

H. 文献

- Ajiki, W., Kawa, K., Tsukuma, H., Oshima, A. (1998). Effects of mass screening for neuroblastoma on incidence, mortality, and survival rates in Osaka, Japan, *Cancer Causes Control*, 9, 631-6.
- Kramarova, E., Stiller, C.A. (1996). The international classification of childhood cancer, *International Journal of Cancer*, 68, 759-65.
- Parkin, D.M. (1997). Comparability and Quality Data, (eds. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Raymon, L., Young, J.), IARC, Lyon, 45-57.
- Smith, P. (1987). Comparison between registries : age-standardized rates, (eds. Muir, C.S., Parkin, D.M., Whelan, S.L., John, A.H.), Lyon, IARC, 790-798.

表 1 地域別 ICCC 小分類別患者数(大阪府全体で 10 例未満、つまり 1 年に 1 例未満の頻度の腫瘍は除いた、ICCC による診断群の分類表は表 2 に記載)

大分類	I					II					III					IV	V	VI	VII	VIII			IX	X			罹患率	小児人口(千人)			
	2	3	5	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3					4	5	1		1	1	3			1	2	3
大阪北	11	5	2	0	1	0	0	1	2	4	2	1	12	2	2	4	0	1	2	2	0	1	2	1	0	3	1	1	1	8.8	83
大阪西	8	4	0	1	2	1	0	0	2	0	1	0	6	2	2	2	2	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	2	8.5	61
大阪東	9	3	1	0	3	0	0	1	3	5	0	0	9	1	2	2	2	5	1	2	5	1	2	0	0	0	1	0	1	8.4	87
大阪南	19	7	4	0	6	0	1	0	10	1	1	0	20	1	1	0	3	0	3	0	4	0	0	0	0	0	2	0	2	9.7	122
豊能	45	13	3	2	9	4	4	1	9	6	3	1	16	7	10	6	5	2	7	1	7	1	4	3	2	5	4	3	15.7	158	
三島	30	11	2	2	12	0	3	2	6	3	3	4	29	4	3	2	6	0	3	2	6	0	3	2	5	6	5	5	15.7	116	
北河内	60	16	3	2	14	2	2	12	11	11	5	7	43	10	8	8	9	5	3	1	5	3	1	5	4	8	4	8	17.4	191	
中河内	35	11	3	2	9	1	3	6	6	3	2	2	24	5	8	3	6	1	5	2	2	0	3	2	0	3	14.8	133			
南河内	28	13	3	1	6	2	2	2	7	5	4	4	21	6	3	0	3	0	3	1	6	3	1	6	3	2	15.0	107			
堺市	21	13	2	1	7	1	2	5	2	1	3	1	17	4	6	4	4	2	8	4	2	8	4	3	1	2	12.3	130			
泉州	40	18	3	1	5	4	3	1	7	4	5	5	29	7	3	4	2	2	2	2	8	2	2	4	0	3	15.2	148			
総計	306	114	26	12	74	15	20	31	65	43	29	25	226	49	50	31	44	15	44	13	36	20	32	32	13.6	2,585					

表 2 ICCC による小分類表

大分類	小分類		大分類(続き)	小分類(続き)	
	急慢性リンパ性白血病	急性非リンパ性白血病		IV. 交感神経系腫瘍	神経芽細胞腫及び神経節神経芽腫
I. 白血病	2	急性リンパ性白血病	IV. 交感神経系腫瘍	1	神経芽細胞腫及び神経節神経芽腫
	3	急性非リンパ性白血病	V. 網膜芽細胞腫		
	5	慢性骨髄性白血病	VI. 腎腫瘍	1	ウィルムス腫瘍
II. リンパ腫・細胞内皮系腫瘍	1	ホジキン病	VII. 肝腫瘍	1	肝芽腫
	2	非ホジキンリンパ腫	VIII. 悪性骨腫瘍	1	骨肉腫
	3	バーキットリンパ腫	IX. 軟部組織肉腫	3	ユーズング肉腫
III. 中枢神経系腫瘍	4	Miscellaneous lymphoreticular neoplasms		1	横紋筋肉腫
	1	脳室上皮腫		2	繊維肉腫
	2	星細胞腫		1	非性腺胚細胞腫瘍
	3	髄芽細胞腫		2	性腺胚細胞腫瘍
	4	その他の神経膠腫		3	性腺がん
	5	Miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms			

表 3. 小児がん罹患率(小児人口 100 万対)

階級(歳)	0	1-4	5-9	10-14	0-14
大阪市	23.6	9.9	5.7	7.6	9.0*
北	20.6	10.5	5.6	7.4	8.8*
西	24.5	8.8	5.0	8.3	8.5*
東	20.4	11.1	4.6	6.3	8.4*
南	27.3	9.6	6.8	8.4	9.7*
豊能	37.5	21.0	11.2	9.0	15.7
三島	45.6	19.8	8.1	11.7	15.7
北河内	50.6	20.5	12.0	11.3	17.4*
中河内	49.7	16.8	9.3	9.4	14.8
南河内	45.5	16.5	10.3	10.6	15.0
堺市	33.2	15.0	8.8	7.8	12.3
泉州	40.8	19.5	10.5	8.8	15.2
総計	37.9	16.3	9.0	9.2	13.6

* P<0.05

大阪府がん登録資料に基づく患者受療動態の解析

研究協力者 志岐 直美（大阪大学大学院医学系研究科）
主任研究者 大野 ゆう子（大阪大学大学院医学系研究科・教授）

研究要旨

がん医療の均てん化のため、大阪府では現在 2 次医療圏に 1 か所を目安にがん診療拠点病院が指定されている。そのため、主要 5 部位については各 2 次医療圏内で治療が完結することが可能であると考えられる。しかし完結割合が特に低ければ、地域内で対応できていない可能性がある。そこで本研究では、主要 5 部位（胃、大腸、肺、肝、乳房）について、大阪府を 11 の医療圏に区分し、各地域の患者受療動態を検討した。

その結果、地域によって完結割合が異なること、肺がん、肝がんで特に完結割合が低い地域があることが分かった。高度な治療が求められる部位・治療法によっては治療可能な施設が限られ、地域によっては 2 次医療圏内で完結していない可能性が示唆された。

A. 研究目的

がん医療の均てん化にむけ、現在大阪府において、2 次医療圏ごとにがん診療拠点病院（以下、がん拠点病院）が指定されている。がん拠点病院の主な指定要件は主要 5 部位（胃、大腸、肺、肝、乳房）における病院での専門的な治療体制などであり、地方のがん医療に資することが求められている。

そのため、主要 5 部位については各 2 次医療圏内で治療が完結することが可能であると考えられる。完結割合には地理的要因も影響するが、地域ごとにみたと、特に完結割合が低い部位があれば、その部位に対しては地域内で対応できていない可能性がある。

本研究では、がん拠点病院の指定要件に含まれる主要 5 部位について、大阪府を 11 の医療圏に区分し、各地域の患者がどの地域で治療を受けているか、患者受療動態を明らかにした。

B. 研究方法

1998 年から 2002 年までの間に胃がん、大腸がん、肺がん、肝臓がん、乳がん罹患し、大阪府がん登録に診断、登録さ

れた患者のうち、死亡情報のみによる登録者(Death Certificate Only : DCO)、死亡票により初めて把握された患者(Death Certificate Notification : DCN)、再発届出のみによる登録患者、重複がん、上皮内がん、および治療施設の特定されない患者を除いた 48,804 人を対象とする(表 1)。

上記対象者について、以下の項目について検討した。1)患者居住地別(5 部位計)、2)治療施設所在地別、3)地域別・部位別に、また、特に完結割合が低い地域・部位についてはさらに 4)患者特性別に、患者居住地と治療施設所在地との関連について解析した。なお、患者居住地と治療施設所在地が同じものの割合を完結割合(%)とした。

なお、地域区分は大阪府を 8 つの 2 次医療圏と大阪市を更に 4 つの基本医療圏に分けた計 11 地域に区分している(図 1)。

(倫理面への配慮)

大阪府がん登録資料利用適否の審査を受け、承認を得た上で、研究に必要なデータの提供を受けた。本研究においては患者、医療機関を特定する項目は含まれ

ない。結果の公表に際しては病院が特定されないよう配慮した。

C. 研究結果

1)患者居住地別（5部位計）（表2）

完結割合は地域によって異なり、最も高い地域で71.8%（三島）、最も低い地域で37.1%（中河内）と差が見られた。

2)治療施設所在地別（表3）

大阪市北部、大阪市東部の施設においては同地区居住患者は約30~50%であり、大阪府下の他地域からの患者の割合が多い。三島、北河内、中河内、泉州はほとんどが地域内居住の患者であった。南河内は堺市の患者が約20%を占めた。

3)地域別・部位別（表4）

部位別にみると、胃がん56.4%、大腸がん73.1%、肺がん57.2%、肝がん62.3%、乳がん64.1%であった。

患者居住地・部位別に完結割合をみると、大阪市西部、大阪市東部、中河内、泉州の肺がん（完結割合はそれぞれ、40.9%、50.4%、15.8%、38.6%）、および堺市の肝がん（52.1%）で完結割合が低かった。これらの地域・部位における主な流出先をみると、大阪市西部、大阪市東部の肺がん患者は大阪市北部へ、中河内の肺がん患者は大阪市東部へ、泉州の肺がん患者は堺市へ流出していた。

4)患者特性別（表5、表6、表7）

治療施設所在地によって治療内容が異なった。肺がんにおいては、大阪市西部、大阪市北部、泉州で手術実施割合が高い傾向にあった。肝がんにおいて、堺市では、他地域に比べて化学療法の実施割合が低く、手術実施割合は高かった。

D. 考察

本研究では大阪府における主要5部位のがん患者について、患者受療動態を明らかにした。

完結割合は地域によって異なり、もっとも高い地域で71.8%（三島）、もっとも低い地域で37.1%（中河内）と差が見られた。中河内居住患者の主な流出先は

大阪市東部である。中河内の完結割合が低い理由の一つに、地理的要因が挙げられる。中河内は大阪市東部に隣接しており、鉄道により大阪市東部-中河内間は1時間以内で移動できる。一方で、平成17年度の患者調査によると、中河内における一般診療の完結割合は61.5%である。がんという特殊な医療については大阪市東部に依存している可能性が示唆される。

治療施設所在地別に見ると、特に大阪市北部と大阪市東部に大阪府下全体から患者が集中していた。大阪市には府立病院や市立病院など、急性期地域中核病院が集中している。また、大阪市以外でも南河内は隣接地域からの患者も治療しており、地域間の患者移動があることが確認された。各地域の施設状況が周囲の地域の患者受療動態に影響していると考えられる。

地域別・部位別での検討においては、肺がん、肝がんにおいて、完結割合が特に低い地域が見られた。また、患者特性別にみると、治療施設所在地によって治療内容が異なっていた。肺がん、肝がんは、進行度が初期のものであっても高度な治療を要する。部位、治療方法によっては治療可能な施設が限られており、そのために患者が治療可能な地域へ移動している可能性が示唆される。

本研究の限界として、対象患者が大阪府内に在住し、府内で治療を受け、治療施設が特定されるものみに限定している点が挙げられる。また、大阪府がん登録は自主届出による登録のため、少なからず届出漏れが存在する。そのため、完結割合については過小評価している可能性がある。

上記の限界点はあるものの、他部位に比べて特に完結割合の低い部位がみられ、これらの地域・部位においては、当該地域において治療が対応できていない可能性が示唆された。今後、更に詳しい検討が必要である。

E. 結論

地域によって完結割合が異なり、特に完結割合の低い地域・部位がみられた。高度な治療が求められる部位・治療法に

よっては治療可能な施設に限られ、地域によっては2次医療圏内で完結していない可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

志岐直美, 大野ゆう子, 清水佐知子, 伊藤ゆり, 井岡亜希子(2007). 大阪府における子宮がん患者の地域別生存率と患者動向に関する研究, 日本公衆衛生雑誌, 54, 240.

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

H. 文献

厚生労働省大臣官房統計情報部 (2007). 平成 17 年患者調査 (都道府県・二次医療圏編) 下巻, 厚生統計協会, 東京.

	地域名
A	大阪市北部
B	大阪市西部
C	大阪市東部
D	大阪市南部
E	豊能
F	三島
G	北河内
H	中河内
I	南河内
J	堺市
K	泉州

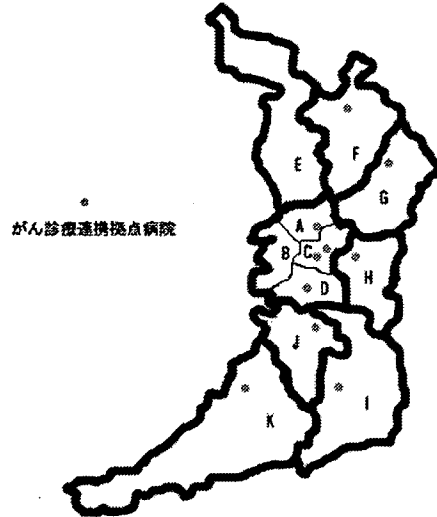


図1 大阪府地域区分（右図 太線：2次医療圏を示す）

表1 患者居住地別、部位別患者数（単位：人）

	胃	大腸	肺	肝臓	乳房	総計
市北部	1081	892	820	511	624	3928
市西部	844	691	596	363	450	2944
市東部	1178	985	579	549	721	4012
市南部	1534	1432	1141	723	991	5821
豊能	1529	1313	701	518	753	4814
三島	955	727	590	386	469	3127
北河内	1958	1531	819	761	1078	6147
中河内	1296	1005	806	640	854	4601
南河内	1273	1131	845	450	855	4554
堺市	1414	1357	1030	486	1019	5306
泉州	1007	824	661	394	664	3550
総計	14069	11888	8588	5781	8478	48804

表2 患者居住地別・部位別にみた完結割合（単位：%）

	胃	大腸	肺	肝臓	乳房	総計
市北部	70.9	71.5	79.0	60.7	63.0	70.3
市西部	71.9	77.0	40.9	66.4	55.1	63.6
市東部	73.9	75.2	50.4	73.6	79.9	71.9
市南部	63.6	67.6	53.7	58.2	65.3	62.3
豊能	67.8	72.4	61.2	65.8	68.4	67.9
三島	74.9	78.8	68.0	60.9	68.2	71.8
北河内	75.7	82.0	58.4	77.1	72.8	74.7
中河内	41.7	48.2	15.8	37.0	37.4	37.1
南河内	72.3	80.1	74.1	77.3	71.3	74.9
堺市	73.6	76.2	77.3	52.1	61.9	70.8
泉州	67.0	73.4	38.6	56.6	58.6	60.5
総計	56.4	64.5	41.6	62.3	58.2	66.1

表3 患者居住地と施設所在地の関連 (単位: %) : 治療施設所在地別

		患者居住地(%)										
		市北部	市西部	市東部	市南部	豊能	三島	北河内	中河内	南河内	堺市	泉州
市北部	胃	49.4	6.4	6.5	3.7	17.5	4.1	6.0	2.6	1.1	1.2	1.5
	大腸	52.0	6.7	6.8	3.6	16.8	3.3	4.6	2.2	1.3	1.4	1.4
	肺	41.0	9.4	10.1	6.6	10.2	3.7	9.6	5.8	1.6	0.8	1.3
	肝臓	54.2	7.0	5.8	3.8	15.7	2.8	3.0	4.2	1.6	1.4	0.5
	乳房	54.1	9.1	5.0	3.3	15.0	4.1	4.3	2.5	1.1	0.8	0.8
市西部	胃	5.0	63.5	5.4	7.0	5.1	1.3	4.2	2.1	2.6	1.7	2.1
	大腸	5.9	64.9	6.7	6.7	4.4	2.1	2.3	2.3	1.1	1.8	1.8
	肺	9.7	58.0	8.1	6.4	5.0	4.0	4.3	1.4	1.2	1.0	1.0
	肝臓	6.2	57.8	7.2	11.3	3.8	1.4	3.4	2.9	1.2	3.6	1.2
	乳房	7.0	55.6	6.3	9.9	4.9	2.2	3.8	2.9	2.9	2.5	2.0
市東部	胃	3.8	3.0	33.1	11.7	4.5	1.6	9.9	21.2	5.2	2.4	3.6
	大腸	4.3	2.3	39.3	13.0	3.6	1.1	8.2	19.2	3.9	2.5	2.5
	肺	4.9	6.7	23.5	10.4	4.7	4.4	9.7	25.6	3.1	2.1	5.0
	肝臓	4.9	4.1	31.7	13.5	3.5	2.2	7.8	23.9	2.7	2.4	3.4
	乳房	5.3	3.7	28.5	10.9	4.0	3.2	10.7	19.7	5.5	3.9	4.5
市南部	胃	0.5	2.8	4.8	75.5	0.3	0.3	1.4	3.6	5.2	3.9	1.8
	大腸	1.1	1.4	4.2	80.5	1.1	0.2	1.5	2.5	3.2	2.7	1.8
	肺	1.3	8.2	6.3	71.2	0.5	0.6	0.6	4.2	3.9	2.0	1.3
	肝臓	0.5	2.8	4.8	74.1	1.4	0.2	1.4	4.4	1.9	3.7	4.8
	乳房	0.9	4.7	4.4	67.9	0.7	0.3	1.0	5.7	7.3	4.1	2.8
豊能	胃	3.2	0.3	0.7	1.8	82.8	7.1	1.8	0.6	0.8	0.4	0.4
	大腸	2.9	0.4	1.0	1.0	85.0	5.8	0.8	1.6	0.8	0.3	0.4
	肺	6.9	1.1	0.2	0.2	80.0	8.0	2.1	0.9	0.0	0.2	0.4
	肝臓	6.8	0.2	0.6	0.6	68.5	16.1	3.6	1.4	0.4	0.6	1.2
	乳房	3.5	0.8	0.8	0.7	84.8	6.4	1.3	0.7	0.5	0.2	0.3
三島	胃	0.6	0.4	0.2	0.5	4.0	89.2	4.0	0.1	0.5	0.5	0.0
	大腸	0.5	0.0	0.5	0.6	2.9	92.4	1.6	0.5	0.2	0.3	0.5
	肺	2.2	0.2	0.4	0.4	1.8	89.1	5.1	0.4	0.0	0.0	0.2
	肝臓	1.5	0.4	0.4	0.7	3.7	87.4	5.6	0.4	0.0	0.0	0.0
	乳房	0.3	0.0	0.3	0.0	2.4	94.7	1.5	0.6	0.0	0.3	0.0
北河内	胃	6.2	0.3	3.2	0.3	0.7	1.5	84.4	2.6	0.5	0.2	0.2
	大腸	4.9	0.4	1.4	0.6	0.9	0.4	89.7	1.6	0.0	0.3	0.1
	肺	1.4	0.6	0.8	0.2	0.8	1.4	92.3	2.5	0.2	0.0	0.0
	肝臓	9.1	0.9	4.5	0.8	1.2	2.5	77.4	2.6	0.4	0.4	0.1
	乳房	6.6	0.1	2.6	0.7	1.0	0.2	86.5	2.1	0.0	0.2	0.0
中河内	胃	0.0	0.0	1.4	6.1	0.2	0.0	0.6	86.8	4.3	0.2	0.3
	大腸	0.4	0.2	0.7	6.8	0.2	0.2	0.5	87.1	4.0	0.0	0.0
	肺	0.0	2.1	0.0	2.8	0.0	0.0	4.9	88.2	1.4	0.7	0.0
	肝臓	0.7	0.3	2.4	8.8	0.0	0.3	0.3	80.3	6.1	0.7	0.0
	乳房	0.0	0.0	0.9	4.9	0.3	0.0	0.9	91.4	1.7	0.0	0.0
南河内	胃	0.2	0.5	0.7	2.9	0.2	0.2	0.1	2.4	72.6	15.6	4.7
	大腸	0.2	0.4	0.7	2.7	0.1	0.0	0.2	2.6	73.5	15.8	3.8
	肺	0.0	0.1	0.9	8.0	0.6	0.3	0.3	16.0	53.3	14.3	6.1
	肝臓	0.0	0.7	1.4	3.1	0.0	0.0	0.2	1.4	59.6	24.7	9.1
	乳房	0.1	0.9	0.1	1.4	0.1	0.0	0.0	2.5	61.1	24.6	9.1
堺市	胃	0.3	0.2	0.3	1.7	0.2	0.1	0.2	0.2	4.4	84.3	8.1
	大腸	0.3	0.0	0.7	1.9	0.6	0.0	0.1	0.5	4.6	86.2	5.2
	肺	0.4	2.5	1.6	11.8	0.6	0.1	0.1	1.4	8.1	56.8	16.7
	肝臓	0.0	0.0	0.3	0.6	0.0	0.0	0.3	0.6	5.5	81.9	10.7
	乳房	0.1	0.1	0.3	1.8	0.0	0.0	0.1	0.1	4.4	86.3	6.7
泉州	胃	0.1	0.1	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0	0.3	0.4	2.0	96.4
	大腸	0.2	0.0	0.2	0.5	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	1.3	96.6
	肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	98.5
	肝臓	0.0	0.0	0.4	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	2.5	94.1
	乳房	0.0	0.0	0.8	0.3	0.0	0.0	0.3	0.3	0.3	1.0	97.3

表4 患者居住地と施設所在地の関連（単位：％）：患者居住地別

		治療施設所在地(%)										
		市北部	市西部	市東部	市南部	豊能	三島	北河内	中河内	南河内	堺市	泉州
市北部	胃	70.9	4.4	9.3	0.6	3.7	0.5	10.1	0.0	0.2	0.4	0.1
	大腸	71.5	5.4	9.1	1.5	3.6	0.3	7.6	0.2	0.3	0.3	0.1
	肺	79.0	5.0	7.4	1.3	4.5	1.2	0.9	0.0	0.0	0.6	0.0
	肝臓	60.7	5.1	12.3	0.6	6.7	0.8	13.5	0.4	0.0	0.0	0.0
	乳房	63.0	5.0	17.1	1.4	3.4	0.2	9.6	0.0	0.2	0.2	0.0
市西部	胃	11.7	71.9	9.5	4.3	0.5	0.4	0.7	0.0	0.7	0.2	0.1
	大腸	11.9	77.0	6.4	2.5	0.7	0.0	0.7	0.1	0.7	0.0	0.0
	肺	25.0	40.9	13.9	11.9	1.0	0.2	0.5	0.5	0.2	5.9	0.0
	肝臓	11.0	66.4	14.3	4.4	0.3	0.3	1.9	0.3	1.1	0.0	0.0
	乳房	14.7	55.1	16.7	10.0	1.1	0.0	0.2	0.0	2.0	0.2	0.0
市東部	胃	8.6	4.4	73.9	5.3	0.8	0.2	4.8	0.8	0.8	0.3	0.3
	大腸	8.4	5.6	75.2	5.1	1.1	0.3	2.0	0.4	0.9	0.8	0.1
	肺	27.5	5.9	50.4	9.3	0.2	0.3	0.7	0.0	1.7	4.0	0.0
	肝臓	6.0	5.5	73.6	4.9	0.5	0.2	6.2	1.3	1.5	0.2	0.2
	乳房	5.0	3.9	79.9	5.8	0.7	0.1	3.3	0.4	0.1	0.3	0.4
市南部	胃	3.7	4.4	20.0	63.6	1.4	0.3	0.3	2.5	2.4	1.4	0.1
	大腸	3.1	3.8	17.1	67.6	0.8	0.3	0.6	2.7	2.3	1.6	0.2
	肺	9.1	2.4	11.3	53.7	0.1	0.2	0.1	0.4	8.2	14.5	0.0
	肝臓	3.0	6.5	23.8	58.2	0.4	0.3	0.8	3.6	2.5	0.3	0.6
	乳房	2.4	4.4	22.3	65.3	0.4	0.0	0.6	1.7	1.4	1.3	0.1
豊能	胃	17.7	3.2	7.7	0.3	67.8	2.1	0.8	0.1	0.2	0.2	0.0
	大腸	15.7	2.7	5.1	1.0	72.4	1.4	0.9	0.1	0.1	0.5	0.2
	肺	23.1	3.0	8.3	0.6	61.2	1.1	0.6	0.0	1.0	1.1	0.0
	肝臓	17.4	3.1	8.5	1.5	65.8	1.9	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0
	乳房	14.5	2.9	10.8	0.9	68.4	1.1	1.2	0.1	0.1	0.0	0.0
三島	胃	6.6	1.3	4.5	0.4	9.3	74.9	2.7	0.0	0.2	0.1	0.0
	大腸	5.6	2.3	2.9	0.3	8.9	78.8	0.7	0.1	0.0	0.0	0.3
	肺	9.8	2.9	9.2	0.8	7.3	68.0	1.2	0.0	0.7	0.2	0.0
	肝臓	4.1	1.6	7.3	0.3	20.7	60.9	4.9	0.3	0.0	0.0	0.0
	乳房	6.4	2.1	13.9	0.6	8.3	68.2	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
北河内	胃	4.7	2.0	13.4	0.9	1.2	1.6	75.7	0.2	0.1	0.1	0.0
	大腸	3.7	1.2	10.1	1.2	0.6	0.7	82.0	0.2	0.1	0.1	0.1
	肺	18.6	2.2	14.7	0.6	1.3	2.8	58.4	0.9	0.5	0.1	0.0
	肝臓	2.2	1.8	13.0	1.1	2.4	2.0	77.1	0.1	0.1	0.1	0.0
	乳房	2.9	1.6	20.1	0.9	0.7	0.5	72.8	0.3	0.0	0.1	0.1
中河内	胃	3.2	1.5	43.1	3.6	0.6	0.1	3.5	41.7	2.4	0.2	0.2
	大腸	2.7	1.9	36.1	3.0	1.8	0.3	2.2	48.2	3.2	0.6	0.1
	肺	11.4	0.7	39.5	4.5	0.6	0.2	1.6	15.8	23.3	2.4	0.0
	肝臓	3.8	1.9	47.5	3.9	1.1	0.2	3.1	37.0	1.3	0.3	0.0
	乳房	2.1	1.5	46.6	6.3	0.5	0.2	2.2	37.4	2.9	0.1	0.1
南河内	胃	1.3	2.0	10.8	5.3	0.8	0.3	0.6	2.1	72.3	4.2	0.2
	大腸	1.4	0.8	6.5	3.4	0.8	0.1	0.0	1.9	80.1	4.9	0.1
	肺	3.0	0.6	4.5	4.0	0.0	0.0	0.1	0.2	74.1	13.5	0.0
	肝臓	2.0	1.1	7.6	2.4	0.4	0.0	0.7	4.0	77.3	3.8	0.7
	乳房	0.9	1.5	13.1	8.2	0.4	0.0	0.0	0.7	71.3	3.7	0.1
堺市	胃	1.3	1.1	4.5	3.5	0.4	0.3	0.3	0.1	14.0	73.6	1.0
	大腸	1.3	1.1	3.5	2.4	0.2	0.1	0.3	0.0	14.4	76.2	0.6
	肺	1.3	0.4	2.5	1.7	0.1	0.0	0.0	0.1	16.3	77.3	0.4
	肝臓	1.6	3.1	6.4	4.3	0.6	0.0	0.6	0.4	29.6	52.1	1.2
	乳房	0.6	1.1	7.7	3.8	0.1	0.1	0.2	0.0	24.1	61.9	0.4
泉州	胃	2.4	2.0	9.4	2.3	0.5	0.0	0.4	0.2	5.9	9.9	67.0
	大腸	2.1	1.8	5.8	2.7	0.5	0.4	0.1	0.0	5.7	7.5	73.4
	肺	3.0	0.6	9.4	1.7	0.3	0.2	0.0	0.0	10.9	35.4	38.6
	肝臓	0.8	1.3	10.9	6.9	1.5	0.0	0.3	0.0	13.5	8.4	56.6
	乳房	0.9	1.4	13.7	4.1	0.3	0.0	0.0	0.0	13.7	7.4	58.6

表5 治療施設所在地別患者数（単位：人）

治療施設所在地	肺がん	肝がん
大阪市北部	1582	572
大阪市西部	421	417
大阪市東部	1241	1274
大阪市南部	861	568
豊能	536	498
三島	450	269
北河内	518	758
中河内	144	295
南河内	1174	584
堺市	1402	309
泉州	259	237
総計	8588	5781

表6 各治療法の実施割合（単位：%）：肺がん

治療施設所在地	手術			放射線			化学療法		
	実施	非実施	不明	実施	非実施	不明	実施	非実施	不明
大阪市北部	51.1	48.9	0.1	26.2	73.7	0.1	52.6	47.3	0.1
大阪市西部	58.7	41.3	0	30.4	68.9	0.7	47.3	52.3	0.5
大阪市東部	61.2	38.8	0	27.4	72.3	0.3	42.3	57.2	0.5
大阪市南部	35.8	64.0	0.2	55.2	44.5	0.3	40.4	59.3	0.2
豊能	50.2	49.4	0.4	33.0	65.7	1.3	56.2	42.5	1.3
三島	36.7	61.6	1.8	51.6	44.9	3.6	64.9	32.2	2.9
北河内	52.1	46.7	1.2	33.6	64.9	1.5	56.4	42.3	1.4
中河内	35.4	64.6	0	38.2	61.1	0.7	52.1	47.2	0.7
南河内	35.3	64.7	0	37.3	62.6	0.1	62.4	37.6	0
堺市	37.6	62.1	0.4	42.2	57.6	0.2	62.0	37.7	0.3
泉州	56.0	44.0	0	21.6	78.0	0.4	51.0	47.5	1.5
総計	46.2	53.6	0.3	35.9	63.6	0.6	53.5	45.9	0.6

表7 各治療法の実施割合（単位：%）：肝がん

治療施設所在地	手術			放射線			化学療法		
	実施	非実施	不明	実施	非実施	不明	実施	非実施	不明
大阪市北部	23.8	76.0	0.2	3.7	95.5	0.9	44.6	54.7	0.7
大阪市西部	14.4	84.7	1.0	2.6	96.6	0.7	45.3	53.7	1
大阪市東部	37.1	62.6	0.3	2.7	96.9	0.4	49.8	50.0	0.2
大阪市南部	31.5	67.8	0.7	7.0	92.4	0.5	54.8	44.9	0.4
豊能	26.1	72.7	1.2	4.0	94.4	1.6	38.4	59.8	1.8
三島	7.8	88.5	3.7	3.3	91.8	4.8	46.1	49.8	4.1
北河内	23.6	70.7	5.7	4.2	89.4	6.3	47.0	47.5	5.5
中河内	6.4	93.2	0.3	3.1	96.9	0	29.2	70.8	0
南河内	21.2	78.6	0.2	1.9	97.4	0.7	55.1	44.5	0.3
堺市	51.5	48.2	0.3	3.2	96.8	0	21.7	78.3	0
泉州	15.2	84.8	0	3.4	94.9	1.7	32.5	66.7	0.8
総計	26.2	72.5	1.3	3.5	94.8	1.6	45.2	53.5	1.4

治療予後に関する確率モデルによる検討

研究研究者 村上亜弥（大阪大学大学院医学系研究科）
主任研究者 大野ゆう子（大阪大学大学院医学系研究科教授）

研究要旨

がん患者の予後解析において近年 Cure model がよく用いられる。これはがん患者集団を治癒群・非治癒群から成ると仮定している。マルコフモデルは集団における状態推移確率モデルであり、がん患者予後の検討にも期待できる手法である。そこで、本研究ではがん患者集団の予後をマルコフモデルで記述することの妥当性、状態推移確率推定法の検討を行った。がん患者集団を治癒群：がん以外で死亡する群、有病群：がん死の可能性もある群、死亡群の3状態で記述するマルコフモデルを設定した。ここで治癒群と死亡群は吸収点とし他には推移しない状態とした。次に、部位別臨床進行度別相対生存率にモデルをあてはめ、モデル妥当性、推移確率推定方法を検討した。大阪府がん登録をもとに主要5部位（胃、大腸、肝臓、肺、乳房）について全進行度での検討と、臨床進行度（限局、領域浸潤、遠隔転移）別に相対生存率を算出し、マルコフモデルの適用を検討した。

その結果、10年間のデータをもとに構築した3状態マルコフモデルは、ほとんどの部位別進行度別相対生存率を記述できた。さらに、最初の1年間の推移状態をもとに推定した推移確率をもっともあてはまりの良い結果となった。しかし、肝がんではあてはまりが悪かった。これは、マルコフモデルでは状態間の推移確率は毎年等しいものと仮定しているが、肝がんにおいてはこの仮定が成立しないことを示唆していると考えられる。

A. 研究目的

がんは1981年以降わが国における死因の第1位を占めている（厚生労働省（2007））。このような背景から、政府はさまざまながん対策を策定している。その対策の評価指標の一つとして生存率がある。生存率を算出するためには患者の生存や死亡などの情報の把握が必須である。そのために重要とされるのが「がん登録」である。がん登録ではすでに登録されている患者の生死状況を把握する予後調査が行われており、わが国では地域を基盤とした地域がん登録がもっとも大規模ながん患者の情報登録システムである。

患者の予後調査に基づいて算出された生存率は実測生存率と呼ばれ、これは死因に関係なくすべての死亡を含む。また、相対生存率は、実測生存率を対象者と同じ特性（性別・年齢・出生年分布など）

をもつ日本人の生存率（期待生存率）で除することにより、対象疾患以外の死亡の影響を補正した生存率とされている。

生命予後に関する研究を行うにあたり、以前より生存率に統計モデルをあてはめる方法がいろいろと提案されており、たとえば Boag(1949)は、がん患者集団を「治癒(cured)群」と「非治癒(uncured)群」の二つ集団で構成されると仮定した Cure model を提案している。Cure model を相対生存率にあてはめた場合、概念的には対象となる患者集団において死亡率が一般集団の死亡率と等しい集団を「治癒群」とみなし、死亡率が一般集団に対して高い集団を「非治癒群」とみなすことになる。ただし、ある時点で生存している患者集団の中で誰が「治癒群」で誰が「非治癒群」かという区別はつけられない。これを患者の状態から考える

と、がんと診断された時点で「有病」状態になり、そこから時間経過に伴い「治癒」状態あるいは「死亡」へと推移していくと考えることができる。すなわち生存しているがん患者は「有病」状態あるいは「治癒」状態にいると考えられる。

一方、がん登録で得られる患者予後情報は「生存」「死亡」のどちらかであり、この場合「生存」状態から「死亡」へと推移していくモデルを考えることもできる。このように、がん患者の予後について状態推移に注目するとマルコフモデルの適用が考えられる。

マルコフモデルは、設定した状態間の推移を確率で表現し、短期的・長期的な各状態の推移の動向を算出することができる。一般的には、費用対効果に関する研究や、疾患の進行過程を表現して長期予後を予測する研究で用いられている(秋場優子(1982))が、筆者の知りうる限り、がんの生存率にマルコフモデルを適用している研究は存在しない。このため、マルコフモデルのがんの生存率に対する適用可能性について検討することには意義があると考えられる。

以上の背景より、本研究ではマルコフモデルの相対生存率へのあてはまりの評価、および、がん患者集団における治癒状態の存在について検証を行う。

B. 研究方法

1. 対象

大阪府がん登録に登録された患者のうち、1990年から1993年に罹患し、10年間追跡調査した者のうち、以下の六つの除外条件に該当するものを除いた32,134名を対象とした。

- (1)死亡票のみによる登録(DCO: Death Certificate Only)
- (2)多重がんの患者の第2がん以降
- (3)上皮内がん
- (4)14歳以下100歳以上
- (5)良性腫瘍
- (6)大阪市での登録例

(1)~(3)については、厚生労働省「地域がん登録」研究班による生存率計測の標準方式に則り、除外した。その標準方式の報告では15歳以上99歳以下を解析対

象としているため、(4)のように他の年齢を除外した。また、悪性腫瘍の生存率に注目するため(5)を除外し、10年までの相対生存率を用いて検討するため10年間の予後調査は行われていない(6)大阪市のデータを除外した。表1に各部位の解析対象者数を示す。解析対象とした部位は、わが国でがん罹患および死亡の顕著な部位として一般に「主要5部位」と呼ばれている胃、大腸(直腸と結腸)、肝臓、肺、乳房である。がん患者の予後は臨床進行度により大きく異なるため、不明を含む全進行度と、限局、領域浸潤、遠隔転移の臨床進行度別でも検討した。

2. 方法

・マルコフモデルについて

マルコフ連鎖は、状態空間が離散であり、未来の挙動が現在の値だけで決定され、過去の挙動と無関係であるという性質(マルコフ性)をもつ離散時間確率過程をいう。すなわち、時点 $t=0,1,2,\dots$ に対して確率過程 $\{X_t\}$ がマルコフ連鎖であるとは、とりうる状態の数を N としたとき、任意の時点 n に対して時点 $n+1$ における状態は、 $t=0,\dots,n-1$ における状態を i,\dots,h とし、 n における状態を j 、 $n+1$ における状態を k とするとき、

$$P(X_{n+1}=k | X_n=j, X_{n-1}=h, \dots, X_0=i) \\ = P(X_{n+1}=k | X_n=j)$$

が成り立つことである。右辺の条件付確率を状態推移確率といい、 P_{jk} で表す。つまり、

$$P_{jk} = P(X_{n+1}=k | X_n=j)$$

である。特に、状態 j から状態 k へ推移する確率が時点 n によらず常に一定であるという性質を推移確率の定常性あるいは斉時性といい、これ以降はこの性質を仮定する。

また、状態推移確率を行列にまとめたものを推移確率行列という。ここで、状態が N 個の空間において推移確率行列は次のように表される。

$$P = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1N} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2N} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ p_{N1} & p_{N2} & \cdots & p_{NN} \end{bmatrix}$$

推移確率行列は正方行列で、すべての要素は非負であり、各行の和は1であるという性質をもつ。また、 $X_0 = i$ という条件下で、 n 時点後に状態 k にいる条件付き確率は、次式で表される。

$$p_{ik}^{(n)} = P(X_n = k | X_0 = i)$$

また、ある時点 n で状態 j ($j = 1, \dots, N$)に存在する確率 $\pi_j(n)$ は次式で与えられ、

$$\pi_j(n) = P(X_n = j)$$

$\pi_j(n)$ を j 番目の要素とするベクトル $\pi(n)$ を状態(確率)ベクトルという。特に時点0における状態確率のことを初期状態確率といい、 $\pi(0)$ は初期ベクトルと呼ばれる。

n 時点の状態確率ベクトルは、初期ベクトルと遷移確率行列の積により、

$$\pi(n) = \pi(0)P^n \quad (1)$$

で与えられる。

・ 相対生存率の算出

相対生存率は、対象集団の実測生存率をその集団と同性・同出生コホート集団の期待生存率で除したものである。

実測生存率は診断日を起点とし、Kaplan-Meier法で算出した。この方法は臨床など多くの場で使用される一般的なものであり、死亡発生ごとに生存率を算出する方法である。具体的には次のような手順で算出できる。

観察期間を特定の時点に区切り、時点0(追跡開始時点)、時点 $1, \dots, i$ とする。時点 i と $i-1$ の間に w_i 例の中途打ち切り例があれば、以後の分析から中途打ち切り例を除外する。また、その間の死亡例を d_i 、時点 i での全体の観察症例数を N_i とすると、 $N_i = N_{i-1} - w_i$ と表せ、時点 i で

の累積生存率 $S_{KM}(i)$ は下記のように表せる。

$$S_{KM}(i) = \prod_{l=1}^i \left(1 - \frac{d_l}{N_l}\right)$$

期待生存率は、国立がんセンター調査課が作成し公表するコホート生存率表に0.5歳分加算し、Ederer II法により算出した。

相対生存率は、SAS version.9.1にて味木他(1998)のSAS相対生存率算出プログラムを用いて算出した。

・ マルコフモデルの設定

マルコフモデルを設定するためには、基本となる状態を定義し、状態間の推移確率および初期ベクトルを与える必要がある。本研究では「生存」状態と「死亡」からなる2状態マルコフモデルと「有病」状態から「治癒」状態と「死亡」に推移すると考える3状態マルコフモデルを検討する。

まず、2状態マルコフモデルにおける基本状態および推移確率を以下のように定義する。

「生存」: がん患者が生存している状態
「死亡」: がん患者が死亡する状態、吸収状態でありここから他へは推移しない

P_s : 「生存」から「生存」へ推移する確率(以下、生存確率と表す)

P_D : 「生存」から「死亡」へ推移する確率(ただし、 $P_D = 1 - P_s$)

このとき、状態推移図および状態推移確率行列を図1のように表すことができる。

3状態マルコフモデルにおける「有病」状態と「治癒」状態は、2状態マルコフモデルにおける「生存」を二つに分けたものと考えられる。このとき、基本状態および推移確率を以下のように定義する。

「治癒」: がん患者が治癒しがん医療需要がなくなる(cancer free)状態、吸収状態とし、ここから「有病」状態には戻らないとする。また、相対生存率を用いていることからここから「死亡」へも推移しないとする。

「有病」: がん患者が治癒はしていない

が生存している状態

「死亡」：がん患者が死亡する状態

P_C ：「有病」から「治癒」へ推移する確率（以下、治癒確率と表す）

P_R ：「有病」のままである確率
（ $P_R = P_S - P_C$ 、ただし P_S は 2 状態マルコフモデルにおける生存確率と等しい）

P_D ：「有病」から「死亡」へ推移する確率、吸収状態でありここから他へは推移しない（ただし、 $P_D = 1 - P_S$ ）

このとき、状態推移図および状態推移確率行列を図 2 のように表すことができる。

・ 推移確率の設定方法

2 状態マルコフモデルでは生存確率 P_S を、3 状態マルコフモデルでは生存確率 P_S と治癒確率 P_C を設定することによって推移確率行列を求めることができる。式(1)より、初期状態ベクトルと推移確率行列の積から、任意の時点における状態ベクトルが推定可能である。推移確率は以下の方法により探索的に推定した。

(1) 初期状態ベクトルの設定

最初の時点、つまり診断時は全員が、がん患者（「有病」状態）で「死亡」状態は 0 と考える。したがって、

2 状態マルコフモデル

{生存, 死亡} = {1, 0}

3 状態マルコフモデル

{治癒, 有病, 死亡} = {0, 1, 0}

とする。

(2) 生存確率の推定

本マルコフモデルでは推移確率について斉時性を仮定しているため、がんによる死亡は毎年同じ確率で発生すると仮定している。例えば、1 年後の死亡率が p_D であれば、生存確率 p_S は $p_S = 1 - p_D$ で表され、2 年後の生存率は $p_S^2 = (1 - p_D)^2$ 、 i 年後生存率は $p_S^i = (1 - p_D)^i$ と考えられる。したがって、 i 年後の生存率が分かればその i 乗根を算出することにより、1 年間の生存確率を得ることができる。

生存確率は、大阪府がん登録のデータの基づき算出した 1 年から 10 年までの相対生存率それぞれについて、 i 年相対生存率の i 乗根 ($i=1, \dots, 10$) を求めた。2 状態マルコフモデルの場合には、この生存確率をそのまま用い状態推移確率行列を決定した。3 状態マルコフモデルでは、得られた 10 通りの生存確率をもとに治癒確率を以下のように設定した。

(3) 治癒確率の検討

がん登録の予後調査ではがんから治癒に至る患者を把握できない。そこで、治癒確率 P_C は、式(2.1)より非負であることから 0 以上かつ生存確率 P_S 以下の値をとることを条件に 0.0000 から 0.0001 きざみに P_S までの値をとることとした。

(4) 相対生存率にあてはまりのよい推移確率行列の探索

(2)と(3)の数値の組み合わせにより、複数の推移確率行列が算出される。このうち、推移確率行列を 1 から 10 乗して、それぞれを初期状態ベクトル(1)に掛け合わせることで、1 から 10 年での状態ベクトルを算出できる。2 状態マルコフモデルでは各年での生存率の推定値は、「生存」状態の状態確率であり、3 状態マルコフモデルでは、「治癒」と「有病」状態の状態確率の和となる。各年の相対生存率とモデルによる推定生存率の残差平方和が最小となるとき、すなわち、

$\min[\text{相対生存率と推定生存率の残差平方和}]$

$$= \min \left[\frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} \{ (i \text{年相対生存率}) - (i \text{年における推定生存率}) \}^2 \right]$$

を満たす生存確率 P_S 、治癒確率 P_C の組み合わせを探索的に求めた。

以上の流れを図 3 にまとめた。

マルコフモデルの推移確率推定は、R version 2.6.0 を用いて行った。

C. 研究結果

推定過程で用いた各年の相対生存率の累乗根を Appendix に示し、両マルコフモデルにおいて推定された推移確率の結果を表 2 に示す。また、表 2 に示した推移確率を用いて算出した各年の生存率の

推定値と相対生存率のプロットを図4に示した。

1. 設定された推移確率

3状態マルコフモデルで選択された推移確率行列において、生存確率は多くの場合1年相対生存率が用いられていた。また、胃がんの限局、肝がんの全進行度と限局、乳がんの全進行度では2年相対生存率の2乗根が用いられた。また、乳がんの限局および領域浸潤では、それぞれ8年と3年の相対生存率から算出された値が採択された。

ここで、生存確率として1年相対生存率が選択されなかった部位・進行度について、1年相対生存率と選択された生存確率の二つの数値を調べた。その結果、1年相対生存率、選択された生存確率はそれぞれ、胃がんの限局では0.9469と0.9628であり、肝がんにおいて全進行度ではそれぞれ0.4908と0.5868、限局では0.6698と0.7078、乳がんにおいて全進行度では0.9647と0.9595、限局では0.9995と0.9919、領域浸潤では0.9645と0.9435であった。両値の差の絶対値を部位別にみると、肝がんの全進行度の0.0960がもっとも大きく、それ以外では0.0052から0.0380の範囲内にあり、1年相対生存率に近い数値であった。

治癒確率は、肝がんと乳がん以外では進行がんであるほど小さな値となった。また、胃がんと大腸がんと乳がんでは、生存確率には高い値が選択されていたとしても、治癒確率も高い値とは限らず、乳がんの場合には0に近い値となっていた。

2. 治癒状態の有無の検証

二つのモデルで相対生存率への残差平方和を比較すると、多くの結果で3状態マルコフモデルの方が2状態マルコフモデルよりも値は小さく、3状態マルコフモデルの方があてはまりが良かった。ただし、乳がんの限局でのみ二つのモデルで残差平方和は等しくなり、治癒確率は0と設定された。これは、治癒群へ推移する確率は0であり、治癒群は存在しないことを表す。その他の部位では治癒状態を確認することができた。

3. 相対生存率に対するモデルのあてはまりについて

各部位での全進行度および進行度別の検討では、胃がんと大腸がんと肺がんにおいて、全進行度よりも進行度別でモデルをあてはめる方が残差平方和は小さくなり、あてはまりが良かった。一方、肝がんでは進行度別の結果でも領域浸潤と遠隔転移においては、3状態マルコフモデルのあてはまりは残差平方和と図4から非常に悪いことが示された。乳がんにおいても、領域浸潤と遠隔転移においてあてはまりは悪かった。

次に、図4より、1年から10年までの相対生存率の変化の特徴と、各モデルのあてはまりを検討した結果、多くの部位および進行度で、相対生存率は診断後の経過年数が増えるとともに平坦に近い状態、つまり傾きが0となった。ここで、あてはめたモデルの特徴に言及すると、2状態マルコフモデルではどの部位および進行度においても推定した生存率は年々低下する結果となり、10年までの相対生存率にはあてはめることができなかった。一方、3状態マルコフモデルでは、相対生存率の描く、やがて「傾きが0となる曲線」を表すことができた。特に2状態マルコフモデルでは、遠隔転移以外の結果で見られるように、相対生存率が比較的高い値で傾きが0となる部位および進行度ではまったくあてはまらなかった。3状態マルコフモデルでもあてはまりの悪かった肝がんの全進行度と領域浸潤と遠隔転移においては、相対生存率が診断後ゆるやかに低下し続けるという特徴をもっていた。

D. 考察

1. マルコフモデルの推移確率推定について

3状態マルコフモデルで相対生存率にもっともあてはまるものとして推定された推移確率行列において、部位別にみた場合、生存確率の値としては1年相対生存率をもっとも多く選択された。また、1年相対生存率以外が選択された場合でも、推定された生存確率と1年相対生存率の差を求めた結果、比較的1年相対生

存率に近い値であった。このことから、少なくとも 10 年までの相対生存率については、3 状態マルコフモデルを当てはめる場合は生存確率として 1 年相対生存率をもとに治癒確率を設定できる可能性が示唆された。

2. 治癒群の存在について

ほぼすべての部位および進行度において、3 状態マルコフモデルは 2 状態マルコフモデルと比較して相対生存率に対して良いあてはまりを示した。

治癒群の存在を仮定しない 2 状態マルコフモデルが良いあてはまりを示したのは乳がんの限局のみであった。乳がんは、その他の部位のがんとは異なり生存率は比較的良好であるが診断から 5 年以上経過しても再発がんによる死亡が継続するため、治療効果を判定するためには長期の観察が必要であるとも報告されている(がんの統計編集委員会(2007))。また、一般的に術後 10 年以上経過しても再発する可能性があるとも言われている。本結果からも、限局では 1 年から 10 年の相対生存率は非常に高いが、その低下は緩やかになることがなくほぼ直線的であり、傾きが 0 になる傾向は認められなかった。このため、相対生存率の低下が次第に緩やかになるという特徴をもつ 3 状態マルコフモデルよりも、2 状態マルコフモデルがあてはまる結果となったと考えられる。

一方、乳がんのその他の進行度および他の部位、進行度では治癒群の存在を確認することができた。胃がんや大腸がんの限局においては、乳がんの限局と同様に 1 年から 10 年の相対生存率は非常に高いが低下傾向が緩やかになっていっているため、治癒確率を設定した 3 状態マルコフモデルの方があてはまりが良かった。

以上より、がん患者集団の予後には、生存者集団についてがんから治癒する治癒群を仮定できると考えられる。

3. マルコフモデルのあてはまり

マルコフモデルでは、過去の履歴に関係なく、現在の状態のみで未来の状態が

決まるという仮定を置いている。また、本研究では推移確率について斉時性を仮定しており、同じ確率で推移するというもっとも基礎的なモデルを用いた。すなわち、現在の状態における患者の生存する確率や治癒する確率がわかれば、その後の状態を経時的に推定することが可能として検討を行った。

がんの部位別進行度別相対生存率曲線を概観すると、診断後生存率は低下し、その減分は年々逡減してやがて傾きが 0 に近づいている。これは対象疾患による死亡者が最初の数年では多く、年々減少しほとんど死亡発生が起こらなくなることを示している。

3 状態マルコフモデルでは吸収点である「治癒」状態に属する「治癒群」を設定することにより、「やがて傾きが 0 になる」という生存曲線の特徴を表現することができる。このため、3 状態マルコフモデルでは、相対生存率へのあてはまりが良かったと考えられる。一方、2 状態マルコフモデルの形状は、生存率は年々低下しやがて 0 に近くなるものであった。このため、1 年相対生存率がもとも低く、その後は 0 に近い状態で傾きがほとんどみられない場合、あるいは 1 年相対生存率の高低に関わらず、10 年をかけて年々漸減していくが 10 年までには傾きが 0 にはならない場合には 2 状態マルコフモデルでも比較的あてはまりが良くなっていた。2 状態マルコフモデルでは生存率は指数関数的に減少していくため、がんの生存曲線のように傾きが 0 に近づく疾患においては長期予後についてはあてはまりが悪くなると考えられる。

肝がんにおいては、3 状態マルコフモデルでもあてはまりは悪かった。一般に、肝がんは他のがんとは異なり、生存曲線が術後 5 年を過ぎても傾きが 0 とならず、ゆるやかに下がり続けるのが特徴で、いわゆる二次原発性肝がん(second primary hepatoma)による死亡の影響と考えられている。わが国における肝がんの約 90% は肝硬変がもとになって発生しており、慢性肝炎から肝硬変に進行している。一般には、肝がんは肝臓自体が慢性肝炎や肝硬変などの背景をもって発症

するため、最初の治療でたとえ目に見えない癌細胞まですべて消滅していたとしても、完治後の新生再発という特殊な状況が起こる。また、他のがんと比べ再発後に再び治療を行うことができ、一つの治療法にこだわらず各種治療法を組み合わせることで予後の延長につながっている。相対生存率において診断後年数が経過しても相対生存率が低下し続けているのは、完治はしないが、予後の延長につながる治療が実施されているという実情を反映していると考えられる。肝がんはこのような複雑な特徴をもつため、毎年同じ確率で状態間を推移すると考えるマルコフモデルのあてはまりが良くないことが示唆される。

なお、本研究では3状態マルコフモデルにおける「治癒」群の存在を確認するため、2状態マルコフモデルを設定した。しかし、3状態マルコフモデルは、本来2状態マルコフモデルもあわせて記述できる。今回の結果でも、乳がんの限局の場合のように治癒群を想定できないような場合も3状態マルコフモデルによる解析が可能であることを確認できた。

E. 結論

本研究においては、相対生存率を用いることにより対象疾患以外の死因による死亡の影響は完全に除去されると仮定して進めた。このため、相対生存率に影響するがん登録の登録精度、年齢、性別は考慮していない。また、推移確率に斉時性を仮定し1年ごとに等しい確率で状態間を推移すると仮定して進めた。

本研究で設定したモデルは、状態が「治癒」と「有病」と「死亡」からなり治癒と死亡を吸収状態とする3状態マルコフモデルと、状態が「生存」と「死亡」からなり死亡を吸収状態とする2状態マルコフモデルであった。得られた10年間の相対生存率へのあてはまりを比較することにより、3状態マルコフモデルの方が良いあてはまりを示し、その結果、治癒群の存在を確認することができた。また、3状態マルコフモデルの相対生存率へのあてはまりの結果から、生存関数としての適用可能性が示唆された。

今後は、時間とともに確率が変化するモデルや、モデル設定の時点で生存率に影響する要因を調整し検討する必要がある。また、部位や進行度別に詳細な推移確率の設定方法の検討も重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Aya Murakami, Yuko Ohno, Nana Tabata, Sachiko Shimizu. The Estimation of the Cure Probability by Markov Model. 29th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries. September 2007, Ljubljana.

G. 知的所有権の取得状況

この研究において、知的財産権に該当するものはなかった。

H. 文献

秋場優子, 田中博, 谷島一嘉, 古川俊之 (1982). マルコフモデルによる成人ネフローゼ症候群の長期予後予測, 行動計量学, 10(1), 36-45.

味木和喜子, 松田徹, 佐藤幸雄, 藤田学, 山崎信, 村上良介, 津熊秀明, 大島明 (1998). 地域がん登録における生存率計測の標準方式の検討, 癌の臨床, 44(9), 981-993.

Boag, J.W. (1949). Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy, Journal of the Royal Statistical Society, 11, 15-53.

がんの統計編集委員会(2007). がんの統計<2007年版>, 財団法人 がん研究振興財団, 東京.

厚生労働省(2007). 地域がん登録の標準化と精度向上に関する第2次事前調査結果報告書, http://www.cancerinfo.jp/jacr/report/report_2nd_term.pdf

Verdecchia, A., De Angelis, R., Capocaccia, R., Sant, M., Micheli, A., Gatta, G., et al. (1998). The cure for

colon cancer: results from the
EUROCARE study, International
Journal of Cancer, 77(3), 322-329.

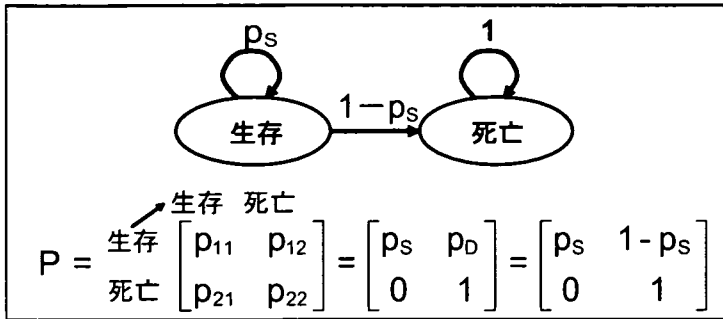


図 1. 2 状態マルコフモデルにおける状態推移図および状態推移確率

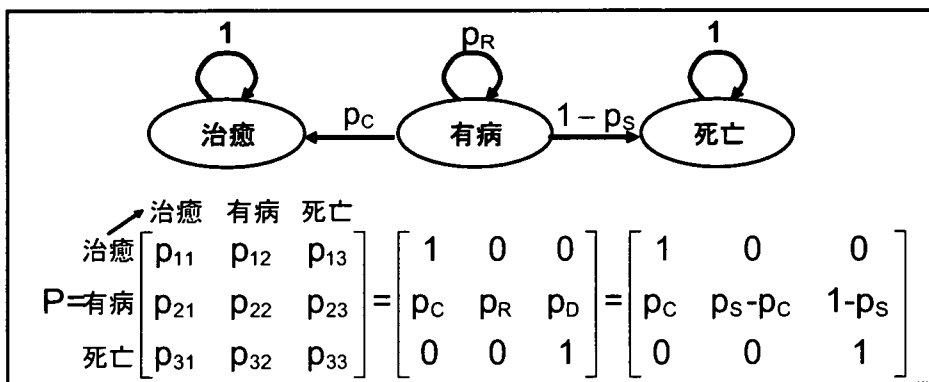


図 2. 3 状態マルコフモデルにおける状態推移図および状態推移確率

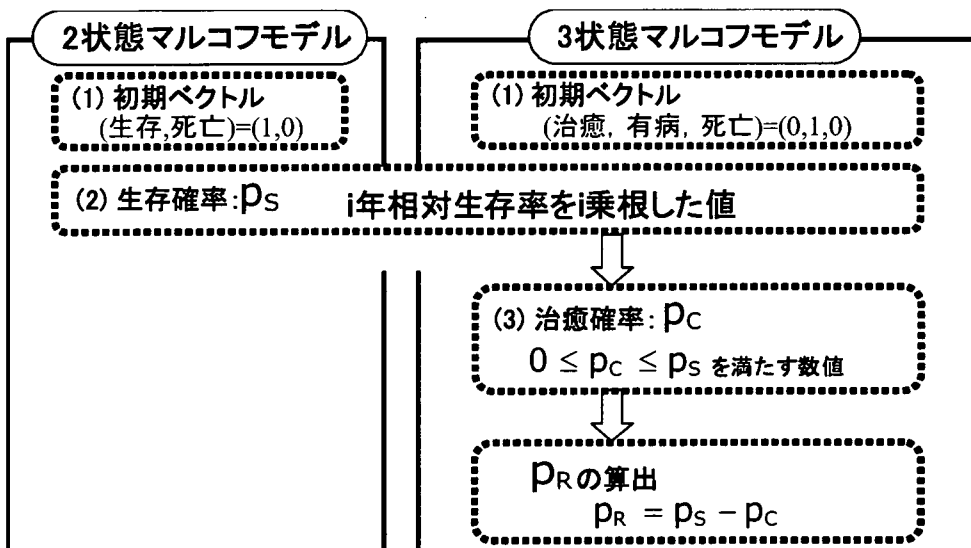


図 3. 探索的推移確率推定の概念図

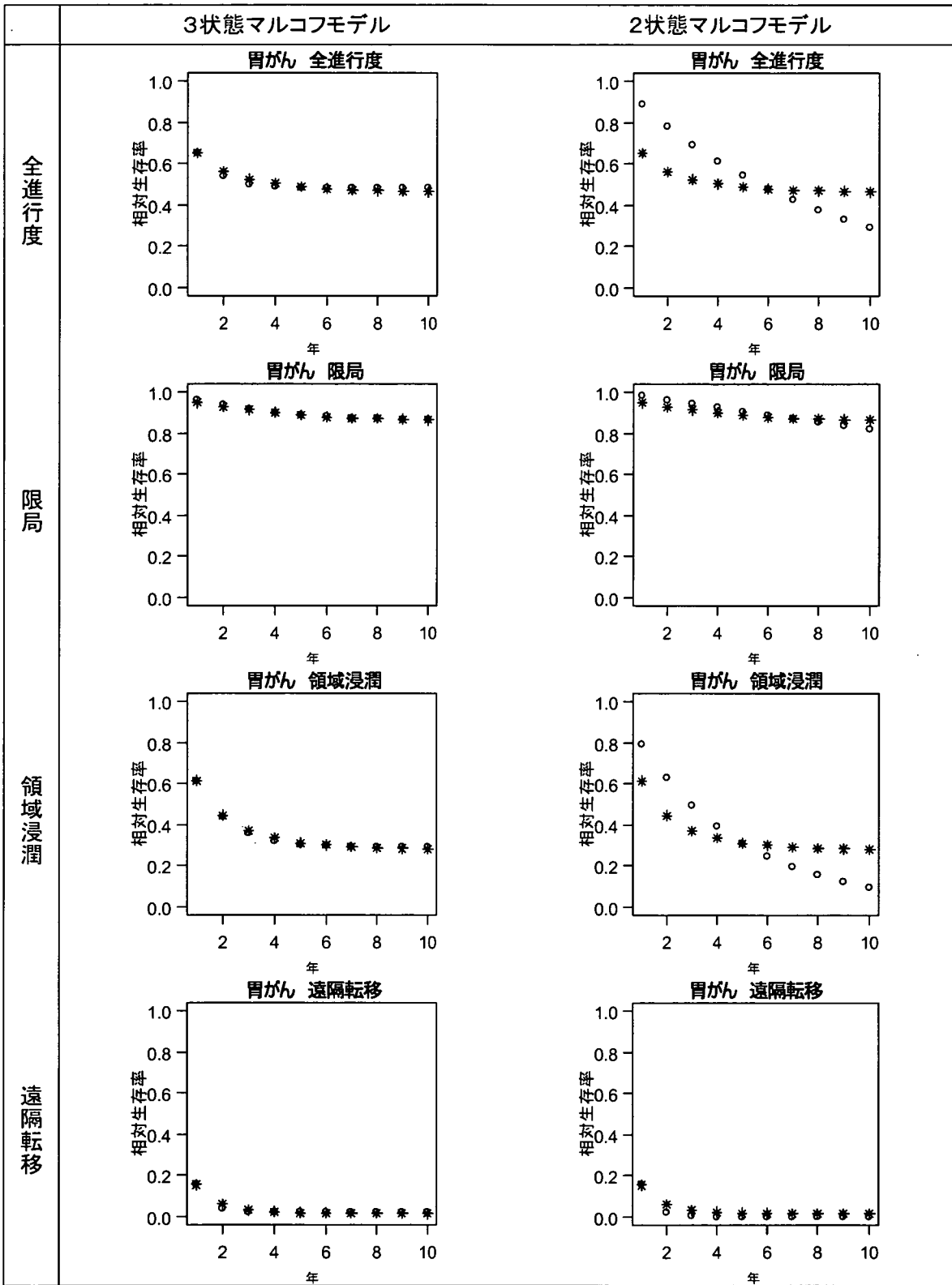


図4. (1) 3状態マルコフモデルと2状態マルコフモデルをあてはめた結果(胃がん)
 ○はあてはめたモデルを、*は相対生存率を表す。