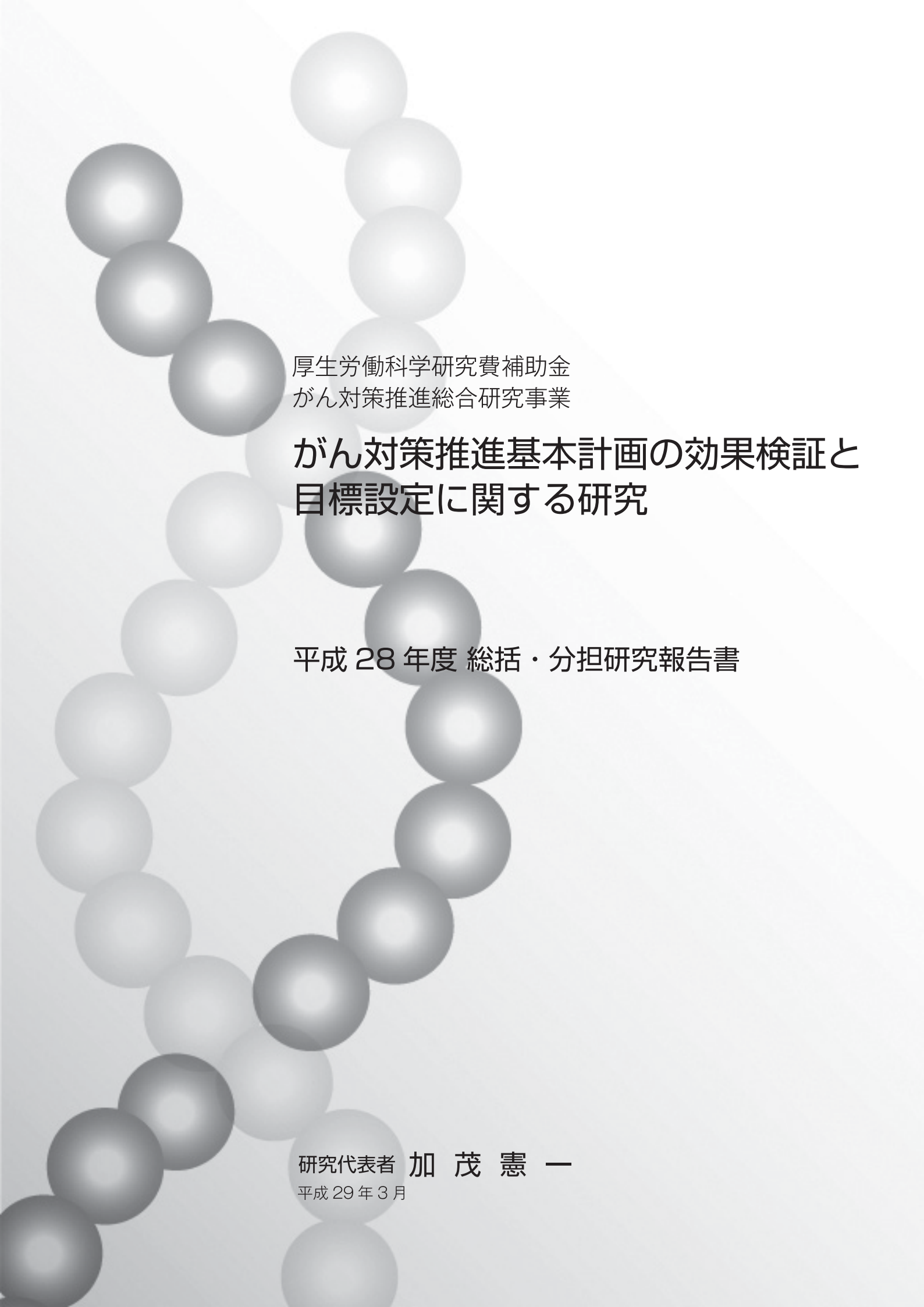




厚生労働科学研究費補助金
がん対策推進総合研究事業

がん対策推進基本計画の効果検証と 目標設定に関する研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加 茂 憲 一
平成 29 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究	1
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 田中 純子	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授
研究分担者 高橋 秀人	福島県立医科大学 放射線医学県民健康管理センター 教授
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
研究分担者 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
研究分担者 松田 彩子	帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学講座 助教
研究分担者 伊森 晋平	大阪大学大学院 基礎工学研究科 システム創成専攻 助教
研究協力者 秋田 智之	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 助教
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 研究員

II. 分担研究報告

肝炎・肝臓の自然史に関する数理モデルの評価	11
研究分担者 田中 純子	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授
研究協力者 秋田 智之	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学
甲状腺がんの進展数理モデルの開発に関する研究	17
研究分担者 高橋 秀人	福島県立医科大学 放射線医学県民健康管理センター 教授
がん対策における数値目標設定に関する妥当性の検討	19
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
数理モデルによる大腸腺腫発生過程のシミュレーション	22
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
大腸がんマイクロシミュレーションモデルにおけるがん医療均てん化による 死亡率減少効果の推定	26
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 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 研究員

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	31
研究分担者 松田 彩子 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座 助教	
研究分担者 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	
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 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 研究員	
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	34
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	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
Ⅳ. 成果発表会	43

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究
平成 28 年度 主任研究報告書

がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究

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	田中 純子	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授
研究分担者	高橋 秀人	福島県立医科大学 放射線医学県民健康管理センター 教授
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
研究分担者	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
研究分担者	松田 彩子	帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学講座 助教
研究分担者	伊森 晋平	大阪大学大学院 基礎工学研究科 システム創成専攻 助教
研究協力者	秋田 智之	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 助教
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 研究員

研究要旨

がん対策推進基本計画における全体目標の 1 つとして「がん死亡率 10 年間で 20%減」という具体的な数値が掲げられている。この数値に対する根拠を数理的に示すために、発がんの機序を再現する数理モデルを設定し、それを実装するシミュレーションシステムを構築し、これらの妥当性を検証するプロセスを経て、様々なシナリオ設定の下での数値を算出する。シミュレーションシステムにより、これまでのがんに関する様々な動向の再現を試み、それを活用することによる介入効果の定量化を試みる。システム全体の構図としては、インプットとして年齢や性別といった個人的な基本情報とし、それにリスク要因や介入効果を付加する。それに対するアウトプットとしては、死亡・罹患・有病率などががんに関連する情報を想定する。がん対策推進基本計画の数値設定を念頭に置くと、アウトプットは死亡率となる。シミュレーションを通して、自然減の部分（10%の見積もり）と努力目標の部分（同じく 10%）が妥当かという点を評価する。また、次期対策における妥当な数値設定を考察するという形で、がん対策の企画・立案に反映する。

上記の内容は「①先行研究の調査」、「②自然史モデルの構築」、「③数理モデルの構築」、「④シミュレーションシステムの実装（対応するパラメータの収集）」、「⑤数理モデルとシミュレーションシステムに関する妥当性の検証」、「⑥様々なシナリオ設定による介入効果予測」の 6 段階を経ることにより達成されるものである。がんは部位別に固有の特性を有するため、これらを部位別に考察する必要がある。本報告では、大腸がんに関するシミュレーション結果を紹介し、それを全がんに外挿することにより、目標値の妥当性を評価する。

A. 研究目的

2007 年に施行されたがん対策推進基本計画における全体目標の 1 つとして

「がん年齢調整死亡率（75 歳未満）を 10 年間で 20%減少させること」

が掲げられている。ここで設定されている具体的な数値には、次の 2 種類の要素が内包されている：

- ・ 年 1%の自然減少
- ・ 10 年で 10%減少の努力目標

1 つ目の「年 1%の自然減少」については、これまでの経年的な減少傾向から推測されるものであり、年 1%の減少を 10 年間積み上げることにより、およそ 10%の減少が見込まれることが根拠となっている。2 つ目の「10 年で 10%減の努力目標」については、リスクファクターの減少（感染率や喫煙率な

どの低下)、早期発見(検診受診率の向上)、治療の影響(医療の均てん化や標準治療・新薬の普及)などといった予防・介入による成果として見込まれる数値である。これらを合算したものが「10年で20%減少」という数値目標の根拠となっている(図1)。現時点ではある程度情報が蓄積されており、達成状況を予見することができるが、目標としていた死亡率20%減少の達成は困難であるとされている。

このような数値目標設定の妥当性を検証するためには様々なアプローチが考えられる。本研究においては、その一つとして数理的にアプローチする方法について考察する。がんは部位によって固有の特性を有することを勘案し、部位別に以下の手順を経る：

- ① 先行研究の調査
- ② 自然史モデルの作成
- ③ 数理モデル構築
- ④ シミュレーションシステムの実装
- ⑤ 妥当性の検証
- ⑥ シナリオ設定に基づく予測

① まず、本研究テーマ(数理モデルやシミュレーションシステムを活用して、がん対策の評価や計画に対する提言を行うという試み)に関しては、アメリカ国立がん研究所が支援する CISNET プロジェクト(Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network, <http://cisnet.cancer.gov/>) が先行研究として存在する。このプロジェクトにおいては、複数の研究班が存在し、それぞれがシミュレーションシステムを実装している。研究班は部位別に存在する上、同一部位においても複数の研究班がそれぞれ別のモデルを用いているケースも存在する(例：大腸がんにおいては「MISCAN-Colon」、「Sim-CRC」、「CRC-SPIN」と3種類のモデルが設定されている)。数理モデリング、シミュレーションの実装、更には結果の政策的活用に関する研究成果は積極的に学術論文において発表されており、プロジェクトのホームページにおいても公開されている。先に述べた通り、がんの特性は部位によって異なるため、CISNET プロジェクトに限らず、先行研究の調査は部位別に行う必要がある。その一例として、胃がんについて、システムティック・レビューを行った結果については、松田研究分担者の報告を参照頂きたい。

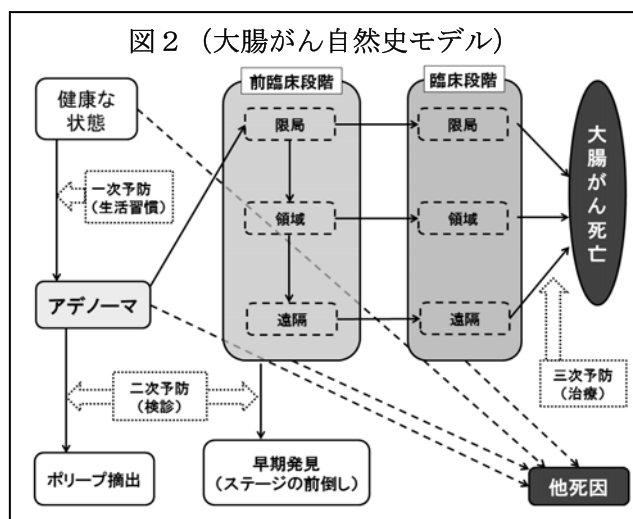
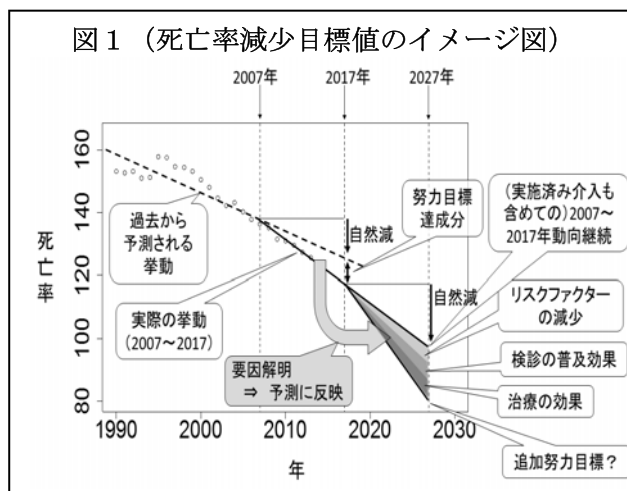


図2の大腸がんの例だと、前臨床段階および臨床段階については、ステージにより重篤度を表現する方法も存在するが、限局・領域・遠隔と設定する方が活用できるデータが増えるため、このような設定になっている。

③ ②で構築された自然史モデルを数理モデルによって表現する。自然史モデルにおける状態間の遷移は、基本的には確率的に発生すると仮定することにより、その遷移確率を状況に応じた数理モデルによって表現する。このことにより、自然史モデルが全て数式で再現されることとなる。一例として、大腸がんにおいて腺腫発生を非同次ポアソン過程により表現した結果について、坂本研究分担者の報告を参

照頂きたい。

④ ③で構築された数理モデルを実行するためのシミュレーションシステムを実装する。本研究においては、マイクロシミュレーションと呼ばれる手法を用いた。マイクロシミュレーションとは、仮想的な人口分布を設定し、その上で個々人に対して上記の遷移確率をコンピュータにおいて乱数を発生させることにより適用する。このことにより、各自の履歴（ヒストリー）が構築される。バーチャルに得られた個々人レベルの結果を集約することにより、人口全体の挙動が把握できる。

⑤ 次に、数理モデルおよびシミュレーションシステムの妥当性を検証する。それは、様々なシナリオ設定に基づくキャリブレーションや数値実験により達成される。このシステムの本質は、がんの時系列の変動部分を、それに影響を与える様々な要因の按分に分解することにある。システムが機能していれば、過去のがんに関する挙動が再現可能となり、シミュレーションシステムの説明力を評価でき、既存の目標設定値の検証が可能となる。

⑥ 最後に、完成したシミュレーションシステムを用いて、様々なシナリオ設定により、将来的な予防・介入に対する効果の期待値を算出する。このような数理的な成果は、政策的にも 2017 年において再度設定する予定である次期対策基本計画における目標値としてどのようなものを掲げれば良いのか、その数値の妥当性はどうかといった問題提起に対する数理的な保証を与えることが可能となる。具体的には、リスクファクターの減少、早期発見、治療の影響などの個別のがん対策を想定した上での目標値を提供することが可能となる。更には、個別のがん対策別の将来予測を行うことにより、重視すべき対策の優先順位や施策タイミングの最適化等の検討において有効な情報となり得る。

以上、大腸の例を用いた説明を行った。本研究班の本年度の成果としては、大腸の結果を外挿することにより全がんに関する評価を行ったが、実際には同様のプロセスを部位別に実装し、それらを全て積み上げることにより全がんの評価を行う必要がある。大腸がんと同時に進行で肝臓がんの自然史モデル作成および数理モデルの構築を行っている。自然史モデルの評価については田中研究分担者の報告を、数理モデルに関しては伊森分担者の報告を参照頂きたい。また甲状腺がんに関する数理モデリングについては高橋分担者の報告を参照頂きたい。各部位における最終的な目標は、介入効果の定量化であるが、タバコに関する介入効果および予測については、片野田研究分担者の報告を参照頂きたい。

B. 研究方法

本研究では、がん対策推進基本計画において活用可能な数値を算出することを目標とし、数理と疫学を専門とする研究者の混成により研究を進めている。班員および研究協力者の役割を下記に記す。

- ・加茂憲一（代表者）：研究の総括
- ・田中純子（分担者）：肝臓がんの疫学
- ・高橋秀人（分担者）：甲状腺がんの疫学および数理モデリング
- ・片野田耕太（分担者）：タバコ対策効果の検証
- ・坂本亘（分担者）：発がんに関する数理モデリング
- ・伊藤ゆり（分担者）：大腸がんの疫学および数理モデルの構築
- ・雑賀公美子（分担者）：検診効果の評価およびシステムティック・レビュー
- ・松田彩子（分担者）：先行研究に関するシステムティック・レビュー
- ・伊森晋平（分担者）：肝臓がんの数理モデリング
- ・秋田智之（協力者）：肝臓がんの数理モデリング
- ・福井敬祐（協力者）：大腸がんに関するシミュレーションシステムの実装

研究班の最終目標は、がん対策推進基本計画における目標値設定（全がんに関するもの）の妥当性の評価および様々なシナリオ設定に基づく将来予測が可能なシミュレーションシステムを構築することである。がんは部位別に異なる特徴を有するため、部位別の議論を経た上での評価が必要であるが、3 年間で全部位を網羅することは叶わなかったため、大腸に関する結果を外挿することにより全がんの暫定的な評価を行った。同時進行で肝臓がん、胃がん、甲状腺がんなどに取り組んだが、ここでは大腸がんのシミュレーションを用いた全がん評価の方法について紹介する。シミュレーションは性別に取り扱い、年齢に関する設定は 30 歳～79 歳に関して 1 歳刻みで行った。この年齢設定は、活用できるデータの最大公約数となっている。またシミュレートする仮想人口は、30 歳で 100 万人の健常状態（アデノーマも腫瘍も有さない）とした。10 万人でシミュレートすると、後に述べる検診受診状況などの一部におい

て、受診率が上がると死亡率が上がるといった逆転現象が発生したため、100 万人に設定することによりシミュレーションの安定化を図った。

最初に取り扱うのは、他死因（大腸がん以外）の死亡に関してである。それは、今後用いる検診データなどは「生存者」を対象にしているため、最初に他死因死亡のケースを想定人口から除く必要があるからである。他死因死亡は、生命表により算出する。ここでは、他死因の死亡率は、年齢階級別・性別には異なるものの、自然史モデルの中ではどのコンパートメントに属していても共通であるものと仮定している。つまり大腸がんに関する情報は、大腸がん以外の死亡率に影響を与えないものと仮定する。シミュレーションにおいては、生命表を基に算出された年齢階級別の他死因死亡率を確率とした生死に関するバイナリ乱数を用いて他死因の死亡を発生させる。ここでは人口動態統計データを用いた。

次に、健常な状態からアデノーマが発生するモデルを構築する。検診発見由来のアデノーマを解析対象とし、消化器がん検診全国集計値を用いた。この集計値から、検診受診者、精密検査（今後「精検」と省略）、アデノーマ、大腸がんに関するデータを用いた。また、検診における感受性については、アデノーマに関しては 0.2、がんに関しては 0.7 と設定した。具体的なアデノーマ発生確率は

$$(\text{大腸がん} + \text{アデノーマ} + \text{アデノーマ疑い} \times \text{感受性}) \div (\text{受診者数} \times \text{精検受診者数} \div \text{要精検者数})$$

と設定した。

次に、アデノーマ保有者が前臨床段階へと進行する確率をモデリングする。前臨床段階に関しては観測不可能であるため、検診由来で発見された大腸がんは前臨床であると設定し、

$$\text{検診発見の大腸がん} \div (\text{検診発見の大腸癌} + \text{アデノーマ})$$

により前臨床段階への遷移確率を算出した。

次に、前臨床段階内におけるステージ進行について考える。臨床段階で観察されるステージは、前臨床段階のステージと一致するものとし、ステージの進行は前臨床段階内でのみ発生し、臨床段階では発生しないものとする。自然史モデル（図 3）に示した通り、一般的に用いられるステージの変わりに「限局（Localized）」「領域（Resional）」「遠隔（Distant）」の 3 段階を設定し、それぞれの遷移確率を考える。この遷移確率については精確な情報が得られなかったため、最終的なステージ分布が再現できるように調整したものをを用いた。具体的には「限局⇒領域」の遷移確率を 0.2、「領域⇒遠隔」の遷移確率を 0.3 とした。

上記のプロセスにより、前臨床段階におけるステージを決定した後に、臨床段階への変遷を考える。ここでは遷移確率を用いず、Sojourn Time（以下「ST」と省略）を設定することにより、遷移に要する期間を推定した。ST に関する日本のデータが無いため、Amer.J.Epi. 174(10), 1140-1146, 2011 において紹介されているドイツにおける大腸がんの結果を参照に、ST は平均 5、分散 0.2 の対数正規分布に従うものと設定した。

最後に、臨床段階から大腸がん死亡については、治癒モデルを用いて生存曲線を推定した。具体的には、 π を治癒割合、 $\overline{S(t)}$ を全体の生存関数、 $S^*(t)$ を治癒群の生存関数、 $S(t)S^*(t)$ を治癒しない群における生存関数として

$$\overline{S(t)} = S^*(t)(\pi + (1 - \pi)S(t))$$

と表現する。ここで $S(t)$ に対して

$$S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma) \begin{cases} \log \lambda = \beta_1 + \beta_2 \text{Female} + \beta_3 \text{Age} + \beta_4 \text{Regional} + \beta_5 \text{Distant} \\ \log \gamma = \beta_6 + \beta_7 \text{Female} + \beta_8 \text{Age} + \beta_9 \text{Regional} + \beta_{10} \text{Distant} \end{cases}$$

$$\text{logit} \pi = \beta_{11} + \beta_{12} \text{Female} + \beta_{13} \text{Age} + \beta_{14} \text{Regional} + \beta_{15} \text{Distant}$$

という回帰構造を導入する。各パラメータは J-CANSIS における情報を元に推定した。実際のシミュレーションにおいては、上記生存関数から、1 年毎の条件付生存確率を算出し、その確率からバイナリな二項乱数を発生し、その情報を元に生死判定を行う。

以上により、大腸がんに関する自然史モデルが数理的に表現された。次に、介入効果を導入する。今回、介入効果としては

- ・ 検診（検診受診率と精検受診率の向上）
- ・ 治療（医療の均てん化）

の 2 つを考察対象とした。

まず、検診に関しては、2013 年データより男性の検診受診率 40%、精検受診率 65%、女性の検診受診率 35%、精検受診率 65%から、様々な（受診率、精検受診率）の組み合わせについてシナリオ設定し、年齢調整死亡率がどのように変化するかをシミュレートする。ここでは、検診受診率、精検受診率に基づく生起確率乱数を発生し、検診・精検受診を再現した。実際にアデノーマや大腸がんを保有している個人に受診が割り振られた場合、感受性の確率に基づく乱数を用いて、実際のアデノーマ・大腸がんの発見を再現する。アデノーマとして発見されたケースは、全てアデノーマを摘出し元の健常状態に戻るものとし、がんとして発見されたケースは臨床段階へ組み込む。以上のプロセスを自然史モデルに組み込むことにより、最終的に死亡率がどのように変化するかを算出した。

次に、治療の部分に関しては、医療の均てん化に着目した。具体的には、医療の均てん化により、生存率が拠点病院と同じレベルに改善されると仮定し、このことにより全体の死亡率がどのように変化するかを算出する。大阪府のがん登録データを用い、上記の治療モデルにおけるパラメータを、拠点病院とそれ以外について推定した。

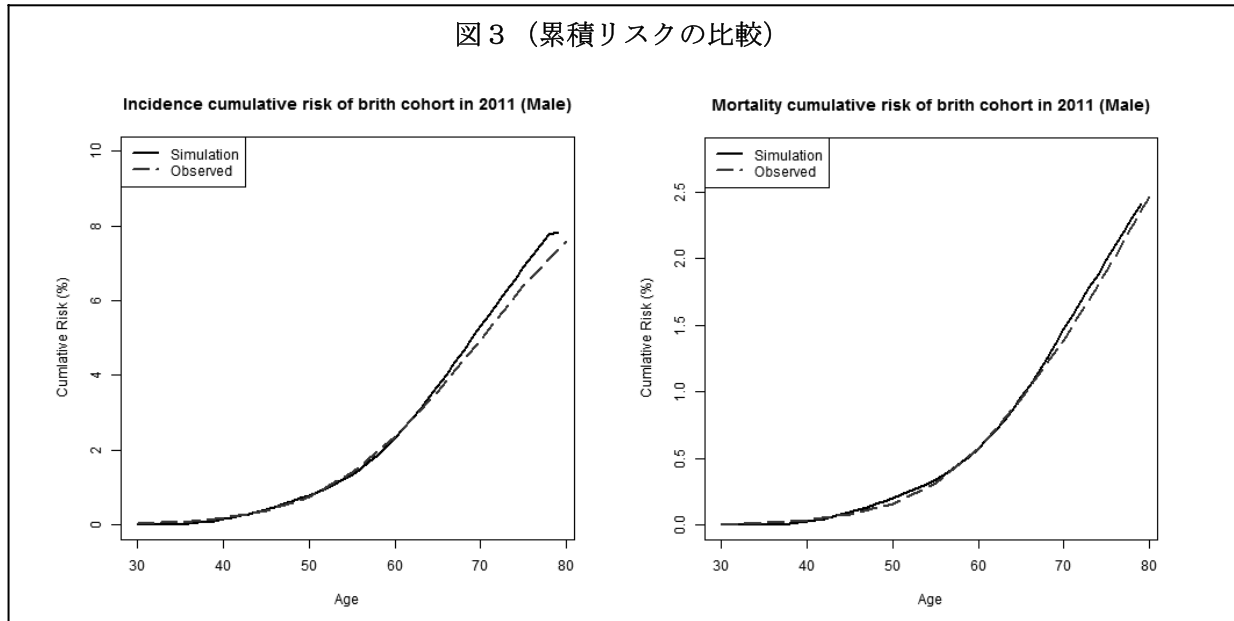
以上 2 つの介入効果は大腸がんについてのものであるが、最終的には大腸がんの結果を全がんに外挿することにより、全がんとしての死亡率減少効果に関する予測を行った。ここでは検診 RCT の結果を用い、部位別に重みを設定することによるアプローチを行った。

C. 研究結果

大腸がんに関して、Bに記した内容を、基本人口を 30 歳で 100 万人の健常状態とし、性別に 1 年刻みでシミュレーションを行った。現在のところ、1 つの設定に対してシミュレーションに要する時間は統計ソフトウェア R を用いて 2 時間程度である。

まず、介入効果を考えない現状維持のシナリオにおけるシミュレーションにより、モデルの妥当性を考察する。本考察においては、性別に算出した累積リスク（【加茂ら（2005）厚生指標】の手法に基づいて算出）を用いる。累積リスクについて、図 3 に男性に関する結果を示す。横軸は年齢、縦軸は累積リスクを表し、破線が実測値、実線がシミュレーションにより算出された数値である。左側のグラフは罹患、右側のグラフは死亡を表している。罹患・死亡共に 30 歳～40 歳において実測値の方が僅かに高いのは、実測においては 30 歳の段階でアデノーマを有するケースを含んでいる一方で、シミュレーションでは 30 歳において全て健常状態と設定していることに起因していると考えられる。一方、高年齢において罹患・死亡共に実測値が低い傾向も見られる。以上の特徴を有すが、全体としての適合度はそれほど悪くなく、本シミュレーションは正常に機能している（現状を的確に再現できている）と考えられる。

図3（累積リスクの比較）

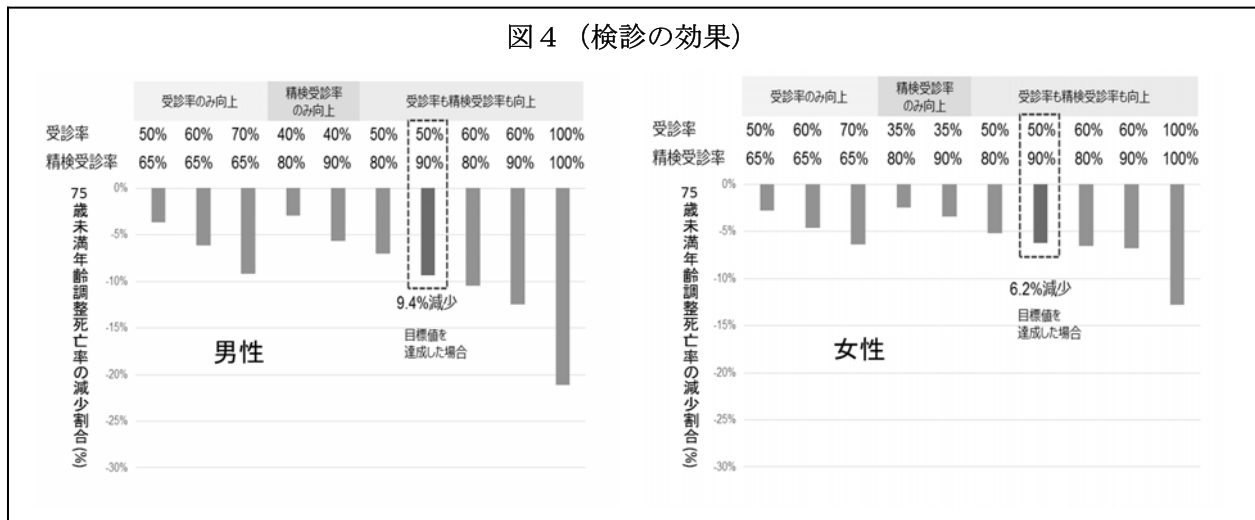


次に、介入効果を考える。まずは、検診効果について、検診受診率と精検受診率に関して、Bに記した手法によりシミュレーションに組み込んだ。2013年の現状（男性受診率40%、女性受診率35%、精検受診率男女共に65%）を起点とし、

- ・受診率のみ向上
- ・精検受診率のみ向上
- ・両方共に向上

について、約10%刻みで代表的な組み合わせを設定した。この設定毎に、75歳未満における年齢調整死亡率がどのように変化するかを図4に示す。左側が男性、右側が女性のグラフで、様々なシナリオ設定による死亡率減少割合を表している。検診に関する目標値として設定されている、受診率50%、精検受診率90%が達成されれば、男性では9.4%、女性では6.2%の死亡率減少が期待されることが推定された。

図4（検診の効果）



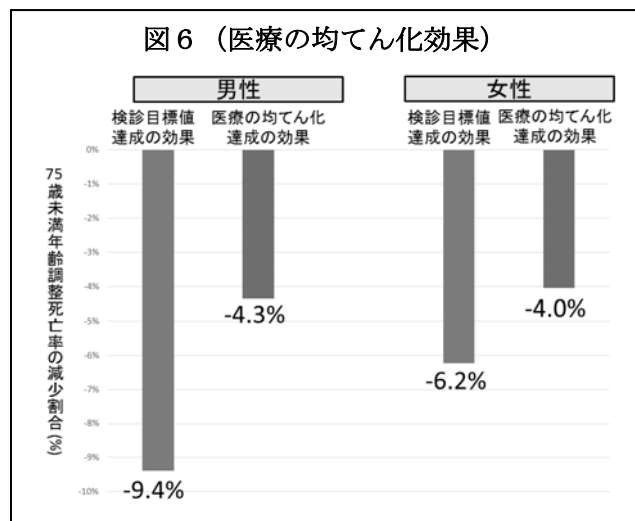
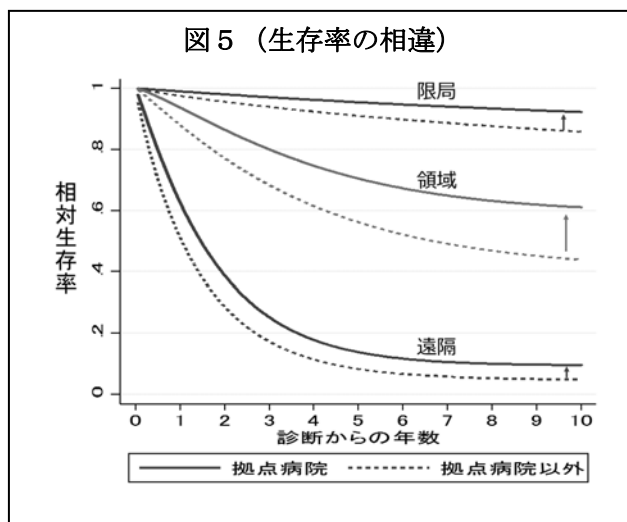
もう一つの介入効果として、医療の均てん化についてシミュレートする。大阪府がん登録データに基づき、拠点病院とそれ以外に関する生存関数を推定し（図5）、全ての医療機関が拠点病院と同様な生存率に改善されたら、死亡率はどれだけ減少するかを推定した。その結果、男性で4.3%、女性で4.0%の死亡率減少効果が期待されることが推定された。この結果を、検診効果と比して図6に示す。

D. 考察

大腸がんについて、シミュレーションシステムを実装し、介入効果の定量化が可能となった。このシ

システムの妥当性については、介入効果部分を現状維持と設定した際に、累積罹患・死亡リスクのフィッティングという観点からチェックを行った（図3）。実測値から多少の相違も観察されるが、その相違は全体的には極めて小さいものであり、本システムが正常に機能していることが伺える。ただし、諸外国においては、アデノーマや腫瘍の成長をベースとしたモデルも提案されており、この点に関しては改善の余地があるものと考ええる。

次に、本システムに介入を導入し、その効果の定量化を試みた。具体的には、検診・精検受診率の改善と、医療の均てん化に着目した。まず検診に関しては、検診・精検受診率に関する目標値である、検診受診率 50%、精検受診率 90%が達成されれば、年齢調整死亡率が男性で 9.4%、女性で 6.2%減少するという予測結果が得られた。しかし、この結果はシミュレーションの性質上、目標値が既に達成されている場合の数値である。実際には、現状から時間をかけて徐々に改善が進んでゆくのが現実的であり、そのタイムラグは考慮されていない。この点に関して、本死亡率減少効果は最大効果であると考えられる点に注意が必要である。またシミュレーションにおける基本人口は 100 万人と設定して



みならず、生活習慣対策も効果的であることが知られているが、この部分に関する評価は未着である。例えば、既存の PAF (Population Attributable Fraction) に関する結果を用ることによる一次予防効果の定量化も期待される。この点については CISNET プロジェクトにおける Sim-CRC モデルにおいても着目され、生活習慣に関する細かな設定がなされている。このように、本報告で算出した介入効果以外にも、死亡率を改善する要因が存在することに言及しておく。

最後に、これら大腸がんに関する結果を、全がんへと外挿する試みについて触れておく。大腸のような試みを主要な部位に関して積み上げるにより、全がんでの数値が算出可能であるが、それには膨大な時間が必要となる。そこで大腸がんに関して得られた結果を、他の主要な部位に関するがん検診の RCT (メタアナリシス) における死亡率減少効果に基づき重み付けすることにより、他部位の死亡率減少効果を推定した。他の部位に関しても検診受診率 50%、精検受診率 90%が達成された際の死亡

いるが、受診率を細かく変化させた際には、僅かながらの逆転現象（受診率を上げて死亡率が上がる）が発生する箇所が存在する。これはシミュレーションが未だ安定していないことを意味しており、更なる大規模でのシミュレーションを実行できるだけの設備環境の整備が必要と考えられる。カナダ統計局における同様のシミュレーションでは、億単位の仮想人口を設定している。一方で、医療の均てん化に関しても同様にタイムラグを考慮していないため、最大効果である可能性は否定できない。また、大阪府がん登録データを用いているが、大阪府の人口規模を考慮すると、データには十分な代表性があると考えられるが、可能であれば全国規模のデータによる推定結果に差し替えることにより、代表性の高い結果が得られることが期待される。また、大腸がんに関する介入効果としては、検診と医療の

表1（検診効果：全がん）

部位・がん種 (死亡率減少の 相対リスク)	死亡率 減少割合 (男性)	死亡率 減少割合 (女性)	死亡率 減少割合 (男女計)	2014年 75歳未満 死亡数	全がん75歳未満 年齢調整死亡率の 減少割合への寄与
大腸(0.840)	9.4%	6.2%	7.8%	20,470	1.0%
胃(0.6)	11.2%	9.7%	10.4%	19,171	1.3%
肺(0.74)	4.1%	6.3%	5.2%	30,175	1.0%
女性乳房 (0.87)	-	3.5%	3.5%	8,783	0.2%
子宮頸部(0.3)	-	26.8%	26.8%	1,946	0.3%
全がん合計				153,934	3.9%

率減少は、大腸、胃、肺、乳房、子宮頸部を合算すると 3.9%と推定された（表1）。医療の均てん化効果についても同様のアプローチにより死亡率減少効果を推定すると、大腸、食道、胃、肝臓、胆嚢・胆管、膵臓、肺、乳房、子宮頸部・体部、卵巣、前立腺、腎臓、膀胱、悪性リンパ腫、白血病の合算により 3.0%と推定された（表2）

E. 結論

本研究班は、米国における CISNET プロジェクトを日本において再現・展開することにより、がん対策推進基本計画における数値目標設定の基礎資料を作成することを目的としている。現行のがん対策推進計画においては「全がんにおける死亡率の減少」としての数値目標が掲げられており、同様の数値を算出できるシミュレーションシステムの実装が課題である。がんは部位別に固有の特性を有することから、部位別のシミュレーションシステムを実装する必要があったが、2014 年度から 3 年間の研究活動では全ての部位を網羅することはできなかった。そこで、シミュレーションシステムの完成した大腸がんを用いて介入効果を定量化し、その結果を全がんへ外挿するというアプローチを行った。まず検診に関しは、目標とされる検診受診率 50%、精検受診率 90%が達成された際の死亡率減少効果は 3.9%と推定された。また、医療の均てん化においては、全施設において拠点病院と同様の生存率が達成された際の死亡率減少効果は 3.0%と推定された。また、片野田分担報告にある通り、タバコについて 2022 年に喫煙率 12%を達成した際の死亡率減少効果は 1.7%と推定されている。これら介入には相乗効果も考えられるため、厳密には効果の単純な足し算はできないが、全体でおおよそ 8%程度の死亡率減少効果が見込まれる。2015 年をベースにした 10 年後の死亡率は、介入に関して現状を維持したとしても 15.6%の減少効果が見込まれること、また前述の介入効果が最大効果に近いことを考慮すると、10 年後に達成すべき死亡率減少の目標値としては、これまでと同じく 20%程度が妥当であると考えられる。

このように、シミュレーションシステムにより発がんをモデル化する試みは、諸外国の政策決定においても活用されており、今後の日本においても積極的に取り組む課題であると考えられる。今後の展開としては、数理モデルと部分的にシミュレーションが実装されている肝臓がんのシステムを完成させ、これらのノウハウを他部位に拡張してゆく必要がある。介入効果についても、検診、医療のみならず様々な要因が考えられることから、それらを反映させ得る細やかなモデル設定も必要となる。個々の介入に関しても更に細かな設定を行い、実際のニーズを反映させる結果を算出する必要がある。例えば検診に関しては、本研究で取り上げた受診率のみならず、どのタイミングでどのような種類の検診が効果的なのか、といったモダリティに関する検証も必要となる。最終的なアウトプットも、現在は死亡率に着目しているが、医療費や対策の費用対効果といった経済的な要因も考慮する必要がある。今後はシミュレーションによる評価について継続した活動を行い、がん対策立案のためのプラットフォームとして積極活用できる段階まで完成度を高める必要性があると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- K. Kamo, M. Konoshima, A. Yoshimoto: Statisitcal analysis of tree- forest damage by snow and wind: logistic regression model for tree damage and Cox regression for tree survival. FORMATH, 15, 44-55, 2016.
- K. Kamo, T. Tonda, K. Satoh: Growth analysis using nuisance baseline. FORMATH (accepted).
- C. Tan, Y. Sasagawa, K. Kamo, T. Kukitsu, S. Noda, K. Ishikawa, N. Yamauchi, T. Saikawa, T. Noro, H. Nakamura, F. Takahashi, F. Sata, M. Tada, Y. Kokai: Evaluation of the Japanese Metabolic

表 2（医療の均てん化効果：全がん）

がん種	EHR	死亡率減少割合(男性)	EHR	死亡率減少割合(女性)	死亡率減少割合(合計)	2014年75歳未満死亡数	全がん75歳未満ASMRの減少割合への寄与
大腸がん	0.522	4.3%	0.637	4.0%	4.2%	20,470	0.6%
食道がん	0.777	2.0%	0.973	0.3%	1.2%	6,507	0.0%
胃がん	0.628	3.4%	0.684	3.5%	3.5%	19,171	0.4%
肝がん	0.743	2.3%	0.805	2.2%	2.3%	11,483	0.2%
胆のう・胆管	0.693	2.8%	0.797	2.3%	2.5%	5,216	0.1%
膵がん	0.663	3.1%	0.753	2.7%	2.9%	14,082	0.3%
肺がん	0.643	3.3%	0.573	4.8%	4.0%	30,175	0.8%
乳がん	—	—	0.833	1.9%	1.9%	8,783	0.1%
子宮頸がん	—	—	0.712	3.2%	3.2%	1,946	0.0%
子宮体がん	—	—	0.857	1.6%	1.6%	1,403	0.0%
卵巣がん	—	—	0.66	3.8%	3.8%	3,046	0.1%
前立腺がん	0.481	4.7%	—	—	4.7%	2,520	0.1%
腎がん	0.503	4.5%	0.666	3.7%	4.1%	3,289	0.1%
膀胱がん	0.825	1.6%	0.714	3.2%	2.4%	1,944	0.0%
悪性リンパ腫	0.632	3.3%	0.593	4.5%	3.9%	3,982	0.1%
白血病	0.691	2.8%	0.718	3.1%	3.0%	3,965	0.1%
全がん合計						153,934	3.0%

syndrome risk score (JAMRISK): a newly developed questionnaire used as a screening tool for diagnosing and insulin resistance in Japan. Environmental Health and Preventive Medicine, 21 (6), 470-479, 2016.

K. Katanoda, K. Kamo, S. Tsugane: Quantification of the increase in thyroid cancer prevalence in Fukushima after the nuclear disaster in 2011 – a potential overdiagnosis?. Japanese Journal of Clinical Oncology, 46 (3), 284-286, 2016.

M. Onodera, N. Yama, M. Hashimoto, T. Shonai, K. Aratani, K. Kamo, H. Nagahama, H. Takashima, H. Ohguro, M. Hatakenaka: The signal intensity ratio of the optic nerve to ipsilateral frontal white matter is of value in the diagnosis of acute optic neuritis. European Radiology, 26 (8), 2640-2645, 2016.

2. 学会発表

K. Kamo, T. Tonda, K. Satoh: Estimating regression coefficients including nuisance baseline and its applications. The 4th institute of mathematical statistics asia pacific rim meeting, 香港 (The Chinese University of Hong Kong) . 2016 年 6 月 27～30 日, ポスター.

小林博, 小林正伸, 辻一郎, 西野善一, 祖父江友孝, 加茂憲一: がん罹患年齢・死亡年齢の遅延はなぜかーその近未来を予測する, がん予防学術大会 2016 (名古屋大学), 2016 年 7 月 1～2 日, 口演.

松田彩子, 雑賀公美子, 伊藤ゆり, 福井敬祐, 加茂憲一: シミュレーションモデルを用いた胃がん検診効果ーシステムティック・レビューよりー, 日本公衆衛生学会総会(グランフロント大阪), 2016 年 10 月 26～28 日, ポスター.

富田哲治, 佐藤健一, 加茂憲一: 時空間変動を局外ベースラインとした回帰モデルによるがん統計データの分析, 日本疫学会学術総会. 山梨 (ベルクラシック甲府) . 2017 年 1 月 25～27 日, ポスター.

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

Ⅱ．分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究
平成 28 年度 分担研究報告書

肝炎・肝癌の自然史に関する数理モデルの評価

研究分担者 田中純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授
研究協力者 秋田智之 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究要旨

本研究班のうち「肝臓グループ」では数理疫学的手法による肝炎ウイルス検査等の行政施策の効果測定や数値目標の設定を目的としている。昨年度までに、肝炎・肝癌の自然史に基づく数理モデルのフレームワーク、数理モデルによるシミュレーションに必要な疫学資料（肝炎ウイルスや肝疾患有病率、肝炎ウイルス新規感染率、肝病態間の推移確率）の収集、および数理モデルの臨床的評価を行った。

今年度は肝炎・肝癌の数理モデルに必要な疫学資料である、肝硬変から全死因死亡への年次推移確率、非アルコール性肝疾患から肝硬変、肝硬変から肝癌への推移について文献探索を行い、大規模集団の疫学資料を基に数理疫学的手法により推移確率を推定した。その結果、肝硬変から死亡（全死因）の推移確率は 7.0%程度、NASH から肝硬変への推移確率は 2.0%程度、肝硬変から肝癌への 1 年推移確率は 5.54%であると考えられた。

以上のことから、今年度までに収集した疫学資料および数理モデルを用いることにより、肝炎・肝癌の自然史についてのシミュレーションが可能であると考えられる。

A. 研究目的

日本で、2015 年の悪性新生物での死亡者は 370,346 人であり、毎年増加している。悪性新生物のうち肝癌（肝及び肝内胆管の悪性新生物）による死亡者は、2013 年まで年間 3 万人を超えていたが、最新の 2015 年の死亡数では 28,889 人であった。肝癌の病因については 2007 年時点で C 型肝炎ウイルス（HCV）または B 型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染に起因するものが 8 割を占めていると推定されている。一方、ウイルス性肝炎に対する治療はこの 20 年で飛躍的に進歩し、経口薬により HCV に関してはウイルス排除を、HBV に関しては病態進行を遅らせることが出来るようになっている。しかしながら、肝癌のスクリーニングである肝炎ウイルス検査の受検率は、平成 23 年度に、住民基本台帳より性別・市町村における性別・年代別人口構成比による層化二段

抽出により行われた全国調査において、HBV・HCV とともに 26.2%と依然低いままである。

肝炎・肝癌対策において、肝炎ウイルス検査受検および肝炎ウイルス検査陽性者の受療推進は有効であると考えられるが、その施策効果測定および評価、費用効果分析、目標設定において、数理モデルに基づくシミュレーションが有効な手段であると考えられる。

本研究班のうち「肝臓グループ」では数理疫学的手法による肝炎ウイルス検査等の行政施策の効果測定や数値目標の設定を目的としている。昨年度までに、肝炎・肝癌の自然史に基づく数理モデルのフレームワーク、数理モデルによるシミュレーションに必要な疫学資料（肝炎ウイルスや肝疾患有病率、肝炎ウイルス新規感染率、肝病態間の推移確率）の収集、および数理モデル

の臨床的評価を行った。今年度は肝炎・肝癌の数理モデルに必要な疫学資料である、肝硬変から全死因死亡への年次推移確率、非アルコール性肝疾患から肝硬変、肝硬変から肝癌への推移について、大規模集団の疫学資料を基に数理疫学的手法により推移確率を推定した。

B. 研究方法

本研究班での肝炎・肝癌の自然史モデルでは図1の通り、「肝臓の状態」、「腫瘍の発生」を独立に考えている。本分担研究では、「肝臓の状態」のシミュレーションに必要な推移確率（図2）のち、昨年度までに疫学データが入手できていなかった、肝硬変

（B型、C型）から死亡（全死因）への推移確率、非アルコール性肝疾患（NASH, NAFLD）から肝硬変への推移確率、非アルコール性肝硬変から肝癌への推移確率について、医中誌、日本肝臓学会のガイドラインから入手した2つの大規模集団の5年生存率、5年累積罹患率等の疫学資料を基に以下の方法により推移確率を推定した： $S(t)$ を t 年目における生存確率、1年間の死亡確率を d としたとき、5年後に生存している確率は $S(5) = (1-d)^5$ により得られる。この式を d について解くと、公式 $d = 1 - S(5)^{1/5}$ となる。



図1. 肝炎・肝癌の自然史モデルのポンチ図

（無症候性キャリアから肝癌罹患までは「肝臓の状態」と「肝癌の発生」を独立に進行させる）

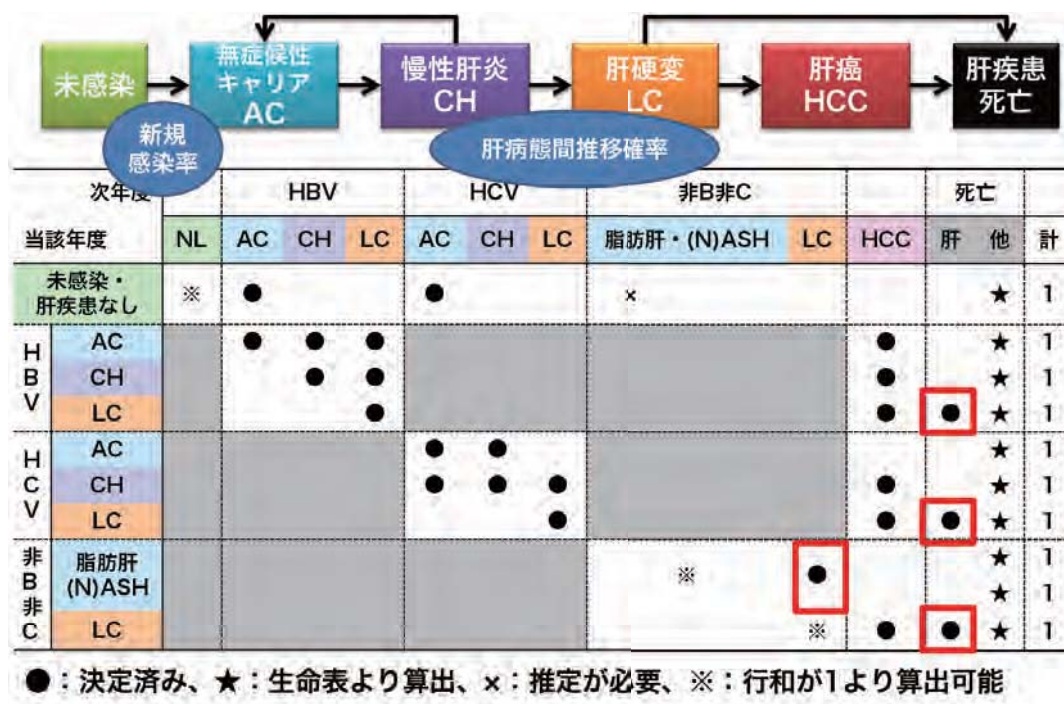


図 2. 肝病態間の推移確率行列（病因別に配列）

（今年度は赤枠の部分推定した）

C. 研究結果

1. 肝硬変（B型、C型）から死亡（全死因）への推移確率

1981-84年に国立病院肝疾患共同研究が行った肝硬変544例に基づく報告¹⁴には、「肝硬変の5年生存率は70%、10年生存率は45%、でB型とC型で有意差は認められなかった」であった。5年生存率70%を元に、研究方法で示した公式により、肝硬変から死亡（全死因）の1年推移確率を推定すると6.885%であった。同様に、10年生存率45%を基に推移確率を推定すると7.675%であった。以上のことから、肝硬変から死亡（全死因）の推移確率は7.0%程度であると考えられた。

2. 非アルコール性肝疾患（NASH, NAFLD）

から肝硬変への推移確率

日本肝臓学会のガイドライン¹⁵によると、「NAFLDの10~20%がNASHで、治療介入がない場合は5~10年で、NASHの5~20%が肝硬変症例に推移する」とある。このことから、7年で12%がNASHから肝硬変に推移すると仮定すると、1年間でNASHから肝硬変への推移確率は推定1.81%となった。また、提示された範囲で感度分析を行うと、推移確率の最大値は4.36%（5年で20%が推移する場合）、最小値は0.51%（10年で5%が推移する場合）であった。NASHから肝硬変への推移確率は2.0%程度であると考えられた。

3. 非アルコール性肝硬変から肝癌への推移確率

日本肝臓学会のガイドライン^[2]によると、
「NASH 肝硬変では、肝細胞癌 5 年発癌
率は 11.3%、5 年生存率は 75.2%、死
因は肝細胞癌 47%、肝不全 25%であった」
とある。これを元に、肝硬変から肝癌へ
の 1 年推移確率を推定すると 5.54%とな
った。

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。

疫学資料の収集では、3 年間を通じて、
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

1. 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, in press, .

2. 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,
57(1):42-44, 2016.
3. 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, in press, .
4. 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 , 6:e011165 , 2016.
5. 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,
77(6):456-63, 2016.
6. 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,
72(1):91-102, 2016.
7. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S,

- Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J, Viral eradication reduces al-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis, *Liver International*, 36(6):817-26, 2016.
8. 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*, 65(1):48-56, 2016.
 9. 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*, in press:doi: 10.1111/jgh.13473, .
 10. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama 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*, 51(4):380-389, 2016.
 11. 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*, in press, .
 12. 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*, 63(2):119-126, 2016.
 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*, 173(15):2434-2445, 2016.
 14. 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*, 24(10):1617-1622, 2016.

総説

1. 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*, 34(2):9-13, 2016.
2. 田中純子, わが国における HBV 感染の疫学, *臨牀 消化器内科*, 31(3):261-268, 2016.
3. 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)*, 37(8):2-5,

2016.

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，臨床病理，
64(4):465-470, 2016.

引用文献

- [1] 国立病院肝疾患共同研究, 肝硬変の経過と予後の研究, 医療 45, 959-964, 1991
- [2] 日本肝臓学会編, NASH・NAFLD 診療ガイドライン 2010, 東京:文光堂, 2010

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。

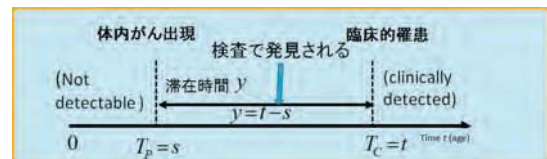


図 1

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、

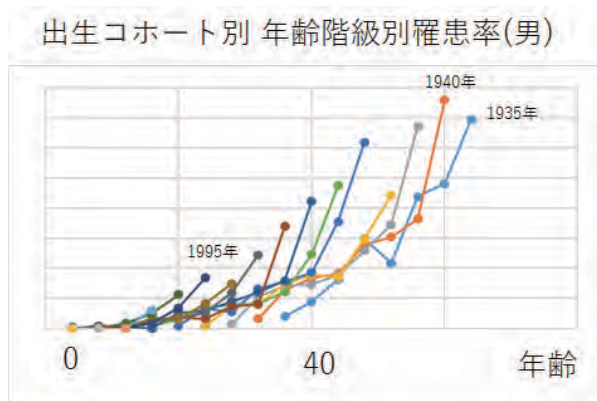


図2 出生コホート別年齢階級別罹患率
国立がん研究センターがん情報サービス
「がん登録・統計」甲状腺がん 年齢階
級別罹患率 (1975-2010) より作成

$J(s)$ 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

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究
平成 28 年度 分担研究報告書

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 歳男性の肺がん死亡率を、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/sh2401simm.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 歳の男性肺がんの死亡率の推計を 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

図 1 に全がん 75 歳未満年齢調整死亡率の 10 年間の予測結果を示す。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

図 2 に男性肺がん年齢調整死亡率の結果を示す。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。表 1 に男性肺がんの 10 年間での結果を他のがん種および女性、男女計に外挿した結果を示す。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 年間では同様に 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 型肝炎ウィルス感染率、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)

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

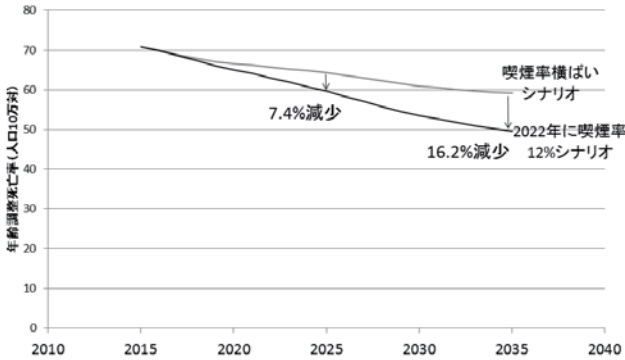
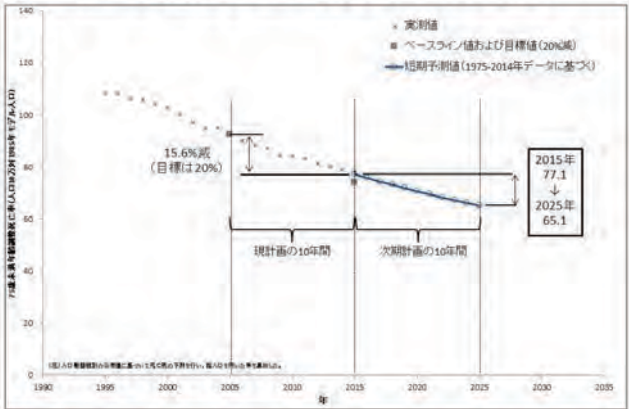


表1. 喫煙率減少による男性肺がん死亡率減少効果の全がんへの外挿結果

がん種	肺がん男性での死亡率減少率(%)	男性		女性	
		人口寄与危険割合 A1	10年後死亡率減少率(%) B1=7.4xA1/69.2	人口寄与危険割合 A2	
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
喉頭		25.5		2.7	7.7
肺	7.4	73.4		7.8	0.0
子宮頸部		69.2		7.4	19.8
腎盂を除く腎		0.0		0.0	8.6
腎盂/尿管/膀胱		29.6		3.2	0.0
骨髄性白血病		72.3		7.7	2.9
その他		35.1		3.8	0.0
合計					

図1. 全がん75歳未満年齢調整死亡率の予測結果



数理モデルによる大腸腺腫発生過程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。今年度は、大腸がんに至る腺腫の個人ごとの発生過程を、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。個人ごとの腺腫発生数・発生年齢を再現し、腺腫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。

前年度までの肝がんの自然史モデルの検討を踏まえ、今年度の研究では、大腸がんの自然史モデルを検討し、大腸腺腫（腺腫性ポリープ）の発生、さらに大腸がんへの変化について、数理モデルに基づいたマイクロシミュレーションを適用する。

B. 研究方法

① 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：

罹患ハザード (F) = 大腸がん罹患数 $\times$ (要精検者数 / 精検受診者数) / 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。

累積罹患率 (G) = $1 - \sum (1 - F)$ ($\sum$ 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：

腺腫保有率 (H) = 腺腫性ポリープ保有者数 $\times$ (要精検者数 / 精検受診者数) / 検診受検者数

(4) がん化する腺腫だけを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。

② 腺腫発生過程のモデリング

腺腫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，腺腫発生リスクには個人差があるうえに，一定の割合で腺腫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．

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．

③ 腺腫累積発生率の推定

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 $t + \Delta$ における大腸がん累積罹患リスク $G(t + \Delta)$ 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．

大腸がん累積罹患リスク $G(t)$ 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，大腸がん累積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

シミュレーションによって得られた腺腫累積発生リスク (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累積罹患リスク $G(t)$ とともに, 図 1 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 1 に示す. さらに, 大腸腺腫の生涯発生数の分布を図 2 に示す.

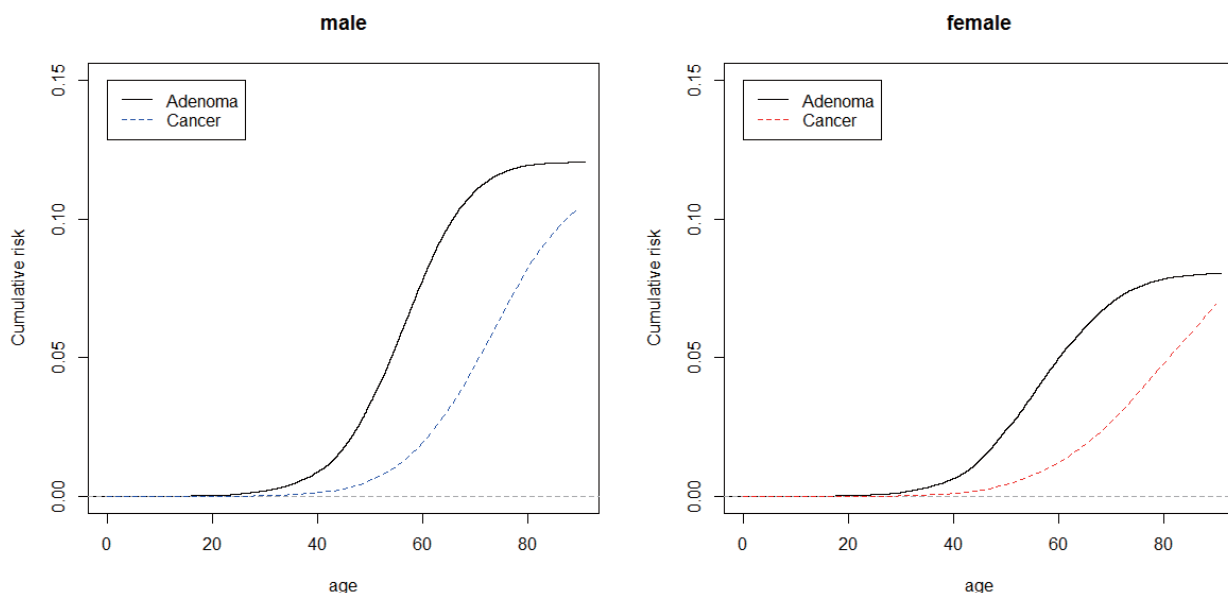


図 1 : 実線はシミュレーションによる大腸腺腫の累積発生リスク (左が男性, 右が女性). 破線は加茂他 (2005) の方法で算出した大腸がん累積罹患リスク.

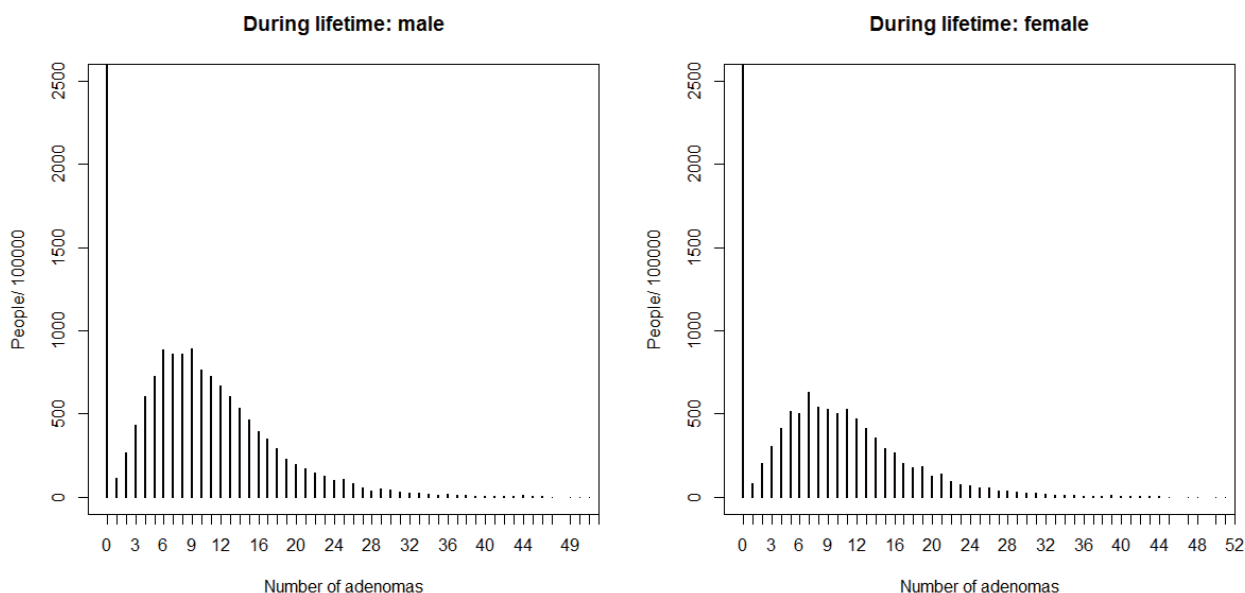


図 2 : シミュレーションによる大腸腺腫の生涯発生数の分布 (10 万人あたり, 左が男性, 右が女性).

表1：各年齢までの腺腫累積発生リスク

年齢	男性		女性	
	腺腫累積発生リスク	がん罹患リスク	腺腫累積発生リスク	がん罹患リスク
40 歳	0.009	0.001	0.006	0.001
50 歳	0.033	0.006	0.024	0.004
60 歳	0.078	0.019	0.050	0.012
70 歳	0.110	0.047	0.070	0.027
生涯	0.120	0.104	0.080	0.069

腺腫累積発生リスク：発生数 1 以上の割合（シミュレーション結果）

がん罹患リスク：加茂他（2005）の方法で算出

D. 考察

シミュレーションにより，個人ごとの大腸腺腫の発生数・発生年齢を再現し，腺腫累積発生リスクを年齢の関数として可視化することができた．当然ながら，腺腫累積発生リスクと大腸がん累積罹患リスクの間には乖離がある．この乖離を埋めるためには，発生した腺腫が成長しがんに変化する過程についてのシミュレーションとの組み合わせが必要となる．

また，今回用いたモデルの仮定と実際の自然史の間には次に述べるようなギャップがあることに注意すべきである．

- 発生した腺腫が成長して大腸がんに変化し，さらに大腸がんと診断されるまでの間にはタイムラグがある．さらに，自然史に対するモデリングでは，滞在時間（検診で発見可能な腺腫や腫瘍が発生しているが症状として現れない期間）を考慮する必要がある．肝がんのときと同様に，検診によって大腸がんと診断される年齢は中途打ち切り観測であることに注意が必要である．

E. 結論

本研究では，大腸腺腫の発生過程の数理モデルを検討し，大腸がんに関する公表データを活用して，シミュレーションにより個人ごとの大腸腺腫発生数・発生年齢を再現し，腺腫累積発生リスクを年齢の関数として可視化した．ただし，データから推定することができないパラメータの値をあらかじめ与えてシミュレーションを実施したので，今後はこれらの値の妥当性を確認するための影響評価を行うことが必要となるであろう．

F. 健康危険情報（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- [1] Sakamoto, W. (2016). Cluster detection of disease mapping data based on latent Gaussian Markov random field models. *Proceedings of Compstat 2016* (10 pages) (2016. 8, Oviedo, Spain).
- [2] Sakamoto, W. (2016). An analysis of Japanese liver cancer mortality data with Bayesian age-period-cohort models. *Proceedings of the International Conference for JSCS 30th Anniversary in Seattle* (4 pages) (2016.10, Seattle, USA).

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

参考文献

加茂憲一・金子聡・吉村公雄・祖父江友孝（2005）．日本におけるがん生涯リスク評価．厚生の指標，52（6），21-26．

大腸がんマイクロシミュレーションモデルにおけるがん医療均てん化による死亡率減少効果の推定

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 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 研究員
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

がん対策推進基本計画において、第一期より「がん医療の均てん化」は目標の一つとして掲げられてきた。しかしながら、がん医療の均てん化による死亡率減少効果の推定や評価はまだ十分には行われていない。そこで、検診の介入効果推定をメインに作成された大腸がんマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J Colon）に、がん医療の均てん化の効果部分を導入した。第三期がん対策推進基本計画の策定時の検討資料とすることを目的とした。

がん医療の均てん化の効果の大きさは、大阪府がん登録資料を用いて、がん診療連携拠点病院とそれ以外の病院（以後、拠点病院、非拠点病院）における生存率の違いを用いた。臨床進行度別に拠点病院・非拠点病院の生存率の違いを見たところ、領域浸潤患者において大きな差が生じていた。治療内容や術後管理の多様性から、領域浸潤患者の予後に差が生じていると考えられるため、領域浸潤患者における生存率の違いをモデルに組み込んだ。また、拠点病院・非拠点病院での診療割合も大阪府のデータより、前者が約 80%、後者が 20% であるとし、均てん化が実現した場合、全ての患者における生存率が拠点病院レベルに達成するというシナリオで 30-79 歳の 100 万人の仮想コホートによりマイクロシミュレーションを実施した。

がん医療の均てん化を達成した場合、75 歳未満の大腸がん年齢調整死亡率が男性で 4.3%、女性で 4.0%減少する効果が見込まれた。この結果を他の部位における拠点病院と非拠点病院の生存率の違いの結果に基づき外挿すると、全がんにおける 75 歳未満のがん年齢調整死亡率は 3.0%減少する見込みと推定された。今回の研究では、大阪府の状況を全国に置き換えている点や、がん医療の均てん化以外に、分子標的薬の普及などの検討が必要であることが課題として残された。

A. 研究目的

がん対策推進基本計画において、第一期より「がん医療の均てん化」は目標の一つとして掲げられてきた。第一期がん対策推進計画策定時には、大阪府がん登録資料により、治療件数の多い医療機関ほどがんの生存率が高いという研究結果に基づき、適切な医療機関で全患者が治療された場合という想定で全がんにおける死亡率減少効果が推定された[1]。その後、がん診療拠点病院の指定が全国で進み、一定の成果を上げてきたと考えられる。しかしながら、がん医療の均てん化による死亡率減少効果の推定や評価はまだ十分には行われていない。そこで、本研究班において、検診の介入効果推定をメインに作成された大腸がんマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J Colon）に、がん医療の均てん化の効果部分を導入した。第三期がん対策推進基本計画の策定時の検討資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

大腸がんマイクロシミュレーションモデル（CAMOS-J Colon）の作成の方法については、本研究班の報告書内に示されているため、ここでは詳細を省く。今回追加したがん医療均てん化の効果の大きさは、大阪府がん登録資料を用いて、がん診療連携拠点病院とそれ以外の病院（以後、拠点病院、非拠点病院）における生存率の違いを用いた。臨床進行度別に拠点病院・非拠点病院の生存率の違いを見たところ、領域浸潤患者において大きな差が生じていた。治療内容や術後管理の多様性から、領域浸潤患者の予後に差が生じていると考えられるため、領域浸潤患者における生存率の違いをモデルに組み込んだ。また、拠点病院・非拠点病院での診療割合も大阪府のデータより、前者が約 80%、後者が 20% であるとし、均てん化が実現した場合、全ての患者における生存率が拠点病院レベルに達成するというシナリオで 30-79 歳の 100 万人の仮想コホートにより

マイクロシミュレーションを実施した。

拠点病院・非拠点病院の情報を含んだ生存率が算出できるデータは大阪府がん登録データに限られたため、両者の関係性は大阪府がん登録資料を用いて算出した。この関係性をわが国のがん患者データとして代表性の高い6府県の地域がん登録情報を使って算出した生存率 (J-CANSIS data[2]) に適用し、CAMOS-J Colon に組み込んだ。

CAMOS-J Colon では J-CANSIS データを Mixture Cure Fraction Model に適用した生存率を使用している。 π を治癒割合、 $S_u(t)$ を非治癒患者の生存関数、 $S^*(t)$ を期待生存関数 (生命表から得た一般集団の生存関数) とすれば

$$S(t) = S^*(t)(\pi + (1 - \pi)S_u(t)),$$

とかける。 $S_u(t)$ はワイブル関数を仮定するため、

$$S_u(t) = \exp(-\lambda t^\gamma),$$

となる。未知パラメータ π 、 λ 、 γ には具体的に以下のような線形式を仮定する。

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \beta_0^\pi + \beta_1^\pi \times Female + \beta_2^\pi \times Age + \beta_3^\pi \times Regional + \beta_4^\pi \times Distant$$

$$\log\lambda = \beta_0^\lambda + \beta_1^\lambda \times Female + \beta_2^\lambda \times Age + \beta_3^\lambda \times Regional + \beta_4^\lambda \times Distant$$

$$\log\gamma = \beta_0^\gamma + \beta_1^\gamma \times Female + \beta_2^\gamma \times Age + \beta_3^\gamma \times Regional + \beta_4^\gamma \times Distant$$

ここで、Female は女性で 1、男性で 0 をとる変数、Age は 65 歳以上で 1 を取る変数、Regional は領域浸潤で 1、それ以外で 0、Distant は遠隔転移で 1、それ以外で 0 を取る変数である。

J-CANSIS のデータを用いた推定結果により、具体的に以下のようなモデル式となる

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = 2.76 + 0.08 \times Female + 0.06 \times Age - 2.54 \times Regional - 5.16 \times Distant$$

$$\log\lambda = -2.54 + 0.05 \times Female + 0.25 \times Age + 0.93 \times Regional + 2.00 \times Distant$$

$$\log\gamma = 0.541 + 0.028 \times Female \times Age - 0.24 \times Regional - 0.42 \times Distant$$

大阪府がん登録資料による拠点病院・非拠点病院の生存率における関係性を組み込むと、モデル式は

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = 0.96 + 0.21 \times Female + 0.01 \times Age - 1.33 \times Regional - 3.93 \times Distant + 0.78 \times X_{kyoten}$$

$$\log\lambda = -2.74 \times Female + 0.21 \times Age + 0.94 \times Regional + 2.11 \times Distant - 0.26 \times X_{kyoten}$$

$$\log\gamma = 0.01 + 0.04 \times Female - 0.04 \times Age + 0.17 \times Regional + 0.02 \times Distant + 0.12 \times X_{kyoten}$$

であり、 X_{kyoten} は拠点病院で治療を受けた患者で 1、それ以外で 0 をとる変数である。

また、拠点病院のカバー率も J-CANSIS では把握できないため、大阪府における性・年齢・進行度別の拠点病院カバー率である $q_{sex, age, stage}$ を用いる。性・年齢・進行度別の π および t 年における $S_u(t)$ に関する補正増加比率 r_π 、 $r_s(t)$ は

$$r_\pi(sex, age, stage) = 100 \times \left(\frac{\pi(sex, age, stage, kyoten = 1)}{\pi(sex, age, stage, kyoten = 0)} - 1 \right) \times (1 - q_{sex, age, stage})$$

$$r_s(t|sex, age, stage) = 100 \times \left(\frac{S_u(t|sex, age, stage, kyoten = 1)}{S_u(t|sex, age, stage, kyoten = 0)} - 1 \right) \times (1 - q_{sex, age, stage})$$

で計算する。

大腸がんにおける死亡率減少効果を他の主要部位のがんについても、拠点病院と非拠点病院の生存率の違いを過剰死亡モデル（Excess Hazard Model）の Excess Hazard Ratio（EHR）に基づき推定し、大腸における死亡リスク減少割合の大きさとの関係性を基に外挿し、全がんにおける 75 歳未満の年齢調整死亡率の減少効果を推定した。

C. 研究結果

大阪府がん登録資料による大腸がん患者（2003・2010 年診断患者、65・79 歳男性）の拠点病院・非拠点病院の生存曲線は図 1 に示すように、領域浸潤で大きな差が見られた。

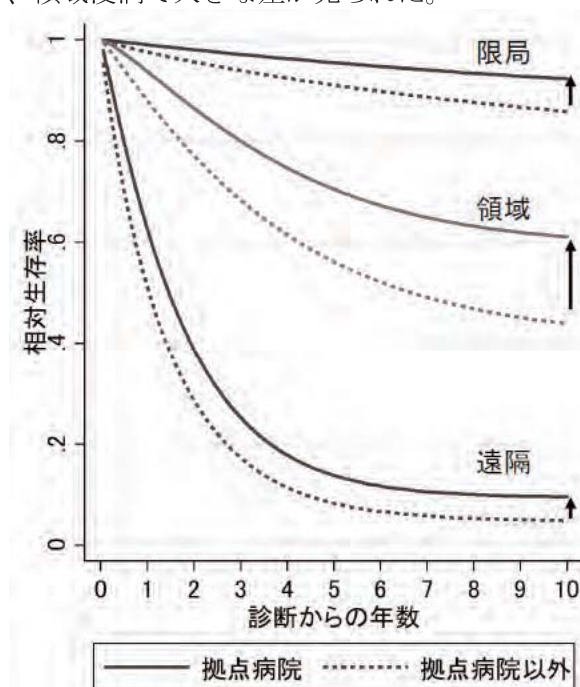


図 1. 大腸がん 65・79 歳男性における進行度別の拠点病院・非拠点病院の生存曲線
：大阪府がん登録 2003～2010 年診断（治療モデルによるあてはめ）

方法に述べたように、拠点病院と非拠点病院の差が領域浸潤患者で大きいため、すべての領域浸潤患者で拠点病院の生存率を実現した場合の死亡率減少効果を推定した。75 歳未満の大腸がん年齢調整死亡率でみると男性で 4.3%、女性で 4.0%の減少が見込まれた。

大腸のシミュレーションモデルにより推定された 75 歳未満大腸がん年齢調整死亡率の減少の程度を用いて、他の部位のがんにおける拠点病院と非拠点病院の生存率の違いに基づき表 1 のように推定すると、全がんの 75 歳未満年齢調整死亡率は 3.0%減少すると見込まれた。

表 1. 大腸がんモデルによる死亡率減少割合に基づき算出した全がん 75 歳未満年齢調整死亡率の減少割合
(大阪府がん登録資料 2003-2010 年診断患者データより) ,

がん種	EHR	死亡率減少 割合(男性)	EHR	死亡率減少 割合(女性)	死亡率減 少割合(計)	2014年75歳 未満死亡数	全がん75歳未満ASMR の減少割合への寄与
大腸がん	0.522	4.3%	0.637	4.0%	4.2%	20,470	0.6%
食道がん	0.777	2.0%	0.973	0.3%	1.2%	6,507	0.0%
胃がん	0.628	3.4%	0.684	3.5%	3.5%	19,171	0.4%
肝がん	0.743	2.3%	0.805	2.2%	2.3%	11,483	0.2%
胆のう・胆管	0.693	2.8%	0.797	2.3%	2.5%	5,216	0.1%
膵がん	0.663	3.1%	0.753	2.7%	2.9%	14,082	0.3%
肺がん	0.643	3.3%	0.573	4.8%	4.0%	30,175	0.8%
乳がん	—	—	0.833	1.9%	1.9%	8,783	0.1%
子宮頸がん	—	—	0.712	3.2%	3.2%	1,946	0.0%
子宮体がん	—	—	0.857	1.6%	1.6%	1,403	0.0%
卵巣がん	—	—	0.66	3.8%	3.8%	3,046	0.1%
前立腺がん	0.481	4.7%	—	—	4.7%	2,520	0.1%
腎がん	0.503	4.5%	0.666	3.7%	4.1%	3,289	0.1%
膀胱がん	0.825	1.6%	0.714	3.2%	2.4%	1,944	0.0%
悪性リンパ腫	0.632	3.3%	0.593	4.5%	3.9%	3,982	0.1%
白血病	0.691	2.8%	0.718	3.1%	3.0%	3,965	0.1%
全がん合計						153,934	3.0%

EHR: Excess Hazard Ratio, 非拠点病院に対する拠点病院の過剰死亡リスク比

ASMR: Age-standardised Mortality Rate

D. 考察

大腸がんマイクロシミュレーションモデル (CAMOS-J Colon) に検診介入効果に加え、がん医療の均てん化の効果を見積もる部分を組み込んだ。大阪府がん登録資料より、領域浸潤患者において、拠点病院と非拠点病院で生存率の差が大きくなっていたことから、すべての領域浸潤患者が拠点病院レベルの生存率を達成した場合に減少する 75 歳未満の大腸がん年齢調整死亡率を推定した。

拠点病院で治療されたかどうかの情報は、6 府県のがん登録データ (J-CANSIS) では得られなかったため、大阪府の状況を全国における状況と仮定した点が本研究の限界である。また、全がんにおける死亡率減少割合を推定するために、大腸がんの効果と他のがんの死亡率減少効果が等しいという仮定をおいた点も、今後改良が必要な部分である。

将来的には、がん医療の向上という点では、新規分子標的薬など、新しい治療法の普及がどの程度、死亡率減少に寄与するのかどうかなど、費用対効果を含めた介入評価を行うために、モデルを更新していく必要がある。

E. 結論

大腸がんマイクロシミュレーションモデル (CAMOS-J) に、がん医療の均てん化の効果の推定を組み込み、次期がん対策推進基本計画の全体目標検討の際の資料とした。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Otani K, Teshima T, Ito Y, Kawaguchi Y, Konishi K, Takahashi H, Ohigashi H, Oshima K, Araki N, Nishiyama K, Ishikawa O. Risk factors for vertebral compression fractures in preoperative chemoradiotherapy with gemcitabine for pancreatic cancer. *Radiother Oncol*. 2016;118:424-9.

Tabuchi T, Goto A, Ito Y, Fukui K, Miyashiro I, Shinozaki T. Smoking at the time of diagnosis and mortality in cancer patients: What benefit does the quitter gain? *Int J Cancer*. 2017. (in press).

Kinoshita FL, Ito Y, Nakayama T. Trends in Lung Cancer Incidence Rates by Histological Type in 1975-2008: A Population-Based Study in Osaka, Japan. *J Epidemiol*. 2016;26:579-86.

濱秀聡, 田淵貴大, 伊藤ゆり, 福島若葉, 松永一朗, 宮代勲, 中山富雄. 喫煙習慣と肺および胃、大腸がん検診受診の関連. *日本公衆衛生雑誌*. 2016;63:126-34.

2. 学会発表

Ito Y, Sugimoto T, Fukui K, Okami J, Nakayama T. Prognostic tree for non-small-cell lung cancer patients: an application of survival CART based on the excess hazard model. London, UK; 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

文献

1. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan. *Cancer Sci* 2005; 96: 689-694.

2. Ito Y, Miyashiro I, Ito H et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci* 2014; 105: 1480-1486.

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する。

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

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究
平成 28 年度 分担研究報告書

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。

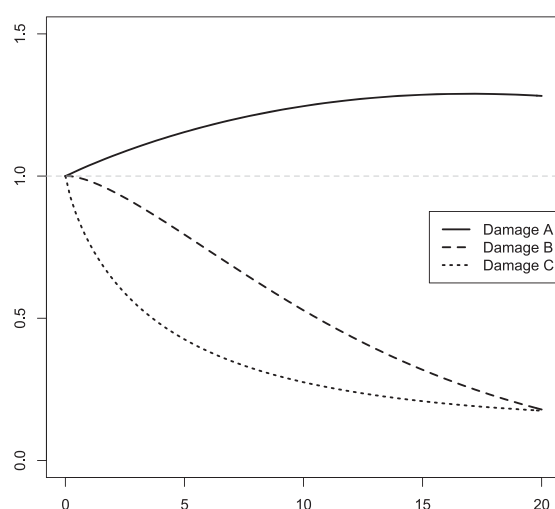
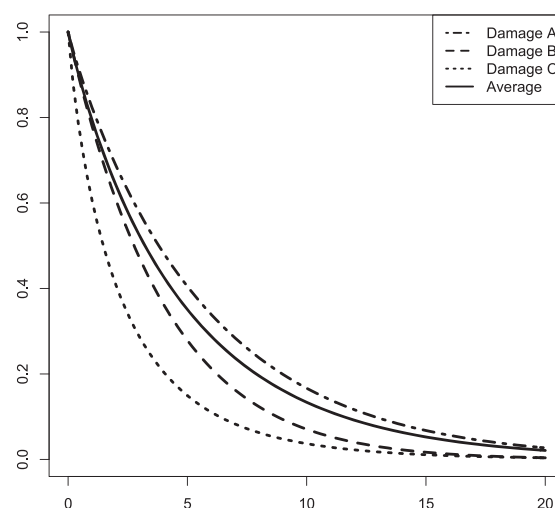


図 1：生存率の相対比率

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

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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、肝臓対策に対する取り組み」		肝臓クリニック ルアップデー ト	医学図書 出版株式 会社		2016	101-105

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
C. Tan, Y. Sasagawa, K. Kamo, T. Kurokita, S. Noda, K. Ishikawa, N. Yamauchi, T. Saikawa, T. Noro, H. Nakamura, F. Takahashi, F. Saito, M. Tada, Y. Kojima	Evaluation of the Japanese Metabolic syndrome risk score (JAMRISK): a newly developed questionnaire used as a screening tool for diagnosing and insulin resistance in Japan	Environmental Health and Preventive Medicine	21 (6)	470-479	2016
K. Katanoda, K. Kamo, S. Tsugane	Quantification of the increase in thyroid cancer prevalence in Fukushima after the nuclear disaster in 2011 - a potential overdiagnosis?	Japanese Journal of Clinical Oncology	46 (3)	284-286	2016
M. Onodera, N. Yamada, M. Hashimoto, T. Shonai, K. Aratani, K. Kamoto, H. Nagahama, H. Takashima, H. Ohguro, M. Hatakenaka	The signal intensity ratio of the optic nerve to ipsilateral frontal white matter is of value in the diagnosis of acute optic neuritis	European Radiology	26 (8)	2640-2645	2016
K. Kamo, M. Konoshima, A. Yoshimoto	Statistical analysis of tree-forest damage by snow and wind: logistic regression model for tree damage and Cox regression for tree survival	FORMATH	15	44-55	2016

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		in press	2016
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		in press	2016
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		in press	2016
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kuriyama 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		in press	2016
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		in press	2016
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	56(11)	2750-2759	2016
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	139	13-21	2016

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	63(2)	119-126	2016
Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawakoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayas CN, Akita T, Tanaka J, Chayama K	Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones	Journal of Infectious Diseases	72(1)	91-102	2016
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kishiyama 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	36(6)	817-26	2016
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	6	e011165	2016
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	77(6)	456-63	2016
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	173(15)	2434-2445	2016
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kishiyama 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 characteristic	Journal of Hepatology	65(1)	48-56	2016

Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kuriyama 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	51(4)	380-389	2016
Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohira Y, Tanaka J, Kiuchi Y	Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner	Clinical Ophthalmology	24(10)	1617-1622	2016
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	5(1)	1800	2016
Matsuoka T, Satoh 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 Public Health	13(10)	1017	2016
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、Chun Channarena、山下真未、大和昌代、藤井紘子、Muzembo Basila 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	57(12)	634-648	2016
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	57(1)	42-44	2016
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)	37(8)	2-5	2016

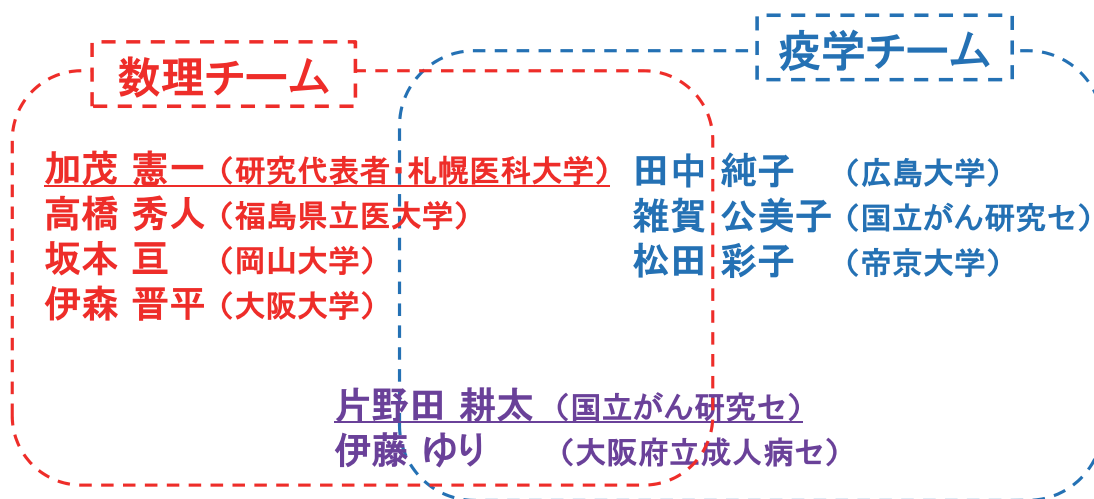
田中純子	ウイルス肝炎の最新疫学～肝炎対策と患者数の動向～	Pharma Medica	34(2)	9-13	2016
田中純子	わが国におけるHBV感染の疫学	臨床消化器内科	31(3)	261-268	2016
田中純子、杉山文、大久真幸、秋田智之	疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に関する現状と対策	臨床病理	64(4)	465-470	2016
田中純子、大久真幸	わが国のHCV感染の変遷と現状	臨床消化器内科	31(11)	1431-1436	2016
Otani K, Teshima T, Ito Y, Kawaguchi Y, Konishi K, Takahashi H, Ohigashi H, Oshima K, Araki N, Nishiyama K, Ishikawa O	Risk factors for vertebral compression fractures in preoperative chemoradiotherapy with gemcitabine for pancreatic cancer	Radiother Oncol.	118	424-9	2016
Kinoshita FL, Ito Y, Nakayama T	Trends in Lung Cancer Incidence Rates by Histological Type in 1975-2008: A Population-Based Study in Osaka, Japan	J Epidemiol.	26	579-86	2016
Tabuchi T, Goto A, Ito Y, Fukui K, Miyashiro I, Shinozaki T.	Smoking at the time of diagnosis and mortality in cancer patients: What benefit does the quitter gain?	Int J Cancer	in press		2017
濱秀聡, 田淵貴大, 伊藤ゆり, 福島若葉, 松永一朗, 宮代勲, 中山富雄	喫煙習慣と肺および胃、大腸がん検診受診の関連	日本公衆衛生雑誌	63	126-34	2016
Ito Y, Nakayama T, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Uehara S, Sato KK, Endo G, Hayashi T	Investigation of Spatial Clustering of Biliary Tract Cancer Incidence in Osaka, Japan: Neighborhood Effect of a Printing Factory	J Epidemiol	in press		2016

Noura S, Ohue M, Ito Y, Miyoshi N, Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K	New Staging System for Colorectal Cancer Patients with Synchronous Peritoneal Metastasis in Accordance with the Japanese Classification of Colorectal Carcinoma: A Multi-Institutional Study	Dig Surg	33(1)	66-73	2016
--	--	----------	-------	-------	------

IV. 成果発表会

「がん対策推進基本計画の 効果検証と目標設定に関する研究」

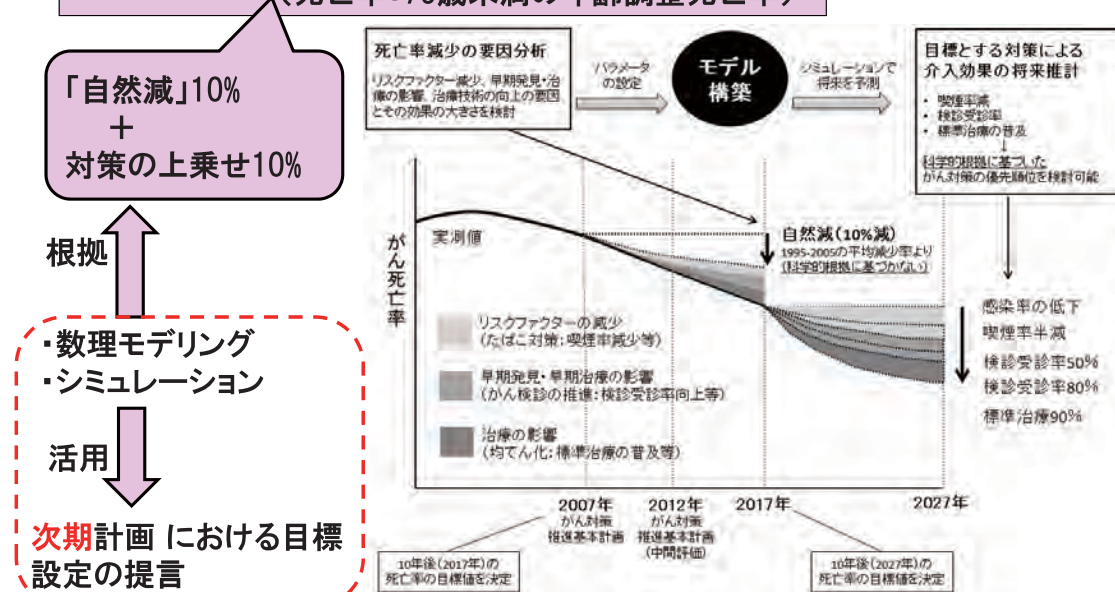
(3年計画の3年目)



1

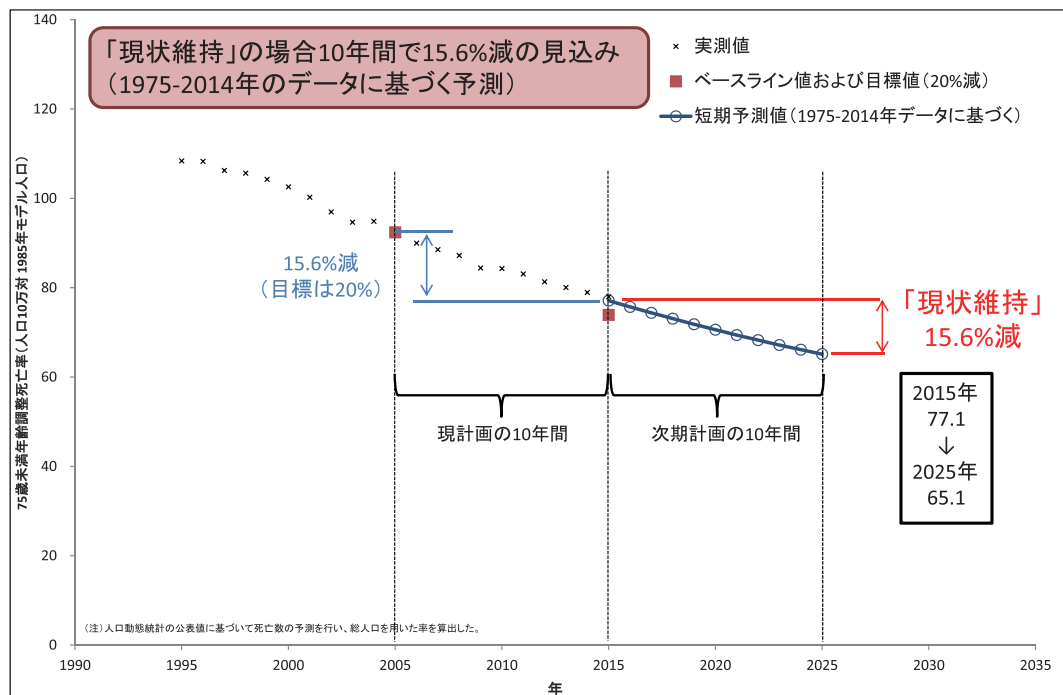
研究班の目的

【がん対策推進基本計画】全体目標
10年間で死亡率を20%減少
(死亡率:75歳未満の年齢調整死亡率)



2

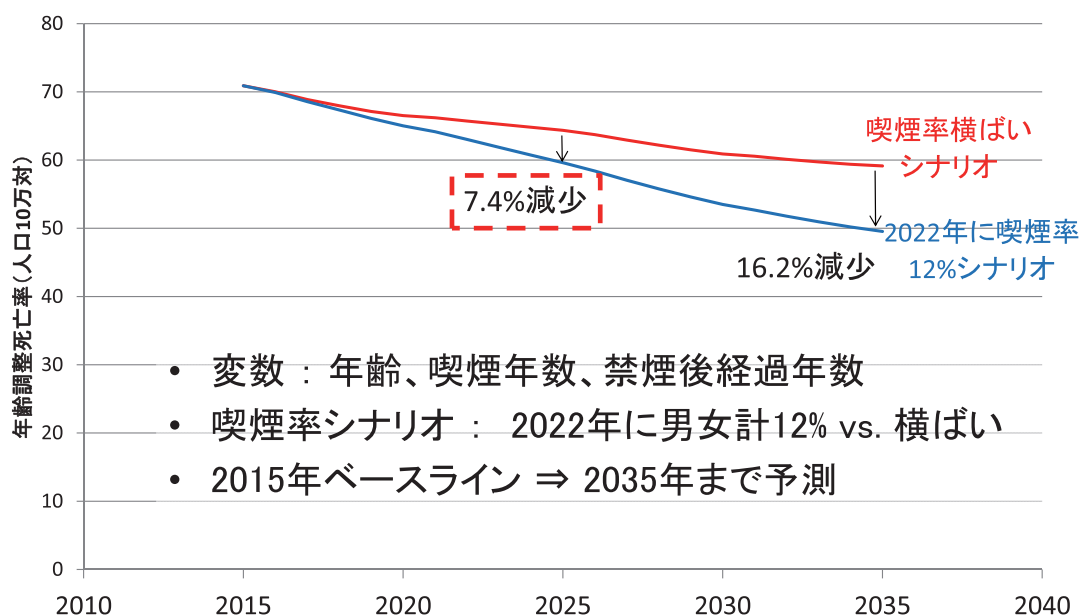
現状維持シナリオによる予測： 全がん75歳未満年齢調整死亡率



将来予測は1975-2014年の実測値を用いてJapanese Journal of Clinical Oncology 2014; 44: 36-41の手法を用いて行った
(第63回がん対策推進協議会資料11) 3

たばこ対策の死亡率減少効果の予測

肺がん死亡率（40～79歳男性・年齢調整）



注1. Japanese Journal of Clinical Oncology 2011; 41: 483-9の手法を用いた

注2. 2010年以降喫煙率が横ばいであることを踏まえて、喫煙率減少傾向維持シナリオではなく、喫煙率横ばいシナリオを対照とした

全がんへの寄与

肺がんの結果

人口寄与危険割合

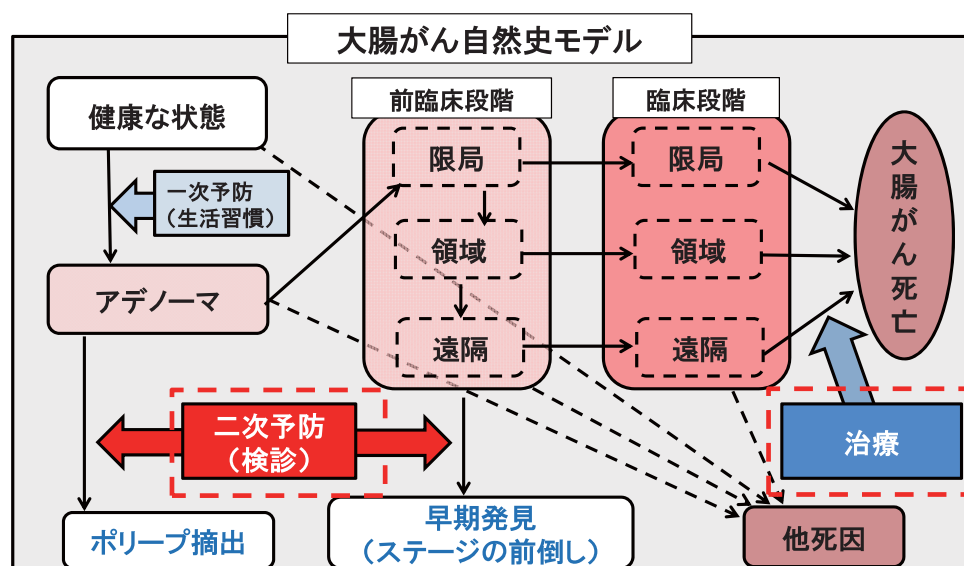
外挿

喫煙関連がん種

部位・がん種	死亡率減少率 男性	死亡率減少率 女性	死亡率減少率 男女計	全がん75歳未満年齢調整死亡率の減少率への寄与
肺	7.4%	1.4%	4.4%	0.88%
口腔・咽頭	5.6%	0.5%	3.0%	0.06%
食道	6.5%	0.9%	3.7%	0.12%
胃	2.7%	0.2%	1.4%	0.19%
肝臓	4.0%	0.4%	2.2%	0.17%
膵臓	2.7%	0.6%	1.6%	0.14%
喉頭	7.8%	0.0%	3.9%	0.01%
子宮頸部	—	0.6%	0.3%	0.00%
腎盂を除く腎	3.2%	0.0%	1.6%	0.02%
腎盂・尿管・膀胱	7.7%	0.2%	4.0%	0.12%
骨髄性白血病	3.8%	0.0%	1.9%	0.03%
全がん合計				1.7%

5

大腸がんのシミュレーションモデル



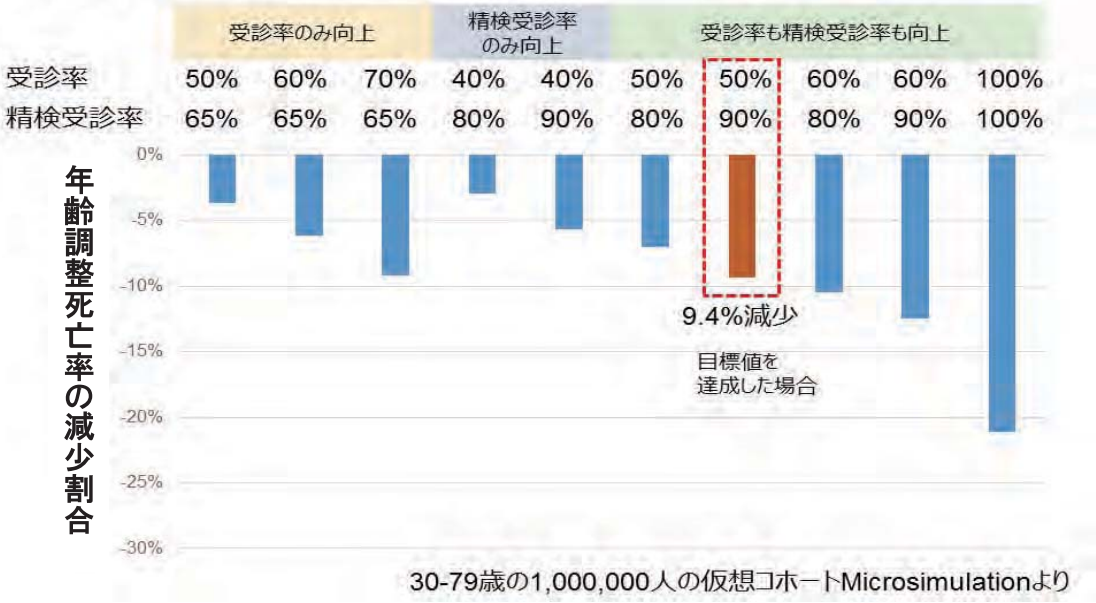
【シナリオ】

- ・検診受診率の向上(男性40%、女性35% ⇒ 目標50%)
- ・精検受診率の向上(男女計65% ⇒ 目標90%)
- ・がん医療の均てん化(拠点病院以外の生存率向上)

6

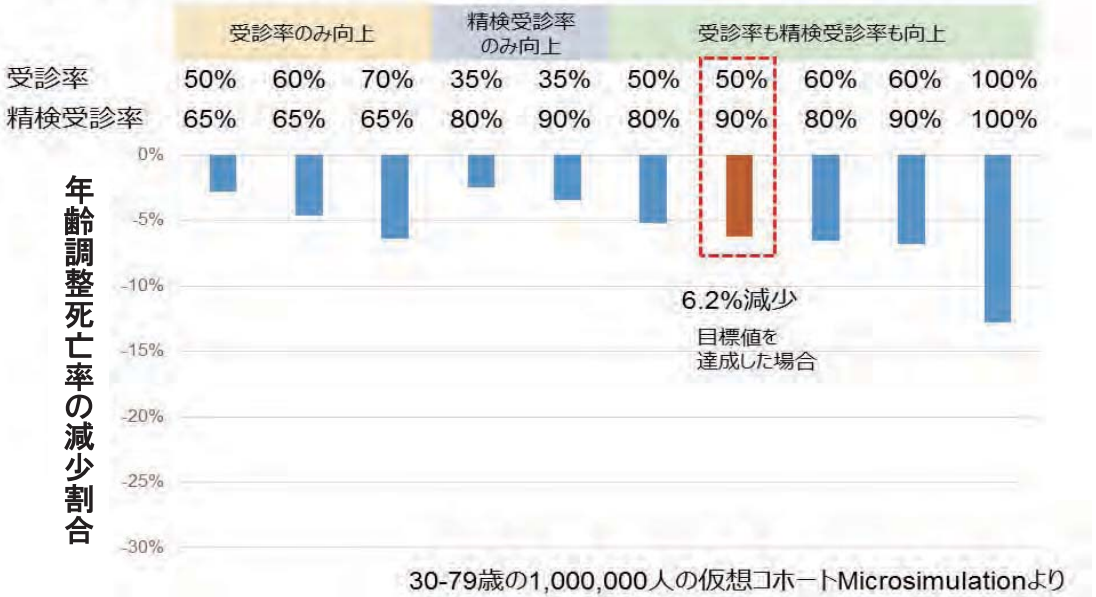
がん検診の死亡率減少効果の予測

大腸がん検診（男性）
現状（受診率40%、精検受診率65%、2013年値）と比べた
75歳未満死亡率減少割合の推計



7

大腸がん検診（女性）
現状（受診率35%、精検受診率65%、2013年値）と比べた
75歳未満死亡率減少割合の推計



8

全がんへの寄与

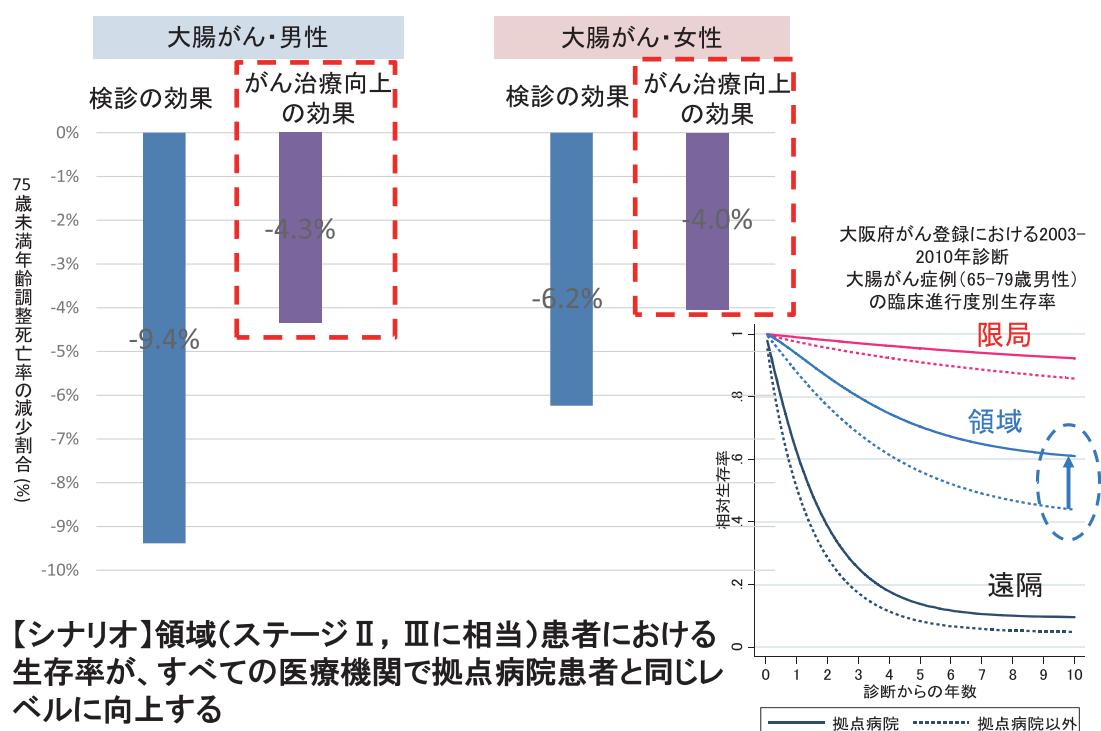
受診率50%、精検受診率90%を達成した場合のがん検診の効果：
がん種別死亡率減少割合の合計

部位・がん種 (死亡率減少の 相対リスク)	死亡率 減少割合 (男性)	死亡率 減少割合 (女性)	死亡率 減少割合 (男女計)	2014年 75歳未満 死亡数	全がん75歳未満 年齢調整死亡率の 減少割合への寄与
大腸 (0.840)	9.4%	6.2%	7.8%	20,470	1.0%
胃 (0.6)	11.2%	9.7%	10.4%	19,171	1.3%
肺 (0.74)	4.1%	6.3%	5.2%	30,175	1.0%
女性乳房 (0.87)	-	3.5%	3.5%	8,783	0.2%
子宮頸部 (0.3)	-	26.8%	26.8%	1,946	0.3%
全がん合計				153,934	3.9%

- 大腸がんのシミュレーション結果をもとに、他の部位の死亡率減少を推定
- 各部位の死亡率減少の程度は、各部位のがん検診のRCT (のメタアナリシス) における死亡率減少効果に基づき、重み付けした
e.g. 死亡率減少効果の重みw = 乳がん検診のRR/大腸がん検診のRR
- 厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班の各種検診ガイドラインに掲載されている死亡率減少効果の数値 (HR, RR, OR) のうち、Meta-analysisによるもの、それ以外は最も減少効果が小さいものを選択

9

がん医療均てん化の死亡率減少効果の予測



10

全がんへの寄与

大腸がんの領域(ステージⅡ,Ⅲに対応)患者の生存率向上が全施設で達成されるというシナリオ

がん種	EHR	死亡率減少割合(男性)	EHR	死亡率減少割合(女性)	死亡率減少割合(計)	2014年75歳未満死亡数	全がん75歳未満ASMRの減少割合への寄与
大腸がん	0.522	4.3%	0.637	4.0%	4.2%	20,470	0.6%
食道がん	0.777	2.0%	0.973	0.3%	1.2%	6,507	0.0%
胃がん	0.628	3.4%	0.684	3.5%	3.5%	19,171	0.4%
肝がん	0.743	2.3%	0.805	2.2%	2.3%	11,483	0.2%
胆のう・胆管	0.693	2.8%	0.797	2.3%	2.5%	5,216	0.1%
膵がん	0.663	3.1%	0.753	2.7%	2.9%	14,082	0.3%
肺がん	0.643	3.3%	0.573	4.8%	4.0%	30,175	0.8%
乳がん	—	—	0.833	1.9%	1.9%	8,783	0.1%
子宮頸がん	—	—	0.712	3.2%	3.2%	1,946	0.0%
子宮体がん	—	—	0.857	1.6%	1.6%	1,403	0.0%
卵巣がん	—	—	0.66	3.8%	3.8%	3,046	0.1%
前立腺がん	0.481	4.7%	—	—	4.7%	2,520	0.1%
腎がん	0.503	4.5%	0.666	3.7%	4.1%	3,289	0.1%
膀胱がん	0.825	1.6%	0.714	3.2%	2.4%	1,944	0.0%
悪性リンパ腫	0.632	3.3%	0.593	4.5%	3.9%	3,982	0.1%
白血病	0.691	2.8%	0.718	3.1%	3.0%	3,965	0.1%
全がん合計						153,934	3.0%

11

3つの対策の死亡率減少効果のまとめ

全がん75歳未満年齢調整死亡率の減少率
(ベースライン2015年を100とした場合の10年間の減少幅)

- －現状維持 15.6%減
- －たばこ対策 1.7%減
 - ・2022年に男女計喫煙率12%を達成
- －がん検診 3.9%減
 - ・検診受診率50%、精検受診率90%を達成
- －均てん化 3.0%減
 - ・「領域」患者の生存率が拠点病院レベルに向上

⇒それぞれの効果が最大効果に近いことを考慮すると
今後10年間の目標値としては20%程度が妥当ではないか

12

予測の不確実性

-たばこ対策

対照シナリオとして「横ばい」を用いたが、2015年喫煙率は2010～2014年と比べて微減している ⇒効果の過大評価

男性肺がんの結果を外挿（人口寄与危険割合、全がん死亡数に占める割合による）

-がん検診

対策の実現までのタイムラグを考慮していない ⇒最大効果

大腸がんの結果を外挿（受診・未受診の死亡率比、検診受診率・精検受診率の増加幅、全がん死亡数に占める割合による）

-がん治療

対策の実現までのタイムラグを考慮していない ⇒最大効果

拠点病院とそれ以外の生存率の差は大阪府のデータに依拠

大腸がんの結果を外挿（拠点・非拠点の生存率比、全がん死亡数に占める割合による）

各対策の効果の交互作用を考慮していない

13

今後の方向性

- たばこ以外の予防危険因子
- 肺がん、大腸がん以外のモデル化
- 妥当性の検証
- 一次予防、二次予防の新しいモダリティの導入、対象年齢、受診間隔など、実証的研究での効果検証に時間がかかる課題に応える¹
- 罹患の予測に基づく医療費の算出
- 予防、検診、治療の費用対効果の比較
- がん対策の立案のためのプラットフォーム

1. Use of decision model in the development of evidence-based clinical preventive services recommendations (U.S. Preventive Services Task Force)

14