

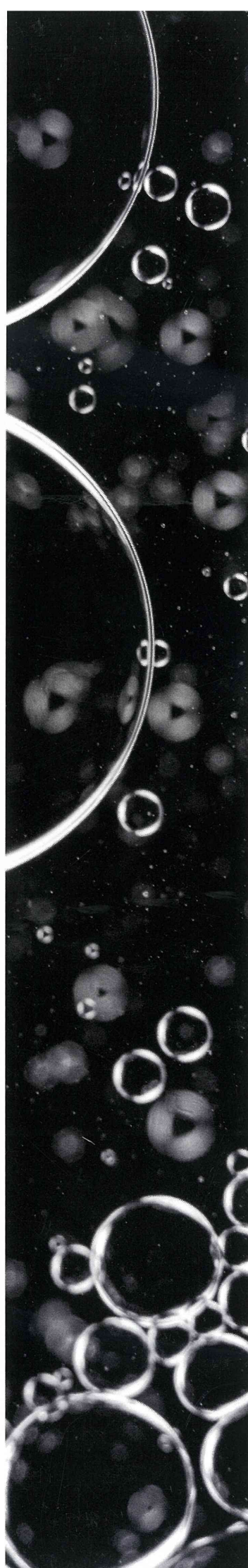
201411015A

厚生労働省科学研究費補助金  
がん対策推進総合研究事業(がん政策研究事業)

# 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

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加 茂 憲 一  
平成 27 年 3 月



# 目 次

## I. 総括研究報告

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	1
研究代表者 加茂 憲一 札幌医科大学 医療人育成センター 准教授	
研究分担者 田中 純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授	
研究分担者 坂本 亘 岡山大学大学院環境生命科学研究科 教授	
研究分担者 伊藤 ゆり 大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課 研究員	
研究分担者 雑賀公美子 国立がん研究センター 研究員	

## II. 分担研究報告

肝炎・肝癌患者の病態推移に関する数理モデル構築の試み	17
研究分担者 田中 純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 教授	
研究協力者 秋田 智之 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 助教	
相方 浩 広島大学大学院医歯薬保健学研究院消化器・代謝内科学 講師	
大久 真幸 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 助教	
片山 恵子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 講師	

数理モデルによる腫瘍発生のマイクロシミュレーション	32
研究分担者 坂本 亘 岡山大学大学院環境生命科学研究科 教授	
研究分担者 伊藤 ゆり 大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課 研究員	
研究代表者 加茂 憲一 札幌医科大学医療人育成センター 准教授	

日本における肝がんシミュレーションモデルに使用する肝がんデータの状況	36
研究分担者 伊藤 ゆり 大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課 研究員	

肝臓がん自然史モデルの作成	43
研究分担者 雑賀公美子 国立がん研究センター 研究員	
研究分担者 伊藤 ゆり 大阪府立成人病センター 研究員	
研究分担者 田中 純子 広島大学大学院 教授	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
---------------------	----

IV. 班会議の記録	51
------------	----

V. 数理部門ミーティングの記録	107
------------------	-----

VI. 成果発表会	121
-----------	-----

# I. 総括研究報告

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  
～CISNET における大腸がんモデル～

研究代表者 加茂 憲一 札幌医科大学 医療人育成センター 准教授  
研究分担者 田中 純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授  
研究分担者 坂本 亘 岡山大学大学院環境生命科学研究科 教授  
研究分担者 伊藤 ゆり 大阪府立成人病センターがん予防情報センター疫学予防課 研究員  
研究分担者 雑賀公美子 国立がん研究センター 研究員

研究要旨

がん対策推進基本計画の全体目標の1つ「がん死亡率の10年間で20%減」における数値設定の明確な根拠を提示するためには、がんの臓器別にシミュレーションモデルを開発し実装する必要がある。そのためには、その基本概念となる数理モデルの構築が必要である。具体的には、年齢や性別といった基本情報をベースに、リスク要因や介入効果を付加的なインプットとし、死亡・罹患・有病率などをアウトプットに設定する。シミュレーションによる仮想的な結果と、既存データの比較検討により数理モデルの妥当性を検証し洗練してゆく。更には、様々なシナリオ設定の下での動向をシミュレートすることにより、予防や介入の効果に対する定量的な評価を試みる。

発がんまでのプロセスを記述する自然史モデルにおいては、個人の状態に対して「状態」を複数設定し、その間を遷移する過程をモデル化する（コンパートメントモデル）。その際、遷移確率はリスク要因や対策の効果の影響を受けて変化する。自然史モデル全体に対するインプットとしては主に「がん予防」、「早期発見／治療」、「がん治療」を設定し、それに対して「死亡」、「罹患」、「有病」をアウトプットとする。このような数理モデルを構築した後に、マイクロシミュレーションにより実装することにより仮想的な結果を得ることができる。この結果を、過去データと照合することにより数理モデルの妥当性が検証できる。インプットとして用いる疾病、リスク要因、対策普及、さらに、関連の強さや介入効果の大きさに関するデータは、既存の統計、調査・研究、個別の文献調査により収集する。一方、データが直接存在しない場合には、得られた数種類のデータを組み合わせて包括的に推定する。

この研究分野において先駆的な研究を行っている米国 CISNET の例を参考に、研究のスタートアップとして大腸がんモデルの解説およびシミュレーションを行った。大腸がんに関しては、3つの研究グループが存在し、それぞれ CRC-SPIN, Sim-CRC, MISCAN-COLON というモデルを構築している。自然史モデルの基本的な部分は共通であるが、遷移確率の表現などがグループにより異なる。本年度は、このうち CRC-SPIN および Sim-CRC モデルに関する解説およびシミュレーション実装に成功した。

まず、CRC-SPIN モデルは基本的にアデノーマおよび腫瘍のサイズをベースにモデルを構築している。腫瘍成長などが細やかにモデル化され、サイズの成長がリスク要因を高め、結果として発がんのプロモートに繋がるように構築されている。全体的にベイズ法に基づく考え方を踏襲し、パラメータを揺らすことにより個人差を表現しているのも大きな特徴である。モデル全体としては比較的複雑な印象を受けた。

次に Sim-CRC モデルにおいては、腫瘍のサイズよりも外的なリスク要因を重視している。コンパートメントモデル全体に渡り、遷移確率を被説明変数、個人プロフィールや食習慣などの要因を説明変数とするロジスティック回帰モデルをベースにしたモデル構築を行っている。モデルは統一的でシンプルであるが、説明変数が非常に細やかであり、データの完備性に大きく依存したモデリングである印象を受けた。

両モデル共に設定に無理はなく、データやパラメータが揃えばシミュレーションの実装が可能である。自然史モデルに関しても、本年度別件で手がけた肝臓がんに比べるとシンプルであり、比較的取り扱いやすい臓器といえるであろう。

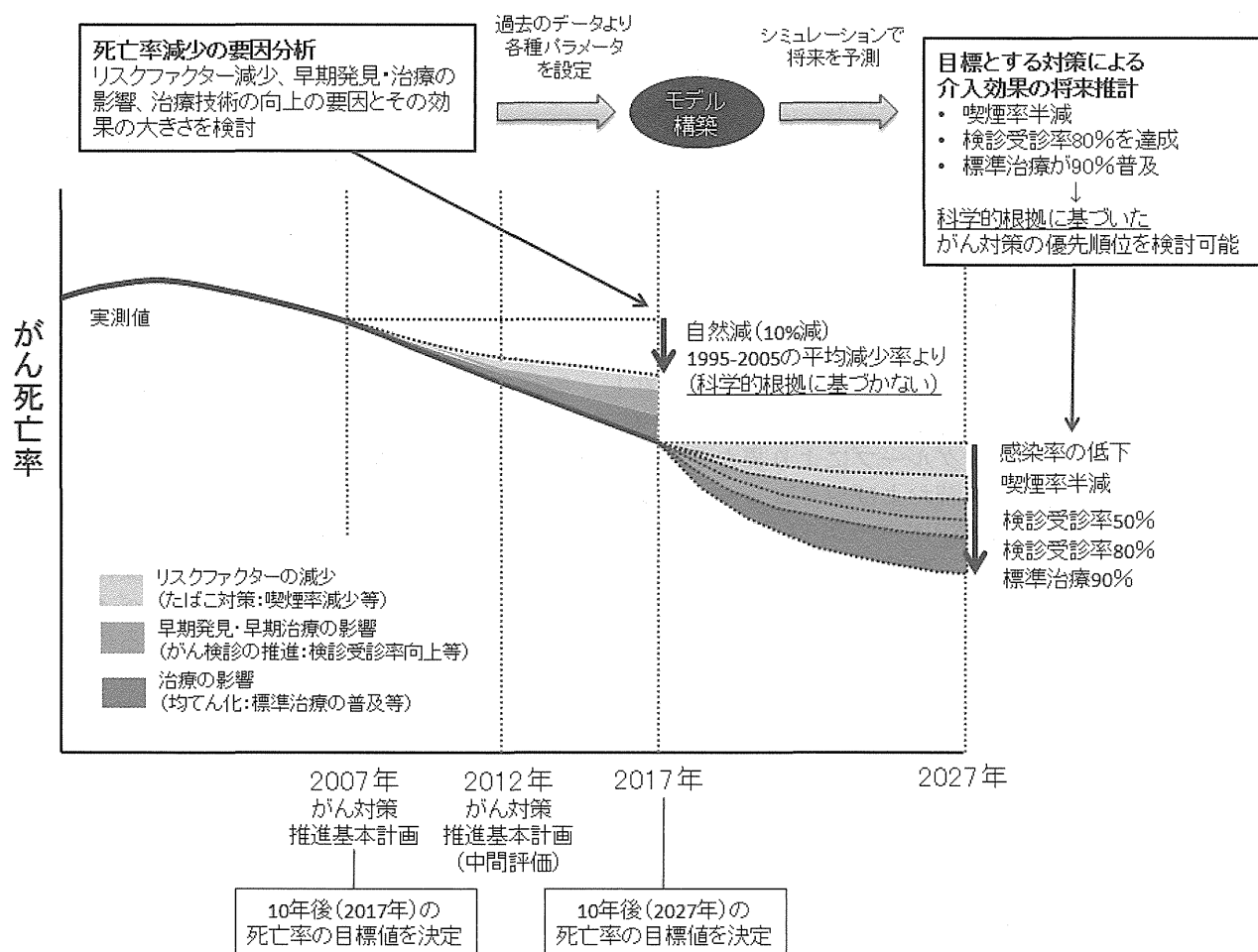
## A. 研究目的

2007年に施行されたがん対策推進基本計画における全体目標の1つに「がん年齢調整死亡率を10年間で20%減少させること」が設定されている。この目標値の算定においては、年1%の自然減が仮定されており、そこから逆算すると10年で10%減の努力目標が設定されていることになる。しかしながら、この「年1%の自然減」が将来的に継続する明確な根拠はない。更には、残りの努力目標部分の10%減に関連する根拠も曖昧である。そこで、本研究においては数理モデリングおよびシミュレーションを基本的なツールとして用い、これらの数値目標に対する科学的根拠並びに実現可能性を考察することを研究目的とする。

また、本研究内容の発展として、既存の目標設定値に関する妥当性の検証を行うだけでなく、近い将来である2017年には再度10年後の目標値を新たに設定する際に活用する。この次期のがん対策推進基本計画において全体目標である死亡率減少の数値目標を設定する際に、リスクファクターの減少（感染率、喫煙率）、早期発見・治療（検診受診率）、治療の影響（医療の均てん化、標準治療の普及率）などの個別のがん対策を想定した上での科学的根拠に基づいた目標値を提供することができる。また、モデルを用いることで個別の対策別に将来予測が可能であるため、重視する対策の優先順位等を検討することも可能になる。さらに、こうしたモデルの結果をWebにて公開することにより、都道府県レベルでのがん対策推進計画策定の際などの基礎資料としての利用を促すことができる。

その他、今後蓄積されてくる大規模な予防介入試験の成績を活用することにより、介入試験等では設定しきれない、がん検診の年齢の上限や検診間隔等、本来のリサーチクエストション（全体としての死亡率減少効果）以外の詳細な課題について検討することが可能となり、種々の予防介入・検診ガイドライン作成の際に、より詳細な根拠資料を提供することが可能となる。以上のイメージを図1に示す。

図1（研究目的の概略図）

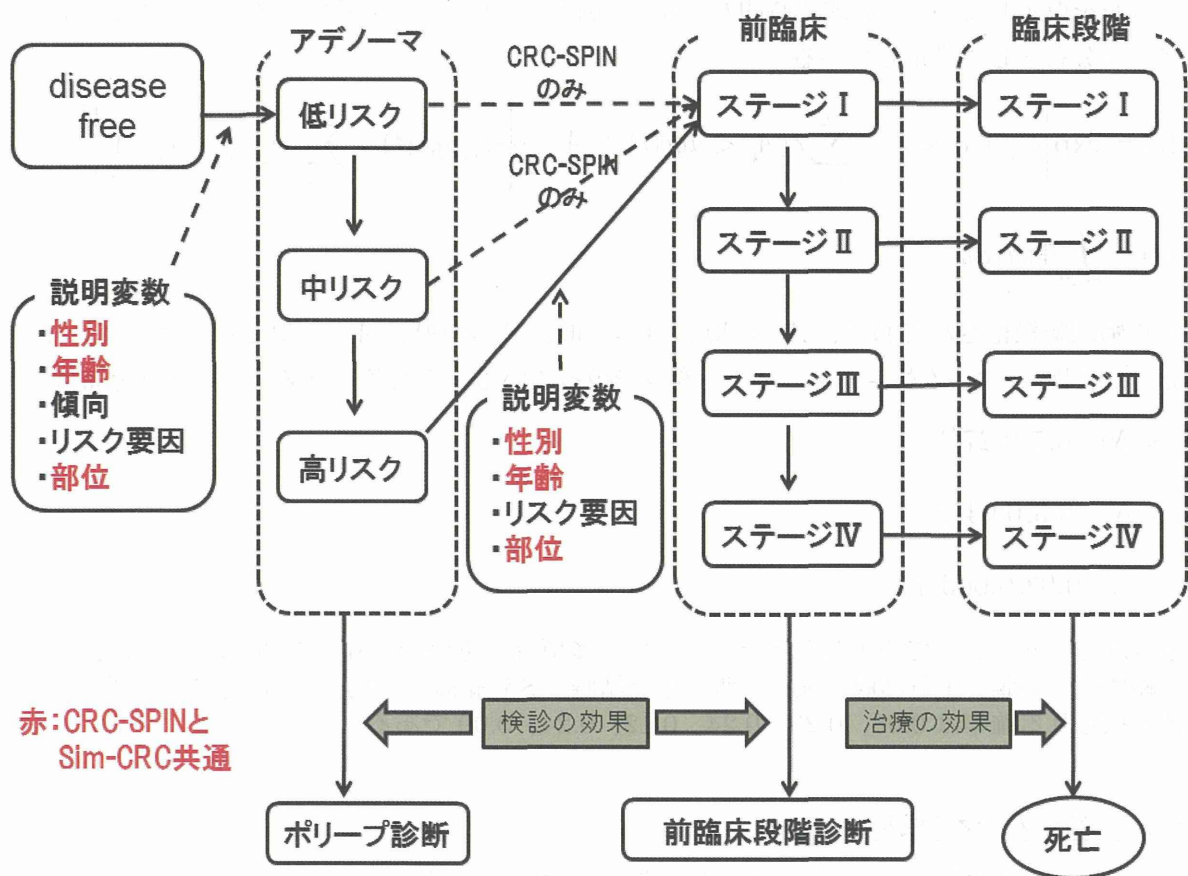


このような個人プロフィールおよび発がんに関連する要因と、死亡率や罹患率を数理モデリングによって結びつけることにより政策に寄与する先行プロジェクトとしては、アメリカ国立がん研究所が支援する CISNET プロジェクト (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network, <http://cisnet.cancer.gov>) が存在する。ここでは、臓器別に研究班が存在し更に同一臓器においても複数のモデルを用いて解析を行い、その結果を学術論文およびホームページ (<http://cisnet.cancer.gov>) において公開している。実際に、CISNET ホームページにおいては乳がん、大腸がん、食道がん、肺がん、前立腺がんに関する項目が存在し、モデルの概観および成果の公表ならびに、様々な設定に基づく結果を示すことができる Web サービスが存在する。

これら先行研究は、本研究班のコンセプトの根幹となり得る内容である。そこで本研究班のスタートアップとして、CISNET プロジェクトに関する内容の再現を試みた。本報告書においては、大腸がんに関する内容を報告する。大腸を選択した理由は、モデルの内容が比較的オープンでありかつ自然史モデルがシンプルであるからである。

ここで自然史モデルとは、発がんまでの課程をコンパートメントモデルにより表現したものである。大腸がんの自然史モデルを図1に示す。大きくは disease free、アデノーマ、全臨床段階、臨床段階の4ステップにより発がん過程を表現し、状態間の遷移は確率的なものとする。アデノーマにおける低・中・高リスクはそのサイズにより定義され、それぞれ5mm以下、6~9mm、10mm以上となっている。

図2 (大腸がん自然史モデル)



自然史モデル図1における状態間の遷移については何らかの数理モデルを設定するが、その方法に依存して次の3種類の研究チームが存在する:

- CRC-SPIN
- SIM-CRC

## ・ MISCAN Colon

本年度はこのうち CRC-SPIN および SIM-CRC モデルの解説およびシミュレーションの再現を試みたので、その結果を報告する。

### B. 研究方法

ここでは、CISNET プロジェクトにおける大腸がんモデルの中から、CRC-SPIN および SIM-CRC モデル 2 種類の概略を示す。

#### 【CRC-SPIN モデル】

CRC-SPIN モデルにおける特徴は、アデノーマのサイズに焦点をあて、発がんリスクをモデルにより表現している点にある。大きく 4 つのステップ（アデノーマの発生、アデノーマの成長、前臨床段階への遷移、Sojourn time の分布設定）によりモデルが構築されている。

##### 1st step. アデノーマの発生

アデノーマの発生に関しては、性別、年齢別にリスク確率を算出する。その際に係数に対する分布を仮定し、個人差を表現している。具体的には、切片係数に分布を仮定することにより、基本的な個人差を表現し、年齢と性別に対する係数に分布を仮定することによりこれらの影響における個人差を表現している。いずれの場合もパラメータは正規分布に従うと仮定している。また、アデノーマの発生にはポアソン分布を仮定している。次式で時間  $t$  における個人  $i$  のアデノーマ発生リスクを、平均が  $\Psi_i(t)$  であるポアソン分布として設定している：

$$\Phi_i(t) = \exp \left[ \alpha_0 + \alpha_1 sex_i + \sum_{i=1}^4 \delta(A_k < age(t) \leq A_{k+1}) \left\{ \alpha_{2,k} age(t) + \sum_{j=2}^k (\alpha_{2,j-1} - \alpha_{2,j}) A_j \right\} \right]$$

$$\Psi_i(t) = \int_{20}^t \Phi_i(u) du$$

ただし年齢は階級化されており、 $A_1 = 20$ 、 $A_2 = 50$ 、 $A_3 = 60$ 、 $A_4 = 70$  と設定されている。性別に関しては男性  $= -1$ 、女性  $= +1$  とダミー変数で扱っている。また各パラメータの従う分布は

$$\alpha_0 \sim N(-6.7, 0.27^2)$$

$$\alpha_1 \sim N(-0.3, 0.04^2)$$

$$\alpha_{2,k} \sim N(0.03, 0.003^2)$$

で設定されている。ここで発生したアデノーマは、多項分布を用いて 6 つの部位に割り振る。ここで 6 種類の臓器は、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸である。各々の臓器にアデノーマが割り振られる確率は 0.08、0.23、0.24、0.12、0.24、0.09 である。

##### 2nd step. アデノーマの成長

前ステップにより発生したアデノーマの成長は Janoschek の成長関数

$$d(t) = d_\infty - (d_\infty - d_0) \exp(-\lambda t^k)$$

により表現できると仮定する。ここで  $d_0$  は発見可能なアデノーマの最小サイズを、 $d_\infty$  はアデノーマ成長の上限を表し、 $\lambda$  と  $k$  は成長関数の形を決定するパラメータである。実際には  $d_0$  を 1mm、 $d_\infty$  を 50mm としてシミュレーションを行っている。つまり

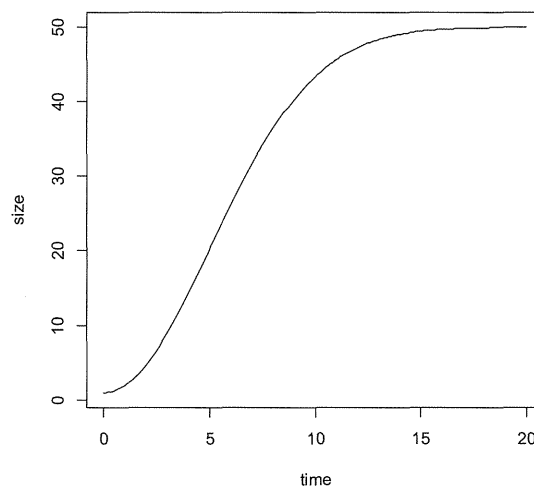
$$d(t) = 50 - 49 \exp(-\lambda t^k)$$

となる。この成長関数を用い、アデノーマが 10mm に成長する時間を  $t_{10mm}$  とすると

$$t_{10mm} = \left\{ -\frac{1}{\lambda} \log \left( \frac{d_\infty - 10}{d_\infty - d_0} \right) \right\}^{\frac{1}{k}}$$

であることが分かる。この  $t_{10mm}$  が type2 の極値分布  $T2EV(0, \beta_1, \beta_2)$  に従うと仮定し、アデノーマ毎のパラメータ  $\lambda$  と  $k$  を推定するが、1 時点のデータから 2 つのパラメータは決定できない。そのため、 $k = 2$  と設定し  $\lambda$  の推定量  $\hat{\lambda}$  を得る。図 3 に  $\lambda = 0.02$  の場合の成長曲線を示す。

図 3 (成長曲線)



### 3rd step. 前臨床段階への遷移

アデノーマから前臨床段階への遷移確率は、年齢と全ステップで得られたアデノーマのサイズにより決定される。具体的には年齢  $a$  においてサイズ  $s$  のアデノーマが前臨床段階へ進む確率を

$$\xi(s, a) = \Phi \left( \frac{\log(\gamma_1 s) + \gamma_2 (a - 50)}{\gamma_3} \right)$$

と設定する。ここで  $\Phi$  は標準正規分布の分布関数であり、パラメータ  $\gamma_1$  と  $\gamma_2$  は次の一様分布に従うと仮定し、 $\gamma_3$  は 0.5 で固定している。

$$\gamma_1 \sim Unif(0.02, 0.05)$$

$$\gamma_2 \sim Unif(0, 0.02)$$

### 4th step. Sojourn time の表現

前臨床段階から臨床段階への遷移については、Sojourn time (前臨床段階から臨床段階へ遷移するのに要する時間) を数理モデルにより表現する。この Sojourn time ( $ST$ ) は次の対数正規分布に従うものと仮定している。



$$ST \sim LN(\mu, \tau\mu)$$

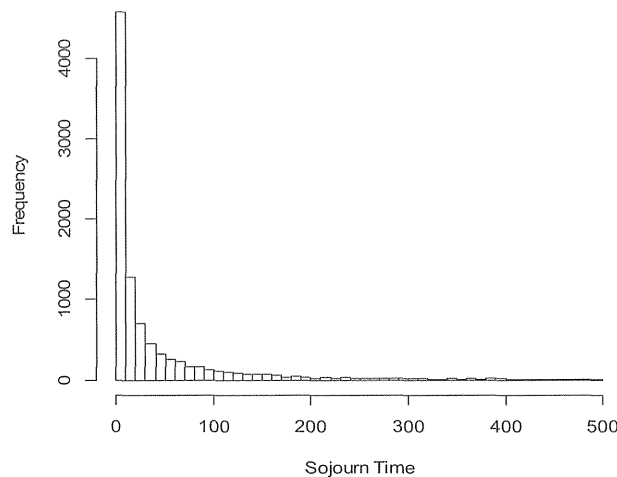
ここでパラメータ  $\mu$  と  $\tau$  は次の一様分布に従うと仮定する。

$$\mu \sim Unif(0.5, 5.0)$$

$$\tau \sim Unif(0.1, 1.5)$$

以上の結果として、Sojourn time の分布は次の図 4 となる。

図 4 (Sojourn time の分布)



### 【SIM-CRC モデル】

SIM-CRC モデルにおいても、基本となる自然史モデルは CRC-SPIN モデルと同じ図 1 を用いる。CRC-SPIN モデルにおいては状態間の遷移に関して、ベイズ法の考え方にに基づき多様な数理モデルが設定されていたが、SIM-CRC モデルに関しては基本的に遷移確率がロジスティック回帰モデルにより設定されていることが大きな特徴である。つまり基本となるモデルは

$$\text{logit } p = \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}$$

である。ここで  $p$  は遷移確率、 $\mathbf{X}$  は説明変数行列、 $\boldsymbol{\beta}$  は未知パラメータである。

ロジスティック回帰モデルにおける説明変数のうち、性別と部位に関しては、他の説明変数（リスク要因など）との交互作用項が設定されている。唯一切片項にのみ変化係数を設定しており、ここが個人差を表現しているとみなされる。自然史モデル全体を通して共通のロジスティック回帰モデルが設定されており、モデルに関して特記する点は無い。唯一挙げるとすれば、アデノーマにおいて低リスク⇒中リスク⇒高リスクといった変遷に関して、CRC-SPIN においては基本的にサイズの成長でリスクを表現していたが、SIM-CRC においてはこの点に関しても一貫してロジスティック回帰モデルを用いるほど徹底してモデルを統一している。従って、本モデルの特徴は数理面よりもむしろ多岐に渡る説明変数に表れている。

SIM-CRC モデルにおいて用いられる説明変数は大きく、人口に関するもの、リスク要因に関するもの、検診に関するもの、診断に関するものの 4 種類に分けられる。以下に説明変数の詳細な内容を示す。

- ・人口に関するもの
  - ・ 1970 年における 24 歳人口（年齢別、性別、人種別）。これを基に将来部分をシミュレートする
  - ・ 罹患数
  - ・ 人口（年齢別、性別、人種別、カレンダー年別）

- ・ 1970 年非癌者のその後の CRC 分布（年齢別、性別、人種別） + （サイズ、部位、アデノーマ、前臨床）
  - ・ 1970 年に診断された人数（年齢別、性別、人種別）
  - ・ 1970 年の有病数（年齢別、性別、人種別） + （ステージ、部位、診断後の経過年）
- ・ リスク要因に関するもの
  - ・ 閉経状態と閉経からの期間（ホルモン療法の使用とリンク）
  - ・ BMI（5 カテゴリー）
  - ・ 赤肉の消費
  - ・ 果物と野菜の消費（5 カテゴリー）
  - ・ 身体活動レベル（4 カテゴリー）
  - ・ 喫煙
  - ・ ビタミン剤の使用
  - ・ アスピリンの使用
  - ・ ホルモン治療の受率
- ・ 検診に関するもの
  - ・ 受診率（年齢別、出生年別、性別、人種別）
  - ・ 検診の種類（FOBT、S 状結腸鏡検査、両方、内視鏡検査）
  - ・ 検診戦略に応諾したか（低、中、高の 3 段階）
  - ・ 低リスクまたは中リスクアデノーマ保有者が経過観察下になる確率
  - ・ 感受性と特異性（病態別）
  - ・ 大腸内視鏡検査に関連する死亡率
- ・ 診断に関するもの
  - ・ 年齢、ステージ、部位、診断年
  - ・ 診断後の期間
  - ・ 診断後に化学療法を受ける確率（年齢別、性別、人種別、ステージ別、部位別）
  - ・ 死亡率
  - ・ 治療に関するハザード比

CRC-SPIN においても年齢や性別といった変数は存在するが、SIM-CRC モデルにおける変数は多岐に渡っている。共通部分もあるため、次の表 1 においてこれらのモデル、MISCAN モデルにおいて用いられている変数、更には日本において適用可能と考えられるデータとの対応を示す。

表1 (パラメータの比較)

		CRC-SPIN	Sim CRC	MISCAN-COLON	日本データ
人口	スタート時点の人口		シミュレートする1970年24歳人口(年齢, 性別, 人種)	出生コホート数	人口動態統計
	その後 の人口		人口(年齢, 性別, 人種, カレンダー年)	各出生コホートの人口割合	
	罹患や 有病			罹患数	各出生コホートパラメータのためのlife table(生命表)
				1970年に癌診断された数(年齢, 性別, 人種)	
1970年非癌者のその後CRC分布(サイズ, 部位, アデノーマ, 前臨床)(年齢, 性別, 人種)					
1970年癌有病者分布(ステージ, 部位, 診断後の経過年)(年齢, 性別, 人種)					
自然史				腺腫—腫瘍の順序ステート	
	アデノーマ発生	切片: $\alpha_0 \sim N(-6.7, 0.27)$ ランダム効果: $\sigma \alpha \sim \text{Unif}[0.1, 2.0]$ 性別パラメータ: $\alpha_1 \sim N(0.3, 0.04)$ 年齢パラメータ: $\alpha_{2k} \sim N(0.0, 0.003), k=1, \dots, 4.$	アデノーマ無しから低リスクアデノーマへの遷移確率(年齢, 部位, リスク要因, 傾向要因の関数)	出生コホートごとの年齢階級別腺腫発生率	
	アデノーマの部位分布	多項分布の確率で与えられている	健康状態(12の部位に関する状態: 6近位結腸, 3遠位結腸, 3直腸)	大腸の詳細部位ごとの腺腫の分布	
	アデノーマから前臨床へ	腫瘍の成長に関するパラメータ $\gamma_1 \sim \text{Unif}[0.02, 0.05]$ $\gamma_2 \sim \text{Unif}[0, 0.02]$ $\gamma_3 = 0.5$	高リスクアデノーマから前臨床ステージIへの遷移確率(年齢, 部位, リスク要因の関数)	腺腫が進行性になる確率	
	アデノーマ中で のステージ 変遷	前臨床に遷移する確率 $\beta_1 \sim \text{Unif}[1, 100]$ $\beta_2 \sim \text{Unif}[1, 4]$	低リスクアデノーマから中リスクアデノーマへの遷移確率(各部位) 中リスクアデノーマから高リスクアデノーマへの遷移確率(各部位)	それぞれのステートにおける非進行性腺腫の遷移確率のためのパラメータ	
				それぞれのステートにおける非進行性腺腫の潜在期間のためのパラメータ	
			前臨床ステージ <i>i</i> から <i>i</i> +1への遷移確率( <i>i</i> =1,2,3; ステージと部位の関数)	それぞれのステートにおける非進行性病変の遷移確率のためのパラメータ	
	sojourn time	sojourn timeに関するパラメータ $\mu_c, \mu_r \sim \text{Unif}[0.5, 5.0]$ $\tau_c, \tau_r \sim \text{Unif}[0.1, 1.5]$		それぞれのステートにおける非進行性病変の潜在期間のためのパラメータ 次のステートにおける潜在期間の相関	
		前臨床から症状が現れる確率(ステージと部位の関数)	診断時年齢, 診断年, 疾患の進行度およびがんの局在箇所ごとの臨床診断後の生存率に関するパラメータ	地域がん登録資料	

		CRC-SPIN	Sim CRC	MISCAN-COLON	日本データ
リスク要因			リスク要因から成るベクトル		国民健康永長調査, コホート研究
	カテゴリ設定		リスク要因のカテゴリ(リスク要因の数値から)	個人のリスクインデックスの分布のためのパラメタ	
	分布		1970年におけるリスク要因の分布(年齢, 性別, 人種) 1971年に25歳のその後のリスク要因の分布(性別, 人種)		
	食習慣		リスク要因(連続数): BMI, 赤肉の消費, 果物と野菜の消費, 運動		
	閉経とホルモン治療		閉経状態と閉経からの期間(ホルモン療法の使用とリンク) ホルモン治療の受率のコホート別変化(閉経年, 閉経後の期間, 人種)		
	喫煙他		喫煙, ビタミン剤使用, アスピリン使用率のコホート別変化(年齢, 出生率, 性別, 人種)		
検診	受診率		検診の受診率(年齢, 出生年, 性別, 人種)	検診普及に関するパラメタ(受診率とか?, 開始年齢・頻度とか?)	
	感度と特異度		検診における感度と特異度(病態に依存)	異なる検診ごとのカバー部位, 感度および特異度	
	検診への依存度		検診戦略に応諾したか(低, 中, 高の3段階)	同一人物における過去の検診結果による検診結果の依存度	どこかの市町村データから検証
	生存率		大腸内視鏡検査に関連する死亡率	検診発見後の生存率に関するパラメタ	宮城県がん登録
	経過観察		低リスク又は中リスクアデノーマ保有者が経過観察下になる確率	検診発見腺腫の経過観察	
	検診種類		検診の種類の分類(FOBT, S状結腸鏡検査, 両方, 内視鏡検査)		
その他			既に診断されたかのインディケータ		
			年齢, ステージ, 部位, 診断年		
			診断後の期間(月)		
			診断された患者(転移も含む)が化学療法を受ける確率(年齢, 性別, 人種, ステージ, 部位, 年の関数)		
			癌死亡率(月)(診断年, ステージ, 部位, 治療, 年の関数)		
			治療に関するハザード比(年齢とステージの関数)		

以上の変数うち、連続変数に関しては幾つかのカテゴリーに分割しており、全てのパターンは 4800 種類となる。連続変数のカテゴリー化の例を表 2 に示す。

表 2 (連続な変数のカテゴリー化)

リスク要因	カテゴリー数	カテゴリー
身体活動レベル	4	0
		0.01-1.9
		2.0-9.9
		10.0+
果物・野菜の消費	5	0-1.9
		2.0-3.9
		4.0-5.9
		6.0-7.9
		8.0+
赤肉の消費	3	0-0.104
		0.105-0.43
		>0.43

また経年変動を観察する際には、各要因に対して年齢と時代の多項式回帰モデルを用いている。例えば BMI に関しては

$$BMI = \beta_0 + \beta_{a1}a + \beta_{a2}a^2 + \dots + \beta_{p1}p + \beta_{p2}p^2 + \dots$$

としている。ここで  $a$  は年齢、 $p$  はカレンダー一年、 $\beta_i$  は未知パラメータを表す。

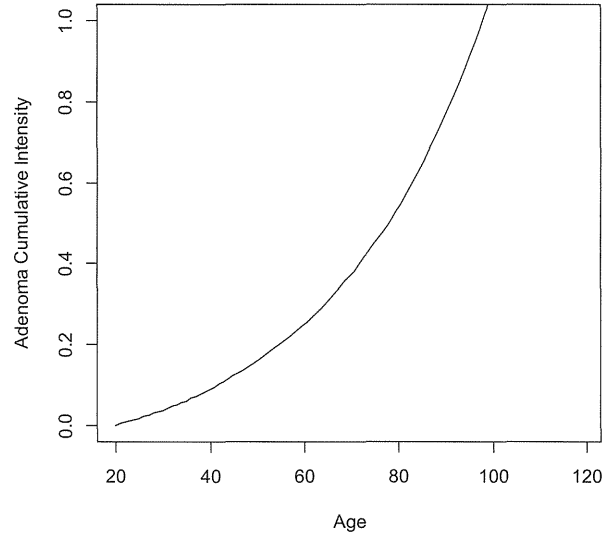
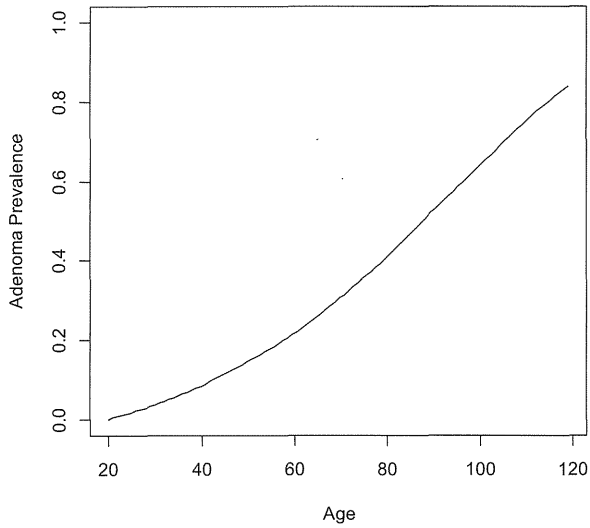
### C. 研究結果

CRC-SPIN モデルに関して、性別に 10000 人設定の下でシミュレーションを実行した結果を示す。まず、アデノーマの発生に関する結果を示す。図 5 は、性別にアデノーマ保有率と累積の保有率、表 3 は性別にアデノーマ生涯発生数の分布、表 4 は性別にアデノーマ発生の部位分布を示す。

図 5 (アデノーマ保有率)

アデノーマ保有率 (男性)

アデノーマ累積保有率 (男性)



アデノーマ保有率 (女性)

アデノーマ累積保有率 (女性)

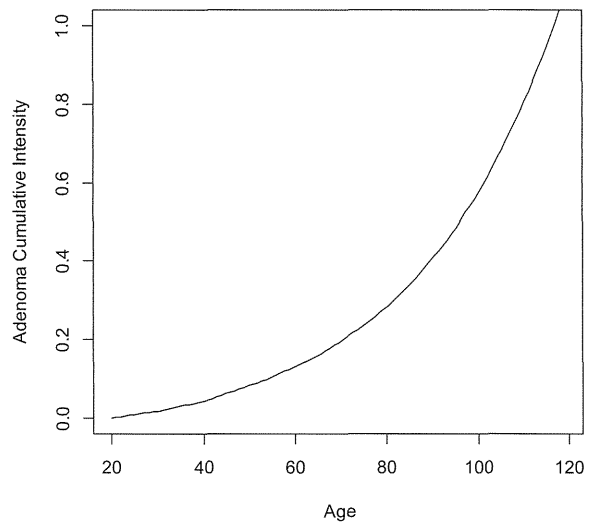
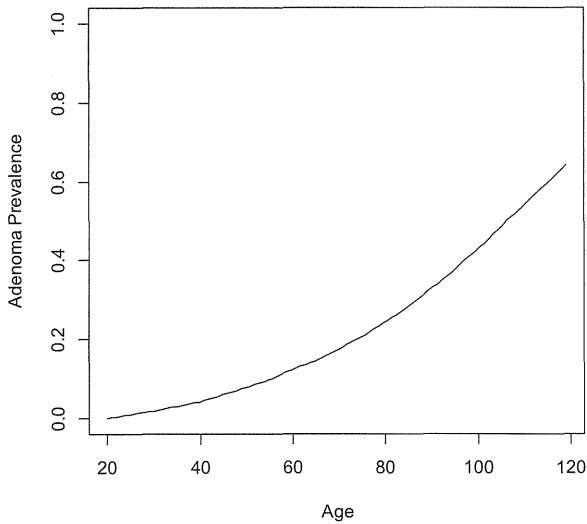


表 3 (生涯のアデノーマ発生数)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
男性	1504	2674	2472	1661	941	424	197	73	29	16	7	2
女性	3480	3534	1860	786	251	64	16	7	1	1	0	0

表 4 (アデノーマの部位分布)

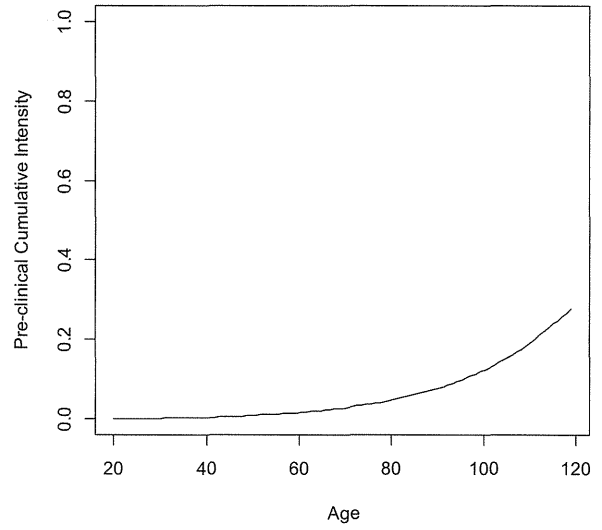
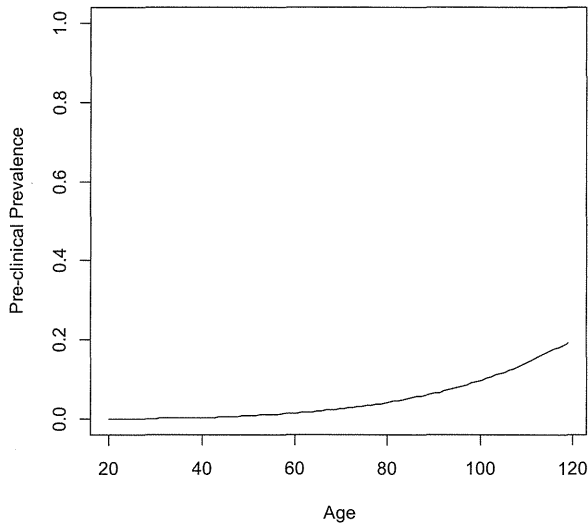
	盲腸	上行結腸	横行結腸	下行結腸	S状結腸	直腸
男性	1604	4714	5079	2527	4921	1831
女性	922	2556	2682	1296	2685	957

次に、前臨床段階の腫瘍発生に関する結果を示す。図6は、性別に前臨床段階腫瘍の保有率と累積の保有率を示す。また、表5・6は生涯の発生数および部位に関する分布を示す。

図6 (前臨床腫瘍保有率)

腫瘍保有率 (男性)

累積 (男性)



腫瘍保有率 (女性)

累積 (女性)

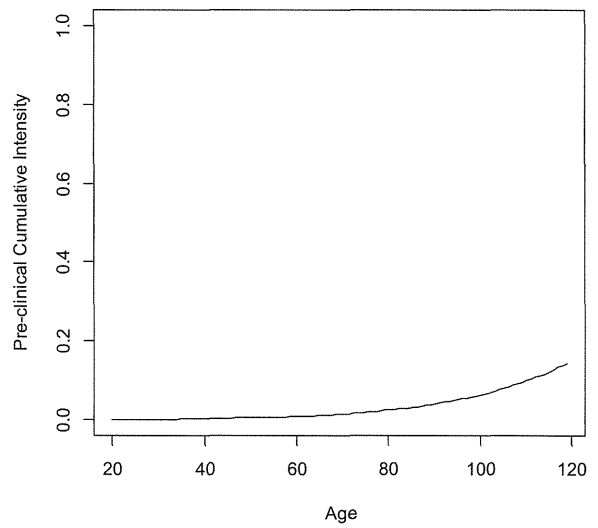
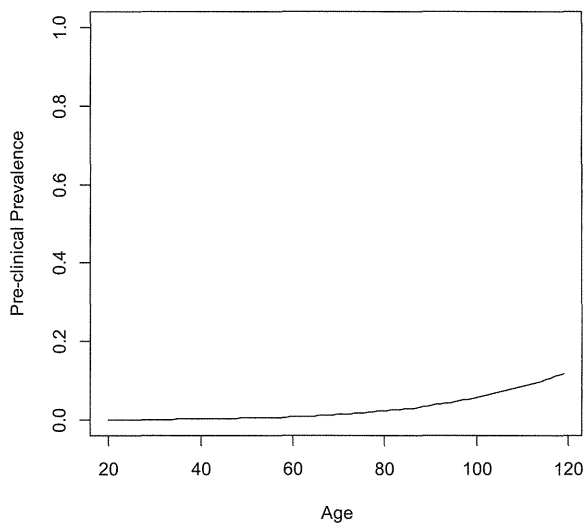




表 5 (生涯の前臨床腫瘍発生数)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
男性	8033	1365	405	131	40	18	5	1	2
女性	8792	982	182	39	5	0	0	0	0

表 6 (前臨床の部位分布)

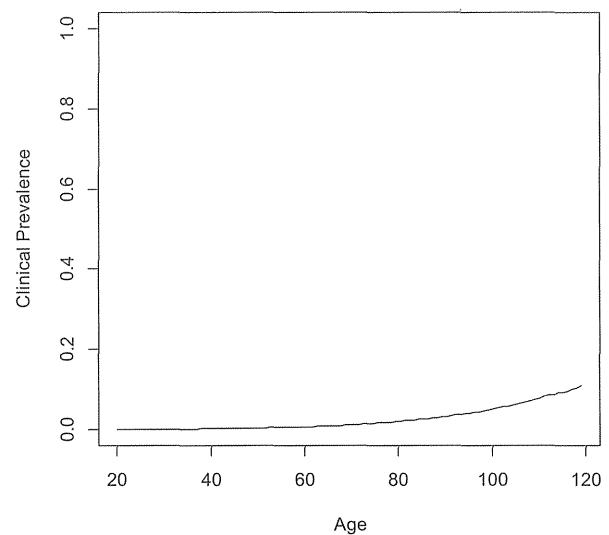
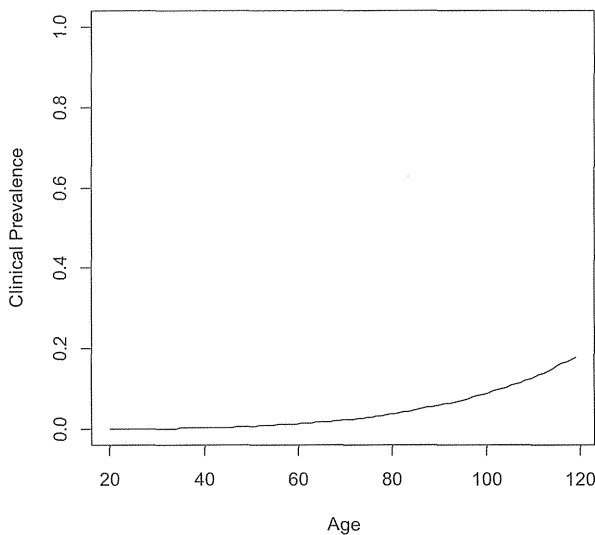
	盲腸	上行結腸	横行結腸	下行結腸	S状結腸	直腸
男性	214	669	691	368	693	236
女性	126	353	372	17	338	120

最後に、大腸がんの有病率を性別に図 7 に示す。

図 7 (有病率)

男性

女性



#### D. 考察

今回、CRC-SPIN モデルおよび SIM-CRC について、その数理的な内容を明らかにし、可能な範囲でシミュレーションによる結果の再現を試みた。特に数値モデルが複雑な設定となっている CRC-SPIN モデルについて、フリーソフトウェア R を用いたシミュレーションを行った。アデノーマ保有率や前臨床段階に関しては検証に用いるデータが存在しないが、部位の分布などは既存のデータに近い、あるいは知見とそれほど乖離のない結果が得られた。しかし、これらの結果は CISNET プロジェクトにおけるパラメータをそのまま用いているため、日本の状況を表現しているわけではない。今後は日本の様々なデータを組み合わせることにより、日本固有のパラメータを推定した上で、様々な予測に用いる形にシミュレーションモデルを完成させる必要がある。

大腸がんの自然史モデルは非可逆的でシンプルであるが、実際の数理モデリング構築には 3 つの独立の研究グループが存在し、独自の数理モデルを用いている。今回、これらのパターンをほぼ把握できたため、今後は同様の手法を他の臓器に拡張してゆくことも可能となる。実際に本研究班の分担者の報告にある通り、CISNET プロジェクトにおいて取り扱いのない肝臓に関して、自然史モデル構築⇒数理モデルの適用に関する研究を現在進めている。

もう一つの課題としては利用可能なデータの入手である。自然史モデルが複雑になるほど詳細なデータが必要となることに加え、自然史モデル全体で調整を行ったパラメータを得るためには個人レベルでの履歴が必要となってくる。しかし、個人情報等が障壁となりこれらのデータの入手は非常に困難となってきた。様々なコホート調査、疫学調査、学会調査といった細部に渡るデータを入手し、それを適切に組み合わせ、代表性を考慮しつつ活用してゆく点も本研究の大きな課題といえよう。

## E. 結論

CISNET プロジェクトの解説およびシミュレーション再現に関して、本研究班スタートアップとして大腸がんを選択した。3つの大腸がんモデルからCRC-SPINモデルおよびSIM-CRCモデルの解説を行った。CRC-SPINモデルは多様な数理モデルを駆使することにより、アデノーマ・腫瘍の成長に着目したモデリングを行っている点が大きな特徴である。一方でSIM-CRCモデルは全体的な数理モデルはロジスティック回帰モデルにより統一し、変数に関してバリエーションを持たせた解析を行っている点が特徴である。どちらも（もう一つのMISCAN-COLONモデルも）共通の自然史モデル（図1）に基づいたモデリングを行っている。CRC-SPINモデルおよびSIM-CRCモデルの解説を踏まえ、今後の課題としては以下が考えられる。

まずは、これらのモデルで用いられているパラメータに関して、日本版のものを決定することにより、シミュレーションをし直す点である。自然史モデルはCISNETプロジェクトと同じものが流用できると考えるが、CRC-SPINおよびSIM-CRCにおける変数およびパラメータと日本のものは異なることが想定されるため（例えば「人種」という変数は考察の必要が無いと予想される）日本固有の変数を用い、固有のパラメータを推定し直す必要がある。どちらのモデルにおいても、疫学的・臨床的に非常に細かい内容のパラメータを必要としており、文献調査やがん登録データ等を必要に応じて適切に活用することが重要となる。

次に、大腸がんモデルでのノウハウを活かして、他の臓器に関する解析を行う点である。基本的に自然史モデルは状態に関する箱を複数用意し、箱同士の遷移を確率的に繋げることにより構成されている。これは他の臓器に関しても同様であると考えられる。本研究班では、CISNETプロジェクトにおいて取り扱われておらず、日本固有の特徴を有する肝臓がんの解析も行ってきたが、自然史モデルの基本的な考え方は同じであり、適宜数理モデルを当てはめることが可能と考えている。次年度以降はピロリ菌の関連する胃がんを手がける予定である。

今後はCISNETプロジェクトの解説、日本版シミュレーションモデルの構築、臓器の拡大に取り組み、最終的には将来予測を行う予定である。その際には様々なシナリオを設定することにより、数値目標の妥当性および達成可能性に関する考察を行うことにより、がん対策の立案等に寄与できることを研究目標とする。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

K. Katanoda, K. Kamo, K. Saika, T. Matsuda, A. Shibata, A. Matsuda, Y. Nishino, M. Hattori, M. Soda, A. Ioka, T. Sobue, H. Nishimoto, Short-term projection of cancer incidence in Japan using an age-period interaction model with spline smoothing, Japanese Journal of Clinical Oncology, 44 (1), 36-41, 2014.

### 2. 学会発表

片野田耕太, 加茂憲一, 雑賀公美子, 松田智大, 柴田亜希子, 堀芽久美, 祖父江友孝, 西本寛, 2014年のがんの罹患数および死亡数の推計, がん予防学術大会, 2014年6月.

K. Kamo, T. Tonda, K. Satoh, Statistical models for detecting a cohort effect of cancer mortality,

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## II. 分担研究報告