

# 固形癌の疫学

連載 第1回

## 癌疫学の基礎的概念

津金昌一郎\*

### はじめに

疫学は、研究の方法論の1つであり、実験室に対比してヒト集団での事象に関する科学的根拠を示すことにその役割を担っている。したがって、癌研究においては、癌疫学研究と同義語としてとらえられる感のある“発癌のリスク要因究明”における役割のみならず、臨床や公衆衛生での癌対策(治療や予防)を実践するための科学的根拠を示すうえでの方法論的基盤としての役割も担う。

本連載においては、発癌のリスク要因究明を目的とした疫学研究に加え、癌予防・癌検診という癌対策手法の有効性評価のための疫学研究について、その最新の知見を12回にわたって各々の専門家に概説していただく予定である。その第1回として、癌疫学の基礎的概念について概説するが、ここで示す疫学研究の方法は、治療や診断などの医療行為の有効性評価などの臨床研究にも適応可能であり、それにより得られた知見は、Evidence-based medicine 実施のための基盤となる。

### 1. 疫学の研究方法

疫学の方法は、観察型と介入型に大きく二分される(表1)。要因があつて疾病が発症するという仮定のもと

に、介入型研究は、その要因の多少や有無を研究者が操作することによって疾病発症との関連を検証する。一方観察型研究では、要因の多少について質問票を用いて調査したり、血液などの生体成分を分析することによりデータを集め、疾病発症との関連を観察により検討する。

さらに、観察型研究は、ヒト集団で起こっている疾病発生状況などの事象を頻度として統計的にとらえ、発症要因に関する仮説を創造することを目的とした記述疫学研究と、ある仮説を検証するために研究をデザインし、データを収集し、比較検討する分析疫学研究に分けられる。

### 2. 記述疫学

記述疫学は、死亡率・罹患率・有病率などの疾病の頻度を、時間(When)(年次推移)、場所(Where)(地域差)、人(Who)(性、人種、職業など)の特性との関連でとらえ比較し、発症要因についての示唆を得る。

日本では、死亡については、死亡診断書に基づく人口動態統計により癌を原因とする死亡の全数を把握することができるが、罹患については、癌の届け出が法律で義務づけられていない。そのため、大阪や宮城などの一部自治体が地域癌登録を行い、地域における罹患状況を把握し、そして、厚生省がん研究助成金による研究グルー

# 固形癌 の疫学

表1 疫学の研究方法

<p>・観察型研究 (Observational Study)</p> <p>A. 記述疫学：観察による仮説の作成 頻度（死亡率，罹患率，有病率）の記述：時，場所，人</p> <p>B. 分析疫学：観察による仮説の検証 コホート研究，ケース・コントロール研究，エコロジカル研究</p>
<p>・実験型研究 (Intervention Study)(Experimental Study)：介入による仮説の検証 無作為化比較試験，非無作為化比較試験，地域介入試験</p>

が全国値を推定し，わが国の癌統計の片翼を担っている。

## 3. 分析疫学

記述疫学研究により引き出された仮説などを，ヒト集団において検証するのが分析疫学研究である。要因と疾病のアプローチの方向性，研究時点での時間的方向性，そして観察の単位などによりいくつかの研究タイプに分類される。

### 1 コホート研究(Cohort Study)

未発症者集団について要因保有状況を調査し，前向きに追跡して疾病の発症をとらえ，要因曝露群と非曝露群間での疾病発症率を比較する。この研究方法の長所は，要因を先に把握するためにバイアスが入りにくく信頼性が高いことであるが，癌など発生頻度が低い疾病を研究するためには，数万～数十万の単位の人を数年～数十年追跡しなければならない。要因・疾病発症のいずれも個人単位で調査する。

過去に遡って要因の曝露状況をとらえ，研究時点までの癌発症を調査する後ろ向きコホート研究(Retrospective Cohort Study)と呼ばれる変型もあり，発癌物質に職業的に曝露した集団など，曝露情報が研究の目的以外ですでに把握されている状況で行われる。

### 2 ケース・コントロール研究(Case-control Study)

コホート研究とは逆に，疾病の有無を先にとらえてから，過去の要因保有状況を調査する研究方法である。すなわち，疾病を発症した者(ケース)と発症していない者(コントロール)との間で，過去の要因への曝露の有無を比較する方法である。肺癌患者100名程度と同数の非肺癌対照を集めて，過去の喫煙歴を聴けば良いのであるから，費用や労力も大してかからないという利点がある。しかしながら，過去の記憶に頼って要因を調査しなければならないので，バイアスが入りやすく，また，適切な対照の選定が困難である欠点もある。要因・疾病発症のいずれも個人単位で調査する。

コホート研究のなかで，疾病を発症した者とほぼ同数の発症しない者をとらえ，すでに収集されている要因について分析する，コホート内ケース・コントロール研究(Case-control Study in Cohort, Nested Case-control Study)と呼ばれるタイプの研究もある。要因については，前向きに収集されているためバイアスが入りにくい。血液など生体試料をコホート研究開始時点で収集・保存しておけば，疾病を発症する以前の検体が得られる利点があるが，数万人の生体成分を保存する必要がある。

### 3 エコロジカル研究(Ecological Study)

集団を観察単位として，要因と疾病の双方の情報を同時にとらえる研究方法である。すなわち，複数の集団を

# 固形癌 の疫学

表2 癌予防における知見のレベル(level of evidences)\*

レベル1	少なくとも1つの、以下のいずれかを指標(エンドポイント)とした、無作為化比較試験から得られた知見 a) 癌死亡率, b) 癌罹患率, c) 一般に認められた代理指標
レベル2	少なくとも1つの、以下のいずれかを指標(エンドポイント)とした、非無作為化比較試験から得られた知見 a) 癌死亡率, b) 癌罹患率, c) 一般に認められた代理指標
レベル3	複数の、以下のいずれかを指標(エンドポイント)とした、コホート研究またはケース・コントロール研究で得られた知見 a) 癌死亡率, b) 癌罹患率, c) 一般に認められた代理指標
レベル4	介入の有無にかかわらず、以下のいずれかを指標(エンドポイント)とした、経時的変化の観察で得られた知見 a) 癌死亡率, b) 癌罹患率, c) 一般に認められた代理指標
レベル5	以下のいずれかを指標(エンドポイント)とした、エコロジカル研究(例えば、国際相関研究や移民研究)で得られた知見 a) 癌死亡率, b) 癌罹患率, c) 一般に認められた代理指標
レベル6	臨床経験に基づく権威の意見や専門家委員会の答申、または上記のいずれかの妥当性が不明な代理指標を用いた研究で得られた知見

\* <http://cancernet.nci.nih.gov/icichome.htm>

対象として、各集団の要因保有率と疾病罹患率を調査し両者の相関を検討する。例えば、獣肉消費量が高い国・地域ほど大腸癌の罹患率が高ければ、両者の関連が示唆される。また、移民集団の疾病罹患率や食習慣を母国のものと比較することにより、遺伝的素因を補正して環境要因との関連を検討できる。しかしながら、要因と疾病のいずれも集団の代表値(平均値や罹患率)を用いるために、両者に介在する様々な要因を制御するのが困難である欠点がある。

## 4. 介入疫学(実験型研究)

観察型疫学研究や実験室の知見などによって可能性が高い発癌要因や予防要因について、それを除外したり加えることによって、癌発症率に変化を与え得るか否かを検証する。介入群と対照群との間の比較性を高めるために、無作為割付、プラセボ、二重盲検などの技術を用い

て研究を行う。また、介入の単位が個人と集団の場合がある。具体的には、重度喫煙者集団に対して、カロチンを投与することにより肺癌罹患率が減少するか否かを検証したり、ある地域への癌検診の導入が癌死亡率の低下をもたらすか否かを検証する研究などが挙げられる。

## 5. 臨床研究における疫学

疫学研究の方法は、患者集団を扱う臨床研究においても方法論的基盤となる。日常臨床の観察データからAという治療法の死亡率減少効果を検証したければ、A法を受けた患者と受けない患者の5年生存率を前向きに比較する(コホート研究)、または、過去のカルテに基づきA法を受けた患者と受けない患者の5年生存率を比較する(後ろ向きコホート研究)、5年生存した患者としない患者で、A法の施行率を比較する(ケース・コントロール研究)、病院間で、A法施行率と5年生存率との

---

---

# 固形癌 の疫学

---

---

相関をとる(エコロジカル研究)などの研究を行えばよい。しかしながら、通常、A法を受けた患者と受けない患者の間には、A法施行の有無以外にも、病期、組織型、患者特性など予後に関連する様々な要因において違いが認められる。多変量解析によりある程度の補正は行いうるが、最終的には無作為化比較試験による死亡率減少効果を証明する必要がある。

---

---

## 6. 疫学研究のレベル

米国NCI(国立癌研究所)が提供する予防・検診・治療に関する医療従事者向けのホーム・ページ(<http://cancernet.nci.nih.gov/icichome.htm>)においては、研究手法にランク付けをしており、記されている知見がどの研究手法を用いて得られたのかが示されている。予防に

関して表2に示すが、検診や治療法でも、現状では介入研究のゴールド・スタンダードとされる無作為化比較試験での知見が最も重要視されている。しかしながら、癌罹患率の減少をエンドポイントとした無作為化比較試験を行うことは容易ではなく、例えば、重度喫煙者30,000人を対象にカロチンとビタミンEによる肺癌予防効果を検証したフィンランドの研究は、約10年間で4,300万ドルの研究費を投じたが、期待した成果は得られなかった。現実的には、癌予防のための科学的基盤としては、多くの観察型疫学研究と実験室研究により得られた知見の統合によらざるを得ない。一方、癌検診や癌治療などのコストやリスクを伴う医療行為などの有効性に対する科学的基盤としては、無作為化比較試験での知見がより重要視されるべきと考える。