

Group Health Cooperative: Parameter Overview

※事前分布の導入: Bayes 統計に近い

アデノーマ・リスクの構成要素: 不均一 Poisson 過程

ベースライン対数リスク	平均	$\alpha_0 \sim N(-6.7, 0.27)$
	標準偏差	$\sigma_\alpha \sim U(0.1, 2.0)$
性効果		$\alpha_1 \sim N(-0.3, 0.04)$
年齢効果	20 歳以上 50 歳未満	$\alpha_{21} \sim N(0.03, 0.003)$
	50 歳以上 60 歳未満	$\alpha_{22} \sim N(0.03, 0.003)$
	60 歳以上 70 歳未満	$\alpha_{23} \sim N(0.03, 0.003)$
	70 歳以上	$\alpha_{24} \sim N(0.03, 0.003)$

アデノーマ成長の構成要素: 第 2 種極値分布

結腸アデノーマ成長分布	位置パラメータ	$\beta_{1c} \sim U(1, 100)$
	尺度パラメータ	$\beta_{2c} \sim U(1, 4)$
直腸アデノーマ成長分布	位置パラメータ	$\beta_{1r} \sim U(1, 100)$
	尺度パラメータ	$\beta_{2r} \sim U(1, 4)$

前臨床大腸がんへの遷移確率: 対数正規分布

アデノーマの大きさが 遷移確率に与える影響	結腸	男性	$\gamma_{1cm} \sim U(0.02, 0.05)$
		女性	$\gamma_{1cf} \sim U(0.02, 0.05)$
	直腸	男性	$\gamma_{1rm} \sim U(0.02, 0.05)$
		女性	$\gamma_{1rf} \sim U(0.02, 0.05)$
アデノーマ発生時年齢が 遷移確率に与える影響	結腸	男性	$\gamma_{2cm} \sim U(0, 0.02)$
		女性	$\gamma_{2cf} \sim U(0, 0.02)$
	直腸	男性	$\gamma_{2rm} \sim U(0, 0.02)$
		女性	$\gamma_{2rf} \sim U(0, 0.02)$

臨床がんまでの時間 (Sojourn Time): 対数正規分布

結腸	位置パラメータ	$\mu_c \sim U(0.5, 5.0)$
	尺度パラメータ	$\tau_c \sim U(0.1, 1.5)$
直腸	位置パラメータ	$\mu_r \sim U(0.5, 5.0)$
	尺度パラメータ	$\tau_r \sim U(0.1, 1.5)$

University of Minnesota: Parameter Overview

※実際のデータを使用

母集団パラメータ

1. Prevalence cohort の人口	1970年時点で25歳以上	年齢範囲, 性, 人種別
2. Incidence cohort の人口	1971~2000年に25歳になる	性, 人種別
3. アメリカの人口	1970~2000年?	年齢, 性, 人種, 暦年別
4. 大腸疾患の分布 アデノーマおよび前臨床大腸がんの 大きさ, 位置, 数	1970年に検診を免れていた人	年齢範囲, 性, 人種別
5. がんと診断された人口の割合	1970年	年齢範囲, 性, 人種別
6. 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	1970年	年齢範囲, 性, 人種別

自然史パラメータ

1. 健康状態 (大腸12か所の状態)	近位結腸 6か所 遠位結腸 3か所 直腸 3か所	
2. 病気なしから低リスクアデノーマへの 推移確率	ロジスティック回帰モデル	年齢, 位置, リスク因子, 傾向因子の関数
3. 低リスクアデノーマから 中リスクアデノーマへの推移確率		位置の関数
4. 中リスクアデノーマから 高リスクアデノーマへの推移確率	※マニュアルを訂正	位置の関数
5. 高リスクポリープから ステージ1前臨床がんへの推移確率	ロジスティック回帰モデル	年齢, 位置, リスク因子, 傾向因子の関数
6. ステージ1, 2, 3前臨床がんから ステージ2, 3, 4への推移確率		ステージと位置の関数
7. 前臨床がんから症状検出への推移確率		ステージと位置の関数

リスク因子パラメータ

※リスク因子: (連続値) BMI, 果物・野菜消費量, 赤肉消費量, 運動量

(カテゴリ値) マルチビタミン摂取, 現在喫煙, アスピリン摂取, ホルモン代替治療

1. 各リスク因子の値のベクトル		
2. リスク保有率の多次元分布	1970年	年齢範囲, 性, 人種別
3. リスク保有率の多次元分布	1971年以降に25歳を迎えた人	性, 人種別
4. カテゴリー化した連続リスク因子の 分布	果物・野菜消費量, 赤肉消費量, 運動量	

5. 女性の閉経の状態, 閉経後経過時間		
6. 連続リスク因子に対する乗数	BMI, 果物・野菜消費量, 赤肉消費量, 運動量	年齢, 生年, 性, 人種別
7. 非使用者の年間摂取率, 使用者の年間中止率	喫煙, マルチビタミン, アスピリン	年齢, 生年, 性, 人種別
8. 非利用者の年間実施率, 利用者の年間中止率	ホルモン代替治療	閉経年齢, 閉経後時間, 人種別

検診パラメータ

1. 過去未受診者の年間受診率		年齢, 生年, 性, 人種別
2. 検診の種類分布 (受診者)	FOBT, S 状結腸鏡検査, 両方, 内視鏡検査	
3. 受診行動の分布 (受診者)	低, 赤, 高 検診戦略への応諾を反映	
4. 低～中リスクのアデノーマ保有者が 経過観察を受ける確率		
5. すべての検診の感度・特異度		病気状態ごと
6. 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

1. がんが診断されたかどうかを示す指示変数	
2. 年齢, 状態, 位置, 診断年	
3. 診断後経過月数	
4. 新たに大腸がんと診断された, または 新たに転移した患者が化学療法を受ける確率	年齢, 性, 人種, ステージ, 位置, 年の関数
5. 月間のがんの種類別死亡率	診断時年齢, ステージ, 位置, 治療, 年の関数
6. 治療に関連するハザード比	年齢, ステージの関数

出力パラメータ

1. 所与の年に対するリスク因子カテゴリ	外部点検, Healthy People 2010 Website Graph
2. 大腸がん症例発生数, 大腸がん死亡数	
3. アデノーマ, 前臨床がん	
4. 検診の結果, 所見	

肝病態推移および肝炎検診に関する資料

1. 肝炎ウイルス検査陽性者の医療機関受診率・継続受診率について（文献1）

2012-13年に調査への協力の得られた1都8県（107市区町村）において、自治体の保健指導対象者として選定された肝炎ウイルス検査受検者および陽性と判定された5,944人を対象とした調査票郵送による調査¹⁾が行われた。調査対象者、有効回収数、検査受検者数、陽性者数、医療機関受診者数について図1に示した。

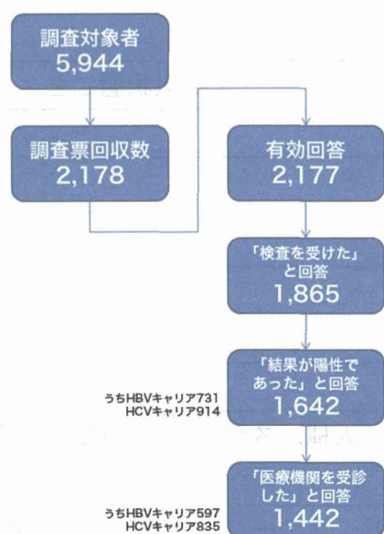


図1. 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査(1)より作成

有効回答数（肝炎ウイルス検査陽性者：キャリア）を分母としたとき、HBV・HCVキャリア別にみた医療機関受診率、継続受診率を表1に示した。

表1. 肝炎ウイルス検査陽性者の医療機関受診率および継続受診率（1）より作成

	検査陽性後の医療機関受診率	医療機関継続受診率
HBVキャリア	61.6%	27.5%
HCVキャリア	68.9%	48.1%

※分母を有効回答者とした割合

2. 年代別肝炎ウイルスキャリアについて（文献2-3）

表2に岩手予防医学協会の小学校入学時健診、2001-2006年の初回供血者、2002-2006年の節目検診受診者における、2005年時点の年齢階級別HCV・HBVキャリア率²⁾を示した。また、表3に1995-2000年の初回供血者集団における性・年齢階級別HCV・HBVキャリア率³⁾を示した。

表2. 2005年時点における岩手県、初回供血者、節目検診受診者における肝炎ウイルスキャリア率

Table 1. Age-specific prevalence of HCV in three different populations

Age in 2005	n	HCV-positive, n	Prevalence, % (95% CI)
School children			
5-9	17,390	2	0.012 (0.000-0.027)
10-14	29,817	3	0.010 (0.000-0.021)
15-19	32,049	7	0.022 (0.006-0.038)
Blood donors			
20-24	1,205,966	1,122	0.065 (0.061-0.070) ^a
25-29	536,560	874	0.114 (0.105-0.123) ^a
30-34	408,814	1,089	0.186 (0.173-0.200) ^a
35-39	278,024	1,190	0.300 (0.279-0.320) ^a
HCV screening			
40-44	611,146	2,127	0.348 (0.333-0.363)
45-49	495,032	2,292	0.463 (0.444-0.482)
50-54	675,350	3,485	0.516 (0.499-0.533)
55-59	947,438	5,974	0.631 (0.615-0.646)
60-64	1,081,854	8,423	0.779 (0.762-0.795)
65-69	1,264,496	13,722	1.085 (1.067-1.103)
70-74	1,054,472	17,649	1.674 (1.649-1.698)

^a The prevalence in blood donors was based on an assumption of HCV infection persisting in 70% of those with anti-HCV [5].

Age in 2005	n	HBV-positive, n	Prevalence, % (95% CI)
School children			
5-9	17,363	3	0.017 (0.000-0.037)
10-14	29,817	14	0.047 (0.022-0.072)
15-19	32,049	12	0.037 (0.016-0.059)
Blood donors			
20-24	1,205,966	1,826	0.151 (0.144-0.158)
25-29	536,560	1,650	0.308 (0.293-0.322)
30-34	408,814	1,759	0.430 (0.410-0.450)
35-39	278,024	1,327	0.477 (0.452-0.503)
HBV screening			
40-44	613,960	5,491	0.894 (0.871-0.918)
45-49	497,589	5,373	1.080 (1.051-1.109)
50-54	679,893	8,700	1.280 (1.253-1.306)
55-59	950,508	12,891	1.356 (1.333-1.379)
60-64	1,085,119	13,282	1.224 (1.203-1.245)
65-69	1,268,304	12,406	0.978 (0.961-0.995)
70-74	1,057,469	9,545	0.903 (0.885-0.921)

Tanaka J. (2011)²⁾より転載

表 3. 2000 年時点における性・年齢階級別にみた肝炎ウイルスキャリア率

Table 2. Age-specific total and sex-specific prevalence of HBsAg in the first-time blood donors in Japan during 1995–2000

Age groups (year of birth)	Total		Men		Women	
	n	HBsAg	n	HBsAg	n	HBsAg
16–19 (1981–1984)	582,415	1,327 (0.23) [0.22–0.24]	273,842	709 (0.26)	308,573	618 (0.20)
20–29 (1971–1980)	1,929,147	10,054 (0.52) [0.51–0.53]	1,004,986	5,955 (0.59)	924,161	4,099 (0.44)
30–39 (1961–1970)	472,447	3,988 (0.84) [0.82–0.87]	277,627	2,828 (1.02)	194,820	1,160 (0.60)
40–49 (1951–1960)	247,020	2,950 (1.19) [1.15–1.24]	120,576	1,796 (1.49)	126,444	1,154 (0.91)
50–59 (1941–1950)	198,477	2,984 (1.50) [1.45–1.56]	80,336	1,388 (1.73)	118,141	1,596 (1.35)
60–69 (1931–1940)	56,142	715 (1.27) [1.18–1.37]	22,782	314 (1.38)	33,360	401 (1.20)
Total	3,485,648	22,018 (0.63) [0.62–0.64]	1,780,149	12,990 (0.73)	1,705,499	9,028 (0.53)

Figures in parentheses represent percentages, those in square brackets the 95% CI.

Table 4. Age-specific total and sex-specific prevalence of antibody to HCV in the first-time blood donors in Japan during 1995–2000

Age groups (year of birth)	Total		Men		Women	
	n	HCV	n	HCV	n	HCV
16–19 (1981–1984)	582,415	737 (0.13) [0.12–0.14]	273,842	294 (0.11)	308,573	443 (0.14)
20–29 (1971–1980)	1,929,147	4,012 (0.21) [0.20–0.21]	1,004,986	1,976 (0.20)	924,161	2,036 (0.22)
30–39 (1961–1970)	472,447	3,633 (0.77) [0.74–0.79]	277,627	2,288 (0.82)	194,820	1,345 (0.69)
40–49 (1951–1960)	247,020	3,165 (1.28) [1.24–1.33]	120,576	1,704 (1.41)	126,444	1,461 (1.16)
50–59 (1941–1950)	198,477	3,565 (1.80) [1.74–1.85]	80,336	1,455 (1.81)	118,141	2,110 (1.79)
60–69 (1931–1940)	56,142	1,898 (3.38) [3.23–3.53]	22,782	787 (3.45)	33,360	1,111 (3.33)
Total	3,485,648	17,010 (0.49) [0.48–0.50]	1,780,149	8,504 (0.48)	1,705,499	8,506 (0.50)

Figures in parentheses represent percentage, those in square brackets the 95% CI.

Tanaka J. (2004)³⁾より転載

3. HCV RNA 消失後の発癌リスクについて（文献 4–6）

1991 – 2001 年に広島県で献血を契機に見いだされた HCV キャリア 3,377 人のうち広島県内 20 の肝臓専門医を受診したものは 1,097 人であった。このうち、追跡不能または調査無回答を除くと 1,019 人であった。

1,019 人のうちエントリー時または研究期間中に慢性肝炎となった 680 人に対する IFN 治療・著効の有無別に 3 群にわけ（IFN 治療なし 345 例：Without IFN、IFN 治療を行い著効 160 例：SVR、IFN 治療を行い著効でなかった 175 例：Non-SVR）、各群別にみた累積肝発癌率を図 2 に示した^{4,5)}。SVR 群の累積肝発癌率は、Without IFN 群、Non-SVR 群よりも低かった。

(d) Stratified by IFN-based therapy and the response to it

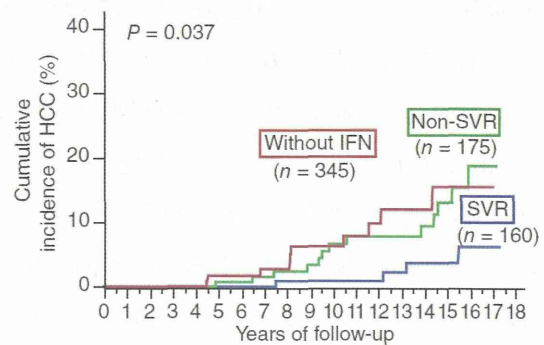


図 2. IFN 治療介入および SVR の有無別にみた累積肝発癌率⁴⁾ (SVR, sustained virological response)

また、1,019 人のうち 1 年以上追跡ができた 699 人のうち、IFN 治療の有無別にみた著効例（SVR）または HCV RNA 自然消失例、その後の肝癌発癌は図 3 のとおりであった。699 人の平均年齢は 45.5 ± 11.0 歳、平均観察期間は 10.0 年（範囲：1.0～18.2

年)であった⁶⁾。

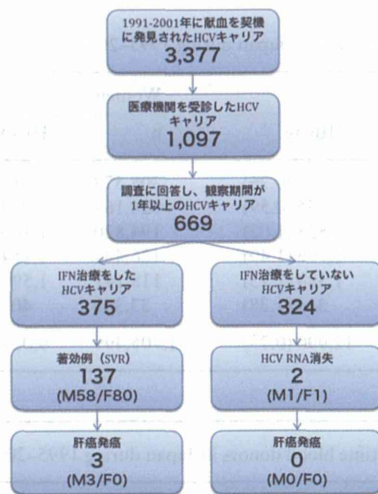


図3. 広島県献血を契機に見つかった HCV キャリア
 (6)より作成)

4. HBs 抗原消失後の発癌リスクについて (文 献 7-8)

日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドライン⁷⁾で示された、アラスカ先住民の HBV キャリア 1,271 例を対象とした前向きコホート研究⁸⁾によると、HBs 消失は 158 例 (年間 HBs 抗原消失率 0.7%) にみられ、HBs 抗原消失後の経過観察 (観察期間: 平均 108.9 か月) で、そのうちの 6 例 (肝硬変 2 例、非肝硬変 4 例) が HBs 抗原消失後平均 7.3 年で肝癌発症した。HBs 抗原消失後の HCC 発症は 36.8 (95%CI: 13.5 – 80.0) 例/10 万人年であり、これは HBs 抗原陽性者の HCC 発症率 195.7 (95%CI: 141.1 – 264.5) 例/10 万人年より有意に低かった。

引用文献

- 1) 海嶋照美、他. 肝炎ウイルス検査後意識動向調査の結果報告—2013 年度版—. 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 分担研究報告書、p.197-202.
- 2) Tanaka J. et al., Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology*, 54:185-195, 2011.
- 3) Tanaka J. et al., Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology*, 47:32-40, 2004.
- 4) Matsuo J. et al., Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-19 years. *Hepatology Research*. 42:637-647, 2012.
- 5) Mizui M., et al., Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years. *Hepatology Research*. 37:994-1001, 2007.
- 6) 田中純子、他. 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究 分担研究報告書、p.205-213. 2013.
- 7) 日本肝臓学会 肝炎診察治療ガイドライン作成委員会編. B 型肝炎治療ガイドライン (第 1.1 版). 2013. url: http://www.kanen.ncgm.go.jp/download/hepatitis_b.pdf (アクセス: 平成 26 年 7 月 7 日)
- 8) Simonetti J., et al., Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology*. 51:1531-1537, 2010.

がん対策推進総合研究事業

「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」班 第 3 回班会議

大阪府立成人病センターがん予防情報センター

伊藤 ゆり

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

- 2014.6.23 北米がん登録学会 (NAACCR) の Pre-course において開催された one day workshop に参加したので、概要を紹介 (資料 PDF)
- 対象疾患: 肺がん、大腸がん、子宮頸がん (HPV ワクチン+検診)、(乳がん ongoing)
- Policy maker が decision making するための情報提供という考え方
(決めるのは私たちではなく、ユーザー)
Canada 特有の状況として健康施策が Province レベルで行われているという事情がある。法律も異なれば、税金、医療費の仕組みなども province レベルで大きく異なる。健康施策に関する意思決定は国レベルではなく、province レベルで行うため、各 province の対策担当者が CRMM の結果に基づいて意思決定できるような情報発信をしている (Web-based)

浅川恵子先生に聞いてみました

- CRMM を作成するチームの構成は?
全体の構成は p.7
コアメンバーは Statistics Canada の 4 名。その他にモデル開発者、各疾患に関する専門家、経済学者など、一つの疾患のモデルに対し、総勢 20 名くらい関わっている。
(ただし、この人数は CISNET の 30-40 人に比べれば、さほど多くない)
- Modgen を使うのにどの程度 C++ のプログラミング知識がいるか
Modgen 自体は C++ で作られているが、Modgen を動かす上では C++ 言語の知識は不要。SAS, R レベルのプログラムが書ければ十分に対応可能とのこと
- Modgen のバージョンアップについて
バージョンアップは常にしているが、公開しているかは不明。
(Web を確認したが、バージョンアップは公開されていない)

平成 26 年度第 4 回 CISNET JAPAN WG 打ち合わせ

日 時：2014 年 9 月 5 日 11：00～19：00

場 所：札幌医科大学記念ホール会議室 A

参加者：【班員】坂本、加茂、雑賀、田中、伊藤 TEL

【協力者】秋田、伊森、松田

【オブザーバー】祖父江（順不同・敬称略）

1. 肝臓がんモデル（田中・秋田）

● 自然史モデルのパラメータ（現在そろっているものの報告）

・母集団に関するパラメータ（性・年齢階級別）

○人口

○HCV キャリア率

○HBV キャリア率

○肝疾患患者数（アルコール性を除く）

・自然史に関するパラメータ（肝癌罹患まで）

○HCV 肝病態間の推移確率（無介入）

○HBV 肝病態間の推移確率（無介入）

・肝癌の stage・肝障害（Child-Pugh、肝障害度）に関するパラメータ

×腫瘍（腫瘍数・サイズ・血管浸潤）

×Child-Pugh 分類

×肝障害度（liver damage）

×生存率

・肝炎ウイルス検査に関するパラメータ

○肝炎ウイルス検査受診率

○肝炎ウイルス検査受診後の医療機関受療率

・治療に関するパラメータ

○HCV RNA 消失後の肝発癌率

×抗ウイルス治療による SVR 率

×HCV 肝病態間の推移確率（医療機関受療中）

×HBV 肝病態間の推移確率（医療機関受療中）

・アルコール性肝疾患・非アルコール性肝疾患（NASH・NAFLD）・糖尿病（非アルコールかつ非脂肪性）に関するパラメータ

○アルコール性肝疾患患者数

×アルコール性肝疾患罹患率

×アルコール性肝疾患の推移確率

×NAFLD 有病率

×NAFLD 罹患率

×非アルコール性肝疾患の推移確率

×糖尿病患者数（アルコール性肝疾患、非アルコール性肝疾患除く）

● 肝病態の数理モデルの検討

・全体図としては要因別の2パターンに分類

① ウイルス性肝疾患 (HBV と HCV 別に検討)

キャリア→慢性肝炎→肝硬変→肝癌・死亡

② 非ウイルス性肝疾患 (さらに3パターンに細分化)

・アルコール性脂肪肝→アルコール性肝炎→アルコール性肝硬変→肝癌・死亡

・NAFLD→NASH→肝硬変→肝癌・死亡

・糖尿病 (非アルコール・非脂肪性) →肝癌・死亡

・モデルの概要

【肝癌罹患まで】

上記全体図のルートで検討

【肝癌 stage・肝障害】

腫瘍数を離散型の確立仮定、腫瘍サイズには成長曲線を当てはめる形で独立で設定し、浸潤の確率を腫瘍数、腫瘍サイズの何らかの関数で設定するモデル

これにより stage および child-pugh 分類 (症状と血液検査値に依存) が決まる

【生存・死亡の判定】

上記で決まった stage と child-pugh 分類のレベル (肝障害のレベル) 別の生存率

2. 大腸がんについて (加茂・坂本・伊森)

● 文献紹介

MISCAN、SimCRC、CRC-SPIN による結果を報告している論文の紹介

- ・ 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. (坂本・伊森)

CTC スクリーニングの費用対効果を評価したもの。

閾値解析、感度分析等が同様に実施されている。

Discussion から考えられるモデルの特徴としては、がんが発生してから症状が出るまでの時間 (dwell time) がそれぞれのモデルで異なること。

・MISCAN モデルは dwell time が他モデルより短い

・MISCAN モデルは他モデルよりアデノーマ切除による延命年数を少なく見積もり、アデノーマ発見の感度が高い検査を用いたシミュレーションでは、受診間隔が短いほど利益を大きく見積もる

MISCAN と SimCRC による結果を報告している論文の紹介

- ・ 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.
(加茂)

スクリーニングにより得られる延命年数をスクリーニングの方法別に比較したもの。
モデルにより結果は異なるが、その妥当性やモデルの優劣の議論はされておらず、どちらも正しいとして議論している。

3. 今後の方向性について

● モデルの検討について

大腸がんモデルの論文や説明プロトコルなどを解読したことにより、だいたいのモデルの流れや可能なシミュレーションの仮定などが明らかになった。
今後は、日本で今必要な肝臓モデルの構築に絞って検討する。

● 肝臓がんモデル

・自然史 (Natural history) の再構成 (田中・雑賀)

肝臓がんの自然史については、どのパターンで検討する必要かの確認はできた。

モデル化するとなると、細分化は難しいので、数理的に解決できる部分とモデルの構造で解決すべき部分に分類して検討する。

大きくは、ウイルス由来の肝臓がんと、非ウイルス由来の肝臓がんに分けることができるかと考える。

4. 次回打ち合わせ

日時：2014年10月8日（水） 9：30～12：30

場所：大阪大学医学部

5. その他

大阪大学環境医学教室における CAMOS-J 説明会

日時：2014年10月8日（水） 13：00～15：00

場所：大阪大学医学部

内容：CISNET および CAMOS-J の取り組みの紹介

厚生労働科学研究費補助金 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」班 第4回班会議資料

加茂 憲一（札幌医科大学 医療人育成センター）

【内容】大腸がんに関するモデルを比較した論文の精査

【大腸がんモデル】

- (1) MISCAN
- (2) SimCRC
- (3) CRC-SPIN

【比較論文】

Knudsen et al. (2010)・・・坂本・伊森で担当
Zauer et al. (2008)・・・加茂が担当

【Zauer et al. (2008)の内容】

- ・比較しているのは(1)MISCAN と(2)SimCRC の2つ（CRC-SPIN は取り扱っていない）
- ・スクリーニングにより得られる延命年数を比較（経済効果は議論していない）
- ・スクリーニングについては以下の5つの状態を比較
 - なし
 - Colonoscopy
 - FOBT
 - Flexible sigmoidoscopy
 - Flexible sigmoidoscopy combined with Hemoccult SECSA
- ・開始年齢設定は40, 50, 60歳
- ・終了年齢設定は75, 80歳
- ・繰り返し期間はFOBT：1, 2, 3年
 - Sigmoidoscopy, Colonoscopy：5, 10, 20年
- の設定でシミュレートし、最も効果的な検診戦略を決定する。
- ・結果：50歳～75歳までの間で、10年毎の内視鏡検査
 - 50歳～75歳までの間で、毎年 sensitive FOBT
 - 50歳～75歳までの間で、2～3年毎 high sensitive FOBT（軟性S状結腸鏡と併用）が推奨される。

【概観】

MISCAN と SimCRC で異なる結果を得ているが、その妥当性やモデルの優劣は議論していない。どちらも正しいとして、2種類の結果から最適な検診戦略を得ることが目的である。

CRC-SPIN モデルを比較対象にしていない理由は不明。モデルを見る限り、この状況（検診戦略設定を変えてシミュレート）は可能とは思えるが・・・？

MISCAN については数理モデルの部分がブラックボックスであるが、シナリオ設定を行いシミュレーションを行えるモデルであるのだろう。

論文検討

Knudsen *et al.* (2010)

Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population

坂本 亘 (岡山大学)

(伊森さんと分担. 伊森さんには Methods の部分を担当してもらった)

診断方法の略称

IFOBT: 免疫化学的便潜血検査 ※毎年

SIG: S状結腸鏡検査 (生検なし) ※5年ごと

SIGB: S状結腸鏡検査 (生検あり) ※5年ごと

COL: 結腸鏡検査 ※10年ごと

CTC: 計算機断層撮影結腸造影法 ※5年ごと (アデノーマ 6mm 以上検出の場合 COL 参照)

Results

三つのモデル (MISCAN, SimCRC, CRC-SPIN) によるシミュレーション結果

Projected Undiscounted Outcomes

Table 3: 施策 (スクリーニング無しを含む) ごとに以下を算出 (65歳, 1000人あたり)

- Total costs (単位 100 万ドル): 総費用
- LYG = Life Years Gained: 延命年数 (スクリーニング無しとの比較)
- No. of CRC cases: 大腸がん症例数 (診断されない人も含まれる)
- Reduction in cases (%): 大腸がん症例数の減少率 (スクリーニング無しとの比較)

結果の要約

- MISCAN モデルでは, 毎年の IFOBT+5年ごとの SIG (SIGB) が延命年数最大
- SimCRC, CRC-SPIN では, 10年ごとの COL が延命年数最大
- 三つのモデルとも, 5年ごとの CTC (DoD/NCTC) は 10年ごとの COL に比べて, 延命年数が (2~7/9~13 LYG) 短く, COL を受ける回数は (672~1003 / 992~1291 回) 減らせるが, 費用は (60~70 万ドル) 多くかかる.

Cost-Effective Analysis

将来の費用と寿命年数を年 3% ずつ減少させる

Figure 2: 施策ごとに総費用と総寿命年数の減少分を算出 (65歳, 1000人あたり)

- 有効フロンティア: 同じ利益 (総寿命年数の減少数) で最小の費用 (減少分) を得る施策に対応する点を折れ線で結んだもの (折れ線上にある施策が最も効率的)

結果の要約

- 三つのモデルとも, 5年ごとの CTC は 10年ごとの COL に比べて寿命年数の減少数が少ない. (スクリーニング無しの場合を含む他の施策と比較して) 費用の減少が最も大きい

Threshold and Sensitivity Analysis

現状の1回の受診費用：CTC 488ドル，COL 498ドル

Table 4: CTC が有効な施策となるには CTC の1回の受診費用をいくらにすべきか（閾値）を算出

Figure 3: COL の受診費用が高くなった場合，CTC の1回の受診費用がいくらであれば CTC が有効な施策となるかを算出

結果の要約

- 5年ごとの CTC（6mm 以上検出で COL 参照）
1回の受診費用の閾値：122～199ドル(DoD), 108～205ドル(NCTC)
- COL の受診費用が高くなった場合，
MISCAN, SimCRC モデルでは，CTC の受診費用の閾値が低くなるのに対して，
CRC-SPIN モデルでは，CTC の受診費用の閾値がさらに高くなった。
- 未受診者の10%が5年ごとの CTC（6mm 以上検出で COL 参照）を受診した場合，
1回の受診費用の閾値は293～408ドル(DoD), 204～290ドル(NCTC)となり，
これが最も有効な施策となる。

Discussion

（三つのモデルの特徴を中心に）

- Dwell time が三つのモデルで異なる
（滞留時間？：検出された大腸がんがアデノーマまたは前臨床段階であった時間の総量）
 - MISCAN モデルでの滞留時間が SimCRC, CRC-SPIN よりも短い
 - MISCAN モデルは SimCRC, CRC-SPIN と比較して，アデノーマ切除で保持される延命年数を少なく見積もる。また，COL や CTC のような，アデノーマ検出の感度が相対的に高いスクリーニング検査を受ける間隔が短くなるほど，利益をより大きく見積もる。
- 三つのモデルは費用有効性や閾値費用について類似の結論を得た。
- CRC-SPIN モデルのみ，COL の費用と健康効果が CTC の閾値費用の見積もりに関連。

平成 26 年度第 5 回 CISNET JAPAN WG 打ち合わせ

日 時：2014 年 10 月 8 日 9：30～12：00

場 所：大阪大学環境医学教室

参加者：【班員】坂本、加茂、松田、伊藤、雑賀、田中 TEL

【協力者】秋田、伊森、大久 TEL

【オブザーバー】祖父江、片山 TEL、水野 TEL (順不同・敬称略)

1. 肝臓がんモデル (田中・秋田)

● 肝病態の数理モデルの検討

- ・全体図としては要因別の 2 パタンに分類

① ウイルス性肝疾患 (HBV と HCV 別に検討)

キャリア→慢性肝炎→肝硬変→肝臓・死亡

- ・自然史において

HCV 由来の方には HCV RNA の消失がある

- ・キャリアが確認された後

HCV 由来の方には SVR (ウイルス排除) が実施される

HBV 由来の方はウイルス排除の治療ができないので、ウイルス増殖を抑える治療を実施することになる

② 非ウイルス性肝疾患 (さらに 3 パタンに細分化)

- ・アルコール性脂肪肝→アルコール性肝炎→アルコール性肝硬変→肝臓・死亡

- ・NAFLD→NASH→肝硬変→肝臓・死亡

上記 2 パタンについては、肝炎以降はパタンを分けずに一緒にできるのではないか

- ・糖尿病 (非アルコール・非脂肪性) →肝臓・死亡

- ・モデルの概要

【肝臓罹患まで】

上記全体図のルートで検討

【肝臓 stage・肝障害】

腫瘍数を離散型の確率仮定 (時刻 t において腫瘍数-1 が k 個となる確率)、腫瘍サイズには成長曲線 (対数成長関数 or ゴンペルツ関数) を当てはめる形で独立で設定し、脈管侵襲を起こす確率を腫瘍数、腫瘍サイズの関数で設定する

これにより stage および child-pugh 分類 (症状と血液検査値に依存) が決まる

【生存・死亡の判定】

上記で決まった stage と child-pugh 分類のレベル (肝障害のレベル) 別の生存率

2. 肝がんモデルについて (加茂・坂本・伊森)

- ・モデルの構成は上記 1 とほぼ同じ

・No lesion からキャリア、アルコール死亡肝、NAFLD、糖尿病への移行において多項ロジック回帰が用いられるか

- ・後のパスはロジスティック回帰で実施
- ・腫瘍数と浸潤の有無はロジスティック回帰、腫瘍径がゴンペルツ、Child-Pugh は分布を予後の説明変数として活用する、または Child-Pugh の決定過程をモデル化することも可能か
- ・Stage と Child-Pugh の組み合わせパターンから生存死亡が決まる。ここは、Cox かロジスティックか。

3. 今後の方向性について

- モデルの検討に必要な作業について
 - ・年内に肝臓のシミュレーションを仕上げたい。
 - ・必要な変数については、肝がん研究会のデータにアクセスできるかなどを引き続き検討する (田中・伊藤)
 - ・介入が発生した場合のモデルのパス。説明変数の確認を実施 (雑賀)
- 肝臓がんモデル
 - ・広島大学チームのモデル (田中・秋田)
 - ・加茂チームのモデル (加茂・坂本・伊森)

4. 次回打ち合わせ

日時：2014年11月28日（金） 13：00～16：00

場所：広島大学大学院

「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」

2014年10月8日
加茂 憲一

1

厚生労働科学研究費補助金 がん対策研究事業 (3年計画の1年目)

・班 員

加茂 憲一	(札幌医科大)
田中 純子	(広島大)
阪本 亘	(岡山大)
伊藤 ゆり	(大阪府立成人病セ)
雑賀 公美子	(国立がん研究セ)

・研究協力

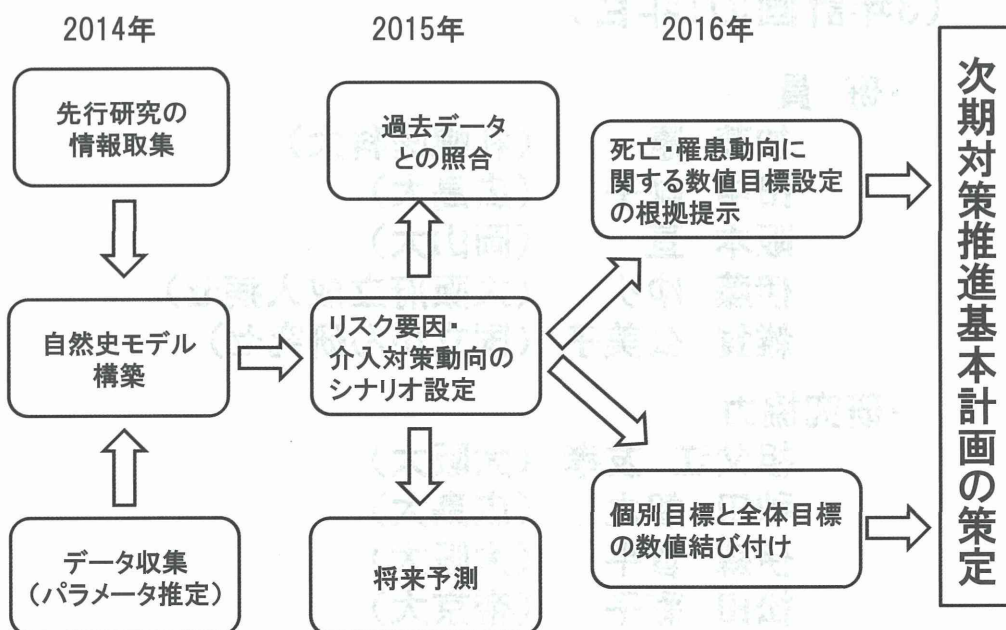
祖父江 友孝	(大阪大)
秋田 智之	(広島大)
伊森 晋平	(大阪大)
松田 彩子	(帝京大)

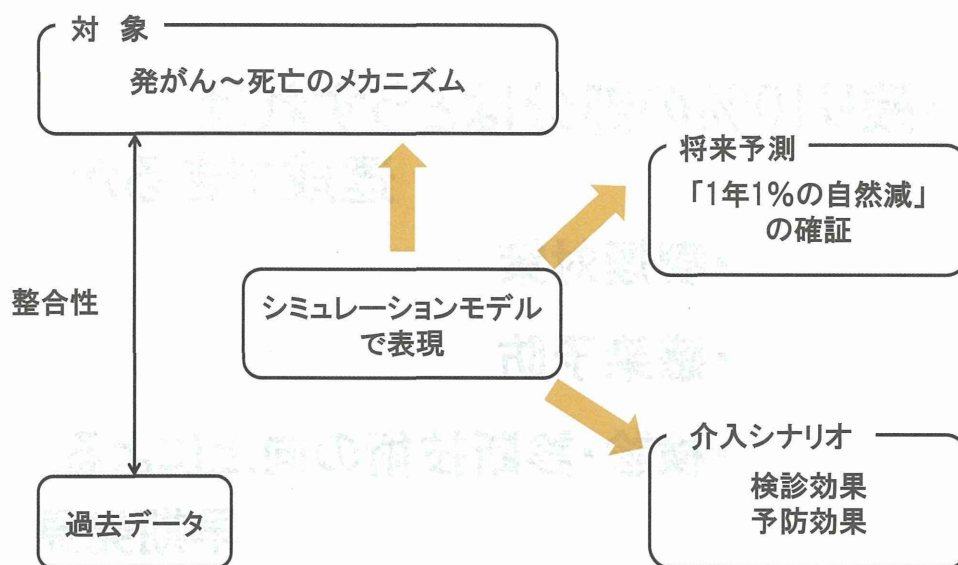
2

・CISNET プロジェクト (米国)
(Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network)

・CAMOS-J プロジェクト (日本)
(Cancer Modeling & Simulation group in Japan)

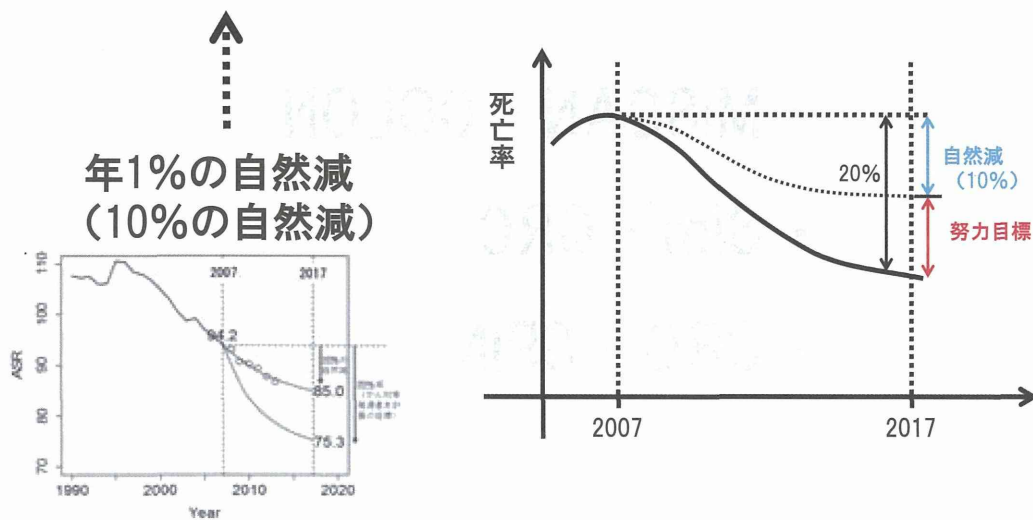
研究計画





がん対策推進基本計画（2007年）

「がん死亡率を10年で20%減少」



- ・自然減10%は本当か？
- ・残り10%の部分はどうすれば達成できるか
 - ・喫煙対策
 - ・感染予防
 - ・検診・診断技術の向上による早期発見
 - ・治療法の改善 etc...

7

大腸がんのモデル(CISNETプロジェクト)

- ・ MISCAN - COLON
- ・ Sim - CRC
- ・ CRC - SPIN

8