

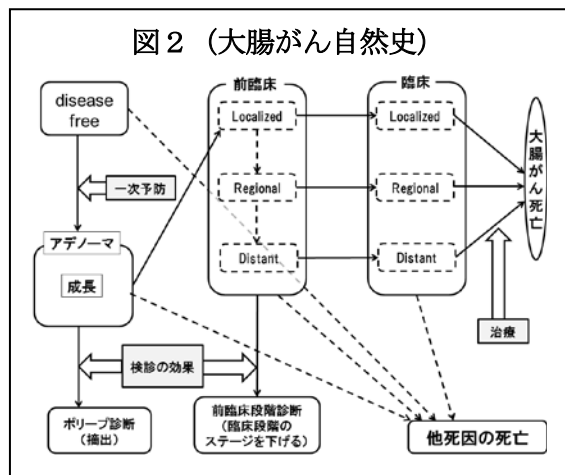
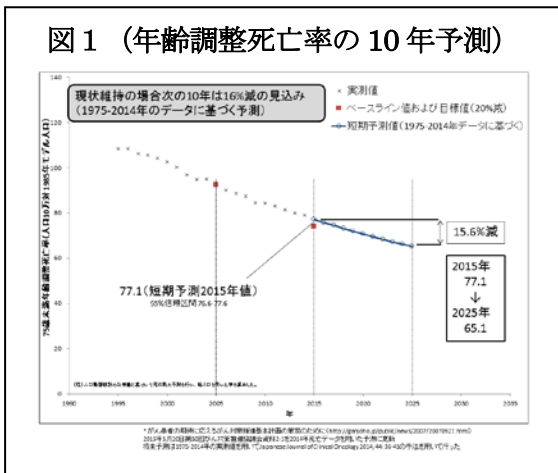
研究課題名: がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究

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「がん死亡率を10年間で20%減少させる」という具体的な数値目標が設定されていたが、ここでは「年1%の自然減」が前提とされている。図1に75歳未満の年齢調整死亡率に関して、現状および今後10年の挙動に関する予測結果を示す。次期目標設定においては、図中の15.6%にどれだけの減少効果を上乗せするかを定量的に示す必要がある。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、発がん機序および予防検診といった介入効果を表現する数理モデルを開発することである。具体的には、発がんの自然史を構築し、マイクロシミュレーション(コンピュータ・シミュレーションにより個々の病態推移を性・年齢別に擬似データとして再現する試み)を活用した評価を行う。先行研究としては米国のCISNETプロジェクト(Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network)が存在するが、これを改良し日本版CISNETを完成させることが最終的な目標である。がんは臓器別の個別設定やシミュレーション実装が必要となる。以下、本年度の成果について部位やテーマ別に結果を紹介する:

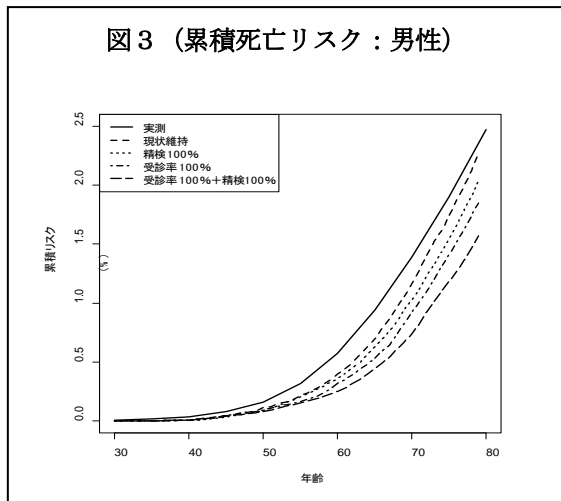


**【大腸がん】** 大腸がんに関する自然史モデルは年々アップデートされており、データの実情を踏まえた現在では図2のようになっている。臨床段階でのステージ別データの欠落により、「Localized」「Regional」「Distant」の3段階での考察としたのが特徴である。本年度は、図2の自然史について、各遷移に関する数理モデルを整備すると同時にシミュレーションモデルを実装した。大腸がんにおける介入効果としては、一次予防(生活習慣)、検診、治療の3つが考えられる。そこで、検診受診率および精検受診率に関するシナリオ

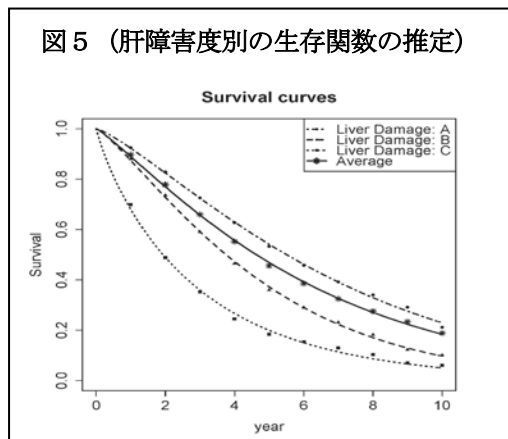
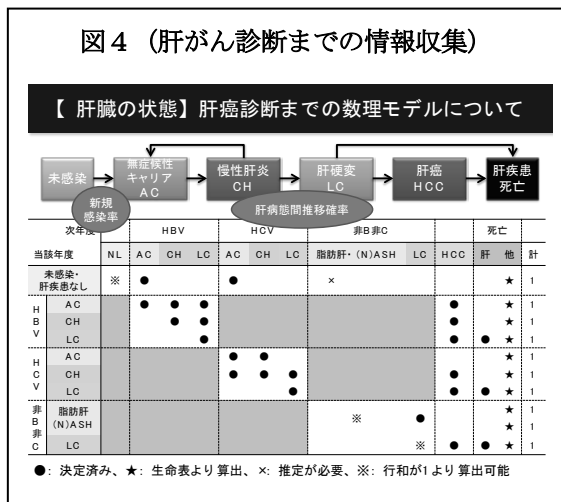
別の死亡率変化の予測を試みた。そして本年度は検診に着目したシミュレーションシステムの構築を行った。介入の内容としては、検診受診率と精検受診率の向上を考え、その結果として大腸がん死亡にどの程度の減少効果が見込まれるかを評価した。

シミュレーション実装の最終目標としては、介入効果について、様々なシナリオ設定に基づいた評価が可能な形を目指している。が、介入シナリオとして、検診受診率について「現行の

まま・100%」の2種類、精検受診率について「現行のまま・100%」の2種類の組み合わせの4パターンについて、30歳アデノマ・フリーを起点として79歳までに累積死亡リスクがどのように変化するかを推定した結果を図3に示す（累積リスクの高い順に、実測、現状維持、精検受診率100%、検診受診率100%、精検・検診受診率共に100%の5種類）。今後は治療効果（医療の均てん化による生存率の改善）、生活習慣への介入効果の順に、シミュレーションに組み込む予定である。



**【肝臓がん】** 昨年度までに行った、肝炎・肝臓がんの自然史に基づく数理モデルのフレームワーク、数理モデルによるシミュレーションに必要な疫学資料（肝炎ウイルスや肝疾患有病率、肝炎ウイルス新規感染率、肝病態間の推移確率）の収集、および数理モデルの臨床的評価に基づき、本年度は、肝硬変から全死因死亡への年次推移確率、非アルコール性肝疾患から肝硬変、肝硬変から肝臓がんへの推移確率について文献を基に数理疫学的手法により推定した（図4参照）。これらは、肝炎・肝臓がんの数理モデリングにおいて必須な疫学資料である。今後は、シミュレーションを実装した結果について、疫学的・臨床的な視点から考察を行う予定である。肝臓がん自然史について



では、データ入手可能性を鑑み、Child-Pugh分類から肝障害度を採用することにした。肝障害度に関連するシミュレーション実装成果の一例として、肝障害度別の生存関数をワイブル回帰で推定した結果を図5に示す。シミュレーションで用いるプログラムは完成しているが、出生コホート効果などを含む形でのキャリブレーションが充分でなく、今後の課題となっている。

**【がん対策評価に関するシステムティック・レビュー】** 臓器別シミュレーションモデル構築の検討にあたり、モデルを活用した胃がん検診効果の評価に

ついて、システムティック・レビューを実施し、検診効果を評価するシミュレーションモデルの内容および結果を精査した。抽出した20件中19件で費用対効果が検討されており、シミュレーションモデルは、Markov modelが多かった。ピロリ菌検査が有意な費用対効果を示した研究は12件であり、死亡率減少効果等を認めた研究は7件であった。内視鏡検診が有意に費用対効果

を示した研究は6件であり、費用対効果以外の効果を認めた研究は4件であった。現在解析中の大腸がん・肝臓がんについても、費用対効果を評価項目として追加した解析が必要と考える。

## 2. 前年度までの研究成果

本研究は平成26年度開始の3年目（最終年）である。これまで、CISNETプロジェクトの調査と、大腸がん・肝臓がんに関する自然史構築および自然史を再現する数理モデリングに取り組んだ。

**【大腸がん】** CISNETプロジェクトの大腸がんに関する先行研究を踏まえ、自然史モデルの推敲を行った。数理モデルについては、「CRC-SPIN」と「Sim-CRC」の再現を試みた。数理モデリングとしては自然史全体に渡って統一した回帰モデルを適用した。アデノーマ発生についてはzero inflated Poissonモデルを適用し、アデノーマの成長に関してはGompertz型のパラメータを2時点の観測のみから推定する手法を開発した。これはアデノーマ成長評価に活用できるデータの制約によるものである。死亡率についてはcureモデルを適用しWeibull型関数を採用した。

**【肝臓がん】** 大腸がん自然史モデルの構築および数理モデリングのノウハウを踏まえ、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を取り扱った。自然史モデル構築においては、肝炎ウイルスの影響という特性を有し複雑なものとなったが、介入効果の評価に備えウイルス性と非ウイルス性のパスを設定する形での簡略化を試みた。数理面に関しては、自然史モデルの遷移を表現するモデル構築およびパラメータ推定を行い、臨床段階のステージングに関してはステージ決定要因の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設定を行い、実際の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おり、多様な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ている。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。現在取り組んでいる大腸がんに関しては、受診率・治療の均てん化・生活習慣の改善、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効果の変遷といった内容が考えられる。これらの介入を、どのタイミングでどのような形で実践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判断基準のひとつとして与えられるのが本研究の意義である。

現時点では、公開済の集計データを用いて推定を行っているが、今後疾病に関する詳細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といった発展性が期待できる。

## 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, Tsugane S, Quantification of the increase in thyroid cancer prevalence in Fukushima after the nuclear disaster in 2011 -a potential overdiagnosis?, Jpn J Clin Oncol, 46 (3), 284-286, 2016.
2. 田中純子、杉山文、大久真幸、秋田智之, 疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に関する現状と対策, 臨床病理, 64(4):465-470, 2016.
3. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J, Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index, Journal of Gastroenterology, 51(4):380-389, 2016.
4. Sakamoto W, Analysis of Japanese liver cancer mortality data with Bayesian age-period-cohort models, Proceedings of the 2016 Intl. Conference for JSCS 30th Anniversary in Seattle, 25-28, 2016.
5. Kinoshita F, Ito Y, Nakayama T, Trends in lung cancer rates by histological type in 1975-2008: a population-based study in Osaka, Japan, J. Epidemiol, 26 (11), 579-586, 2016.

## 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	研究の総括 大腸がんシミュレーションモデル開発	札幌医科大学医療人育成センター・統計解析 (所属研究機関と同じ)	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 (所属研究機関と同じ)	教授
高橋秀人	甲状腺がんに関するシミュレーションモデル開発	福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター・統計学 (所属研究機関と同じ)	教授
坂本亘	発がん全般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 (所属研究機関と同じ)	教授
片野田耕太	発がんシミュレーション結果の政策的活用	国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部・疫学 (所属研究機関と同じ)	室長
伊藤ゆり	がん対策・介入効果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 (所属研究機関と同じ)	主任研究員
雑賀公美子	文献レビュー調査 シミュレーションモデルに対する疫学的考察	国立研究開発法人国立がん研究センター社会と健康研究センター・保健統計 (所属研究機関と同じ)	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 (所属研究機関と同じ)	助教
伊森晋平	肝臓がん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 (所属研究機関と同じ)	助教