

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17319

研究課題名（和文）国民医療費の最適配分を目指した皮膚がん手術の費用効果分析

研究課題名（英文）Cost effective analysis of individualize surgery for cutaneous cancer

研究代表者

遠藤 雄一郎（ENDO, Yuichiro）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30624473

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では、当院で皮膚がんに対して施行されたセンチネルリンパ節生検（SLNB）の臨床と診療報酬データを用いてデータベースを構築して、SLNBの費用対効果について検証した。本研究の結果から、皮膚がんのひとつである乳房外Paget病においては、SLNBは生命予後を改善するとともに、リンパ節転移の術前確率が約23%以下であれば費用対効果も受容できる水準にあると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚がんはまでながんです。皮膚がんは進行すると、皮膚に治らない傷（がん性皮膚潰瘍といいます）を作り、患者さんとご家族を苦しめます。そのようになる前に、早期に適切な治療を受ける必要があります。センチネルリンパ節生検は、がんが転移するとしたら真っ先に移動してくるリンパ節です。これを放置するとさらなる臓器転移やがん性皮膚潰瘍の原因になります。この研究では、センチネルリンパ節を検査する手術は、少なくとも一部の皮膚がんの予後を改善し、その手術を受けた人はそうでない人よりも生活の質が保たれ、医療費も抑えられると示唆しました。さらなる検討を続けて患者さんのお役に立てるよう努めます。

研究成果の概要（英文）：This study conducted a cost-effective analysis of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in patients with a skin cancer. Simulation data were constructed based on the clinical information regarding extramammary Paget's disease in Kyoto University Hospital. The results showed that SLNB improves the prognosis and is cost-effective if the preoperative probability of lymph node micro-metastasis is lower than about 23%.

研究分野：腫瘍疫学

キーワード：皮膚がん センチネルリンパ節生検 費用効用分析 乳房外Paget病

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

本邦ではセンチネルリンパ節生検(SLNB)は2010年4月より皮膚がんの悪性黒色腫で保険適応になった。しかし、SLNBが予後を改善するかという点は未だ結論が出ていない。悪性黒色腫を対象とした国際的な研究であるDeCOG-SLT試験(2016)とMSLT-2試験(2017)では、SLNBでセンチネルリンパ節に微小転移があった症例で、リンパ節郭清はせず経過を追いリンパ節転移した時点で郭清する群と、即時にリンパ節郭清をする群との2群で生命予後を比較したが無再発生存率に差がなく、少なくともSLNB後のリンパ節郭清は予後を改善しないと示唆された。さらにMSLT-1試験(2014)では、臨床的に転移のない悪性黒色腫を対象に、SLNBを施行して陽性ならリンパ節郭清を行う群と、SLNBを行わず経過観察としてリンパ節転移が明らかになってからリンパ節郭清をする群の2群と比較した。結果、SLNB+リンパ節郭清群と経過観察群で10年疾患特異的生存率に差がなく、SLNB+リンパ節郭清の有用性を立証できなかった。

SLNBは、術者の養成、核種の管理、検出器のメンテナンス、放射線防御区画の設定など費用が高くつく。MSLT-1試験の経過観察群のように、むしろSLNBを行わないで再発の際にリンパ節郭清をするという治療戦略は、医療経済的に合理的である可能性もあるのである。医療費には税金が投入されているため、生存期間だけではなく手術の合併症、QOL、経済的負担を統合的に勘案して、適切な治療を提案することが医療資源の配分の公平性に必要となる。本邦では、涉猟した限りそのような検証は未だなされていない。今後SLNBは他のがん保険適応が拡大されていくと見込まれており、国民医療費への影響を考えるうえで皮膚がんにおけるSLNBの費用対効果を考えることは喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本課題では、当院で2011-2017年度に皮膚がんに対して施行された167件のSLNBの臨床と診療報酬データを用いてデータベースを構築して、皮膚がんにおけるSLNBの費用対効果について検証した。

3. 研究の方法

(1) データ収集

皮膚がんのうち、乳房外Paget病は初期がんで転移しない状態が長い反面、放置するとリンパ節転移をきたす。当院では、初期の乳房外Paget病に対して、がんの切除またはマッピング時に一律にSLNBを施行していた期間と、SLNBを未施行でリンパ節は観察としていた期間があった。2つの期間のデータを比較することで、施設間差の影響を最小限に抑えて精度の高い推定ができるメリットがあると考えられたため、乳房外Paget病を優先的に解析した。カルテ内容と診療日時からのデータから予後解析用の症例データベースを作成した。

(2) モデルの作成

治療モデルは、「臨床的に転移がない初期がんを対象に、SLNBを全症例に行う」治療と、「臨床的に転移がない場合は、リンパ節生検は行わない」経過観察を比較することとした。データベースより初期がんで根治切除が行われた症例を抽出して、SLNBを施行された症例(SLNB群)と、SLNBの普及以前の方法である、臨床的に転移の有無を確認する経過観察(リンパ節経過観察群)の2群を設定した。両群の臨床経過をシナリオ検討して意思決定樹を構築した。予後のデータの解析から、ノードの分岐確率を推定した。

(3) 費用対効果の評価

費用は、各シナリオにおける代表症例の入院・外来の診療報酬明細より算出した。英国の医療効率化省(National Institute for Health and Care Excellence; NICE)は、医療行為の有効性、安全性と費用対効果を検証している。費用対効果の評価指標には、質調整生存年(Quality-Adjusted Life Year; QALY)が用いられており、1 QALYを増やすのにかかる追加の費用(Incremental Cost-Effectiveness Ratio; ICER, 増分費用効果比)を計算して治療の費用対効果を評価する。ICERの値は小さければ小さいほど費用対効果に優れる。NICEの分析ガイドラインでは、ICERの上限は1QALY当たり日本円で500万円前後とされる。本分析でもICERの閾値を500万円として治療の費用対効果を検証した。

4. 研究成果

(1) モデルの完成

137例の登録のうち、114例が術前検査でリンパ節転移がない状態で根治手術を受けた。男性77人(67.5%)、女性37人(32.5%)、平均年齢70.5 +/- 9.5歳、平均フォロー期間が5.3 +/-

4.5 年 (レンジ 0-27.1)であった。2 例以外は、SLNB はマッピング手術と同時に終わって二期再建された。SLNB は 57 例で施行されており、センチネルリンパ節同定率は 55 例 (96.5%)であった。SLNB 陽性は 6 例 (11%)であり、全例で原発が真皮へ浸潤していた。

センチネルリンパ節への転移確率は、表皮内病変 0% (0/32)、微小浸潤 15.4% (2/13)、リンパ管浸潤を伴わない真皮浸潤 33.3% (3/9)、リンパ管浸潤のある真皮浸潤 100% (1/1)であった。SLNB 陽性の 6 例全例がリンパ節郭清術を受けたもののうち 3 症例で後に再発転移した (再発率は 50%)。再発までの期間は 1.48 ± 0.32 年であった。SLNB が陰性の症例では、その後の転移再発は 6.1% (3/49)であった。このうち 2 例は根治切除後にリンパ流が変わった後に SLNB が行われていた。この 2 例を除くと、SLNB 後の再発率は 2.1% (1/47)であり、SLNB が乳房外 Paget 病の生命予後を改善する可能性が示唆された。

リンパ節経過観察では、マッピングを行い 2 期再建した症例と即時再建の症例があった。原発切除時にリンパ節転移がリンパ節生検 (SLNB ではなく術中に触れるものを摘出) 画像または触診上ないと判定されたのは 48 例であった。術後の経過観察中の再発は 8 例 (16.7%)うち所属リンパ節再発は 4 例、遠隔転移は 4 例であった。なお、原発切除時に臨床的・病理学的にリンパ節転移陽性であった症例は 6 例であり、全例リンパ節郭清手術が施行されたが、再発は 3 例 (再発率は 50%)であった。

SLNB 群およびリンパ節経過観察群でリンパ節転移をきたした計 6 症例に対して化学療法が施行されたが、治癒症例はなく再発確認後 1.65 ± 0.97 年で死亡した。

(2) シミュレーション結果

過去の文献を参照に、転移の診断から化学療法完了し死亡するまでの期間は割引を 0.76 とし平均質調整生存年は 1.25QALYs、術後の割引は 1 回の手術につき術後 1 月間を 0.8 で計算して、術後生存の場合の余命は 10 年で 9.9QALYs とした。平均生存期間での化学療法の平均費用は、当院でのデータと文献をもとに平均 595.2 万円と試算した。SLNB + リンパ節郭清術は 315 万円、リンパ節郭清術は 275 万円、SLNB は 200 万円、リンパ節経過観察 150 万円と推定した。純粋に SLNB の上乘せ効果を考慮するため、SLNB でも経過観察でも一律にマッピング生検と切除術を行っているものとした。以上の条件より、疾患がなければ余命 10 年 (70 歳前後の患者を想定)において SLNB 追加の費用対効果を検証するため意思決定樹 (図 1)を作成し、センチネルリンパ節への転移率を変化させて感度分析を行った。

新しい検査方法 (例えば共焦点レーザー顕微鏡) では真皮への浸潤を術前に確認することが可能であり、術前に転移確率が 0% である表皮内病変の患者に SLNB を施行しなかった場合には、理論的には SLNB の陽性率を 23.2% (6/23) まで上昇させることが可能である。浸潤がんでのセンチネルリンパ節転移の確率をもとに、SLNB の陽性率を 26%まで 5%ずつ上昇させて費用対効果の変化を検証した。

実診療での確率を用いて、質調整生存年 (QALYs) を効果指標とした場合の平均費用対効果比は、SLNB 群では 261 万円/9.50QALYs (27.4 万円/QALY)、リンパ節経過観察群では 179 万円/9.22QALYs (19.4 万円/QALY) であり、SLNB 群の有意性が示された。ICER は 295 万円/QALY であり、受容できる費用対効果を示した。感度分析解として SLNB での陽性率を、検査の感度が上がったと仮定して 23.2%まで上昇させると、SLNB 群では 288 万円/9.31QALYs (30.97 万円/QALY)、リンパ節経過観察群では 179 万円/9.22QALYs (19.4 万円/QALY) であり、費用対効果における SLNB 群の優位性は保たれた。しかし、この条件では ICER は 1163 万円を 500 万円を超え費用対効果が受容できない可能性が示唆された。他の検査でセンチネルリンパ節の陽性率が現在より高めることが達成できる状況では、その検査よりあとの SLNB は施行せずに経過観察を行い、所属リンパ節が腫れてきてから加療を始するという選択肢も考慮された。

以上をまとめると、本研究の結果から、乳房外 Paget 病において SLNB は生命予後を改善するとともに、費用対効果も受容できる水準にあると考えられた。非侵襲的に倍以上の精度で転移を予測できる新しい臨床検査ができた場合には、SLNB とその新しい検査を併用するのは費用対効果の面からさらなる検証が必要と示唆された。

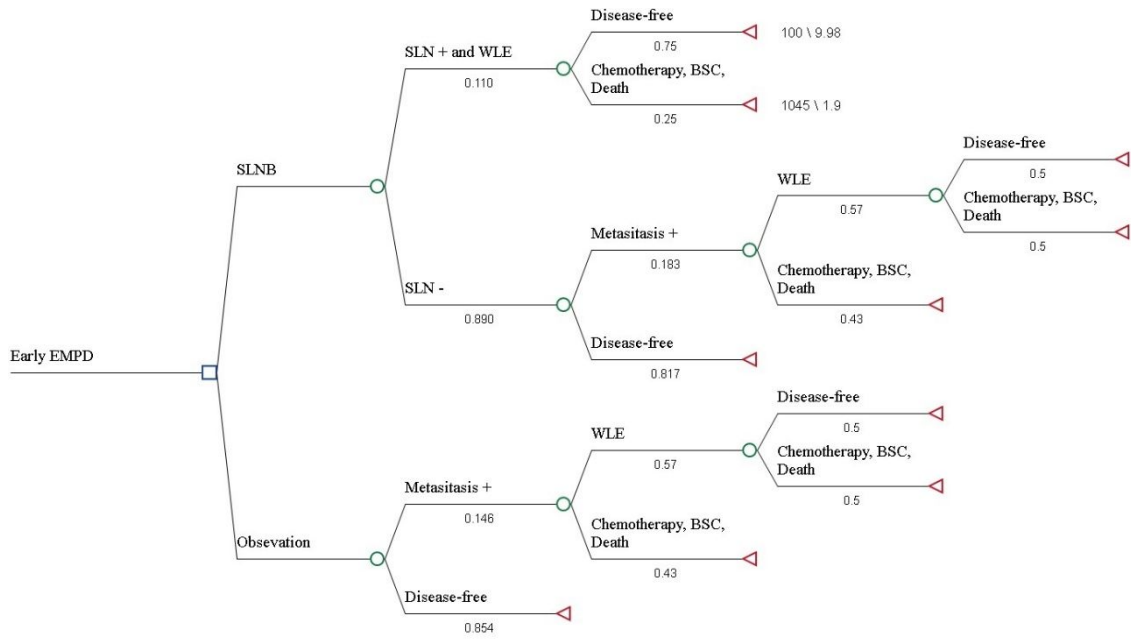


図 1 乳房外 Paget 病における意思決定図

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 ENDO Y et al
2. 発表標題 Dermal invasion and lymph node status predict survival and postoperative relapse in extramammary Paget's disease: a role of sentinel lymph node biopsy
3. 学会等名 European Association of Dermato Oncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤 雄一郎
2. 発表標題 皮膚がん手術におけるセンチネルリンパ節生検の有用性の検討
3. 学会等名 日本皮膚悪性腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤雄一郎
2. 発表標題 皮膚がんの統合的管理 -手術療法と皮膚潰瘍の管理-
3. 学会等名 第114回近畿集談会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------