

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10331

研究課題名（和文）遺伝性がんサーベイランスの利益不利益バランス評価と社会的・財政的負担に関する研究

研究課題名（英文）A study of appropriate target age of cancer screenings based on the balance of benefits and harms divided into life-stage

研究代表者

濱島 ちさと（Hamashima, Chisato）

帝京大学・医療技術学部・教授

研究者番号：30286447

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：遺伝性がんサーベイランスの導入には、科学的根拠に基づくガイドライン作成や医療経済評価が必要である。限られた科学的根拠に基づくガイドラインを作成するには以下が必要となる。1) 質的研究の活用、2) 系統的に収集した専門家の知見、3) 患者登録データの構築と活用、4) 中間アウトカムによる間接的証拠。また、遺伝性がんを含む希少疾患で生涯にわたる患者本人や家族の生産性損失、care giverの負担を考慮し、希少疾患の社会的経済的費用を包括的に把握することが可能となるcost of illnessによる検討が望ましい。これらの結果を踏まえ、遺伝性がんサーベイランスの利益不利益バランスを検討すべきである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子診断が拡大しハイリスク者の疾病管理が課題となるが、国際的にも遺伝性がんのサーベイランスは整っていない。リスクはあっても過剰なサーベイランスの提供は、健常者対象のがん検診と同様の不利益がある。遺伝性がんのサーベイランスの政策導入には、限られた科学的根拠を活用し、疾患特性に配慮したガイドラインの作成が必要である。また、医療経済の評価方法についても疾患の特異性を考慮し、患者・家族の負担を含めた評価が求められる。科学的根拠に基づくガイドラインの基本条件を明確化することで、遺伝性がんのサーベイランスについて、生涯にわたる利益不利益バランスを検討することが可能となる。

研究成果の概要（英文）：Evidence-based guidelines and economic evaluation are required to establish surveillance of hereditary cancers. The following studies should be considered for guideline development due to lack of evidence: adoption of qualitative studies, systematic collection and utilization of experts' opinions, development and efficient use of patient registry database, and extrapolation of indirect evidence on intermediate outcomes for prediction of final outcomes. Economic evaluation is also required, but the specific backgrounds of hereditary cancers should always be considered. The productivity loss of patients and their families and the burden on caregivers are necessary for the economic evaluation of hereditary cancers, which can have influence across patients' lives. Cost of illness is a suitable economic approach for a comprehensive assessment. Based on these results, the balance of benefits and harms of surveillance for hereditary cancer should be appropriately evaluated.

研究分野：公衆衛生 医療技術評価 がん検診 診療ガイドライン作成 医療経済評価

キーワード：遺伝性がん サーベイランス 利益不利益バランス 診療ガイドライン 科学的根拠 疾病登録 疾病負担 Cost of Illness

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

遺伝子パネル検査の受診拡大によってがん治療中の発端者のみならず、近親者にもがんリスクがあることが判明する可能性が高く、その検出数は相当数に及ぶことも予測される。これらの多くはがん発症リスクが高いが、リスク検出時は未発症で社会的には健康に暮らしている人々である。現段階では、ハイリスク者はがん発症までの疾病管理やサーベイランスなどのプログラムは確立しておらず、個別対応がとられている。諸外国では、希少疾患である遺伝性がんを対象としたサーベイランスの評価研究が始まり、その成果を踏まえ、コンセンサスレポートやガイドラインが作成されている。しかし、不利益が適切に評価されず、利益はしばしば過大評価されている。我が国でも遺伝性がんサーベイランスプログラムは確立しておらず、遺伝子異常が判明しても、その後の対応はカウンセリングなどに限られている。

遺伝性がんを対象としたサーベイランスの評価研究は、希少疾患であることから研究対象数が少なく検証が困難なことから、その有効性も適切に評価されていない。ただし、無症状者の健常者を対象としたがん検診の概念を共有し、その評価法を応用することができる。しかし、対象数が限定されることから、無症状者を対象としたがん検診と全く同様のプロセスにより評価を行うことは困難であり、中間アウトカムによる評価やモデル解析も考慮されなくてはならない。一方、遺伝性がんサーベイランスにも偽陰性、偽陽性、過剰診断、偶発症といった不利益が存在し、その不利益は個人ばかりでなく社会的にも負担をもたらすことが予想される。

遺伝性がんの早期発見・早期治療を目指すサーベイランスは、リスク保有者に安易に福音をもたらすものではなく、他の医療技術同様に不利益がある。ゲノム医療においても科学的根拠の重要性が求められているなか、遺伝性がんサーベイランスを保健医療プログラムとして提供するには、利益と不利益を正しく評価した上で、両者のバランスを検討する必要がある。また、政策導入には、生涯に亘る支援が必要となることについて社会的・財政負担を含めた検討が求められる。

2. 研究の目的

遺伝性がんを対象としたサーベイランスを政策導入していくには、その科学的根拠を正しく評価し、社会的・経済的負担を検討したうえで、利益不利益バランスを検討する必要がある。社会的には重要な課題であるにも関わらず、対象者は限定的であることから、評価研究は十分には進んでおらず、研究報告はケースレポートなどが主である。一方、科学的根拠が不十分なままに、専門家の意見をベースとした積極的サーベイランスが安易に推奨されている場合もある。希少疾患を対象としたガイドライン作成方法が確立されていない現状では、過剰な検査によるサーベイランスによるがん検出の増加がハイリスク者へ利益をもたらすものとして容易に受け入れられ、その不利益が顧みられていない。

リスクはあっても現在は社会的には健常者に過剰なサーベイランスを提供することは、がん検診と同様の不利益があり、社会的にも損をもたらす。遺伝性がんサーベイランスの利益を科学的に評価し、さらに利益と不利益のバランスを検討することは、遺伝性がんハイリスク者への適切な対応を提供することができる。遺伝性疾患特有の疾病負担や自然史に配慮したうえで、遺伝性がんサーベイランスの利益と不利益のバランスを評価するために、ガイドライン作成の基本条件や医療経済評価について最適な方法を検討する。

3. 研究の方法

(1) 諸外国における遺伝子サーベイランスプログラムの検討

諸外国の遺伝性がんのマネジメント・プログラムに関する情報を文献やヒアリング調査から収集し、政策導入の可能性を検討する。

(2) 諸外国における遺伝性がんサーベイランスガイドラインの検討

遺伝性疾患サーベイランスに関する諸外国のガイドラインを収集し、その評価方法、特に研究デザイン、評価のエンドポイント、研究の質について評価方法の比較検討を行う。遺伝性がんの疾患特異性をも考慮したサーベイランスの利益不利益バランス評価方法を検討し、ガイドライン作成（特に推奨グレード決定方法）への応用を検討する。

(3) 遺伝性がんサーベイランスガイドライン作成条件の検討

希少疾患を対象としたガイドラインについて、単なるコンセンサスベースではなく、科学的根拠に基づくガイドライン作成に向けての基本条件を提示する。

(4) 医療経済評価方法の検討

遺伝性がんを含む希少疾患（以下、希少疾患）における医療経済評価方法について検討した。希少疾患では乳幼児期から生涯にわたる長期間の影響だけでなく、患者本人や家族の生産性損失、care giver の負担を考慮する必要がある。Scoping review を中心に希少疾患に最適の医療経済方法を検討する。さらに、医療経済研究の成果に基づき、政策応用の可能性や受容性についても先行研究を調査した。

4. 研究成果

(1) 諸外国の遺伝性がんのマネジメント・プログラムの検討

諸外国の遺伝性がんのマネジメント・プログラムの情報を収集し、政策導入の可能性を検討した。遺伝性がんのマネジメント・サーベイランスは専門家が中心となりしばしば intensive surveillance が提案されてきたが、国家のプログラムではなく、多くは研究レベルであった。ただし、比較的有病率が高いことや介入の科学的根拠が明確な場合に限定して、優先的に公共的な予防対策が採用されていた。対象となるのは、大腸がん（リンチ症候群）や乳がん（BRCA1/2、TP53）が多かった。政策導入を検討した代表的なガイドラインとその対策について英国・米国の例を提示した。

英国 NHS：リンチ症候群のマネジメント

NICE ガイドラインに基づき、England NHS ではリンチ症候群の段階的マネジメントを行っている（NICE, 2017; NICE, 2020; England NHS, 2023）。第1段階から第2段階では大腸がん診断時に生検を行い、検体の遺伝子検査によりリンチ症候群を確定する。第3段階では、大腸がん予防対策としての患者本人への情報提供・支援対策・サーベイランスを行い、第4段階で患者の家族に支援を拡大していた。

英国 NHS：Li-Fraumeni 症候群のマネジメント

England NHS では BRCA1/2、TP53（Li-Fraumeni 症候群症候群を含む）などによる遺伝

性乳がんについては検診の早期開始、頻度の増加、MRI の活用など疾患特異性や発症リスクに応じたプログラムが設定され、その成績も報告されていた (NICE, 2019; Evans DG, Breast Cancer Res Treat 2014; McVeigh TP, Clin Breast Cancer 2018)。UK Cancer Genetic Group (UKCGG)では専門家のコンセンサスにより、多臓器のがんの検出サーベイランスを提案していた。ただし、対象患者のリスクを明示し、発見頻度が高いがんにサーベイランスの標的を集約していた (Hanson H, J Med Genet 2020)。

米国 US Preventive Task Force

BRCA1/2 リスクの可能性のある患者に対するマネジメントとして、リスクアセスメントを行い、乳がんリスクのある患者にはタモキシフェン等による治療も可能としている (US Preventive Task Force, JAMA 2019; Nelson HD, JAMA 2019)。intensive screening については精度評価研究が 1 件のみであることから推奨していなかった。また、BRCA1/2 のよる卵巣がんリスクに対する卵巣がん検診や婦人科診察も同様に推奨しなかった。

(2) ガイドライン作成方法の検討

遺伝性疾患には希少疾患が多く、通常の診療ガイドラインの作成方法が応用できない場合が多い。一方で、希少疾患においても科学的根拠に基づき、診療の標準化は望まれている。

科学的根拠が限られている希少疾患の診療ガイドライン作成に必要な条件として、質的研究を活用し、患者の価値観や選好、公平性、受容性、実行性を評価すること、系統的方法により専門家の知見を収集し活用すること、患者登録データの活用、間接的な証拠の利用を提案されている (Pai M, Rare Dis 2015)。Pai らは希少疾患の診療ガイドライン作成における該当の有無を検討した結果、専門家の知見や間接的な証拠はすべてに活用されていたが、疾患登録や質的研究の採用はガイドラインにより異なっていた。

Li-Fraumeni 症候群のサーベイランスガイドラインは American Association for Cancer Research (AACR) (Kratz CP, Clin Cancer Res 2017)、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Daly MB, J Natl Can Netw 2023)、UKCGG (Hanson H, J Med Genet 2020)、厚労科学研究熊本班 (Kumamoto T, Int J Clin Oncol 2021) から公表されている。これらのガイドラインについて、上記 4 条件を検討した。いずれも専門施設で行われた先行研究を科学的根拠としているが、そのアウトカムは最終結果ではなく、中間結果のがん検出率である。International Agency for Research on Cancer (IARC) 疾患登録ベースはサーベイランス情報を収集されておらず、診療ガイドラインには利用されていない。各自の施設での独自の追跡による研究が主体となっており、症例数の多いカナダの研究では生存率を検討していた (Villiani A, Lancet Oncol 2011)。一部のガイドラインでは患者の心理的影響や不利益を検討していたが、推奨と科学的根拠との関連は不明であった。

(3) 医療経済評価方法の検討

遺伝性がんを含む希少疾患 (以下、希少疾患) における医療経済評価方法について検討した。希少疾患では乳幼児期から生涯にわたる長期間の影響だけでなく、患者本人や家族の生産性損失、care giver の負担を考慮する必要がある。

希少疾患の費用負担に関する Scoping review では、医療関連費用 (入院、外来、地域プライマリケア) 以外にも、ヘルスケア製品 (薬剤、検査薬など)、生産損失・教育、移動・

宿泊費用、管理、家族の負担などが検討すべき費用として挙げられていた (Angelis A, Health Policy 2017; Garcia-Perez L, Orphan J Rare Dis 2021; Currie GR, Pharmacoeconomics 2023)。この結果は、value の構成を 12 要因でとらえた International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research の Value Flower の考え方に通じる (Lakdawalla DN, Value Health 2018)。希少疾患の従来型の経済評価 (費用効果分析、財政負担分析等) と Cost of illness (COI) の費用項目を比べると、薬剤、入院、診断テスト、外来の費用は両者に含まれていたが、生産損失・教育費用、管理、家族の負担に関わる費用は COI で特異的に検討されていた。費用効果分析や財政負担分析に比べ、COI は社会的立場から希少疾患の経済的負担を包括的に把握することが可能であり、医療資源配分に応用可能と考えられた (Marshall DA, Pharmacoeconomics 2023)。

(4) 医療経済評価研究と政策への応用

米国では 379 希少疾患の医療経済的負担を 9970 億ドルと試算していたが (Yang G, Orphan J Rare Dis 2022)、わが国における希少疾患の COI は検討されていなかった。一方、希少疾患の診断や治療の医療負担に関するアンケート調査では、希少疾患の医療費について社会で応分な負担を担うことが妥当であるという見解が示されていた (Nakata H, Orphan J Rare Dis 2023)。

(5) まとめ

遺伝性がんサーベイランスの導入には、科学的根拠に基づくガイドライン作成や医療経済評価が必要である。限られた科学的根拠に基づくガイドラインを作成するには、以下が必要となる。質的研究の活用、系統的に収集した専門家の知見、患者登録データの構築と活用、中間アウトカムによる間接的証拠。

また、遺伝性がんを含む希少疾患で生涯にわたる患者本人や家族の生産性損失、care giver の負担を考慮し、希少疾患の社会的経済的費用を包括的に把握することが可能となる COI による検討が望ましい。

これらの結果を踏まえ、遺伝性がんサーベイランスの利益不利益バランスを検討すべきである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hibino M, Hamashima C, Iwata M, Terasawa T	4. 巻 -
2. 論文標題 Radiographic and endoscopic screening to reduce gastric cancer mortality: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lancet Reg Health West Pac	6. 最初と最後の頁 100741
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lanwpc.2023.100741	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 濱島ちさと	4. 巻 61(1)
2. 論文標題 利益不利益バランスに基づくがん検診の政策決定	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本消化器がん検診学会大会雑誌	6. 最初と最後の頁 4-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11404/jsgcs.61.4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hamashima Chisato	4. 巻 -
2. 論文標題 Forthcoming Step in Gastric Cancer Prevention: How Can Risk Stratification Be Combined with Endoscopic Screening for Gastric Cancer?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gut and Liver	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5009/gnl210313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Terasawa Teruhiko, Hosono Satoyo, Sasaki Seiju, Hoshi Keika, Hamashima Yuri, Katayama Takafumi, Hamashima Chisato	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-04201-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, Kupets R, Smith R, Arrossi S, Bendahhou K, Canfell K, Chirenje ZM, Chung MH, del Pino M, de Sanjose S, Elfstrom M, Franco EL, Hamashima C, Hamers FF, Herrington CS, et al.	4. 巻 385
2. 論文標題 The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1908 ~ 1918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMSr2030640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Huang Robert J., Epplein Meira, Hamashima Chisato, Choi Il Ju, Lee Eunjung, Deapen Dennis, Woo Yanghee, Tran Thuy, Shah Shailja C., Inadomi John M., Greenwald David A., Hwang Joo Ha	4. 巻 S1542 ~ 3565
2. 論文標題 An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 01054 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2021.09.039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hamashima Chisato	4. 巻 51
2. 論文標題 Emerging technologies for cervical cancer screening	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1462 ~ 1470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 1) Huang RJ, Koh H, Hwang JH, Abnet CC, Alarid-Escudero F, Amieva MR, Bruce MG, Camargo MC, Chan AT, Choi IJ, Corvalan A, Davis JL, Deapen D, Epplein M, Greenwald DA, Hamashima C, et al	4. 巻 159
2. 論文標題 A Summary of the 2020 Gastric Cancer Summit at Stanford University	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1221 ~ 1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.05.100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hamashima C	4. 巻 8
2. 論文標題 The burden of gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 734 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm.2020.03.166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 New Technologies in Cancer Screening. Cancer Screening in Post-COVID-19 Pandemic Era
3. 学会等名 International Asian Conference on Cancer Screening (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱島ちさと
2. 発表標題 がん検診の不利益減少に向けたリスク層別化の応用
3. 学会等名 第61回日本消化器がん検診学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 Using multiple criteria decision analysis to develop guidelines for cervical cancer screening
3. 学会等名 Preventing Overdiagnosis 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 An alternative pathway for re-evaluation of fecal immunological testing for colorectal cancer: Assessment of a new technique without direct evidence
3. 学会等名 GIN 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 Could We Continue CXR Screening for Lung Cancer: Re-Evaluation of CXR Screening With Background Consideration
3. 学会等名 ISPOR Europe 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 Change of participation in colorectal cancer screening under the COVID-19 pandemic in Japan
3. 学会等名 The Cancer and Primary Care Research International Network (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 濱島ちさと
2. 発表標題 利益不利益バランスによるがん対策の政策決定
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺澤晃彦, 濱島ちさと
2. 発表標題 胃がん検診の有効性に関するエビデンスレビュー
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 只野敏浩, 寺澤晃彦, 濱島ちさと
2. 発表標題 精度比較による便潜血検査免疫法の有効性評価
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部浩一郎, 寺澤晃彦, 濱島ちさと
2. 発表標題 システマティックレビューによる便潜血検査化学法と免疫法における中間期がんの比較
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 只野敏浩, 寺澤晃彦, 佐々木清寿, 片山貴文, 細野覚代, 星佳芳, 阿部浩一郎, 濱島ちさと
2. 発表標題 メタ・アナリシスによるFITカットオフ値の検討
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 Multiple criteria decision analysis for development of cervical cancer screening guidelines
3. 学会等名 Health Technology Assessment International 2021 Virtual Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 Change of clinical practices after the introduction of endoscopic screening for gastric cancer in Japan
3. 学会等名 Gastro 2021 Prague (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 Impact of H. pylori eradication therapy after the introduction of endoscopic screening for gastric cancer in Japan
3. 学会等名 International Society of pharmacoepidemiology 37th International conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hamashima Chisato
2. 発表標題 Waste of resources in cervical and breast cancer screening in Japan
3. 学会等名 Virtual ISPOR 2021 (国際学会)
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
---------	---------