

肝炎・肝癌の自然史に関する数理モデルの評価

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

研究要旨

本研究班のうち「肝臓グループ」では数理疫学的手法による肝炎ウイルス検査等の行政施策の効果測定や数値目標の設定を目的としている。本年度は、班全体で構築している肝炎・肝癌の自然史モデルについて疫学資料やモデルの評価を行った。

肝癌罹患までのシミュレーション実施について、HBV・HCV のウイルス性肝疾患では、これまでの疫学研究で得られた HBV・HCV 新規発生率、病態推移確率等の資料によりほぼ実施可能であると考えられた。一方、非ウイルス性肝疾患では、引き続き資料の収集およびパラメータ設定が必要である。腫瘍のシミュレーション実施に関して、腫瘍の数、サイズ、脈管浸潤に関するモデルはほぼ完成しているが、実際のデータとの適合については不明である。肝癌罹患以降のシミュレーション実施については、性、年齢、肝癌 Stage、Child-Pugh、癌由来 (HBV・HCV・NBNC) を目的変数とした Logistic モデルあるいは Cox 比例ハザードモデルであり、資料の収集が必要である。

以上のことから、一部のパラメータについて資料の補完あるいは推定を行うことにより肝炎・肝癌の自然史についてはシミュレーションが可能であると考えられる。一方、検査や治療等の介入については、初期分布やシミュレーションの設定等検討すべき点があると考えられた。

A. 研究目的

日本では、毎年 3 万人以上が肝癌で死亡している。肝癌の病因については 2007 年時点で C 型肝炎ウイルス (HCV) または B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染に起因するものが 8 割を占めていると推定されている。一方、肝炎に対する治療はこの 20 年で飛躍的に進歩し、HCV に関してはウイルス排除を、HBV に関しては病態進行を遅らせることが出来るようになってきている。しかしながら、肝癌のスクリーニングである肝炎ウイルス検査の受検率は、平成 23 年度に、住民基本台帳より性別・市町村における性別・年代別人口構成比による層化二段抽出により行われた全国調査において、HBV・HCV とともに 26.2% と依然低いままである。肝炎・肝癌対策において、肝炎ウイルス検査および陽性者の継続通院の推進は有効であると考えられるが、その施策効果測定および評価、費用効果分析、目標設定において、数理モデルに基づくシミュレーションが有効な手段であると考えられる。

本研究班のうち、「肝臓グループ」においては、肝炎ウイルス検査等の行政施策について、数理疫学的手法による効果測定や数値目標の設定を目的としている。本年度は、本研究班で構築している肝炎・肝癌の自然史モデルについて疫学資料の探索・整理およびモデルの評価を行った。

B. 研究方法

本研究班での肝炎・肝癌の自然史モデルでは図 1 の通りであり、「肝臓の状態 (図 2)」、「腫瘍の発生」を独立に考えている。本分担研究では、この数理モデルにおいて患者数推定に必要な疫学資料と数理モデル自体についての以下のパートごとに評価を行った。

- 1) 肝癌罹患以前のモデリング
- 2) 肝癌罹患時の Stage 等の決定
- 3) 死亡判定

なお、本報告書では「発見されていないがん」を「腫瘍」と定義した。

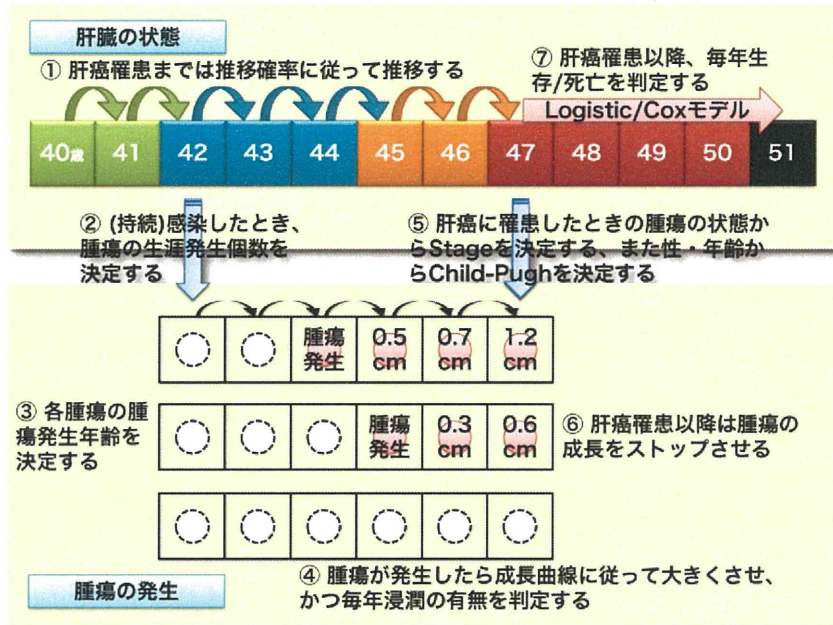


図1. 肝炎・肝癌の自然史モデルのポンチ図
(無症候性キャリアから肝癌罹患までは「肝臓の状態」と「肝癌の発生」を独立に進行させる)

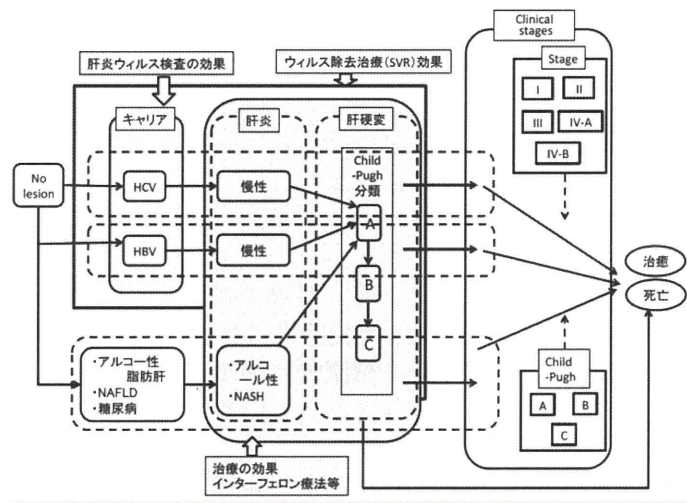


図2. 本研究班で検討している「肝臓の状態」の数理モデル

C. 研究結果

1) 肝癌罹患以前のモデリング

(1) 肝癌罹患までの肝臓の状態の推移 (図1-①)

<モデル>

●未感染 NL、無症候性キャリア AC、慢性肝炎 CH、肝硬変 LC、肝癌 HCC の推移は、個体ごとに推移確率により決定する。

<パラメータ>

●NL から AC への推移確率は HBV・HCV 新規発生率 (incidence) により判定する (表2・表3)

●AC、CH、LC、HCC 間の推移確率は供血者集団における肝炎の病態推移確率により判定する (表4・表5)

表 1. 肝病態間の推移確率行列 (病因別に配列)

次年度	HBV			HCV			NBNC			死亡		計		
	NL	AC	CH	LC	AC	CH	LC	脂肪肝	(N)ASH	LC	HCC		肝	他
未感染・ 肝疾患なし	※	●			●			×				★		1
HBV	AC	●	●	●							●	★		1
	CH		●	●							●	★		1
	LC			●							●	×	★	1
HCV	AC				●	●							★	1
	CH				●	●	●				●		★	1
	LC						●				●	×	★	1
NBNC	脂肪肝							※	×	×			★	1
	(N)ASH								※	×			★	1
	LC									※	×	×	★	1

●：本報告書掲載、★：生命表より算出、×：推定が必要、※：行和が1より算出可能

表 2. 供血者集団における HBV 新規感染率 (Tanaka, Intervirology 2008)

HBV	供血者数	観察人年	新規感染	罹患率 (10 万人年)
Men	161,830	464,943	16	3.44 (1.97-5.59)
≤19	13,388	15,870	0	0 (0.00-23.24)
20-29	40,658	110,115	7	6.36 (2.56-13.10)
30-39	41,831	130,452	5	3.83 (1.24-8.94)
40-49	36,833	119,144	2	1.68 (0.20-6.06)
50-59	23,270	73,012	2	2.74 (0.33-9.90)
≥60	5,850	16,349	0	0 (0.00-22.56)
Women	147,422	398,392	8	2.01 (0.87-3.96)
≤19	20,317	24,484	0	0 (0.00-15.07)
20-29	45,289	124,623	6	4.81 (1.77-10.48)
30-39	29,576	86,541	1	1.16 (0.03-6.44)
40-49	24,760	77,483	1	1.29 (0.03-7.19)
50-59	20,867	66,821	0	0 (0.00-5.52)
≥60	6,613	18,440	0	0 (0.00-20.01)

表 3. 供血者集団における HCV 新規感染率 (Tanaka, Intervirology 2008)

HCV	供血者数	観察人年	新規感染	罹患率 (10 万人年)
Men	161,691	464,382	5	1.08 (0.35-2.51)
≤19	13,404	15,881	0	0 (0.00-23.23)
20-29	40,692	110,181	1	0.91 (0.02-5.06)
30-39	41,827	130,403	0	0 (0.00-2.83)
40-49	36,802	118,983	1	0.84 (0.02-4.68)
50-59	23,176	72,766	1	1.37 (0.03-7.66)
≥60	5,790	16,169	2	12.37 (1.50-44.69)
Women	147,100	397,459	11	2.77 (1.38-4.95)
≤19	20,333	24,499	0	0 (0.00-15.06)
20-29	45,291	124,647	4	3.21 (0.87-8.22)
30-39	29,561	86,482	2	2.31 (0.28-8.35)
40-49	24,683	77,293	1	1.29 (0.03-7.21)
50-59	20,727	66,404	4	6.02 (1.64-15.42)
≥60	6,505	18,134	0	0 (0.00-20.34)

表 4. 広島県において献血を契機に見出された HCV キャリアの肝病態間の推移確率 (unpublished data, 厚労省田中純子班)

当該年度 \ 次年度	男性					女性				
	AC	CH	LC	HCC	*	AC	CH	LC	HCC	*
Starting Age: 20-29 years										
無症候性キャリア AC	85.71	14.29	0.00	0.00	0.00	93.06	6.94	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Starting Age: 30-39 years										
無症候性キャリア AC	85.32	14.68	0.00	0.00	0.00	97.76	2.24	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.43	99.57	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Starting Age: 40-49 years										
無症候性キャリア AC	89.51	10.49	0.00	0.00	0.00	94.07	5.93	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.00	99.72	0.00	0.28	0.00	0.00	99.59	0.41	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Starting Age: 50-59 years										
無症候性キャリア AC	89.29	10.71	0.00	0.00	0.00	90.22	9.59	0.00	0.00	0.19
慢性肝炎 CH	0.00	99.06	0.63	0.31	0.00	0.00	99.18	0.82	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	66.67	33.33	0.00	0.00	0.00	95.24	4.76	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Starting Age: 60- years										
無症候性キャリア AC	95.45	4.04	0.00	0.00	0.51	91.38	8.62	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.46	98.15	0.00	1.39	0.00	0.52	97.41	1.55	0.52	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	75.00	25.00	0.00	0.00	0.00	92.11	7.89	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00

AC, asymptomatic carrier state; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; * HCV RNA 自然消失

表 5. 長崎県において住民検診を契機に見出された HBV キャリアの肝病態間の推移確率 (unpublished data, 厚労省田中純子班)

Initial disease states	男性				女性			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
Starting Age: 10-19 years								
無症候性キャリア AC	98.86	0.57	0.00	0.00	99.39	0.61	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	1.15	98.85	0.00	0.00	2.47	97.53	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 20-29 years								
無症候性キャリア AC	99.70	0.30	0.00	0.00	99.29	0.71	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.83	97.50	1.67	0.00	3.81	96.19	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 30-39 years								
無症候性キャリア AC	99.02	0.61	0.00	0.00	98.62	0.83	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	4.04	94.72	0.62	0.31	4.00	96.00	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	99.08	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 40-49 years								
無症候性キャリア AC	97.32	0.43	0.00	0.09	99.08	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	2.59	94.04	2.85	0.52	4.08	95.24	0.68	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	96.81	2.79	0.00	0.00	92.11	2.63
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

Starting Age: 50-59 years								
無症候性キャリア AC	97.43	0.29	0.10	0.00	98.12	0.40	0.00	0.10
慢性肝炎 CH	4.33	92.33	0.67	2.67	4.44	91.85	3.70	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	92.04	6.64	0.00	0.00	91.30	5.80
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 60-69 years								
無症候性キャリア AC	97.06	0.00	0.00	0.23	97.69	0.12	0.12	0.00
慢性肝炎 CH	7.69	87.91	2.20	2.20	1.23	92.59	1.23	4.94
肝硬変 LC	0.00	0.00	91.24	4.38	0.00	0.00	91.07	5.36
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting Age: 70- years								
無症候性キャリア AC	98.07	0.00	0.00	0.00	97.96	0.00	0.00	0.00
慢性肝炎 CH	0.00	92.31	0.00	7.69	2.33	97.67	0.00	0.00
肝硬変 LC	0.00	0.00	92.16	3.92	0.00	0.00	95.00	5.00
肝癌 HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

AC, asymptomatic carrier state; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma

<問題点・課題>

- HBV・HCV 新規発生率は、1年累積罹患率でなく、人年法で算出されているので、厳密には推移確率とは異なっている。
- 本モデルではHBs抗原自然消失やHCV RNA自然消失について考慮されていない。
- また、Tanaka (2003)では集団に対して推移確率を適用した推定を行い、推定値と実測値との適合度について検討を行っているが、本研究では個人に対して推移確率をパラメータとした多項乱数に基づいたシミュレーションを行うため、実測値との近さやばらつきの評価などが必要である。

(2) 持続感染時に、腫瘍の生涯発生個数および各腫瘍の腫瘍発生年齢の決定

(図1-②, 1-③)

<モデル>

- Zero-inflated-Poisson modelにより決定する(坂本)

<パラメータ推定のための資料の出典>

- 厚生労働省簡易生命表
- 国立がん研究センター がん情報サービス
- 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告

<問題点・課題>

- 腫瘍の個数について、実データでは発見可能なサイズに達していない、あるいは見落としの可能性がある。

(3) 腫瘍の成長および脈管浸潤の有無の決定(図1-④)

<モデル>

- 腫瘍の成長はDoubling time+成長曲線(福井)により、浸潤の有無は二項分布(加茂)により決定する。

<パラメータ>

- 腫瘍の成長のデータはPubMed・医中誌でキーワード:HCC, doubling timeで検索した83文献からヒトの腫瘍サイズとdoubling timeが掲載されているものの中で症例数が多かった京都府立医科大学附属病院(表1)のデータから推定する。

<問題点・課題>

- 成長曲線において腫瘍サイズの初期値をどのように設定するのか。
- Stage IV Bを決定する「遠隔転移」に関するモデリングは未着手である。

表 6. 京都府立医科大学附属病院の肝癌患者 34 名の腫瘍サイズ (Nakamura, Table 1 より抜粋)

No.	Age	Sex	Virus	Stage	Size 1		Size 2		DT	Interval
1	63	F	C	1	27	× 21	29	× 25	274	146
2	71	F	NC	2	24	× 23	35	× 20	255	131
3	54	F	C	1	21	× 17	27	× 20	201	180
4	75	M	C	1	33	× 25	42	× 31	185	183
5	56	F	C	2	21	× 20	24	× 23	184	109
6	80	M	C	1	18	× 16	30	× 20	154	245
7	77	M	C	1	25	× 21	39	× 25	142	191
8	76	M	C	2	12	× 13	16	× 19	141	252
9	70	M	C	2	25	× 23	32	× 28	136	131
10	60	F	C	2	26	× 21	35	× 32	120	189
11	68	F	B	1	20	× 23	30	× 32	93	148
12	78	F	C	1	29	× 26	32	× 29	91	41
13	75	M	C	2	12	× 8	19	× 17	91	239
14	67	M	C	1	11	× 9	17	× 14	82	155
15	65	F	C	2	21	× 22	29	× 25	79	77
16	66	M	C	2	15	×	23	× 19	78	112
17	60	M	C	1	8	× 8	13	× 11	76	133
18	56	F	C	3	44	× 37	47	× 46	73	45
19	69	F	C	2	23	× 19	25	× 29	73	80
20	55	M	C	2	11	×	23	× 13	63	124
21	58	F	C	3	12	× 16	26	× 27	52	133
22	73	F	C	2	23	×	35	× 25	47	51
23	74	M	BC	1	35	× 39	52	× 41	45	43
24	65	M	C	1	34	× 30	50	× 38	45	60
25	59	F	C	1	47	× 31	54	× 44	43	46
26	78	F	C	2	26	× 21	36	× 26	38	44
27	68	M	C	1	18	×	58	×	36	182
28	77	M	C	2	20	× 16	25	× 21	34	36
29	77	M	C	2	18	× 15	29	× 26	33	74
30	63	M	C	2	10	× 10	55	× 49	31	224
31	70	M	C	1	59	× 38	64	× 47	31	20
32	69	M	C	1	52	× 37	52	× 47	25	13
33	63	M	C	1	28	× 30	52	× 50	20	48
34	63	F	C	1	4	× 3	51	× 47	17	191

2) 肝癌罹患時の Stage 等の決定

<モデル>

肝癌に罹患した時の肝臓の腫瘍の状態から Stage を、また性別および罹患時年齢から Child-Pugh を決定する (図 1-⑤)

- 肝癌の Stage は表 6 により決定する。
- Child-Pugh 分類の定義は表 7 に示す通りだが、シミュレーションではこれを用いずに肝癌発見時の性・年齢階級別にみた Child-Pugh 分類の度数分布によりランダムに決定する。

<問題点・課題>

- Stage IV B を決定する「遠隔転移」に関するモデルが未着手である。

表 7. 肝癌の Stage の決定方法

Stage	腫瘍の個数・大きさ・脈管侵襲 (T 因子)	リンパ節転移(N 因子)	遠隔転移(M 因子)
Stage I	(1)~(3)すべて合致	認めない	認めない
Stage II	2 項目合致	認めない	認めない
Stage III	1 項目合致	認めない	認めない
Stage IV A	すべて合致せず いずれでも可	認めない 認める	認めない
Stage IV B	いずれでも可	いずれでも可	認める

(1)腫瘍個数 単発 (2) 腫瘍径 2cm 以下 (3) 脈管侵襲なし

表 8. Child-Pugh 分類の決定方法

	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dl)	2.0 未満	2.0 - 3.0	3.0 超
血清アルブミン値(g/dl)	3.5 超	2.8 - 3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値(%)	70 超	40 - 70	40 未満

合計点： 5・6 点 → Child A ; 7 - 9 点 → Child B ; 10 - 15 点 → Child C

3) 死亡判定

<モデル>

ロジスティック回帰分析または Cox の比例ハザード回帰分析により生存死亡を判定する。このときの説明変数は性別、年齢、肝癌ステージ、Child-Pugh、癌由来 (HBV・HCV・NBNC) とする。

D. 考察 ならびに E. 結論

本分担研究では、班全体で構築している肝炎・肝癌の自然史モデルについて疫学資料やモデルの評価を行った。

肝癌罹患までのシミュレーション実施について、HBV・HCV のウイルス性肝疾患では、これまでの疫学研究で得られた HBV・HCV 新規発生率、病態推移確率等の資料によりほぼ実施可能であると考えられた。一方、非ウイルス性肝疾患では、引き続き資料の収集およびパラメータ設定が必要である。腫瘍のシミュレーション実施に関して、腫瘍の数、サイズ、脈管浸潤に関するモデルはほぼ完成しているが、実際のデータとの適合については不明である。肝癌罹患以降のシミュレーション実施については、性、年齢、肝癌 Stage、Child-Pugh、癌由来 (HBV・HCV・NBNC) を目的変数とした Logistic モデルあるいは Cox 比例ハザードモデルであり、資料の収集が必要である。

以上のことから、一部のパラメータについて資料の補完あるいは推定を行うことにより肝炎・肝癌の自然史についてはシミュレーションが可能であると考えられる。一方、検査や治療等の介入については、初期分布やシミュレーションの設定等検討すべき点があると考えられた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

【原著】

1. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver International*. 2016; in press
2. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index. *J Gastroenterol*. 2015, in press
3. Tanaka J, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Asao T, Ohisa M, Tsuchiya S, Yorioka N, The association of hepatitis C virus infection with the prognosis of chronic hemodialysis patients: a retrospective study of 3,064 patients between 1999 and 2010, *Journal of Medical Virology*, 2015;87(9):1558–1564.
4. Ohisa M, Kimura Y, Matsuo J, Akita T, Matsuoka T, Sakamune K, Katayama K, Do H S, Miyakawa Y, Tanaka J. Estimation number of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from the medial claim from 2008 to 2010 in Japan, *Hepatology Research*, 2015;45(12):1228-1240.
5. Sibley A, Han KH, Abourached A, et al. (Tanaka J. 120 人中 108 番目). The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume 3. *J Viral Hepat*. 2015;22 Suppl 4:21-41.
6. Alfaleh FZ, Nugrahini N, Matičić M, et al (Tanaka J. 120 人中 110 番目). Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume 3, *J Viral Hepat*. 2015;22 Suppl 4:42-65.
7. Katayama K, Sato T, Do H S, Yamada H, Tabuchi A, Komiya Y, Matsuo J, Nakashima A, Ohisa M, Akita T, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J. Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Japan: prevalence, incidence and occult HBV infection, *Hepatology Research*, 2015; 45(12):1211-1219.
8. Yamada H, Takahashi K, Lim O, Svay S, Chuon C, Hok S, Do SH, Fujimoto M, Akita T, Goto N, Katayama K, Arai M, Tanaka J. Hepatitis E virus in Cambodia: Prevalence among the general population and complete genome sequence of genotype 4, *PLoS One*, 2015;10(8):e0136903.
9. Yamada H, Fujimoto M, Somana S, Lim O, Hok S, Goto N, Ohisa M, Akita T, Matsuo J, Do S H, Katayama K, Miyakawa Y, Tanaka J. Seroprevalence, genotypic distribution and potential risk factors of hepatitis B and C virus infections among adults in Siem Reap, Cambodia, *Hepatology Research*, 2015;45(4):480-487.
10. Do SH, Yamada H, Fujimoto M, Ohisa M, Matsuo J, Akita T, Katayama K, Van Nguyen N, Miyakawa Y, Tanaka J. High prevalence of hepatitis B and C virus infections among adults

living in Binh Thuan province, Vietnam, Hepatology Research, 2015;45(3):259-268.

11. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, et al. (120 人). Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 3. J Viral Hepat. 2015;22 Suppl 4:4-20

【著書】

1. 田中純子、片山恵子. 日本における肝癌の疫学的動向・概論, 日本臨牀 増刊号 最新肝臓学, 日本臨牀社, 2015;73(1):51-58.
2. 田中純子、秋田智之. 肝がんの疫学, 肝がん, 最新医学社, 2015;103:21-29.
3. 田中純子. わが国における肝癌の動向, 肝がん白書, 一般社団法人 日本肝臓学会, 2015.

【総説】

1. 田中純子、片山恵子. C型肝炎の疫学と対策, 日本臨牀, 2015;73(2):201-207.
2. 田中純子、片山恵子. 国内外におけるB型肝炎の疫学, 血液内科, 2015;70(1):111-116.
3. 田中純子. ウイルス肝炎の疫学 update, Medical Practice, 2015;32(3):419-425.
4. 田中純子. 片山恵子, わが国におけるHCV感染の疫学, CURRENT THERAPY, 2015;33(9):8-14.
5. 田中純子. 疫学的視点から見た肝炎ウイルス感染者の状況とその対策, 最新医学, 2015;70(9):1763-1769.
6. 田中純子. わが国のウイルス肝炎の現況, 日本医師会雑誌, 2015;144(7):1402-1406.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

数理モデルによる腫瘍発生過程のシミュレーション

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 伊森晋平 大阪大学大学院基礎工学研究科 助教
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

研究要旨

科学的根拠に基づくがん対策の評価および数値目標の提供を目指して、まずは自然史に対するモデリングを行うことが課題となっている。そこで、個人ごとの腫瘍発生過程を、数理モデルに基づいて、マイクロシミュレーションにより再現することを試みた。肝がんにおける腫瘍発生過程のシミュレーションで得られた累積腫瘍発生リスクの数値は、国立がん研究センターが公表している肝がんの罹患率や死亡率から推計した累積がん罹患リスクの値にほぼ適合した。数理モデルおよびシミュレーションの方法は妥当であったとが、今後はさらに精密なモデリングを検討する必要があると考えられる。本研究で用いた方法は、大腸がんにおけるアデノーマ発生過程など、他の臓器がんにも適用することができる。

A. 研究目的

本研究班は、がん対策推進基本計画におけるがん対策の評価および将来の目標を決定する際に、科学的根拠に基づいた結果を数理シミュレーションにより得られる結果として提供することを目的として研究を行っている。具体的にはがんの臓器別に、リスク要因存在割合や介入対策普及割合の年次推移に基づいて、過去のがん死亡率や罹患率の動向を説明するモデルを開発し、がん死亡減少の数値目標値を提供することを目指している。その基盤となるのは、介入対策が行われなかった場合の動向（いわゆる自然史）に対するモデリングである。

我々はアメリカ国立がん研究所が支援している CISNET (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network) プロジェクトなどで取り入れられているマイクロシミュレーションという手法に着目した。これは、臓器別に発がんの仕組みや罹患・死亡などの病態推移を数理モデルや確率分布を用いて表現し、コンピュータで乱数を発生させて個人ごとの病態推移を再現するものである。

本研究では、個人ごとの腫瘍発生過程を、数理モデルに基づいたマイクロシミュレーションにより再現することを試みる。本報告では日本において主要な部位の一つであり、かつ複雑な自然史をもつと考えられる肝がんを中心に取り上げる。キャリア、肝炎、肝硬変といった前段階の自然史を受け継ぐ形で、個人ごとの腫瘍発生過程に関するモデルを構築し、生涯腫瘍発生数および発生年齢をシミュレーションによって数値的に再現する。そして、得られた結果を腫瘍の成長過程やステージの決定へとつなげることにより、肝がんの自然史全体を再現する。さらに、肝がんのみならず、大腸がんなど他の臓器がんにもマイクロシミュレーションの適用を検討していく。

なお、以降の記述は H26 年度分担研究報告書の内容を大幅に修正したものである。

B. 研究方法

①腫瘍発生数の分布についての考察

肝がんにおける腫瘍発生数の分布に関しては、「第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告（2006～2007）」（日本肝癌研究会，平成 26 年 5 月発行）の基礎統計データのうち、以下の集計結果を利用する。

- 臨床的に原発性肝細胞がんと診断された症例 18,659 例（男性 13,218 例、女性 5,441 例）の年齢分布（5 歳区分）
- 肝細胞がん症例（腫瘍数不明の症例を除く）18,467 例に対する、画像診断で発見された腫瘍数の分布（1 個～5 個、6 個以上の 6 カテゴリー、男女区別なし）

このうち、腫瘍数の分布に対して数理モデルをあてはめる際には、以下の点に注意が必要である。

- a) 肝がんと診断されていない（腫瘍が発見されていない）大多数の人のデータが含まれていない。
- b) 腫瘍数の分布は診断時の年齢で観測されたデータであり、その年齢は人によって異なる。
- c) 腫瘍が発見される時機には個人差があり、早期の症例もあれば末期の症例もある。

このため、腫瘍数の分布に対して Poisson 分布のような単純な確率分布をあてはめることができない。実際、腫瘍数が 6 個以上のカテゴリーに属する症例が Poisson 分布のみでは説明できないほど多い。特に、いわゆる過剰変動の状況が生じており、その原因として、b), c)のほか、腫瘍発生率自体に個人差が生じていることが考えられる。

以下簡単のため、臨床診断において、腫瘍はすべてもれなく発見され、腫瘍が 1 個でも発見された場合、肝がんであると診断されるものとする。a) の問題点に対処するために、腫瘍数が 1 個以上であるという条件のもとでの腫瘍数の条件付分布を考える。さらに、過剰変動の問題点に対処するため、腫瘍発生率自体も個人ごとに確率的に変動すると仮定する。診断により腫瘍が発見された人における腫瘍数の分布は、平均診断時年齢における累積腫瘍発生率と、個人差を表す確率変数の分散パラメータを用いて、近似的に求められる。

②腫瘍発生過程のモデリング

仮に腫瘍発生リスクが生涯にわたり一定であるならば、個人ごとの腫瘍発生は単純な Poisson 過程によってモデリングすることが可能である。しかしながら、実際には腫瘍発生リスクは年齢とともに大きく変動し、増大から減少に転じる山型の形状をもつと考えられる。このような状況での腫瘍発生過程を表現するために、非同次 Poisson 過程という確率過程を用いる。実際に CISNET の大腸がんに関するモデリング・グループの一つも、腫瘍の前段階であるアデノーマの発生に対して非同次 Poisson 過程を適用している。

具体的な定式化は次のとおりである。腫瘍が発生する年齢の範囲を (t_0, t_U) (ここでは 0~90 歳) とする。①での考察に基づき、個人ごとの年齢 t までの腫瘍発生数 $N(t)$ は、個人差を考慮した以下のゼロ膨張 Poisson (ZIP: Zero Inflated Poisson) 分布に従うものと仮定する。

$$P(N(t) = 0|\theta) = p_0 + (1 - p_0) \exp\{-\theta\Lambda(t)\}$$

$$P(N(t) = n|\theta) = (1 - p_0) \exp\{-\theta\Lambda(t)\} \frac{\{\theta\Lambda(t)\}^n}{n!} \quad (n = 1, 2, \dots)$$

ここに、 p_0 ($0 \leq p_0 < 1$) は腫瘍発生リスクを負わない集団の存在を想定した定数であり、 θ は個人差を表す確率変数 (対数正規分布を仮定) である。 $\Lambda(t)$ は年齢 t までの累積腫瘍発生率 (ハザード) であり、腫瘍発生率 (1 年あたりの平均発生数) を $\lambda(t)$ とするとき、 $\Lambda(t) = \int_{t_0}^t \lambda(s) ds$ という関係をもつ。さらに、異なる年齢範囲同士での腫瘍発生数は互いに独立であるとする。これらの仮定により、腫瘍発生年齢に対する非同次 ZIP 過程が定義される。

③累積腫瘍発生率の推定

②で述べたモデルに基づいて、個人ごとの腫瘍発生数および発生年齢を乱数で再現したい。そのためには、まず年齢 t までの累積腫瘍発生率 $\Lambda(t)$ を与える必要がある。H26 年度分担研究報告書では正規分布の累積分布関数と同じ形状の関数を用いたが、今回はこれを改良して、近似的に以下の関係が成り立つことを利用する。

$$P(N(t) \geq 1) \approx (1 - p_0)\{1 - \exp(-\Lambda(t))\}$$

年齢 t までに 1 個以上の腫瘍が発生する確率 $P(N(t) \geq 1)$ を近似的に累積がん罹患リスクとみなして、 $\Lambda(t)$ を推定する。

累積がん罹患リスクは、公表データから、加茂他 (2005) に述べられている方法を用いて算出される。ここでは、厚生労働省簡易生命表の死亡率 (1 歳区分)、および国立がん研究センター・がん情報サービス「がん登録・統計」のウェブサイトで公開されている肝がん死亡率・罹患率 (0~89 歳, 5 歳区分) を用いた。肝がん罹患しない人の割合は算出されるが、定数 p_0 を精密に推定することは困難であったため、累積がん罹患リスクのグラフに基づいて妥当な値を設定した (男性 0.96, 女性 0.98)。

④シミュレーションの方法

③で述べた方法により推定された累積腫瘍発生率などを用いて、人口を 10 万人として、以下の操作を人数分繰り返す。

1. 個人差を表す確率変数 θ を乱数によって生成する。
2. 生涯腫瘍発生数 $N = N(t_U)$ を②の ZIP 分布から乱数によって生成する。
3. 生成された N のもとで、腫瘍発生年齢 T_1, \dots, T_N を独立に累積分布関数 $F(t) = \Lambda(t)/\Lambda(t_u)$ の確率分布から乱数によって生成する。

シミュレーション結果の要約として、任意の年齢における腫瘍数の分布、さらに 1 個以上の腫瘍が発生する確率 $P(N(t) \geq 1)$ を算出する。

C. 研究結果

シミュレーションによって得られた累積腫瘍発生リスク（年齢の関数）を図1に示す。この結果は、加茂他（2005）の方法で算出した累積がん罹患リスクにほぼ適合した。ただし高齢になるにつれて誤差が大きくなった。

生涯腫瘍発生数の分布を図2に示す。さらに、腫瘍発生数の分布の要約統計量を表1に示す。表中の診断時年齢における腫瘍発生数の分布は、B-①で述べた全国原発性肝癌追跡調査報告の基礎統計データの年齢分布に従って年齢をランダムに生成することにより再現したものである。同データの腫瘍数の条件付分布は平均 2.57、標準偏差 2.91（6 個以上のカテゴリーは便宜上 10 として計算した）であり、シミュレーション結果の方が平均・標準偏差とも小さい値であったことから、実際のデータの方が、個人差が大きいことが示唆される。

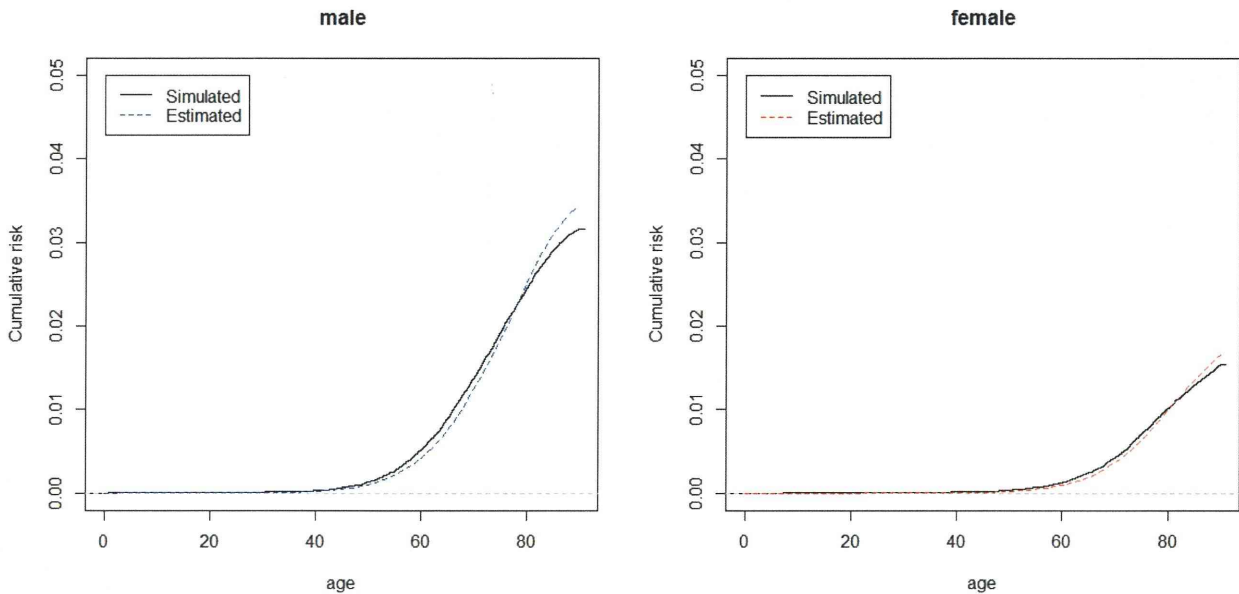


図1：累積腫瘍発生リスク（左が男性，右が女性）。実線（黒）はシミュレーションによる結果、破線（青または赤）は加茂他（2005）の方法で算出した累積がん罹患リスク。

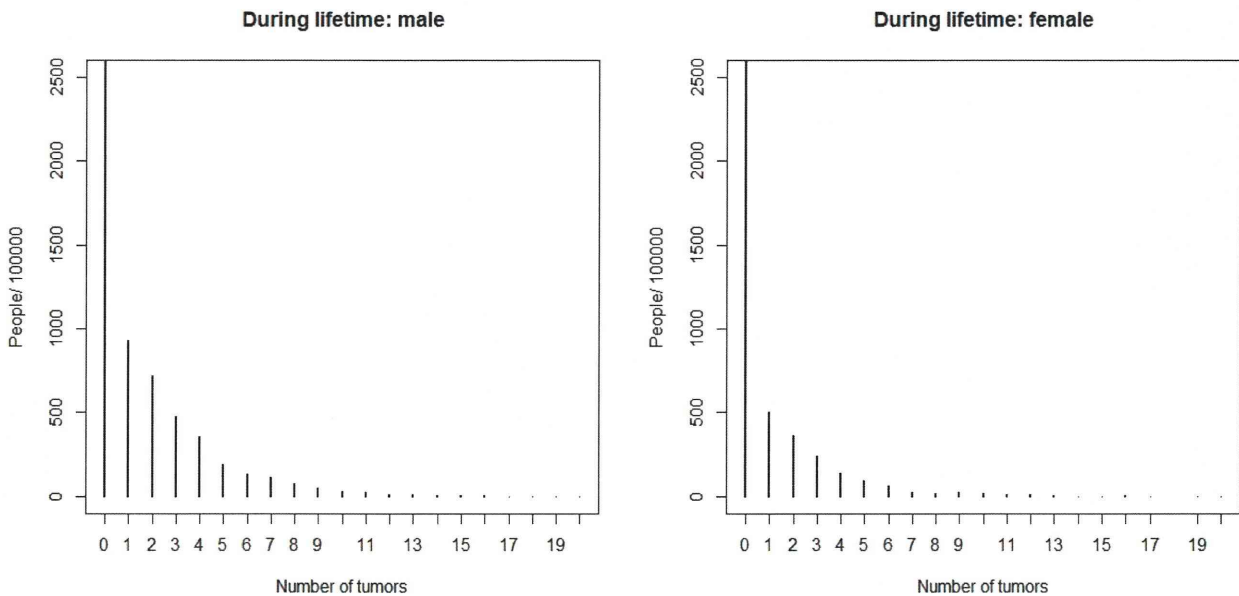


図2：生涯腫瘍発生数の分布（10万人あたり、左が男性、右が女性）。

表 1：腫瘍発生数の分布の要約統計量

	性別	発生数 1 以上の割合 (腫瘍発生リスク)	発生数 1 以上のもとの条件付分布	
			平均	標準偏差
診断時年齢	男性	0.01157	1.91	1.42
	女性	0.00407	1.72	1.35
生涯	男性	0.03163 (0.0342)	3.26	2.83
	女性	0.01537 (0.0165)	3.01	2.56

腫瘍発生リスク：括弧内は公表データから加茂他(2005)の方法で算出した累積がん罹患リスク。

D. 考察

結果を見る限り、腫瘍発生過程のモデルおよびシミュレーションの方法はほぼ妥当であると考えられる。ただし、今回用いたモデルの仮定と実際の自然史の間には次に述べるようなギャップがある。

- 個人ごとの腫瘍発生数・年齢に対する確率分布では、単純に累積腫瘍発生率に個人差変数を乗じたものを強度として用いた。しかしながら、実際には肝がんのリスクは個人の肝臓の状態に大きく依存すると考えられる。肝がんに至るまでの自然史の流れとして、肝炎ウイルス (B 型/C 型) のキャリア、肝炎や肝硬変などを考慮する必要があり、とくに肝硬変の人は肝がんに至るリスクが高い。したがって、前段階によって肝がんに至るリスクが個人の状態に依存して変化するようにモデリングを行うのが自然であり、これについては分担研究者 (伊森) らを中心に検討を行っているところである。
- 腫瘍発生リスクを近似的にがん罹患リスクとみなしたが、実際には腫瘍の発生から肝がんと診断されるまでの間にはタイムラグがある。さらに、自然史に対するモデリングでは、滞在時間 (検診で発見可能な腫瘍が発生しているが症状として現れない期間) を考慮する必要がある。検診によって肝がんと診断される年齢は中途打ち切り観測であることに注意が必要である。

次に、肝がん以外の臓器がんの発生過程のシミュレーションについても考察する。B-②で述べたように、大腸がんでは、腫瘍の前段階であるアデノーマの発生に対して、ゼロ膨張非同次 Poisson 過程を適用することが考えられる。アデノーマの発生個数に関するデータは入手困難であると思われるため、腫瘍の個数のデータが利用できればこれを代用することになる。その場合、癌化するアデノーマの割合と、癌化するまでのタイムラグを考慮する必要がある。アデノーマの発生から癌化に至る自然史は、CISNET の先行研究を参考にしつつ、研究代表者 (加茂) らとともに検討を行っている。

E. 結論

本研究では、腫瘍発生過程の数理モデルを検討し、肝がんに関する公表データを活用して、シミュレーションにより個人ごとの生涯腫瘍発生数および発生年齢を再現した。得られた累積腫瘍発生リスクなどの数値は、公表データの値にほぼ適合した。数理モデルおよびシミュレーションの方法は妥当であったと考えられるが、今後はさらに精密なモデリングを検討する必要がある。さらに、大腸がんをはじめ、他の臓器がんにおける腫瘍発生過程の数理モデルについても検討し、シミュレーションを実施する。

F. 健康危険情報 (総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

山口祐介, 坂本亘, 後藤昌司 : メタ・アナリシスの要点と解釈. 骨粗鬆症治療, 14(3), 264-267, 2015.

2. 学会発表

S.Hagihara, W.Sakamoto : Performance of Bayesian inference with integrated nested Laplace approximation in generalized linear mixed effect models, The 24th South Taiwan Statistical Conference, Changhua(Taiwan), June, 2015.

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

参考文献

加茂憲一・金子聰・吉村公雄・祖父江友孝（2005）. 日本におけるがん生涯リスク評価. 厚生指標, 52 (6), 21-26.

諸外国のがん計画における目標値設定に関して

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 主任研究員
研究協力者 福井 敬祐 大阪府立成人病センターがん予防情報センター 研究員
研究協力者 片野田耕太 国立がん研究センターがん対策情報センター 室長
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

研究要旨

次期がん対策推進計画の策定に向けて、がん死亡率をはじめ各種目標値の設定に関して、検討時の資料となるよう、諸外国におけるがん計画における状況を調査した。まず、国レベルのがん対策に関する計画を米国、英国、カナダ、オーストラリアについて入手し、過去のがん計画の評価及びその後の計画について調べた。米国に関しては州毎にがん対策計画を策定しているため、その中で、本研究班で実施しているような数理モデルに基づくシミュレーションによる結果が使用されているものがないかを調査した。

米国は、Healthy People（日本での健康日本 21 に該当）の 2010 年版とその評価および 2020 年版について、比較した。英国は、NHS Cancer Plan 2000 年版と、最新の 2015-2020 年版について、確認した。カナダ・オーストラリアは最新の Cancer Plan についてどのような指標が使われているかを調査した。米国・カナダ・オーストラリアの各州の Comprehensive Cancer Control Plan (CCCP) を入手し、「CISNET」、「Simulation」、「Model」のキーワードで検索し、使用状況を確認した。

米国においては Healthy People 2010 で掲げた死亡率減少の目標値は半分程度しか達成できず、2020 年版においては死亡率減少の目標値を 11% と下方修正した。一方、英国では NHS Cancer Plan 2000 で掲げた 75 歳未満の全がん死亡率 20% 減は期間半ばにして達成していた。その後の Cancer Plan では、生存率の向上に関する目標値設定がなされた。カナダ・オーストラリアでは、死亡率の目標値設定はなく、各種対策により回避可能な死亡数や罹患数 (Avoidable death, cases) などが掲げられていた。米国・カナダ・オーストラリアの各州の CCCP において、「CISNET」、「Simulation」のキーワードが用いられている州はなく、「Model」においても、Logic Model 以外、数理モデルとしての Model キーワードが見られたのはわずかであった。

A. 研究目的

本研究班では、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、がんの臓器別にシミュレーションモデルを開発することを目的に研究を実施している。このようなシミュレーションモデルの開発は主に米国において盛んであり、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/>) が先行事例として挙げられる。一方、実際のがん対策計画において、シミュレーションモデル研究の成果に基づく目標値設定がどの程度なされているかは明らかになっていない。

また、我が国におけるがん対策推進基本計画は、平成 26 年度に第二期計画の中間評価が行われ、現行の状況では、目標に掲げていた 75 歳未満全がん年齢調整死亡率の 20% 減は達成困難であり、17% 程度にとどまることが明らかとなった。そこで、第三期がん対策推進基本計画においては、中間評価をふまえた上で、さらに新しい目標値のもと、計画・立案される必要がある。本分担報告では、次期がん対策推進基本計画を検討する上での基礎的資料とするために、諸外国における過去のがん対策計画に関して、目標値設定及びその達成度やその後の計画についてまとめる。また、本研究班において取り組んでいるようなシミュレーションモデルに基づくがん死亡率減少に関する研究成果が実際のがん対策計画にどの程度取り入れられているかを調査する。

B. 研究方法

1. 各国のがん対策計画

UICC（世界対がん連合）が運営する Website: International Cancer Control Partnership[1]には、各国の Cancer Plan へのリンクが掲載されている。また、米国各州のがん対策計画（Comprehensive Cancer Control Plan）は米国 CDC（疾病予防管理センター）の Web に掲載されている[2]。

(1) 米国

Healthy People[3]は日本での健康日本 21 に相当する健康計画である。その計画におけるがんの部分に関して 2010 年版（Healthy People 2010）とその評価および 2020 年版（Healthy People 2020）について、項目内容および目標値を比較した。

(2) 英国

英国では、1999 年に”Saving Lives: Our Health Nation”において、がんについての目標値を掲げたのを受けて、その後 NHS（National Health Service, 国民保健サービス）ががんに特化した NHS Cancer Plan 2000 を発表した。その後、A Progress Report (2005) や Cancer Reform Strategy (2007) など、数年に一度がん計画を発表している。最新は”Archiving World-class cancer outcomes: A strategy for England 2015-2020”であり、これを確認した。

(3) カナダ

カナダでは Canadian Partnership Against Cancer というグループ（行政、研究者のみならず、患者団体など多くの関連団体からなる融合体）が、がん対策に取り組んでいる。2007 年より、Cancer Plan に基づく対策が取られはじめた。ここでは、”2012-2017 年版の Sustaining Action, Toward a shared vision 2012-2017”[4]および、最新版の”The Canadian Strategy for Cancer Control: 2017-2022, We see progress”[5]を紹介する。

(4) オーストラリア

オーストラリアにおける最新の Cancer Plan は”CANCER AUSTRALIA: Strategic Plan 2014-2019”[6]について調べた。

2. 米国・カナダ・オーストラリア各州におけるがん対策計画でのシミュレーションモデルの活用

米国では、州レベルでがん対策計画を企画・立案・実行・評価しているため、の各州の Comprehensive Cancer Control Plan (CCCP) を米国 CDC の Web[2]より入手した。また、カナダ、オーストラリアでも、州レベルでのがん計画が作成されている。この二つの国については、Website: International Cancer Control Partnership[1]の Web ページに掲載されている分について調べた。入手した州レベルのがん計画に関して、シミュレーションモデルによる研究成果が活用されているかどうかを検討するために、「CISNET」、「Simulation」、「Model」のキーワードで検索し、使用状況を確認した。

C. 研究結果

1. 各国のがん対策計画

(1) 米国

Healthy People 2010 において、がん関連の目標 (Target) は 15 項目が掲げられていた (表 1)。全がん年齢調整死亡率 (全年齢) は最初の項目であり、Baseline 値は人口 10 万人対 200.8 (1999 年) で、Target 値として 21%減の 158.6 が掲げられていた。しかし、評価時の値は 178.4 (2007 年) であり、半分程度の達成にとどまった。次期計画である Healthy People 2020 では、Baseline 値が 179.3 (2007 年) でそこから 10%減の 161.4 が Target 値として示された。

表 1 には Healthy People 2010 と Healthy People 2020 の項目を並べた。2010 年版では死亡率 (3-1~3-8、全がん、部位別)、検診受診率 (3-11~3-13)、検診に関する (医療従事者による) カウンセリングの実施 (3-10)、生存率 (3-15)、がん登録 (3-14) に関する 15 項目であったが、2020

年版にはこれに、大腸浸潤がんの罹患率 (C-9)、子宮頸部浸潤がん罹患率 (C-10)、乳がん進行がん罹患率 (C-11) のように検診により減らせる罹患率が目標値に加わった。また、日焼けに関する項目や、数値目標はないもののがんサバイバーの QOL が項目に追加された。

(2) 英国

1999 年に英国政府より発出された”Savings Lives: Our Healthier Nation”においては、がんだけでなく、各種疾病による死亡率の目標値が掲げられた。中でもがんに関しては、2010 年までに 75 歳未満の全がん年齢調整死亡率の 20%減を目標値として設定された。2000 年に発表された”The NHS Cancer Plan”は英国で最初のがん対策計画で先の 1999 年の”Savings Lives: Our Healthier Nation”と同様のがん死亡率の目標値としては 75 歳未満の全がん年齢調整死亡率の 20%減が掲げられた。しかし、2005 年の中間評価においては、全がん死亡率の減少傾向が大きいいため、計画期間半ばの時点で達成可能であるとされた[7]。

英国のがん計画においては、2000 年当初より、全がん死亡率よりもむしろ生存率向上に関する言及や社会経済指標による格差への言及が強調されていた。特になん患者の生存率に関しては、欧州におけるがん患者の生存率調査 (EUROCARE study) の結果より、欧州の中で最も生存率が低かったことを受けて、国家レベルでその改善に対策が取られるようになった。

また、がん患者の生存率における社会経済格差に関しても、Postcode Lottery と呼ばれ、居住地 (社会経済指標を推定) によりがんの生存率に差が生じているという報告が 1999 年時点でなされていた[8]。そのため、2000 年版 Cancer Plan から最新版にいたるまで、がん患者の生存率における社会経済格差に関する記載がみられ、格差解消に特化した報告書も作成されている。

最新のイングランドのがん計画 ”Archiving World-class cancer outcomes: A strategy for England 2015-2020”[9]においては、国としての目標値設定ではなく、Clinical Commissioning Group (医療圏) ごとの状況を記載し、目標値とどの程度離れているかなどを図示する評価方法を提案している。その中には、75 歳未満全がん死亡率に加え、1 年生存率や検診受診率、早期診断割合、治療までの待ち時間などの項目が含まれている。

(3) カナダ

カナダの Cancer Plan “Sustaining Action, Toward a shared vision 2012-2017 | Strategic Plan” には、全がん死亡率などの明確な数値目標は掲載されていなかった。一方で、たばこ対策や検診受診により避けられる死亡数・罹患数に関する言及があり、それによる国家コスト削減に関する記載もあった。

カナダのがん対策計画において注目すべき点は、当研究班で取り組んでいるようなシミュレーションモデルにより、がん対策の優先順位を検討するという取り組み (Cancer Risk Management Model: CRMM) に関する記載である。

また、最新の”The Canadian Strategy for Cancer Control: 2017-2022, We see progress”においては、10 年後だけでなく、30 年後 (2007 年起算で 2037 年) までの長期目標として、「カナダ人におけるがん発症の減少 (Fewer Canadians develop cancer)」、「カナダ人におけるがん死亡の減少 (Fewer Canadians die from Cancer)」、「がんとなったカナダ人におけるよりよい QOL の実現 (Canadians affected by cancer have a better quality of life)」を提示している。20 年後 (2027 年) の intermediate な目標、10 年後 (2017 年) の immediate な目標も掲げられている。ただし、全がん死亡率の X%減少といった具体的な全体の数値目標はない。

毎年報告されている”Cancer System Performance Report”には、対策ごとにより具体的な数値目標及び各州における現状が提示されている。

(4) オーストラリア

オーストラリアでは 2006 年に制定された The Cancer Australia Act の中で、“Cancer Australia”ががん対策計画として、位置づけられ報告されている。最新の “Cancer Australia, Strategic Plan 2014-2019”において、がん死亡率や罹患率の現状や将来推計値は示されていたり、Strategic goal として 4 つの目標が提示されていたりしたもの、目標値に該当する数値は提示されていなかった。

Valiation in outcomes として、地理的、社会経済的、民族別、がんの種別に格差についてわかりやすい図示 (infographics) を使用して紹介していた。また、生存率が世界で一番高いレベルを達

成しているというポジティブな表現もみられた。

2. 米国・カナダ・オーストラリア各州におけるがん対策計画でのシミュレーションモデルの活用

米国の全州およびカナダ・オーストラリアのいくつかの入手できた州の Cancer Control Plan の PDF を「CISNET」、「Simulation」、「Model」のキーワードで検索し使用用途を確認した。「CISNET」、「Simulation」のキーワードが計画内に使用されているものはなかった。

「Model」のキーワードはいくつかの州レベルのがん対策計画で使用されていた。米国・Florida 州において、system dynamics model（システムダイナミクス、シミュレーションの一手法）に関する言及が見られた。Iowa 州では、Cancer risk assessment model として、がんのリスク評価モデルに関する記載があった。Louisiana 州では decision making model と記載されていたが、前立腺がん検診に関する情報提供を受けた上で受診を決めるかどうかという内容であった。Michigan 州では、Breast cancer risk prediction model という内容で使用されていた。New Jersey 州では Model を用いて High mortality group を特定するという文脈であった。他には Logic model というがん対策の PDCA サイクル評価のモデルにおいて、いくつかの州で使用されていた。

D. 考察

1. 各国のがん対策計画における目標値

全がんの年齢調整死亡率を目標値に掲げていたのは 2000 年時点の英国 NHS Cancer Plan と米国の Healthy People であった。英国に関しては、NHS Cancer Plan 2000 において、75 歳未満の全がん死亡率が目標に掲げられていたが、期間半ばに達成しており、その後、全体目標的な意味での全がん死亡率は掲げられておらず、むしろ、生存率に関する言及が多かった。また、米国の Healthy People では、死亡率のみならず、罹患率（がん検診の部位）や生存率（5 年以上生存者割合）など多彩な目標値設定がなされており、我が国においても、全がん死亡率だけでなく、罹患率や生存率、また各種対策による回避可能な死亡数、罹患数などについて、今後導入を検討する必要があると感じた。

また、英国の NHS の計画においては、各地域における指標の Valiation を表現するような提示がされており、都道府県レベルでがん対策を実施している我が国においても必要な提示方法であると思われる。

2. がん対策計画でのシミュレーションモデルの活用

州レベルのがん対策計画においては、まだシミュレーションモデルによるがん対策の目標値設定はなされていなかった。しかし、州によってはかなり詳細に現状把握及び目標設定がなされていたので、本文中には記載がなくとも、がん対策計画を考える際には検討された可能性もある。

カナダ全体の計画や報告書では、CRMM というシミュレーションモデルによるがん対策を立案・評価するプロジェクトが多く引用されていた。CRMM のプロジェクトでは、カナダの各州におけるがん対策を効果的に実施するための検討ツールとして、カナダオリジナルのデータに基づくシミュレーションモデリングが取り込まれている[10]。2016 年 3 月現在、肺がん[11]、大腸がん[10]、子宮頸がん[12]に関するモデルが完成している。また、これらの研究成果は各州のデータに基づき、独自のシナリオ設定により、簡単に罹患率・数、死亡率・数のシミュレーションができるような Web-based tool の開発もなされ、各州がん対策担当者への研修も行われている。

E. 結論

諸外国のがん対策計画における目標値設定について調べた。全がん死亡率のみならず、多彩な評価指標を設けており、我が国においても罹患率や生存率など他の指標に関する検討が必要であることがわかった。また、シミュレーションモデルを活用したがん対策に関する取り組みは特にカナダが進んでおり、シミュレーションモデルを用いた州レベルのがん対策への還元なども行われていた。日本における活用に応用したい。

表1. 米国 Healthy People 2010 と 2020 のがん関連項目の対応表 Baseline 値と Target 値

2010	2020	Baseline値	Target値
3-1	C-1 全がん年齢調整死亡率(人口10万対)	179.3	161.4
3-2	C-2 肺がん年齢調整死亡率(人口10万対)	50.6	45.5
3-3	C-3 女性乳がん年齢調整死亡率(人口10万対)	23	20.7
3-4	C-4 子宮頸がん年齢調整死亡率(人口10万対)	2.4	2.2
3-5	C-5 大腸がん年齢調整死亡率(人口10万対)	17.1	14.5
3-6	C-6 口腔咽頭がん年齢調整死亡率(人口10万対)	2.5	2.3
3-7	C-7 前立腺がん年齢調整死亡率(人口10万対)	24.2	21.8
3-8	C-8 悪性黒色腫年齢調整死亡率(人口10万対)	2.7	2.4
new	C-9 大腸浸潤がん罹患率(人口10万対)	46.9	39.9
new	C-10 子宮頸部浸潤がん罹患率(人口10万対)	8	7.2
new	C-11 乳がん進行がん罹患率(人口10万対)	44.3	42.1
3-14	C-12 がん登録：期待登録数の95%以上達成の州(%)	43	51
3-15	C-13 がん診断後5年以上生存者割合(%)	65.2	71.7
new	C-14 がんサバイバーの精神・身体健康関連のQOL向上	Data	not available
3-11	C-15 最新のガイドラインに準じた子宮頸がん検診受診率(%)：過去3年以内のPap Test21-65歳	84.5	93
3-12	C-16 最新のガイドラインに準じた大腸がん検診受診率(%)：生涯受診？50-75歳	52.1	70.5
3-13	C-17 最新のガイドラインに準じた乳がん検診受診率(%)：生涯受診？50-74歳	73.7	81.1
new	C-18 現在のガイドラインと一致したがん検診に関してカウンセリングを受けた人の割合(%)		
3-10f	C-18.1 マンモグラム検査に関するカウンセリングを受けた人の割合：50-74歳	69.8	76.8
3-10g	C-18.2 Pap testに関するカウンセリングを受けた人の割合：21-65歳	60.2	66.2
3-10d, e	C-18.3 大腸がん検診に関するカウンセリングを受けた人の割合(検討中)		
new	C-19 前立腺がん検診のためのPSA検査のメリット・デメリットに関して相談した人の割合(%)：40歳以上	14.4	15.9
new	C-20 有害なUV照射への曝露を減らしたり日焼けを避けたりする行動をとる人の割合(%)		
new	C-20.1 若者におけるGrade 9-12の日焼けの減少(検討中)		
new	C-20.2 18歳以上の過去12か月以内の日焼け経験の割合(%)	37.5	33.8
new	C-20.3 日焼けマシンによるGrade 9-12の日焼けをした若者の割合(%)	15.6	14
new	C-20.4 日焼けマシンによるGrade 9-12の日焼けをした18歳以上の割合(%)	5.6	3.6
3-9a	C-20.5 Grade 9-12の日焼けに対する予防行為をする若者の割合(%)	9.3	11.2
3-9b	C-20.6 Grade 9-12の日焼けに対する予防行為をする18歳以上の割合(%)	67	73.7

Appendix D <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/cancer/objectives>

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Ito Y, Nakaya T, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Uehara S, Sato KK, Endo G, Hayashi T: Investigation of Spatial Clustering of Biliary Tract Cancer Incidence in Osaka, Japan: Neighborhood Effect of a Printing Factory. *J Epidemiol* 2016, [in press].

Noura S, Ohue M, Ito Y, Miyoshi N, Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K: New Staging System for Colorectal Cancer Patients with Synchronous Peritoneal Metastasis in Accordance with the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma: A Multi-Institutional Study. *Dig Surg* 2016, 33(1):66-73.

Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, Ishikawa O, Sakon M: Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2015, 102(7):776-784.

Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Ito Y, Fukui K, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepatol Res.* 2015:[in press].

伊藤ゆり, 中山富雄: 肺がん生存率の国際比較. *肺癌* 2015, 55:266-272.

2. 学会発表

Ito Y, Miyashiro I, Hattori M, Nishino Y, Ioka A, Nakayama T, Rachet B: Trends in cure proportion of major cancer sites in Japan: 1993-2006 (J-CANSIS study). In: 7th Annual Asian Oncology Summit: 10-12 Apr. 2015; Shanghai, China; 2015: P0145 [Poster].

Ito Y, Nakaya T, Ioka A, Nakayama T, Uehara S, Sato KK, Endo G, Hayashi T: Investigation of spatial clustering of biliary tract cancer incidence in Osaka, Japan: neighbourhood effect of a printing factory. In: Society for Epidemiologic Research 48th Annual Meeting: 16-19 Jun. 2015 (Poster Session 3. Cancer/Environment, 18 Jun. 2015) 2015; Denver, US; 2015: No. 826.

伊藤ゆり, 宮代勲, 服部昌和, 田中里奈, 松坂方士, 尾瀬功, 吉村章代, 伊藤秀美, 細野覚代, 中山富雄: がん患者における治癒割合の推移: J-CANSIS study 1993-2006年診断例. In: がん予防学術大会 2015 さいたま: 5, June 2015; さいたま市, 一般演題 1 (口演); 2015.

伊藤ゆり, 福井敬祐, 森島敏隆, 中田佳世, 田淵貴大, 中山富雄, 宮代勲, 松浦成昭: 大阪府のがん生存率は30年間でどの程度向上したか?: 1975-2008年診断例による分析. In: 第26回日本疫学会学術総会: 2016; 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

文献

1. International Cancer Control Partnership [<http://www.iccp-portal.org/>]
2. National Comprehensive Cancer Control Program [http://www.cdc.gov/cancer/ncccp/ccc_plans.htm]
3. Healthy People [<http://www.healthypeople.gov/>]
4. Sustaining Action Toward a Shared Vision, 2012-2017 | Strategic Plan [http://www.partnershipagainstcancer.ca/wp-content/uploads/sites/5/2015/03/Sustaining-Action-Toward-a-Shared-Vision_accessible.pdf]