

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 18 日現在

機関番号：84409

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22800094

研究課題名（和文） がん患者の治癒割合の推定：がん医療の評価

研究課題名（英文） Estimation of cure fraction for cancer patients:
Evaluation of cancer care

研究代表者

伊藤 ゆり (ITO YURI)

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（研究所）・がん予防情報センター・研究員

研究者番号：60585305

研究成果の概要（和文）：地域がん登録資料を用いて、がん患者の治癒割合および非治癒患者の生存時間の中央値を推定し、その時代変化を検討することによりがん医療の評価を行った。1975～2000年において、食道、胆嚢・胆管、肺がんは全期間を通じて治癒割合、生存時間ともに向上し、診断・治療技術の向上が示唆された。一方、肝がんでは治癒割合は向上せず生存時間だけが延長した。また、前立腺がんでは生存時間の延長がなく、治癒割合だけが向上し、過剰診断の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We estimated the cure fraction and median survival time for uncured cancer patients and evaluated cancer care by examining these trends using population-based cancer registry data. Both cure fraction and survival time for esophageal, gallbladder and lung cancer patients improved during the study period. This indicated improvements in diagnostic and treatment techniques for those cancer sites. The cure fraction for liver cancer patients was stable, while the median survival time for uncured patients was prolonged significantly. Improvement of cure fraction without prolongation of survival time for prostate cancer patients suggests the possibility of overdiagnosis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：がん疫学・予防

キーワード：がん登録、治癒モデル、生存解析、治癒率、がん医療の評価

1. 研究開始当初の背景

(1) 治癒割合とは

がん医療の向上に伴い、がんは部位によっては、長期生存が可能な疾病となってきた。がん患者やその家族、またがん医療の従事者にとって、がん患者の長期予後に関する情報は非常に重要である。従来、がん患者の予後

を示す指標として5年生存率が用いられてきた。地域がん登録では地域に発生する全がん患者の情報が登録され、長期間の追跡調査により、生存・死亡が把握されることによって、精度の高い生存率の測定が可能となっている。5年という区切りは、従来、がんが治癒したとする簡便な目安として使われてき

たが、がんの部位や種類によって、その性質や予後が異なるため、一律に5年で判断できるとはいいがたい。そこで、がんの5年生存率に代わる治癒率（治癒割合）の推定が必要となってきた。

がんの治癒は、個人レベルにおいては、がん細胞の消失ということになるが、そのような判断は非常に困難である。そこで、がんの治癒を集団レベルで（がん患者のデータを用いて）検討する統計的方法（治癒モデル）がBoagにより提案された(Boag, 1949)。さらに、地域がん登録資料に基づく検討においては、がん患者の集団の死亡確率が同じ性別、年齢の一般集団の死亡確率とほぼ同じになったとき、がんが治癒したとみなす考え方（相対生存率の考え方）が治癒モデルに取り入れられ、より一般化しやすい治癒割合の推定方法が提案され、適用されてきた。(Verdecchia et al, 1998, Francisci et al, 2009) また、治癒割合を推定する治癒モデルは診断時の年齢や進行度などの共変量の影響を考慮できる多変量モデルへと発展を遂げた。(De Angelis et al, 1999, Lambert et al, 2007)

方法論の発展により、地域がん登録資料を用いた治癒モデルに基づくがん患者の治癒割合の推定の報告は欧米諸国においてはいくつ先行研究があったが(Verdecchia et al, 1998, Francisci et al, 2009, Lambert et al, 2007, Woods et al, 2009, Shah et al, 2008, Huang et al, 2008)、我が国ではまだほとんどなかった。

2. 研究の目的

本研究では、我が国の地域がん登録資料を用いて、がん患者の治癒割合を推定し、報告するとともに、治癒割合及び非治癒患者の生存時間のトレンドを分析することにより、我が国のがん医療の発展を評価することを目的とする。

また、主な部位のがんについては、年齢や進行度の変化についても考慮することで、がん患者の治癒割合の推移に、これらの背景因子がどのように影響しているかを検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 治癒モデルの考え方

地域がん登録資料を用いて、相対生存率曲線を下図のように描く。相対生存曲線が平らになる時点を統計的に治癒したとみなし、その割合を治癒割合とする。治癒モデル (mixture cure fraction model) は以下のように示される。

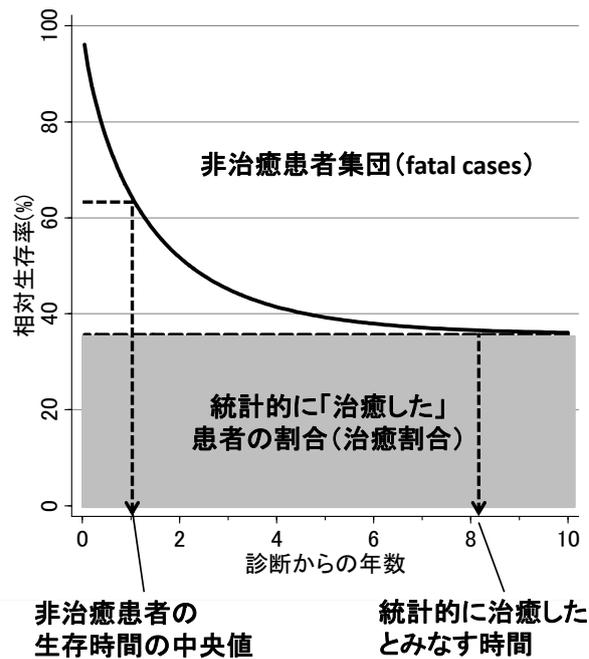
$$S(t) = S^*(t)(\pi + (1 - \pi)S_u(t))$$

ただし $S(t)$: 全体の生存関数、 π : 治癒割合、 $S^*(t)$: 一般集団の生存関数、 $S_u(t)$: 非治癒患者の生存関数とする。 $S_u(t)$ はワイブル分布を仮定している。

$$S_u(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$$

非治癒集団の生存関数により得られたパラメータを用いて、以下のように非治癒患者の生存時間の中央値が得られる。

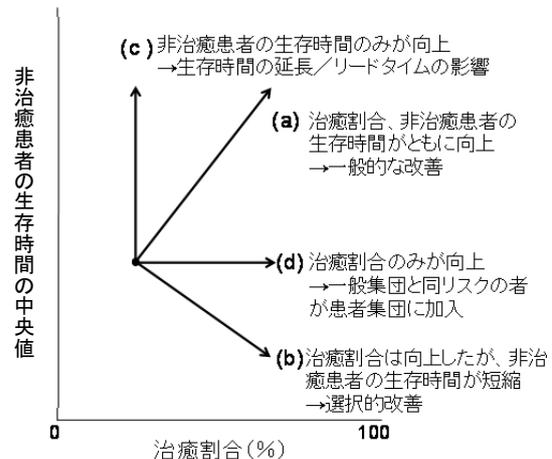
$$t_{\text{Mean}} = \left(\frac{-\ln(0.5)}{\lambda} \right)^{\frac{1}{\gamma}}$$



(2) 治癒モデルに基づくトレンド評価

治癒モデルから得られた各指標（治癒割合 π 、非治癒患者の生存時間の中央値 t_{Mean} ）のトレンドは先行研究(Verdecchia et al,

トレンドの解釈



1998)より、下図のように解釈が定義される。この定義がわが国の資料においても適用可能であるかについて、臨床医等の意見も含め、検討する。

4. 研究成果

(1) 胃がん患者の治癒割合の推定：年齢・進行度の影響

大阪府がん登録資料を用いて、1975年～2000年に診断された胃がん患者の資料を用いて、治癒割合および非治癒患者の生存時間の中央値を推定し、その経年推移により、がん医療の変化を評価した。胃がんでは1970年代後半に診断された患者では治癒割合は約30%と推定されたが、1990年代後半に診断された患者では約50%と推定され、大きく向上した。一方、非治癒患者の生存時間には延長が見られなかった。

治癒モデルの多変量解析において、年齢及び進行度分布の変化を考慮に入れ、各共変量が治癒割合の推移に与える影響度の大きさを推定した。その際、進行度不明例に対しては多重補完法を適用し、結果の偏りを回避した。胃がんでは治癒割合の向上は早期診断の増加による診断時進行度分布の変化により約20%が説明できると推定された。

地域がん登録資料を用いたがん患者の治癒割合の推定に関する論文発表は我が国において初めてであった。また治癒モデルの多変量解析のアプローチを用いて、各共変量の影響度の大きさを検討することは国際的にみても初の試みである。がん医療の評価を行う上で、年齢や進行度の影響度を検討することは非常に重要であることが示唆された。

(2) 大腸がん患者の治癒割合の推移：避けられた死亡数の推定

大腸がんにおいても(1)の胃がんと同様に、大阪府がん登録資料を用いて、1975-2000年に診断された大腸がん患者についても、治癒割合および非治癒患者の生存時間の中央値の推移を分析した。大腸がんにおいても治癒割合は1970年代後半から2000年にかけて、治癒割合が約30%向上し、多くの大腸がん患者が治癒できるようになった。

1970年代後半における累積過剰死亡ハザードと、1990年代後半の累積過剰死亡ハザードを比較することで、近年の大腸がんにおける診断や治療技術の向上により、年間約2万人の患者が死亡を避けられたことが推定された。

治癒モデルを用いて、時代変化を検討する研究は諸外国でも多く報告されているが、医療技術の向上に伴う治癒割合の向上により避けられた死亡数(Avoided death)の推定

を行った報告はなかった。この試みは国際がん登録学会においても高く評価され、ベストポスター賞を受賞した。

(3) 部位別の治癒割合・非治癒患者の生存時間の推移

がん医療の評価を行うために、地域がん登録資料を用いて、1975-2004年に診断された大阪府のがん患者のデータを治癒モデルに適用し、治癒割合および非治癒患者の生存時間の中央値の推移を部位別に推定し、Verdecchiaらの分類に基づき、以下のように評価した。

(A) 治癒割合、非治癒患者の生存時間がともに向上した部位＝「早期発見、治療ともに向上」：食道、胆嚢・胆管、肺(全期間を通じて)、胃、大腸、膵臓、卵巣、前立腺(1980年代後半まで)

(B) 治癒割合は向上、非治癒患者の生存時間は短縮＝「選択的改善」：胃(80年代後半～90年代後半)、乳房、子宮(70年代後半～80年代前半)

(C) 治癒割合は変化無し、非治癒患者の生存時間のみ延長＝「生存時間の延長またはリードタイムバイアス」：肝臓(全期間を通じて)、胃、大腸、卵巣、膵臓(1990年代～2000年代)

(D) 非治癒患者の生存時間は変化がなく、治癒割合のみが向上＝「過剰死亡リスクのない集団の追加」：前立腺(1990～2000年代)、膀胱(70～80年代)と分類された。

パターンAの部位では1970～80年代にかけて、早期診断および治療技術が進歩し、治癒割合、非治癒患者の生存時間の中央値が大幅に向上した。また、パターンBの部位では、早期発見が可能な部位で、治療可能な進展度のがんに対し、根治的な治療が可能となってきた時期に該当するといえる。また、パターンCの部位に関しては、根治的ではないものの化学療法や放射線療法など延命に寄与する治療法が発達した時期に該当するといえる。パターンDは、過剰診断により、一般集団と同じ死亡リスクの集団が患者として診断されるようになった場合に起こる変化であるが、1990年代以降のPSA検査の普及による前立腺がんの過剰診断の増加にも一致している。

治癒割合および非治癒患者の生存時間の推移に基づいた分類はVerdecchiaらが1997年に報告しているが、実際のがん登録資料に基づき、多くの部位について網羅的にこの分類に当てはめた報告は未だない。本研究の報

告は世界的にも先駆けた事例となり、治癒モデルを用いたがん医療の評価におけるアプローチ方法の提案にもなりうる。

(4) 今後の展開

①がん医療評価のための分類法の検討

(3)で用いた Verdecchia らの分類は進行度別の評価ではなく、全進行度の患者の資料を用いた場合の分類であったため、今後、多変量解析型治癒モデルを用いて、進行度別の治癒モデルのパラメータの推移についての評価方法を検討していきたい。また、治療内容や検診受診の影響なども組み入れた総合的な評価を行えるような方法を検討したい。

②がん患者、医療現場への情報提供

最新のデータに基づいた部位別、性別、年齢階級別、進行度別の治癒割合や治癒したと見なす年数などはがん患者やその家族、また医療従事者にとって重要な情報である。科学的に正しい方法を用い、全国的なデータに基づき、推定し、情報提供できるようにしたい。

③がん有病者数推計への応用

従来、がん有病者数推計は5年や10年など期間を区切った期間有病者数として報告されているが、本研究結果より、がんの部位によって、がんが治癒したとみなす時点は異なることが示唆された。そこで、本研究結果を応用すれば、真にがんの治療が必要な有病者数と、既に治癒したと見なされる有病者数とを部位別に推計することが可能である。がん患者への情報提供のみならず、がん医療における医療計画や、がん対策の評価指標の基礎資料として、情報整備を行う必要がある。

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 4 件)

- (1) Ito Y, Nakayama T, Tsukuma H, Miyashiro I, Ioka A, Sugimoto T et al. Role of age and tumour stage in the temporal pattern of 'cure' from stomach cancer: A population-based study in Osaka, Japan. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(2):128-32. [査読有]
- (2) 伊藤ゆり, 杉本知之. 地域がん登録資料に基づくがん患者の治癒確率の推定. 統計数理. 2011;59(2):287-300. [査読有]
- (3) Kawaguchi Y, Nishiyama K, Miyagi K, Suzuki O, Ito Y, Nakamura S. Patterns of failure associated with involved field radiotherapy in patients with clinical stage I thoracic esophageal

cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(8):1007-12. [査読有]

- (4) Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T. Comparison of the trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(4):879-88. [査読有]

[学会発表] (計 2 件)

- (1) Ito Y, Nakayama T, Tsukuma H. Comparison of trends in cancer statistics in Asia. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 名古屋; 2011. p. 435 (IS12-3) International Session [Oral].
- (2) Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H, Sugimoto T et al. Avoided number of deaths from colorectal cancer in Osaka, Japan, 1975-2000. 33th Annual Meeting of International Association of Cancer Registry. Mauritius; 2011. p. 156 [Poster].

[図書] (計 2 件)

- (1) 井岡亜希子, 伊藤ゆり, 津熊秀明. 第3章 がんの罹患と死亡動向の府県別分析. In: 祖父江友孝, 片野田耕太, 味木和喜子, 津熊秀明, 井岡亜希子, editors. *がん統計白書 2012*. 東京: 篠原出版新社; 2012. p. 43-61.
- (2) 伊藤ゆり. 第9章 がん生存率の国際比較. In: 祖父江友孝, 片野田耕太, 味木和喜子, 津熊秀明, 井岡亜希子, editors. *がん統計白書 2012*. 東京: 篠原出版新社; 2012. p. 205-15.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 ゆり (ITO YURI)

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 (研究所)・がん予防情報センター・研究員
研究者番号: 60585305

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

杉本 知之 (SUGIMOTO TOMOYUKI)

弘前大学大学院・理工学研究科・准教授
研究者番号：70324829

中山 富雄 (NAKAYAMA TOMIO)
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・疫学予防課長
研究者番号：60501822

中村 隆 (NAKAMURA TAKASHI)
統計数理研究所・教授
研究者番号：20132699

ベルナルド・ラシェ (BERNARD RACHET)
ロンドン大学衛生学・熱帯医学校・がん生
存解析グループ・上級講師

ミシェル・コールマン (MICHEL P COLEMAN)
ロンドン大学衛生学・熱帯医学校・がん生
存解析グループ・教授