



外来定期受診によるがんの早期発見プログラムの費用効果分析
- 肝細胞癌に対する治療戦略の日米差からみた評価 -

山口大学医学部附属病院 医療情報部 准教授

石田 博

[スライド-1]

本研究は Tufts 大学 NewEngland Medical Center の John B.Wong 教授との共同研究でさせていただきます。

まず本研究の背景を述べさせていただきます。

スライドにあります肝細胞癌は、ご存じのように、その頻度ならびに死亡率が非常に高い腫瘍と位置づけられております。

[スライド-2]

日本において肝細胞癌は、多くがウイルス性肝炎あるいは肝硬変から発症し、中でも日本の場合には C 型肝炎ウイルスによるものが主体です。そのために日本に於きましては、C 型慢性肝炎あるいは肝硬変症の患者さんについて、プライマリーケアの場合でも、外来通院患者において肝細胞癌の早期発見が重要として、定期的なフォローアップが行われているという状況にあります。

その一方で、その費用については、これまであまり言われることはありませんでした。

アメリカにおきましては、エビデンスが強調されるといったこともございまして、つい最近まで肝細胞癌のスクリーニングにつきましては費用対効果にまだ疑問の余地があるといった理由で、勧告はされておりました。最近になりまして、2008 年の「UP To Date」というアメリカの標準的な教科書にあたるようなものですが、その中でも費用効果的にも 1.5 % 以上の発症率であればよろしいというコメントが提示されております。

スライド-1

外来定期受診によるがんの早期発見プログラムの費用対効果
- 肝細胞癌に対する治療戦略の日米差から見た評価 -

山口大学医学部附属病院
石田 博・井上裕二

New England Medical Center-Tufts University
John B. Wong

スライド-2

米国におけるコンセンサスの変遷
(UpToDateの記載から)

- 肝細胞癌 スクリーニング

□ The issue of periodic surveillance of patients at risk for HCC remains a contentious issue from the viewpoint of cost-effectiveness since an improvement in survival has not been consistently demonstrated. (August, 2002)

□ Recommend that patients at risk for HCC undergo surveillance. Surveillance is considered to be cost effective when the incidence of HCC exceeds 1.5 percent per year in patients with cirrhosis due to HCV. (March, 2008)

[スライド-3]

もう少し周辺の情報についてお示しますと、日本ではC型慢性肝炎の患者を見つけて、それに対して早期のインターベンションをすることによって長期的予後を改善することが期待されるということで、40歳以降に5歳毎の節目検診というものがなされております。

一方、アメリカに於きましては、2004年にU.S. Preventive

Services Task Forceが、HCV感染症の無症状のものについては、定期的にスクリーニングをすることはしないと言っております。

もう一方で、アメリカの肝臓病学会(AASLD)では、2005年に肝細胞癌に対してのスクリーニングは超音波または超音波とalpha-fetoprotein (AFP)という腫瘍マーカーを用いてするべきである、その間隔は6ヶ月から12ヶ月おきでやるべきである、といった勧告がなされております。

そういった矛盾するような2つの勧告があった上での結果だと思えますけれども、ニュージャージーの研究では、26%の家庭医しか、通常の検診において超音波等のスクリーニング検査を行っていないといったことが最近のアメリカの現状だということです。

スライド-3

肝細胞癌診療における日米差

- The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF-2004) against routine screening for HCV infection in asymptomatic adults
- AASLD Guideline (2005)
 3. Surveillance for HCC should be performed using ultrasonography (level II).
 4. AFP alone should not be used for screening unless ultrasound is not available (level II).
 5. Patients should be screened at 6 to 12 month intervals (level II).
 6. The surveillance interval does not need to be shortened for patients at higher risk of HCC (level II).
- 26% of respondents (family physician) would order liver imaging in patients with abnormal liver functions for HCV patient. (Fam Med 2005; 40:245-51)

[スライド-4]

日本の肝臓病学会ではこのようなガイドラインを出しております。

予後を改善するという根拠はまだ得られていないといったことがあります。その中でも、超音波検査と腫瘍マーカーの併用による肝細胞癌スクリーニングをやるべきであるということ、2005年に勧告しております。

スライド-4

日本肝臓病学会診療ガイドライン(2005)

- 肝細胞癌に対する定期的スクリーニングによって、早期に肝細胞癌が検出される可能性が高まり、根治的な治療を受ける機会を増やす可能性があるが、予後が改善するという根拠は乏しい。(Grade C1)
- 超音波検査と腫瘍マーカーの併用による肝細胞癌スクリーニングを軸とし、肝硬変症などの超危険群ではdynamic CTまたはdynamic MRIを併用する。(Grade B)

[スライド-5]

従いまして、本研究では、日本におきまして、HCV感染の肝細胞癌ハイリスクグループ(これは肝硬変症を指しております)に対してスクリーニング効果は費用対効果に優れていると言えるのかどうかを日本の肝細胞癌の治療実績をもとに検証し、どのようなスクリーニング検査であれば費用対効果があるのか、あるいはスクリーニング間隔がどうあるべきかをアメリカの勧告と比較して検討を行いました。

スライド-5

主たる研究課題

◆HCV患者の肝細胞癌ハイリスクグループに対するスクリーニング検査は費用対効果があると言えるか？

a.どのような種類のスクリーニング検査であれば費用対効果があるのか？

b.スクリーニング間隔はどうあるべきか？

スライド-6

本研究での費用対効果モデルの意義

□スクリーニングの効果の検証

- 観察研究：長期の観察が必要(10年～20年)
- RCTが不可能

□治療予後の推測

- 過去の研究：生存解析による⇒再発種別までのイベントがとらえられていない。モデルの検証がされていない。
- 本研究：治療予後モデルの検証後にスクリーニングモデルに適用

[スライド-6]

本研究での費用対効果モデルの意義です。

最終的にスクリーニングによる効果の有無を見るには長期にわたる観察研究ということになります。また、現時点におきましてスクリーニングは一般的な診療の中ですで行われていますので、スクリーニングしない群を設けたような無作為化比較試験は倫理的問題から今後行われることは不可能であると言えます。従いまして、現在、手元にありますエビデンスを元にしたコンピューター上のモデリングを行うことによって、費用対効果がどうであるかといったことを検討していくことが有用と思います。

これまでも先行研究が、特にアメリカ、ヨーロッパから出されております。但し、それらの研究では肝細胞癌になった後の治療予後については生存解析であり、特に治療後の生存率や、再発はどれくらいの比率であるか、再発後は状態に関わらず既定の治療で、といったことが決められているモデルです。また、治療予後についてもモデルの検証はされていないという難点がございました。

一方、本研究では治療予後のモデルを作り、検証をした後にスクリーニングモデルに適用したといった特徴がございます。

[スライド-7]

本研究の内容です。まず外来定期受診におきまして肝細胞癌が検出された場合の状況を調査しました。治療効果モデルですが、これは肝細胞癌発見後、それに対して腫瘍の性状や肝の予備能に応じて適切な様々な治療が行われるわけですが、その予後予測モデルを Markov モデルを使って作成し、最後に妥当性を検証いたしました。

スライド-7

方法

- I. 外来定期受診における肝細胞癌検出の状況調査
- II. 治療効果モデル(Markov)の構築と妥当性の検証
 - HCV関連肝細胞癌患者、790例
 - 初回治療後の予後(follow-up) 期間：半年以上～3020日
 - 初発・再発・再発に対する治療法を肝細胞癌の進展段階と異なしてモデル化
- III. 肝細胞癌スクリーニングの費用対効果の検証
 - 日本モデル：
 - ・ スクリーニング：腫瘍マーカー(AFP・DPI)・超音波(US) 3ヶ月毎
 - ・ 治療：肝切除(HR)・局所療法(LAT)・肝動脈塞栓術(TACE)・肝動脈内投与がん薬投与(IAIC) ➢ 生存群等価
 - アメリカモデル
 - ・ スクリーニング：AFP・超音波 6ヶ月毎
 - ・ 治療：肝切除術・局所療法(LAT)・肝移植(転写)・TACE

もとにした患者さんは793名のC型慢性肝炎関連の肝細胞癌初回入院患者です。

初回治療後の再発・再発時の治療を半年以上、最大4,000日くらいの出来る限りの観察期間をおきましてデータをとっております。

初発・再発および治療後の残存に対する治療法につきましては、肝細胞癌の腫瘍径であるとか、個数であるとか、周囲への進展、あるいは遠隔転移といった腫瘍の性状によって選択されるわけですので、モデルの中では、治療法そのものを肝細胞癌の健康状態という形で扱い、モデリングを行っております。

その検証を行った後、今回の本題であるスクリーニング検査の費用対効果を検証しております。この場合、日本のモデルとアメリカのモデルの2つを構築しております。

日本のモデルは腫瘍マーカーとしてAFP、DCP（これは後でPIVKA-IIと出てきますけれども、ビタミンKが不足したときに産生される異常蛋白で、肝細胞癌でも腫瘍マーカーとして使われるものです）それと超音波検査を3ヶ月毎に行うというものです。

治療については、肝切除術、局所療法、肝動脈塞栓術（これは抗がん剤を使った肝動脈塞栓術です）肝動脈内に抗がん剤を入れる治療、それから、非常に少ない比率ですけれども生体肝移植を治療の対象としております。

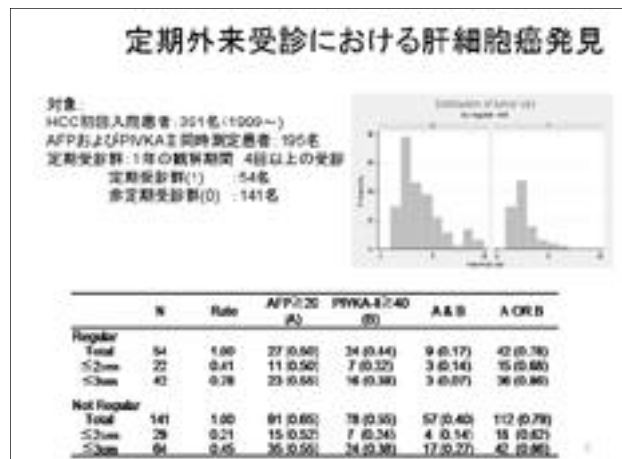
アメリカのモデルは、超音波検査と腫瘍マーカーであるAFPを半年毎に行うというものです。アメリカの場合の治療は主として治癒的な治療を行うというのが主体です。従って、小さな癌に対して肝切除術、局所療法、あるいはある程度の癌までですけれども肝移植（これは日本と違って脳死移植です）を行いますので、それを入れております。それらの治療が行えないものに対して肝動脈塞栓術あるいは保存療法を行うのが、アメリカの治療モデルとなります。

[スライド-8]

まず、定期外来受診における肝細胞癌の発見状態の結果です。肝細胞癌初回入院患者さんは1999年からの391名を対象としております。腫瘍マーカーが同時に測定されている患者さんが195名ございまして、その中で1年以上に亘って年4回以上の受診がある患者さんを定期受診群、それ以外の患者さんを非定期受診群としております。内訳は各々54名、141名になります。

スライドの上のグラフが発見時の腫瘍径の分布です。3cm以下、5cmまで、10cmまでといった形で、左の定期群の方が有意に小さいものが見つかることが分かると思います。下の表は腫瘍マーカーと腫瘍径の関係ですが、定期群では小さな3cm未満ものが約78%見つっておりますが、非定期受診群は

スライド-8

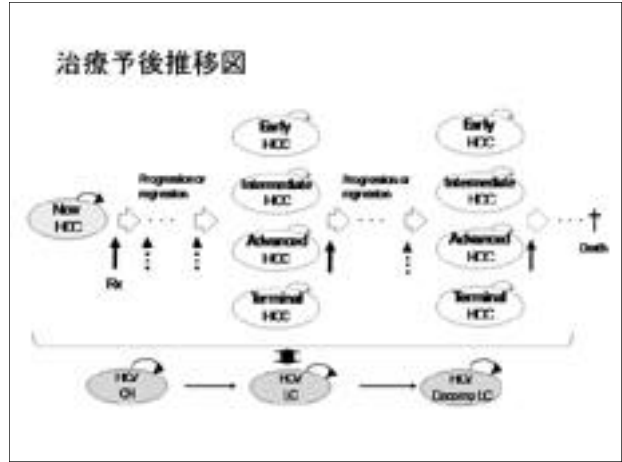


45 %と有意に低い割合となっています。また、腫瘍マーカーでも定期群の 78 %が「AFP 20ng/ml または PIVKA- 40ng/ml」となっております。

[スライド-9]

次に治療予後モデルの結果です。
 これは先ほど述べたモデル概念図で、初期、中期、進行、ターミナルといった肝細胞癌の時期に分けて、それに応じた適切な治療をしていくモデルです。
 初回ならびに再発したら再発に適した治療が行われていると見なして、治療法の遷移をみている形になります。

スライド-9



[スライド-10]

その結果として、上段の方は自験例との比較で、下段の方は日本の肝臓病学会で行っている全国の肝癌の追跡調査との比較です。モデルの方が太い実線でその 95 %信頼区間がグレーの点線、元々の自験例そのものの生存曲線が細い線と灰色の帯で示されております。

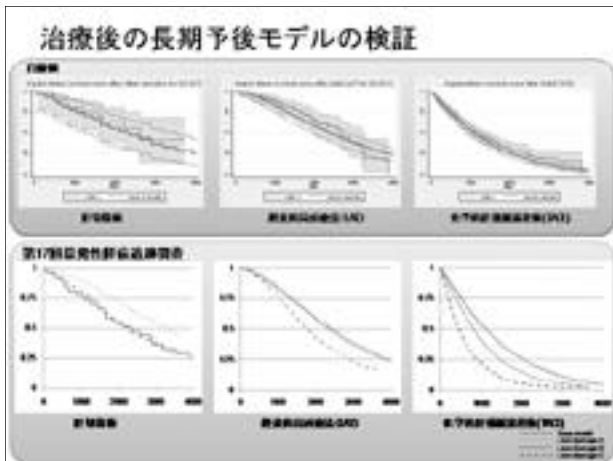
これを見ますと、それぞれ肝切除術、局所療法、肝動脈塞栓術、いずれも 95 %信頼区間は重なっていて、まずまずの予測ができております。

肝癌の追跡調査との比較でも、それぞれ非常に良くマッチングした結果になっていることが分かると思います。

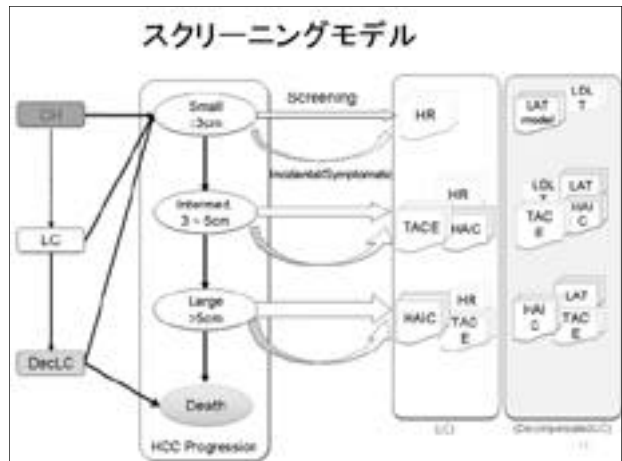
[スライド-11]

次のスクリーニングのモデルですが、50 歳の肝硬変症の患者さんを対象として、腫瘍径を 3cm 以下、5cm 以上、その中間とに分けます。スクリーニングにより、各々の

スライド-10



スライド-11



上段が日本の結果で、下段がアメリカの結果です。

割引をしたところだけを見ていただきますと、日本の場合はスクリーニングをすることによって約1年のQOLで調整した生存期間の延長が見られ、増分費用対効果比が43,700ドルとなっております。アメリカの場合は0.75年のQOL調整生存期間の延長に対して72,000ドルという増分費用対効果比となっております。従いまして、日本の状況では、日本の勧告の方が肝細胞癌の検出でも、費用対効果的にも優れている結果でした。

[スライド-15]

まとめです。

日本のスクリーニングプロトコルならびに治療戦略を使うことで、小さな肝細胞がより多く見い出されて、その費用対効果も許容範囲との結果でした。アメリカのスクリーニング法の場合は、日本の治療実績に合わせた場合、それを適用するという点については注意深く検討する必要があると考えられました。

[スライド-16]

最後に、本研究をご支援していただきましたファイザーヘルスリサーチ振興財団に深謝申し上げます。

スライド-15

まとめ

- I. 初回治療とそれに引き続く治療の遷移をモデル化することで、良好な肝細胞癌の治療予後予測が可能であった。
- II. 日本におけるプライマリケアレベルでも可能な肝細胞癌スクリーニングは、一定の費用対効果の許容範囲内であった。また、そのスクリーニングで見いだされる8割は小肝細胞癌(≤3cm)であった。
- III. アメリカにおけるスクリーニングおよびその治療戦略は、小肝細胞癌の検出率が低く、費用対効果の面からも再考が必要と考えられた。

スライド-16

本研究関連の成果・謝辞

- ▶ Validating a Markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.
 - SAHM Europe, England, 2006
 - Methods of Med (52006, in press)
 - ▶ The choice of cancer survival model affects survival rates in Markov model: Therapy for initial treatment of hepatocellular carcinoma
 - SAHM, San Francisco 2006
 - ▶ 多施設から得られた肝細胞癌およびその治療における費用算の検討
 - ▶ 肝細胞癌におけるalpha-fetoproteinおよびDes-gamma-carboxy prothrombinの診断特性-systematic review
 - 医学雑誌から 2007
 - ▶ 一般化線形モデルによる肝細胞癌の入院医療費の推定
 - 医学雑誌から 2008
- ・ 謝辞: 本研究をご支援いただいたファイザーヘルスリサーチ振興財団に深謝申し上げます。

質疑応答

座長: 先生が述べられたのは、日米の診断フォローアップのやり方と、見つかったときの治療のやり方の違いですね。

その違いを出されて、それに基づいて費用対効果を考えると、日本のスクリーニングがより小さいものを見つけるから費用対効果が優れている、そのよう

に解釈してよろしいですか。

石田： スクリーニング検査を多くする分だけ費用がかかる、あるいは回数を多くすることによって費用も多くかかるといったことがございますが、それによるフォールスポジティブも含めて考慮したとしても、費用対効果に優れているという結果です。

もう一つは、先ほども述べましたとおり、日本の実際の治療実績を、肝細胞癌が見つかった状態で適応した場合で検討すると、こういう結果であったということです。

会場： 私は以前、肝細胞癌の超音波エネルギーを利用した焼灼術の開発の仕事に携わったことがあります。それに関連して、アメリカでは超音波検査によるスクリーニングは日本よりもあまり普及化されていないということを先生はご指摘されますか？

石田： 日本のプライマリーケアの場ということになりますと、超音波の機器が聴診器と同じような形で、入っている場合が非常に多いと思います。しかし、アメリカにおいてはそこまでいていないということもあって、おそらく26%とかといった数字が出てきたのだらうと思います。ただ、コンセンサスとしてはまだ十分出来ていないということも、背景にはあるかと思えます。

会場： その超音波検査の役割が日本では大きく効を奏している。アメリカの方では逆に小さい肝細胞（2～3cmの）は焼灼による治療効果が期待されているということなのですが、治療技術の中での比較が今後先生の研究テーマになることもあるのでしょうか？

石田： 発表したデータの中には超音波と言いますか、ラジオ波焼灼術といったものは既に含んでおります。アメリカにおいてもその治療はされるのですが、まずは肝切除術で、それと肝移植です。非代償性の肝硬変症になった場合とか、それらが出来ない場合に、そのような局所的治療方法が行われることが多いと思えます。