

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

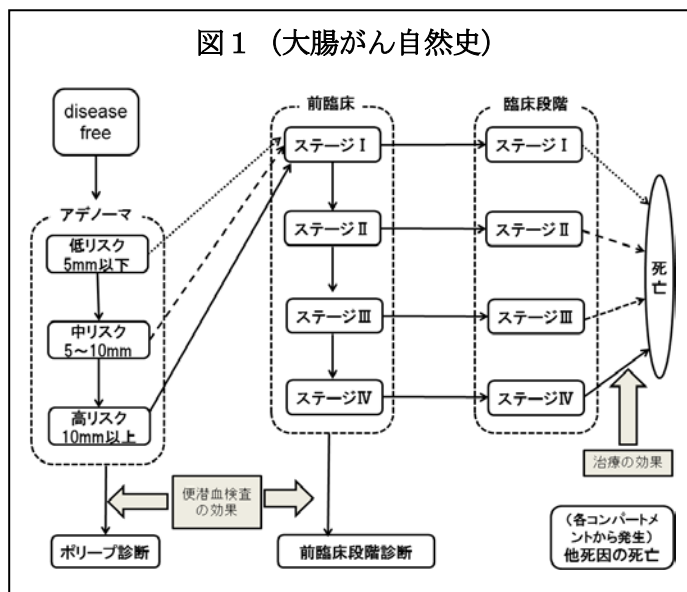
研究代表者: 札幌医科大学 准教授 加茂 憲一

1. 本年度の研究成果

がん対策推進基本計画においては「がん死亡率を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、これら数値に対する科学的根拠を与える一方で、次期計画における基礎資料として利用可能な発がん機構および予防検診効果を表現する数理モデルの開発である。具体的には、がん罹患の自然史をモデル化し、それをマイクロシミュレーションを用いて数値的・視覚的に表現する。その際には、発がんの仕組みや病態推移を数理モデルと確率分布によって表現し、コンピュータ生成の乱数を用いて個々の病態推移(性・年齢別)を擬似データで再現し、統計量やグラフにより要約する。先行研究としては米国のCISNETプロジェクト(Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network)が存在し、これを改良し日本版CISNETを完成させることが本研究の最終目標である。

目標としては「全がん」としての数値となるが、現実には臓器別や性別に固有かつ複雑な特色を有するため、固有の数理モデル設定・シミュレーション実装が必要となる。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。

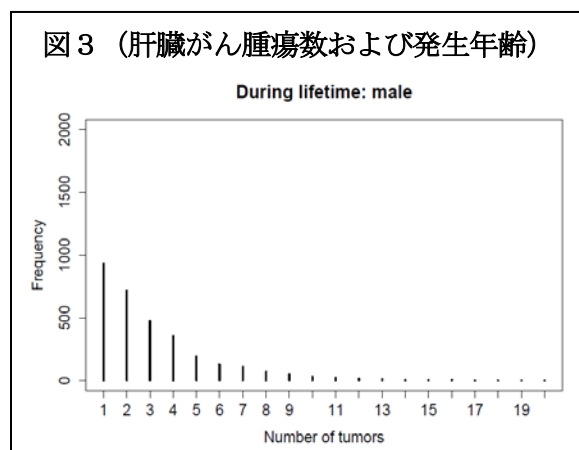
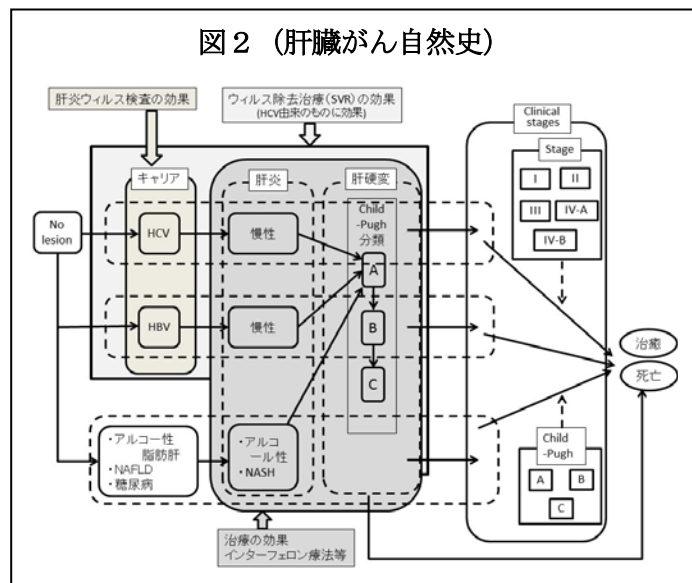
【大腸がん】 大腸がんに関する自然史モデルは平成26年度に図1で確定した。本年度は各遷移における数理モデルの構築と、それに必要なデータ収集を行った。アデノーマのサイズや性・年齢分布など前がん病変に関する詳細データの入手は困難であり、各種文献報告を参照した。がん診断後の情報に関しては、地域がん登録資料および臓器別がん登録資料の活用が可能である。前者は悉皆調査であるため、代表性が高いが詳細情報に乏しい。後者は詳細情報を保持



するが代表性が乏しく、両者の利点・欠点を補完し、シミュレーションに活用するための資料整理を行っている。数理モデルに関しては、アデノーマ発生に関してはzipモデルを適用し、アデノーマの成長に関してはGompertz型成長関数を設定し、少ない観測時点データに対する推定法を開発した。前臨床への遷移はロジスティック回帰モデルを、臨床段階以降はWeibull型生存関数を設定した。各コンパートメントからは生命表法に基づき他死因死亡確率を算出した。現在は各モデルで必要なパラメータの推定およびシミュレーションプログラムの構築中である。

【肝臓がん】 肝臓がんに関する自然史モデルは平成26年度に図2で確定した。本年度は、自然史を(a)肝機能状態の遷移、(b)臨床段階、(c)生存判定に3分割し、それぞれに適したモデルを構成することで、マイクロシミュレーションを行うための基盤を作成した。自然史モデルはウイルス等の要因で複雑になるが、可能な限りシンプルなモデリングを試みた。具体的には、

(a)については状態遷移を行列で表し、性別・年齢階級別に状態遷移割合を確率とするモデルとした。(b)についてはChild-Pugh分類と、肝臓癌のステージ要因である腫瘍の個数・腫瘍のサイズ・脈管浸潤の有無をそれぞれモデリングした。最後に(c)については生存・死亡の二値変数に対し、ロジスティック回帰モデルまたは生存時間解析手法を適用した。今後は、未知パラメータの推定が必要である。具体的なアウトプットの一つとして、ステージを決める要素の一つである腫瘍数・



腫瘍発生年齢に関するマイクロシミュレーションの結果を紹介する。これは、国立がん研究センターが公開しているがん罹患率・死亡率のデータ、および生命表を用いた方法に基づいて腫瘍発生の累積ハザードを推定し、不均質Poisson過程に従う擬似データを生成した。図3はシミュレーションの結果として得られた生涯腫瘍数の分布(男性10万人あたり)である。現在、同様の方法を、大腸がんにおけるアデノーマの発生機序を再現することに応用できないか検討中である。

【全がん】 第二期がん対策推進基本計画の目標設定は「全がん」であり、第三期もこの形の継続が予想される。全がんの様々な数値や予測は部位別の結果の積み上げで算出されるべきであるが、現実問題として代表的な部位でさえ全て網羅できていない。この点は今後の課題であるが、それとは別に基本計画の策定に際して必要な資料提供ができるよう、Age-period-cohortモデルなど包括的かつ簡便なモデルによる記述疫学的な手法によるがん対策における死亡率減少の効果予測についての研究も並行して行っている(研究協力:片野田耕太先生)。

【がん対策評価に関する先行研究の情報収集】 臓器別シミュレーションモデル構築の検討にあたり、シミュレーションベースでがん検診効果を評価する観点から、システムティック・レビューを実施する必要がある。下記手順に従いシステムティック・レビューを開始し、目的に応じた文献を抽出するための準備を整えた:まずは研究テーマを設定し、次に対象文献の網羅的な収集(適格・除外基準の設定等)を行い、最後に各文献の妥当性を評価する。対象を「がん対策効果をシミュレーションモデルにより評価した研究であること」とし、「シミュレーションモデルの方法論」は除外した。データベースPubMedより検索式を用いた文献探索の結果、対象文献は283件であった。全283件に対し、研究テーマに適した文献を抽出するために必要な項目として、First Authour, Journal, Year, Country, Patients, Cancer Site, Intervention, Primary Outcome, Secondary Outcome, Modelをサマリーテーブルにまとめることに決定した。

【その他の部位】 福島県立医科大学の高橋秀人先生に研究協力者として参画頂き、甲状腺がんに関するマイクロシミュレーションモデルの作成にも取り組んでいる。また、胃癌についても浅香正博・加藤元嗣両先生（共に北大）の協力の下で自然史モデルの作成を行っている。

2. 前年度までの研究成果

本研究は平成26年度開始の2年目である。平成26年度は、大腸がんと肝臓がんを取り扱った。その理由は、まず大腸がんに関しては、CISNETプロジェクトにおいてモデリングに関する資料が豊富であることと、腫瘍のサイズがモデルの礎となっていることから比較的単純であり、スタートアップの部位として妥当と考えたからである。一方で、肝臓がんはCISNETプロジェクトにおいては取り扱われていないが、日本において罹患・死亡共に多い臓器であること、ウイルス性という特徴を有すること、介入効果が期待される臓器であることから選択した。

【大腸がん】 CISNETプロジェクトの大腸がんには3研究グループ（「CRC-SPIN」「Sim-CRC」「MISCAN-Colon」）が存在し、自然史モデルは共通（図1）であるが、独自のモデリングを行っている。平成26年度は「CRC-SPIN」「Sim-CRC」の再現を試みた。CRC-SPINモデルでは、アデノーマ発生確率に関してポアソン回帰モデルを設定し、アデノーマのサイズにはJanoschek成長関数を適用している。前臨床段階への移行は、移行確率がサイズと年齢に依存するモデルを設定している。いずれも、パラメータに分布を仮定したベイズ的なコンセプトにより個人差を表現しているのが特徴である。一方でSim-CRCモデルに関しては、全ての遷移に関してロジスティック回帰モデルを共通に用い、統一感のとれたシステム構築になっている。要因変数として、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った。

【肝臓がん】 大腸がん自然史モデルの解説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、肝臓がんは肝炎ウイルスの影響という特性を有する。介入効果の評価では、ウイルス検査や除去の効果も重要な項目であるため、ウイルス性と非ウイルス性のパスを設ける形で自然史モデルを構築した（図2）。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る。数理面に関しては、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。腫瘍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た。パラメータ推定においては集計データを用いた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究班は、疫学と数理統計を専門にする班員で構成されている。各視点から自然史モデルの構築・シミュレーションモデル実装までを連動して一貫的に議論し、偏りのないシステム構築を試みた。これは、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、肝臓に関してはウイルス検査、ウイルス除去、インターフェロン等治療の効果が今後どのように変遷するのか、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も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、今後は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 プロジェクトと同レベルで完

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を得られるであろう。

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. T.Tonda, K.Satoh, K.Kamo, Detecting a local cohort effect for cancer mortality data using a varying coefficient model, J Epidemiol, 25 (10), 639-646, 2015.
2. H.Yanagihara, K.Kamo, S.Imori, M.Yamamura, A study on the bias-correction effect of the AIC for selecting variables in normal multivariate linear regression models under model misspecification, REVSTAT-Statistical Journal (accepted).
3. S.Marubashi, K.Gotoh, H.Akita, H.Takahashi, K.Sugimura, N.Miyoshi, M.Motoori, K.Kishi, S.Noura, Y.Fujiwara, M.Ohue, T.Nakazawa, K.Nakanishi, Y.Ito, M.Yano, O.Ishikawa, M.Sakon, Analysis of recurrence patterns after anatomical or non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma, Ann Surg Oncol, 22, 2243-2252, 2015.
4. S.Marubashi, K.Gotoh, H.Akita, H.Takahashi, Y.Ito, M.Yano, O.Ishikawa, M.Sakon, Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma, Br J Surg, 102, 776-784, 2015.

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	がん対策に関する介入効果シミュレーションモデル開発に関する研究	札幌医科大学医療人育成センター・統計解析(札幌医科大学医療人育成センター)	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開発	広島大学大学院医歯薬保健学研究院・疫学・疾病制御学(広島大学大学院医歯薬保健学研究院)	教授
坂本亘	がん対策に関するシミュレーションモデル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(岡山大学大学院環境生命科学研究科)	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がん予防情報センター)	主任研究員
雑賀公美子	がん対策に関するシミュレーションモデル開発および疫学的考察	国立がん研究センターがん予防・健診研究センター・保健統計(国立がん研究センターがん予防・健診研究センター)	研究員
松田彩子	シミュレーションモデル開発に活用する文献レビュー調査	帝京大学医学部・医学統計(帝京大学医学部)	助教
伊森晋平	がん対策に関するシミュレーションモデル開発および数理的考察	大阪大学大学院基礎工学研究科・数理統計学(大阪大学大学院基礎工学研究科)	助教