

令和元年6月28日現在

機関番号：15501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15303

研究課題名(和文) 腫瘍増大モデルに基づいた癌の定期スクリーニング検査の有効性・費用対効果の検討

研究課題名(英文) Cost-effectiveness of regular screening tests on cirrhosis for hepatocellular carcinoma based on the tumor growth model

研究代表者

石田 博 (ISHIDA, Haku)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50176195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：C型肝炎ウイルスによる肝硬変患者に対し実施される腫瘍マーカーと超音波検査による肝細胞癌の定期的スクリーニング検査の有効性の検討のために、発見時の腫瘍径と検査の診断特性、および、治療選択を組み入れた費用対効果の解析モデルを費用、および治療効果について全国レベルのデータを用いて構築した。

腫瘍径に関連したモデル構築の方法および予後情報等に関するエビデンスの不足といった限界の中で、指数関数型、ゴンベルツ型モデルのもとでの定期スクリーニング検査群の非スクリーニング群に対する費用対効果の結果は、腫瘍増大モデルにより優位なスクリーニング検査戦略が異なる結果ではあったが、いずれも優れた費用対効果が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内でも頻度の高い肝細胞癌に対し、そのハイリスクグループであるC型肝炎ウイルス等による肝硬変患者に対して、腫瘍マーカーや超音波検査などをもとに定期的なスクリーニング検査が行われている。しかし、その効果については明らかなエビデンスは乏しく、また、倫理的な問題から比較試験などが行い難い状況にある。そこで、発見時の腫瘍の大きさとその際に取り得る治療と予後の関連付けを行ったモデルを構築して定期的スクリーニング検査の費用対効果を検討した。その結果、方法やデータ等における限界はあるものの現行のスクリーニング検査の十分な妥当性を示唆した結果が示された。

研究成果の概要(英文)：Patients with HCV-related cirrhosis are at a high risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC), but the optimal methods of screening is unknown. We developed a Markov model for the cost-utility analysis to compare four different strategies, (1) α -fetoprotein (AFP) + ultrasound (US), (2) AFP + Des- γ -carboxyprothrombin (DCP) + US, (3) no screening Markov states include three stages of HCC following tumor growth model, and parameters include tumor volume doubling time (TVDT), characteristics of diagnostic tests, and longitudinal monthly cost after HCC treatments. Parameters were summarized from the literature search, except for the cost data which derived from the National Database (NDB) of health insurance claims in Japan. The cost-effectiveness of AFP+US compared to AFP+DCP+US was sensitive to TVDT, but either screening strategy was consistently cost-effective compared with no screening strategy in the base case and sensitivity analyses.

研究分野：医療情報学

キーワード：肝細胞癌 定期的スクリーニング検査 費用対効果 マルコフモデル 腫瘍容積倍加時間

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国の死因の第1位となったがん対策の一環として種々のがんを対象とした定期スクリーニング検査が健診や一般診療の中で実施されている。しかし、その中には、C型肝炎ウイルス(HCV)関連肝細胞癌のように生命予後の延長効果に対する明らかなエビデンスを欠くものも少なくない。今後、そのエビデンスを得るための臨床研究を実施することは倫理的に困難であるため、明確なエビデンスがない中で定期スクリーニング検査の効果、あるいは、費用対効果を推定する必要がある。そこで、定期スクリーニング検査の診断特性やその実施間隔による癌の発見率と進行度の状態がその後の治療選択と予後に直接関連することを前提として、癌の発見時の進行度を時間経過による腫瘍増大のモデルによって推定し、その後の治療予後を予測することで、定期スクリーニング検査の臨床的な効果、及び、費用対効果を検討できれば有用な代替手法となると考えられる。一方、本法のような腫瘍増大モデル・治療効果モデルを用いた定期スクリーニング検査の有効性検証、および、費用対効果を検討した報告例は見いだせない。

2. 研究の目的

癌の定期スクリーニング(Scr)検査により早期発見早期治療による予後改善が期待されるが、その有効性を確認する臨床研究は倫理的観点から実施が困難な場合が多い。その解決の一助として腫瘍容積倍加時間を基に時間経過に伴う腫瘍増大と癌の進行予測、および、定期検査による発見とその治療による予後推定を組合せた効果推定モデルを構築しその妥当性を検証することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) モデル構造

本研究では、C型肝硬変患者を対象に発生した肝細胞癌についてその進展を腫瘍増大モデルによる腫瘍径として捉えるモデルを基本に、診療ガイドラインの治療アルゴリズム、ならびに、肝移植のミラノ基準から3cm以下を小肝細胞癌、3~5cm以下を中肝細胞癌、5cmを超えるものを大肝細胞癌と区分けしたマルコフモデルを用いた。腫瘍増大モデルは、単調増加の指数関数型、最大腫瘍細胞数を 10^{12} 個としたGompertz型モデルを対象とした。

スクリーニング検査は、alpha fetoprotein(AFP), des-gamma-carboxy prothrombin(DCP, PIVKA-II)、および、超音波検査(US)を基本として、AFP+US、AFP+DCP+USについてスクリーニング効果を検討した。これらのスクリーニング検査により陽性となった患者は確定診断後にそれぞれの発見時の腫瘍径、および背景肝(肝硬変・非代償性肝硬変)によって初回治療が選択され、その後の予後は、初回治療の予後によるものとした。また、非スクリーニング検査群では、偶然、あるいは、症状による受診での腫瘍の発見がされる偶発時発見があるものとした。(図1, 2)

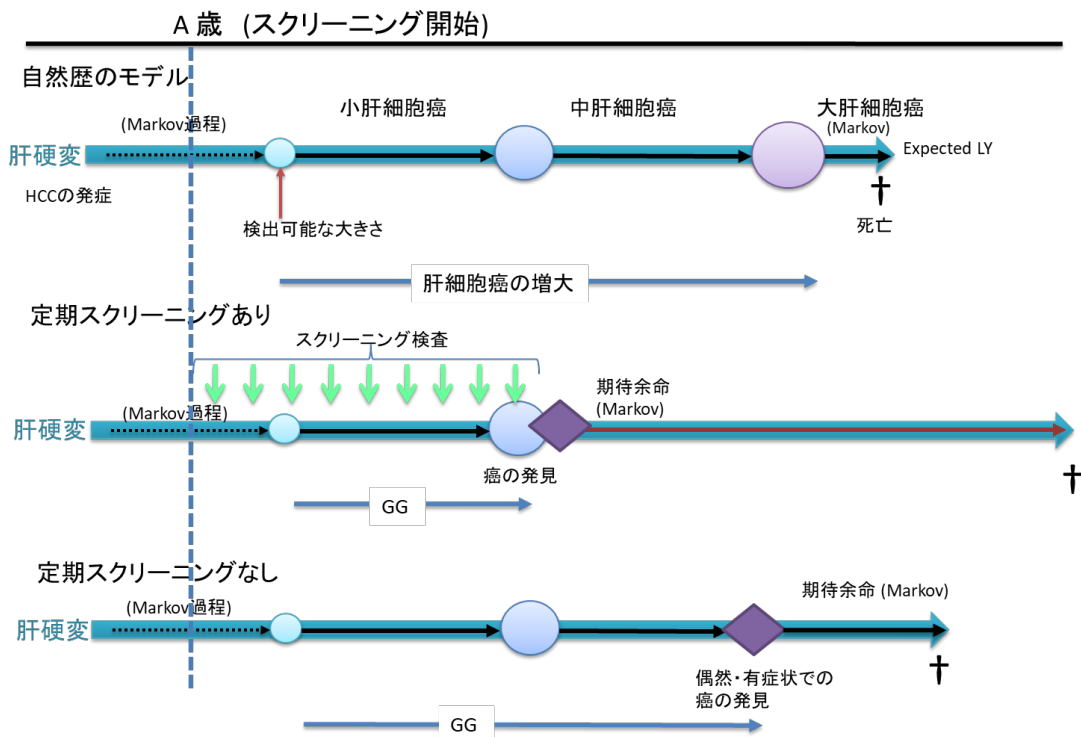


図1 モデルの概要

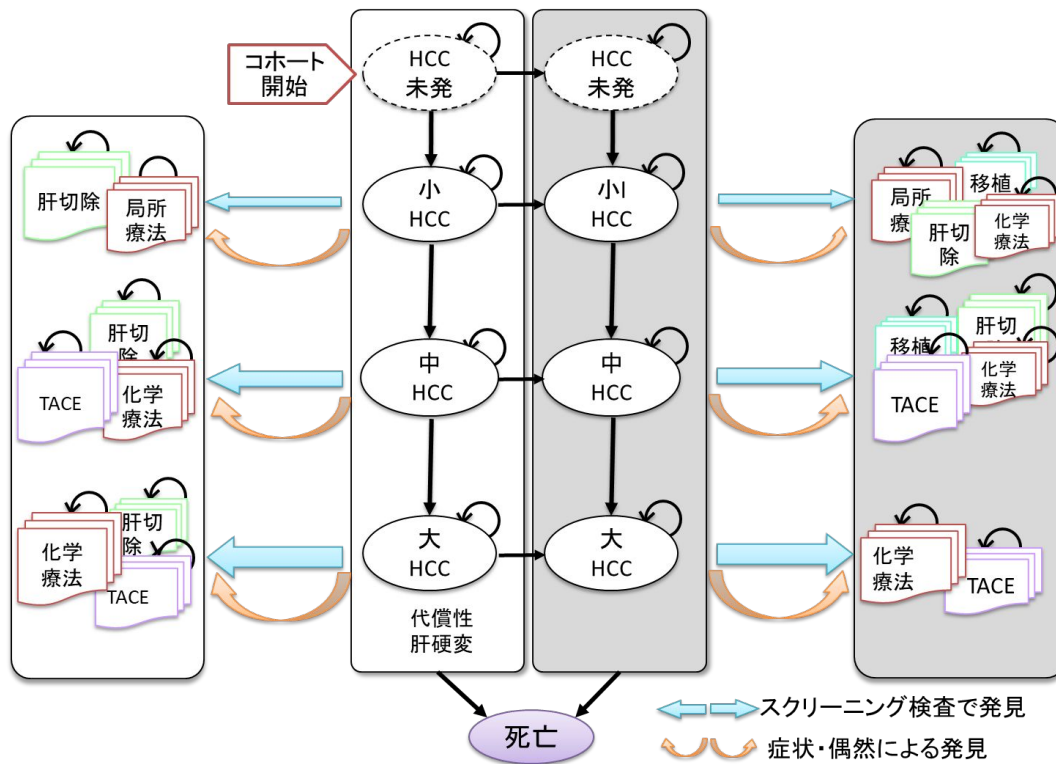


図 2. モデル構造

(2) モデルに用いた変数

腫瘍倍加速度：

腫瘍倍加速度については、日本人の C 型慢性肝炎を背景に発生した肝細胞癌の倍加速度について発表された論文から個別患者レベルでのデータを取得したものをを用いた。

病態における自然予後：

肝硬変から非代償性肝硬変への遷移、および、代償性、非代償性肝硬変における肝細胞癌の発症については、日本人に行われた観察研究をもとにした。また、偶発/有症状で発見される腫瘍径別の頻度は海外の同様の研究から引用した。進行癌における自然歴での予後については腫瘍径に依存したデータに欠いたため、切除不能例の予後に関する文献データを適用した。すなわち、大肝細胞癌の治療適用症例以外にこの死亡確率を適用した。

有症状または偶然による癌の発見：

定期的スクリーニングの行われない患者については、他の理由による偶発的な肝細胞癌の発見や症状のための受診によって発見されるが、発見時の大、中、小肝細胞癌における頻度は、Coon JT らの推計¹⁾を用いた

治療選択と予後：

肝細胞癌発見時の治療選択については、治療アルゴリズム²⁾を基本とし、第 20 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2008 ~ 2009)³⁾の治療法の選択をもとに、腫瘍径の区分け別、また、Child-Pugh 分類別にその治療別の実施割合を推定した。この際に、遠隔転移、脈管侵襲の割合については、文献から腫瘍径別に算出した。また、腫瘍個数 (3 個以内、4 個以上) および、Child-Pugh 分類については、腫瘍径とは独立と仮定して調査報告の実数からその割合を算出した。

そのうち、化学療法については分子標的薬投与のみを考慮し、Child-Pugh A の遠隔転移症例に適用とした。肝切除術やラジオ波焼灼術などの局所療法については、腫瘍径別の実数を用い、それぞれの腫瘍径における残りの症例については TACE の患者とした。なお、Child Pugh C 症例については腫瘍径別の肝移植の実数をもとに全数を用い、残りの症例は保存的療法とした。

初回治療後の予後についても同様に、調査報告の治療種別(肝切除術、局所療法、TACE)における累積生存率データを用いた。すなわち、5 年生存率から年率の死亡確率を求め、腫瘍径、および、肝予備能別の予後成績がある肝切除術、および、局所療法については、その分類における患者数での重み付け平均化を行った。

また、化学療法については、予後延長のエビデンスのある分子標的薬である Sorafenib における予後を文献から引用した。さらに、肝細胞癌に対する肝移植後の予後については、移植学会の報告データを用いた。

費用：

外来におけるスクリーニング検査関連の費用については、診療報酬点数表をもとに腫瘍マーカー、および、腹部超音波検査、確定診断検査(造影CT、一部、血管造影検査)、検査判断料、画像診断料、及び、再診料などを含めた。

病態(肝硬変、および、非代償性肝硬変)における年間医療費については、厚生労働省研究班のデータ⁴⁾をもとにした。

治療種別の費用については、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて、肝細胞癌の診断とともに各々の治療が行われた20歳以上の患者の2010年4月~2018年3月までのレセプトデータを対象に、Thein HH⁵⁾らの方法を参考に初回の治療が行われた前後3ヶ月をInitial期、および、死亡前半をterminal期として、その間をcontinuous期としてレセプトの集計を行った。この際、肝細胞癌以外の疾患も含まれている可能性が高いことから、非関連医療費を除くために、肝細胞癌の診断のないレセプトデータを年齢(5歳刻み)、性別、保険種別、Charlson comorbidity indexの併存疾患の有無を求め、肝細胞癌症例のマッチングペアを作成した。その後、肝細胞癌とマッチング症例の医療費の差分を求め、集計した。初回治療の種別は、肝切除術、局所療法、TACE、化学療法を対象とした。

病態のQOL:

代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌についてのQOL値は、EQ-5D-5Lをもとに調査を行った厚生労働省研究班のデータ⁶⁾、および、ターミナル期には胃癌の緩和医療期の効用値を用いた。

(3) モデルの前提

用いたモデルは、以下のような前提をもとにした。

肝細胞癌の腫瘍径は前述の3つの大きさのカテゴリーに区別され、それぞれのカテゴリーにおける各種の治療法は、背景肝の状況が変わらない限り一定の割合で時間的にも変わらない、臨床的にスクリーニング検査で検出される肝細胞癌の最小腫瘍径は1cmとして、1.5cmを中心に検出される。腫瘍マーカーおよび超音波検査での並列検査での腫瘍径別の同時の診断特性については直列検査としていずれかが陽性であれば確定診断が実施されその診断特性は感度、特異度ともに100%である。スクリーニング検査で偽陽性が確率的に生じ、確定診断の費用が追加されるが効用への影響はなく、その予後は真陰性患者と同じである。定期スクリーニング外で偶然、あるいは、症状による受診で肝細胞癌が発見された場合には、発見時の腫瘍径に沿って治療が選択される。

(4) シミュレーション

対象とする基本症例は、60歳のC型肝炎ウイルスによる肝硬変患者を対象として、男女比は、全国原発性肝癌症例をもとに2:1とした。

また、分析の視点は、医療費支払い者の立場、割引は年2%で費用、効果ともに同率とした。シミュレーションは1ヶ月サイクルとして、基本解析ではスクリーニング検査は6ヶ月毎、85歳まで実施されるとした。

4. 研究成果

(1) 肝細胞癌の腫瘍倍加速度と腫瘍径増大月数の推計:

日本人のC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌患者を対象とした観察研究から抽出した患者個別データを集計し、解析した結果、メジアン126日、平均176日(95%CI: 22~699日)とバラツキが多く推定されたことから、腫瘍増大モデルではこのメジアン値を用いた。その結果、1cmの腫瘍径が3cmの腫瘍径になるまでの期間は、指数関数、Gompertzモデル、それぞれ、29ヶ月、72ヶ月、3cm~5cmまでは、それぞれ13ヶ月、57ヶ月と推定され、Gompertzモデルでは、1~5cmの腫瘍径に達するまでに約10年弱の長期間を要することになり、大きなLead timeにつながると思われた。一方、指数関数モデルでは、約2年半、1年とモデルとしてはより臨床的に近いと思われた。

(2) 腫瘍径別のスクリーニング検査の診断特性:

腫瘍径別の診断特性について、AFP、AFP+DCP、腹部単純超音波について、それぞれ、肝細胞癌、腫瘍径、検査法、感度、特異度などの用語をもとに文献的な検討を行ったが、3cm、5cmを閾値とした腫瘍径別の診断特性の論文は限定された。その結果、AFPの感度については、論文の中から発見時の腫瘍径とAFPの取得できる16論文より個別症例を検査結果値毎(20ng/ml、20~400ng/ml、400ng/mlを超えるもの)に分けて集計し、腫瘍径区分毎の感度をもとめ、特異度は全般のものについて求めた。AFP+DCP併用の診断特性についてはこの腫瘍サイズの区分での診断特性については腫瘍径分類の沿った論文は1件に留まった。

(3) 費用対効果:

基本解析

(1)に記した腫瘍容積倍加時間を基にした腫瘍の増大様式は大きく異なり、60歳の肝硬変患者をコホートとした基本解析では、非スクリーニング患者に比べ指数関数モデルでは定期スクリーニングによって3.3年の期待余命の増加が期待されたが、Gompertzモデルでは1.1年の期待余命の延長に留まった。しかし、定期スクリーニング群と非スクリーニング間の費用対効果では、100万円/QALYを超えず、良好な結果であった。

2つの定期スクリーニングの効果も、その腫瘍増大モデルに依存し、指数関数モデルで腫瘍

増大の早いタイプではAFP+DCP+USによるスクリーニング検査がAFP+USによるスクリーニングに比べ、効果が高く費用が安いドミナントな結果であったが、Gompertz型モデルでは逆転する結果となった。しかし、いずれの場合も非スクリーニング群との比較ではその増分費用対効果比は100万円/QALYを超えるものではなかった。

感度分析

1次元感度分析としてトルネード解析を行った結果、スクリーニング群と偶発群との比較で、腫瘍容積倍加時間、病態の効用値、肝硬変からの非代償性肝硬変、肝細胞癌の発症などが結果に影響する要因であったが増分費用対効果比が費用対効果の閾値とされる500万円/QALYを超えることはなかった。確率的感度分析においても同様の結果であった。

(4) 考察

C型肝炎ウイルスによる肝硬変患者に対する肝細胞癌への定期的なスクリーニング検査は、その早期発見・早期治療の観点から推奨されている。最近では、直接作用型抗ウイルス療法の出現により、持続的ウイルス陰性(SVR)になっても肝の線維化が進んだ患者では発癌がみられ、定期的なスクリーニングが実施されているが、その妥当性を示した結果となった。しかし、自然歴、特に、偶発発見例や有症状患者で発見時のエビデンスが少ないことから、Gompertzモデルなどの腫瘍増大の遅いモデルでは、治療後の予後が用いられたデータで既定されることから早期発見による効果は限定されるものの、費用対効果的には良好な結果となったことは、比較的緩徐に大きくなる症例での偶発的な発見の割合にもよるが、定期的スクリーニング検査の全例に行うことが妥当と言える結果と考えられた。

しかし、腫瘍径の同一カテゴリー内では、その腫瘍径の上限～下限において各治療選択の割合が同一となること、また、それぞれの治療の予後が同一になることは、上限近くで発見された方が発見までの時間が長くなる分予後が良くなってしまうモデル構築上の方法論的な問題(これにより定期スクリーニング検査群の効果が過小評価される)があること、また、具体的な腫瘍径との関連を提示したエビデンスが不足していることで、多くの前提を含むモデルとなったことが本研究における手法の限界と考えられ、今後のエビデンスの蓄積により、より精緻なモデルが構築されることを期待したい。

<引用文献>

- 1) Coon JT ら Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis Br J Cancer. 2008 Apr 8;98(7):1166-75.
- 2)治療アルゴリズム 日本肝臓学会編 肝癌診療ガイドライン 2017版 金原出版
- 3)日本肝癌研究会 第20回全国原発性肝癌追跡調査報告(2008～2009)
- 4)池田俊也、小林美亜、下田俊二.「ウイルス性肝疾患に係る医療費」平成23～25年度厚生労働科学研究費補助金(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(肝炎関係研究分野))ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究、総合研究報告書
- 5)Thein HH ら. Health care costs associated with hepatocellular carcinoma: a population-based study. Hepatology. 2013 58(4):1375-84.
- 6)平尾智広、杉森裕樹、佐藤敏彦、依田健志、米澤敦子.「ウイルス性肝炎患者の効用値推定に関する研究」平成26～28年度厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服政策研究事業)我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究、総合研究報告書

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

小林利彦、山崎隆弘、石田博、C型慢性肝炎患者における肝細胞癌診断の判別モデルを用いた遡り期間における検討、第65回日本臨床検査医学会学術集会、2018年
Haruhisa Fukuda, Haku Ishida, Dai Sato, Kensuke Moriwaki, Healthcare Expenditures for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma in Japan. ISPOR Europe 2018、2018年

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：猪飼 宏

ローマ字氏名：(IKAI, Hiroshi)

所属研究機関名：山口大学

部局名：医学部附属病院

職名：准教授

研究者番号(8桁): 70522209

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。