

## 甲状腺がんの進展数理モデルの開発に関する研究

研究分担者 高橋秀人

### 研究要旨

甲状腺がんの罹患率は、年間10万人あたり男性5～6人、女性14～16人(2009～2011)であるが、小児期に関する知見がなく、その進展についてはわかっていない。本研究では、その進展に関し、数理モデルを構築することを目的とした。一般の疾患について、複数の検診データより、体内に生じた疾患が検査発見されるまでの期間(滞在時間)を求める先行研究を応用し、甲状腺の進展に関するモデルを考案した。

#### A. 研究目的

甲状腺がんの罹患率は、年間10万人あたり男性5～6人、女性14～16人(2009～2011)であるが、小児期に関する知見がなく、その進展についてはわかっていない。本研究では、その進展に関し、数理モデルを構築することを目的とした。

#### B. 研究方法

一般の疾患について、複数の検診データより、体内に生じた疾患が検査発見されるまでの期間(滞在時間)を求める先行研究を応用し、甲状腺の進展に関するモデルを構築する。

#### C. 研究結果

悪性腫瘍であるがんを対象疾患としたとき、Day and Walter(1984)に基づく滞在時間は、図1にあるように、体内に出現してから臨床的に発見されるまでの時間と定義する。

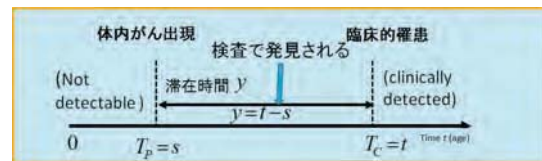


図1

Day and Walter(1984)に基づくモデル(以降 DW-モデル)は、

$J(s)$ : 年齢  $s$  における体内出現率

$I(t)$ : 年齢  $t$  における臨床的罹患率

$f(y)$ : 滞在時間  $y$  の確率密度分布

としたときに、

$$I(t) = \int_0^t J(s)f(t-s)ds$$

となる。

ここで、 $J(s), f(y)$  にどのような確率密度分布を想定するかが本質的であるが、これに関する事前情報はない。そこで、年齢階級別罹患率を出生コホート別に表した図2を参考に、

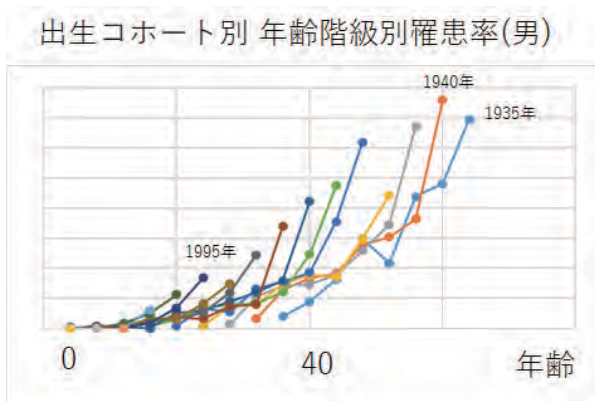


図2 出生コホート別年齢階級別罹患率  
国立がん研究センターがん情報サービス  
「がん登録・統計」甲状腺がん 年齢階  
級別罹患率 (1975-2010) より作成

$J(s)$  に指数関数を,  $f(y)$  に対数正規分布を仮定する.

$J(s)$ : 指数関数 (自然な仮定)

$$J(s) = ce^{\lambda s} \quad (s \geq 0, c \geq 0)$$

$c, \lambda$ : parameters

#### D. 考察

甲状腺がんの進展については, 特に小児期について, わかっていないことが多い. 本研究では,  $J(s)$  に指数関数を仮定したが, これを拡張したWeibull分布

$$f(y) = \frac{m}{\eta} \left( \frac{y}{\eta} \right)^{m-1} \exp \left[ - \left( \frac{y}{\eta} \right)^m \right]$$

などを仮定することが考えられる.

また小児の甲状腺がんでは, 腫瘍の進展に関し, 増悪したり縮小するのではないかという論もある. 本モデルでは, それは  $J(s) = ce^{\lambda s}$  の  $\lambda$  に反映していると考えることができる.

#### E. 結論

$f(y)$ : 滞在時間の確率密度関数(対数正規分布)

$$f(y) = f(y)$$

$$= \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2 y}} \exp \left[ - \frac{(\log y - \log \mu)^2}{2\sigma^2} \right]$$

( $y > 0$ )

$\mu, \sigma^2$ : parameters

これにより, 年齢  $t$  における臨床的罹患率を推定することができる.

それぞれのパラメータは, 「国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」甲状腺がん 年齢階級別罹患率」を用いて, 登録疾患数を観察期間で除し観測罹患率とモデルの  $I(t)$  との乖離度を重みなどを用いて定義し, これを最小にするなどから推定することができる.

甲状腺がんの進展については, 特に小児期について, わかっていないことが多いが, DWモデルを基に, 体内罹患から臨床発見に至るまでの滞在時間を推定することができる. 体内出現率については, 未知であるので, それを考慮して考える必要はある.

参考文献

Day and Walter Simplified Models of Screening for Chronic Disease: Estim

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（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  
平成 28 年度 分担研究報告書

がん対策における数値目標設定に関する妥当性の検討

研究分担者 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

研究要旨

国の次期がん対策推進基本計画(次期計画)の目標設定のために、現状維持シナリオにおける死亡率減少率の予測と、喫煙率の目標達成による死亡率の上乗せ減少効果の推定を行った。1975～2014 年の人口動態統計死亡データに年齢、暦年、およびその交互作用を用いたモデルを適用し、がんの 75 歳未満年齢調整死亡率を 2025 年まで予測した結果、次期計画の評価期間に相当する 2015～2025 年の 10 年間で 15.6%減少することが予測された。年齢、喫煙年数、および禁煙後経過年数を用いたモデルを用いて、40～79 歳男性の肺癌死亡率を、喫煙率横ばいシナリオおよび喫煙率目標達成シナリオ(2022 年に男女計 12%)について予測した結果、年齢調整死亡率の上乗せ減少率は 7.4%と推計された。この減少率を喫煙の人口寄与危険割合および年間死因別死亡数を用いて全がんに外挿した結果、男女計で 1.7%と推定された。これらの数値は、次期計画の死亡率の目標設定に有用である。

A. 研究目的

国のがん対策推進基本計画(計画)では、全体目標として 10 年間に 75 歳未満のがん年齢調整死亡率を 20%減少させることが掲げられている。この目標値は、いわゆる自然減 10%に、対策による上乗せ分 10%を足して算出されたものである。2016 年度は次期計画の策定年度であり、次期計画の目標設定のための根拠が求められている。本研究は、過去の傾向が将来も続いたと仮定した予測(いわゆる自然減。正確には現状維持のほうが実態に合っている)および、喫煙率の減少による上乗せ効果の推定を行うことを目的とした。

B. 研究方法

現状維持シナリオにおける死亡率減少率の予測

1975～2014 年までの人口動態統計死亡数および人口を用いて、年齢、死亡年、およびその交互作用

を説明変数としたモデルにより(Japanese Journal of Clinical Oncology 2014; 44: 36-41)、2015～2025 年の全がん死亡数の予測を行った。2015 年以降の人口は、国立社会保障・人口問題研究所の将来推計人口を用いた(出生中位、死亡中位; 平成 24 年 1 月推計; <http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/newest04/sh2401simm.html>)。予測された死亡数および上記将来推計人口を用いて、全がんの 75 歳未満年齢調整死亡率を算出した(昭和 60 年日本人モデル人口)。

喫煙率の減少による上乗せ効果の推定

年齢、喫煙年数、および禁煙後経過年数を説明変数としたモデルを用いて(Japanese Journal of Clinical Oncology 2011; 41: 483-9)、40～79 歳の男性肺癌の死亡率の推計を 2015～2035 年について行った。喫煙率のシナリオは、

①横ばい

## ②2022年に20%(男女計12%)

の2つとし、①から②への変化率を喫煙率減少による上乗せの効果と見なした。②はがん対策推進基本計画および健康日本21(第二次)において2022年度の男女計の数値目標として掲げられているもので、男女で変化率が同じであると仮定して男性の目標値を求めた。②において2022年以降は喫煙習慣の変化はないと仮定した。ベースライン(2015年)の喫煙率は、2005~2013年の成人男性喫煙率を対数線形で外挿して求めた(30.0%)。それぞれのシナリオで求めた死亡率から年齢調整死亡率(昭和60年日本人モデル人口)を求めて、2025年(10年間)および2035年(20年間)①から②への変化率を求めた。

男性肺がんについて求めた死亡率減少の変化率を、喫煙のがん種別人口寄与危険割合および2015年がん種別死亡数を用いて(がん患者の期待に応えるがん対策推進基本計画の策定のために(<http://ganjoho.jp/public/news/2007/20070927.html>))、全がん、男女計の死亡率の変化率を求めた。

(倫理面での配慮)

公表値のみを用いた研究であるため、倫理的な問題は生じない。

## C. 研究結果

### 現状維持シナリオにおける死亡率減少率の予測

図1に全がん75歳未満年齢調整死亡率の10年間の予測結果を示す。人口10万対で2015年の予測値は77.1、2025年の予測値は65.1となり、その変化率は15.6%であった。

### 喫煙率の減少による上乗せ効果の推定

図2に男性肺がん年齢調整死亡率の結果を示す。喫煙率横ばいシナリオと比較して、2022年に喫煙率が男女計12%(男性20%)のシナリオでは、10年間で変化率にして7.4%減、20年間で16.2%減であった。表1に男性肺がんの10年間の結果を他のがん種および女性、男女計に外挿した結果を示す。全がんの75歳未満年齢調整死亡率では10年間で

1.7%減に相当すると推定された。20年間では同様に3.5%に相当すると推定された。

## D. 考察

本研究では、全がんの75歳未満年齢調整死亡率について今後10年間の予測値を算出し、たばこ対策による上乗せ効果を推計した。全がんの予測値は、これまでの傾向が今後も続く想定した場合の予測値に相当し、現状維持シナリオと見なすことができる。したがって、2015~2025年の10年間で75歳未満年齢調整死亡率は15.6%減少すると予測され、たばこ対策により喫煙率の目標が達成された場合、上乗せで1.7%減少すると解釈できる。

全がんの予測値は、年齢と死亡年の交互作用が加味されているため、胃がんのヘリコバクターピロリ菌感染率、肝がんのC型肝炎ウイルス感染率、男性生涯喫煙率など、出生年に依存したがんのリスク因子が反映されている。したがって、これら感染性要因の制御や男性喫煙率の長期的な減少の効果は全がんの予測値に含まれていると解釈できる。一方、肝炎治療薬の開発による死亡率減少効果は、2014年までは死亡年の効果に反映されていると解釈できるが、それ以降続いている新たな薬剤の開発は反映されていない。

喫煙率の減少による男性肺がんの死亡率減少効果の推計においては、喫煙率横ばいシナリオを比較対照としている。2015年までの国民健康・栄養調査に基づく喫煙率は、たばこ製品の値上げがあった2010年から2014年まで横ばいの傾向であったが(男性は両年とも32.2%、女性8.4%および8.5%)、2015年男女とも微減した(男性30.1%、女性7.9%)。対照シナリオを喫煙率横ばいではなく減少傾向が続くものとした場合は、上乗せ分の死亡率減少は本研究結果より小さくなる。男性肺がんでの7.4%、全がん男女計の1.7%は、過大評価が含まれると解釈される。

## E. 結論

全がんの75歳未満年齢調整死亡率は2015~2025年の10年間で15.6%減少すると予測された。

2022年に喫煙率を男女計で12%にするという目標が達成された場合、同じ10年間の全がん死亡率減少を1.7%上乗せできると推定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(なし)

2. 学会発表

(なし)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(なし)

図2. 喫煙率シナリオ別男性肺がん年齢調整死亡率(40-79歳)の推計結果

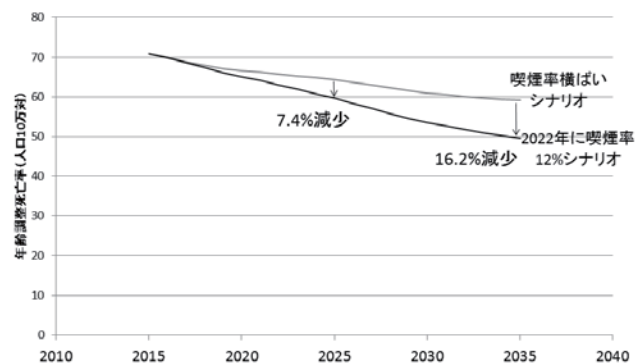
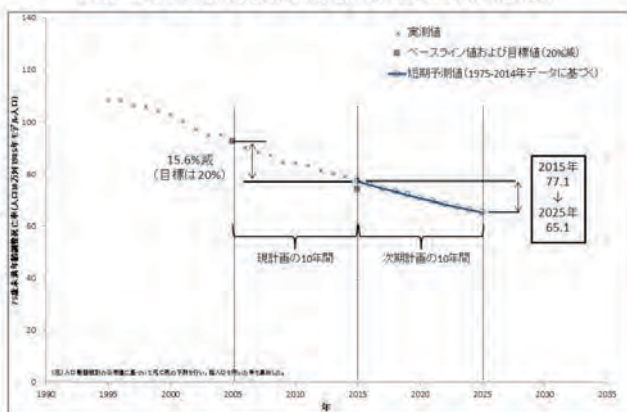


表1. 喫煙率減少による男性肺がん死亡率減少効果の全がんへの外挿結果

がん種	男性		女性	
	人口寄与危険割合 A1	10年後死亡率減少率(%) B1=7.4xA1/69.2	人口寄与危険割合 A2	
肺がん	7.4	69.2	7.4	19.8
口腔咽頭		45.7	4.9	8.3
食道		52.0	5.6	7.0
胃		60.8	6.5	12.2
肝臓		25.1	2.7	2.7
膵臓		37.1	4.0	5.4
喉頭		25.5	2.7	7.7
子宮頸部		73.4	7.8	0.0
腎盂を除く腎		69.2	7.4	0.0
腎盂/尿管/膀胱		0.0	0.0	8.6
骨髄性白血病		29.6	3.2	0.0
その他		72.3	7.7	2.9
合計		35.1	3.8	0.0

図1. 全がん75歳未満年齢調整死亡率の予測結果



## 数理モデルによる大腸腺腫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。今年度は、大腸がんに至る腺腫の個人ごとの発生過程を、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。個人ごとの腺腫発生数・発生年齢を再現し、腺腫累積発生リスクを年齢の関数として可視化した。

### 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。

前年度までの肝がんの自然史モデルの検討を踏まえ、今年度の研究では、大腸がんの自然史モデルを検討し、大腸腺腫（腺腫性ポリープ）の発生、さらに大腸がんへの変化について、数理モデルに基づいたマイクロシミュレーションを適用する。

### B. 研究方法

#### ① 大腸がんの自然史についての考察

腺腫の切除がその後の大腸がんの罹患に影響しうることから、腺腫の発生を含めた自然史の数理モデルを考えることが必要である。実際に CISNET の大腸がんに関するモデリング・グループの一つも腺腫の発生に対するモデリングを取り入れている。しかしながら、腺腫ががんに変化するかどうかは、腺腫の大きさや成長速度に大きく依存することが知られており、がん化する腺腫の割合 ( $\gamma$  とする) を推定することは困難である。以降ではひとまず  $\gamma = 0.2$  としておく。

平成 24 年度大腸がん検診全国集計（日本消化器がん検診学会全国集計委員会報告）の 5 歳区分年齢階級データ（男女別）に基づいて、腺腫から大腸がんに変化する平均年数を以下のように計算した。

(1) 年齢別の大腸がん罹患ハザードを次式より推定する：

$$\text{罹患ハザード (F)} = \text{大腸がん罹患数} \times (\text{要精検者数} / \text{精検受診者数}) / \text{検診受検者数}$$

（各年齢区分の階級値年齢における罹患ハザードとしてスプライン補間を行う）

(2) 大腸がん累積罹患率を次式により推定する。

$$\text{累積罹患率 (G)} = 1 - \sum (1 - F) \quad (\sum \text{は低年齢層からの累次積を意味する})$$

(3) 年齢別の腺腫保有ハザードを次式より推定する：

$$\text{腺腫保有率 (H)} = \text{腺腫性ポリープ保有者数} \times (\text{要精検者数} / \text{精検受診者数}) / \text{検診受検者数}$$

(4) がん化する腺腫だけを考えた場合の腺腫累積保有率  $= G + \gamma * (1 - G) * H$

（大腸がん罹患した患者はそれまでに腺腫を保有していたとする）

(5) (2)の曲線と(4)の曲線の年齢差（大腸がん累積罹患率の 50% に到達した年齢の差）をとる。

上記の方法により、腺腫から大腸がんに変化する平均年数は男性 1.59 年、女性 1.47 年と推定された。

## ② 腺腫発生過程のモデリング

腺腫発生リスクは年齢とともに大きく変動すると考えられる。このような状況での腺腫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、腺腫の発生に対して非同次 Poisson 過程を適用している。さらに、腺腫発生リスクには個人差があるうえに、一定の割合で腺腫が発生しない人も存在することに注意しなければならない。

具体的な定式化は次のとおりである。腺腫が発生する年齢の範囲を  $(t_0, t_U)$  とする。上記の考察に基づき、個人ごとの年齢  $t$  までの腺腫発生数  $N(t)$  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、 $p_0$  ( $0 \leq p_0 < 1$ ) は腺腫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、 $\theta$  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  $t$  までの腺腫累積発生率（累積ハザード）であり、腺腫発生率（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腺腫発生数は互いに独立であるとする。これらの仮定により、腺腫発生年齢に対する非同次 ZIP 過程が定義される。

## ③ 腺腫累積発生率の推定

②で述べたモデルに基づいて、個人ごとの腺腫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  $t$  までの腺腫累積発生率  $\Lambda(t)$  を与える必要がある。個人差変数  $\theta$  に関する周辺化により、近似的に以下の関係が成り立つものとする。

$$P(N(t) = n) \approx (1 - p_0) \exp\{-\Lambda(t)\} \frac{\{\Lambda(t)\}^n}{n!}$$

腺腫ががんに変化する割合を  $\gamma$  とし、腺腫発生からがんに変化するまでの平均時間を  $\Delta$  とする。年齢  $t + \Delta$  までにがんが発生しない確率は、発生した腺腫がいずれもがんに変化しない確率であると考えればよい。よって、年齢  $t + \Delta$  における大腸がん累積罹患リスク  $G(t + \Delta)$  は、近似的に

$$G(t + \Delta) = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} (1 - \gamma)^n P(N(t) = n) \approx (1 - p_0) \{1 - \exp(-\gamma\Lambda(t))\}$$

と表される。

大腸がん累積罹患リスク  $G(t)$  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。肝がんの場合と同様に、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」のウェブサイトで開催されている大腸がん死亡率・罹患率 (0~89歳, 5歳区分) を用いた。大腸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、大腸がん累積罹患リスクのグラフに基づいて妥当な値 (男性 0.88, 女性 0.92) を設定した。よって、腺腫累積発生率  $\Lambda(t)$  は次式で推定される (ハット記号は推定値を表す)。

$$\hat{\Lambda}(t) = -\frac{1}{\hat{\gamma}} \log \left( 1 - \frac{\hat{G}(t + \Delta)}{1 - \hat{p}_0} \right)$$

## 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腺腫累積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  $\theta$  を乱数によって生成する。
2. 腺腫の生涯発生数  $N = N(t_U)$  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、腺腫発生年齢  $T_1, \dots, T_N$  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腺腫数の分布、および 1 個以上の腺腫が発生する累積確率  $P(N(t) \geq 1)$  を算出する。

(倫理面への配慮)

本研究は政府統計などの公的に利用可能データや、報告書に記載されている要約統計値のみを利用するものであり、倫理面で配慮が必要となる問題は生じない。

### C. 研究結果

シミュレーションによって得られた腺腫累積発生リスク (年齢の関数)  $P(N(t) \geq 1)$  を, 加茂他 (2005) の方法で算出した大腸がん累積罹患リスク  $G(t)$  とともに, 図 1 に示す. 各年齢までの腺腫累積発生リスクおよび大腸がん累積罹患リスクの値を表 1 に示す. さらに, 大腸腺腫の生涯発生数の分布を図 2 に示す.

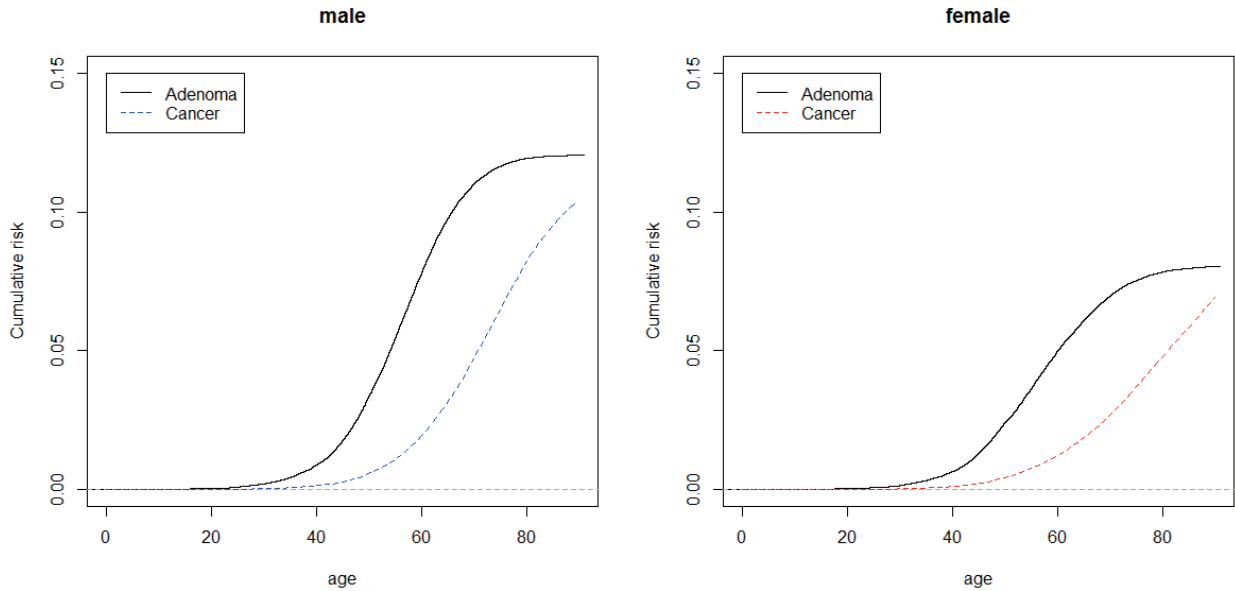


図 1 : 実線はシミュレーションによる大腸腺腫の累積発生リスク (左が男性, 右が女性). 破線は加茂他 (2005) の方法で算出した大腸がん累積罹患リスク.

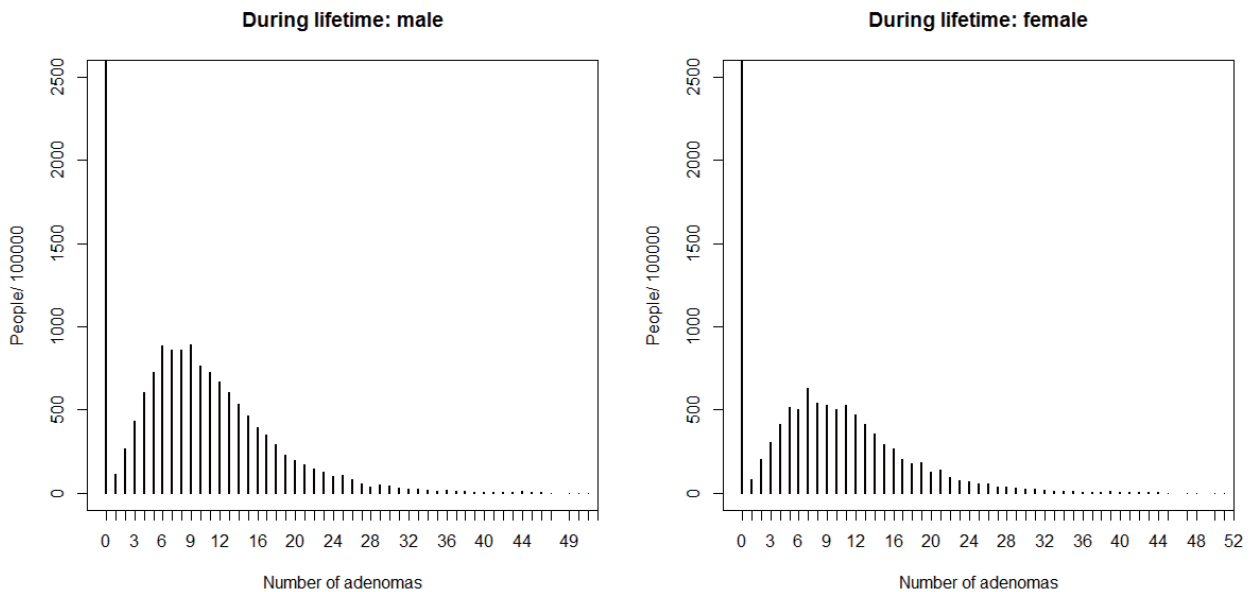


図 2 : シミュレーションによる大腸腺腫の生涯発生数の分布 (10 万人あたり, 左が男性, 右が女性).



表1：各年齢までの腺腫累積発生リスク

年齢	男性		女性	
	腺腫累積発生リスク	がん罹患リスク	腺腫累積発生リスク	がん罹患リスク
40歳	0.009	0.001	0.006	0.001
50歳	0.033	0.006	0.024	0.004
60歳	0.078	0.019	0.050	0.012
70歳	0.110	0.047	0.070	0.027
生涯	0.120	0.104	0.080	0.069

腺腫累積発生リスク：発生数1以上の割合（シミュレーション結果）

がん罹患リスク：加茂他（2005）の方法で算出

#### D. 考察

シミュレーションにより、個人ごとの大腸腺腫の発生数・発生年齢を再現し、腺腫累積発生リスクを年齢の関数として可視化することができた。当然ながら、腺腫累積発生リスクと大腸がん累積罹患リスクの間には乖離がある。この乖離を埋めるためには、発生した腺腫が成長しがんに変化する過程についてのシミュレーションとの組み合わせが必要となる。

また、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ことに注意すべきである。

- 発生した腺腫が成長して大腸がんに変化し、さらに大腸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（検診で見え可能な腺腫や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。肝がんのときと同様に、検診によって大腸がんが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。

#### E. 結論

本研究では、大腸腺腫の発生過程の数理モデルを検討し、大腸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大腸腺腫発生数・発生年齢を再現し、腺腫累積発生リスクを年齢の関数として可視化した。ただし、データから推定することができないパラメータの値をあらかじめ与えてシミュレーションを実施したので、今後はこれらの値の妥当性を確認するための影響評価を行うことが必要となるであろう。

#### 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

なし

##### 2. 学会発表

- [1] Sakamoto, W. (2016). Cluster detection of disease mapping data based on latent Gaussian Markov random field models. *Proceedings of Compstat 2016* (10 pages) (2016. 8, Oviedo, Spain).
- [2] Sakamoto, W. (2016). An analysis of Japanese liver cancer mortality data with Bayesian age-period-cohort models. *Proceedings of the International Conference for JSCS 30th Anniversary in Seattle* (4 pages) (2016.10, Seattle, USA).

#### 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. 厚生学の指標, 52 (6), 21-26.

## 大腸がんマイクロシミュレーションモデルにおけるがん医療均てん化による死亡率減少効果の推定

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

がん対策推進基本計画において、第一期より「がん医療の均てん化」は目標の一つとして掲げられてきた。しかしながら、がん医療の均てん化による死亡率減少効果の推定や評価はまだ十分には行われていない。そこで、検診の介入効果推定をメインに作成された大腸がんマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J Colon）に、がん医療の均てん化の効果部分を導入した。第三期がん対策推進基本計画の策定時の検討資料とすることを目的とした。

がん医療の均てん化の効果の大きさは、大阪府がん登録資料を用いて、がん診療連携拠点病院とそれ以外の病院（以後、拠点病院、非拠点病院）における生存率の違いを用いた。臨床進行度別に拠点病院・非拠点病院の生存率の違いを見たところ、領域浸潤患者において大きな差が生じていた。治療内容や術後管理の多様性から、領域浸潤患者の予後に差が生じていると考えられるため、領域浸潤患者における生存率の違いをモデルに組み込んだ。また、拠点病院・非拠点病院での診療割合も大阪府のデータより、前者が約 80%、後者が 20% であるとし、均てん化が実現した場合、全ての患者における生存率が拠点病院レベルに達成するというシナリオで 30-79 歳の 100 万人の仮想コホートによりマイクロシミュレーションを実施した。

がん医療の均てん化を達成した場合、75 歳未満の大腸がん年齢調整死亡率が男性で 4.3%、女性で 4.0%減少する効果が見込まれた。この結果を他の部位における拠点病院と非拠点病院の生存率の違いの結果に基づき外挿すると、全がんにおける 75 歳未満のがん年齢調整死亡率は 3.0%減少する見込みと推定された。今回の研究では、大阪府の状況を全国に置き換えている点や、がん医療の均てん化以外に、分子標的薬の普及などの検討が必要であることが課題として残された。

### A. 研究目的

がん対策推進基本計画において、第一期より「がん医療の均てん化」は目標の一つとして掲げられてきた。第一期がん対策推進計画策定時には、大阪府がん登録資料により、治療件数の多い医療機関ほどがんの生存率が高いという研究結果に基づき、適切な医療機関で全患者が治療された場合という想定で全がんにおける死亡率減少効果が推定された[1]。その後、がん診療拠点病院の指定が全国で進み、一定の成果を上げてきたと考えられる。しかしながら、がん医療の均てん化による死亡率減少効果の推定や評価はまだ十分には行われていない。そこで、本研究班において、検診の介入効果推定をメインに作成された大腸がんマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J Colon）に、がん医療の均てん化の効果部分を導入した。第三期がん対策推進基本計画の策定時の検討資料とすることを目的とした。

### B. 研究方法

大腸がんマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J Colon）の作成の方法については、本研究班の報告書内に示されているため、ここでは詳細を省く。今回追加したがん医療均てん化の効果の大きさは、大阪府がん登録資料を用いて、がん診療連携拠点病院とそれ以外の病院（以後、拠点病院、非拠点病院）における生存率の違いを用いた。臨床進行度別に拠点病院・非拠点病院の生存率の違いを見たところ、領域浸潤患者において大きな差が生じていた。治療内容や術後管理の多様性から、領域浸潤患者の予後に差が生じていると考えられるため、領域浸潤患者における生存率の違いをモデルに組み込んだ。また、拠点病院・非拠点病院での診療割合も大阪府のデータより、前者が約 80%、後者が 20% であるとし、均てん化が実現した場合、全ての患者における生存率が拠点病院レベルに達成するというシナリオで 30-79 歳の 100 万人の仮想コホートにより

マイクロシミュレーションを実施した。

拠点病院・非拠点病院の情報を含んだ生存率が算出できるデータは大阪府がん登録データに限られたため、両者の関係性は大阪府がん登録資料を用いて算出した。この関係性をわが国のがん患者データとして代表性の高い6府県の地域がん登録情報を使って算出した生存率 (J-CANSIS data[2]) に適用し、CAMOS-J Colon に組み込んだ。

CAMOS-J Colon では J-CANSIS データを Mixture Cure Fraction Model に適用した生存率を使用している。 $\pi$  を治癒割合、 $S_u(t)$  を非治癒患者の生存関数、 $S^*(t)$  を期待生存関数 (生命表から得た一般集団の生存関数) とすれば

$$S(t) = S^*(t)(\pi + (1 - \pi)S_u(t)),$$

とかける。 $S_u(t)$  はワイブル関数を仮定するため、

$$S_u(t) = \exp(-\lambda t^\gamma),$$

となる。未知パラメータ  $\pi$ 、 $\lambda$ 、 $\gamma$  には具体的に以下のような線形式を仮定する。

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \beta_0^\pi + \beta_1^\pi \times Female + \beta_2^\pi \times Age + \beta_3^\pi \times Regional + \beta_4^\pi \times Distant$$

$$\log\lambda = \beta_0^\lambda + \beta_1^\lambda \times Female + \beta_2^\lambda \times Age + \beta_3^\lambda \times Regional + \beta_4^\lambda \times Distant$$

$$\log\gamma = \beta_0^\gamma + \beta_1^\gamma \times Female + \beta_2^\gamma \times Age + \beta_3^\gamma \times Regional + \beta_4^\gamma \times Distant$$

ここで、Female は女性で 1、男性で 0 をとる変数、Age は 65 歳以上で 1 を取る変数、Regional は領域浸潤で 1、それ以外で 0、Distant は遠隔転移で 1、それ以外で 0 を取る変数である。

J-CANSIS のデータを用いた推定結果により、具体的に以下のようなモデル式となる

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = 2.76 + 0.08 \times Female + 0.06 \times Age - 2.54 \times Regional - 5.16 \times Distant$$

$$\log\lambda = -2.54 + 0.05 \times Female + 0.25 \times Age + 0.93 \times Regional + 2.00 \times Distant$$

$$\log\gamma = 0.541 + 0.028 \times Female \times Age - 0.24 \times Regional - 0.42 \times Distant$$

大阪府がん登録資料による拠点病院・非拠点病院の生存率における関係性を組み込むと、モデル式は

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = 0.96 + 0.21 \times Female + 0.01 \times Age - 1.33 \times Regional - 3.93 \times Distant + 0.78 \times X_{kyoten}$$

$$\log\lambda = -2.74 \times Female + 0.21 \times Age + 0.94 \times Regional + 2.11 \times Distant - 0.26 \times X_{kyoten}$$

$$\log\gamma = 0.01 + 0.04 \times Female - 0.04 \times Age + 0.17 \times Regional + 0.02 \times Distant + 0.12 \times X_{kyoten}$$

であり、 $X_{kyoten}$  は拠点病院で治療を受けた患者で 1、それ以外で 0 をとる変数である。

また、拠点病院のカバー率も J-CANSIS では把握できないため、大阪府における性・年齢・進行度別の拠点病院カバー率である  $q_{sex, age, stage}$  を用いる。性・年齢・進行度別の  $\pi$  および  $t$  年における  $S_u(t)$  に関する補正増加比率  $r_\pi$ 、 $r_s(t)$  は

$$r_\pi(sex, age, stage) = 100 \times \left( \frac{\pi(sex, age, stage, kyoten = 1)}{\pi(sex, age, stage, kyoten = 0)} - 1 \right) \times (1 - q_{sex, age, stage})$$

$$r_s(t|sex, age, stage) = 100 \times \left( \frac{S_u(t|sex, age, stage, kyoten = 1)}{S_u(t|sex, age, stage, kyoten = 0)} - 1 \right) \times (1 - q_{sex, age, stage})$$

で計算する。

大腸がんにおける死亡率減少効果を他の主要部位のがんについても、拠点病院と非拠点病院の生存率の違いを過剰死亡モデル（Excess Hazard Model）の Excess Hazard Ratio（EHR）に基づき推定し、大腸における死亡リスク減少割合の大きさとの関係性を基に外挿し、全がんにおける 75 歳未満の年齢調整死亡率の減少効果を推定した。

### C. 研究結果

大阪府がん登録資料による大腸がん患者（2003-2010 年診断患者、65-79 歳男性）の拠点病院・非拠点病院の生存曲線は図 1 に示すように、領域浸潤で大きな差が見られた。

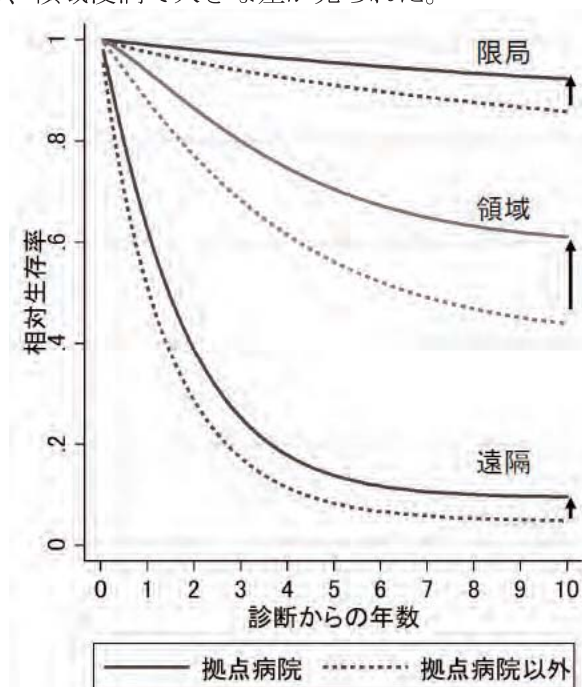


図 1. 大腸がん 65-79 歳男性における進行度別の拠点病院・非拠点病院の生存曲線  
：大阪府がん登録 2003～2010 年診断（治癒モデルによるあてはめ）

方法に述べたように、拠点病院と非拠点病院の差が領域浸潤患者で大きいため、すべての領域浸潤患者で拠点病院の生存率を実現した場合の死亡率減少効果を推定した。75 歳未満の大腸がん年齢調整死亡率でみると男性で 4.3%、女性で 4.0%の減少が見込まれた。

大腸のシミュレーションモデルにより推定された 75 歳未満大腸がん年齢調整死亡率の減少の程度を用いて、他の部位のがんにおける拠点病院と非拠点病院の生存率の違いに基づき表 1 のように推定すると、全がんの 75 歳未満年齢調整死亡率は 3.0%減少すると見込まれた。

表 1. 大腸がんモデルによる死亡率減少割合に基づき算出した全がん 75 歳未満年齢調整死亡率の減少割合 (大阪府がん登録資料 2003-2010 年診断患者データより) ,

がん種	EHR	死亡率減少割合(男性)	EHR	死亡率減少割合(女性)	死亡率減少割合(計)	2014年75歳未満死亡数	全がん75歳未満ASMRの減少割合への寄与
大腸がん	0.522	4.3%	0.637	4.0%	4.2%	20,470	0.6%
食道がん	0.777	2.0%	0.973	0.3%	1.2%	6,507	0.0%
胃がん	0.628	3.4%	0.684	3.5%	3.5%	19,171	0.4%
肝がん	0.743	2.3%	0.805	2.2%	2.3%	11,483	0.2%
胆のう・胆管	0.693	2.8%	0.797	2.3%	2.5%	5,216	0.1%
膵がん	0.663	3.1%	0.753	2.7%	2.9%	14,082	0.3%
肺がん	0.643	3.3%	0.573	4.8%	4.0%	30,175	0.8%
乳がん	—	—	0.833	1.9%	1.9%	8,783	0.1%
子宮頸がん	—	—	0.712	3.2%	3.2%	1,946	0.0%
子宮体がん	—	—	0.857	1.6%	1.6%	1,403	0.0%
卵巣がん	—	—	0.66	3.8%	3.8%	3,046	0.1%
前立腺がん	0.481	4.7%	—	—	4.7%	2,520	0.1%
腎がん	0.503	4.5%	0.666	3.7%	4.1%	3,289	0.1%
膀胱がん	0.825	1.6%	0.714	3.2%	2.4%	1,944	0.0%
悪性リンパ腫	0.632	3.3%	0.593	4.5%	3.9%	3,982	0.1%
白血病	0.691	2.8%	0.718	3.1%	3.0%	3,965	0.1%
全がん合計						153,934	3.0%

EHR: Excess Hazard Ratio, 非拠点病院に対する拠点病院の過剰死亡リスク比  
 ASMR: Age-standardised Mortality Rate

#### D. 考察

大腸がんマイクロシミュレーションモデル (CAMOS-J Colon) に検診介入効果に加え、がん医療の均てん化の効果を見積もる部分を組み込んだ。大阪府がん登録資料より、領域浸潤患者において、拠点病院と非拠点病院で生存率の差が大きくなっていったことから、すべての領域浸潤患者が拠点病院レベルの生存率を達成した場合に減少する 75 歳未満の大腸がん年齢調整死亡率を推定した。

拠点病院で治療されたかどうかの情報は、6 府県のがん登録データ (J-CANSIS) では得られなかったため、大阪府の状況を全国における状況と仮定した点が本研究の限界である。また、全がんにおける死亡率減少割合を推定するために、大腸がんの効果と他のがんの死亡率減少効果が等しいという仮定をおいた点も、今後改良が必要な部分である。

将来的には、がん医療の向上という点では、新規分子標的薬など、新しい治療法の普及がどの程度、死亡率減少に寄与するのかどうかなど、費用対効果を含めた介入評価を行うために、モデルを更新していく必要がある。

#### E. 結論

大腸がんマイクロシミュレーションモデル (CAMOS-J) に、がん医療の均てん化の効果の推定を組み込み、次期がん対策推進基本計画の全体目標検討の際の資料とした。

#### 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

Otani K, Teshima T, Ito Y, Kawaguchi Y, Konishi K, Takahashi H, Ohigashi H, Oshima K, Araki N, Nishiyama K, Ishikawa O. Risk factors for vertebral compression fractures in preoperative chemoradiotherapy with gemcitabine for pancreatic cancer. *Radiother Oncol*. 2016;118:424-9.

Tabuchi T, Goto A, Ito Y, Fukui K, Miyashiro I, Shinozaki T. Smoking at the time of diagnosis and mortality in cancer patients: What benefit does the quitter gain? *Int J Cancer*. 2017. (in press).

Kinoshita FL, Ito Y, Nakayama T. Trends in Lung Cancer Incidence Rates by Histological Type in 1975-2008: A Population-Based Study in Osaka, Japan. *J Epidemiol*. 2016;26:579-86.

濱秀聡, 田淵貴大, 伊藤ゆり, 福島若葉, 松永一朗, 宮代勲, 中山富雄. 喫煙習慣と肺および胃、大腸がん検診受診の関連. *日本公衆衛生雑誌*. 2016;63:126-34.

## 2. 学会発表

Ito Y, Sugimoto T, Fukui K, Okami J, Nakayama T. Prognostic tree for non-small-cell lung cancer patients: an application of survival CART based on the excess hazard model. London, UK: 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. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan. *Cancer Sci* 2005; 96: 689-694.

2. Ito Y, Miyashiro I, Ito H et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci* 2014; 105: 1480-1486.