

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590634

研究課題名(和文) 診療ガイドラインにおける新たな課題の検討とその普及・実施計画立案に関する研究

研究課題名(英文) Research for improvement of new issues and plan for implementation in clinical practice guidelines

研究代表者

濱島 ちさと (Hamashima, Chisato)

独立行政法人国立がん研究センター・がん予防・検診研究センター・室長

研究者番号：30286447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：諸外国における診療ガイドラインの作成情報を収集し比較検討した。米国IOM(Institute of Medicine)の診療ガイドラインの定義更新によりガイドライン作成に改善が見られている。HPV検査を用いた子宮頸がん検診について、モデル評価も含め中間結果を代替指標とした評価を検討した。代替指標による評価はガイドライン作成団体により異なり、一律ではなかった。乳がん検診を例に、我が国における利益・不利益の評価方法を開発し、利益は死亡率減少効果、不利益は要精検査者数とした。乳がん死亡1人回避のための必要数(NNI: Number Needed to Invite)と、それに伴う要精検査者数を算出した。

研究成果の概要(英文)：Development methods for clinical practice guidelines (CPG) in countries outside of Japan have been collected and compared. Since publication of the revised definition of CPG by the Institute of Medicine in the USA, the quality of CPG has improved. Among the guidelines for cervical cancer screening including HPV testing, evaluation methods using intermediate outcomes and the modeling approach were investigated. Although some guidelines have utilized intermediate outcomes to evaluate the effectiveness of HPV testing for cervical cancer screening, the modeling approach has not been commonly used. For example, the method was developed to evaluate the benefits and harms of mammography for breast cancer screening. The impact of mortality reduction was defined for benefits and positive rate for work-up exams was harms. The number needed to invite (NNI) for screening to avoid deaths from breast cancer and the number needed for work-up examinations were calculated and compared.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：医療の質 診療ガイドライン 利益相反 モデル評価 利益・不利益

1. 研究開始当初の背景

- (1) 診療の質の改善・標準化を目的とし、診療ガイドラインの作成が国内外で広く行われ、臨床に活用されている。一方、医療の新技术に関する研究は日々推進され、その成果が公表されている。診療ガイドラインの作成には一定の時間を要することから、最新の医療技術が必ずしも反映されず、診療の現状との格差が生じる場合もある。しかし、ガイドライン作成過程の省力化はガイドラインそのものの質の低下を招く可能性もある。一方、エビデンス・レポートは特定の課題に集約した系統的評価が行われるが、さらに短期間での作成を目的としたRapid Reviewの方法も整備されつつある。同様の方法は、ガイドライン作成の迅速化をはかるためには、その応用も検討する必要がある。
- (2) ガイドラインにおける推奨は利益と不利益とのバランスを考慮し決定されるべきだが、利益と不利益の定量的な評価方法が定まっておらず、ガイドライン作成団体が各自の基準により判断している。特に不利益については系統的な調査が行われる場合も少なく、ケースレポートなど情報源が限定され、医療における不利益の評価は定式化されていないのが現状である。

2. 研究の目的

診療ガイドラインの作成が国内外で広く行われているが、医療のニーズに対応するための課題を残している。信頼性のある質の高い安全な技術の提供のためには、新技术の迅速な評価や利益・不利益の評価は、診療ガイドラインに不可欠の過程である。診療ガイドラインは医療政策に有機的に組み込まれることにより有効活用されることから、作成過程の改善や普及・実施計画にも同様の視点からの検討が必要である。そこで、診療ガイドライン作成の問題点である新技术の迅速な評価、利益と不利益の計量的評価、利益相反への適切な対処を検討し、さらに政策決定への利用を目標とした普及・実施計画を立案する。

3. 研究の方法

- (1) 諸外国におけるガイドライン作成に関する情報を収集し、その比較検討を行った。
- (2) PSA 検査の大規模無作為化比較対照試験公表後のガイドラインの推奨変化について検討した。
- (3) HPV 検査に関する子宮頸がん検診を例に、中間結果と最終結果に基づくガイドラインの推奨について比較検討した。
- (4) 乳がん検診を例に、諸外国におけるガイ

ドラインの利益・不利益の評価方法を参照し、我が国のガイドライン作成に応用可能な評価方法を開発した。同方法について、胃がん検診についても応用性を検討した。

4. 研究成果

- (1) 諸外国におけるガイドライン作成に関する情報を収集し、その比較検討を行った。2011年3月に米国 IOM (Institute of Medicine) が、ガイドラインの定義を変更し、以下の8つの基本要件を提示した。1) 透明性、2) 利益相反、3) 作成委員会の構成、4) 科学的根拠の系統的レビュー、5) 推奨のグレード、6) 推奨の表現、7) 外部評価、8) 更新である。この条件に対応し、アメリカがん協会(ACS)では、ガイドライン作成方法を修正し、新たな作成方法を公表した。ACS のがん検診ガイドラインの特徴は科学的根拠だけでなく、医療の現状をある程度考慮していることから、広く普及している。今回の修正の中でも利益相反、一般市民のガイドライン作成委員会への参加、外部評価を求める方法などを明確化したのが特徴である。利益・不利益のバランスの検討には、判断樹分析を用いる可能性も示している。USPSTF (US Preventive Services Task Force) では、すでに判断樹分析を取り入れており、対象年齢や検診間隔の検討にも応用している。昨年公表した子宮頸がんガイドラインでは、未だ直接的な死亡率減少効果が得られていない細胞診とHPV検査の併用法について、判断分析により、相対的な利益と不利益のバランスを検証し、細胞診と同様に推奨した。一方、新技术について最終結果が得られない場合、関連学会を中心としてデルファイ法などを用いたコンセンサス会議も広く行われていた。
- 2011年3月の米国 IOM によるガイドラインの定義変更以降の国際動向について、情報を収集した。ガイドライン作成団体では、その作成方法を見直し、標準化が進んでおり、その傾向はエキスパートのコンセンサス会議を主体として作成してきた学会ガイドラインに顕著であった。
- モデル評価については、International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research と Society of Medical Decision Making によるモデル評価の合同ガイドラインが公表された。本ガイドラインでも、長期経過により評価が必要な予防対策への応用が推奨されており、我が国におけるがん検診ガイドライン作成についてもその応用が可能である。
- (2) 無作為化比較対照試験公表後の対応について、前立腺がん検診ガイドラインを検討した。PSA検診については死亡率減少効

果に関する確固たる証拠が十分ではなく、欧米で行われている2つの大規模試験の結果公表が待たれていた。その後、更新が行われた10件のガイドラインやエビデンス・レポートのうち、大規模試験の結果公表と同年が4件、翌年4件、翌々年が2件であった。更新後の検討について系統的な検索を行わず、新たな2つの大規模研究に関する追加的コメントに留まっているものもあった。

(3) HPV検査を用いた子宮頸がん検診について3件RCTが報告され、検診方法の詳細は異なるが、いずれの結果も有効性を示唆する結果であった。これらの結果を踏まえ、諸外国におけるガイドラインにおいて、HPV検査の評価に変更のあったガイドラインを調査した。ヨーロッパではオランダ及びイタリアでHPV検査による単独スクリーニングが推奨され、英国では細胞診後のHPV検査トリアージが推奨された。一方、米国ではUSPSTFと米国がん協会で30 - 65歳に対して細胞診とHPV検査の併用法が推奨された。ガイドラインの評価変更は上記RCTの結果だけではなく、自国で行われた評価研究の結果が重視され、判断が行われていた。

(4) 乳がん検診を例に、マンモグラフィ単独法について、利益と不利益のバランスを検討した。利益は死亡率減少効果、不利益は要精検査者数とした。乳がん死亡1人回避のための必要数(NNI: Number Needed to Invite)と、それに伴う要精検査者数を算出した。

マンモグラフィ単独法の要精検査率(検診受診者1,000人中の要精検査者数)は、2008年度日本乳癌検診学会全国集計報告より引用した。

Number Needed to Invite (NNI)は、わが国の乳がん死亡リスク(2011)と対象年齢の受診者を13年間追跡し期待できる乳がん死亡リスクの差の逆数として算出。

13年間追跡し期待できる乳がん死亡リスクは、わが国の乳がん死亡リスク(2011)と各検診方法の相対危険度(メタ・アナリシス)を乗じて得られる。わが国の乳がん死亡リスク(2011)は、がんの統計を参照。乳がん死亡1人回避のための必要数の要精検査者数は、NNIと各方法の要精検査率を乗じた。

上記の結果から、13年間にわたり、50歳女性864人がマンモグラフィ単独法の検診を受けると、年間58人に精密検査が

必要となる。一方、13年間にわたり、40歳女性2,530人がマンモグラフィ単独法の検診を受けると、年間195人に精密検査が必要となる。同様に、年齢別にNNIと精密検査数を算出し、利益・不利益の両者を検討することができる。しかし、対象年齢を限定するための閾値設定にはさらなる検討が必要である。

(5) 死亡率減少効果が明らかとなった胃X線検査と胃内視鏡について、利益と不利益のバランスを検討するために、以下の検討を行った。現段階で、定量的評価が可能であり、またわが国における検診の利益・不利益が比較可能なことから、利益は死亡率減少効果、不利益は偽陽性率に限定した。

以下の方法により、胃がん死亡1人回避のための必要数(NNS: Number Needed to Screen)と、それに伴う偽陽性者数を算出した。

わが国の胃がん死亡リスク(2011)は、がんの統計12を参照した。

胃がん死亡率減少効果については、X線検査については1995年公表の2論文と2013年公表の1論文を用いた。

胃X線検査と胃内視鏡の偽陽性率は2013年公表論文を引用した。

15年間の胃がん死亡リスクは、胃がん検診(胃X線・胃内視鏡)により減少する。

Number Needed to Screen(NNS)は、わが国の胃がん死亡リスク(2011)と対象年齢の受診者を13年間追跡し、期待できる胃がん死亡リスクの差の逆数として算出した。さらにこのうち、偽陽性と判定される件数を算出した。

2013年公表の胃X線・内視鏡の症例対照研究をもとに同様の算出を行った。胃X線検査の男性50 - 54歳のNNSは1,355人であり、女性でほぼ同等のNNSとなるのは60歳代である。胃内視鏡検査の男性50 - 54歳のNNSは600人であり、女性でほぼ同等のNNSとなるのは60歳代である。

(6) 臨床の現場と研究の格差について適切な対処がされなければ、診療ガイドラインそのものも形骸化するリスクも孕んでいる。より質の高い医療を提供していくためには、単に診療ガイドラインを作成するに留まらず、普及・実施などの問題を解決しなくてはならない。本研究では、がん検診を例に利益と不利益のバランスを評価する方法を開発した。これにより、がん検診の対象年齢や不利益を最小化する方法を検討することが可能となる。しかし、さらに応用性を高めるためには導入基準となる閾値の設定に

についても検討が必要である。また、ガイドラインの作成におけるモデル利用も未だ検討段階であり、今後もその応用性を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A: A Community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. PLoS ONE, 8(11) (2013.11.13) 査読有

doi: 10.1371/journal.pone.0079088.

濱島ちさと: [特集:前立腺がんの新展開]前立腺がんの検診について Cons. 腫瘍内科, 12(5):503-508 (2013) 査読有

European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy, 45(1):51-59 (2013) 査読有

濱島ちさと: [医療技術評価(HTA)の政策利用 - 諸外国の状況とわが国における課題 -] HTAの基本概念と政策への応用. 医療と社会, 22(3):226-231 (2013) 査読有

佐川元保、斎藤博、町井涼子、中山富雄、祖父江友孝、濱島ちさと、垣添忠生、薄田勝男、相川広一、上野正克、町田雄一郎、田中良、佐久間勉:「がん検診のためのチェックリスト」を用いた精度管理の方法 - 検診の精度管理を行う側への精度管理の一手法の提示の試み - . 日本がん検診・診断学会誌, 19(2):145-155 (2011) 査読有

[学会発表](計22件)

Hamashima C: Translational cancer research: Gastric cancer screening/prevention. 7th General Assembly and International Conference of Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. (2014), Taipei, Taiwan.

Hamashima C: Current issues of gastric cancer. 7th General Assembly and International Conference of Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. (2014), Taipei, Taiwan.

Hamashima C: International experiences sharing. [National cancer prevention and control forum: From evidence to impact] 7th General Assembly and International Conference

of Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. (2014), Taipei, Taiwan.

宮代勲、濱島ちさと、寺澤晃彦、西田博、加藤勝章、吉川貴己、高久玲音: [シンポジウム4 これからの胃癌検診のあり方] ハイリスク集約型胃癌検診の科学的根拠. 第86回日本胃癌学会総会(2014), 横浜

Hamashima C: Gastric cancer prevention in Japan. 2013 Matsu International Conference on Health Care Delivery in Gastroenterology (2013), Matsu, Taiwan.

Hamashima C: Future perspective on gastric cancer screening. 1st International Conference on Health Care Delivery in Gastroenterology (2013), Taipei, Taiwan.

濱島ちさと: 教育講演「子宮頸がん検診: HPV検診を巡る最近の動向」. 第22回日本婦人科がん検診学会学術集会(2013), 熊本

濱島ちさと: 特別企画1「新しい乳がん検診ガイドラインについて」. 第23回日本乳癌検診学会学術総会(2013), 東京

Hamashima C, Ogoshi K, Shabana M, Okamoto M, Kishimoto T, Fukao A: A community-based, case-control study evaluation mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. (2013), Dublin, Ireland.

濱島ちさと: 基調講演「大腸がん検診の中で行うTCSにおいて解決すべき問題点」. 第73回日本消化器がん検診学会関東甲信越支部地方会(2013), 横浜

Hamashima C: What Kinds of changes did the publication of large-scale RCTs related to HPV testing lead to in cervical cancer screening guidelines? Guidelines International Network Conference 2013. (2013), San Francisco, USA.

濱島ちさと: 「HPV検診の評価研究と国際動向」. 第54回日本臨床細胞学会総会春季大会(2013), 東京

濱島ちさと: [セッション4 がんの二次予防・がん対策の推進のために] がん検診ガイドライン. 第143回日本医学会シンポジウム(2012), 東京

濱島ちさと: 医療技術評価(HTA)の政策利用について. 第22回医療科学研究所シンポジウム(2012), 東京

Hamashima C: Sharing information about cancer screening based on the interests of different target populations. International Cancer Screening Network Biennial Meeting. (2012), Sydney,

Australia.

Hamashima C: What kind of changes did the publication of two large-scale RCTs lead to in prostate cancer screening guidelines? International G-I-N Conference 2012 (2012), Berlin, Germany.

Hamashima C: What kind of changes did the publication of two large-scale RCTs lead to in prostate cancer screening guidelines? International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. (2011), Madrid, Spain.

Hamashima C, Katayama T: Possibility of modeling approach for evaluation of screening for hepatitis-related diseases. International G-I-N Conference 2011. (2011), Seoul, South Korea.

Hamashima C, Saito H: Basic requirements for cancer screening recommendations based on insufficient evidence: Comparison of guidelines in Korea and Japan. International G-I-N Conference 2011 (2011), Seoul, South Korea.

Hamashima C, Katayama T: Critical Appraisal of a modeling approach for screening for Hepatitis-related diseases. International Health Economics Association the 8th World Congress. (2011), Toronto, Canada.

21 Hamashima C: Sharing information regarding cancer screening based on interests of different target groups. Health Technology Assessment International 8th Annual Meeting. (2011), Rio de Janeiro, Brazil.

22 Hamashima C: Summary of the evidence for hepatitis-related. 2011 International Conference of Changhua Screening for Hepatocellular Carcinoma. (2011), Taiwan, South Korea.

〔その他〕

科学的根拠に基づくがん検診推進のページ
(<http://canscreen.ncc.go.jp/>)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱島 ちさと (HAMASHIMA CHISATO)
独立行政法人国立がん研究センター・
がん予防・検診研究センター・室長
研究者番号：30286447