

肺癌治療における早期介入効果の評価モデル

筑波大学 *佐々木 隆晴 SASAKI Takaharu
01605320 筑波大学 牧本 直樹 MAKIMOTO Naoki

1. はじめに

肺癌を中心とする悪性新生物による死亡率は、男女ともに経時的に上昇し、社会的な問題となっている。一方で、肺癌の早期発見の診断技術において、胸部 CT 検査（コンピュータ断層撮影）などの開発が進んでいる。ただし大規模な臨床における有効性の検証には、10 年以上の歳月と多額の費用を要するという課題がある。

本研究の目的は、新技術の有効性の検証における課題解決の一助とするため、肺癌死亡を予測出来るマルコフ連鎖を用いたシステム・モデルを作成し、新技術を用いた早期診断による肺癌死亡数の抑制効果を定量的に明示することである。

2. 先行研究

福富 (1976) は、マルコフ連鎖のシステム・モデルを使用して胃癌の早期発見の効果进行分析している。胃集団検診が、健常者、未発見早期がん、未発見進行癌、手遅れ癌の各ステージにおける治療、回復、死亡に及ぼす影響をシミュレーションし、胃の集団検診が、未発見患者数を減少させることで胃癌死亡を抑制することを示唆した。

Liam (2008) は、米国の若年女性又は高齢女性において、乳癌の早期発見に対するマンモグラムを用いた検査の有用性についてシステム・モデルを用いて検討している。シミュレーションの結果、一定の年齢における年 2 回のマンモグラムを用いた頻回検査により、生涯乳癌死リスクを減少させることが出来ることを示した。

Zixuam (2022) は、米国癌合同委員会 (AJCC) の癌病期分類に基づいて肺癌の自然史をモデル化している。低線量コンピュータ断層撮影法を使用したヘビースモーカー向けの中国における肺癌スクリーニングプログラムは、55~74 歳の喫煙者の年 1 回のスクリーニングおよび 65~74 歳の喫煙者の 1 回のスクリーニングに対して費用対効果が高いことを示した。

先行研究においては、推移確率の推定の難しさに起因して状態数の設定数が実臨床を反映するには十分でないことが確認された。本研究では、肺癌の実臨床の実態に沿ったシステム・モデルを作成するために十

分な数の状態設定を目指し、推移確率の推定も公開データ、文献報告などの根拠を持って設定することを試みる。

3. 研究内容

まず、「健康者に始まり、生存・死亡を含む肺癌の各状態の流れ」をシステム・モデルで表現する。次に、モデルの各状態間の推移確率を推定し、各コーホートの肺癌死亡数を予測するシステム・モデルを構築する。更に、新技術を用いた早期の診断が肺癌死亡数に及ぼす影響を定量的に明示し、新技術の肺癌死亡数抑制における有効性の評価を行う。

肺癌患者のマルコフ連鎖モデルの構築

「肺癌診療ガイドライン 2020」をもとに健康、治療中、癌死亡、癌以外死亡などの 48 状態を設定した。システム・モデルについては入手可能な推移確率と照らし合わせ、ガイドラインの治療フローを簡素化するなどの工夫を行った。完成したシステム・モデルについては、専門家の確認を通して確定した。

推移確率の推定

各推移確率の推定は、公開データや文献を狩猟的に検索した上で、国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)など 10 のデータセット等を用いて推定した。推定方法としては、①データ、文献などで報告されている数値を直接推移確率として用いる、②データベースの報告数値を複数組み合わせる推定する、③推移確率の性質上推定が困難な場合は、一定の前提条件を想定して推定する、の 3 つに分けられる。

システム・モデルによる肺癌死亡数の推定

60 歳代男性、女性、70 歳代男性、女性の 4 つの健康人の 10 万人コーホートを想定した。健康、肺癌以外死亡の状態を除いた肺癌自然史に焦点を当て、未発見肺癌、発見後治療中の肺癌、治療開始 5 年経過後の寛解、及び肺癌死亡のを各状態を算出した。一例として、70 歳男性のコーホートの 10 年のシミュレーション結果を図 1 に示す。

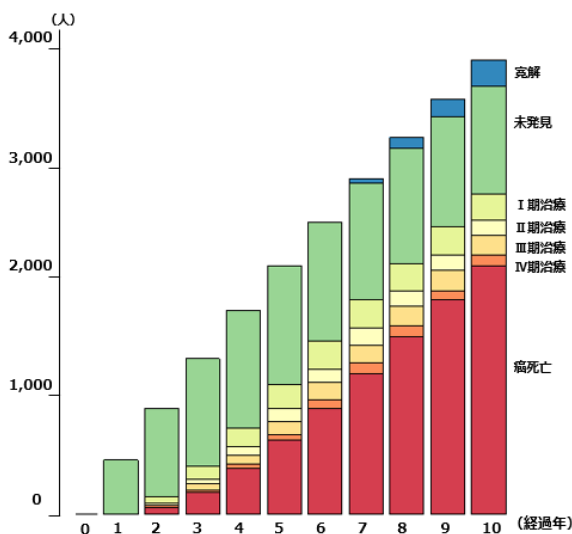


図1 70歳代男性のシミュレーション結果

各コーホートの10年経過時の累積肺癌死亡数のシミュレーション結果は表1に示す通りである。

表1 10年経過時の累積医肺癌死亡数

	60歳代 男性	60歳代 女性	70歳代 男性	70歳代 女性
肺癌 死亡数	1,042	412	2,194	869

モデルに精度については、4つのコーホートのシミュレーション結果を、国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」報告の肺癌死亡数と比較することで確認した。

AI支援胸部X線検査による肺癌死亡数の減少

健診で用いられる胸部X線検査について、AIによる機械学習で支援した場合の死亡数の減少効果を各コーホートで検討した。そのAI支援による介入の普及度を20%ごとで設定し、肺癌死亡数を算出した。図2に70歳代女性の結果を一例とし、AI支援技術普及1%あたりの肺癌死亡減少率を示す。

遺伝子検査による肺癌死亡数の減少

遺伝子検査による肺癌死亡数の減少についても、同様にシミュレーションを実施した。70歳代女性の遺伝子検査1%普及あたりの肺癌死亡減少率を図2に合わせて示す。

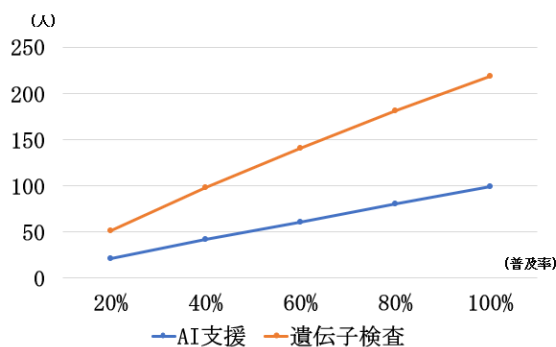


図2 70歳代女性における新技術の普及率と肺癌死亡数の減少

4. 考察

AI検査、遺伝子検査の2つの新技術において、肺癌死亡数減少効果を確認した。新技術の1%普及あたりの死亡数減少率を用いて各コーホートにおける効果を比較したところ、70歳代女性、60歳代女性が最も高かった。続いて60歳代男性、最も低かったのは70歳代男性であり、2つの新技術に共通していた。一方で、新技術の1%普及あたりの肺癌死亡減少数で比較した場合、70歳男性で効果が最も大きく、70歳女性、60歳男性が続き、60歳女性で最も小さい結果であった。

5. 結論

マルコフ連鎖システム・モデルを用いて、肺癌死亡数、及び新技術による早期介入の肺癌死亡数減少効果を予測した。発展的に、本システム・モデルの利用法の一つとして、医療関連企業やスタートアップ企業が、新技術のビジネス化の可否を検討する際に判断材料を提供出来ると考えられる。

参考文献

- 福富和夫 (1976), “システム・モデルによる胃集団検診の評価,” オペレーションズリサーチ, Vol. 21, No. 2, pp. 80-86
- Liam, M. (2008), “Assessing Dynamic Breast Cancer Screening Policies,” *Operations Research*, Vol. 56, No. 6, pp. 1411-1427
- Zixun, Zhao (2022), “Cost-Effectiveness of Lung Cancer Screening Using Low-Dose Computed Tomography Based on Start Age and Interval in China: Modeling Study,” *JMIR Public Health Surveill*, Vol. 8, No. 10, pp. 1-12
- 全国がんセンター協議会の生存率共同調査 (2022年9月集計) (2022年10月1日確認)
<https://kapweb.chiba-cancer-registry.org/>