

原 著

日本人女性における乳がん発見率の変化：
年齢，期間，コホート，地域差の検討シノ 優樹* ハラダ アキコ²* オオハシ ヤスオ²*
仕子 優樹* 原田亜紀子²* 大橋 靖雄²*

目的 本研究では乳がん検診データを用いて、乳がん発見率の年齢，期間，コホート，および地域差の検討を行った。

方法 日本対がん協会21支部に対して乳がんの検診データの提供を依頼し、2004–2015年における1年ごとの「X線のみ」，「視触診とX線」それぞれの受診者数，要精検者数，精密検診受診者数，精密検診の結果の人数を得た。コホート表に基づきベイズ型 Age-Period-Cohort モデルを適用することで年齢，期間，コホートの各効果を分離して推定し，がん発見率に与える影響を考察した。次いで，地域特性の検討を行うために地域を変量効果として組み込んだモデルを使用し再度解析を行った。

結果 年齢効果の特徴としては，40代後半でピークを迎えた後に減少し，50代後半以降も上昇する傾向が見られた。期間効果は2004年–2007年にかけて減少した後は頭打ちの傾向であった。コホート効果は，出生年が1943年から1958年のコホートで高い傾向が見られた。また，宮崎県，福井県，栃木県，北海道では高い発見率であったが，鹿児島県，千葉県では低い発見率であった。

結論 本研究では乳がん発見率の年次推移に対して，3要因（年齢，期間，コホート）のうち年齢が最も強く影響することが確認された。また乳がん発見率が地域により大きく異なることが明らかになった。したがって検診データによって先行研究と同様の乳がん罹患年齢分布および地域差を示すことが可能であると示唆された。

Key words : 乳がん，検診，がん発見率，APC 解析

日本公衆衛生雑誌 2020; 67(9): 593–602. doi:10.11236/jph.67.9_593

I 緒 言

本邦におけるがん罹患率のデータは1951年に開始された地域がん登録をもとに推定されている。しかし，地域がん登録は各都道府県により精度が異なるため，ある一定以上の精度を持つ都道府県のデータを用いて推定を行っていた。つまり，年度によって統計作成に含まれる都道府県が異なるため各年度でデータの質が異なる。また，各地域からのデータ収集および集計に一定の期間が必要になるため確定値公表までに時間を要しており，即時性の問題があ

る。このような課題はあるが，平成25年12月に成立した「がん登録等の推進に関する法律」に基づき，平成28年1月より全国がん登録が開始され，正確な罹患数の把握が可能となり，がん対策・がん医療を大きく推進させることが期待されている¹⁾。より具体的な予防対策を考えるうえで経時的な傾向の把握，都道府県の特徴，年齢集団の特徴のモニタリングが必要と言える。これらの検討は，死亡データではすでに試みられている。日本のがん死亡統計データは厚生労働省の人口動態統計に基づいており国際的にも精度が高く，データは約1年後には公開となるなど優れた特徴を有する。このような乳がんの死亡の統計データを用いた傾向分析の研究は数多くなされている^{2,3)}。

日本を含むアジア人と米国人の乳がん死亡率の経時的傾向および年齢集団の特徴の比較も検討されており，米国においては55歳以降ゆっくりと増加し続

* 千葉大学医学部附属病院臨床試験部生物統計室

²* 中央大学理工学部人間総合理工学科

責任著者連絡先：〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学医学部附属病院臨床試験部生物統計室
仕子優樹

けているに対し、東アジア地域では55歳以降は頭打ち、もしくは減少する傾向が確認された⁴⁾。この報告では、時系列変化を年齢、期間、そして年齢や期間の影響をうけない出生コホート特有の影響に分離しようとする Age-Period-Cohort (以下 APC と呼ぶ) モデルが用いられており、この方法を用いることで、長期的な変動に対する年齢、期間、コホートとの関連性を明らかにし、それぞれに対応した原因の考察や予防対策を分けて検討することが可能となる。とくに乳がんは、疾病の自然史の理解(女性のライフコースを考えた上での生物学的要因(出産、閉経))とそれに関連した好発年齢、生活習慣変遷などのコホート効果、検診推奨などの時期効果、職業・婚姻・出産などの社会的な影響因子としての地域(都市)効果などを考慮する必要があり、予防対策を考える上で、他のがんには見られない特徴が存在する。上記の要因に対しては、それぞれ対策が異なることから、乳がんを対象にこれらを分離して検討する APC 解析を行う意義は大きい。一方で、先行研究が対象とした死亡と罹患では状況が大きく異なるため、罹患の検討を行う必要があるが、本邦における罹患率のデータは把握システムが確立されるのが遅かったことに加え、データの精度により長期の変動傾向を解析している論文が少なく、ほとんどが比較的高精度のデータを持つ地域に限定されており^{2,5)}、広範囲をカバーした研究はなされていないのが現状である。

そこで本研究では、日本対がん協会が保有する乳がんの検診データを用いて、APC 解析を行い、がん発見率の年齢、期間、コホート、そして地域差を検討する。さらには、がん発見率の解析結果をもとにこれまで報告されている罹患率との比較についても考察を加える。

II 研究方法

1. 使用データ

本研究では日本対がん協会が保有する乳がん検診データを使用した。日本対がん協会は1958年にがんの早期発見や早期治療、生活習慣の改善によって、「がん撲滅」を目指すという趣旨で設立された組織であり、全国46道府県に「日本対がん協会グループ」を構成する提携団体を持っている。このうち42支部にて住民検診中心のがん検診を行っている。2014年までにグループ全体の累計で延べ3億5,000万人を対象にがん検診を実施し、41万879件のがんを発見しており、日本最大規模のがん検診組織であるといえる⁶⁾。

本研究では日本対がん協会46支部のうち、検診業

務を行っていない4支部を除いた検診に関わっている42支部を対象に電子ファイルによる調査票を送付しデータの提供を依頼した。検診実施数の再集計の依頼を含むため、協力が得られた21支部(北海道、青森県、岩手県、宮城県、群馬県、栃木県、茨城県、埼玉県、千葉県、新潟県、富山県、福井県、長野県、滋賀県、京都府、佐賀県、長崎県、熊本県、大分県、宮崎県、鹿児島県)のデータを解析に用いた。調査により2004-2015年の間の1年ごとの受診者数、要精検者数、精密検診受診者数、精密検診の結果の人数(がん、確定できないがんの疑い、がん以外の疾患、異常なし、その他の結果)の40歳から79歳までの年齢層別(5歳刻み)人数および40未満、80歳以上の人数の回答を求めた。このうち、40歳未満、80歳以上は対象例数が少なく5歳階級に区分できなかったため解析対象からは除外し、40-79歳を対象年齢とした。2015年度の検診データにおける精検の結果の集計が終了していなかったため、2004-2014年の11年間を解析対象とした。

2. 分析に使用する検診項目

現在、乳がんの検診項目の組み合わせは7つ(「視触診のみ」、「X線のみ」、「超音波のみ」、「視触診とX線」、「視触診と超音波」、「X線と超音波」、「視触診とX線と超音波」)ある。しかし、検診方法によってがん発見率が異なるためすべてのデータを併合し、解析を行うことはできない。そのため従来国内で標準とされてきた「視触診+X線」、海外で標準とされる「X線のみ」は同等の精度と考えられることから本研究では「X線のみ」と「視触診+X線」の検診データを併合し検討に使用した。

3. 統計解析

1) がん発見率

本研究は検診データを使用する検討であるため、がん発見率(1)を指標に用いた。

$$\text{がん発見率} = (\text{がん確定人数}) / \text{検診受診者数} \quad (1)$$

2) Age-Period-Cohort 解析

本研究では検討する期間における乳がん発見率の変動を明らかにするために APC 解析を使用した。APC 解析とは、死亡率や罹患率などある一定期間の時系列データより、その変動に影響を与える「年齢」、「期間」、「コホート」の3要因に分離し、各効果の影響の大きさを推定する方法である。年齢効果は加齢に関連した生理学的変化や社会的な背景からの効果、期間効果は特定の歴時間におけるすべての年齢層に同様に影響を与えている外部要因を示し、飢饉、経済危機など環境的、社会的、経済的要因な

どによって生じる。コホート効果は年齢や期間と関連のないコホートグループ特有の経験・曝露を示しており、生まれ育った時代環境を反映している他のコホートと区別できる特徴である。疫学における最も用いられているのは出生年に基づく出生コホートである。乳がんの発症には、女性のライフコース上での生物学的要因（出産、閉経）に関連した年齢因子（年齢効果）、食事、身体活動、喫煙などの生活習慣がリスク因子と考えられており、生活習慣の時代的な変遷が罹患に影響を与えている（コホート効果）。また、これらリスク因子の出現が、職業などの社会的因子の影響を受け、都市部と地方で異なっていることから（地域効果）、他のがんにはない特徴を多く有している。したがって、APC解析によりこれらの要因を分離することは、罹患予防を考えるうえで、それぞれのリスク因子への対策やその優先度を検討するうえで重要である。

このようなAPCモデルを構成する年齢、期間、コホート間には線形従属の関係があるため（Cohort = Period-Age）、すべてを独立に推定することはできず、識別問題として知られている。この問題を克服するためにこれまで様々な対処法がすでに提案されている^{7~12)}。これらの対処法は、推定過程において何らかの制約を課している。たとえば、中村のベイズ型コホートモデルでは年齢、期間、コホート効果というのは急激に変化するものではなく、徐々に変化するという「パラメータの漸進的変化」を仮定し、3因子それぞれの隣接するパラメータの一次階差の二乗和の合計を、重みつきで最小化する解を求めるという制約条件を課している⁹⁾。しかし、これらの手法での結果は、選択された制約によって大きく異なる。さらに選択された制約の妥当性を確認するための実証的な方法もない。このように様々な識別問題に対する対処法が開発されてはいるが、研究者により使用している制約条件は異なり一意に定まてはいないのが現状である。本研究では他の手法よりも緩やかな負荷条件を課すベイズ型APCモデルを選択した。

3) ベイズ型APCモデル

がん確定人数 y_{ijk} が期待値 λ_{ij} のポアソン分布に従うと仮定するとAPCモデルは式(2)のように示すことができる。(2)における l は精度パラメータであり、精度パラメータにはガンマ分布 $G(a, b)$ が用いられる。とくに $G(1, 0.001)$ または、 $G(0.001, 0.001)$ がよく使用される。 $N()$ は正規分布に従うことを示している。

$$\log \lambda_{ij} = \log P_{ij} + \beta + \text{Age}_i + \text{Period}_j + \text{Cohort}_k \quad (2)$$

$$\text{Age}_i \sim N(\text{Age}_{i-1}, l^{-1})$$

$$\text{Period}_j \sim N(\text{Period}_{j-1}, l^{-1})$$

$$\text{Cohort}_k \sim N(\text{Cohort}_{k-1}, l^{-1})$$

$$l \sim G(1, 0.001)$$

λ_{ij} : j 番目の観察年での i 番目の年齢階級における罹患数の期待値

$\log P_{ij}$: j 年 i 年齢階級のオフセット項（検診受診者数）

β : 総平均効果

Age_i : i 番目の年齢階級の年齢効果

Period_j : j 番目の観察年の期間効果

Cohort_k : k 番目のコホートグループのコホート効果

本研究では階層ベイズ型APCモデルを用いて年齢、期間、コホート効果の各要因の効果を分離し推定を行った。ベイズ型APCモデルにおいてランダムウォーク（Random Walk: RW）事前分布は確率的制約の役割を果たし、3変数を識別可能にする。本研究では各効果に対し事前分布の平滑化にRW1を適応した。事前分布の精度パラメータはガンマ分布を採用した^{13,14)}。また、計算方法としてマルコフ連鎖モンテカルロ法（Markov chain Monte Carlo methods: MCMC）法よりも数値計算量の負荷が少ない積分段階的ラプラス近似法（integrated nested Laplace approximation: INLA）を用いて行った^{15,16)}。

APCモデルが単一要因モデル：A（年齢）モデル、P（期間）モデル、C（コホート）モデル、二要因モデル：AP（年齢+期間）モデル、AC（年齢+コホート）モデル、PC（期間+コホート）モデルよりもベイズ情報量規準（Deviance information criterion: DIC）が小さく当てはまりが良いことを確認した上でAPCモデルを採用した。モデルには地域差が生じている場合、モデル中のパラメータ推定値が偏る原因となるため、地域差を変量効果として組み込んだ。解析は解析統計パッケージRのver.3.3.3のINLAパッケージを用いた¹⁷⁾。

4. 倫理的配慮

日本対がん協会の支部では、日常業務として実施しているがん検診の実績については、年度ごとに実績報告として公表するほか、本部において各支部より収集した検診受診者数、要精検者数、精検受診者数、発見がん数等の結果を「がん検診実施状況」、「がん検診年次報告」として刊行している。本研究は、このような実績報告のうち、乳がん検診について、日本対がん協会に協力を求めて再集計した。研究に使用したデータは、集計結果であり、個人情報

は含まれず、また、これらの集計値から個人を特定することは不可能であることから、検診受診者に対する同意取得、倫理委員会での審査は実施していない。

Ⅲ 研究結果

1. 乳がん検診の受診者数とがん確定人数の特徴

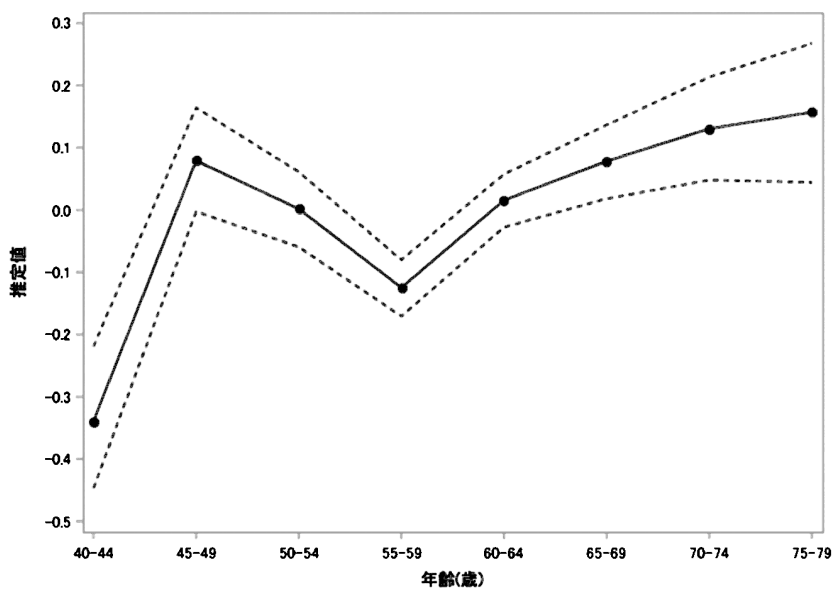
各年における受診者およびがん確定者数については、年齢階級別、道府県別に割合で示した。年齢階級別の受診者の構成割合は40代後半から徐々に増加し、60代前半をピークにそれ以降減少していた。この傾向は各年度で同様に観察された。道府県におけ

る受診者構成割合では千葉県、北海道、新潟県が高い割合を占めており、各年における各道府県の構成割合はほぼ一定であった。

2. 乳がん発見率の推移と地域差

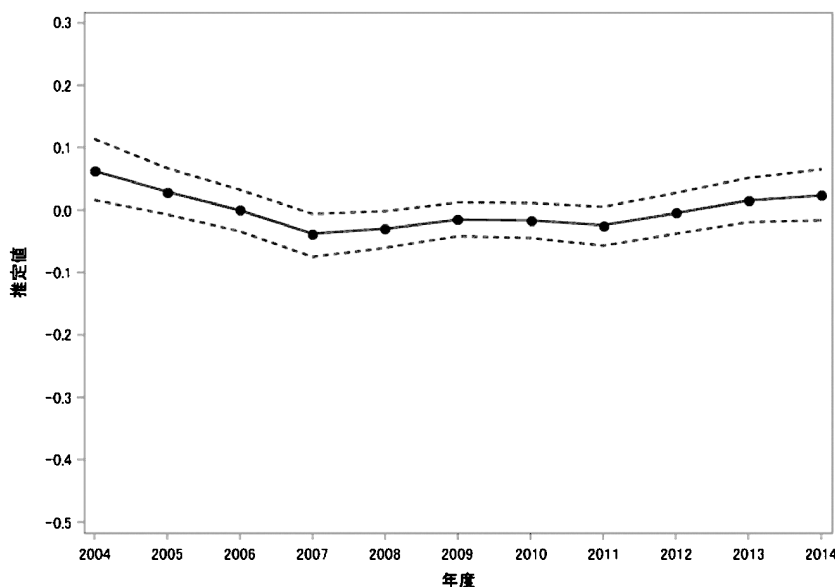
APCモデルにおける各効果の結果を図1-図3に示した。年齢効果の特徴としては、40代前半から後半に急激に増加し、ピークを迎えた後、減少し始め50代後半から60代後半にかけて上昇した後は緩やかな増加を示した(図1)。40代後半と60代で2峰性を示し、とくに60代以降は緩やかに上昇する傾向を示した。期間効果は2004年から2007年にかけて減少した後は頭打ちの傾向であった(図2)。コホート効

図1 がん発見率の年齢効果



図中●付き線はメディアン、上下の点線は95%信頼限界の上下限を示す。

図2 がん発見率の期間効果



図中●付き線はメディアン、上下の点線は95%信頼限界の上下限を示す。

果の特徴として出生年が1943年から1958年のコホートにおいて、他のコホートに比べ高い傾向が見られた。しかし、出生年が古いあるいは現在に近い両端のコホートでは推定値の95%信頼区間が広いため、解釈には注意が必要である(図3)。地域差の結果については図4に示した。がん発見率には地域差が見られ、がん発見率が高く推定されたのは北海道、福井県、栃木県であったが、栃木県における推定値の信頼区間は広がった。これに対し、とくにがん発見率が低く推定されたのは千葉県、鹿児島県、茨城県であった(図4)。

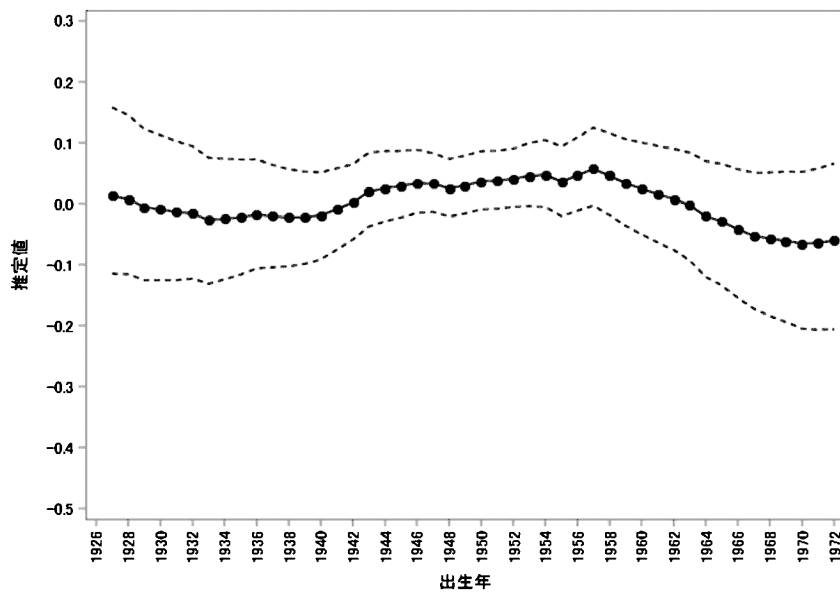
IV 考 察

1. 乳がん発見率における年齢・期間効果・コホート効果

本研究は日本対がん協会が保有する乳がんの検診データを用いてがん発見率の傾向を明らかにすることを目的とし、解析を行い、がん発見率の年次推移に対し、年齢の効果が他の2要因(期間、コホート)に比べ、影響していることが示された。

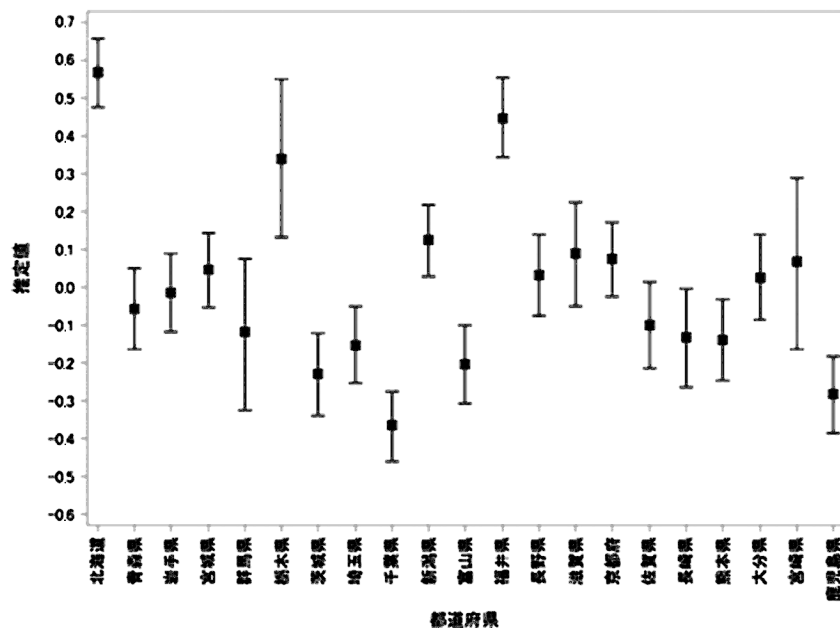
年齢効果は40代後半と60代の2峰性のある傾向が示された。このような40代後半、60代前後に罹患の

図3 がん発見率のコホート効果



図中●付き線はメディアン、上下の点線は95%信頼限界の上下限を示す。

図4 がん発見率の地域差



図中■はメディアン、幅は95%信頼限界を示す。

ピークがあり、40代後半の罹患率が高い傾向は、本邦の先行研究においても確認されている^{1,2,18)}。しかし、本研究では第一のピークである40代後半のがん発見率が第二ピークである60代に比べ、低く推定された。これには主にX線の感度が影響していることが考えられる。若年女性における乳房は乳腺密度が高いことが多く、X線による検診では乳房全体が白く映るため異常の有無がわかりにくいため、見落としが増え、感度が低くなることが報告されている¹⁹⁾。本邦においても超音波検査による乳がん検診のランダム化比較試験(J-START)においてX線に超音波を加えることでX線のみには比べ早期乳がんの発見率が約1.5倍になるという結果が得られている²⁰⁾。

期間効果は2004年から2007年にかけて減少した後は停滞する傾向がみられた。2007年までの傾向には乳がん検診受診率、2007年以降の傾向には検診無料クーポンの影響があると考えられる。日本にX線が導入されたのは2000年であり、初回受診者の割合の多い当初はがん発見率が高くなるが、日本では検診受診率の停滞が続いたため受診者層の固定化によるがん発見率の減少が2007年にかけて起きていたと考察できる。検診受診率の停滞を対処するために厚生労働省は2009年より「女性特有のがん検診推進事業」として、検診手帳および検診費用が無料となるがん検診無料クーポン券の配布を開始した²¹⁾。この無料クーポンにより、過去の検診未受診者への受診行動が促され、導入初年度の検診受診者は2-3倍に増大した。それ以降はクーポンを利用する層は一定の割合で存在するが受診者の伸びは鈍化または減少傾向であることも報告されている^{22~24)}。期間を通じて効果が小さいことについては、対象集団の影響も考えられる。本研究で利用した検診データは職域検診や個別検診を含んでいるものの、ほとんどが住民検診の結果で構成され、都市部の実施が多い個別検診が少ないことなどから、リスクの低い集団に限定されている可能性がある。このような地方と都市部での受診者特性の違いに加えて、罹患率の違いも大きいことが考えられる。2012年度のがん罹患モニタリング集計(Monitoring of Cancer Incidence in Japan: MCIJ)の結果が示すように、乳がん罹患率には地域格差があり、本検討の対象には含まれていない東京都は最も低かった鹿児島県の倍以上の罹患率であった¹⁾。乳がんは女性ホルモンにさらされている時間が長いほど罹患リスクが上がる。言い換えれば、出産歴がない、初産年齢が遅い、授乳歴がないと乳がんリスクが増大する²⁵⁾。また、欧米化の食生活や不規則な生活や睡眠不足、ストレスの多い

生活も女性ホルモンに影響を与えるため乳がん罹患リスクを増大させる。東京都は晩婚化や未婚化が進行しており出生率が全国で最も低く、これらが罹患率の高い背景にあると考えられる¹⁾。このように都市部において乳がん罹患率が高いことを踏まえると、地方の住民検診受診者が多く、受診者層が固定化している本研究の対象集団では、期間効果が小さく推定された可能性が高い。そのため日本人女性全体の罹患率の推移を正確に評価するためには全国がん登録のような悉皆性の高い罹患率把握のシステムが欠かせないと言える。

コホート効果の特徴として、出生年が1943年から1958年のコホートにおいて、他のコホートに比べ高い傾向が見られたが、推定値の95%信頼区間が広く解釈が困難であった。コホート効果において正確な推定値を得るためには、より長い対象期間で検討する必要がある。本研究のように解析対象の期間が短い場合、同一世代が通過する年齢範囲が短く、また年齢範囲を通過するコホートが少ないため、コホート効果の推定値が安定して得られなかった可能性が考えられた。

2. 乳がん発見率における地域差

本研究の結果においてもMCIJの報告同様に乳がん発見率に地域差が見られた(図4)。福井県、栃木県、北海道で高く、鹿児島県、千葉県、茨城県で低く推定された。

発見率が高い原因については、これらの地域が罹患率の高い都市部ではないことから、都市部に見られる原因で説明することは難しい。厚生労働省による特定死因を除去した際の平均寿命の報告では北海道は、がん(悪性新生物)を除去した際の平均寿命の伸びが都道府県の中で最も大きい。つまり北海道はがんによる死亡が多い地域であると言える。また、がんの種類別においても乳がんによる死亡率が高い²⁶⁾。MCIJと同様に本研究の結果からもがん発見率が高いことを踏まえると、北海道は乳がん死亡率・罹患率共に高い地域であると考えられる¹⁾。同様に高いがん発見率を示した福井県は、検診受診率が他県に比べ高く、MCIJの検討において山形、長崎と並び登録精度の高い県としてデータ報告に用いられてきた実績がある。このようなデータ精度でMCIJの報告において福井県については乳がん罹患率が低い県であることを踏まえると、検診が効果的な集団に対して効率的検診対策が実施されている可能性が考えられた。栃木県の点推定値は高いが、受診者数が少ないため信頼区間も広く、本研究からの言及は難しい(図4)。

低く推定された鹿児島、千葉県についてはMCIJ

表1 年齢階級、地域別でみる受診者数・がん確定者の割合の特徴

対象期間(年)	受診者数														がん確定人数													
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014						
n*	344,191	477,798	492,768	541,975	569,929	695,839	652,712	650,908	611,170	634,553	646,798	1,073	1,366	1,370	1,393	1,516	1,893	1,769	1,709	1,663	1,773	1,815						
年齢階級(歳)**																												
40-44	8.1%	11.3%	10.8%	12.5%	12.2%	13.2%	12.7%	13.1%	12.8%	12.8%	13.5%	5.3%	9.9%	6.8%	8.2%	8.3%	9.0%	8.5%	9.1%	8.0%	8.3%	9.5%						
45-49	8.7%	10.0%	10.0%	10.5%	10.2%	11.0%	10.8%	10.6%	10.1%	10.6%	10.4%	11.0%	12.2%	11.3%	12.5%	11.3%	12.6%	11.3%	11.4%	12.2%	10.9%	10.2%						
50-54	16.2%	13.9%	13.4%	12.7%	12.3%	12.4%	12.2%	12.0%	12.0%	11.9%	11.7%	16.2%	14.9%	15.5%	12.7%	13.5%	13.6%	12.5%	12.5%	12.3%	12.1%	11.9%						
55-59	19.5%	18.4%	18.3%	17.1%	16.0%	15.0%	14.0%	13.3%	12.8%	12.1%	12.4%	18.3%	15.1%	17.2%	16.0%	13.9%	13.8%	13.1%	12.8%	10.4%	10.8%	12.8%						
60-64	19.8%	17.7%	18.0%	18.0%	18.8%	20.5%	21.4%	21.6%	20.9%	19.5%	16.9%	18.6%	17.9%	18.5%	19.0%	19.7%	21.6%	21.8%	21.9%	22.7%	20.8%	17.6%						
65-69	15.6%	14.3%	14.6%	14.5%	15.3%	13.9%	13.7%	13.3%	14.4%	15.3%	16.6%	15.8%	13.9%	15.0%	14.8%	16.4%	14.2%	16.2%	14.9%	15.9%	17.1%	17.3%						
70-74	9.0%	10.4%	10.7%	10.5%	10.8%	9.9%	10.6%	11.1%	11.6%	12.3%	12.6%	10.4%	10.5%	12.0%	12.0%	12.2%	10.4%	12.0%	12.2%	12.7%	13.4%	14.0%						
75-79	3.2%	4.1%	4.3%	4.1%	4.4%	4.1%	4.7%	4.9%	5.3%	5.5%	5.8%	4.4%	5.6%	3.7%	4.9%	4.7%	4.9%	5.1%	5.8%	6.7%	6.6%	6.6%						
地域***																												
北海道	14.8%	13.6%	12.7%	12.7%	11.5%	10.3%	10.5%	10.4%	10.2%	9.7%	9.5%	23.8%	25.8%	22.3%	24.6%	22.4%	19.2%	17.9%	15.5%	18.5%	16.3%	14.7%						
青森県	5.6%	4.4%	4.2%	3.9%	3.7%	3.8%	3.6%	3.5%	3.4%	3.5%	3.3%	4.0%	3.3%	3.6%	3.1%	4.5%	3.4%	3.8%	3.7%	3.4%	3.3%	3.4%						
岩手県	3.8%	4.5%	4.6%	4.6%	4.8%	5.1%	5.4%	4.8%	4.9%	4.9%	4.8%	3.2%	4.2%	5.5%	4.4%	6.1%	4.7%	4.6%	4.7%	4.0%	4.4%	5.7%						
宮城県	7.9%	7.5%	6.8%	6.6%	6.3%	6.0%	6.2%	6.1%	6.7%	6.4%	6.6%	8.3%	6.7%	8.1%	8.3%	8.6%	6.8%	5.7%	5.0%	6.1%	6.5%	7.0%						
群馬県	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.1%						
栃木県	0.1%	0.0%	0.0%	0.1%	0.3%	0.4%	0.4%	0.4%	0.3%	0.2%	0.2%	0.2%	0.0%	0.1%	0.3%	0.4%	0.7%	1.0%	0.2%	0.2%	0.3%	0.1%						
茨城県	4.8%	3.4%	3.7%	3.8%	3.6%	3.9%	3.9%	4.0%	4.1%	4.0%	3.7%	3.0%	2.9%	2.5%	3.4%	2.9%	3.4%	0.7%	3.3%	3.7%	3.7%	4.2%						
埼玉県	8.5%	5.6%	5.3%	5.6%	5.7%	6.6%	5.2%	6.0%	5.0%	6.1%	6.1%	4.8%	4.6%	3.8%	3.7%	4.8%	5.9%	4.7%	5.3%	4.4%	6.1%	5.4%						
千葉県	16.6%	18.0%	17.4%	18.3%	17.9%	17.0%	17.4%	18.2%	18.6%	18.9%	18.2%	14.0%	13.2%	10.7%	12.0%	13.0%	11.4%	14.1%	11.7%	12.9%	11.6%	12.1%						
新潟県	7.1%	6.7%	7.3%	8.0%	8.4%	9.7%	9.9%	10.3%	10.5%	11.0%	10.3%	8.6%	7.9%	8.6%	9.2%	11.0%	9.2%	11.9%	12.7%	11.7%	11.4%	10.2%						
富山県	0.0%	7.1%	7.2%	6.5%	6.3%	5.9%	5.8%	5.3%	4.9%	4.7%	4.4%	0.0%	4.5%	5.1%	4.7%	5.5%	4.9%	5.4%	3.9%	4.1%	4.5%	3.9%						
福井県	1.9%	2.1%	2.2%	2.5%	2.6%	2.8%	2.9%	3.1%	3.1%	3.2%	3.1%	2.2%	2.7%	3.9%	2.4%	3.6%	4.8%	5.8%	4.3%	5.5%	4.1%	5.8%						
長野県	3.3%	3.5%	3.6%	3.4%	3.7%	3.5%	3.5%	3.4%	3.2%	3.2%	3.2%	3.7%	3.2%	5.0%	3.3%	3.7%	3.0%	3.4%	3.7%	3.9%	3.1%	2.8%						
滋賀県	0.0%	0.0%	1.5%	0.8%	0.9%	1.3%	1.5%	1.3%	1.3%	1.2%	1.1%	0.0%	0.0%	1.4%	0.7%	1.4%	1.0%	1.2%	2.4%	1.4%	1.1%	1.4%						
京都府	5.2%	4.9%	5.2%	5.4%	6.2%	6.1%	6.2%	5.9%	5.9%	5.1%	5.4%	6.1%	5.1%	3.8%	5.2%	6.9%	6.2%	5.6%	6.6%	6.6%	6.2%	6.0%						
佐賀県	2.7%	3.1%	2.8%	2.7%	2.5%	2.5%	2.6%	2.5%	2.5%	2.4%	2.3%	2.6%	2.9%	2.8%	2.1%	1.3%	2.2%	1.6%	3.4%	2.3%	2.1%	2.6%						
長崎県	1.9%	1.8%	1.3%	1.7%	1.4%	1.5%	1.7%	1.5%	1.7%	1.6%	1.5%	0.8%	1.3%	1.2%	2.2%	1.4%	1.5%	1.5%	0.6%	1.3%	1.9%	1.5%						
熊本県	5.4%	4.3%	3.8%	4.0%	4.1%	3.9%	3.9%	3.9%	4.0%	4.3%	3.7%	4.4%	3.4%	2.8%	2.9%	3.9%	3.1%	3.6%	3.9%	3.2%	4.1%	3.9%						
大分県	3.4%	3.0%	3.4%	3.3%	3.3%	2.8%	2.2%	2.1%	2.2%	2.2%	2.1%	3.2%	3.4%	3.5%	3.3%	2.9%	3.1%	1.8%	2.7%	2.1%	2.9%	2.0%						
宮崎県	0.0%	0.5%	0.2%	0.2%	0.2%	0.3%	0.1%	0.2%	0.1%	0.2%	0.1%	0.0%	0.7%	0.2%	0.3%	0.2%	0.5%	0.2%	0.3%	0.1%	0.1%	0.0%						
鹿児島県	7.1%	5.9%	6.9%	5.9%	6.6%	6.8%	7.2%	7.1%	7.3%	7.4%	6.7%	7.2%	4.4%	4.9%	3.9%	4.4%	5.2%	5.7%	6.0%	4.6%	6.3%	4.4%						

* 数値は各年における受診者数およびがん確定人数を示す。

** 割合(%)は各年における年齢階級別の割合を示す。

*** 道府県別の割合を示す。

の集計結果においても低く推定されており本研究の結果と一致している。とくに鹿児島県、茨城県に関しては人口動態統計の死亡統計においても低く、実際に乳がんが低い地域である可能性がある。特定死因を除去した場合の平均余命の伸びでも、鹿児島県では脳血管疾患、肺炎、腎不全など循環器疾患等の乳がん以外の疾患による早世がなければ観測されるはずであった乳がんの罹患が低く推定された可能性も考えられる。千葉県については、MCIJにおいても千葉県の患者が東京の病院で診断されている影響が指摘されている。加えて、千葉県の乳がん死亡率が高いことを踏まえれば、実際の罹患率はMCIJの報告よりも高くなることが予想される²⁶⁾。本研究は、がん検診データを利用していることから、転院・他県での医療機関での診療等の影響というよりも、使用したデータの大部分がリスクの低い地方の住民検診であることによる過小評価と考えることが妥当と思われる。

3. 本研究における限界について

本研究の結果を解釈するうえで、考慮すべき限界がある。まず利用したデータが住民検診データであるため、本解析結果を日本人女性全体に一般化する際には注意が必要である。地域差を検討する上で都道府県によって受診者割合に違いがある(表1)。次に、罹患登録データとは異なる様々な影響を含んでいる点である。検診データは保健行動の側面も合わせてとられているため利点と欠点を有している。まず、乳がんX線検診無料クーポンの受診行動に対する影響が考えられる。このような行動介入によりこれまで未受診であった受診者(初回受診者)が加わることで受診者層が変化し、本研究における発見率にも影響が出ている可能性が考えられる。また初回受診者が多い場合、がん発見率が高く推定される傾向があるため、本来であれば検診受診者の受診歴も考慮すべきである。

本研究はこれらの限界を含んでいるが、乳がん発見率の年次推移に対して、3要因(年齢、期間、コホート)のうち年齢が最も強く影響することが確認された。また、検診データによって乳がん罹患年齢分布、地域差について先行研究と類似した傾向を確認できた。

全国がん登録が開始され、今後より正確な罹患数の把握が可能となることが予想されるが、確定値公表までに時間を要することが懸念される。一方で、本研究で使用した全国をカバーする検診データを用い、がん発見率をもちいた検討を行うことで、即時性が高く、短期的にデータを更新し評価を行うことも可能である。本研究における年次変化の傾向に関

しては受診者層の固定化、無料クーポンなどの影響を含むため、検診データからは罹患率の増加傾向と類似した結果は得られなかったが、検診受診率が向上することで受診者層の固定化の問題が解消されたならば、がん発見率から罹患率の傾向を把握できる可能性も考えられる。さらには、罹患登録では評価が難しい受診率や精密検診受診率など検診受診という保健行動を把握できる点から、リスク因子の調査、および層別化による効率的な検診の実現につなげることも期待される。このことから即時性が高く、全国がん登録とは異なる情報を持つ検診データの活用価値は高いと言える。

V 結 語

本研究では乳がん発見率の年次推移に対して、3要因(年齢、期間、コホート)のうち年齢が最も強く影響することが確認された。また乳がん発見率が地域により大きく異なることが明らかになった。したがって検診データによって先行研究と同様の乳がん罹患年齢分布および地域差を示すことが可能であると示唆された。全国がん登録が開始され今後より正確な罹患数の把握が可能となることが予想される一方で、検診データは、その即時性から活用価値は高く、がん予防を考えるうえで、罹患データ同様に活用が期待される。

本研究において、調査にご協力くださいました日本対がん協会がん検診研究グループマネージャー 小西宏様、各支部の皆様へ深く感謝致します。

本論文の公開に当たり、開示すべきCOI状態は無い。
(受付 2019.11. 8)
(採用 2020. 6. 3)

文 献

- 1) Hori M, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 884-891.
- 2) Ito Y, Ioka A, Nakayama T, et al. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 879-888.
- 3) Katanoda K, Hori M, Matsuda T. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958-2013. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 390-401.
- 4) Wang Z, Bao J, Yu C, et al. Secular trends of breast cancer in China, South Korea, Japan and the United States: application of the age-period-cohort analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 15409-15418.

- 5) Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, et al. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004; 108: 901–906.
 - 6) 公益財団法人日本対がん協会. <https://www.jcancer.jp/>. (2019/8/16アクセス可能).
 - 7) Glenn ND. Cohort analysts' futile quest: statistical attempts to separate age, period, and cohort effects. *Am J Sociol Rev* 1976; 41: 900–905.
 - 8) Yang Y, Sam SW, Wenjiang J, et al. The intrinsic estimator for age-period-cohort analysis: what it is and how to use it. *Am J Sociol* 2008; 113: 1697–1736.
 - 9) 中村 隆. ベイズ型コウホート・モデル—標準コウホート表への適用—. *統計数理研究所彙報* 1982; 29: 77–79.
 - 10) Robertson C, Gandini S, Boyle P. Age-period-cohort models: a comparative study of available methodologies. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 569–583.
 - 11) Keyes KM, Utz RL, Robinson W, et al. What is a cohort effect? comparison of three statistical methods for modeling cohort effects in obesity prevalence in the United States, 1971–2006. *Soc Sci Med* 2010; 70: 1100–1108.
 - 12) Tu YK, Smith GD, Gilthorpe MS. A new approach to age-period-cohort analysis using partial least squares regression: the trend in blood pressure in the Glasgow Alumni cohort. *PLoS One* 2011; 6: e19401.
 - 13) Knorr-Held L, Rainer E. Projections of lung cancer mortality in West Germany: a case study in Bayesian prediction. *Biostatistics* 2001; 2: 109–129.
 - 14) Schmid VJ, Held L. Bayesian Age-Period-Cohort modeling and prediction—BAMP. *J Stat Softw* 2007; 21: 1–15.
 - 15) Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J R Statist Soc B* 2009; 71: 319–392.
 - 16) Andrea R, Leonhard H, Havard R. Estimation and extrapolation of time trends in registry data—borrowing strength from related populations. *Ann Appl Stat* 2012; 6: 304–333.
 - 17) Implementing Approximate Bayesian Inference using Integrated Nested Laplace Approximation: a manual for the inla program. <https://folk.ntnu.no/hrue/GMRFSim/manual.pdf> (2019/8/16アクセス可能).
 - 18) Toyoda Y, Tabuchi T, Nakayama T, et al. Past trends and future estimation of annual breast cancer incidence in Osaka, Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 2847–2852.
 - 19) Mandelson MT, Oestreich N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1081–1087.
 - 20) Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 341–348.
 - 21) 厚生労働省. がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針. 平成20年3月31日厚生労働省健康局長通知第0331058号. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_kenshin02.pdf (2019/8/16アクセス可能).
 - 22) 柳堀朗子, 片桐克美, 深山明代, 他. 千葉県における乳がんマンモグラフィ無料検診クーポン券の効果. *調査研究ジャーナル* 2014; 3: 114–125.
 - 23) 古元重和, 竹田 寛. 三重県における乳がん検診無料クーポンならびに検診手帳配布の効果について. *日本乳癌検診学会誌* 2010; 19: 179–183.
 - 24) 日本対がん協会. がん検診と受診者数とクーポン券の効果に関するアンケート集計報告 (2013年度版/中間報告). (2013年7月). <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000363zv-att/2r9852000003644d.pdf> (2019/8/16アクセス可能).
 - 25) Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, et al. Reproductive factors, exogenous female hormone use and breast cancer risk in Japanese: the Miyagi Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 135–145.
 - 26) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」. 人口動態統計によるがん死亡統計. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/ (2019/8/16アクセス可能).
-

Secular trends of breast cancer detection rate in Japan: Age, period, birth cohort, and region effects from 2004 to 2015

Yuki SHIKO^{*}, Akiko HARADA^{2*} and Yasuo OHASHI^{2*}

Key words : breast cancer, screening, cancer detection rate, APC analysis

Objective The purpose of this study was to investigate the influence of age, period, birth cohort, and regional differences in the detection of breast cancer using screening data.

Method Data from the Japan Cancer Society's breast cancer screening program, collected from 21 prefectural branches between 2004 to 2015, were used to generate age-specific estimates of cancer detection for women aged between 40 to 79 years. We used Bayesian age-period-cohort (APC) analyses based on the cohort table to describe the simultaneous effects of age, period, and cohort on breast cancer detection rates to understand the population dynamics underlying the detection patterns. We also incorporated region as a random effect to examine regional characteristics.

Results The age effect showed bimodality in the late 40s and late 50s. The period effect decreased from 2004 to 2007 and remained constant thereafter. The cohort effect showed that the detection rate for women born between 1943 and 1958 was high. Furthermore, we found regional differences in the breast cancer detection rate: Miyazaki, Fukui, Tochigi, and Hokkaido prefectures showed higher detection rates, while Kagoshima and Chiba prefecture had lower rates.

Conclusion Age effect has the strongest influence on the secular trend of breast cancer detection, and there is a regional difference in the detection rate. The present study that used screening data presented similar results to those of previous studies. The National Cancer Registry, based on the Cancer Registry Act of 2016, reports accurate national data. Similar to the National Cancer Registry data, analysis using screening data has immediacy and could be used for disease prevention.

* Biostatistics Section, Clinical Research Center, Chiba University Hospital

^{2*} Department of Integrated Science and Engineering for Sustainable Society, Faculty of Science and Engineering, Chuo University