

厚生労働科学研究費補助金

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18年度

総括報告書

分担報告書

主任研究者 沖田 極

平成19（2007）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
—Markov モデル構造の違いによる単発小肝細胞癌治療の期待余命と費用効果—

沖田 極

1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

19

III. 研究成果の刊行物・別冊

21

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

—Markov モデル構造の違いによる単発小肝細胞癌治療の期待余命と費用効果—

主任研究者 沖田 極 山口大学医学部 教授 (名誉)

研究要旨: 単発小肝細胞癌における肝切除術 (Resection) および経皮的局所療法 (Local ablation therapy: LAT) を比較した費用効果分析を行うための Markov モデルにおいて、治療寛解 (CR) と再発を考慮したモデル (A) と治療間の推移のみを考慮したモデル (B) とを比較した。モデルから推測された生存曲線および期待余命を実際の生存曲線と比較すると、比較的短い期間ではモデル A はモデル B と同等であったが、長期間の予後推測では、モデル B より期待余命が過少に推定されたことより、モデル B がより妥当なモデルと考えられた。モデル B においては初回治療から 12 年後において実際の予後と同等の期待余命となったことから、今回の対象データをもとに生涯にわたるコホートシミュレーションを行ったところ、LAT と比較して肝切除が費用効果的に優る結果であった。今後、このモデルの妥当性を他の病期の治療に対して検証するとともに、今回の対象においては、肝切除および LAT の症例に患者特性の違いが見られたことから、単発小肝細胞癌についても適切なケースマッチングを行った上での再検討を行う必要があると考えられた。

分担研究者

井上裕二 山口大学医学部医療情報部 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 山口大学大学院腫瘍外科学 教授
坂井田功 山口大学大学院消化器病態内科学 教授
日野啓輔 山口大学大学院基礎検査学 教授
黒川典枝 山口労災病院

研究協力者

石田 博 山口大学医学部医療情報部 助教授

大きく影響することは容易に推察されるため、そのモデル構造などを明確に提示することが求められている。[1-3]

肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma: HCC) は、ウイルス性慢性肝炎や肝硬変症を基盤として癌が発生することが一般的であり、また、治療によりいったんは完全に癌が消失しても頻回に再発を繰り返し、その再発時の状態に応じて、肝切除術や経皮的局所療法 (Local ablation therapy : LAT) の他、肝動脈塞栓術 (TACE) や LAT と TACE を組み合わせた治療、肝動脈動注化学療法 (HAIC) などの中から治療選択がなされる。そのため、その治療効果モデルにおいても寛解と再発を考慮に入れたモデルは臨床的に受け入れやすいと考えられるが、一方で、寛解の判定や寛解から再発までの期間および確率的な治療選択を考慮に入れることで、逆にモデル構造がより複雑になり、また、元となるデータ自体も症例がそれほど多くない場合には疎になることでデータのばらつきに影響されるといった不利益が考えられる。

そこで、今回、寛解や再発については考慮せず、その治療遷移のみに観点をおいた Markov モデルを作成し、寛解、再発を考慮に入れた構造のモデルと比較、検討したので報告する。

A. 研究目的

近年、日本においても費用効果モデルなど、治療効果についての判断樹に基づいた解析結果の報告がなされており、今後、医療政策者や保険支払者などの判断材料として活用されるものと期待される。一般的に治療効果モデルなどの数量的なシミュレーションにおいては、無作為化比較試験などの結果やそれぞれの治療における結果 (アウトカム) に対する利益や損失などを統合して、一定の数値的な結論を導くものである。従って、そのモデル構造や用いられたエビデンス、あるいは、そのモデルにおける前提 (Assumption) の如何によって、その結論に

B. 研究方法

1. モデル構造 (図 1)

基本的なモデル構造は C 型慢性肝炎を基盤に発生した HCC に対する治療とそれに引き続く治療状態への遷移を想定したものであり、治療の種類がその肝細胞癌の状態を反映するとした Markov モデルである。すなわち、初期 (Early) 状態の HCC に対しては肝切除術 (Resection) あるいは経皮的エタノール注射 (PEI)、ラジオ波焼灼術 (RFA)、マイクロウェーブ凝固術 (PMCT) などの経皮的局所療法 (LAT) を、進行した段階 (Advanced) の HCC については化学的肝動脈塞栓術 (TACE)、その中間期 (Intermediate) に LAT と TACE の組み合わせ治療 (LAT_TACE)、さらに高度進行癌 (highly advanced) に対して肝動脈動注化学療法 (HAIC) または全身的化学療法が選択される。さらに進行して、肝臓予備能の低下などから積極的な治療の対象外となったターミナル期 (terminal) では対症療法のみとなる。

1) モデル構造 (図 2)

① モデル A

従来の寛解と再発を考慮に入れたモデルであり、治療毎に寛解と非寛解を分けて、寛解の場合には、その後の再発までの期間および再発時の各治療の割合、非寛解の場合には、その後の治療に至るまでの期間とその治療の割合を考慮に入れたものである。

② モデル B

治療による寛解、非寛解は考慮せず、それぞれの肝細胞癌の状態 (時期) に対応した治療に至るまでの期間と移行する次の治療の割合 (proportion) のみを考慮に入れたものである。

2) 判断モデルによるコホートシミュレーション

構築されたモデルは、いずれも 1 ヶ月サイクルでコホートシミュレーションを行った。シミュレーションは TreeAge Pro 2006 Suite (TreeAge software inc.

Williamstown, MA) 上で行った。コホートは、共同研究を行った 3 大学における実症例の平均的な患者特性を有する患者群とし、単発小肝細胞癌に対する肝切除術および LAT による予後予測の比較と、その結果でより妥当と考えられたモデルを用いて単発小肝細胞癌に対する肝切除術と LAT を比較した費用効果分析を行った。

3) モデル前提

- ① 寛解率、遷移確率は、初回入院と 2 回目以降とに分けられ、2 回目入院以降の遷移確率は、その治療回数にかかわらず、一定としている。
- ② モデル A においては、外科的切除術の回数の上限を合計 2 回までとしているのに対して、モデル B においては切除回数の上限は考慮していない。
- ③ 治療における費用および治療にともなう QOL 低下は、実際の治療期間の長さにかかわらず、その治療月の 1 ヶ月 (治療サイクル) に限定されものとした
- ④ モデル A では寛解、あるいは異なる治療に移行する期間内で、また、モデル B では異なる治療に至る期間内で同じ種類の治療入院が追加される場合には、その平均追加治療回数に該当する入院費用ならびに QOL 低下分を加えた。
- ⑤ モデル B においてはその後の異なる治療ステージに移行するまでのサイクル (経過サイクル) における QOL は治療後の寛解および非寛解の割合で調整し、費用は経過観察を目的とした外来診療費のみを主として計上した。
- ⑥ 肝細胞癌治療後の外来診療は、背景肝の状態が慢性肝炎であっても代償性肝硬変と同じとした。同様に慢性肝炎における肝細胞癌治療後の効用値は、代償性肝硬変症患者のそれと同じと

した。

- ⑦ 非代償性肝硬変症による医療費はその治療目的の入院医療費を含めた年間の平均費用を求め、月々の医療費を加算した。また、非代償性肝硬変症の効用値は非代償性肝硬変症の効用値、肝細胞癌およびその寛解期の効用値の中で最も低い効用値をとるものとした。
- ⑧ 治療サイクルの効用値は、肝細胞癌状態あるいは背景肝の状態における効用値から治療による効用値の低下分を差し引いた値とした。
- ⑨ 肝移植については、移植例が少なく（3大学全体で4例）その医療費等の推定が困難であったことから、今回のモデルには組み入れなかった。

2. データ

1) 治療における効果と遷移確率

① 調査対象と患者特性

肝細胞癌に対する治療とその後の予後に関しては、山口大学第一内科および第二外科（678 症例）、広島大学第一内科（500 症例）、および久留米大学第二内科（741 症例）の実患者データをもとに解析を行った。すなわち、1993 年から 2003 年までに、3 大学に C 型慢性肝炎、肝硬変から併発したと考えられる肝細胞癌の診断および初回治療を目的に入院となった患者で、他医での治療歴がなく、また、半年以上の経過観察がなされている患者（828 症例、平均入院回数 2.5 回）を対象とした。このうち、単発小肝細胞癌（3cm 以下）の症例は 249 症例で、初回治療が肝切除術 32 症例、LAT が 110 症例であった。（図 3）肝切除術では適応とならない Child-Pugh 分類 C の患者を除外すると、LAT は 101 症例で、両グループの患者特性を表 1 にまとめた。

② 寛解率（CR）率と再発期間

転院などの場合を除いて、寛解の判断は可能な限り治療後 6 ヶ月目に行うこととした。治療種別毎の寛解率は、治療回数毎に低くなることが予想されたが、解析可能な症例数を保つため、初回入院治療とそれ以後の入院治療の 2 層に分類して集計した。再発期間は、寛解が得られた症例における退院日から画像での再発確認日、あるいは、次の治療入院の入院日までとした。非寛解例については、次の入院治療までの期間およびその治療種別を集計した。（表 2）

③ 異なる治療移行の期間およびその治療割合

初回治療からの他の肝細胞癌ステージ（early, intermediate, advanced, highly advanced, terminal）への移行期間は、そのステージの入院日から次のステージのための入院日までの期間をとった。そして、次のステージへの移行割合を求めた。

2) 再発期間および移行期間

症例毎のデータより、Kaplan-Meier 解析より、そのメジアンの日数および Greenwood の方法から 95%信頼区間を求めた。（表 3）Median の日数(t)から下記の式にて遷移確率(p)を求めた。

$$p = 1 - e^{-\frac{\text{Ln}(0.5)}{t/30}}$$

3) 背景となる C 型慢性肝炎の肝硬変症および非代償性肝硬変症に至る遷移確率は、従来のモデルと同様とした。すなわち、慢性肝炎から代償性肝硬変症、代償性肝硬変症から非代償性肝硬変症への移行の年間遷移確率は、それぞれ、7.3%、6%、更に非代償性肝硬変症の年間死亡率を 14%とした。[4, 5]

2) 費用（表 4）

① 慢性肝炎、代償性肝硬変症における外来診療の医療費

慢性肝炎、および代償性肝硬変症の診療

は、インターフェロン治療などの治療目的以外には主に外来診療になるため、定型的な診療パターン（診察、血液検査、画像検査、処方）を日本肝臓学会による慢性肝炎診療マニュアルを参考に作成し、それを元に年間医療費を推定した。さらに、約4割の慢性肝炎患者で強力ミノファージェン C の静注を3回/週の割合で行っていることからその費用も加算した。

② 非代償性肝硬変症における医療費

山口大学医学部附属病院に非代償性肝硬変症（食道静脈瘤、肝性脳症、腹水など）として入院となった症例の入院医療費からその平均医療費を求めた。また、それらの症例の平均入院回数および外来医療費から年間医療費を算定した。

③ 肝細胞癌における入院医療費

山口大学医学部附属病院に肝細胞癌の診断治療目的で2002～2003年に入院となった症例から肝切除術、PEIT、RFA、TACE、HAICの入院医療費の推定を一般化線形モデルにて行い、その平均費用を用いた。[6]

3) QOL (表5)

費用効果におけるQOLについては、期待余命に対する重み付け (weight) を行うため、包括的QOL評価ではなく、主観的な選好である効用値を久留米大学、広島大学、山口大学の附属病院に所属する肝臓専門医を対象に調査を行い、取得した。（詳細は別稿）

その結果、大学間、測定方法間で有意差が認められたことから、QOL weightとしては、3大学間、3測定方法における推定値の中間値を用いた。

C. 研究結果

1. モデル比較

図4にモデルAおよびモデルBでのコホートシミュレーションから得られた生存曲線（実線—平滑線）および対象患者のKaplan-Meier生存曲線（実線—階段線）を示す。

また、1年、3年、5年、7年と区切った期待生

存率および実生存率との比較を表6に示す。これらの結果から、モデルAは比較的短い期間での予後については、実際の生存曲線との差は少ないものの、長期にわたる予後予測ではモデルBに比べて過少に推測する傾向が強いと言える。

一方、モデルBにおいては、肝切除に比較してLATの方が実症例の生存曲線に比べて過小に推測する傾向を認めたが、長期予後を見る場合には、モデルAによりもその過小評価の割合が少なく、より妥当と考えられた。

2. モデルBでの予後予測

1でより妥当なモデルと考えられたモデルBによるシミュレーションによって得られた期待余命とKaplan-Meier解析によって得られた平均生存年を比較した結果を表7に示す。この結果および図4、5に示される結果を外挿すると12年目以降にわたるモデルでのシミュレーションでは、肝切除術では過小、LATでは過大にその期待余命を提示することになるが、肝切除術の方がLATに比べて長期予後はよい結果であり、肝切除に不利な状況での評価となるため、モデルBを用いた費用効果分析を行った。

3. 費用効果分析

モデルBによる生涯にわたるコホートシミュレーションによる費用効果分析の結果を表8、9に示す。

1) 費用 vs. 期待余命

生涯にわたるシミュレーションの結果、単発小肝細胞癌に対する肝切除術による期待余命は8.67年であったがLATは7.41年であり、肝切除術がLATと比較し1.25年の期待余命の延長に対して、86万円の費用の増分が予想されることから、増分費用効果比は68.5万円/年となった。また、年率3%の割引 (Discount) を行った場合の肝切除術のLATに対する期待余命の延長、増分費用、増分費用効果比はそれぞれ、0.9年、68万円、76.4万円/年と推測された。

2) 費用 vs. QALYs

肝切除術におけるQOLで調整した期待余命 (QALYs) は5.74に対してLATでは4.96と肝切

除術が 0.78QALYs よく、費用の増分は 86 万円であったことから、増分費用効果比は 109.9 万円/QALY となった。また、年率 3% の割引では、123.3 万円/QALYs であったことから、今回の対象患者におけるデータを直接適応した場合の結果としては、肝切除術は LAT に比べて十分費用効果的に優れた治療であることが示された。

D 考察

1. 費用効果モデルについて

C 型肝細胞癌の特徴は、肝炎による肝組織の線維化過程において高率に発症することであり、肝硬変においては年率 7.1% の発症を見るとされている。[7]また、生涯にわたり頻回の再発を繰り返すことも特徴であり、その腫瘍状態や背景肝の状態によって適切と考えられる治療の選択がなされることから、その判断分析モデルは複雑なものとなる。

これまでも肝細胞癌のスクリーニングの費用効果や肝細胞癌切除後のインターフェロン療法の費用効果モデルなどの論文が発表され、その中でもマルコフモデルが主たる解析モデルとして採用されているが、初回治療や再発後の予後については、死亡するまでどのような治療法が選択されるかは考慮せずに一定として扱っていることがほとんどである。[8-11] 欧米では、最近まで肝切除術か肝移植しか治療選択にならなかった事が背景にあるものと考えられる。しかし、従来から日本においては、さまざまな治療が施されその有用性が報告されてきた。今回のモデルは肝細胞癌治療そのものの費用効果の検討であることから、それぞれの治療、および、再発後の治療を分けて、また、その際に取りえる適切な治療の効果を考慮に入れたモデルを構築する必要がある。

本来、マルコフモデルは一定の遷移確率のもと、想定された状態 (health outcome) 間の推移を追っていき、状態毎の生存率などの効果、費用を加算してゆくものである。[12, 13]しかし、肝細胞癌治療において、同じ治療においても寛解からの再発期間、また、効果的な治療であっても、次の治療までの期間は治療回数を追う毎に短くなることは、今回のデータからも明らかである。また、再発時の状態は腫

瘍の大きさや個数などの腫瘍自体の状態が異なること、さらに、その際の肝機能の予備力によって異なる治療がなされる。これらをモデル化するために、本モデルでは、腫瘍状態の遷移ではなく、治療状態の遷移が early (small)、intermediate、advanced、highly advanced、terminal に対応する腫瘍、肝予備能の遷移を表し、その治療間の推移が確率的に起こるとした。従って、肝細胞癌の状態もその順番に対応してより進行した状態にあると捉えている。一方、臨床的には、治療により寛解に至ることが重要な指標とされ、再発までの期間と再発後の治療状態から患者の生涯にわたる予後を見ることは臨床的に受け入れやすいモデルと考えられる。しかし、寛解から再発までの期間は全体の予後に大きく影響すると考えられるが、次の再発の際の治療を考えると、寛解の有無に関わらず異なる治療への推移が HCC の進展と捉えることでも可能であり、モデルを単純化できる、さらには、データの層別数が少なくなることでそれぞれの層に含まれるデータ数が多くなることから信頼度が高くなるという利点がある。

そのため、今回寛解 (CR) 枝を含んだモデルと含まないモデルとの比較を検討行った。結果として、モデル B の方がモデル A と比較して長期の生存率を予測しえた理由は、今後の重要な検討課題であるが、少ないデータ数によって起こりやすい個々のデータのばらつきの影響が少なかったことが考えられる。今後、十分な症例数が得られるのであれば、治療間の遷移確率も今回のような初回と 2 回目以降の入院の 2 期だけのものよりもさらに細かい入院回数での遷移をみることによって精度の高いシミュレーションが可能と考えられる。

2. 本研究における費用効果の結果について

実際の生存曲線で、LAT と肝切除術は初回治療から約 8 年の時点までは、差が見られていないが、その後両群での差が見られるようになる。そして、12 年の時点で、LAT におけるモデルからの期待余命と実際データによる平均生存年とがほぼ同じとなり、肝切除術では、期待余命が平均生存年よりも低い結果となった。この結果を初回治療から 12 年以降にわたり外挿してその期待余命をみると LAT

では過大に、肝切除術では過少に見積もることになる。その不利な状況下でも、肝切除術が LAT に費用効果の面においても優れていると言う結果であった。また、期待余命に QOL で重み付けした費用効果においても結果は同様であった。

しかし、今回の検討においては以下のような結果に大きく影響しうる留意点がある。

1) データ数が LAT に比べ、肝切除術が約 1/3 と少なく、また、長期フォローされている症例も少ないため、95%信頼区間に見られるように肝切除術における長期予後のばらつきが LAT よりも大きい結果であった。従って、長期予後の追えるデータが両群で使える状況での再検証が必要である。

2) LAT においては、初回治療で次の再発時で HAIC になる率が 25% と 2 回目以降の入院での LAT からの HAIC になる率や肝細胞癌がより進展した状態に対応した治療 (LAT+TACE、TACE) からの再発時の HAIC になる率に比べて高い。このようなデータに内在するばらつきにより LAT の期待余命には過少に推定されている可能性がある。

3) 今回、用いたデータはレテロスペクティブにカルテ調査を行った観察研究をもとのものであり、表 1 のごとく、肝切除術と LAT を受けた患者群間で腫瘍径などの有意差が認められた。すなわち、LAT 群が肝切除群に比較し年齢がやや高く、背景肝の状態がやや悪いなどの傾向が認められた。逆に、肝切除術の腫瘍径は LAT と比べ大きい傾向にあった。これらは、予後に関係する因子に上げられていることから[14, 15]、両群の治療以外の背景因子がその予後に大きく影響した可能性が高いと考えられた。

3. 今後の課題について

1) モデルの妥当性の検証

本研究における単発小肝細胞癌に対して構築されたモデルについて次のような妥当性の検討を行う必要がある。

① 妥当性の検証

今回の検討と同様の手法により初回治療が他のステージでの治療、すなわち、LAT+TACE、TACE、HAIC に同一のモデル構造を適用した場合にその期待余命と実症例の生存曲線、平均生存年を比較することで、構築されたモデルの汎用性の検証が可能と考えられる。

② 外的妥当性の検証

今回の LAT のモデル B における 3,5,7,10 年における期待生存率は、東京大学の小俣らのグループでの 3 個以内の小肝細胞癌に対する PEIT の生存率とほぼ一致した結果であった [16] が、今後、同一条件での同様の検討との比較を行い外的妥当性の検証を行う必要がある。

2) ケースマッチング

本研究結果の留意点で述べた点、その中でも 3) に対する検討が重要と考えられる。すなわち、両群での患者特性の背景差をなくすために、本来であれば、無作為化比較試験によって、無作為に両群にわけてそのアウトカムを検討することが理想である。しかし、これには、現行においては倫理的なハードルが高いことから、観察研究におけるケースマッチングの手法を用いた検討が [17-19] 必要である。しかし、この検討でも症例の少ない状況での検討は難しいことから、より妥当な推定を行うためには症例数の蓄積が必要である。

3) 本モデルの他への活用

本モデルの妥当性が検証された後には、現行の病期別の治療戦略を費用効果の面からの検討が可能になると考えられ、それによって肝細胞癌における治療アルゴリズムの樹立の参考となるデータの提供が可能となると考えられる。

また、慢性肝炎および肝硬変症などの肝細胞癌の高リスクグループに対する定期的な腫瘍マーカーや画像検査によるスクリーニング検査についての費用効果分析がより臨床に即した形で可能となると考えられる。考察の冒頭でも述べたように、非スクリーニングによるより進行した状

態での発見時に適用される治療とスクリーニングでのより早期、すなわち小さな腫瘍での単発での発見による期待余命の延長と費用についての検討を行うことができると期待する。

E. 結論

肝細胞癌の異なる治療種別による予後予測を行う妥当なモデルを構築する事を目的として、治療による寛解と再発を考慮したモデルと治療間推移のみに注目したモデルを単発小肝細胞癌に適用し比較検討したところ、後者のモデルがより長期の予後予測に適していた。今後、本研究で構築されたモデルについての汎用性、外的妥当性を検証し、治療選択における費用効果分析、さらにはスクリーニングにおける費用効果について、従来の検討に比べて、より実際の臨床に近い形での検討が可能になると期待される。

参考文献

1. Philips, Z., et al., *Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment*. Health Technol Assess, 2004. 8(36): p. iii-iv, ix-xi, 1-158.
2. Weinstein, M.C., et al., *Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies*. Value Health, 2003. 6(1): p. 9-17.
3. Sculpher, M., E. Fenwick, and K. Claxton, *Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application*. Pharmacoeconomics, 2000. 17(5): p. 461-77.
4. Bennett, W.G., et al., *Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C*. Ann Intern Med, 1997. 127(10): p. 855-65.
5. Ishida, H., et al., *Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial*. Hepatol Res, 2004. 28(3): p. 125-136.
6. 石田博, et al., *C型慢性肝炎患者における肝癌スクリーニングの費用効果分析*, in *医療情報学 22 回連合大会論文集*. 2002. p. 139-140.
7. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors*. Gastroenterology, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S35-50.
8. Patel, D., et al., *Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. 3(1): p. 75-84.
9. Arguedas, M.R., et al., *Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis*. Am J Gastroenterol, 2003. 98(3): p. 679-90.
10. Hoshida, Y., Y. Shiratori, and M. Omata, *Cost-effectiveness of adjuvant interferon therapy after surgical resection of Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma*. Liver, 2002. 22(6): p. 479-85.
11. Sarasin, F.P., E. Giostra, and A. Hadengue, *Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis*. Am J Med, 1996. 101(4): p. 422-34.
12. Sonnenberg, F.A. and J.R. Beck, *Markov models in medical decision making: a practical guide*. Med Decis Making, 1993. 13(4): p. 322-38.
13. Beck, J.R. and S.G. Pauker, *The Markov process in medical prognosis*. Med Decis Making, 1983. 3(4): p. 419-458.

14. Pignata, S., et al., *Characteristics at presentation and outcome of hepatocellular carcinoma (HCC) in the elderly. A study of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)*. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 59(3): p. 243-9.
15. Pascual, S., et al., *Comparison of staging systems to predict survival in hepatocellular carcinoma*. Liver Int, 2006. 26(6): p. 673-9.
16. Omata, M., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation*. Gastroenterology, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S159-66.
17. Austin, P.C. and M.M. Mamdani, *A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use*. Stat Med, 2006. 25(12): p. 2084-106.
18. D'Agostino, R.B., Jr., *Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group*. Stat Med, 1998. 17(19): p. 2265-81.
19. Rubin, D.B., *Estimating causal effects from large data sets using propensity scores*. Ann Intern Med, 1997. 127(8 Pt 2): p. 757-63.
- 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. Hepatol 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. Hepatol 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, Yatsunami 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.

F 研究発表

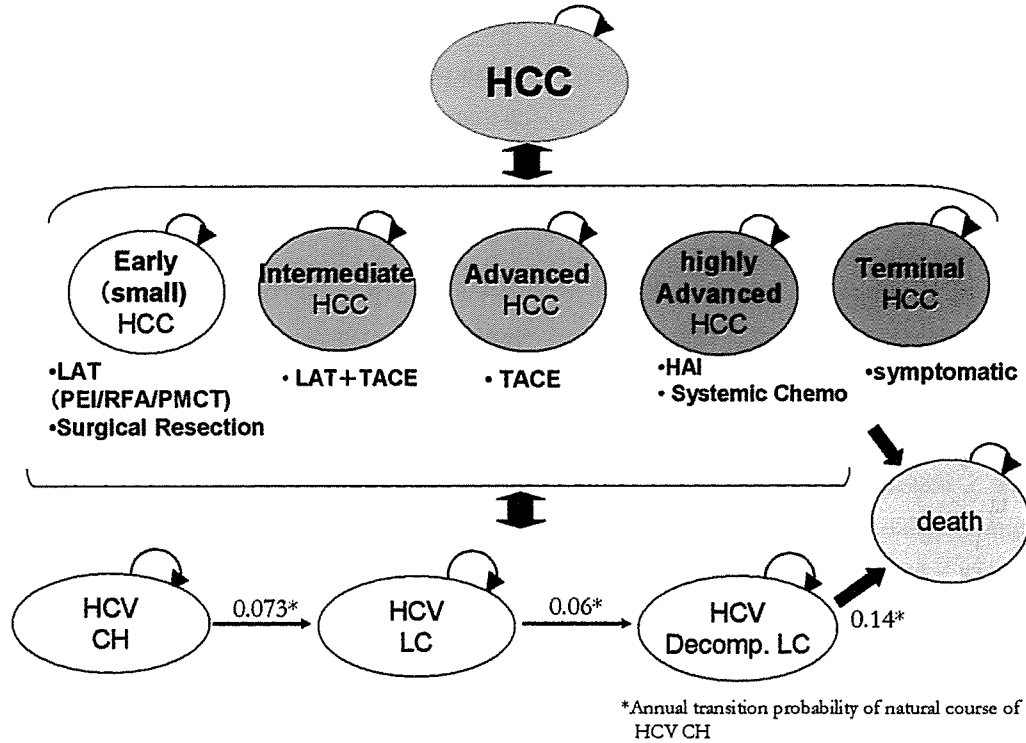
論文発表

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. Hepatol 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. Hepatol 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, Yatsunami 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.

9. Ikeda M, Fujiwara S, Tanaka M, Sata M, Ide T, Yatsuhashi H, Watanabe H. Risk factors for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after sustained response to interferon. *J Gastroenterol* 2005 40 148-56.
10. Ikai I, Arii S, Ichida T, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Yamaoka Y. Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res* 2005 32 163-72.
11. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y for the Liver cancer Study Group of Japan Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. 2006 131 461-9.
12. Ikai I, Takayasu K, Omata M, Okita K, Nakanuma Y, Matsuyama Y, Makuuchi M, Kojiro M, Ichida T, Arii S, Yamaoka Y for the Liver Cancer Study Group of Japan. A modified Japan integrated stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006 41 884-92
13. Okita K. Clinical aspects of hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 2006 229-32.
14. Okita K. Management of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2006 41 100-6.
15. Ando E, Kuromatsu R, Tanaka M, Tanaka A, Fukushima N, Sumie S, Nagaoka S, Akiyoshi J, Inoue K, Torimura T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M. Surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2006 40 942-8.
16. Nagaoka S, Itano S, Ishibashi M, Torimura T, Baba K, Akiyoshi J, Kurogi J, Matsugai S, Inoue K, Tajiri N, Takada A, Ando E, Kuromatsu R, Kaida H, Kurogi M, Koga H, Kumashiro R, Hayabuchi N, Kojiro M, Sata M. Value of fusing PET plus CT images in hepatocellular carcinoma and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma patients with extrahepatic metastases: preliminary findings. *Liver International* 2006 26 781-8.
17. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashita K, Hiramatsu A, Kodama H, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007 13 414-20.

G 知的財産権の出願・登録状況
特になし

図1 肝細胞癌における遷移図および判断樹



CH : 慢性肝炎 LC : 代償製肝硬変症 decLC (DecompLC) : 非代償性肝硬変症

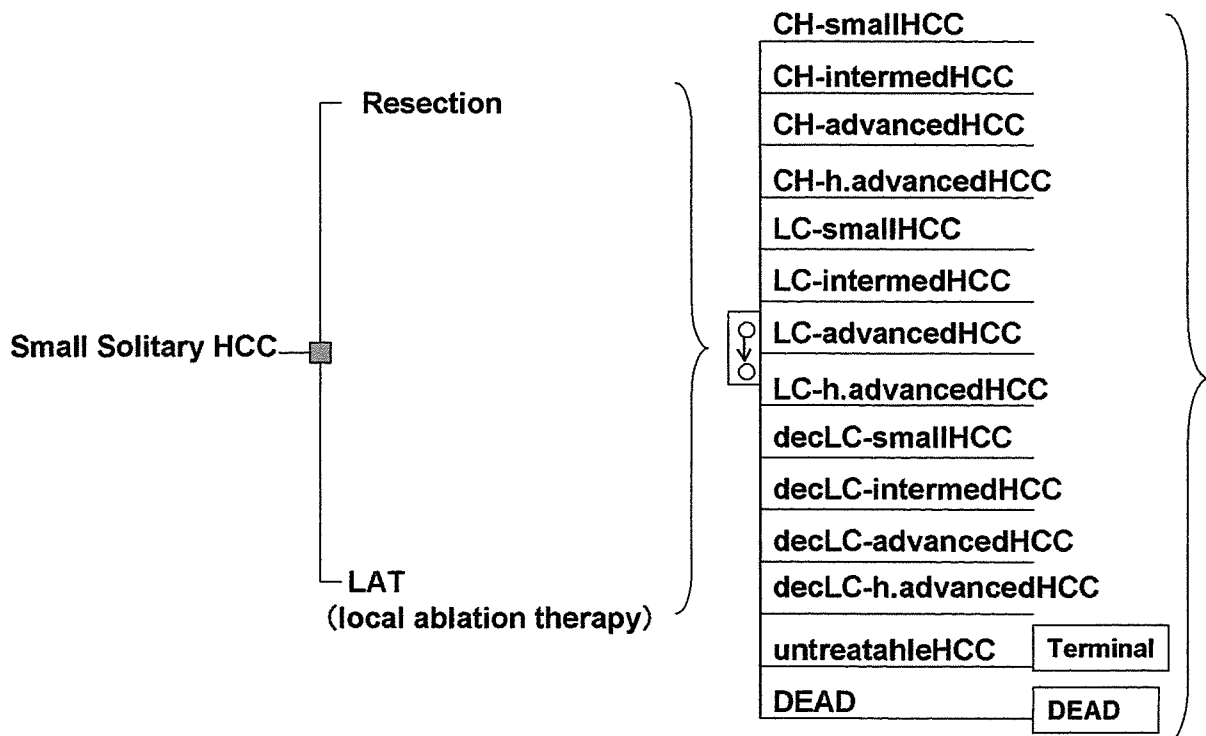
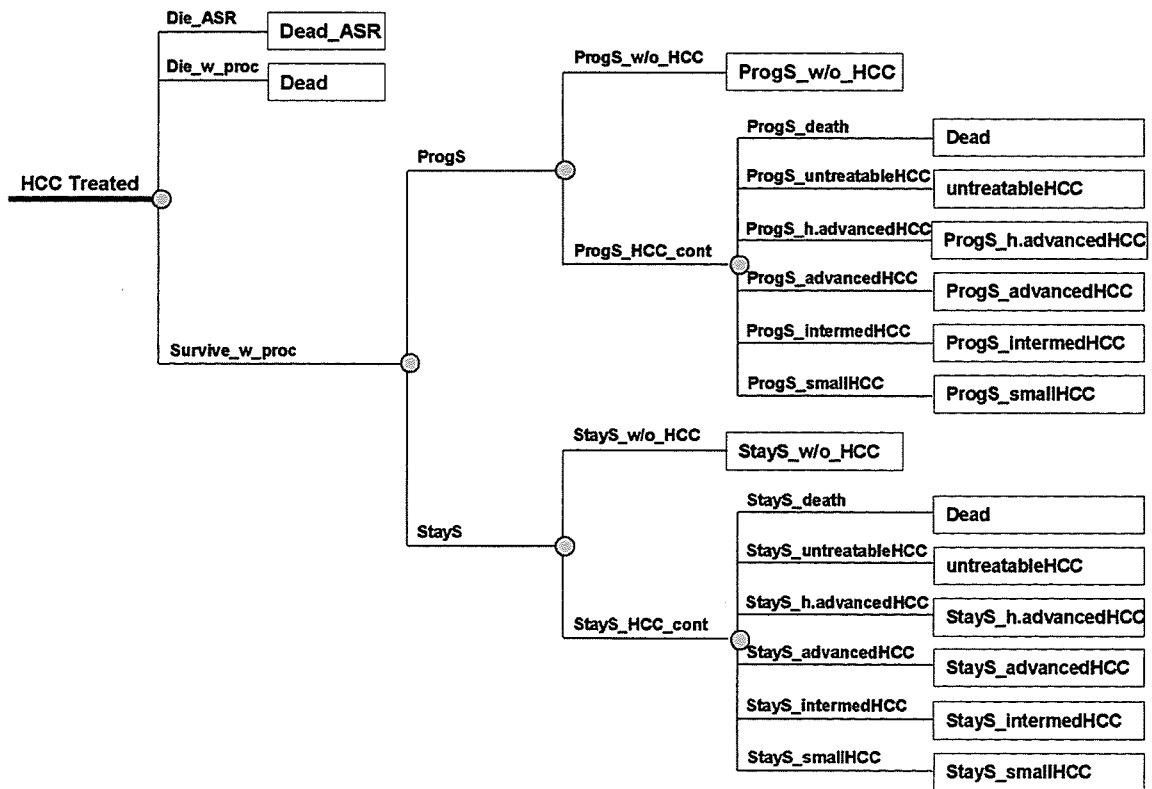
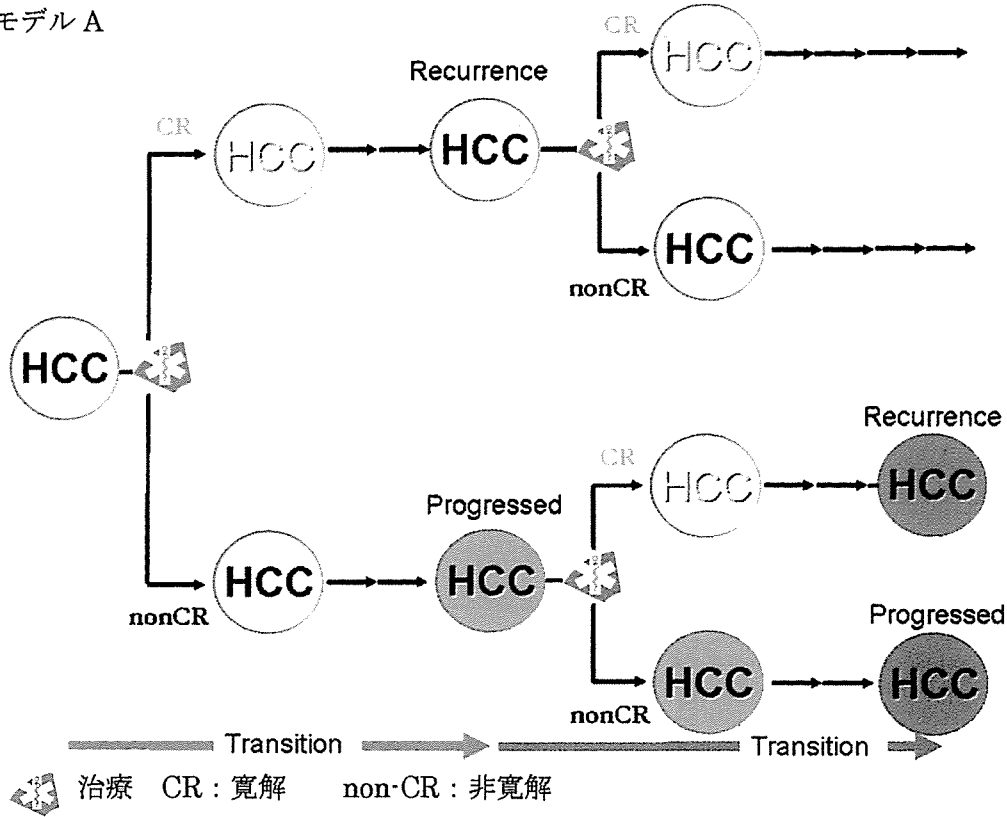


図2 モデル構造比較 (スキーマと判断樹)

モデル A



モデル B

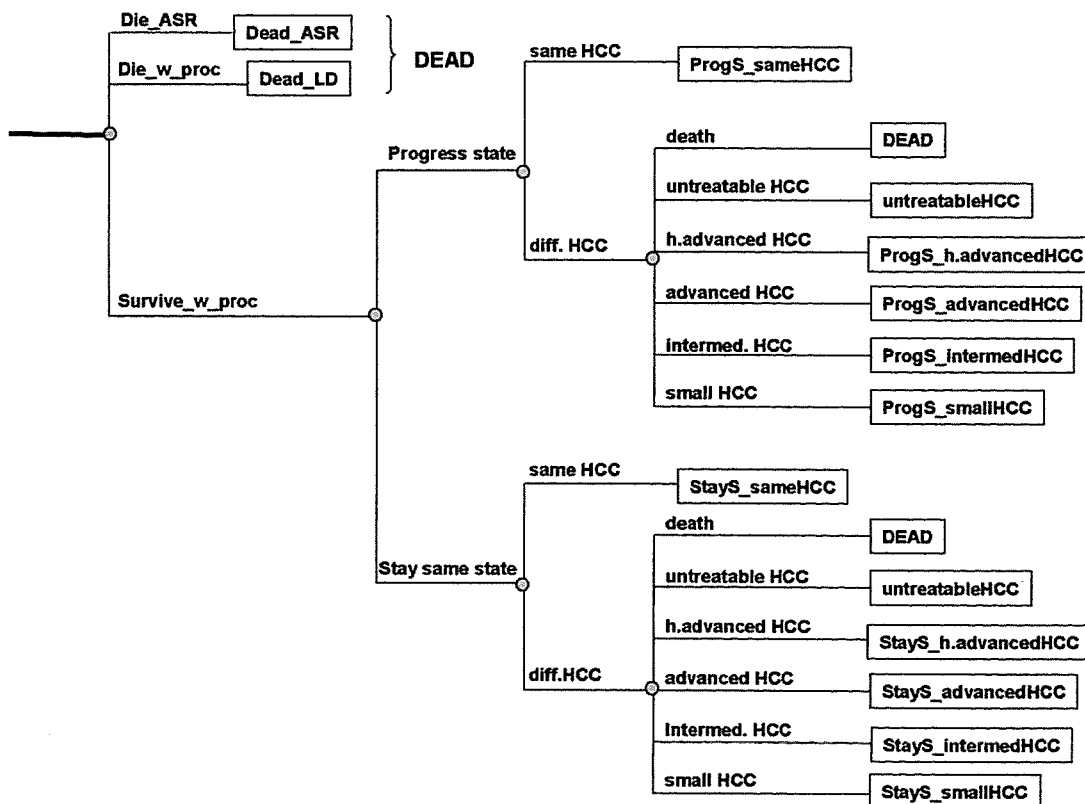
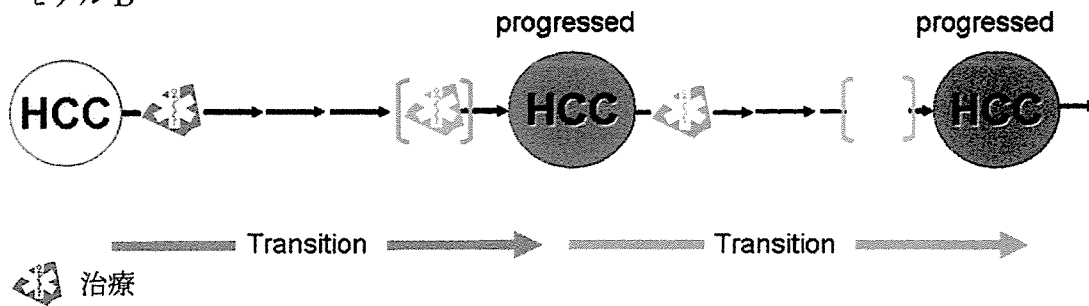


図 3 対象症例の内訳


<p><u>Hiroshima Univ.</u> 500 cases 1623 admissions (3.3 admits/case)</p>	 1. HCV positive 2. Followed for >0.5 y 3. Initial treatment	initial treatment	ALL	small solitary
<p><u>Kurume Univ.</u> 741 cases 1428 admissions (1.9 admits/case)</p>		Resection	108	32
<p><u>Yamaguchi Univ.</u> 678 cases 1786 admissions (2.6 admits/case)</p>		LAT	202	110
<p>Total 1919 cases 4837 admissions (2.5 admits/cases)</p>		LAT+TACE	140	39
		TACE	257	61
		HAIC	104	3
		Terminal	11	1
		unknown	6	3
		Total	828	249

表 1. 肝切除群および LAT 群における患者特性一覧

Treatment	Resection(32)	LAT(101)*	<i>P</i>
Age (SD)	62.8(9.1)	65.2(8.1)	0.1192
Male ratio	0.78	0.59	0.0550
Max. diameter (SD)	2.06(0.73)	1.62(0.59)	0.0033
Past history of IFN(rate)	0.22	0.15	0.3619
background(CH/AB)	7/18/7	9/65/36	0.0770
Distribution (right:left)	23:9	86:20	0.3220
Involvement rate of vessels	0.06	0.02	0.2300
Initial treatment period rate of before year2000	0.34	0.27	0.4469
Average follow-up period (range)	1733 (198~4330)	1345 (229~3892)	0.0360
No.of complete remission (range)	1.38 (0~4)	1.38 (0~5)	0.8122
Final outcome Death_LD/Death_Others/Censored	12/4/16	31/8/67	0.1192

*Child-Pugh C 群の9例を除く Death_LD: death from liver disease Death_Others: death from other cause

表2. 初回治療における寛解率、再発期間、再発時の治療の割合

Initial therapy	Local Ablation Therapy (110)		Surgical Resection (32)		
	CR/non-CR	CR	non-CR	CR	non-CR
Number(%)		89(81)	21(19)	31 (97)	1(3)
transition days to next therapy		950*	560**	1290*	1019**
Next therapy (%)					
Resection		6	0	17	
LAT		50	19	25	100
LAT+TACE		6	24	8	
TACE		17	28	50	
HAIC		17	10	0	
Terminal		4	5	0	
death		0	14	0	

* Median days ** Mean follow-up days

表3 異なる治療ステージへの遷移

Therapy	Transition priod (median days)	Progressed state (%)						
		LAT	Resection	LAT+TACE	TACE	HAIC	Terminal	Death
LAT 1st. SS*	1523	-	0.06	0.25	0.42	0.25	0.02	0.00
LAT succeeding**	414	-	0.01	0.26	0.45	0.11	0.05	0.11
Resection 1st. SS	1859	0.27	-	0.09	0.64	0.00	0.00	0.00
Resection succeeding	438	0.10	-	0.21	0.41	0.10	0.03	0.16
LAT+TACE**	368	0.19	0.06	-	0.56	0.09	0.01	0.09
TACE**	338	0.11	0.09	0.13	-	0.18	0.15	0.33
HAIC + Systemic Chemo.**	280	0.02	0.02	0.05	0.27	-	0.20	0.44
Terminal	45	-	-	-	-	-	-	1.00

*1st. SS: 単発小肝細胞癌に対する初回治療 **succeeding: 2回目以降の入院治療

表4 費用テーブル(円)

Annual care cost		
Chronic hepatitis		
Compensated cirrhosis (After HCC treatment)	316,000	
Decompensated cirrhosis	1,439,000	
Admission cost for treatment		
Procedure	CH/LC	Decompensated LC
Resection	1,666,000	-
PEIT	752,000	1,121,000
RFA	851,000	1,213,000
TACE & LAT	1,014,000	1,165,000
TACE	703,000	880,000
Chemotherapy	966,000	1,684,000
Symptomatic	624,000	624,000

CH: chronic hepatitis LC: liver cirrhosis

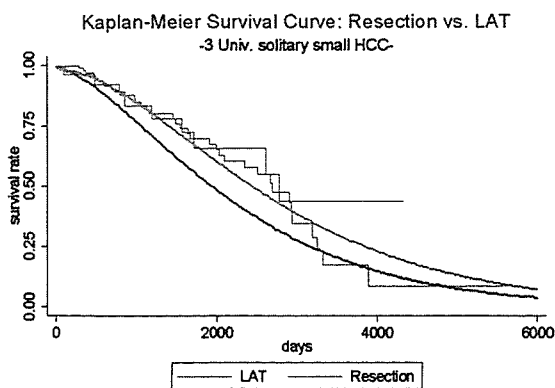
表5 QOL 評価(効用値)一覧

State	Base	L_B	U_B	Treatment	Base	L_B	U_B
CH	0.94	0.72	1.00	Ope	0.54	0.44	0.77
LC	0.82	0.60	0.89	PEIT	0.70	0.61	0.94
dec. LC	0.61	0.39	0.67	RFA	0.68	0.58	0.92
HCC	0.60	0.38	0.67	TACE	0.63	0.53	0.86
HCC CR	0.70	0.48	0.77	LAT+TACE	0.55	0.46	0.79
Terminal	0.30	0.08	0.37	HAIC	0.47	0.37	0.71

HCC-CR:肝細胞癌寛解 L_B:感度分析における下界 U_B:感度分析における上界

図4 モデルと実際の生存曲線比較:モデル別

1) モデル A



2) モデル B

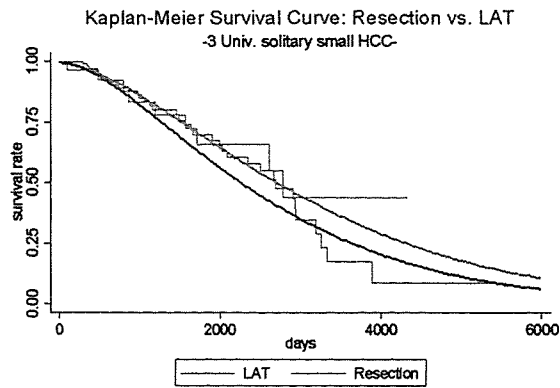
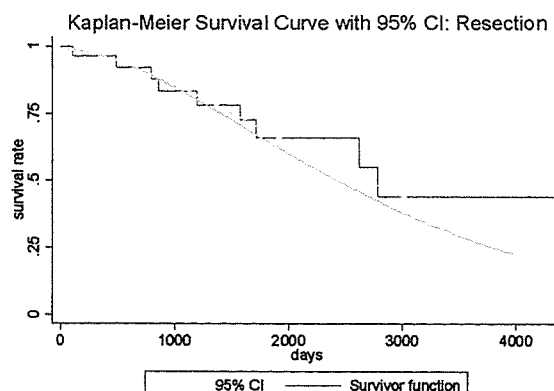
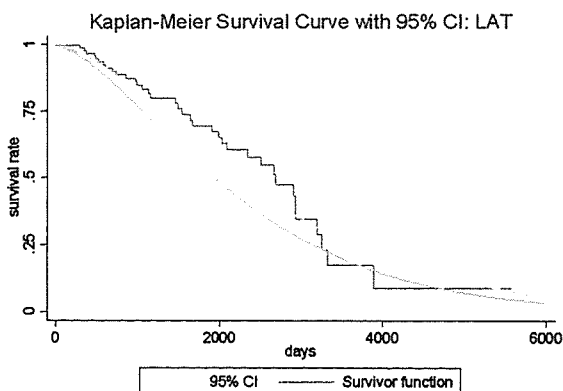


図5 モデルと実際の生存曲線比較(95%信頼区間):治療法別



----- モデル A

----- モデル B

表6 1, 3, 5, 7年における生存率比較

Survival in Years	Surgical Resection			LAT		
	Model A	Model B	Actual	Model A	Model B	Actual
1-y	0.97	0.93	1.00	0.91	0.94	0.96
3-y	0.84	0.77	0.89	0.67	0.77	0.62
5-y	0.67	0.60	0.60	0.46	0.56	0.55
7-y	0.51	0.46	0.43	0.30	0.40	0.46

灰色部分は、より実際の値に近いものを示す。

表7 3年、5年、10年、12年でのモデルBによる期待余命と実際の平均生存年の比較

	3 years		5 years		10 years		12 years	
	LE	dif*	LE	dif	LE	dif	LE	dif
LAT								
Actual	2.85		4.43		6.66		6.77	
Model	2.77	-0.08	4.20	-0.23	6.34	-0.32	6.77	0.00
Resection								
Actual	2.84		4.43		6.87		7.59	
Model	2.80	-0.04	4.34	-0.09	6.87	0.00	7.47	-0.12

* 実際の平均生存年とモデルの期待余命の差

表8 費用効果(base case)

Treatment	Cost(Yen)	LE(y)	ICER (Yen/y)
Not discounted			
LAT	8,084,000	7.45	
Resection	8,920,000	8.67	685,000
Discounted (3%/y)			
LAT	6,904,000	6.38	
Resection	7,582,000	7.27	764,000

ICER: incremental cost-effective ratio

表9 費用効果(QALY)

Treatment	Cost(Yen)	QALYs	ICER (Yen/QALY)
Not discounted			
LAT	8,054,000	4.96	
Resection	8,918,000	5.74	1,099,000
Discounted (3%/y)			
LAT	6,877,000	4.26	
Resection	7,580,000	4.83	1,233,000