

200500720A

# 厚生労働科学研究研究費補助金

## 肝炎等克服緊急対策研究事業

病期別にみた肝がん治療法の費用効果および  
QOL の観点からみた有効性に関する研究

平成 17 年度 報告書

総括報告書  
分担報告書

主任研究者 沖田 極

平成 18 (2006) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

病期別にみた肝がん治療法の費用効果およびQOLの観点からみた有効性に関する研究

————— 1

沖田 極

## II. 分担研究報告

1. 肝細胞癌の遠隔転移診断に対する PET の有用性の検討

————— 20

佐田 通夫

2. 再発肝癌患者の不安・抑うつに関連する身体・心理・社会的因子に関する研究

————— 23

茶山 一彰

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

————— 26

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

————— 27

## I 総括研究報告

# 厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業

## 総括研究報告書

病期別にみた肝がん治療法の費用効果および QOL の観点からみた有効性に関する研究

主任研究者 沖田 極 山口大学医学部 教授 (特命)

研究要旨：本年度は肝細胞癌治療のより正確な費用効果解析のシミュレーションモデルを作成するため、研究班の3大学（山口大学、久留米大学、広島大学）における過去10年間の肝細胞癌患者のデータを登録した。また、肝細胞癌に対する確立した治療アルゴリズムがないことから、研究班の3大学でのコンセンサスをもとに治療アルゴリズムを作成し、これを参考にして昨年度作成した治療経過モデルの再構成を行った。QOLの評価を行うために効用理論に沿って肝細胞癌治療とそのアウトカムにおける効用値を調査した。再構成した治療効果モデルにより肝臓病を死因とする死亡とその他の死亡の2つの吸収状態を含む55の健康状態からなるマルコフモデルを作成し、コホートシミュレーションを行った。モデルの妥当性を検討するため、単発小肝細胞癌の初回治療として肝切除術と経皮的局所療法についてモデルによる生存曲線と症例データから得られたKaplan-Meier曲線および第16回原発性肝癌追跡調査における生存曲線を比較した。この結果、両者の3年、5年生存率はほぼ同等でモデルは概ね妥当と考えられた。今回の検討では肝切除術は経皮的局所療法にくらべて約1.1年の期待余命の延長をもたらし、約180万円の生涯医療費の増加により、増分費用効果比は167万円/年であった。QOLの指標である効用値を組み入れた費用効果は、年3%の割引の条件で約229万円/QALYの増分費用効果比であった。しかし、3大学から登録されたデータの中で、各大学の治療別寛解率は肝切除術と化学療法ではほぼ同等であったが、その他の治療では格差が見られた。このため本年度作成した治療経過モデルの生存曲線は3大学全ての実データから得られるそれとは多少乖離がみられ、モデルの更なる改良が必要と考えられた。

### 分担研究者

井上裕二	山口大学医療情報部 教授
佐田通夫	久留米大学第二内科 教授
茶山一彰	広島大学大学院分子病態制御内科学 教授
岡 正朗	山口大学先端分子応用医科学 教授
坂井田功	山口大学消化器病態内科学 教授
日野啓輔	山口大学医学部保健学科 教授
黒川典枝	山口大学消化器病態内科学 講師

### 研究協力者

石田 博	山口大学医療情報部 助教授
------	---------------

そして、これらのデータをもとに費用効果分析を行い、その結果を報告した。

今年度は、昨年の研究に引き続き、研究班の3大学でコンセンサスの得られた肝細胞癌の治療アルゴリズムに基づいた費用効果モデルの作成、および効果に関連したQuality of life (QOL)の推定、および山口大学入院患者を基にした単発小肝細胞癌に対する外科的切除および経皮的局所療法を比較した費用効果の再検討を行った。

## A. 研究目的

昨年度は、肝細胞癌の治療に対する費用効果分析を行う為に次の3点について中心に行い、その概略を報告した。1)C型慢性肝炎および肝硬変症から発生した肝細胞癌の治療過程をベースとしたプレリミナリーモデルの構築、2)肝細胞癌の実患者の経過を調査するための調査表の作成および山口大学の初期調査、3)肝細胞癌の治療を目的として山口大学附属病院第一内科へ入院した患者データを元に

## B. 研究方法

1. 調査表の改訂と3大学での肝細胞癌症例データの集積

### 1) 調査項目の追加

昨年度の山口大学消化器病態内科学症例の調査結果とその後の調査に携わった研究協力者へのヒアリングにより、調査表の改訂を行い、治療回数や転院症例の最終受診日の確認、おおよび、脱落例における最終受診日および脱落理由の項目を追加し

た。

## 2) 入力用データベースの作成と個人情報保護

調査表をもとにデータ入力用として医学分野で一般的に使われているカード型データベースの FileMaker Pro を用いたファイルを作成し、各大学に配布した (図 1)。

各大学で症例の入力後に山口大学へデータを送付する際には、ID をランダムに振られる研究 ID に変換して、個人情報学外に出ない仕組みとした。データの確認は、その研究 ID を基に行った。

## 2. 肝細胞癌の病期に対応した治療アルゴリズムの確認と治療経過モデルの再構築

肝細胞癌発見時の腫瘍径、腫瘍個数、脈管侵襲などによる病期 (ステージ) に対応して、治療が選択される。この治療アルゴリズムについては、確立したものが無いことから、研究班の 3 大学でのコンセンサスを基に作成した。そのアルゴリズムをもとに治療経過モデルの再構成を行った。

尚、広島大学の症例では、肝移植例が 4 例含まれていたが、残り 2 大学ではその症例が含まれておらず、また、今回の治療アルゴリズムにも組み入れられていないことから、今回の検討では考慮しなかった。

## 3. 治療とそのアウトカムにおける効用値の調査

肝細胞癌とその背景肝の慢性肝炎、代償性肝硬変症、非代償性肝硬変症および治療の結果として肝細胞癌寛解状態と末期肝細胞癌における QOL と侵襲の度合いからみた治療種別の QOL について肝臓病専門医を対象 (被験者) に調査を行った。

QOL 評価は、各アウトカムについての主観的価値付けであり、多次元の健康関連の項目から構成される尺度にて評価されることが多いが、実際の臨床的判断や政策決定においては、各次元、すなわち、それぞれの領域の重み付けが不可欠となるにも関わらずそれが難しいことから、一次元のスコア評価である効用値が活用されるのが一般的である。本研究でも、この効用理論に則った値を次の 3 法によって測定した。

### 1) 評点尺度法 (Rating scale : RS)

### 2) 基準的賭け法 (Standard reference gamble :

### SRG)

### 3) 時間得失法 (Time trade-off : TTO)

測定対象とする肝の状態に対応したアウトカムは、①慢性肝炎(CH)、②代償性肝硬変症(LC)、③非代償性肝硬変症(decLC)、④肝細胞癌 (HCC)、⑤肝細胞癌の寛解状態(HCC\_Rem)、⑥末期状態 (Terminal) であり、また、治療種別は、①肝切除術、②経皮的局所療法 (LAT)、③化学的腫瘍塞栓術 (TACE)、④LAT+TACE、⑤動注化学療法 (HAIC) である。

被験者は、山口大学消化器病態内科学所属の卒後 8 年以上の肝臓専門医 11 名であり、効用値およびその測定法、対象とするアウトカム、治療法についての説明を行った後に質問紙への無記名回答の形で行った。

## 4. 単発小肝細胞癌における外科的切除療法と経皮的局所療法の費用効果分析の再検討

### 1) 費用効果モデルと費用効果比の推定

前記 2 の治療経過モデルにより、肝臓病を原因とする死亡とその他の死亡の 2 つの吸収状態を含む 5 5 の健康状態からなるマルコフモデル (図 3) を TreeAge Pro (TreeAge Software 社, Massachusetts, USA) 上で作成し、その上でコホートシミュレーションを行った。コホートは調査した実際の患者の年齢、性別および背景肝の構成が一致した集団として 1 ヶ月を 1 サイクルとして、全ての人が死亡するまで行った。

本モデルでの仮定は以下の通りである。

- ① 背景肝の状態は、肝細胞癌の状態に関係なく一定の遷移確率で次の状態に移行する。
- ② 非代償性肝硬変症の合併症 (静脈瘤破裂、肝性脳症など) による死亡率は肝細胞癌の有無に関わらず一定である。
- ③ 外科的切除および経皮的局所療法は小肝細胞癌にのみに適応となり、その回数は前者では 2 回までとし、後者では回数に制限はないものとする。
- ④ 治療による寛解は 1 サイクル内で起こり、その前後のサイクルでの治療効果には関係しない。

⑤ 寛解から再発までの期間は、その寛解をもたらした治療法毎に一定であり、再発時の肝細胞癌に対する治療は、再発までの期間に関係なく一定の比率でなされる。

⑥ 末期の肝細胞癌として対症療法がなされる患者では、寛解およびその他の治療に移行することはない。

費用効果比の推定は、上記コホートを基本ケース (Reference case) として、割引なし、割引あり (3%/年) で行った。

## 2) 遷移確率の推定

本モデルにおける背景肝としての慢性肝炎から代償性肝硬変症、非代償性肝硬変症への遷移確率および非代償性肝硬変症による死亡確率については文献より求め、肝細胞癌治療とその寛解率および再発までの期間、再発後の治療種別の割合については山口大学消化器病態内科学講座の実患者データにより求めた。

## 3) 医療費の推定

昨年度の医療費推定の結果を用いた。

## 4) QOL 値

上記3の結果を用いた。

## 5) モデルの妥当性の検討

1)のモデルによって得られた期待余命 (割引無し) と実データの Kaplan-Meier 曲線、および第16回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2000~2001) の生存曲線と5年生存率を比較した。

## 5. 3大学における比較について

山口大学 (消化器病態内科学および第二外科症例)、広島大学、久留米大学の調査症例について、下記の項目について比較した。山口大学の消化器病態内化学症例と第二外科の症例の一部は重複したが、その場合には1例の入院経過としてまとめて解析した。

- 1) 人口動態的評価：年齢、性別、
- 2) 初発肝細胞癌の状態：腫瘍径、腫瘍個数、背

景肝、および初回治療  
初回治療別の生存曲線 C

## C. 研究結果

### 1. 肝細胞癌の病期別のモデル化

#### ① 治療経過モデルの検討

肝細胞癌治療における治療アルゴリズムは、肝小細胞癌における肝切除術、経皮的局所療法 (local ablation therapy: LAT) のコンセンサスが肝臓専門医の中でもあるもののそれ以外のステージのものについては、十分なコンセンサスはあるとはいえない。従って、各大学のデータを集積した際に、同じ状態の患者であっても治療アルゴリズムの違いから、選択される治療が異なる可能性があるため、研究班参加の3大学における治療アルゴリズムの確認を行った。この確認作業は、治療選択の考え方が各大学で異なる場合には、その治療別の効果 (寛解率やその後の生存率) が異なることに直結することから重要である。

その結果、図2のような治療アルゴリズムが提示された。すなわち、切除可能なものに対しては肝切除が適応であり、その中で2 cm 以下のものについては、ラジオ波熱凝固療法 (RFA)、アルコール注入療法 (PEIT) などの経皮的局所療法の適応も考慮される。肝障害度や腫瘍数、腫瘍径などにより切除不能と判断された場合でも、腫瘍径が3 cm 以下で3個までのものについては、経皮的局所療法の適応であり、症例によっては、化学的動脈塞栓術 (TACE) との併用も考慮される。腫瘍径が3 cm より大きい、または、腫瘍数が3個より多い場合には、TACE またはリザーバからの動注化学療法 (HAIC) であり、さらに脈管への浸潤がある場合には、リザーバからの動注化学療法が適応となる。

このアルゴリズムからはずれる肝細胞癌の高度進行例や背景肝の肝機能が低下している (非代償性肝硬変症 Child C の状態) 場合には保存的療法となるものである。

#### ② 治療経過モデルの構築

1)の治療アルゴリズムに従った病期別の治療モデルは、図3のように考えられた。すなわち、C型慢性肝炎および代償性肝硬変症、非代償性肝硬変症

から発症した肝細胞癌はその腫瘍径や腫瘍個数および肝障害度により初期、中期、進行、高度進行、末期の肝細胞癌に分類され、それぞれの病期に対応した治療が選択されると仮定したモデルである。治療により一旦、HCCの状態が寛解(CR)となれば、その後の再発までの期間および再発時の腫瘍状態(腫瘍径、個数、脈管侵襲の有無)は、その先行する治療に依存し、その後、再発時の腫瘍状態によって治療が選択される。治療によりCRとならない場合には、一定の確率で同種の治療または異なる治療に遷移する。そして、いずれの状態からも末期肝細胞癌の対症療法に移行した患者は、他の治療状態に遷移することなく、一定の確率で死亡することになる。

## 2. 効用値分析

山口大学消化器病態内科学の肝臓専門医 11 名による効用値の評価は、測定法に関わらず非常にばらつきの多い結果であった。(図 4) その中で、以下のような傾向が見られた。

- ① 効用値は各病態において SRG>TTO>RS の順であることが多い。
- ② SRG は病態的に最も良い慢性肝炎(CH)と最も悪い肝細胞癌末期状態で最高と最低をとり、それ以外の病態では他の測定法に比べてばらつきが大きい。
- ③ ばらつきが大きい傾向は SRG>TTO>RS の順である。

被験者個人別に測定法毎の効用値の分布をみたものが図 5 である。個人 1, 6, 8 は、測定法により病態毎の効用値は異なるものの、効用値の順位は、順当であるのに対して、個人 3, 9 の SRG は代償性肝硬変症の効用値が非代償性肝硬変症それよりも低い、あるいは、同等という数値であることから、SRG についての理解が不十分と考えられた。そこで、この個人 3, 9 例を除いて、病態毎の効用値のメジアンあるいは平均をみたものが表 1 である。

病態毎、測定法毎、被験者毎の効用値変動が大きいことから、それぞれを独立変数として重回帰分析を行った。(表 2) その結果、病態、測定法はそれぞれ有意な変数であり、また、被験者の中にも標準

と想定した 1 と異なるものが見られた。得られた重回帰式より求めた効用値の推定値は表 3 の通りである。過去の研究での効用値と比較してもいろいろな状態が一括されている肝細胞癌(HCC)を除いて同等の結果と考えられた。

治療における効用値評価は、RS および TTO にて行われたが、その結果を図 6、表 3 に示す。病態別と同様に、測定法別の変動は大きく、RFA と TACE 以外では、RS>TTO であった。この効用値では、治療期間が最大 2 週間と見積もった場合、治療種別毎の QOL 低下を喪失日(Loss Day)で表現すると、手術では-8.5~-10.1 日であった。

## 3. 山口大学データによる費用効果分析

### ① アウトカム分析

今回の調査の対象となった山口大学(消化器病態内科学・第二外科)入院患者は表 5 の通りである。すなわち、1993 年 1 月 1 日以降に肝細胞癌で入院となり、それ以前に治療歴のない 248 症例中、単発で 3 cm 以下の小肝細胞癌は、67 症例(27%)であり、平均年齢は 65.8 才で性別比は、ほぼ 2 : 1 であった。また、背景肝は、肝硬変症で Child A が約半数で、Child B の状態が約 3 割、慢性肝炎および Child C がそれぞれ約 1 割であった。

初回治療の内容は、肝切除術群が 21 症例、経皮的局所療法群が 27 症例で、それらの患者の年齢、性別、背景肝、腫瘍径、脈管侵襲の有無の比率は表 6 の通りであった。これら 2 群間で統計的に有意差が認められたのは背景肝の状態 ( $\chi^2$  検定  $P=0.025$ ) であり、肝切除群で、慢性肝炎の比率が高く、Child C の状態の患者は見られなかった。また、肝切除群で経皮的局所療法群に比べて、年齢がやや若く、また、腫瘍径がやや大きい傾向を認めたが、統計的には有意ではなかった。

初回治療での寛解率は、肝切除群、経皮的局所療法群でそれぞれ、0.95、0.57 であった。また、寛解となった場合の再発までの期間(メジアン)は、それぞれ、1308 日、638 日であり、寛解率および再発までの期間とも肝切除群が優っていた(表 7)。

さらに、再発時および非寛解時で次の治療内容については、表 7 のごとくであり、寛解状態では、両

群とも約6割が次回も外科的切除か経皮的局所療法が選択され、治療方法からみると早期細胞癌に留まり、残りが進行期に移行している。また、非寛解のものでは、肝切除群では、1例ながら次回も肝切除が選択され、病期としては早期に該当したが、経皮的局所療法群では、選択された治療方法からみて早期の治療に留まるものは2割弱であった。

## ② 費用効果モデルによる分析

### a) モデルの妥当性の検証

図7は構築したモデルで単発小肝細胞癌(腫瘍径3cm以下)の初回治療として肝切除術および経皮的局所療法について、モデルによる生存曲線、および症例データから作成したKaplan-Meier曲線および第16回原発性肝癌追跡調査における生存曲線を比較したものである。モデルの生存曲線は、症例データからのKaplan-Meier曲線に類似したものであった。

また、3年および5年生存率で比較したものが、表9である。Kaplan-Meier曲線による95%信頼区間は、症例が少ないために非常に大きな範囲となっている。実データの5年生存率では、肝切除に比べて経皮的局所療法が良くなっているが信頼区間からすると有意な違いとは言えない。モデルの3年および5年生存率は、Kaplan-Meier曲線によるものとほぼ同等と考えられモデルとしては妥当と考えられた。

### b) 費用効果比

山口大学の入院患者データおよび昨年度に求めた医療費(表8)をモデルに入れて求めた費用効果分析の結果を表10に示す。すなわち、肝切除術は、割引(discount)なしの条件で経皮的局所療法に比較し、約1.1年の期待余命の延長をもたらし、約180万円の生涯医療費の増加により、増分費用効果比は167万円/年となった。また、年3%の割引の条件では、約191万円/年の増分費用効果比であった。

本年度、求めたQOLの指標である効用値(Standard reference gamble)の平均値を組み入れた費用効果の結果を表11に示すが、割引無しの場合で約208万円/QALY、年3%の割引の条件で約

229万円/QALYの増分費用効果比であり、基本ケース(Reference case)解析では、単発小肝細胞癌の初回治療として外科的切除は、経皮的局所療法に比較し、十分、費用効果的であるという結果であった。

## 4. 3大学(山口大学・広島大学・久留米大学)の肝細胞癌患者のアウトカム分析

研究班の3大学での調査を集計した結果を表12~15に示す。各大学に1993年1月以降2002年12月までに初回入院となった500~741人の症例が対象となった。一患者の平均入院回数は約2~3回であった。

その中で、過去に他院での肝細胞癌治療の既往のない、初回の肝細胞癌治療目的で入院となり、HCV慢性肝炎および肝硬変症を背景肝として初回入院後、半年以上の経過観察の出来ている828症例を検討の対象とした。

表13は、初回治療の一覧であるが、単発小肝細胞癌(腫瘍径が3cm以下)は256症例(31%)で、肝切除術、経皮的局所療法が施行された患者では、1/2~1/3の症例が単発小肝細胞癌であったが、腫瘍塞栓術と経皮的局所療法の併用、腫瘍塞栓術や動注化学療法が施行された症例では、当然ながらその比率は1/4~1/30と低かった。

各大学の治療別の寛解率は、肝切除術(初回:0.95~1.00、2回目以降:0.85~0.89)、化学療法(0.05~0.08)ではほぼ同等の結果であったが、その他の治療においては、大学間の差が大きく認められた。

(表14)また、治療毎の対象患者数も久留米大学での肝切除術あるいは腫瘍塞栓術と経皮的局所療法の併用療法(TACE+LAT)の対象患者の割合は他大学に比べて低いものの化学療法の患者が多く、対象となる初回肝細胞癌の状態(腫瘍径、個数など)の違いあるいは、治療選択基準の違いなどの検証が必要と考えられた。

治療後の再発までの期間は、当然、治療種別毎に異なるが、メジアンで見ると初回単発例に対する経皮的局所療法において久留米大学の成績は他大学に比べてその期間が長く、また、腫瘍塞栓術と経皮的局所療法の併用療法(TACE+LAT)の期間は短い



傾向がみられたが、その他では大学間での違いは、大きなものではなかった。

#### D 考察

肝細胞癌に対する治療アルゴリズムは、科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編のもの<sup>1</sup>、あるいは、Llovet JM らのバルセロナグループからのものなどがある。<sup>2</sup>それらのアルゴリズムと今回、研究班の中でコンセンサスを得たアルゴリズムは類似したものと考えられるが、肝移植の扱いが異なっていた。今回の調査症例では、広島大学の少数例を除いて肝移植例は含まれておらず、モデルの前提となるアルゴリズムには入れなかった。しかし、Child C の患者や高度進展例などに対しては生体肝移植が唯一の寛解を目指す治療であり、その技術的進歩につれて実施数も次第に増えてきている可能性があることから肝移植の組み入れの検討は今後の重要な課題と考えられた。

今回の治療経過モデルは、治療と対応する肝細胞癌の病態（腫瘍径、個数、背景肝など）の対応関係が一定であることが前提となっている。しかし、肝切除術や化学療法を除く各種治療の実施率が各大学で異なりまた治療によっては寛解率がかなり異なった点は、肝細胞癌の状態と治療の選択に関して大学間の違いがある可能性が考えられた。今後、各大学別あるいは治療種別にみた肝細胞癌および背景肝の状態の検討は、モデルの妥当性をみるためにも不可欠であると考えられた。

モデルの構造については、各背景肝の治療種別に寛解状態と治療状態とを分けたため、肝疾患での死亡および他の原因による死亡の2つの吸収状態を含めて55の遷移状態からなるマルコフモデルとなった。モデル自体は、山口大学の実患者との比較においては、おおよそ類似した生存曲線が得られたことからその妥当性を示唆するものと考えられたが、遷移状態の多さから、それぞれの遷移確率を求める対象が少なく粗になること、さらに、今回の検討症例のように背景肝や腫瘍径の違いがあるような対象のデータを用いて比較する場合には、それらの違いを補正する必要があり、より汎用性の高いモデルとするために単純化する方向でのモデル構造の検討が必要と考えられた。

効用値の検討においては、もともと、測定法の違いによる効用値の違いは予想された。特に、基準的賭け法については、危険をさける（risk averse）指向が働きやすいことから他の方法に比べて同法で得られた効用値が高値になった原因と考えられた。さらに、測定法の違いばかりでなく、被験者による差が大きいこともあり、通常の単純な平均やメジアンではなく、効用値の変動に関連する要因を見出す事を目的に重回帰による解析を加えて評価した。それによっても、個々の病態の違いが有意な変数となったことは、被験者毎のばらつきに左右されない真に近い推定値を、今後、被験者をそれほど増やさなくても得られる可能性を示唆するものと考えられた。なお、個々の被験者によっては、方法を良く理解せずに回答しているものが見られたことは、今後の調査においては、十分な理解が得られるような事前の説明の工夫が必要であると考えられた。

今回、得られた費用効果分析の結果では、単発小肝細胞癌に対して、経皮的局所療法に比べて肝切除術は、費用効果的にも優れているというものであった。これは、実データにおいて肝切除術が経皮的局所療法よりも寛解率および寛解後の無再発期間のいずれにおいても優っていたことを反映したものと考えられた。費用においては、肝切除術が経皮的局所療法に比べて高価であることから、コホートの生涯の医療費は、経皮的局所療法群に比べて効果となったが、期待余命およびQALY（生活の質で調整された期待余命）の延長により、増分費用効果比の国際的な許容範囲である5万ドル/QALYの範囲に入っており、費用効果的であると言えた。しかし、この2群の差はRFAなどの経皮的局所療法の治療効果の向上により小さくなっており、また広島大学および久留米大学でのデータでは、寛解率が非常に高いものとなっており、今後の検討では、その増分費用効果比が上昇して、前述の許容範囲を超える可能性があると思われた。

最後に、3大学での治療成績の差が、経皮的局所療法においては、かなり異なることが明らかとなったが、この違いの要因を解析することが今後の重要な課題と考えられる。その上で、各大学からのデータを別々に解析するか、一括して解析可能かの判断

を行う必要がある。

今後、以下の点を中心課題として検討を進める予定である。すなわち、1) 3大学の治療成績の違いとその要因の検討、2) 治療間の年齢など背景因子の違いによる評価と Cox-proportional Hazard モデルの導入による背景因子の補正、3) 病期（腫瘍径、個数、脈管侵襲の有無）に応じた治療との効果・費用推定モデルへの展開である。最終的には、3)のモデルを基に肝細胞癌スクリーニングの効果モデルへ結びつける予定である。

## E 結論

病期別の肝細胞癌治療の費用効果を検討する目的で、癌の初発から死亡に至る経過を治療遷移の確率過程としてモデル化しシミュレーションを行った。モデルの妥当性は期待生存期間が肝細胞癌患者の実データおよび文献データとほぼ一致したことより確認された。本年度の検討からは単発小肝細胞癌に対して、肝切除術は経皮的局所療法に比べて、費用効果的にも優っているという結果を得たが、今後3大学のより多数の症例をもとにより正確で普遍的なモデルを作成し、さらに検討する必要があると考えられた。

## 参考文献

1. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005年版 金原出版株式会社 2005
2. Llovet, JM, Burroughs, A, Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907

## F 健康危機情報

特になし

## G 研究発表

### 論文発表

1. Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, Aoyama K, Ishikawa T, Tajima K, Yokoyama Y, Takami T, Omori K, Kawaguchi K, Tsuchiya M, Terai S, Sakaida I, Okita K. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol* 2005; 40: 70-78.

2. Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, Aoyama K, Ishikawa T, Tajima K, Yokoyama Y, Takami T, Omori K, Kawaguchi K, Tsuchiya M, Terai S, Sakaida I, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation with cooled electrodes with hepatic arterial balloon occlusion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 171-178.

3. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, Okita K, Hayashi N, Okanoue T, Iino S, Tanikawa K; the Inuyama Hepatitis Study Group. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepato Res*. 2005 (Epub ahead of print).

4. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, Okita K. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepato Res* 2005 31 95-103.

5. 石田 博 & 井上 裕二 & 黒川 典枝 & 日野 啓輔 & 沖田 極: 肝細胞癌における合併症と治療を考慮した医療費推定の試み; *医療情報学* 24(6): 667-674, 2005

6. 石田 博 & 日野 啓輔 & 黒川 典枝 & 仁科 惣治 & 沖田 極 & 井上 裕二: C型慢性肝炎・肝硬変症患者の単発小肝細胞癌に対する外科切除術と経皮的局所療法との費用効果分析; *医療情報学* 25(suppl): 329-331, 2005

7. Ikeda M, Fujiyama S, Tanaka M, Sata M, Ide T, Yatsushashi H, Watanabe H. Risk factors for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after sustained response to interferon. *J Gastroenterol* 2005 40: 148-156.

8. Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Hiramatsu N, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Sasaki Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, and Hayashi N: Interferon therapy for aged patients with chronic

hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. J Gastroenterol 2004 39 1069-1077.

H 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

図1 HCC 調査用データベースにおける入力画面

図2：肝細胞癌に対する治療アルゴリズム（山口大学・広島大学・久留米大学）

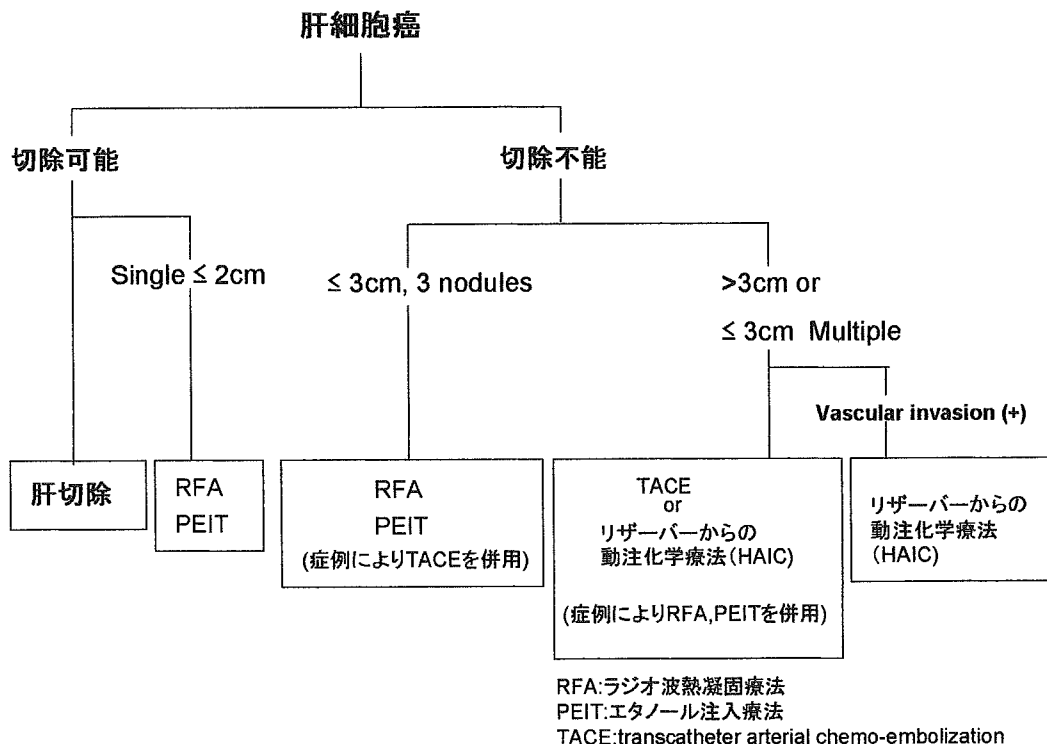
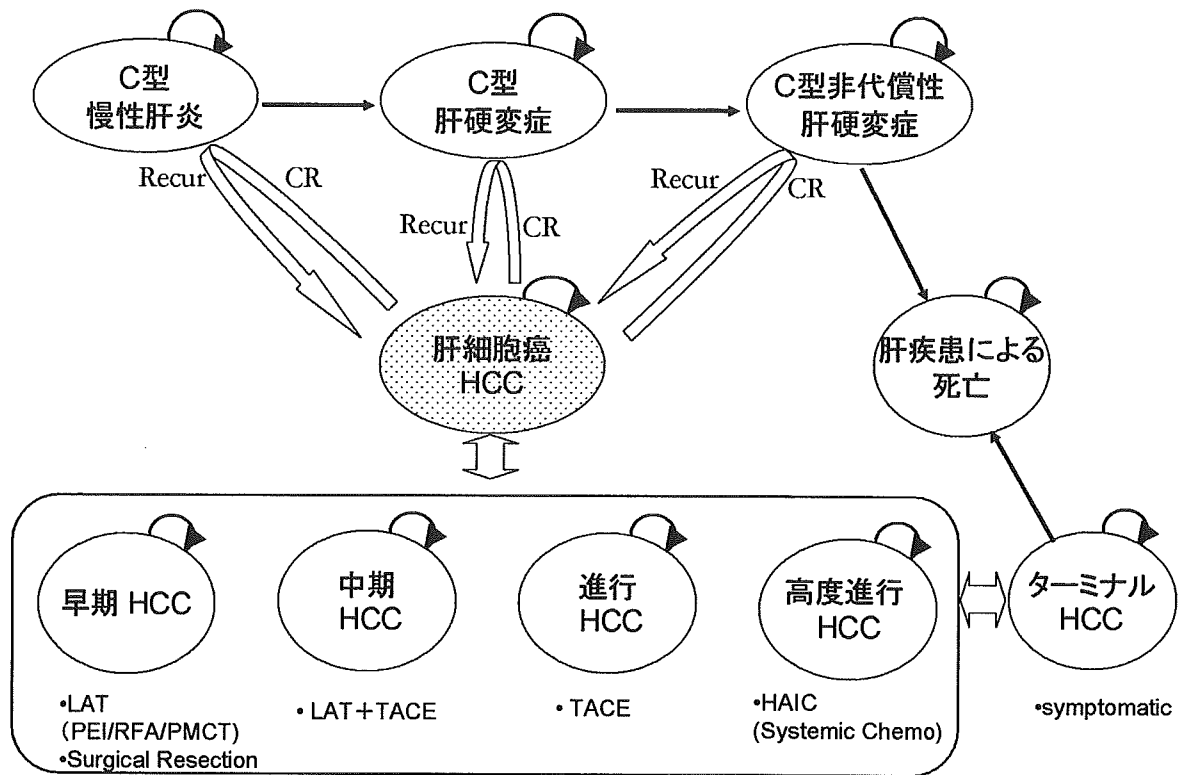


図3：肝細胞癌病期別の治療経過モデル



LAT：経皮的局所療法

Surgical Resection：肝切除術

TACE：化学的腫瘍塞栓術

HAIC：動注化学療法

Symptomatic：対症療法

図4：各種病態における測定法別効用値の分布

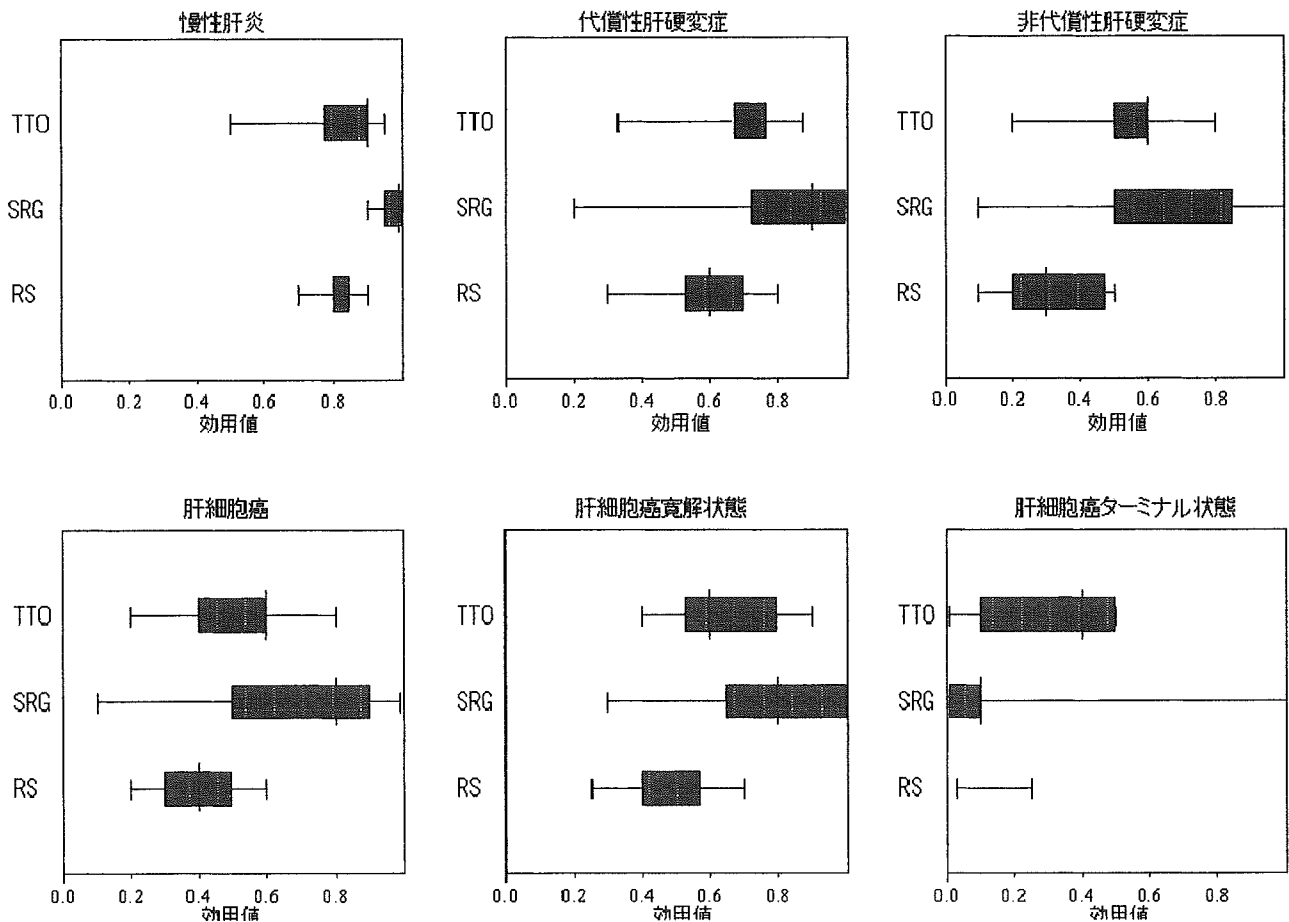


図5：被験者毎の効用値分布

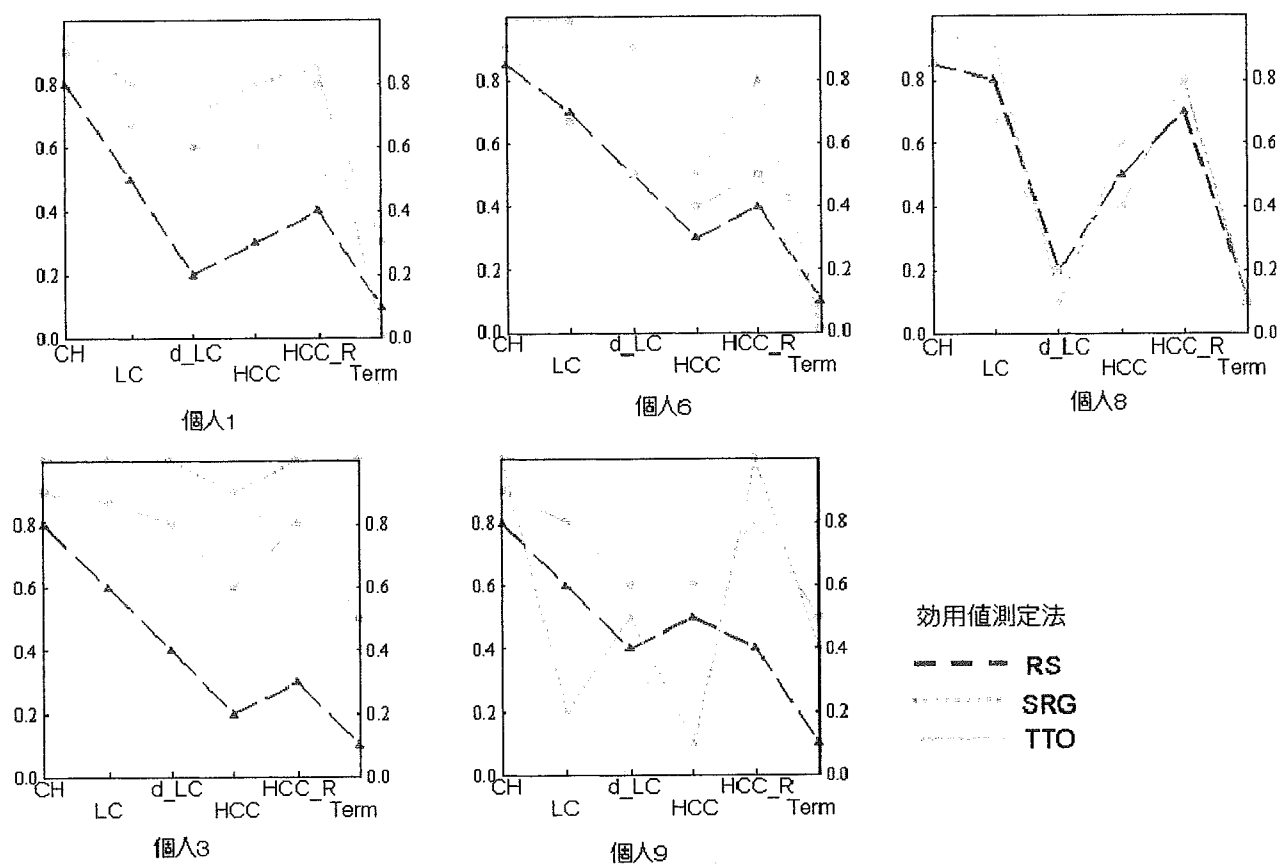


表1 個人3および9の除いた病態別効用値 (メジアン・平均)

健康状態	メジアン			平均		
	RS	SG	TTO	RS	SG	TTO
慢性肝炎	0.85	0.98	0.90	0.82	0.96	0.82
肝硬変症	0.70	0.90	0.67	0.60	0.85	0.65
非代償性肝硬変症	0.30	0.50	0.50	0.31	0.58	0.49
肝細胞癌	0.40	0.80	0.40	0.41	0.72	0.49
肝細胞癌(寛解状態)	0.50	0.80	0.60	0.48	0.73	0.62
肝細胞癌(ターミナル)	0.10	0.05	0.27	0.11	0.08	0.31

表2 重回帰解析による効用値評価

変数名	回帰係数	標準誤差	t 値	P
RS*	-0.2171	0.0311	6.98	0.0000
TTO*	-0.0813	0.0311	2.62	0.0096
LC**	-0.1772	0.0440	4.03	0.0001
decLC**	-0.3870	0.0440	8.80	0.0000
HCC**	-0.3479	0.0440	7.91	0.0000
HCC_Rem**	-0.2445	0.0440	5.56	0.0000
Terminal**	-0.6794	0.0440	15.45	0.0000
個人3#	0.1439	0.0444	3.24	0.0014
個人4#	-0.1052	0.0444	2.37	0.0188
	0.9708	0.0364		

R=0.80 \*SRG を基準カテゴリーとする。 \*\* CH を基準カテゴリーとする  
#個人1を基準カテゴリーとする

表3 重回帰式による効用値評価

健康状態	SRG	TTO	RS	過去の研究		
				日本*	研究数**	範囲**
慢性肝炎	0.97	0.89	0.75	0.8	10	0.78~0.99
肝硬変症	0.79	0.71	0.58	0.65	9	0.70-0.92
非代償性肝硬変症	0.58	0.50	0.37	0.33-0.52	8	0.15-0.70
肝細胞癌	0.62	0.54	0.41	0.38	13	0.10-0.55
肝細胞癌(寛解状態)	0.73	0.64	0.51			
肝細胞癌(ターミナル)	0.29	0.21	0.07			

\*Japan:井上による

\*\*The CEA Registry. Catalog from preference weights 1976-2001

(<http://www.tufts-nemc.org/cearegistry/index.html>)

図6：各種治療における効用値分布

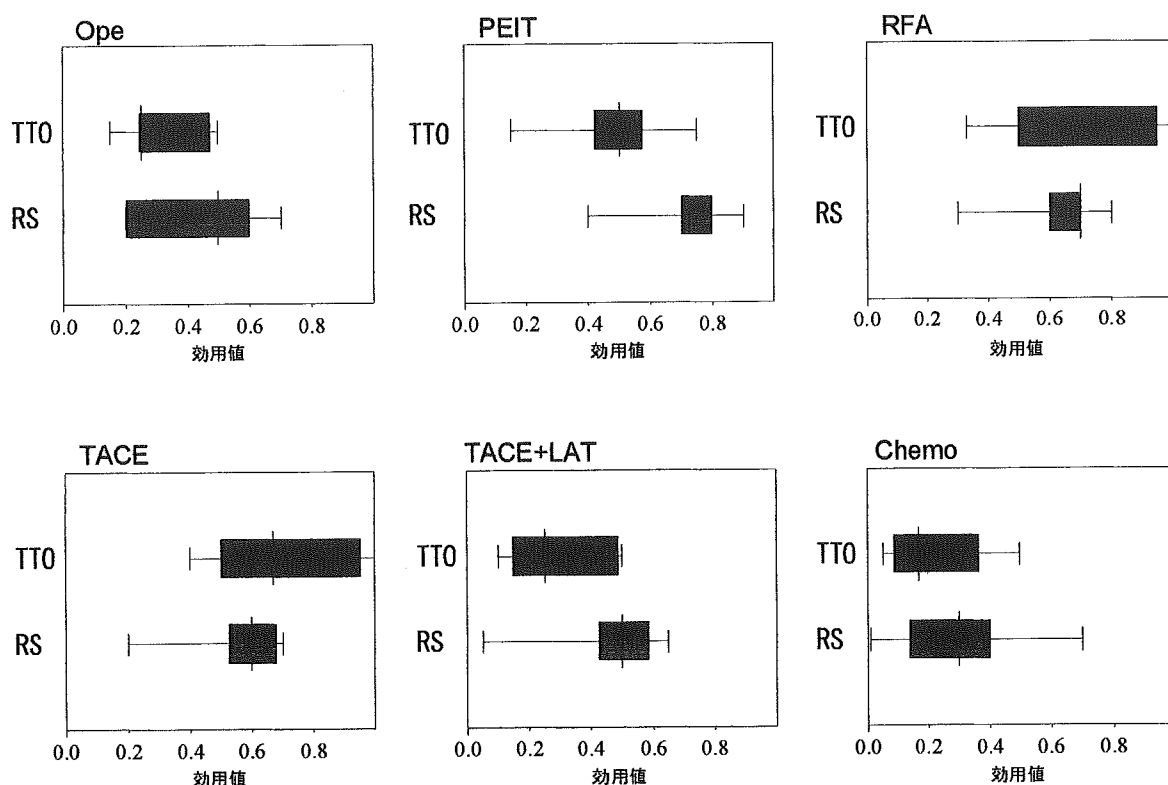


表4：各種治療における効用値

	メジアン	平均 (SD)	最小	最大	等価喪失日
<b>肝切除</b>					
RS	0.50	0.43 (0.20)	0.20	0.70	8.6
TTO	0.25	0.33 (0.13)	0.15	0.50	10.1
<b>エタノール局所注入</b>					
RS	0.70	0.72 (0.13)	0.40	0.90	4.2
TTO	0.50	0.49 (0.17)	0.15	0.75	7.6
<b>ラジオ波熱凝固術</b>					
RS	0.70	0.65 (0.14)	0.30	0.80	5.2
TTO	0.50	0.75 (0.42)	0.33	1.50	3.8
<b>化学腫瘍塞栓術(TACE)</b>					
RS	0.60	0.56 (0.15)	0.20	0.70	6.5
TTO	0.67	0.78 (0.36)	0.40	1.50	3.3
<b>TACE+LAT</b>					
RS	0.50	0.47 (0.17)	0.05	0.65	7.9
TTO	0.25	0.30 (0.16)	0.10	0.50	10.6
<b>化学療法</b>					
RS	0.30	0.32 (0.22)	0.01	0.70	10.1
TTO	0.17	0.22 (0.16)	0.05	0.50	11.7



表5 山口大学入院患者の基本情報

	全体	単発, 3cm以下
症例数	248	67 (27%)
年齢: 平均 (標準偏差)	64.7 (9.3)	65.8 (7.3)
性別 (男/女)	181/65	44/23
背景肝 (CH/Child A/B/C)	41/142/46/12	7/37/18/5
初期治療		
肝切除	77	21
経皮的局所療法 (LAT)	57	27
TACE* + LAT	39	8
TACE	63	8
動注化学療法	8	1
対症療法	2	1

\*化学的腫瘍塞栓術

表6 初回治療が外科的切除術または経皮的局所療法であった単発小肝細胞癌症例

	経皮的局所療法 (27)*	肝切除術 (21)**	P
平均年齢 (標準偏差)	66.1 (6.0)	63.4 (8.5)	0.121
性別 (男/女)	17/10	15/6	0.537
背景肝 (CH/Child A/B/C)	0/17/7/3	5/10/6/0	<b>0.025</b>
平均腫瘍径 (標準偏差)	1.81 (0.59) cm	2.15 (0.73) cm	0.122
脈管侵襲 (-/+)	25/2	19/2	0.792

表7 初回治療による効果

初期治療	経皮的局所療法 (27)		肝切除術 (21)	
	寛解	非寛解	寛解	非寛解
寛解/非寛解 症例数(%)	16 (57)	11 (43)	20 (95)	1(5)
次の状態への遷移期間	638*	578**	1308*	1019**
次の状態 (%)				
外科的切除術	25	0	40	0
経皮的局所療法(LAT)	33	17	20	100
TACE+LAT	0	25	0	0
TACE	42	33	40	0
動注化学療法	0	0	0	0
対症療法	0	8	0	0
死亡	0	17	0	0

\*腫瘍再発期間(メジアン)

\*\*平均経過観察期間

表8 治療にともなう費用 (円)

年間治療の費用		
慢性肝炎(CH)	232,000	
代償性肝硬変症(LC)	316,000	
非代償性肝硬変症	1,439,000	
入院治療費用		
治療	CH/LC	非代償性LC
肝切除術	1,476,000	-
エタノール局所注入	570,000	1,073,000
ラジオ波熱凝固術	851,000	1,213,000
TACE+LAT	1,017,000	1,028,000
TACE	639,000	762,000
化学療法	617,000	1,500,000
対症療法	624,000	624,000

図7：生存曲線（モデル・実患者データ・全国原発性肝癌追跡調査）

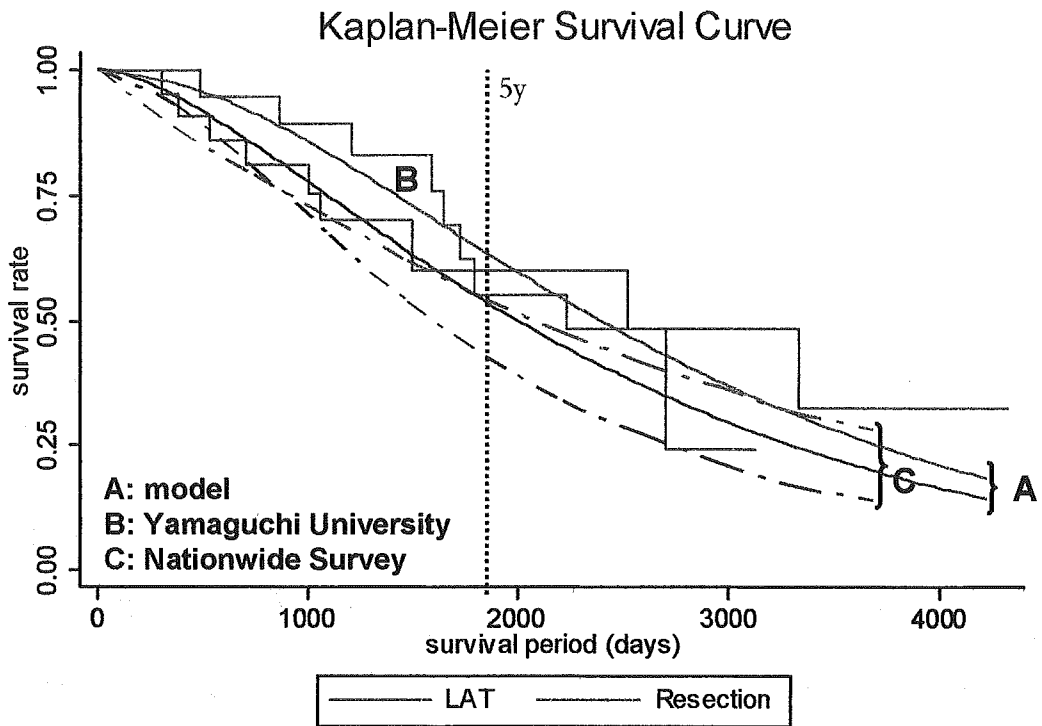


表9：モデル、実データ、文献データにおける肝切除術、経皮的局所療法の3, 5年生存率

初回治療法	モデル	実データ (Kaplan-Meier)	原発肝癌追跡調査
<b>肝切除術</b>			
3年	0.84	0.89(0.63~0.97) <sup>#</sup>	0.77*~0.59**
5年	0.67	0.55(0.28~0.76)	
<b>経皮的局所療法</b>			
3年	0.68	0.70(0.45~0.85)	0.65*~0.49**
5年	0.55	0.60(0.31~0.80)	

表9：モデルの妥当性の検証（3年および5年生存率）

<sup>#</sup> Greenwoodによる95%信頼区間

\* 単発・腫瘍径 < 2cm, Child A.    \*\* 単発・腫瘍径 2~5 cm, Child A

表 10：単発小肝細胞癌における経皮的局所療法と肝切除の費用効果

初回治療	費用(円)	期待余命(年)	増分費用効果比 (円/年)
割引なし			
経皮的局所療法	8,230,000	6.44	
肝切除術	10,074,000	7.54	1,674,000
割引あり (3%/年)			
経皮的局所療法	7,301,000	5.63	
肝切除術	8,918,000	6.48	1,906,000

表 11：単発小肝細胞癌における経皮的局所療法と肝切除の費用効果 (QOL 補正)

初回治療	費用(円)	QALYs*	増分費用効果比 (円/QALY)
割引なし			
経皮的局所療法	8,230,000	4.43	
肝切除術	10,072,000	5.32	2,078,000
割引あり (3%/年)			
経皮的局所療法	7,301,000	3.88	
肝切除術	8,916,000	4.59	2,288,000

\*QALYs：生活の質 (QOL) で補正した期待余命