

発癌過程に関する数学モデル：

癌の罹患に関する 2-phase k-stage 理論

広島大 原医研 大瀧 慈

早川 式彦 栗原 登

務中昌己 池内 実

要約) 近年の癌に関する多くの研究の結果、癌の前臨床的期間(細胞の癌化からそれが増殖し、腫瘍を形成し、さらに生長して"癌"と診断されるまでの期間)が、従来考えられていたよりも、かなり長く、その分散も大きいことが明らかにされてきた。これらの結果を基に、ここで、発癌過程に関する従来の multistage 理論を再検討し、修正を試みる。新しく得られるモデルを "2-phase k-stage モデル" と呼ぶことにする。

## 1. はじめに

ヒトの各種癌による年齢別死亡率が、ほぼ年齢の 5 ~ 6 乗に比例して増大するという事実は、すでに 1950 年頃から多くの研究者によって注目されていた (Fisher and Holloman

(1951), Nordling (1953), Stocks (1953), Armitage and Doll (1954)) (図 1.1, 1.2 参照). この事実に対して、2通りの数理モデルが提唱され、理論的説明が試みられた。その1つは、Fisher and Holloman による multicell 理論である。この理論は、「1つの組織の中の細胞が癌化するためには、 $k$ 個 ( $k=6$  または  $7$ ) の細胞において、それぞれ独立に変異が生じなければならない」という仮説に基づくものである。他の1つは、Mullen (1951) と Nordling (1953) による multistage 理論である。この理論は、「1個の細胞の癌化は、その細胞においてある一定の非可逆的な複数の stage の変化を経て初めて発生する」という仮説に基づいている。また、Armitage and Doll は、年齢を発癌因子による曝露期間の長さであると解釈して、「癌の発生は、出生から死に至るまでの生涯にわたりほとんど変わる ことのない強さの発癌因子の曝露によるものである」という仮説を立てて、年齢と発癌との関係について、multistage 理論による定量的考察を試みた。その後も、疫学的方法や動物実験によって、発癌と曝露との定量的関係に関する多くの研究が行われている。たとえば、Doll (1971) は、England における内科医を対象とした肺癌の罹患と紙巻きタバコの喫煙との関係を調査し、解析した結果、肺癌の年齢訂正罹患率が、紙

巻きタバコの1日当りの喫煙本数にほぼ比例して増加すること、そして、喫煙期間の長さの4乗に比例することを見いだした(図1.3, 1.4 参照)。また、Lee and O'Neill (1971) は、マウスの皮膚に発癌物質である benzpyrene を塗布して腫瘍の発生状況を観察した結果、腫瘍の発生率は、塗布した発癌物質の濃度の2乗に、そして、塗布期間の3乗に、ほぼ比例することを見い出した。なお、Whittmore (1977) は、曝露の強さの変化が無視できない場合の癌の罹患率の動きについて、multistage 理論による定量的考察を試みている。

一方、癌細胞の増殖や腫瘍の生長に関して、近年注目されるべき研究結果が次々と報告されている。その1つとして、ヒトの癌の生長は、観察の全期間を通じて、ほぼ指数関数的であることが報告されている(Collins (1958), Knoxら(1958), Cressonら(1959), Pollockら(1960), Nathanら(1962), Sprattら(1961))。そして、癌の前臨床的期間の長さは、従来考えられていたよりもかなり長く、特に胃癌や腸癌の原発部の癌に至っては、数10年ないしそれ以上といったオーダーの長期にわたる可能性もあることが論じられている(藤田(1970))。また、発癌性は認められないものの、癌の生長を促進する物質の存在も知られるようになった。最近、Whittmore and Keller (1977) は、発癌過程に関する従来

の  $k$ -stage 理論についての数学的考察を行い、卓越した論評を与えている。そして、その論文の中で、発癌過程の定式化において、腫瘍の生長期間の長さ および そのばらつきを考慮すべきであると説いている。我々は、彼女らの考えを参照して、従来の multi-stage 理論の修正するため、「細胞の癌化に関する曝露の強さは（宿主の）年齢や時刻に依存して変化し得る」、「癌の前臨床的期間の長さ および その分散は無視できない」という仮定を設定し、発癌過程に関する定量的理論の再構築を試みることにする。

## 2. 発癌過程の 2-phase $k$ -stage 理論.

### 2.1 癌化過程と増殖過程

現在までの動物実験や臨床的研究の結果から、発癌過程は、1個の細胞の癌化とそれに続く癌細胞の増殖という異なる2つの過程の組み合わせであると考えられている(図2.1参照)。前者を(細胞の)癌化過程、後者を(癌細胞の)増殖過程と呼び、それぞれの過程の期間を、癌の発生期、癌の増殖期という。まず、簡単のために「宿主は死亡しない」という仮定のもとで論ずる。いま、癌の発生期の長さを $Y$ 、前臨床的期間の長さを $W$ とする。時刻 $t_0$ において出生した宿主の対象とする部位の特定の1個の細胞における $Y$ は、確率密度\*

$g(y, t_0)$  を、また、癌化した時刻が  $t_1$  である癌細胞における  $W$  は、確率密度  $\ast \phi(w, t_1, t_0)$  を持つ確率変数であるとする。このとき、つねに、

$$0 \leq \lim_{y \rightarrow +\infty} \int_0^y g(u, t_0) du \leq 1, \quad 0 \leq \lim_{w \rightarrow +\infty} \int_0^w \phi(u, t_1, t_0) du \leq 1,$$

であるが、 $\lim_{y \rightarrow +\infty} \int_0^y g(u, t_0) du = 1, \quad \lim_{w \rightarrow +\infty} \int_0^w \phi(u, t_1, t_0) du = 1$  が

成立するとは限らない（この意味で、 $\ast$  を確率密度と呼ぶことは適当でないかもしれない）。ここで、 $Y$  と  $W$  が独立であると仮定すれば、ある特定の1個の細胞が癌化して、その後増殖し、腫瘍となり、さらに生長して、宿主の年齢が  $x$ 、時刻  $t_0$  のとき、臨床的に“癌”と診断されるという事象の発生に関する確率密度を  $f(x, t-x)$  とすると、

$$f(x, t-x) = \int_0^x g(x-w, t-x) \phi(w, x-w, t-x) dw, \quad x \geq 0,$$

で与えられる。とくに、すべての癌は消失するか、そうでなければその前臨床的期間の長さは一定値  $w_0$  であるという状況のもとでは、癌の消失率を  $\rho$  とすると、 $\rho = 1 - \lim_{w \rightarrow +\infty} \int_0^w \phi(u, t_1, t_0) du$ ,  $t_0 \leq t_1 < +\infty$ , であるので、 $\phi(w, t_1, t-x) = (1-\rho) \delta_{w_0}(w)$ ,

$0 \leq w < +\infty$ , となるから

$$(1) \quad f(x, t-x) = \begin{cases} (1-p) g(x-w_0, t-x), & w_0 \leq x < +\infty \text{ のとき,} \\ 0, & 0 \leq x < w_0 \text{ のとき,} \end{cases}$$

を得る。ここで、 $\delta_{w_0}$  は  $w_0$  を台とする Dirac 測度である。いま、対象とする部位の標的細胞の個数を  $N$  とする。 $N$  は、一般的には、その部位により、また宿主の年齢や時刻により変化し得るものと考えられるが、以下の議論においては、その値 ( $10^{10}$  前後と想像される程度の非常に大きい数) を、宿主の種および部位のみに依存する定数として扱う。このとき、対象とする部位の  $N$  個の各標的細胞における癌化およびその後の増殖がそれぞれ独立にかつ同様に進行するものとする、年齢  $x$  の宿主が時刻  $t$  のとき対象とする部位に関して“癌”と診断される確率密度  $g(x, t-x)$  は、

$$F(x, t-x) = \int_0^x f(u, t-x) du \quad \text{とすると}$$

$$g(x, t-x) = N \cdot f(x, t-x) \cdot [1 - F(x, t-x)]^{N-1},$$

で与えられる。よって、その瞬時発生率を、 $\mu(x, t-x)$  とすると、 $G(x, t-x) = \int_0^x g(u, t-x) du = 1 - [1 - F(x, t-x)]^N$  より

$$(2) \quad \mu(x, t-x) = \frac{g(x, t-x)}{1 - G(x, t-x)} = N \cdot \frac{f(x, t-x)}{1 - F(x, t-x)},$$

となる。すなわち、上述の仮定のもとでは、癌の瞬時罹患率は、ある特定の1個の細胞における危険率 (hazard rate) とその部位の標的細胞の個数の積で与えられることがわかる。以上の結果は、「宿主は死亡しない」という非現実的な仮定のもとに得られたものであるが、この仮定を「癌と診断されるまでの期間における宿主の死亡の発生は、発癌過程の進行状況には依存しない」というより現実的な仮定に置き換えて、論いても、その結果得られる瞬時罹患率は(2)で与えられるものと一致する。この後者の仮定を設定することは、多くの癌の場合において、十分妥当性があると考えられるが、肺癌の場合のように、発癌に関する曝露要因の中に他の重要な死因に対する影響が大きいものが存在する場合には、競合危険効果 (competing risk) を考慮しておかねばならない。

## 2.2 癌化過程に関する k-stage モデル

ここで論ずるモデルは、Muller and Nordling による古典的 multistage モデルと基本的には同一のものである。すなわち、1個の正常細胞が癌化するまでには  $k$  回の変異が必要で

あるとし、それによる stage の変化は非可逆的であるとする。そして、正常細胞（変異を1度も起こしていない細胞）の状態を 0 stage, 最初の変異から 2 番目の変異の直前までの状態を 1 stage, 以下、一般的に、 $i$  番目の変異から  $i+1$  番目の変異の直前までの細胞の状態を  $i$  stage という。なお、 $k-1$  stage までは、癌細胞としての特徴を持たないが、 $k$  stage になると“癌化”して、特有の増殖を始めるものとする（図 2.2 参照）。ここで、0 stage から  $k-1$  stage までの細胞の各 stage の期間の長さは互いに独立な確率変数であるとし、 $i$  回目（ $i=1, \dots, k$ ）の変異の発生は、それぞれ、宿主の年齢と時刻に依存する確率的事象であり、その瞬時発生率は、

$$\lambda_i(x, t-x) = p_i \cdot \theta(x, t-x), \quad i=1, \dots, k, \quad \text{であるとする。}$$

ただし、 $p_1 p_2 \dots p_k = 1$  とする。 $\theta(x, t-x)$  は、時刻  $t$  のとき年齢  $x$  の宿主の対象となる部位の 1 個の標的細胞における癌化への傾向の強さを表わす関数であり、変異強度関数といい、その値を変異強度という。ここで、 $\theta$  は、Armitage and Doll のモデルにおける曝露密度  $C$  (concentration) と同一のものでないことを留意しておかねばならない。すなわち、 $C$  は曝露要因の刺激の強さを表わすものであり、 $\theta$  は、その刺激の結果としての反応の強さを表わすものである。曝露要因が放射線である場合には、 $\theta$  は  $C$  に比例するとも考えられ

るが、化学物質のようなものの場合、 $\theta$ と $c$ との定量的関係はより複雑であることが想像される。それゆえ、一般に、発癌とその曝露要因との定量的関係を論ずる際には、一応 $\theta$ と $c$ を厳密に区別すべきであると考えられる。

いま、「宿主は死亡しない」という仮定のもとで、年齢 $x$ の宿主における対象とする部位の特定の1個の標的細胞が、時刻 $t$ において癌化するという事象の発生に関する確率密度を $g_k(x, t-x)$ とすると

$$g_k(x, t-x) = \theta(x, t-x) \sum_{i=1}^k \frac{1}{\prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^k (p_j - p_i)} e^{-p_i \int_0^x \theta(u, t-x) du},$$

となる。この式は Chiang (1979) の結果から導くことができる。ここで、1個の標的細胞当りの期待変異量 $\int_0^x \theta(u, t-x) du$ が十分小さいとすると、次の近似式が十分な精度で成立する (Ohtaki (1980)) ;

$$(3) \quad g_k(x, t-x) \doteq \frac{1}{(k-1)!} \theta(x, t-x) \left[ \int_0^x \theta(u, t-x) du \right]^{k-1} e^{-\int_0^x \theta(u, t-x) du},$$

$$(4) \quad \Psi_k(x, t-x) = \int_0^x g_k(u, t-x) du$$

$$= 1 - e^{-\int_0^x \theta(u, t-x) du} \sum_{m=0}^{k-1} \frac{\left[ \int_0^x \theta(u, t-x) du \right]^m}{m!}.$$

したがって、先述の 2.1 で得た結果を適用すると、年齢  $x$  の宿主の対象とする部位において、時刻  $t$  のとき、少なくとも 1 個の標的細胞が癌化するという事象の瞬時発生率  $h_k(x, t-x)$  は、期待変異量  $\int_0^x \theta(u, t-x) du$  が十分に小さい限り、

$$h_k(x, t-x) = N \cdot \frac{1}{(k-1)!} \cdot \theta(x, t-x) \cdot \left[ \int_0^x \theta(u, t-x) du \right]^{k-1},$$

で与えられる。すなわち、このとき、瞬時発生率の値は、個々の  $p_1, p_2, \dots, p_k$  の値に依存せず、時刻  $t$  における変異強度の値、および、それまでの期待変異量の値の  $k-1$  乗に比例することがわかる（ただし、これらの比例関係は、互いに他の値を個定した場合に得られるものであることに留意を要する）。とくに、 $\theta \equiv a$ （一定）のときには、

$$h_k(x, t-x) = N \cdot \frac{1}{(k-1)!} a^k x^{k-1}, \quad x \geq 0.$$

となり、癌の増殖過程における前臨床的期間の長さを 0 とした場合の古典的 multistage モデルによる年齢  $x$  での癌の瞬

時罹患率と一致する。

### 2.3 癌細胞の増殖と腫瘍の生長

現在までの研究により、一般に、ヒトの腫瘍は多少の不規則性はあるものの、観察された全期間を通じて、時間とともに指数関数的に（対数値が時間にほぼ比例して）生長することがわかっている。また、動物実験の結果でも、腫瘍がある一定の大きさに到達するまでは、指数関数的な生長をすることが知られている（なお、その全過程を通じては Gompertz 関数がよく適合することが見い出されている； Laird (1965), McCredie ら (1965), Durbin ら (1967)）。また、癌細胞の増殖に関する世代時間  $T$  についても  $^3\text{H}$ -チミジンのオートグラフィによる測定法により調査することが可能となっている（藤田 (1965)）。表 1 は、藤田ら (1970) によって報告された人体症例での癌組織における癌細胞の個数の倍加時間  $D$  (doubling time) の値と世代時間  $T$  の値、および、それらの値から算出される 1 世代当りの癌細胞の（平均）生存確率  $\bar{p}$  の値を示す。ここで、 $D$  と  $T$  と  $\bar{p}$  の間には  $(2\bar{p})^{\frac{D}{T}} = 2$  という関係式が成立するものである。さらに、多くの人体内における腫瘍の生長と癌細胞の増殖に関する研究の結果、癌細胞の世代時間  $T$  の値は 7 日を中心にして、3～10 日であり、倍

加時間Dの値は、多くの深部生長型（図2.3参照）の癌の場合1～3ヶ月であることがわかっている。それに對し、早期胃癌や原発部の腸癌のような表在生長型（図2.3参照）の時期にある癌においては、Tの値は、やはり7日前後であるにもかかわらず、その生長の速度は極めて遅く、Dの値は数年のオーダーであることが明らかにされた。これは、粘膜内の早期癌では多数の癌細胞がエスカレーター式に胃や腸の内腔へ脱落させられ、除去されるために、細胞の1世代当りの生存率（の平均値 $\bar{p}$ ）の値が小さくなっていることによると考えられている。仮りに、臨床的に診断される時の腫瘍の大きさを、直径が1cm～10cmであるとする、細胞の直径は10 $\mu$ 程度と考えられるので、前臨床的期間の長さは30D～40Dとなることになる。そして、藤田は、癌の前臨床的期間の長さについて、次のような興味深い推論を行っている；「一般に人の癌のDは、深部生長パターンでは1～3ヶ月見当であるから、前臨床的な時期はおおむね30～90ヶ月あったことになる。一方、早期癌のように表在生長型のものでは、Dは2年～6年で生長の速さはきわめてのろいが、図2.4Bに示すように、一つの細胞から出発して未だ粘膜内にうずもれているとみなせる間は、表在生長型でなくむしろ深部生長型であろうから、その生長はパターン2

(図2.3 参照)であらう。この病巣が表面へ顔を出すと生長はパターン1に移行し著しく遅くなるであらう。このときDは2～6年のオーダーとなり、直径1mmの早期癌が直径5mmになるのに最低10年にかかるであらうと推定される。しかるにある一定期間がたって、この早期癌が粘膜筋板を破っていったん深部へ浸潤したならば、その部分の生長はパターン2となり、Dは1～3ヶ月のオーダーに飛躍し、その発展が著しく加速されると考えられる(図2.4 B参照)」「以上、藤田、芦原：生長と増殖(腫瘍病理学：菅野・小林編、朝倉書店、ページ57)より一部抜粋」。

上述の推論をもとに、表在生長型を経由して生長する癌について、その前臨床的期間の長さを試算してみると、数10年ないしそれ以上になる可能性も十分あることがわかる。したがって、これらの癌の年齢別罹患率を論ずる際には、前臨床的期間の長さおよびその分散を十分考慮に入れなければならないことがわかる。

## 2.4 増殖過程に関するモデル

ここで、我々は前節で論じた臨床的観察や動物実験の結果を参考にして、癌細胞の増殖に関するある1つの単純な分枝モデルを設定し、考察を試みる。いま、1個の癌細胞は、あ

る一定の期間  $T$  (世代時間) を経る毎に、もし死亡 (細胞死) してなければ 2 個に分裂し、増殖するものとする (図 2.5 参照)。そして、時刻  $t$  において分裂した細胞が期間  $(t, t+T)$ 、すなわち、1 世代時間の間に死亡する確率を  $1-p$ ,  $0 \leq p \leq 1$ 、(したがって、時刻  $t+T$  に生存していて、2 個に分裂する確率は  $p$  である) とする。より一般的には  $p$  は時刻  $t$  や宿主の年齢等に依存している変数と考えられるが、ここでは、一定ある定数であるとする。

上記のモデルのもとで、癌細胞が増殖するとき、 $M_w$  を最初の癌細胞の出現時点からそれが増殖して  $w$  時間経過したときの癌細胞の個数とする。 $M_w = 0$  かもしれないが、このときは、癌細胞がその増殖の途中ですべて消滅していることを意味する。ここで、 $M_w = m$  となる確率を  $g_w(m|p, T)$  とすると

$$g_{nT}(m|p, T) = \sum_{x_{n-1}=0}^{2^{n-1}} \sum_{x_{n-2}=0}^{2^{n-2}} \cdots \sum_{x_2=0}^{2^2} \sum_{x_1=0}^2 b_p(1, x_1) b_p(x_{n-1}, m) \prod_{i=1}^{n-2} b_p(x_i, x_{i+1}),$$

$$n = 2, 3, 4, \dots; \quad \text{ただし, } b_p(y, x) = y C_{\frac{x}{2}} p^{\frac{x}{2}} (1-p)^{y-\frac{x}{2}},$$

$$y C_{\frac{x}{2}} = \begin{cases} \frac{y!}{(\frac{x}{2})! (y-\frac{x}{2})!}, & \text{もしも } y, \frac{x}{2} \text{ がともに自然数で} \\ & 0 \leq \frac{x}{2} \leq y \text{ を満たすとき,} \\ 0, & \text{その他のとき.} \end{cases}$$

となる。いま、 $M_{nT}$  の期待値と分散を  $\mu_{nT}$ ,  $\sigma_{nT}^2$  とすると

$$\mu_{nT} = (2p)^n,$$

$$\sigma_{nT}^2 = \frac{(2p)^{n-1} [(2p)^n - 1]}{2p - 1} \cdot 4p(1-p),$$

で与えられることがわかる (See Harris (1963), Chapter I : Theorem 5.1). また,  $n$  世代までの間に消滅しないという条件のもとでの  $M_{nT}$  の期待値と分散を  $\mu'_{nT}$ ,  $\sigma'^2_{nT}$  とする.

$$\mu'_{nT} = \frac{\mu_{nT}}{1 - g_{nT}(0|p, T)}, \quad \sigma'^2_{nT} = \frac{\sigma_{nT}^2 + \mu_{nT}^2}{1 - g_{nT}(0|p, T)} - (\mu'_{nT})^2$$

となる。ここで、有限時間内で消滅する確率を  $S_p$  とすると、

$$S_p = \lim_{n \rightarrow +\infty} g_{nT}(0|p, T) = \begin{cases} \frac{1-p}{p}, & \frac{1}{2} \leq p \leq 1 \text{ のとき,} \\ 1, & 0 \leq p < \frac{1}{2} \text{ のとき.} \end{cases}$$

である。したがって、 $n$  が十分大きいとき、 $p > \frac{1}{2}$  ならば、

$$\mu'_{nT} \doteq \frac{p}{2p-1} (2p)^n, \quad \sigma'^2_{nT} \doteq \frac{p(1-p)}{(2p-1)^2} \cdot (2p)^{2n},$$

となり、その変動係数の値  $\sigma'_{nT}/\mu'_{nT}$  は  $\sqrt{\frac{1-p}{p}}$  に収束する。これらの結果は、このモデルによると、癌細胞が有限の時間内に消滅してしまうか、そうでないならば、その個数が初

期の段階において多小の不規則な変動をするものの、大局的にみれば時間とともに指数関数的に増加することを示しており、既述の観察事実とよく一致している。

次にモンテ・カルロ法によって、上述の分枝過程モデルによる癌細胞の増殖に関するシュミレーションを行った結果を紹介する。図2.6は、1個の癌細胞から始まる増殖の状況を、100世代まで追跡するというシュミレーションの結果、途中で消滅しなかったものについて、 $P$ の値別に、その癌細胞の個数の時間的变化について示したものである。この図からも、 $P \approx 0.5$ の場合、癌細胞の個数がほぼ指数関数的に増加していることがわかる。図2.7は、上記と同様なシュミレーションを行い、途中で消滅しなかったものについて、癌細胞の個数が  $10^6$  ( $\doteq 20D$ ) に初めて到達するまでの時間  $W_{10^6}$  を求めた結果を示す。この図より、 $P \geq 0.53$  のとき、 $W_{10^6}$  はほぼ

$$\frac{\log_{10}(2 - \frac{1}{P}) + 6}{\log_{10} 2P} \cdot T$$

で近似されることがわかる。このことから、一般的に、 $P > 0.5$  のとき、 $m$  が十分大きいならば、 $W_m$  は (その期待値が)

$$\eta_p(m, T) = \frac{\log_{10}(2 - \frac{1}{P}) + \log_{10} m}{\log_{10} 2P} \cdot T$$

で近似されることが推測される。ただし、 $p=0.5$ の近傍では、その分散がかなり大きくなることに留意する必要があると思われる。

## 2.5 2-phase k-stage モデルによる

### 癌の罹患率の定式化

この節では、既述の癌化過程と増殖過程に関する定量的結果を組み合わせて、曝露と癌の罹患との関連を定式化し、その考察を試みる。

前節までに論じたように、癌の前臨床的期間の長さは、数年から数10年あるいはそれ以上と、かなり長く、その当然の帰結として、宿主間の個人(体)差による分散も存在すると考えられる。そして、さらに、1人の(1体の)宿主の対家とする標的細胞間においても、細胞の存在する位置、その他、細胞の環境の違い等によって、癌化の後の癌の前臨床的期間の長さにバラツキが生じていると考えられる。そこで、前臨床的期間の長さ $W$ の密度関数を $\phi(w)$ とすると、(2), (3), (4)より

$$(5) \quad \mu(x, t-x) = N \cdot \frac{1}{(k-1)!} \int_0^x \theta(x-w, t-x) \left[ \int_0^{x-w} \theta(u, t-x) du \right]^{k-1} \phi(w) dw$$

を得る。とくに、 $\theta \equiv a$  (一定) である場合には、

$$(6) \quad M(x, t-x) = N \cdot \frac{1}{(k-1)!} a^k \int_0^x (x-w)^{k-1} \phi(w) dw,$$

となる。いま、全ての増殖期間を通じて、深部生長型であるような癌の場合、その前臨床的期間の長さは、2年～20年程度のオーダーであり、比較的短かい、それゆえ、その年令別罹患率を解析する際に、 $W$ の分散の影響は、ほとんど無視できるものと考えられる。そして、癌の年令別罹患率の年令に対する増大のオーダーは、曝露の強さがほぼ一定であると想定できるときには、その癌化過程のstageの数( $k$ ) - 1に近い値を表わしているものと推測される。なお、Marshall and Groer (1977)は、放射線によって誘発された犬とヒトの骨肉腫の罹患率と被曝線量との関連を解析した結果、累積線量が少ないときには、罹患率が累積線量の2乗に比例して増加することを見出した。この観察結果に、先述の(5)式を適用すると、犬とヒトの骨肉腫に関しては  $k=3$  を得ることになる。

ここで、変異強度が一定であるとするとき、癌の年令別罹患率の対数値が年令の対数値に関して一次関数的に変化する(図1.1, 1.2 参照)ためには、前臨床的期間の長さが11かなる分布となっているべきであるかということも、(6)式により考察してみよう。そのために、次の定理を用意する；

Theorem 1. いま、 $\phi(w)$  を 区間  $[0, +\infty]$  上の確率密度関数とする。このとき、 $Q_k(x) = \int_0^x (x-w)^{k-1} \phi(w) dw$ ,  $x \geq 0$  すると、次の3つの命題 i), ii), iii) はすべて同値である；

- i)  $0 \leq x \leq x_0$  であるならば、 $\log Q_k(x)$  は  $\log x$  の一次関数である、
- ii) ある定数  $\beta$  があって、 $0 \leq x \leq x_0$  であるならば、 $Q_k(x)$  は  $x^{k+\beta}$  に比例する、
- iii) ある定数  $\beta$  があって、 $0 \leq x \leq x_0$  であるならば、 $\phi(w) = r \cdot w^\beta$ , ここで  $r$  はある正の定数。

この定理の証明は、簡単であるので省略する。この結果を、先述の(6)式へ適用して、意味を考察すると、次のようになる。前臨床的期間の長い癌において、もしも、その期間の分布の密度が Theorem 1 の iii) で与えられるような形をしているならば、癌の瞬時罹患率の値は年齢の  $k+\beta$  乗に比例して増加し、そのオーダー ( $k+\beta$ ) は、細胞の癌化の瞬時発生率の年齢に対するオーダー ( $k-1$ ) よりも、 $(\beta+1)$  だけ大きい。また、この逆も成立する。実際、前臨床的期間の長さが短かく、その分散が小さいとみられる癌（たとえば、骨内腫）の場合と、胃癌のように、その期間がかなり長いであろうと想像される癌の場合とを比較すると、前者よりも後

者の方が、年齢の増加に対する罹患率の増大のオーダーが大きい（骨肉腫の場合、高々3、胃癌の場合5〜7程度、とくに、前立腺癌の場合に至っては10前後のオーダーである）ことが、古典的かつ普遍的な事実として知られている。ここでもしも、両者の細胞の癌化のメカニズムが同じであると仮定するならば、上述のオーダーの違いは、先の理論的考察の結果に照合させると、癌の罹患率の年齢依存が、細胞の癌化時点の年齢依存だけでなく、前臨床的期間の長さのバラツキにも依存していることを示すものであるとの解釈ができる。たとえば、骨肉腫の場合に、 $W$ を7年程度、胃癌の場合のそれは、 $\phi(w) = r \cdot w^\beta$ ,  $w \geq 0$ ,  $\beta$ は2〜4、を密度とする分布を持つとすれば、両者とも、癌化のstage数( $k$ )の値を3として説明できる。また、後者のような癌については、宿主の年齢が若いときに罹患したもののほうが、高令者の場合より、相対的に、その前臨床的期間が短い（この意味で、“悪性度”が高い）傾向が存在することが、先の理論的考察の結果として得られる。これは、臨床的、経験的に知られている一般事実と一致する。

### 3. おわりに

ここで論じた癌の罹患モデルは、癌化過程において、宿主

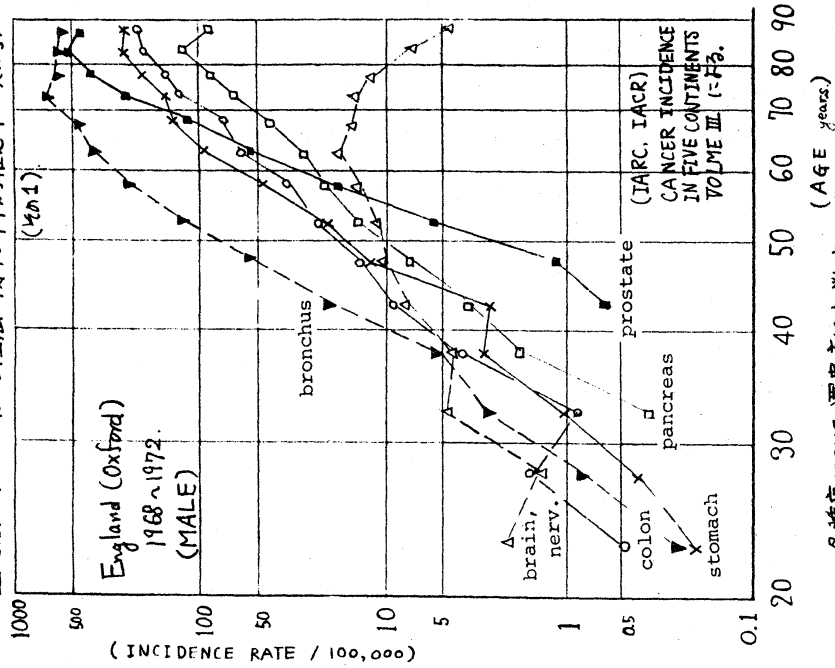
の遺伝的資質 (Stage 数 ( $k$ ) の値とか、変異強度  $\theta$  の値に  
 関するもの) が均一であるという仮定を前提とするものであ  
 るが、実際の宿主間には、若干の不均一性が存在するもの  
 と思われる。たとえば、小児癌は、 $k=0$ 、または 1 である宿主  
 の存在を示唆するものと考えられる。なお、ヒトの成人期の  
 癌の罹患に対する 2-phase 3-stage モデルによる説明は、肺  
 癌、乳癌、脳・神経系の悪性新生物の前臨床的期間の長さは  
 十分短かく、それに対し、胃癌、腸腺、膵臓癌のような消化  
 器の原発性の癌については、その前臨床的期間の長さが、か  
 なり長く、その分散も大きいことを前提として初めて妥当性  
 を持ち得る。また、さらに、前者の癌について、その前臨床  
 的期間が、今我々が考えているよりも、もう少し長いもので  
 ある (長いものも存在する) ならば、2-phase 2-stage モデル  
 の方がよく適合する可能性も残されている。これらの点に関  
 して、今後のより詳しい実証的研究が待たれる。

## REFERENCES

- Armitage, P. and Doll, R. (1954): The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. *Br. J. Cancer*, 8, 1-12.
- Chiang, L. L. (1979): Survival and stages of disease. *Mathematical Biosciences*, 43, 159-171.
- Collins, V. P. (1958): Treatment of Wilm's tumor. *Cancer*, 11, 89-94.
- Cresson, S. L. and Pilling, G. P. (1959): Renal tumors. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 6, 473-490.
- Doll, R. (1971): The age distribution of cancer: implications for models of carcinogenesis. *J. Roy. Stat. Soc., Series A, (General)*, 134, 133-166.
- Durbin, P. W., Jeung, N., Williams, M. H. and Arnold, J. S. (1967): Construction of a growth curve for mamary tumors of the rat. *Cancer Res.*, 27, Part 1, 1341-1347.
- Fisher, J. C. and Holloman, J. H. (1951): A hypothesis of the origin of cancer fici. *Cancer*, 4, 916-918.
- 藤田 哲也 (1965): ストラスグラフによる細胞の増殖と分化の分析. 新細胞学 (妹尾佐知丸, 高木康敬編). 朝倉書店, 605-685.
- 藤田 哲也 and 芦原 司 (1970): 生長と増殖. 腫瘍病理学 (菅野晴夫, 小林 博編), 朝倉書店, 39-60.
- Harris, T. E. (1963): The theory of branching process. Springer-Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg.
- Knox, W. E., Pillards, E. M. K. (1958): Time of recurrence or cure of tumours in childhood. *Lancet*, 1, 188-191.
- Laired, A. K. (1965): Dynamics of tumor growth; Comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell. *Br. J. Cancer*, 13, 278-291.
- Lee, P. N. and O'Neill, J. A. (1971): The effect both of time and dose applied on tumour incidence rate in benzopyrene skin painting experiments. *Br. J. Cancer*, 25, 759-770.
- Marshall, J. H. and Greor, P. G. (1977): A theory of the incidence of bone cancer by alpha radiation. *Radiat. Res.*, 71, 149-192.

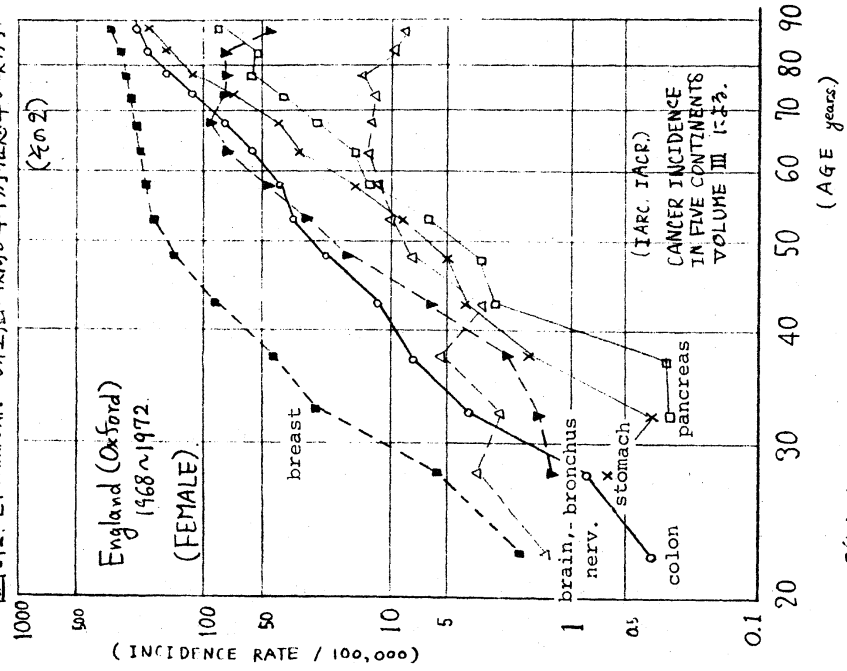
- McCredie, J. A., Inch, W. R., Kruuv, J. and Watoson, T. A.  
(1965): The rate of tumor growth in annimals. Growth, 29,  
331-347.
- Muller, H. J. (1951): Radiation damage to the genetic material.  
Sci. in Prog., 7, 93-165.
- Nathan, M. H., Collins, V. P. and Adams, R. A. (1962): Differen-  
titation of benign and malignant pulmonary nodules by  
growth. Radiology, 79, 221-231.
- Nording, C. O. (1953): A new theory on the cancer-inducing  
mecanism. Br. J. Cancer, 7, 68-72.
- Ohtaki, M. (1980): A approximation of the distribution of  
waiting-time in a time-dependent Poisson process and the  
application to a K-stage theory for carcinogenesis.  
(to appear).
- Pollock, W. F., Hastings, N. and Suyder, W. H., Jr. (1960):  
Collin's "period of risk" formula for malignant tumor in  
children, with particular reference to Wilm's tumor and  
neuroblastoma. Surgery, 48, 606-609.
- Schwartz, M. (1961): A biomathematical approach to clinical  
tumor growth. Cancer, 14, 1272-1294.
- Spratt, J. S. and Ackerman, L.V. (1961): The growth of a colon-  
ic adenocarcinoma. Am. Surgeon, 27, 23-28.
- Spratt, J. S. (1965): The rates of growth of skelettal sarcomas.  
Cancer, 18, 14-24.
- Stocks, P. (1953): A study of age-curve for cancer of the stomach  
in connection with a theory of the cancer-producing  
mechanism. Br. J. Cancer, 7, 407-417.
- 辻本兵博 (1967): 肺癌の集団検診と早期発見. 臨床医学, 3, 1148-1153.
- Whittmore, A. S. (1977): The age distribution of human cancer  
for carcinogenic exposure of varying intensity. Am. J. Epi-  
demiol., 106, 418-432.
- Whittmore, A. S. and Keller, J. B. (1978): Quantitative theories  
of oncogenesis. Soc. Ind. Appl. Math., Rev. 20, 1-30.

図 1.1. ヒトの成人期の各種癌に関する年令別罹患率の実例.



- 各種癌について、罹患率の対数値と年令の対数値はほぼ線形的な関係にある。
- 罹患率曲線の勾配(直線を近似させれば)はその癌についてほぼ同じであるが、前立腺(Prostate)の場合に他の癌に比べて大きく、脳神経系の悪性新生物の場合に小さく、また肺癌の場合に中年代においては、その勾配が大きく、なる。

図 1.2. ヒトの成人期の各種癌に関する年令別罹患率の実例.



- 脳神経系悪性新生物 (brain nerv.) の罹患率曲線の勾配は、他の癌の場合よりもゆるやかである。
- 肺癌の罹患率曲線は他の癌の場合と並べると凸状に彎曲しており、50才位でほぼ横ばい傾向となっている。

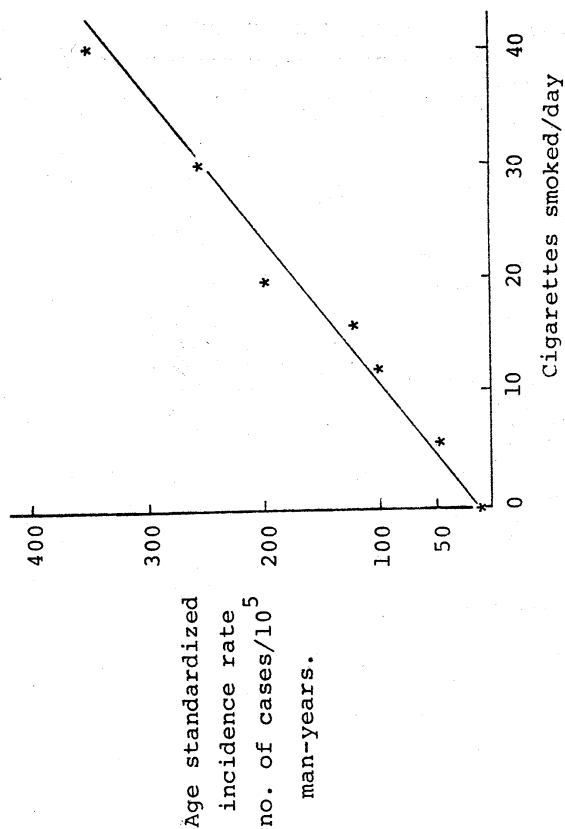
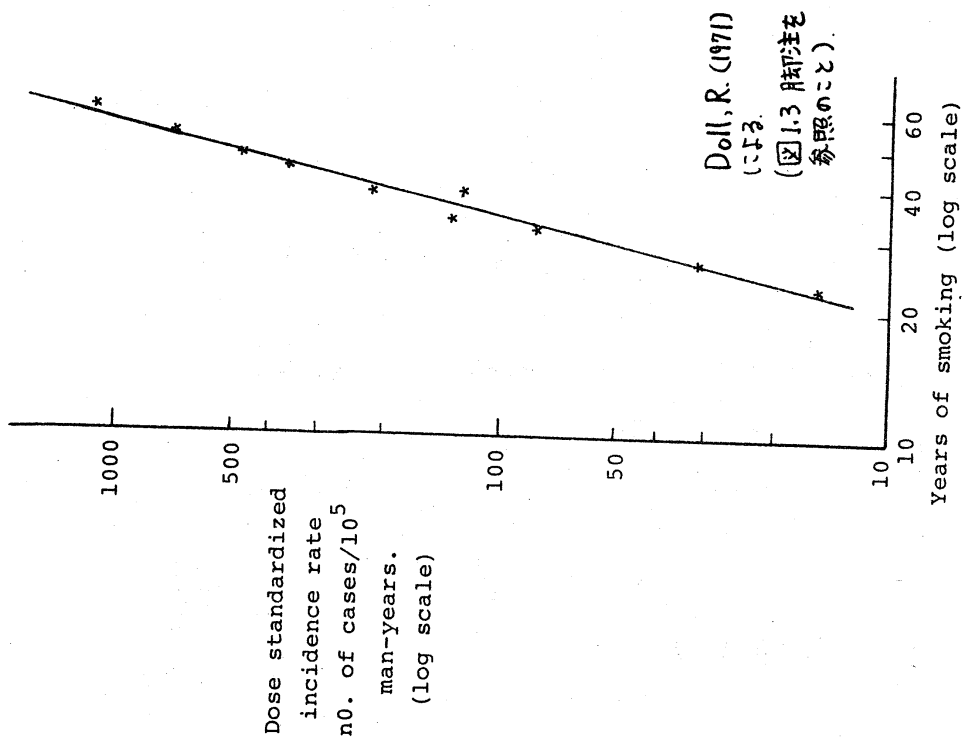


図 1.3 1 日当りの紙巻きタバコの喫煙本数と肺癌罹患率

Doll, R. (1971). The age distribution of cancer: Implications for models of carcinogenesis. J. Roy. Stat. Soc., Series A (General), 134, 133-166. より転写したもの。肺癌罹患率は 1 日当りの紙巻きタバコの喫煙本数にほぼ比例して増加している。



Doll, R. (1971) による。  
(図 1.3 脚注を参照のこと)

図 1.4. 紙巻きタバコの喫煙期間の長さで肺癌罹患率の罹患率は、紙巻きタバコの喫煙期間の長さのほぼ 4 乗に比例して増加している。

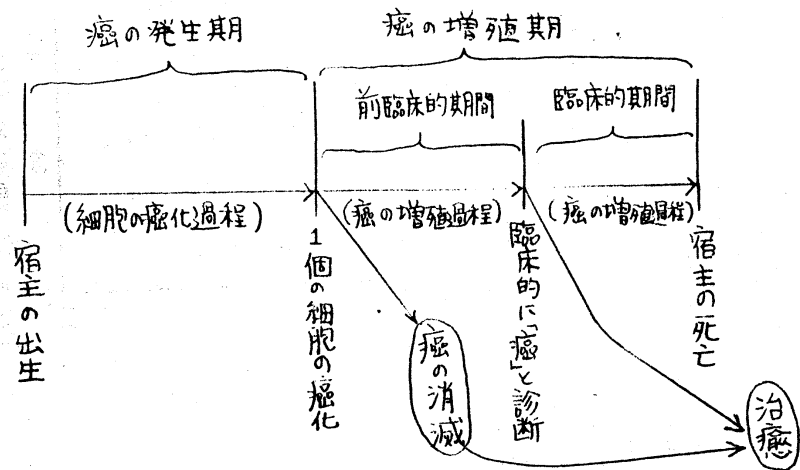
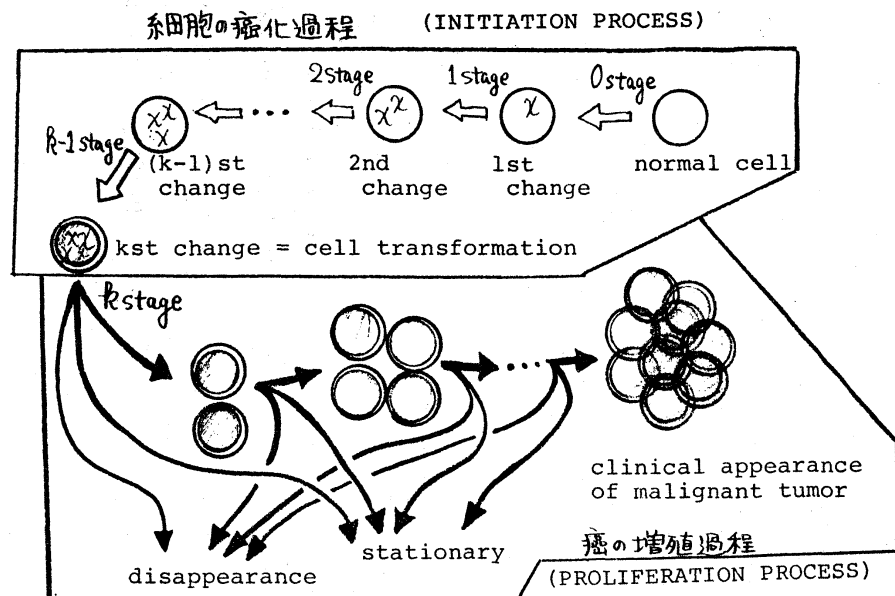


図 2.1 癌の罹患過程.

図 2.2 発癌過程の 2-phase  $k$ -stage モデル

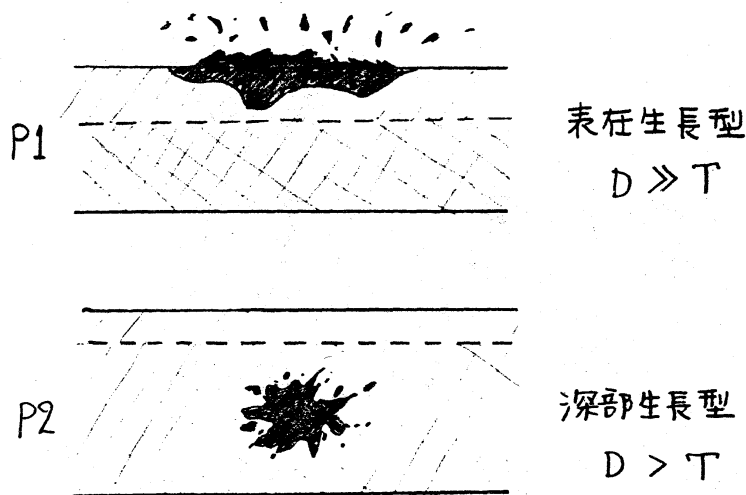


図 2.3. 人体の癌(腫瘍)の生長パターン

パターン1 (P1) は癌が表在性である場合、  
パターン2 (P2) は癌が深部で生長する場合。

藤田哲也, 芦原 司. (1970). 生長と増殖:  
(腫瘍病理学, 菅野・小林編 朝倉書店) より転写  
したもの。

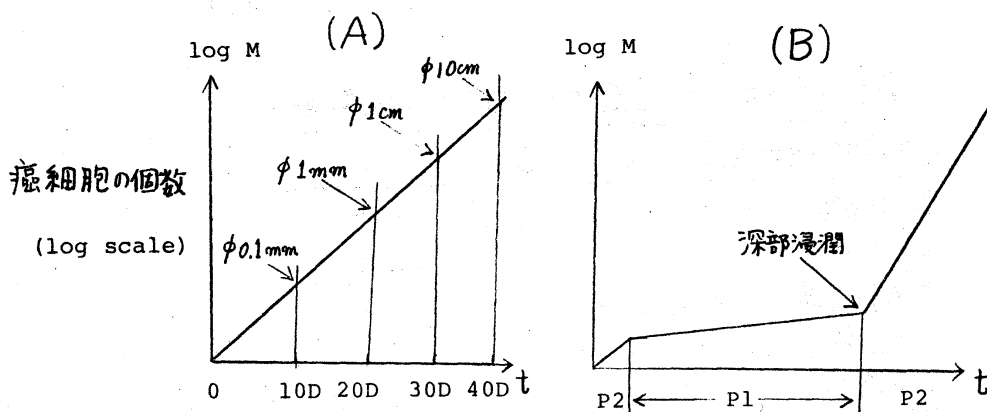


図 2.4. 人体癌(腫瘍)の模式的生長曲線

Aは、生長パターンが経過中に変わらないもの。Bは、一部の消化管の癌のように表在生長の時期を経過し、途中で生長パターンが変化するもの。P1, P2 は 図 2.3 を参照のこと。φ は 腫瘍の直径を意味する。

藤田哲也, 芦原 司 (1970) による (図 2.3, 脚注参照のこと)。

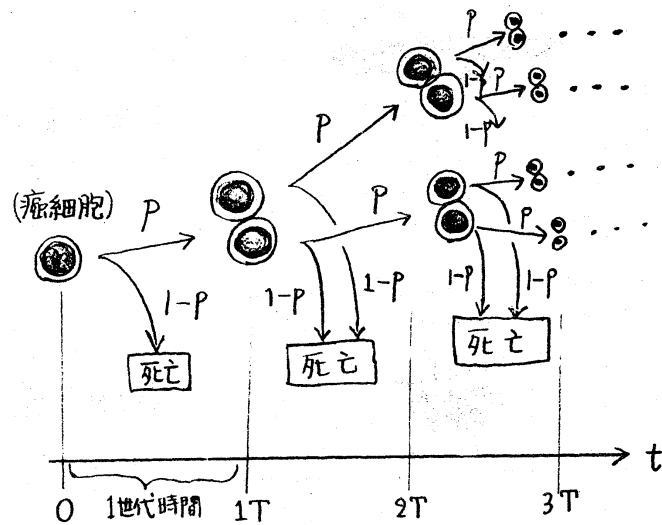


図 2.5. 癌細胞の増殖に関する分枝モデル

各癌細胞は分裂の直後から1世代時間 $T$ を経過するまでに生存率 $1-P$ で死亡(細胞死)し、もしも死亡しなかったなら、その割合 $P$ で2個の癌細胞に分裂して増殖する。

表1. 人体内における癌の $T$ ,  $D$ と $P$ の実測例

| 癌の種類 (症例数) | $T$ (日) | $D$ (日) | $P$   |
|------------|---------|---------|-------|
| 骨肉腫 (1)    | 7.0     | 14.1    | 0.71  |
| 乳 癌 (1)    | 8.5     | 16.9    | 0.71  |
| 胃癌転位巣 (1)  | 6.0     | 15.5    | 0.65  |
| 直腸癌 (1)    | 4.2     | 31.5    | 0.55  |
| 早期胃癌 (1)   | 7.0     | 2309.0  | 0.501 |

藤田哲也, 芦原司 (1970) にお (図 2.3 脚注参照)

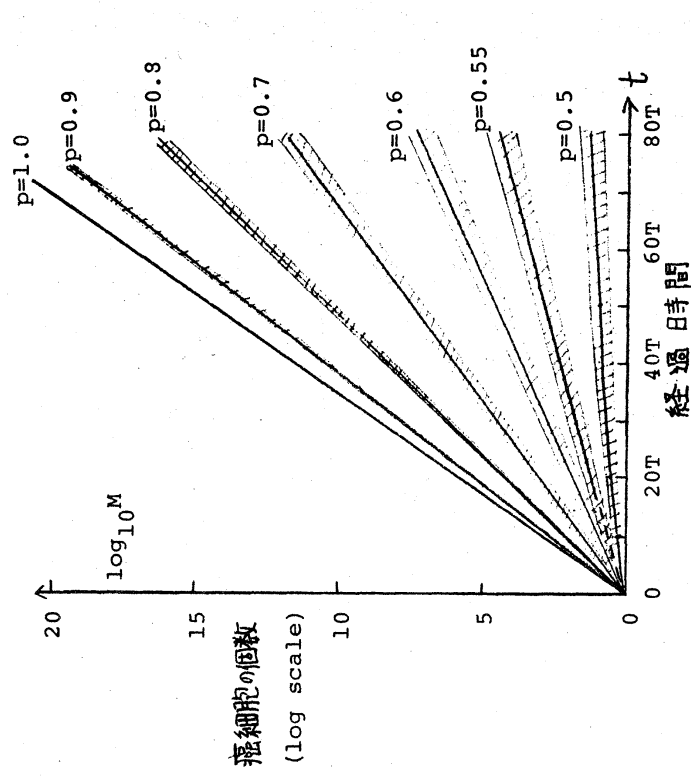


図 2.6. シュミレーションによる非消滅癌における癌細胞の個数の時間的変化  
各Pの値(癌細胞の1世代当りの生存確率)別に、80世代  
までの癌細胞の増殖についてのシュミレーションを、それぞれ  
2000回づつ試行し、その結果、消滅しなかったものについて、  
各世代での癌細胞の個数の平均値(実線)、95%出現域(斜  
線領域)を示す。

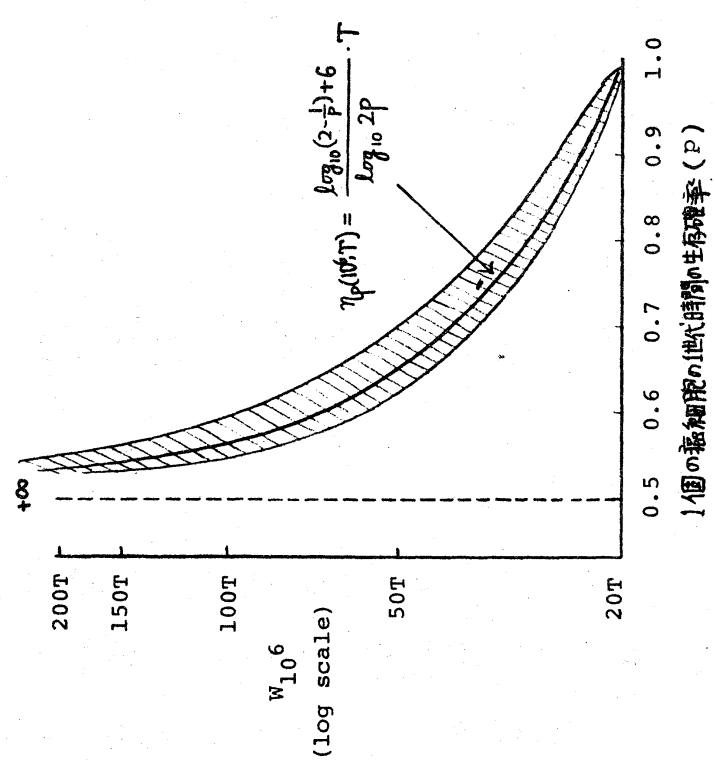


図 2.7. シュミレーションによる非消滅癌における  $W_{106}$   
各Pの値別に、最大200世代までの癌増殖についてのシュミレーションを  
2000回づつ試行し、その結果、消滅しなかったものについて、細胞の個  
数が、初めて10<sup>6</sup>個になるまでの所要時間 ( $W_{106}$ ) を求めたものを  
示す。実線は、その平均値、斜線領域は 95%出現域を示す。  
なお、その平均値の描く曲線は  $\eta_p(10^6 T)$  とほぼ一致している。