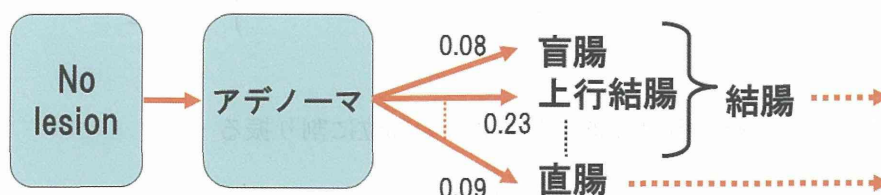


1st step : 部位別にあデノーマを発生させる (性別・年齢別)



パラメータ :  $\alpha_0$  : ベースラインリスク ( $\alpha_0 \sim N(-6.7, 0.27^2)$ )

$\alpha_1$  : リスクの性差を表すパラメータ ( $\alpha_1 \sim N(-0.3, 0.04^2)$ )

$\alpha_{2k}$  : 年齢別のリスクを表すパラメータ ( $k = 1, 2, 3, 4$ )

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

$p_1, p_2, p_3, p_4, p_5$  発生したアデノーマが, 各部位に存在する確率

盲腸 : 上行結腸 : 横行結腸 : 下行結腸 : S 状結腸 : 直腸

= 0.08 : 0.23 : 0.24 : 0.12 : 0.24 : 0.09

$\psi_i(t)$  : 時間  $t$  におけるアデノーマ発生リスク

$$\psi_i(t) = \exp \left[ \alpha_{0i} + \alpha_1 \text{sex}_i + \sum_{k=1}^4 \delta(A_k < \text{age}_i(t) \leq A_{k+1}) \left\{ \text{age}_i(t) \alpha_{2k} + \sum_{j=2}^k A_j (\alpha_{2j-1} - \alpha_{2j}) \right\} \right]$$

ただし

$\delta()$  : 識別関数 ( $\delta(\text{true}) = 1, \delta(\text{false}) = 0$ )

$\text{sex}_i$  : 男 = -1, 女 = +1

$A_k$  ( $k = 1, 2, 3, 4$ ) :  $A_1 = 20, A_2 = 50, A_3 = 60, A_4 = 70$

アデノーマの数  $\leftarrow \Phi_i(t)$  を平均とするポアソン分布

$$\Phi_i(t) = \int_{20}^{\text{age}(t)} \psi_i(u) du$$

$$= e^{\alpha_{0i} + \alpha_1 \text{sex}_i} \sum_{k=1}^4 \delta(\text{age}_i(u) > A_k) \left( \frac{e^{\alpha_{2k} \min(A_{k+1}, \text{age}_i(u))} - e^{\alpha_{2k} A_k}}{\alpha_{2k}} \right) \exp \left( \sum_{j=2}^k A_j (\alpha_{2j-1} - \alpha_{2j}) \right)$$

発生したアデノーマを，多項分布により 6 つの部位に割り振る：

$$f(y_1, \dots, y_6; p_1, \dots, p_6, n) = \frac{n!}{\left( \prod_{i=1}^6 y_i! \right)} \left( \prod_{i=1}^6 p_i^{y_i} \right)$$

坂本先生の  
マクロ関数あり

【R スクリプト】

```
temp <- 0
for (k in 1:4)
  { if (age<=A[k]){delta <- 0};      if (age>A[k]){delta <- 1}
    t2 <- (exp(a2[k]*min(A[k+1],age)) - exp(a2[k]*A[k])) / a2[k]
    t3 <- 0
    if (k>=2){ for (j in 2:k) { t3 <- t3 + A[j]*(a2[j-1]-a2[j]) } }
    temp <- temp + delta * t2 * exp(t3)
  }
Phi <- exp(a0 + a1*sex) * temp
n <- rpois(lambda=Phi, n=1)
```

【結果】

性別	年齢	盲腸		上行結腸		横行結腸		下行結腸		S状結腸		直腸		アデノ保有
		有	平均	有	平均	有	平均	有	平均	有	平均	有	平均	
男性	45	4.59	0.0845	10.38	0.0477	10.43	0.2567	6.09	0.1239	10.76	0.2587	5.42	0.1000	2432
	55	9.39	0.3022	17.03	0.8552	18.00	0.9082	11.80	0.4445	17.55	0.9024	10.33	0.3325	3404
	65	13.64	0.8307	22.71	2.4129	23.47	2.5039	17.29	1.2499	23.20	2.5174	14.20	0.9329	4126
	75	17.55	1.3085	27.85	3.7105	28.12	3.8776	20.93	1.9225	27.91	3.8718	18.63	1.4589	4642
女性	45	2.96	0.0455	7.18	0.138	6.90	0.1324	4.27	0.0684	7.00	0.1390	3.45	0.0534	1794
	55	6.17	0.1690	11.74	0.4619	12.45	0.5074	7.97	0.2552	12.24	0.4950	7.01	0.1950	2530
	65	9.37	0.3776	16.68	1.0919	17.01	1.1195	12.03	0.5685	17.86	1.1448	10.33	0.4340	3253
	75	12.30	0.6870	20.13	1.9591	21.21	2.0566	15.30	1.0158	20.51	2.0627	13.29	0.7695	3741

性別	年齢	盲腸		上行結腸		横行結腸		下行結腸		S状結腸		直腸		アデノ保有
		有	平均	有	平均	有	平均	有	平均	有	平均	有	平均	
男	65	2.21	0.0225	6.8	0.0709	6.06	0.069	3.44	0.0348	6.86	0.0348	2.44	0.072	2552

「有」はアデノーマを保有する人の%を，「平均」は平均のアデノーマ個数を示す。

## CISNET 大腸がんモデル (CRC-SPIN)

ノートブ… CISNET Japan

作成日: 2014/03/06 10:24

更新日: 2014/03/06 14:28

### 大腸がんに関する3グループとそのモデル

- MISCAN-Colon model: Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
- SimCRC model: University of Minnesota (formerly: Harvard School of Public Health)
- CRC-SPIN model: Group Health Research Institute (formerly: Group Health Center for Health Studies)
  - Carolyn Rutter, PhD

### 全体

プログラムのループの内側において(1人ずつ)以下の要素で構成する

- Adenoma Risk
- Transition to Preclinical CRC
- Transition to Clinical CRC

### 注意

- 事前の年齢設定は不要のはず(初期年齢は全員20歳)
- 120歳で全員死亡と仮定 ( $A_5=120$ )
- マニュアル上の正規分布の表記が, よくある表記とは異なり  $N(\text{平均}, \text{標準偏差})$  となっている.
  - R では平均, 標準偏差を指定するので,  $\text{sqrt}()$  は不要.

### Adenoma Risk Component

アデノーマの数だけではなく, 個々のアデノーマが発生した年齢をシミュレートすべき.  
(そうしないと後の構成要素とつじつまが合わない)

### Non-homogeneous Poisson process

- 「非同次」などと訳されることが多いが「非一様」「不均一」の方が合う
- 乱数生成の方法
  - R. Paspathy によるサーベイ  
[http://filebox.vt.edu/users/pasupath/papers/nonhompoisson\\_streams.pdf](http://filebox.vt.edu/users/pasupath/papers/nonhompoisson_streams.pdf)
  - A. Charpantier : R のコード  
<http://freakonometrics.hypotheses.org/724>
  - アデノーマの期待累積発生数  $\Phi_i(t)$  の式が与えられているので Paspathy の Algorithm 5 が使える.
  - 累積分布関数  $F$  をもつ分布からの乱数生成: 逆関数法
    - 一様乱数  $U$  を生成  $\Rightarrow X=F^{-1}(U)$
    - 逆関数の値は R の関数 `uniroot` を使って求められる(方程式  $F(x)=u$  の解)

期待累積発生数  $\Phi_i(t)$  のグラフと, 乱数で生成した発生年齢の経験分布のグラフは大体一致したようだ.

### Transition to Preclinical CRC

#### Janoscheck の成長関数の利用

- 10mm になる時間  $t_{\{10\text{mm}\}}$  : Type2 の極値分布

- 累積分布関数  $F(t)$  が与えられていて、逆関数  $F^{-1}$  も求められるので、逆関数法で乱数を生成.
- 成長パラメータ  $\lambda_{ij}$  : 個体およびアデノーマによって違うと解釈
  - $t_{10mm}$  と  $\lambda_{ij}$  の関係から逆算

#### Preclinical CRC に遷移する確率

- 年齢  $a$  で発生した (initiated) アデノーマがサイズ  $s$  に成長するまでに前臨床に遷移する確率  $\phi(s, a) = \Phi(\dots)$
- アデノーマごとに、遷移したときのサイズ  $S$  を生成
  - $\gamma_1 S$  が対数正規分布に従う, すなわち  $\log(\gamma_1 S)$  が平均  $-\gamma_2(a-50)$ , 標準偏差  $\gamma_3$  の正規分布に従う.
  - 年齢  $a$  は Adenoma Risk Component で得たもの.
- サイズ  $S$  に到達するまでの時間  $t$  (年) : 成長関数から逆算
- この時間を年齢  $a$  に加えると、遷移時年齢を得る.

所与の年齢までに遷移した人の割合のグラフ・・・ちょっと少ない？ それともこんなもん？

#### Transition to Clinical CRC

##### Sojourn Time (ST)

- これもアデノーマごとに乱数を生成
- 対数正規分布
  - マニュアルの  $\tau$  と  $\nu$  の関係が間違っている (JASA 論文が正しい)
  - R の乱数生成関数 `rlnorm` では、対数変換後の平均  $\xi$  (引数 `meanlog`), 標準偏差  $\nu$  (引数 `sdlog`) を指定する.
    - $\mu, \tau$  を一様乱数で生成したあと、 $\xi, \nu$  の値に変換する

#### 参考文献

Carolyn M. Rutter, Onchee Yu and Diana L. Miglioretti (2007).  
A hierarchical non-homogenous Poisson model for meta-analysis of adenoma counts.  
Statist. Med. 2007; 26:98-109

Carolyn M. Rutter, Diana L. Miglioretti & James E. Savarino (2009)  
Bayesian Calibration of Microsimulation Models.  
Journal of the American Statistical Association, 104:488, 1338-1350.  
DOI: 10.1198/jasa.2009.ap07466

Carolyn M. Rutter and James E. Savarino (2010).  
An Evidence-Based Microsimulation Model for Colorectal Cancer: Validation and Application.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 19(8), 1992-2002.

# 肝臓がんのNatural History(1)

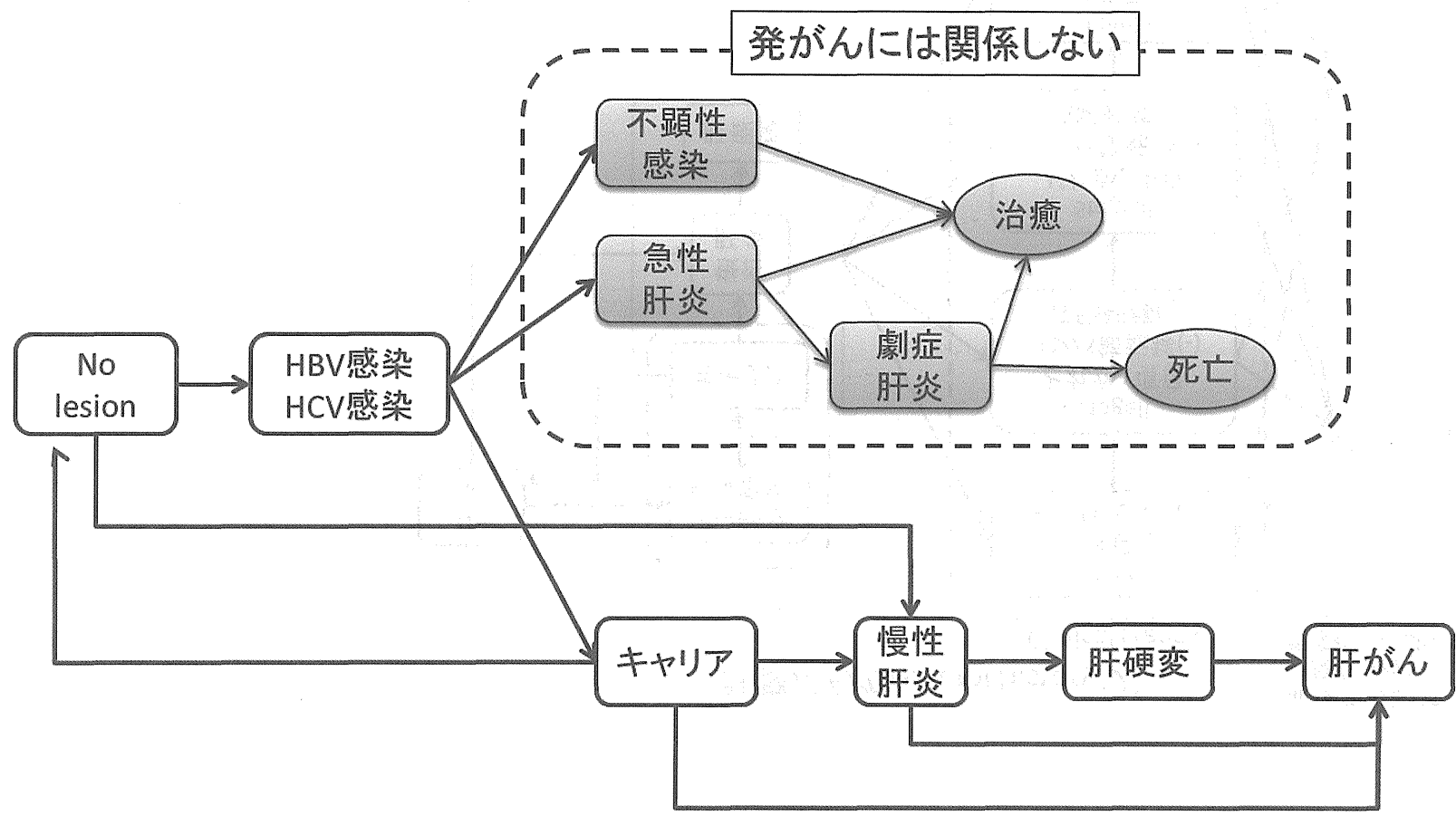


図 1. 肝炎の自然史モデル 1 (11/29 時点、WG で逐次更新している)

Stageを決める3項目  
 1. 腫瘍数: 複数  
 2. 腫瘍径: 2cmより大きい  
 3. 腫瘍が血管に浸潤

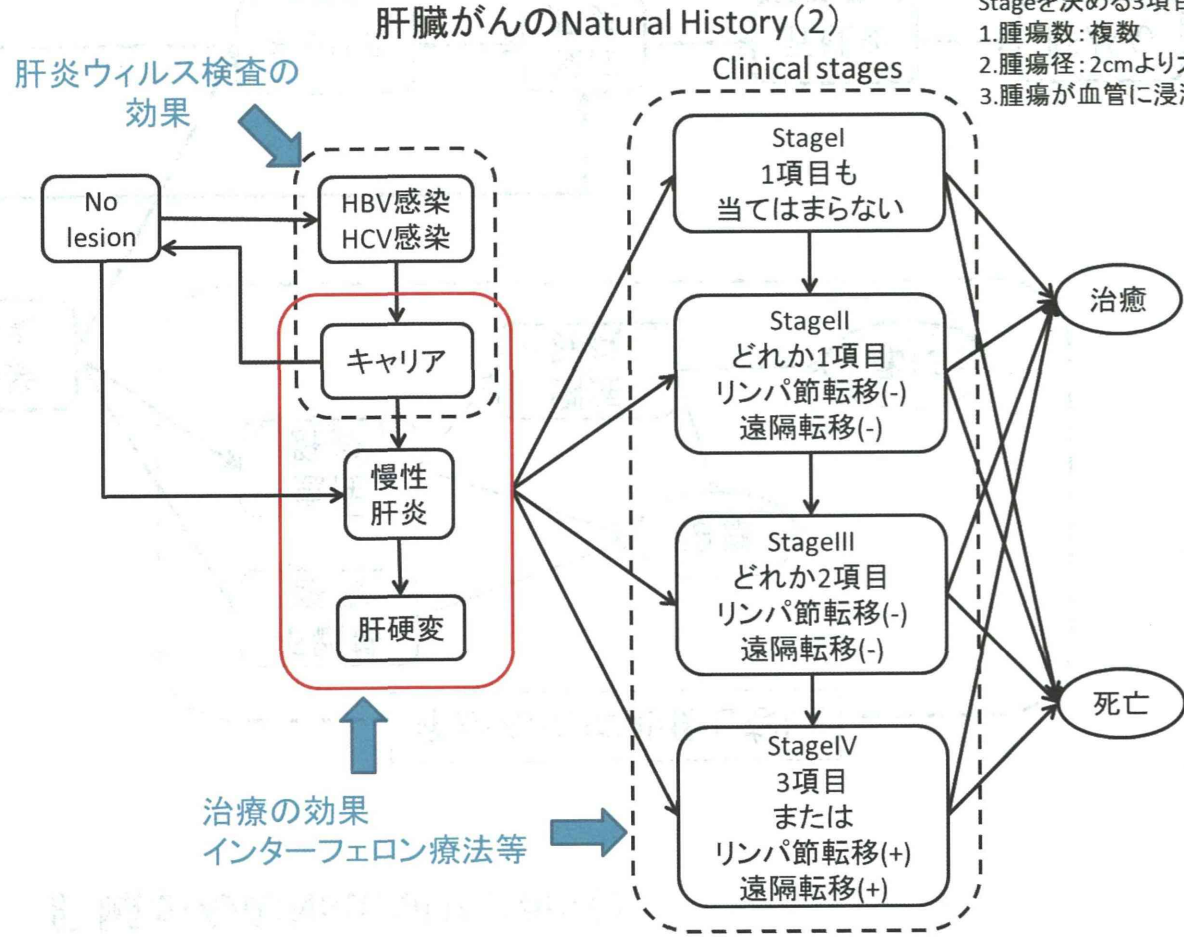


図 2. 肝炎の自然史モデル 2 (11/29 時点、WG で逐次更新している)

※ 「No lesion」は肝炎ウイルスに感染しておらず、かつウイルス肝炎以外の肝疾患に罹患していない状態を表します。

## 平成 26 年度第 2 回 CISNET JAPAN WG 打ち合わせ

日 時：2014 年 5 月 27 日 9：00～12：00

場 所：岡山大学環境理工学部環境数理学科総合演習室（623 号）

参加者：【班員】伊藤、坂本、加茂、雑賀（順不同・敬称略）

【協力者】秋田

【オブザーバー】祖父江、伊森

### 1. 来年度の研究費申請

#### ● 厚生労働科学研究費

- ・ 「がん政策研究事業」（加茂班）

今後分担研究費の手続き等をすすめていく

定期ミーティングの開催場所・日程を今年度分は確定する

- ・ チームの名前決める（次のミーティングで各自案を出す）

### 2. 大腸がんについて（加茂・坂本）

#### ● 進捗状況

- ・ SIM-CRC モデル

ロジスティック回帰がベースになっていて、リスクファクターの検討ができる

- ・ CRC-SPIN モデル

現在検討しているモデル（参考：加茂資料）

→両モデルについて必要なデータをリストアップする

#### ● 検討事項

ポリペク等の介入によりフローが逆戻りするパターンをどのように検討しているのかを調べる（雑賀）

また、これらのデータ利用がどの程度可能か？

### 3. 肝臓がんについて

Natural history の再構成（雑賀）

ウィルス駆除した場合のフロー逆戻りを Natural history の中に入れ込む

上記大腸がんのポリペクと同じ形でいけるか

肝臓については治療のパターンが幅広いので、標準治療についてまとめる

### 4. その他

その他の部位のがんに関するシミュレーションに関する文献をあたってみる

### 5. 次回打ち合わせ

日時：2014 年 7 月 15 日（火） 13：00～16：00

場所：大阪府立成人病センター

## CRC-SPIN model by Group Health Cooperative Clinical to dead/alive の流れに必要なデータについて

### 1. Adenoma Stage and Survival

#### 決めておく値

- ・ Detectable なサイズ→Screening の内容 (Endoscopy かどうか) により変わる  
→どの検診モダリティで評価するのか、またガイドラインに基づく detectable なサイズを日本の状況に合わせて考えておく。

#### 見つかった時点でのサイズから Stage 分布を得る

- ・ Simulation で得た Clinical detection 時の cancer size に基づき Stage 分布を得る
- ・ 検診が導入される以前の SEER データ (1975-79 年) から、全体の detection 時の size の分布を特定
- ・ SEER データを使った Multinomial Logistic Model により、given size の条件に基づく Stage 分布を得る

→日本での FOBT の導入は 1992 年なので、1985-89 年あたりのデータを使う？

(大阪のデータならすぐに入手可能。他県もこの時期で Stage があるところを申請し利用?)  
日本の地域がん登録データの場合、Stage 分布はあるが、サイズまではない。大腸がん研究会等の古い資料があれば可能か。

### 2. Survival after CRC detection (Assumption Overview より)

#### Survival, pure assumption

- ・ 診断時 Stage はサイズの関数としてモデル化される
- ・ 生存率は Stage、部位 (Colon or Rectum)、年齢、性別、診断年にのみ依存  
→がん登録より入手可 (Clinical stage の場合は大腸癌研究会など)

#### Survival, data-based assumption

- ・ 診断時 Stage や診断後の生存率は uncalibrated、SEER の結果による data-analytic model に基づく

参考) 他のモデルでの Stage distribution、Survival のパートについて

#### MISCAN-COLON (Sloan-Kettering)

- ・ 診断年、診断時年齢、癌の部位 (詳細部位)、診断時 Stage ごとの生存率

#### SimCRC (University of Minnesota)

- ・ 診断年、癌の部位、診断時 Stage、に応じた治療 (化学療法) レジメンごとのデータを SEER-Medicare リンケージデータより検討し、診断時期別死亡率をモデル化



### 3. Calibration 時に必要な値 (Results Overview) より

- ・ Colonoscopy で見つかった大腸腺腫および大腸癌の有病率、解剖学的詳細部位 (40-80 歳の平均リスク)
- ・ 無症状成人に対する Colonoscopy 検診データより個人内での最大 Adenoma サイズ
- ・ 無症状成人に対する CT Colonoscopy 検診データより、個人ごとの Adenoma のサイズ及び個数
- ・ 40-49 歳の Preclinical cancer の数
- ・ 50 歳以上の Preclinical cancer の数
- ・ Adenoma サイズにおける浸潤癌への推移の情報  
(上記は論文より)

→このあたりのデータの日本版があるかどうか。。。 Polyp Study など？

- ・ SEER1975-79 年より、がんの罹患率 (性、年齢、部位別)

### 4. Model Output

- ・ Adenoma distribution (個人ごとの平均 Adenoma 数および有病率)
- ・ Rate of preclinical cancer
- ・ Rate of clinical cancer (詳細部位、性別、年齢)
- ・ 死亡率 (詳細部位、性別、年齢)

別紙) 2012 年 9 月作成 (多少更新) の MISCAN-COLON における各種必要パラメータ

パラメータの概要 (Parameter Overview)

Demography Parameters

1	Number of birth cohorts	出生コホート数	Z
2	proportion of the population in each birth cohort	各出生コホートの人口割合	A
3	for each birth cohort parameters of its birth table	各出生コホートパラメータのためのbirth table(人口の分布)	A
4	for each birth cohort the parameters of its life table	各出生コホートパラメータのためのlife table(生命表)	A

日本でのパラメータ例

Natural History Parameters

1	adenoma-carcinoma sequence states	腺腫-腫瘍の順序ステート	
2	age specific adenoma incidence rate by birth cohort	出生コホートごとの年齢階級別腺腫発生率	C
3	parameters for the distribution of the individual risk index	個人のリスクインデックスの分布のためのパラメータ	A, C
4	distribution of adenomas over the colorectal sites	大腸の詳細部位ごとの腺腫の分布	A
5	probability for an adenoma to be progressive	腺腫が進行性になる確率	C
6	parameters for the transition probability of non-progressive adenomas for each	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	B
7	parameters for the duration distribution of non-progressive adenomas for each	それぞれのステートにおける非進行性腺腫の滞在期間のためのパラメータ	B
8	parameters for the transition probability of progressive lesions for each state	それぞれのステートにおける進行性病変の遷移確率のためのパラメータ	C
9	parameters for the duration distribution of progressive lesions for each state	それぞれのステートにおける進行性病変の滞在期間のためのパラメータ	C
10	correlation between duration in subsequent states	次のステートにおける滞在期間の相関?	B
11	parameters for survival after clinical diagnosis by age at diagnosis, year of diagnosis, stage of disease and localization of the cancer	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	A

国民健康栄養調査、コホート研究  
Polyp study?

Polyp study?  
Polyp study?

Polyp study?

地域がん登録資料

Screening Test Parameters

1	parameters for the dissemination of screening	検診の普及に関するパラメータ(受診率とか?開始年齢・頻度とか?)	C
2	reach, sensitivity, specificity of different screening test	異なる検診ごとのカバー部位、感度および特異度	A
3	dependency of test outcomes on previous test outcomes of the same individual	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	B
4	parameters for survival after screen detected diagnosis	検診発見後の生存率に関するパラメータ	B
5	surveillance after screen-detected adenomas	検診発見腺腫の経過観察	

どこかの市町村のデータから検診  
宮城県がん登録  
Polyp study?

Output Parameters

1	adenoma states required in the output	アウトプットにおいて必要とされる腺腫ステート	Z
2	age groups required in the output	アウトプットにおいて必要とされる年齢グループ	Z
3	parameters for life years in initial therapy	初期治療における生存年に関するパラメータ	A
4	parameters for life years with terminal care	終末期ケアにともなう生存年に関するパラメータ	A?
5	number of persons to be simulated	シミュレーションする人数	Z

地域がん登録資料  
地域がん登録資料

Categories

A	Parameters that are directly estimated from available data	利用可能なデータから直接推定可能なパラメータ
B	Parameters for which no data (or only limited data are available)	データがないあるいは利用が限られているパラメータ
C	Parameters that will be varied to fit reference data (calibrated)	参照データへのあてはめにより変化するパラメータ
Z		自分で決める

アウトプットの概要

Base case

1	Incidence counts by calendar year (1975–2000), location, stage and age in five year age groups	罹患数
2	Mortality counts by calendar year (1975–2000), location, stage and age in five year age groups	死亡数
3	Population on July 1 of each calendar year (1975–2000) by age in five year age groups	人口
4	Adenoma prevalence by calendar year (1975–2000), location, size, sex and age in five year age groups	腺腫の有病者数
5	CRC prevalence counts by calendar year (1975–2000), stage, location and age in five year age groups	大腸がんの有病者数

Screening

6	Number of invitations for screen-tests, of screen-tests, diagnostic tests, surveillance and opportunistic screen tests for each year	検診への勧奨人数、受診者数、精検受診者数、経過観察者数、任意型検診受診者数
7	Number of positive and negative test results per preclinical state and per year	前臨床状態における検診の陽性・陰性の数
8	Total number of life years, life years lost due to cancer, number of specific deaths and non specific deaths	生存年、がんにより失った生存年、死因別死亡数、全死亡数？
9	Number of screenings that prevented cancer by year of screening	検診実施年ごとのがんを防ぐことが出来た検診受診者？数
10	Number of screenings that detected cancer early by year of screening	検診実施年ごとの早期発見出来た検診受診者？数
11	Number of surveillance tests that prevented cancer by year of surveillance	精検後の毎年の経過観察によりがんを予防することができた経過観察実施数
12	Number of surveillance tests that detected cancer early by year of surveillance	精検後の毎年の経過観察によりがん早期発見することができた経過観察実施数
13	Number of life years gained due to screening by year of screening	検診実施年ごとの検診により得られた生存年

Quality of life

14	Total number of life years in surveillance	精検後経過観察における生存年の合計
15	Total number of life years with initial therapy after screen-detected or clinical invasive cancer for each state	各ステートにおける検診発見後、または症状発見がんの初期治療により得られた生存年
16	Total number of life years with terminal care before death from other causes	他死因死亡前の終末期ケアにおける生存年
17	Total number of life years with terminal care before death from colorectal	大腸がん死亡前の終末期ケアにおける生存年

平成 26 年度第 3 回 CISNET JAPAN WG 打ち合わせ

日 時：2014 年 7 月 15 日 13:00~16:00

場 所：大阪府立健康科学センター 8 階会議室

参加者：【班員】伊藤、坂本、加茂、雑賀、田中 TEL

【協力者】秋田、大久、

【オブザーバー】祖父江、伊森、松田（順不同・敬称略）

1. 研究全体について

- 初参加メンバー紹介研究
  - ・ 大久真幸（広島大学）
  - ・ 松田彩子（帝京大学）
- 研究グループの名前
  - ・ CAMOS-J（Cancer Modeling & Simulation group in Japan）

2. 大腸がんについて（加茂・坂本）

- モデルパラメータ（Sim-CRC）
  - ・ 母集団パラメータ  
人口、罹患数（罹患率）、大腸がんの分布（アデノーマおよび pre clinical の大きさ、位置、数）、がんの特徴の多次元分布（ステージ、位置、診断からの経過時間）
  - ・ 自然史パラメータ  
健康状態（大腸 12 か所）、推移確率（no lesion→アデノーマ（低→中→高リスク）→pre clinical（ステージ I→II→III）→clinical）
  - ・ リスク因子パラメータ  
リスク保有率、リスク因子の分布（果物・野菜消費量等）、女性の閉経状態、リスク因子の年間摂取量・年間中止率（喫煙、マルチビタミン・アスピリン）
  - ・ 検診パラメータ  
受診率、検診の種類分布（FOBT、S 状結腸検査、内視鏡検査）、アデノーマ保有者の経過観察を受ける確率、検診の感度・特異度、内視鏡検査に関連する死亡リスク
  - ・ 大腸がん診断パラメータ  
診断時情報（年齢、状態、位置、診断年）、化学療法受療率、がんの種類別死亡率、治療に関連するハザード比
  - ・ 出力パラメータ  
年のリスク因子カテゴリ（外部確認に利用？）、大腸がん罹患数・死亡数、アデノーマ、pre-clinical の数、検診の結果
- モデルパラメータ（CRC-CRC）
  - ・ アデノーマ・リスク構成要素
  - ・ アデノーマ成長の構成要素
  - ・ Pre-clinical へ遷移確率
  - ・ Clinical までの時間（Sojourn time）

- 文献紹介

MISCAN、SimCRC、CRC-SPIN のそれぞれでシミュレーションした結果の違いを報告している論文の紹介（雑賀）

- ・ J Natl Cancer Inst. 2010;102(16):1238-52. Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. Knudsen AB1, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Savarino JE, van Ballegooijen M, Kuntz KM, Zauber AG.
- ・ Ann Intern Med. 2008;149(9):659-69. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Zauber AG1, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM.

- 今後の進め方

- ・ Sim-CRC を中心に MISCAN モデルと並行して検討する（加茂・坂本・伊森で上の比較論文を精査し、パラメータ以外のモデルの特徴をまとめる）
- ・ CRC-SPIN モデルはモデル自体も複雑な上、リスク要因の分布など日本ではデータの取得が難しいものも多いため、今回は検討モデルから外す
- ・ がんが発生するまでの自然史パラメータについての情報を確認する（雑賀）
- ・ がんが発生してからの治療、生存状況についての情報を確認する（伊藤）

### 3. 肝臓がんについて（田中・雑賀）

- Natural history の再構成

- ・ ウィルス由来の肝臓がんについて  
出生年別の肝炎ウィルスの感染率は資料より把握できた（田中先生資料）  
HBV と HCV 由来のがんの発生が異なる
- ・ ウィルス要因以外の肝臓がん（No lesion から直接肝炎→肝がん）について  
NASH(Non-alcoholic steatohepatitis : 非アルコール性脂肪性肝炎)もある

- 今後の進め方（田中・雑賀）

- ・ Natural history の再構成  
HBV と HCV 由来を分ける  
ウィルス要因以外の肝がんを考える
- ・ 詳細な推移を描く  
ウィルス駆除された場合の history  
標準治療のまとめ

### 4. その他

- 北米がん登録学会・国際がん登録学会参加報告（伊藤）

Cancer Risk Management Model（Canadian Partnership Against Cancer）の紹介

ModgenWeb インターフェースでカナダ各州のがん対策担当者がモデルのシミュレーション結果に基づいて意思決定できるように公開している

5. 次回打ち合わせ

日時：2014年9月5日（金） 14：00～17：00

場所：札幌医科大学

# Sim CRC モデルについての報告

2014 年 7 月 15 日

加茂憲一

1971 年に 25 歳のコホートをスタートとして、その後の変遷をシミュレートするモデル

## [モデル構成]

アデノーマ

低リスク : 1-5mm

中リスク : 6-9mm

高リスク : 10mm 以上

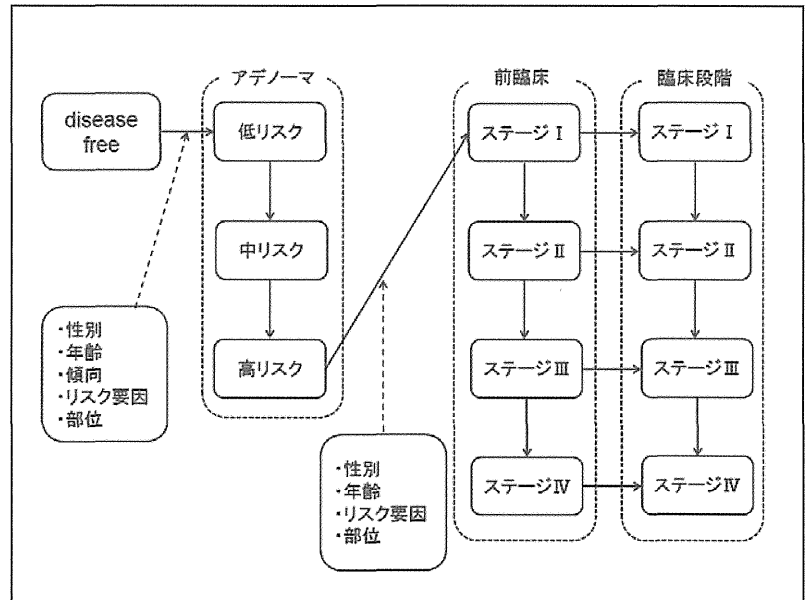
前臨床

ステージ I

ステージ II

ステージ III

ステージ IV



関連する仮定

- ・全ての癌はアデノーマから発生
- ・アデノーマ進行は非可逆
- ・発癌の進行はカレンダー一年と独立
- ・アデノーマの発生について、個人各の傾向要因を仮定

## 【パラメータのリスト】

[人口]

- 1-1 シミュレートする 1970 年 24 歳人口 (年齢, 性別, 人種)
- 1-2 罹患数
- 1-3 人口 (年齢, 性別, 人種, カレンダー一年)
- 1-4 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)
- 1-5 1970 年に癌診断された数 (年齢, 性別, 人種)
- 1-6 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]

- 2-1 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)
- 2-2 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)
- 2-3 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)
- 2-4 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)
- 2-5 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)
- 2-6 前臨床ステージ  $i$  から  $i+1$  への遷移確率 ( $i=1,2,3$ ; ステージと部位の関数)
- 2-7 前臨床から症状が現れる確率 (ステージと部位の関数)

[リスク要因]

- 3-1 リスク要因から成るベクトル
- 3-2 1970 年におけるリスク要因の分布 (年齢, 性別, 人種)
- 3-3 1971 年に 25 歳のその後のリスク要因の分布 (性別, 人種)
- 3-4 リスク要因のカテゴリー (リスク要因の数値から)
- 3-5 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)
- 3-6 リスク要因 (連続数): BMI, 赤肉の消費, 果物と野菜の消費, 運動
- 3-7 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)
- 3-8 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)

[検診]

- 4-1 検診を受けていない人が受ける確率 (年齢, 出生年, 性別, 人種)
- 4-2 検診の種類分類 (FOBT, S 状結腸鏡検査, 両方, 内視鏡検査)
- 4-3 検診戦略に応諾したか (低, 中, 高の 3 段階)
- 4-4 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
- 4-5 検診における感度と特異度 (病態に依存)
- 4-6 大腸内視鏡検査に関連する死亡率

[CRC 診断]

- 5-1 既に検診されたかのインディケータ
- 5-2 年齢, ステージ, 部位, 診断年



- 5-3 診断後の期間 (月)
- 5-4 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)
- 5-5 癌死亡率 (月) (診断年, ステージ, 部位, 治療, 年の関数)
- 5-6 治療に関するハザード比 (年齢とステージの関数)

[アウトプット]

- 6-1 各年のリスク要因のカテゴリ
- 6-2 罹患と死亡
- 6-3 アデノーマと前臨床
- 6-4 検診と発見

【リスク要因の分布】

1. BMI (5 カテゴリ)
  2. 身体活動レベル (4 カテゴリ)
  3. 果物・野菜の消費 (5 カテゴリ)
  4. マルチビタミンの使用 (2 カテゴリ)
  5. 喫煙 (2 カテゴリ)
  6. 赤肉の消費 (2 カテゴリ)
  7. アスピリンの使用 (2 カテゴリ)
  8. 閉経後のホルモンセラピー (2 カテゴリ)
- 全部で 4800 パターン

【リスク要因ドリフト】

例: BMI

性別・人種別の 4 パターン

説明変数: 年齢 (7 カテゴリ?) とカレンダー一年

被説明変数: BMI の平均

モデル: 多項式回帰モデル

データ: 1971-1975, 1976-1980, 1988-1994

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

1994 年までのデータを使って 2000 年予測・・・実測と比較

28 カテゴリ (年齢 7, 人種 2, 性別 2) 中, 23 カテゴリで 95%信頼区間内であった.

**【アデノーマ罹患】**

アデノーマ無し (ND) から低リスクアデノーマ (LRA) が発生する確率を次で計算：

ロジスティック回帰がベースになっている．個人  $i$  に対して  $p_i = \Pr(ND \rightarrow LRA)$

$$E \left[ \log \text{it} \frac{p_i}{1-p_i} \right] = \beta_0 + \beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{site} + (\beta_3 + \beta_4 \text{sex} + \beta_5 \text{site}) \text{age} \\ + (\beta'_6 + \beta'_7 \text{sex} + \beta'_8 \text{site}) \mathbf{x}_i$$

$\beta_0 : \text{var}[\beta_0] = \sigma \leftarrow \text{estimated}$

$\beta_1 \sim \beta_5 : \text{estimated}$

$\beta'_6 \sim \beta'_8 : \text{estimated} \leftarrow$

Natural history calibration

• Nurses' Health Study  
• Health Professionals' Follow-up Study

$\mathbf{x}_i$  : リスクファクター (説明変数)

**【アデノーマ進行の計算】**

高リスクアデノーマ (HRA) が，前臨床ステージ I (PCC) へ進展する確率を次で表現する **【コメント：低リスクアデノーマ⇒高リスクアデノーマは？】**：

**【解釈】** ロジスティック回帰がベースになっている．個人  $i$  に対して

$p_i = \Pr(HRA \rightarrow PCC)$  とすると

$$E \left[ \log \text{it} \frac{p_i}{1-p_i} \right] = \beta_0 + \beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{site} + (\beta_3 + \beta_4 \text{sex} + \beta_5 \text{site}) \text{age} \\ + (\beta'_6 + \beta'_7 \text{sex} + \beta'_8 \text{site}) \mathbf{x}_i$$

$\beta_0 \sim \beta_5 : \text{estimated} \leftarrow$

Natural history calibration

$\beta'_6 \sim \beta'_8 : \text{estimated} \leftarrow$

• Nurses' Health Study  
• Health Professionals' Follow-up Study

$\mathbf{x}_i$  : リスクファクター (説明変数)

		CRC-SPIN	Sim CRC	MISCAN-COLON	日本データ
人口	スタート時点の人口		number of simulated persons for each of 24 prevalence cohorts in 1970 シミュレートする1970年24歳人口(年齢, 性別, 人種)	Number of birth cohorts 出生コホート数 proportion of the population in each birth cohort 各出生コホートの人口割合	人口動態統計
	その後の人口		number of persons in the US, by age, sex, race and calendar year 人口(年齢, 性別, 人種, カレンダー年)	for each birth cohort parameters of its birth table 各出生コホートパラメタのためのbirth table(人口の分布)	
人口	罹患や有病		number of simulated persons for each incidence cohort(25-year-old persons in 1971 and beyond) 罹患数 proportion of diagnosed cancer in 1970, by age range, sex, and race 1970年に癌診断された数(年齢, 性別, 人種) colorectal disease prevalence among persons free from cancer diagnosis in 1970. 1970年非癌者のその後CRO分布(サイズ, 部位, アデノマ, 前臨床)(年齢, 性別, 人種) characteristic of prevalent cancer(stage, location, time since diagnosis)in 1970 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)	for each birth cohort the parameters of its life table 各出生コホートパラメタのためのlife table(生命表)	
				adenoma-carcinoma sequence states 腺腫—癌の順序ステート	
自然史	アデノーマ発生	Expected baseline log-risk: $q \sim N(-6.7, 0.27)$ 切片 baseline log-risk: $\sigma_0 \sim \text{Uni}[0.1, 2.0]$ ランダム効果 The effect of gender on risk: $\alpha \sim N(0.3, 0.04)$ 性別パラメータ The effect of age: $\alpha_k \sim N(0.0, 0.003), k=1, \dots, 4$ 年齢パラメータ	probability of transitioning from no disease to low-risk adenoma 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)	age specific adenoma incidence rate by birth cohort 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	health state descriptors (disease state for 12 distinct sites) 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)	distribution of adenomas over the colorectal sites 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	$\gamma_{1cm} \sim \text{Uni}[0.02, 0.05]$ $\gamma_{2cm} \sim \text{Uni}[0.0, 0.02]$ $\gamma_3 = 0.5$ 腫瘍の成長に関するパラメータ	probability of transitioning from high-risk polyp to stage 1 preclinical cancer 高リスクアデノーマから前臨床ステージ1への遷移確率(年齢, 部位, リスク要因の関数)	probability for an adenoma to be progressive 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	$\beta_{1c}, \beta_{1r} \sim \text{Uni}[1, 100]$ $\beta_{2c}, \beta_{2r} \sim \text{Uni}[1, 4]$ 前臨床に遷移する確率	probability of transitioning from low-risk adenoma to medium-risk adenoma 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) probability of transitioning from low-risk adenoma to medium-risk adenoma 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)	parameters for the transition probability of non-progressive adenomas for each 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タ	
sojourn time			probability of transitioning from stage $i$ to stage $i+1$ preclinical cancer 前臨床ステージ $i$ から $i+1$ への遷移確率 ( $i=1, 2, 3$ ; ステージと部位の関数)	parameters for the transition probability of progressive lesions for each state 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タ	
		$\mu_c, \mu_r \sim \text{Uni}[0.5, 5.0]$ $\tau_c, \tau_r \sim \text{Uni}[0.1, 1.5]$ sojourn timeに関するパラメータ		parameters for the duration distribution of progressive lesions for each state 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タ correlation between duration in subsequent states 次のステートにおける潜在期間の相関	
				parameters for survival after clinical diagnosis by age at diagnosis, year of diagnosis, stages of disease and 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タ	地域がん登録資料
リスク要因			vector of values for each risk factor リスク要因から成るベクトル		
	カテゴリー設定		distributions for each continuous RF category リスク要因のカテゴリー(リスク要因の数値から)		
	分布		multiway distributions of risk factor prevalence in 1970 1970年におけるリスク要因の分布(年齢, 性別, 人種) multiway distributions of risk factor prevalence for 25-year-old individuals in 1971 and beyond 1971年に25歳のその後のリスク要因の分布(性別, 人種)	parameters for the distribution of the individual risk index 個人のリスクインデックスの分布のためのパラメタ	国民健康長寿調査, コホート研究
		食習慣		continuous risk factors(BMI, red meat consumption, fruit and vegetable consumption, physical activity) 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		menopause status and time since menopause 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) probabilities of uptake among non-users or quitting for hormone replacement therapy 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		probabilities of uptake among non-users of quitting (for smoking, multivitamin use, and aspirin use) 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, 出生年, 性別, 人種)		

検診	受診率	annual probability of getting screened in a year if previously unscreened 検診の受診率(年齢, 出生年, 性別, 人種)	parameters for the dissemination of screening 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	sensitivities and specificities of all screening tests 検診における感度と特異度(病態に依存)	sensitivity, specificity of different screening test 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	distribution of screening behavior which influences compliance with a screening strategy 検診戦略に応じたか(低, 中, 高の3段階)	dependency of test outcomes on previous test outcomes of the same individual 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	mortality risk associated with colonoscopy 大腸内視鏡検査に関連する死亡率	parameters for survival after screen detected diagnosis 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	probabilities that a person with a low-risk or medium-risk adenomas will be put on surveillance 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	surveillance after screen-detected adenomas 検診発見腺腫の経過観察	
	検診種類	distribution of screening modalities 検診の種類(FOBT, S状結腸鏡検査, 両方, 内視鏡検査)		
その他		indicator variable to indicate whether cancer has been diagnosed 既に診断されたかのインディケータ		
		age, stage, location and year of diagnosis 年齢, ステージ, 部位, 診断年		
		time since diagnosis in months 診断後の期間(月)		
		probability that a newly diagnosed CRC 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)		
		monthly cancer-specific mortality rates 癌死亡率(月)(診断年, ステージ, 部位, 治療, 年の関数)		
		hazard ratio associated with treatment (function of age and stage) 治療に関するハザード比(年齢とステージの関数)		