

研究課題名: がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究

課題番号: H26-がん政策-一般-015

研究代表者: 札幌医科大学医療人育成センター 准教授 加茂 憲一

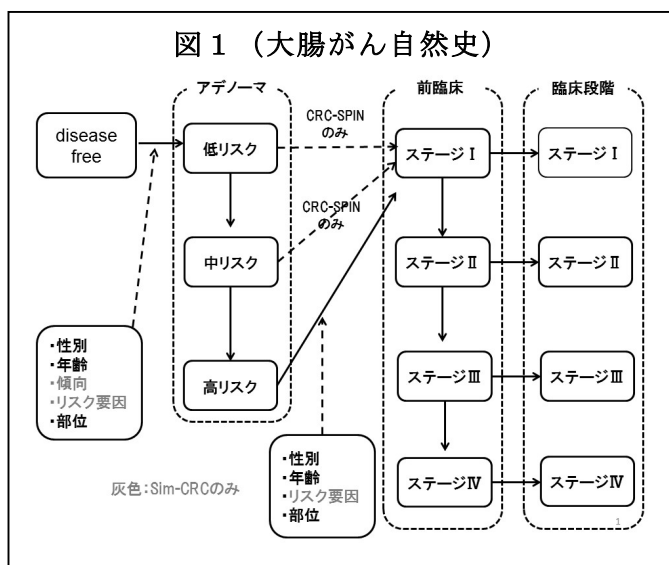
### 1. 本年度の研究成果

がん対策推進基本計画において「がん死亡率の10年間で20%減」という目標が設定されており、その前提として「年1%の自然減」が仮定されている。本研究の目的は、これらの数値に対する科学的根拠を与えること、また次期計画における基礎資料として活用可能な発がん機構および予防検診効果を表現するための数理モデルを開発し、それを実現するシミュレーション試算システムを構築することである。目標設定においては「全がん」としての数値が示されているが、実際にはがんの挙動は臓器別や性別に固有かつ複雑な特色を有するため、それぞれ固有の数理モデル設定およびシミュレーションを実装する必要がある。そして最終的には、臓器別の試算結果を全て合算することにより、全がんの挙動を把握することが可能となる。このような内容に関する先行研究としてはアメリカ国立がん研究所が支援しているCISNETプロジェクト (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network) が存在する。ここでは臓器毎、あるいはモデル毎に研究グループを構成し、シミュレーションによりがんの挙動の予測や予防検診効果の評価を行っている。しかし、実際のキャリブレーションに関してはブラックボックス状態となっているため、そこを解読することにより、日本版CISNETとして活用することが本研究の目標である。

平成26年度においては、大腸がんと肝臓がんを取り扱った。まず、大腸がんに関しては、CISNETプロジェクトにおいて用いられている数理モデルの再現を試みた。大腸がんはCISNETプロジェクトの中でも比較的資料が豊富であるためスタートアップとしての臓器に選択した。一方で、肝臓がんはCISNETプロジェクトにおいては取り扱っておらず、研究の初期段階に相当する自然史モデルの構築を行った。また部分的には臨床段階の挙動に関する数理モデルの構築を行った。実際のシミュレーション実装に関しては研究班全体で共通のソフトウェア「R」を用いた。

#### ① 大腸がんモデルの解読

CISNETプロジェクトにおける大腸がんに関しては3つの研究チームが存在し、それぞれ独自のモデリングや解析を行っている。これら3つモデルはそれぞれ「CRC-SPIN」「Sim-CRC」「MISCAN-Colon」と名付けられておられる。平成26年度は、これらの中から研究論文やマニュアルなどが充実しており、数理モデルの解読が可能と考えられた「CRC-SPIN」と「Sim-CRC」の再現を試みた。まず、大腸がん自然史モデルはこれら3つで共通となっており、図1に示す通りである。大きな流れは、ア



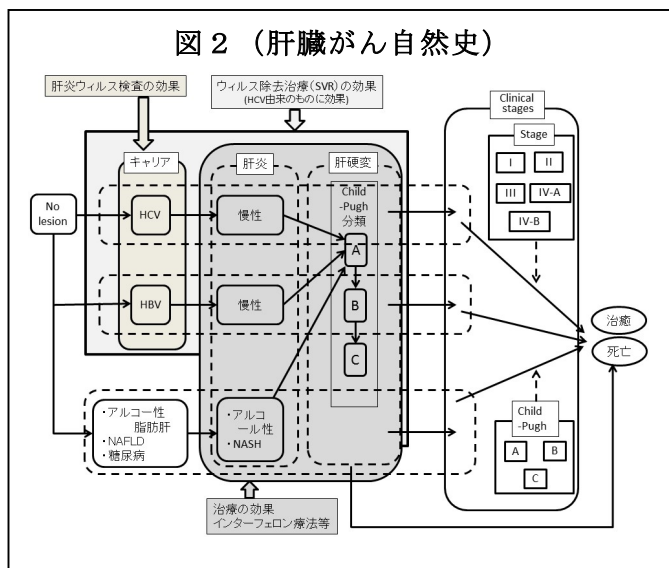
デノーマ⇒前臨床⇒臨床段階の3ステップで構成されており、ステップ間の遷移確率を年齢・性別・腫瘍サイズなどを説明変数とした数理モデルで表現している。

CRC-SPINモデルに関しては、アデノーマ発生確率に関して年齢と性別に依存するポアソン分布を仮定し、アデノーマのサイズに関してはJanoschekの成長関数を用いて3段階で表現している。また前臨床段階への移行に関しては、その確率がアデノーマのサイズと年齢に依存するモデルを設定している。いずれの遷移に関しても、パラメータに分布を設定したベイズ的なコンセプトに基づき個人差を表現し、マイクロシミュレーションを用いて評価を行っているのが特徴である。

一方で、Sim-CRCモデルに関しては、基本的な自然史に関するコンセプトは上記CRC-SPINと同じである。しかし、アデノーマのサイズ成長は考慮しない。また、全ての遷移に関して共通のロジスティック回帰モデルを用い、全体的に統一感のとれたシステム構築になっている。ロジスティック回帰モデルにおける説明変数として、CRC-SPINモデルで用いられた変数以外にも生活習慣等のリスク要因を細かく設定しているのも大きな特徴である。

## ② 肝臓がんモデルの構築

大腸がん自然史モデルの解釈および数理モデリングのノウハウを踏まえ、日本においては主要であるがCISNETプロジェクトにおいては取り扱われていない肝臓がんに挑戦した。まずは自然史モデルの構築であるが、大腸がんが基本的にサイズ成長に基づいて表現していたのに対し、肝臓がんには肝炎ウイルスの影響という特殊な特性を有する。最終的な介入効果の評価においては、ウイルス検査や除去の効果も重要な項目であるため、大きくウイルス性と非ウイルス性2つのパスを



設ける形で自然史モデルを構築した。現時点における暫定的な自然史図を図2に示す。

ウイルスの存在により、肝臓がんの自然史は大腸がんに比べて複雑になり、自動的にパスも多くなる。最終的にはこれら全ての遷移に関するモデリングが必要となるが、平成26年度はそこまで至らず、部分的に臨床段階におけるステージを決定する変数に関するモデリングを行った。肝臓がんのステージは、腫瘍の個数とサイズおよび脈管侵襲という3要素の組み合わせで決定するため、腫瘍の個数に関してはポアソン過程を、腫瘍のサイズに関しては指数成長モデルを、脈管侵襲に関してはサイズと個数により侵襲の確率が変動するモデルを設定し、各モデルに含まれるパラメータ推定を行った。パラメータ推定においては詳細データでなく、集計データを用いた。今後は、より詳細なデータを用いることによりパラメータ推定の安定性や精緻化が期待される。

## 2. 前年度までの研究成果

26年度採択

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

平成26年度は、大腸がんに関するシミュレーションモデルの解明および、それをヒントにして肝臓がんへの発展を行った。疫学と数理統計を専門にする班員構成により、それぞれ独自の視点から最適な自然史モデルを構築から、シミュレーションシステムの実装まで行うことにより、偏りのないシステム構築を可能とする。このことは、発がんリスクの定量的評価やがん動向の把握に寄与するばかりでなく、様々なシナリオ設定による予防効果の検証にも用いることが期待される。例えば、肝がんに関してはウイルス検査の効果、ウイルス除去の効果、インターフェロン等治療の効果が今後どのように変遷してゆくのか、また、どのタイミングでどのような対策を実施するのが最も効果的であるのかを、数理モデルを基とする一つの判断基準として与えることが本研究の大きな意義である。

現時点では、公開されている集計データを用いて様々な推定を行っているが、これから疾病に関する詳細な情報が入手できれば、自然史モデルの精密化や推定されるパラメータの安定化、更には予測値の精緻化などが期待される。本システムが CISNET プロジェクトレベルで完成すれば、現在進行中のがん対策の評価、目標達成の可能性、更には時期目標設定における基礎資料の作成など様々な状況における意思決定に寄与する数値が得られることとなるであろう。

## 4. 倫理面への配慮

本研究においては人体から採取された資料は用いない。数理モデルの実装に関しては、政府統計や地域がん登録統計など公的に利用可能なデータを用いた検討を行う。

## 5. 発表論文

1. Katanoda K, Kamo K, Saika K, Matsuda T, et. al, Short-term projection of cancer incidence in Japan using an age-period interaction model with spline smoothing, Japanese Journal of Clinical Oncology, 2014; 44(1): 36-41.
2. Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, Tanaka J, Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan, Hepatology Research, 2014; 44(7): 713-719.
3. Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tatara K, Miyakawa Y, Tanaka J, Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan, Hepatology Research, 2014; 44(10): 181-188.
4. Machii R, Saika K, Five-year relative survival rate of colon cancer in the USA, Europe and Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2014; 44(1): 105-106.
5. Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. Cancer Sci. 2014; 105: 1480-1486.

## 6. 研究組織

①研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
加茂 憲一	研究の統括・発がんを表現する数理モデルの構築およびシミュレーション	札幌医科大学医療人育成センター・統計解析 (札幌医科大学)	准教授
田中 純子	肝炎・肝がん対策に関するシミュレーションモデルの構築	広島大学大学院医歯薬保健学研究院・疫学、疾病制御学 (広島大学)	教授
坂本 亘	がん対策に関するシミュレーションモデルの開発および数理的考察	岡山大学大学院環境生命科学研究科・統計科学 (岡山大学)	教授
伊藤 ゆり	がん対策に関するシミュレーションモデルの開発および疫学的考察	大阪府立成人病センターがん予防情報センター・がん疫学、生物統計 (大阪府立成人病センター)	研究員
雑賀 公美子	がん対策に関するシミュレーションモデルの開発および疫学的考察	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・保健統計 (国立がん研究センター)	研究員