

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08740

研究課題名(和文) がんリスク評価における「生まれ年効果」の検出

研究課題名(英文) Cohort effect specification for evaluating cancer risk

研究代表者

加茂 憲一 (Kamo, Kenichi)

札幌医科大学・医療人育成センター・准教授

研究者番号：10404740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：がんに対するリスクとしては様々な要因が存在するが、時間的な要因に着目すると「年齢」「時代」「生まれ年」の3種類であるとされている。これらを同時にモデル化するのがAPCモデルであるが、変数間に線形従属性が存在するという問題を有する(識別問題)。この問題を解決するために、APCモデルにおいては様々な制約を設定している。本研究においては、これらの中から最も識別が困難とされる「生まれ年」効果について、数理モデルを用いたアプローチによる自動的な定量化を試みた。

研究成果の概要(英文)：For the longitudinal cancer risk, three main elements are "age", "period" and "birth cohort." The APC (age-period-cohort) model handle these at the same time. However, there are linear dependent relationship among these elements. Then we can not estimate each element without some constraint. In our reserch project, we note how to specify birth cohort effect automatically by using statistical model.

研究分野：数学

キーワード：がん 生まれ年効果 APCモデル 識別問題 ポアソン回帰

1. 研究開始当初の背景

がんの発症に影響を与えるリスクとしては様々な要因が存在することが知られている。その中から、時間的な要素に着目すると「年齢」「時代」「生まれ年」の3種類であるとされている。一般に、加齢によるリスクの上昇は年齢効果であり、時代背景を反映した要素は時代効果であり、同一の生まれ年のコホートは似通った経験を経るという要素は生まれ年効果である。これら全ての要素を、回帰モデルにおける説明変数として同時に取り扱うのがAPC (Age-Period-Cohort) モデルである。しかし、これら3種類を説明変数間として取り扱うと「生まれ年 + 年齢 = 時代」という線形従属な関係性が存在するため、通常的手法では各効果を分離して推定できないという問題を有する(この問題は識別問題と呼ばれる)。この識別問題を解決するために、APCモデルにおいては様々な制約を設定しているが、制約の設定に依存して結果が変わるといった問題点を有しており、この問題は解決されていない。

2. 研究の目的

がんに関連した時間に関連する3つのリスク要因「年齢」「時代」「生まれ年」の中から特に識別が困難とされている「生まれ年」効果に着目し、統計モデルを用いた自動的な定量化を試みる。生まれ年効果は、ある特定の生まれ年コホートについて共通のリスク要因を保有する現象であり、例えば肝臓がんは強い生まれ年効果の存在が指摘されている。この点について、部位別に「生まれ年効果は存在するのか」(存在性)、「どの年の生まれ世代に存在するのか」(効果の中心)、「効果は何年に渡するのか」(効果の期間)、「幾つの特徴が存在するのか」(個数)の4点を特定する数理モデルの構築を試みる。基本となるモデルは、人口をオフセットとするポアソン回帰モデルを構築し、説明変数としては年齢と時代およびこれらの交互作用とする。このモデルに対して、生まれ年効果をガウス基底として導入する。このように設定すると、生まれ年効果は説明変数とは別扱いとなるため識別問題は発生しない。統計モデルの妥当性については、実データを用いた解析により既存の疫学的知見が再現できるかどうかにより判断する。

3. 研究の方法

基本モデルは、対象部位のがん死亡数(あるいは罹患数)を応答変数とするポアソン回帰モデルを構築する。ここで人口をオフセットとし、年齢と時代およびそれらの交互作用を説明変数とする。生まれ年効果についてはガウス基底により導入し、数理的な問題点である識別問題を回避する。モデルの妥当性に関しては既存の疫学的知見が再現できるかにより判断するが、特に生まれ年効果が強いとされる肝臓がんと肺が

んについて、登録の完全性の高い死亡データを用いた実解析を試みる。肝臓がんについては、肝炎ウイルス感染に起因する昭和一桁生まれ世代の高リスクが指摘されている。一方で肺がんについても同様の世代に生まれ年効果が指摘されているが、肝がんとは逆に低リスクの効果が指摘されており、これは戦後のタバコ欠乏に起因するものと考えられている。これらの効果が数理的に再現できるかを確認する。

4. 研究成果

日本において生まれ年効果の強いがんとして代表的なのは肝臓がんであり、肝臓がん死亡に関して解析した結果を図1・2に示す。肝臓がんの生まれ年効果の強さは、疫学的には肝炎ウイルスの高キャリア率に起因するとされている。図1は生まれ年に関する相対危険度を表したものであり1934年生まれで最も高いリスクを示した。標準偏差は4であったことから、この生まれ年効果は前後4年に渡って継続していることが分かる。この生まれ年効果について存在性の検定を行うと、帰無仮説(効果は存在しない)は棄却されることから、統計学定有意な生まれ年効果であるといえる。

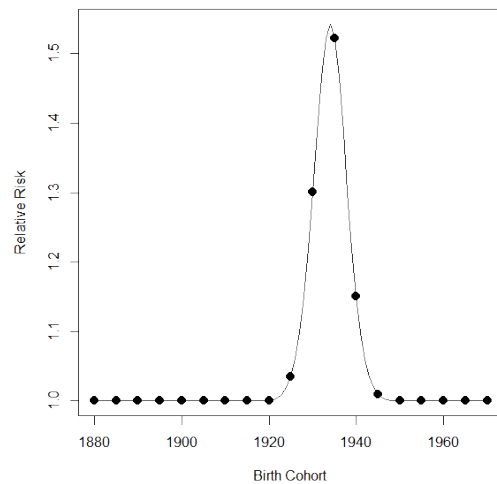


図1. 男性肝臓がん死亡の相対危険度

図2は解析対象全体におけるがんリスクを表現したものであり「リスク曲面」と呼ばれるものである。これは、横軸を年齢、縦軸を時代とする2次元基底の上に推定されたリスクの高低に関する曲面を、色の濃淡と等高線により表現したものである。地理的な表現は普段見慣れていることから、リスクの挙動の特徴を捉えやすい表現法とされている。ここで、リスクの高低の単位(等高線上の数値)は10万人対の率である。左下から右上に及ぶ直線上に同一の生まれ年が並ぶことから、左下から右上にかけての際立った特長が生まれ年効果である。肝臓がんに関してリスクの最大は1934年生まれであり、この年に関して左下から右上に直線を描いている。この

年の生まれ世代の部分に関する際立った高リスクの特徴が、ちょうど山の尾根のような状態で表現されていることが分かる。また、どの時代においても右側領域の色が濃くなっており、これは加齢に伴う年齢効果を表している。

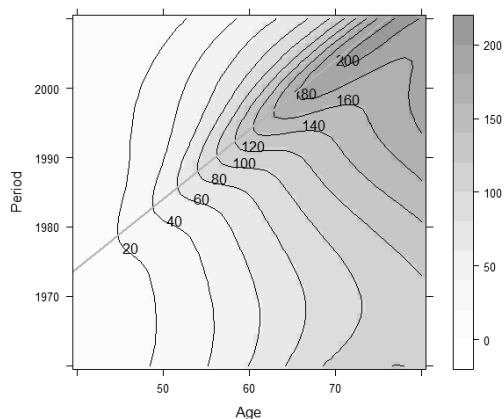


図2．男性肝臓がん死亡のリスク曲面

肝臓がんについては、特定の生まれ年（本解析では1934年生まれ）におけるリスクが「高い」とされているが、一方で特定の生まれ年のリスクが「低い」とされている部位も存在する。それが肺がんであり、肺がんに関する結果を図3・4に示す。図3は生まれ年に関する相対危険度を表したものであり1939年生まれを中心に前後3年の生まれ年効果が推定された。係数の符号から、この効果はリスクを下げる方向に寄与していることが分かる。この効果に関しても存在性に関する検定を行ったところ、肝がんと同様に帰無仮説が棄却されたことから、この効果は統計的に存在することが示された。

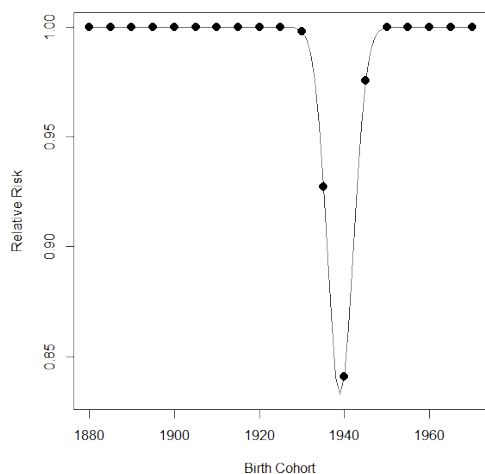


図3．男性肺がん死亡の相対危険度

図4はリスク曲面を表しており、1939年生まれ世代に関しては左下から右上にかけての

直線により示している。この世代に関する特異的な低リスクの特徴については、谷底のような状態で表現されていることが分かる。生まれ年効果意外に着目しリスク曲面の等高線を観察すると、リスクのピークが右上枠外に存在するように見えることから、加齢に伴った年齢効果の他に、時代効果として、近年においてはリスクが若年部分に進出してきていることが分かる。

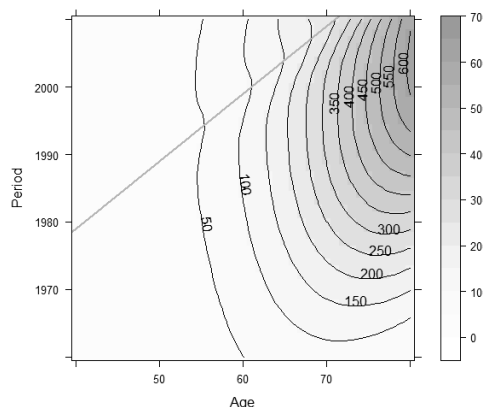


図4．男性肺がん死亡のリスク曲面

今回、がんの時間に依存するリスクのうち「生まれ年効果」について、数理モデルを用いた自動検出法を確立した。自動的な検出であるために、解析者の恣意性が混入しにくいという長所がある一方で、疫学的にナンセンスな効果も検出してしまう可能性も否定できない。従って、本手法の活用においては、都度実データの背景や対象部位の特性などを十分に考慮した解析を行うことが望ましいと考える。

5．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計1件)

T.Tonda, K.Satoh, K.Kamo. Detecting a local cohort effect for cancer mortality data using a varying coefficient model. J Epidemiol, 査読有, 25(10), 2015, 639-646.

〔学会発表〕(計7件)

加茂憲一, 伊藤ゆり, 雑賀公美子, 祖父江友孝. 生命表とリスク曲面によるがん罹患・死亡動向の視覚化, 日本疫学会学術総会: 2016年1月21-23日: 鳥取

福井敬祐, 伊藤ゆり, 中山富雄, 富田哲治, 佐藤健一, 加茂憲一. 変化係数モデルを用いた大阪府におけるがん罹患・死亡の年齢・時代・出生コホート効果分析.

日本疫学会学術総会：2016年1月21-23日：鳥取。

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: 2016 June 27-30: Hong Kong

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：2017年1月25-27日：山梨。

T.Tonda, K.Satoh, K.Kamo: Statistical method estimating varying coefficients for longitudinal data without specifying spatial-temporal baseline trend and its application to cancer mortality data, The 21st International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology (WCE2017), 2017.

富田哲治, 加茂憲一, 佐藤健一: 経時離散データに対するベースラインを特定しない変化係数の推測について, 2017年度統計関連学会連合大会, 2017.

富田哲治, 加茂憲一, 佐藤健一: 局外ベースラインのある時点間相関を考慮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：2018年2月1-3日：福島。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加茂 憲一 (Kamo Kenichi)
札幌医科大学・医療人育成センター・准教授
研究者番号：10404740

(2) 研究分担者

佐藤 健一 (Satoh Kenichi)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授
研究者番号：30284219

富田 哲治 (Tonda Tetsuji)
県立広島大学・経営情報学部・准教授
研究者番号：60346533

(3) 研究分担者

なし

(4) 研究協力者

なし