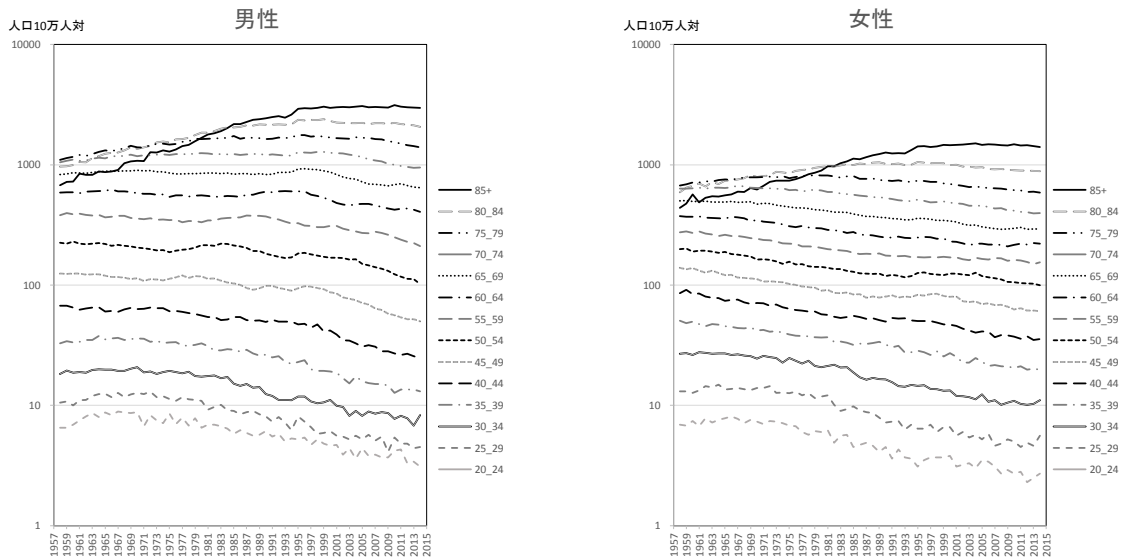


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移： 全部位

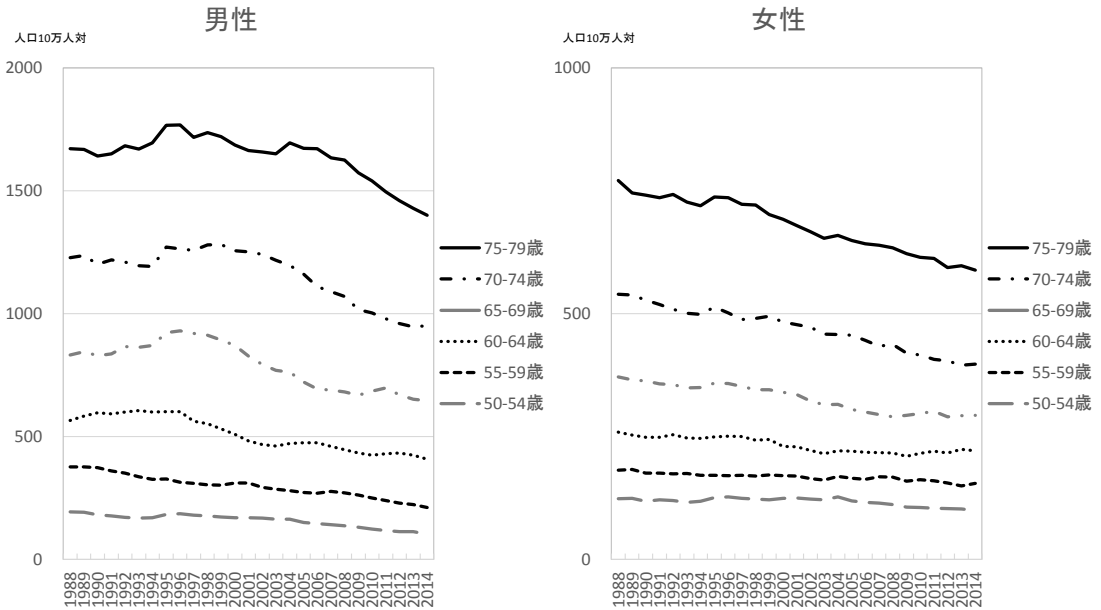


図 3-2. 50～70 歳代の年齢階級別死亡率の年次推移： 全部位

図 4 に進行度分布のトレンドを示す。観察期間である 1993 年から 2012 年まで、男女とも限局が 45%程度から 50%強まで増加し、所属リンパ節転移が減少している。男性では 2003 年に限局の一時的な増加が見られ、女性では 2000 年代に入ってから上皮内がんの増加が見られる。

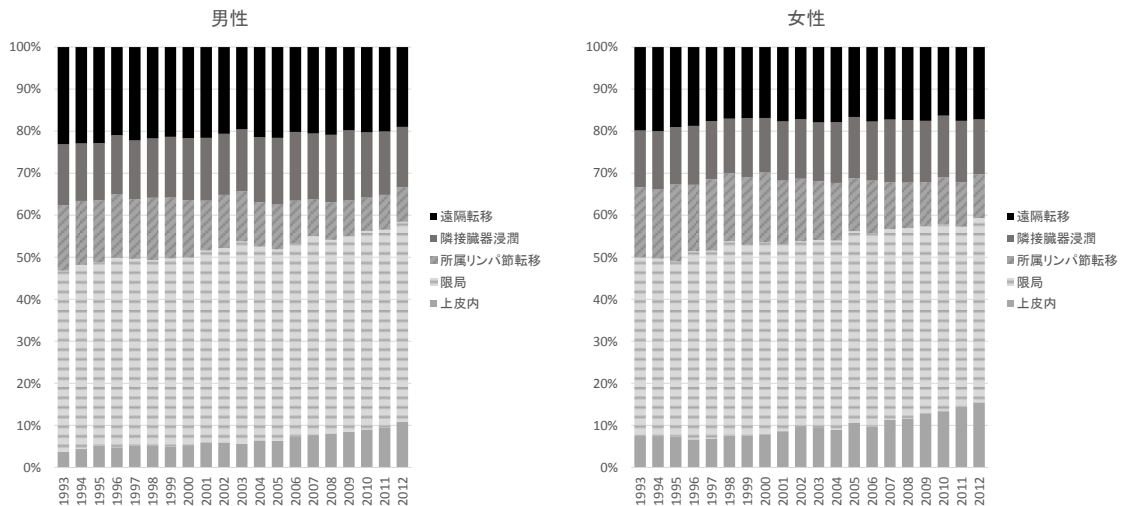


図 4. 臨床進行度分布の年次推移： 全部位（上皮内がんを含む）

全がん

図5に発見経緯のトレンドを示す。検診、健診・人間ドックの割合は、男性ではやや不安定に推移し、女性では2005年前後から増加する傾向が見られた。

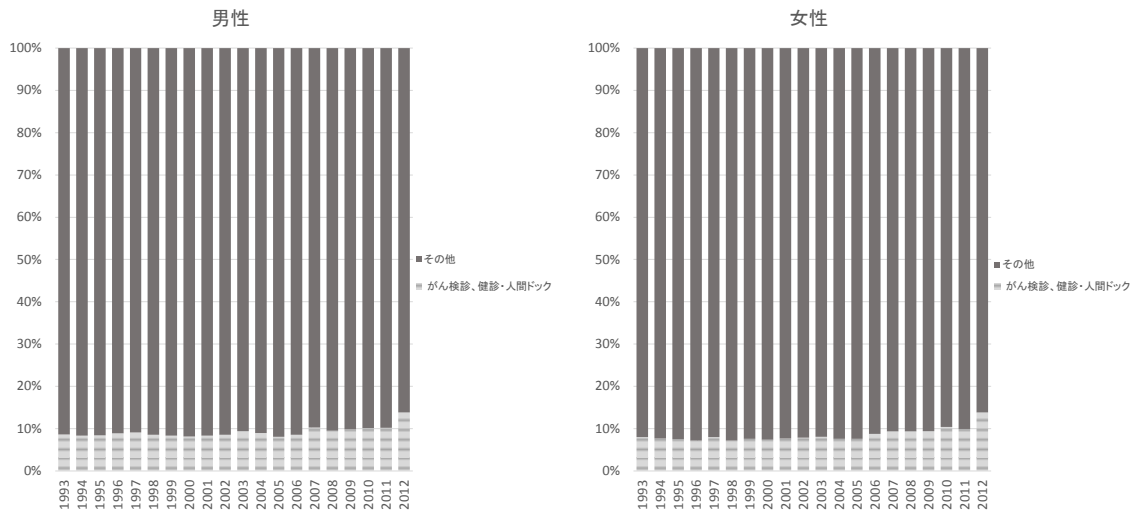


図5. 発見経緯の年次推移：全部位（上皮内がんを含む）

図6に精度指標のトレンドを示す。登録の完全性の指標である DCN（death certificate notification）、DCO（death certificate only）の割合は、いずれも2005年前後から減少（つまり登録精度が向上）する傾向が見られた。

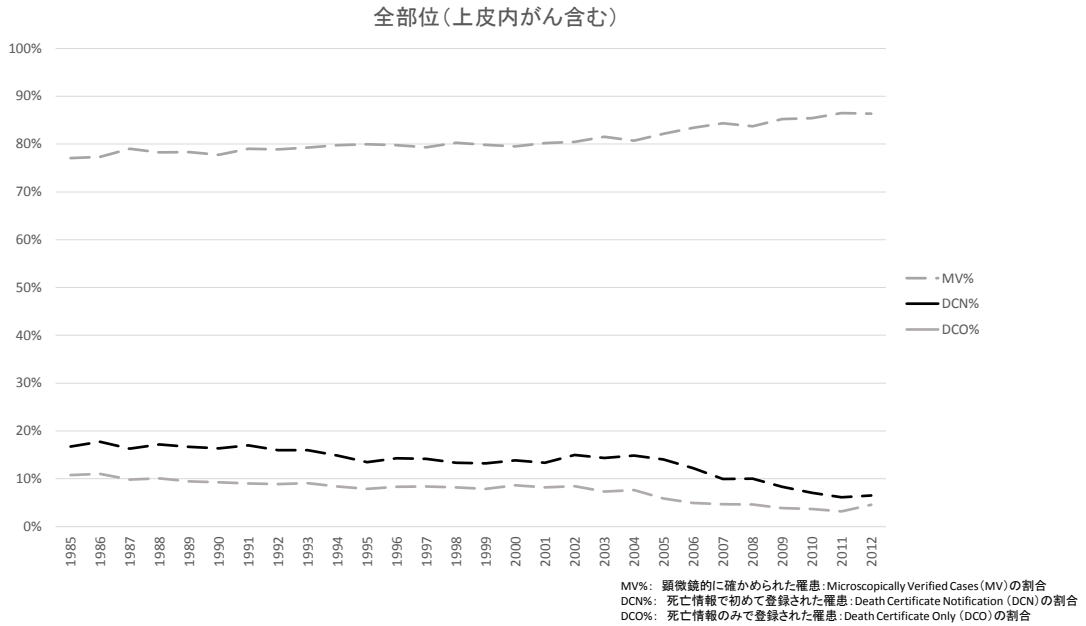


図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図 7 に臨床進行度別 5 年相対生存率のトレンドを示す。がん全体では 1993-1996 年診断例では 50%強であったのが、2006-2008 年診断例では 60%を超えている。生存率の改善は進行度に共通して見られるが、特に領域での改善が顕著である。

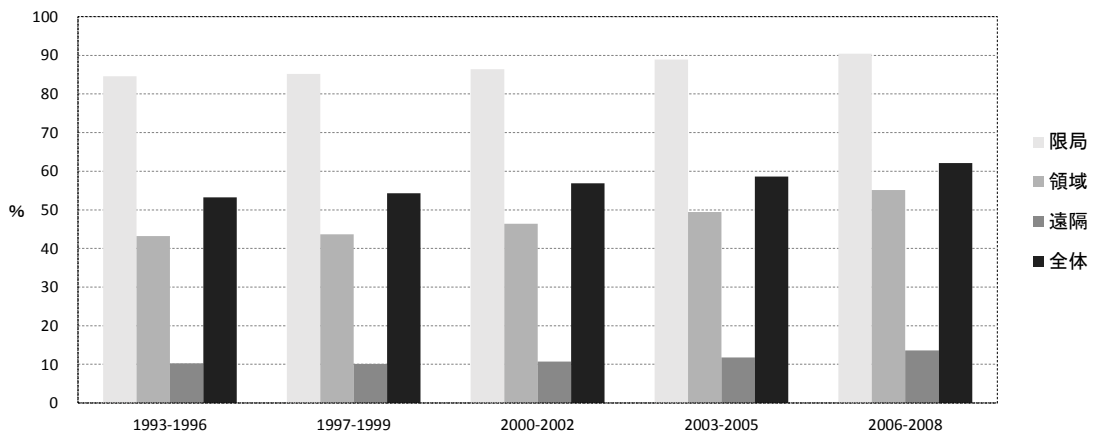


図 7. 臨床進行度別 5 年相対生存率: 全部位 (男女計)

4. 予防危険因子の動向

成人の喫煙率は男性では長期的に減少傾向にあり、出生年別では、1940年前後の出生者で喫煙率が低い（「肺がん」参照）⁷⁾。ヘリコバクターピロリ菌の感染率は出生年が最近であるほど低いという長期的な傾向がある（「胃がん」参照）⁸⁾。日本人の肝がんのうち肝細胞がんは95%前後であり、肝細胞がんのうちC型肝炎ウイルス由来が70%弱、B型由来が15%前後である⁹⁾。C型の感染率は1930年代生まれをピークとしてその後一貫して減少している（「肝がん」参照）¹⁰⁾。国民一人当たりの平均アルコール消費量は1960年代から1990年代前半まで増加し、1990年代後半から微減傾向にある¹¹⁾。性・年齢構造については、1980年代には男性が女性より飲酒量が多く、男女とも40歳代または50歳の飲酒量はその前後の年齢層より多いというパターンであったが、2000年代では男女の飲酒量の差が縮まり、男女とも20歳の飲酒量が最も高いというパターンに変化している¹²⁾。多量飲者については、2010年時点で男性4.8%、女性0.4%であり、大きな増減はないとされている¹³⁾。乳がんおよび子宮体がんに関連する生殖要因については、わが国の合計特殊出生率（一人の女性が一生に産む子供の平均数）は第1次ベビーブーム時（1947～49年）は4を超えていたがその後急速に減少し、1960年ごろには2前後、2005年には戦後最低の1.26になった¹⁴⁾。生涯の出生数の減少は初産年齢の高齢化を伴っており¹⁴⁾、長期的に初経年齢は低くなっている¹⁵⁾。これらのことから、日本人女性全体として生涯の女性ホルモン曝露量は高くなっていると言える（「女性乳がん」参照）。

5. がん検診の動向

日本の対策型がん検診は、胃がんのX線検査が1983年から、肺がんの胸部X線検査が1987年から、大腸がんの便潜血検査が1992年から、女性乳がんのマンモグラフィーが2000年から、子宮頸がんの細胞診が1983年から実施されている。受診率については国民生活基礎調査で3年ごとに質問票で調べられており、胃、大腸、肺がん検診については2007年から2010年にかけて大きな変化はなかったが、2013年に大きく増加した。ただ、この増加には質問票の改訂の影響が大きいと考えられる¹⁶⁾。女性の乳がん、子宮頸がん検診については、2007年から2013年にかけて受診率がなだらかに増加している。対策型検診として推奨されていないがん検診として、前立腺がんの前立腺特異抗体（PSA）を用いた検診がある（「前立腺がん」参照）。PSA検診は少量の血液で測定が可能ともあり、自治体検診では2003年前後に広く普及した¹⁷⁾。職域や任意型の人間ドックなどでも同様に普及が進んだと考えられる。2003年1月に天皇陛下が前立腺がんの手術を受けたこともPSA検診への関心を高めたと考えられる。

6. 診断、治療の動向

がんの診断技術は、長期的には画像診断の分野で大きく進歩してきた。1970年代にCT検査、1980年代に超音波検査、1990年代にMRI、2000年代に内視鏡の臨床応用が進み、これまでがんと診断されなかったがんが診断されるようになった。例えば膵がんは、1960～1980年代に死亡率が急増したが、これはCTを始めとする画像診断技術の普及により膵がんの診断が増加したことが背景にあると考えられる。

がんの治療は、長期的には手術単独から手術と薬物療法、放射線療法とを組み合わせる集学的治療にシフトしてきた。がんの標準治療は臨床試験により決定され、新しい治療法がこれまでの標準治療と比べて生存率が高い、あるいは侵襲や副作用が少ない場合に標準治療にとってかわる。治療法の開発だけでなく、同じ治療の手技の安定化や標準化、予後因子の同定による適切な治療選択なども治療成績の改善につながる。これらが総合的に作用して、集学的治療が適用となる患者群において治療成績は改善してきたと考えられる。主要ながん種でエポックメイキングな薬剤としては、2000年代前半のハーセプチン（乳がん）、2005年前後のオキサリプラチン（大腸がん）、2000年代後半のS-1（胃がん）、ソラフェニブ（肝がん）、ベバシズマブ（大腸がん、肺がん）などの例がある。1990年代に女性乳がんに対するホルモン療法が普及したことも生存率改善に貢献したと考えられる。

7. 証拠の統合

高齢化の影響を除去した年齢調整率で見た場合、日本のがんの罹患は増加、死亡は減少している。男性の罹患率は前立腺がんを除くと横ばいになるため、2003年以降の男性の罹患率の増加には前立腺がん主に寄与していると考えられる。胃がんと肝がんを除いた場合、男女とも罹患率は増加が顕著になり、死亡率は減少が鈍くなる。結果として、胃がんと肝がんを除く全がんでは罹患率と死亡率のトレンドの乖離が大きくなる。

近年のがん罹患率（2001～2010年）の増加に占めるがん種別の寄与度を算出した先行研究によると¹⁸⁾、男性の罹患率の増加の60%は前立腺がん、女性の罹患率の増加の46%は乳がんが占めていた。死亡率（2004～2013年）の減少に占めるがん種別の寄与度は、男性では胃がん、肝がん、および肺がんがそれぞれ32%、31%、および13%、女性では胃がん、肝がん、および胆のう・胆管がんがそれぞれ39%、27%および14%を占めていた¹⁸⁾。同様の検討を本研究の直近10年（罹患率2003～2012年、死亡率2005～2014年）に適用しても同様の結果であった（罹患率：男性で前立腺53.8%、悪性リンパ腫13.9%、腎・尿路（膀胱除く）9.3%の順、女性で乳房47.4%、子宮体部9.9%、甲状腺9.1%の順；死亡率：男

性で胃 28.9%、肝臓 28.5%、肺 15.7%の順、女性で胃 36.2%、肝臓 27.1%、胆のう・胆管 13.1%の順)。

男性の死亡率の推移を出生年別に見ると、喫煙率や C 型肝炎ウイルスの動向との整合性が見られる。胃がんの減少にもヘリコバクターピロリ菌の感染率の減少が大きく寄与していると考えられる。

全がんの進行度分布の推移については、2003 年の男性の限局の増加は前立腺がんで見られる。この時期は自治体検診で PSA 検査が普及した時期とほぼ一致する。女性の 2000 年代の上皮内がんの増加は乳がんにおいて顕著に見られる。

以上のことから、近年のがん罹患率の増加は男性では前立腺がんが、女性では乳がんが主に寄与しており、それぞれ PSA 検診とマンモグラフィーの普及の影響が考えられる。がん死亡率の長期的な減少は、胃がんと肝がんが主に寄与していると考えられる。

8. 結論

全がんの年齢調整罹患率は男女とも増えている。近年の全がんの年齢調整罹患率増加には、男性では前立腺がん、女性では乳がんが約 50%寄与している。

全がんの年齢調整死亡率は男女とも減っている。近年の全がんの年齢調整死亡率減少には、男女とも胃がんと肝がんが合わせて約 60%寄与している。

文献

- 1) 最新がん統計. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」.
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. Accessed 2016 年 8 月 22 日.
- 2) Inoue M, Sawada N, Matsuda T, et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005--systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. May 2012;23(5):1362-1369.
- 3) 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究. 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グループ. http://epi.ncc.go.jp/can_prev/index.html. Accessed 2016 年 7 月 11 日.
- 4) 喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書. 喫煙の健康影響に関する検討会; 2016.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000135586.html>.
- 5) The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention,

- Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health;2014.
- 6) Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. World Cancer Research Fund / American Institute of Cancer Research.
http://www.aicr.org/research/research_science_expert_report.html?referrer=https://www.google.co.jp/.
Accessed 2016年7月11日.
 - 7) Marugame T, Kamo K, Sobue T, et al. Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. Preventive medicine. Feb 2006;42(2):120-127.
 - 8) Watanabe M, Ito H, Hosono S, et al. Declining trends in prevalence of Helicobacter pylori infection by birth-year in a Japanese population. Cancer science. Dec 2015;106(12):1738-1743.
 - 9) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005). 肝臓. 2010;51(8):460-484.
 - 10) 厚生労働科学研究費補助金「肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究」平成23年度報告書(研究代表者田中英夫). 2012.
 - 11) Higuchi S, Matsushita S, Maesato H, et al. Japan: alcohol today. Addiction. Dec 2007;102(12):1849-1862.
 - 12) 成人の飲酒実態と関連問題の予防について. 厚生労働省.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/houkoku/061122b.html>.
 - 13) 健康日本21(第2次)の推進に関する参考資料. 2012.
 - 14) 平成27年版少子化社会対策白書. 内閣府.
http://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/whitepaper/measures/w-2015/27webgaiyoh/html/gb1_s1-1.html.
Accessed 2016年9月13日.
 - 15) 守山正樹, 柏崎浩, 鈴木継美. 日本における初潮年齢の推移. 民族衛生. 1980;46(1):22-32.
 - 16) がん検診受診率. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」.
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/screening.html. Accessed 2016年8月29日.
 - 17) 前立腺がん検診市町村別実施状況. 公益財団法人前立腺癌研究財団;2007.
 - 18) Katanoda K, Hori M, Matsuda T, et al. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958-2013. Japanese journal of clinical oncology. Apr 2015;45(4):390-401.

胃がん

宮代 勲

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター がん予防情報センター

1. はじめに

2012年に新たに診断された胃がん（罹患全国推計値）は、男性 91,006 例、女性 41,153 例であり、罹患数が多い部位順として、男性では 1 位、女性では乳房、大腸に続く 3 位、男女計では大腸に次ぐ 2 位の位置にある。罹患率（人口 10 万人あたり、全国推計値）では、男性 146.7、女性 62.8 と、男性が女性の 2.3 倍となっており¹⁾、国際的にみると、日本、韓国、中国などの東アジアや南米で高く、欧米では低くなっている。罹患率は高齢になるほど高くなる。

一方、2014年の死亡数において、胃がんは、男性 31,483 人、女性 16,420 人であり、死亡数が多い部位順としては、男性では肺に次ぐ 2 位、女性では大腸、肺に続く 3 位、男女計では肺、大腸に続く 3 位の位置にある。死亡率（人口 10 万人あたり）としては、男性 51.6、女性 25.5 であり、男性が女性の 2 倍となっている¹⁾。

2006年から2008年にがんと診断された人の5年相対生存率は62.1%（男性59.1、女性66.0）であるが、胃がんは64.6%（男性65.3、女性63.0）である¹⁾。

胃がんの発生に関するリスク因子としては、「科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究」で、喫煙とヘリコバクターピロリ菌（以下、ピロリ菌）感染が「確実」、高塩分食品が「ほぼ確実」とされている²⁾。1994年、世界保健機構（WHO）の下部機関である国際がん研究機関（IARC）がピロリ菌を「ヒトに対して発がん性がある（グループ1）」に認定している。

従来、胃がんに対する対策型検診・任意型検診としての実施が推奨されていたのは胃 X 線検査のみであったが、「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年度版」で、胃 X 線検査と胃内視鏡検査の両方が推奨されるようになった³⁾。胃がん検診の対象としては、それまでの 40 歳以上ではなく、50 歳以上が望ましいとされた。胃内視鏡検査については、検診間隔を 2-3 年とすることが可能とされ、今後、普及が進むと思われるが、重篤な偶発症に適切に対応できる体制と精度管理体制の整備が求められる。

胃がんのほとんどは腺がんであり、治療としては、根治性を期待できる場合は切除が基本となる。すなわち、早期胃がんのうち内視鏡的切除で根治が期待できる場合は内視鏡的切除、それ以外の胃がんに対しては、開腹あるいは腹腔鏡下での外科手術（適応があれば補助化学

療法を行う)となる。一方、切除不能進行・再発胃がんに対しては化学療法が行われる。高い腫瘍縮小効果を実現できるようになったとはいえ、化学療法による完全治癒は困難であるのが現状である。治療法の種類と適応については、「胃癌治療ガイドライン第4版」⁴⁾を参照いただきたい。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1および表1に男女別の年齢調整罹患率および死亡率のトレンドを示す。男女ともに、罹患率も死亡率も減少している。Joinpoint 回帰分析では、罹患率の年変化率は、男性において、観察開始年の1985年から2005年まで-1.7%と有意な減少を認めたと、2005年から観察終了年の2012年までの年変化率は-0.1%と鈍化し、統計学的にも有意ではなかった。女性では観察開始年の1985年から終了年の2012年まで変曲点を認めず、-2.3%と有意に減少し、男性よりも減少の度合いが目立つ。同様に、死亡率の年変化率は、男性において-0.5%から-3.3%の値を示し、1993年から1996年の期間を除いて有意な減少を認めた。女性では-0.8%から-4.3%と、全ての変曲点間において有意な減少を認めた。特に、直近の期間においては、男性-3.3%、女性-3.7%と減少の程度が大きく、死亡率の減少は罹患率の減少よりも大きくなっている。図2は年齢階級別罹患率の年次推移を示したものであるが、各年齢階級の数が少なく、推移としては不安定である。一方、年齢階級別死亡率の年次推移(図3)では、約20年前から男女すべての年齢階級において概ね同様に、死亡率は減少し続けている。

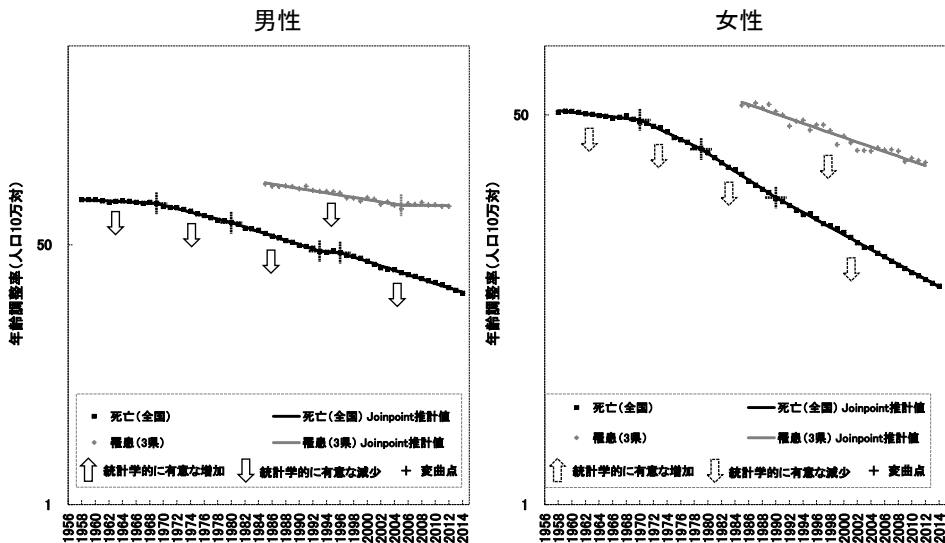


図1.年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：胃がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 胃がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	1	1985	2005	-1.7	-1.9	-1.5	*
			2005	2012	-0.1	-1.0	0.9	
	死亡 (全国)	4	1958	1969	-0.5	-0.7	-0.3	*
			1969	1980	-2.6	-2.9	-2.3	*
			1980	1993	-3.2	-3.4	-3.1	*
1993	1996	-0.7	-4.0	2.6				
1996	2014	-3.3	-3.4	-3.2	*			
女性	罹患 (3県)	0	1985	2012	-2.3	-2.5	-2.1	*
	死亡 (全国)	3	1958	1970	-0.8	-1.0	-0.6	*
			1970	1979	-3.2	-3.5	-2.9	*
			1979	1990	-4.3	-4.6	-4.1	*
1990	2014	-3.7	-3.7	-3.6	*			

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

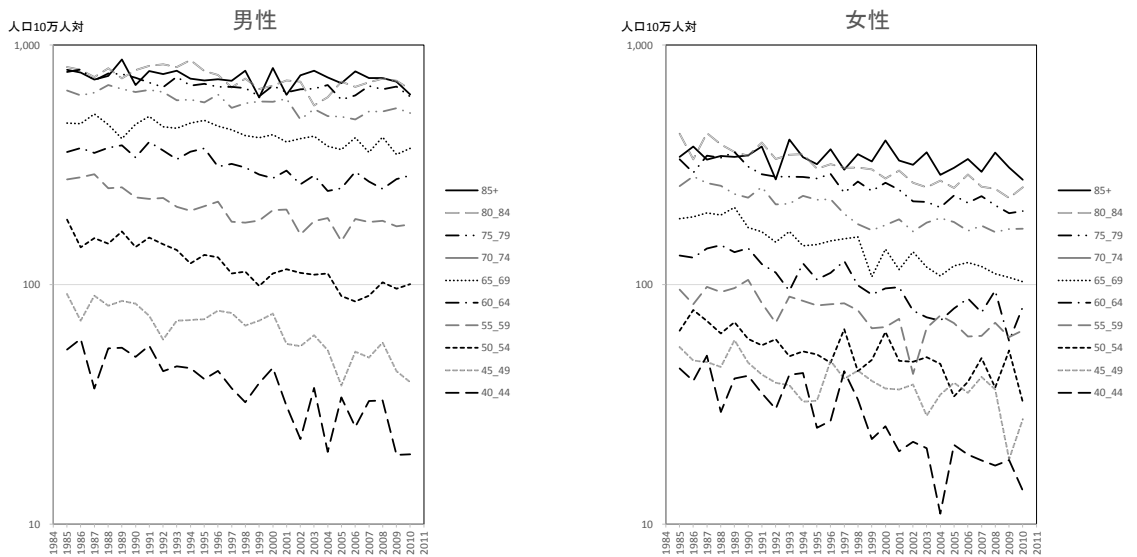


図2. 年齢階級別罹患率の年次推移： 胃

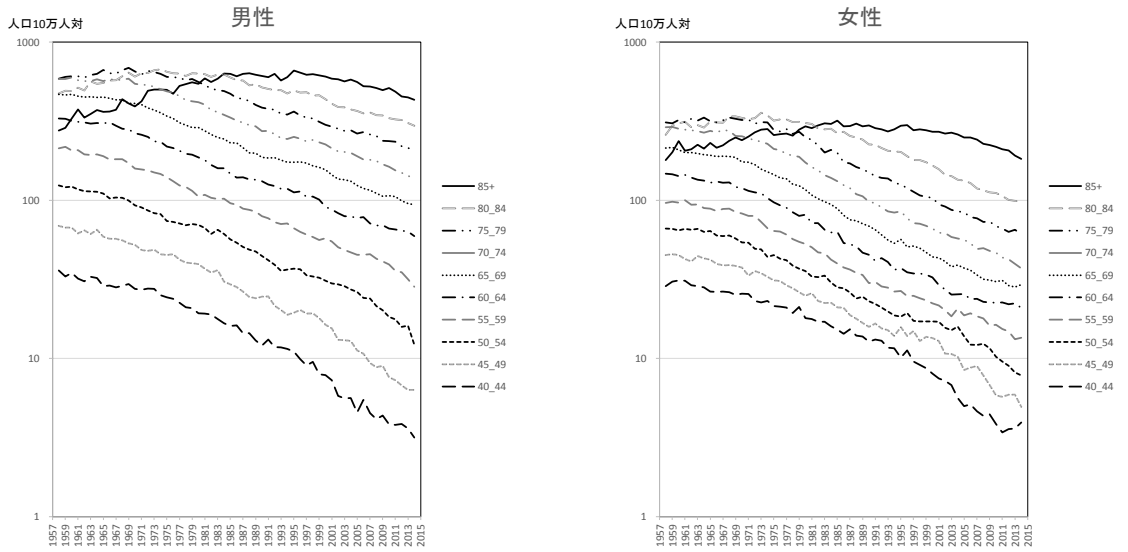


図3. 年齢階級別死亡率の年次推移：胃

図4-1に男女別の進行度分布のトレンドを示す。男女とも、限局の割合は1993年においても5割強を占めていたが、その後、徐々に増加し、観察終了年の2012年には6割を超えている。一方、遠隔の割合は2割弱であり変化はない。女性は男性と比較して、限局の割合がやや低く、遠隔の割合がやや高い。75歳以上の高齢者の分布は全年齢の分布と大きく変わらないが、40歳未満については限局の割合が低く、遠隔の割合が高い(図4-2、図4-3)。但し、40歳未満については罹患数が少ないため、進行度分布の推移は不安定である。

胃がん

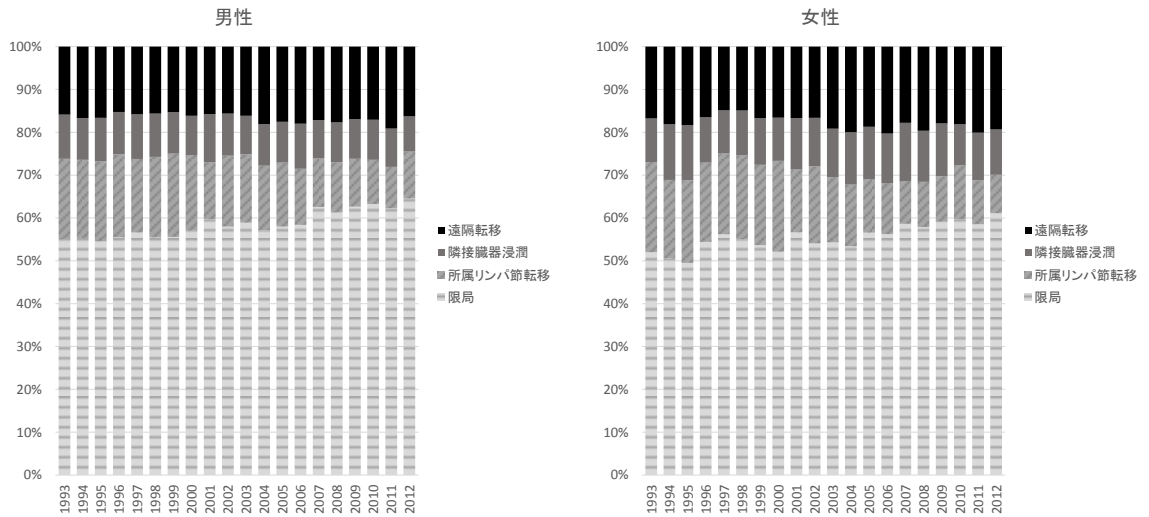


図 4-1. 臨床進行度分布の年次推移：胃（全年齢）

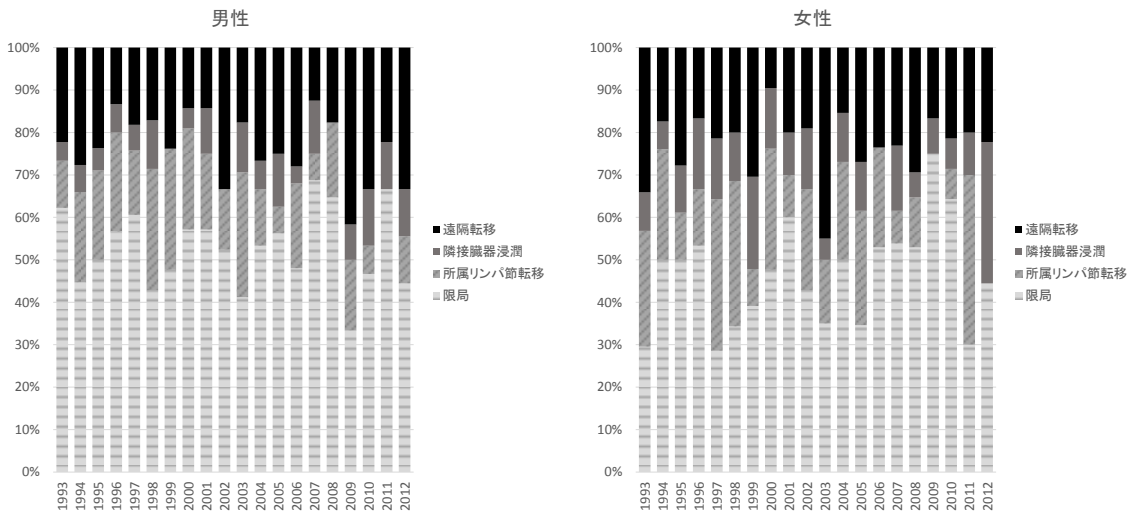


図 4-2. 臨床進行度分布の年次推移：胃（40歳未満）

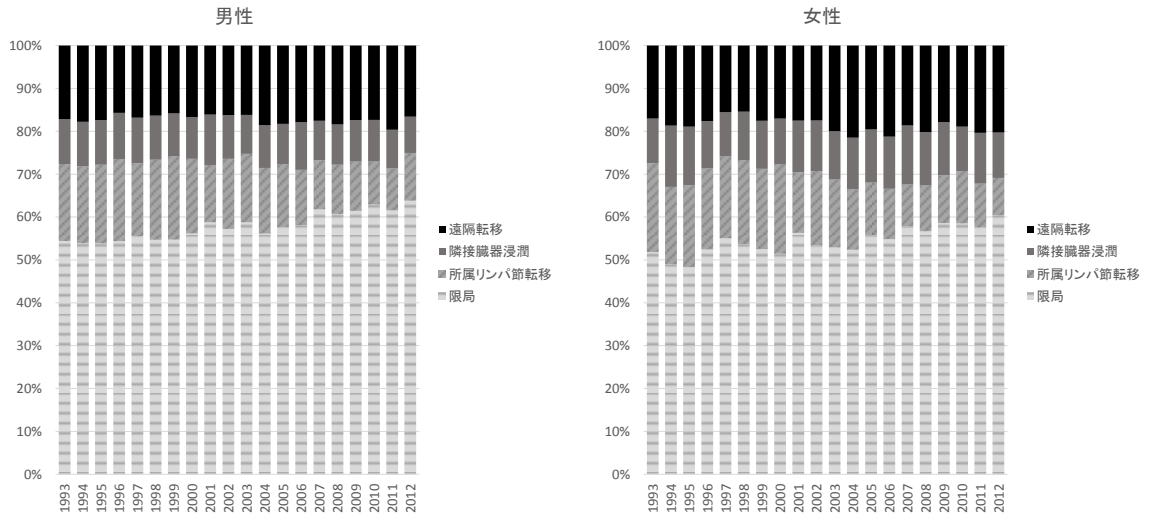


図 4-3. 臨床進行度分布の年次推移：胃（75 歳以上）

図 5 に発見経緯、すなわち「がん検診、健診、人間ドック」の割合のトレンドを示す。推移としては不安定であるが、概ね 2 割弱と低く、また、女性の方が男性よりも低い。

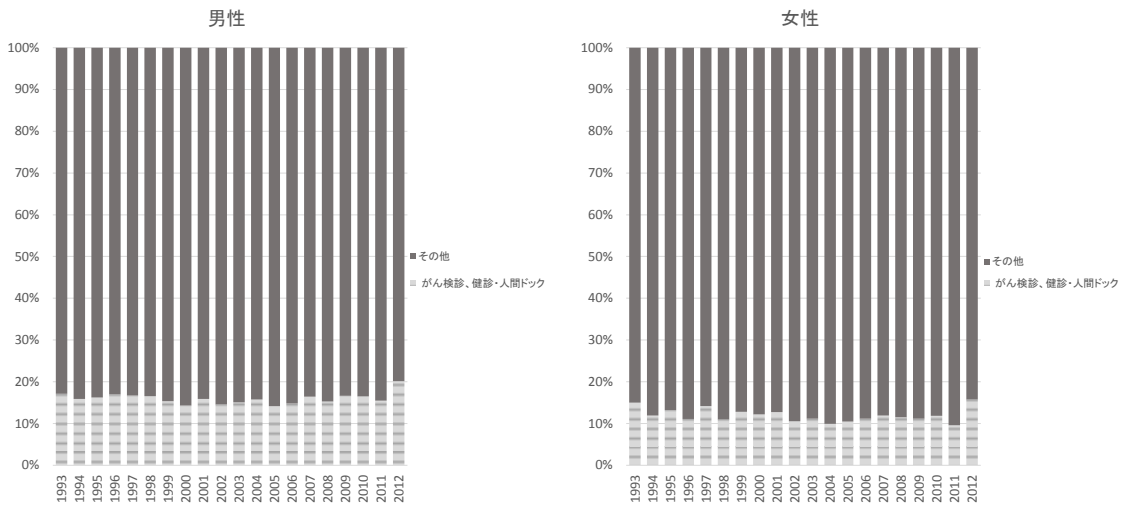


図 5. 発見経緯の年次推移：胃

胃がん

がん診療連携拠点病院の整備や DPC 加算制度が導入されたことにより、2005 年頃から多くの地域において届出件数が増加した。がん登録の完全性の指標である DCN (Death Certificate Notification)、すなわちがんが死亡票ではじめて登録された者の割合も低下がみられ (図 6)、がん罹患率上昇に影響していると考えられている。男性において胃がんの年齢調整罹患率年変化率が 2005 年から鈍化したことに影響しているのかもしれないが、女性においては同様の変曲点は認められておらず、必ずしもそう言い切れない。

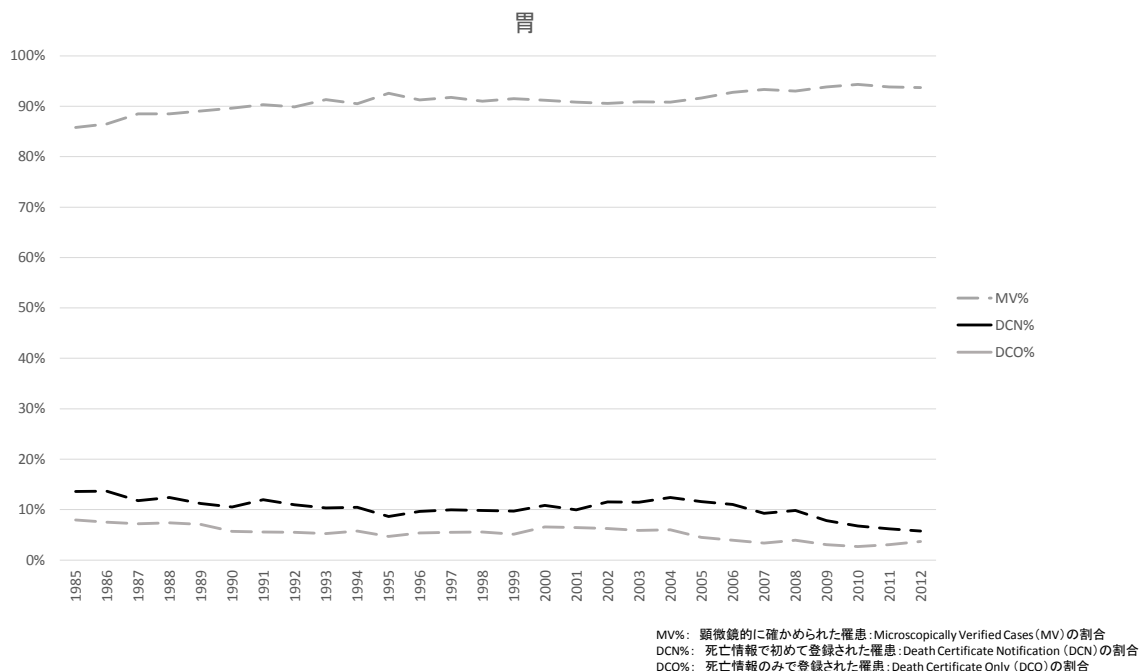


図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図 7 に進行度別 5 年相対生存率 (男女計) のトレンドを示す。臨床進行度 (進展度) が現局の例では、元々 9 割半ばの高い相対生存率を示している。領域や遠隔の例においては、相対生存率は改善する方向に推移している。特に領域の例では、約 10 年で 4 割から 5 割に改善している。全体としても数ポイント上昇し、6 割半ばとなっている。

平成 25 (2013) 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」班の 6 府県 (宮城、山形、新潟、福井、大阪、長崎) の地域がん登録資料を用いた分析^{5,6)}では、5 年生存者のその後の 5 年の生存確率 (サバイバー 5 年相対生存率) は一般集団とほぼ同じである (治

癒したと考えられる)。過去約 10 年で治癒割合の増加は僅かであるが、非治癒患者の中央生存率は 1 年近くまでに延長し、化学療法などの進歩により治癒はしないが生存期間が延びた可能性や新たな診断法により早く見つかったものの治癒には結びついていない（リードタイム・バイアス）可能性などが示唆されている。

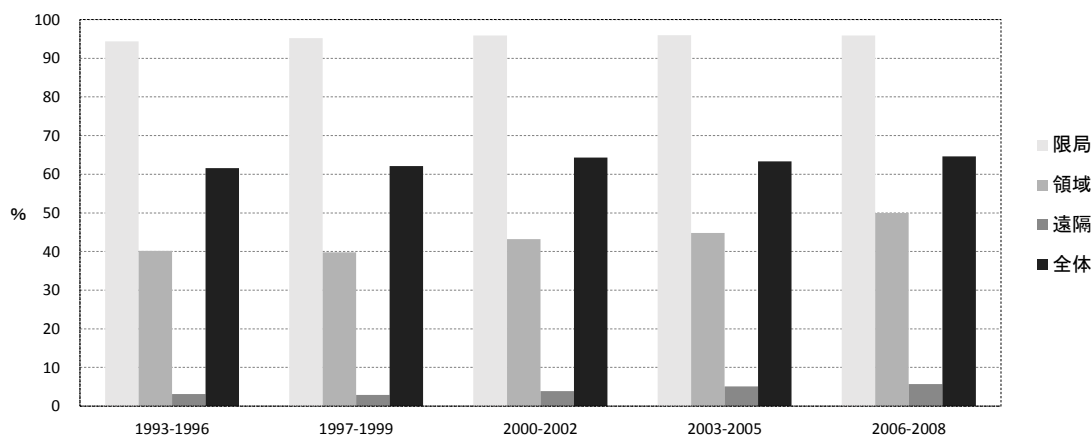


図 7. 臨床進行度別 5 年相対生存率: 胃 (男女計)

4. 予防危険因子の動向

1994 年に IARC が確実な発がん因子に認定したピロリ菌の感染率は、わが国の衛生環境の整備にともない、年代によって大きな差が認められる。ピロリ菌感染が成立しやすいとされる幼児期に衛生環境が十分整備されていなかった時代を過ごした高齢者では半数を超える感染率といわれているが、50 歳未満ではかなり低くなり、10 代では 1 割をきる。すなわち、ピロリ菌感染者は年々減っていくと考えられる。後述の通り、従来は、対策型検診・任意型検診として、40 歳以上に胃 X 線検査が推奨されていたものの、現在、40 歳代については、罹患率・死亡率の低下が著しく、50 歳以上に比べて不利益の比重が大きくなることから、胃がん検診の対象としては 50 歳以上が望ましいとされるようになった。

2014 年公開の IARC によるワーキンググループ・レポート⁸⁾では、除菌を含めた予防について、科学的根拠が確立した状況とは言えないとしながらも疾病負担の大きい地域での導入を許容している。わが国では、ピロリ感染胃炎の保険適応が承認されたことから、今後、ピロリ抗体検査陽性の無症状者への除菌が拡大することが予想される。「H.pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版」⁹⁾は 2016 年に改訂され、胃がん予防の項目が新たに追加される。ピロリ菌感染症について、予防医学の観点からは原則感染者全員が治療対象に

なりうるが、除菌成功後でも経過観察は必要とされており、除菌成功後、胃がん罹患リスクはある程度減少するが、ゼロにはならないと考えられている。

5. がん検診の動向

老人保健法が1982年に制定され、1983年から胃がんと子宮がんに対する検診が施行された。2015年6月の厚生労働省がん対策推進協議会がん対策推進基本計画中間評価報告書では、2012年度の市区町村における科学的根拠に基づくがん検診としての胃X線検診の実施状況は99.1%であり、2013年度の胃がん検診受診率は目標値50%(胃、肺、大腸は当面40%)に対し39.6%と報告されている。一方、図5に示す通り、がん登録での「発見経緯」における「がん検診、健診、人間ドック」の割合は、推移としては不安定であるが、概ね2割弱と低く、また、女性の方が男性よりも低い。

有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版³⁾では、従来、対策型検診・任意型検診としての実施が推奨されていた胃X線検査に加え、胃内視鏡検査が推奨されるようになった。前述の通り、40歳代については、罹患率・死亡率の低下が著しく、胃X線検診、胃内視鏡検査のいずれの方法であっても50歳以上に比べて不利益の比重が大きくなることから、胃がん検診の対象としては50歳以上が望ましいとされている。胃内視鏡検査については、検診間隔を2-3年とすることが可能とされる一方、重篤な偶発症に迅速かつ適切に対応できる体制が整備できないうちは実施すべきではないとされている。

同ガイドラインで、ペプシノゲン検査やピロリ抗体検査、あるいはこれらの併用法については、対策型検診としては推奨されず、任意型検診として実施する場合には、死亡率減少効果が不明であることと不利益および今後の検診の必要性について適切な説明を行うべきとされている。ペプシノゲン検査とピロリ抗体検査の併用法によるリスク層別化は可能であるが、併用法による胃がん死亡率減少効果を検討した研究は認められず、不利益として偽陰性、偽陽性、過剰診断の可能性があるとされている。ピロリ感染胃炎の保険適応承認により、今後は除菌既往者が増えていくと予想され、除菌後の適切な経過観察に関する課題の他、リスク層別化検診を導入した場合には、真の低リスク群である未感染者の除外が難しくなることも危惧される。

6. 診断、治療の動向

内視鏡の技術進歩は目覚ましく、ハイビジョン観察や高度な治療にも対応可能となった。また、細径化により、画質や処置性能はやや劣るものの、通常の検査では十分な画質といえる経鼻内視鏡も普及し、一般的に経口内視鏡よりも苦痛が少ないと言われている。胃がん診

断の観点からは、必要に応じて生検（組織検査）ができることは、胃 X 線検査にはない上部消化管内視鏡の長所である。狭帯域光観察（Narrow Band Imaging, NBI）など、光デジタルによる画像強調観察技術も開発が進められている。

前述の通り、胃がんのほとんどを占める腺がんに対する治療としては、根治性を期待できる場合は切除が基本となる。早期胃がんのうち内視鏡的切除で根治が期待できる場合は内視鏡的切除、それ以外の胃がんに対しては外科手術（適応があれば補助化学療法を行う）となる。術後補助化学療法は、古くから多くの臨床試験が行われながら確実な延命効果は示されなかったが、2006年に ACTS-GC 試験により S-1 の有効性が示され、わが国における標準治療となった¹⁰⁾。現在では、S-1 単独療法に加え、CapeOX（カペジタビン・オキサリプラチン併用療法）療法が選択肢としてあげられている¹¹⁾。

内視鏡的切除における技術進歩も著しいが、内視鏡的切除で根治が期待できるのはリンパ節転移がないことが前提となる。治療前にリンパ節転移を正確に診断することは困難であり、センチネルリンパ節概念の胃がん治療への導入などが試みられている¹²⁾。

外科手術においては腹腔鏡下胃切除の普及が進んでいるが、「胃癌治療ガイドライン第 4 版」で日常診療の選択肢となりうるとされているのは、幽門側胃切除術が適応となる cStage I 症例（T1N0-1、T2N0）であり、腹腔鏡下手術を考慮する場合は、長期成績の不確実性を含めて十分な説明を行うことが望まれるとされている⁴⁾。腹腔鏡手術は、開腹手術と比較して低侵襲と考えられているが、胃切除にともなう後遺症を生むことに変わりはなく、特殊な医療機器を要することから、開腹手術と比較して、費用や医療廃棄物の問題も大きい。

一方、切除不能進行・再発胃がんに対しては化学療法が行われる。化学療法による完全治癒は困難であるが、最近の進歩により、高い腫瘍縮小効果を実現できるようになった。分子標的治療薬も続々と試されている。2010年の ToGA 試験結果を受け、HER2 陽性胃がんにおけるトラスツマブを含む化学療法が標準治療として位置づけられたことから、一次化学療法前に HER2 検査を行うことが強く推奨されている⁴⁾。

7. 証拠の統合

胃がんは、男女ともに、罹患率も死亡率も減少している。確実な発がん因子に認定されているピロリ菌の感染率は、わが国の衛生環境の整備にともない急減してきており、それが大きく影響していると考えられる。但し、年齢調整罹患率の女性での年変化率が-2.3%と有意であるのに対し、男性においては、直近の観察期間である 2005 年から 2012 年までの年変化率が-0.1%と鈍化し、統計学的にも有意ではなかった。

死亡率の Joinpoint 回帰分析での直近の期間における年変化率は、男性-3.3%、女性-3.7%

と減少の程度が大きく、死亡率の減少は罹患率の減少よりも大きくなっている。限局割合の増加と生存率の上昇が寄与していると思われる。

「がん検診、健診、人間ドック」の割合は推移としては不安定で、概ね2割弱と低く、女性の方が男性よりも低い。女性は男性と比較して、限局の割合がやや低く、遠隔の割合がやや高い。女性よりも男性の方が職場などでがん検診や人間ドックを受ける機会が多く、早期に診断されているのかもしれない。ピロリ菌感染率の低下と除菌既往者が増えていく状況で、従来の二次予防に限定した胃がん検診のあり方については、利益と不利益のバランスを考慮して検討していく必要があるだろう。

8. 結論

胃がんの年齢調整罹患率は男女とも減っている。要因としては、ヘリコバクターピロリ菌の感染率低下が考えられる。

胃がんの死亡年齢調整死亡率は男女とも減っている。罹患率減少よりもその程度は大きく、限局割合の増加および生存率の上昇がその要因として考えられる。

文献

- 1) 最新がん統計. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」, [2016年8月26日 accessed]; Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html.
- 2) 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究. 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グループ, [2016年8月26日 accessed]; Available from: http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/nccepi/can_prev/outcome/index
- 3) 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014年度版. 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部検診評価研究室, [2016年8月26日 accessed]; Available from: <http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/igan.html>
- 4) 日本胃癌学会編: 胃癌治療ガイドライン医師用 2014年5月改訂(第4版). 金原出版、東京、2014。
- 5) 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〜. 大阪府立成人病センターがん予防情報センター, [2016年8月26日 accessed]; Available from: <http://www.mc.pref.osaka.jp/ocr/data/data2/j-cansis.html>
- 6) 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 Sci* 2014; 105(11): 1480-6.
- 7) Watanabe M, Ito H, Hosono S, et al. Declining trends in prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth-year in a Japanese population. *Cancer Sci* 2015; 106(12): 1738-43.

- 8) International Agency for Research on Cancer. Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. IARC Working Group Report Volume 8. Lyon. 2014.
- 9) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌. 2009; 10(2): 104-28.
- 10) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007; 357(18): 1810-20.
- 11) 胃癌術後補助化学療法におけるオキサリプラチン併用療法に関する速報版. 日本胃癌学会, [2016年8月26日 accessed]; Available from: <http://www.jgca.jp/pdf/XELOXAdj201606.pdf>
- 12) Miyashiro I, Hiratsuka M, Kishi K, et al. Intraoperative diagnosis using sentinel node biopsy with indocyanine green dye in gastric cancer surgery: an institutional trial by experienced surgeons. Ann Surg Oncol. 2013; 20(2): 542-6.

大腸がん

中川弘子

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部

1. はじめに

大腸がんは2012年の全国推計値において134,575例が罹患し、がんの部位別罹患数の第1位を占める¹⁾。2014年の大腸がん死亡数は48,485人であり、がん部位別で第2位の死亡数を占める²⁾。大腸がんの2006～2008年5年相対生存率は72.2%であり、がん全体の5年相対生存率62.1%と比べ高い^{3) 4)}。国立がん研究センターによる日本人のがんリスクおよび予防要因についてのエビデンス評価⁵⁾では、大腸がんリスク因子の「可能性あり」は、喫煙、糖尿病、肉(保存肉/赤身肉)、「ほぼ確実」なリスク因子は肥満、「確実」なリスク因子は飲酒である。また、大腸がん予防因子として「可能性あり」は食物繊維摂取、「ほぼ確実」とされる予防因子は運動などの身体活動である。

わが国では、老人保健事業により1992年から大腸がん検診が地方自治体より全国的に開始され、集団を対象とした対策型検診、また、個人を対象とした任意型検診の両者が実施されている。免疫法便潜血検査は、対策型検診および任意型検診において最も推奨される検診方法(推奨グレードA)であり、対策型検診として実施される唯一の検査法である。任意型検診としては、便潜血検査の他に、全大腸内視鏡検査、S状結腸内視鏡検査、注腸エックス線検査が実施されるが、推奨グレードはCであり、安全性を確保し不利益を十分説明した上で行うことは可能とされる⁶⁾。対策型検診、任意型検診どちらにおいても、通常はまず便潜血検査を実施し、陽性だった場合は、全大腸内視鏡検査を第一選択、S状結腸内視鏡検査もしくは注腸エックス線検査を第二選択として、精密検査が実施される。

大腸がん治療には、内視鏡治療、手術治療、化学療法、放射線治療等の方法が存在し、がんの進行度(ステージ)に応じて治療方法が選択される。がんが粘膜と粘膜下層にとどまるものを早期がん(ステージ0、ステージIの一部で粘膜下層まで浸潤するもの)、筋層以深までひろがったものを進行がんという。日本癌治療学会の大腸がん治療ガイドラインによると、早期がんにはまず内視鏡的治療が考慮されるが、リンパ節転移の可能性がある場合、および、大きさや存在する部位により内視鏡切除が困難な場合には、手術治療が選択される。内視鏡治療の対象とならないステージIからステージIIIの大腸がんに対しては基本的に手

術治療が行われるが、切除によりがんの残存が認められないステージⅢの大腸がんでは、術後再発抑制を目的とした補助化学療法が行われる。遠隔転移のあるステージⅣでは、原発巣および転移巣切除の可能性や原発巣の症状の有無等に応じて、手術療法、化学療法、放射線療法が組み合わされて実施される⁷⁾。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図 1-1 に、1985 年から 2012 年までの大腸がん罹患率についての Joinpoint 回帰分析の結果を、表 1-1 にそれぞれの期間の年変化率を示す。男性の大腸がん（上皮内がん除く）の罹患率は、1985 年から 1995 年の間では年変化率 5.2%で有意な増加と、その後 1995 年から 2012 年においては一転して横ばいのトレンドが観察された。女性における大腸がん罹患率においても男性と同様の傾向が観察され、大腸がん罹患率は 1985 年より年変化率 3.1%で増加し、1995 年以降は横ばいに転じた。

図 1-2 および図 1-3 に、結腸がんと直腸がんに分けた罹患率（上皮内がん除く）についての Joinpoint 回帰分析の結果、表 1-2、表 1-3 にそれぞれの期間の年変化率を示す。男性の結腸がんは 1995 年まで年変化率 6.2%で増加しそれ以降は横ばいで推移、直腸がんでは 1994 年まで年変化率 4.2%で増加し 1994 年以降は横ばいで推移した。女性の結腸がんは、観察期間の間ずっと増加を続けているが、1985 年から 1995 年まで年変化率 3.6%で増加、1995 年から 2012 年では年変化率はそれまでと比べ小さく、年変化率は 0.4%とほぼ横ばいで状態であった。女性の直腸がん罹患率は、1985 年から 1999 年までは年変化率 1.8%で増加であったが、一転して 1999 年から 2004 年までは年変化率-2.9%と減少トレンドへ転じた後、2004 年から 2012 年は再び年変化率 0.9%と増加トレンドで推移した。

一方、上皮内がんを含んだ大腸がん罹患率の推移（図 1-1 の灰色の破線）では、男性で 1985 年から 1995 年まで年変化率 7.1%で増加、1995 年から 2005 年までは横ばいトレンドであったが、2005 年以降は年変化率 3.4%で再増加を認めた。女性でも同様の傾向が観察され、2004 年以降は年変化率 2.2%で再増加している。上皮内がんを除く大腸がん罹患率の推移とこれらを加味すると、2000 年代半ばからは大腸がん罹患率は特に大腸の上皮内がんのみが増加していると推測できる。

図 1-1 に大腸がんの年齢調整死亡率についての Joinpoint 回帰分析の結果（黒色の実線）を、表 1-1 にそれぞれの期間の年変化率を示す。まず、男性における大腸がん死亡率は、1958

年から 1996 年まで増加トレンドが観察され、年変化率は 1958 年から 1980 年は 3.1%、1980 年から 1996 年は 2.1%であった。しかし、1996 年以降、死亡率トレンドは減少に転じ年変化率-1.2%で推移、その後 2009 年からは横ばいトレンドが観察される。女性における大腸がん死亡率は、1958 年から 1992 年まで増加トレンド（1958 年~74 年：年変化率 2.3%、74~92 年：年変化率 1.1%）、1992 年からは一転し死亡率減少トレンド（1992~2004 年：年変化率 -0.5%、2004~2009 年：年変化率-2.1%）、2009 年からは横ばいトレンドをそれぞれ示した。

図 1-2 および図 1-3 に結腸がんと直腸がんに分けた死亡率についての Joinpoint 回帰分析の結果を、表 1-2、表 1-3 にそれぞれの期間の年変化率を示す。男性の結腸がん死亡率は大腸がん全体としてみた場合と似たトレンドが観察され、1958 年から 1996 年まで増加トレンドが観察され、年変化率は 1958 年から 1985 年は 4.7%、1985 年から 1996 年は 3.0%であった。しかし、1996 年以降、死亡率トレンドは減少に転じ年変化率-1.3%で推移、その後 2009 年からは横ばいトレンドが観察される。一方、男性の直腸がん死亡率は 1958 年から 1998 年まで増加トレンド（1958 年~75 年：年変化率 2.2%、75 年~98 年：年変化率 0.5%）であったが、1998 年より年変化率-1.0%へ減少トレンドで推移した。女性の結腸がん死亡率は、1958 年から 1993 年まで増加トレンド（1958 年~82 年：年変化率 3.4%、82~93 年：年変化率 2.3%）が観察されたが、1993 年からは一転し死亡率減少トレンド（1993~2004 年：年変化率-0.4%、2004~2008 年：年変化率-2.3%）、2008 年からは横ばいトレンドをそれぞれ示した。一方、女性の直腸がん死亡率トレンドは 1958 年から 1974 年まで年変化率 1.3%で増加し、1974 年からは年変化率-1.3%で減少トレンドへ転じた。

罹患と死亡のトレンドを比較すると、大腸がんでは男女共に、観察開始より罹患率と死亡率の増加を認め、その増加期間における年変化率は死亡に比べ罹患でより急激な増加が観察された。罹患率は急激な増加から 1995 年より横ばいトレンドへ一転しているが、死亡率も 1995 年前後にトレンド変化年が見られ（男性 1996 年、女性 1992 年）、それ以降の死亡率は主に減少（2009 年から横ばい）へ転じた。次に結腸と直腸に分けて観察すると、男女共に結腸がんと男性の直腸がんでも同様の傾向が観察される。男性の結腸がん罹患率は 1995 年で横ばいへシフトし、女性の結腸がん罹患率は 1995 年に年変化率の増加の傾きがそれまでと比べ緩やかになり、増加傾向もほぼ横ばいとなった。一方、結腸がん死亡率は男性で 1996 年、女性で 1993 年にトレンド変化年が観察され、それまで増加傾向であった死亡率は減少や横ばいへ転じている。増加傾向であった男性の直腸がん罹患率トレンドは、1994 年

に横ばいへ変化し、直腸がん死亡率は 1998 年に減少へ転じている。一方、女性の直腸がん罹患率トレンドは、1999 年にそれまでの増加より一転し減少へと転じているが、死亡率トレンドが減少を始めたのは 1974 年と、罹患と死亡のトレンドにおける変化年に時間差が観察された。

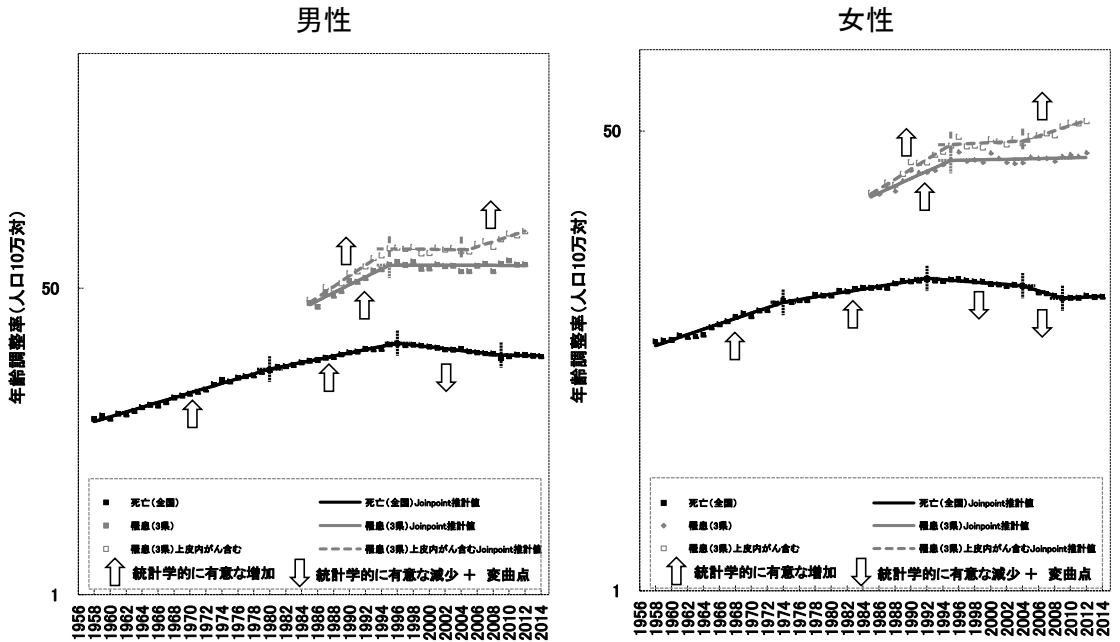


図 1-1. 年齢調整罹患率・死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果： 大腸がん

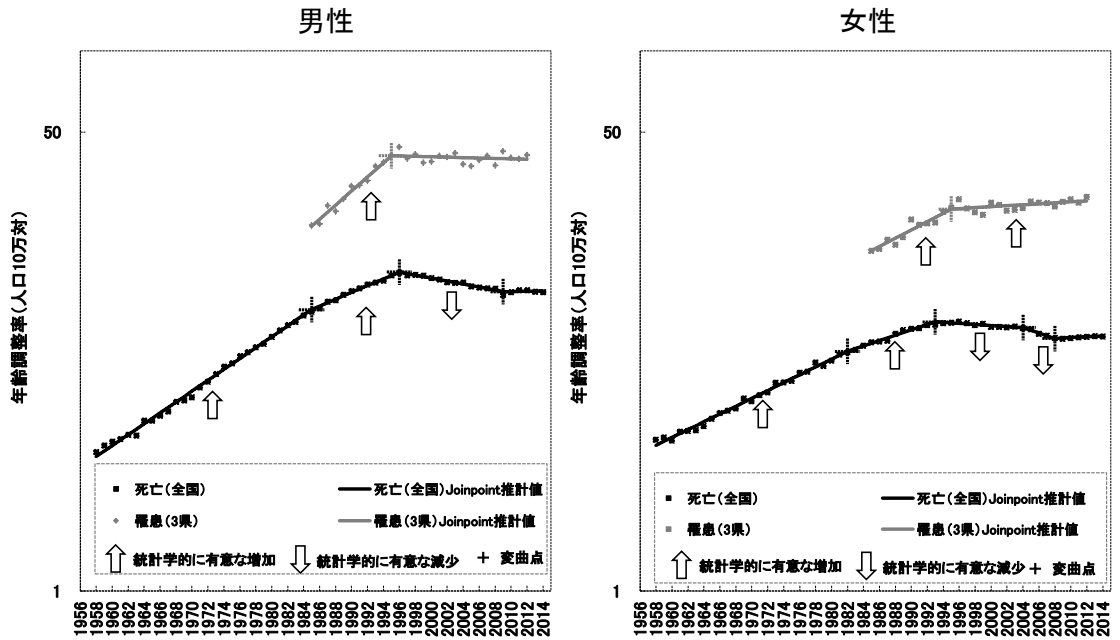


図 1-2.年齢調整罹患率・死亡率の Joingpoint 回帰分析の結果： 結腸がん

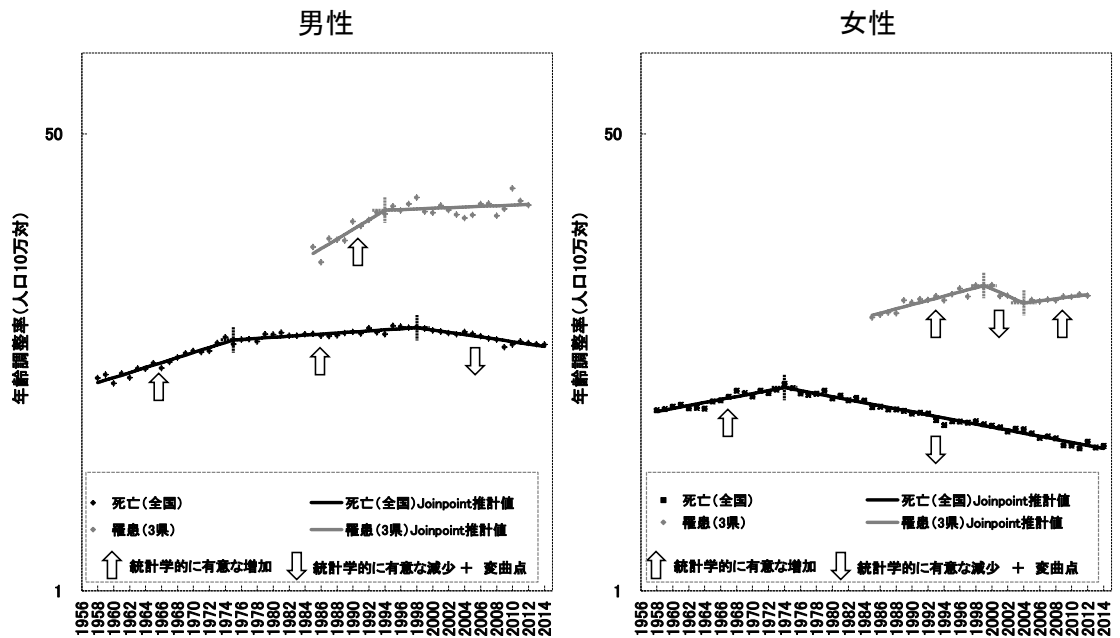


図 1-3.年齢調整罹患率・死亡率の Joingpoint 回帰分析の結果： 直腸がん

表1-1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 大腸がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		*
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	1	1985	1995	5.2	4.0	6.4	*
			1995	2012	0.0	-0.4	0.4	
	罹患 (3県) 上皮内がん含む	2	1985	1995	7.1	5.9	8.2	*
			1995	2005	-0.1	-1.0	0.9	
			2005	2012	3.4	2.1	4.7	*
	死亡 (全国)	3	1958	1980	3.1	2.9	3.2	*
			1980	1996	2.1	1.9	2.2	*
1996			2009	-1.2	-1.3	-1.0	*	
2009			2014	-0.1	-0.7	0.4		
女性	罹患 (3県)	1	1985	1995	3.1	2.3	3.9	*
			1995	2012	0.1	-0.2	0.5	
	罹患 (3県) 上皮内がん含む	2	1985	1995	4.3	3.5	5.1	*
			1995	2004	0.3	-0.6	1.2	
			2004	2012	2.2	1.4	3.1	*
	死亡 (全国)	4	1958	1974	2.3	2.1	2.6	*
			1974	1992	1.1	1.0	1.3	*
			1992	2004	-0.5	-0.7	-0.3	*
			2004	2009	-2.1	-3.0	-1.2	*
			2009	2014	0.4	-0.3	1.0	

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

表1-2. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 結腸がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		*
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	1	1985	1995	6.2	4.9	7.5	*
			1995	2012	-0.2	-0.6	0.2	
	死亡 (全国)	3	1958	1985	4.7	4.6	4.9	*
			1985	1996	3.0	2.7	3.2	*
			1996	2009	-1.3	-1.4	-1.1	*
			2009	2014	0.1	-0.4	0.6	
女性	罹患 (3県)	1	1985	1995	3.6	2.6	4.7	*
			1995	2012	0.4	0.0	0.8	*
	死亡 (全国)	4	1958	1982	3.4	3.3	3.5	*
			1982	1993	2.3	2.0	2.6	*
			1993	2004	-0.4	-0.7	-0.2	*
			2004	2008	-2.3	-3.7	-0.9	*
			2008	2014	0.4	-0.1	0.9	

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

表1-3. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 直腸がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	1	1985	1994	4.2	2.2	6.3	*
			1994	2012	0.3	-0.3	0.8	
	死亡 (全国)	2	1958	1975	2.2	1.8	2.5	*
			1975	1998	0.5	0.3	0.6	*
女性	罹患 (3県)	2	1985	1999	1.8	1.4	2.2	*
			1999	2004	-2.9	-5.2	-0.5	*
	死亡 (全国)	1	2004	2012	0.9	0.0	1.8	*
			1958	1974	1.3	1.0	1.6	*
			1974	2014	-1.3	-1.4	-1.2	*

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図 2-1～3 および図 3-1～3 に、年齢階級別のそれぞれががん罹患率および死亡率のトレンドを示す。罹患率、死亡率ともに、年齢階級間で大きなトレンドの違いは観察されていない。

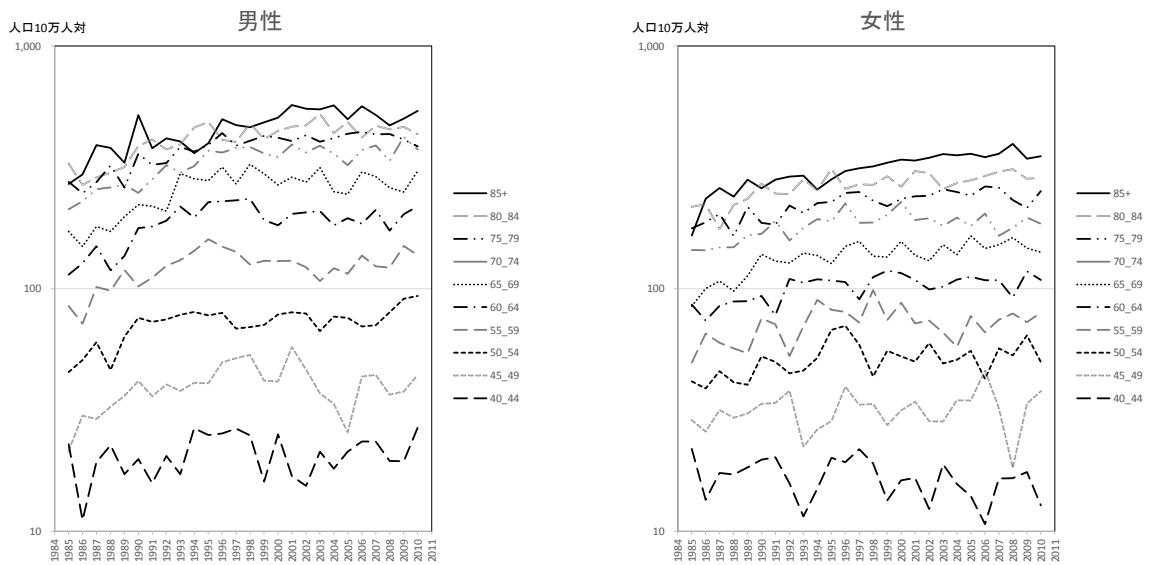


図 2-1. 年齢階級別罹患率の年次推移： 大腸

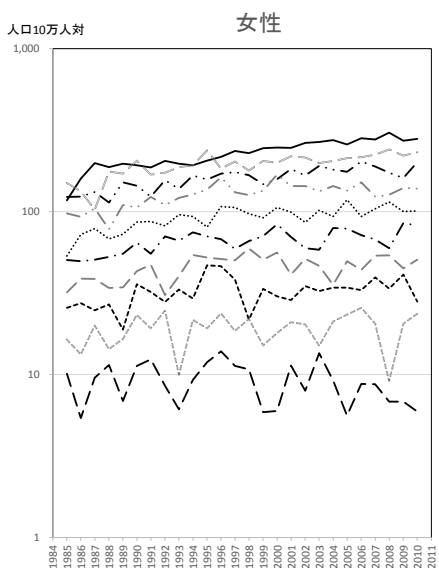
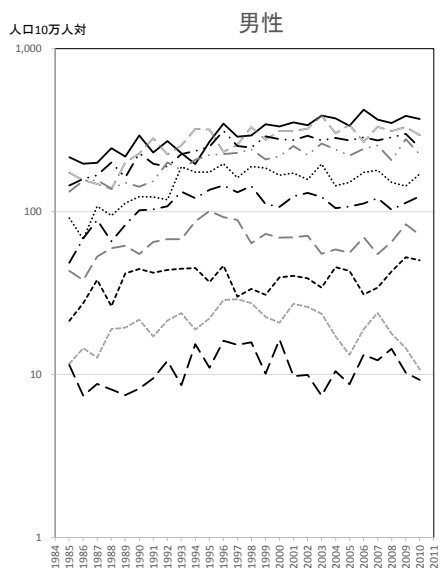


図 2-2. 年齢階級別罹患率の年次推移: 結腸

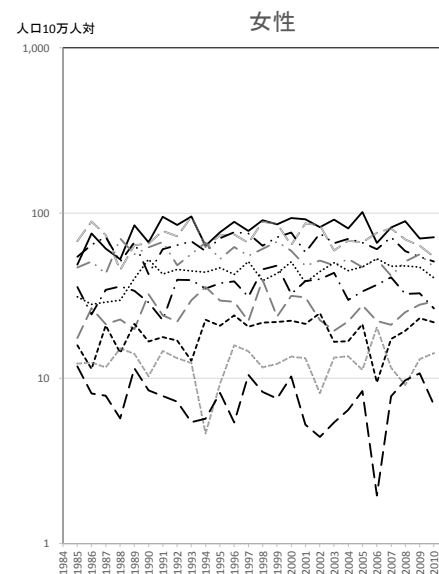
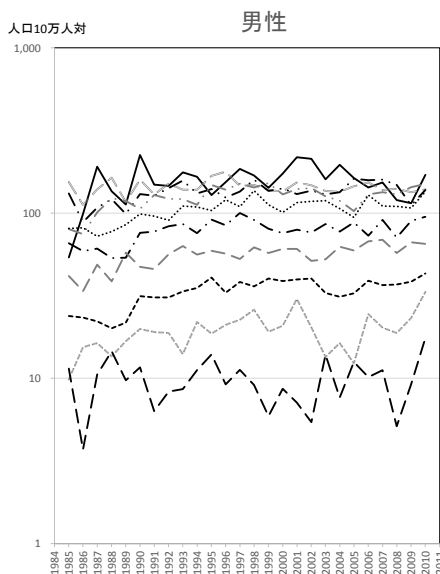


図 2-3. 年齢階級別罹患率の年次推移: 直腸

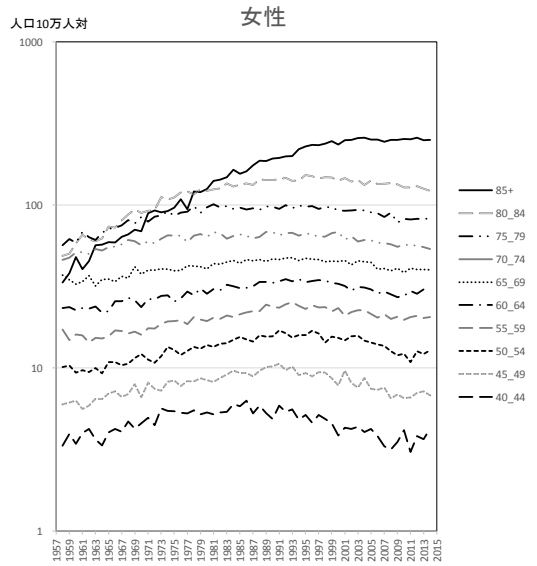
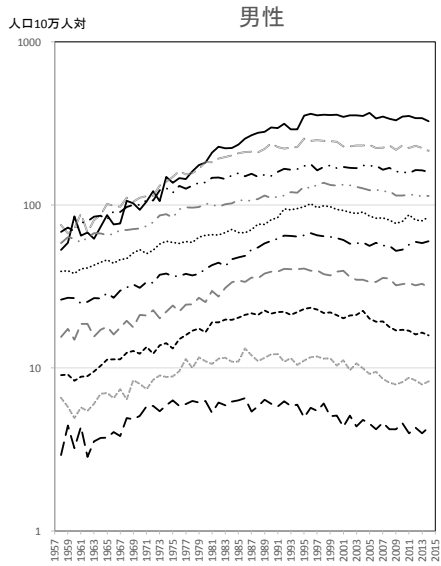


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移： 大腸

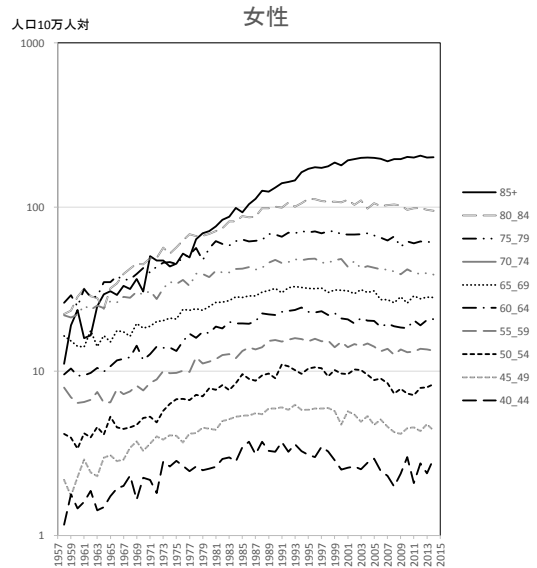
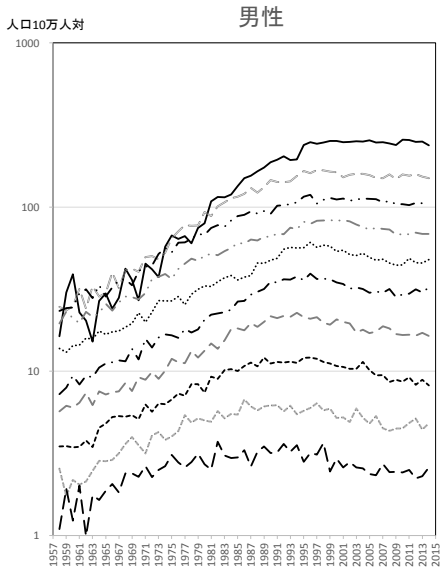


図 3-2. 年齢階級別死亡率の年次推移： 結腸

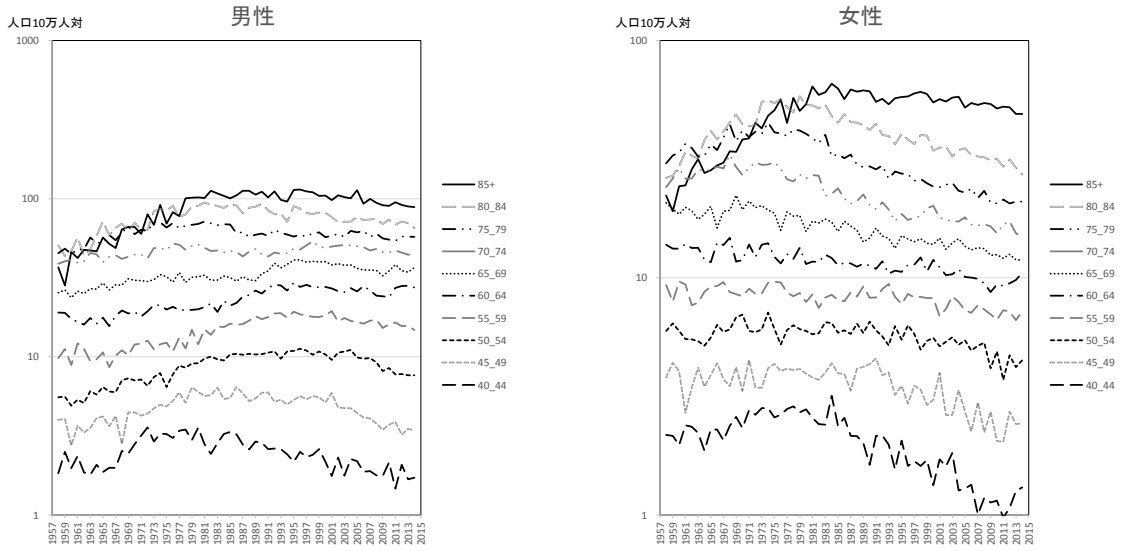


図 3-3. 年齢階級別死亡率の年次推移： 直腸

図 4-1 に、大腸がんの臨床進行度分布のトレンドを示す。「上皮内」「限局」、「所属リンパ節転移」、「隣接臓器浸潤」、「遠隔転移」のうち、「上皮内」の割合は 1993 年 14.7%であったが、その後徐々に増加し 2012 年は 28.6%を占めている。一方、「限局」、「所属リンパ節転移」、「隣接臓器浸潤」、「遠隔転移」割合は、「上皮内」割合の増加に伴い「上皮内」を含める統計ではすべてにおいて相対的に減少が見られたものの、上皮内がんを除く統計では、4 つの進行度割合は、その期間ほぼ一定であり、平均して「限局」49.0%、「所属リンパ節転移」20.6%、「隣接臓器浸潤」11.8%、「遠隔転移」18.8%であった。それ以前の進行度分布はここでは明らかでない。

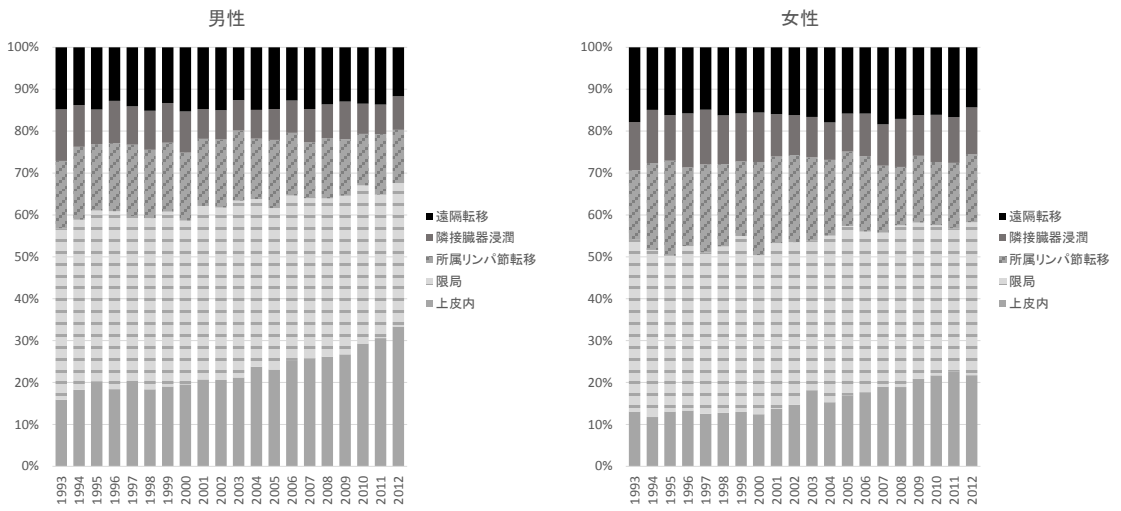


図 4-1. 臨床進行度分布の年次推移：大腸（上皮内がんを含む）

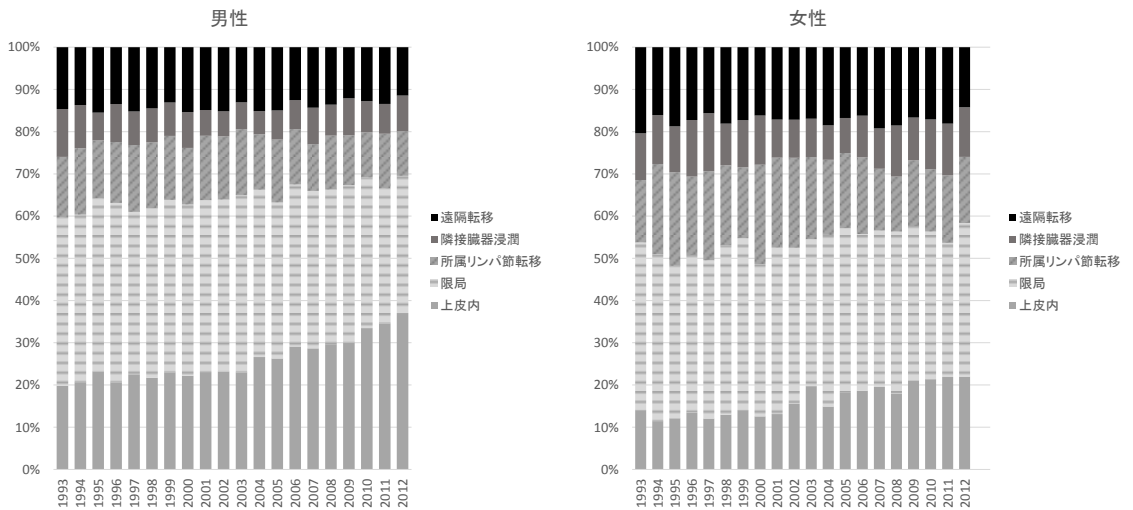


図 4-2. 臨床進行度分布の年次推移：結腸（上皮内がんを含む）

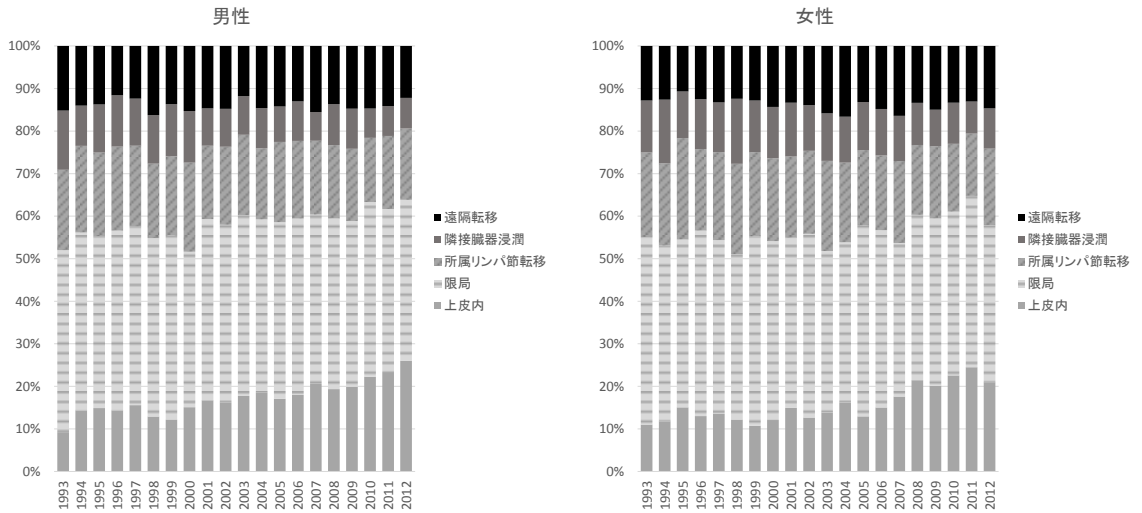


図 4-3. 臨床進行度分布の年次推移: 直腸 (上皮内がんを含む)

図 5-1 に大腸がん (上皮内がんを含む) の発見経緯のトレンドを示す。老人保健事業により 1992 年から大腸がん検診が地方自治体より全国的に開始されたが、発見経緯の「がん検診、健診・人間ドック」で大腸がんが発見された割合は、1993 年以降でなだらかな増加が観察されるが、中でも特に 2007 年以降は「がん検診、健診・人間ドック」での発見割合が増加しており、特にその期間での大腸上皮内がんの「がん検診、健診・人間ドック」で発見される割合増加が反映された結果と推測される。

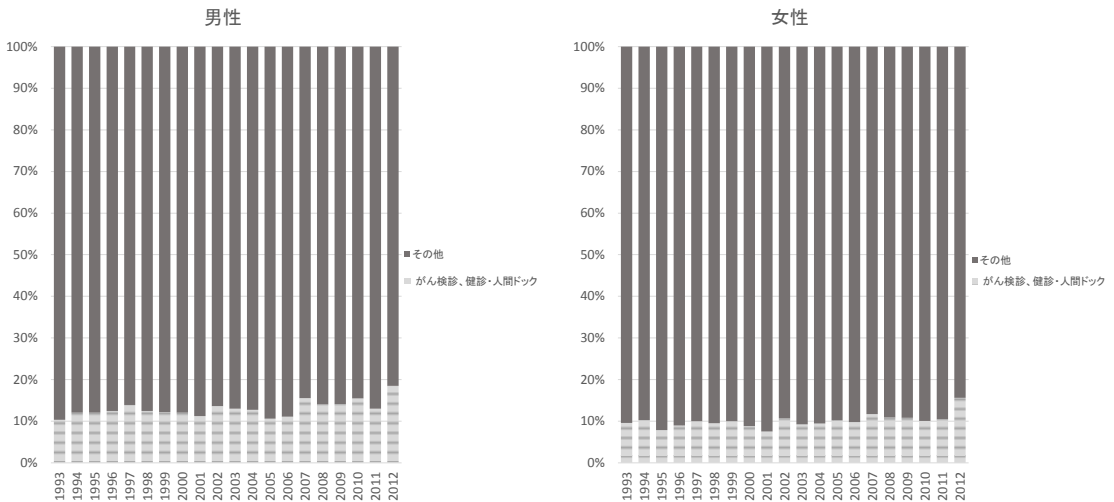


図 5-1. 発見経緯の年次推移: 大腸 (上皮内がんを含む)

大腸がん

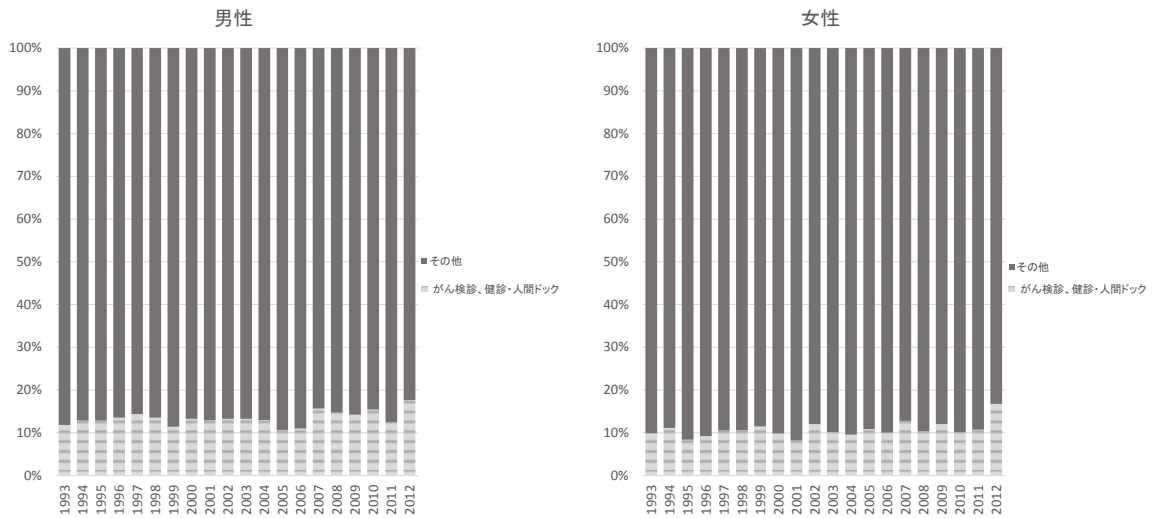


図 5-2. 発見経緯の年次推移: 結腸（上皮内がんを含む）

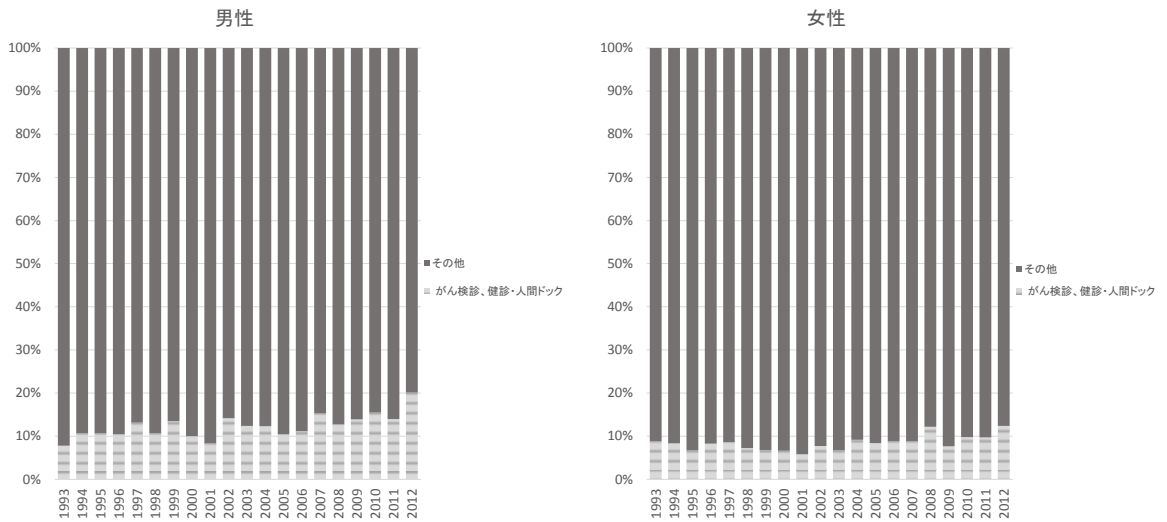


図 5-3. 発見経緯の年次推移: 直腸（上皮内がんを含む）

図 6-1 に、大腸がんの登録精度指標の年次推移を示す。がん登録の登録完全性の指標として、がんが死亡票ではじめて登録された者の割合である DCN（Death Certificate Notification）割合が用いられる。DCN 割合は低ければ低いほどがん登録の完全性が高いとされる。1985 年から 2012 年までの大腸がんの DCN 割合の推移は、2004 年までは 10%前

後で推移していたが、2004年以降急激な低下が観察され、2012年には5%程度となった。がん診療連携拠点病院の整備および病院の届出に対するDPC地域貢献加算制度の導入により、2005年頃から多くの地域において届出件数が増加した影響による届出精度の向上と考えられる。DCN割合の低下（届出精度向上）は、結腸がんおよび直腸がんにおいても大腸がん全体と同様のトレンドが観察された。

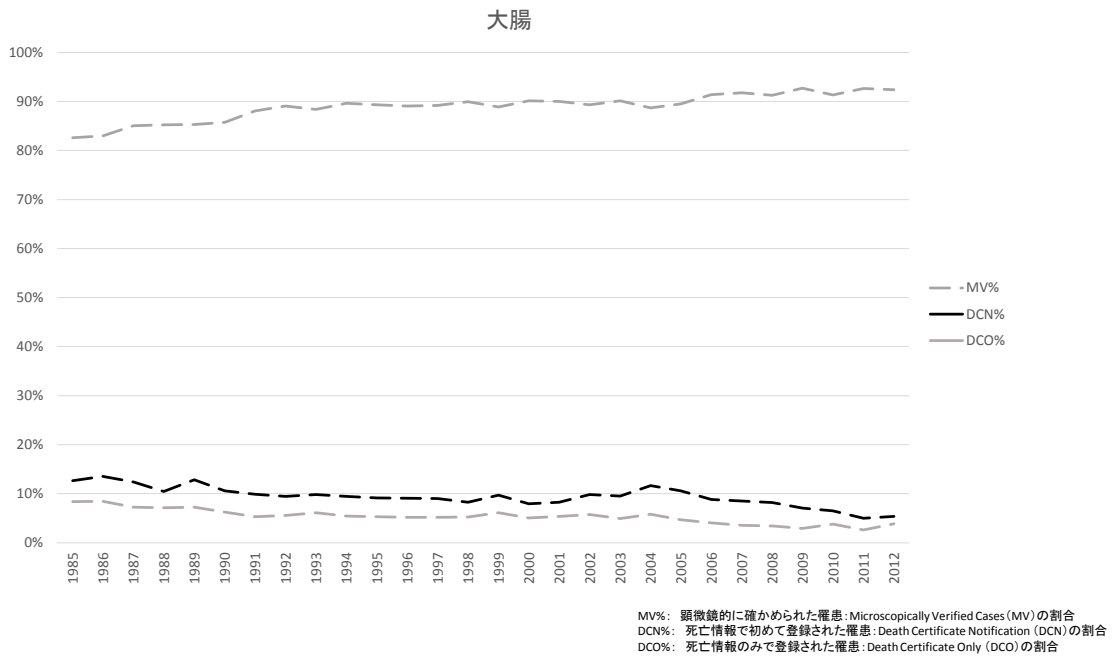


図 6-1. 精度指標の年次推移: 大腸

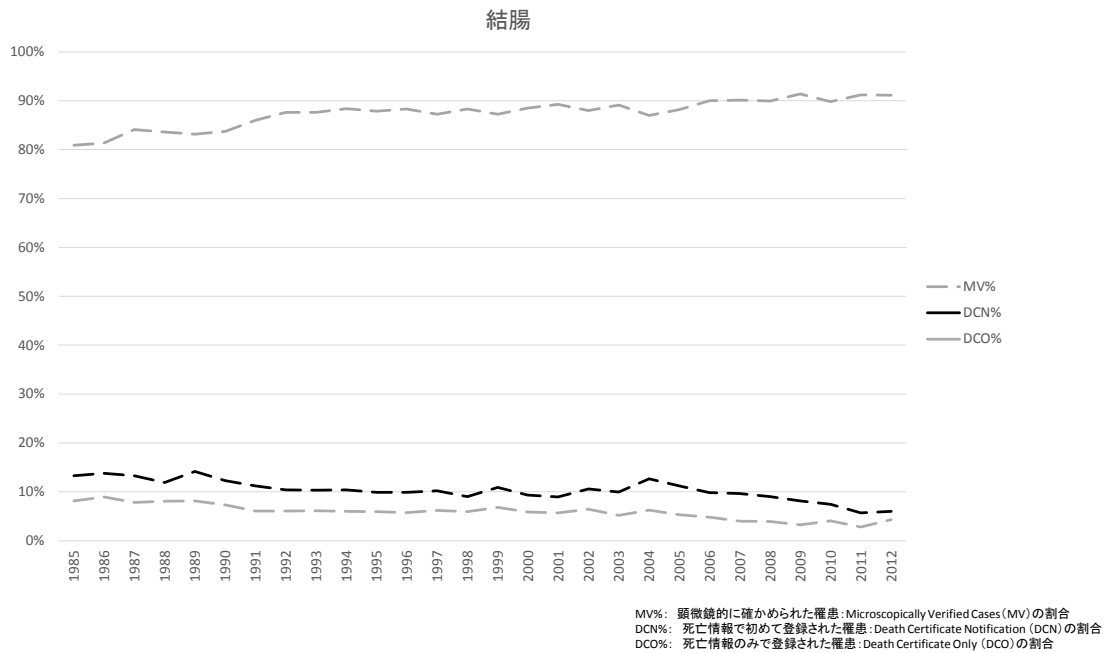


図 6-2. 精度指標の年次推移: 結腸

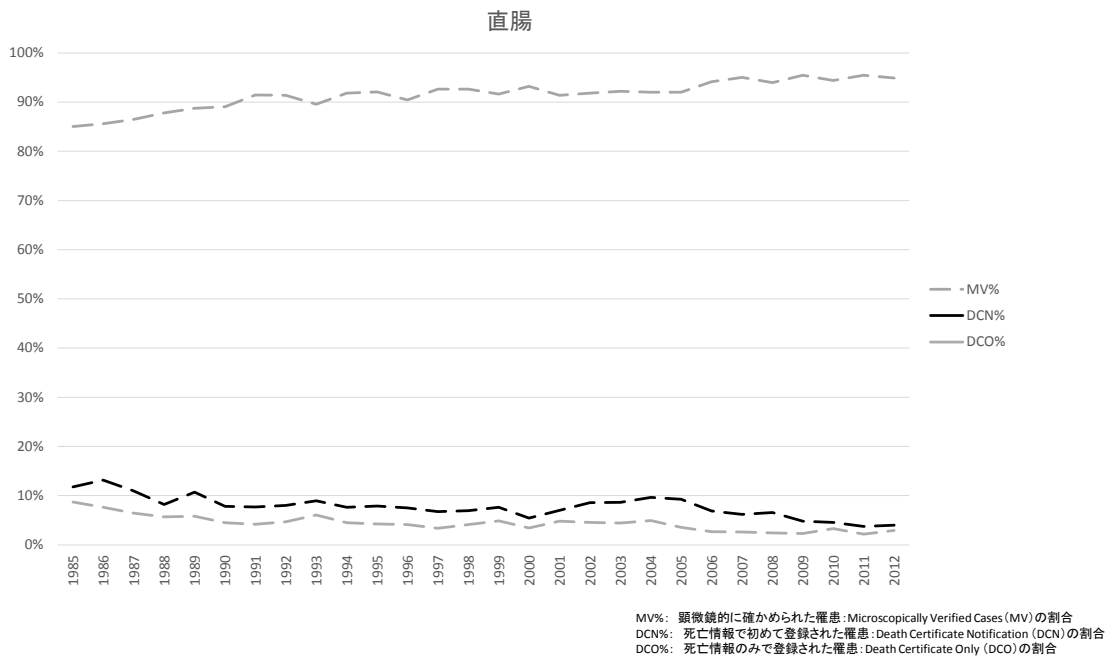


図 6-3. 精度指標の年次推移: 直腸

3. 生存率のトレンド

図7に結腸がんおよび直腸がんの臨床進行度別の5年相対生存率の年次推移を示す。結腸がんの5年相対生存率（男女計）は、1993-1996年では68.9%、2006-2008年においては71.6%、直腸がんの5年相対生存率（男女計）は、1993-1996年では64.6%、2006-2008年においては70.1%であり、結腸がん・直腸がんともに多少の改善がみられるがほとんど変化のない状況である。臨床進行度別の5年相対生存率の年次推移において、進行度「限局」では、結腸がん5年相対生存率は、1993-1996年では96.6%、2006-2008年においては97.4%、直腸がん5年相対生存率は、1993-1996年では93.0%、2006-2008年においては95.1%であり、もともと高いながらもわずかに改善がみられた。一方、進行度「領域」は、所属リンパ節転移もしくは隣接臓器浸潤を有するものであるが、結腸がん5年相対生存率は、1993-1996年では64.8%、2006-2008年においては73.8%、直腸がん5年相対生存率は、1993-1996年では55.3%、2006-2008年においては69.4%、進行度「遠隔転移」での結腸がん5年相対生存率は1993-1996年では8.2%、2006-2008年においては15.1%、直腸がん5年相対生存率は1993-1996年では8.1%、2006-2008年においては17.2%であり、進行度の「領域」および「遠隔転移」で、5年相対生存率の改善が確認された。

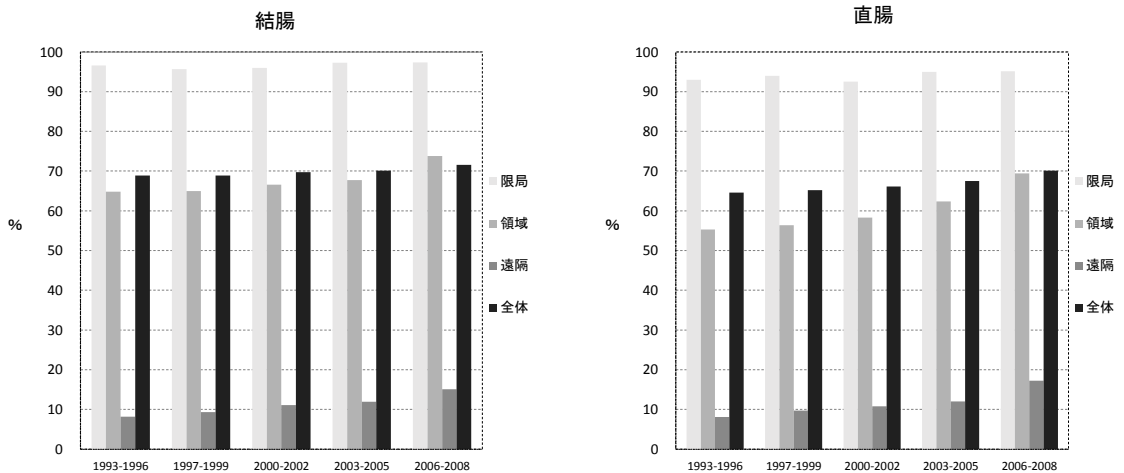


図7. 臨床進行度別 5年相対生存率：大腸（男女計）

4. 予防危険因子の動向

国立がん研究センターが発表した日本人のがん予防法のエビデンス評価では、大腸がんについて「確実」とされるリスク因子は飲酒、「ほぼ確実」とされるリスク因子は肥満、「可能性あり」は、喫煙、糖尿病、肉（保存肉/赤身肉）、大腸がん予防因子として「ほぼ確実」とされるのは運動、「可能性あり」は食物繊維である。わが国の食生活は戦後の経済成長とともに著しく変化し、1960年代の高度経済成長に、米の消費減少と動物性食品消費の増大をシンボルとする食の欧米化が進んだ。3大栄養素エネルギー比率の戦後からの年次推移では、脂質エネルギー比率は1946年7.1%より年々増加し1975年には22.3%に達した⁸⁾。それ以降、2005年25.5%と、脂質エネルギー比率は20%台で推移を続けており、食の欧米化は70年代半ば頃から日本人にほぼ定着したと考えられる。欧米化食への移行に伴い、予防因子のひとつである食物繊維量にも変化が生じた。1947年1人当たり30g/日近くあった食物繊維量は、1965年にはその約半分の約16g/日まで減少し、その後もほとんど変化なく2014年には14.3g/日であった⁸⁾⁹⁾。また、国民一人当たりのアルコール消費量（純アルコール換算）は、1960年代においては年間一人当たり約5リットルから、1980年代には年間一人当たり約8リットルまで達し、その後は横ばいで推移している。このような全般的な食生活の変化が、大腸がん罹患率の動向に寄与した可能性がある。一方、ほぼ確実とされるリスク因子の肥満について、国民栄養調査で1973年以降のデータによると、BMI（Body Mass Index）平均値と肥満者（BMI \geq 25kg/m²）の割合は、成人男性と60歳以上の女性において、2000年代まで一貫して増加傾向である¹⁰⁾。また、大腸がんの予防因子のひとつである運動・身体活動については、戦後・高度成長期の経年変化を示す資料はほとんど存在しないものの、戦後から1970年代にかけての高度経済成長期の就業構造変化や家事の自動化、水道の普及、交通手段の発達等により、社会全体として身体活動が低下したことは明らかである^{11) 12) 13)}。電気洗濯機や掃除機の普及率は1970年代に90%に達し、家事の自動化が定着したのが1970年代である。また、身体活動量が高いとされる農林漁業従事者割合は、1950年において就業者全体の48.5%から1970年には19.3%まで減少しており、戦後から1970年代までの就業構造の変化は、それ以降に比べ特に大きく、社会全体としての身体活動低下を示す資料である。

5. がん検診の動向

わが国では 1992 年から大腸がん検診が地方自治体より全国的に開始され、集団を対象とした対策型検診、または、個人を対象とした任意型検診の両者が実施されている。2012 年 6 月に策定された「がん対策推進基本計画」では、5 年以内に大腸がん検診受診率 40%が掲げられており、大腸がん検診受診率の算定には 40～69 歳が対象とされている。市町村が実施する大腸がん検診受診率（40-69 歳）は、1999 年 15.3%、2005 年 18.1%、2010 年 16.8%、2014 年 19.2%と微増している^{14) 15)}。一方、国民生活基礎調査において、3 年に 1 度がん検診受診率が調査されている。対象者の回答に基づき、がん検診、および、健康診断や人間ドックの中でのがん検診受診に関して調査され、推計された大腸がん検診受診率（40-69 歳）の推移は、男性では 2007 年 27.9%、2010 年 28.1%、2013 年 41.4%、女性では 2007 年 23.7%、2010 年 23.9%、2013 年 34.5%であった。2013 年における大腸がん受診率の増加が観察できたものの、2013 年調査より、調査票のがん検診についての聞き方に変化があったため、それ以前の推移との比較は困難である¹⁶⁾。

6. 診断、治療の動向

大腸がん検診は対策型検診または任意型検診どちらにおいても、はじめに便潜血検査を実施、陽性だった場合に精密検査として第一選択で全大腸内視鏡検査、第 2 選択として S 状結腸内視鏡検査もしくは注腸エックス線検査が実施される。大腸内視鏡検査や S 状結腸内視鏡検査における大腸ポリープ切除は大腸がん発生の予防に有効であり、大腸ポリープ切除術を受けた 1,400 名をその後 6 年にわたり追跡した米国の研究では、ポリープ切除を受けなかった群および米国の一般集団（SEER データ）の期待値に比べ、大腸ポリープ切除術を受けた群での大腸がん累積罹患率はそれぞれ約 90%および 76%低下することが示されている¹⁷⁾。よって、大腸がん検診は、大腸内視鏡検査により大腸がんの前がん状態である大腸ポリープ発見及び切除を行うことで、がん掘り起こし効果（罹患率増加）よりむしろ、大腸がん予防効果（罹患率低下）に大きく寄与する¹⁸⁾。早期がんにはまず内視鏡的治療が考慮されるが、リンパ節転移の可能性がある場合、及び、大きさや存在する部位により内視鏡切除が困難な場合には、手術治療が選択される。内視鏡治療の対象とならないステージ I から III の大腸がんに対しては基本的に手術治療が行われ、切除によりがんの残存が認められないステージ III の大腸がんでは、術後再発抑制を目的とした補助化学療法が行われる。遠隔転移のあるステ

ージIVでは、原発巣および転移巣切除の可能性や原発巣の症状の有無等に応じて、手術療法、化学療法、放射線療法が組み合わされて実施される。大腸がんの化学療法には、術後再発抑制を目的とした補助化学療法と切除不能な進行再発大腸癌を対象とした全身化学療法がある。1990年代はフルオロウラシルが中心であり、フルオロウラシル+ホリナートカルシウムの併用療法が標準とされてきた。2000年代に入りカペシタビン、オキサリプラチンなどが、2000年代後半からは分子標的薬であるベバシズマブ、セツキシマブなどが標準治療の選択肢に加わり、治療成績が向上した。現在の標準的な補助化学療法は、これらを組み合わせて実施されるのが一般的である。放射線療法には、直腸がんの術後の再発抑制や術前の腫瘍量減量、肛門温存を目的とした補助放射線療法と切除不能進行再発大腸がんの症状緩和や延命を目的とした緩和的放射線療法がある⁷⁾。

7. 証拠の統合

大腸がん罹患率に影響を与える要因と考えられる、予防危険因子、検診、診断、治療の変化および推移について、これまで述べてきた。大腸がん罹患率は男女ともに、それまでの増加トレンドから1995年より横ばいトレンドが観察されている。

ヒト集団で観察すると、大腸は他の臓器に比べ、生活様式の変化に比較的早く、罹患率の変化が表れる臓器である。ハワイ移住日系人における、胃がん・乳がん・大腸がんの年齢調整罹患率についての研究によると、胃がんや乳がんは白人と同程度の罹患率になるまで少なくとも2世代を要するところを、大腸がんでは移民した一世代目よりすでに白人と同等以上にまで大腸がん罹患率が増加することが示され¹⁹⁾、大腸は生活様式の変化に早期に影響を受けることが示唆される。よって、脂質エネルギー比率の推移により示された1970年代において日本人に欧米食が定着したこと、および、農林漁業割合の低下や高度経済成長期の家事労働変化等による身体活動の低下から推測される1970年代までの日本人の身体活動量の低下は、大腸がん罹患率の急激な増加とその後20年のタイムラグの後1990年代に大腸がん罹患率が横ばいになった要因である可能性は高い。大腸がん罹患率に影響を与える生活様式の変化は、1980年代以降は少ないと考えられる。さらに、1992年より導入された大腸がん検診において、大腸内視鏡検査により大腸がんの前がん状態である大腸ポリープ発見および切除を行うことは、がん掘り起こし効果（罹患率増加）よりむしろ、大腸がん予防効果（罹患率低下）に寄与するため、それまで増加していた罹患率の横ばいへのトレンド変化へ関与

した要因のひとつである。一方、DCN割合は、2000年代半ばまで徐々に、そして2000年代半ばから明らかな低下が観察されており、これは届出精度向上による大腸がん罹患率の増加へと関与する要因である。

大腸がん死亡率に影響を与える要因として、大腸がん罹患率と生存率の変化が存在する。死亡率が1995年前後にトレンド変化年が見られ（男性1996年、女性1992年）、それ以降の死亡率は主に減少へ（2009年からは横ばい）転じた要因は、主に大腸がん罹患率が男女ともにそれまでの急激な増加から1995年より一転して横ばいトレンドへ移ったことが一番大きく関与する。さらに、5年相対生存率（男女計）が、大腸がんの中の結腸がんおよび直腸がんそれぞれ示されたが、1993-1996年から2006-2008年の間で、結腸がんの5年相対生存率は約2.7%ポイント、直腸がんでは5.5%ポイントと多少の改善が観察された。手術手技の標準化や補助化学療法の治療成績の改善などが反映されていると推察されるが、大腸がん全体として大きくは変化のない状況であり、大腸がん死亡率の1990年代からの低下への寄与は高くないと推測される。よって、死亡率の減少は生存率の向上よりもむしろ罹患率変化によるものの可能性が高い。

1990年代より大腸がんの罹患率が横ばいで推移している一方で、死亡率は低下で推移しておりトレンドの乖離が観察された。この間、生活様式の変化の定着、大腸がん検診によるポリペクトミーの機会の増加など、罹患率を下げる方向に働く要因があった。しかも、2000年代からの届出精度の向上のような罹患率増加へ関与する要因がありながらも、観察された罹患率が横ばいで推移しているということは、この期間の実際の罹患率は、横ばいもしくは多少減少のトレンドを示していた可能性も考えられる。仮に減少トレンドを示すと仮定しても、死亡率推移がすでに減少を示していることから明らかな矛盾はないと考えられた。一方、2009年より、死亡率の減少率は小さくなり、横ばいへの移行が観察され始めた。2009年以降では、罹患率と死亡率トレンドは横ばいでほぼ一致した傾向を示している。

女性の直腸がんが、男性および結腸や直腸がんと同傾向と異なり、罹患と死亡トレンドの変化の時期がおおきく異なる要因については明らかでない。

8. 結論

大腸がんの年齢調整罹患率は、男女とも1990年代までは急激な増加で推移していたが、1990年代半ばより横ばいの傾向にあり、再増加は認められない。要因としては、1970年代

の生活様式の変化とその定着、1992年からの大腸がん検診導入などが考えられる。

大腸がんの年齢調整死亡率は、男女とも1990年代まで増加し、1990年代半ばより一旦減少に転じたが、2010年前後より横ばいの傾向にある。要因としては、罹患率の横ばい傾向を反映すること、および、わずかではあるものの生存率が改善したことなどが考えられる。

文献

- 1) Hori, M., T. Matsuda, A. Shibata, et al., Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*, 2015. **45**(1465-3621 (Electronic)): p. 884-91.
- 2) 人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編）。
- 3) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター 2016, 全国がん罹患モニタリング集計 2006-2008年生存率報告。
- 4) 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書。
- 5) 国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康研究センター 予防研究グループ. 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究. [cited 2016. 7.20]; Available from: http://epi.ncc.go.jp/files/02_can_prev/matrix_150819JP.pdf.
- 6) 検診評価研究室, 国立研究開発法人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部. 科学的根拠に基づくがん検診推進のページ. [cited 2016. 8.10]; Available from: <http://canscreen.ncc.go.jp/index.html>.
- 7) 日本癌治療学会. 大腸がん治療ガイドライン. [cited 2016 9.22]; Available from: <http://www.jsco-cpg.jp/guideline/13.html>.
- 8) 厚生労働省. 国民健康・栄養調査. [cited 2016. 7.26]; Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html.
- 9) Harashima E, Tsuji K, Nakagawa Y, et al., Time-Series Analysis between Dietary Fiber Intake and Prevalence of Diabetes Mellitus in Japanese People. *Journal of Home Economics of Japan*, 1994. **45**(12): p. 1079-1087.
- 10) 厚生労働省. 健康日本21(第二次)分析評価事業 国民健康・栄養調査. [cited 2016 9.22]; Available from: http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21/eiyouchousa/keine

n_henka_shintai.html.

- 11) 厚生労働省. 平成 25 年版 労働経済の分析 -構造変化の中での雇用・人材と働き方-. 2012 [cited 2016. 7.31]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/roudou/13/13-1.html>.
- 12) 内閣府. 消費動向調査・主要耐久消費財等の普及率. [cited 2016. 8.5]; Available from: <http://www.esri.cao.go.jp/jp/stat/shouhi/shouhi.html#taikyuu>.
- 13) 厚生労働省. 水道の基本統計. 平成 26 年度 [cited 2016. 7.26]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics/bukyoku/kenkou/suido/database/kihon/index.html>.
- 14) 大臣官房統計情報部, 厚生労働省. 地域保健・健康増進事業報告の概況. [cited 2016. 8.18]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/14/dl/gaikyo.pdf#search=%27地域保健・健康増進事業報告書+受診率%27>.
- 15) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. がん検診受診率データ（市区町村による地域保健・健康増進事業報告データ）. [cited 2016. 8.18]; Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#pref_screening.
- 16) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 都道府県別がん検診受診率データ（国民生活基礎調査データ）. [cited 2016. 8.18]; Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#pref_screening.
- 17) Winawer S J, Zauber A G, Ho M N, et al., Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 1993. **329**(27): p. 1977-81.
- 18) Ransohoff D F, Colon cancer screening in 2005: status and challenges. *Gastroenterology*, 2005. **128**(0016-5085 (Print)): p. 1685-95.
- 19) Marchand, L. L., Combined influence of genetic and dietary factors on colorectal cancer incidence in Japanese Americans. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1999(26): p. 101-5.

肝がん

田中英夫

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部

1. はじめに

日本人の原発性肝がん（以下、肝がん）の約 90～95%は肝細胞癌であり、残りの約 5～10%は肝内胆管がんである¹⁾。肝細胞癌の約 70～75%は C 型肝炎ウイルス (HCV)、約 15%は B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染にそれぞれ起因する慢性ウイルス性肝炎が発症原因になっている²⁾。肝がんの 2012 年の罹患数（全国推計値）は、男性 28,623 例で胃、大腸、肺、前立腺に次いで 5 番目に多く、女性 15,054 例で乳房、大腸、胃、肺、子宮、膵臓に次いで 7 番目に多い。また、肝がんの 2014 年の死亡数は、男性 19,208 人で肺、胃、大腸に次いで 4 番目に多く、女性 10,335 人で大腸、肺、胃、膵臓、乳房に次いで 6 番目に多い。

次に、肝がんのリスク要因、予防要因として、科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究によると、喫煙、飲酒、HBV、HCV が「確実」なリスク要因、肥満、糖尿病が「ほぼ確実」なリスク要因、コーヒーが「ほぼ確実」な予防要因となっている (http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/ncccepi/can_prev/outcome/index)。しかし、肝がんの大部分を占める肝細胞癌の約 7 割が C 型慢性肝炎を発生母地とするので、日本人の肝がん罹患率の動向を読むには、HCV の一般人口における保有率、とりわけ、出生年代別の保有率が決定的に重要となる。

肝細胞癌の予防対策として、日本では 40 歳～70 歳を対象に HCV および HBV のスクリーニング検査が 2002 年に全国の市町村で開始された。この検査で感染していることが判明すると、医療機関で精密検査を受け、その結果、慢性肝炎になっている場合は原則として抗ウイルス治療を勧められることになった。2004 年には、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が C 型慢性肝炎治療に導入され、日本人キャリアに多いジェノタイプ 1b 型高ウイルス群での治療効果が高まった。また、2008 年 4 月から B 型・C 型ウイルス性肝炎、C 型代償性肝硬変治療を目的とした標準治療費の助成制度が始まった。そして 2009 年 12 月に「肝炎対策基本法」が成立し、肝炎治療連携拠点病院の整備をはじめとした各種の肝がん予防の対策強化が図られた。さらに 2011 年以後に相次いでプロテアーゼ阻害薬が登場し、C 型慢性肝炎治療は大きく進歩した。一方、1986 年に導入された B 型肝炎母子感染予防事業は、小児の B 型肝炎細胞癌の罹患数の減少をもたらしたとの報告がある³⁾。今後は若年成人の B 型肝炎細胞癌罹患数の減少も見込まれる。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1に年齢調整罹患率と年齢調整死亡率のトレンドを示す。罹患率のトレンドから数年遅れて死亡率のトレンドが後追いする様子が見える。これは、肝がん患者の大多数は肝がんで死亡することによる。

表1にJoinpoint回帰分析の結果を示す。男性では、罹患率は1985年から92年に年変化率+2.6%で有意に増加、92年に最高となった後に2009年まで年変化率-2.0%で有意に低下した。そして2009年から12年まで年変化率-8.1%と大きく減少した。また、死亡率は1958年~74年まで年変化率-0.7%と有意に減少していたが74年から85年までの間は年変化率+4.4%と大きく増加に転じた。その後96年まで+1.2%で増加し、96年に最高となった後に2004年まで-2.7%で減少した。さらに2004年から14年までは年変化率-4.8%で大きく減少していた。罹患率と死亡率のピークがそれぞれ1992年と1996年にあり、この間4年のタイムラグがあった。

女性では、罹患率は1985年から95年に年変化率+3.1%で有意に増加、95年にピークを向えた後、2012年まで-1.6%で減少した(表1)。一方、死亡率は1958年から75年まで年変化率-2.4%で有意に減少し、その後89年までは横ばいとなった。そして89年から99年まで+1.4%で有意に増加し、99年にピークを向えた後、2008年までは年変化率-3.0%で有意に低下した。そして、2008年から2014年までは、年変化率-5.5%と減少率が大きくなった。罹患率と死亡率のピークがそれぞれ1995年と1999年に見られ、男性の場合と同様にこの間4年のタイムラグがあった。

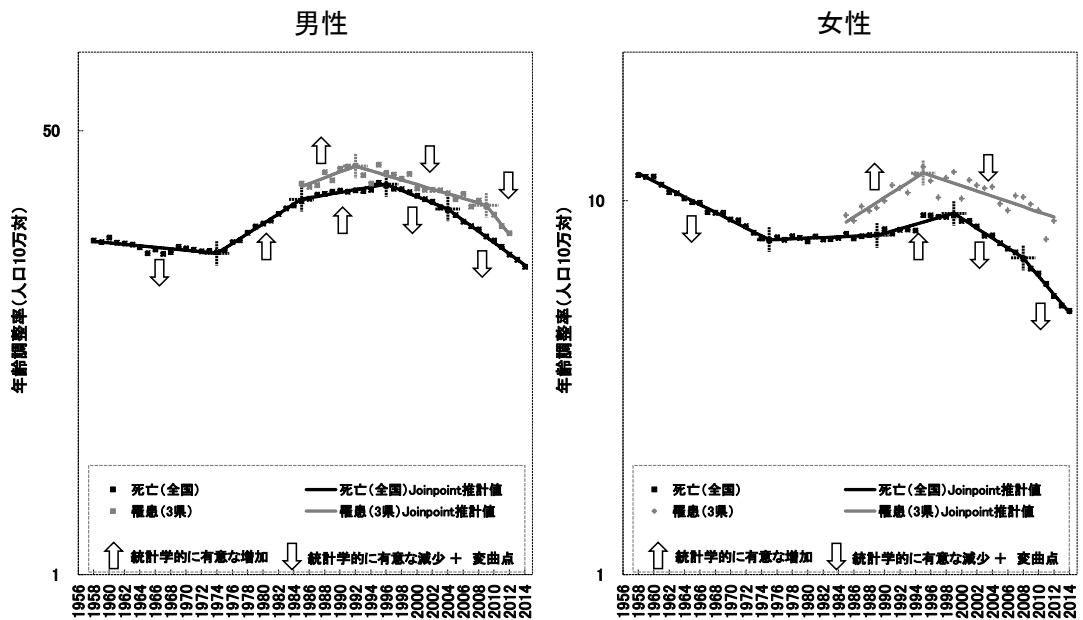


図1.年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：肝がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：肝がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		
						上限	下限	
男性	罹患（3県）	2	1985	1992	2.6	0.6	4.7	*
			1992	2009	-2.0	-2.5	-1.5	*
			2009	2012	-8.1	-14.7	-1.0	*
	死亡（全国）	4	1958	1974	-0.7	-0.9	-0.4	*
			1974	1985	4.4	4.0	4.9	*
			1985	1996	1.2	0.9	1.5	*
			1996	2004	-2.7	-3.1	-2.2	*
			2004	2014	-4.8	-5.1	-4.5	*
女性	罹患（3県）	1	1985	1995	3.1	1.6	4.6	*
			1995	2012	-1.6	-2.2	-1.0	*
	死亡（全国）	4	1958	1975	-2.4	-2.6	-2.1	*
			1975	1989	0.2	-0.1	0.5	
			1989	1999	1.4	1.0	1.8	*
			1999	2008	-3.0	-3.4	-2.6	*
			2008	2014	-5.5	-6.2	-4.8	*

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図2に年齢階級別罹患率の、図3-1に年齢階級別死亡率のトレンドを示す。年齢階級別死亡率の推移には2つの特徴がみられた。第1に、男性の40歳代後半から70歳代後半にかけて、下の年齢層から先に死亡率のピークを向え、上の年齢層が遅れてピークを向えて減少に転じていく様子であった。そのピークに相当する人口集団の出生年は、概ね1930年前後生まれであった。第2に、男性の40歳代後半から50歳代後半にかけて、それぞれ1989年～95年、1993年～95年、1997年～99年あたりで、死亡率の小さな再上昇が見られた。女性ではこれらの2つの特徴は、この図からは明らかではなかった。

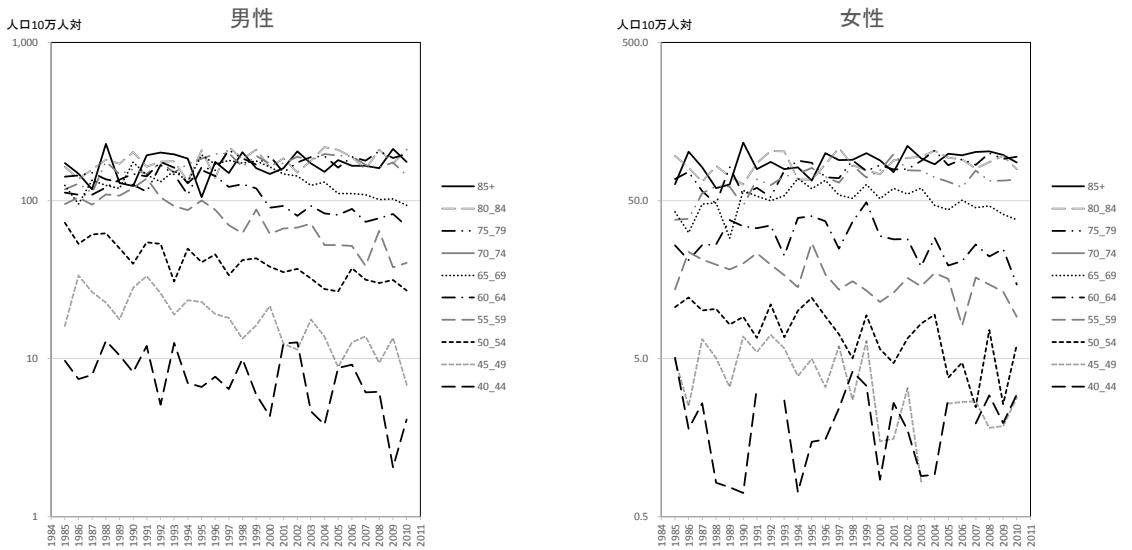


図2. 年齢階級別罹患率の年次推移: 肝臓

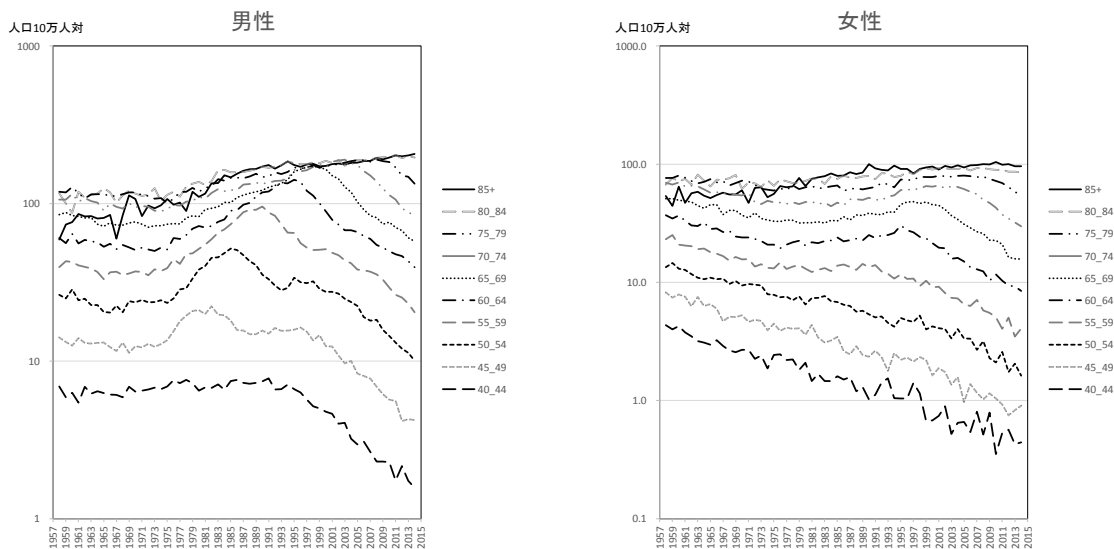


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移： 肝臓

図 3-2 に、人口動態死亡統計 (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html) に基づく、50 歳から 79 歳における 5 歳毎の 6 つの年齢階級別の死亡率について、1988 年から 2014 年までの経年変化を示す。男性では 55～59 歳から順に、死亡率のピークとなる暦年が 1990 年、95 年、98 年、2003 年、2008 年となっていた。どの年齢階級においても、ピークを向えた後は急激な死亡率の減少を示していた。女性では 55～59 歳から順に、死亡率のピークとなる暦年が 1989 年、95 年、97 年、2001 年、2005 年となっていた。男性と同様にどの年齢階級でもピークを向えた後は急激な死亡率の減少を示していた。男女とも、ピークに相当する集団は、概ね 1930 年生まれ前後の世代であった。

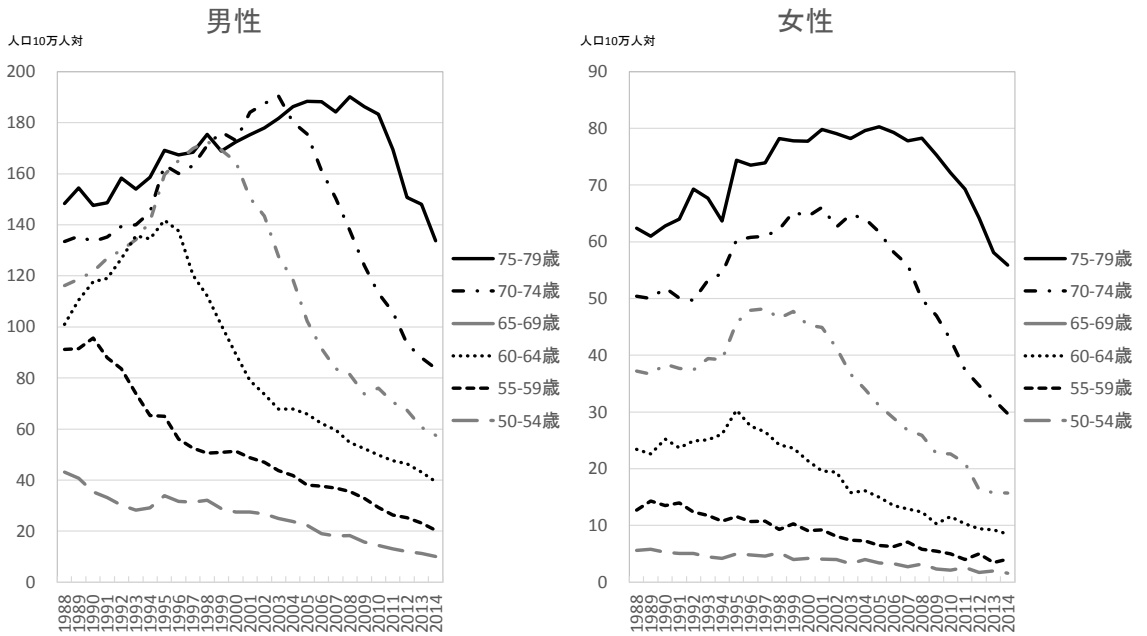


図 3-2. 50～70 歳代の年齢階級別死亡率の年次推移： 肝臓

図 4 に臨床進行度の分布のトレンドを示す。1993 年～2012 年における進行度分布が限局の者の割合は、男女とも 60% 台でほぼ横ばいであった。

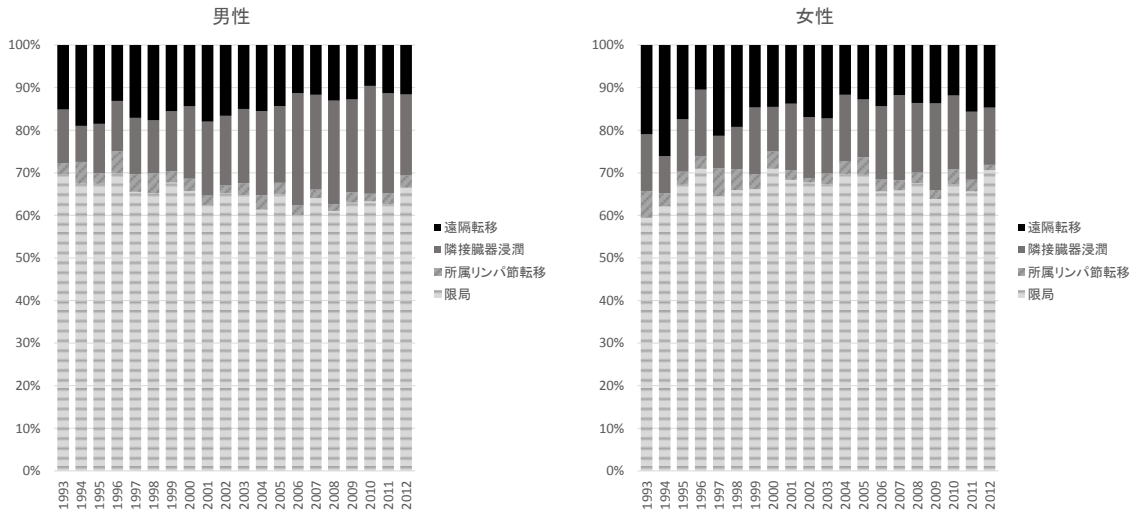


図 4. 臨床進行度分布の年次推移： 肝臓

肝がん

図5に発見経緯のトレンドを示す。1985年～2012年の間に健診・検診で肝がんが発見された者の割合は、全期間通じて男性で5%以下、女性で3%以下であった。

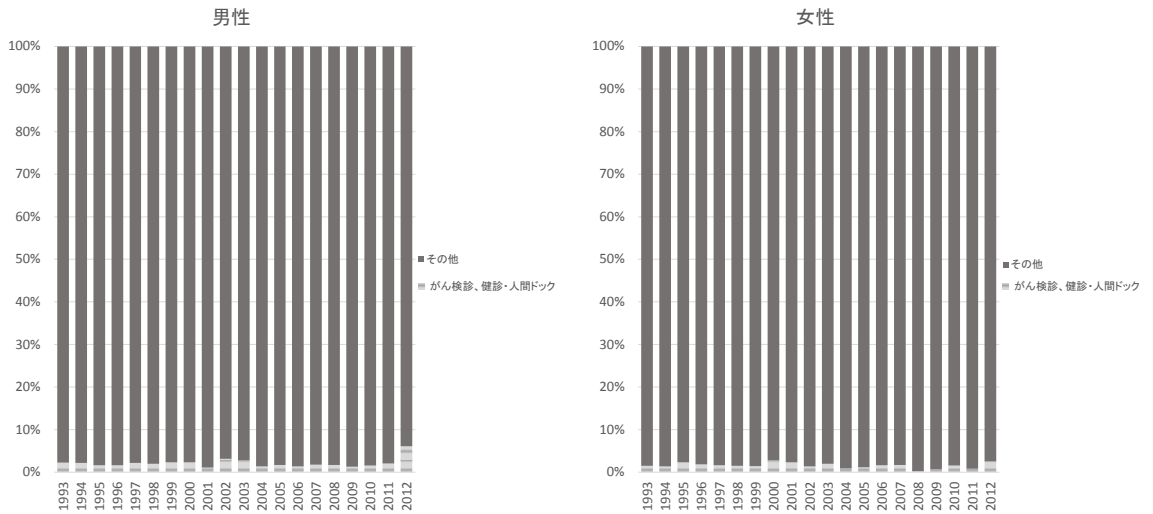


図5. 発見経緯の年次推移：肝臓

図6に届出精度の指標である Death Certificate Notification (DCN) %などのトレンドを示す。DCN%は、1980年代後半から2010年代前半の間に25～30%から15%前後まで低下した。

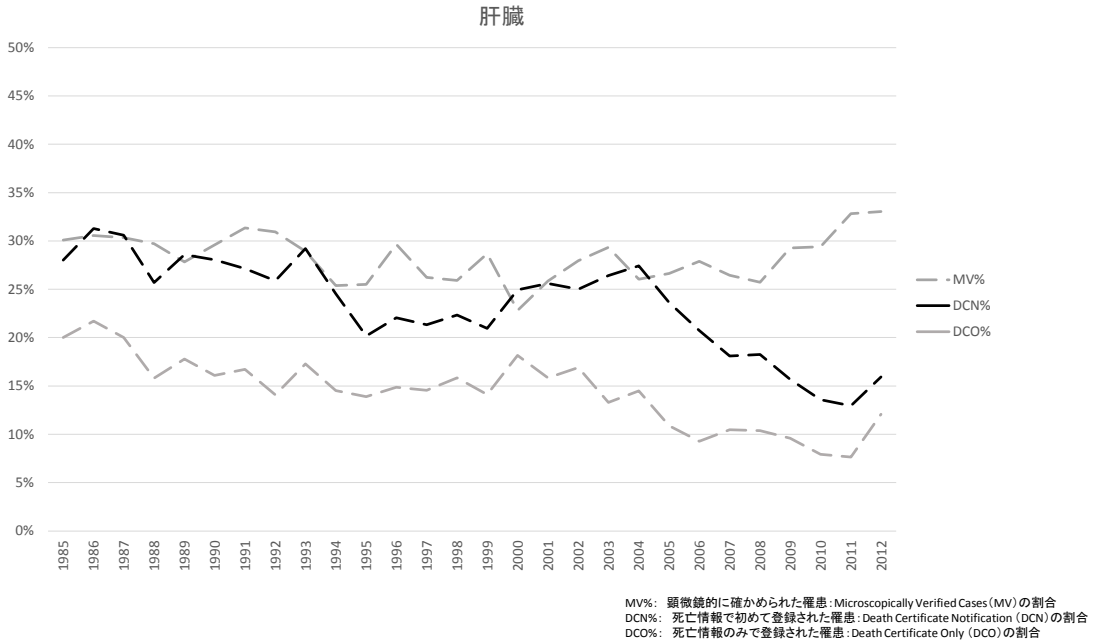


図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図 7 に肝がんの 5 年相対生存率の改善度は、進行度が「限局」の者では 1993～96 年診断から 2006～08 年診断で 30%から 45%へと改善した。また、全体では同期間中に 20%から 30%へと改善した。なお、慢性ウィルス性肝炎に起因する肝細胞癌は生涯の再発率が極めて高く、しかも肝機能低下を伴うため、完治する見込みが小さいという特徴を持つ。

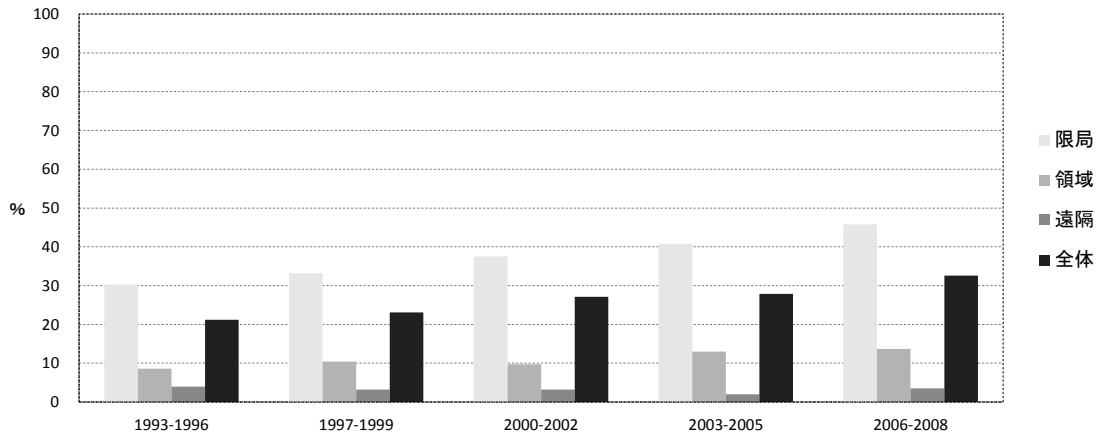


図 7. 臨床進行度別 5 年相対生存率: 肝臓 (男女計)

4. 予防危険因子の動向

HCV の持続感染を示す HCV 抗体保有者の出生年代毎の割合は、HCV の新規感染がほとんどないこと⁴⁾、また、持続感染者は抗ウイルス治療を受けない限り一生 HCV を保有したままになるので、出生年代毎にほぼ一定であると考えられる。この特徴を生かして、肝細胞癌の原因の約 7 割を占める HCV の持続感染者の割合がどのように推移してきたかを知る手がかりとして HCV 抗体スクリーニング検査が導入された直後の 1992 年当時の大阪の献血者における HCV 抗体陽性割合を文献引用し⁵⁾、出生年別に示す (表 2)。1928 年から 1976 年生まれの世代で見たところ、男女とも 1928 年～32 年生まれでは 4～5% と高かったが、それより若い世代になるに連れて陽性割合が低下し、1973～76 年生まれでは男女とも 0.1% にまで低下していた。

表2. 出生年別にみた献血者におけるHCV抗体陽性割合. 大阪. 1992年

出生年	男		女	
	観察数	陽性割合	観察数	陽性割合
1928-32年	1,958	5.62 %	2,073	4.53 %
1933-37年	4,450	4.31	4,584	4.21
1938-42年	7,969	2.16	6,915	2.73
1943-47年	9,343	1.71	6,827	2.08
1948-52年	13,379	1.44	8,514	1.47
1953-57年	12,196	1.06	6,203	1.03
1958-62年	14,073	1.20	6,646	0.74
1963-67年	17,024	0.70	10,142	0.46
1968-72年	19,533	0.30	18,969	0.18
1973-76年	13,492	0.13	13,670	0.09

Tanaka H. et al (文献6) より改変) . 陽性割合は、第2世代PHA法で抗体価高価の者の割合

5. 証拠の統合

肝がんの年齢調整罹患率は男性では 1992 年をピークにして、女性では 1995 年をピークにして、有意に減少していた。日本人の肝細胞癌の原因の約 70% は HCV の持続感染による C 型慢性肝炎によるものである。そこで、一般住民における HCV 保有率の推移、特に肝細胞癌の好発年齢となる 60 歳代以後の年齢層における推移が、肝がんの罹患率の推移に最も大きく影響するはずである。

前述のように、日本人の一般住民における HCV 保有率は出生年代毎にほぼ一定であると考えられ、表 2 に示すように、1930 年より後に生まれた世代ほど、HCV 保有率が低下している。これを反映するかのよう、肝がんの年齢階級別死亡率は、図 3-2 に示すように、1930 年生まれにほぼ相当する集団を死亡率のピークとして、発症年齢が 60 歳代以後でいずれも急激に減少していた。そして、実際に Joinpoint 回帰分析では、男女とも 4 年間のタイムラ

グを置いて死亡率のトレンドが罹患率のトレンドを追いかけていた。この4年間のタイムラグは、肝がん患者が肝がんで死亡するまでの平均期間に相当するものと思われる。

一方、DCN%で見た届出精度の向上は1980年代後半以後見られていたが、肝がん患者の大半は肝がんで死亡することから、胃がんなど他の固形がんに比べて届出精度の改善が罹患率トレンドに与える影響は小さいと思われる。また、観察期間中の進行度分布の割合や健診発見由来の割合も、ほとんど変化がなかった。以上のことから、今回観察された1985年～2012年の日本人の罹患率トレンドに、届出精度や発見、診断機会の変化が与えた影響は相対的に小さいと考えられた。

男性の肝がん罹患率の減少率は、1992年から2009年まで年変化率-2.0%、2009年～12年まで年変化率-8.1%と、女性の1995年から2012年までの年変化率-1.6%の減少と比べて急激であった。この要因の1つは、日本人の男性の1930年生まれから1950年生まれまでのHCV保有率の減少幅が、女性のそれよりも大きかったことが考えられる(表2)。次に、2つ目の要因として、男性でのB型肝炎細胞癌罹患率の急激な減少が考えられる。図3-1で男性の40歳代後半から50歳代後半にかけて死亡率の小さな再上昇が1989年～99年にかけて見られていたが、この再上昇をもたらした集団は太平洋戦争中から終戦直後の1940年代に生まれた世代に相当する。この世代は劣悪な周産期および乳幼児期の環境からB型肝炎の母子感染率が高かったものと推測されており、その世代から後に生まれた世代の急激なHBV保有率の減少幅が、一般的に乳幼児期に免疫力の弱いとされる男性においてより大きかったことがこの要因となった可能性がある。

さらに、2001年にインターフェロンとリバビリンの併用療法がはじまり、2002年にHCVのスクリーニング事業が全国の市町村で導入され、2004年にはペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が保険適用となるなど、2000年代前半にC型慢性肝炎治療効果の改善と体制の整備がなされた。これによる肝がん予防効果が、HCVの肝細胞癌累積罹患率の高い男性⁹⁾において、より顕著に現れた可能性も考えられる。今後、HCVおよびHBV保有者の自然減による肝がん罹患率の低下と、肝炎治療による肝がん予防効果をもたらす肝がん罹患率の低下を分けて推計することが必要になる。

6. 結論

肝がんの年齢調整罹患率は、男女とも1990年半ば頃をピークとして、明らかに減少している。このトレンドは、男女とも約4年のタイムラグを置いて死亡率のトレンドが後を追っている。これらのトレンドをもたらした要因は、高いHCV保有率を有する世代が高齢化し、HCV保有者が減少していることによると考えられる。

文献

- 1) 田中政宏, 津熊英明 : 胆管細胞癌の疫学. 日臨, 2009; 67: 278-282 (増刊 3)
- 2) Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N et al. Declining Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 820-826
- 3) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control.* 2011; 22: 523-527
- 4) Tanaka H, Tsukuma H, Hori Y et al. The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. *Journal of Epidemiology.* 1998; 8(5): 292-296
- 5) Tanaka H, Hiyama T, Tsukuma H et al. Prevalence of second generation antibody to hepatitis C virus among voluntary blood donors in Osaka, Japan. *Cancer Causes & Control.* 1994; 5: 409-413
- 6) Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, Oshima A, Shibata H. Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine aminotransferase level at donation and interaction with hepatitis B virus. *Int J Cancer.* 2004; 112: 1075-1080

肺がん

祖父江友孝

大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座環境医学

1. はじめに

2012年におけるわが国の肺がん罹患数は、男性 76,913 例、女性 36,134 例であり、部位別にみた順位は、男性 3 位、女性 4 位であった。2014年における肺がん死亡数は、男性 52,505 人、女性 20,891 人であり、部位別にみた順位は、男性 1 位、女性 2 位であった。2006-2008 年診断例の 5 年相対生存率は男性 27.0%、女性 43.2%であり、男女とも全がんの生存率に比べて低い。

肺がんの組織型は、非小細胞がん（腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん）と小細胞がんに分類される。

国立がん研究センターによる日本人のがんリスク及び予防要因についてのエビデンス評価では、能動喫煙、受動喫煙が「確実」、職業性アスベストが「ほぼ確実」なりリスク要因と評価されている。この他、砒素・シリカ・クロム・コールタール・放射線・ディーゼル排ガスなどへの職業や一般環境での曝露、石炭ストーブの燃焼や不純物の混ざった植物油の高温調理により生じる煙（中国の一部地域）、ラドンなどによる室内環境汚染、がリスク要因として指摘されている。中でも、喫煙の関与が圧倒的に大きく、人口寄与危険割合（肺がん患者全体を 100%として喫煙が原因と考える肺がん患者の割合）は、男で 67.5%、女で 23.9%と推定される¹⁾。組織型別にみた場合、喫煙との関連は、扁平上皮がん・小細胞がんで強く、腺がん・大細胞がんで弱い²⁾。

健康増進法に基づく市町村事業として、受診者全員に対する胸部 X 線検査と高危険群（平均一日喫煙本数×喫煙年数が 600 以上）に対する喀痰細胞診が、年一回 40 歳以上の男女に推奨されている。また、胸部 X 線は、職域における検診、人間ドックにおける検査として広く使用されている。近年、低線量胸部 CT が人間ドックを中心に広がりつつあり、診療の機会にも胸部 CT 検査が幅広く使用されている。

肺がんの治療は、非小細胞肺がんと小細胞肺がんに大別される。非小細胞肺がんのうち病期の早いがんについては主として手術療法が選択され、病期の進行した肺がんについては、手術療法・化学療法・放射線療法の 1 つあるいは組み合わせが選択される。小細胞肺がんについては、手術療法・放射線療法・化学療法の組み合わせが選択される。近年、非小細胞肺がんに対する種々の分子標的治療薬が開発され普及しつつある。これらは、一定の延命効果

はあるものの、治癒にまでは至らないのが現状である。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1に年齢調整罹患率（3県、1985-2012年）のトレンドを、表1にJoinpoint回帰分析の結果を示す。Joinpoint回帰分析の結果、男性の年齢調整罹患率については、1985-1997年では年変化率+1.3%で有意な増加、1997-2012年では年変化率+0.2%で横ばいであった。女性の年齢調整罹患率については、1985-2012年の間、一貫して年変化率+1.9%で有意な増加を示した。

同じく図1に年齢調整死亡率（全国、1958-2014年）のトレンドを、表1にJoinpoint回帰分析の結果を示す。Joinpoint回帰分析の結果、男性の年齢調整死亡率については、1958-1964年では年変化率+7.1%、1964-1983年では+4.4%、1983-1995年では+1.5%で、それぞれ有意な増加を示し、1995-2008年では年変化率-0.8%、2008-2014年では-1.5%で、それぞれ有意な減少を示した。女性の年齢調整死亡率については、1958-1963年では年変化率+6.5%、1963-1984年では+3.1%、1984-1998年では+0.9%で、それぞれ有意な増加を示し、1998-2003年では年変化率-1.8%で有意な減少、2008-2014年では-0.1%で、横ばいとなった。

年齢調整罹患率と年齢調整死亡率のトレンドを比較すると、年齢調整罹患率は増加傾向、年齢調整死亡率は減少傾向と、近年、両者に乖離傾向が認められ、特に女性で顕著であった。

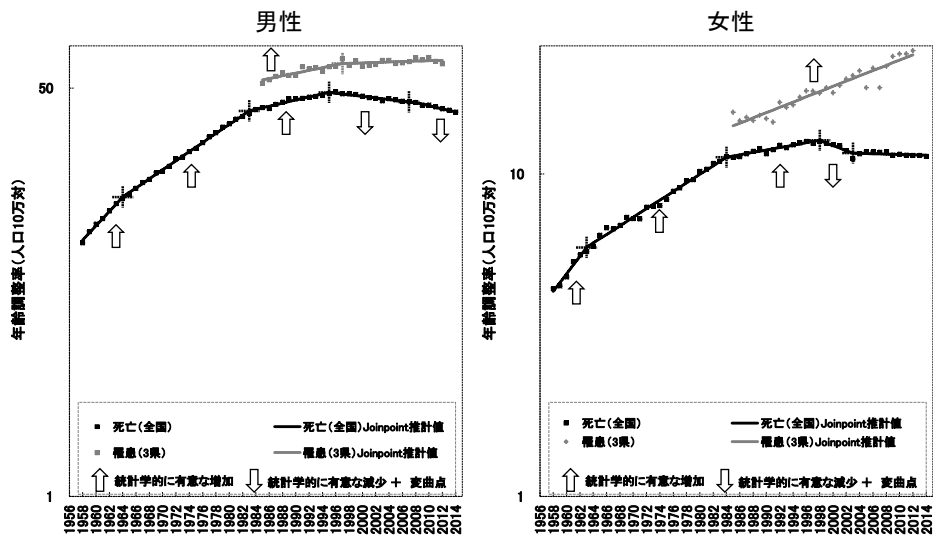


図1.年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：肺がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：肺がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		*
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	1	1985	1997	1.3	0.8	1.8	*
			1997	2012	0.2	-0.1	0.5	
	死亡 (全国)	4	1958	1964	7.1	5.8	8.5	*
			1964	1983	4.4	4.3	4.6	*
			1983	1995	1.5	1.3	1.7	*
			1995	2008	-0.8	-0.9	-0.6	*
		2008	2014	-1.5	-1.8	-1.1	*	
女性	罹患 (3県)	0	1985	2012	1.9	1.6	2.1	*
	死亡 (全国)	4	1958	1963	6.5	4.4	8.6	*
			1963	1984	3.1	3.0	3.3	*
			1984	1998	0.9	0.7	1.1	*
			1998	2003	-1.8	-2.8	-0.9	*
		2003	2014	-0.1	-0.3	0.1		

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図2に年齢階級別罹患率のトレンドを示す。対象人口が少ないために不安定ではあるが、後述の死亡率と同様、年齢階級別罹患率は、男女とも年齢ごとに一様ではない複雑な動きを示している。死亡率においてみられる60-64歳の男性における1990-2000年の減少傾向は、罹患率においても観察されている。2000年以降のトレンドは、50-69歳においては増加傾向、40-49歳においては横ばいからやや減少傾向にある。女においても、不安定ではあるが、ほぼ同様の傾向が認められる。ただし、70-79歳においては、男ではほぼ横ばいから減少傾向であるが、女においては増加傾向であった。これは、非喫煙者に多い成長速度の遅い腺がんが（結果的に女性に多い）、胸部CT検査の普及により多く診断されるようになったからかもしれない。

大阪府の地域がん登録データで組織型別のトレンドを検討した研究では、扁平上皮がんおよび小細胞がんは男女とも減少しているが、腺がんは男女とも年齢階級を通じて増加している^{3,4)}。

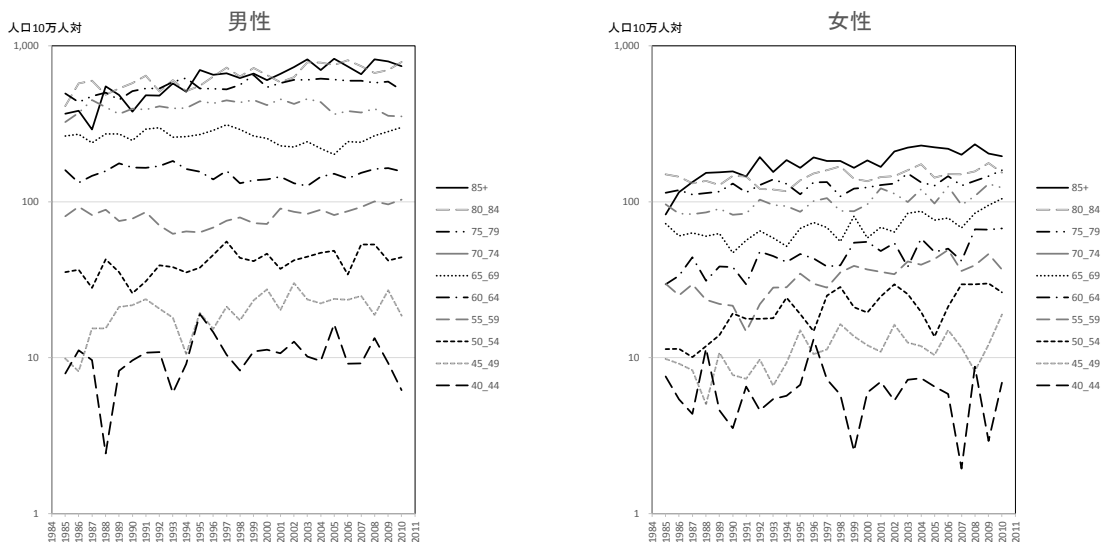


図2. 年齢階級別罹患率の年次推移: 肺

図 3-1 に年齢階級別死亡率のトレンドを示す。図 3-2 は同じデータを 50～70 歳代に限定したものである。男女とも、年齢階級別死亡率は、年齢ごとに一様ではない複雑な動きを示している。60-64 歳の男性においては、1990-2000 年の 10 年間は明らかな減少傾向を示しているが、その前後の暦年では増加傾向を示している。この減少傾向は、年齢層が 5 歳上下すると 5 年間ずれる、出生コホート効果の様式を示している（1935 年生まれを極小値とする）。これは、第二次世界大戦が終わる前後でわが国のたばこ生産量が極端に落ち込んだ影響で、喫煙習慣が定着しなかった出生コホートと対応していると考えられている。女性においては、変化が緩慢ではっきりしないが、女性の喫煙開始年齢が男性よりも遅いため、上記の 60-64 歳の男性における減少がより早く出現していると考えられる。

一方、40-45 歳の男性においては、2000 年以降明らかな減少傾向を示しており、55-59 歳の年齢層まで、近年減少傾向を示している。これは、女性においても同様に観察されている。これらは、近年における若年層での喫煙率の低下による影響と考えられる。ただし、60-69 歳の女性において 2005 年以降増加傾向がみられる点が注目される。

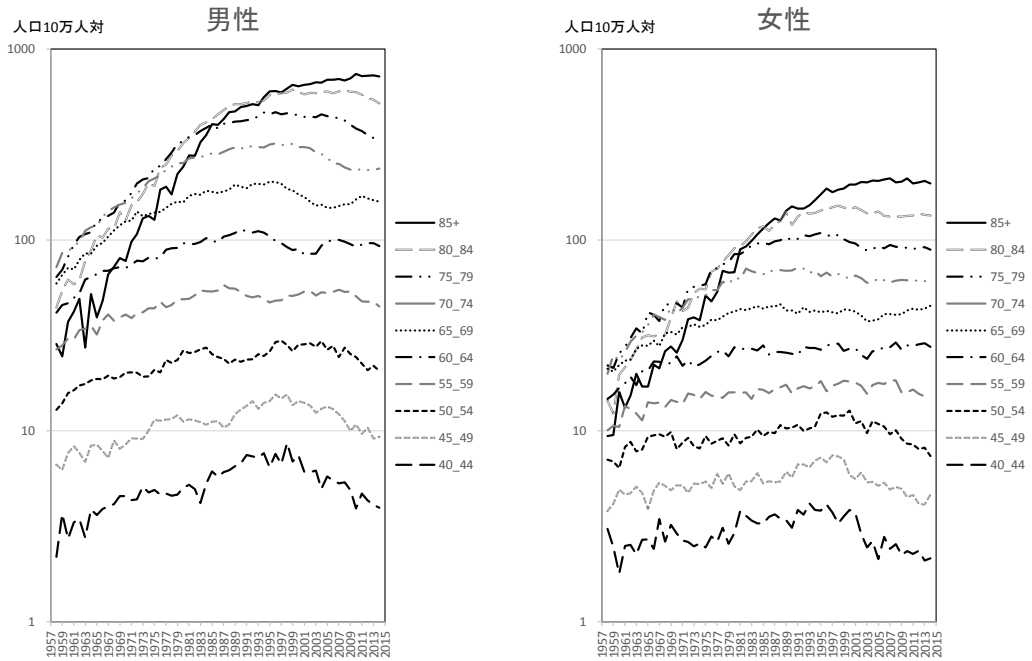


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移： 肺

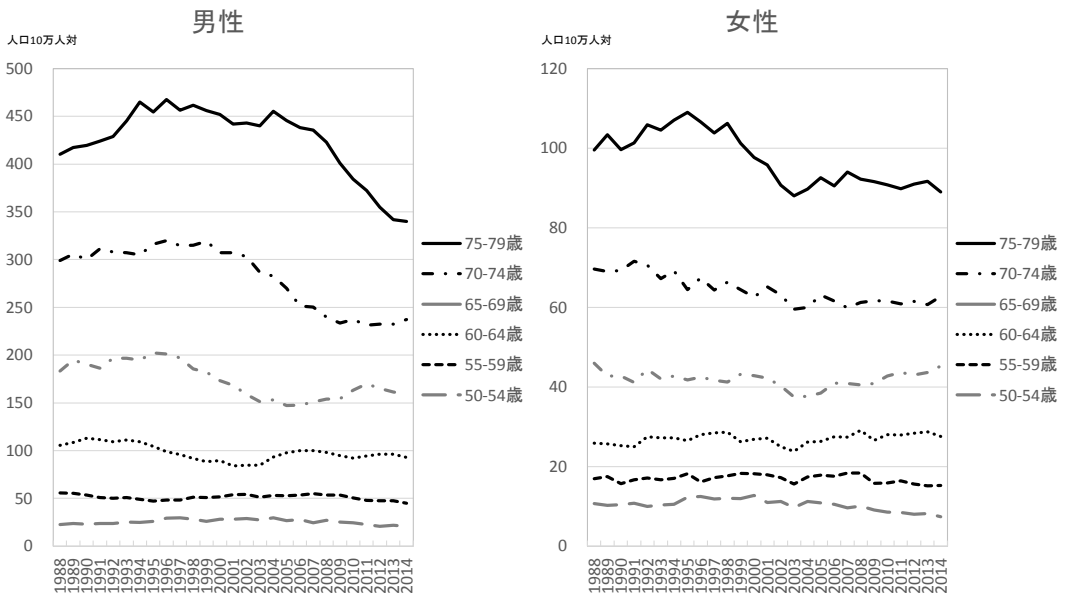


図 3-2. 50～70 歳代の年齢階級別死亡率の年次推移： 肺

図4に臨床進行度分布のトレンド(1993-2012年)を示す。1993年における分布が、男では、限局 23%、所属リンパ節転移 20%、隣接臓器浸潤 19%、遠隔転移 39%、女では、限局 30%、所属リンパ節転移 17%、隣接臓器浸潤 14%、遠隔転移 38%であったのに対し、2012年における分布が、男では、限局 32%、所属リンパ節転移 12%、隣接臓器浸潤 15%、遠隔転移 41%、女では、限局 47%、所属リンパ節転移 9%、隣接臓器浸潤 7%、遠隔転移 38%となり、男女とも、限局の割合が増加、所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤が減少、遠隔転移が横ばいという傾向であった。

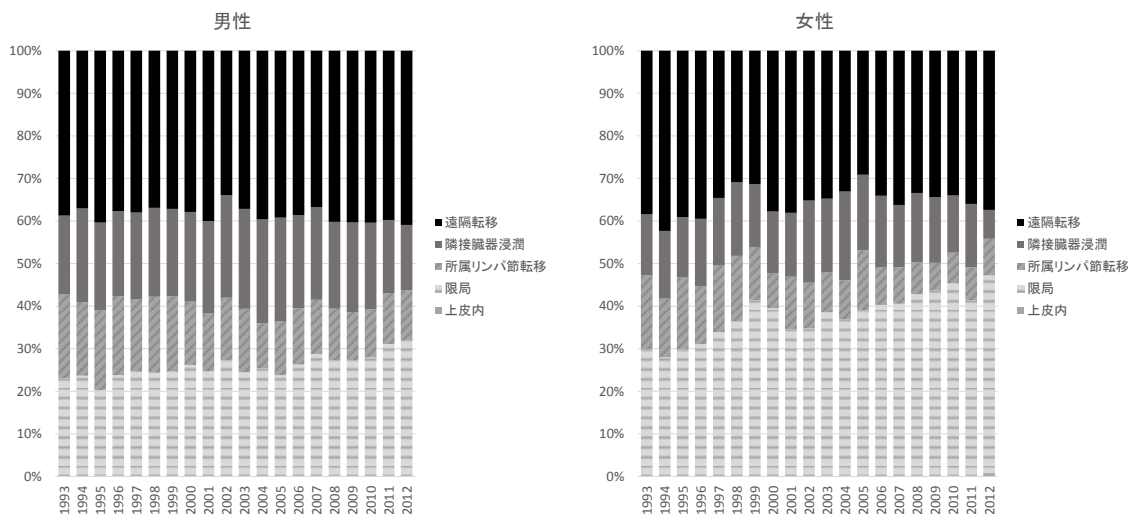


図4. 臨床進行度分布の年次推移: 肺 (上皮内がんを含む)

図5に発見経緯のトレンドを示す。女性は男性よりがん検診、健診・人間ドックの割合が大きい。経年変化については明らかでない。

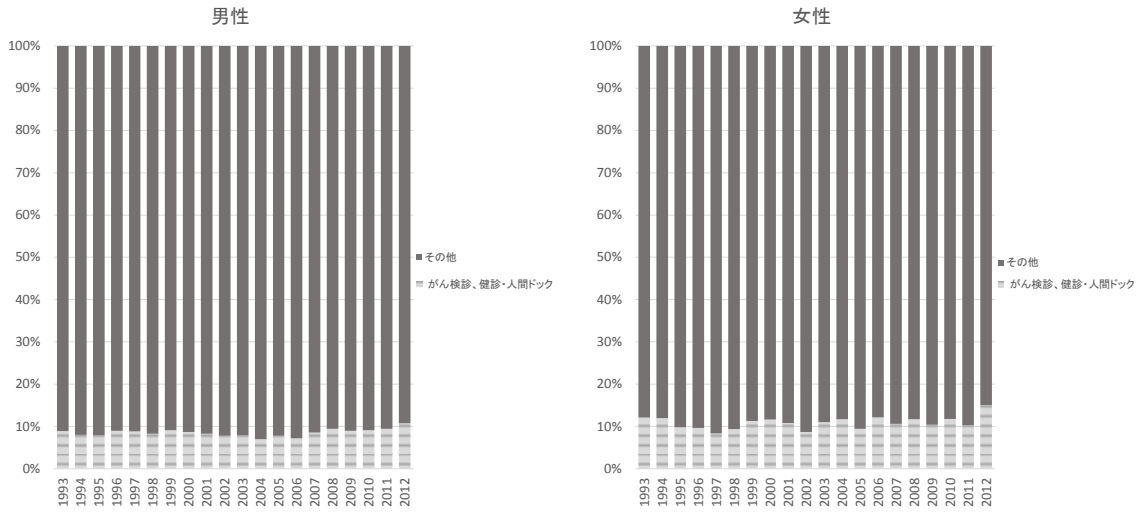


図 5. 発見経緯の年次推移：肺

図 6 にがん登録の精度指標のトレンドを示す。DCO (death certificate notification)、DCN (death certificate only) の割合は、1985-2012 年間でわずかに改善傾向にあり、DCN% は、2005 年以降明らかな改善がみられる。



図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図7に臨床進行度別5年相対生存率のトレンド(1993-2008年診断例)を示す。1993-1996年診断例の5年相対生存率が、限局で65.8%、領域で16.0%、遠隔で2.5%、全体で22.5%であったのに対し、2006-2008年診断例では、それぞれ、80.6%、26.7%、4.9%、31.9%であった。限局、領域で改善傾向が認められた。

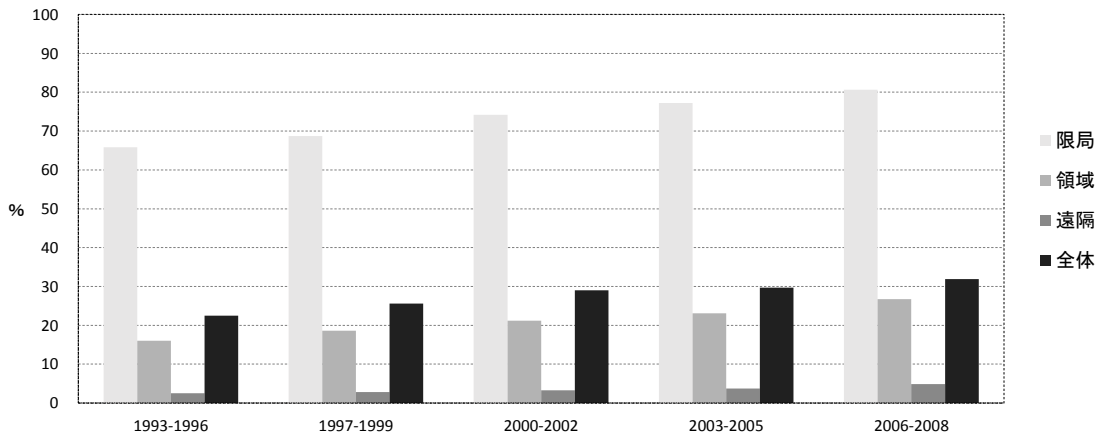


図7. 臨床進行度別 5年相対生存率: 肺 (男女計)

4. 予防危険因子の動向

図8に国民健康・栄養調査に基づく成人喫煙率の推移を示す。2014年における喫煙率は、男性32.2%、女性8.5%であり、男女とも減少傾向にあるが、近年減少の程度が鈍化しつつある。年齢階級別にみると、男女とも、高齢者ほど喫煙率は低いが、男では、全年齢層で減少傾向にあるのに対して、女では、2005年あたりまでは20歳代、30歳代で増加傾向にあり、2005年以降は全年齢層でほぼ横ばいの傾向にある。

喫煙者における1日当たりの喫煙本数が21本以上の者の割合は、男女とも減少傾向にあり、特に男においてその傾向が強い。

出生年別に生涯喫煙率(現在喫煙者率と過去喫煙者率の合計)を観察すると、男においては、1925年生まれと1950年後半生まれの2つを極大とし、1938年生まれを極小とするパターンが観察され、これが出生コホート別にみた肺がん死亡率と対応することが報告されている⁵⁾。

職業に関連した曝露や大気汚染の程度は、近年低下しつつある。室内ラドン濃度はわが国では欧米に比べて低い。

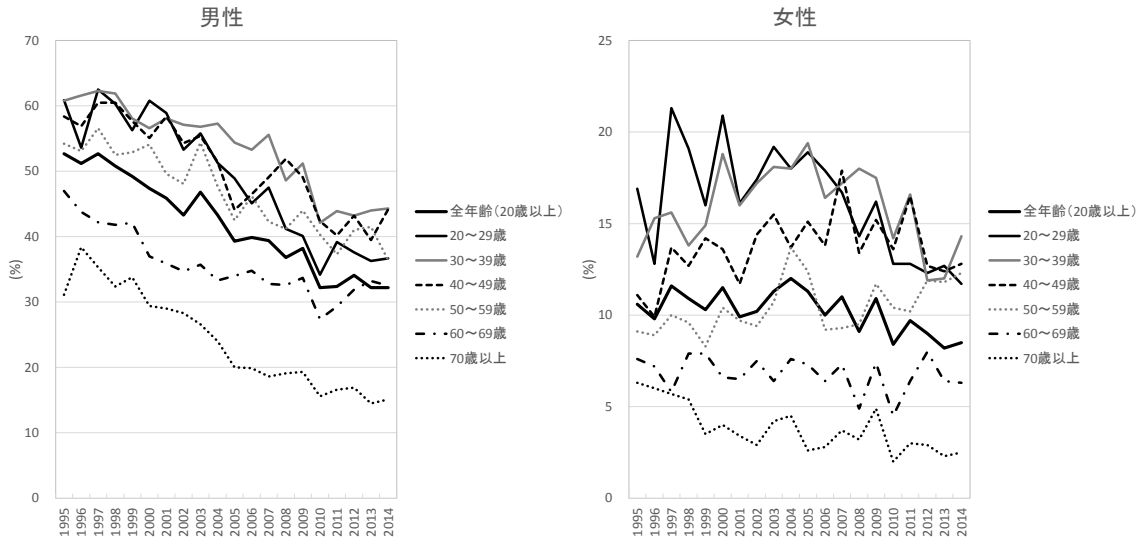


図8. 国民健康・栄養調査に基づく成人喫煙率の年次推移

5. がん検診の動向

対策型検診として市町村が実施している肺がん検診は1987年から実施されており、地域保健・健康増進事業報告にて実施状況が把握されている。2014年の肺がん検診受診者数は、4,026,567人であり、受診率は16.1%と報告されているが、対象者の定義が市町村により異なるため解釈には注意を要する。受診率の年次推移としては、1994-2007年は20-24%の間で推移していたが、2008年以降は15-17%の間と減少していた⁶⁾。職域・人間ドックでの肺がん検診の実施状況は系統的には把握されていない。

一方、対象者の自己申告データとして、国民生活基礎調査により受診率が把握されている⁷⁾。2013年の肺がん検診受診率は、男性で47.5%、女性で37.4%であり、2010年の26.4%、23.0%に比べて増加していたが、質問票の変更による影響も指摘されている。

任意型検診として実施されている人間ドックなどでは、胸部CT検査がオプションとして含まれることが多いが、受診者数等の実態は系統的には把握されていない。

6. 診断、治療の動向

肺がんの診断は、咳・痰・血痰などの臨床症状、あるいは、検診・他疾患観察中の胸部X線などの検査での異常所見をきっかけとして、胸部CT検査、気管支鏡などで精査を行い、細胞診、組織診にて診断を確定し、病期を決定することにより、治療選択につなげる。近年、肺がん検診としての胸部CT検査だけでなく、さまざまな診療の機会に用いられる胸部CT

検査による早期発見効果が考えられる。

肺がんの治療は、非小細胞肺がんと小細胞肺がんに大別される。非小細胞がんのうち病期の早いがんについては手術療法が選択され、病期の進行したがんについては、手術療法・化学療法・放射線療法の1つあるいは組み合わせが選択される。小細胞肺がんについては、手術療法・放射線療法・化学療法の組み合わせが選択される。手術療法としては、肺葉切除と必要に応じたリンパ節郭清が標準であり、近年特に大きな変化はない。放射線治療についても、一定の線量以上の分割照射が根治をめざす標準治療であり、近年特に大きな変化はない。一方、化学療法の分野では、近年、新しく開発された多くの分子標的薬が用いられるようになった。2002年にわが国で世界に先駆けて承認されたEGFR（上皮成長因子受容体）阻害薬のゲフィチニブ（イレッサ）は、EGFR変異を有する腺がんに対してのみ著効を示す一方、肺線維症などの特有の副作用が問題となった。女性の年齢調整死亡率の年次推移を見ると、2003年に凹みがあり、イレッサの普及による延命効果（救命には至らないが）の影響が示唆される。こうした分子標的薬は、標的となる分子の有無を確認するためのコンパニオン診断と組み合わせて用いることで、効果のある人にもみ投与することができる。

7. 証拠の統合

肺がんの罹患率は男性では、増加傾向から横ばい、女性では増加傾向にあった。年齢別にみた場合、概ね50歳以上では増加傾向、50歳未満の若年層では減少傾向がみられた。50歳以上の年齢層における増加の要因としては、生涯喫煙率の高い出生コホートにおける年齢効果による増加、胸部CT検査の普及による診断精度の向上、胸部CT検査の普及による過剰診断などが考えられる。ただし、過剰診断の影響で真の罹患率の減少がマスクされている可能性もある。一方、喫煙率の減少によると考えられる罹患率の減少が若年層から観察され始めている。

肺がんの臨床進行度は、男女とも、限局が増加、所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤が減少、遠隔転移が横ばいという傾向にあった。これは、胸部CT検査の普及による早期発見の効果（限局を増加、所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤を減少、遠隔を減少）と、各種検査の普及による病期診断精度の向上によるStage Migrationの減少（限局を減少、所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤を減少、遠隔を増加）により説明できる。

肺がんの生存率は改善傾向にあった。この改善傾向が、限局がんを中心にみられることから、近年変化のあった分子標的薬の影響というよりは、胸部CT検査を中心とした検査の普及の影響が大きいと考えられる。胸部CT検査による早期発見の効果と、病期診断精度の向上によるStage Migrationの減少により、限局を中心に生存率の向上が観察されたと考えら

れる。

8. 結論

肺がんの年齢調整罹患率は、男では増加傾向から横ばい、女では増加傾向にある。要因としては、生涯喫煙率の高い出生コホートにおける年齢効果による増加、胸部 CT 検査の普及による診断精度の向上、胸部 CT 検査の普及による過剰診断などが考えられる。

肺がんの年齢調整死亡率は男女とも減少している。要因としては、早期発見による生存率の向上と、過剰診断にてマスクされている可能性のある真の罹患率の減少（喫煙率の低下による）の影響が考えられる。

文献

- 1) Inoue M, et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005 - systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Annals of Oncology* 2012;23:1362-9.
- 2) Sobue T, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer*. 2002 May 10;99(2):245-51.
- 3) Toyoda Y, et al. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:534-9.
- 4) Kinoshita FL, et al. Trends in lung cancer incidence rates by histological type in 1975-2008: A population-based study in Osaka, Japan. *J Epidemiology* (in press).
- 5) Magurame T. et al. Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. *Preventive Medicine* 2006;42:120-7.
- 6) 平成 26 年度地域保健・健康増進事業報告の概況
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/14/index.html>
- 7) 平成 25 年 国民生活基礎調査の概況
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/index.html>

乳がん

大木いずみ

栃木県立がんセンター がん予防情報相談部

1. はじめに

乳がんは2012年罹患数が73,997例で、女性のがんの罹患では第1位であった。また女性のがん罹患数の20.5%を占めた。

乳がんの2014年死亡数は13,240件で、女性のがんの死亡では大腸、肺、胃、膵臓について第5位であった。女性のがん死亡数の8.8%を占めた。

2006年から2008年症例における5年相対生存率は乳がん全体で91.1%であった。臨床進行度別では、限局98.9% 領域（所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤）88.4%、遠隔転移33.7%であった。全部位と比較して全体でも高く、すべての進行度においても高かった¹⁾。

World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 「食物、栄養、身体活動と乳がん予防」の報告によると、予防危険因子として確実とされるものは閉経前と閉経後に分けて以下の通りである。閉経前乳がんにおいてはリスク減少として授乳、リスク増加として飲酒、閉経後乳がんにおいてはリスク減少として授乳、リスク増加として飲酒、肥満、成人期の高身長がある²⁾。また、日本人のがんリスクとして変更可能な生活習慣を科学的に評価した結果として確実な危険因子は、閉経後乳がんにおける肥満である³⁾。さらに危険因子としては体内のエストロゲンが高い、またはエストロゲン濃度が維持されている期間が長いほど発症リスクがあがることが知られており、生殖要因は乳がん発症に関連する^{4,5)}。

乳がん検診は市町村の実施する対策型検診で、指針によって定められている検診内容は、問診及び乳房エックス線検査（マンモグラフィ）で対象者は40歳以上、受診間隔は2年に1回である。

治療法としては1990年代以降、手術・放射線療法・薬物療法（内分泌療法、化学療法、分子標的薬）などの組み合わせによる集学的治療へと大きく変化した⁶⁾。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1に年齢調整罹患率および死亡率のトレンドを、表1にそれぞれの期間の年変化率を示す。年齢調整罹患率は、Joinpoint 回帰分析の結果、1985年から2012年まで一貫して有意な増加傾向を示した。年変化率3.9%と高く、全部位と比較しても増加傾向は大であった。

上皮内を含む年次推移については1985年から2003年まで年変化率4.0%、2003年から2010年までは年変化率6.3%と有意な増加傾向を示した。

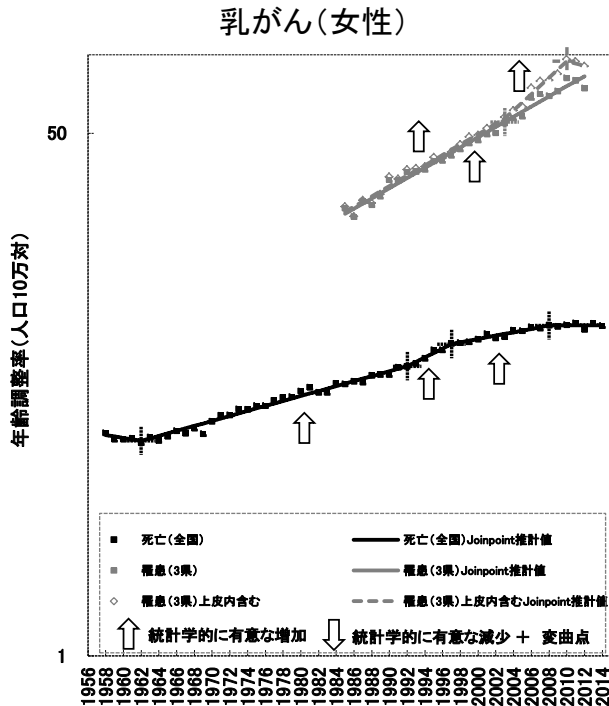


図1. 年齢調整罹患率・死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果： 乳がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 乳がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間	
						上限	下限
女性	罹患 (3県)	0	1985	2012	3.9	3.7	4.1 *
	罹患 (3県) 上皮内がんを含む	2	1985	2003	4.0	3.6	4.3 *
			2003	2010	6.3	4.9	7.8 *
			2010	2012	-1.7	-8.8	5.9
死亡 (全国)		4	1958	1962	-1.0	-4.3	2.4
			1962	1992	1.9	1.8	2.0 *
			1992	1997	3.4	1.7	5.1 *
			1997	2008	1.3	0.9	1.6 *
			2008	2014	0.0	-0.7	0.8

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

年齢調整死亡率の年次推移は、Joinpoint 回帰分析の結果、1958年から1962年まではやや減少の傾向であったが、1962年以降2008年までは有意な増加の傾向を示した。1962年

から1992年までは年変化率1.9%を示し、1992年から1997年にかけては年変化率3.4%と高い増加傾向となった。1997年から2008年までは増加傾向は年変化率1.3%とやや落ち着き2008年から2014年までは横ばいとなった。

前述のとおり1985年から2012年まで罹患の増加傾向は一貫して顕著で年変化率は3.9%であった。死亡については全がんでは1990年代半ば頃より減少傾向を示すのに対して、乳房では長期的には増加傾向で2008年以降横ばいに転じた。罹患率と死亡率の開きは全部位と比較して大きく、罹患・死亡どちらも増加傾向で平行しているが、罹患の傾きの方が死亡より大きい。2000年頃からは少しずつ差の開きが大きく観察された。このような罹患と死亡の年次推移の関係は、全部位や他の部位と比較しても特徴的であり、罹患観察開始以降の子宮体がんの罹患率と死亡率のトレンドと似たような傾向であった。これは子宮体がんと乳がんの共通する発症リスクとしてのエストロゲン刺激（早い初潮、遅い閉経、少ない出産回数等）が関係していると考えられる⁴⁾。

図2に年齢階級別罹患率のトレンドを示す。年齢階級別罹患率については、45～49歳、50～54歳の年齢階級で高く、経年変化としては45歳以上の年齢階級では観察期間中増加傾向を示した。

人口10万人対

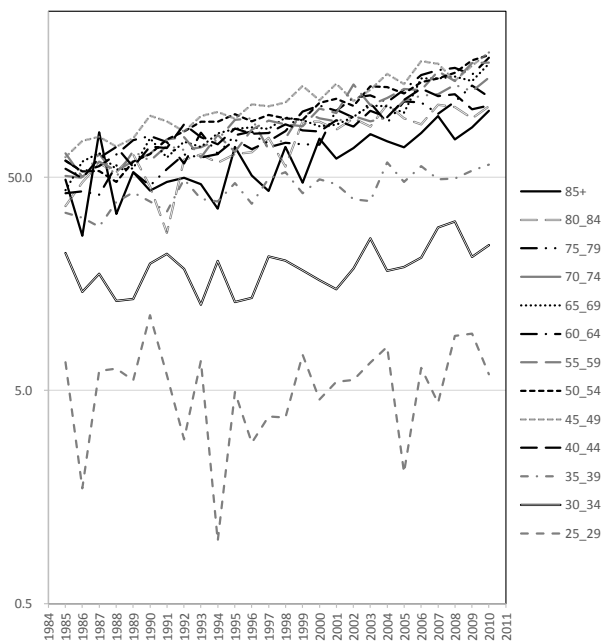


図2. 年齢階級別罹患率の年次推移：乳がん（女性）

図3に年齢階級別死亡率のトレンドを示す。年齢階級別死亡率については、高齢の年齢階級ほど高い死亡率であった。長期的には増加傾向であったが、50歳未満の低い年齢階級で2000年頃より横ばいからやや減少に転じていた。また50～54歳は少し遅れて減少傾向を示した。一方で55歳以上の年齢階級では観察期間中（2014年まで）増加傾向を示した。

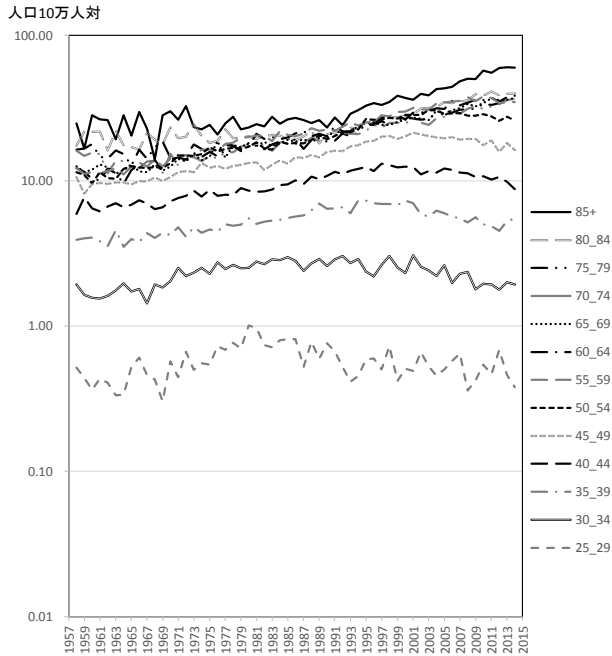


図3. 年齢階級別死亡率の年次推移：乳がん（女性）

図4に臨床進行度分布のトレンドを示す。上皮内・限局・所属リンパ節転移の占める割合が女性の全部位と比較して高かった。2012年罹患（上皮内がんを含む）においては、上皮内13.8%、限局55.1%、所属リンパ節転移20.3%、隣接臓器浸潤5.5%、遠隔転移5.4%を占めた。2006年以降は上皮内の割合が少しずつ増加していた。一方で遠隔転移・隣接臓器浸潤は一定の割合を占めていた。

乳がん

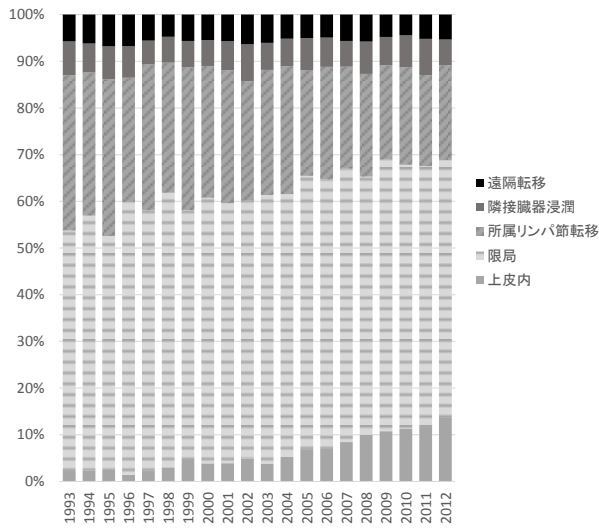


図4. 臨床進行度分布の年次推移: 乳がん (女性) (上皮内がん含む)

図5に発見経緯のトレンドを示す。がん検診、健診・人間ドックによる発見の占める割合が2012年では22.1% (上皮内がん含む)であった。経年変化として検診による発見は2005年頃以降減少しつつ増加していた。

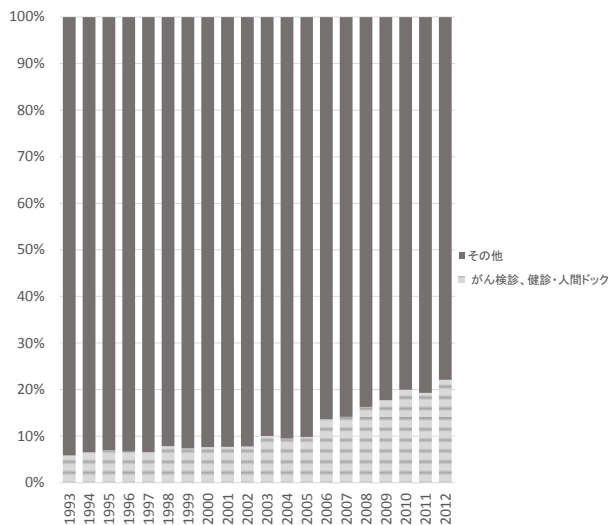


図5. 発見経緯の年次推移: 乳がん (女性) (上皮内がん含む)

図6に精度指標のトレンドを示す。精度指標については乳房などの比較的予後のよい部位では死亡診断書に記載されにくいため、DCN・DCOが低くなり完全性の指標という点では全体の精度と同じ程度ととらえることが妥当であるが、2012年では女性の乳房DCN2.0%（全部位男女計7.3%）、DCO1.6%（全部位男女計5.1%）と低かった。これらの数値は長期間にわたり精度の安定した県のものであるが、特に2005年以降はDCN・DCOともに減少し精度が高まった。これは2005年頃からがん診療連携拠点病院の整備を背景に全国的に届出件数が増加し、新たに届出を提出する医療機関の影響を受けている可能性が示唆された。

がん診療連携拠点病院の指定要件として、標準登録様式に基づく院内がん登録を実施し、それを活用することにより都道府県が行う地域がん登録事業に積極的に協力することとなったため⁷⁾、上記の完全性の向上とともに、院内がん登録の標準登録様式の登録対象として、「上皮内がんの登録」や「入院・外来を問わない」とした登録内容⁸⁾が進行度分布（上皮内がんの増加）や発見経緯（検診発見の増加）へ影響したと考えられる。

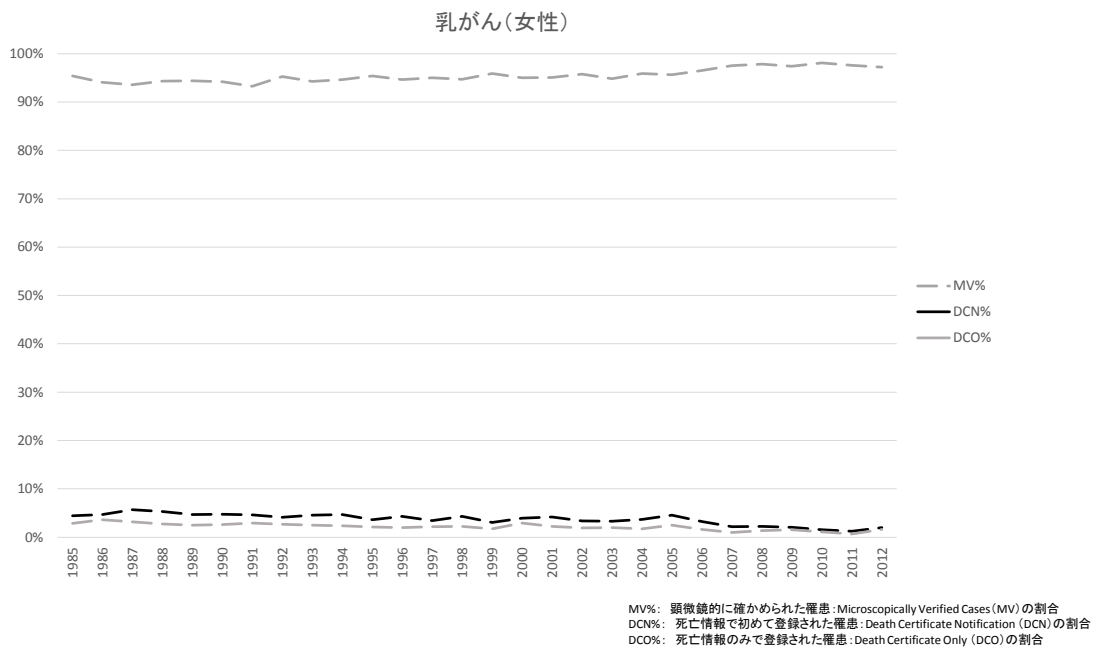


図6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図7に臨床進行度別の5年相対生存率のトレンドを示す。乳房は全部位と比較して高い相対生存率を示した。すべての進行度、限局、領域（所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤）、遠隔転移においても全部位より高い相対生存率を示した。全体でも年次とともに上昇し、2006

～2008年の集計では9割を超えた。特に領域（所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤）・遠隔転移においては改善の傾向がみられた。

これらの生存率の改善においては、従来の手術療法に加えて薬物療法（内分泌療法、化学療法、分子標的薬）放射線療法といった治療が急速に進歩したことが主な要因である⁶⁾。生存期間の延長だけでなく、症状緩和やQOL（生活の質）の向上にも貢献した。併存症・合併症の治療を含めた直接的ながん治療以外においても生存率改善に影響を与えていることが考えられる。

また2000年頃より乳がん検診にマンモグラフィ検査が普及し始め、早期がんをより発見する仕組みができた。それらが限局の症例に加わったため、生存率をよくする方向に影響している可能性がある⁹⁾。

部位によって生存曲線は特徴的で、乳房の5年相対生存率は比較的予後がよいと考えられる。10年相対生存率についても比較的高い値が報告されている^{1,16)}。

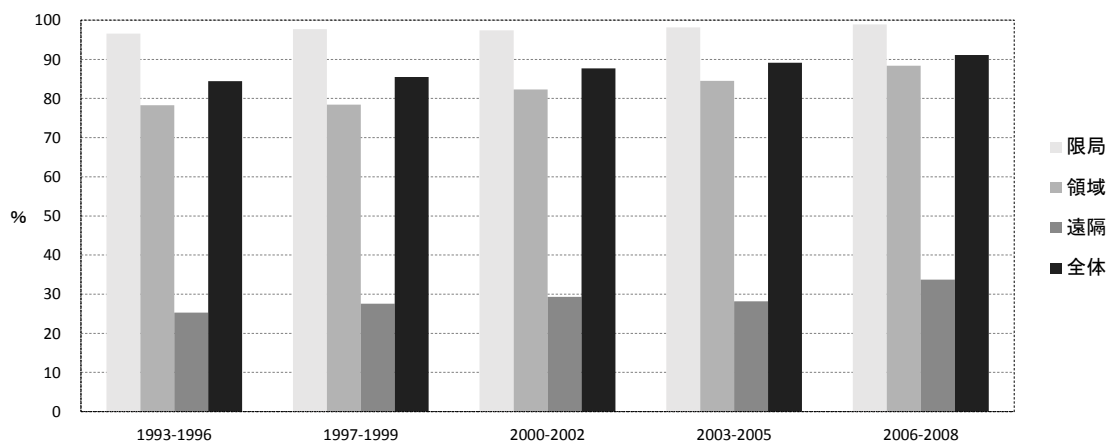


図7. 臨床進行度別 5年相対生存率: 乳がん (女性)

4. 予防危険因子の動向

欧米を中心に乳がんと食物・栄養との関連が科学的に検討され、多くの疫学研究から因果関係を評価した結果が報告されている。代表的なものは、World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 食物、栄養、身体活動と乳がん予防である²⁾。閉経前乳がんにおいてリスクを減少させるものとして授乳（確実）、肥満（ほぼ確実）、身体活動（可能性あり）、反対にリスクを増加させる因子として飲酒（確実）、成人期の高身長・重い出生時体重（ほぼ確実）がある。閉経後乳がんにおいては、リスクを減少させるものとし

て授乳（確実）、身体活動（ほぼ確実）に対してリスクを増加させる因子として飲酒・肥満・成人期の高身長（確実）、腹部脂肪・成人期の体重増加（ほぼ確実）、総脂肪（可能性あり）がある²⁾。日本人のがんリスクとして変更可能な生活習慣を科学的に評価した結果としては、危険因子として閉経後乳がんにおける肥満（確実）、喫煙・閉経前乳がんにおける肥満（可能性あり）、予防因子として運動・授乳・大豆・イソフラボン摂取（可能性あり）があげられる³⁾。

乳がんの発症には女性ホルモン（エストロゲン）が関連しており、体内のエストロゲンが高い、またはエストロゲン濃度が維持されている期間が長いほど発症リスクがあがる。よって、早い初潮、遅い閉経、遅い妊娠出産、少ない出産回数、がリスクである⁴⁾。わが国の合計特殊出生率は1947年第1次ベビーブーム以後急速に減少し1960年から70年半ばまで横ばいに推移し、第2次ベビーブームの後1975年頃から徐々に下がり始めた¹⁰⁾。1984年では1.81、2005年には1.26まで減少した。その後緩やかに上昇中ではあるが、2014年で1.46にとどまっている。また第1子出産の平均年齢は1985年が26.7歳であったのに対し、2014年では30.6歳に上昇した¹¹⁾。初経年齢も低下していることが報告されている¹²⁾。このような生殖要因は生活習慣などと異なり個人の努力によって変容可能なものではなく、社会的にもすぐに変化するというものでないが、乳がん罹患の増加に影響している。

5. がん検診の動向

老人保健法が1982年に制定され、1983年から胃がんと子宮がん検診が施行され、乳がん検診（視触診法による）は1987年に追加された。1998年にがん検診等に係る経費の一般財源化によって実施主体が市町村となった。現在においても乳がんは市町村の実施する対策型検診で、指針によって定められている検診内容は、問診及び乳房エックス線検査（マンモグラフィ）で対象者は40歳以上、受診間隔は2年に1回である。

2007年にがん対策基本法が施行され、2008年からは健康増進法上の健康増進事業としてがん検診が位置づけられた。乳がん検診は、2000年頃までは視触診によって実施され、その後マンモグラフィが普及していった⁹⁾。2003年から2年に1回の実施回数となり、2008年からの指針によって一定の年齢に達した女性を対象に乳がん検診の無料クーポン券が各市町村から配布された。

がん検診の受診率については、定義や分母の点においてわが国では正確な算出が困難であるが、国民生活基礎調査による推計値によると、2013年の乳がん検診受診率は40歳以上の女性（過去2年間）で34.8%であり¹³⁾、市町村による地域保健・健康増進事業報告データによると2012年の報告で22.6%であった¹³⁾。国民生活基礎調査の受診率は40～69歳にお

いて 2007 年から 2013 年にかけて増加しているが¹³⁾、2013 年に調査方法の変更があったことに注意を要する。依然として世界的に、イギリス、北欧、米国など比較すると低い受診率である¹⁴⁾。

6. 診断、治療の動向

診断においては、問診・視診触診の上、マンモグラフィ検査、エコー（超音波検査）などの画像診断を実施し、病理診断（細胞診、組織診）で確定診断を行う。必要に応じて CT、MRI、腹部超音波、骨シンチグラフィ、PET-CT 検査などの画像検査が行われる。わが国では 2000 年頃よりマンモグラフィによる検診が普及し始め、視触診による検診に比べて発見率が増加した⁹⁾。

治療においては進歩がめざましく⁶⁾、外科的治療として局所を可能な限り大きく切除することが望ましいとする Halsted 理論から 1981 年の Fisher 理論によって手術・放射線療法・薬物療法（内分泌療法、化学療法、分子標的薬）などの組み合わせによる集学的治療へと変化した。結果として、Stage I，II の浸潤性乳管がんに対して、腫瘍径などの適応条件を満たす場合は乳房温存療法が勧められており、腫瘍径が大きく適応にならない場合でも術前薬物療法により腫瘍の縮小が得られれば乳房の温存が可能であるとされている。放射線療法は、局所再発のリスクが高い患者には積極的に検討されている。内分泌療法は乳がん組織がホルモン受容体を発現する場合に効果が期待できるが、1960 年代にエストロゲンレセプターが発見され、抗エストロゲン薬であるタモキシフェンがその後普及した。化学療法はアンストラサイクリンを含む多剤併用療法とタキサン系薬剤が用られ予後が改善した。2000 年以降分子標的薬トラスツズマブ（ハーセプチン）が登場し HER2 陽性乳がんにも効果をあげた⁶⁾。多くの臨床試験が行われ標準治療が検討され、生存期間の延長とともに、症状緩和や QOL（生活の質）についても向上した。

乳がんの予後が改善したのは、このような診断・治療の進歩が大きいと考えられるがそれとともに併存症や合併症の治療、医療全体の向上からも影響をうけていると推測される。

7. 証拠の統合

乳がんの罹患は観察開始（1985 年）以降、一貫して顕著な増加傾向を示した。死亡については全部位で減少傾向を示す中、乳房では長期的には増加傾向で 2008 年以降横ばいに転じた。

罹患率と死亡率の開きは全部位と比較して大きく、罹患・死亡どちらも増加傾向で平行しているが、罹患の傾きの方が死亡より大きかった。

罹患の増加については、長期的には乳がん発症と関係があると考えられる生殖要因（遅い出産、少ない出産回数）の影響が考えられる。

検診については、1987年から視触診による乳がん検診が開始され、2000年頃からマンモグラフィによる検診が普及し始めたが、罹患がその影響で増加したのか、死亡が近年横ばいになったことにどの程度寄与しているかは様々な課題や要因が関係するため解釈が難しい。さらには年次推移の増加・減少は登録の悉皆性や標準化によって影響を受けることも考慮しなければならない。これらの限界はあるものの、①上皮内を含む乳がんの罹患率が2003年から増加傾向が顕著となっていること、②死亡率の上昇が2008年以降横ばいになり、特に若い年齢階級での死亡率が減少に転じていること、③40～69歳では検診受診率が調査方法に大きな変更がある以前から増加していること、④臨床進行度の分布において上皮内、限局の割合が2000年頃から少しずつ増えてきていることなどの点から、死亡率が横ばいに転じたことに検診の普及がある程度影響している可能性が推測された。

相対生存率については、経年的に改善傾向であった。特に領域（所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤）や遠隔転移の症例で改善しており、治療法が1990年代から大きく変化し、放射線療法や薬物療法として内分泌療法、化学療法、分子標的薬の進歩とこれらを組み合わせて行う治療が影響していると考えられた。

8. 結論

女性乳がんの年齢調整罹患率は増えている。要因としては、合計特殊出生率の低下や初産年齢の高齢化などの生殖要因が影響していると考えられる。

乳がんの年齢調整死亡率は2008年まで増加していたが、その後横ばいである。死亡率増加が収束した要因としては、治療の進歩とともに、乳がん検診による早期発見・早期治療が影響していると考えられる。

文献

- 1) 死亡、罹患全国推計値、生存率の集計表
「がん情報サービス」集計表のダウンロード (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)
(2016年9月21日アクセス)
- 2) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. 2010
<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-2010-Report.pdf> (2016年9月21日アクセス)

- 3) 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グループ. 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究. エビデンスの評価.
http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/nccepi/can_prev/outcome/index
(2016年9月21日アクセス)
- 4) Niederhuber JE, et al. *Abeloff's Clinical Oncology*, 5th ed. Philadelphia 2014
- 5) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S ; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2007 ; 16 (2) : 116-23.
- 6) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン. 日本乳癌学会編. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2015年版. 東京:金原出版. 2015年
- 7) 加藤雅志. がん診療連携拠点病院整備の進捗と第二期への展望. *保健医療科学* 2012 Vol.61 No.6 p.549-555
- 8) 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん診療連携拠点病院 院内がん登録 標準登録様式 登録項目とその定義 2006年度修正版.
http://ganjoho.jp/data/reg_stat/cancer_reg/hospital/info/2006_kaishaku.pdf (2016年9月21日アクセス)
- 9) 森本忠興. 日本の乳癌検診の歴史と課題. *日乳癌検診学会誌 (J.Jpn.Assoc. Breast Cancer Screen)* 2009, 18(3)Oct. 211
- 10) 合計特殊出生率などのトレンド
内閣府平成27年版 少子化社会対策白書
(http://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/whitepaper/measures/w-2015/27webgaiyoh/html/gb1_s1-1.html) (2016年9月21日アクセス)
- 11) e-Stat 政府統計の総合窓口 <https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>
(2016年9月21日アクセス)
- 12) 守山正樹, 柏崎浩, 鈴木継美, 日本における初潮年齢の推移. *民族衛生*, 1980. 46(1): p. 22-32.
- 13) 「がん情報サービス」がん検診受診率 (http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/screening.html)
(2016年9月21日アクセス)
- 14) OECD. *Health at a Glance 2015. OECD Indicators. Screening, survival and mortality for breast cancer.* 2015
http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015_health_glance-2015-en#page155 (2016年9月21日アクセス)

子宮がん

伊藤ゆり

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター がん予防情報センター

1. はじめに

子宮がんは2014年の死亡数が6,429人で部位別の順位が第8位、2012年の罹患数（全国推計値）が25,218例で部位別の順位が第5位である。全体で見ると順位は低い、15～39歳の女性では死亡で第2位、罹患で第1位となっており、若年女性にとって脅威となるがんである。5年相対生存率は子宮がん全体では70～80%と比較的予後の良いがんではあるが、遠隔転移では20%前後と予後が悪い。また、生命の危機まで及ばずとも、浸潤がんと診断されれば、子宮切除に至ることとなり、若年女性の妊孕性を奪うのが子宮がんである。子宮は頸部と体部に分かれ、がんの発生リスクや予防法はそれぞれ異なるため、以後分けて記述する。

子宮頸がんの発生リスクはヒト・パピローマ・ウィルス（HPV）の持続感染および喫煙である¹⁾。その予防法は確立しており、HPVワクチン接種と子宮頸部細胞診による検診により、約8割の子宮頸がん死亡が予防できる。しかしながら、わが国では子宮頸がん対策として、2010年度に公費助成、2013年度に定期接種を開始したHPVワクチン接種は、副反応の訴えにより、2013年6月に厚生労働省は接種の勧奨を一時中止している。このことに関し、WHOのワクチン安全性諮問委員会から、「弱いエビデンス（副反応とワクチン接種の関連）に基づく政策決定により、安全で効果的なHPVワクチン接種を中止することは、若い女性にとって真の害を与えることになる」との声明が出されている²⁾。細胞診による子宮頸がん検診は死亡率減少および浸潤がん罹患の減少に効果的であるとされ、わが国においても対策型検診としての実施が推奨されている。HPV検査を組み合わせた子宮頸がん検診は2016年現在研究が進行中である。子宮頸がんの治療は検診により早期に診断された場合は、子宮円錐切除など部分的な摘出術で完治するが、進行がんになれば、子宮全摘出術に加え、化学療法や放射線治療が必要となることもある。

子宮体がんのリスクは肥満、閉経後のホルモン補充療法がほぼ確実とされている^{1,3)}。また、いくつかの研究では、糖尿病や授乳経験がないことなどの生殖要因が可能性のあるリスクとして報告されている¹⁾。子宮体がんに対して死亡率を減少させる十分な証拠を有する検診は存在せず、市区町村におけるがん検診としては推奨されていない。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1に年齢調整罹患率のトレンドを、表1に Joinpoint 回帰分析の結果を示す。子宮頸がんの年齢調整罹患率は上皮内を含めた場合と含まない場合（浸潤がんのみ）で傾向が異なる。浸潤がんの罹患率は1985年から1997年にかけて統計的有意に年変化率-2.2%で減少していたが、1997年から年変化率+2.3%の増加傾向に転じた。上皮内がんを含めた罹患率は1997年まで横ばいでその後、2006年まで年変化率+4.2%で増加、2006年以降は年変化率+12.5%と急増している。

同じく図1に年齢調整死亡率のトレンドを、表1に Joinpoint 回帰分析の結果を示す。子宮頸がんの年齢調整死亡率は1958年からほぼ一貫して大きく減少傾向にあったが、1989年より微増に転じた。子宮頸がんと子宮体がんの死亡率を分析する際には、子宮部位不明（頸部か体部かわからないもの； ICD-10：C55）の存在を考慮する必要がある。かつては「子宮がん」とのみ記載された死亡診断書が多く、人口動態統計においても子宮がん（部位不明）の割合が多かった。1990年代半ば以降は子宮がん（部位不明）の割合は比較的低位で安定している。1990年代以降も、子宮頸がんの年齢調整死亡率は微増している。

子宮体がんの年齢調整罹患率は1985年以降一貫して増加傾向を示した。死亡率については、1990年代以前の傾向は子宮（部位不明）の問題もあり、また死亡率自体が低いため不安定な結果であるが、1996年以降、年変化率+2.9%で増加している。罹患率と死亡率のトレンドは若干乖離傾向にあるものの、いずれも増加傾向を示している。

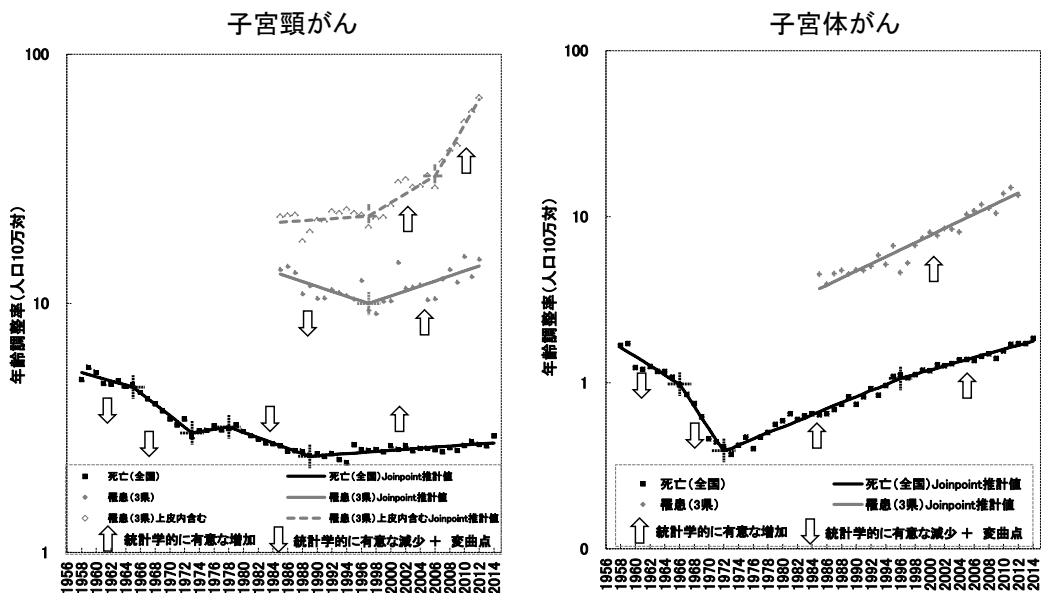


図1.年齢調整罹患率・死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果：子宮がん

表1-1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 子宮頸がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		*
						上限	下限	
女性	罹患 (3県)	1	1985	1997	-2.2	-3.9	-0.5	*
			1997	2012	2.3	0.9	3.8	*
	罹患 (3県) 上皮内がんを含む	2	1985	1997	0.5	-0.9	1.9	
			1997	2006	4.2	1.6	6.8	*
			2006	2012	12.5	9.1	16.0	*
			1958	1965	-1.9	-3.3	-0.5	*
	死亡 (全国)	4	1965	1973	-5.2	-6.6	-3.7	*
			1973	1978	1.1	-2.4	4.7	
1978			1989	-2.4	-3.2	-1.6	*	
1989			2014	0.5	0.3	0.7	*	

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

表1-2. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 子宮体がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		*
						上限	下限	
女性	罹患 (3県)	0	1985	2012	5.0	4.5	5.6	*
	死亡 (全国)	3	1958	1966	-6.2	-8.1	-4.2	*
			1966	1972	-14.4	-19.2	-9.2	*
			1972	1996	4.3	3.8	4.8	*
			1996	2014	2.9	2.6	3.3	*

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図 2-1 および図 3-1 に年齢階級別罹患率および死亡率を示す。罹患率、死亡率ともに値が不安定であるため図 2-2 および図 3-2 に 5 年平均の結果も示した。子宮頸がん罹患率における年齢のピークは、1985-89 年には 75-84 歳であったが、2010-2012 年には 35-39 歳となっている。20~40 歳代にかけての罹患率が急激に増加しているのがわかる (図 2-2 上)。子宮体がんの年齢階級別罹患率においては、ピークとなる年齢は一定で 50 歳代が最も高くなっている。この年齢層の罹患率を中心に、罹患率が増加傾向にあることがわかる (図 2-2 下)。

年齢階級別死亡率においても、罹患率同様にピークの若年へのシフトが見られ、30~50 歳代にかけての死亡率が増加し、70 歳以上では死亡率が減少している。(図 3-2 上)。子宮体がんの年齢階級別死亡率では高齢になるほど高くなる傾向があり、どの年齢層においても、時代とともに死亡率が上がっている。

子宮がん

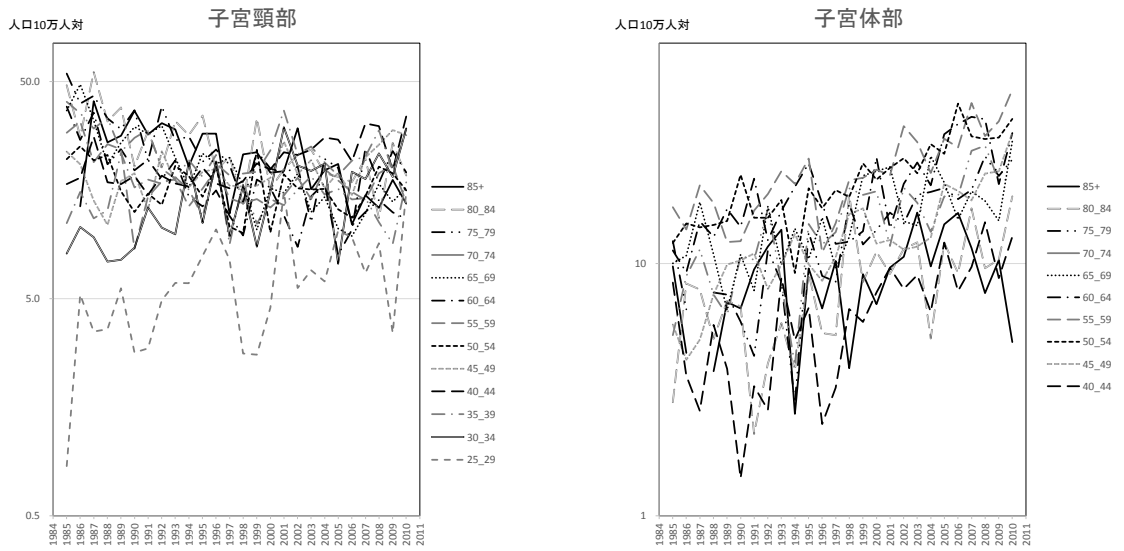


図 2-1. 年齢階級別罹患率の年次推移：子宮

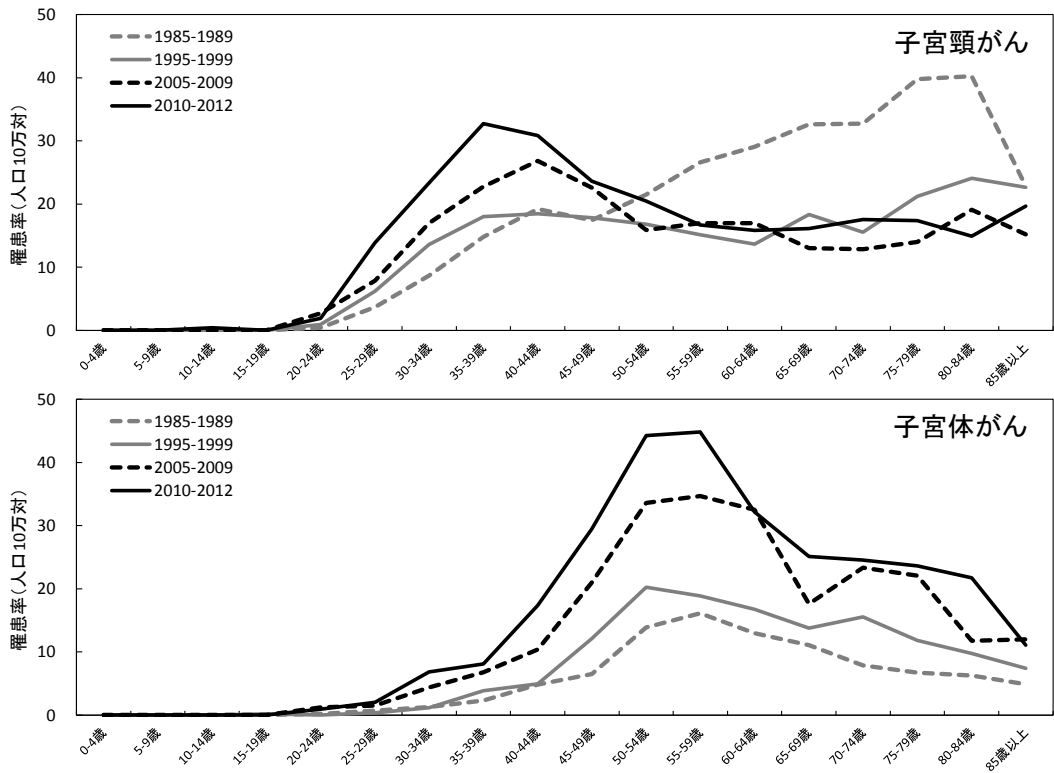


図 2-2. 年齢階級別罹患率の年次推移（5年平均）：子宮

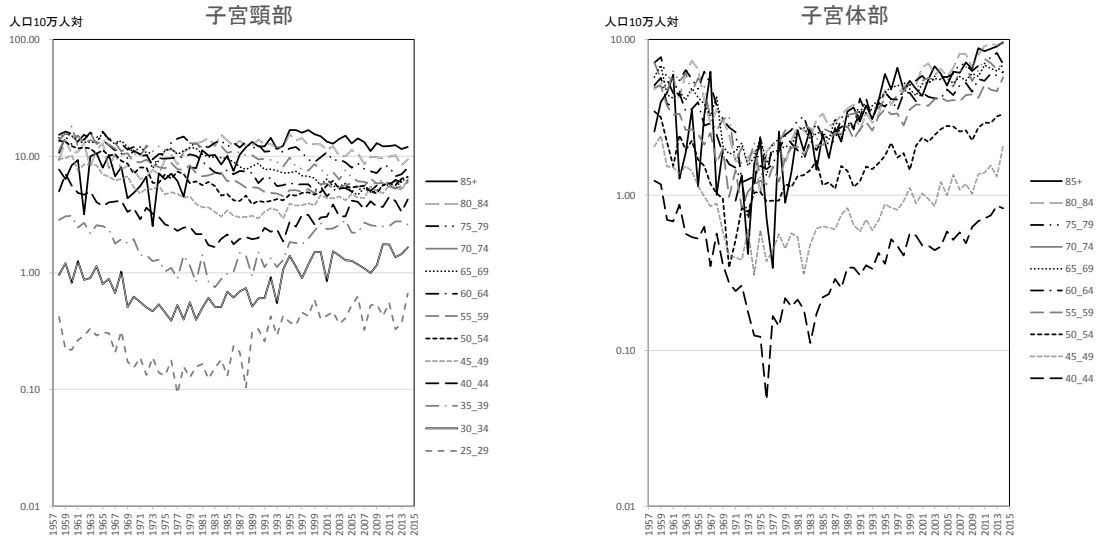


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移：子宮

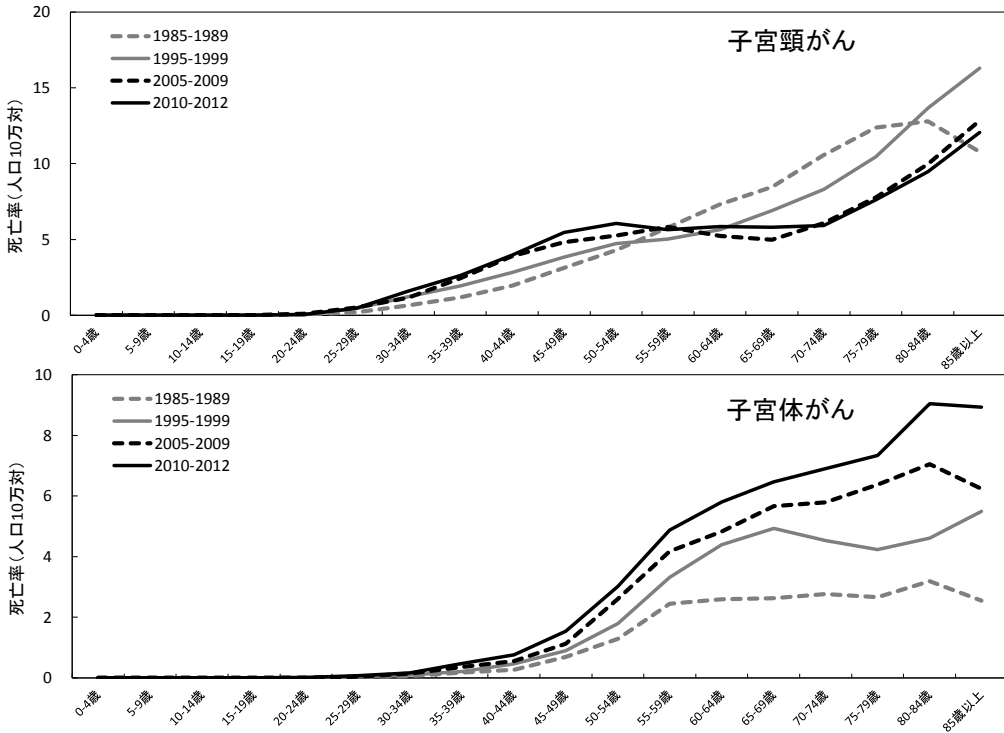


図 3-2. 年齢階級別死亡率の年次推移（5年平均）：子宮

子宮がん

図4に臨床進行度分布のトレンドを示す。子宮頸がんの進行度分布は1993年から上皮内がんが50%を占めており、近年では、70%に迫る勢いである。20~30歳代に限れば、上皮内がんの割合は80%を超える。子宮体がんにおいても、限局で診断される割合が60~70%で推移している。

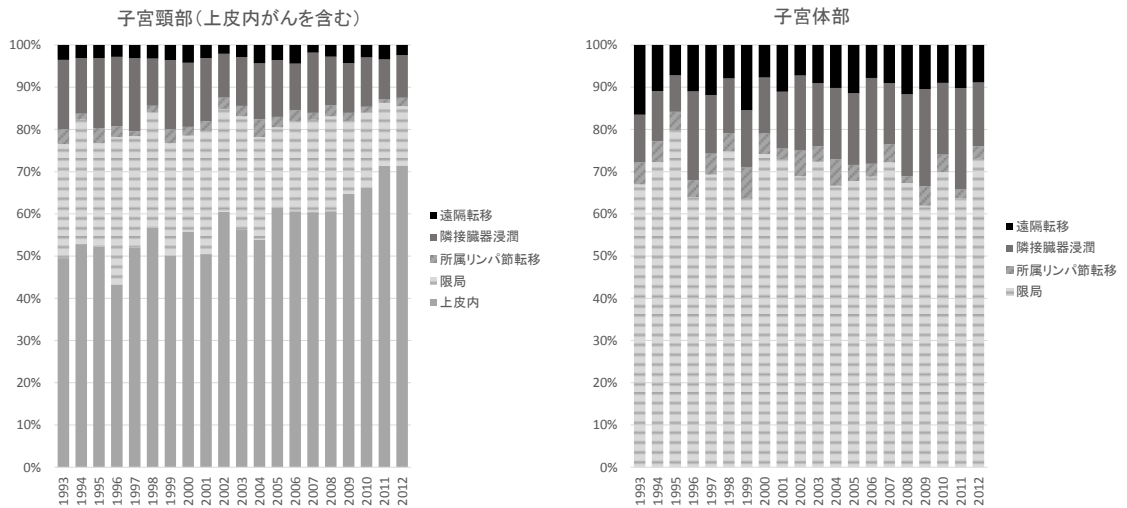


図4. 臨床進行度分布の年次推移: 子宮

図5に発見経緯のトレンドを示す。子宮頸がんの発見経緯は「がん検診、健診・人間ドック」によるものが全体の20%程度にとどまっている。

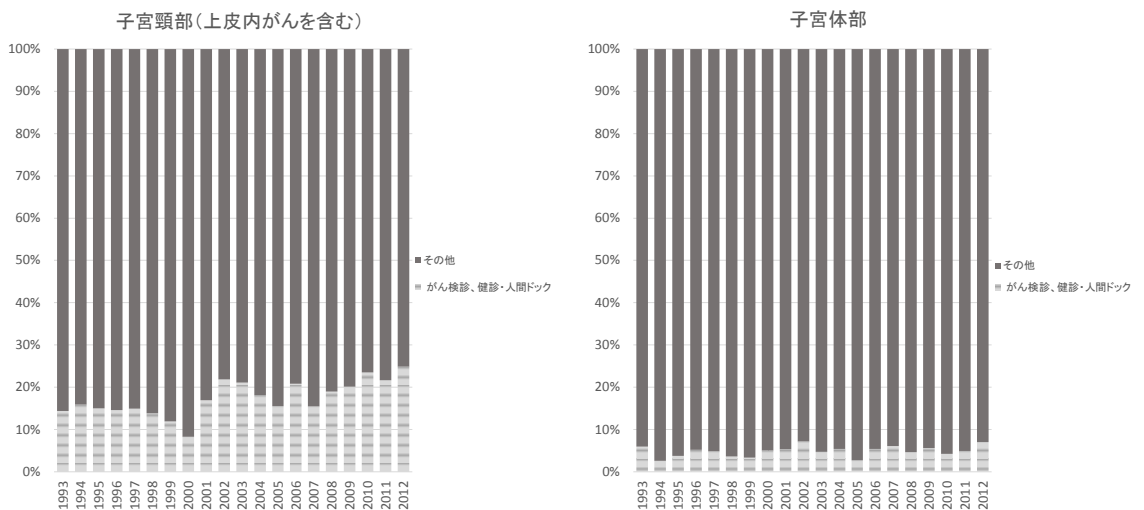


図5. 発見経緯の年次推移: 子宮

図 6 に精度指標のトレンドを示す。DCN (death certificate notification)、DCO (death certificate only) の割合は観察期間を通じて低く、いずれも 1990 年代半ばからやや減少 (つまり登録精度が向上) する傾向が見られた。

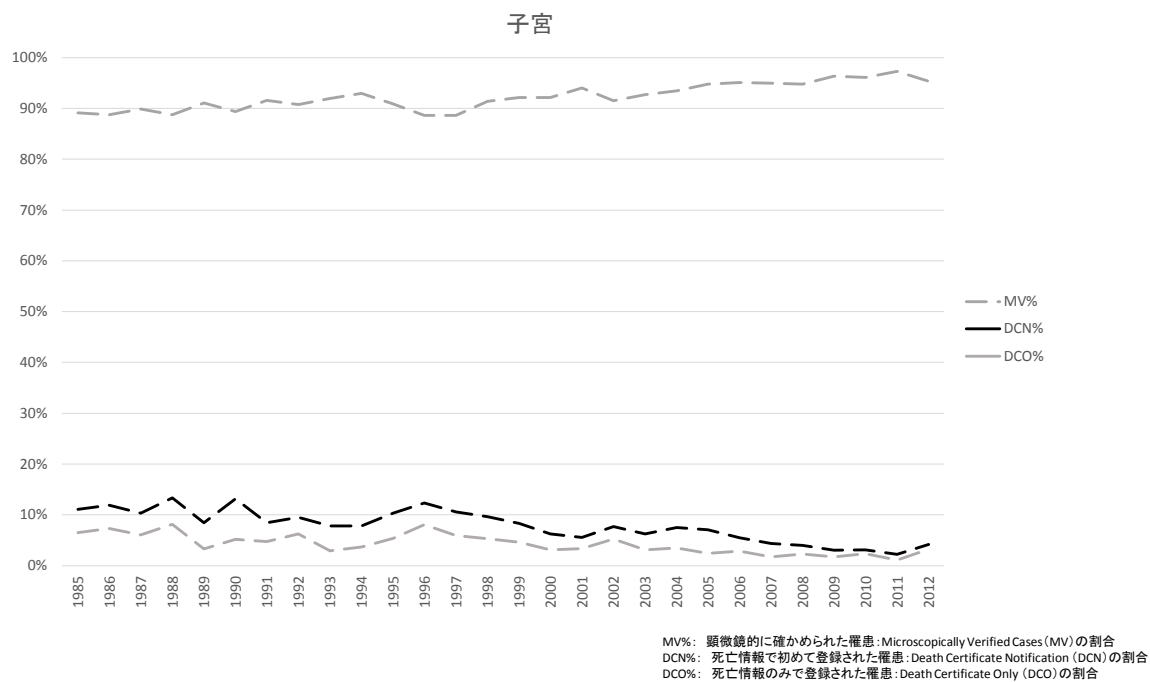


図 6-1. 精度指標の年次推移: 子宮

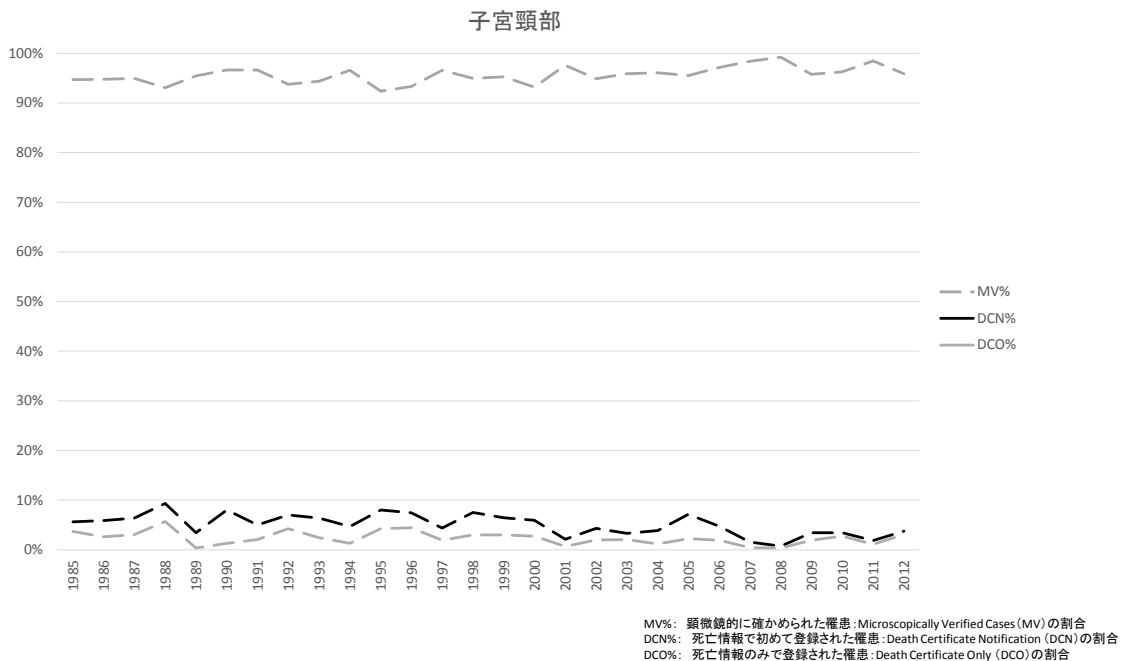


図 6-2. 精度指標の年次推移: 子宮頸部

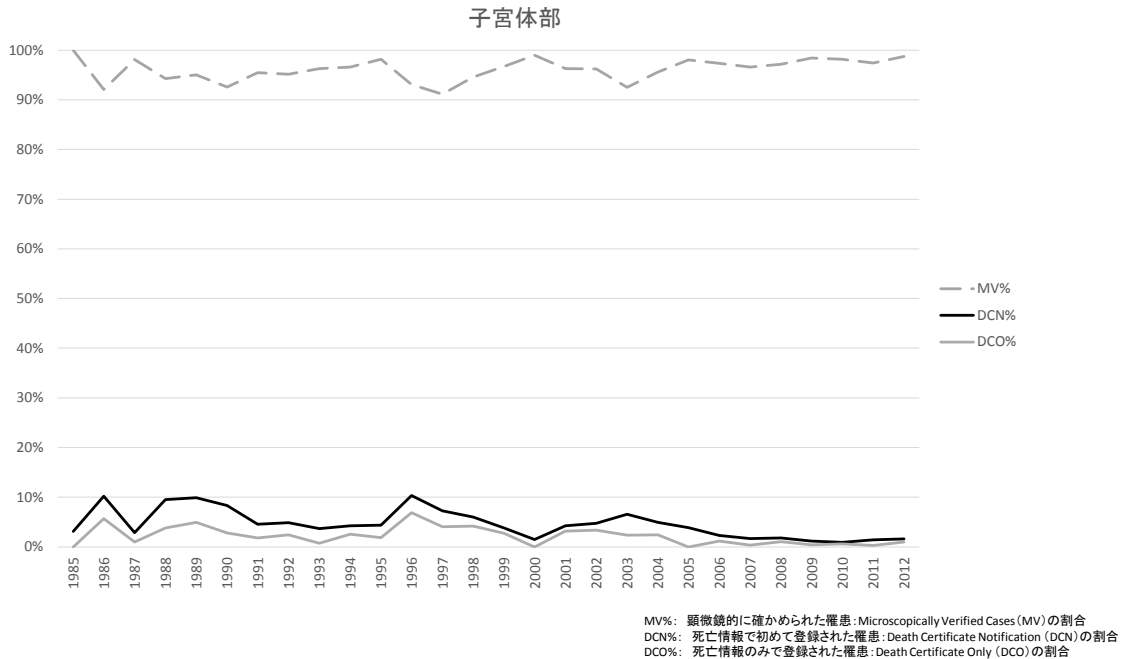


図 6-3. 精度指標の年次推移: 子宮体部

3. 生存率のトレンド

図7に臨床進行度別5年相対生存率のトレンドを示す。子宮頸がん、子宮体がんともに全体の5年生存率に関して大きな変化はない。進行度別でみた場合には、子宮頸がんでは領域・遠隔転移患者の5年相対生存率に若干の改善が見られた。子宮体がんでは領域患者において若干の改善が見られた。

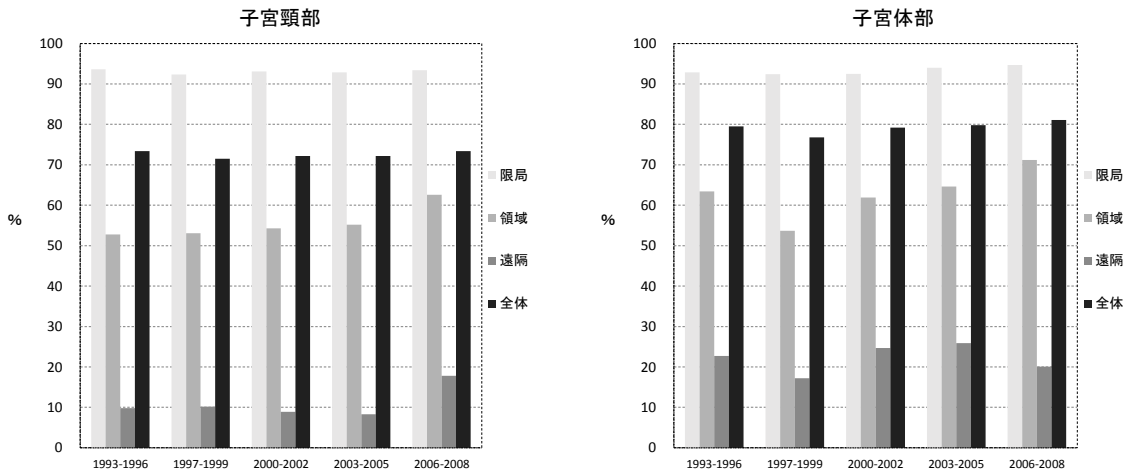


図7. 臨床進行度別 5年相対生存率: 子宮

4. 予防危険因子の動向

子宮頸がんの危険因子はヒト・パピローマ・ウイルス (HPV) の持続感染である。一般集団における HPV の有病率に関するデータはないが、検診受診及び婦人科受診者における発がんリスクのある HPV 有病率は細胞診異常なしの対象で 64.9%、CIN2-3、浸潤がん発見者では 79.4%、84.0%であり、全体としては 20 歳未満での有病率が最も高かった⁴⁾。関連指標として、性交経験率の推移をみると、1980 年代までは女子高校生の性交経験率は 10% 前後であり、2005 年には 30% 近くまで上昇したが、最新の 2011 年調査では 20% 程度まで減少している⁵⁾。本人の喫煙も子宮頸がん発症のリスクとなっており、女性の喫煙率は 1980 年代より 15% 前後で推移していたが徐々に減少し、現在では 10% 未満となっている。HPV ワクチンの接種率は 2010~2013 年までに対象年齢だった女性において、約 7 割以上の接種率を達成していたが、2013 年 6 月に副反応の影響を考慮して、接種の勧奨が中止されてからは、接種率は 1~3.9% 程度にとどまっている^{6,7)}。

子宮体がんの危険因子ではほぼ確実とされているのは、国際的には肥満や閉経後のホルモン補充療法、経口避妊薬 (エストロゲン・プロゲステロン) 使用であり³⁾、糖尿病もリスク要

因である可能性がある。また、いくつかの研究から授乳経験⁸⁾、運動習慣やコーヒーが予防的因子である可能性が示唆されている⁹⁾。日本人においては肥満および糖尿病が「可能性あり」とされている⁹⁾。BMI (body mass index) が 25 以上の割合は 20%前後で推移しており、大きな変化はないが⁹⁾、糖尿病の推計有病者数は増加傾向にある¹⁰⁾。また、合計特殊出生率の低下に伴い、生殖要因 (内因性エストロゲン) による子宮体がん発生リスクが増加していると考えられる。

5. がん検診の動向

子宮頸がん検診は歴史が古く、1960 年代から子宮頸部擦過細胞診が行われている。1983 年に老人保健法によるがん検診として全国的に導入された。開始当時は 30 歳以上に年一回の受診を勧めていたが、2005 年より 20 歳からに開始年齢が引き下げられ、2 年に一回の受診間隔が推奨となった。HPV 検査を併用した細胞診による子宮頸がん検診は現在日本において、研究的に実施されている。子宮頸がん検診受診率は 2007 年の国民生活基礎調査では、24.5%であり、2013 年には質問票変更の影響もあり 32.7%に向上したが、欧米の 80%を超える受診率に比べ、受診率の低さが問題となっている。

子宮体がん検診は、死亡率を減少させる科学的根拠はない。

6. 診断、治療の動向

子宮頸がん治療は手術療法と放射線治療が中心であったが、2000 年ごろより同時化学放射線療法が導入され、術前化学療法が試みられるなどより積極的な治療が行われている。子宮体がんの治療の第一選択は手術療法であり、術後療法は個々の症例の状況に応じて決定されている。1990 年代後半、術後化学療法の有効性が示され (AP 療法: シスプラチン・ドキソルビシン併用、TP 療法: パクリタキセル・シスプラチン併用など)、2000 年代に普及したことにより、領域患者の生存率の改善につながった可能性がある¹¹⁾。

7. 証拠の統合

子宮頸がんの年齢調整死亡率は 1960 年代に比べると大幅に減少した。長期的な減少は子宮頸部に子宮 (部位不明) を加えても同様に観察される。しかし、その減少傾向は 1990 年代に鈍くなり、近年ではほぼ微増である。上皮内を含めた子宮頸がんの罹患率が急増していることは子宮頸がん検診の普及による早期発見症例の増加による影響もあるが、浸潤がんも増加傾向にあるため、検診が浸潤がん罹患の減少や死亡率の減少に大きく寄与しているとは考えにくい。特に妊孕性のある年代における浸潤がん罹患率の増加は大きな問題となっている。

る。英国では検診受診の対象者を管理する call-recall 制度の導入により、受診率が向上し、浸潤がん罹患率が著しく減少した¹²⁾。わが国でも子宮頸がん検診クーポン券未使用者への recall の介入により受診率が増加することが確認された¹³⁾。一方、受診率が特に低い若年者においては、無料クーポンの効果は初回に限定され、継続的な効果が見られなかった¹⁴⁾。検診受診対象者を特定し、未受診者への再受診勧奨の体制を整備することが重要である。また、国際的には HPV ワクチンの普及により子宮頸がんは撲滅に向かうがんであるにもかかわらず、わが国では 2013 年に HPV ワクチン接種の勧奨を中止しているため、若年者の子宮頸がん罹患率増加に歯止めをかけることができない。一時的に 70% の接種率で接種できていた 2010-2012 年に 13-16 歳だった 1994-1999 年生まれのコホートだけが HPV リスクが低い、2000 年以降生まれは以前のリスクになってしまう可能性があるとの試算もある⁷⁾。早期に HPV ワクチン接種の再開によりキャッチアップをしなければ、子宮頸がん罹患率・死亡率は引き続き増加しつづけるだろう。カナダで行われた子宮頸がん検診受診率とワクチン接種率を用いて、子宮頸がん罹患率の変化を予測するシミュレーションの研究などのように¹⁵⁾、現状の対策のままでいくと子宮頸がん罹患率や死亡率がどうなるのかを分析し、科学的根拠に基づいた対策を講じる必要がある。

子宮体がんは、罹患率・死亡率ともに増加傾向にある。肥満に関しては、近年の BMI の変化を見る限りでは影響が少ないように思われるが、がんのリスクは長年蓄積されて発症にいたることが多いため、経年的な BMI の変化をより長期的にモニターする必要がある。ホルモン補充療法についてはデータが得られなかったが、わが国では使用頻度が低いため、影響は小さいと考えられる。糖尿病の有病者数は増加しているため、糖尿病に起因する子宮体がんも増加傾向が予測されている¹⁶⁾。また、生殖要因（内因性エストロゲン）による影響は合計特殊出生率の低下と関連し、子宮体がん罹患・死亡率の増加に寄与している可能性がある。

8. 結論

子宮頸がん（浸潤がん）の年齢調整罹患率は増えている。上皮内がんを含む子宮頸がんの年齢調整罹患率は急増している。子宮頸がんの年齢調整死亡率は微増している。上皮内を含めた罹患率増加の要因としては、子宮頸がん検診による早期発見例の増加の影響もあるが、浸潤がんの罹患率の増加が観測され、死亡率が微増しており、HPV の持続感染率の増加の影響と検診受診率の低迷が要因と考えられる。

子宮体がんの年齢調整罹患率、死亡率はともに増えている。要因としては、糖尿病有病者の増加と、合計特殊出生率低下に伴う生殖要因の影響が考えられる。

文献

- 1) 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究による評価
[http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/ncccepi/can_prev/outcome/index]
- 2) Statement on Safety of HPV vaccines
[http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_statement_17Dec2015.pdf]
- 3) Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C *et al*: Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103(24):1827-1839.
- 4) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, Ochi H, Nakao S, Someya K, Yamada N *et al*: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer science* 2009, 100(7):1312-1316.
- 5) 日本性教育協会 財: 「若者の性」白書 一第7回青少年の性行動全国調査報告一。
- 6) Ueda Y, Enomoto T, Sekine M, Egawa-Takata T, Morimoto A, Kimura T: Japan's failure to vaccinate girls against human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 2015, 212(3):405-406.
- 7) Tanaka Y, Ueda Y, Egawa-Takata T, Yagi A, Yoshino K, Kimura T: Outcomes for girls without HPV vaccination in Japan. *The lancet oncology* 2016, 17(7):868-869.
- 8) Wang L, Li J, Shi Z: Association between Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015, 7(7):5697-5711.
- 9) 平成 26 年国民健康・栄養調査報告 [<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb.html>]
- 10) Charvat H, Goto A, Goto M, Inoue M, Heianza Y, Arase Y, Sone H, Nakagami T, Song X, Qiao Q *et al*: Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: A meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults. *Journal of diabetes investigation* 2015, 6(5):533-542.
- 11) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N: Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009, 115(3):456-459.
- 12) Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999, 318(7188):904-908.
- 13) 伊藤ゆり, 北尾淑恵, 中山富雄, 渋谷大助: 子宮頸がん検診の無料クーポン券配布および未受診者への受診再勧奨の効果: コール・リコール制度の試み. *公衆衛生* 2012, 76(10):827-832.
- 14) Ueda Y, Sobue T, Morimoto A, Egawa-Takata T, Hashizume C, Kishida H, Okamoto S, Yoshino K, Fujita M, Enomoto T *et al*: Evaluation of a free-coupon program for cervical cancer screening among the young: a nationally funded program conducted by a local government in Japan. *J Epidemiol* 2015, 25(1):50-56.

- 15) Miller AB, Gribble S, Nadeau C, Asakawa K, Flanagan WM, Wolfson M, Coldman A, Evans WK, Fitzgerald N, Lockwood G *et al*: Evaluation of the natural history of cancer of the cervix, implications for prevention. The Cancer Risk Management Model (CRMM) – Human papillomavirus and cervical components. *Journal of Cancer Policy* 2015, 4:1-6.
- 16) Saito E, Charvat H, Goto A, Matsuda T, Noda M, Sasazuki S, Inoue M: Burden of cancer associated with type 2 diabetes mellitus in Japan, 2010-2030. *Cancer science* 2016, 107(4):521-527.

前立腺がん

松田智大

国立がん研究センター がん対策情報センター がん登録センター

1. はじめに

前立腺がんは、2000年代初頭には、欧米各国で急増が観察され、わが国でも同様の傾向が見られた特徴的ながんである。2012年に、73,145例が新規診断されていると推計され、罹患数では、男性の第4位である¹⁾。2014年の前立腺がん死亡数は11,507人であり、男性の第6位となる²⁾。そのため、死亡罹患比(MI比)は0.152と、全部位平均の0.427と比べて低い値となっている。2006~2008年5年相対生存率を見ても、97.5%と、男性、女性を合わせて最も予後のよい部位である³⁾。臨床進行度別に観察しても予後がよい傾向は見受けられ、限局では100.0%、領域(所属リンパ節転移+隣接臓器浸潤)で97.7%、遠隔でも49.1%となっている。国立がん研究センターによる日本人のがんリスク及び予防要因についてのエビデンス評価では、確立した罹患リスク因子はなく、大豆の消費(及びイソフラボンの摂取)によるリスクの低下のみが「可能性あり」とされている⁴⁾。国内外で、喫煙、飲酒を初め、野菜・果物摂取、乳製品の消費、体格、身体活動についても、前立腺がん罹患との関連を探る研究が実施されてきたが、結論に至っていない。男性ホルモンであるアンドロゲンが罹患のリスク要因であることと考えられてきたが、これについても一致した研究結果が得られていない。予防介入可能という視点からは外れるが、罹患リスク因子として遺伝的要因が挙げられており、家族歴や、家族内の若年罹患患者の存在、人種(黒人)がリスクと結びついているとされている。

PSA(Prostate Specific Antigen)検査は、採血のみの簡便な検査で早期の前立腺がん発見に有用であるという泌尿器科学会等の主張に基づき、全国で市町村検診における前立腺がん検診の実施自治体が増加し、人間ドック等でもPSA検査を中心とした前立腺がん検診が実施されている。しかしながら、米国保健省の予防医学研究班(USPSTF)や内科学会(ACP)は、それぞれ、検診受診のデメリットがメリットを上回ることから推奨しない、自己判断で受診する際にはメリットデメリットについての情報提供を行うべき、とした^{5,6)}わが国においては、PSA検診による死亡率減少効果は、現状では不明であると判断され、対策型検診としては奨められていない。任意型検診として行う場合には、受診者に対して、効果が不明であることと、過剰診断などの不利益について適切に説明する必要があるとされている。前立腺がん検診では、PSAの絶対的基準値又は年齢階級別の基準値を超えた場合には精密検査受

診を勧奨し、経直腸的超音波検査が実施され、確定診断には針生検が実施される。基準値以下だった場合には、数値に合わせて、1年後、3年後の再スクリーニングが奨められている。

前立腺がんの治療には、外科治療、放射線治療（組織内照射（小線源療法）、外照射）、内分泌治療、又は経過観察が考えられる。診断時の PSA 値と Gleason スコア、TNM 分類等を軸にリスク分類され、患者の状態や希望に基づいて治療法が選択される。比較的低リスクの限局のガンでは、それぞれの症例に合わせた様々な治療法の組合せが選択され、隣接臓器に浸潤のある高リスク群では放射線療法、遠隔転移がある場合には、内分泌療法を適用するというのが標準治療である。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1および表1に、長期的にデータが高精度で安定している地域がん登録3県（山形、福井、長崎県）の、1985年から2012年までの年齢調整罹患率について Joinpoint 回帰分析を行った結果を示す。罹患率は、1985年から2000年の間では年変化率4.3%で有意な増加をした後に、2000年から2003年の間に、27.5%の年変化率と急増、2003年になり、3.2%の年変化率という比較的緩やかな増加に戻るトレンドが観察された。

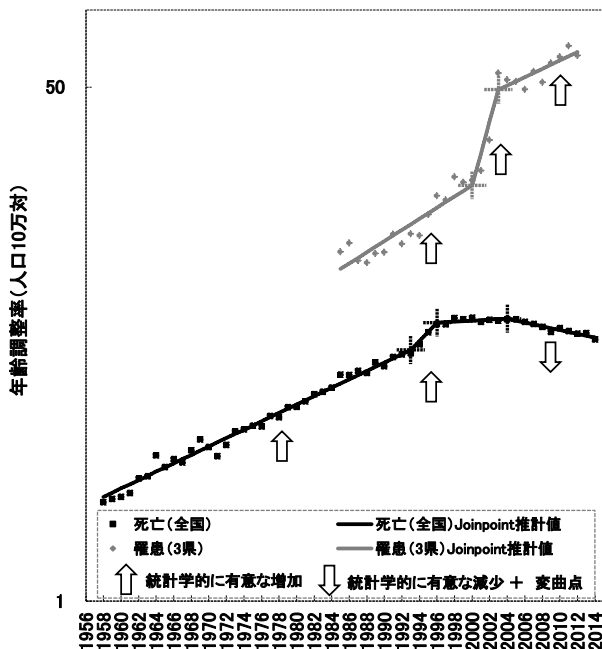


図1.年齢調整罹患率・死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果： 前立腺がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 前立腺がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	2	1985	2000	4.3	2.9	5.8	*
			2000	2003	27.5	2.5	58.5	*
			2003	2012	3.2	1.8	4.7	*
	死亡 (全国)	3	1958	1993	3.2	3.1	3.4	*
			1993	1996	7.2	1.3	13.4	*
			1996	2004	0.4	-0.3	1.0	
			2004	2014	-1.4	-1.7	-1.1	*

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

同じく図1と表1に、1958年から2014年までの年齢調整死亡率(全国)についてJoinpoint回帰分析を行った結果を示す。1958年から1993年まで3.2%の有意な増加トレンドが観察され、1993年から1996年の間には年変化率は7.2%で有意であった。その後2004年まで横ばいの時期が続き、2004年以降は死亡率トレンドは有意な減少に転じ、年変化率-1.4%で推移した。

罹患と死亡のトレンドを比較すると、1996年頃までは、年齢調整罹患率及び死亡率は、同様の増加傾向を示していたが、年齢調整死亡率は1996年に増加から横ばい、さらには微減するようになった。それに対し、年齢調整罹患率は、2000年以降、急激に増加し、それ以後、増加速度は鈍化したものの、依然増加傾向を示していることから、罹患と死亡の乖離が非常に大きくなっている。率比でいうと、1985年に2.54（罹患14.25対死亡5.60）だったものが、2012年には8.30（罹患63.40対死亡7.64）と、率比がほぼ3.3倍になった。

図2および図3にそれぞれ年齢階級別罹患率および年齢階級別死亡率のトレンドを示す。2000年から2003年にかけての罹患率の増加は年齢階級に共通に観察された。死亡率のトレンドに著明な年齢階級の違いは見られない。



図2. 年齢階級別罹患率の年次推移：前立腺がん

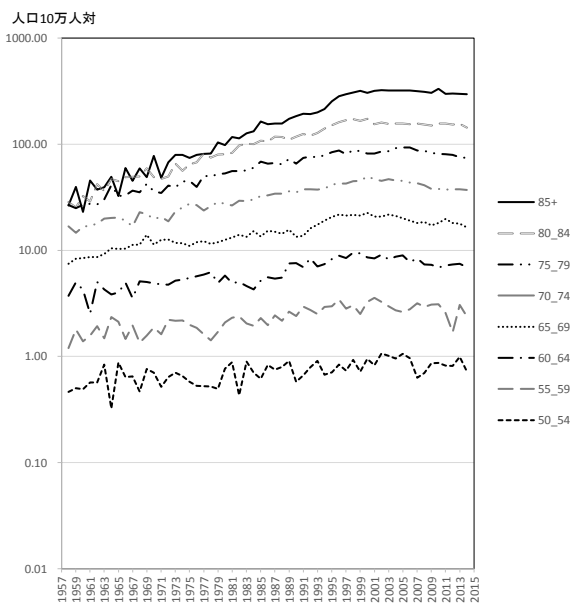


図3. 年齢階級別死亡率の年次推移：前立腺がん

前立腺がん

図4に臨床進行度分布のトレンドを示す。1993年に「限局」が30.4%だったのが、観察期間中増加し続け、2003年には64.8%となり、以降、2012年まで60%台となっている。「所属リンパ節転移」及び「隣接臓器浸潤」を合計した「領域」の割合は観察期間中20%前後で推移し、大きく変わらなかった。「遠隔転移」は、限局とは逆に減少し続け、1993年に50.0%だったのが2003年に20%を割り込み、以降10%台前半に落ち込んでいる。

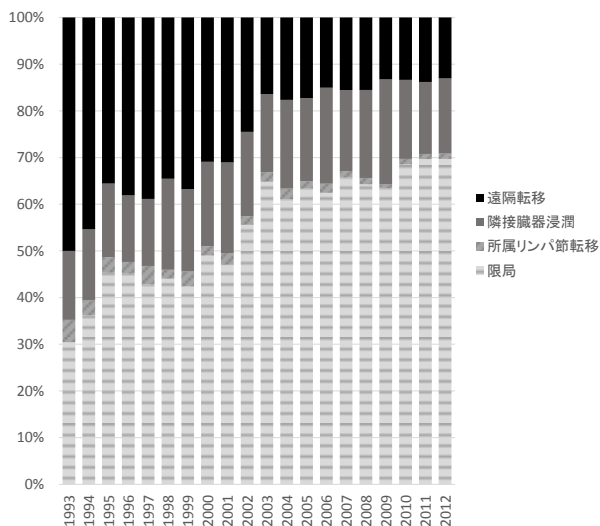


図4. 臨床進行度分布の年次推移: 前立腺がん

図5に発見経緯のトレンドを示す。発見経緯で「がん検診、健診・人間ドック」が大きく増えたのは2003年であり、1990年代に数%で推移していたのが、15.0%以上に急増し、2012年には20.1%となった。

完全性の指標として、がんが死亡票で登録された症例の割合を示す DCN (Death Certificate Notification) 割合が用いられるが、がんが致死的である、すなわちがんに罹患した患者ががんで死亡した場合に、届出漏れの割合の近似値になるという前提に基づいているため、予後のよいがんについては、DCN 割合は、完全性の指標とはなり難い。

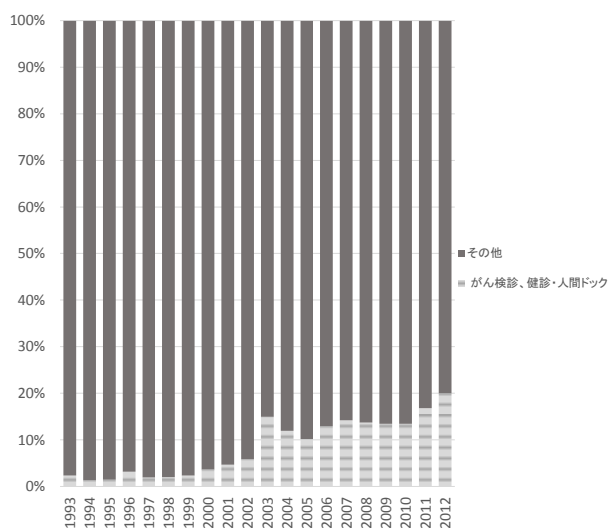


図5. 発見経緯の年次推移: 前立腺がん

図6にDCN割合を含むがん登録の精度指標のトレンドを示す。DCN割合は、1985年に19.5%であったものが2012年には2.5%にまで低下している。他の部位のがんとは異なり、がん診療連携拠点病院の整備及び病院の届出に対するDPC地域貢献加算制度の導入による2005年頃からの罹患数の急増や、DCN割合の減少は、前立腺がんでは観察されなかった。2000年を境に年齢調整罹患率の急激な変化が見られることは前述の通りだが、この年齢調整罹患率の増加とDCN割合の減少とは関連が見られなかった。届出が観察期間中一定精度で行われていれば、DCN割合の増減は予後不良のがんの割合の増減（生存率や死亡率の増減）とも関連するが、こうした事象も観察されなかった。MV%（顕微鏡下で裏付けられたがん症例の割合）は、1985年に74.6%だったのが、2002年に90.7%になり、以降は90%台となっている。なお、MV%には、部位特異的腫瘍マーカーであるPSAによる診断は含まれないために、PSA検査の導入の直接的な影響はないと考えられる。

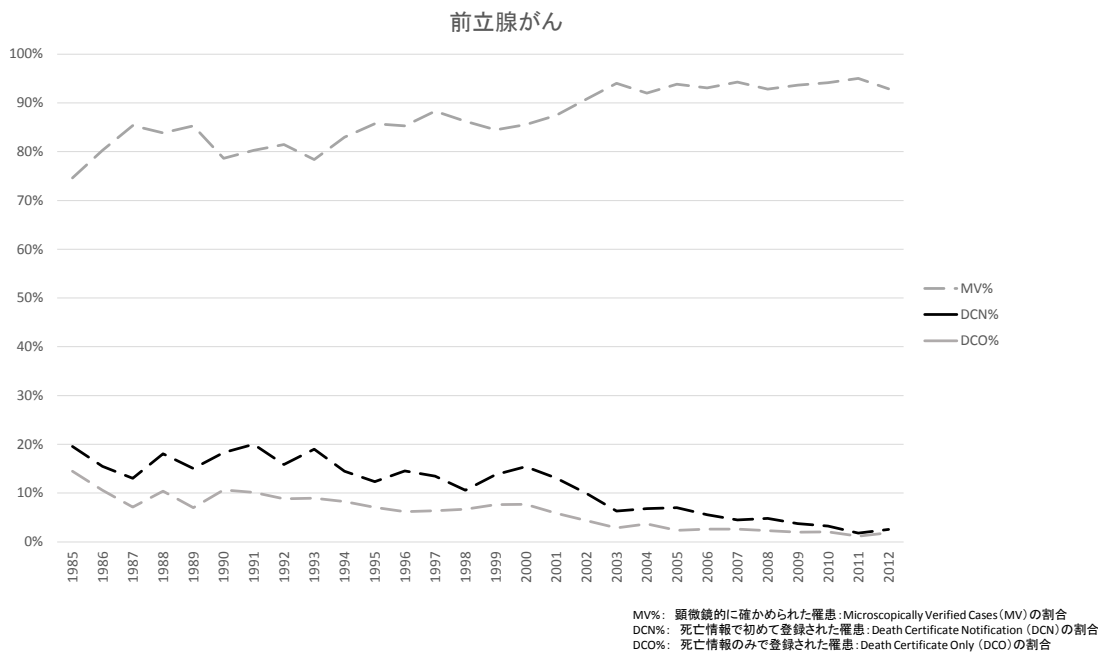


図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図 7 に臨床進行度別の 5 年相対生存率のトレンドを示す。5 年相対生存率は、1993-1996 年では 66.8%で、コンスタントに向上し、2003-2005 年に 90%を超え、2006-2008 年においては 97.5%となっている。臨床進行度別に見ると、限局は観察当初から良好であり、96.5%が 100.0%と 3.5 ポイントの向上となっているが、領域、遠隔では、それぞれ 71.0%が 97.7%と 26.7 ポイントの向上、35.2%が 49.1%となり 13.9 ポイントの向上と、改善が見られた。

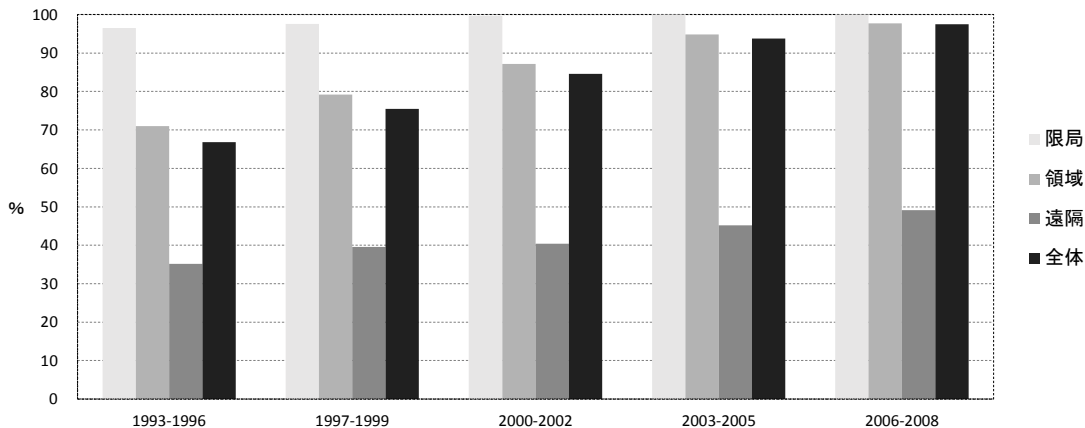


図 7. 臨床進行度別 5 年相対生存率: 前立腺がん

4. 予防危険因子の動向

国立がん研究センターが公表している日本人の前立腺がん危険要因のうち、唯一「可能性あり」とされている大豆の需要動向を、農林水産省の報告に基づいて検討する⁷⁾。粗食料の1人1年当たり消費量は、1985年に6.1kg、2012年にも6.1kgと、変化が見られない。加工用の味噌醤油の生産量は、1985年に18万4000トンだったものが、2012年に15万7000トンと、減少している。長期的なリスク因子への曝露を考慮し、公表されている最古の1960年の数値を見ても、5.6kg、13万5000トンとなっていた。

5. がん検診の動向

前立腺がんのPSA検査は、米国FDAによって1994年にPSAスクリーニング検査が承認された以降に日本で急速に普及したと考えられるが、2001年の「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書においては、直腸診は有効性が認められず、PSA検査は保留とされている⁸⁾。その後2006年のNew England Journal of Medicineに掲載されたヨーロッパのERSPCと、米国のPLCOの2論文に基づき前立腺がん検診の死亡率減少効果が再び議論の俎上に載せられたが^{9,10)}、無作為化比較対照試験(RCT)では死亡率減少効果を示す研究が少なく、症例対照研究、コホート研究では死亡率減少効果について結果が一致していないことから、2008年に刊行された厚生労働省研究班の有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドラインでは、直腸診の証拠レベルは2- (症例対照・コホート研究等) でグレードI (対策型：推奨しない、任意型：適切な説明に基づき個人レベルで検討する)、PSA検査の証拠レベルは1- (質の低い無作為化比較対照試験) /2-で同じくグレードIという判断がされた¹¹⁾。しかしながら、日本泌尿器科学会は、同年に同名のガイドラインを公表し¹²⁾、がん検診の有効性の証明にRCTによる死亡率減少効果を示す必要があるかについても疑問を呈した上で、「論文の正確な分析から、PSA検診による前立腺がん死亡率低下効果は、より決定的になった」としている。

こうした背景の下、平成20年の、厚生労働省実施の「市区町村におけるがん検診の実施状況等調査」では回答した1822の自治体のうち、49.4%がPSA検査による前立腺がん検診を実施しているとしていたものが、平成27年の同調査では、1738自治体のうち、78.0%が前立腺がん検診の実施を回答している¹³⁾。

6. 診断、治療の動向

前立腺がんの診断基準とGleason分類は1966年に提唱された。1990年前後に超音波ガイド下前立腺生検方法が確立した。診断手法としてのPSA検査は、2000年代にPSA精密

検査が保険適応され、診察、腫瘍マーカー以外の検査、画像診断の結果から、前立腺がん罹患が強く疑われる者に対しての検査を行った場合に、算定されることとなった¹⁴⁾。

1980年代以降は、神経を温存した前立腺全摘除術が実施されるようになり、患者のQOLを重視した腹腔鏡下での手術は、2000年頃に術式が確立し、2010年頃には標準的手技が広まった。日本でも、2012年4月に腹腔鏡手術が保険適応となってロボット支援根治的前立腺全摘除術も普及しつつある¹⁵⁾。

ホルモン療法は、外科的去勢若しくはLH-RHアゴニスト・アンタゴニストによる薬物的去勢に加えて、経口の抗アンドロゲン剤を併用するMaximum/Combined Androgen Blockade (MAB/CAB)療法が主流である。ただし、LH-RH製剤・アンチアンドロゲンの開発やPSAによる経過診断の普及とともに、1990年代から普及した間欠的ホルモン療法など、ホルモン療法自体が多様化し、患者に合わせた療法、という様相を呈してきている。

放射線療法における近年の動向としては、1994年にイリジウム(Ir-192)を一時的留置する方法が導入され、より侵襲性が少ないとされるヨウ素(I-125)の永久留置が2003年に認可されている。

7. 証拠の統合

大豆消費の増減は、長期的にもほとんど見られず、このような生活習慣の変化では、罹患年齢が高い前立腺がんの罹患率の、2000年以降の急激な変化は考え難い。決定的な罹患リスク因子が確定していない以上、2000年以降の罹患率急増の説明には、リスク因子の増減以外の要因を検討すべきである。

死亡率のトレンドは、検診普及による死亡率減少を示しているとはいえない。その理由として、臨床進行度のトレンドも、割合として早期がんの発見を示しているが、数としては進行がんは減っておらず、また、死亡率の変化とは同期していないこと、2003年頃から検診発見が急増し、死亡率の変化とは独立してDCN割合が低下していること、生存率は、領域、遠隔において向上していること、が挙げられる。

罹患率・死亡率トレンドの解釈を制限する事項として、罹患データの質の変化と、死亡統計の不安定さが挙げられる。2003年からの罹患データの質の変化に関しては、第3次対がん総合戦略研究事業による全国がん罹患モニタリング集計の開始が2003年罹患集計からであり、本事業で、罹患データの精度向上と、集計方法や項目の標準化を推し進めた上での数値ということが影響している可能性がある。冒頭で記述したように、前立腺がんは、男女を通じて最も生存率が良好な部位の一つであるが、同様に生存率が良好な甲状腺がんと比較して、MI比が大きい。1-(M/I)が部位別5年相対生存率の近似値になるとすれば¹⁶⁾、甲状

腺がんは男性 0.841 に対して 89.5%、女性 0.891 に対して 94.9%であり、その一方、前立腺がんは 0.848 で、生存率は 97.5%である。甲状腺がんと比べ、好発年齢が極めて高い前立腺がんは、死亡診断書に死因の一つとして記載されやすく、また厚生労働省が現在採用している現死因選択ルールで、前立腺がんが選択されやすい可能性が考えられる。トレンドにおいても、こうしたアーティファクトが死亡統計を不安定にし、解釈を困難にしている可能性がある。例えば、1995 年の死亡診断書の様式変更や、死亡統計への ICD-10 導入及び厚生労働省の原死因決定システムである ACSEL の導入は、死亡率変化の契機になり得ると考えられる¹⁷⁾。

こうしたことを総合的に考えると、前立腺がん罹患率の増加は、1990 年代までは、診断技術の向上に伴った高齢者における診断数の増加や、未確定の罹患リスク因子の増加による真の増加で、その後の急増は、多分に 2000 年前後の PSA 検査の普及と市町村での前立腺がん検診の実施に基づいた早期がんの発見によるのであろう。2003 年以降は、検診対象者における「発見し尽くし効果」による増加速度の鈍化とその後の高い罹患率の維持を示していると解する。前立腺がん検診の受診率が一定程度から増加しないために、このレベルで罹患率の伸びが維持されていると考えられる。死亡率の増減は、1990 年半ばまでは罹患率の増加に呼応して増加し、それ以降は、正確な診断技術とリスク分類の開発、治療方法の進歩や標準治療の普及に基づく死亡率減少という真の増減に加えて、一定程度、死亡診断書の記載方法や原死因選択方法の変化の影響を受けているのではないかと想定される。

指針に記載のない前立腺がん検診を導入する市区町村が増加していることは事実であり、罹患リスク因子の増減とは独立して、前立腺がん検診が推進されることによる罹患率の更なる増加が懸念される。

8. 結論

前立腺がんの年齢調整罹患率は増加している。2000 年以降の急増は、多分に PSA による前立腺がん検診実施推進に起因する早期がんの発見によるものと考えられる。前立腺がんの年齢調整死亡率は、1990 年代半ばまで増加し、その後減少している。年齢調整死亡率の増加には、未確定のリスク要因の増加や診断・治療方法の進歩による増加が、減少には標準治療の普及が寄与していると考えられるが、死亡統計の不安定さが影響している可能性がある。

文献

- 1) 西本寛, 松田智大, 柴田亜希子, 堀芽久美. 全国がん罹患モニタリング集計 2012 年罹患数・率報告. 東京: 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター; 2016.

- 2) 大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 人口動態統計年報. 厚生労働省.
- 3) 西本寛, 松田智大, 柴田亜希子, 堀芽久美. 全国がん罹患モニタリング集計 2006-2008 年生存率報告. 東京: 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター; 2016.
- 4) 国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康研究センター. 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究 [Available from: http://epi.ncc.go.jp/can_prev/index.html].
- 5) Kenneth L, Jennifer MC, Helen K, Clarence L, Ashley M. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality 2011.
- 6) Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;158(10):761-9.
- 7) 食料安全保障室 大. 食糧需給表. 農林水産省; 2015.
- 8) 久道茂. 「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書. 2001.
- 9) Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
- 10) Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
- 11) 濱島ちさと. 有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン. 2008.
- 12) 日本泌尿器科学会. 前立腺がん検診ガイドライン: 金原出版株式会社; 2008.
- 13) 健康局がん・疾病対策課. 平成 27 年度 市区町村におけるがん検診の実施状況調査 厚生労働省; 2016.
- 14) 原勲. 【前立腺癌-基礎・臨床研究の最新知見-】 前立腺癌診断の変遷. *日本臨床.* 2016;74(1):20-4.
- 15) 篠原信雄, 安部崇重, 丸山寛. 【前立腺癌-基礎・臨床研究の最新知見-】 前立腺癌治療の進歩. *日本臨床.* 2016;74(1):27-33.
- 16) Asadzadeh Vostakolaei F, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, Visser O, Verbeek AL, Kiemeny LA. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. *Eur J Public Health.* 2011;21(5):573-7.
- 17) 竹村和子, 上田響, 中田正. 人口動態統計における新しい原因選択システム(ACSEL)について. 厚生省の指標. 1996;43(10):9-16.

甲状腺がん

片野田耕太

国立がん研究センター がん対策情報センター がん登録センター

1. はじめに

甲状腺がんは、日本で年間 13,906 例が罹患し、男性より女性の罹患数が多い（男性 3,447 例、女性 10,459 例）（2012 年）¹⁾。罹患数のがん種別の順位は男性では 10 位以内に入らないが、女性では 10 位である（大腸、子宮をそれぞれ一つの部位とした場合）。加齢により罹患率は上昇するが、他のがん種よりも罹患年齢が若いことを特徴とする。例えば 20 歳代の罹患数で見ると、男性では白血病、悪性リンパ腫、大腸、脳腫瘍の次に多く、女性では 1 位の子宮頸部に次いで 2 位である（2012 年）²⁾。

死亡数は年間 1,762 人（2014 年）で、罹患数の 8 分の 1 程度である¹⁾。罹患と同様に男性より女性のほうが多い（男性 570 人、女性 1,192 人）（2014 年）。死亡数のがん種別順位は男女とも 10 位以内には入らない。また、40 歳未満での死亡はまれである²⁾。

生存率は全がんと比べて高く、5 年相対生存率は男性で 89.5%、女性で 94.9%である（2006～2008 年診断例）¹⁾。

確立した予防危険因子は、放射線被曝であり、特に小児期の曝露は感受性が高く、乳頭がんとの関連が強い³⁾。甲状腺がん診療ガイドラインにおいては、被曝時年齢 19 歳以下の大量曝露についてグレード A の判定がなされている⁴⁾。

日本では全国レベルでは甲状腺がんの対策型検診は行われていないが、女性では任意型検診である人間ドックで触診あるいは超音波検査が行われることが多い⁵⁾。なお、福島県においては、2011 年の福島第一原子力発電所（原発）事故以降、当時 18 歳以下だった者を対象に甲状腺検査が実施されている⁶⁾。

甲状腺がんの組織型は乳頭がんが大多数を占め、濾胞がん、髄様がん、未分化がんはそれぞれ数%以下である⁷⁾。甲状腺がんの治療には手術、放射線療法、薬物療法（ホルモン療法、化学療法）などがあり、悪性度の高い未分化がんを除いて手術が基本となる。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図 1 に男女別の年齢調整罹患率および死亡率のトレンドおよび Joinpoint 回帰分析の結果を示す。男女とも、近年は罹患率は有意に増加し、死亡率は有意に減少している。罹患率は、男性では観察開始年である 1985 年以降変曲点がなく、観察終了年である 2012 年まで単調

に増加しているのに対して、女性では 1991～2001 年の間横ばいとなり、その後で有意な増加となっている。死亡率は、男性では観察開始年である 1958 年から 1996 年まで有意に増加し、その後観察終了年である 2014 年まで有意に減少、女性では 1977 年まで有意に増加し、その後有意に減少となっていた。

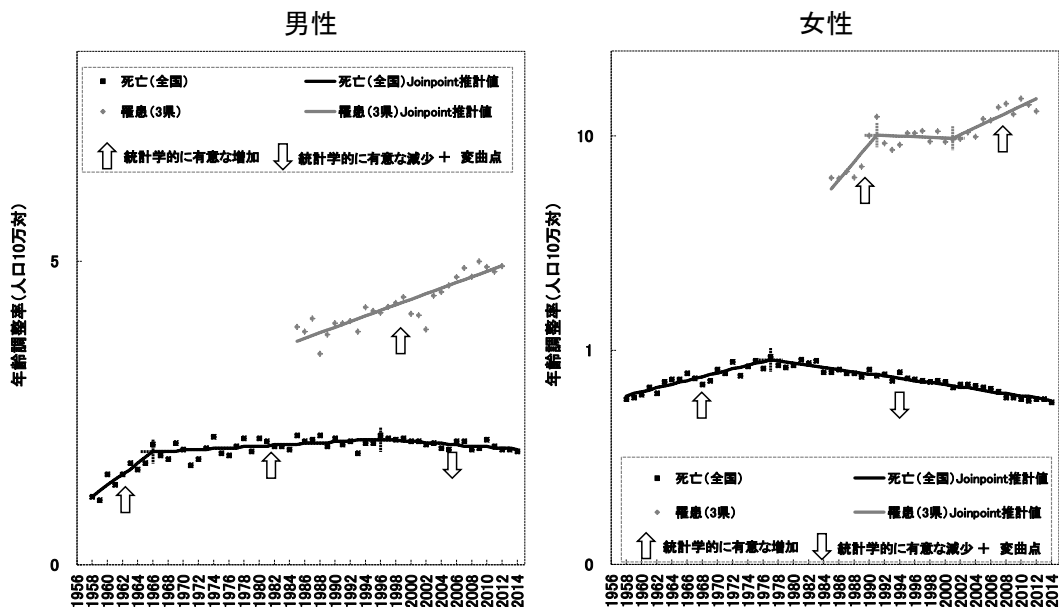


図 1.年齢調整罹患率・死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果：甲状腺がん

表 1 にそれぞれの期間の年変化率を示す。罹患率の年変化率は男性で+3.7%、女性でも 2001 年以降は+3.9%でほぼ同じである。死亡率の年変化率は、男性で 1966 年まで+7.4%、その後 1996 年まで+0.6%、その後 2014 年まで-0.7%、女性で 1977 年まで+2.1%、その後 2014 年まで-1.2%であった。いずれも統計学的に有意であるが、男性の 1966 年以降の年変化率は±1%の範囲に、女性でも 1977 年以降の減少は-1%程度にとどまっており、死亡率変化は罹患率の変化と比べて小さい。

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 甲状腺がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	0	1985	2012	3.7	3.0	4.4	*
		2	1958	1966	7.4	3.5	11.6	*
	1966		1996	0.6	0.2	0.9	*	
	1996		2014	-0.7	-1.2	-0.3	*	
女性	罹患 (3県)	2	1985	1991	10.1	4.7	15.8	*
			1991	2001	-0.3	-2.7	2.1	
		2001	2012	3.9	2.2	5.7	*	
	死亡 (全国)	1	1958	1977	2.1	1.6	2.5	*
			1977	2014	-1.2	-1.3	-1.1	*

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図2に年齢階級別罹患率の5年平均のトレンドを示す。男女とも2005～2009年まで罹患率の増加傾向が見られる。

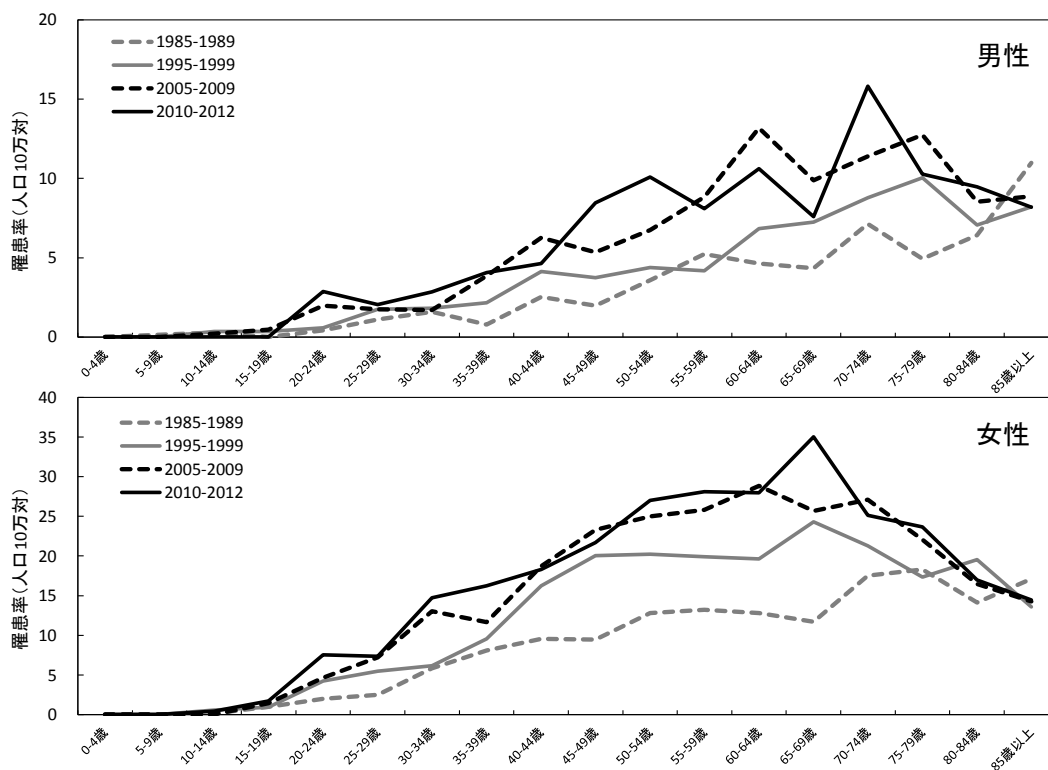


図2. 年齢階級別罹患率の年次推移 (5年平均)：甲状腺

図 3-1 に年齢階級別死亡率のトレンドを示す。女性では、70～84 歳で 1980 年代まで、85 歳以上で 1990 年代まで死亡率の増加が見られ、その後横ばいあるいは減少に転じる傾向が見られる。男性でも 70 歳以上は長期的に死亡率が増加する傾向がある。図 3-2 に年齢階級別死亡率の 5 年平均のトレンドを示す。1985 年以降は 60～70 歳代では死亡率の減少が、85 歳以上では死亡率の増加が見られる。

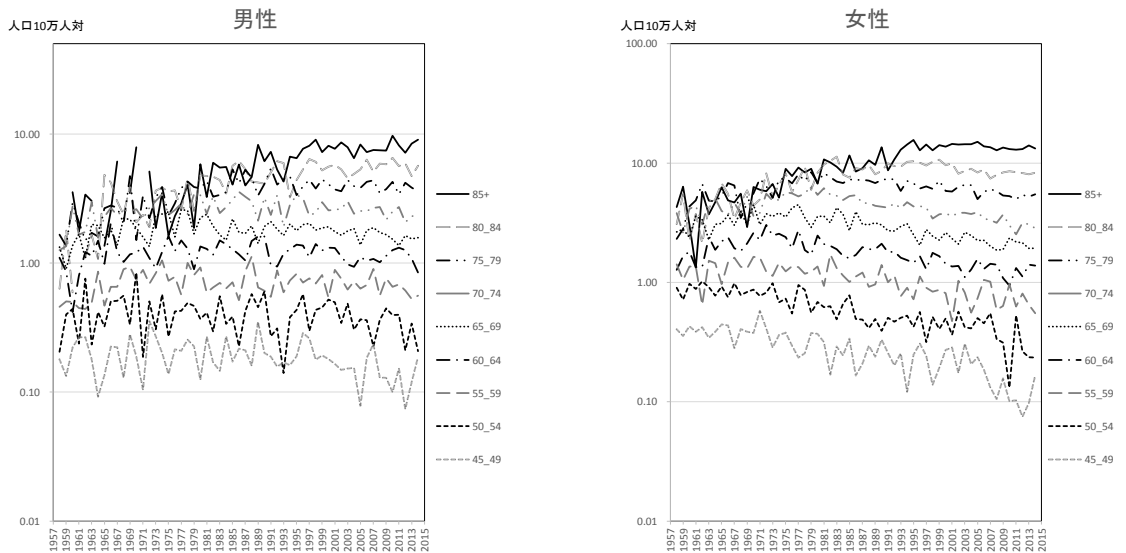


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移： 甲状腺がん

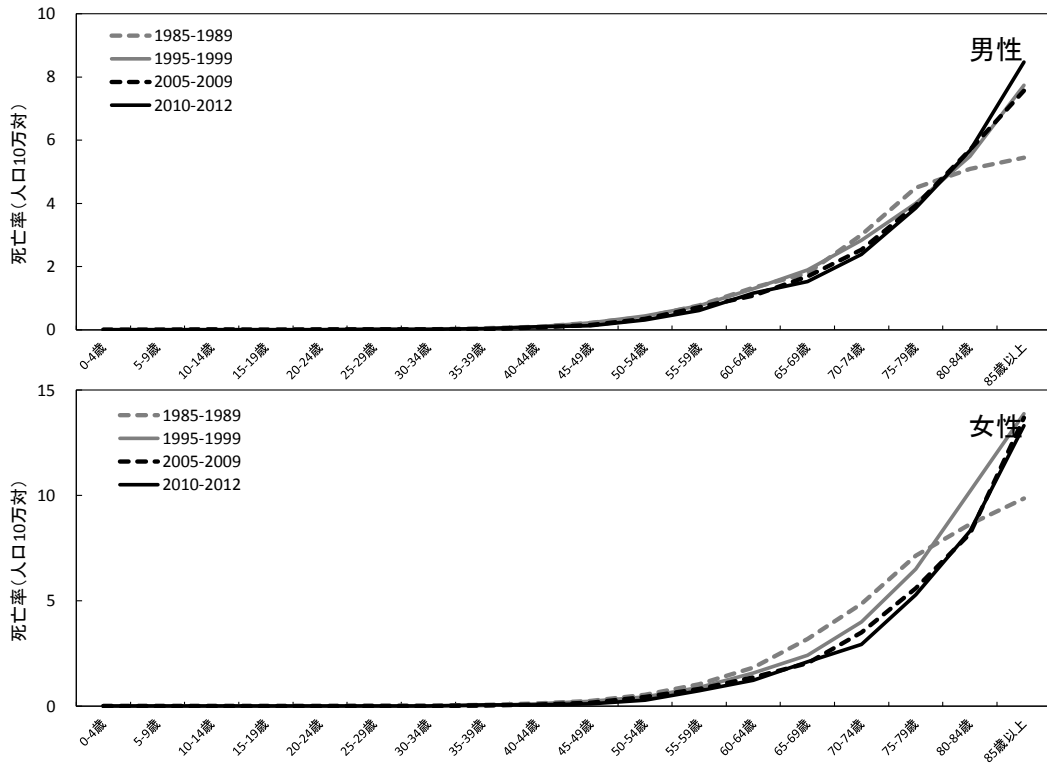


図 3-2. 年齢階級別死亡率の年次推移（5年平均）：甲状腺

図 4 に男女別の進行度分布のトレンドを示す。男性では限局が 4 割前後、女性では限局が 4 割～5 割程度を占め、男女とも進行度の分布に著明な変化はない。ただし、甲状腺がんは罹患数が他の主要部位に比べて少ないため進行度別分布の推移は不安定である。

甲状腺がん

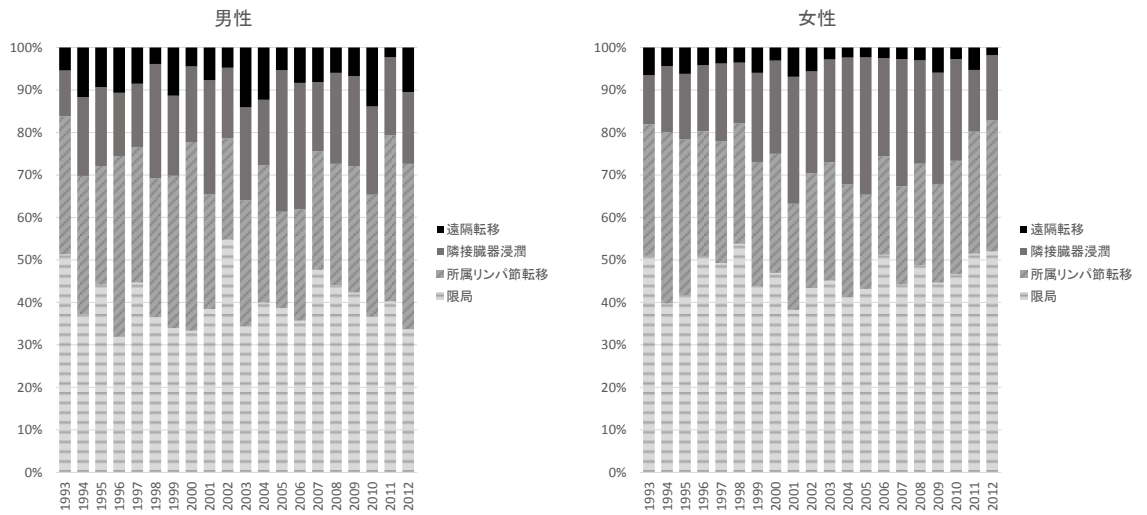


図 4. 臨床進行度分布の年次推移: 甲状腺がん

図 5 に甲状腺がんの発見経緯のトレンドを示す。「がん検診、健診・人間ドック」の割合は、男性では罹患数が少なく不安定であるが、女性では 1990 年代後半に増加し、その後横ばいで推移している。

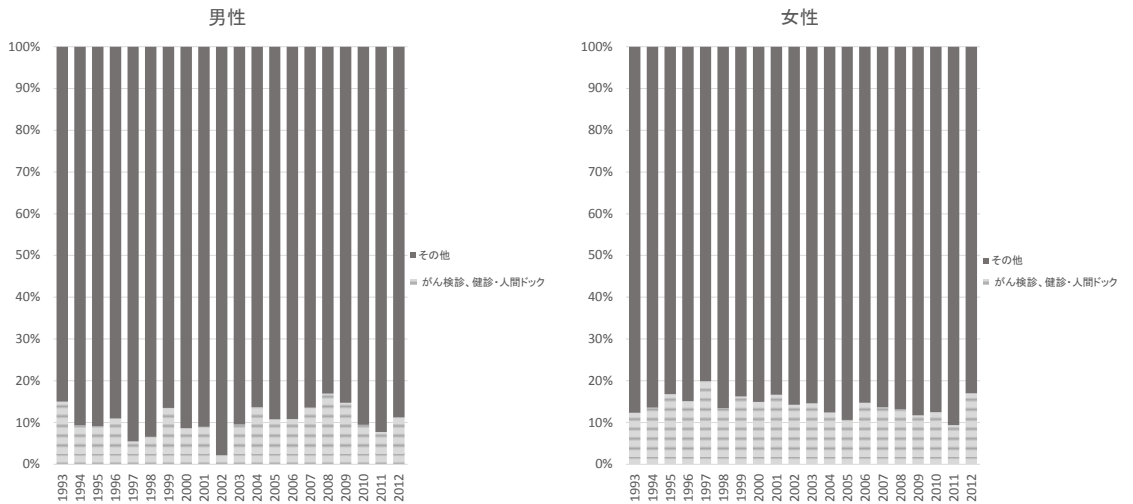


図 5. 発見経緯の年次推移: 甲状腺がん

図 6 に甲状腺がんについてがん登録の精度指標のトレンドを示す。甲状腺がんは予後がよいため、完全性の指標である DCN (Death Certificate Notification) 割合は低いレベルで推移している。

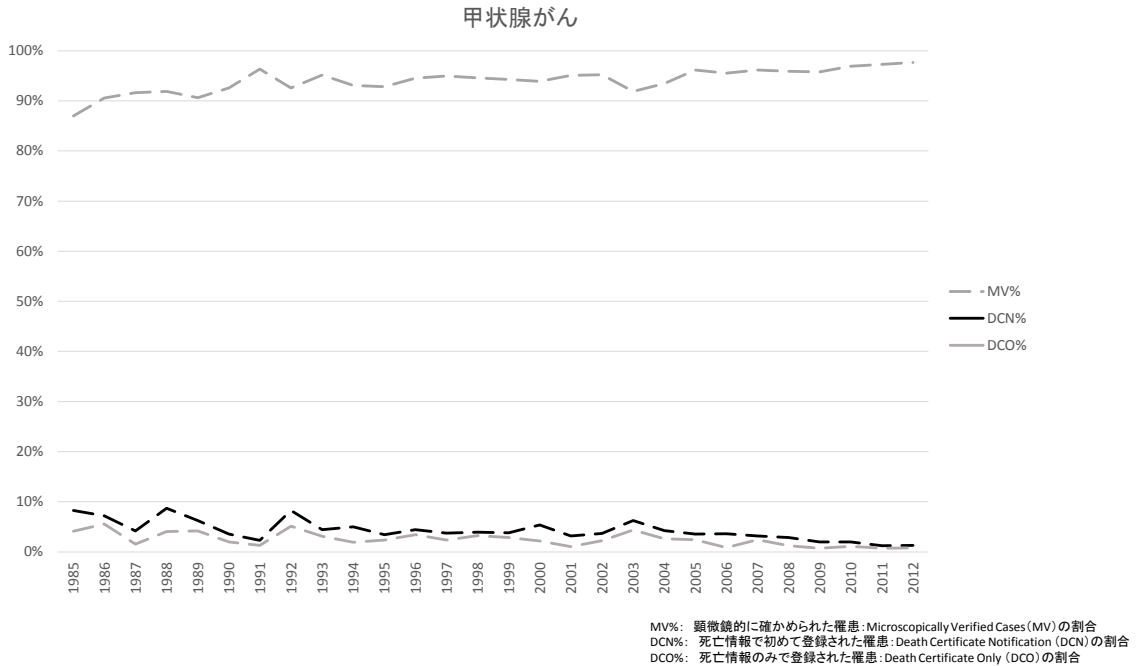


図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図 7 に進行度別 5 年相対生存率のトレンドを示す。「限局」では 5 年相対生存率は元々 100% 近くあり、そのまま推移している。「領域」(所属リンパ節転移または隣接臓器浸潤) でも 5 年相対生存率は 95%前後で推移している。遠隔の 5 年相対生存率は 40%前後であり、明らかな改善は見られない。

甲状腺がん

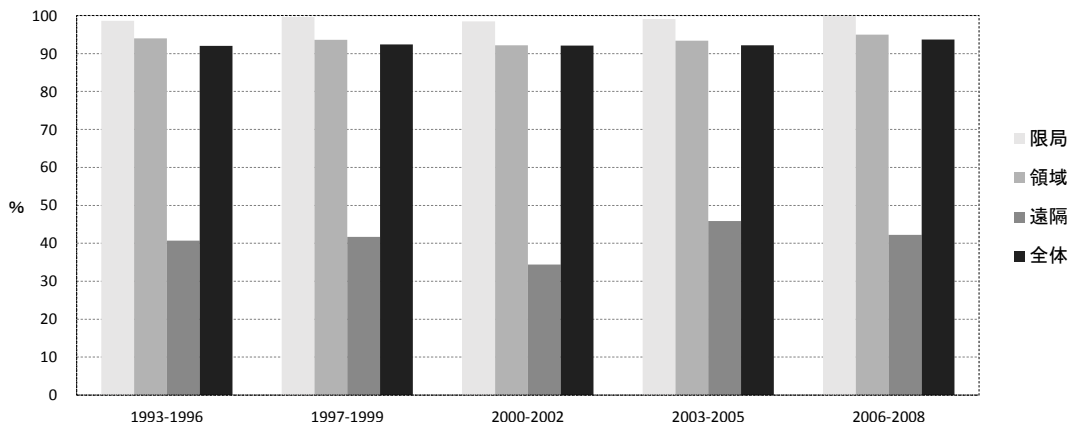


図7. 臨床進行度別 5年相対生存率: 甲状腺がん (男女計)

4. 予防危険因子の動向

甲状腺がんの確立した危険因子である放射線の曝露量を人口集団全体で検討することは難しい。国際連合の「原子放射線の影響に関する科学委員会」は、自然放射線について数年ごとに世界での曝露レベルを推定している。それによると、自然放射線の年間平均曝露量は1988年の報告書から2000年の報告書にかけて2.4mSvで変化がない（1982年報告書では2.0mSvだった）^{8,9)}。一方、医療放射線については、人口当たりの医師数で規定した医療レベルが4段階中で最も高い国では（日本も含まれる）、1988年から2008年までの20年間で人口一人当たりの医療放射線（診断）年間曝露量が約2倍（0.35mSvから0.62mSv）になったと報告されている¹⁰⁾。特に2000年報告書（0.4mSv）以降の増加が大きい。ただ、医療放射線の曝露量は、自然放射線の曝露量に比べて人口一人当たりで換算すると小さいうえ、診断に用いられる医療放射線の8割近くは40歳を超える年齢層が曝露している¹⁰⁾。年間数ミリシーベルトという曝露レベルは、甲状腺がんを顕著に増加させるレベルではない¹¹⁾。福島県の原因事故後の放射線曝露量は小児の98.8%で15mSv未満（最大25mSv）であったと報告されている¹²⁾。

5. がん検診の動向

日本において甲状腺がんの検診は国レベルの対策型検診としては実施されていない。任意型検診である人間ドックの一部として、甲状腺の触診または超音波検査が実施されることが多い⁵⁾。触診と比較して超音波検査は甲状腺がん発見率が高く⁵⁾、人口集団全体の罹患率への影響は大きいと考えられる。超音波検査の実施状況の国レベルの長期的なトレンドは不明であるが、甲状腺の超音波スクリーニングが開始されたのが1980年代、超音波装置のデジ

タル化が始まったのが 1990 年代後半、日本超音波医学会が甲状腺結節（腫瘍）超音波診断基準を示したのが 1999 年である。東京都のデータでは 2004 年度から 2009 年度にかけて検査件数が 3 倍近くに増加している¹³⁾。福島県において 2011 年以降、原発事故当時 18 歳以下だった者を対象に甲状腺検査が実施されている⁶⁾。2015 年 4 月 30 日現在、300,476 名が検査を受診し（受診率 81.7%）、合計 113 例の甲状腺がん（疑いを含む）が発見されている。全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ）を見ると、福島県の 10 歳代の甲状腺がん罹患率は 2012 年に顕著に増加している。

2010 年 男性・10-14 歳: 0.0, 15-19 歳: 1.9, 女性・10-14 歳: 0.0, 15-19 歳: 0.0

2011 年 男性・10-14 歳: 0.0, 15-19 歳: 0.0, 女性・10-14 歳: 0.0, 15-19 歳: 0.0

2012 年 男性・10-14 歳: 2.0, 15-19 歳: 6.2, 女性・10-14 歳: 4.1, 15-19 歳: 15.2

（いずれも人口 10 万対）

一方、2012 年の全国推計値でも甲状腺がんの罹患率は 15-19 歳女性で若干の増加が見られるが、長期的な増加トレンドが背景にあるため福島県における増加の影響かどうか判断が難しい。

2010 年 男性・10-14 歳: 0.0, 15-19 歳: 0.4, 女性・10-14 歳: 0.2, 15-19 歳: 1.9

2011 年 男性・10-14 歳: 0.3, 15-19 歳: 0.3, 女性・10-14 歳: 0.6, 15-19 歳: 1.6

2012 年 男性・10-14 歳: 0.1, 15-19 歳: 0.3, 女性・10-14 歳: 0.5, 15-19 歳: 2.5

福島県における甲状腺がん発見数と MCIJ の罹患率とを比較して甲状腺検査の影響を定量化した研究によると、福島県の甲状腺がん有病数は、もし被曝も甲状腺検査もなかった場合と比較して 20~30 倍になったとされている¹⁴⁾。福島県における甲状腺検査は 2013 年以降も実施されており、今後も罹患率の増加は続くと予想される。韓国では成人女性の乳がん検診の際にオプションとして甲状腺の超音波検査が広く実施され、甲状腺がんの罹患率の著明な増加が観察されている¹⁵⁾。

6. 診断、治療の動向

甲状腺は体表臓器の一つであり、人間ドックなどの健康診断や乳がん検診の際に同時施行される触診や超音波検査さらに CT、MRI、PET 検査などの画像診断で腫瘍が発見される。また、甲状腺がんは進行が一般的に遅く、剖検時にも多数発見される。甲状腺がんの画像診断の中では超音波検査が最も有用であり、ガイドラインでも推奨されている⁴⁾。病理診断には穿刺吸引細胞診が用いられる。甲状腺がんの治療には手術、放射線療法、薬物療法（ホルモン療法、化学療法）などがあり、悪性度の高い未分化がんを除いて手術が基本となる。甲状腺がんの大部分を占める乳頭がんについては、欧米では甲状腺全摘に放射性ヨード内用療

法と甲状腺ホルモン療法を組み合わせる治療が標準であるが、日本では切除範囲を縮小した甲状腺葉（峡）切除のみを行うのが一般的である⁴⁾。未分化がんについては薬物療法、放射線外部照射治療、手術を組み合わせた集学的治療が行われるとされるが、症例数が少なく、有効な治療手段は開発されていない。

診断精度については、1980年代以降、超音波検査の技術の進歩により向上してきたと考えられる。治療については、乳頭がんは元々予後がよいため治療成績の著明な向上が見られず、予後の悪い未分化がんも臨床試験などが積極的に実施されている状況ではない。

7. 証拠の統合

甲状腺がんは、男女とも年齢調整罹患率が増加し、年齢調整死亡率が微減している。予防危険因子については、人口集団レベルで放射線曝露量が増えたことを示す証拠はない。福島県においても、原発事故による住民レベルでの放射線被曝は低いレベルにとどまっている。検診については、人間ドックなどで任意で実施されている超音波検査は、1980年代から導入され、2000年以降も実施数が増えていることを示すデータがある。甲状腺がん罹患に占める「がん検診、健診・人間ドック」の割合は、女性では1990年代後半に増加し、その後著明な変化は見られない。診断精度については、1980年代以降、超音波検査の技術の進歩により向上してきたと考えられる。甲状腺がんの生存率はデータのある1990年代半ば以降大きな変化がない。これらを総合すると、甲状腺がんの罹患の増加は、超音波検査の普及による診断の増加の寄与が大きいと考えられる。甲状腺がんの死亡の減少については原因がわからないが、女性において2000年前後からの罹患の増加後も死亡の減少の勾配に変化がないことから、早期の診断が死亡率減少につながっていないことがうかがえる。

8. 結論

甲状腺がんの年齢調整罹患率は増えている。要因としては、特に女性において人間ドックなど任意型検診における超音波検査の普及と、診断技術の向上が考えられる。甲状腺がんの年齢調整死亡率は減っている。要因については明らかではない。

文献

- 1) 最新がん統計. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」.
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. Accessed 2016年8月22日.
- 2) 集計表のダウンロード. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」.
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed 2016年8月22日.

- 3) 40 内分泌がん A 甲状腺がん. 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学改訂第4版. 東京: 南江堂; 2015:498-501.
- 4) 甲状腺腫瘍診療ガイドライン. 2010. <http://jsco-cpg.jp/item/20/index.html>. Accessed 2016年8月26日.
- 5) 宮崎朝子, 志村浩己, 堀内里枝子, et al. 人間ドック全受診者に対する甲状腺超音波健診の結果と, 結節性病変の経年的変化. 人間ドック. 2011;25:789-797.
- 6) 「県民健康調査」検討委員会「甲状腺検査評価部会」. 福島県.
<http://www.pref.fukushima.lg.jp/site/portal/kenkocoyosa-kentoiinkai-b.html>. Accessed 2016年8月22日.
- 7) Hori M, Katanoda K. Morphological distribution of thyroid cancer from Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. Japanese journal of clinical oncology. Dec 2015;45(12):1182.
- 8) Sources, effects and risks of ionizing radiation. Annex A Exposures from natural sources of radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 1988.
<http://www.unscear.org/unscear/en/publications.html>. Accessed 2016年8月25日.
- 9) Sources and effects of ionizing radiation. Annex B Exposures from natural radiation sources. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2000.
<http://www.unscear.org/unscear/en/publications.html>. Accessed 2016年8月25日.
- 10) Sources and effects of ionizing radiation. Annex A Medical radiation exposures. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2010.
<http://www.unscear.org/unscear/en/publications.html>. Accessed 2016年8月25日.
- 11) Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. Journal of the National Cancer Institute. Jul 5 2006;98(13):897-903.
- 12) Nagataki S, Takamura N. Radioactive Doses - Predicted and Actual - and Likely Health Effects. Clinical oncology. Apr 2016;28(4):245-254.
- 13) 東京都予防医学協会検査一部. 超音波検査の実施成績. 東京都予防医学協会年報. 2011;40:103-108.
- 14) 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? Japanese journal of clinical oncology. Mar 2016;46(3):284-286.
- 15) Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. The New England journal of medicine. Nov 6 2014;371(19):1765-1767.

JACR Monograph Supplement No.2 2016

編 集 片野田耕太 祖父江友孝 田中英夫 宮代勲

発 行 田中英夫

特定非営利活動法人 **日本がん登録協議会**

〒104-0061 東京都中央区銀座8-19-18

第三東栄ビル503

Tel. 03-3547-5992 / Fax. 03-3547-5993

E-mail office@jacr.info

URL <http://www.jacr.info/>

印刷所 有限会社宮永印刷

〒135-0034 東京都江東区永代2-20-4

発行年 平成28年10月 第1刷

ISBN 978-4-925059-56-5

ISSN 2189-0579

定価 本体1852円+税
