

(2) がんの発見と進展度の分類

本稿では、生検の結果発見されたがんは臨床的に次の三つに分類する。OCD (Organ-confined disease; 局所限局癌)、ECD (Extracapsular disease; 局所進行癌)、MD (Metastatic Disease; 転移癌) の三つである¹⁵⁾。生検の結果、おのおのに分類される割合は日本での研究があり、それぞれ62.3%, 27.2%, 10.6%である⁸⁾。無論、これらの間には予後にも大きな差がある。また、PSAが4.1ng/ml以上で、本来生検が必要なものにもかかわらず精密検査である生検を受診しなかったものや、隔年のPSA間隔によりがんがあっても放置された場合については、生検によるがんの分類ごとの割合は進行がんが増えて、それぞれ28.5%, 24.7%, 46.8%となる⁸⁾。また、生検をおこなって(本稿では複数回の生検を含む)、がんが発見されなかった場合、PSAの上昇はがんを伴わない上昇であることがほとんどで少なくとも五年間がんが発見されることはまれであるとされ²⁰⁾、そうしたケースを本稿では、no cancer グループと分類している。

以上の検診、生検の一連の流れでは、コホート内の個人は最初の検診で自分のベースラインPSAが決まる。大部分の個人は次の検診でもPSAは変化しないが、何人かは生検が必要なPSAのカットオフ以上である4.1ng/ml以上になる。それらの人々は生検をうけ、がんかそうでないかが確定し、がんが発見された人は進行度がわかる。生検が必要な人の中でも何人かは生検を受けず、それらの人々はそのまま4.1ng/ml以上のグループにとどまって、次の年以降の生検をうけるが、がんのある人はその間がんは進行していく。

(3) がん発見後の治療選択

前立腺がんの治療選択の際に、臨床的な進行度と同様に重要なのがん細胞の悪性度である。悪

性度の低い細胞型の場合には進行も遅く、OCDの早期がんでは、特に高齢者の場合侵襲的な手術などの積極的な治療より経過観察を選択することも多い²¹⁾。また、積極的な治療の中でもRP(根治的前立腺摘除術)や放射線療法といった選択肢があり、どの治療法がよいかは合併症などのリスクを考慮すれば年齢によって大きく異なるとされている²²⁾。Cooperbergらは8,000人余の前立腺がん患者に対する治療選択を調査しているが、OCD、ECD共に高齢であればあるほど手術療法の選択率は低下し、経過観察を含めた他の治療法が増えるとしている(表4)²³⁾。上で述べたがんの進行度に関する研究⁸⁾では細胞型についてもデータがあるため、本稿では、OCD、ECD、MDの3つにがんが分類された後、OCD、ECDの二つに関しては細胞型についてGrade1-3の分類が行われるものとする。その後、OCDでは経過観察、手術(RP)、放射線治療、ホルモン療法の4つから、ECDの場合には手術(RP)、放射線治療、ホルモン療法の3つから治療選択が行われる。MDの場合は進行がんであるため、ホルモン療法のみ行うこととする。臨床的な進行度、細胞型、治療法が決まったのちは、下で述べるように費用と効果が決まる。

表4 OCD, ECD患者における治療選択率

年齢		50-59	60-69	70-80
OCD	WW	0.028	0.091	0.243
	RP	0.863	0.622	0.185
	RT	0.076	0.213	0.394
	HT	0.033	0.074	0.178
ECD	RP	0.320	0.192	0.023
	RT	0.469	0.540	0.460
	HT	0.211	0.268	0.517

出典; Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Metha SS, Carroll PR. The Changing Face of Low-risk Prostate Cancer: Trends in Clinical Presentation and Primary Management. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(11): 2141-2149.を改変。

表注; WW, RP, RTはそれぞれ、Watchful Waiting (経過観察), Radical Prostatectomy (根治的前立腺摘除術), Radiation Therapy (放射線治療) をしめす。

図2 費用効果分析モデル (A; 全員を毎年検査の場合。がんの進展度がわかったあとは共通のため省略)

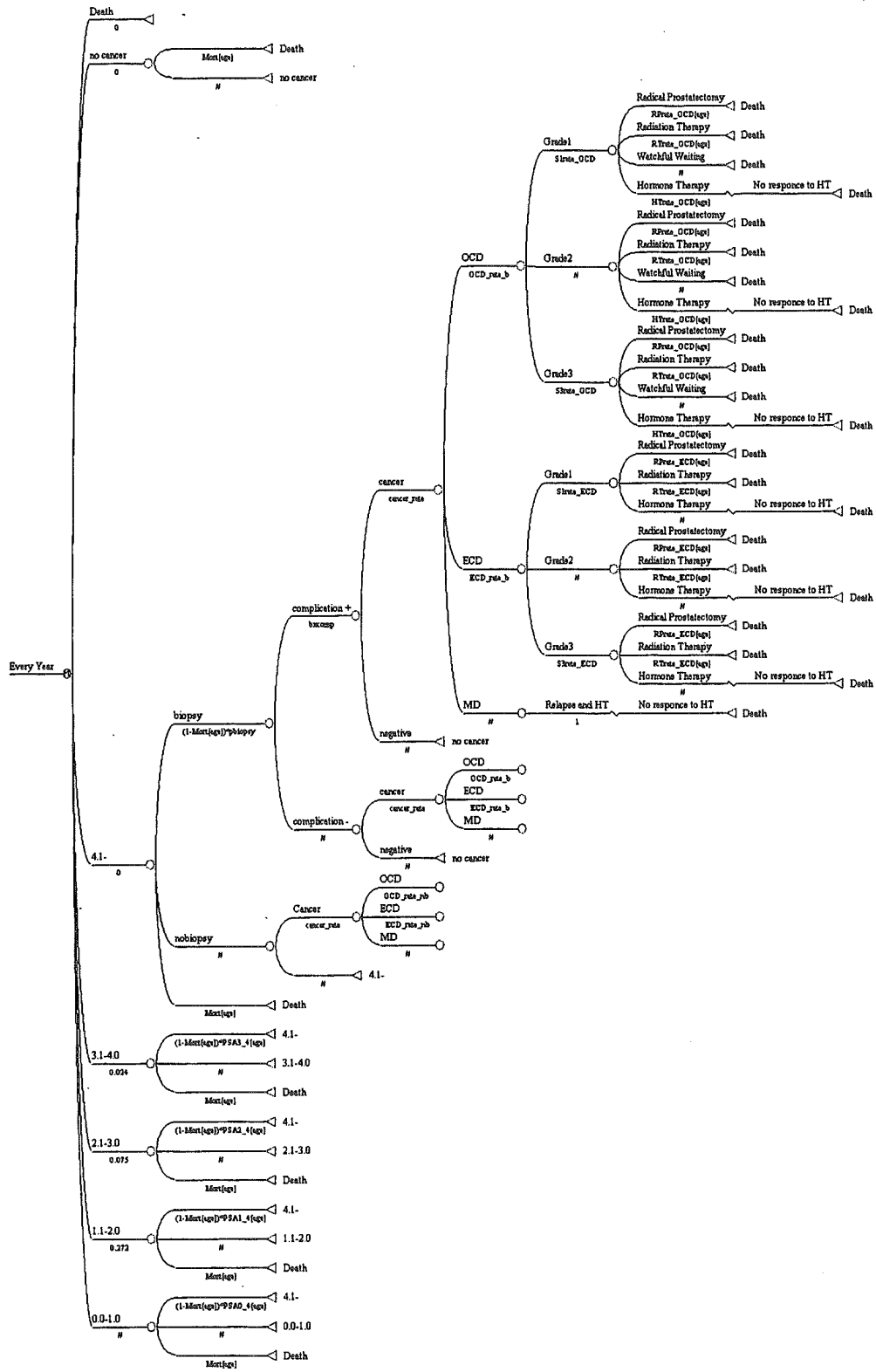
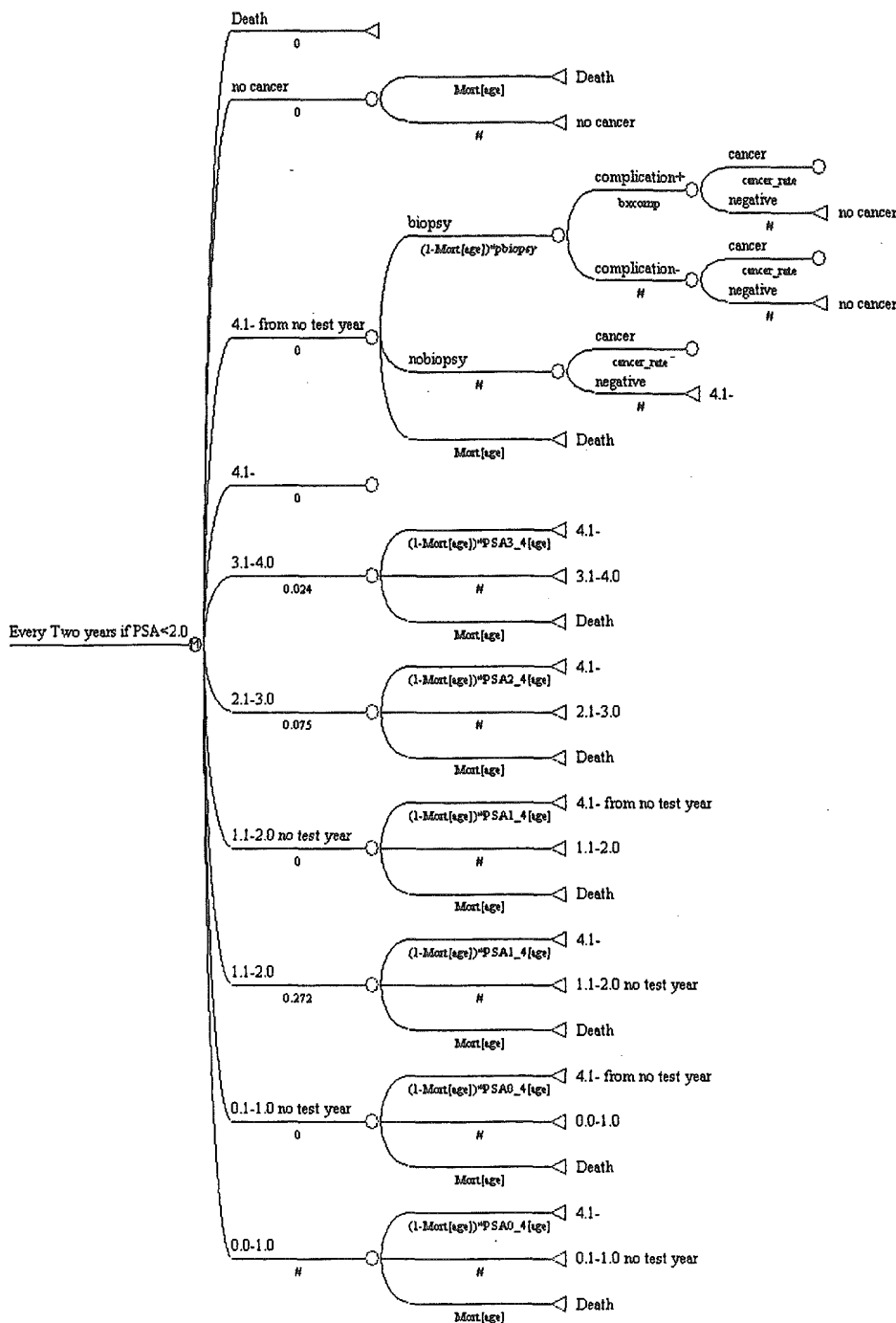


図3 費用効果分析モデル (C ; PSA<2.0ng/mlの場合毎年検査の場合。がんが発見されたあと、並びに PSA>4.1ng/mlとなったあとは図3と共通のため省略)



なお、モデルの作成と分析はTreeAge Pro 2005 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA) を用いて行った。図3に上記ソフトウェア

で用いた分析モデルの図の一例 (A ; 全員を毎年検査の場合 (図2) とC ; PSA≥2.0ng/mlの場合隔年検査を比較した場合 (図3)) を示す。

(4) 効果に関する変数

本稿では治療効果の指標としてQALY (quality adjusted life years) を用いている。治療方法が決まった後の効果は、OCD、ECDの早期がんに関して、細胞のGradeごとの期待余命とQALE (quality adjusted life expectancy) をシミュレーションした研究²²⁾の結果を援用する。この研究では、各治療後の再発率に加えて、失禁、性的不能、腸炎などの長期的な合併症や治療による直接の死亡率とそれらのQOLを考慮に入れ分析を行っている。表5では分析に用いた治療法ごとの期待余命とQALEを示す。

ホルモン療法の奏効期間、不応がんの予後については、早期がん²⁴⁾、進行がんそれぞれ他の臨床²⁵⁾研究の結果をもちいた。

一般に、QOL指標にはさまざまな疾病に用いることが出来る包括的尺度と、ある特定の疾患に対する疾患特異的尺度がある。前立腺がんの場合、失禁や性的不能などの特異的な症状を考慮に入れるためさまざまな疾患特異的尺度が開発されている。日本ではFACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)、UCLA-PCI (University of California at Los Angeles Prostate

Cancer Indexが多く用いられている²⁶⁾。

これらの疾患特異的尺度をQALY計算に用いるときには、多数の側面からなるQOL尺度の結果を0-1の効用値に換算する必要がある。代表的な包括的尺度の一つであるEQ-5Dには日本語版も含め換算表があるが、上で挙げた前立腺がん特異的尺度に関しては定まった換算表はない。実際にPSA測定に関する費用効果分析の先行研究²⁷⁻²⁹⁾では、前立腺がん特異的尺度を利用したものはなく、より原始的な一要素のRating Scaleによる研究結果を用いるか数値をアドホックに仮定している。

本稿の分析でも、これら先行研究で用いられたQOLの数値を使用しているが、前立腺がんの臨床で用いられるQOL指標の医療経済学研究での応用は今後の研究課題といえる。

(5) 費用に関する変数

PSA測定と生検の費用についてはそれぞれ診療報酬点数表の160点 (1,600円)、1,450点 (14,500円)をそのまま用いることにする。実際の診療の際には前者の場合、診察料や検査判断料、後者の場合、点滴ルート確保による手技料、薬剤料などがかかることが予想される。無論これらは診療報酬であ

表5 治療法ごとの期待余命とQALE

年齢	65		70	75		80	
	LE	QALE	LE	LE	QALE	LE	
アウトカム	WW	13.77	13.01	11.07	8.65	8.00	6.55
	Grade1 RP	14.48	12.99	11.47	8.82	7.91	6.38
	RT	13.36	12.24	10.81	8.50	7.69	6.47
Grade2	WW	11.58	11.08	9.86	7.95	7.29	6.19
	RP	13.58	12.14	10.92	8.52	7.61	6.23
	RT	11.60	10.53	9.69	7.84	7.04	6.13
Grade3	WW	8.49	7.71	7.53	6.46	5.80	5.34
	RP	11.80	10.46	9.80	7.86	6.98	5.90
	RT	9.32	8.32	8.13	6.86	6.08	5.58

出典；Alibhai SMH, Nagile G, Nam R, Trachtenberg J, Krahn MD. Do Older Men Benefit From Curative Therapy of Localized Prostate Cancer? Journal of Clinical Oncology 2003;21(17):3318-3327.を改変表注；LEはLife Expectancy (期待余命) をしめす。

り、実際にかかった費用とは異なるが、日本におけるこれらの費用研究は少なく、あっても診療報酬点数を算定しているにとどまっている。従って、診療報酬に比べて費用が過大過小の場合を想定し、感度分析によって結果の頑健性を確かめることが必要となる。

生検の合併症に関する費用は、浜松労災病院における、2001年11月～2004年2月に生検を施行した合併症9例（前立腺炎が8例、腸出血が1例）の診療報酬を用いた。その平均と範囲は234,005円（146,010円～359,080円）であった。

前立腺がんの治療費は大きく分けて初期治療費用、初期治療後の経過観察費用、死亡前医療費に分けられる。Taplinらはワシントン州の保険者のデータを用いて、初期治療費は年齢が高くなるほど、安価な経過観察が選択されるため安い、病期ごとには有意差はなく、初期治療後の経過観察費用と死亡前医療費は病期、年齢ごとに有意差がないと報告している³⁰⁾。本稿でも、初期治療法ごとの費用と共通の経過観察費用にわけて費用を算定する。

海外に比べて、日本での治療費の研究は始まったばかりである。筆者らの知る限り、複数施設での治療費に関する研究は、並木らによる前立腺全摘術によるもの³¹⁾のみである。この研究では3施設の早期がん症例69例に関して、病期診断、入院手術、退院後のフォローアップの直接医療費（診療報酬）を調査している。調査研究期間中クリニカルパスを導入した施設があり、導入前に比べて40%医療費が低下している。この結果から国内でもクリニカルパスの導入の有無や細かな治療法の違いによって医療費が大きく変わることが予想され、広範囲な感度分析が必要である。

その他の治療法、経過観察に関しては日本の治療費データはないため、最近の費用研究に関する総説³²⁾でサーベイされている海外の研究データや

PSA測定のコスト効果に関する先行研究^{27, 29, 33, 34)}で使用されているデータを用いる。これらについても、ホルモン治療の方法が異なる（睾丸摘出術のみとホルモン剤内服との併用）ことなどから、文献間でデータの差があるため、もっとも高いものと低いものが入った範囲で感度分析を行う。

本稿の分析では家族によるケアの費用、欠勤などによる費用の変化は考慮に入れていない。また、QOLの算定方法も一要素の単純なRating Scaleであり、それらの費用面の変化の効用を十分にとらえているとはいえない。そのため、本稿の分析の立場は、保険者、地方自治体も含めた政府ということになる。また、前立腺がんに関連のない医療費は費用として勘案していない³⁶⁾。

(6) その他の変数

PSA測定異常者に対する生検受診率と生検でのがん発見率は、2000年度の群馬県でのPSA単純検診による結果0.17⁶⁾をベースケースとして用いている。PSA測定のメタ分析の文献³⁵⁾では、14の文献でPSA測定による陽性的中率を報告し、その範囲は0.17-0.57としているが、この中には、陽性的中率の分母として生検を受けなかった検診異常者がのぞかれているものや、一般住民を対象にしているものなどが入っているため、信頼できない数値も多い。海外での一般住民を対象としたPSA単独検診の結果は、陽性的中率が0.122、生検受診率0.48、生検でのがん発見率0.253であった³⁶⁾。

この費用効果分析モデルで用いた費用と効果の変数を表6に示す。コホートの分析は80歳まで行っている。従って、開始年齢が50歳であれば分析期間は30年ということになる。費用と効果共に一定の割引率での割引を行っているが、ベースケースでの割引率は3%である。

3. 結果

まず、表6に示した変数をベースケースとして分析を行う。表3の5つの検診方法のうち、もっとも一般的に行われている、全員毎年検診のがん発見者数は50歳のコホート開始時から5年後ではがん有病率は0.81%であった。分析終了時（80歳時）までの生涯罹患率は3.59%であり、本稿で用いた遷移確率の出典である研究における結果と同様であり、モデルの構築や仮定が現実的であることを示している。

表7は5つの検診方法の期待費用、期待QALY、費用効果比を示している。この結果、費用効果比でもっとも優れているのは、CのベースラインPSA≤2.0なら隔年それ以上なら毎年という方法であった。AやBは期待効果が高いものの、Cに比べて費用もかかるため費用効果比で見るとCには及ばない。一方、DとEはCに比べて費用がかかるものの効果も少ない検査方法であった。これはD、

Eにおいて隔年検査群を広げていく際のがんの見落としが増え、検診の費用は削減できるものの、がんが発見された場合は進行がんであることが増え、治療費が増加することによる。A、Bは検診費用がかさむものの、がんの早期発見ができるためにCより期待QALYは大きい。

これら五つの検診方法の関係を図4で見てもよい。第IV象限に属するような方法は基準に比べて費用も低く、効果も高い。このような治療方法や検診方法はめったになく、またここでは5つの検診方法のうちもっとも費用効果の高いものを基準に選んでいるので、この場合は第IV象限に属するものは存在しない。第II象限に属するもの、つまりあるひとつの方法に対して費用が高く効果が少ない方法（いまの場合はD、E）は支配される（dominated）方法として選択肢として考慮に入れない。

問題は第I象限と第III象限に属する場合である。第III象限に属するものは今のところないので

表6 分析で用いた変数と数値

	ベースの値	出典
経過観察・手術・放射線治療のLE, QALE	表5参照	Alibhai (2003) ²²⁾
ホルモン療法QOL	0.42	Kattan (1997) ²⁸⁾ , Krahn. (1994) ²⁷⁾
ホルモン不応がんQOL	0.13	Kattan (1997) ²⁸⁾ , Krahn. (1994) ²⁷⁾
OCDホルモン療法奏効期間(月)	60	Akaza (2003) ²⁴⁾
ECDホルモン療法奏効期間(月)	48	Akaza (2003) ²⁴⁾
MDホルモン療法奏効期間(月)	12	Robinson (1995) ²⁵⁾
PSA測定の費用(円)	1,600	診療報酬点数表
生検の費用(円)	14,500	診療報酬点数表
生検による合併症の割合	0.036	Berger (2004) ¹⁹⁾
生検による合併症の費用(円)	234,005	浜松労災病院での診療報酬
根治的前立腺摘除術の費用(円)	1,436,000	並木ら(2004) ³¹⁾
放射線治療の費用(円)	1,309,350	
ホルモン療法の費用(円)	1,152,867	Turini (2003) など ^{27, 29, 32-34)}
治療後経過観察の費用(円)	30,240	
OCD、ECD患者の治療選択	表4参照	Cooperberg (2004) ²³⁾
生検受診率	0.83	伊藤 (2002) ⁶⁾
生検によるがん発見率	0.17	伊藤 (2002) ⁶⁾

表7 五つの検診方法の費用効果

検診方法	期待費用 (円)	期待効果 (QALY)	費用効果比 (円/QALY)
A すべて毎年	94,416	16.8562	5,066.06
B PSA≤1.0なら隔年	87,077	16.8528	5,601.30
C PSA≤2.0なら隔年	85,354	16.8481	5,166.93
D PSA≤3.0なら隔年	86,732	16.8426	5,149.56
E PSA≤4.0なら隔年	86,686	16.8425	5,146.87

図4 五つの検診方法の比較(Cを基準にした場合)

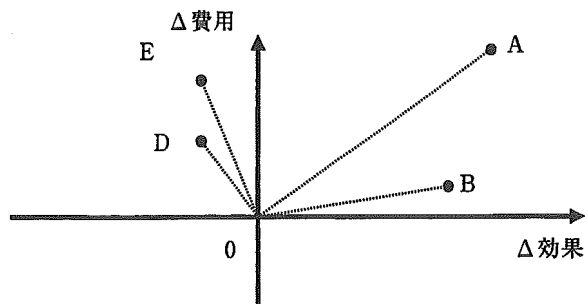


表8 コホートの開始年齢とICERの関係

開始年齢 (歳)	50	55	60	65	70
ICER B vs C (円/QALY)	¥366,955	¥196,364	¥90,280	¥283,798	¥1,129,240
ICER A vs C (円/QALY)	¥2,186,845	¥1,897,828	¥1,790,832	¥2,102,044	¥2,871,323

考慮に入れないものとする、AとBはともに第I象限に属している。この場合、この検診方法をとるべきか否かについての判断は、基準となる方法に対してどのくらい費用効果が優れているかどうかの指標であるICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio) と、ある社会が一定の効果の増分に対して払ってもよいと考える額 (WTP) との大小関係による。

上では50歳を開始年齢とするコホートによる分析を行ったが、がん検診の場合、開始年齢をどこに設定するかという点は非常に重要である。もっとも費用効果的な検診方法がCであるという結論は開始年齢を変えても頑健であった。表8はAとC、BとCのICERをコホートの開始年齢ごとの見たものである。

この結果、ベースケースの場合、Cに対するBのICERは366,955円/QALY、Cに対するAのICERは2,184,845円/QALYである。無論、AのほうがICERは高く、全員を毎年検診に変更するか、PSAが1.0-2.0の人のみを毎年検診に変更するかについてはやはりWTPや財政事情によるということになる。一方、双方とも開始年齢をあげることでICERは減少し、60歳で最小となるが、それ以

降はふたたび上昇する。つまりCの隔年検診グループからどの年齢群かを毎年検診に変更していくとすると、PSAが1.0から2.0の間の人を変更するのであればまず、60歳前後の人々を対象に毎年検診に変更していくのがもっとも費用効果的な検診方法の変更だといえる。

4. 感度分析

以上の分析で用いた変数には出典となる研究が異なるものや、割引率のように恣意的に仮定したのものも含まれている。そのため変数については感度分析を行って、変数の変更が結果に与える影響を分析する必要がある。表9は感度分析を行った変数と変数の変更範囲を示している。変更範囲については、出典からレンジや標準偏差がわかる場合にはその範囲内を、複数の文献から結果を得た場合にはもっとも高いものからもっとも低いもの間を、それ以外のものは、ベースの値の0.5倍から3倍の範囲を動かしている。

表9にあげたそれぞれの変数について、感度分析を行い、結果を表10に示す。表10の数値は表9で示した範囲の最小値、中央値、最大値で計算

表9 感度分析の対象となる変数

感度分析の対象となる変数	範囲
ホルモン療法QOL	0.3-0.6
ホルモン不応がんQOL	0.08-0.17
OCDホルモン療法奏効期間(月)	24-72
ECDホルモン療法奏効期間(月)	18-60
MDホルモン療法奏効期間(月)	10.5-42
PSA測定の費用(円)	1,000-5,000
生検の費用(円)	10,000-50,000
生検による合併症の確率	0.018-0.108
生検による合併症の費用(円)	146,010-359,080
根治的前立腺摘除術の費用(円)	578,500-1,970,000
放射線治療の費用(円)	368,235-2,250,465
ホルモン療法の費用(円)	118,335-2,187,400
治療後経過観察の費用(円)	7,560-90,720
生検受診率	0.48-1
生検によるがん発見率	0.05-0.4
割引率	0-0.1

したBとC、AとCそれぞれのICERである。

まず、A、B、Cの間の費用効果の順序は上のよう
に変数を動かしてもほとんど変わらなかった。
唯一の例外は、PSA測定の費用を最小値の1,000円
に設定したときである。そのときは、Cに変わっ
てBの隔年検診をベースラインPSA<1.0ng/mlの
時のみにする検診方法がもっとも効果的である。
しかし、それ以外では検診方法の中でCがもっと
も費用効果的であるという結果は頑健性がある。

ベースケースでもBとCの差は少なかったため、
ICERは感度分析の際に大きく動いている。しか
しながら、治療のQOLや早期癌のホルモン療法奏
効期間、生検による合併症の確率、手術・放射線
療法の費用、経過観察費用、割引率の変数に関し
てはBとC、AとCのいずれのICERもそれほど変
化していない。一方、PSA測定の費用、生検にお
けるがんの発見率、PSA4.1ng/ml以上の人の生検
受診率、生検の合併症の費用はBとCはもとより
AとCのICERも大きく変化している。

表10 感度分析の結果 (数字はすべてICER)

変数	最小値		中央値		最大値	
	B vs C	A vs C	B vs C	A vs C	B vs C	A vs C
ホルモン療法QOL	¥222,982	¥1,875,610	¥226,744	¥1,908,431	¥230,634	¥1,942,423
ホルモン不応がんQOL	¥224,975	¥1,893,152	¥225,880	¥1,900,910	¥226,792	¥1,908,731
OCDホルモン療法奏効期間	¥188,114	¥1,889,488	¥213,484	¥1,897,719	¥238,355	¥1,905,793
ECDホルモン療法奏効期間	¥218,664	¥1,899,360	¥223,790	¥1,901,052	¥228,896	¥1,902,738
MDホルモン療法奏効期間	¥318,656	¥1,933,161	¥176,937	¥1,885,154	¥17,634	¥1,831,111
PSA測定の費用	Bがもっとも費用効果的		¥851,242	¥3,999,170	¥1,744,599	¥6,995,876
生検の費用	¥225,981	¥1,901,776	¥225,981	¥1,901,776	¥225,981	¥1,901,776
生検による合併症の確率	¥218,557	¥1,891,692	¥237,160	¥1,916,959	¥255,904	¥1,942,422
生検による合併症の費用	¥364,760	¥2,042,428	¥191,774	¥1,867,301	¥18,788	¥1,692,173
根治的前立腺摘除術の費用	¥162,582	¥1,836,465	¥214,023	¥1,889,457	¥265,465	¥1,942,450
放射線治療の費用	¥192,274	¥1,868,966	¥221,984	¥1,897,884	¥251,693	¥1,926,803
ホルモン療法の費用	¥430,449	¥2,112,392	¥221,969	¥1,897,869	¥13,489	¥1,683,347
治療後経過観察の費用	¥209,192	¥1,884,230	¥232,643	¥1,909,263	¥256,094	¥1,934,296
生検受診率	¥743,174	¥3,646,181	¥308,916	¥2,189,492	¥100,472	¥1,490,282
生検によるがん発見率	¥888,565	¥5,819,526	¥142,354	¥1,428,540	¥30,537	¥769,160
割引率	¥221,984	¥1,897,884	¥301,868	¥2,022,446	¥400,774	¥2,169,707

PSA測定のコストがベースケースの1,600円にもっとも近い2,500円の際にはBのCに対するICERは851,242円/QALYであるが、PSA測定のコストが上昇すればICERも上昇し、5,000円の際には1,744,599円/QALYまで上昇する。また、PSA測定のコストが小さくなれば、BとCのコスト効果の差は小さくなり、約1,100円以下であればBの方がコスト効果に優れた検査方法となる。

生検におけるがんの発見率はベースの値である0.17にもっとも近い0.225の際のBのCに対するICERは888,565円/QALYであるが、生検におけるがんの発見率が上がるほどICERは低下し0.4の際には30,537円/QALYとなる。生検受診率の大小がコスト効果分析の結果について大きく影響を与えることは、精密検査受診者への受診勧奨活動の重要性が示唆されるが、それ自体にもコストがかかるということも考慮に入れる必要があるだろう。

生検による合併症に関しては合併症確率が与える変化はそれほど大きくないが、合併症のコストはICERを大きく変化させる。しかし、合併症のコストが大きくなるほどICERは低下している。一方で、各検査のコスト効果比(CE ratio)は増加しており、全体としてコスト効果は悪化するものの、各検査方法間の差は少なくなっている。

感度分析の対象となっている変数の移動範囲は特に標準偏差などに基づいているわけではないので、ICERの変化の大きさを一概に比較することは出来ないが、治療費用やQOLよりも、PSA測定のコストや受診確率など検査時に関する変数の与える影響が大きかった。その中でも、PSA測定のコストは、値によっては検査方法間のコスト効果の順序も変えることさえあり、結果の頑健性に対してもっとも重要な変数といえよう。

5. 考察

PSA測定のコストと有効性により、前立腺がん検査は、優れたがん検査の一つであるといえる。実際に、PSA測定による検査によって、短期的にはがんの発見率が上昇し、長期的には死亡率が下がるという研究も少なくない^{7, 10)}。しかし、がん検査の多くが公共サービスとして行われている日本では、検査の有効性のみならずコスト効果をも考慮してもっとも効率的な検査を行うことが求められている。また、がん検査のコストが一般財源化され、各自治体の方針の自由度が高まってきている現在では、個々の住民の特性に応じた最適ながん検査の設計が重要となるだろう。

前立腺がんに関しては、近年すべての受診者に対し、必ずしも毎年PSAを測定する必要はないのではないかという研究結果が報告されてきている。20,000人を隔年PSA測定を行うというグループと検査を行わないグループに分けRCT(Randomized Controlled Trial; 無作為化比較試験)を行った研究³⁷⁾では、隔年PSAにおいても臨床症状が出る前の早期がんを有意に発見できるという結果であった。しかし、この研究は隔年検査と無検査を比較した研究である。一方で、隔年検査はリスクの低い人だけに勧めるべきだとする研究もあり、ベースラインPSAが2.0-4.0ng/mlであった人ががんを発症した場合、45%はECDもしくはMDの進行したがんであり、ベースラインPSAが2.0-4.0ng/mlの人々も隔年検査を行うことは危険であると結論づけているものもある。

ベースラインPSAの値によって隔年受診者と毎年受診者を区別することは、無駄な検査を減らし、よりコスト効果の高い検査を行うことに役立つと言える。実際、臨床研究ではどのような検査間隔が良いのかについての研究もいくつかあるが¹¹⁻¹³⁾、未だに確定的な結果は得られておらず、また検査

間隔のことなる検診方法についての費用効果分析は行われていない。

そこで本稿では、ベースラインPSAに応じた最適な検診間隔についてのマルコフモデルを用いた費用効果分析を行った。モデル内の変数はさまざまな文献で報告されている数値を仮定したが、前立腺がんの有病率は実際に日本で行われた検診のデータと類似した結果が得られており、モデルの妥当性はある程度担保されているものと考えられる。仮定された数値については感度分析で変更して結果の頑健性をチェックしており、たとえば生検におけるがんの発見率をベースの値0.17から0.4に上昇すれば有病率についても上昇する。費用効果分析の結果、表3示した五つの検診方法のうちもっとも費用効果の優れたものは、CのベースラインPSA \leq 2.0なら隔年それ以上なら毎年という方法であった。D、EはCに比べると費用も高く、効果も低い方法であり支配される（dominated）選択肢となる。これはC以上に隔年検査の範囲を広げると検査のない間ががんが進行してしまい、がんに対する治療費の増加が検診の費用の減少を上回ってしまうことによる。

一方、Cよりも隔年受診者の範囲を狭めるというA、Bについては費用は高いものの効果も高く、それらの採用についてはICERの大きさによって変わる。ベースケースの場合はCに対するBのICERは366,955円/QALY、Cに対するAのICERは2,186,845円/QALYである。これらICERが高いか低いかについては、実際にQALY変化に対する支払い意思額（WTP; Willingness to pay）を測定する必要があるが、BとCの差は小さく、Bについても費用効果性の高い検診方法といえる。

一方、ICERはコホートの開始年齢によっても異なる。ICERはコホート開始年齢とともに減少し、AとC、BとC双方の場合でも、60歳で最小となるが、それ以降はふたたび上昇する。もし、財

政的な状況などにより全ての年齢グループを一挙に毎年受診に移行することが不可能であれば、60歳前後のグループ毎年受診に移行するのがもっとも費用効果的だといえる。この結果は、表2の本研究が依拠しているPSAの遷移確率において、50代では検診異常者となる4.0ng/ml以上に遷移する確率は低く、そのためがん発見患者数も少ないことによるものと思われる。60歳以上ではがんの有病率も上がるものの、本稿では生検や治療による合併症も考慮に入れたモデル分析をしているために、高齢者における費用効果が悪くなっていることも一因となるだろう。近年では、高齢者に対する治療合併症の危惧から積極的な治療を行わない経過観察治療も徐々に行われているが²¹⁾、本稿ではそれら治療選択の変化もモデルに組み入れている。しかし、治療・検査による合併症は年齢が高くなるほど確率が高くなり、それが高齢者における費用効果の悪化の一因と指摘されており^{32, 38)}、本稿の分析では年齢ごとに合併症の確率を変化させてはいないため、それを考慮に入れるとさらに結果が変化する可能性もある。

本稿では作成した費用効果分析モデルは変数を様々な文献から集め、仮定している。そのため仮定された変数を動かし、結果の頑健性をみる感度分析が不可欠である。感度分析の結果、A、B、Cの間の費用効果の順序はほとんど変わらなかった。ただし、PSA測定の費用が約1,100円以下の場合、Cに変わってBの隔年検診をベースラインPSA $<$ 1.0ng/mlの時のみにする検診方法がもっとも効果的であった。それ以外では検診方法の中でCがもっとも費用効果的であるという結果は頑健性がある。

ICERについては動かす変数によって変化の大きさは異なった。がん検診とは直接関連のない変数の影響は小さく、PSA測定の費用や受診確率など検診時に関する変数の与える影響が大きかっ

た。しかしながら、本稿で用いた費用やQOLのデータは海外のものや、現在臨床現場で使われているQOL測定方法と異なったものを用いており、日本でも費用データの収集や、効用に換算可能なQOL尺度の改良が必要であろう。

感度分析の対象とした変数の中で結果の変動に与える影響が大きいものは、がんの発見率、PSA4.0ng/ml以上の人の生検受診率、PSA測定の費用であった。この中で、がんの発見率は、生検の感度特異度を共に1と仮定しているため、コホートの有病率の影響が大きいだろう。

PSAがカットオフ値を越えた人の生検（精密検査）受診率とPSA測定費用については検診を行う主体の行動が大きく影響を与えるという意味で、もっとも重要な政策変数と言える。

まず、生検受診率については、前立腺がんの一次検診自体が血液検査のみで、医師の診察なしで行えるため、もし精密検査を勧められてもその重要性を認識しないと危惧がある。そのため、要精密検査受診者に対して、その必要性についての詳しい情報がかかれた手紙を発送する、一次検診を行っている施設に対して精密検査受診を強く勧めるよう依頼するなどを行い、70%以上の精密検査受診率を得たという報告もある³⁹⁾。しかし、これらの精密検査受診勧奨活動には費用がかかる。従って、感度分析の際に生検受診率を変化させるとそれに従って、生検の費用も変化するということになるが、生検の費用を変化させても費用効果比は変わらなかったため、精密検査受診勧奨活動の費用効果に与える影響は小さいといえる。

次に、PSA測定費用は感度分析を行った変数の中でもっともICERへの影響が高い変数であった。ベースケースは保険診療上の160点（1,600円）に設定した。公共サービスによる検診であれば、通常の医療機関の場合と異なり、検査によって利益を得る必要はないので、検査受託会社との契約し

た価格で検査を行うことが出来、その価格は通常保険点数よりは低い。感度分析の結果からわかるように、もし検診の費用を一人あたり1,100円以下に下げられるのであれば、毎年受診者をより広げたBがもっとも費用効果的な検診方法となる。

しかしながら、多くの検診と同様に一次検診を保健所で行う場合、他のがん検診や住民基本検診と同時に行ったとしても、人的費用は共通費用としていくらか分配する必要がある。さらに、本稿では検診を受診することで被る不効用をQALYには入れていないが、これらは費用として計上する必要がある。実際、がん検診による心理状態の変化がQOLに与える影響を考慮に入れている研究は少なく⁴⁰⁾、今後の研究課題と言える。前立腺癌にかかわらずがん検診の一次検診の受診率が低いことが問題になっていることを考えれば、これらの費用が高いことも十分可能性があると言える。本稿ではPSA測定そのものについての受診率は分析対象としていないが、この受診率はPSA測定の費用と相関が高いと言え、重要な分析対象であろう。

日本のがん検診は、費用の面はもとより、効果についてもあまり詳細に研究することなく広く実行されてきたという批判も強く、医学的な効果についての研究はある程度すすんでいるものの、費用効果に関する研究は未だ数少ない。特に前立腺がん検診は多くの自治体で導入が考慮されている最中であり、また検診方法の決定に対する自治体の関与できる範囲も広がっている。このような新しい検診に対し、より効率的な検診を行うために本稿のような費用効果分析の結果が使用されることは医療資源の効率的な配分のために大きく役立つと言える。

注

- 1 本稿は“A Markov model of a prostate cancer

screening program in the era of individual baseline PSA value”をもとにしているが、元論文は医学的な論文であり、本稿は医療経済学的な考察を中心に大幅に加筆修正されている。また、本誌匿名査読者には貴重かつ有益なコメントをいただいた。記して感謝する。

- 2 厚生労働省がん研究助成金による「地域がん登録」研究班（主任研究者：津熊秀明）による調査。この調査では毎年、登録精度の良好なものの成績に基づき、全国のがん罹患数および罹患率を推計している。
- 3 日本の最も一般的な死因調査は人口動態統計であるが、年齢調整の元となっている人口構成が日本のもので、別表1、表1のデータのように世界人口を元にしていないためここでは掲載していない。
- 4 老人保健法によるがん検診の対象年齢はほとんどが40歳以上であるが、上述の群馬県の検診データが50歳以上であるため40代については分析を行っていない。
- 5 以上の分類は前立腺がんの進行度の分類としては臨床上一般的である。前立腺がんもふくめて癌の進行度分類ではTNM分類と呼ばれる腫瘍そのものの大きさや浸潤度（T）、リンパ節転移の有無（N）、遠隔転移の有無（M）による分類がされることが多いが、前立腺がんの場合、TNM分類と治療とが必ずしも対応しているわけではない。そのため、根治的前立腺全摘術（Radical Prostatectomy; RP）が可能なOCD、RPの対象としては難しいが局所への放射線治療が効果的なECD、局所治療の適応とはならず、痛みなどに対する対症療法が主体となるMDというように治療と対応した分類が臨床ではよく使われる。
- 6 この場合、前立腺がんとは独立に発生する医療費に関しては二つの異なった検診プログラムの中で相殺されるため考慮する必要はないことが理論的に指摘されている。しかしながら関連の有無は疾患によっては判断しにくい。たとえば、糖尿病の費用効果分析をするさいには心筋梗塞や脳梗塞などの血管疾患は関連が高いとされ、通常これらの医療費に関しても考慮されることがおおいが、糖尿病による易感染性（肺炎などの感染症にかかりやすくなる）などについては関連性が心筋梗塞な

どに比べれば重視されていないこと、二つのあいだの関連性についての定量的な研究が少ないことから考慮されないことが多い。糖尿病は俗に“万病の元”といわれ、文字通り多数の疾患の医療費に影響を及ぼす可能性がある。一方で、前立腺がんはある程度独立した疾患であり、関連疾患は少ないと思われる。

参考文献

- 1) Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 8:S4.
- 2) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8.
- 3) Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60.
- 4) Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A: Research Group for Population-based Cancer Registration Japan. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 1999: Estimates Based on Data from 11 Population-based Cancer Registries. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004; 34:352-356.
- 5) Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:43.
- 6) 伊藤一人, 山本 巧, 大井 勝, 久保田裕, 山中英壽. 「泌尿器科領域におけるがん検診」－前立腺がん検診－. *日本がん検診・診断学雑誌* 2002;9(2): 14-19.
- 7) Berger AP, Spranger R, Kofler K, Steiner H, Bartsch G, Horninger W. Early detection of prostate cancer with low PSA cut-off values leads to significant stage migration in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 2003;57:93.
- 8) Kubota Y, Ito K, Imai K, Yamanaka H. Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate* 2002;50:262.
- 9) 厚生労働省老人保健事業推進費等補助金（老人

- 保健健康増進等事業分) がん検診の適正化に関する調査研究事業による「新たながん検診手法の有効性の評価」班 (主任研究者:久道茂). 「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書:財団法人日本公衆衛生協会, 2001.
- 10) Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59:311.
 - 11) Carter HB, Epstein JL, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1456.
 - 12) Paez A, Lujan M, Raaijmakers R, Berenguer A. Four-year prostate-specific antigen progression in the non-cancer population of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* 2003;92 Suppl 2:84.
 - 13) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Takechi H, Kurokawa K, Suzuki K. Possibility of re-screening intervals of more than one year in men with PSA levels of 4.0 ng/ml or less. *Prostate* 2003;57:8.
 - 14) Kuntz KM, Weinstein MC. Modelling in economic evaluation. In: Drummond M, McGuire A, editors. *Economic evaluation in health care - merging theory with practice*: Oxford University Press, 2001:141-171.
 - 15) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Takechi H, Kurokawa K, Suzuki K. Cumulative probability of PSA increase above 4.0 NG/ML in population-based screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2004;109:455.
 - 16) Ito K, Yamamoto T, Suzuki K, Kurokawa K, Yamanaka H. The risk of rapid prostate specific antigen increase in men with baseline prostate specific antigen 2.0 ng/ml or less. *J Urol* 2004;171:656.
 - 17) Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Takechi H, Kurokawa K, Suzuki K. Natural history of PSA increase with and without prostate cancer. *Urology* 2003;62:64.
 - 18) Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001;166:1679.
 - 19) Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Fransher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et al. Complication rate of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: A Comparison Among 3 Protocols with 6, 10, and 15 Cores. *J Urol* 2004;171:1478-1481.
 - 20) Makinen T, Tammela TL, Stenman UH, Aro J, Juusela H, Martikainen P, et al. Second round results of the Finnish population-based prostate cancer screening trial. *Clinical Cancer Research* 2004;10(7):2231-2236.
 - 21) Kakehi Y. Watchful Waiting as a Treatment Option for Localized Prostate Cancer in the PSA Era. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2003;33(1):1-5.
 - 22) Alibhai SMH, Nagile G, Nam R, Trachtenberg J, Krahn MD. Do Older Men Benefit From Curative Therapy of Localized Prostate Cancer? *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(17):3318-3327.
 - 23) Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Metha SS, Carroll PR. The Changing Face of Low-risk Prostate Cancer: Trends in Clinical Presentation and Primary Management. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(11):2141-2149.
 - 24) Akaza H, Homma Y, Okada K, Yokoyama M, Usami M, Hirao Y, et al. A prospective and randomized study of primary hormonal therapy for patients with localized or locally advanced prostate cancer unsuitable for radical prostatectomy: results of the 5-year follow-up. *British Journal of Urology International* 2003;91(1):33-36.
 - 25) Robinson M, Smith P, Richards B, Newling D, Pauw M, Sylvester R. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase3 clinical trial(protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *European Urology* 1995;28(4):273-283.
 - 26) 桑田善弘, 島田 治, 佃 文夫, 乾 政志, 武田

- 繁雄, 笈 善行. 科学的QOL解析遂行にあたっての問題点: 前立腺癌患者について, 西日本泌尿器科学雑誌 2004;66:222-225.
- 27) Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for Prostate Cancer. *Journal of American Medical Association* 1994;272(10):773-780.
- 28) Kattan MW, Cowen ME, Miles BJ. A decision analysis for treatment of clinically localized prostate cancer. *J Gen Intern Med* 1997;12:299.
- 29) Calvert NW, Morgan AB, Catto JW, Hamdy FC, Akehurst RL, Mouncey P. Effectiveness and cost-effectiveness of prognostic markers in prostate cancer. *Br J Cancer* 2003;88:31.
- 30) Taplin SH, Barlow W, Urban N, Mandelson MT, Timlin DL, Ichikawa L, et al. Stage, Age, Comorbidity, and Direct Costs of Colon, Prostate and Breast Cancer Care. *Journal of National Cancer Institute* 1995;87(6):417-426.
- 31) 並木俊一, 伊藤明宏, 石戸谷滋人, 佐藤 信, 齋藤誠一, 荒井陽一, et al. 前立腺全摘術施行症例における前立腺癌診断後1年間の医療経済分析. 泌尿器科紀要 2004;50(2):71-75.
- 32) Turini M, Redaelli A, Gramegna P, Radice D. Quality of Life and Economic Considerations in the Management of Prostate Cancer. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):527-541.
- 33) Nygard R, Norum J, Due J. Goserelin (Zoladex) or orchiectomy in metastatic prostate cancer? A quality of life and cost effectiveness analysis. *Anticancer Research* 2001;21(1B):781-8.
- 34) Grover SA, Coupal L, Zowall H, Rajan R, Trachtenberg J, Elhilani M, et al. The economic burden of prostate cancer in Canada: forecasts from the Montreal Prostate Cancer Model. *Canadian Medical Association Journal* 2000;162(7):987-992.
- 35) Mistry K, Cable G. Meta-analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Cancer. *Journal of American Board of Family Practitioner* 2002;16(2):95-101.
- 36) Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, et al. Prostate cancer screening in Tyrol, Austria: experience and results. *European Urology* 1999;35(5-6):523-538.
- 37) Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004;100:1397.
- 38) Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J. The Diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales. *Health Technology Assessment* 1997;1(3):1-70.
- 39) 古賀寛史, 山口秋人, 宮崎良春, 内藤誠二. 前立腺癌検診の可能性 - 日本の前立腺癌の現状と福岡市前立腺癌検診の実際 -. *日本がん検診・診断学雑誌* 2001;8(2):31-37.
- 40) Cullen J, Schwarz MD, Lawrence WF, Selby JV, Mandelblatt JS. Short-term Impact of Cancer Prevention and Screening Activities on Quality of Life. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(5):943-952.

著者連絡先

甲南大学経済学部専任講師
 後藤 励
 〒658-8501 神戸市東灘区岡本8-9-1
 TEL. 078-435-2402
 FAX. 078-435-2541
 e-mail. reigoto@center.konan-u.ac.jp

Cost-effectiveness Analysis of Prostate Cancer Screening Using Markov Model

-For Designing Efficient Screening Program-

Rei Goto, M.D., M.A.*¹ Takashi Kobayashi, M.D.*²

Kenji Mitsumori, M.D.*³

Objectives: Once a prostate cancer screening program using prostate-specific antigen (PSA) has been established and is operational, the issue of the re-screening interval for patients with prior negative PSA results comes into question. In Japan, cancer screenings are mainly provided as public services and designing efficient screening programme is important in terms of resource allocation. We approached this issue using a decision-analytic model in which participants were stratified by initial (baseline) PSA values.

Materials and methods: We established a Markov decision analytic model to evaluate the outcomes of prostate cancer screening programs using PSA measurements at various individual re-screening intervals based on baseline PSA levels. Cost-effectiveness analysis was performed to determine the incremental cost-effectiveness ratio (ICER; costs per quality-adjusted life years) for each strategy.

Results: The most cost-effective strategy is the annual screening with respect to biennial screening in men with PSA \leq 2.0 ng/ml, The strategies expanding biennial screening from this strategy are dominated. ICERs for annual screening and biennial screening strategies in men with PSA \leq 1.0 were US\$20,827 and US\$3,495, respectively, with respect to strategies with biennial screening in men with PSA \leq 2.0 ng/ml. On sensitivity analyses, superiority of the annual screening with respect to biennial screening in men with PSA \leq 2.0 ng/ml is mostly robust. The only exception was that biennial screening in men with PSA \leq 1.0 ng/ml was the most cost-effective when the cost of PSA check-up was lower than 10.5\$. It was also observed that ICER for an annual screening strategy is larger in an initial age cohort of men in their 50's and 70's than in their 60's. The most important variable in terms of the change in ICER is the PSA cost.

*1 Faculty of Economics, Konan University

*2 Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

*3 Department of Urology, Hamamatsu Rosai Hospital

Conclusions: Using a mathematical model, which well expresses outcomes of PSA-based prostate cancer screening programs, an optimal re-screening strategy based on baseline PSA levels can be created according to clinical variables. Annual screenings for all participants can be safely omitted depending on the rate of participation for secondary biopsy, the cancer detection rate on biopsy and the age of participants.

[key words] prostate cancer, PSA (prostate specific antigen), baseline PSA, cost-effectiveness analysis, Markov model, ICER (Incremental cost-effectiveness ratio), sensitivity analysis.