

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

都築英莉

March 10, 2023

① 先行研究

- 人口学的不均一性と選択性
- フレイルティモデルの歴史と応用

② データ

③ 方法

④ 結果

⑤ 考察

死亡率年齢パターンモデルの例

$\mu(x) = ae^{bx}$ ゴンパーツ曲線 (Gompertz (1825))

仮定

- 死亡率は年齢とともに指数関数的に増加する
- 各年齢において各人が同じ生存確率になる (Carey and Roach (2020), Yashin et al. (2016))

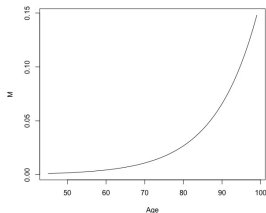


Figure: ゴンパーツ曲線: $u(x) = 0.00002e^{0.09x}$

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 (Carey and Roach(2020))

- 人口学的不均一性

個人によって死に対する脆さ (フレイルティ, Frailty) が異なる

- 人口学的選択性

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 (Carey and Roach.(2020))

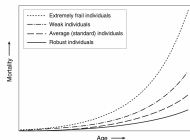


FIGURE 3.7. Mortality patterns of members of subcohorts within a larger cohort. Although mortality occurs in all subcohorts throughout the life course, their differential mortality rates, due to differences in frailty, shape the composition of the aging cohort and thus shape the composite mortality pattern.

Figure: 出典: Biondemography Carey and Roach(2020)

フレイルティの不均一性によって、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

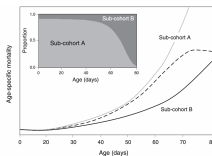


FIGURE 1.9. Illustration of how the composite mortality for two subcohorts, A and B, each subject to Gompertz mortality rates, departs from the Gompertz model (dashed curve). Inset shows the composition of the overall cohort starting with a 10-to-1 ratio of initial numbers of subcohort A relative to subcohort B.

Figure: 出典: Biodemography Carey and Roach(2020)

- 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))。
- そこで、集団全体の変動を説明する確率変数を仮定することによって、その不均一性を説明することは合理的であるといえよう (Wachter(2014))。

Beard(1959)

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

- フレイルティではなく、“longevity factor(長寿係数)” と定義
- 標準死力関数：ゴンパーツ・メイカム関数
- フレイルティ分布：ガンマ分布
- これは Perks(1932) の logistic になる

Vaupel(1979)

$$\mu_j(x, y, z) = z * \mu_j(x, y, 1)$$

$$\mu(z) = z * \mu(x)$$

- 死亡率モデリングに用いるランダムを Frailty(フレイルティ) と定義
- 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
- ガンマ分布： k の値によってさまざまな分布をとることができ、柔軟な分析が可能

Manton et al.(1986,1993)

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、

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

- $n = 1$: 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
- $n = 0$ 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 (Manton et al.(2008))

データ

- 年次別・年齢別・生年別の死亡数：日本版死亡データベース（Japanese Mortality Database）「レキシストライアングルによる死亡数（1 歳 × 1 年）」
- コーホート死亡率の分母：「リスク対応生存延べ年数（1 歳 × 1 年）」
- 悪性新生物死亡数と全死因死亡数：1947～2020 年の男性の 5 歳階級別（5 歳未満は各歳）

方法

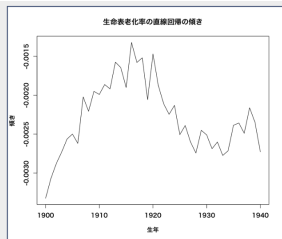
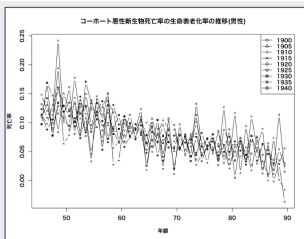
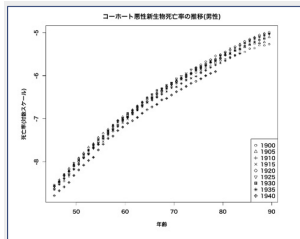
- 1900～1940年に生まれた41コホートの男性を対象とし、45～89歳の年齢別悪性新生物死亡率のモデリングを行う。
- 悪性新生物死亡数と全死因死亡数から、悪性新生物死亡数割合を算出する。さらに5歳以上の悪性新生物死亡数割合にスプライン曲線を当てはめて補間する。
- この割合をJMDの男性のレキシストライアングルによる死亡数(1歳×1年)に乗じる。
- また、コホート死亡率算出の際の分母となる、生まれ年が i 年、満年齢が x 歳のコホートリスク対応延べ年数($E^c_{x,i}$)は、JMDの暦年 $i+j$ 年、満年齢が x 歳のリスク対応延べ年数 $E^c_{x,i+j}$ と、暦年 $i+j+1$ 年、満年齢が x 歳のリスク対応延べ年数 $E^c_{x,i+j+1}$ を用いて、

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

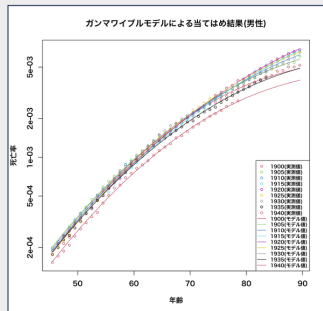
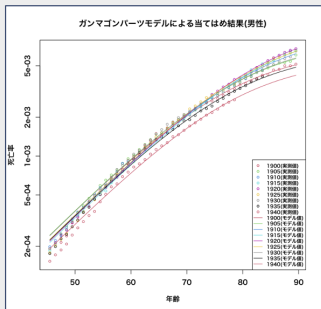
で近似できる。

方法

- $\bar{\mu}(x) = \frac{\mu(x)}{(1+\gamma^2 \int_{x_0}^x \mu(y) dy)}$
- 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： $\mu(x) = \alpha x^{\beta-1}$ ($\alpha > 0, \beta > 0$) を用いて推定を行う。

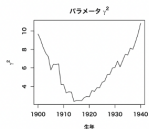
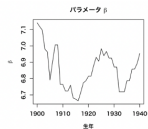
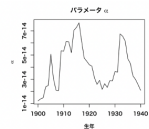


- 悪性新生物死亡率の上昇スピードは年齢とともに逓減している。
- 生命表老化率 (対数死亡率を年齢で微分したもの) を見ると、中年における死亡率の上昇が老年にかけて減速している。
- 死亡率の上昇の減速が緩やかになっている。

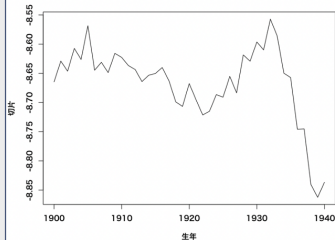


生年	ガンマゴンパーツモデル	ガンマワイブルモデル
1900	0.0073	0.0017
1910	0.0025	0.0015
1920	0.0019	0.0003
1930	0.0060	0.0010
1940	0.0079	0.0010

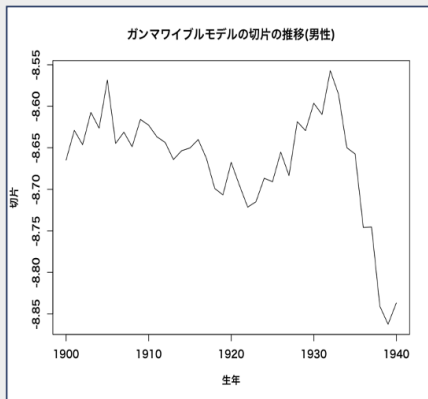
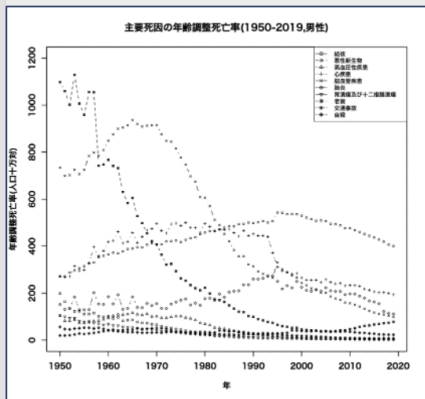
- ガンマワイブルモデルの方が当てはまりが良い。



ガンマワイブルモデルの切片の推移(男性)



- フレイルティのばらつきが小さいことは、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った効果が弱いことを意味する。
- 切片 ($\log(\alpha) + (\beta - 1) \log(x_0)$) 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。



- 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。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た。