

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04796

研究課題名(和文) 全国乳癌登録ビッグデータによるがん治療の均てん化と予後予測ツールの開発

研究課題名(英文) Development of breast cancer prognosis tool using the National Clinical Database-Breast Cancer Registry in Japan

研究代表者

徳田 裕 (TOKUDA, Yutaka)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：20163975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：平成26(2014)年度のNCD(National Clinical Database)乳癌登録症例数は、79,422例であり、本邦推定罹患数の90%以上のカバー率を達成した。平成27年度からNCDプラットフォームを使って予後情報の収集を開始した。Quality Indicator(診療の質の指標)の評価については、8項目のQI実施率をフィードバックしている。術後放射線療法の実施率では、学会認定施設、がん拠点病院などの施設間で比較した結果、非認定施設、非拠点病院で実施率が低いことが示された。

研究成果の概要(英文)：The National Clinical Database (NCD) Breast Cancer Registry in Japan is a nationwide prospective web-based registry and covered more than 90% of annually diagnosed breast cancer patients in 2014. The NCD Breast Cancer Registry has systematically collected accurate data to develop a standardized database for improvement of quality and evaluation of healthcare outcome.

The NCD has established a feedback system for the hospital QIs (Quality Indicator) via web. Eight QIs were chosen based on a clinical practice guideline so far. Especially on the issues of postoperative radiotherapy, significant differences in QIs were recognized between authorized and non-authorized institutions.

研究分野：乳腺内分泌外科

キーワード：医療の質 がん登録 医療の均てん化

1. 研究開始当初の背景

乳癌領域では欧米で臨床試験が多く行われ、そのデータをもとにした予後予測ツールの開発が行われてきた。代表的なものは Adjuvant! Online (<http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>) であり、年齢、健康状態、臨床病期等を入力すると、術後 10 年間の再発リスク、乳癌による死亡リスク、他病死のリスクなどが表示される。さらに、術後補助療法によりリスクがどのように軽減されるかを示し、本邦の臨床現場においても治療方針決定の補助ツールとして使用されている。しかし Adjuvant! Online の結果は欧米人のデータをもとにした予測ツールであり、本邦の症例の予後を反映していない可能性がある。

診療ガイドラインは多くの疾患で作成され、日本の医療の均てん化を前進させたが、しかし診療ガイドラインの推奨治療が臨床においてどの程度実施されているのか、生存期間の延長に寄与しているか評価された、ガイドラインは存在しない。

日本乳癌学会は 1975 年から乳癌登録を開始し 2003 年までの 29 年間に 188,265 症例が登録された。2004 年からは、Web 登録システムに移行し、2013 年 1 月 25 日現在の参加施設数は 925 施設であり、新システムでの総登録症例数は 252,922 例である。この過去データは、一般社団法人 National Clinical Database (以下、NCD) に移行が完了している。一方、2012 年度からすでに、NCD 上に乳癌登録が実装されている。NCD は 2011 年 1 月 1 日にスタートし、現在 2,500 以上の参加施設、3,800 以上の診療科のネットワークにより構成され、これ程大規模に専門医制度と連携したデータベースは国内外に例がない。NCD はインターネットを介したシステムを用いて全国の施設からデータを収集し、情報システム管理、データ管理、分析を行う。臨床項目の定義については欧米と統一することにより、国内の施設間はもとより欧米施設との直接的な成績比較が可能となり、日本全体としての治療成績向上につながると考えられている。

2012 年度では本邦で行われる手術の 95% が登録され、総登録例数は約 120 万例で世界でも類を見ないビックデータである。乳癌登録が NCD へ移行し、悉皆性が増したことで推計を上回る 65,000 例以上の症例が入力された。がん登録の national database が不十分な状況では、その意義は大きい。

臓器がん登録の中で乳癌領域は本邦の推定罹患数に近い症例が登録されて

おり、他癌種の登録率 14-26% に比べると高い症例登録率である。日本乳癌学会乳癌登録の 2004 年から 2010 年の総登録症例数は 252,922 例であり、2012 年度の NCD を介した乳癌登録は約 6 万 5,000 例以上である。5 年の予後調査に関しては 2004 年から 2006 年までの症例の予後調査が終了し 2 万例以上が登録された。我々はこのデータベースを用いて NCD と協力し研究を行う。

2. 研究の目的

欧米では既に予後予測ツールが臨床で汎用されている、基本となるデータは、欧米人のものである。本邦には、それに準ずる独自のツールはない。したがって、本邦の臨床現場では、治療方針の決定に、海外の予後予測ツールを使用せざるを得ないのが現状である。しかし、海外の予後データが正確に日本人の再発率、死亡率を反映しているかは不明である。本研究は日本乳癌学会が確立、維持してきた「全国乳がん患者登録調査」(乳癌登録)のデータベースをもとに、登録委員会として、以下の予後情報の利活用を行う。

- (1) 予後情報をもとにした予後予測ツールを開発し、Web 上で公開し、本邦の乳癌診療の補助ツールを提供する。
- (2) 乳癌診療ガイドラインを軸に診療の質を評価するための Quality Indicator (QI: 診療の質の指標 1)) を作成し、その実施率を測定、乳癌診療の施設間格差、地域間格差を評価し、均てん化をはかる。

3. 研究の方法

日本乳癌学会登録委員会に所属するわれわれはすでに乳癌登録を用いた予後解析、QI の設定、実施率の測定するための研究を行ってきた。本研究でそれらの研究をもとに 4 つの研究を並行して行う。

- (1) 乳癌登録の予後情報を NCD を介して取得するシステムの構築
- (2) 予後情報を用いた日本版、予後予測ツールの開発
- (3) 予後情報を用いた乳癌領域で設定された QI の評価。ガイドラインの妥当性の評価
- (4) QI の評価による、病院間、地域間、医師の間での医療の質の格差についての検討

以上の研究をもとに日本の乳癌治療の均てん化を目指した研究を進める。

乳癌登録の予後情報を NCD を介して取得するシステムの構築

平成 27 年度

現在、2004 から 2006 年の回収率は

45-50%であった。他の臓器がん登録に比べれば高いが、いまだ十分といえない。2007年度の乳癌登録から、NCDに移行されたデータはインターネットを介して入力されるようになる。有効なアラートのかかけ方などで、回収力を上げるための研究をする。

平成 28 年度以降

27年度から始まったNCDを介しての予後情報の回収率を測定し、回収率を上げるための対策を検討する。また国民総背番号制度、がん登録法など今後様々な行政のがん登録を促進させるための法律などを考慮に入れながら、より有効な対策をとるための研究を行う。

予後情報を用いた日本版、予後予測ツールの開発

平成 27 年度

2004-2006年度の予後情報がNCDに移行した後、その予後情報をもとにガイドラインで推奨された治療と、推奨されていない治療の5年生存率を測定する。米国で作られている Adjuvant! Online は予後解析式が論文にされており (Ravdin P.M. et al JCO 2001) 過去の研究をもとに、乳癌登録の予後データを使用して日本版予後予測ツールの開発の研究を行う。

平成 28 年度以降

27年度に得られた研究の予後予測の計算式の評価し、研究グループの中での評価が終了し次第、Web上で一部の施設に公開し、動作確認を開始し、広く意見を集め、改善点を見つけ出す。最終的にはNCD、日本乳癌学会のコンセンサスのもと平成28年度以降、一般公開に向けて研究を進める。

予後情報を用いて乳癌領域で設置されたQIの評価。ガイドラインの妥当性の評価

平成 27 年度

申請者らは乳癌登録を用いて予後情報を必要としないQIの項目については本邦全体として、また各施設ごとに計算することにより、本邦の乳癌治療の質を評価し、施設間の格差を提示するために研究を進めている。今後、QIの実施率の高い地域、施設の乳癌の予後情報を検討することで、ガイドラインで推奨されている治療を行うことが、予後の改善につながるかどうかの研究を行う。そのために27年度は現在計測可能であるすべてのガイドラインの50項目についてQIと予後との関係を本邦全体、地域、施設ごとに検証を進める。

平成 28 年度以降

27年度に得られた結果をもとに、結果の妥当性を評価する。また26年度と27

年度以降から得られたQIの比較も行う。また同時にガイドラインでは推奨されていないことが実際の臨床で行われていない場合は、乳癌学会QI小委員会を通してガイドライン委員会へ報告し、臨床試験から得られるエビデンスと、実臨床のかい離をどのようにガイドラインの中に組み入れるかの検討を促す。

QIの評価による、病院間、地域間、医師の間での医療の質の格差についての検討

平成 27 年度

NCD-乳癌登録を用いることで、病院、地域ごとにQIを算出することが可能である。このデータを用いて病院間格差、地域間格差を解析する。またNCDのインターネットを介した施設のつながりは、この解析結果を施設にフィードバックすることが可能となる。またNCDでは元々術者や助手の医師登録が行われているが、27年からは乳癌登録の乳癌に対する術前術後の治療においても治療責任医師の登録を行うことになっている。治療責任医師は今までの外科医だけの登録から腫瘍内科医の登録への参加を促し、このデータを基に、外科医と内科医の術前術後の化学療法の傾向、ガイドラインの実施率など、医師の間での格差についても検討が可能となる。

平成 28 年度以降

28年度以降には27年度から実装される、治療責任医師から外科医、内科医、専門医など医師の間でのガイドラインの実施率の違いを検討する。施設、地域の実施率に関しては27年の実施率を通知し、施設間の違いを認識することで、日本の施設間格差の解消につなげる。また年度ごとに実施率を計測することで、このフィードバックシステムの検証も同時に進める。

われわれは、すでに乳癌登録を用いた予後解析、QIの設定、実施率の測定するための研究を行ってきた。本研究でそれらの研究成果をもとに予後情報追加、予後情報の回収率の向上を目指し、悉皆性、予後情報などで他癌種に比べリードする乳癌登録を用いて、さらに研究を進める。乳癌登録を用いて研究を遂行することで、他癌種の臓器がん登録の重要性の理解がすすみ、本邦における臓器がん登録の推進にもつなげると考えている。臓器がん登録の推進により、本邦のがん治療の現状を把握し、地域間格差、施設間格差を検証することで、がん治療の均てん化が可能となる。さらに各癌種でガイドラインが整備されてきたが、これらのガイドラインを評価することは、地域がん登録、院内がん登録ではできず、より

詳細な項目から構成される臓器がん登録がなければ不可能である。乳癌登録においてガイドラインを評価できることを示し、他の臓器がん登録の内容の充実を図ることも可能である。

本研究を遂行する上での具体的な工夫
本研究では日本乳癌学会の登録委員会が管理する乳癌登録を使用する。申請者らは日本乳癌学会、登録委員会および予後解析小委員会の委員であり、乳癌登録の予後情報をもとに研究を行うことを日本乳癌学会の理事会より承認を得ている。NCD から宮田裕章、友滝愛（東京大学 医療品質学講座）が参加することで、NCD との連携により、研究の遂行が容易になる。さらに、申請者は乳癌学会 QI 小委員会のメンバーでもあり、乳癌領域の QI は設定が終わっている。その QI 実施率については、NCD の協力のもと、2012 年度データを用いて解析が進んでおり、すみやかに研究を行える体制にある。

研究計画を遂行するための研究体制
予後解析小委員会のメンバーは登録委員会の委員長であり主任研究者の徳田裕（東海大学 乳腺内分泌外科）と登録委員の中から木下貴之（国立がんセンター）、阿南敬生（北九州医療センター）が参加し登録システムのさらなる精度の向上、学会員への登録の周知を行う。NCD から宮田裕章、友滝愛（東京大学医療品質学講座）が参加し、NCD を介した予後情報の入力システムの構築、さらにデータの解析等を担当する。乳癌のビッグデータの解析に慣れた岩本高行（岡山大学 乳腺内分泌外科）、新倉直樹（東海大学 乳腺内分泌外科）が参加し、海外で行われている予後予測ツール、QI を用いた医療評価などの検索を行い、データの解析も一部担当する。すでに乳癌登録を用いた QI の設定が終了し、2012 年度データを用いて NCD の協力のもと解析が進んでおり、すみやかに研究を行える体制にある。

他の研究内容と本研究との関連性及び相違点

乳癌登録は本邦の推定乳癌罹患数に近いビッグデータであり、他の癌種ではこのような研究を行えるデータベースは現時点で存在しない。乳癌登録を使い、ガイドラインを軸に作成された QI について全国平均との対比を各施設にフィードバックすることで、各施設に格差解消の対策を勧告し、改善を再評価する。これが均てん化につながると考える。さらに、ガイドライン自体の評価が可能であり、有意義な新たなガイドラインの作成

につながる。まずは乳癌領域からがん登録を用いた研究、社会的有用性を発信し、モデルケースとなることで、他領域での疾患データベースの構築を促し、日本の医療の均てん化を促す。

4. 研究成果

平成 26(2014)年度の NCD (National Clinical Database)乳癌登録症例数は、79,422 例であり、本邦推定罹患数の 90%以上のカバー率を達成した。乳癌登録における予後情報を NCD を介して取得するシステムの構築については、平成 27 年度から NCD プラットフォームを使って予後情報の収集を開始した。平成 29 年 1 月 26 日時点の 5 年以降の平均予後データ入力率は、32.6%であり、自施設の予後入力率の表示や、メール、Web 上での周知により入力率の向上を計っている。その結果、平成 30 年 2 月 21 日のそれは、47.6%と改善している。また、平成 16(2004)年、17(2005)年、18(2006)年の予後データの解析をそれぞれ論文として発表した。

予後情報を用いた日本版、予後予測ツールの開発については、平成 27 年度に過去データを使って予備的検討を開始した。本邦における検診発見乳癌の特徴、Body Mass Index の予後に及ぼす影響、若年発症の乳癌の予後、術前化学療法前後のホルモン受容体、HER2 蛋白発現状況などの解析を行い、その結果の一部を論文文化した。

Quality Indicator(診療の質の指標)の評価については、診療ガイドラインに基づいて乳癌領域で QI を設定し、NCD プラットフォームを使って施設ごとの 6 項目の QI 実施率を解析した。各施設に QI 実施率をフィードバックするために、NCD でシステムを整備し、平成 28 年 6 月にテスト環境をリリースし、9 月から運用を開始した。現在では、8 項目の QI 実施率をフィードバックしている。また、年度ごとに実施率を計測することで、このフィードバックシステムの検証も同時に進めた。

病院間、地域間、医師間での医療の質の差についての検討では、とくに、乳房温存術後の残存乳腺への放射線療法や腋窩リンパ節転移が 4 個以上の乳房切除術後の胸壁および鎖骨上リンパ節への放射線療法の実施率について、学会認定施設、がん拠点病院などの施設間で比較検討した。その結果、非認定施設、非拠点病院で実施率が低いことが示された（第 61 回 がん対策推進協議会）。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7件)

Kinoshita T, Fukui N, Anan K, Iwamoto T, Niikura N, Kawai M, Hayashi N, Tsugawa K, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Masuda S, Iijima K, Nakamura S, Tokuda Y. Comprehensive prognostic report of the Japanese Breast Cancer Society Registry in 2004. Breast Cancer (査読有) 2016; 23(1): 39-49. DOI: 10.1007/s12282-015-0644-5

Anan K, Fukui N, Kinoshita T, Iwamoto T, Niikura N, Kawai M, Hayashi N, Tsugawa K, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Masuda S, Iijima K, Nakamura S, Tokuda Y. Comprehensive prognostic report of the Japanese Breast Cancer Society Registry in 2005. Breast Cancer (査読有) 2016; 23(1): 50-61. DOI: 10.1007/s12282-015-0645-4

Iwamoto T, Fukui N, Kinoshita T, Anan K, Niikura N, Kawai M, Hayashi N, Tsugawa K, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Masuda S, Iijima K, Nakamura S, Tokuda Y. Comprehensive prognostic report of the Japanese Breast Cancer Society registry in 2006. Breast Cancer (査読有) 2016; 23(1): 62-72 DOI: 10.1007/s12282-015-0646-3

Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, Hayashi N, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Iijima K, Masuda S, Tsugawa K, Kinoshita T, Nakamura S, Tokuda Y. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. Ann Oncol (査読有) 2016; 27(3):480-7. DOI: 10.1093/annonc/mdv611

Kawai M, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Niikura N, Anan K, Hayashi N, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Iijima K, Masuda S, Tsugawa K, Kinoshita T, Nakamura S, Tokuda Y. Body mass index and survival after diagnosis of

invasive breast cancer: a study based on the Japanese National Clinical Database-Breast Cancer Registry. Cancer Med(査読有)2016; 5(6):1328-40. DOI: 10.1002/cam4.678

Iwamoto T, Kumamaru H, Miyata H, Tomotaki A, Niikura N, Kawai M, Anan K, Hayashi N, Masuda S, Tsugawa K, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Iijima K, Matsuoaka J, Doihara H, Kinoshita T, Nakamura S, Tokuda Y. Distinct breast cancer characteristics between screen- and self-detected breast cancers recorded in the Japanese Breast Cancer Registry. Breast Cancer Res Treat (査読有) 2016; 156(3):485-494.

DOI: 10.1007/s10549-016-3770-7

Kataoka A, Iwamoto T, Tokunaga E, Tomotaki A, Kumamaru H, Miyata H, Niikura N, Kawai M, Anan K, Hayashi N, Masuda S, Tsugawa K, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Iijima K, Kinoshita T, Nakamura S, Tokuda Y. Young adult breast cancer patients have a poor prognosis independent of prognostic clinicopathological factors: a study from the Japanese Breast Cancer Registry. Breast Cancer Res Treat (査読有) 2016; 160(1):163-172.

DOI: 10.1007/s10549-016-3984-8

〔学会発表〕(計 1件)

Miyashita M, Niikura N, Kumamaru H, Miyata H, Ishida T, Kinoshita T, Tsuda H, Nakamura S, Tokuda Y. Role of postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a study from the Japanese Breast Cancer Registry. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2017.12.5-9, San Antonio, USA

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳田 裕 (TOKUDA, Yutaka)
東海大学・医学部・教授
研究者番号：20163975

(2) 研究分担者

木下 貴之 (KINOSHITA, Takayuki)
国立研究開発法人国立がん研究センター・
中央病院・科長
研究者番号：00225004

岩本 高行 (IWAMOTO, Takayuki)
岡山大学・大学病院・助教
研究者番号：40627238

新倉 直樹 (NIIKURA, Naoki)
東海大学・医学部・准教授
研究者番号：60459469

河合 賢朗 (KAWAI, Masaaki)
地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城
県立がんセンター (研究所)・がん薬物療
法研究部・特任研究員
研究者番号：80513530

宮田 裕章 (MIYATA, Hiroaki)
東京大学・医学部附属病院・特任教授
研究者番号：70409704

隈丸 拓 (KUMAMARU, Hiraku)
東京大学・医学部附属病院・特任講師
研究者番号：00511461

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

阿南 敬生 (ANAN, Keisei)