

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。

3) 肝癌腫瘍サイズの数理モデルの構築

腫瘍発生後の時間と腫瘍サイズの関係を表す散布図 (肝癌細胞の腫瘍サイズの推移) を図 6 に示した。

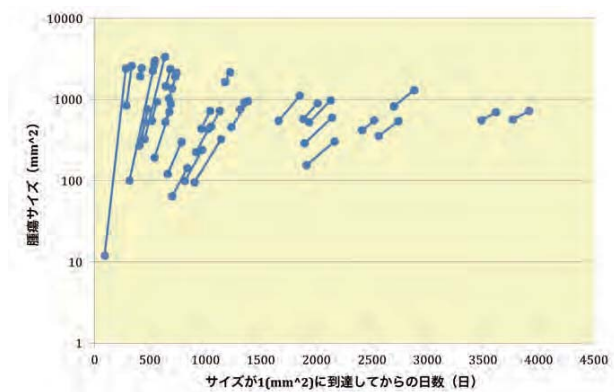


図 6. 肝癌細胞の腫瘍サイズの推移 (N=34)

図 6 から、成長速度には 2 パターンがあると仮定し、1,500 日までに腫瘍サイズが 1,000mm²以上/未満により 2 群にわけ、それぞれの群の腫瘍サイズの成長曲線を指数関数モデルで推定すると図 7 のようになった。

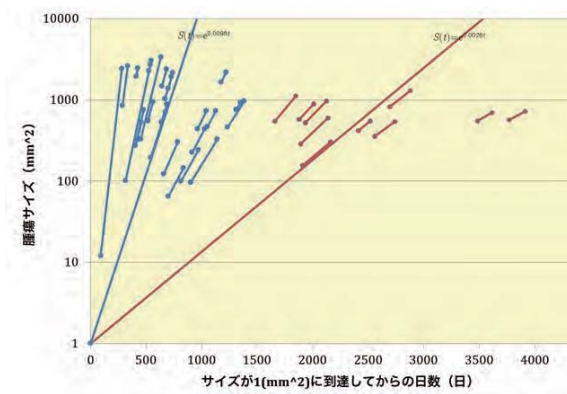


図 7. 1,500 日までに腫瘍サイズが $1,000\text{mm}^2$ 以上/未満の群別にみた推定成長曲線

まとめ

本分担研究では、肝炎ウイルス検査受検促進等行政施策による肝癌罹患者数・肝癌死亡率減少効果を推定するための基礎となる、肝炎・肝癌についての疫学資料の収集と数理疫学モデルの構築を行った。

肝癌ステージの 3 要因については、数理モデルの概要を本分担研究で示し、それぞれの数学的詳細については数理部門の分担研究者および研究協力者により補完した。本分担研究ではこのうちの腫瘍サイズの成長について、シミュレーションに用いるための理論式の推定を行った。その結果、文献検索により得られた臨床データから指数的成長モデルに基づいた成長曲線の推定を行うことができた。なお、肝癌の成長曲線の検討は平成 27 年度以降、数理部門に引き継がれた。その後数理モデルについて、肝炎・肝癌の疫学的視点から評価を行い、モデルの修正等を行った。

疫学資料の収集では、3 年間を通じて、人口動態統計、患者調査などの政府統計、日本全国の初回献血者集団、層化無作為抽出

による全国調査、大規模イベント参加者での聞き取り調査により得られた数千人規模の調査結果など数理モデルのパラメータとして収集可能な資料を一通り提示できた。これらは、人口動態統計、患者調査などの政府統計、日本全国の初回献血者集団、層化無作為抽出による全国調査、大規模イベント参加者での聞き取り調査により得られた数千人規模の調査結果、大規模調査を基に数理疫学的手法により推定したものなど貴重なものである。シミュレーションの際には、これらの調査におけるバイアスや精度を考慮した感度分析が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

<原著>

1. Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Channarena C, Fujii T, Akita T, Katayama K, Kudo Y, Tanaka J, Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan, *Hepatology Research*, 2016, in press.
2. Mukaida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, Tanaka J, Kohno N, Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: A 57-year follow-up cohort study, *Occupational and Environmental Medicine*, 2016;in press.
3. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J, Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016;in press.
4. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J, Post-treatment

- levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C, *Hepatology Research*, 2016;in press.
5. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al (Tanaka J. 222 人中 202 番目), Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study, *The LANCET Gastroenterology & Hepatology*, 2016;in press.
 6. Akita T, Tanaka J, Ohisa M, Sugiyama A, Nishida K, Inoue S, Shirasaka T, Predicting future blood supply and demand in Japan with a Markov model: application to the sex-age specific probability of blood donation. , *Transfusion*, 2016;56(11):2750-2759.
 7. Muzembo BA, Akita T, Matsuoka T, Tanaka J, Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection in the Democratic Republic of Congo, *Public Health*, 2016;139:13-21.
 8. Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients, *ENDOCRINE JOURNAL*, 2016;63(2):119-126.
 9. Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Akita T, Tanaka J, Chayama K, Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones, *Journal of Infection*, 2016;72(1):91-102.
 10. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya 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;36(6):817-26.
 11. Matsumoto M, Takeuchi K, Tanaka J, Tazuma S, Inoue K, Owaki T, Iguchi S, Maeda T, Follow-up study of the regional quota system of Japanese medical schools and prefecture scholarship programmes: a study protocol, *BMJ Open*, 2016;6:e011165 .
 12. Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, Tanaka J, Ohdan H, Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation, *Human Immunology*, 2016;77(6):456-63.
 13. Hosoi T, Kohda T, Matsuzaki S, Ishiguchi M, Kuwamura A, Akita T, Tanaka J, Ozawa K, Key role of HSP90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation, *British Journal of Pharmacology*, 2016;173(15):2434-2445.
 14. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kirishima S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yamada T, Tanaka J, HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics, *Journal of Hepatology*, 2016;65(1):48-56.
 15. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya 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, *Journal of Gastroenterology*, 2016;51(4):380-389.
 16. Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohiro Y, Tanaka J, Kiuchi Y, Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner, *Clinical Ophthalmology*, 2016;24(10):1617-1622.
 17. Shimomura M, Shinozaki K, Hinoi T, Yoshimitsu M, Kurayoshi M, Sumitani D, Ishizaki Y, Oshiro T, Kodama S, Shimizu Y, Arita M, Tokunaga M, Yoshida M, Tanaka J, Ohdan H; Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO), A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study, *Springerplus*, 2016;5(1):1800.
 18. Matsuoka T, Sato T, Akita T, Yanagida J, Ohge H, Kuwabara M, Tanaka J, High Vaccination Coverage among Children during Influenza A(H1N1)pdm09 as a Potential Factor of Herd Immunity, *International Journal of Environmental Research Public Health*, 2016;13(10):1017.
 19. 海嶋照美、藤井紀子、松岡俊彦、坂宗和明、永島慎太郎、山本周子、Chuoan Channarena、山下真未、大和昌代、藤井紘子、Muzembo Basilia Andre、杉山文、大久真幸、秋田智之、片山恵子、田中純子、肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討—都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率—, *肝臓*, 2016;57(12):634-648.
 20. 海嶋照美、藤井紀子、永島慎太郎、片山恵子、神山道信、大熊博、田中純子、高感度HBs抗原測定試薬(BLEIA法)を用いた検出性能に関する評価, *肝臓*, 2016;57(1):42-44.
 21. Njai HF, Shimakawa Y, Sanneh B, Ferguson L, Ndow G, Mendy M, Sow A, Lo G, Toure-Kane C, Tanaka J, Taal M, D'alessandro U, Njie R, Thursz M, Lemoine M, Validation of rapid point-of-care (POC) tests for detection of hepatitis B surface antigen in field and laboratory settings in the Gambia, Western Africa, *Journal of Clinical Microbiology*,

- 2015;53(4):1156-1163.
22. Nakagawa M, Hattori N, Haruta Y, Sugiyama A, Iwamoto H, Ishikawa N, Fujitaka K, Murai H, Tanaka J, Kohno N, Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients, *Respirology*, 2015;20(1):87-94.
 23. Kawaoka T, Takahashi S, Kawakami Y, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura Mo, Hyogo H, Aikata H, Ishiyama K, Tashiro H, Ohdan H, Tanaka J, Chayama K, Sustained virological response to antiviral therapy improves survival rate in patients with recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation, *Hepatology Research*, 2015;45(11):1047-1054.
 24. Yamada H, Fujimoto M, Somana S, Lim O, Hok S, Goto N, Ohisa M, Akita T, Matsuo J, Do SH, 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Katayama K, Sato T, Do SH, 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.
 28. 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.
 29. Takenaka J, Kunihara E, Rimayanti U, Tanaka J, Kaneko M, Kiuchi Y, Intraocular pressure readings obtained through soft contact lenses using four types of tonometer, *Clinical Ophthalmology*, 2015;5(9):1875-1881.
 30. 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.
 31. Alfaleh FZ, Nugrahini N, Matičič 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.
 32. 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.
 33. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, (120 人). Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 3. *J Viral Hepat.* 2015;22 Suppl 4:4-20
 34. Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, Tanaka J, Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan, *Hepatology Research*, 2014;44(7):713-719.
 35. Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tataru K, Miyakawa Y, Tanaka J, Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan, *Hepatology Research*, 2014;44(10):E181-188.
 36. Tabata H, Akita T, Matsuura A, Kaishima T, Matsuoka T, Ohisa M, Awai K, Tanaka J, Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese Smokers aged 55 to 74 years old, *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, 2014;63(1-3):13-22.
 37. Tanimine N, Tanaka Y, Kobayashi T, Tashiro H, Miki D, Imamura M, Aikata H, Tanaka J, Chayama K, Ohdan H, Quantitative effect of natural killer-cell licensing on hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy, *Cancer Immunology Research*, 2014;2(12):1142-1147.
 38. 山田裕子、片山恵子、海嶋照美、郷裕子、木村友希、松尾順子、田中純子、HBc 抗体測定系における PHA 法(マイセル anti-rHBc)と CLIA 法(アーキテクト・HBcII)の比較, *肝臓*, 2014;55(7):409-412.
- <総説>
1. 田中純子, 初回献血者および健診受診者集団における HBs 抗原陽性率の現状, 病原微生物検出情報(月報), 2016;37(8):2-5.
 2. 田中純子, ウイルス肝炎の最新疫学～肝炎対策と患者数の動向～, *Pharma Medica*, 2016;34(2):9-13.

3. 田中純子, わが国における HBV 感染の疫学, 臨牀消化器内科, 2016;31(3):261-268.
4. 田中純子, 杉山文, 大久真幸, 秋田智之, 疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に関する現状と対策, 臨牀病理, 2016;64(4):465-470.
5. 田中純子, 大久真幸, わが国の HCV 感染の変遷と現状, 臨牀消化器内科, 2016;31(11):1431-1436.
6. 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.
7. 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.
8. 田中純子, ウイルス肝炎の疫学 update, Medical Practice, 2015;32(3):419-425.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 田中純子, B 型肝炎感染者の最新の疫学, 肝胆膵, 2015;71(6):1021-1029.
13. 片山恵子, 田中純子, 日本の HCV 感染の疫学 - 新規感染, 臨牀消化器内科, 2014;29(7):71-77.
14. 田中純子, C 型肝炎の疫学, 医学と薬学, 2014;71(6):955-961.
15. 田中純子, B 型肝炎の疫学, 医学と薬学, 2014;71(7):1153-1162.
16. 田中純子, 片山恵子, わが国における HCV 感染の現状, Mebio, 2014;31(10):4-11.
17. 田中純子, IFN/RBV フリーDAA 薬の登場と疫学的視点からみた対策と課題, 肝胆膵, 2014;69:609-616.
18. 田中純子, 急性 C 型肝炎の頻度と届出義務, Medical Practice, 2014;31(11):1840.
19. 田中純子, 日本における HCV 感染の疫学 update, 肝胆膵, 2014;69(6):867-872.
20. 田中純子, 肝がん制圧をめざした肝炎ウイルスキャリア対策-疫学的視点からみた検討-, 東京内科医会会誌, 2014;30(2):138-143.
21. 田中純子, 日本の HCV 感染の疫学-キャリア, 臨牀消化器内科, 2014;29(7):63-70.
4. 田中純子, 相崎秀樹, 内田茂治, 日本における C 型肝炎の疫学-国際比較-, 日本臨牀増刊号 新ウイルス性肝炎学, 2015;73(9):89-97.
5. 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.
6. 田中純子, わが国における肝がんの動向, 肝がん白書, 一般社団法人 日本肝臓学会, 2015;.
7. 田中純子, HCV 感染の疫学・感染経路, HEPATOLOGY PRACTICE, 文光堂, 2014;3:15-22.
8. 田中純子, HCV 感染の疫学の現況と今後, 肝疾患 2014-2015 Review, 日本メディカルセンター, 2014;:27-33.
9. 田中純子, 疫学的視点からみた肝炎対策-肝炎の地域連携, 公費助成制度-, 診断と治療, 診断と治療社, 2014;102(11):1681-1688.

< 著書 >

1. 川上由育, 茶山一彰, 田中純子, 西田ルリコ, 各都道府県における肝疾患対策取り組みの現状「広島県における肝炎、肝がん対策に対する取り組み」, 肝臓クリニカルアップデート, 医学図書出版株式会社, 2016;2(1):101-105.
2. 田中純子, 片山恵子, 日本における肝がんの疫学的動向・概論, 日本臨牀 増刊号 最新肝臓学, 日本臨牀社, 2015;73(1):51-58.
3. 田中純子, 日本における B 型肝炎の疫学-国際比較-, 日本臨牀 増刊号 新ウイルス性肝炎学, 2015;73(9):321-329.

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。

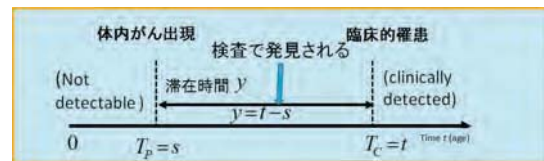


図1

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、

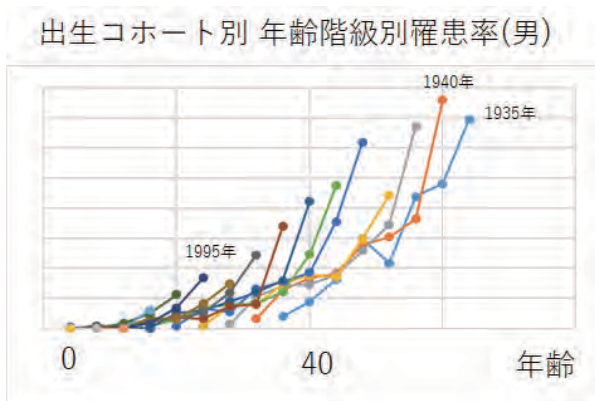


図2 出生コホート別年齢階級別罹患率
国立がん研究センターがん情報サービス
「がん登録・統計」甲状腺がん 年齢階
級別罹患率 (1975-2010) より作成

$J(s)$ 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, λ : 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 λ 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)

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

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

($y > 0$)

μ, σ^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

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/sh2401smm.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

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

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。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と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2015~2015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)

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=7.4×A1/69.2	人口寄与危険割合 A2	10年後死亡率減少率(%)
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	
膀胱	25.5	2.7	7.7	
喉頭	73.4	7.8	0.0	
肺	69.2	7.4	19.8	
子宮頸部	0.0	0.0	8.6	
腎盂を除く腎	29.6	3.2	0.0	
腎盂/尿管/膀胱	72.3	7.7	2.9	
骨髄性白血病	35.1	3.8	0.0	
その他				
合計				

図1. 全がん75歳未満年齢調整死亡率の予測結果

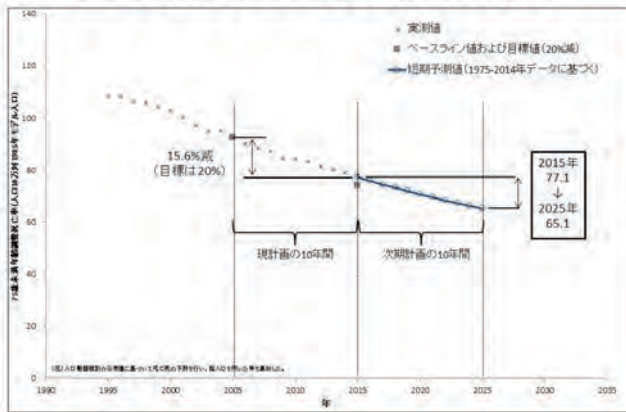
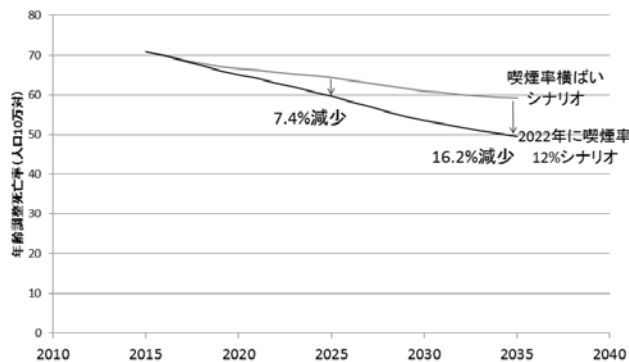


図2. 喫煙率シナリオ別男性肺がん年齢調整死亡率(40-79歳)の推計結果



数理モデルによるがん自然史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、個人ごとの肝がん腫瘍や大腸腺腫の発生過程を、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。シミュレーションで得られた肝がん腫瘍の累積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。大腸腺腫についても、個人ごとの発生数・発生年齢を再現し、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。

本研究では、日本人の罹患率が比較的高い肝がんおよび大腸がんを中心に自然史モデルを検討する。肝がんの場合は個人ごとの腫瘍の発生過程、具体的には腫瘍の発生数・発生年齢に対する数理モデルを構築し、これらをシミュレーションによって数値的に再現した。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ことを目的とする。大腸がんの場合は、大腸腺腫（腺腫性ポリープ）の発生過程に対する数理モデルを構築し、シミュレーションを実施した。さらに腺腫の成長や大腸がんへの変化へとつなげることにより、大腸がんの自然史全体を再現することを目的とする。

B. 研究方法

① 肝がんの自然史についての考察

肝がんにおける腫瘍発生に関する集計結果として、「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，平成 26 年 5 月発行）の基礎統計データを利用した。この中には、臨床的に原発性肝細胞がんと診断された症例に対する年齢分布、および画像診断で発見された腫瘍数の分布が掲載されている。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。

- 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。
- 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。
- 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 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 (γ 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。

③ 腺腫または腫瘍の発生過程のモデリング

腺腫や腫瘍の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や腫瘍の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、腺腫や腫瘍の発生リスクには個人差があるうえに、一定の割合で腺腫や腫瘍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。以下では大腸腺腫の発生過程のモデリングについて述べるが、肝がん腫瘍の発生過程のモデリングの方法も類似している。

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、 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。

④ 腺腫 (または腫瘍) 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 θ 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 γ とし、腺腫発生からがんに変化するまでの平均時間を Δ とする。年

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 $t + \Delta$ における累積がん罹患リスク $G(t + \Delta)$ 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（肝がんにおける腫瘍発生過程では $\gamma = 1$, $\Delta = 0$ と考える）。

累積がん罹患リスク $G(t)$ 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」のウェブサイトで公開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、累積がん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 θ 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

①肝がんの腫瘍発生過程のシミュレーション

シミュレーションによって得られた肝がんの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) の方法で算出した肝がん累積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。

腫瘍の生涯発生数の分布を図 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（男女区別なし）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。

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。

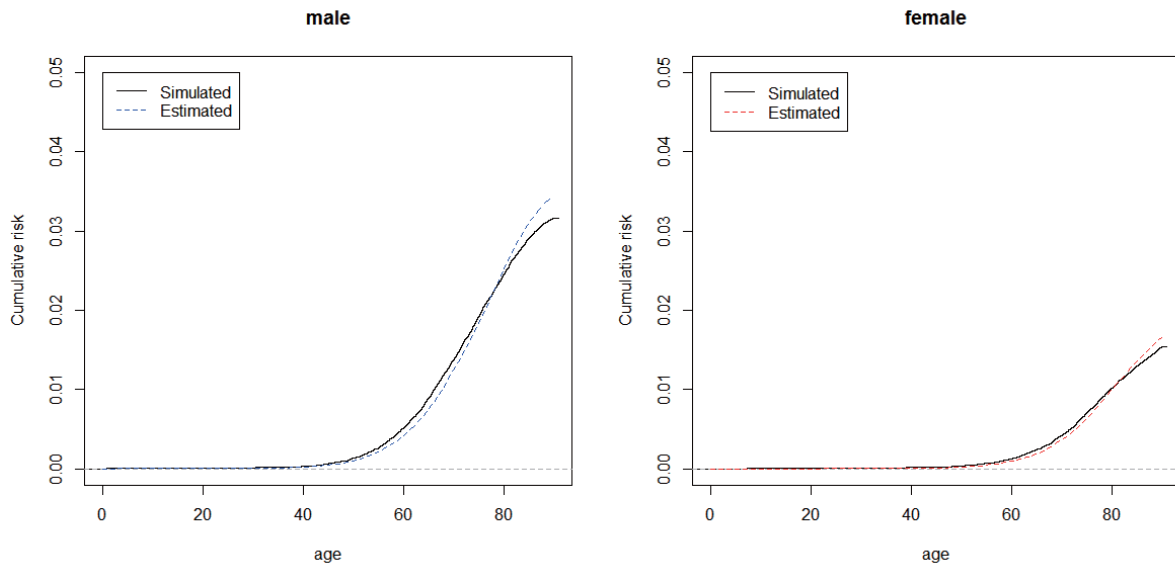


図 1 : 肝がんの累積腫瘍発生リスク (左が男性, 右が女性). 実線 (黒) はシミュレーションによる結果, 破線 (青または赤) は加茂他 (2005) の方法で算出した肝がん累積罹患リスク.

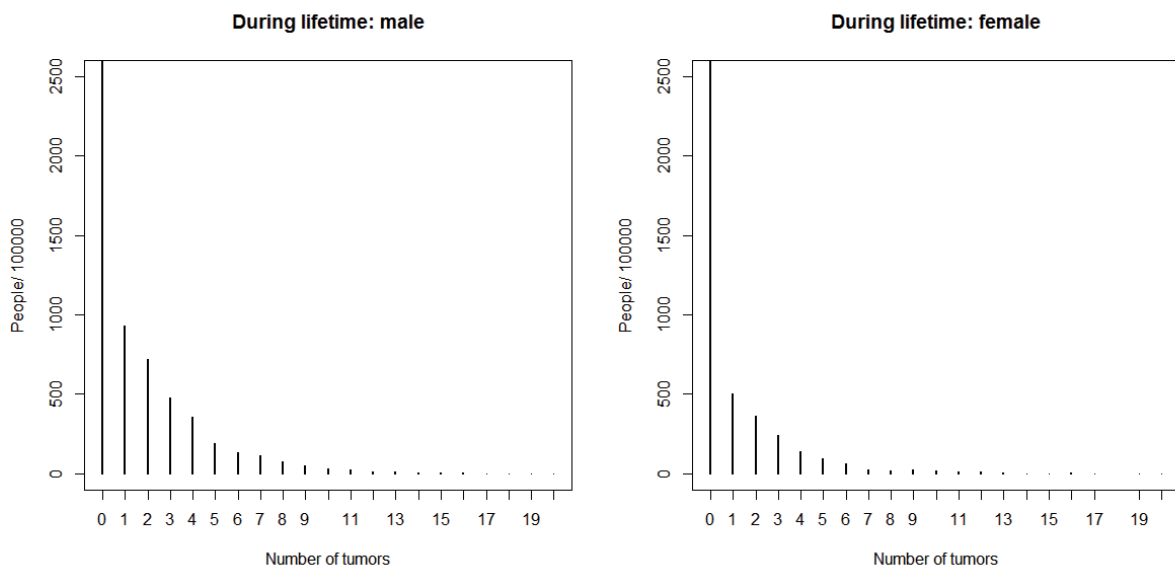


図 2 : シミュレーションによる肝がん腫瘍の生涯発生数の分布 (10万人あたり, 左が男性, 右が女性).

②大腸腺腫の発生過程のシミュレーション

シミュレーションによって得られた大腸腺腫の累積発生リスク（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の累積罹患リスク $G(t)$ とともに，図3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2に示す．さらに，大腸腺腫の生涯発生数の分布を図4に示す．

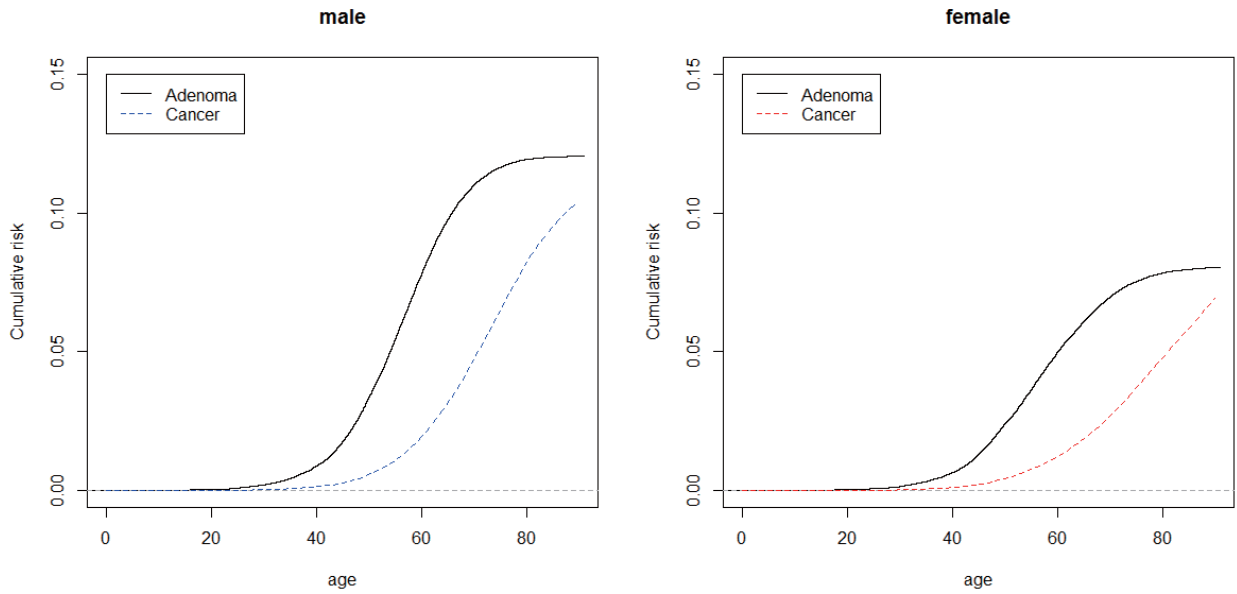


図3：実線はシミュレーションによる大腸腺腫の累積発生リスク（左が男性，右が女性）．破線は加茂他（2005）の方法で算出した大腸がん累積罹患リスク．

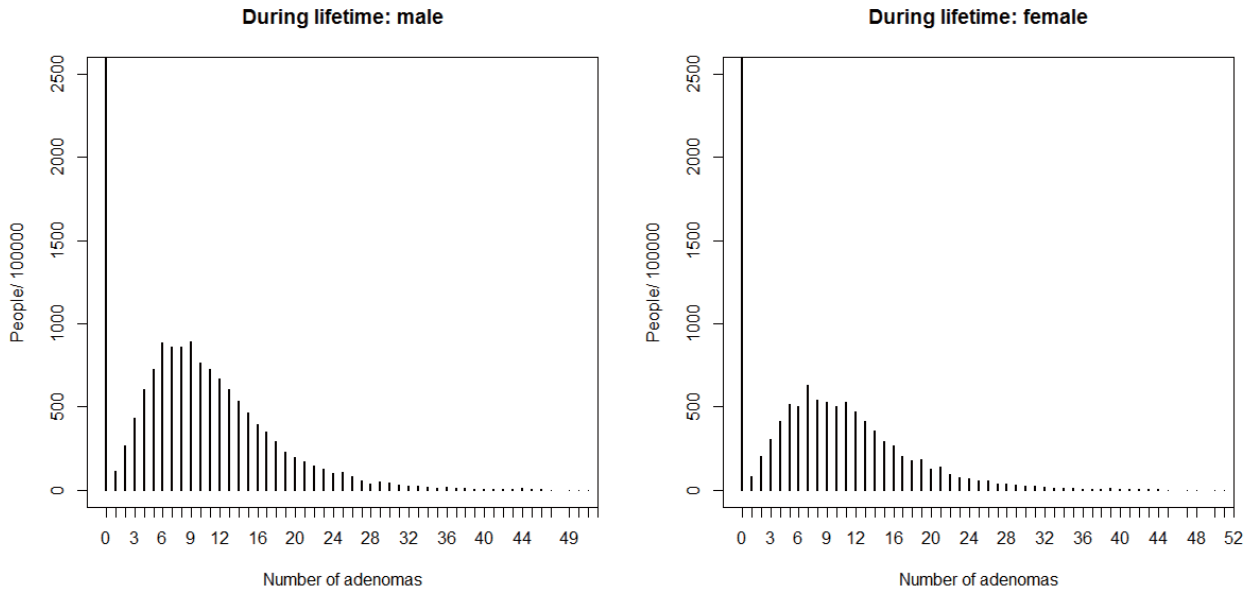


図4：シミュレーションによる大腸腺腫の生涯発生数の分布（10万人あたり，左が男性，右が女性）．