

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15842

研究課題名（和文）変化係数モデルによるがん罹患・死亡挙動分析のための柔軟な手

研究課題名（英文）Development of methods for trends analysis of cancer incidence and mortality with varying coefficient model

研究代表者

福井 敬祐 (Fukui, Keisuke)

大阪医科大学・研究支援センター・助教

研究者番号：50760922

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：がん対策に有効であるとされる一次予防・二次予防においては、がんの罹患（率）や死亡（率）の挙動を正確に把握し、介入の評価を行う必要がある。本研究は近年がんの経時変動要因分析手法として注目を集める変化係数モデルに関して、経時変動要因の構造の一般化と地域性や社会経済格差等の非経時変動要因の導入による、柔軟な解析法の開発を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの経時変動要因の分析はがん対策の評価・立案において重要である。本研究ではがんの経時変動要因分析の手法の一つである変化係数モデルを用いた方法について、経時変動要因以外の要因の導入可能性の検討や、統計的推定手法の開発を行った。本研究成果による変化係数モデルが実際に適用された場合には、我が国のがん対策へ有用な情報の提供が可能になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Projecting cancer mortality is fundamental to the process of planning cancer control. In this study, we focus on the varying coefficient model for analyzing the longitudinal trend of cancer incidence and mortality in order to generalize the structure of time-varying factors and introducing non-time-varying factors such as regional characteristics and socioeconomic disparities.

研究分野：統計科学，がん疫学

キーワード：がん 変化係数モデル ポアソン回帰

1. 研究開始当初の背景

がん対策に有効であるとされる一次予防・二次予防においては、がんの罹患(率)や死亡(率)の挙動を精確に把握し、介入の評価を行う必要がある。がんの挙動把握の方法としては、がんの経時的変動を年齢効果・時代効果・出生コホート効果の3つの要因に分割して行う APC (Age-Period-Cohort) 分析が一般的である。例えば、年齢効果は加齢による罹患リスクの上昇、時代効果は技術革新による死亡数の減少、出生コホート効果は肝炎ウイルスの高キャリアである 1930-1934 年生まれ世代の効果が挙げられる。特に APC 分析における出生コホート効果の検出は、がんに対するハイリスク世代の特定につながり、介入評価に直結するため非常に重要である。しかし、APC 分析に用いられる APC モデルを筆頭に、一般的な手法においては出生コホート効果の検出は視覚情報に頼る部分が大きく、解析結果は解析者の恣意混入により誤った結論に陥る危険性がある。

Tonda et al. (2015) は APC 分析に変化係数モデルを用いる方法を提案した。提案手法は、

- 年齢・時代・出生コホート効果の検出を視覚情報に頼らずに自動で行える。
- 検出された効果について、有意か否かの検定が行える。

という利点を持っている。つまり、APC モデルにおいて視認により判別されていた各要因の効果を統計学手法により検出し、がんの罹患・死亡に対する経時変動要因の影響を定量的に評価できるという利点を持っている。

しかし一方で、変化係数モデルでは、経時変動を定量的に評価するために、その要因に特定構造を仮定している。しかし、部位によってはこの仮定が成り立たない場合や、経時変動だけの分析では正しく変動を捉えきれない場合がある。

2. 研究の目的

本研究は変化係数モデルの経時変動要因の構造の一般化と地域性や社会経済格差等の非経時変動要因の導入による、柔軟な解析法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では変化係数モデルの経時変動要因の構造の一般化と地域性や社会経済格差等の非経時変動要因の導入による柔軟な解析法の開発のため、以下の手順で研究を展開する。

- (1) Tonda et al (2015) で開発された変化係数モデルを大阪府におけるがん死亡データに適用し、長期間のデータへ適用した場合の課題や有用性を確認する。
- (2) 変化係数モデルと同様にポアソン回帰モデル構造を持つ Nordpred モデル(Moller, 2002)を用いて大阪府におけるがん死亡データへ適用することで、ポアソン回帰モデル形式を用いて、がんの経時変動をがんリスク低下要因や加齢効果要因、人口構造の変化要因などの要因に分解することができるかを検討する。
- (3) 変動要因を変化係数モデルに導入する際に、実際にモデルに導入する変動要因を選択し、推定を安定化するため罰則付き推定の一つである一般化リッジ推定の導入可能性を検討した。

以上の研究方法を持って変化係数モデルの改良が可能かを検討した。

4. 研究成果

図 1 は大阪府の肝臓がん死亡データ(男性)に Tonda et al. (2015) らの変化係数モデルを適用した結果である。

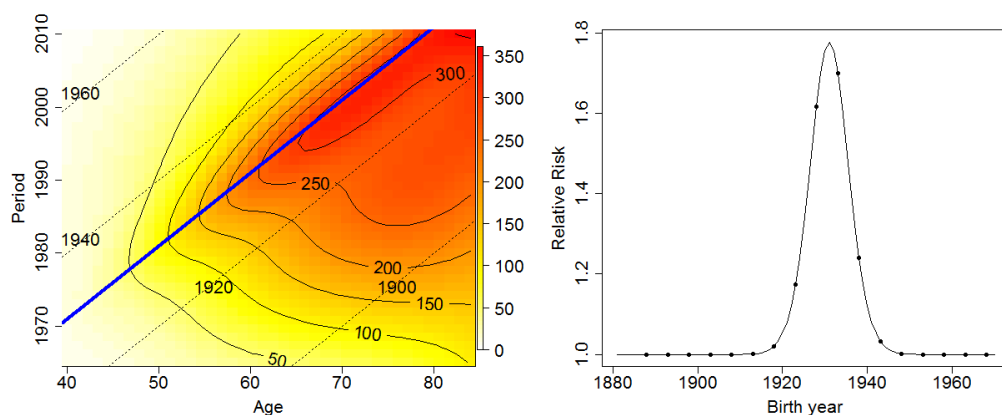


図 1 肝臓がん死亡データ(男性)に対する変化係数モデルの適用結果

変化係数モデルの結果では肝臓がんに関して 1933 年を中心とした出生コホート効果の存在が示唆された(図 1 左青線)。この結果は肝炎ウイルス感染者の多い世代の影響であるという既存の研究結果の結果と一致しており変化係数モデルの目的に沿ったものとなった。さらに 1933 年においては出生コホート効果の Relative Risk がその他の出生コホート集団の約 1.8 倍になること

が定量化された。これらの定量化はエビデンスに基づくがん対策の推進に役立つと考えられる。肺がんや胃がんなどでも同様に経時変動要因分析の際に変化係数モデルの枠組みで出生コホート効果を導入することで柔軟に推定が可能となる例を確認した。

Tonda et al(2015)らの変化係数モデルの有用性を確認した後に、モデルに追加する変動要因検討のため、変化係数モデルと同様にポアソン回帰モデル構造を持つ Nordpred モデルを用いて分析を行った。表 1 は Nordpred モデルにより大阪府のがん死亡の経時変動(1977 年から 2016 年および 2036 年までの将来推計)要因をがんリスク低下要因(change in risk)や加齢効果要因、人口構造の変化要因(change in population)に分解した結果である。結果から、肝臓がん(Liver)や胃がん(Stomach)などは男女とものがん自身のリスクが低下していることが確認された(肝臓がん:男性:-78.4%, 女性:-90.1%, 胃がん:男性:-42.8%, 女性:-43.8%)。この結果から変化係数モデルに導入する変動要因は各がん種別に考慮が必要であることを確認した(Fukui et al. 2019)。

しかし、実際の解析の際に、各がん種ごとに導入する変動要因を検討し、モデルに投入することは解析時に解析者の恣意性が混入する可能性がある。これは変化係数モデルが持つ利点を損なう可能性がある。そこで、本研究では変数を選択するのではなく、変数が持つ情報を統計学的に自動で判別し、不必要な情報の重みを小さく、必要な情報の重みを大きく推定することが可能な一般化リッジ回帰推定法の最適化手法について検討した。ここでは特に、変化係数モデルのようなより広いクラスへの適用を考慮し、加法モデルにおける最適化手順として Generalized Cross-validation を最小化する一般化リッジ回帰推定量を求めた(Fukui et al. 2020)。

表 1 Nordpred モデルによる将来推計と変動要因の分解結果

Site	Age-standardised rate		Number of deaths				
	2012 - 2016	2032 - 2036	2012 - 2016	2032 - 2036	Total change (%)	Change in risk (%)	Change in population (age structure, population size) (%)
Male							
Stomach	28.5	18.1	11,509	9,561	-16.9	-42.8	25.9 (62.2, -36.3)
Colorectum	23.3	21.2	9,174	10,590	15.4	-7.3	22.8 (31.9, -9.2)
Liver	20.6	8.5	8,363	3,897	-53.4	-78.4	25.0 (86.7, -61.7)
Lung	47.6	35.7	19,640	19,416	-1.1	-27.6	26.5 (49.6, -23.1)
Other	75.4	64.1	29,895	34,129	14.2	-12.0	26.1 (39.1, -13.0)
All cancer	195.4	147.6	78,581	77,593	-1.3	-26.9	25.7 (49.3, -23.7)
Female							
Stomach	10.5	6.7	5,561	5,214	-6.2	-43.8	37.5 (71.4, -33.8)
Colorectum	13.9	12.9	7,323	9,444	29.0	-7.6	36.6 (43.0, -6.4)
Liver	7.0	2.4	4,279	1,957	-54.3	-90.1	35.8 (101.7, -65.9)
Lung	15.0	12.0	8,323	10,168	22.2	-11.7	33.9 (46.4, -12.5)
Breast	12.3	10.4	4,661	5,110	9.6	-4.7	14.4 (22.3, -7.9)
Other	44.0	41.0	21,967	27,071	23.2	-8.7	31.9 (38.3, -6.4)
All cancer	102.7	85.4	52,114	58,964	13.1	-19.1	32.3 (47.6, -15.3)

<引用文献>

- Fukui, K., Ohishi, M., Yamamura, M., & Yanagihara, H. (2020, June). A Fast Optimization Method for Additive Model via Partial Generalized Ridge Regression. In *International Conference on Intelligent Decision Technologies* (pp. 279-290). Springer, Singapore.
- Fukui, K., Ito, Y., & Nakayama, T. (2019). Trends and projections of cancer mortality in Osaka, Japan from 1977 to 2032. *Japanese journal of clinical oncology*, 49(4), 383-388.
- Moller, B., Fekjær, H., Hakulinen, T., Tryggvadóttir, L., Storm, H. H., Talback, M., & Haldorsen, T. (2002). Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the year 2020. *European Journal of Cancer Prevention*, 11.
- Tonda, T., Satoh, K., & Kamo, K. I. (2015). Detecting a local cohort effect for cancer mortality data using a varying coefficient model. *Journal of epidemiology*, JE20140218.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukui Keisuke, Ohishi Mineaki, Yamamura Mariko, Yanagihara Hirokazu	4. 巻 193
2. 論文標題 A Fast Optimization Method for Additive Model via Partial Generalized Ridge Regression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In International Conference on Intelligent Decision Technologies. Springer, Singapore.	6. 最初と最後の頁 279 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/978-981-15-5925-9_24	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 -
1. 著者名 Tanaka Yusuke, Ueda Yutaka, Kakuda Mamoru, Yagi Asami, Okazawa Akiko, Egawa-Takata Tomomi, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Yoshino Kiyoshi, Fukui Keisuke, Ito Yuri, Nakayama Tomio, Kimura Tadashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Trends in incidence and long-term survival of Japanese women with vulvar cancer: a population-based analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1137 ~ 1142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01453-7	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Yagi Asami, Ueda Yutaka, Kakuda Mamoru, Tanaka Yusuke, Ikeda Sayaka, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Morishima Toshitaka, Miyashiro Isao, Fukui Keisuke, Ito Yuri, Nakayama Tomio, Kimura Tadashi	4. 巻 79
2. 論文標題 Epidemiologic and Clinical Analysis of Cervical Cancer Using Data from the Population-Based Osaka Cancer Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-3109	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Tanabe Ryunosuke, Kamo Ken-ichi, Fukui Keisuke, Imori Shinpei	4. 巻 49
2. 論文標題 Statistical inference for estimating the incidence of cancer at the prefectural level in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 481 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/jjco/hyz033	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Fukui Keisuke, Ito Yuri, Nakayama Tomio	4. 巻 49
2. 論文標題 Trends and projections of cancer mortality in Osaka, Japan from 1977 to 2032	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 383 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/jjco/hyy204	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Yagi Asami, Ueda Yutaka, Kakuda Mamoru, Tanaka Yusuke, Ikeda Sayaka, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Morishima Toshitaka, Miyashiro Isao, Fukui Keisuke, Ito Yuri, Nakayama Tomio, Kimura Tadashi	4. 巻 79
2. 論文標題 Epidemiologic and Clinical Analysis of Cervical Cancer Using Data from the Population-Based Osaka Cancer Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-3109	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Nawa Takeshi, Fukui Keisuke, Nakayama Tomio, Sagawa Motoyasu, Nakagawa Tohru, Ichimura Hideo, Mizoue Tetsuya	4. 巻 49
2. 論文標題 A population-based cohort study to evaluate the effectiveness of lung cancer screening using low-dose CT in Hitachi city, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 130 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/jjco/hyy185	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Matsuda Ayako, Saika Kumiko, Tanaka Rina, Ito Yuri, Fukui Keisuke, Kamo Ken-Ichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Simulation Models in Gastric Cancer Screening: A Systematic Review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	6. 最初と最後の頁 3321 ~ 3334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31557/APJCP.2018.19.12.3321	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Tabuchi Takahiro, Fukui Keisuke, Gallus Silvano	4. 巻 21
2. 論文標題 Tobacco Price Increases and Population Interest in Smoking Cessation in Japan Between 2004 and 2016: A Google Trends Analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nicotine & Tobacco Research	6. 最初と最後の頁 475 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ntr/nty020	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 -

1. 著者名 Kobayashi Shogo, Fukui Keisuke, Takeda Yutaka, Nakahira Shin, Tsujie Masanori, Shimizu Junzo, Miyamoto Atsushi, Eguchi Hidetoshi, Nagano Hiroaki, Doki Yuichiro, Mori Masaki	4. 巻 2
2. 論文標題 Short-term outcomes of open liver resection and laparoscopic liver resection: Secondary analysis of data from a multicenter prospective study (CSGO-HBP-004)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 87 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12046	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 -

1. 著者名 Yagi Asami, Ueda Yutaka, Kakuda Mamoru, Tanaka Yusuke, Egawa-Takata Tomomi, Morimoto Akiko, Iwamiya Tadashi, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Yoshino Kiyoshi, Fukui Keisuke, Ito Yuri, Nakayama Tomio, Kimura Tadashi	4. 巻 96
2. 論文標題 Descriptive epidemiological study of vaginal cancer using data from the Osaka Japan population-based cancer registry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e7751 ~ e7751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000007751	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 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 福井敬祐
2. 発表標題 Microsimulation model によるがん死亡率減少効果の推定
3. 学会等名 日本計量生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukui K., Komukai S., Ito Y
2. 発表標題 Tool for survival analysis on cancer registry
3. 学会等名 The 41th annual meeting of the International Association of Cancer Registries (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福井 敬祐・大石峰暉・小田凌也・岡村健介・伊藤嘉道・柳原 宏和
2. 発表標題 Variable selection method for nonparametric varying coefficient model via group lasso penalty
3. 学会等名 統計関連学会連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukui K, Ito Y, Kamo K, Katanoda K, Nakayama T.
2. 発表標題 Estimation of effects of colorectal cancer screening by Fecal Occult Blood Test for reduction in colorectal cancer mortality based on micro-simulation model.
3. 学会等名 The 40th annual meeting of the International Association of Cancer Registries (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井敬祐・加茂憲一・伊藤ゆり・片野田耕太・中山富雄
2. 発表標題 マイクロシミュレーションモデルを用いた大腸がん検診における受診年齢上限 の検討
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井 敬祐・山村麻理子・柳原宏和・ Hiroko Solvang・ Nils Oien・ Tore Haug.
2. 発表標題 ミンククジラの身体データを例とした粗密がある空間データでのFused Lasso による空間効果の推定
3. 学会等名 統計関連学会連合大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井敬祐
2. 発表標題 A local cohort detection for Osaka cancer registry with varying coefficient model
3. 学会等名 日本がん登録協議会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井敬祐, 伊藤ゆり, 加茂憲一, 片野田耕太, 中山富雄
2. 発表標題 マイクロシミュレーションモデルを用いた大腸がん検診による死亡率減少効果の推定
3. 学会等名 第28回 日本疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井敬祐, 伊藤ゆり, 近藤尚己, 中谷友樹
2. 発表標題 都道府県別にみた健康格差指標の経年変化
3. 学会等名 第76回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukui K, Ito Y, Morishima T, Nakata K, Tabuchi T, Nakayama T, Miyashiro I, and Kamo K.
2. 発表標題 A local cohort detection for cancer incidence and mortality in Osaka, Japan using varying coefficient model
3. 学会等名 39th annual meeting of International Association of Cancer Registries (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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