

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15357

研究課題名(和文)がん検診の生存率改善評価方法の構築と肝癌サーベイランスへの適用

研究課題名(英文)Statistical methodology for evaluation of survival rate improvement by cancer screening and its application to HCC surveillance

研究代表者

秋田 智之(Akita, Tomoyuki)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・助教

研究者番号：80609925

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：がん検診の評価において、検診発見群と外来発見群の生存率を比較して有効性を示す場合には、リードタイムバイアスによる過剰評価が問題となる。本研究では、がんサイズの倍加時間を利用し、観察期間「発見可能なサイズになってから死亡まで」と変更することにより、リードタイムバイアスの補正をしたうえで生存率を比較する方法を提案した。これを4病院の肝がんサーベイランス発見群2,822人、外来発見群1,077人の生命予後データに対して適用したところ、補正後の生存率の差は依然認められ、サーベイランス発見群の生存率のほうが高く肝がんサーベイランスは生命予後の改善において有効であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：As for evaluation criteria for cancer screening, the difference of survival rates between screening-detected group and outpatient-detected group contains the effect of lead-time bias. In this study, we proposed lead-time adjusted methodology. Using doubling time of cancer size, "adjusted follow-up period" which is from the time when "cancer becomes the minimum size to be detected" to time of "death" were used for survival analysis. We also applied the method to data of HCC surveillance-detected group (N=2,822) and out-patient group (N=1,077), and there is still a significant difference in survival rates after adjusting lead-time. Therefore, HCC surveillance is thought effective to improve the survival rate.

研究分野：医学統計学

キーワード：リードタイムバイアス がん検診の有効性 生存時間分析 指数モデル 倍加時間

### 1. 研究開始当初の背景

2013年に、我が国では364,972人が悪性新生物により死亡している。がん対策において、がん検診による早期発見・早期治療が有効であると考えられる。一般に、がん検診の有効性の直接的証拠は、がん検診受診群と非受診群の無作為化比較試験 RCTにより推定される死亡率減少効果により得られるが、倫理的問題から RCT は実施困難である。一方、検診発見群と外来発見群を比較し、生存率の改善をみる研究は比較的容易に実施可能であるが、Lead time bias、すなわち、早期発見の分だけ検診発見群の観察期間が長くなり、外来発見群と比べ検診発見群の生存率が過剰推定される問題がある(図1)。

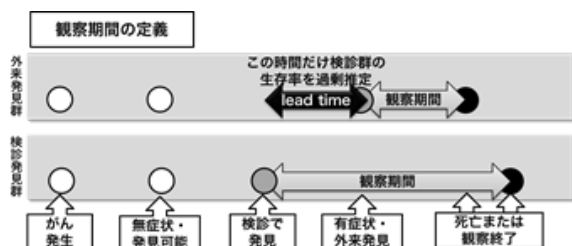


図1. 外来発見群と検診発見群の生存期間の比較におけるリードタイムバイアス

この問題に対し、Duffy<sup>[1]</sup>が Lead time を補正する方法を提案しているが、検診受診群と非受診群の RCT により得られた値を補正に用いており、全てのがん検診の有効性評価や検診対象年齢の設定において実用的な手段であるとは言えない。

[1] Duffy SW, Nagtegaal I, Wallis M, et al. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival, Am. J. Epidemiol. (2008) 168 (1): 98-104.

### 2. 研究の目的

本研究では Duffy の方法を改良および拡張し、数理モデルにより、検診発見群と外来発見群の Lead time を補正した生存率を比較する方法を構築する。その後、実際の大垣市民病院の肝癌サーベイランスによる発見群と外来発見群の生命予後のデータにこの方法を適用し、早期発見・早期治療による生存率改善について検討する。

### 3. 研究の方法

本研究では、最初に一般のがん検診の評価で用いることが可能な Lead time を補正した生存率の推定方法について考察し、その手法を肝がんサーベイランスのデータに適用した。

#### 1) 肝がんの倍加時間の推定

がんが発生してから時刻を  $t$ 、その時のがんの大きさを  $S(t)$  とする。 $S(t)$  を本研究では指数モデル  $S(t)=S(0)e^{ct}$  を仮定し、2

時点  $t_1, t_2$  におけるがんの大きさ  $S(t_1), S(t_2)$  を測定している場合、倍加時間(Doubling time; DT)は以下の式で推定できる:

$$DT = \ln 2 / c, c = \{\ln S(t_2)/S(t_1)\}/(t_2 - t_1)$$

$t_1$  と  $t_2$  は実際のケースでは、 $t_1$  ががん発見時、 $t_2$  が手術時であることが多い。

#### 2) Lead time を補正した観察期間の推定

生存時間解析における時間変数(観察期間)の定義を変更し、「がんが発見可能な大きさ(例 0.5cm)になってから死亡または観察終了まで」としている。(図2) これにより、生存率の比較の際の Lead time bias の影響を考える必要がなくなる。

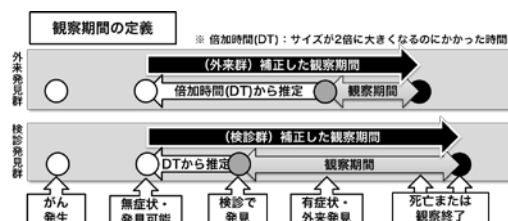


図2. 外来発見群と検診発見群の生存期間の比較のための補正した観察期間の定義

本研究では、各個体の DT を用いて補正観察期間を次の式で推定した:

$$T = T + (DT / \log 2) * \log (S(t)/0.5^3)$$

但し  $T$ : 観察期間 (補正なし)

$T$ : Lead time 補正観察期間

$t$ : サイズを観測した時点

$S(t)$ : 観測したサイズ

なお、実際のデータでは1回しかがんの大きさを測定していないケースがあり、その場合は、2回以上測定された個体の DT 中央値を用いて補正観察期間を推定した。補正観察期間を推定した後は、通常の生存時間解析の方法(Log-rank 検定)により有意差の有無を判断した。

### 3) 肝がんサーベイランスのデータへの適用

1)、2)の推定方法を所属研究室と協力関係ができていて、4病院の肝がん患者3,899名分に適用し、生存率の改善という視点からみた肝がんサーベイランスの有効性について検討した。

### 4. 研究成果

4病院の肝がん患者3,899人のうち、肝がんサーベイランスを契機に発見された患者は2,822人、外来受診時に発見された患者は1,077人であった。肝がん発見時の年齢は  $68.3 \pm 10.1$  歳(サーベイランス発見群  $68.4 \pm 9.3$  歳、外来発見群  $68.1 \pm 11.0$  歳)であった。

2時点以上で肝がんサイズを測定した149例の肝がん倍加時間 DT の平均は  $173 \pm 181$ (日)、中央値は114.5であり右に裾の長い分布を示した(図3)。

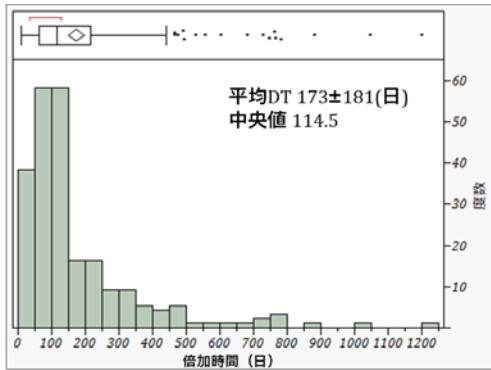


図3. 149例における倍加時間の分布

無修正の観察期間を用いたサーベイランス発見群と外来発見群の生命予後を図4の a)に、DT 用いて補正した観察期間を用いた2郡の生命予後を図4の b)に示した。図4の結果から lead-time を補正しても、依然サーベイランス発見群の生存率が外来発見群の生存率よりも高いことが示され、肝がんサーベイランスは生命予後の改善において有効であると考えられた。

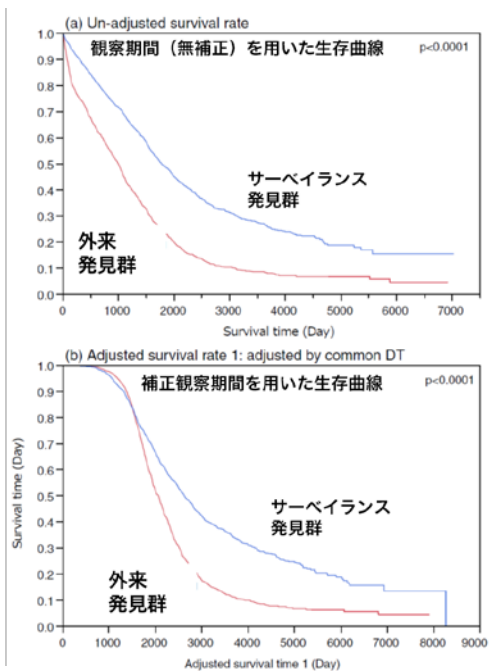


図4. サーベイランス発見群と外来発見群の生存率  
a) 観察期間（無補正）を解析に用いた場合  
b) 補正観察期間を解析に用いた場合

本研究の成果は、Lead-time の補正方法について、2016年にイギリスで行われた国際学会 Population-based Time-to-event Analyses International Conference (PTA 2016)にてポスター発表を行い、評価方法論および肝がんサーベイランスの有効性の検討についての学術論文として現在投稿中である。

## 5. 主な発表論文等

### (雑誌論文) (計 5 件)

1. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ohisa M, Akita T, Tanaka J: Long-term natural history of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection: an analysis using the Markov chain model. *J Gastroenterol*. 2018. in press, doi: 10.1007/s00535-018-1467-x. 査読有
2. Lingani M, Akita T, Ouoba S, Sanou AM, Sugiyama A, Tarnagda Z, Ohisa M, Tinto H, Mishiro S, Tanaka J: High prevalence of hepatitis B infections in Burkina Faso (1996-2017): a systematic review with meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health*. 2018;**18**:551. doi: 10.1186/s12889-018-5432-7. 査読有
3. Kaishima T, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Kurisu A, Sugiyama A, Aikata H, Chayama K, Tanaka J. Cost-effectiveness analyses of anti-hepatitis C virus treatments using quality of life scoring among patients with chronic liver disease in Hiroshima prefecture, Japan. *Hepatol Res*. 2018. in press, doi: 10.1111/hepr.13053. 査読有
4. Tanaka J, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Uchida S, Satake M. Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011. *J Viral Hepat*. 2018;**25**:363-372. doi: 10.1111/jvh.12828. 査読有
5. 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- and age-specific probability of blood donation. *Transfusion*. 2016;**56**:2750-2759. doi: 10.1111/trf.13780. 査読有

### (学会発表) (計 3 件)

1. 秋田智之、大久真幸、坂宗和明、栗栖あけみ、田中純子: 都道府県別にみた肝炎ウイルスキャリア数の経年推移, 第53回肝臓学会総会, 2017年6月8日
2. Akita T, Ohisa M, Kumada T and Tanaka J: Evaluation of cancer screening using lead time bias adjusting survival rate increase and its application to HCC surveillance, Population-based Time-to-event Analyses International Conference (PTA 2016), 2016年08月31日
3. Akita T, Ohisa M, Yamashita M, Yamamoto C, Nagashima Nobuhara H, Miura Y, Tanaka J: SMR distribution of HCC in Japan, 1970-2010, The 12th JSH Single Topic Conference, 2016年09月22日

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

秋田 智之 (AKITA, Tomoyuki)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・  
助教  
研究者番号：80609925

### (2)研究分担者

田中 純子 (TANAKA, Junko)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・  
教授  
研究者番号：70155266

大久 真幸 (OHISA, Masayuki)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・  
助教  
研究者番号：20727250

### (3)連携研究者

杉山 文 (SUGIYAMA, Aya)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・  
助教  
研究者番号：50778280