

数理統計モデルを用いた大腸がん検診の最適化対象年齢層設定に関する研究

研究分担者 福井 敬祐 大阪医科大学 研究支援センター 助教
加茂 憲一 札幌医科大学 医療人育成センター 准教授
伊藤 ゆり 大阪医科大学 研究支援センター 准教授
雑賀公美子 国立がん研究センターがん対策情報センター 研究員

研究要旨

効果的ながん対策の立案において必要とされる定量的な予測や評価は科学的エビデンスの一つとして活用されることが期待されている。本研究においては、大腸がんに関するマイクロシミュレーション（MS）を用いて、検診の上限年齢設定において活用できる資料作成を目的とする。ここで注意が必要なのは、がん検診においては不利益が存在することであり、それが年齢に関する上限を設定する動機付けとなっている。具体的には、余命が短くなると、がん検診の効果は小さくなり、逆に過剰診断や検診・精密検査による偶発症などの不利益が大きくなる。このように、検診には利益と不利益の二面性があることに着目して、年齢の上限設定に関する資料をMSによって作成した。

検診による効果としては、アデノーマの除去と、前臨床における早期発見による臨床段階における生存率の改善の2種類と設定し、30歳時点でアデノーマのない男女別の集団を検診に関して様々な年齢上限（65, 70, 75, 80, 85歳）を設定したシナリオの下で99歳まで加齢させ、上記の利益・不利益を算出した。検診の利益として獲得人年；Life-years gained(LYG), 不利益として有害事象；number of Adverse event(AE)と大腸内視鏡件数；number of colonoscopies(CS)の2種類を検討した。検診の年齢上限設定シナリオ毎のこれらの指標の変化および関連性を観察した。検診の年齢上限が上がるにつれ、いずれの指標も増加する傾向にあったが、不利益であるAEが指数関数的に増加するのに比して、利益であるLYGは80歳をピークに増加が減少し、大腸がん検診の上限設定に数理的な根拠があることが示された。

A．研究目的

これまでに蓄積されたデータを用いて発がんの機序を明らかにし、それを再現するための統計モデルおよびそれを実現するシミュレーションシステムを構築できれば、様々なシナリオ設定に基づいて、さまざまながん対策の効果に関する仮想的な評価、更には将来に対する予測なども可能となる。これら定量的な予測や評価は科学的エビデンスの一つとして、効果的かつ効率的ながん対策の政策決定においても活用されることが期待されている。本研究においては、大腸がんに関するマイクロシミュレーション（MS）を用いて、検診の上限年齢設定において活用できる資料作成を目的とする。

日本において、大腸がんは罹患数で1番目に（2014年全国がん登録）、死亡数で2番目（2017年人口動態統計）に多いがんである。大腸がんに対する対策としては、大腸便潜血検査（FOBT）が死亡率減少効果のある検診として1992年から40歳以上の男女を対象に提供されている。しかしながら、大腸がん検診の受診率はその提供開始から20年以上経った現在においても低く、効果的な対

策となっているとは言い難い。大腸がんによる死亡を減少させるためには、大腸がん検診の普及が急務である。

一方で、がん検診については不利益が存在することが年齢に関する上限を設定する動機付けとなっている。具体的には、余命が短くなると、がん検診の効果は小さくなり、逆に過剰診断や検診・精密検査による偶発症などの不利益が大きくなる。実際に、2018年3月に改定された第3次がん対策推進基本計画においては、「がん検診の不利益についても理解を得られるように、普及啓発活動を進める」ことが明記され、今後がん検診の不利益に対する国民の理解は一層進んでいくものと予想される。このように、検診には利益と不利益の二面性があることに着目して、年齢の上限設定に関する資料をMSによって作成する。

B．研究方法

本研究におけるMSを用いて大腸がんの機序を表現する。一般的にMSは、次の4段階のプロセスを経て実装される：

- ・自然史モデルの構築
- ・数理モデルの構築
- ・シミュレーションの実装
- ・妥当性の評価による数理モデルとシミュレーションの洗練

ここで、自然史モデルについては次の図1を用いた。

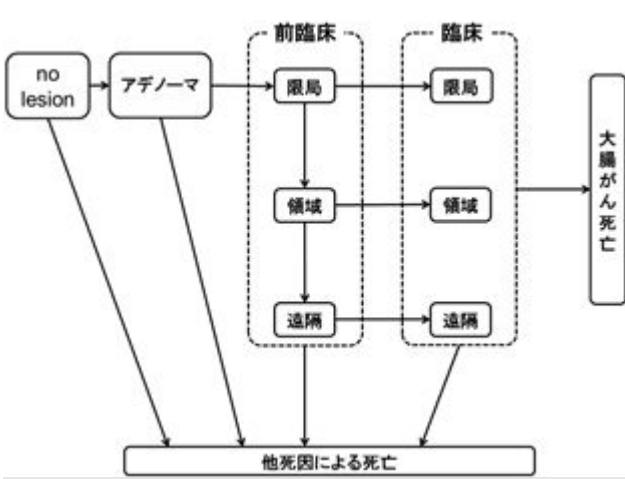


図1 大腸がん自然史モデル

ここで検診効果としては、アデノーマの除去と、前臨床における早期発見による臨床段階における生存率の改善の2種類である。30歳時点でアデノーマのない男女別の集団を、便潜血検査による大腸がん検診に関して様々な年齢上限を設定したシナリオの下で99歳まで加齢させ、上記の利益・不利益を算出した。想定する年齢上限に関するシナリオは65,70,75,80,85歳の5パターンである。検診の受診率は国民生活基礎調査による現行の年齢階級別受診率を用いた。

(倫理面への配慮)

既存の統計資料のみを用いた数学モデルによる解析であり、個人情報保護等の倫理面への配慮は問題なしと判断した。

C. 研究結果

本研究のアウトカムである検診の利益として、獲得人年；Life-years gained(LYG)，有害事象；number of Adverse event(AE)，大腸内視鏡件数；number of colonoscopies(CS)の3種類を考察し、LYGは検診のもたらす利益である一方で、AEとCSは不利益と見做した。検診の年齢上限設定シナリオ毎のこれらの指標の変化を図2に示す。検診の年齢上限が上がるにつれ、いずれの指標も増加する傾向にあるが、増加の仕方に差異があることが分かる。具

体的には、AEが指数関数的に増加するのに対して、LYGとCSは80歳をピークにその増加率が減少するのがわかる。

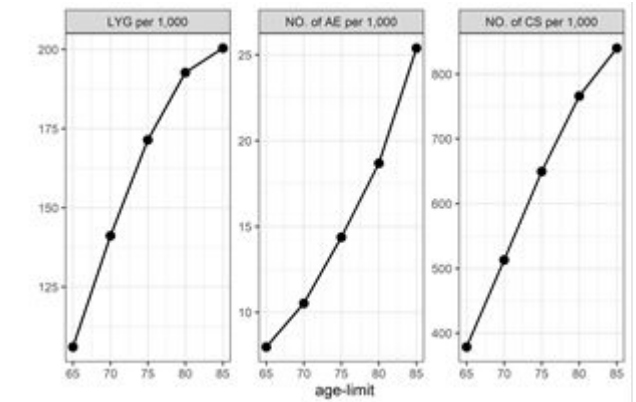


図2 . 年齢上限設定毎のLYG, AE, CS

次に、利益 - 不利益の関係性を観察するために、有害事象発生件数に対するLYGを図3に、内視鏡件数に対するLYGを図4に示した。

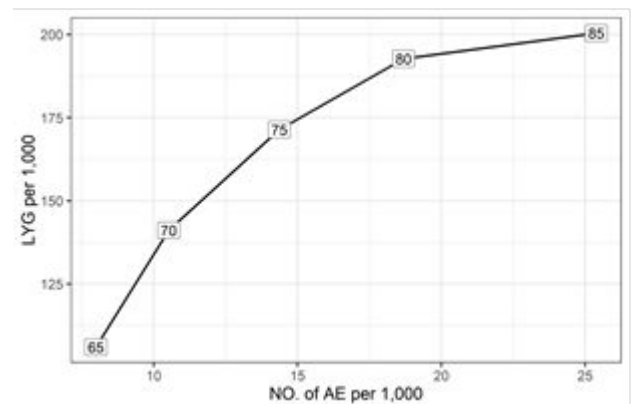


図3 . 有害事象の数に対するLYG

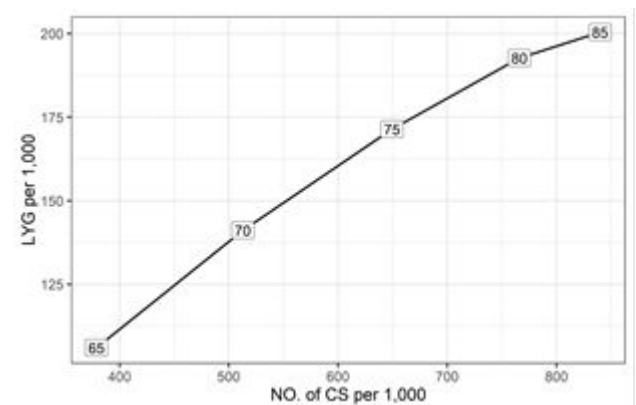


図4 内視鏡件数に対するLYG

D. 考察

大腸がんは検診による介入効果が大きいとされている。しかし検診は受診により利益が増す一方で、過剰な検診は不利益をもたらす危険性があることを忘れてはならない。特に年齢設定に関しては、体力の衰えが顕著となる高齢者における不利益を考慮する必要がある。これらの利益・不利益のバランスを考慮することにより最適な検診戦略(対象者の適切な選択)を考察することは、受診者の不利益を最小限に食い止めることのみならず、検診に投資する限られたコストや医療リソースの有効活用といった経済的あるいは社会的な利益も考えられる。検診の枠組み全体での最適化が望ましいが、本研究ではその手始めとして、検診における年齢設定、特にその上限に対する議論において利活用できる資料をMSにより構築した。検診のもたらす利益としてはLYG、不利益としてはAEとCSを用い、それらの関連性が年齢上限設定に応じてどのように変化するかを観察した。上限年齢に対してLYGは増加傾向ではあるものの、特に70歳前後での勾配に比べて80歳前後の勾配は緩やかになっており、高齢における利益の増分が鈍化していることを意味している。一方AEは指数関数的に増加していることから、検診の利益 - 不利益のバランスは高齢になるほど不利益の按分が増加することが分かる。このことは適切な検診上限年齢の設定が必要であることの数理的根拠を与えている。内視鏡件数については80歳以上で増加が鈍化した。これは精検受診率がこの年代から低下することを反映しており、医療リソースの不足につながるかどうかは定かではなかった。しかしながら、何歳を上限とするのかといった具体的な判断を、LYG、AE、CSのみで下すべきかどうかは、国内でのコンセンサスが必ずしも確立していない。総合的かつ包括的に考察する必要がある。

E . 結論

検診の利益 - 不利益のバランスは高齢になるほど不利益の按分が増加することが示された。しかしこの結果はあくまで数理的に得られたものであることに注意が必要である。つまり、設定された自然史モデル内において上限年齢を設定した際の仮想的な結果であり、副次的に発生する想定外の事象には対応していない点に注意が必要である。一方で、MS自身も新しいデータや統計的手法に依存して更新されてゆくため、常に最新の情報に目を光らせた注意深い判断が必要になってくると考えられる。し

かし、MSにより様々なシナリオ設定に基づく資料が作成されることが証明されたため、今後はMSによる結果を一つの数理的エビデンスとして、がん対策における政策決定に活用できることが期待される。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Nawa T, Fukui K, Nakayama T, Sagawa M, Nakagawa T, Ichimura H, Mizoue T. A population-based cohort study to evaluate the effectiveness of lung cancer screening using low-dose CT in Hitachi city, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Dec 12. doi: 10.1093/jjco/hyy185.
2. Oze I, Ito H, Nishino Y, Hattori M, Nakayama T, Miyashiro I, Matsuo K, Ito Y. Trends in Small-Cell Lung Cancer Survival in 1993-2006 Based on Population-Based Cancer Registry Data in Japan. *J Epidemiol*. 2018 Nov 17. doi: 10.2188/jea.JE20180112.
3. Yagi A, Ueda Y, Kakuda M, Tanaka Y, Ikeda S, Matsuzaki S, Kobayashi E, Morishima T, Miyashiro I, Fukui K, Ito Y, Nakayama T, Kimura T. Epidemiological and clinical analyses of cervical cancer using data from the population-based Osaka cancer registry. *Cancer Res*. 2019 Jan 11. pii: canres.3109.2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3109.
4. Fukui K, Ito Y, Nakayama T. Trends and projections of cancer mortality in Osaka, Japan from 1977 to 2032. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Feb 22 pii: hyy204. doi: 10.1093/jjco/hyy204.
5. A.Matsuda, K.Saika, R.Tanaka, Y.Ito, K.Fukui, K.Kamo. Simulation models in gastric cancer screening: a systematic review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2018 Dec 25; 19(12):3321-34.
6. K.Iesato, T.Hori, Y.Yoto, M.Yamamoto, N.Inazawa, K.Kamo, H.Ikeda, S.Iyama, N.Hatakeyama, A.Iguchi, J.Sugita, R.Kobayashi, N.Suzuki, H.Tsutsumi. Long-term prognosis of patients with HHV-6

reactivation following allogeneic HSCT. *Pediatrics International*. 2018 Jun;60(6):547-52. doi: 10.1111/ped.13551.

7. K.Tanaka, T.Kajimoto, T.Hayashi, O.Asanuma, M.Hori, K.Kamo, I.Sumida, Y.Takahashi, K.Tateoka, G.Bengua, K.Sakata, S.Endo. An in vitro verification of strength estimation for moving an ¹²⁵iodine source during implantation in brachytherapy. *Journal of Radiation Research*. 2018 Jul 1;59(4):484-9. doi: 10.1093/jrr/rry021.
8. K.Kamo. A new approach to classify growth patterns based on growth function selection and k-means method. *FORMATH*. 2019;18 DOI: 10.15684/formath.18.003.
9. R.Tanabe, K.Kamo, K.Fukui, S.Imori, Statistical inference for estimating the incidence of cancer at the prefectural level in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(5):481-485.
10. Nakayama M, Ito Y, Hatano K, Nakai Y, Kakimoto KI, Miyashiro I, Nishimura K. Impact of sex difference on survival of bladder cancer: A population-based registry data in Japan. *Int J Urol*. 2019 Mar 27. doi: 10.1111/iju.13955.
11. Morishima T, Matsumoto Y, Koeda N, Shimada H, Maruhama T, Matsuki D, Nakata K, Ito Y, Tabuchi T, Miyashiro I. Impact of Comorbidities on Survival in Gastric, Colorectal, and Lung Cancer Patients. *J Epidemiol*. 2019; 29 (3): 110-5.
12. 伊藤ゆり. 【造血器腫瘍】小児の二次がんの疫学. *腫瘍内科*. 2018;22(6): 682-7
13. Yoshimura A, Ito H, Nishino Y, Hattori M, Matsuda T, Miyashiro I, Nakayama T, Iwata H, Matsuo K, Tanaka H, Ito Y. Recent Improvement in the Long-term Survival of Breast Cancer Patients by Age and Stage in Japan. *J Epidemiol*. 2018 Oct 5 ;28(10): 420-7. doi: 10.2188/jea.JE20170103. Epub 2018 Feb 24.
14. Okura T, Fujii M, Shiode J, Ito Y, Kojima T, Nasu J, Niguma T, Yoshioka M, Mimura T,

Yamamoto K. Impact of Body Mass Index on Survival of Pancreatic Cancer Patients in Japan. *Acta Med Okayama*. 2018 Apr; 72(2): 129-35. doi: 10.18926/AMO/55853.

2. 学会発表
1. 福井敬祐、加茂憲一、伊藤ゆり、中山富雄. マイクロシミュレーションモデルを用いた大腸がん検診における受診年齢上限の検討. 第29回日本疫学会総会. 2019/02/01、東京
2. 加茂憲一. 全国がん罹患数推定値における登録率の推定, 日本がん登録協議会第27回学術集会(沖縄県:2018/6/13-15)
3. 伊藤ゆり. がん登録の未来~患者・地域に解決をもたらすデータサイエンスへの進化のために~「地域ができること」 J-CIPシンポジウム『がん登録の現在と未来』日本がん登録協議会 第27回学術集会(沖縄県:2018/6/13)
4. 伊藤ゆり. S-1-2. Socio-economic inequalities in cancer survival in Japan, シンポジウム1「がん疫学研究の未解決分野」. がん予防学術大会2018高松(香川県:2018/6/27)
5. Fukui K, Ito Y, Kamo K, Katanoda K, Nakayama T. Estimation of effects of colorectal cancer screening by Fecal Occult Blood Test for reduction in colorectal cancer mortality based on micro-simulation model. The 40th annual meeting of the International Association of Cancer Registries. (Arequipa, Peru: 13-15th Nov. 2018)
6. 伊藤ゆり. 探してみよう読んでみよう難治性がんの統計. J-CIP セミナー. 第3回全国がん患者学会.[招待講演]. (東京都:2018/12/15)

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