

C型慢性肝炎におけるインターフェロン療法下での肝細胞癌スクリーニングの費用効果分析



山口大学医学部附属病院 医療情報部 講師 石田 博

【スライド-1、2】

C型慢性肝炎は、国内に100万人～200万人の患者さんがおられると推定されているよう、非常に頻度の高い疾患です。C型肝炎ウイルスをお持ちの患者さんの75%が慢性化し、長い年月を経て肝硬変症あるいは肝細胞癌に移行し、最終的には死亡に至るといった経過を辿るのが一般的です。

肝細胞癌から見ますと70%～80%がC型肝炎ウイルスをお持ちですし、肝炎の線維化のステージが上がるとともに肝癌の発症率が高くなるとされます。そして、C型慢性肝炎から肝細胞癌は年率6%～8%で発生し、2010～2015年までは増加が続くと予測されています。

【スライド-3】

このため、日本における一般の臨床では、早期の肝細胞癌を見つけるために、積極的にスクリーニングがなされている状況にあります。

しかし、欧米においては、スクリーニングにより肝癌の予後が改善するかどうかということに、一貫した結論が得られていないことから、費用効果の分析からも非常に議論の多いところとなっており、現在、専門外来は別として、一般臨床では積極的にスクリーニングがされているということではありません。

そこで、スクリーニングの有用性を明らかにすることが医療経済上非常に重要であるということから、今回、日本のデータを主として用い、肝癌スクリーニングの有用性を費用効果の面から検討しました。

スライド1

C型慢性肝炎におけるインターフェロン療法下での肝細胞癌スクリーニングの費用効果分析

石田 博・井上裕二

山口大学医学部附属病院
医療情報部

スライド2

C型慢性肝炎と肝細胞癌

- ❖ Common Disease
 - ・ 持続感染者：100～200万人 感染率：1.5%前後
 - ・ HCV感染者の75%は慢性化する
 - ・ 感染から15～20年で肝硬変症
 - ・ 肝硬変症から5(-10)年で肝細胞癌
 - ・ 肝不全、肝細胞癌で死に至る
 - ・ 肝細胞癌の70～80%はHCV陽性
 - ・ 慢性肝炎のステージとともに発癌率が高くなる
 - ・ C型肝硬変からの肝細胞癌発生率は6～8%/年
 - ・ 2010～2015年までは肝細胞癌の増加が続くと予想

スライド3

肝細胞癌におけるスクリーニング — 日米の違い —

■ **SCREENING** — 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.

～UpToDate (August 20, 2002)～

【スライド-4】

今回は、C型慢性肝炎の自然経過をマルコフチェーンを用いたモデル化を行い、コンピュータによるコホートシミュレーションを行いました。その経過モデルは、感染後、軽度の慢性肝炎から中等度の慢性肝炎になり、その後肝硬変、肝細胞癌あるいは非代償性の肝硬変を生じ、最終的には肝臓病による死亡に至るといったものです。

欧米では肝不全の症例について移植術が行われておりますが、日本では一般的でないということで、今回は検討に含めておりません。

【スライド-5】

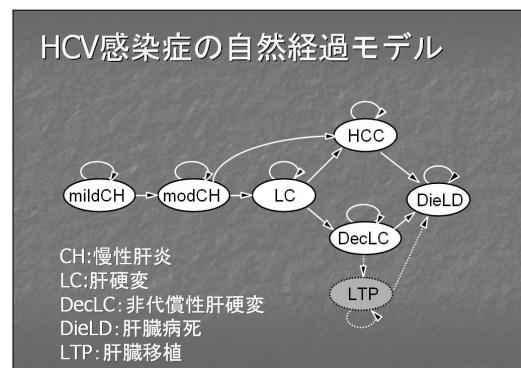
スライドはそれぞれの遷移確率を%で表しております。これらのデータは文献より求めました。軽度の慢性肝炎から中等度の慢性肝炎に至るのが年率で4.1%といった形で見ていただけたらと思います。

中等度の慢性肝炎と肝硬変からそれぞれ年率3.0%、7.9%の一定の確率で肝癌が発生するとしております。

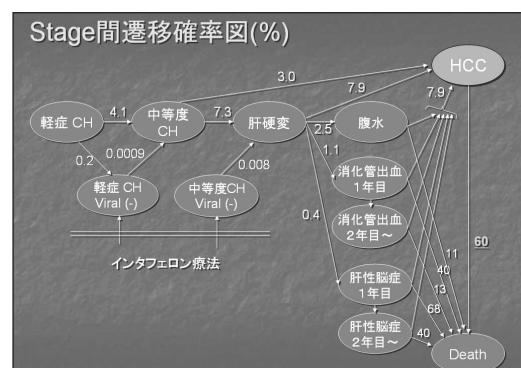
代償性と非代償性の肝硬変から肝癌にいたる確率は同様としました。

また、インターフェロンの効果でウイルスが持続的に陰性になっても、非常に低い確率ではありますが、次のステージに移って肝細胞癌にも至ると仮定しております。さらに、インターフェロンについては、肝細胞癌の抑制効果が、特にインターフェロンに反応した症例にあると言われておりますので、その場合には肝細胞癌への遷移確率を割り引いて調整しています。

スライド4



スライド5



【スライド-6】

各健康状態における質の評価です。

これは全く健康で1年過ごした場合の状態を1として、それぞれの状態で完全な健康とは異なる分を減じて、その値を見ています。例えば、軽度の慢性肝炎で0.87ということは、1年間から13%引きますので、全く健全な状態で約10ヶ月に相当するということになりますし、肝細胞癌では0.38で約5ヶ月に該当することになっています。

スライド6

各ステージにおけるQOL値	
インターフェロン療法	0.97
軽度CH ウィルス陰性	0.92
軽度CH	0.87
中等度CH ウィルス陰性	0.84
中等度CH	0.80
肝硬変	0.65
腹水	0.52
肝性脳症	0.40
消化管出血	0.33
肝細胞癌	0.38

【スライド-7】

肝細胞癌のスクリーニングプログラムは、日本肝臓病学会の慢性肝炎のガイドラインを参考に、このように設定しました。中等度の慢性肝炎では、腫瘍マーカーを3ヶ月に1回、超音波を半年に1回、CTを年に1回、肝硬変では、腫瘍マーカーを2ヶ月に1回、超音波を3ヶ月に1回、CTを年に1回行なう形で考えました。

スライド7

肝細胞癌 スクリーニングプログラム	
■ 慢性中等度肝炎	
■ ■ 腫瘍マーカー(α FetoProtein) : 1/3M	
■ ■ 腹部超音波 : 1/6M	
■ ■ 腹部CT : 1/Y	
■ 肝硬変	
■ ■ 腫瘍マーカー(α FetoProtein) : 1/2M	
■ ■ 腹部超音波 : 1/3M	
■ ■ 腹部CT : 1/Y	

【スライド-8】

診療に伴った費用です。

インターフェロン投与では年間の費用が、軽度および中等度の慢性肝炎でそれぞれ264万円、273万円になっています。

年間医療費に関しては、軽度の慢性肝炎、中等度の慢性肝炎、肝硬変では外来でのフォローアップが中心になりますので、標準的な診療モデルを考え、それにかかる費用を算定しました。

また、腹水とか肝性脳症といった非代償性の肝硬変あるいは肝細胞癌の医療費は、実際に山口大学病院に入院された患者さんの年間医療費から算出しました。

スライド8

費用(円)		
インターフェロン投与/年間		
軽度CH	2,646,593	
中等度CH	2,730,385	
年間医療費	スクリーニング	非スクリーニング
軽度CH	16,500	4,020
軽度CH ウイルス陰性	6,980	4,020
中等度CH	148,791	88,879
中等度CH ウイルス陰性	75,992	4,020
肝硬変	267,073	135,886
腹水	1,155,533	1,155,533
肝性脳症	1,049,820	1,049,820
消化管出血	1,557,033	1,557,033
肝細胞癌	1,325,729	1,325,729

【スライド-9】

40歳の軽度の慢性肝炎患者をコホートとしたシミュレーションの結果です。インターフェロンのあり・なし、およびスクリーニングがあり・なしという組み合せで分けています。

インターフェロンを投与することで、平均余命で4.9年延長、質調整後の平均余命で5.3年延長、生涯医療費が167万円増額という結果です。() 内は3%の割り引きをした値です。

このように、インターフェロンの効果として、1年の質調整後の余命の延長に必要な医療費が92万円ということで、非常に費用効果的に優れていると言えると思いますが、スクリーニングの効果で見ますと、1年の質調整後の余命に必要な医療費は999万円で、非常に高額であるという結果でした。

スライド9

インターフェロン、スクリーニングの 費用効果分析：40才軽度CH				
IFN	SCR	平均余命 Year	質調整後余命 QALYs	生涯医療費 \$(3%割引)
あり	あり	35.4	29.7(17.8)	¥568万(418万)
あり	なし	35.0	29.6(17.8)	¥437万(351万)
なし	なし	30.1	24.3(15.4)	¥270万(140万)
IFNの効果		4.9	5.3(2.4)	¥167万(211万)
1年の質調整後余命の延長に必要な医療費				
SCRの効果		0.4	0.1(0.06)	¥92万
1年の質調整後余命の延長に必要な医療費				
				¥131万(67万)
				¥999万

【スライド-10】

期待余命の内訳です。

インターフェロンもスクリーニングも行わない、スクリーニングのみを行う、インターフェロンを行うがスクリーニングは行わない、インターフェロンとスクリーニング両方を行うという4グループで表しています。

インターフェロンを行うことで約5年の延長がありますが、スクリーニングを行ってもたかだか7ヶ月とか4ヶ月といったような延長にとどまっているということです。これらから、スクリーニングで期待される肝細胞癌の余命への関与については、極くわずかの延長にしかならないといったことが分かると思います。

【スライド-11】

それに伴う生涯医療費の内訳です。

インターフェロンを行わないグループとインターフェロンを行ったグループでは、インターフェロンを行ったグループの方が約170～210万円高額になるといったことが分かりますし、スクリーニングを行うことで、約70～100万円の費用が増額になるということが分かりました。

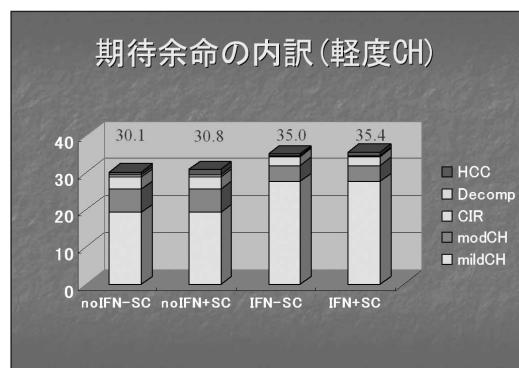
【スライド-12】

インターフェロンとスクリーニングの効果を50歳の中等度慢性肝炎患者で見たものですが、これもスクリーニングの費用効果比がやはり894万円と非常に高額であったという結果です。

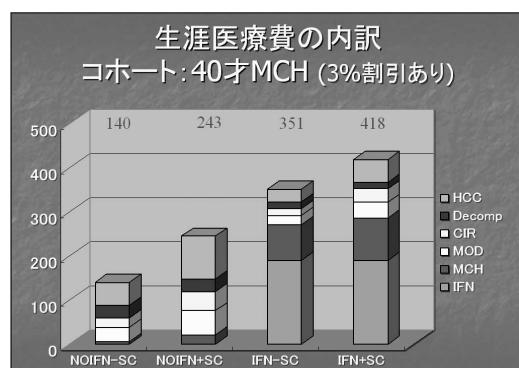
【スライド-13】

慢性肝炎のコホートについて感受性分析を行ったところ、一番影響したものが（当然ですが）肝細胞癌の生存率です。そこで、非スクリーニングの5年生存率が0.05、0.10、0.15、0.20とした場合に、欧米で費用効果的に許容範囲の目安である5万ドル（日本円に

スライド10



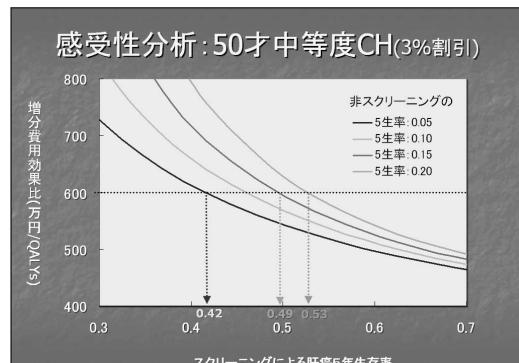
スライド11



スライド12



スライド13



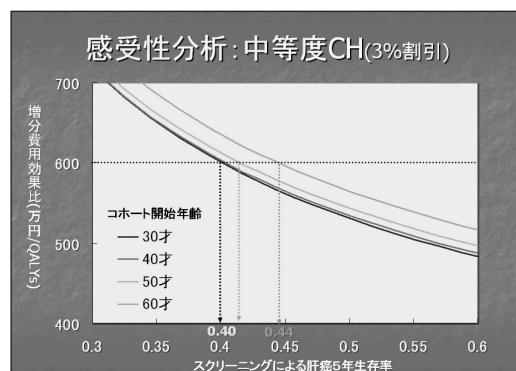
して600万円）になる値がどのへんになるかということを見たものです。

そうしますと、非スクリーニング5年生存率が0.05の場合は、スクリーニングの肝細胞癌5年生存率が0.42以上ですと、その許容範囲に入るということです。0.15、0.20であればそれぞれ0.49や0.53以上で許容範囲に入るということになります。

【スライド-14】

今度はそのコホートの開始年齢を変えてみた感受性分析です。これも同じように、30才、40才、50才、60才と見てみると、非スクリーニングの5年生存率が0.05と仮定した場合では0.40から0.44といった値になり、これ以上だと許容範囲になるという結果です。

スライド14



【スライド-15】

これらの結果をまとめますと、軽度・中等度C型慢性肝炎に対するインターフェロンの費用効果は非常に優れておりましたが、肝癌スクリーニングは生涯医療費を高める要因であり、インターフェロン投与下での肝細胞癌スクリーニングの費用対効果に優れているとは言えませんでした。しかし、中等度慢性肝炎で非スクリーニングの5年生存率が5%の場合には、スクリーニングの5年生存率が0.4から0.44以上であれば、増分費用対効果比が許容範囲になったという結果です。

スライド15

結果のまとめ

- 軽度・中等度C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は費用対効果に優れていた。
- 肝癌スクリーニングは生涯医療費を高める要因であった。
- インターフェロン投与下での肝細胞癌スクリーニングの費用対効果に優れているとは言えなかった。
- 中等度慢性肝炎(30~60才)では、非スクリーニングの5年生存率が5%の場合に、スクリーニングの5年生存率が0.40~0.44以上で増分費用対効果比が許容範囲となった。

【スライド-16】

一番の焦点となる5年生存率のモデルを使ったベースの値ですが、スライドのように、スクリーニングした場合は0.23から0.33という値でしたので、一番低い0.23を使いました。非スクリーニングの方については、日本で非スクリーニングの本当の値は出せませんでしたので、スクリーニングが積極的に行われていないアメリカのポピュレーションベースで癌登録された5年生存率で0.05を用いました。

スライド16

スクリーニング効果: 5年生存率

スクリーニング	
■ 増田英明ら。 5年生存率(検診)	日本消化器雑誌検診学会誌 34:348-358, 1996 0.33
■ 小野寺博義ら. 5年生存率(集団・経時観察発見例)	日本消化器雑誌検診学会誌 36:69-64, 1996, 1998 0.23
■ 依田芳起ら. 5年生存率(人間ドック+検診)	日本消化器雑誌検診学会誌 36:488-491, 1998 0.33
■ Oka H 5年生存率(肝硬変+外来)	Hepatology 12:680-687, 1990 0.23
非スクリーニング	
■ El-Serag 5年生存率(癌登録, USA)	Hepatology 2001;33:62-55 0.05(0.04 - 0.07)

【スライド-17】

最近のスクリーニング効果を見ますと、山口大学、宮城県立がんセンター、佐賀県立病院好生館で、定期検診では0.4以上といったところですが、一般外来は0.19と0.15で、非スクリーニングでもアメリカのデータに比べ高い値になっています。

【スライド-18】

この5年生存率のアメリカとの違いについては治療法とその適応の違い、肝細胞癌の成因の違いとかがありますが、日本で出されている一般外来のデータは本当に非スクリーニングの症例を組み入れたものかどうかといったことが問題となるかと思います。すなわち日本における非スクリーニングの症例は、本当に癌の関連症状を有して受診された症例のみを選んでいるのか、あるいはその受療行動が違ってはいないのだろうか、人間ドックの受診患者を含んではいないのだろうか、といったことが違いの原因として大変重要な因子かと思います。

【スライド-19】

そこで今後の検討として、日本でスクリーニングを行わないということは、倫理的には考えられませんので、一般的にスクリーニングが行われていないアメリカ等で肝細胞癌の生命予後を調査することで、非スクリーニングの真の予後を明らかにし、費用対効果が本当に優れているかどうかの判断ができるかと思います。

今後それらを検討したいと考えております。

スライド17

最近の肝細胞癌スクリーニング効果

—5年生存率—

■ 山口大学 (1995~2001年:143名)	
定期受診	0.41 (0.21~0.59)
最大腫瘍径≤30mm	0.50 (0.32~0.65)
最大腫瘍径≤20mm	0.54 (0.32~0.72)
■ 宮城県立がんセンター	日本消化器集団検診学会雑誌 2001;39(6)
管理発見群(最大腫瘍径≤30mm)	0.50
一般外来	0.19
■ 佐賀県立病院好生館	Hepatology Research 2000;18
定期受診	0.43
非定期受診	0.15

スライド18

非スクリーニング発癌例における 予後の日米差

- 治療法とその適応の違い
- 肝細胞癌の成因の違い
- “非スクリーニング発癌症例”の組み入れ範囲の差
 - 非スクリーニングの症例は、癌関連症状を有しての受診か？
 - 受療行動の違い？
 - 人間ドック受診患者は含まれないか？

スライド19

今後の課題

- スクリーニングによる5年生存率は改善傾向にある。今後、非スクリーニングの予後を明らかにすることにより、費用効果が許容限界内となる可能性があり、その調査が必要である。

質疑応答

座長： 費用は山口大学の附属病院で取られているわけですね。それは他の病院と比べて、どうなのでしょうか。

A： 外来の費用に関しては標準モデルというものを考えましたので、一般化できるかと思います。

先ほど言った代償性・非代償性の肝硬変と肝細胞癌に関しては、先生が言われますように山口大学病院のものを用い、これが一般病院と比べて妥当かどうかという比較をしておりません。その点を今後検討しないといけないと思いますが、今のところ手持ちのデータがそれしかないということです。