平成19年度国内共同研究

前立腺癌集団検診における年齢階層別検診法に関する費用対効果研究

京都大学大学院 医学研究科 泌尿器科学分野　医員

小林　　恭

この度は研究助成をいただき、また成果の一部についてこのような発表の機会を与えていただき、有り難うございます。

【スライド -1, 2】

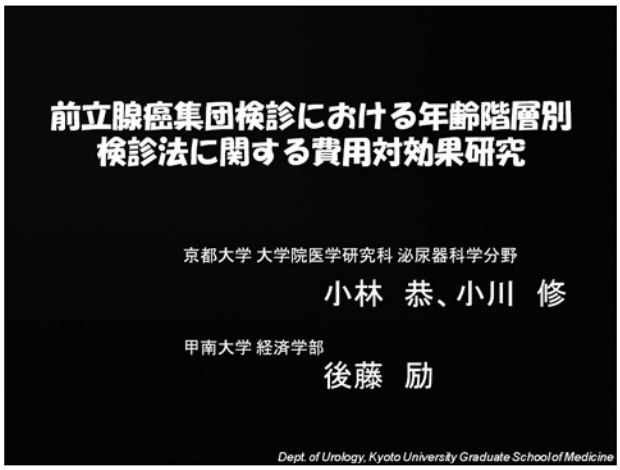
前立腺癌は非常に罹患率の高い疾患で、欧米の男性では全癌腫の中で第 1 位、本邦の男性では第 5 位という罹患率になっています。日本でもどんどん増えており、2020 年には肺癌に次いで第 2 位の罹患率になることが予想されています。

ご存じのとおり、血清腫瘍マーカーである Prostate-specific antigen（PSA）は感度・特異度とも比較的高く、単独で 1 次スクリーニングに用いられる血清マーカーとして知られています。

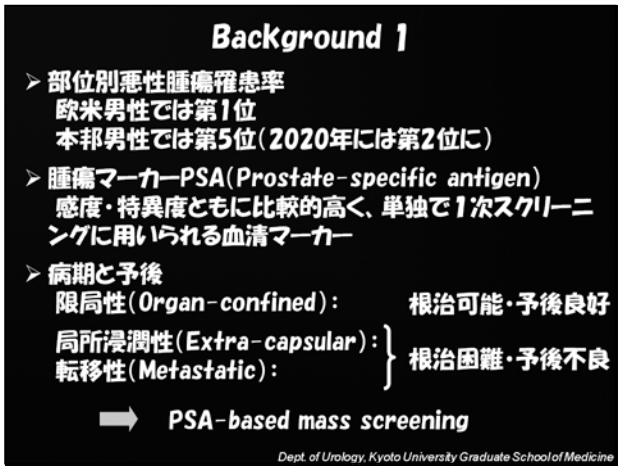
病期と予後の関係は、限局性の前立腺癌に関しては根治可能で予後が良好なのに対し、局所浸潤あるいは転移をきたした症例に関しては根治がなかなか難しく予後不良と言われています。これはおしなべてどんな癌でも当てはまることではありますが、前立腺癌に関しては特にここの落差が大きいと言われています。

というわけで、早期発見ということが非常に重要な疾患で、PSA を用いたマススクリーニングの重要性が言われています。

スライド-1



スライド-2

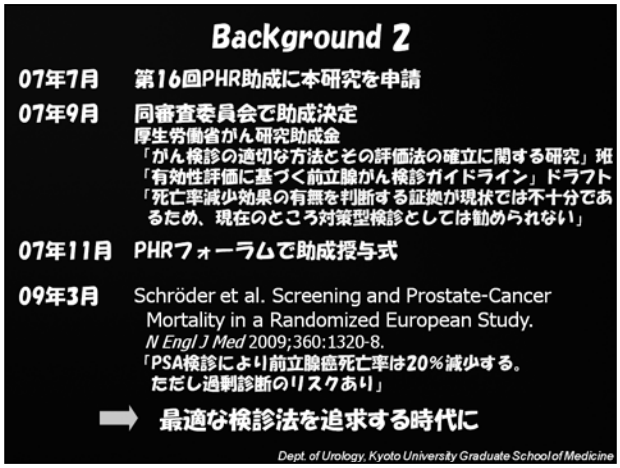


【スライド -3】

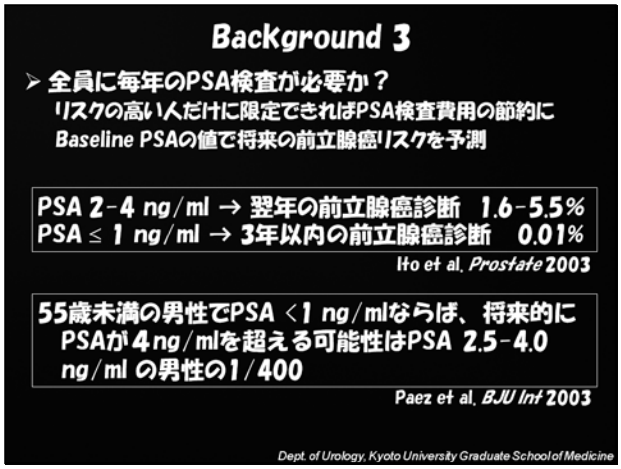
本研究の助成を申請し、助成の決定をいただいたのが 2007 年 9 月なのですが、その 1 週間後に厚生労働省の「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班による「有効性評価に基づく前立腺がん検診ガイドライン」

のドラフトが発表されました。この内容が、「死亡率減少効果の有無を判断する証拠が現状では不十分であるため、現在のところ対策型検診としては勧められない」ということで、要するに、費用対効果研究に値しないというドラフトが発表されて困ったのですが、今年３月に、ヨーロッパの ERSPC という大規模な RCT の結果、「PSA 検診により前立腺癌死亡率が 20％減少する」という結果が発表され、それ以降、前立腺癌検診に関しては、効果の判定というよりも最適な検診法を追求する時代に入ったと考えております。

スライド-3



スライド-4



【スライド -4】

その最適な検診法ということで、１つは、全員に毎年の PSA 検査が必要かということが大きな問題になっております。リスクの高い人だけに PSA 検査を限定することができれば、１次スクリーニングの PSA 検査費用を節約することができるということなのですが、このリスクをどうやって判定するかというところで、ベースラインの PSA が将来の前立腺癌リスクを予測するのではないかという研究成果が発表されております。即ち、PSA が 4ng/ml 以上が陽性なのですが、陰性の中でも２～4ng/ml の方は翌年の前立腺癌診断の確率がこのように割合に高いのに対して、1ng/ml を切る方に関しては３年以内に前立腺癌と診断される確率が非常に低い。

もう一つの研究では、PSA が 4ng/ml を超えてくる可能性が、2.5ng/ml から 4ng/ml の人と 1ng/ml 未満の人とを比べると 400 倍も違うという研究成果が発表されています。

【スライド -5】

これを受けて、ヨーロッパの泌尿器科学会、アメリカの泌尿器科学会などでは、ベースラインの PSA で検診間隔を決めることはリーズナブルであると明記されていますが、そのカットオフ、それからどれくらいの間隔にするかということに関しては、まだエビデンスが無いという論調です。

ただ、日本の泌尿器科学会のガイドラインに関しては、そこから一歩踏み込んだ内容になっており、PSA が 1ng/ml 未満の症例に関しては３年毎の検診で良いのではないかとい

うことが、一つの recommendation として明記されています。

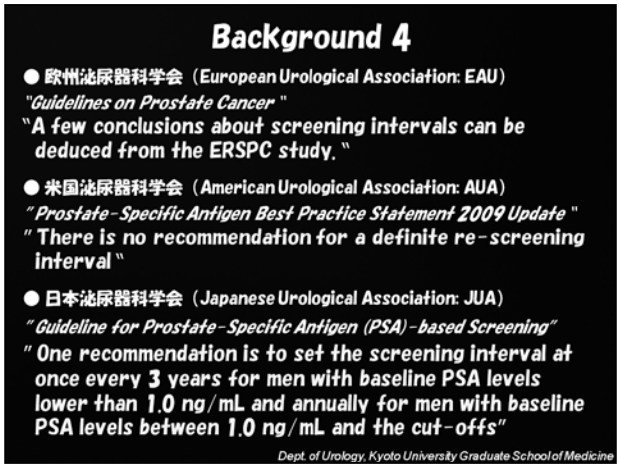
【スライド -6】

本研究は、「毎年の検診」という「Control strategy」に対して、「Meta-interval strategy」と名付けましたが、「PSA が 0 ～ 1ng/ml の間の人は 3 年毎の検診をする」という strategy の優位性を、Cost、Effectiveness、それから Cost/Effectiveness に関して比較をしたという研究になっています。

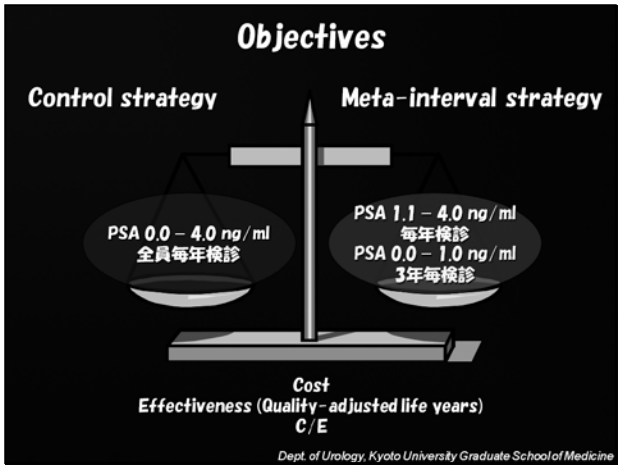
【スライド -7, 8】

詳細は省きますが、Markov model というモデルを使い、ベースラインの PSA の推移の中で 4ng/ml を超えてきたものは生検を行って、限局性の前立腺癌、局所浸潤性の前立腺癌、転移性の前立腺癌に分け、これらに関して、治療によって根治できたもの・できなかったものという状態を定義して、3 年毎の検診の中で、検診間隔の 1 年目に 4ng/ml を超えてきた人、2 年目に 4ng/ml を超えてきた人、次の検診の時に 4ng/ml を超えてきた人という分け方で、このように色が濃くなっていくに従って、4ng/ml を超えてきてからの診断までの時間が長いわけですから、リスクが高いというような設定をしました。

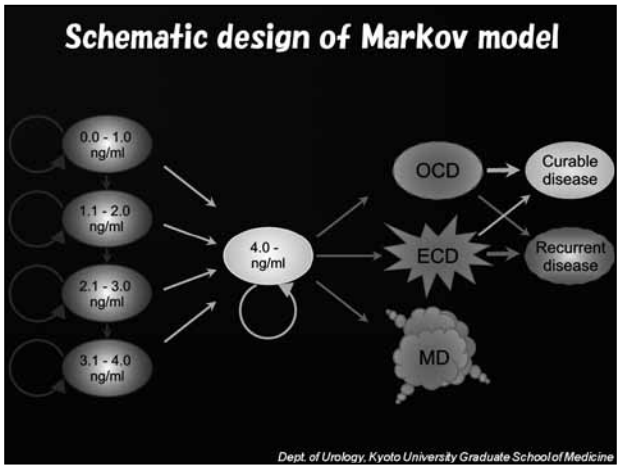
スライド-5



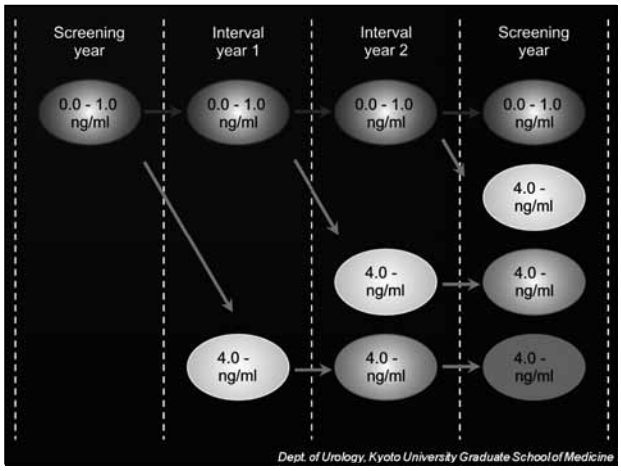
スライド-6



スライド-7



スライド-8



リスクに関してですが、限局性から病期が進行して転移性になる病期の分布をだんだん高くする、それから同じような病期の中でも根治率を低くする、転移性の前立腺癌に関しては予後を短くする、というリスクを設定しました。

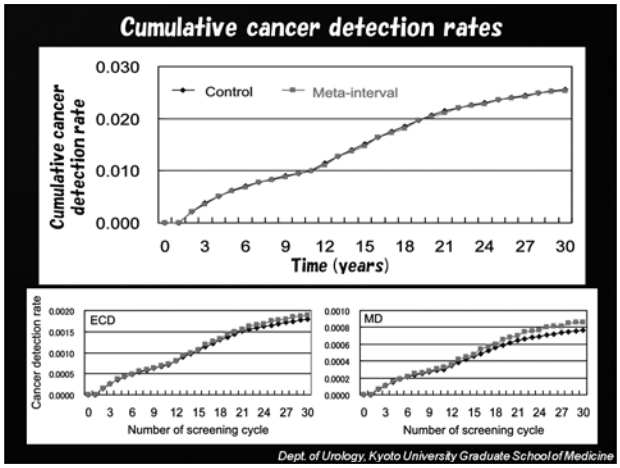
【スライド -9】

ここからが結果ですが、Control strategy に比べて Meta-interval strategy は罹患率全体でいうとほとんど変わりがありませんが、進行性の局所浸潤性、転移性の疾患に関しては若干罹患率が高くなるような結果になっています。

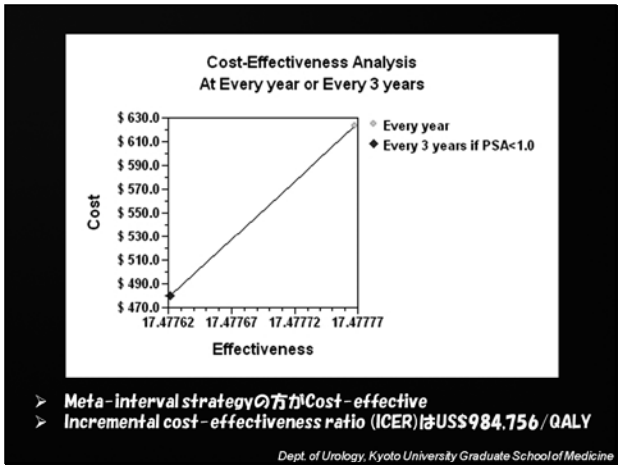
【スライド -10】

Cost/Effectiveness は、Meta-interval strategy の方が Cost も低く効果（Effectiveness）も低いのですが、Cost/Effectiveness に関しては Meta-interval strategy の方が優位であるという結果です。Incremental cost-Effectiveness ratio（ICER）が高ければ高いほど Meta-interval strategy の方が優位だということになるのですが、これも一般的に社会的に容認される 2 万 5,000 ドル～ 5 万ドルくらいの間を遙かに上回っており、Meta-interval strategy の方が ICER の観点からも 優位であるという結果になりました。

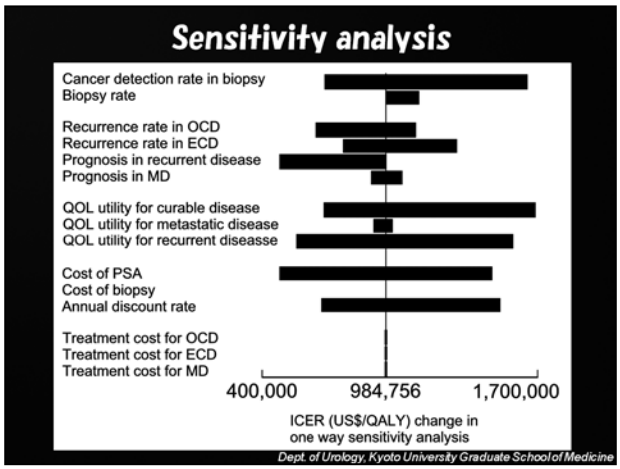
スライド-9



スライド-10



スライド-11



【スライド -11】

これは感度分析といって、最初に設定したパラメーターをいろいろ動かしてみて ICER がどのように変化するかをみたものですが、例えば生検でのがん検出率、PSA の Cost などは非常に ICER に対する影響が大きいのですが、治療コストなどはそれほど高くないことが分かりました。

こういった値を変化させても、ほとんどの場合 ICER は 4 万ドルを超えていますので、Meta-interval strategy の優位性は変わらないことが分かりました。

【スライド -12】

早期がんの減少、進行がんの増加あるいは予後などが低い値では Meta-interval strategy の方が Effective である。要するに早期がんが Therapeutic window の範囲内で検出されるという設定で Cost/Effectiveness を調べますと、費用対効果だけでなく効果の方も Meta-interval strategy の方が高くなるという結果が得られました。

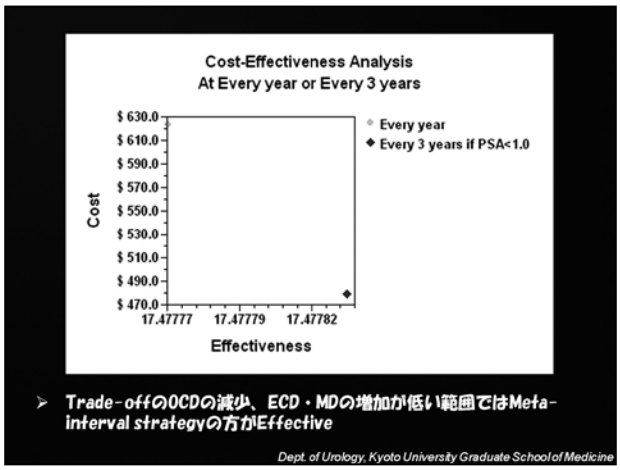
【スライド -13】

これは 3 年毎の検診になりますので、Meta-interval strategy の方は 3 年遅れてがんが発見される方がいらっしゃいます。両者の診断されるがんの差の比率を見たものなのですが、当然ですが、3 年毎の周期でがんの検出率というのは変わってきます。よく見るとこの間にリードタイムというものが存在して、最大で 3 年間診断が遅れることによって Meta-interval strategy の人はがんなしの状態の QOL でその間過ごす。そのことが効いてきて診断までのリードタイムが QALY の上昇に繋がることによって効果が高くなることが分かりました。

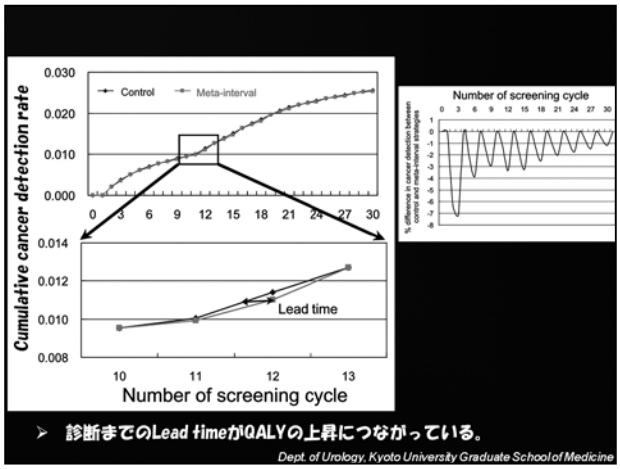
【スライド -14】

最後に受診者の年齢に関してですが、受診者の年齢を振ってこの ICER を見てみますと、60 代までは比較的低い ICER になるのですが、それを超えるとだんだん ICER が高くなる。つまり Meta-interval strategy の優位性が高くなってきて、70 歳近くになると効果そのものが Meta-interval

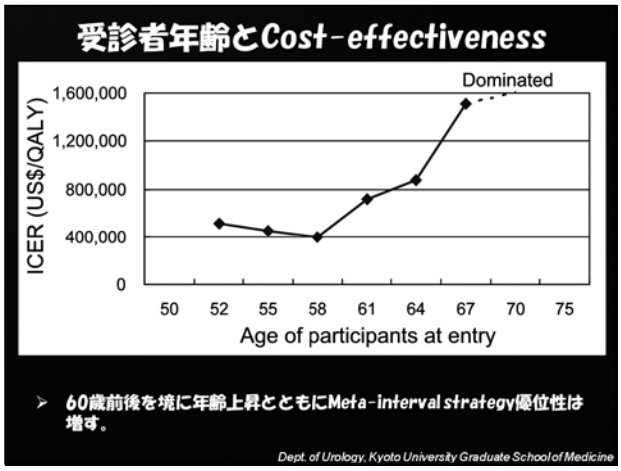
スライド-12



スライド-13

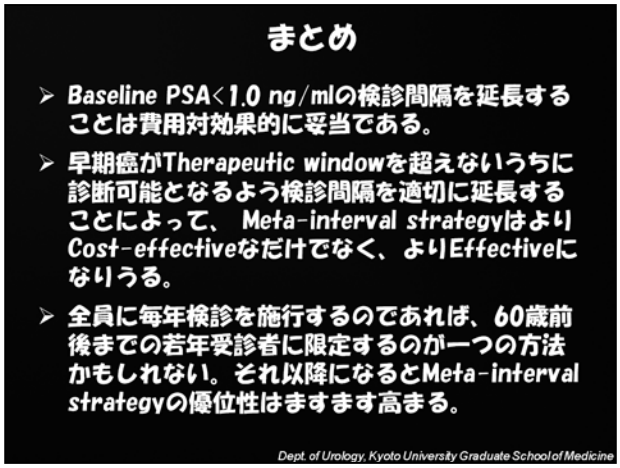


スライド-14



strategy の方が高くなるという結果になりました。

スライド-15



【スライド -15】

ベースライン PSA 1 以下の検診間隔を延長することは費用対効果的に妥当であることが、我々のモデルでは確認されました。

早期がんが Therapeutic window を超えないうちに診断可能となるように検診間隔を適切に延長することができれば、Meta-interval strategy は、より Cost/Effective なだけではなく、より Effective になりうるということです。

全員に毎年検診を施行するのであれば、60 歳前後までに留めることによって、より効果の高い検診方法が得られるかもしれません。それ以降になると Meta-interval strategy の優位性がますます高まるので、60 歳以降になった場合にはベースライン PSA の値を基に検診間隔を広げていくことが推奨されるという結果になりました。

質疑応答

座長： 厚生労働省のがん研究助成金のガイドラインの結論は、その後 2 年経っても変わっていないとのことですが、反証が現れないと理解すればよろしいのでしょうか？

小林： あの時点では、2 年後に大規模な RCT の結果が出ることが分かっていたのですけれども、その結果を待たずして「現状ではエビデンスが不十分である」という形でドラフトが発表されました。その中にも書いてあるのですが、「適切なエビデンスが出た時点で見直す」ということで、また見直しが行われるのではないかと期待しておりますけれども、まだ効果の判定に関して異論もありますので、今後どうなっていくかということは見守る必要があると思います。

会場： 1 年と 3 年というインターバルを検討されていますが、若年の方ならば、10 年は長いにしても 5 年とか、もう少しインターバルを広げた方がコストパフォーマンスが良くなるというようなことは、検討する価値があるのでしょうか？あるいはそういう検討は、もうなされているところがあるのでしょうか？

小林：　感覚的にそれが受け入れられるかというところはあるのですが、むしろ高齢の方の方がインターバルを長くしても構わないという結果なのです。というのは、早期診断によってベネフィットをより受けるのは若年者の方となります。先が長い若年者の方の検診間隔を広げることによって、“ 費用の節約 ” という意味では大きな効果がもたらされるとは思うのですが、逆にそういう年代の人たちの早期診断という “ ベネフィット ” を損なうことがあってはいけない。我々のモデルもそうですし、全体に言われていることもそうなのですが、むしろ高齢の方はある程度 PSA が低い状態が分かったら検診間隔を広げる、あるいはその時点で検診を止めることを考えても良いのではないか。それが全体としての流れになっています。

会場：　分かりました。解釈が反対になっていたようですね。それでは、高齢になれば、場合によっては 3 年と言わずに 5 年、更に止めるというような検討もあるということですね。

小林：　それは言われております。一度測って非常に低い値が出たら、それ以降測らなくてもよい、と。これはかなり極端な意見ですけれども、そういうこともありますし、3 年と言わず 5 年間隔、10 年間隔でもよい、とも。10 年というのはもう次が無いということもあるかもしれませんが、そういうことも言われています。