

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390152

研究課題名(和文) 肝細胞癌のスクリーニングに用いる臨床検査の診断特性と費用対効果への影響

研究課題名(英文) Diagnostic Performances and Cost-effectiveness of Screening Programs for Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma

研究代表者

井上 裕二 (INOUE YUJI)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80213180

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌のスクリーニングに用いられる腫瘍マーカーの診断特性は、長期に渉る経過観察後に診断された肝細胞癌患者において、経時的な増加で捉えた時に高い特異度を示したのに対して文献から推定されるほどには診断特性が高くなかった。肝細胞癌のスクリーニングプログラムの費用対効果はおおむね妥当なレベルにあると推定されたが、採用する腫瘍増大モデルによってその結果は大きく異なり、判断モデルの構造そのものの感受性分析が重要であった。

研究成果の概要(英文)：The significance of case-finding programs to detect hepatocellular carcinoma developed during the long-term follow-up of Hepatitis C Virus-related cirrhosis are controversial issues from the viewpoints of cost-effectiveness. Diagnostic characteristics of AFP and DCP had low performances to find the early stage of hepatocellular carcinoma. The surveillance programs for hepatocellular carcinoma should estimate to prolong life expectancy at a reasonable marginal cost-effectiveness ratio, however, structural sensitivity analysis should be performed to confirm the robustness of the results.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	13,400,000	4,020,000	17,420,000

研究分野：医療情報判断学・臨床経済学・臨床検査医学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：肝細胞癌、スクリーニング、診断特性、予後予測モデル、費用対効果分析

## 1. 研究開始当初の背景

医療費の高騰を抑制することは今日の医療政策の中心課題になっている。しかし、限られた医療資源を有効に活用するという医療経済の研究は、医療費削減や制度改革のマクロ的な観点があってもベッドサイドの意志決定という臨床現場の視点に立つ研究は日本では稀でしかない。特に慢性疾患に対する新しい診断・治療技術を評価する場合は、その医療技術による直接効果（早期発見・早期治療）や直接費用だけでなく、結果として生じる健康状態 (Outcomes) や余命の延長、また、生涯にわたる医療費を総合的に捉えて有効性を評価する必要がある。

C型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus: HCV) の感染者は日本では約 200 万人と推定され、慢性肝炎、肝硬変そして肝細胞癌へ進展することから、その社会的、経済的な負担は極めて大きいものになっている。感染者に対してインターフェロン療法が標準的治療となり、リバビリンの併用によってさらに優れた治療効果が得られ、肝炎ウイルスの排除にとどまらず、肝硬変や肝細胞癌への進展を阻止することも明らかになってきた。

このように優れた治療法が導入されて肝細胞癌の一次予防さえ可能になった、といわれる状況にあつて、肝細胞癌を早期発見するためのスクリーニングは従来どおり日常診療の中で実施されている。一方、欧米では肝細胞癌は早期発見しても余命の延長は期待できない (イタリアの無作為比較試験) という批判もあり、インターフェロン療法が一般化したなかで肝細胞癌を早期発見するためのスクリーニングおよび発見された早期癌に対する治療の費用対効果を明らかにすることが求められている。

## 2. 研究の目的

C型肝炎ウイルス感染症に対する診断・治療の医療経済評価は、20年以上の長きにわたる慢性経過を辿るという疾患特性からすると、最終の転帰となる肝細胞癌に対する診療指針が大きな決定因子になる。しかも、慢性肝炎および肝硬変症から肝細胞癌へ進展する患者の割合、治療可能

なサイズの癌の発見率、治療後の5年生存率など、欧米のそれとは異なることから、欧米では肝細胞癌をスクリーニングして早期発見しても治療効果は期待できない、という考えにもつながっており、肝細胞癌スクリーニングの問題を費用効果分析により解決することが本研究の目的である。

これまでの研究で開発したHCV感染症による慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌に至る自然経過モデルに加えて、あらたに肝細胞癌の治療介入モデルを開発し、インターフェロン療法が実施されて肝細胞癌の一次予防効果が期待できる状況下にある中で、最終転帰となる肝細胞癌に対するスクリーニングの費用対効果を、診断・治療も含めた生涯医療費と生活の質 (QOL) から評価する。具体的な課題は、

- (1) 肝細胞癌のスクリーニングに用いられる臨床検査の診断能の評価
- (2) 肝細胞癌のステージに応じて適応が選択される内科的治療法の期待余命の推定
- (3) 肝細胞癌のスクリーニングプログラムの費用対効果である。

## 3. 研究の方法

肝細胞癌のスクリーニング検査の診断特性の解析は、山口大学医学部附属病院 (山口大) および天理よろづ相談所病院 (天理) においてC型肝炎ウイルス関連肝疾患のため少なくとも1年以上の経過観察がなされ肝細胞癌で初回入院となった患者144名を対象とした。また、肝細胞癌診断時より過去に遡って診療記録を参照し、1年以上前の最も検査日の古いデータを肝細胞癌が存在しないあるいは検出できない時期の対照データとして診断時のデータと比較検討した。

肝細胞癌の治療法毎の期待余命の推定は、山口大学、久留米大学および広島大学においてC型肝炎ウイルス関連肝細胞癌に対して最初の治療が実施された患者793名を対象とした。初回治療後に少なくとも半年以上の経過観察が行われ、治療の奏功による

改善あるいはがんの進展再発による悪化に伴って遷移するがんの病態(ステージ)を後ろ向きに調査し、ステージ間の遷移確率と割合を推定した。

肝硬変患者にたいして定期的にスクリーニング検査を行い、検出された肝細胞癌の腫瘍径に従って治療法を選択する治療経過のシミュレーションモデルはマルコフ過程を用いて構築した。

#### 4. 研究成果

(1) 肝細胞癌のスクリーニングにもちいる臨床検査の診断特性

##### ① 文献的検討 (systematic review)

日常診療において肝細胞癌スクリーニングに用いられる腫瘍マーカー検査および超音波検査の診断特性について文献的検討を行った。MEDLINE、EMBASE から関連論文の抽出ならびにそれらの論文の引用文献からも論文の抽出を行い、 $\alpha$ -fetoprotein (AFP : 31 論文) およびその L3 分画 (7 論文)、des- $\gamma$  carboxy prothrombin (DCP : PIVKA2 : 16 論文)、腹部超音波検査 (US : 5 論文) および腫瘍マーカーの組み合わせによる診断特性 (感度・特異度) を求めた。感度、特異度のプール値は、それぞれ AFP 20ng/ml で 0.62、0.80、AFP-L3 10% で 0.32、0.93、DCP 40ng/ml で 0.58、0.94、AFP+DCP+L3 併用で 0.83、0.90、US で 0.59、0.90 であった。

##### ② 後ろ向き調査による腫瘍マーカーの診断能の解析

山口大学および天理よろづ相談所病院で HCV 関連、肝細胞癌と診断された症例の中で、外来で 1 年以上にわたりフォローされた患者を対象に、1 年以前の最古のデータを陰性コントロールとした腫瘍マーカー

( $\alpha$ -fetoprotein : AFP および Des- $\gamma$  carboxy prothrombin : DCP) の診断能について解析した。感度、特異度はそれぞれ、AFP 20ng/ml で 0.50、0.61、DCP 40 ng/ml で 0.46、0.92 であり、文献から推定されるほどの診断特性は高くなく、実際に腫瘍マーカーが肝細胞癌発見のきっかけとなったのは 13% にすぎなかった。一方、腫瘍マーカーの経時変化を計量的に捉えて日率 0.2% を超える 4 時点間 (3 回連続) 以上の上昇を認める場合の特異度は、AFP で 0.82、DCP で 0.93

以上と高く、後者では 0.6%/日 (18%/月) 以上の上昇があればほぼ肝細胞癌と診断できる、という結果であった。

さらに、ヘモグロビン、乳酸脱水素酵素、などの日常検査を加えた多変量解析では感度 0.87 および特異度 0.74、ROC 曲線下面積 0.86 と改善し、腫瘍マーカー以外の検査も診断能向上に貢献することが示唆された。

(2) 肝細胞癌のステージに従って適応が決められる治療法に対応した期待余命の推定

スクリーニングによって発見された時のステージに応じた治療法、つまり、肝切除術、経皮的局所焼灼術、化学的動脈塞栓術、および抗がん剤動注療法の予後モデルをマルコフモデルを用いて作成し、それぞれのモデルの妥当性について自験例および全国原発性肝癌追跡調査の生存率と比較して検証した。その結果、作成したモデルにて十分な予測が可能であることが示され、しかも、日本の平均的な治療予後と良く関連したことから、肝細胞癌のスクリーニングと適切な治療法選択による臨床経過モデルが構築でき、がんスクリーニングの費用対効果分析を行うための基盤ができた。

(3) 肝細胞癌のスクリーニングプログラムの費用対効果分析

① HCV に関連する肝細胞癌の自然歴モデルを基にした判断モデルの作成

HCV に起因する肝細胞癌は、慢性肝炎あるいは肝硬変を基盤として線維化が進行するに従って発生し、その後の腫瘍増大に対して腫瘍増大モデルを適用して癌が増殖する自然歴をモデル化した。スクリーニング検査あるいは症状発現あるいは偶然に発見された肝細胞癌の状態 (腫瘍径) に従って治療法を選択する判断モデルにより解析した。

② 肝細胞癌発見時の腫瘍径と費用対効果

腫瘍増大モデルは、単純指数関数モデル、Gompertz モデル、初期遷延モデル、前記三モデルの混合増大

モデルとしたとき、スクリーニング発見時の平均腫瘍径は、其々2.87cm、2.27cm、2.16cm、2.44cmであり、偶然発見群に対するスクリーニング検査群の増分費用対効果比は、其々\$34,200、\$158,400、\$38,200、\$48,300となった。これは、腫瘍増大モデルによってHCCの進展速度が大きく異なり費用対効果に多大に影響することを示しており、判断モデルの構造そのものの感受性分析が重要であることを示すものであった。

本研究の学術的な特色は、C型慢性肝炎に対する診断・治療の医療技術を評価するのに費用効果分析という経済学的手法をとり入れたこと、および、マルコフ過程の数学モデルを使ったシミュレーションによって診断・治療の介入結果を期待余命、QOL調整後の余命および生涯の医療費の面から評価可能にしたことにあり、日本の医療保険制度をこれからも持続可能にするためにもとめられる医療技術評価

(Health Technology Assessment: HTA) の基本要素として注目されている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- ① 石田 博、松尾 収二、井上 裕二、長期経過観察後に発症したHCV関連肝細胞癌患者における $\alpha$ -Fetoprotein(AFP) および des- $\gamma$ -carboxy prothrombin(DCP) の診断特性の検討、臨床病理、査読有、58巻、11号、2010、1065-1072
- ② 石田 博、J.B.Wong、坂井田 功、井上 裕二、動的腫瘍増殖モデルによる肝細胞癌のスクリーニングの費用対効果推定への影響、医療情報学、査読有、30巻、suppl.、2010、477-480
- ③ H. Ishida、J.B.Wong、F.Kurokawa、S.Nishida、I.Sakaida、K.Okita、T.Tamesa、M.Oka、T.Torimura、M.Sata、S.Takahashi、K.Chayama、Y.Inoue、Validating a Markov Model of Treatment for Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma、Methods of

information in medicine、査読有、47巻、2008、529-540

[学会発表] (計6件)

- ① 石田 博、THE IMPACT OF TUMOR KINETIC GROWTH MODELS ON THE COST-EFFECTIVENESS OF PERIODIC SURVEILLANCE FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA、The 32nd Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making、2010.10.24、カナダ・トロント
- ② 石田 博、HCV関連肝細胞癌における腫瘍マーカの経時的連続上昇の診断特性の検討、第57回日本臨床検査医学会学術集会、2010.09.13、東京京王プラザホテル
- ③ 石田 博、肝細胞癌スクリーニング検査の診断特性評価と費用対効果(中間報告)、第55回日本臨床検査医学会、2008.11.27、名古屋 名古屋国際会議場

[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]

ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

井上 裕二 (INOUE YUJI)  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80213180

##### (2) 研究分担者

石田 博 (ISHIDA HAKU)  
山口大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：50176195

##### (3) 連携研究者

なし