

フレイルティモデルを用いた わが国男性の悪性新生物コーホート死亡率の動向の検討

ツヅキ エリ イシイ フトシ
都築 英莉*¹ 石井 太*²

目的 本研究は、わが国男性の悪性新生物コーホート死亡率に、フレイルティモデルを当てはめ、その動向を定量的に分析することを目的とした。

方法 1900～1940年に生まれた41コーホートの男性を対象とし、日本版死亡データベースと人口動態統計を用いて、45～89歳の年齢別悪性新生物死亡率を推計した。さらに、フレイルティの分布を表す関数としてガンマ分布を用い、標準的な死力にゴンパーツモデル、ワイブルモデルを用いてモデリングを行った。

結果 推計結果から、悪性新生物死亡率は中年から老年にかけて上昇スピードが減速する中年上昇型であることが明らかとなったが、1910～1920年生まれコーホートではその減速は緩やかになっていた。フレイルティモデルへの当てはめからは、すべてのコーホートにおいて、ガンマワイブルモデルの方が当てはまりがよいことが確認された。モデルのパラメータを観察すると、1900～1910年半ば生まれコーホートまではフレイルティのばらつきが小さくなったが、それ以降のコーホートでは再び上昇する傾向が観察された。さらに、標準的な死力であるワイブルモデルの切片の観察からは、1930年生まれコーホートから急速に悪性新生物死亡率が改善していることが明らかとなった。

結論 わが国男性の悪性新生物死亡率は、脳血管疾患死亡率の低下などの他の死因の影響から、一時的に中年で死亡率が急上昇する年齢パターンから離れたものの、その後、他の死因の影響が小さくなるとともに悪性新生物死亡率自体も改善し、本来の年齢パターンに戻るといふ変遷を遂げてきたものと理解できる。

キーワード 悪性新生物、コーホート死亡率、ガンマモデル、ワイブルモデル、ゴンパーツモデル

I はじめに

わが国は1970年以降、生活習慣病などによる高齢死亡率の低下によって平均寿命が延伸を続け、現在男女ともに80歳を超え、国際的にもトップレベルとなっている。このような状況の中、悪性新生物は1981年から現在に至るまでわが国の死亡原因の第一位となっており、その死亡率の動向は今後の平均寿命延伸の鍵を握っているとみえよう。このようにわが国の悪性新

生物死亡率の分析は重要課題であり、特に詳細な人口学的分析には年齢パターンの分析やそのモデリングが必要となる。

わが国の悪性新生物死亡率の年齢パターン分析やそのモデリングを行った人口学分野の研究は多数存在している。重松ら¹⁾は1891～1982年生まれコーホートに対し、1947～1982年の統計を用いて、全死因、悪性新生物、脳血管疾患、心疾患の年齢別死亡率を分析した。南條ら²⁾は同じ死因について、1891～1987年の年齢別死亡率に南條ら²⁾のHeligman-Pollandモデルの当てはめを試みた。Heligman-Pollandモデルに関し

* 1 慶應義塾大学経済学部経済学科4年 * 2 同教授

ては南條ら²⁾に詳しい。また、Gambillら³⁾は、Contour Maps法によって、1891～1982年の主要死因の年次別男性コーホート死亡率を解析した。Contour Maps法に関してはGambillら³⁾に詳しい。重松ら¹⁾のように年齢パターン分析に数理モデルを用いる方法は有効であるが、南條ら²⁾は、死因別死亡率は年齢、年次によって変動が大きく、モデルの形を決定することが難しいと述べている。

一般に、悪性新生物に関するモデリングの課題の一つに、発がんなど悪性新生物に対するリスクの個人差がある⁴⁾⁵⁾。Mantonら⁶⁾は悪性新生物死亡モデリングにおいて、死亡過程に含まれる不均一な潜在的リスクの影響を説明可能なモデルとして、Vaupelら⁷⁾のフレイルティモデルの有効性を述べている。フレイルティモデルとは死亡リスクの個人差であるフレイルティ（脆弱性、Frailty）を表す変数を z とし、年齢が x 、フレイルティが z であるときの死力を $\mu(x, z)$ とすると、 $\mu(x, z)$ がフレイルティが1である標準的な死力 $\mu(x) = \mu(x, 1)$ の z 倍、すなわち、 $\mu(x, z) = z \cdot \mu(x, 1) = z \cdot \mu(x)$ であるとするモデルであり、これにより脆弱な個人が早く死亡し、健康な個人が残るセレクション効果によって死亡率上昇スピードが逓減することを表現できる。フレイルティの分布にはVaupelら⁸⁾が用いたガンマ分布が多く、先行研究で使用されているが、他にもワイブルモデル、対数正規モデル、逆ガウスモデル、退化モデル、正の安定モデルなどが用いられている⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。フレイルティという言葉は用いられていないが、同じ考えで書かれたものにBeard¹¹⁾がある。

フレイルティモデルを悪性新生物に関連するデータに適用させた応用研究として、Mantonら¹²⁾は、フレイルティの分布としてガンマモデル、逆ガウスモデル、退化モデルを用い、標準的な死力としてゴンパーツモデル、ワイブルモデル、さらにこれらに定数項を加えたモデルを用いて、米国のメディケアのコーホート死亡率や白人の肺がんのコーホート死亡率を分析した。Horiuchiら¹³⁾は、わが国の1951～1990年とス

ウェーデンの1861～1990年の50～99歳の男女を対象に、フレイルティの分布としてガンマ分布、死亡の年齢パターンにゴンパーツ・メイカムモデル¹⁴⁾を用いて分析を行った。さらに、Balanら¹⁵⁾は1986～1991年の欧州の乳がん患者の生存分析に、Motaら¹⁶⁾は2000～2014年のブラジルの肺がん患者の罹患率にフレイルティモデルを適用している。

このように、悪性新生物モデリングには、フレイルティモデルが多く、先行研究で用いられており、わが国の悪性新生物死亡率のモデリングにも有効と考えられる。しかしながら、わが国では悪性新生物のコーホート死亡率の年齢パターンに数理モデルを適用した研究、特に最近までの全人口ベースのデータを用いてフレイルティモデルを当てはめた人口学的研究はあまり多くないのが現状である。

本研究は、このような問題意識の下、わが国男性の悪性新生物コーホート死亡率にフレイルティモデルを当てはめ、その動向を定量的に分析することを目的とする。なお、女性については1900年生まれ以前コーホートで、本研究で示す男性と同じ挙動が観察されるが、観察できる年齢が限られていることから、本研究では、男性のみを観察対象とした。

Ⅱ 方 法

(1) データ

本研究では、国際的な生命表に関するデータベースであるHuman Mortality Databaseと整合性を持ち、わが国の生命表を死亡研究に最適化して総合的に再編成を行った生命表のデータベースである、国立社会保障・人口問題研究所「日本版死亡データベース（Japanese Mortality Database, 以下、JMD）」と、厚生労働省「人口動態統計」を基礎データとして用いた。JMDの構築方法に関しては石井¹⁷⁾を参照されたい。

JMDからは、年次別・年齢別・生年別の死亡数を示す「レキシストライアングルによる死亡数（1歳×1年）」とコーホート死亡率の分

母として「リスク対応生存延べ年数（1歳×1年）」を使用した。また、厚生労働省「人口動態統計」からは、1947～2020年の男性の5歳階級別（5歳未満は各歳）悪性新生物死亡数と全死因死亡数を用いた。

(2) 方法

1) コーホート悪性新生物死亡率の推計

本研究では1900～1940年に生まれた41コーホートの男性を対象とし、45～89歳の年齢別悪性新生物死亡率のモデリングを行う。そこで、生まれ年が*i*年、満年齢が*x*歳の悪性新生物コーホート死亡率 $M_{x,i}^c$ を以下の方法により算出した。

まず、「人口動態統計」から、1947～2020年の各年の5歳階級別（5歳未満は各歳）の悪性新生物死亡数割合を算出し、5歳以上の悪性新生物死亡数割合にスプライン曲線を当てはめて補間することにより、各歳別の悪性新生物死亡数割合を算出した。具体的には石井ら¹⁸⁾を参考に、5～99歳の5歳階級別割合を*x*歳未満まで累積した値を F_x と書くとき、 $0, 0, F_{10}, \dots, F_{95}, F_{100}$ という系列にスプライン曲線を当てはめ、補間により各歳の累積値を求めてその差分から各歳別の悪性新生物死亡数割合を算出した。この割合をJMDの1947～2020年の男性のレキシストライアングルによる死亡数（1歳×1年）に乗じると1947～2020年の各年のレキシストライアングル別悪性新生物死亡数が推計できる。そこで、これを生まれ年、年齢別に集計し直すことによって、生まれ年が*i*年、満年齢が*x*歳の悪性新生物死亡数（ $D_{x,i}^c$ ）を算出した。またコーホート死亡率算出の際の分母となる、生まれ年が*i*年、満年齢が*x*歳のコーホートリスク対応延べ年数（ $E_{x,i}^c$ ）は、JMDの暦年*i*+*j*年、満年齢が*x*歳のリスク対応延べ年数 $E_{x,i+j}$ と、暦年*i*+*j*+1年、満年齢が*x*歳のリスク対応延べ年数 $E_{x,i+j+1}$ を用いて、

$$E_{x,i}^c = \frac{E_{x,i+j} + E_{x,i+j+1}}{2}$$

で近似できる。これらを用い、コーホート死亡率 $M_{x,i}^c$ を、

$$M_{x,i}^c = \frac{D_{x,i}^c}{E_{x,i}^c}$$

として推計した。

2) フレイルティモデルへのあてはめ

本研究では、Mantonら¹²⁾の先行研究を参考に、フレイルティの分布としてガンマ分布を、標準的な死力にゴンプーツモデル： $\mu(x) = ae^{\beta x}$ （ $a > 0$ ）と、ワイブルモデル： $\mu(x) = ax^{\beta-1}$ （ $a > 0, \beta > 0$ ）を用いてモデリングを行った。

今、標準的な生命表の生存数を $l(x)$ 、死力を $\mu(x)$ 、 x_0 歳以降の累積死力（ハザード）を $H(x)$ とすると、 $H(x) = \int_{x_0}^x \mu(y) dy = -\frac{\log l(x)}{\log l(x_0)}$ 、 $l(x) = l(x_0) e^{-H(x)}$ となる。フレイルティモデルでは $\mu(x, z) = z \cdot \mu(x)$ であることから、フレイルティが*z*の個人では、 $l(x) = l(x_0) e^{-zH(x)}$ となる。

今、フレイルティ*z*が*z*、 $x = x_0 (= 45)$ において、確率密度関数が $f(z) = \frac{z^{\kappa-1} e^{-\theta z}}{\theta^{-\kappa} \Gamma(\kappa)}$ 、

$E(z) = \frac{\theta}{\kappa}$ 、 $V(z) = \frac{\theta}{\kappa^2}$ であるガンマ分布に従うとし、標準的なフレイルティが1であることから $E(z) = 1$ とすると $\theta = \kappa$ 、さらにガンマ分布の変動係数を γ と置くと $\kappa = \frac{1}{\gamma^2}$ となる。

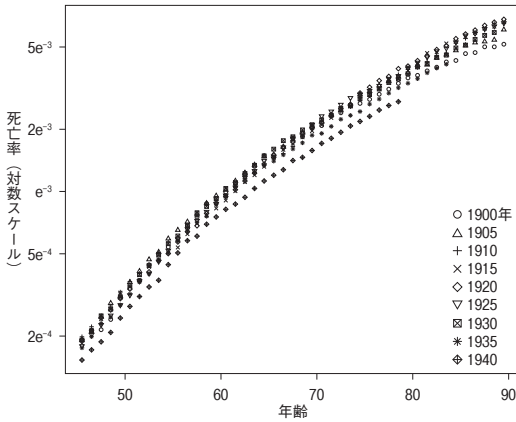
これより全体の平均的死力は、

$$\bar{\mu}(x) = \frac{\mu(x)}{1 + \gamma^2 \int_{x_0}^x \mu(y) dy} \quad (1)$$

と表される。

具体的な当てはめについては以下のように行った。(1)式の $\mu(x)$ にゴンプーツモデルあるいはワイブルモデルを代入したガンマゴンプーツモデルおよびガンマワイブルモデルの $\bar{\mu}(x)$ は、 a, β, γ^2 という3つのパラメータで表される。一方で、コーホート死亡率 $M_{x,i}^c$ は、死力 $\bar{\mu}(x+0.5)$ の近似値であることから、Horiuchiら¹³⁾の方法に従い、各コーホートの45～89歳（データがない場合にはある範囲の年齢）の $M_{x,i}^c$ に最も当てはまるパラメータを、悪性新生物死亡数をウエイトとした重み付き最小二乗法により推定した。

図1 コーホート悪性新生物死亡率の推移 (男性)



Ⅲ 結 果

まず、推定された男性のコーホート悪性新生物死亡率の動向を観察する (図1)。これを見ると、どのコーホートでも悪性新生物死亡率の上昇スピードは年齢とともに逓減している。

そこで、このコーホート悪性新生物死亡率に、ガンマゴンパーツモデルおよびガンマワイブルモデルを当てはめ、コーホート別の平均二乗誤差を示したものが表1である。これを見ると、すべてのコーホートでガンマワイブルモデルの方がガンマゴンパーツモデルに比べて平均二乗誤差が小さい。そこで、ガンマワイブルモデルの当てはめ結果を示したものが図2である。ここからわかるように、どのコーホートでもモデルは実績値によく当てはまっていることが観察される。以降は、ガンマワイブルモデルのみの結果を示すこととする。

表1 ガンマゴンパーツモデルおよびガンマワイブルモデルの平均二乗誤差 (男性)

生年	ガンマゴンパーツモデル	ガンマワイブルモデル
1900	0.0073	0.0027
1910	0.0025	0.0008
1920	0.0019	0.0003
1930	0.0060	0.0012
1940	0.0079	0.0008

図2 ガンマワイブルモデルの当てはめ結果 (男性)

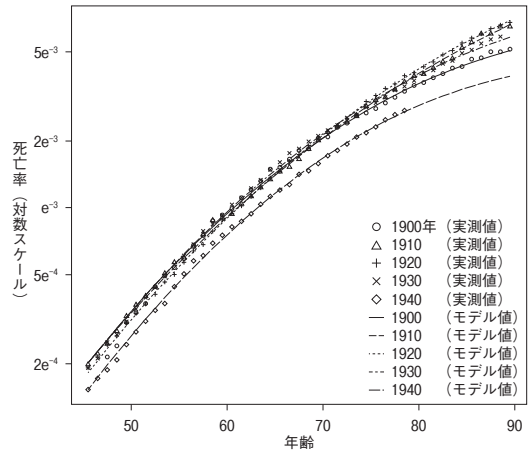
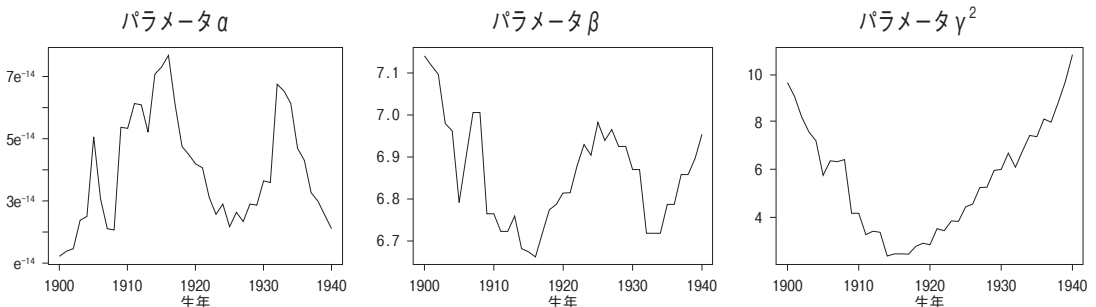


図3は、ガンマワイブルモデルのパラメータ α 、 β 、 γ^2 を生年コーホート別に示したものである。まず、 γ^2 についてみてみると、1900~1915年前後生まれまでは値が低下するが、それ以降再び上昇し、1940年生まれまで変動はあるものの上昇傾向が継続している。 γ^2 が小さいことは、フレイルティのばらつきが小さいことを示し、悪性新生物にかかりやすい人が早くに死亡し、かかりにくい人が生き残るというセレクション効果が弱いことを意味する。この場合、年齢による死亡率の上昇スピードの逓減は

図3 ガンマワイブルモデルのパラメータ推定結果 (男性, 生年別)



緩やかとなり、対数死亡率はより直線的となる。

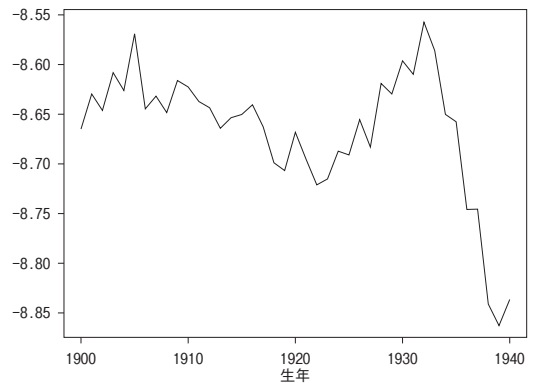
一方で、 a 、 β は標準的な死亡パターンであるワイブルモデルに関するパラメータである。ワイブルモデルでは年齢と死亡率を両対数スケールで示すと直線となることから、この直線の切片の動向を観察する。ただし、本研究では $x_0 = 45$ 歳以上の死亡率にモデルを当てはめたことから、切片は x_0 時点の対数死亡率 $\log a + (\beta - 1) \log x_0$ とした。図4はこの a 、 β で表された切片の推移を示したものである。 a 、 β の一方、もしくは両方の変動により、切片が小さくなることは、全体的な悪性新生物による死亡水準が下がることを示すが、図からは1930年生まれ以降のコーホートで切片が急速に低下し、その死亡水準が低下していることが観察される。

Ⅳ 考 察

図1では、悪性新生物死亡率の中年（おおよそ45～59歳）での上昇が老年（おおよそ60歳以上）にかけて減速することが観察され、セレクション効果を表現可能なフレイルティモデルの有効性が示唆される。堀内¹⁹⁾はこのように中年で死亡率が急上昇する死因を中年上昇型と提案し、これは特定の病気が特にそれらの病気にかかりやすいような遺伝・環境・生活習慣を持つ人達との間で比較的早く進行し、早すぎる死をもたらしていることの反映であることを述べており、悪性新生物もこのような中年上昇型の一例であるとみることができる。

一方、図3の a 、 β から導かれる x_0 歳時点の死亡水準を示す図4によれば、若干の変動はありつつも、1900～1930年生まれコーホートまで大きな変動は観察されなかった。そのような中で、図3で観察されたフレイルティの変動係数の二乗である γ^2 の低下は、死亡率上昇スピードの逡減が緩やかとなり、高齢部での悪性新生物死亡率の悪化が起きたことを表している。これは、1970年以降、わが国で脳血管疾患死亡率が急速に低下し、1980年代半ば以降に悪性新生物死亡率よりも低くなった一方で、悪性新生物死亡率が上昇を続けてきたことから、1970年に

図4 ワイブルモデルの切片の推定結果（男性、生年別）



50歳に到達する1920年生まれ前後のコーホートは、この脳血管疾患死亡率の低下と悪性新生物死亡率の上昇を経験し、老年になっても悪性新生物死亡率の上昇が逡減しなかったことが要因として考えられる。

しかしながら、1990年代後半からは悪性新生物死亡率もがん政策や早期検診、治療の進歩などの影響によって低下を開始した。このため、1930年生まれコーホート以降では x_0 歳時点の死亡水準が低下し、また脳血管疾患死亡率との競合も少なくなったことから、本来の悪性新生物死亡率を持つ中年上昇型パターンに戻り、 γ^2 が上昇して高齢死亡率も低下したものと解釈できる。このように、わが国男性の悪性新生物コーホート死亡率は、脳血管疾患死亡率の低下などの他の死因の影響から、一時的に中年上昇型パターンから離れたものの、その後、他の死因の影響が小さくなるとともにがん対策や早期検診、治療の進歩などによる要因で悪性新生物死亡率自体も改善し、本来の中年上昇型パターンに戻るといふ変遷を遂げてきたものと理解できる。

本研究ではフレイルティモデルを用いることからコーホート死亡率を対象とし、また年齢パターンをモデリングすることから高齢までの実績が存在する1900～1940年生まれコーホートを対象としたが、これらのコーホートは第二次大戦前に生まれ、その後の経済発展に伴う衛生環境変化や医療技術進歩、また悪性新生物を含む様々な疾病対策の進展など、極めて多様な死亡

状況の時代変化を体験してきた世代である。したがって、本研究結果の解釈に当たっては、コーホートと年齢パターンの特性のみならず、このような期間効果が背景として直接的・間接的に影響を及ぼしていることに注意する必要がある。

最後に、本研究ではフレイルティモデルを用いてわが国男性の悪性新生物死亡率の動向を分析したが、今後もわが国の動向に適したモデリング構築を研究していくとともに、このようなコーホート悪性新生物死亡率のパターンがどのように変化するのか、観察を続けていくことが重要である。

文 献

- 1) 重松峻夫, 久永富士朗, 南條善治. 三代成人病死亡のCohort解析. 人口学研究 1986; 9: 31-47.
- 2) 南條善治, 重松峻夫, 吉永一彦. 年齢別死亡率のパラメタライズドモデル. 人口学研究 1990; 13: 27-35.
- 3) Gambill BA, Yashin AI, Vaupel JW, et al. Cause Specific Mortality in Japan. Contour Maps Approach. IIASA Working Paper 1986; WP86-078.
- 4) Aalen OO. Heterogeneity in survival analysis. Stat Med 1988; 7 (11): 1121-37.
- 5) Hougaard P. Life table methods for heterogeneous populations: distributions describing the heterogeneity. Biometrika 1984; 71: 75-83.
- 6) Manton KG, Akushevich I, Kravchenko J. Cancer mortality and morbidity patterns in the US population: an interdisciplinary approach. New York: Springer Science Business Media 2009; 182.
- 7) Vaupel JW, Manton KG, Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. Demography 1979; 16(3): 439-54.
- 8) Vaupel JW, Yashin AI. The deviant dynamics of death in heterogeneous populations 1985; 15: 179-211.
- 9) Hougaard P. Survival Models for Heterogeneous Populations Derived from Stable Distributions. Biometrika 1986; 73(2): 387-96.
- 10) Manton KG, Akushevich I, Kulminski A. Human mortality at extreme ages: data from the national long term care survey and linked medicare records. Math Popul Stud 2008; 15(2): 37-59.
- 11) Beard RE. Note on some mathematical mortality models. In: Wolstenholme, G.E.W., O'Connor, M. (Eds.). The Lifespan of Animals. Boston: Little, Brown 1959; 302-11.
- 12) Manton KG, Stallard E, Vaupel JW. Alternative models for the heterogeneity of mortality risks among the aged. Journal of the American Statistical Association 1986; 81(395): 635-44.
- 13) Horiuchi S, Wilmoth JR. Deceleration in the age pattern of mortality at older ages. Demography 1998; 35(4): 391-412.
- 14) Makeham WM. On the Law of Mortality and the Construction of Annuity Tables. The Assurance Magazine, and Journal of the Institute of Actuaries 1860; 8(6): 301-10.
- 15) Balan TA, Putter H. A tutorial on frailty models. Statistical Methods in Medical Research 2020; 29(11): 3424-54.
- 16) Mota A, Milani EA, Calsavara VF, et al. Weighted Lindley frailty model: estimation and application to lung cancer data. Lifetime Data Anal 2021; 27(4): 561-87.
- 17) 石井太. 日本版死亡データベースの構築に関する研究. わが国の長寿化の要因と社会・経済に与える影響に関する人口学的研究(その1). 人口問題研究 2015; 71(1): 3-27.
- 18) 石井太, 是川夕. 国際人口移動の選択肢とそれらが将来人口を通じて公的年金財政に与える影響. 日本労働研究雑誌 2005; 662: 41-53.
- 19) 堀内四郎. 老化と寿命の人口学～社会科学・生命科学・数理科学の交錯領域～. 稲葉寿(編). 現代人口学の射程. 京都: ミネルヴァ書房 2007; 98-124.