

## 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

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、シミュレーションモデルを用いて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。本研究では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、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、シミュレーションモデルを用いてがん検診の効果を評価するという観点から、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 の実施”、“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 <sup>*1*2</sup>	1	1	14
	Except for Cost	12	0	0	12
Endoscopy	Cost	6 <sup>*2</sup>	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ます。

#### 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ルの構築に関する研究

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

### 研究要旨

肝臓がんに対する様々な施策の介入効果などを定量的に測定・予測することで、効率的な政策の実施や意思決定が可能となる。根拠に基づいて客観的に評価するためには数理モデルの利用が肝要である。そこで本研究では、肝臓がんの自然史の構築、そしてその自然史に基づいた数理モデルの提案、さらにシミュレーション用のプログラムの実装を目的とする。数理モデルは未知パラメータを含み、実際の活用にはそのパラメータをデータから推定することが必要となる。しかしながら、自然史は複雑であり、自然史モデルに完全に適合するデータを収集・観測することは大変困難である。したがって、複数種類のデータを組み合わせ、自然史のパートごとに数理モデルを分割してパラメータを推定する。

本研究では自然史を三つのパートに分割し、それぞれのパートに対し数理モデルを考え、そのモデルに含まれる未知パラメータを推定する。数理モデルはデータからは推定できない（データが収集できない）ハイパーパラメータを含む。またパラメータの推定のために条件を仮定している。これらの妥当性を感度分析で確かめることが今後の課題である。

### A. 研究目的

肝炎ウイルス検査や除去、治療などの介入効果を定量的に評価することは、これらの介入の程度や是非、優先順位などを客観的に定めるための資料となるため、非常に重要な試みである。本研究では肝臓がんの自然史を構築し、そのモデリングを行うことを目的とした。さらに自然史モデルに基づいてシミュレーション用のプログラムを実装し、実際に解析を行えるようにする。自然史モデルを用いてマイクロシミュレーションを行うことで、任意の人口分布に対して、一定時間経過後の人口分布の遷移がシミュレートできるようになる。

### B. 研究方法

本研究における自然史を図 1 に示す。なお、本研究で着目している介入やアウトカム（肝疾患による死亡）に関連するパートのみ表示しているため、平成 27 年度の分担研究報告書で示した自然史と比べて簡略化されていることに注意する。具体的には、非ウイルス性肝疾患に関しては、No lesion から非ウイルス性肝硬変コンパートメントへのパスのみを表示している。

簡略化したとはいえ、本自然史は非常に複雑で、各ルートに対して全てのパスを網羅した経時データを観測することは困難であり、そのデータの利用は現実的ではない。そこで、モデルを分割し、そのパートに適合したデータのみを用いて未知パラメータを推定した。具体的には、自然史を以下の三つのパートに分割した。

- (1). 病態遷移
- (2). ステージ・Child-Pugh 分類の決定
- (3). 生存判定

各パートの詳細は以下のとおりである。

- (1). 病態遷移 では、No Lesion から Clinical stages に到達するまでの各コンパートメント間の全て

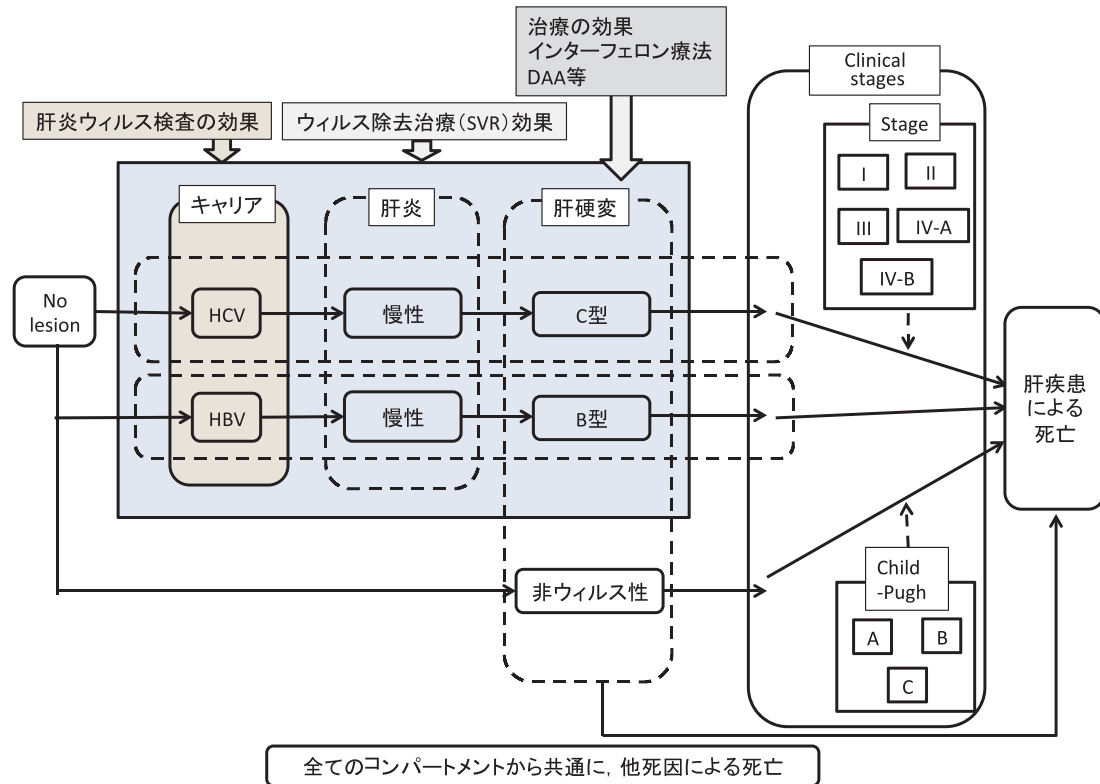


図1：肝臓がん自然史

のパスを確率的に遷移させる。ここで遷移とは、現在の肝臓の病態の1年後の変化を意味する。遷移確率は年齢と性に依存して定める。ウイルス性・非ウイルス性をまとめたコンパートメントの種類は、No lesion、キャリア、肝炎、肝硬変、肝臓がん、肝硬変死亡および他死因死亡である。現在のプログラムでは、二項乱数と多項乱数を階層的に組み合わせて実装している。

(2). ステージ・Child-Pugh 分類の決定 では、ステージを腫瘍の個数、腫瘍の最大サイズ、脈管浸潤の有無から決定し、Child-Pugh 分類は多項乱数で割り当てる。平成 27 年度までは、腫瘍が生成されてからの期間をもとに成長曲線を用いて腫瘍のサイズを推定していたが、これまでのシミュレーションにより、サイズが過大評価される危険性ははらんでいることが確認された。そのため、腫瘍の最大サイズの割合を用いた多項乱数により割り付けることとした。なお、Child-Pugh 分類と腫瘍の個数、腫瘍の最大サイズを独立に推定していることは重要な条件であり、この仮定が破れることの結果への影響は注意が必要である。

(3). 生存判定 では、性、年齢、ステージ、Child-Pugh 分類に基づいて生存率を推定し、一定期間後の生存か死亡かを二項乱数で割り付ける。実際の推定では、ステージと Child-Pugh をそのまま活用できるデータの収集が困難であったため、代替指標として進行度（限局、領域、遠隔転移）と肝障害度を用いる。性、年齢、ステージごとの生存率に関してはワイブル回帰モデルを用いて推定し、肝障害度ごとの生存率の変化は別のデータを利用する。肝障害度ごとの生存率の変化は 10 年までの生存率のデータをもとに推定したため、それ以降の生存率の推定は外挿となることに注意する。

(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

本研究では、肝臓がんの自然史に基づいて数理モデルを構築した。さらにその数理モデルをもとにシ

シミュレーションを行うための基本的なプログラムを実装した。このプログラムを用いてシミュレーションを行うことで、介入により各遷移確率をどの程度引き下げれば、どの程度肝疾患関連死を引き下げることができるのか、などが定量的に評価できる。

## D. 考察

シミュレーション結果は未知パラメータの推定量やハイパーパラメータに依存するため、信頼できる結果を与えるためには、これらのキャリブレーションが必要である。遷移確率の推定において、本モデルで仮定したハイパーパラメータは以下のとおりである。

- No lesion から非ウイルス性肝硬変への遷移確率
- 非ウイルス性肝硬変から肝臓がんへの遷移確率
- 肝硬変死亡確率

また、推定に用いたデータが複数種類存在するため、それぞれのデータが観測された年代の違いやコホートを考慮する必要がある。一方で、各データに対し、年齢の範囲が統一されていないため、実際のシミュレーションでは、全ての年齢が揃っている部分のデータのみを用いたり、もっとも近くの年齢に関するデータを用いたりするなどの工夫が必要である。

## E. 結論

D. 考察 でも述べたように、本モデルの信頼性を保証するために、各ハイパーパラメータや推定の際に仮定した条件などについてキャリブレーションする必要がある。キャリブレーションには死亡者数や死亡率などのアウトカムでの評価が考えられる。また、本モデルは階層的な構造を持つため、アウトカム以外（たとえば、10年後の肝炎罹患数の分布など）でのキャリブレーションも可能である。様々な項目に対するキャリブレーションを行うことで、数理モデルおよびシミュレーションの妥当性を保証することが今後の課題である。

シミュレーションを行う際には人口分布を定める必要があるが、各個人の共変量（性、年齢など）や人口の流入などにより、結果の解釈が異なる。また、推定に用いたデータの観測された年代との差異を補正することが必要である。より精緻な推定のためには、データのさらなる収集が望まれる。

## F. 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).

## G. 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