

がん新規治療法普及のシミュレーション研究に向けて

○石野洋子 (山口大学)

Diffusion Simulation of New Cancer Therapy

* Y. Ishino (Yamaguchi University)

概要— がんの新規な治療法が開発されたとき、医療現場でそれがどのように採用され広まっていくかについて、これまで検証されたことはなかった。本研究では、大腸癌専門医 30 名へのインタビュー調査結果に質的比較分析を行い、専門医の新規治療法の採用行動をモデル化した。具体的には、患者の属性と密接な関係がある地域属性が、新規治療薬の使用意向に大きく関係していることを明らかにした。この結果を今後シミュレーション研究に用いる予定である。

キーワード: がん, (新規治療法の) 採用行動, 質的比較分析

1 はじめに

1981年以来、がん^{※1} (悪性腫瘍) は日本人の死亡原因の第1位であり、現在ではその死亡者数は死亡原因第2位の心疾患の約2倍にのぼる¹⁾。そのため、その治療と予防は国の重要課題である。がんの原因や発生機序については、以前に比べれば多くのことがわかってきているものの、そのすべてが解明されているわけではない。また、がんの新規な治療法が開発されたとき、医療現場でどのように採用され普及していくかについて、これまで検証されたことはない。

がん治療では、投与する薬剤の種類や量・期間・手順などを時系列で示した計画書のことをレジメンと呼ぶが、大腸癌の化学療法は、2007年以降、複数の新薬が承認されるなど、レジメンのオプションが増え、様々な選択肢がある。

そこで、本研究では大腸癌化学療法を事例として取り上げ、大腸癌を専門的に治療する医師 (以後、便宜的に大腸癌専門医と称する) の新規治療法の採用行動をモデル化し、シミュレーションでその普及状況を検証することを最終的な目標とする。本報告では、シミュレーションに向けてエージェントの内部モデルを構築するための試みとして、30名の大腸癌専門医に対して行ったインタビュー調査に対して質的比較分析を実施し、重要属性の決定を行う。

2 大腸癌の化学療法

大腸は小腸と肛門の間にある消化管で、小腸側から結腸と直腸に分けられる。大腸の壁は内側から順に、粘膜、粘膜下層などからなり、ほとんどのがんは粘膜の細胞から発生する。がんの進み具合はステージ (進行度) で表わされ、(i) がんが大腸の壁に入り込んだ深さ、(ii) どの位置のリンパ節まで転移しているか、(iii) 他臓器への転移、の三つの組み合わせで決められる。数字が大きいほど、がんが進行していることを示す。各ステージの特徴を表1に示す。

Table 1: 大腸癌のステージ。

0期	がんが大腸壁の一番内側の粘膜の中に留まっている
I期	がんが大腸壁内に留まっている
II期	がんが大腸壁を破って外まで広がっている
III期	リンパ節転移がある
IV期	血行性転移(肝臓や肺などへの転移)や腹膜播種がある

大腸癌が発見され、切除可能な場合は、手術を行うのが一般的である。0~II期で、外科療法により病巣が完全に切除されたと考えられ、再発の可能性が低いと思われる場合は、化学療法を行わないことが多い。III期以降においては、手術と補助化学療法を組み合わせたり、更に放射線療法を組み合わせたりすることが多い。根治的切除ができない進行・再発大腸癌の場合、化学療法のみが行われる場合もある。化学療法は、抗がん剤治療と呼ばれることもある。

大腸癌の化学療法の歴史は、1957年開発されたフルオロウラシル (商品名: 5-FU) に始まる。5-FUは代謝拮抗剤と呼ばれる薬剤で、分裂を繰り返すがん細胞の代謝を阻害して、がん細胞を死滅させる働きを持つ^{※2}。大腸癌の化学療法は、かつて5-FUとホリナートカルシウム (商品名: ロイコボリン, LV) の併用療法 (5-FU/LV) が標準とされてきた。LVは抗がん剤ではなく、カルシウム塩で、5-FUの効果を強める働きを持つ。

しかし、近年、オキサリプラチン (商品名: エルプラット) やイリノテカン (商品名: トポテシン, カンプト) が登場してからは、5-FU/LVに代わって、FOLFOX療法 (フルオロウラシル+ホリナートカルシウム+オキサリプラチン) や FOLFIRI療法 (フルオロウラシル+ホリナートカルシウム+イリノテカン) が、標準的治療となっている。FOLFOXおよびFOLFIRI療法は、切除不能転移・再発大腸癌の標準的治療として「大腸癌治療ガイドライン」 (大腸癌研究会編) でも推奨されている²⁾。

進行・再発大腸癌に対する奏効率^{※3}で比較すると、5-FU単剤では10~20%、5-FU/LVは約20%、FOLFOXやFOLFIRIでは、30~50%と、治療成績は向上した³⁾。

^{※1} 日本語では平仮名の「がん」と漢字の「癌」は同意ではない。漢字の「癌」は上皮由来の「上皮腫 (Carcinoma)」を指すが、平仮名の「がん」は「癌」や「肉腫 (Sarcoma)」、白血病などの血液悪性腫瘍も含めた広義的な意味で悪性腫瘍を表す言葉として使われる。ここでは、大腸癌は上皮由来のため漢字で表記し、一般的な「がん」の場合は平仮名を使う。

^{※2} この作用を応用して、フルオロウラシルのプロドラッグ (体内で代謝されてフルオロウラシルに変わる薬剤) である、テガフルを配合した、テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) やテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TS-1) も大腸癌の治療に使われる。

^{※3} 治療の実施後のがんが縮小・消滅する患者の割合

また 2007 年 6 月には、分子標的治療薬^{※4}と呼ばれる新しいタイプの薬剤であるベバシズマブ（商品名：アバスタチン）が大腸癌の治療薬に加わった。ベバシズマブは、がん細胞の増殖に必要な、血管の成長（血管新生）を促す VEGF（血管内皮増殖因子）というタンパク質を標的として、がん細胞の増殖を妨害する。

その後、2008 年にはセツキシマブ（商品名：アービタックス）が、2010 年にはパニツムマブ（商品名：ベクティビックス）が、新たな分子標的治療薬として登場した。その結果、最近では、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法、5FU/LV 療法のいずれかにベバシズマブを併用する治療法や、ベバシズマブの代わりにセツキシマブあるいはパニツムマブを併用する治療法が行われることも多い。

このように選択肢の多い療法（レジメン）であるが、治療効果に加え、副作用の有無、剤形（注射剤か経口剤か）、がんの進行度合いなどを総合的に考慮して、患者の状態に応じて選択が行われる。だが、実際はそれだけでなく、担当医の経験や医局の意向、学会報告、製薬会社の営業活動などもレジメン選択に影響を与えるといわれている。

3 質的比較分析による新治療法採用行動の分析

本研究では、大腸癌専門医に焦点を当て、レジメン選択行動に影響を与える要因を探る。ただし、大腸癌専門医の数は限られており、消費財マーケティングのような大量データを取得することはできない。そこで、30 名の大腸癌専門医に対して行ったインタビュー調査の結果に対して、質的比較分析（Qualitative Comparative Analysis: QCA）を実施した。

QCA とは、Ragin (1987) によって質的分析と量的分析の統合方法として提案された手法である⁴⁾。QCA は、ナラティブな比較を行うには事例数が多すぎるが、一方、統計的分析を行うには事例数が少なすぎるような場合に特に有用である。近年では、ファジィ理論による拡張であるファジィ質的分析も提案されている^{5,6)}が、本研究では、ブール代数を用いた QCA を採用した。

ブール代数を用いた QCA は、事例間の体系的な比較にブール代数による表現とブール代数式の単純化の技法を応用する分析手法である。ここでは、「真/偽」または「有/無」を表す 2 値 (0, 1) の論理記号で変数を表現する。そのうえで、収集された事例データに対して、ブール代数演算を適用し、ある現象が生じたとき、いかなる原因の組合せがそれを生じさせたのかを検討する。

3.1 データ分析

用いた大腸癌専門医に対する調査は、以下の通り。

- 調査時期：2007 年 9 月～10 月
- 調査方法：インタビュー
- 調査対象：地域癌診療連携拠点病院を中心とする外科・消化器内科等専門医 30 名

^{※4} がん細胞特有の分子だけを狙って攻撃するように作られた薬剤

- 調査機関：株式会社総合企画センター大阪
調査時期からわかるように、2007 年 6 月のベバシズマブ（商品名：アバスタチン）が承認された直後の調査である。

まず、30 名の回答をチェックし、「ここ 1 ヶ月間に診察している結腸・直腸癌患者の人数」が 3 人以下の者、年齢の回答を拒否した者、その他重要な項目に無回答がある者、の回答を除いた 24 名分の回答をデータセットとして用い、QCA 分析を行った。

QCA を行うにあたり、因果に相当する独立変数・従属変数の設定を行った。従属変数には「新薬の処方タイミング」を用い、「(市場に) 出たらすぐに使用したい」との回答に 1 を、その他の回答に 0 を割り当てた。独立変数には、「病床数」「年代」「新規患者割合」「紹介患者割合」「従来からの処方パターンからの変更点の有無」などに加え、各レジメンの「使用意向」など、調査データから読み取ることができ、かつ、新薬採用に少しでも関係すると思われる属性（全部で 11 属性）を、2 値に変換して用意した。

分析には fs/QCA ver.2.0 を用いた⁷⁾。QCA では、事例のクラス分類や独立変数の選択に分析者の主観が反映されるが、興味深く納得できる因果関係が導出されるように、特に独立変数の選択を変えながら、繰り返し分析を行った。

3.2 QCA 分析結果（その 1）

QCA を行った結果、いくつかの最簡解が得られた。そのなかで非常に興味深いと思われた最簡解のひとつを表 2 に示す。

なお、各属性を示す記号は、次の通り。

Y = 新薬の使用意向が「出たらすぐ使用したい」

U = 5-FU/LV 使用意向が 5 段階評価でトップである

N = 新規患者の割合が 20%以上

R = 紹介患者の割合が 70%以上

C = 従来からの処方パターンからの変更点の有る

A = 回答者（専門医）の年齢が 50 代

Table 2: QCA による最簡解（その 1）。

論理式	素被覆度	固有被覆度	整合性
U	0.56	0.44	1.0
~N×R×C	0.44	0.33	1.0
A×~R	0.11	0.11	1.0
解被覆度: 1.0			
解整合性: 1.0			

この最簡解によれば、結果として新薬の使用意向 Y を生み出す十分条件の式は次のようになる。

$$U + \sim N \times R \times C + A \times \sim R \rightarrow Y$$

論理演算記号+ (OR) で結ばれた 3 種の条件が、新薬の使用意向「出たらすぐ使用したい」への 3 つの代替的な因果経路となっている。第 1 経路は、レジメン 5-FU/LV の使用意向が 5 段階評価で最も高い「使いたい」を選択している(U)場合である。第 2 経路は、新規患者の割合が 20%未満(~N)で、紹介患者の割合が 70%以上(R)、かつ、従来からの処方パターンからの変更点

が有る(C)場合である。第3経路は、専門医の年齢が50代(A)で、紹介患者の割合が70%未満(~R)の場合である。以下に、これらの内容をひとつずつ検討した。

まず、第1の、レジメン5-FU/LVの使用意向が5段階評価で最も高い「使いたい」を選択する場合であるが、この条件が当てはまる事例は、Y群の9例中5例と、かなり高い割合である(素被覆度0.56)。~Y群の15例中にはUは1例もないので、整合性も1.0と高い値である。しかし、第2章で述べたように、5-FU/LVは以前の標準療法であり、調査を行った2007年の段階では、5-FU/LVよりも治療成績の良いFOLFOX療法やFOLFIRI療法が新たな標準療法として定着していることである。それにもかかわらず、なぜ5-FU/LVの使用意向が新薬の使用意向にプラスに働くのだろうか。

その理由を明らかにするために、元データに戻り、Yと~Yの各群で、各レジメンについての使用意向(図1)と、有効性の認識(図2)を調べた。なお、両方とも5段階評価で数値が高い方がそれぞれ「使いたい」「有効である」というプラスの評価を示す。図1より、FOLFOX-4以外のすべてのレジメンでY群は~Y群より使用意向が高かったが、両群で平均値の差が0.9以上あるものは、5-FU/LVのみであった。図2より、Y群では~Y群に比べて5-FU/LVの有効性を高く評価する傾向がみられた。

以上のことから考えると、「Y群の医者は、5-FU/LVがFOLFOXやFOLFIRIに比べて有効性が低いことは認識していて、FOLFOXやFOLFIRIをファーストラインに用いるが、それが奏功しなかった場合で、かつ、患者に副作用が出た場合、セカンドラインやサードラインとして副作用が少なく一定の効果のある5-FU/LVを使用する」と仮説を立てた。

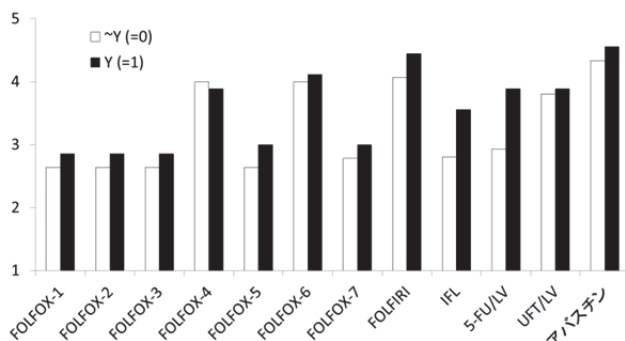


Fig. 1: 群ごとの各レジメンの使用意向の平均値

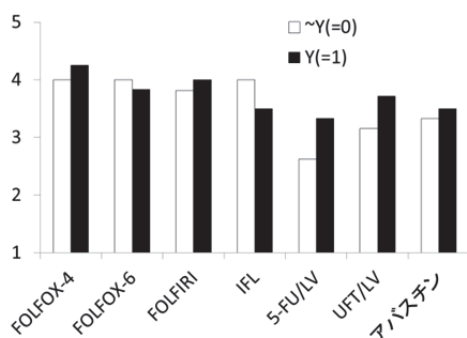


Fig. 2: 群ごとの各レジメンの有効性の認識

続いて同様に、「新規患者の割合が20%未満で、紹介患者の割合が70%以上、従来からの処方パターンからの変更点がある」という第2経路(~N×R×C)の場合を考察した。この条件が当てはまる事例は、Y群の9例中4例と、高い割合である(素被覆度0.44)。インタビューの自由記述も参考にして、最終的に「Y群の医者は、進行がんの患者が多いがんの専門病院にて、患者の容態やニーズに臨機応変に対応している」と仮説を立てた。

次に、「専門医の年齢が50代で、紹介患者の割合が70%未満」という第3経路(A×~R)である。これにはY群の9例中1例のみが該当し、高い割合とはいえない(素被覆度0.11)。解釈しづらい属性の組合せで、あまり良い仮説を立てることが出来なかった。

3.3 仮説の妥当性の検討

前節で得た最簡解とそれに基づく仮説の妥当性の検証のため、国立がん研究センターでがんの先端的な新規治療法を研究している医師にインタビューを行った。その結果は以下のものであった。

- 因果経路1(U→Y)は、意外な結果で興味深い。ただし、5-FU/LVに対する使用意向の高さは、治療のバリエーションを(他の医師と比べて多彩に持っているからというよりも、「治療を受け持っている患者の多くが高齢で副作用に耐えられない」や、「少なからぬ患者が進行がんや再発がん、強い副作用を嫌うケースが多い」などの理由の方が尤もらしいだろう。治療のバリエーションは、がんの専門医なら大差はないと思われる。なぜなら、アンケートにもあるようにほとんどの医師が「大腸癌研究会のガイドライン」を指標としているし、カンファレンスで他の医師とも治療方針を議論するから(妥当なものに落ち着く)。
- 因果経路2(~N×R×C)のうち、「紹介患者の割合が高い(R)」は、確かにがんの専門病院の特徴なので、新規薬剤やレジメンへの使用意向が高いことに繋がる気がする。しかし、新規患者の割合については、がんの専門病院は通常多い(N)ように思うので、少し疑問を感じる。従来からの処方パターンからの変更点(C)については、多くの専門医が行っているのではないか。
- 因果経路3(A×~R)については、よくわからない。

この結果を踏まえて、新たな属性を加えたQCAを再度行うことにした。

3.4 QCA分析結果(その2)

医師のアドバイスを踏まえて、U → Yの因果経路の根底に潜んでいそうな「病院ごとの患者特性を属性として取り上げる」ことを試みた。既にインタビュー属性にある「ステージごとの患者人数（インタビュー時の）」や「どのステージの患者が多いか」などに加え、病院所在地の市区の「がんの検診受診率」「人口密度」「65歳以上人口の割合」などを統計調査データから調べてそのデータから新たな属性値を発生させ、QCAを行った。

その結果、非常に興味深いと思われた最簡解の一例を表3に示す。なお、各属性を示す記号は、次の通り。

S = がん検診受診率が15%以上、35%未満

D = 65歳以上人口割合が27%より大

T = 人口密度(人/km²)が15000より大で、65歳以上人口割合が22%より大

この最簡解によれば、結果としての新薬の使用意向Yを生み出す十分条件の式は次のようになる。

$$S + D + T \rightarrow Y$$

まず、「病院所在地のがん検診受診率が15%以上、35%未満(S)」は、Y群の9例中5例が当てはまり、かなり高い割合である(素被覆度0.56)。~Y群の15例中にはSは1例もないので、整合性も1.0と高い。がん検診受診率が高め(だけど高すぎない)なので、住民のがんへの意識が高く、患者のステージはあまり偏りが見られない。「様々なステージの患者がいるので、新たな薬剤やレジメンへの意向が高い」と新たな仮説を立てた。

次に、「65歳以上人口割合が27%より大(D)」は、Y群の9例中3例が当てはまり(素被覆度0.33)。~Y群の15例中にはSは1例もないので、整合性は1.0である。65歳以上人口割合が27%より大というのは、全24例中3例のみで、他より高齢化率が高いことを示している。まさしく「治療を受け持っている患者の多くが高齢で副作用が強い治療が出来ないので、新たな薬剤やレジメンへの意向が高い」と仮説を立てた。

続いて、「人口密度(人/km²)が15000より大で、65歳以上人口割合が22%より大(T)」は、Y群の9例中2例が当てはまり(素被覆度0.22)。~Y群の15例中にはSは1例もないので、整合性は1.0である。これは、「かなりの大都市で、かつ高齢化が中程度くらい進んでいる」と読むことが出来、そのようなところでも「様々なステージの患者がいるので、新たな薬剤やレジメンへの意向が高い」と考えた。

Table 3: QCAによる最簡解(その2)。

論理式	素被覆度	固有被覆度	整合性
S	0.56	0.44	1.0
D	0.33	0.22	1.0
T	0.22	0.22	1.0
解被覆度: 1.0			
解整合性: 1.0			

3.5 考察

仮説の妥当性の検討を経て、同じデータからでも全く異なる仮説が構築された。3.4節で得られた解釈は、医師自身に依拠する属性ではなく、患者のプロファイルと密接に繋がった地域属性によって新薬の使用意向が説明されるという非常に興味深い結果となった。これは、社会現象の多様性と因果関係の複雑性を分析できるというQCAの利点を活かした結果といえるだろう。一方、QCAの2つの全く異なった結果(その1, その2)からもわかるように、最簡解は独立変数の選択の仕方やデータの2値化の仕方によって、全く異なる結果を与えることに注意しなければならない。QCAの欠点としては、観測された事例数の多寡にかかわらず、論理式の導出に際して原因条件の組合せを同一の重みで評価することと、その裏返しとして、事例が1つ増減するだけで結果の式が大きく変わる可能性があることが挙げられる⁸⁾。しかし、QCAのこの欠点は、積極的に問題を発見していく探索的な調査においては、大きな力になる⁹⁾。

4 おわりに

本研究では、大腸癌専門医に対して実施したインタビュー調査結果(24名分)をデータセットとして、QCAを適用することで、大腸癌専門医の新規治療法の採用行動をモデル化した。その結果、興味深く納得できる因果関係モデルを得ることができた。この結果は、今後、新規治療法の普及についてのマルチエージェントシミュレーション研究に用いる予定である。

参考文献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>
- 2) http://www.jsccr.jp/guideline/2014/index_guide.html
- 3) <http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancernavi/daicho/column/201304/530173.html>
- 4) Ragin, C.C., The Comparative Method: Moving Beyond Qualitative and Quantitative Strategies, Berkeley: University of California Press, (1987)
- 5) Ragin, C.C., Fuzzy-Set Social Science, Chicago/London: University of Chicago Press (2000)
- 6) 山下利之, ファジィ質的比較分析の展望, 知能と情報(日本知能情報ファジィ学会誌), 16(3), 222/228 (2004)
- 7) <http://www.u.arizona.edu/~cragin/fsQCA/software.shtml>
- 8) 石田淳, テーマ別研究動向(質的比較分析研究〔QCA〕), 社会学評論, 61(1), 90/99 (2010)
- 9) De Meur, G., Rihoux, B., Yamasaki, S., Addressing the Critiques of QCA, in Rihoux and Ragin eds. Configurational Comparative Methods: Qualitative Comparative Analysis (QCA) and Related Techniques, 147/166 (2009)