

数理統計モデルを用いた大腸がん検診の最適化対象者の設定に関する研究

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
研究分担者	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	大阪医科大学	研究支援センター	准教授

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、検診の上限年齢を設定する議論において利活用できる定量的な情報の作成を目的とする。がん検診においては、その利益が目される一方で、有害事象の発生など不利益が存在し、年齢が上がるに従って不利益の影響が大きくなる可能性がある。そこで、年齢に関する上限を設定することについて検討するための資料として、検診の利益と不利益のバランスを分析した。具体的には、上限年齢を下げることにより余命が短くなると、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相対的に大きくなる。このように、検診には利益と不利益の二面性がありかつトレードオフ構造が存在することに注目して、年齢の上限設定に関する資料をMSによって作成する。

H29、30年度に年齢上限を検討するための大腸がんMSを作成し、その結果を大腸がん検診・診断のエキスパートである臨床医に示し、結果の妥当性について意見を聞いた。その上で再度必要なMSによる追加分析を加え、結果を提示した。具体的には、当初作成した2011年における受診率・精密検査受診率での現状値を使用していた。しかし、利益と不利益のバランスをより検証しやすいように、国の第三期がん対策推進基本計画における目標値である便潜血検査による検診受診率50%、精密検査受診率90%を達成したというシナリオ設定の下で年齢上限を検討した結果をR1年度に実施した。

A. 研究目的

効果的ながん対策の立案のためには、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することが必要不可欠である。ここで明らかになった発がん機序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く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の検討において活用できる資料を作成することを目的とする。

日本において、大腸がんは罹患数で男女計では1番目に(2016年全国がん登録)、死亡数で2番目(2018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依然低く、効果的な対策となっているとは言い難い (FOBT で約40%)。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、上限年齢を若く設定すると余命が短く、がん検診の効果 (利益) 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・有害事象の発生といった不利益が相対的に大きくなる。実際に、2018年3月に改定された第三期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」ことが明記された。このことにより、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り、トレードオフの関係が存在することに注目して、年齢の上限設定に関して利益と不利益の挙動にどのような特徴があるのかを定量化する資料をMSによって作成する。

B. 研究方法

本研究においては 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。

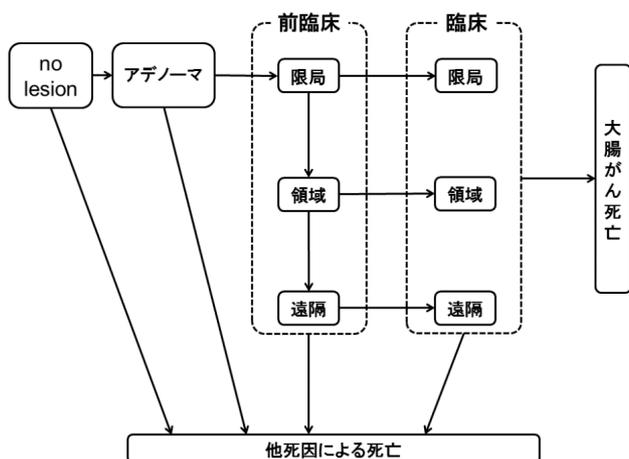


図1 大腸がん自然史モデル

検診効果としては、adenoma 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。本研究でのテーマは検診受診の上限年齢であるため、シミュレート可能な年齢を 99 歳までと拡張した MS を用いた。性・年齢階級別の検診受診率を基に、検診のない仮想世界（検診なしコホート）と検診年齢上限を 65, 70, 75, 80, 85 歳と設定した際の仮想コホート（上限ありコホート）をシミュレーション上で再現することにより、検診なしコホートと上限ありコホートにおける生存の延長(利益)および、有害事象件数・内視鏡検査件数(不利益)を比較した。なお 85 歳年齢上限は現状の世界を再現しているものとして扱った。想定した検診受診率は FOBT 受診率が男性で 45%、女性で 35%、精密検査受診率 60%だが、参考値として、第三期がん対策推進基本計画における目標値(検診受診率:50%、精密検査受診率:90%)を達成した場合についても試算を行い、2011 年の現状値における結果と共に提示した。

MS モデルの結果の提示や解釈等について、がん

検診の実践を行っている臨床医の意見聴衆の機会を 2 回設け、モデルの方針・研究結果の提示方法などについて修正を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、既存統計資料のみを用いた研究であり、個人情報等は一切扱わない。倫理面への配慮は特に問題なし。

C. 研究結果

H29, 30 年度までで作成した年齢上限を検討する MS モデルによる結果を、日本消化器がん検診学会から推薦された臨床医 3 名と 2019 年 9 月、2020 年 1 月の二度検討会の機会を持ち、意見聴衆を行った。一回目はモデルの自然史や前提条件、使用したデータについての説明を行い、臨床的に不自然な点がないかなどの確認を行った。またその時点で検討できていた結果を提示した。検診受診率の低い現状(2011 年時点の受診率)を反映したモデルでの結果では検討が困難であるとの意見が出たため、第三期がん対策推進基本計画の目標値である FOBT による検診受診率 50%、政権受診率 90%を達成したというシナリオの下での結果分析をおこなった。

図 2, 3 はそれぞれ、年齢上限別の生存年数の延長(利益)と有害事象の発生もしくは内視鏡件数(不利益)の結果を表したものである。図中の四角で囲まれた 65, 70, 75, 80, 85 のプロット点はそれぞれ、65, 70, 75, 80, 85 歳を年齢上限としたときに計算される、利益と不利益の対応する点を表している。実線でつながれた点は現状の検診受

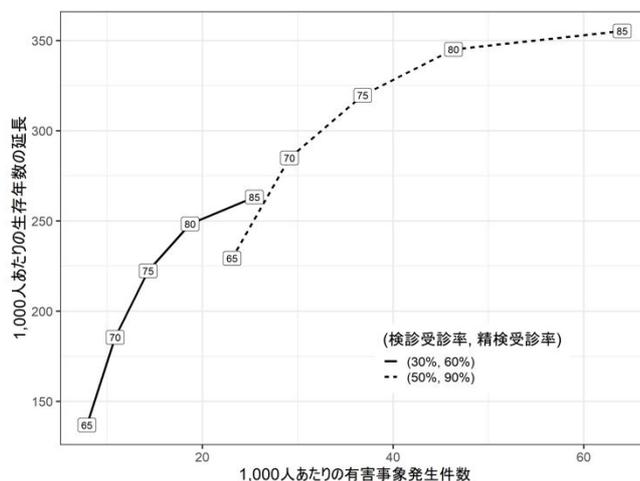


図 2. 有害事象発生件数と生存年数の延長の結果

診率・精密検査受診率を用いた場合の結果であり、破線でつながれた点は第三期がん対策推進基本計画の目標値を達成した場合の値となっている。どちらも受診の上限年齢を高く設定するに従って、右上がりの傾向にあることが示された。これは、受診の上限年齢を上げると、受診対象者が増加することの恩恵により生存年数も増加する一方で、同時に内視鏡件数・有害事象発生件数共に増加することを表している。つまり、利益が増えるのと同時に不利益も増えてしまうということを表している。右上がりの傾きが大きければ、不利益の増加に対する利益の増加効果が大きい一方で、右上がりの傾きが小さければ、不利益を増加させた割に利益が小さいことを意味する。このことから、有害事象件数・内視鏡件数のどちらを不利益とした場合においても上限年齢が高齢に伸びれば伸びるほど、不利益の増加に比して得られる利益が少なくなることが見て取れる。また、検診受診率や精密検査受診率が増加した場合にもこの傾向は変わらないことが確認された。

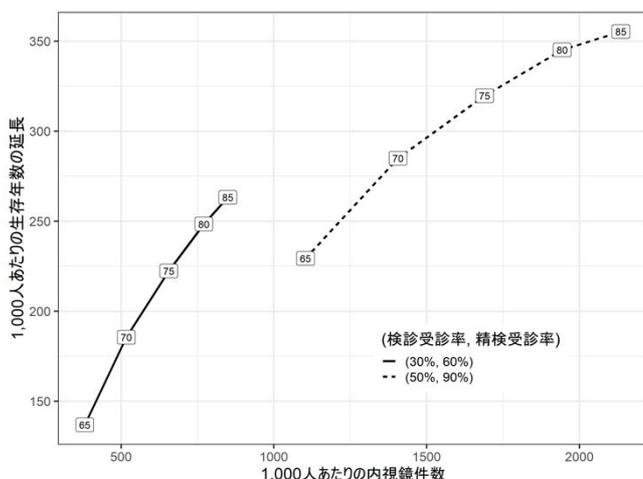


図3 内視鏡件数と生存年数の延長の結果

これらの結果を第二回検討会（2020年1月実施）において報告したところ、現状値での検討よりも年齢上限の検討が行いやすくなったとの意見が出された。また、モデルの妥当性に関する状況についても確認を行った。データの利用可能性などある程度の限界はあるものの、国の検討会などに提示する資料としても利用可能ではないかとの意見が出された。

D. 考察

がん検診の推奨にあたり、年齢上限の設定に関しては、体力の衰えが顕著となる高齢者における不利益を十分に考慮する必要がある。本研究では様々な年齢上限を設定した場合の利益・不利益のバランスをMSにより検証できる資料を作成した。これらの数値的な結果が、国の検討委員会など適切な場面で活用されることが期待される。

今後、本研究は大腸がん検診においては内視鏡検査を一次検診とした場合などモダリティ間の比較や費用対効果の分析、また各がん種への展開などが期待される。MSモデルを活用し、複雑な状況設定を加味したがん対策における各種意思決定に役立てることにつながることを期待したい。

E. 結論

本研究ではFOBTによる大腸がん検診の実施において、様々な受診年齢上限を設定した場合の利益・不利益のバランスを検証できる資料をMSモデルにより作成した。がん検診の実施および推奨にあたっては、介入効果だけでなく、不利益についても各状況を想定した数理モデルによる定量的な結果ががん対策の意思決定の場で活用可能であることを示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saito E, Hori M, Matsuda T, Yoneoka D, Ito Y, Katanoda K. Long-term Trends in Prostate Cancer Incidence by Stage at Diagnosis in Japan Using the Multiple Imputation Approach, 1993-2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-19-1228
2. Tanaka Y, Ueda Y, Kakuda M, Yagi A, Okazawa A, Egawa-Takata T, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Fukui K, Ito Y, Nakayama T, Kimura T. Trends in incidence and long-term survival of Japanese women with vulvar cancer: a population-based analysis. *Int J Clin Oncol.* 2019;24:1137-42. doi:

10.1007/s10147-019-01453-7

3. Ota, K., Fukui, K., Oba, K., Shimoda, A., Oka, M., Ota, K., Sakaue, M. & Takasu, A. The role of ultrasound imaging in adult patients with testicular torsion: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Ultrason.* 46, 325-334, (2019)
 4. 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;26:649-54. doi: 10.1111/iju.13955
 5. Motoori M, Ito Y., Miyashiro I, Sugimura K, Miyata H, Omori T, Fujiwara Y, Yano M. Impact of Age on Long-Term Survival in Patients with Esophageal Cancer Who Underwent Transthoracic Esophagectomy. *Oncology.* 2019;97:149-54. doi: 10.1159/000500604
 6. 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.* 2019;29:347-53. doi: 10.2188/jea.JE20180112
- descriptive epidemiology and beyond. The 78th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Cancer Prevention - from epidemiology to policy making. 27th Sep 2019. Kyoto
 4. 伊藤ゆり. 国内外の子宮頸がんの罹患・死亡の現状：検診・ワクチン・格差の視点から. ミニシンポジウム3 「子宮頸がんワクチンの再開に向けたエビデンスの確認と戦術」第78回日本公衆衛生学会総会. 2019年10月24日. 高知
 5. 伊藤ゆり. パートナーシップでつくるがん統計情報の社会還元. がん患者学会2019. J-CIP セミナー. 2019年9月1日. 東京.
 6. Ito Y., Fukui K, Komukai S, Goshio M. Permutation tests to compare net survival functions using cancer registry data. The 40th Annual Conference of International Society for Clinical Biostatistics,. 14-18th July 2019, [Poster].
 7. Ito Y. Socioeconomic inequalities in cancer mortality using population-based data in Japan. The 3rd Pacific Rim Cancer Biostatistics. Session 1: Cancer Risk Analysis. 27th June 2019. Portland
 8. 伊藤ゆり. がん登録でどんな研究ができますか？～過去・現在・未来～. 日本がん登録協議会 第28回学術集会. セッション2「がん登録データの研究利用」. 2019年6月20日. 札幌

2. 学会発表

1. 福井敬祐, 加茂憲一, 伊藤ゆり, 片野田耕太, 中山富雄. Microsimulation model によるがん死亡率減少効果の推定. 日本計量生物学会年会. [Oral]. (神戸市: 2019/5/16)
2. Ito Y., Fukui K., Nakaya T. Geographical socioeconomic inequalities in cancer mortality using vital statistics in Japan: 1995-2014. 13th International Conference on Health Policy Statistics. 2020.1.8:[Oral] [国際].
3. Ito Y. Evidence-based Cancer Control Policy:

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし