

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16421

研究課題名(和文) 再発肝細胞癌に対する重粒子線治療のQOL評価と費用対効果に関する研究

研究課題名(英文) Cost-effectiveness analysis of carbon ion radiotherapy for recurrent hepatocellular carcinoma

研究代表者

渋谷 圭 (Shibuya, Kei)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50511490

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：研究計画に基づき対象症例の選択、抽出を行い、重粒子線治療群、標準治療群ともに効果指標に関わる臨床データ入力完了した。本課題に関連するものとして、重粒子線治療群に対する標準治療であるソラフェニブ、および肝動注リザーバー療法の診療費用のデータの費用対効果分析を行い、第43回リザーバー研究会で発表、また、重粒子線治療とTACEの比較の費用対効果分析の結果についても第57回癌治療学会で発表、論文として公表予定である。本研究においては膨大な費用データの入力作業が研究遂行のボトルネックとなっていたが、平成30年度には医療情報部門の協力のもとプログラムを作成し、詳細な費用データが電子的に抽出可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現時点での解析結果として、効果指標に関しては重粒子線治療群が優れており、重粒子線治療群の診療費用は標準治療群と比較してやや高額となっていた。すでに費用・臨床データとも詳細な分析が可能となったため、今後LY(life year)を効用値、効果値としてICERを算出し、費用対効果分析を実施する予定となっている。今回の研究で用いた手法により医療に関する費用データの抽出が電子的に可能となったため、他疾患の解析、粒子線治療と他標準治療の比較に広く応用可能であると考えられる。これらのデータは今後の医療資源の適正配分に資することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Patients selection and clinical data acquisition to evaluate cost and effectiveness were completed, and under detailed analysis. As a pilot study, we have reported the cost-effectiveness analysis of sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy, which are the standard treatment for recurrent hepatocellular carcinoma, at the 43rd Japanese society of implanted port-assisted treatment meeting. The results of cost-effectiveness analysis of carbon-ion radiotherapy versus TACE will also be presented at the 57th Annual Meeting of Japanese society of clinical oncology. In this research, a large amount of cost data input work was a bottleneck in research execution, however, we developed the method to extract and analyze detailed cost data electronically.

研究分野：放射線治療、粒子線治療、IVR

キーワード：放射線治療 肝細胞癌 重粒子線治療 費用対効果

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

### 1. 研究開始当初の背景

肝動脈化学塞栓療法(TACE)後の再発・残存病変は他の治療手段での根治が困難な病態であり、重粒子線治療の臨床的ニーズが高い。これらの症例に対応する標準治療は TACE の繰り返し、もしくは分子標的薬剤 ( Sorafenib ) を用いた全身化学療法であるが、TACE は根治性に劣るため繰り返しの治療が必要であり、Sorafenib は高額な薬剤を一定期間継続する必要がある。一方で、重粒子線治療は肝細胞癌に対して高い治療効果が認められているが、費用が高額である。公的保険の対象として重粒子線治療の妥当性を議論するためには治療効果のみならず治療にかかる費用も考慮される必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究は肝動脈化学塞栓療法 ( TACE ) 後の再発・残存肝細胞癌を対象として、重粒子線治療と標準治療の医療経済的な比較を行うことを目的として実施した。QOL、生存期間、治療費用を包含した医療経済学的な視点から治療法を選択するためのエビデンスの構築、適正な医療資源投入に資するデータを収集することが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象症例の選択

2009年9月1日から2015年6月30日までに群馬大学医学部附属病院において治療が行われたTACE後の再発肝細胞癌症例のうち、肝外病変がなく肝予備能が保たれているものを対象とした。適格・除外基準に基づき、重粒子線治療群25例、分子標的薬剤群21例、肝動注化学療法群31例を抽出した。

#### (2) 効果指標・効用値の算出

Kaplan-Meier法を用いて重粒子線治療群と標準治療群それぞれの全生存期間、無再発生存期間を算出する計画であったが、重粒子線治療群と標準治療群で全生存期間をはじめとする効果指標に大きな差があり、重粒子線治療群の成績が明らかに良好であることが判明した。このため、まずは肝動注化学療法群と分子標的薬剤群について、費用対効果分析を先行して実施し、重粒子線治療群との比較の妥当性を検討することとした。Life Year (LY) を効用値として用いて比較する計画であったが、標準治療群内でも肝動注化学療法群と分子標的薬剤群の背景が大きく異なっており直接比較は困難と考えられたため、過去の報告から効果指標を求めた。

#### (3) 費用の算出

医療費についてはTACE不応と判断されてから2年間の直接医療費の調査を行った。治療期間および追跡調査期間中に係る診療費用を診療報酬明細書(レセプト)のコピーに基づいて算出した。重粒子線治療に関しては先進医療に係る費用と保険外併用療養費用について調査した。DPC (Diagnosis Procedure Combination: 診断群分類包括評価)入院の場合、出来高ベースでの診療費用を算出した。

#### (4) 費用対効果分析

肝動注化学療法群と分子標的薬剤群について、費用対効果分析を先行して実施した。過去の報告から両者の治療効果に明らかな優劣がないと仮定できるため、効果指標は同等として費用のみの比較(費用最小化分析)を行った。重粒子線治療群と標準治療群の比較については現在詳細に解析中であるが、標準治療群よりも明らかに効果指標において優れており、総医療費が増加する結果となっている。重粒子線治療群と標準治療群の費用対効果分析についてはLYを効用値として用い、ICERを算出している。

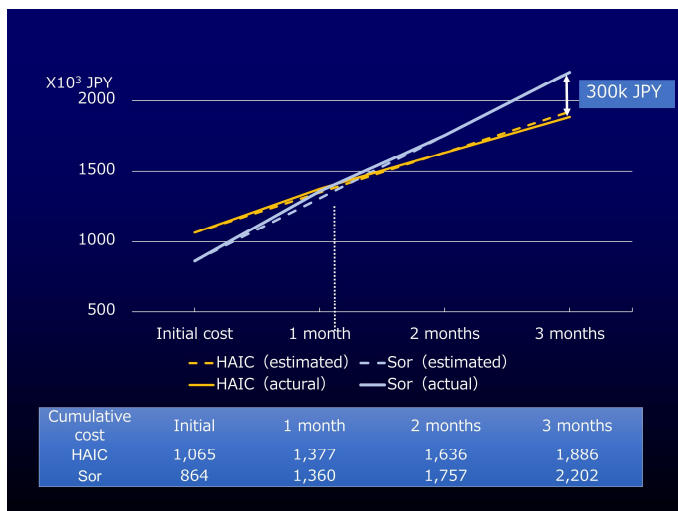
### 4. 研究成果

#### (1) 肝動注化学療法群と分子標的薬剤群の比較

先行して実施した肝動注化学療法群31例と分子標的薬剤(ソラフェニブ)群21例について、初期コストと治療期間中の平均コストを算出した。肝動注化学療法群の初期コストは平均106.5(95%信頼区間, 91.9-120.9)万円、動注期間中の月ごとの平均コストは28.6(23.7-33.5)万円であった。ソラフェニブ投与群の初期コストは86.4(69.5-103.3)万円、内服期間中の平均コストは44.7(33.0-56.4)万円であった。初期コストのばらつきが肝動注化学療法群で大きい傾向があるものの有意な差は認めなかった( $p=0.864$ )。治療期間中の平均コストは肝動注化学療法群が有意に小さかった( $p=0.005$ )。治療開始から1カ月後の平均費用は肝動注化学療法群が137.7万円、ソラフェニブ群が136.0万円ではほぼ拮抗していた。治療開始から3か月までの累積コストは肝動注化学療法群が188.6万円、ソラフェニブ群が220.2万円、治療効果が同等の状況であれば肝動注化学療法群が費用対効果において優れていることが示唆された(図1)。

図 1：肝動注化学療法群と分子標的薬剤群の累積費用比較

橙色が動注化学療法（HAIC）群、水色が分子標的薬剤（Sor）群を示す。実線は累積総費用の実測値、破線は初期費用と月費用の平均値から算出した推定値を示す。総費用の比較では 3 か月までの累積費用で約 30 万円の差がみられている。3 か月までの期間では実測値と推定値はほぼ一致している。



### (2) 重粒子線治療群と標準治療（肝動注化学療法・分子標的薬剤）群の比較

肝動注化学療法群と分子標的薬剤群の患者背景が大きく異なっていたが、標準治療群全体（肝動注リザーバー群 31 例、分子標的薬剤群 21 例）は生存期間中央値で 18.0 か月であった。重粒子線治療群 25 例の生存期間中央値は算出不能であり、効果指標においては明らかに重粒子線治療群が優位であった。費用については、重粒子線治療群の初期費用は平均 376.8 万円（先進医療費 314 万円を含む）で標準治療群と 280 万円程度の差が生じていた。一方で、治療後 6 か月までの月平均コストは 6.2 万円で、治療費用が安い HAIC 群と比較しても明らかに少額であった。重粒子線治療群と標準治療群の背景が大きく異なっていることから背景因子の調整を検討する必要があること、標準治療群の治療継続期間が短く後治療が多彩のため、長期で分析が難しいこと等の問題点があり、今後これらの因子を含めて感度分析を含む詳細な分析を行う予定である。

### (3) 重粒子線治療と TACE の費用対効果比較

局所進行再発肝癌を対象とした場合、それぞれの治療法の背景が大きく異なっていることが明らかになったため、より均一な対象と考えられる初回初発、単発の肝癌も対象にして同様の手法を用いて費用対効果分析を行った。倫理委員会の審査・承認を得たのち、初回初発・単発の肝癌に対して重粒子線治療 (n=31) あるいは TACE (n=23) を実施した患者を対象とした。患者背景を傾向スコアマッチング (propensity score matching: PSM) 法を用いて補正したうえで治療成績の比較を行った。重粒子線治療群は TACE 群と比較して腫瘍径が大きく、肝予備能が良好な傾向であった。年齢、性別、治療前 AFP 値、PS、肝予備能 (Child-Pugh 分類) BCLC 分類、腫瘍径で PSM を実施し、それぞれ 17 例がマッチした。PSM 後の両群の観察期間中央値は重粒子線治療群が 43 か月 (範囲: 4-84 か月)、TACE 群が 32 か月 (範囲: 10-114 か月) であった。重粒子線治療群と TACE 群の 3 年全生存割合、局所制御割合、無増悪生存割合はそれぞれ 88% と 58% ( $p<0.05$ )、80% と 26% ( $p<0.01$ )、51% と 15% ( $p<0.05$ ) であった。重粒子線治療の TACE に対する LY 獲得は 0.419 であった。平均コストは重粒子線治療群で 574.1 万円 (先進医療費を 314 万円として算出、複数回の重粒子線治療を行った症例を含む)、TACE 群で 500.5 万円であった。重粒子線治療の TACE に対する平均の増分費用は 73.7 万円であった。ICER は 175.8 万円/LY と算出された。感度分析の結果、重粒子線治療の費用が 254 万円を下回ると重粒子線治療は TACE に対して絶対優位 (dominant) となった。

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 3 件)

局所進行肝癌に対する肝動注リザーバーと分子標的薬剤の費用対効果分析、渋谷 圭、徳江浩之、宮崎 将也、戸島 洋貴、山崎 勇一、柿崎 暁、畑中 健、第 43 回リザーバー研究会、2018 年

Carbon-ion radiotherapy for HCC, Kei Shibuya, International Symposium on Ion Therapy 2018

肝細胞癌に対する重粒子線治療成績と予後因子の解析、渋谷 圭、加藤 弘之、小山佳成、柴慎太郎、岡本雅彦、新木 健一郎、柿崎 暁、大野 達也、調 憲、中野 隆史、第 55 回日本肝癌研究会、2018 年

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

なし

(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。