

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03026

研究課題名（和文）検診と感染の両方を考慮するがん予防の実装可能な実証的效果検証モデルの構築

研究課題名（英文）Construction of a practical mathematical model that enables to evaluate the preventive effect of cancer screening considering both infection and vaccination

研究代表者

梯 正之（Takehashi, Masayuki）

広島大学・医系科学研究科（保）・教授

研究者番号：80177344

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、がん検診の有効性について、理論疫学手法を用いてがん検診の数理モデルを構築することにより適切に分析・評価するものである。特に、子宮頸がんのようにがんの罹患にウイルスの感染やその予防対策としてのワクチン接種などが影響を与える場合を含めて検討する。そのため本研究では、子宮頸がんとHPVワクチンの接種に関して、関連データを収集し、年齢階級別の感染とがん罹患のシミュレーションモデルを作成し、様々な設定の下でのがん検診とワクチン接種施策実施の効果の評価を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感染症の流行や予防施策の評価については、数理モデルを使用した様々な分析が行われ、実際の予防施策の立案や評価に役立てられている。また、がん検診についても数理モデルを使用した分析や効果評価が進められている。しかし、感染が関与することで罹患するがんについては、この両方の側面を考慮した評価はこれからの課題である。本研究では、感染に対するワクチンによる予防効果とがん検診による早期発見に基づく寿命の延長効果を同時に分析し、がん検診の便益や害のバランスについて正確な情報提供により受診者の適切な判断に役立てたい。

研究成果の概要（英文）：This study aims at appropriate analysis and evaluation of the effectiveness of cancer screening by constructing a mathematical model of cancer screening using theoretical epidemiological methods. In particular, we will consider cases such as cervical cancer where viral infection and vaccination as a preventive measure affect the morbidity of cancer. Therefore, in this study, we collected related data on cervical cancer and HPV vaccination, created a simulation model of infection and cancer morbidity by age group, and performed the simulation of cancer screening and vaccine under various settings. The effect of implementing vaccination measures was evaluated.

研究分野：保健学、公衆衛生学

キーワード：がん検診 数理モデル シミュレーション 感染

1. 研究開始当初の背景

近年、保健医療分野における数理モデル利活用が拡がりつつある。感染症の数理モデルの研究では、すでに実装化を目指す研究もスタートしているが、免疫系と腸内細菌叢結合モデルや肥満と死亡リスクの分析、年齢依存的な骨量推移動態の数理モデルなど、肥満から、アレルギー、骨粗しょう症などにかかわる数理モデルの研究も取り組みが進められている。「がん検診」に関してはすでに一定の成果も報告されている。Elsevier が出版する統計書のシリーズである「Handbook of Statistics」では、第 36 巻・37 巻で、「Disease modelling and Public Health (疾病のモデル化と公衆衛生)」を特集し、多数の関連する研究が取りまとめられている。申請者も、第 36 巻では、感染症の数理モデルについて、第 37 巻では、がん検診の数理モデルについて執筆している。今後、数理的なアプローチは、人間集団の疾病予防と健康増進を社会的な取り組みとして実現することを目的とした公衆衛生学において、様々な領域で新しいアプローチとして進められ発展していくものと思われる。本研究はその一翼を担おうとするものである。

2. 研究の目的

本研究は、わが国のがん罹患率の状況をきちんと反映した形での根拠のあるがん検診システムを検討するため、理論疫学的手法を用いてがん検診の有効性を判断するための枠組みを持った数理モデルを構築し、がん検診の利益と不利益の観点から、がん検診の効果と効率性を分析・評価することを目的としたものである。がん検診の有効性は、がんによる死亡率や検診による早期発見率や早期治療の有効性ばかりでなく、その国のがん罹患率については有病率によって影響されるので、数理モデルとデータ解析、情報科学的手法を活用して、わが国固有の条件下でがん検診システムのあり方を検討することががん検診の有効性を明確に示し、受診率の向上に資する上で不可欠と考えられる。

3. 研究の方法

乳がん検診の分析に取り組んだ経験を生かし、子宮頸がん検診の数理モデルの作成、分析、ならびに検診の有効性評価を行う。初年度には、シミュレーション環境の整備を行い、次年度は、そのアプローチをさらに充実させ、一般性のあるモデルを構築する。基本的なアプローチとして、がんの診断・未診断の別やステージ別の状態間の遷移率の推定が重要となるが、感染症の数理モデルでも、HIV 感染者の推定において感染者の状態 (CD4 カウント) 別のモデルを作成し遷移率 (診断率) の推定を行う手法が使われているなど、共通の枠組みが用いられているのでそれを参考として実施した。これらの成果を踏まえ、最終的には、がん検診の効果評価を行った。また、考慮すべき要因の検討や分析結果の妥当性を検討するため、日本における子宮頸がんの罹患率と性感染症の罹患率や子宮頸がん検診受診率などについて、経年的な都道府県データを用いて生態学的研究も行った。

4. 研究成果

日本における子宮頸がんの罹患率と性感染症の罹患率や子宮頸がん検診受診率などについての都道府県データによる生態学的研究からは、がん検診の受診率が 10% 上がると子宮

頸がんの罹患率が 10%程度下がるという興味深い結果が得られた。さらに、子宮頸がん罹患率は、子宮頸がんと同じ HPV が原因である Condyloma の罹患率からは負の影響を、別の病原体による性感染症である女性の Chlamydia や男性の Gonorrhea からは正の影響を受けていることがわかった。これらは、同じ HPV 間での競合的關係や性行動が共通のリスク因子であることなどを示唆するものと考えられた。

感染が原因となっているがんの代表的な例である子宮頸がんについて、その原因と考えられているヒトパピローマウイルス (HPV) の感染と子宮頸がんの罹患について、性・年齢階級別の数理モデルを作成した。シミュレーションのための数理モデルは以下のような条件のもとで構築した。このモデルでは、HPV が性感染症であることを考慮し、男性についてもモデルに含めている。また、HPV に関しては、たくさんの遺伝子型の存在が知られており、ワクチンがそのすべてに効力を持つわけではなく、特に悪性度の高い腫瘍の原因となる遺伝子型である数種類に限られているのが現状である。そのため、HPV の感染も、ワクチンにより感染が予防できるものと予防できないものとに分けてモデルに取り入れた。複数のウイルス型を想定する場合には、重複感染が生じたときのウイルス間の競争關係について一定の仮定を設ける必要がある。ここでは、ワクチンが効くタイプのウイルスがもともと悪性度の高いウイルスであったことを考慮し、このタイプの方が優越的であると仮定した。また、子宮頸がんに関しては、がんのステージを考慮し、各ステージ間の遷移率をデータから推定した。

このようなモデルを使用し、様々な感染率とがん検診受診率の組み合わせを設定し、モンテカルロ法によりシミュレーションを行った。モンテカルロシミュレーションの結果からはがん検診の効果やワクチンの普及によるウイルスタイプのシフト (ワクチンの効くタイプの減少と聞かないタイプの増加) が確認できたが、厳密な便益と害の評価のためにはそれぞれの生起率や強度の関するより詳細な数値が必要と考えられた。また、長期的には、HPV の「進化」も検討する必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yu Yueming, Matsuyama Ryota, Tsunematsu Miwako, Kakehashi Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Quantifying the Effects of Medical Examination and Possible Risk Factors against the Incidence of Cervical Cancer in a Low Human Papillomavirus Vaccination Coverage: An Ecological Study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4784(pp.16)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13194784	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kagiura Fumiko, Matsuyama Ryota, Watanabe Dai, Tsuchihashi Yuuki, Kanou Kazuhiko, Takahashi Takuri, Matsui Yusuke, Kakehashi Masayuki, Sunagawa Tomimasa, Shirasaka Takuma	4. 巻 -
2. 論文標題 Trends in CD4+ Cell Counts, Viral Load, Treatment, Testing History, and Sociodemographic Characteristics of Newly Diagnosed HIV Patients in Osaka, Japan, From 2003 through 2017: A Descriptive Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 pp.6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2188/jea.JE20210150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Masayuki Kakehashi, Miwako Tsunematsu, Ryota Matsuyama
2. 発表標題 Influence of HPV vaccination to the distribution of multiple types of HPV
3. 学会等名 EPIDEMICS8（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukiko Masumoto, Ryota Matsuyama, Miwako Tsunematsu, Masayuki Kakehashi
2. 発表標題 Effects of school class closure against seasonal influenza - An analysis on influenza epidemic based on student attendance records of four high schools
3. 学会等名 EPIDEMICS8（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yueming Yu, Ryota Matsuyama, Miwako Tsunematsu, Masayuki Kakehashi
2. 発表標題 Analyzing the incidence of cervical cancer in relation to those sexually transmitted diseases, disposable income, smoking rate, education-level in populations, and cancer screening rate in Japan
3. 学会等名 EPIDEMICS8 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haoran Sun, Yueming Yu, Miwako Tsunematsu, Masayuki Kakehashi
2. 発表標題 Analysis of HIV incidence in age specific population in China
3. 学会等名 EPIDEMICS8 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増本由紀子, 松山亮太, 恒松美輪子, 梯 正之
2. 発表標題 季節性インフルエンザの高等学校における学級閉鎖の効果の検討
3. 学会等名 第67回日本学校保健学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sun H, Yu , Matsuyama R, Tsunematsu M, Kakehashi M
2. 発表標題 Prediction of HIV incidence in China with simple SIR model
3. 学会等名 日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yu Y, Sun H, Matsuyama R, Tsunematsu M, Kakehashi M
2. 発表標題 Association among cervical cancer, sexually transmitted diseases, smoking rate and testing rate in Japan
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kakehashi M, Tsunematsu M, Matsuyama R
2. 発表標題 The Influence of the Absence of Human Papilloma Virus Vaccination in the Population under Mass Screening of Cervical Cancer
3. 学会等名 EPIDEMICS7 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梯 正之、恒松美輪子、松山亮太
2. 発表標題 子宮頸がんの集団検診実施下にある集団におけるHPVワクチン接種の影響評価
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kakehashi M, Kawano S, Tsunematsu M
2. 発表標題 Individually based stochastic model of influenza: An analysis of school closure
3. 学会等名 2018 Annual Meeting of the Society for Mathematical Biology & the Japanese Society for Mathematical Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Srinivasa Rao ASR, Rao CR (Lee TJ, Kakehashi M, Srinivasa Rao ASR)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier North-Holland	5. 総ページ数 330 (Chap 8: pp.22)
3. 書名 Handbook of Statistics Volume 44, Data Science: Theory and Applications	

1. 著者名 日本人口学会、梯 正之(分担執筆)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 832
3. 書名 人口学事典(執筆項目:感染症の人口学)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	恒松 美輪子 (Tsunematsu Miwako) (80704874)	広島大学・医系科学研究科(保)・講師 (15401)	
研究分担者	川崎 裕美 (Kawasaki Hiromi) (90280180)	広島大学・医系科学研究科(保)・教授 (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------