

シミュレーションモデルを用いたがん対策評価に関する先行研究の情報収集

松田 彩子・帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・助教
雑賀 公美子・国立がん研究センター社会と健康研究センター・研究員
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
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

研究要旨

シミュレーションモデルを用いて胃がん検診の効果を評価するという観点から、システムティック・レビューを実施した。がん検診の効果を評価するシミュレーションモデル（統計モデル）の評価内容および評価結果の検討をすることを目的とした。

下記の手順（1）～（3）に従い、システムティック・レビューを実施した。

（1）データベース PubMed、Web of Science より文献検索を実施

（2）適格・除外基準の設定

（3）各文献の妥当性の評価およびサマリーテーブル作成

文献検索の結果、適格・除外基準に従い、19 件が対象論文となった（検索日：2016/07）。シミュレーションモデルを用いたがん検診の評価研究は、1999-2016 年の間で報告されており、Asia（Singapore, Taiwan）、United States、United Kingdom で実施されていた。すべての研究で、費用対効果が検討されており、シミュレーションモデルの種類は、Markov model が多かった。H pylori screening の効果をみた研究は 14 件、Endoscopy の効果をみた研究は 7 件あった（H pylori screening および Endoscopy を検討した研究：2 件）。H pylori screening（14 件）が、有意に”Cost-effectiveness”を示した研究は 12 件であり、”Cost-effectiveness 以外（死亡減少など）”が有効であると示した研究は 12 件であった。Endoscopy（7 件）が、有意に”Cost-effectiveness”を示した研究は 6 件であり、”Cost-effectiveness 以外（死亡減少など）”が有効であると示した研究は 5 件であった。ただし、H pylori の検査を検診に導入することに関しては死亡率減少効果を検討している研究はなく、検診として有効であるというエビデンスはない。シミュレーションは、効果が明らかな介入（検診方法）に対してどのような対象にどのような介入のパターンが良いかを検討する際に用いるべき手法であるため、日本においてもシミュレーションモデルを用いた検診効果の評価を実施すべきであるが、ある介入方法が効果的かどうかについては、まずは確実な評価を実施する必要があると考える。

本研究では、シミュレーションモデルを用いた胃がん検診効果の評価を示した。今後のがん対策に活用する上での検討課題が明らかになったと考える。

A. 研究目的

シミュレーションモデルの開発は、アメリカ国立がん研究所が支援する CISNET（Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network）プロジェクトが先行事例として挙げられている。カナダなどでは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おり、日本においてもがん対策の効果をシミュレーションモデルを用いて検討することが課題と考えられる。CISNET プロジェクトにおいて用いられている臓器別のシミュレーションモデル構築を検討するにあたり、日本において、死亡数・罹患数ともに上位である胃がんを対象に、胃がん検診の効果を評価するという目的でシステムティック・レビューを実施した。そして、胃がん検診の効果をシミュレーションモデルの評価内容および評価結果について検討した。

B. 研究方法

下記の手順に従い、システマティック・レビューを実施した。

- (1) 検索式を用い、データベース PubMed、Web of Science より文献検索を実施
以下の項目より検索式を作成した。
Stomach cancer, Mass screening, Endoscopy, X-ray, Simulation model
- (2) 適格・除外基準の設定
 - ・適格基準
英語または日本語の Full Text の原著論文であること
胃がんを対象とした研究であること
シミュレーションモデルを用いて評価した研究であること
 - ・除外基準
英語または日本語の Full Text の原著論文でない (Review, Comment など)
シミュレーションモデルを用いた研究でない (RCT、ケースコントロール研究など)
シミュレーションモデルの方法論の研究
- (3) 各文献の妥当性の評価およびサマリーテーブル作成
 - ・抄録を研究者 2 名で確認し、(2) の適格・除外基準を満たす論文を抽出した。
 - ・データ収集では、“筆頭著者”、“出版年”、“国”、“対象人数”、“介入”、“統計モデル”、“Sensitivity analysis、Validation”、“結果”、“結果の評価”を収集した。
 - ・データ抽出では結果を”Cost”または” Except for Cost”に分け、サマリーテーブルを作成した。

C. 研究結果

文献検索の結果、データベース PubMed (478 件)、Web of Science (2361 件) より、適格・除外基準に従い、19 件の対象論文を抽出した (2016 年 7 月 11 日)。

H pylori screening の効果をみた研究は 14 件、Endoscopy の効果をみた研究は 7 件あった (うち、H pylori screening & Endoscopy とともに検討した研究: 2 件)。

H pylori screening (14 件) が、有意に”Cost-effectiveness”を示した研究は 12 件であり、”Cost-effectiveness 以外 (死亡減少など)”が有効であると示した研究は 12 件であった。

Endoscopy (7 件) が、有意に”Cost-effectiveness”を示した研究は 6 件であり、”Cost-effectiveness 以外 (死亡減少など)”が有効であると示した研究は 5 件であった。

Summary of screening assessment

Intervention	Outcomes	Effective	Not effective	Not significant	Total
<i>H. pylori</i>	Cost	12 ^{*1*2}	1	1	14
	Except for Cost	12	0	0	12
Endoscopy	Cost	6 ^{*2}	1	0	7
	Except for Cost	5	0	0	5

*1 One study showed the sex difference (effective in men, not beneficial in women).

*2 One study showed efficacy in only pepsinogen screening.

D. E. 考察・結論

今回、シミュレーションモデルを用いた胃がん検診効果の評価を示した。シミュレーション研究は、効果が明らかな介入 (検診方法) に対してどのような対象にどのような介入のパターンが良いかを検討する際に用いるべき手法であるが、今回のレビューの結果では、検診効果に関する死亡率減少効果を示す証拠がいまだに不十分であるピロリ菌の検診に関する介入を評価するものがほとんどであった。ピロリ菌の検診が Cost effectiveness がよく、死亡率減少にも効果的であるという結果が示された。しかしながら、シミュレーションは利用されるパラメータに

大きく影響されるため、それぞれのモデルにどのようなデータが使用されているのかを精査しなければならない。また、今後、年齢等対象者の特徴別に結果を評価する必要があると考える。日本においてもシミュレーションモデルを用いた検診効果の評価を実施し、今後のがん対策に活用していくべきであると考え。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：特になし
2. 学会発表：第75回日本公衆衛生学会総会（大阪） 示説

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

肝臓がん自然史モデリングにおける生存率の推定について

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疫学予防課 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疫学予防課 研究員

研究要旨

肝臓がんの罹患数および死亡数に対して、介入効果の評価・検証を定量的に行うために、自然史に基づいた統計的モデリング（自然史モデリング）を行うことは重要である。本分担研究では、この自然史モデリングの主要な構成要素である、肝臓がん患者の生存率の推定を行う。生存率は患者の性別や年齢、肝臓がんのステージ、Child-pugh 分類などに基づいて定まると考えるが、一方で、それらの変数が全て揃ったデータを収集することは困難である。そこで、異なる二種類のデータをもとに生存率を推定し、それらを組み合わせることで、より妥当な生存率の推定を試みる。

A. 研究目的

数理モデルを用いたマイクロシミュレーションを行うことで、定量的な介入効果の評価と検証が可能となる。本研究では肝臓がんの自然史を構築し、自然史に基づいた統計的モデリングを試みる。肝臓がんの自然史は「(1)病態遷移・(2)ステージと Child-Pugh 分類の決定・(3)生存判定」の 3 つに大別される。(1)病態遷移では、各個人の肝臓の病態が確率的に遷移する（例えば、肝炎→肝硬変）。(2)ステージと Child-Pugh 分類の決定では、肝臓がんと診断された個人のステージと Child-Pugh 分類を推定する。(3)生存判定では、(2)で得られたステージおよび Child-Pugh 分類などをもとに予後（生存率）を推定する。死亡数の推移などを推定するためには、生存率のモデリングが特に重要な役割を担っている。本分担研究では、最後の(3)生存判定に着目し研究を行う。

B. 研究方法

生存率の推定には、性、年齢、肝臓がんのステージおよび Child-Pugh 分類を想定しているが、これらが揃ったデータの収集は困難である。そこで代替案として、「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）および、「地域がん登録資料」を利用する（詳細は H26 年度分担報告書（伊藤）を参照）。第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告には、腫瘍数、腫瘍径、肝障害度（Child-Pugh 分類に対応）ごとの、1~10 年生存率が記載されており、生存率の推定にそのデータを活用する。しかしながら、n 数が少ないためか、生存率が肝障害度に対して単調でないケースが見受けられる。一方で、地域がん登録のデータは、性、年齢、進行度（ステージに対応）ごとに揃っている。

そこで、第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告の生存率を肝障害度で周辺化し、肝障害度に関して平均的な生存率に対する各肝障害度の生存率の相対比率を推定する。

$$(\text{各肝障害度の相対比率}) = \frac{(\text{各肝障害度の生存率})}{(\text{平均的な生存率})}$$

さらに、地域がん登録のデータから生存率を推定する。生存率の推定には、性、年齢階級、進行度を説明変数とするワイブル回帰モデルを利用した。これに相対比率を乗じることで、性、年齢、進行度お

よび肝障害度ごとの生存率を構築する。

$$(\text{推定生存率}) = (\text{各肝障害度の相対比率}) \times (\text{性、年齢、進行度別の生存率})$$

(倫理面への配慮)

解析に利用したデータは公開されている集計値であるか、個人を同定する項目を含まず、適切な手続きの上で利用しているため倫理面の問題はない。

C. 研究結果

図 1 は地域がん登録から推定された、平均的な生存率に対する各肝障害度に対する生存率の相対比率を示している。相対比率が 1 より大きい場合は平均に比べて生存率が高いことを意味する。反対に相対比率が 1 より小さい場合は平均より生存率が低いことを意味し、予後が悪いことを示唆している。本推定では、20 年までの相対比率に関して、肝障害度 A は 1 より高く、反対に肝障害度 B, C は 1 より小さな結果となった。

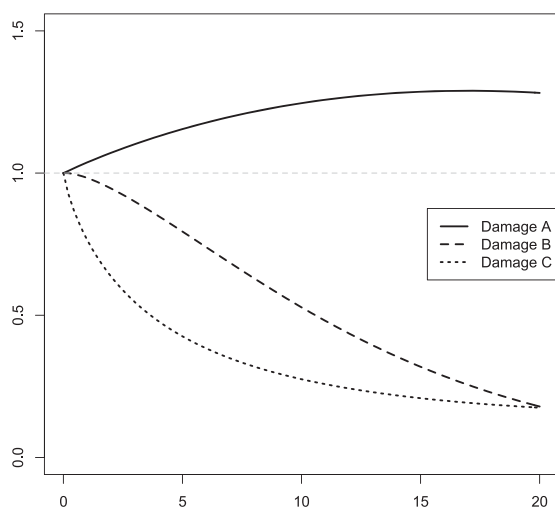
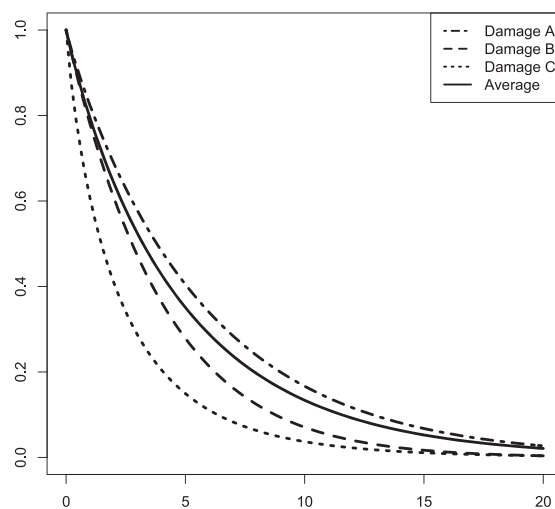


図 1 : 生存率の相対比率

一方で、図 2 は各肝障害度に対する推定生存率を示している。肝障害度に対して、20 年までの生存率が単調性を持つことが見て取れる。相対比率で述べたように肝障害度 A の生存率は平均的な生存率より高く、肝障害度 B と C は低い結果となった。



D. 考察

本研究では1~10年生存率のデータから推定された相対比率を用いて生存率を推定しているため、10年以降の推定生存率は外挿となる。したがって長期の生存率を推定する場合には実際のそれとのバイアスを考慮する必要がある。推定結果を高精度化するために、より複雑なモデルを考えることも可能であるが、そのためにはさらなるデータの収集が課題となる。

E. 結論

本分担研究では、二つの種類のデータを適切に組み合わせることで、性、年齢、進行度および肝障害度の生存率を推定することが可能となった。この推定結果を用いることで、自然史モデリングの最後のパートである肝臓がんによる生存判定が可能となる。

しかしながら、データの都合などで推定の際にいくつか仮定した条件があり、実際に適用する前にその妥当性をキャリブレーションする必要がある。具体的には、肝障害度とステージとの関連を考慮せずに推定を行なっているため、正しい結果に比べバイアスが生じている可能性がある。また前述の通り、推定結果を外挿しているため、その妥当性も確認する必要がある。

これらの対策として、生存率を自然史モデルに組み込み、シミュレーション結果と実際の肝臓がん死亡数を比較してキャリブレーションすることが考えられる。また、自然史モデリングに組み込む際には、肝障害度と Child-Pugh 分類の対応および進行度と肝臓がんのステージの対応を考慮する必要がある。

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

Imori, S. Variable screening based on MM algorithms, Hiroshima Conference on Statistical Science 2016, Japan (Hiroshima University, Hiroshima).

Imori, S. Regression with auxiliary variable, International Symposium on Statistical Analysis for Large Complex Data, Japan (University of Tsukuba, Ibaraki).

Imori, S. & von Rosen, D. Growth Curve Model with Bilinear Random Coefficients, The International Conference on Trends and Perspectives in Linear Statistical Inference (LinStat2016), Turkey (Istanbul University, Istanbul).

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