

IV. 班会議の記録

平成 26 年度第 1 回 CISNET JAPAN WG 打ち合わせ

日 時：2014 年 4 月 4 日 9：30～12：00

場 所：大阪大学大学院環境医学教授室

参加者：祖父江、伊藤、坂本、加茂、雑賀、

田中 TEL、秋田 TEL、片山 TEL、大久 TEL（順不同・敬称略）

1. 大腸がんについて（加茂・坂本）

● モデルの種類について

・ MISCAN モデル

これまでこのモデルを検討していたつもりだったが、実は CRC-SPIN モデルであった。このモデルは手持ちの資料では再現が不可能かと思われる。

・ SIM-CRC モデル

ロジスティック回帰がベースになっていて、いろいろなデータがあれば手をつけられそう。No-lesion→アデノーマ→前臨床期の 2 ステップは式が明示されている。

・ CRC-SPIN モデル

現在検討しているモデル（参考：加茂資料）

2. CRC-SPIN モデルによるシミュレーションの再現（加茂・坂本）

年齢別（45、55、65、75 歳）、性別（男性、女性）の 8 組み合わせにおいてそれぞれ 10000 人を想定してシミュレーションを実施

● 1st step：部位別のアデノーマの発生（性別・年齢別）

アデノーマ発生部位別（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸）のアデノーマ保有率およびアデノーマの平均個数が出力できる

● 2nd step：アデノーマ成長＋年齢～前臨床段階への遷移をモデル化

前臨床段階へ遷移した人数（1 万人対）とこれらの人が持つアデノーマの個数およびアデノーマ発生部位の分布割合が出力できる

● 3rd step：前臨床段階～臨床段階に遷移する時間（sojourn time）のモデル化

sojourn time の分布（1 年、2 年、…、10 年以上）が出力できる

・今回は 1st step の再現まで実施した。値等はあまり違和感のない値になっているのではないか。

・引き続き検討を続けながら、SIM-CRC モデルにも手をつけてみる（加茂）。

・Natural history におけるクリニカルから死亡（または生存）のステップに必要なパラメータ等について文献検索やデータの入手可能性を検討する（雑賀・伊藤）。

3. 肝臓がんについて

Natural history の再構成 (雑賀)

プレ・クリニカルからクリニカルのステージの部分を、腫瘍の数・大きさ・浸潤の度合いの3群に分ける等で検討する。

4. 次回打ち合わせ

日時：2014年5月26日(月)・27日(火)

場所：岡山大学 環境理工学部 環境数理学科 総合演習室

1. シミュレーションについて

- ① No lesion ⇒ アデノーマ発生
- ② アデノーマ ⇒ プレ・クリニカル
- ③ プレ・クリニカル ⇒ クリニカル
- ④ クリニカル ⇒ 生存 or 死亡

①～③についてシミュレーションをRで再現し報告（1月29日）

Rプログラムについて坂本先生より修正あり（3月6日）

- ・・・ No lesion ⇒ アデノーマをやってみたら、かなり結果が変わる。
以降のステップも継続修正が必要。

【別添資料】坂本先生メモ書き

・大腸モデルは3種類ある

(a) CRC-SPIN model ……今手がけているモデル

(b) MISCAN-Colon model ……手持ち資料では再現不可能？

(c) SimCRC model ……ロジスティック回帰がベースになっている模様

リスクファクターを組み込めそう

(No lesion ⇒ アデノーマ

アデノーマ ⇒ プレ・クリニカル

の2ステップは式が明示されている)

残り2つの読み合わせを行い、長所と短所を調べる必要があるか？

乳がんモデルとの比較も。

・④のステップに関するシミュレーションを継続

シミュレーション報告 (1st step のみ)

【R スクリプト】(初期設定)

```
# 年齢と性別の設定
age <- 55
sex <- 1          # 男性=-1, 女性=+1

# 初期設定
A <- c(20, 50, 60, 70, 100120)      # 年齢カテゴリー
p <- c(0.08, 0.23, 0.24, 0.12, 0.24, 0.09) # 部位割振り確率
d0 <- 1;  d.inf <- 50                 # 腫瘍サイズ
K <- 2

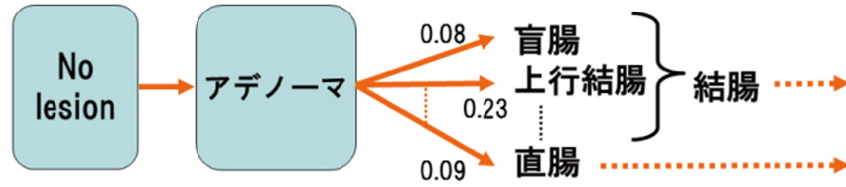
# パラメータ設定
a0 <- rnorm(n=1, mean=-6.7, sd=sqrt(0.27))
a1 <- rnorm(n=1, mean=-0.3, sd=sqrt(0.04))
a2 <- rnorm(n=4, mean=0.03, sd=sqrt(0.003))

b1 <- runif(2, min=1, max=100);  b2 <- runif(2, min=1, max=4)

g1 <- runif(4, min=0.02, max=0.05);  g2 <- runif(4, min=0, max=0.02)
g3 <- 0.5

d1 <- runif(2, min=0.5, max=5);  d2 <- runif(2, min=0.1, max=1.5)
```

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 : α_0 : ベースラインリスク ($\alpha_0 \sim N(-6.7, 0.27^2)$)
 α_1 : リスクの性差を表すパラメータ ($\alpha_1 \sim N(-0.3, 0.04^2)$)
 α_{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 ($\delta(\text{true}) = 1, \delta(\text{false}) = 0$)

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

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

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

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. Paspthy によるサーベイ
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 Paspthy 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體一致したようだ。

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 λ_{ij} : 個体およびアデノーマによって違うと解釈
 - t_{10mm} と λ_{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 γ_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

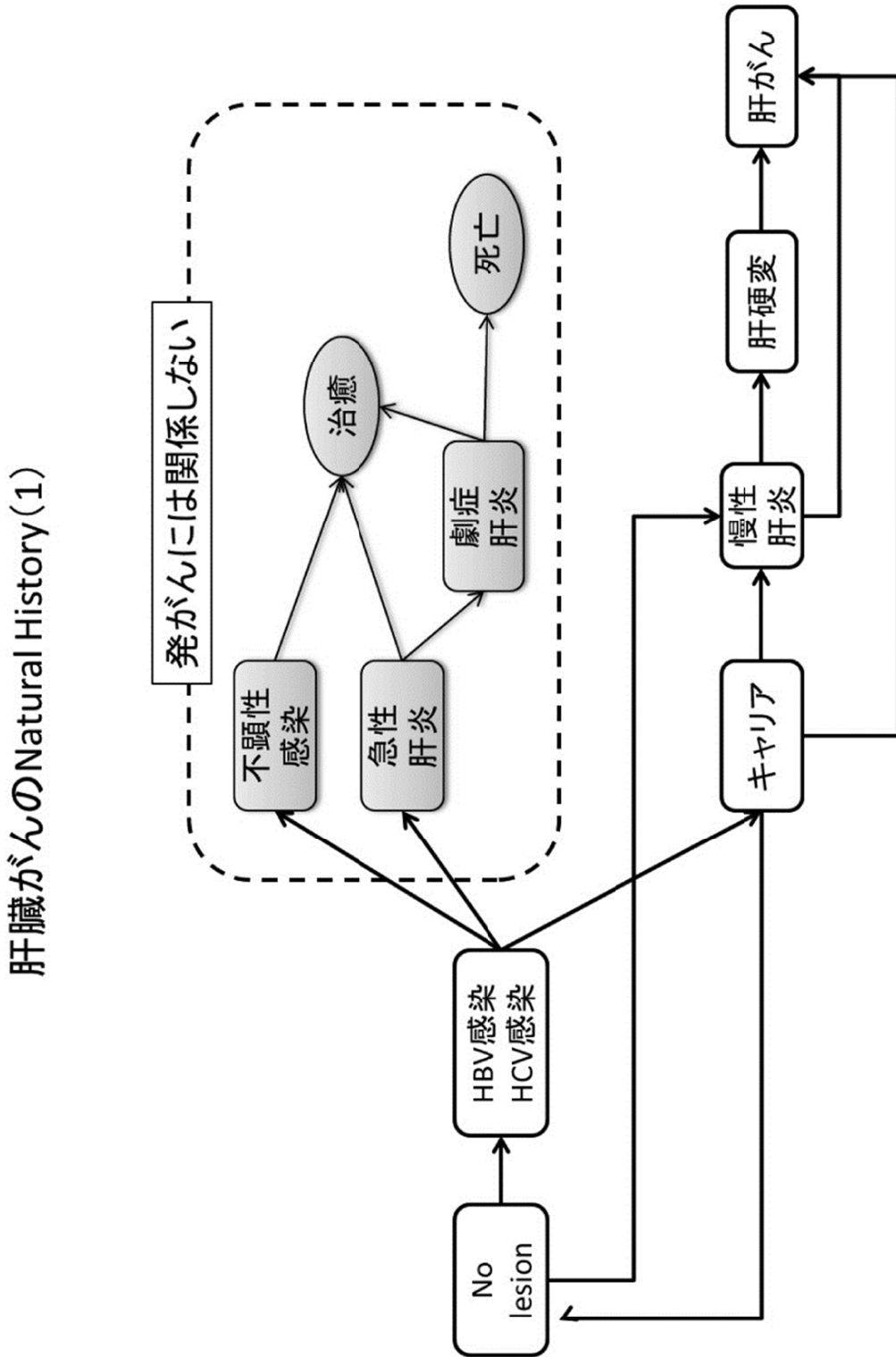
Sojourn Time (ST)

- 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 τ と ν 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 ξ (引数 `meanlog`), 標準偏差 ν (引数 `sdlog`) を指定する。
 - μ, τ を一様乱数で生成したあと、 ξ, ν 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.

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)



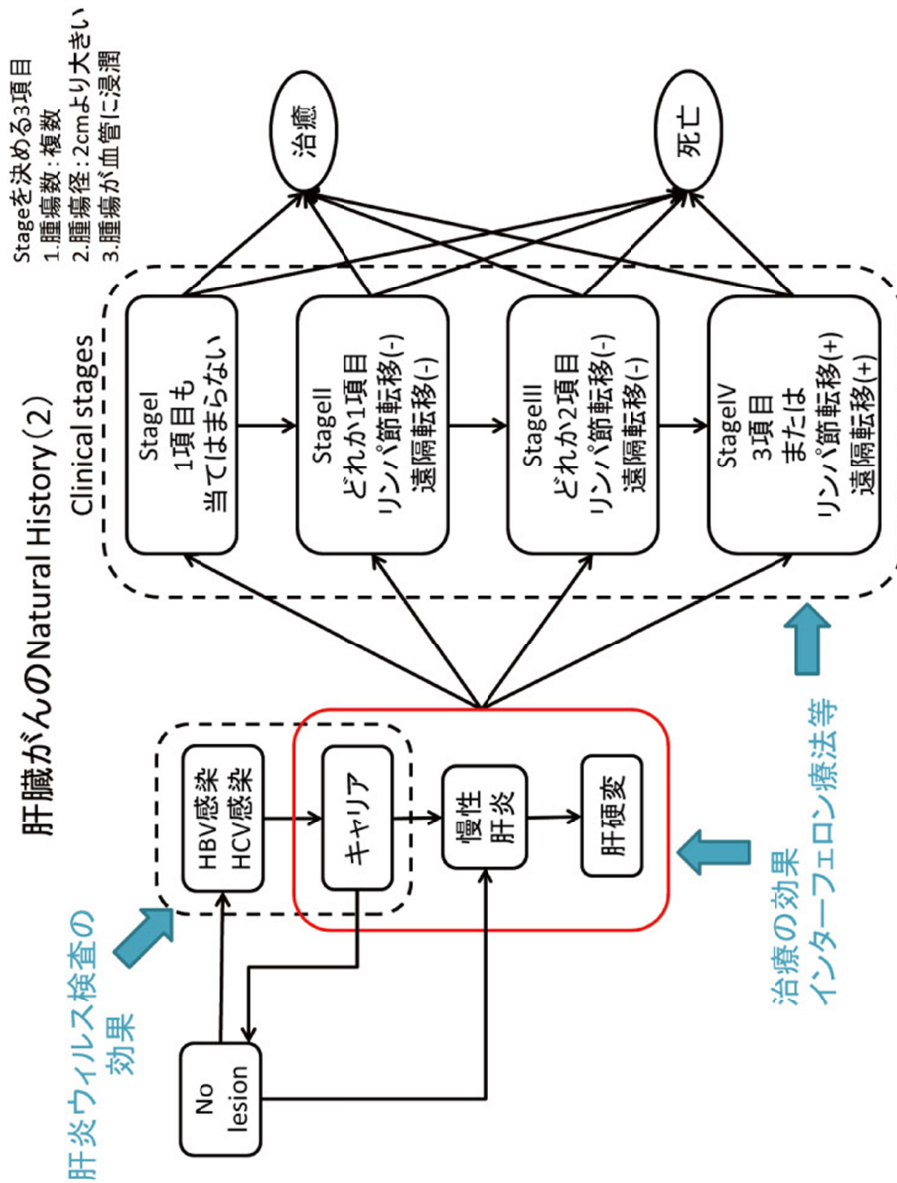


図2. 肝炎の自然史モデル2 (11/29時点、WGで逐次更新している)

※ 「**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）

ウイ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