

フレイルティモデルのわが国の
悪性新生物コーホート死亡率への応用¹⁾

慶應義塾大学経済学部 4 年 21 組 21914598 都築英莉

1) 本稿の執筆に際して、石井太教授（慶應義塾大学経済学部）から多くの有益な助言をいただいた。ここに記して感謝を申し上げます。

概要

本研究は、わが国の男性コーホート悪性新生物死亡率に、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。

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。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、全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。

わが国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う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

目次

1	先行研究	4
1.1	わが国の悪性新生物死亡率年齢パターン分析の例	4
1.2	フレイルティモデルの概念とその応用	4
1.2.1	人口学的不均一性と選択性	4
1.2.2	フレイルティ	5
1.2.3	フレイルティモデルの応用例	7
2	データ・方法	7
2.1	データ	8
2.2	方法	8
2.2.1	コホート悪性新生物死亡率の推計	8
2.2.2	フレイルティモデルへのあてはめ	9
3	結果	10
3.1	コホート悪性新生物死亡率の推定結果	10
3.2	フレイルティモデルの当てはめ結果	10
4	考察	11
4.1	男性のコホート死亡率の動向	11
	補遺 A 女性のコホート死亡率のあてはめ	15
A.1	データ	15
A.2	方法	15
A.2.1	コホート悪性新生物死亡率の推計	15
A.2.2	Gamma-Gompertz with period モデル (以下、GGP モデル) へのあてはめ	16
A.3	結果	16
A.4	考察	17

目次

1	レキシストライアングルの概念	18
2	コーホート悪性新生物死亡率の推移 (男性)	19
3	コーホート悪性新生物死亡率の生命表老化率 (男性)	20
4	生命表老化率を直線回帰した場合の傾きの推移 (男性)	21
5	ガンマゴンパーツモデルの当てはめ結果の推移 (男性)	22
6	ガンマワイブルモデルの当てはめ結果 (男性)	23
7	ガンマワイブルモデルのパラメータの推移 (男性)	24
8	ガンマワイブルモデルの切片の推移 (男性)	25
9	主要死因の年齢調整死亡率の推移 (男性) 1950-2019	26
10	当てはめ結果 (女性,GGP モデル,GWP モデル, 実績値)	27
11	当てはめ結果 (女性,GGP モデル,GG モデル, 実績値)	28

表目次

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).....	29
2	各モデルの平均二乗誤差 (女性)	30
3	推定パラメータの結果 (女性,GGP モデル).....	31

はじめに

わが国は 1970 年以降生活習慣病などの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もいえよう。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。しかし、死因別死亡率、特に悪性新生物死亡率は年齢、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。その課題として、モデリングに個人の死亡リスクの不均一性 (Heterogeneity) が考慮されていない点がある。この効果を考慮したフレイルティ (Frailty) モデルの有効性は、複数の先行研究で示されているが、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男女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、わが国のコーホート悪性新生物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。

1 先行研究

1.1 わが国の悪性新生物死亡率年齢パターン分析の例

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。重松他 (1986) 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。南條他 (1990) は同じ死因について、1891~1987 年の年齢別死亡率に Heligman-Polland モデルの当てはめを試みた。また、Gambill et al.(1986) 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。

1.2 フレイルティモデルの概念とその応用

1.2.1 人口学的不均一性と選択性

死亡率の年齢パターンの数理モデルとして知られているモデルの一つにゴンパーツモデル (Gompertz 1825) がある。

$$\mu(x) = ae^{bx}$$

これは、死亡率は年齢とともに指数関数的に増加するという仮定に基づいており、各年齢において各人が同じ生存確率になるという仮定ともいえる。(Carey and Roach 2020, Yashin et al. 2016) しかし、Carey and Roach(2020) は、この仮定に対し、死に至るリスクは遺伝子や成長する環境などさまざまな要因が含まれるため、個人間で死亡リスクが異なる可能性を述べている。

このように、個人によって死に対する脆さ(フレイルティ²⁾、Frailty)が異なる考えを人口学的不均一性という。また、この脆弱性が不均一であることによって、集団内の人口が高齢化するにつれて死亡リスクの高い個人が先に死亡し、低い個人が生き残るといふ、ふるい分けのように選ばれる考えを人口学的選択性という(Carey and Roach 2020)。そのため、人口学的不均一性によって、フレイルティの異なる個人はそれぞれ異なる死亡率パターンを示すため、それに応じてコーホート全体の死亡率パターンも変化するだろう。実際に、Vaupel et al.(1998) は、人間をはじめとする複数の動物実験を通して、高齢部分では死亡率の増加速度が減速することを述べている。

Carey and Roach(2020) は、この例としてキイロショウジョウバエの二つの架空のサブコーホートを用いて試みた。まず、それぞれのサブコーホートの死亡率がゴンパーツ曲線に従うものとし、違うパラメータ b を当てはめる。死亡率が高いサブコーホート A の初期の数をサブコーホート B の 10 倍にし、サブコーホート A と B を合わせた全体の死亡率を観察した。最初、初期の数が多く死亡率の高い A の影響が大きいため、グループ全体の死亡率曲線は A の死亡率曲線と近似していた。しかし、次第に A の数は減って逆転し、生き残っている B の死亡率曲線に影響され、全体の死亡率曲線が低下し始めた。つまり、サブコーホート A・B どちらもゴンパーツ曲線を仮定したため、全ての日数を通して死亡率は上がり続けていたのにも関わらず、全体の死亡率はある日数から下がり始めたのである³⁾。Vaupel et al.(1979) はこれをフレイルティの不均一性のためと述べている。

このような個人間での死亡リスクの違いは一般的に観察されず、測定することが容易ではない(Kendall et al. 2011)。また、このリスクは個人によって異なるため、複雑で、それぞれが独立してランダムに集団全体に影響していると考えられる。そこで、個人それぞれの死亡リスクがわからなくても、その不均一性を説明する手段として、集団全体の変動を説明する確率変数を仮定することは合理的であるといえよう。(Wachter 2014)。

1.2.2 フレイルティ

各個人には特有の脆弱さがあるという仮定のもと、死亡率モデリングにランダム効果を導入した先行研究に Beard(1959) がある。Beard(1959) はこの効果をフレイルティではなく、"longevity factor(長寿係数)" と定義している。標準死力にゴンパーツメイカム関数

2) フレイルティという言葉は、幅広い分野で使われている。例えば、医学分野では、高齢者の運動機能の脆弱性を計測する Podsiadlo and Richardson(1991) の Get up and Go(TAG) test がある。他にも、Duchateau and Janssen(2008) は病院間で患者の生存期間を比較することで各病院のパフォーマンスの良さ(脆弱性)を定量化することもできると提案している。

3) 他の例に、Vaupel and Carey(1993) がある。

(Makeham 1867) を用い、

$$\mu(x) = c + ae^{bx}$$

ここにフレイルティの変数 (z) を加えると、

$$\mu_i(x) = c + z_i ae^{bx}$$

となる。また、フレイルティ (z) の分布にはガンマ分布を用いた。

$$f(z) = \lambda^k z^{k-1} \left[\frac{e^{-\lambda z}}{\Gamma(k)} \right] \quad (1.1)$$

これは Perks(1932) のロジスティックモデルになることが知られている。

$$\mu(x) = \frac{ae^{bx}}{1 + ae^{bx}} + c$$

このランダム効果をフレイルティと定義したのは Vaupel et al.(1979) である。フレイルティ z を持つ、 x 歳における瞬間 y の個人の死力を

$$\mu_i(x, y, z) = z \cdot \mu_i(x, y, 1)$$

と提案した。 $z = 1$ は、標準フレイルティであり、例えば $z = 2$ であれば、どの年齢においても標準よりも 2 倍死にやすいことを示している。Vaupel et al.(1979) はさらにこの式を簡単にして、

$$\mu(z) = z \cdot \mu$$

と表している。また、Vaupel et al.(1979) はフレイルティの分布にガンマ分布 (1.1) を用いており、これは k の値によってさまざまな分布をとることができるため、柔軟であり分析に適していると述べている。例えば $k = 1$ の時は指数分布に従い、 k が大きい場合は釣鐘型の分布になる。

Manton et al.(1986, 1993) は、汎用のフレイルティモデルとして t を年齢、 $\mu_0(t)$ を標準死力、 γ を変動係数とすると、

$$\mu(t) = \frac{\mu_0(t)}{[1 + n\gamma^2 \int_{t_0}^t \mu_0(u) du]^{\frac{1}{n}}}$$

となるモデルを提案した。これは、 $n = 1$ の時はガンマフレイルティモデル、 $n = 2$ のときは逆ガウスフレイルティモデルになる。また、新たなフレイルティモデルとして Manton et al.(2008) は、 $n = 0$ のときのモデルが、 $n = 1, 2$ のフレイルティ分布よりもピークが低いため、超高齢部分での死亡率鈍化をよりよく説明できると提案した。

フレイルティの分布には他にも離散分布 (Nickell 1979)、安定分布 (Hougaard 1986a)、逆ガウス分布 (Hougaard 1984)、複合ポアソン分布 (Aalen 1988, 1992)、対数正規分布、電力分散関数 (PVF)(Tweedy 1984, Hougaard 1986b) がある (Manton et al. 1986, Duchateau and Janssen 2008,

Wienke 2010)。標準死力分布としては、ゴンパーツ分布、ワイブル分布、対数正規、対数ロジスティック分布、ガンマ分布があげられる (Duchateau and Janssen 2008, Wienke 2010)。

これらは全て単変量フレイルティモデルとなるが、多変量フレイルティモデルもある。単変量フレイルティモデルでは、各個人が独立であることを仮定しているが、例えば、遺伝子とアウトカムに相関がある場合、つまり、同じ集団内で同じフレイルティ変数を持っていたり、相関があることを考慮する場合に多変量フレイルティモデルが用いられる (Wienke 2010)。

1.2.3 フレイルティモデルの応用例

フレイルティモデルを応用した先行研究は複数ある。例えば、Nickell(1979) は各個人の失業から抜け出す確率を推定するために、二項フレイルティモデルを用いた。また、Jeong et al.(2003) は、乳がんの臨床試験の生存データをモデル化するためにガンマフレイルティモデルを、Aalen and Tret(1999) は、ノルウェーの 1953~1993 年の精巣がんの発症率モデル構築に複合ポアソンフレイルティモデルを用いた。他にも、Erickson and Scheike(2015)、de Castro et al.(2015)、Sattar et al.(2015)、Liu(2014) の生存分析への応用例がある。

また、フレイルティモデルをコーホート悪性新生物死亡率に適用させた先行研究も複数ある。例えば、Manton et al.(1986) は、フレイルティの分布としてガンマモデル、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 and Wilmoth(1998) 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・メイカムモデルを用いて分析を行った。

このように、フレイルティ (Frailty) モデルの有効性は、複数の先行研究で示されているが、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男女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、わが国のコーホート悪性新生物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。

2 データ・方法

本研究では、女性コーホートでは男性と同じような挙動が観察されなかったことから、男性のみのデータを用いて分析を行なった。また、女性のコーホート悪性新生物死亡率について、補遺 A において追加的な分析を行なった。

2.1 データ

本研究で分析対象とするわが国の男性コーホート悪性新生物死亡率は、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) 」⁴⁾と、厚生労働省「人口動態統計」を用いて算出を行った。JMD とは、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。本研究では、コーホート別の死亡数の算出に JMD で提供されている「レキシストライアングルによる死亡数 (1 歳 × 1 年)」を使用した。ここで横軸に時間、縦軸に年齢を取ったレキシス図 (図 1) において、暦年 t 年、満 x 歳の死亡数は、 $\{(T, X) | T \in [t, t + 1), X \in [x, x + 1)\}$ という黒枠の正方形領域内の死亡点として与えられるが、このうち、左上の直角二等辺三角形の領域は $t - x - 1$ 年生まれコーホート、右下の直角二等辺三角形の領域は $t - x$ 年生まれコーホートとなっている。レキシストライアングルはこれらを区別したものであり、左上の領域を「上方トライアングル」、右下の領域を「下方トライアングル」と呼ぶ。さらに、コーホート死亡率の分母には、JMD の「リスク対応生存延べ年数 (1 歳 × 1 年)」を使用した。ここで、「リスク対応生存延べ年数」とは、ある年齢 × 時間区間において、死亡リスクにさらされる生存延べ年数を推計したものである。また、本研究では、厚生労働省「人口動態統計」の「死亡数、性・年齢 (5 歳階級別)・死因 (死因簡単分類)」から、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得て、これを男性の年齢階級別死亡数に占める悪性新生物死亡の割合の基礎として用いた。

2.2 方法

2.2.1 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 $M^c_{x,i}$ を以下の方法により算出した。

まず、「人口動態統計」における 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する。さらに 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。次に、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 ($D^c_{x,i}$) を算出した。

4) JMD の構築方法に関しては、石井 (2015) を参照されたい。

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 $E_{x,i+j}^c$ と、暦年 $i+j+1$ 年、満年齢が x 歳のリスク対応延べ年数 $E_{x,i+j+1}^c$ を用いて、

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

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。

2.2.2 フレイルティモデルへのあてはめ

本研究では、Manton et al.(1986) の先行研究を参考に、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。今、標準的な生命表の生存数関数を $l(x)$ とすると、死力は、

$$\mu(x) = -\frac{l'(x)}{l(x)} = -\frac{d \log[l(x)]}{dx}$$

である。この時、 x_0 歳以降の累積死力 (ハザード) 関数を $H(x)$ とすると、 $H(x) = \int_{x_0}^x \mu(y) dy = -\frac{\log[l(x)]}{\log[l(x_0)]}$ であり、 $l(x) = l(x_0) \cdot e^{-H(x)}$ 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、 $l(x) = l(x_0) \cdot e^{-zH(x)}$ となる。

今、フレイルティ z が、 $x = x_0$ において確率密度関数が $f(z) = \frac{(z^{\kappa-1} \cdot e^{-\theta z})}{(\theta - \kappa \Gamma(\kappa))}$ で表されるガンマ分布に従うとする。この分布の期待値と分散は $E(z) = \frac{\theta}{\kappa}$ 、 $V(z) = \frac{\theta}{\kappa^2}$ である。この時、全体の平均的な生存数 $\bar{l}(x)$ は、

$$\bar{l}(x) = l(x_0) \int_0^{\infty} e^{zH(x)} f(z) dz = l(x_0) \left[\frac{\theta}{\theta + H(x)} \right]^{\kappa}$$

と表される。ここで、標準的な死力のフレイルティが 1 であることから $E(z) = 1$ とすると $\theta = \kappa$ であり、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。これを用いて、全体の平均的な死力 $\bar{\mu}(x)$ は、

$$\bar{\mu}(x) = -\frac{d \log[\bar{l}(x)]}{dx} = -\frac{d}{dx} \left\{ \log l(x_0) + \kappa \log \left(\frac{\kappa}{\kappa + H(x)} \right) \right\} = \frac{\kappa \mu(x)}{\kappa + H(x)} = \frac{\mu(x)}{(1 + \gamma^2 H(x))} = \frac{\mu(x)}{(1 + \gamma^2 \int_{x_0}^x \mu(y) dy)} \quad (1)$$

となる。

また、本研究では、標準的な死力として、ゴンプーツモデル： $\mu(x) = \alpha e^{\beta x}$ ($\alpha > 0$) と、ワイブルモデル： $\mu(x) = \alpha x^{\beta-1}$ ($\alpha > 0, \beta > 0$) を用いて推定を行った。

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すると全体の平均的な死力 $\bar{\mu}(x)$ は、 α, 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 $M^c_{x,i}$ は、死力 $\bar{\mu}_{x+0.5}$ の近似値であることから、Horiuchi and Wilmoth (1998) 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 $M^c_{x,i}$ 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(45歳以降のデータに当てはめることから $x_0 = 45$ としている)。

3 結果

3.1 コーホート悪性新生物死亡率の推定結果

最初に、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2)。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ことがわかる。そこで、対数死亡率を年齢で微分した男性の生命表老化率の推移をに図3に示した。生命表老化率は死亡率の上昇スピードを定量的に表す指標であり、男性ではこれが年齢に対して減少傾向にあることから、中年における死亡率の上昇が老年にかけて減速していることが理解される。一方、この上昇スピードの逓減は一様ではない。図4はコーホートごとの生命表老化率を年齢で単回帰した場合の傾きの推移を示したものである。これを見ると傾きは一定ではなく、特に1910~1920年コーホートで傾きの絶対値が小さくなり死亡率の上昇の減速が緩やかになっていることが観察される。

3.2 フレイルティモデルの当てはめ結果

(1)で推定したコーホート悪性新生物死亡率の実績値に、ガンマゴンプーツモデルおよびガンマワイブルモデルを当てはめ、モデル値とともに示したものが図5および6である。さらに、両モデルの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、全てのコーホートでガンマワイブルモデルのほうがガンマゴンプーツモデルに比べて平均二乗誤差が小さく、当てはまりがよいことがわかる。そこで、以降、ガンマワイブルモデルのみの結果を示すこととする。図7は、ガンマワイブルモデルの推定されたパラメータ α, β, γ^2 をコーホートごとに示したものである。まず、 γ^2 について見てみると、1900年生まれコーホートから1910年半ば生まれコーホートまでは値が低下するが、それ以降のコーホートでは再び上昇し、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 はフレイルティ分布の変動係数の二乗であったから、このパラメータの値が小さいことは、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変化は小さくなり、対数死亡率がより直線的になることを示している。一方で、 α 、 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方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こととした。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 $\log(\alpha) + (\beta - 1)\log(x_0)$ とした。図 8 はこの切片の推移を示したものである。切片が小さくなることは全ての年齢を通して、死亡率が低いことを表しているが、図からは 1930 年生まれコーホートで切片が急速に低下していることが観察される。

4 考察

4.1 男性のコーホート死亡率の動向

図 3 では生命表老化率が年齢に対して減少傾向にあることから、中年における死亡率の上昇が老年にかけて減速していることを観察した。堀内 (2007) 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とく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思われることができる。一方、図 8 によれば、標準的な死亡パターンの x_0 時点のレベルは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 4 で観察された 1910~1920 年生まれで生命表老化率の傾きの絶対値が低下したことや、フレイルティの変動係数の二乗である γ^2 の低下は高齢部での悪性新生物死亡率の悪化を引き起こした。主要死因の年齢調整死亡率の推移を示した、図 9 に見る通り、1970 年以降脳血管疾患の死亡率は急速に低下し、1980 年代半ば以降には悪性新生物死亡率よりも低くなった一方で、この間、悪性新生物死亡率は上昇を続けてきた。1920 年生まれコーホートは 1970 年に 50 歳に到達し、以降、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ている。このため、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可能性が考えられる。しかしながら、図 9 に見る通り、1990 年代後半からは悪性新生物死亡率も低下を開始した。このため、1930 年生まれコーホート以降では標準的な死亡パターンの x_0 時点のレベルが低下し、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が持つ中年上昇パターンに戻り、 γ^2 が上昇して高齢死亡率も低下したことが推察される。

おわりに

本研究では、男性のコーホート悪性新生物死亡率にフレイルティモデルを当てはめて、その動向を分析した。本研究の分析結果に基づけば、わが国の男性の悪性新生物死亡率をコーホート別に観察した場合、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う変遷を遂げてきたことが理解できた。今後、フレイルティモデルなどのわが国の悪性新生物死亡率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と考えられる。

参考文献

- 石井太 (2010) 「死因から見た医療と寿命」『統計』, Vol.61(9), pp.2-9.
- 石井太 (2015) 「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』, Vol.71(1), pp.3-27.
- 重松峻夫, 久永富士朗, 南條善治 (1986) 「三代成人病死亡の Cohort 解析」, 『人口学研究』, Vol.9, pp.31-47.
- 南條善治, 重松峻夫, 吉永一彦 (1990) 「年齢別死亡率のパラメタライズドモデル」『人口学研究』, Vol.13, pp.27-35.
- 堀内四郎 (2007) 「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, pp.98-124.
- Aalen, O. O. (1988) "Heterogeneity in survival analysis," *Statistics in Medicine*, Vol.7, pp.1121-37.
- Aalen, O. O. (1992) "Modelling heterogeneity in survival analysis by the compound Poisson distribution," *Annals of Applied Probability*, Vol.4, pp.951-72.
- Aalen, O. O. and Tretli, S., (1999) "Analyzing incidence of testis cancer by means of a frailty model," *Cancer Causes Control*, Vol.10, pp.285-92.
- Beard, R. E. (1959) "Note on some mathematical mortality models," *The Lifespan of Animals. Ciba Foundation Colloquium on Ageing*, pp.302-11.
- Carey, J. R. and Roach, D. (2020) *Biodemography*, Princeton University Press.
- De Castro M, and Chen, M. H., Zhang, Y. (2015) "Bayesian path specific frailty models for multi-state survival data with applications," *Biometrics*, Vol.71, pp.760-71.
- Duchateau, L. and Janssen, P. (2008) *The frailty model*, Springer.

- Eriksson, F. and Scheike, T. (2015) "Additive gamma frailty models with applications to competing risks in related individuals," *Biometrics*, Vol.71, pp.677–86.
- Gambill, B. A., Yashin, A.I., Vaupel, J.W. et al. (1986) "Cause Specific Mortality in Japan. Contour Maps Approach," *IIASA Working Paper*, WP86-078.
- Gompertz, B. (1825)"On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, Vol.115, pp.513–83.
- Horiuchi, S. and Coale, A. J.(1990) "Age patterns of mortality for older women: an analysis using the age-specific rate of mortality change with age," *Mathematical Population Studies*, Vol.2(4), pp.245-67.
- Horiuchi, S. and Wilmoth, J. R.(1997)" Age patterns of the life table aging rate for major causes of death in Japan, 1951-1990,"*The Journals of Gerontology Series A:BioSciences and Medical Sciences*,Vol.52(1), pp.B67-77.
- Horiuchi, S. and Wilmoth, J. R. (1998) "Deceleration in the age pattern of mortality at older ages," *Demography*, Vol.35(4), pp.391-412.
- Hougaard, P.(1984) "Life table methods for heterogeneous populations: Distributions describing the heterogeneity," *Biometrika*, Vol.71(1), pp.75–83.
- Hougaard, P. (1986a) "A class of multivariate failure time distributions,"*Biometrika*, Vol.73, pp.671-8.
- Hougaard, P. (1986b) "Survival models for heterogeneous populations derived from stable distributions," *Biometrika*, Vol.73, pp.387-96.
- Jeong, J. H. and Jung, S. H., Wieand, S. (2003) "A parametric model for long-term follow-up data from phase III breast cancer clinical trials," *Statistics in Medicine*, Vol.22, pp.339-52.
- Kendall, B. E. and Fox, G. A., Fujiwara, M., Nogueira, T. M. (2011) "Demographic heterogeneity, cohort selection, and population growth," *Eco*, Vol.92, pp.1985-93.
- Liu, X. "Survival Models on Unobserved Heterogeneity and their Applications in Analyzing Large-scale Survey Data," *Journal of biometrics biostatistics*, Vol.5.
- Makeham, W. M.(1867) "On the law of mortality," *Journal of the Institute of Actuaries*, Vol.13(6), pp.325-358.
- Manton, K. G. and Akushevich, I., Kulminski, A. (2008) "Human mortality at extreme ages: data from the national long term care survey and linked medicare records,"*Mathematical Population Studies*, Vol.15(2), pp.137–59.
- Manton, K. G. and Lowrimore, G., Yashin, A. I. (1993) "Methods for combining ancillary data in stochastic compartment models of cancer mortality: generalization of heterogeneity models," *Mathematical Population Studies*,Vol.4(2), pp.133–47.

- Manton, K. G. and Stallard, E., Vaupel, J. W.(1986) "Alternative models for the heterogeneity of mortality risks among the aged," *Journal of the American Statistical Association*, Vol.81(395), pp.635-44.
- Nickell, S.(1979)"Estimating the Probability of Leaving Unemployment," *Econometrica*, Vol.47(5), pp.1249 -66.
- Perks, W. (1932)"On some experiments in the graduation of mortality statistics," *Journal of the Institute of Actuaries*,Vol.63(1), pp.12-57.
- Podsiadlo, D. and Richardson, S. (1991)"The timed "Up Go" : a test of basic functional mobility for frail elderly persons," *Journal of the American geriatrics Society*,Vol.39(2), pp.142-8.
- Sattar, A. and Sinha, S. K., Wang, X-F., Li, Y. (2015) "Frailty models for pneumonia to death with a left-censored covariate," *Statistics in medicine*, Vol.34, pp.2266-80.
- Tweedy, M. (1984) "An index which distinguishes between some important exponential families," *Statistics: Applications and New Directions, Proceedings of the Indian Statistical Institute Golden*, pp.579-604.
- Vaupel, J. W. and Carey, J. R.(1993) "Compositional interpretations of medfly mortality," *Science*, Vol.260(5114), pp.1666-67.
- Vaupel, J. W. and Carey, J. R.,Christensen, K., Johnson, T. E., Yashin, A. I., Holm, N. V., Iachine, I. A., Kannisto, V., Khazaeli, A. A., Liedo, P.,Longo, V. D., Zeng, Y., Manton, K.G., Curtsinger, J. W., (1998)"Biodemographic trajectories of longevity," *Science*, Vol.280(5365), pp.855-60.
- Vaupel, J. W. and Manton, K. G., Stallard, E. (1979) "The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality," *Demography*,Vol.16(3), pp.439-54.
- Wachter, K. W. (2014) Essential demographic methods, *Harvard University Press*.
- Wienke, A.(2010) Frailty Models in Survival Analysis, *Chapman and Hall/CRC*.
- Yashin, A. I. and Stallard. E., Land, K. C. (2016) Biodemography of aging: Determinants of healthy life span and longevity, *Springer*.

補遺 A 女性のコーホート死亡率のあてはめ

本研究では男性を対象として分析を行なったが、女性のコーホートでは男性と同じような挙動が観察されなかった。死亡率の動向の変化にはさまざまな要因が影響するため、その原因を述べることは難しいが、考えられる要因の一つとしてピリオド効果がある。これは、年を経るごとに生活様式や環境が変わることにより、死亡パターンが変わっていくものである。しかし、前述のフレイルティモデルは、コーホートに対するモデリングであり、ピリオド効果を考慮していない。このため、女性の死亡率がピリオド影響を受けているため、コーホート死亡率の挙動が男性と異なってしまうことが可能性としてあげられる。そこで、この補遺では、女性のコーホート死亡率のあてはめとして、ピリオド効果を考慮した Horiuchi and Wilmoth(1998) を参考に、1950~1985 年の 55~89 歳の 5 歳 × 5 年の女性悪性新生物死亡率のモデリングに関する追加的分析を行う。

A.1 データ

補遺では、JMD から、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 (5 歳 × 5 年)」を使用した。また、厚生労働省「人口動態統計」からは、1950~1925 年の男性の 5 歳階級別悪性新生物死亡数と全死因死亡数を用いた。

A.2 方法

A.2.1 コーホート悪性新生物死亡率の推計

生まれ年が $i \sim i + 4$ 年、年齢が $x \sim x + 4$ 歳のグループの女性悪性新生物死亡率について、1895~1985 年生まれコーホートの 55~89 歳を対象に、以下の方法により算出した。

まず、「人口動態統計」から、1950~1985 年の各年の 5 歳階級別の悪性新生物死亡数割合を算出することにより、各歳別の悪性新生物死亡数割合を算出した。次に、この割合を JMD の 1950~1985 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 1950~1985 年の各年のレキシストライアングル別悪性新生死亡数が推計できる。そこで、これを期間、5 歳階級年齢別に集計し直すことによって、期間 $i \sim i + 4$ 年、年齢が $x \sim x + 4$ 歳の悪性新生物死亡数 ($D_{x \sim x+4, i \sim i+4}^c$) を算出した。このとき、よって、コーホート死亡率算出の際の分母となる、生まれ年が $i \sim i + 4$ 年、年齢が $x \sim x + 4$ 歳のコーホートリスク対応延べ年数 ($E_{x \sim x+4, i \sim i+4}^c$) を用いて、コーホート死亡率 $M_{x \sim x+4, i \sim i+4}^c$ を、

$$M_{x \sim x+4, i \sim i+4}^c = \frac{D_{x \sim x+4, i \sim i+4}^c}{E_{x \sim x+4, i \sim i+4}^c}$$

として推計した。

A.2.2 Gamma-Gompertz with period モデル (以下、GGP モデル) へのあてはめ

本研究では、Horiuchi and Wilmoth(1998) の GMP(gamma-Makeham with period) モデルを参考に、フレイルティの分布としてガンマ分布を用い、標準的な死力をゴンパーツモデル： $\mu(x) = \alpha e^{\beta x}$ ($\alpha > 0$) とした GGP モデルと、ワイブルモデル： $\mu(x) = \alpha x^\beta$ ($\alpha > 0$) とした GWP(Gompertz-Weibull with period) モデルを用いてモデリングを行った。今、GGP モデルにおいて、 i 番目の 5 歳階級別のグループと j 番目の期間 5 年のグループの死亡率 $m_{i,j}$ は、 z をフレイルティの変数とすると、

$$m_{i,j} = \bar{z}_{i,j} \alpha_j e^{5\beta(i-1)}$$

となる。このとき、

$$\bar{z}_{i,j} = \frac{1}{1 + \gamma^2 \sum_{u=1}^i g_u \alpha_{j-i-u} e^{5\beta(u-1)}}$$

となる。また、GWP モデルにおいて、死亡率 $m_{i,j}$ は、

$$m_{i,j} = \bar{z}_{i,j} \alpha_j [5(i-1)]^\beta$$

となる。このとき、

$$\bar{z}_{i,j} = \frac{1}{1 + \gamma^2 \sum_{u=1}^i g_u \alpha_{j-i-u} [5(u-1)]^\beta}$$

となる。 g_u はその年齢グループにおける死亡にさらされた年数であり、中間点を起点として考えると最初と i 番目の年齢グループは $g_u = 2.5$ となり、その他のグループは $g_u = 5$ として最小二乗法により推定した。

A.3 結果

女性のコーホート悪性新生物死亡率を、GGP モデルと GWP モデルに当てはめたときの結果が図 10 であり、モデル別の平均二乗誤差を示したものが表 2 である。ここから、GGP モデルの方が GWP モデルよりも当てはまりが良いことが観察される。そこでこれ以降、GGP モデルのみの結果を示すこととする。

表 3 は、GGP モデルの推定されたパラメータを示している。次にこれを、ピリオド効果を含まない Gamma-Gompertz モデル (GG モデル) と比較する。GG モデルはコーホートごとにパラメータを推定し、算出する。今、GG モデルにおいて、 $c \sim c+5$ 年コーホートの GG モデルの死亡率 $m_i^{c \sim c+4}$ は、

$$m_i^{c \sim c+4} = \bar{z}_i \alpha^{c \sim c+4} e^{5\beta^{c \sim c+4}(i-1)}$$

となる。このとき、

$$\bar{z}_i^{c \sim c+4} = \frac{1}{1 + (\gamma^2)^{c \sim c+4} \sum_{u=1}^i g_u \alpha^{c \sim c+4} e^{5\beta^{c \sim c+4}(u-1)}}$$

となる。ここで、1905 年生まれ以降のコーホートは、データ数が少ないことから、1895 年から 1904 年生まれコーホートのみ用いて比較を行った。図 11 は GG モデルと GGP モデルの当てはめ結果を示したものである。どちらも直線的な様相になっており、GG モデルの逓減が小さいことがわかる。また、GG モデルのフレイルティ効果を示す γ^2 パラメータは、1895 年から 1899 年生まれコーホートでは、0.8253、1900 年から 1904 年生まれコーホートでは、0.3882 となり、いずれも表 3 にある GGP モデルの γ^2 パラメータの値より小さい値となった。

A.4 考察

図 11 から、GG モデル、GGP モデルとも実績値のような直線的な死亡曲線となり、実際に、GG モデルの γ^2 パラメータは小さいものになっている。しかしながら、これは女性の悪性新生物死亡率においてフレイルティ効果がないことを意味しているのではない。ピリオド効果を考慮した GGP モデルでは γ^2 パラメータは、GG モデルのものよりも大きい値となっており、これは女性の死亡率においても、フレイルティ効果は存在しているが、ピリオド効果によって、その効果が見かけ上、弱められたと見ることができる。これが、女性のコーホート悪性新生物死亡率が、男性のコーホート悪性新生物死亡率の様相と異なり、直線的な様相を示した理由であると推察される。

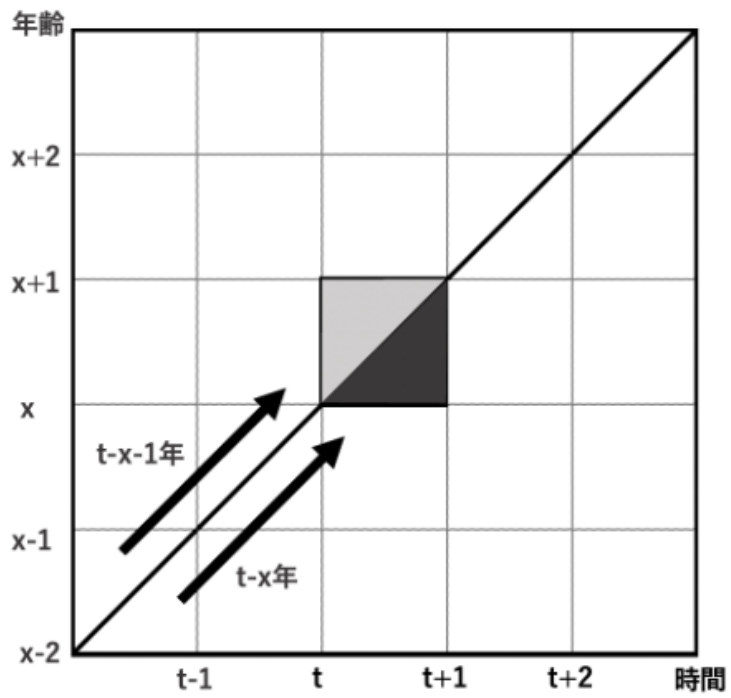


図1 レキシストライアングルの概念

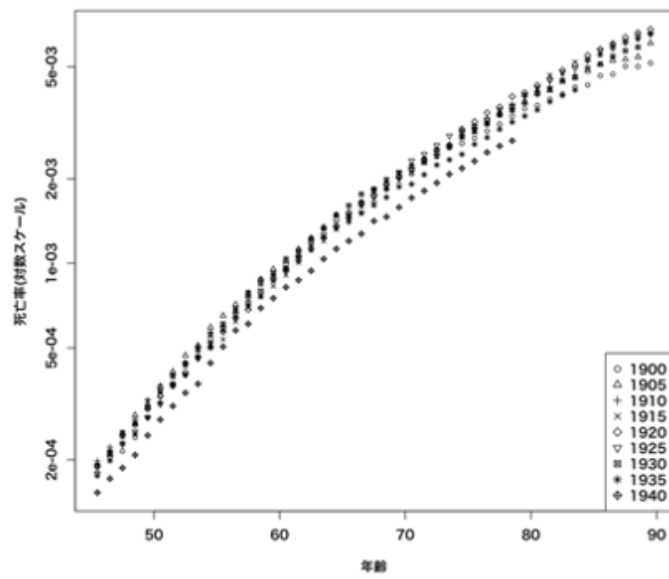


図2 コーホート悪性新生物死亡率の推移 (男性)

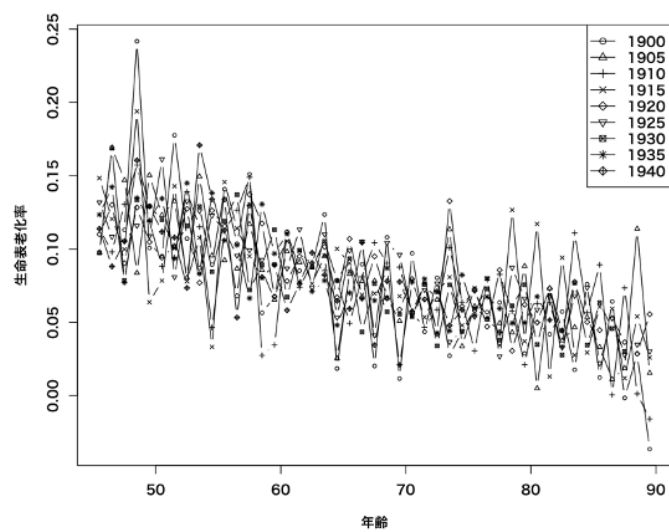


図3 コーホート悪性新生物死亡率の生命表老比率 (男性)



図4 生命表老化率を直線回帰した場合の傾きの推移 (男性)

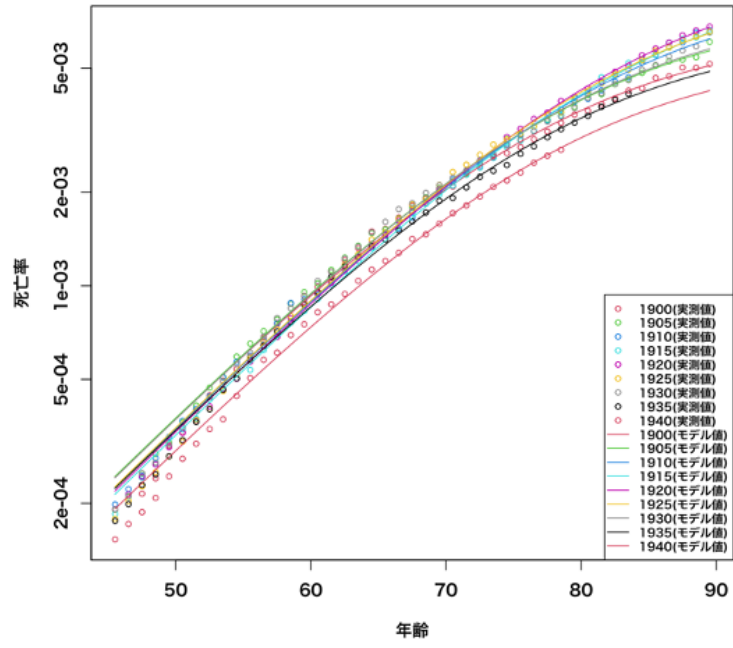


図5 ガンマゴンパーツモデルの当てはめ結果の推移 (男性)

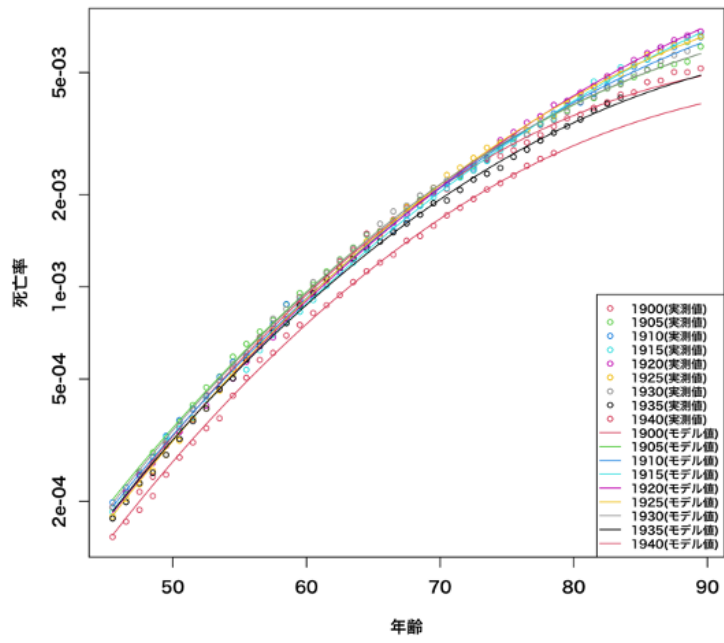


図6 ガンマワイブルモデルの当てはめ結果 (男性)

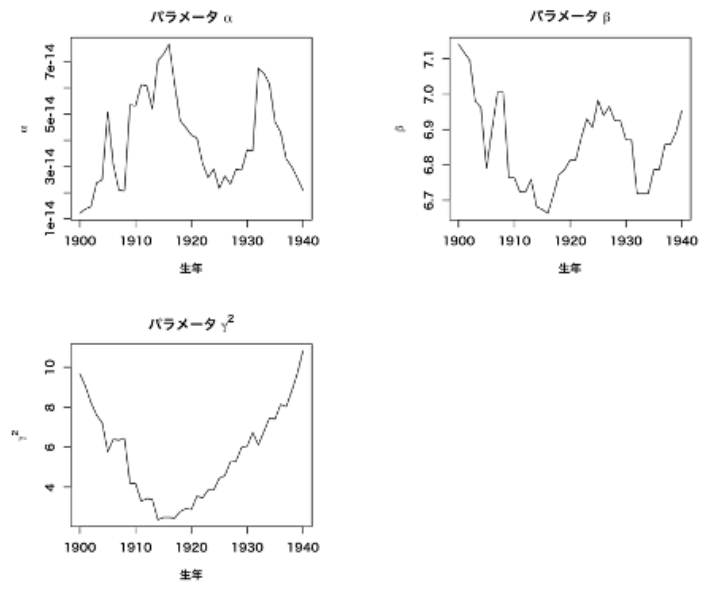


図7 ガンマワイブルモデルのパラメータの推移 (男性)

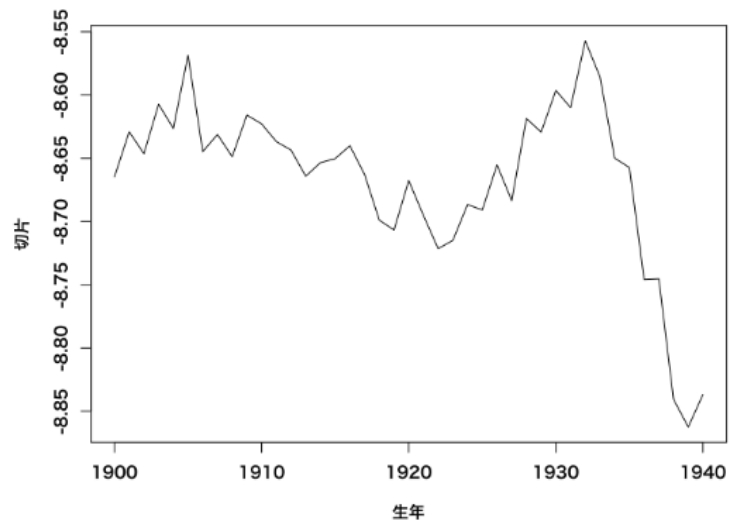


図8 ガンマワイブルモデルの切片の推移 (男性)

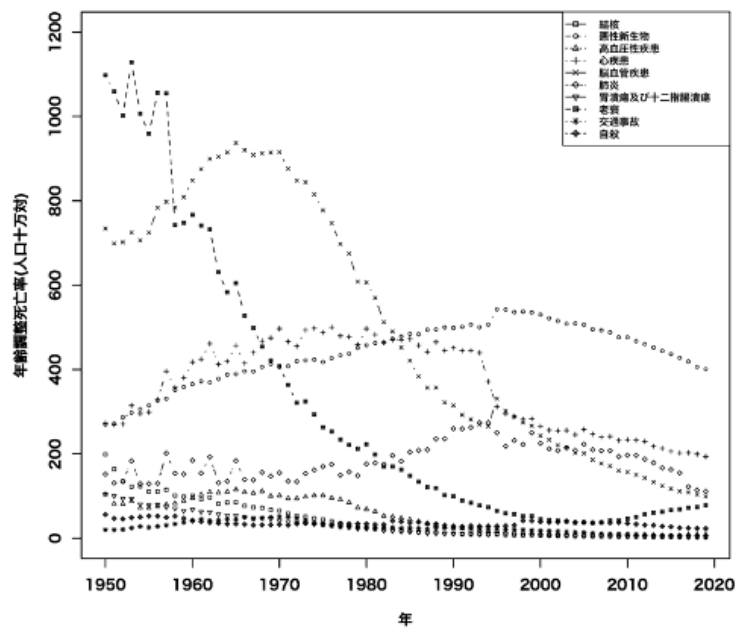


図9 主要死因の年齢調整死亡率の推移(男性) 1950-2019

資料：厚生労働省「人口動態統計」とJMDより筆者算定

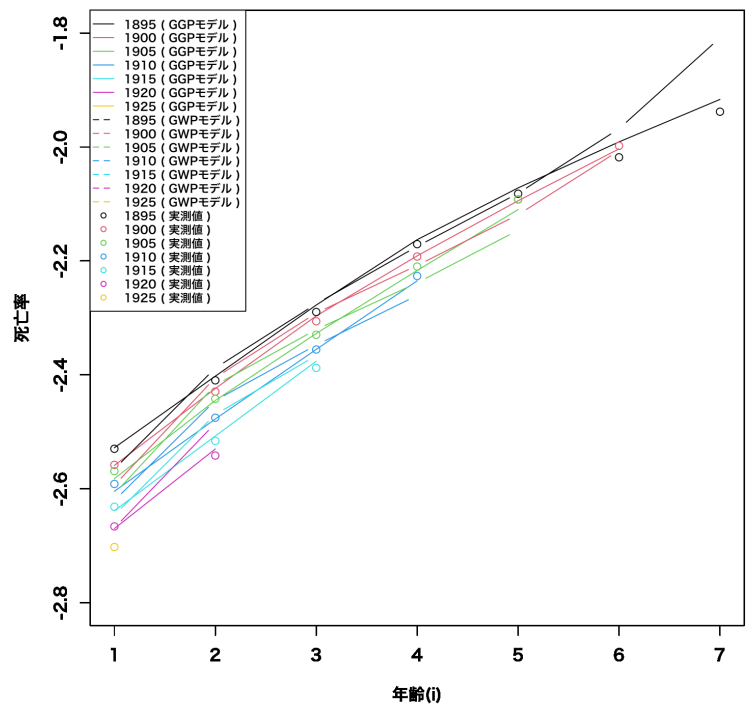


図 10 当てはめ結果 (女性,GGP モデル,GWP モデル, 実績値)

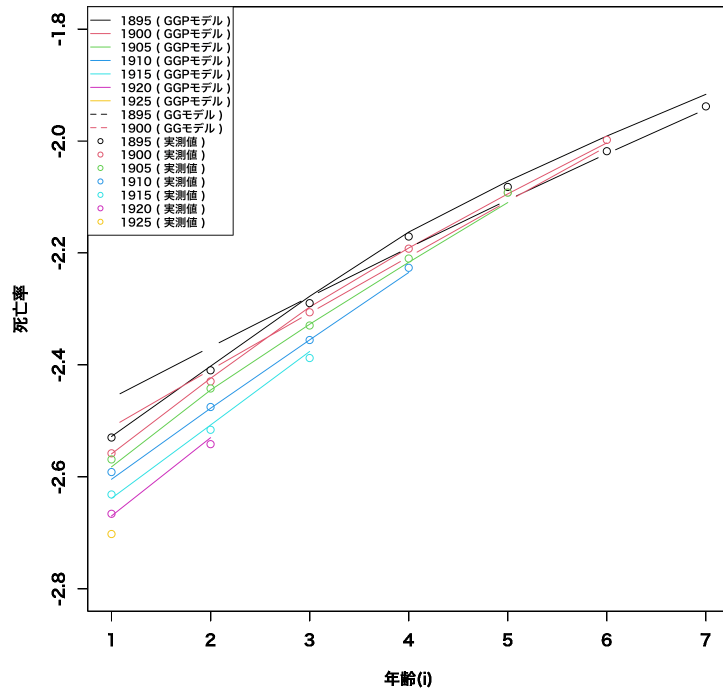


図 11 当てはめ結果 (女性,GGP モデル,GG モデル, 実績値)

表1 ガンマゴソ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	ガンマゴソパーツモデル	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

表 2 各モデルの平均二乗誤差 (女性)

モデル	女性
Gamma-Gompertz with period effects(55-89 歳)	0.0006
Gamma-Weibull with period effects(55-89 歳)	0.0075

表3 推定パラメータの結果 (女性,GGP モデル)

α_1	α_2	α_3	α_4	α_5	α_6	α_7	β	γ^2
0.0030	0.0028	0.0026	0.00250	0.0023	0.0021	0.0020	0.0842	3.4401