

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 15 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590801

研究課題名(和文) 癌の時間依存性の視覚化に関する研究

研究課題名(英文) Visualization of the time dependent cancer risk

研究代表者

加茂 憲一 (Kamo, Ken-ichi)

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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：時間に依存する癌リスクを表現する方法として、年齢とカレンダー年を基底とする空間上にリスクに関する曲面を構築した。手法として、地理的加重一般化線形モデルと年齢と時代の交互作用項を含むパラメトリックモデルの2つを考え、日本の主要な部位に関して既存の疫学的知見が再現できているかをチェックした。地理的加重一般化線形モデルにより緻密なリスク曲面が再現でき、疫学的知見もほぼ再現されていた。更には時間依存リスクの特徴が非常に見やすい形で表現できた。またパラメトリックモデルの適用により、統計的仮説検定に基づく意思決定および将来予測も可能となった。

研究成果の概要(英文)：We proposed the method how to express cancer risk which depend on time related factors. The method is based on the idea to create risk surface whose basis are age and calendar year. In order to estimate the risk surface as smooth, we used two statistical models, one is geographically weighted regression model and another is parametric model including the interaction term between age and calendar year. Then we check whether the past epidemiological knowledge is revived or not. By the geographically weighted model, the detailed risk surface is estimated and we can see the almost epidemiological knowledge. Moreover by using the parametric model, we can perform the test statistics for the existence or uniformness between male and female. The future prediction also becomes possible by parametric model.

研究分野：数学

キーワード：がん疫学

1. 研究開始当初の背景

癌は重篤性の高い疾患であり、日本においては社会の高齢化に伴い症例数が増加している。それに伴い、癌に関する社会的な経済的な損失も多大になってきており、国レベルでの対策が急務とされている。癌対策の立案のためには、まず実態を正確にかつ定量的に把握することが必要不可欠である。しかしながら、癌は様々な要因が複雑に絡み合って発症するため、その特性を端的に見極めることは困難である。そこで本研究においては、様々な要因の中から、特に時間に依存する性質に着目し、それを視覚的に表現する手法について考察する。ここで、時間とはカレンダー年はもちろん、対象者の年齢など時間に関連する要因全てを含むものとする。

時間に関連する要因は、普遍的に癌リスクの挙動に多大な影響を与えると考えられているが、果たしてそれが年齢の影響なのか、時代や出生年の影響なのか、あるいは他の時間に関連する要因の影響なのかを特定することは容易ではない。解析が詳細に進んだ後であれば、ある程度の目処は付けられるかも知れないが、解析の初期段階においては特に困難であろう。癌リスクに限らず、データを視覚化あるいはグラフ化することは、データ特性を見出すための手法として非常に有効である。そこで本研究においては、癌リスクを視覚化する数理的な手法に着目する。特に地理情報解析において用いられる手法を模倣し、癌リスクの高低を地図のように表現することにより、その特性を顕にすることを試みる。更には、これらの結果を適用して将来予測（信頼区間を含む）や、リスク要因の特定・強弱に関する意思決定理論の構築も行う。

2. 研究の目的

本研究の目的は、癌リスクを視覚化することにある。最初の研究目的としては、癌リスクの挙動を視覚化により表現する数理モデルを構築し、先験的に知られている要因や効果が表現できているかを検証する。具体的には、リスクの高低を表す曲面（今後「リスク曲面」と呼ぶ）を構成する数理モデルの構築を最初の目的とする。

次のステップで得られた結果に基づく意思決定理論を考察する。具体的には、リスク曲面を構築した結果より類推される効果を統計学的仮説検定により検証することを試みる。一般的に、仮説検定を行うためには、統計量の分布などの基礎情報が必要となる。前ステップにおける視覚化モデル構築の際に、この点も踏まえて可能な限りパラメトリックなモデルを構築しておき、検定による意思決定に備える。

最後のステップとして、将来予測を行う。癌の将来予測は、非常に必要性や注目度の高い分野であり、これまでも様々な手法が提案されている。本研究では癌リスクの視覚化結果を用いた将来予測を試みる。具体的には

構築されたリスク曲面から特性を割り出し、将来に対する様々なシナリオを選択し、リスク曲面を外挿することにより将来予測を行う。

3. 研究の方法

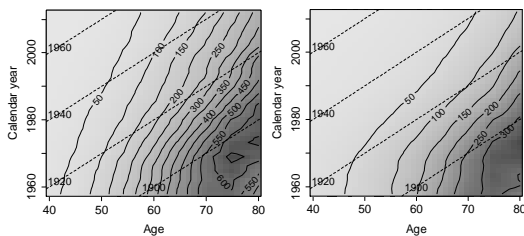
本研究における最初の段階は、癌リスクを視覚化する数理モデルの構築である。特に癌の経時的な挙動に着目するため、時間を表す変量をベースに癌リスクの高低の表現を、リスク曲面の概念を用いることにより試みる。

実際の研究過程においては、実データを用いた検証も並行して行う。先験的に知られている癌の特徴が実際に表現できているかを検証しつつ、その結果に基づきモデルの改良を加えていく。この一連のプロセス（視覚化妥当性の検証 モデルの改良 再び新モデルによる視覚化）を、様々な候補モデルを想定して繰り返す。この段階においてある程度の目処が付けば、次のステップとして2種類の解析を行う。まず1つは意思決定理論の構築である。これは、癌の発症が様々なリスク要因が複雑に影響を与えていることを踏まえ、想定したリスク要因が本当に効いているのか？あるいは、その効き方が経年的・年齢的に一様であるのか？等を、数理統計における仮説検定理論を用いて決定するものである。一般的に仮説検定を行うためには、検定統計量と従う分布を知る必要があるため、知りたい目的に適合する統計量の構築を試みる。

もう1つのテーマは、将来予測である。癌の将来予測は癌対策の立案において必要性の高いテーマであり、様々なアプローチが試みられているが、本研究における癌リスクの視覚化モデルを用いた手法を構築する。基本的にはリスク曲面の外挿による予測を行う。

4. 研究成果

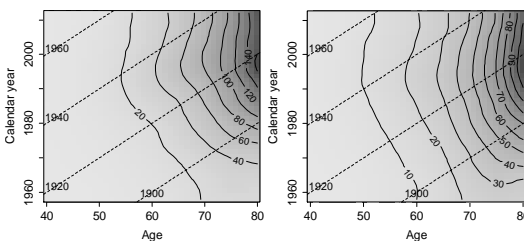
まず、死亡リスク曲面を推定した結果を部位別に図1～6に示す。ここではリスク曲面を、縦軸をカレンダー年、横軸を年齢とする2次元平面上において、リスク曲面の高低を色の濃淡と等高線により表現した。色に関しては、濃い領域が高リスクであることを意味する。また等高線上の数値は10万対の死亡率を表わす。グラフ上において左下から右上に渡る4本の破線は同一出生コホートが辿る軌跡を表わす。右下から1900、1920、1940、1960年生まれのコホートである。リスク曲面は地理的加重一般化線形モデルを用いて推定したが、実際の推定においては統計ソフトウェアRにおけるspgwrパッケージを用いた。



(男性) (女性)

図1 胃がんのリスク曲面

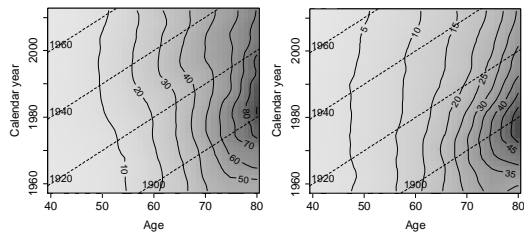
胃がんのリスク曲面を図1に示す。胃がんに関する特徴としては経年的に減少傾向にあること、年齢と共にリスクが上昇することが知られている。この点に関しては、等高線が左下から右上に向かっていることにより確認ができる。



(男性) (女性)

図2 結腸がんのリスク曲面

次に結腸がんのリスク曲面を図2に示す。結腸がんの特徴としては、男女共に経年的に増加であったトレンドが1995年頃にピークに達するという特徴が知られている。この点に関しては、右下から左上へ向かった等高線の傾向が1990年前後に変化し、その後は逆のトレンドを示すことにより確認できる。

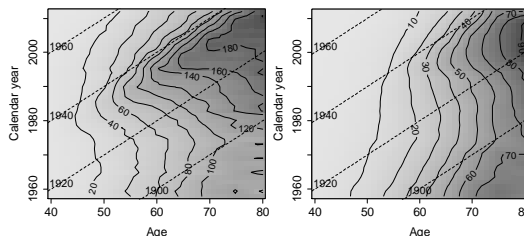


(男性) (女性)

図3 直腸がんのリスク曲面

次に直腸がんのリスク曲面を図3に示す。直腸がんの特徴としては、男性に関しては1980年まで増加傾向であるが、それ以降は定常状態に変化する点が、女性に関しては1973年

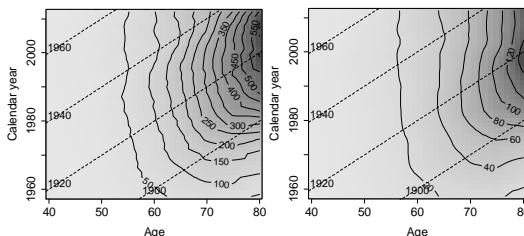
までは微増傾向にあるがそれ以降は減少に転じるという特徴が知られている。この点に関しては、男性に関しては等高線が1970年までは微妙に負の傾きであったものが縦軸並行に変化する点、女性に関しては1970年以降等高線に正の傾きが生じ始めることにより確認できる。



(男性) (女性)

図4 肝臓がんのリスク曲面

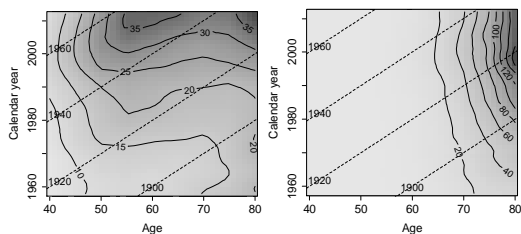
次に肝臓がんのリスク曲面を図4に示す。肝臓がんの最大の特徴は、出生コホート効果の存在である。昭和一桁生まれ世代に際立った高リスクの傾向が存在することが知られている。この点に関しては、左下から右上へ向かう尾根状の特徴および、その頂上部分が1935年前後の出生コホートであることにより確認できる。



(男性) (女性)

図5 肺がんのリスク曲面

次に肺がんのリスク曲面を図5に示す。肺がんの特徴としては、時代と共に増加してきた点、女性に関しては1990年を境に増加傾向が無くなった点が知られている。この点に関しては、山の頂上のように見做せる高リスクな部分が1980年頃から現れ始める点、また女性に関しては2000年前より僅かながら減少に転じる特徴により確認できる。



(乳房) (前立腺)

図6 片性がんのリスク曲面

最後に片性のがんから女性に関しては乳房、男性に関しては前立腺のリスク曲面を図6に示す。乳がんにおける最大の特徴は年齢に関する二峰性であること、時代ともに増加してきていることが挙げられる。これらの点は等高線の方向が基本的には横軸に平行である点、その中において50~60歳と80歳前後において2つの頂上形状が存在することから確認できる。一方で前立腺がんの特徴は、基本的に年齢効果のみであり超高齢においてリスクが急激に上昇することが知られている。この点に関しては、若年においてはほぼ平坦な形状が75歳前後から密度の高い等高線が発生することから確認できる。

以上、代表的な部位に関して既存の疫学的知見がほぼ再現できたことから、リスク曲面という表現法が有効であることが分かる。

次に、リスク曲面に関する統計学的仮説検定については、特徴的な肝臓がんに関する結果を紹介する。本研究では2種類の帰無仮説に対する仮説検定法を提案した。まずは男女差の存在性である。この点に関してはp値が0.01未満であり、有意な性差が存在することが分かった。もう一つは男女差の一様性に関するものである。この点に関してもp値は0.01未満であったため、男女差は均等でなく、時代および年齢に関する何らかの傾向を有することが分かった。

最後にリスク曲面を外挿することによる将来予測であるが、これも経年的に特異的な傾向を有するため予測が非常に難しいとされる肝臓がんに関する解析を行った。その結果を図7に示す。プロットが実測値、実線部分が実測値部分の期待値、破線の部分が将来予測の部分を表わす。2030年の予測値としては3483人と激減する結果が得られた。この結果に関して「がん統計白書」にAPCモデルを用いた予測結果が紹介されているが、それは2025~2029年の5年で74821人であるため、単純に5年で割ると1年あたり14964人である。我々の結果は、がん統計白書の結果を遥かに下回るものであった。一つの要因としては、がん統計白書は全年齢による結果である一方、我々の結果は40~80歳限定である点が考えられる。

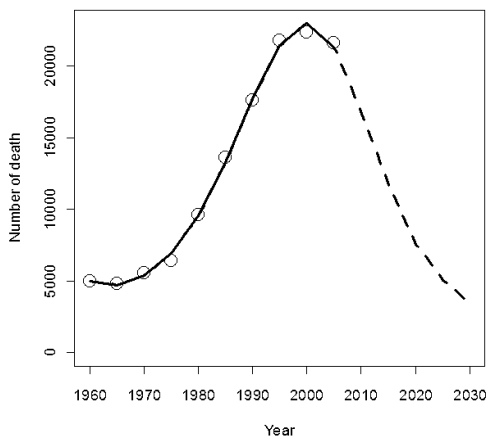


図7 肝臓がんの将来予測

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10件)

K.Katanoda, K.Kamo, K.Saika, T.Matsuda, A.Shibata, A.Matsuda, Y.Nishino, M.Hattori, M.Soda, A.Ioka, T.Sobue, H.Nishimoto, Short-term projection of cancer incidence in Japan using an age-period interaction model with spline smoothing, Japanese Journal of Clinical Oncology, 査読有, 44(1), 2014, 36-41.

K.Ito, M.Tsunematsu, K.Satoh, M.Kakehashi, Y.Nagata, Effectiveness of Cervical Cancer Screening Based on a Mathematical Screening Model using data from the Hiroshima Prefecture Cancer Registry, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 査読有, 14(8), 2014, 4897-4902.

K.Kamo, H.Yanagihara, K.Satoh, Bias-corrected AIC for selecting variables in Poisson regression models, Communications in Statistics - Theory and Methods, 査読有, 42, 2013, 1911-1921.

佐藤健一, 冨田哲治, 混合効果モデルを用いたセミパラメトリックな変化係数の推測について, 応用統計学, 査読有, 42, 査読有, 2013, 1-10.

冨田哲治, 佐藤健一, 線形な変化係数における信頼区間の精密化, 応用統計学, 査読有, 42, 2013, 11-21.

T.Matsuda, T.Marugame, K.Kamo, K.Katanoda, W.Ajiki, T.Sobue, The Japan Cancer Surveillance Research Group, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2006: based on data from 15

Population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project, Japanese Journal of Clinical Oncology, 査読有、42(2)、2012、139-147.

H.Yangihara, K.Kamo, S.Imori, K.Satoh, Bias-corrected AIC for selecting variables in multinomial logistic regression models, Linear Algebra and Its Applications, 査読有、436、2012、4329-4341.

K.Tanaka, A.Kohda, K.Satoh, Dose-rate-effects and dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF) on frequencies of chromosome aberrations in splenic lymphocytes from mice continuously exposed to low-dose-rate gamma-radiation, J. Radiol. Prot., 査読有、33、2012、61-70.
I.Nagai, H.Yanagihara, K.Satoh, Optimization of ridge parameters in multivariate generalized ridge regression by plug-in methods, Hiroshima Math. J., 査読有、42、2012、301-324.

T.Tonda, K.Satoh, K.Otani, Y.Sato, H.Maryama, H.Kawakami, S.Tashiro, M.Hoshi, M.Ohtaki, Investigation on circular asymmetry of geographical distribution in cancer mortality of Hiroshima atomic bomb survivors based on risk maps: analysis of spatial survival data, Radiation and Environmental Biophysics, 査読有、51(2)、2012、133-141.

[学会発表](計6件)

K.Kamo, T.Tonda, K.Satoh, Statistical models for detecting a cohort effect of cancer mortality, 第25回日本疫学会学術総会、ウイנק愛知(愛知県名古屋市) 2015年1月23日.

富田哲治, 加茂憲一, 佐藤健一, がん死亡データに対する変化係数モデルを用いたコホート効果の検出について、統計関連学会連合大会、東京大学(東京都文京区) 2014年9月15日.

T.Tonda, K.Satoh, K.Kamo, Detecting a cohort effect for cancer mortality data using varying coefficient model, IEA World Congress of Epidemiology, アンカレッジ(アメリカ) 2014年8月21日.

K.Kamo, K.Satoh, T.Tonda, S.Imori, Short-term prediction of cancer incidence in Japan by using predictive AIC, The 4th International Symposium of RIRBM

Hiroshima-Nagasaki Collaborative Research on Radiation Disaster Medicine, 広島大学(広島県広島市) 2014年2月13日.

加茂憲一, 佐藤健一, 富田哲治, 伊森晋平, がん罹患数の予測を目的とした変数選択の試み、統計関連学会連合大会、大阪大学(大阪府豊中市) 2013年9月8日.

加茂憲一, 佐藤健一, 富田哲治, 癌死亡リスクの視覚化と将来予測について、統計関連学会連合大会、北海道大学(北海道札幌市) 2012年9月11日.

[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:
出願年月日:
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 Ken-ichi)
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

(3) 連携研究者

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