

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：83901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23247

研究課題名（和文）医療の質と技術集積性における多角的検討

研究課題名（英文）A multifaceted study on quality of medical care and hospital volume

研究代表者

谷山 祐香里（Taniyama, Yukari）

愛知県がんセンター（研究所）・がん情報・対策研究分野・研究員

研究者番号：00882143

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：効果的な治療方法の開発・導入は医療の質の向上に貢献する。本研究では非小細胞肺癌を対象に、高精度な地域がん登録情報を用いて、相対生存率（当該がん以外による死亡を補正した予後指標）の推移を記述し、本邦で2002年に保険承認された分子標的薬ゲフィチニブの患者の予後への影響を検討した。ゲフィチニブを処方される可能性が高い女性腺がん患者のうち、2002年に診断された患者で、1年相対生存率の水準の上昇が明らかであった。これは、薬物療法が主治療法となる遠隔転移の女性腺がん患者で顕著であった。女性腺がん患者の予後の改善は、少なくとも部分的には、実臨床にゲフィチニブが導入されたことに起因していると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は高精度な住民ベースのがん登録情報を用いて、非小細胞肺癌患者の予後の経年推移を記述し、一般臨床での新規薬剤による患者の予後への影響を分割時系列解析により評価した。当該薬剤が最も処方されやすい転移性腺がんの女性において、ゲフィチニブが保険承認された2002年に診断された患者で1年相対生存率の明らかな上昇が認められた。非小細胞肺癌の女性における予後の改善は、少なくとも部分的には、ゲフィチニブの一般臨床への導入によるものであることを示した。非小細胞肺癌の組織型の比率が欧米とは異なる本邦で、ゲフィチニブの一般臨床への導入による患者の予後への影響に関する情報を提供することができた。

研究成果の概要（英文）：The development and introduction of effective treatment would contribute to the improvement of the quality of medical care. The first approval of the molecularly targeted drug gefitinib for metastatic or relapsed non-small cell lung cancer (NSCLC) was in Japan, in 2002. Although clinical trials showed its efficacy in NSCLC patients who harbor activating EGFR mutations, its effectiveness in real-world cases is not clear. We evaluated trends and changes in relative survival (RS) in NSCLC patients attributable to the introduction of gefitinib using data from Japanese population-based cancer registries. Only among women, a significant level change of 1-year RS in patients diagnosed in 2002 was identified for adenocarcinoma. This significant level change was particularly obvious in women with adenocarcinoma at an advanced stage. Our results suggest that improved survival in women with adenocarcinoma is at least partly due to the introduction of gefitinib into real-world practices in Japan.

研究分野：がん疫学

キーワード：がん登録 がん 医療の質 生存率

1. 研究開始当初の背景

効果的な治療方法の開発・導入は医療の質の向上に貢献すると考えられる。新規薬剤の有効性は臨床試験によって評価され、承認には臨床試験での奏効率や生存期間などの改善が必須である。しかし、臨床試験の対象者は限定的で、その疾患の患者全体の予後の改善については必ずしも評価されない。選択バイアスの影響を最小化するために、住民ベースのデータを用いて、新規薬剤導入による患者の予後への影響を評価する必要がある。

非小細胞肺がんの薬物療法は分子標的薬の開発により大きく進展した。米国では、分子標的薬の登場により、非小細胞肺がんの死亡率と生存率が集団レベルで改善したことが報告された (Howlader N, et al. 2020)。一方、本邦では、2002年に分子標的薬であるゲフィチニブが手術不能または再発非小細胞肺がんを適応として保険承認され、臨床試験では本薬剤による患者の生存期間延長効果が証明されたが、一般の非小細胞肺がん患者集団の予後における効果はこれまで評価されていない。ゲフィチニブは *EGFR* 遺伝子変異を保有する患者に著効し、*EGFR* 遺伝子変異保有患者は腺がん、女性、アジア人、非喫煙者に多い (Kosaka, T. et al. 2004)。ゲフィチニブの承認・導入が、欧米人に比べて、日本人の非小細胞肺がん患者、特に腺がん患者において、集団レベルの予後の改善に大きく貢献している可能性が高い。

2. 研究の目的

- (1) 日本の精度の高い住民ベースのがん登録情報を用いて、1993-2011年に非小細胞肺がんと診断された患者における、診断から1年および3年後の相対生存率(当該がん以外による死亡を補正した予後指標)の推移を、性別、組織型別、進展度別に記述する。
- (2) ゲフィチニブの承認・導入前後での非小細胞肺がん患者の相対生存率の変化を検討する。

相対生存率の改善が認められた場合、患者属性と診断時期の両面から、どのような特性を持つ患者が最も恩恵を受けたかを明らかにし、ゲフィチニブの臨床導入が生存率改善に寄与したかを評価した。*ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*MET*、*RET*などの他の分子標的やそれに対応する阻害剤は、過去15年以上にわたって臨床使用が承認されているが、*EGFR* 遺伝子変異と比較して相対的に頻度が低いため検討には含めなかった (Hirsch FR, et al. 2017)。

3. 研究の方法

データ：全国がん罹患モニタリング集計プロジェクトに提供された6府県の地域がん登録情報のうち、1993年から2011年に非小細胞肺がんと診断された患者の情報を利用した。

主要評価項目：非小細胞肺がんと診断されてから1年および3年後における相対生存率とした。

統計解析：ゲフィチニブは2002年に承認されたため、2002年以降に診断された非小細胞肺がん患者は、2002年以前に診断された患者よりも、ゲフィチニブの投与を受ける可能性が高いと考えた。そこで、非小細胞肺がんの治療選択肢としてゲフィチニブが含まれていたかどうかによって、診断年を2つの期間、期間1(1993-2001年)と期間2(2002-2011年)を定義した。2つの診断期間の患者属性は男女別に、カイ二乗検定を用いて比較した。予後は、非小細胞肺がん以外による死亡を補正した場合の生存確率を示すことができる相対生存で評価した。診断年ごとに、診断から1年および3年後の相対生存率を、性別、組織型別、進展度別に算出した。

ゲフィチニブの一般臨床への導入の影響は分割時系列解析を用いて、期間1と期間2の患者における診断から1年および3年後の相対生存率の水準の変化を推定することで評価した。ゲフィチニブが承認された年をそれが一般臨床への導入が開始された時点とみなした。すべての解析はSTATA version 16 (Stata Corp, College Station, TX, USA)で行った。

4. 研究成果

解析対象となった非小細胞肺がん患者は120,068人(男性:83,813人、女性:36,255人)であった。1993年から2011年に診断された患者では、男女ともに、腺がんの患者の割合が扁平上皮がんよりも高かった。男女ともに、非小細胞肺がん患者全体の診断年ごとの1年、3年相対生存率は経年的に上昇していた。男性患者では、組織型が腺がん、扁平上皮がんのいずれにおいても、2002年に診断された患者の1年、3年相対生存率の水準の変化は明らかではなかった。一方で、*EGFR* 遺伝子変異陽性の割合が高い女性の腺がん患者において、2002年に診断された患者の1年相対生存率の水準の上昇が明らかであった(3.48%、95%信頼区間:0.15%-6.81%)。さらに、薬物療法が主治療法となる遠隔転移の女性の腺がん患者では、その上昇が顕著であった(10.56%、95%信頼区間:3.24%-17.87%)。しかし、3年相対生存率では水準の変化は明らかではなかった。

非小細胞肺癌患者の予後は、喫煙率の低下、CT 検診の普及による早期発見の増加、予後の良い腺がん罹患の増加に伴い改善してきたと考えられた。女性腺がん患者の予後の改善は、少なくとも部分的には、一般臨床にゲフィチニブが導入されたことに起因していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷山祐香里、尾瀬功、小柳友理子、伊藤ゆり、松田智大、松尾恵太郎、伊藤秀美
2. 発表標題 住民ベースのがん罹患情報を用いた非小細胞肺癌患者の予後における分子標的薬による影響の評価
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷山祐香里、尾瀬功、小柳友理子、伊藤ゆり、松田智大、松尾恵太郎、伊藤秀美
2. 発表標題 治療の進歩に伴う非小細胞肺癌の予後の変化の推定：住民ベースのがん登録情報を用いた記述疫学研究
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------