

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 多重がん罹患リスクに基づくがん患者のフォローアップ期間の検討  |
| Author(s)    | 歌田, 真依  |
| Citation     | 大阪大学, 2014, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/34293">https://hdl.handle.net/11094/34293</a>   |
| rights       |   |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

〔 題 名 〕

## 多重がん罹患リスクに基づくがん患者のフォローアップ期間の検討

学位申請者 歌 田 真 依

**背景** がん診断・治療技術の向上及びがん患者の生存率向上に伴い、当初罹患したがん(以下、第一がん)の再発や転移だけでなく、第一がんとは独立したがん(以下、第二がん)に罹患する、いわゆる多重がん患者が増加している。多重がんの要因には、第一がんと共通する飲酒や喫煙などのリスク要因や第一がんの治療の影響など、第一がんと強い関連がみられる。したがってがん患者の医療需要からフォローアップ期間を検討する場合、従来のように第一がんの治療だけでなく、第二がんの罹患についても考慮が必要と考える。そこで本研究では、地域がん登録に基づき多重がん罹患状況を検討し、第二がん罹患リスクと第一がんの関係及び第二がん罹患リスクという新たな視点からフォローアップ期間について考察した。

**方法** 1985年から2007年に第一がん罹患し、長崎県がん登録に登録された患者174,477人を対象とした。第二がんの罹患は2008年末まで観察した。多重がんは国際がん研究機関/国際がん登録学会の判定基準を用いて定義した。ただし本研究では異なる部位のがんのみを多重がんとして定義した。第二がん罹患リスクの検討には標準化罹患比(SIR: Standardized incidence ratio)を用いた。SIRは第二がん罹患数の観測値と期待値の比である。第二がん罹患数の期待値は、部位、性別、年齢階級別、診断年別に長崎県がん登録から算出した罹患率と、対応する人年を乗じて算出した。人年は、第一がんの罹患日から(1)第二がんの罹患日、(2)死亡日、(3)2008年12月31日のうち、もっとも早い日までとした。SIRの95%信頼区間(CI: Confidence interval)はポアソン分布を仮定して算出した。

**研究1: 第一がんと第二がんの関連** 第一がんと第二がん共通するリスク要因に着目し、第一がんの部位ごとに第二がんとして罹患しやすい部位と期間を検討した。**結果** 観察期間中(中央値1.8年)に 対象者のうち8.1%が第二がん罹患した。全部位のSIRは1.10(95%CI: 1.08-1.11)で、第一がんの部位別にみると、多くの部位で1より高く、特に食道(1.86)、喉頭(1.71)、卵巣(1.58)、口唇/口腔/咽頭(1.56)で高かった。一方、膵(0.82)、前立腺(0.88)、胆嚢(0.91)、肺(0.95)では低かった。第一がんと第二がんの組み合わせをみると、口唇/口腔/咽頭、食道、喉頭の3部位の組み合わせはSIRが高く、強い関連がみられた。乳房、子宮、卵巣の3部位と、食道、胃、大腸の3部位にも、それぞれ関連がみられた。第一がん罹患からのSIRの経年変化をみると、第一がんが胃がんの場合、約10年後に増加し20年以降は減少した。肝、膵、肺、前立腺は概ね1よりも低かった。喉頭、子宮、乳房、血液は、診断から何年か経って増加し、10年以降も高い部位もあった。**考察** がん患者は一般集団よりも第二がん罹患しやすいことが示された。胃がん患者は10年程度、部位によっては10年以上、第二がん罹患に対するフォローアップを要すると示唆された。特に共通のリスク要因を持つ部位の関連が強く(口唇/口腔/咽頭、食道、喉頭は喫煙と飲酒の相乗効果、乳房、子宮、卵巣は女性ホルモンや食生活、食道、胃、大腸は飲酒)、フォローアップすべき部位と考える。一方、肝、膵、肺、胆嚢など予後が悪い部位は、結果的に観察期間が短くなり治療関連の第二がん罹患しにくく、第二がん罹患に対するフォローアップはあまり重要でないと示唆された。

**研究2: 喫煙の影響** がんの重要なリスク要因である喫煙に着目し、喫煙の影響と効果的なフォローアップ期間を検討した。喫煙関連がんは国際がん研究機関のヒトへの発がん性リスク評価モノグラフに基づき分類した。第一がん罹患時の年齢が20歳以上の患者173,318人(男性95,602人、女性77,716人)を対象とした。**結果** 観察期間中(男性1.4年、女性2.2年)に対象者のうち10.3%(男性)、6.6%(女性)が第二がん罹患した。男性では

第一がんが喫煙関連がんの方がその他のがんよりもSIRが高く(喫煙関連1.13、その他1.05)、女性では逆であった(喫煙関連1.04、その他1.18)。第一がん罹患からのSIRの経年変化をみると、男性では第一がんが喫煙関連がんのとき、約15年後までは第二がんが喫煙関連がんのSIRの方がその他のがんよりも高かった。また、第一がんがその他のがんのとき、7年後までは第二がんが喫煙関連がんのSIRが高かったがほぼ1であった。女性では顕著な傾向がみられなかった。考察 男性は喫煙関連がん、女性はその他のがんで第二がんに罹患しやすいことが示された。特に男性で第一がんが喫煙関連がんのとき、15年程度まで第二の喫煙関連がんに罹患しやすく、喫煙者に対しては第二がんのフォローアップと共に、早期かつ長期の禁煙教育が重要であると考える。女性で顕著な傾向がみられなかったのは、喫煙率が低く、喫煙の影響が小さいためであると推察される(2011年の喫煙率：男性32%、女性10%)。

**研究3：治療の影響** 第一がんに対する化学療法と放射線療法の有無に着目し、第二がん罹患リスクと効果的なフォローアップ期間を検討した。結果 対象者の22.4%が化学療法、6.2%が放射線療法を受療した。化学療法については、受療した患者と受療しなかった患者のうち、それぞれ8.6%、8.0%が観察期間中(1.7年、1.9年)に第二がん罹患した。放射線療法については、それぞれ9.2%、8.1%が観察期間中(1.7年、1.8年)に第二がん罹患した。受療しなかった患者のSIRに対する受療した患者のSIRの比は、化学療法で1.17(1.24/1.06)、放射線療法で1.30(1.40/1.08)であった。部位別にみると、第二がんとしては放射線の影響を受けやすいとされる乳房と甲状腺や、第一の卵巣がん第二の子宮がんなど、近い部位のがんで関連がみられた。第一がん罹患からのSIRの経年変化をみると、受療しなかった患者のSIRが概ね1であるのに対し、特に放射線療法を受療した患者において、5-7年及び10年後に増加傾向がみられた。考察 化学療法と放射線療法を受療した患者は、受療しなかった患者よりも第二がん罹患しやすいことが示された。特に放射線療法を受療した患者はリスクが高く、乳房や甲状腺、照射部位に近い第二がんに対して、5-10年以上のフォローアップを要すると示唆された。

**研究4：ATLと多重がん** 長崎県は成人T細胞白血病(ATL：Adult T-cell leukemia)の原因となるヒトT細胞白血病ウイルスの濃厚感染地域である。ATLと他がんの関連の検討は極めて限られているため、ATL患者における第二がんの罹患リスクと効果的なフォローアップ期間を検討した。第一がんとしてATLに罹患した2,161人と、ATL以外の第一がん罹患した172,316人を対象とした。結果 第一がんとしてATLに罹患した対象者及びATL以外の第一がん罹患した対象者のうち、それぞれ4.3%、0.07%が、観察期間中(0.7年、1.9年)に第二がん罹患した。ATLから第二がん罹患するSIRは1.00(0.80-1.21)で、第二がんの部位別にみると、甲状腺(7.27)と急性骨髄性白血病(6.09)が高かった。ATL以外の第一がんから第二がんとしてATLに罹患するSIRは0.79(0.65-0.93)であった。第一がん罹患からのSIRの経年変化をみると、第一がんがATLのとき、1年以内のSIRが高く、8-10年後に増加傾向がみられた。考察 ATL患者は一般集団と同程度の第二がん罹患リスクをもつことが示唆された。ただし第二がんの22%はATLとほぼ同時に診断され、それ以降のリスクは高くない。予後の良いATL患者は8-10年後に第二がんリスクが増加することが示されフォローアップの必要性が示唆された。第二がんとしては甲状腺がんや急性骨髄性白血病のリスクが高いが、甲状腺がんはDetection biasの可能性が考えられる。一方、他がん患者が第二がんとしてATLに罹患するリスクは低く、第二がんとしてのATLに対するフォローアップはヒトT細胞白血病ウイルスのキャリアに対してのみ行うべきであるといえる。

**総合考察** 地域がん登録では県外で第二がん罹患した患者の情報が得られない。したがって第二がん罹患リスクを過小推計している可能性がある。また喫煙習慣などのリスク要因や、抗がん剤の種類や量、放射線量など治療の詳細な情報が得られない。しかし、今回用いた長崎県がん登録は長い歴史と高い登録精度を持ち、長期的な第二がん罹患リスクの検討が可能である。また地域がん登録の性質上、第二がんの観測値と期待値を同じ対象から算出することができ、選択バイアスを避けることができる。結論として、がん患者は一般集団よりも第二がん罹患しやすく、第一がんの部位や喫煙、放射線療法受療などの有無によって、5年以上、ときには10年以上のフォローアップを要することが示唆された。本研究はがん患者と医療者の双方にとって、第二がんのリスク評価や予防対策、フォローアップの実施に有用と考える。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 ( 歌 田 真 依 ) |     |     |        |
|-----------------|-----|-----|--------|
|                 | (職) | 氏   | 名      |
| 論文審査担<br>当者     | 主 査 | 教 授 | 大野 ゆう子 |
|                 | 副 査 | 教 授 | 祖父江 友孝 |
|                 | 副 査 | 教 授 | 小泉 雅彦  |
|                 | 副 査 | 教 授 | 神出 計   |

## 論文審査の結果の要旨

がん診断・治療技術の向上及びがん患者の生存率向上に伴い、当初罹患したがん(以下、第一がん)の再発や転移だけでなく、第一がんと独立したがん(以下、第二がん)に罹患する、いわゆる多重がん患者が増加している。多重がんの要因には、第一がんと第二がんに共通する飲酒や喫煙などのリスク要因、第一がんの治療の影響、遺伝的要因などがあり、第一がんと強い関連がみられる。したがってがん患者が医療的なフォローアップを要する期間を検討する場合、第二がんの罹患についても考慮が必要であると考え。そこで本研究では、地域がん登録に基づき多重がんの罹患状況を検討し、第二がん罹患リスクと第一がんの関係及び第二がん罹患リスクという新たな視点からのフォローアップ期間について考察した。

まず、第一がんと第二がんに共通するリスク要因に着目し、第一がんの部位ごとに第二がんとして罹患しやすい部位と期間を検討した。1985年から2007年に第一がんに罹患し、長崎県がん登録に登録された患者174,477人を対象とした。多重がんは国際がん研究機関/国際がん登録学会の判定基準を用いて定義し、第二がんの罹患を2008年末まで観察した。ただし本研究では異なる部位のがんのみを多重がんとして定義した。第二がん罹患リスクの検討には標準化罹患比(SIR: Standardized incidence ratio)を用いた。SIRは第二がん罹患数の観測値と期待値の比であり、期待値は部位、性、年齢階級、診断年別に長崎県がん登録から算出した罹患率と、対応する人年を乗じて算出した。人年は、第一がんの罹患日から(1)第二がんの罹患日、(2)死亡日、(3)2008年末のうち、もっとも早い日までとした。SIRの95%信頼区間(CI: Confidence interval)はポアソン分布を仮定して算出した。その結果、何らかの第一がんに罹患した患者のSIRは1.10(95%CI: 1.08-1.11)であった。第一がんの部位別にみると、特に食道、喉頭、卵巣、口唇/口腔/咽頭で高かった。一方、膵、前立腺、胆嚢、肺では低かった。第一がんと第二がんの組み合わせをみると、口唇/口腔/咽頭、食道、喉頭の3部位、乳房、子宮、卵巣の3部位、食道、胃、大腸の3部位にそれぞれ関連がみられた。第一がん罹患からのSIRの経年変化をみると、第一がんが胃がんの場合、約10年後に増加し20年以降は減少した。喉頭、子宮、乳房、血液は、診断から何年か経って増加し、10年以降も高い部位もあった。

次に、がんの重要なリスク要因である喫煙に着目した。第一がん罹患時の年齢が20歳以上の患者173,318人を対象とし、喫煙関連がんは国際がん研究機関のヒトへの発がん性リスク評価モノグラフに基づき分類した。その結果、男性では第一がんが喫煙関連がんの方がその他のがんよりもSIRが高かった(喫煙関連1.13、その他1.05)。第一がん罹患からのSIRの経年変化をみると、男性では第一がんが喫煙関連がんのとき、約15年後までは第二がんが喫煙関連がんのSIRの方がその他のがんよりも高かった。

さらに、第一がんに対する化学療法と放射線療法の有無に着目した。その結果、受療しなかった患者のSIRに対する受療した患者のSIRの比は、化学療法で1.17(1.24/1.06)、放射線療法で1.30(1.40/1.08)であった。部位別にみると、第二がんとしては放射線の影響を受けやすいとされる乳房と甲状腺や、第一の卵巣がんや第二の子宮がんなど、近い部位のがんで関連がみられた。第一がん罹患からのSIRの経年変化をみると、受療しなかった患者のSIRが概ね1であるのに対し、特に放射線療法を受療した患者において、5-7年及び10年後に増加傾向がみられた。

また、本研究で対象とした長崎県で罹患率が高い成人T細胞白血病(ATL: Adult T-cell leukemia)患者の多重がんに着目した。第一がんとしてATLに罹患した2,161人を対象とした。その結果、ATLから第二がんに罹患するSIRは1.00(0.80-1.21)であった。ATL罹患からのSIRの経年変化をみると、1年以内のSIRが高く、8-10年後に若干の増加傾向がみられた。

以上の結果から、一般集団ががん罹患するリスクよりも、がん患者が第二がん罹患するリスクの方が高いこと、喫煙、飲酒、内分泌系など第一がんと共通のリスク要因が第二がん罹患に影響すること等が示唆された。特に男性において、喫煙は第二がん罹患リスクに影響する可能性があり、早期かつ長期の禁煙教育が重要なことが示唆された。また、放射線療法と化学療法の受療も、第二がん罹患リスクを増加させる可能性が示唆された。第二がんの発症リスクが高い期間の検討では、胃がん患者は10年程度、部位によっては10年以上、第二がん罹患に対するフォローアップを要することが示唆された。放射線療法を受療した患者には、乳房や甲状腺、および照射部位に近い部位について5-10年以上のフォローアップが有用であることが示唆された。一方、肝、脾、肺、胆嚢など予後が比較的悪い部位は観察期間が短いため治療関連の第二がん罹患しにくく、第二がん罹患に対するフォローアップ期間については明確な結果は得られなかった。また、ATL患者の第二がん罹患リスクは一般集団と等しく、その22%はATLとほぼ同時に診断されるため、長期的なフォローアップの必要性は高くないことが示唆された。

このように第二がん罹患リスクという観点からみたフォローアップ期間の検討は、学術的に新たな知見であり、がん患者と医療者の双方にとって、第二がんのリスク評価や予防対策、フォローアップの実施に有用な成果である。

以上より、本論文は博士(保健学)の学位授与に値するものとする。