わが国における肝癌死亡率の将来予測モデルとC型肝炎スクリーニングの費用－効果分析

世界保健機関チームリーダー
渋谷　健司

【スライド-1】

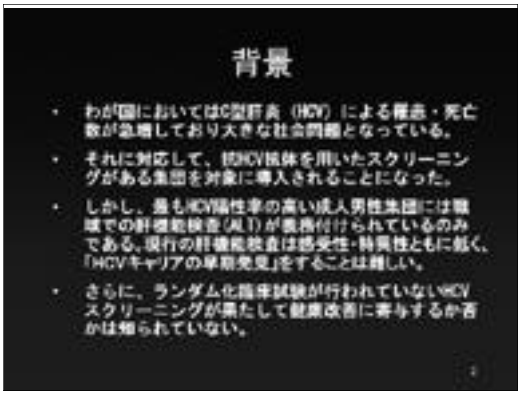
大変寛大なご支援をいただき無事完了しました平成14年度の国際共同研究、わが国における肝癌死亡率の将来予測モデルとC型肝炎スクリーニングの費用－効果分析について発表させていただきます。

スライド-1

【スライド-2】

本研究の背景としては、わが国においてはC型肝炎（HCV）による罹患・死亡数が急増し大きな社会問題となっており、それに対応して、抗HCV抗体を用いたスクリーニングがある集団を対象に導入されることになったことがあります。しかし、最もHCV陽性率の高い成人男性集団には職域での肝機能検査（ALT）が法律にて義務付けられているのみです。現行の肝機能検査は感受性・特異性ともに低いことが知られており、「HCVキャリアの早期発見」をすることは難しく、また、ランダム化臨床試験が行われていないHCVスクリーニングが果たして人口レベルでの健康改善に寄与するか否かは知られていません。

スライド-2



【スライド-3,4】

HCVキャリアで肝機能検査の陽性である集団がインターフェロン療法の適用になりますB。つまり、先に肝機能検査陽性を見つけてから、その後に実際にHCVキャリアである集団をに介入するのと、先にHCVキャリアを同定してから、その後に肝機能検査の推移を見てから介入するのでは、効果の上では大きな違いが無

スライド-3

いといえます。

スライド-4

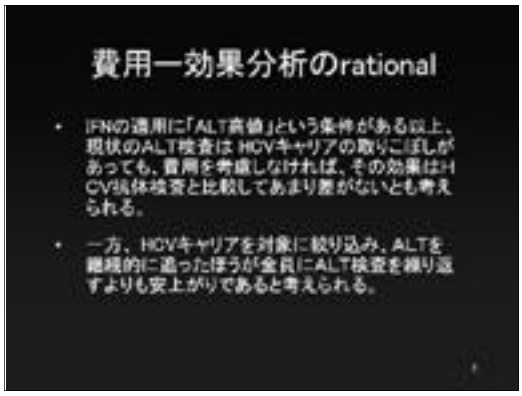
【スライド-5】

一方、一般的には、 HCVキャリアを対象に絞り込み、ALTを継続的に追ったほうが全員にALT検査を繰り返すよりも安上がりであると考えられます。

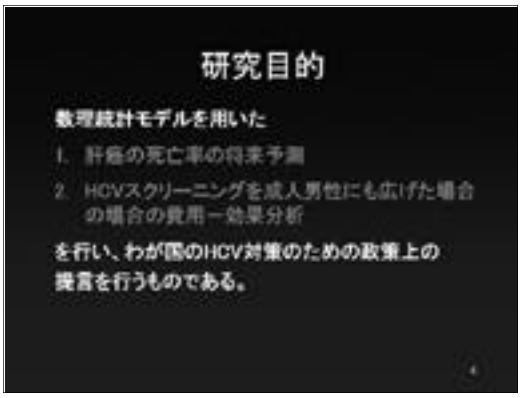
【スライド-6】

以上の背景を元に、本研究の目的は、数理統計モデルを用いて、肝癌の死亡率が近い将来どのようなインパクトもたらすかという分析と、HCV抗体スクリーニングを肝機能検査のみが義務付けられている成人男性にも広げた場合の費用－効果分析を行い、わが国のHCV対策のための政策上の提言を行うものです。

スライド-5



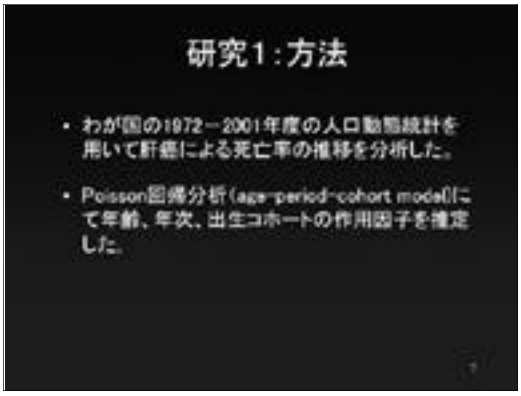
スライド-6



【スライド-7】

ここで、研究方法を簡単に説明します。まず、初めの肝癌の死亡率の将来予測に関しては、データとしてわが国の1972－2001年度の人口動態統計を用い、それをPoisson回帰分析（age-period-cohort model)にて年齢、年次、出生コホートのリスクを独立に推定しました。もちろん、年齢別に相対危険度は異なります。そこで、年齢別のリスクを調整した後の年次別の相対危険度はすべての年齢に共通すると考えれらる因子（治療など）を近似し、出生コホート別の相対危険度はある危険因子への暴露などを近似すると考えることができます。

スライド-7



【スライド-8】

肝癌の死亡数はもちろん増加していますが、年齢調整死亡率を見てみますと、男性では急激に増加した後に漸減傾向が見られます。女性の死亡率の変化はそれほど顕著ではありません。

【スライド-9】

これをPoisson回帰分析を行い、出生コホート別の相対危険度を求めてみますと（このグラフでは、横軸に出生コホート、縦軸に1882－86年度の出生コホートに対する相対危険度のログ換算値が示されています)、現在観察される肝癌死亡の増加は主に1930年代の出生コホートの影響によるものと考えられます。コホート作用はその後は次第に減少していくと予想されます。

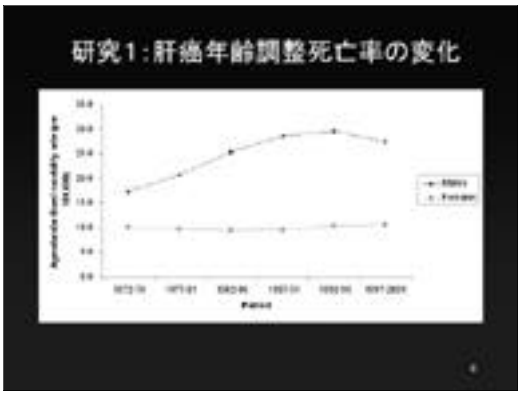
【スライド-10

二つ目の、抗HCV抗体スクリーニング導入の費用・効果分析に関しては、抗HCV抗体スクリーニングの費用－効果分析をdecision treeによる判断分析とマルコフモデルを用いて、40，50，60歳の男性コホートについてシミュレーションを行いました。これを、介入なし、毎年ALT、HCV抗体検査１度のみ・１０年ごと・５年ごと・３年ごと・毎年、の７つのストラテジーについて費用と効果を求めました。費用ー効果分析は、「介入なし」に対する増分(incremental)分析として、１QALYあたりの費用にて算出し、さらに、費用と効果に関して多変量感受性分析を行い、結果が各種仮定に対してどのように変化するかを確認しました。データは文献や実施の検診データを用いました。

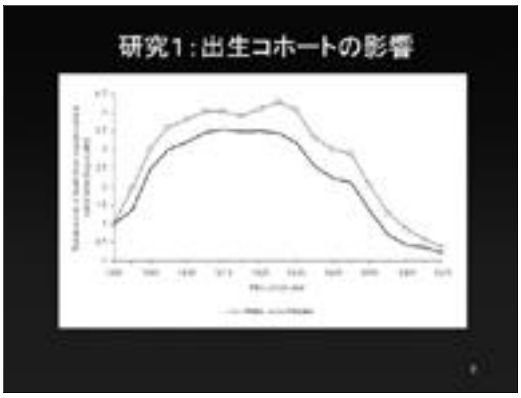
【スライド-11】

判断分析の1例を示します。ALTによ

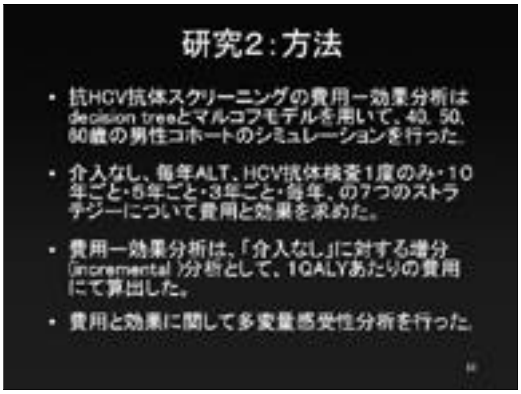
スライド-8



スライド-9



スライド-10



スライド-11

る肝機能検査を最初に行うと、ALT正常と高値群に分かれます。前者は、HCVキャリアで無い人と、実際にはキャリアであるが今回の検査では肝機能が正常であった人に分かれます。そして、それぞれのグループはマルコフサイクルに入ります。一方、ALT高値群では、HCV検査を含めた精査を勧められますが、もちろん、受ける人と受けない人がいます。精査を受ける人は、さらにHCVキャリアで実際に見つかる人とHCVキャリアでない人に分かれます。実際には１００％の感受性・特異性を持った検査はありませんから、もちろん擬陽性と擬陰性はありますが、スライドではスペースの都合上省略してあります。精査を受けなかった人もそれぞれの枝に、ある確率を持って分かれていくわけです。

【スライド-12】

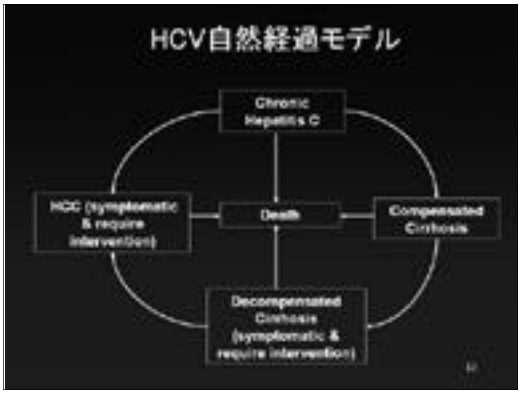
こちらは、先に抗HCV抗体スクリーニングを行った場合のdecision treeです。最後にあるアウトカムの先はマルコフサイクルによってフォローされます。

【スライド-13】

HCVキャリアか否かが判明しているかどうかで、その後の経過は異なります。ここでは、HCVキャリアでありながらそれが判明しておらず、介入が無い場合にどのような自然経過をたどるかということを示しています。それぞれのステージから別のステージへの移行確率は文献から求めました。

スライド-12

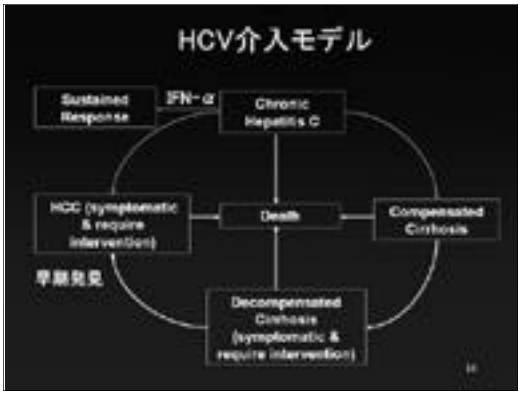
スライド-13



【スライド-14】

こちらは、HCVキャリアであることが判明している場合のマルコフサイクルです。ここでは、インターフェロン治療による死亡と各種合併症の発生率の低下、ならびに経過観察における肝癌の早期発見による死亡率の低下を介入による主な効果と仮定します。

スライド-14



【スライド-15】

ここで、マルコフサイクルによるシミュレーションの結果をHCVキャリア発見例とそうでない場合について40歳男性コホートを追跡観察した場合を示します。ここでは、時間経過によって各合併症がそのコホートのうちどのくらいの割合を占めるかを示します。発見例では、非発見例と比べて、明らかに合併症による死亡が減り、また赤で示されたインターフェロン著効例が増加しています。

【スライド-16】

もちろんモデルの妥当性は実際の観測データと比較して検討することが必要です。ここでは、わが国における比較的大きなサンプルを持った3つの研究との比較を示しています。今回用いたモデルは死亡率などにおいて実測値と非常に近いことが示されましたが、推計値は実際より少し低い値をとるようです。つまり、効果はやや低めに推定される、つまり、費用―効果比を過大評価する可能性が低いということです。

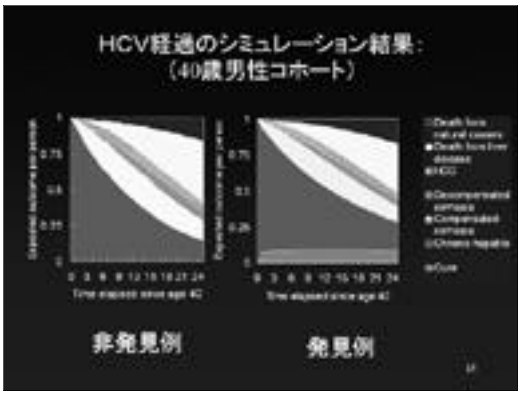
【スライド-17】

このスライドは、介入なし、毎年ALT、HCV抗体検査１度のみ・１０年ごと・５年ごと・３年ごと・毎年、の７つのストラテジーについての平均費用の推計値を示しています。圧倒的にHCV抗体検査１度のみの費用が低く、また、１０年ごと・５年ごとの繰り返しを行っても、現行の肝機能検査の繰り返し（毎年）よりも費用は低くなります。もちろん、費用には検査費用、各種合併症の治療費なども含まれます。

【スライド-18】

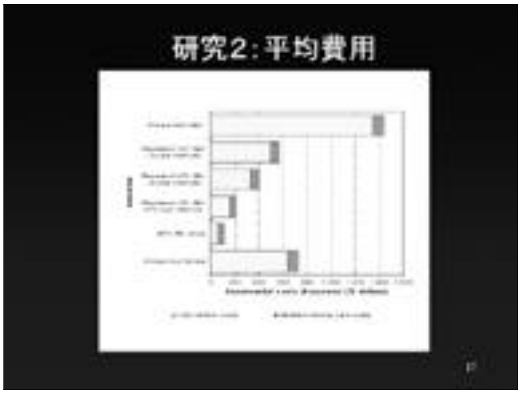
ここでは、平均効果を示しています。

スライド-15

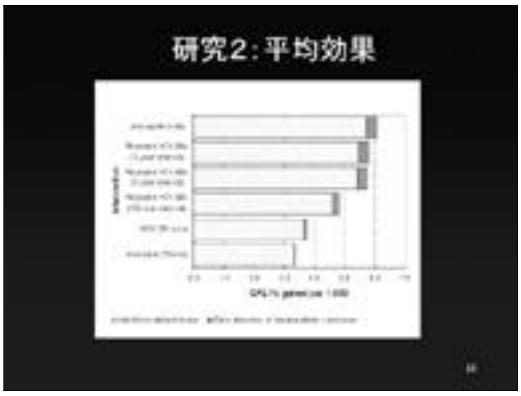


スライド-16

スライド-17



スライド-18



費用に比べて効果の差は余りありません。

【スライド-19】

そして、介入なしと比較した場合の増分費用－効果分析の結果を示します。HCV抗体検査１度のみが最も対費用効果が高いことが示唆されます。また、１０年ごと・５年ごとの繰り返しを行っても、現行の肝機能検査よりも効率が良いことがわかります。

【スライド-20】

さて、費用－効果分析で大切なことは推計値のみならず、各種変数を同時に変化させ、結果が影響されるか否かを調べる必要があります。ここでは、モンテ・カルロ　シミュレーションを用いて、効果の95％信頼区間を求めました。スライドに示されている通り、各ストラテジーの95％信頼区間はオーバーラップしています。つまり、統計的に有意な差はほとんど無いわけです。一方、ここには示していませんが、費用についてはオーバーラップはありません。

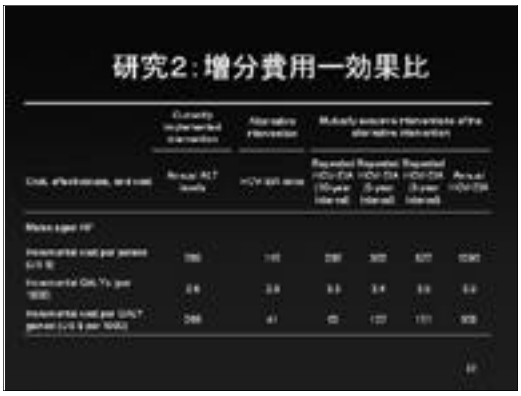
【スライド-21】

ここで、結果をまとめましょう。まず、肝癌死亡の将来予測に関してですが、現在観察される肝癌死亡の増加は主に1930年代の出生コホートの影響によるものと考えられ、このコホートはHCVへの暴露が非常に増加した時期と一致しています。コホート作用はその後は次第に減少していくと予想され、肝癌死亡は2010－2015年ころまでは増加するがその後は減少に転じると推定されます。

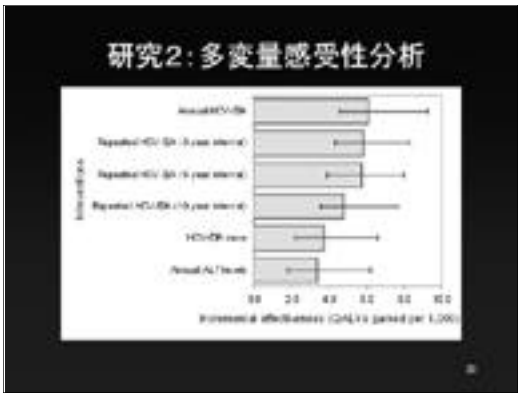
【スライド-22】

費用－効果分析ですが、抗HCV抗体スクリーニングで最も効率が良いのは40歳

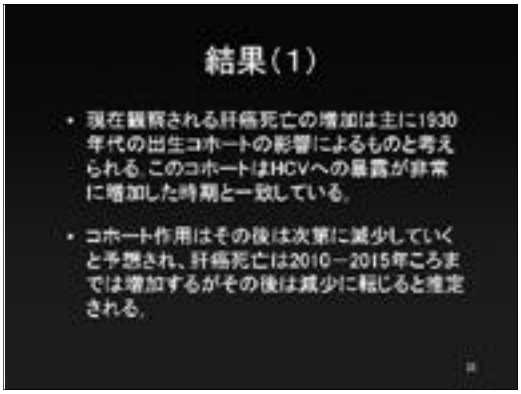
スライド-19



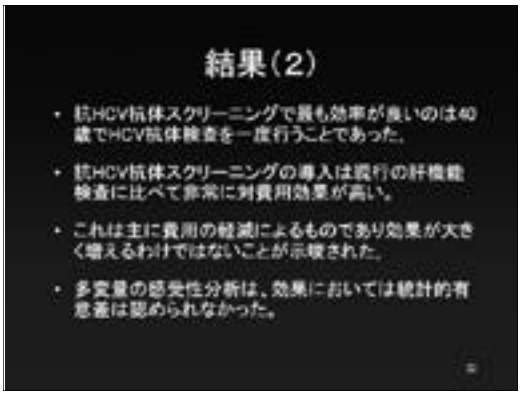
スライド-20



スライド-21



スライド-22

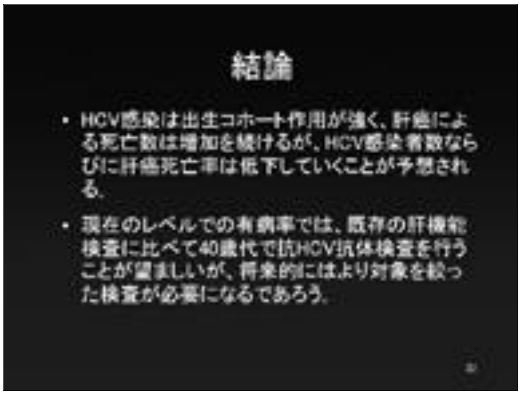


でHCV抗体検査を一度行うことでした。抗HCV抗体スクリーニングの導入は現行の肝機能検査に比べて非常に対費用効果が高いです。しかし、これは主に費用の軽減によるものであり効果が大きく増えるわけではないことが示唆されます。実際に、多変量の感受性分析は、効果においては統計的有意差は認められませんでした。

【スライド-23】

以上より、以下の結論を得ることができます。HCV感染は出生コホート作用が強く、肝癌による死亡数は増加を続けるが、HCV感染者数ならびに肝癌死亡率は低下していくことが予想されます。また、現在のレベルでの有病率では、既存の肝機能検査に比べて40歳代で抗HCV抗体検査を行うことが望ましいですが、将来的にはより対象を絞った検査が必要になると考えられます。

スライド-23



最後になりますが、このような貴重な研究の機会を与えてくださったファイザーヘルスリサーチ財団に心からの感謝を申しあげます。成果は既に、2つの英文論文として一つは印刷中、もうひとつはレビューに回っています。今後とも社会に還元できるような研究を目指して行きたいと考えております。今後ともご指導をよろしくお願い申し上げます。ありがとうございました。