

201314016A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

「より有効ながん医療政策の決定に資する、
がん対策に対する医療経済評価に関する研究」

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小松 恒彦

平成26(2014)年5月

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

「より有効ながん医療政策の決定に資する、
がん対策に対する医療経済評価に関する研究」

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小松 恒彦

平成26(2014)年5月

目 次

I. 総括研究報告書

- より有効ながん医療政策の決定に資する、
がん対策に対する医療経済評価に関する研究 7
帝京大学医学部第三内科 小松 恒彦

II. 分担研究報告書

- がんの予防・早期発見の費用対効果に関する研究 23
東京大学医科学研究所附属病院内科 湯地 晃一郎
- がんの予防・早期発見の費用対効果に関する研究 27
医療法人桐友会まなベクリニック 眞鍋 文雄
医療法人桐友会まなベクリニック 塚本 定
- がん患者における間接費用に関する研究 33
筑波記念病院つくば血液病センター 鞍馬 正江
筑波記念病院つくば血液病センター ターンブル 聡子
- がん患者の精神社会的費用に関する研究 43
筑波記念病院リハビリテーション部 斉藤 秀之
筑波記念病院リハビリテーション部 後藤 吾郎
筑波記念病院リハビリテーション部 佐川 真美
- 消化器がんの予防・早期発見・治療における
費用対効果に関する研究 51
筑波記念病院消化器内科 池澤 和人
日立総合病院外科 丸山 常彦
- がん患者の精神社会的費用における精神的ケアに関する研究 59
東京大学医科学研究所 梶玉 有子

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）

平成 25 年度総括研究報告書

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業

（課題番号：H 2 3-がん臨床—一般-0 1 8）

より有効ながん医療政策の決定に資する、 がん対策に対する医療経済評価に関する研究

研究代表者 小松恒彦 帝京大学医学部第三内科 教授

研究要旨

本研究の成果により、がんに必要な費用区分ごとの費用が明確となり、医療政策立案や国民の理解向上に資することができる。医療政策的な介入が有用ながんは、特異的な予防法や根治的治療に繋がる検診法がある、胃がん、大腸がん、乳がん、子宮頸がんと考えられる。肺がんについては新たな検診法の導入が必要であろう。新たながん対策を検討する上で「費用便益分析」による分析は、その施策の費用対効果を明らかにし、持続可能性の評価も可能である。

研究分担者

湯時 晃一郎	東京大学医科学研究所附属病院内科助教
眞鍋 文雄	医療法人桐友会理事長
斉藤 秀之	筑波記念病院リハビリテーション部部长
鞍馬 正江	筑波記念病院つくば血液病センター次長
池澤 和人	筑波記念病院消化器内科部長
児玉 有子	東京大学医科学研究所

A. 研究目的・背景

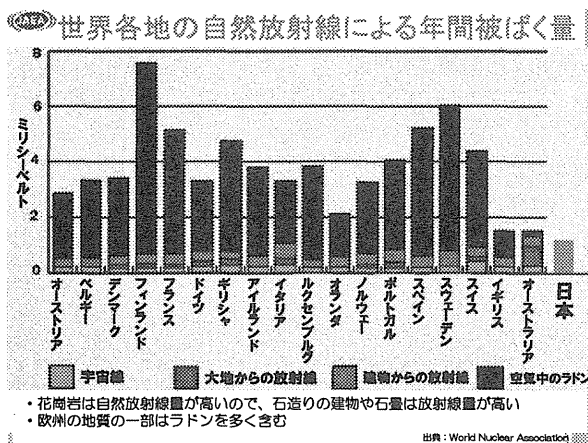
本研究の目的は既にコンセンサスの得られているデータを活用し、がんに関わる費用およびその区分を示し、がん医療政策決定に

資する医療経済評価を提示することにある。

本研究は、ともすれば理解が難しい医療経済評価の結果を、多くの人に分かりやすい形で提示し、広く国民の理解を得ることを重視し

た。

繰り返しになるが、がん罹患に伴う費用は、直接費用、間接費用、精神社会的費用に三分される。この費用区分はがんに限らず様々な疾患にも当てはまるが、「がん」という疾患の性質から、他の慢性疾患と比べて特徴がある。「がん」の特徴を以下に列挙するが、第一に「予防が極めて難しい」ことがあげられる。勿論、喫煙は多くのがんのリスクとなる。近年、ウイルスや細菌の慢性持続感染（具体的にはヒトパピローマウイルス（HPV）やヘリコバクターピロリ菌（HP））による炎症巣ががんの発生母地となることがコンセンサスとなりつつある。しかし「禁煙」を除けば何らかの生活習慣の改善ががん予防に繋がるというエビデンスはない。喫煙ですら、全ての喫煙者が気道系のがんを発症するわけではなく、逆に非喫煙者の肺がんもあるわけで、絶対的な要素ではない。大気中の「ラドン」が肺がんを引き起こすとの報告もあるが¹⁾、こうなると個人レベルでは如何ともし難いであろう。



第二に「根治的治療に繋がる早期発見が可能ながんは少ない」ことである。さらに日本

においては、その数少ないがんの検診受診率も 20-30%と大きく低迷していることである。現在日本で行われているがん検診は、肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、子宮頸がんの5つである。個々のがん検診について概説すると、肺がん検診は年1回の胸部単純X線検査(X-p) (ヘビースモーカーは喀痰細胞診を併用)。日本における評価は「I-b (死亡率減少効果がある相応の根拠あり)」とされているが、欧米では「I-c (死亡率減少効果がない相応の根拠あり)」とされており、米国の US Preventive Task Force (USPSTF) の勧告ランクも「I (勧める根拠も否定する根拠も不十分)」である。日本人の肺がん死亡者数は増加しており、2011年には7万人を越えた。肺がん検診受診率は25%程度と低いが、一般の検診等で胸部X-pを受ける国民は相当数いることを考慮すると、胸部X-pでは根治的治療に繋がるような肺がんの早期発見は難しいと考えざるを得ない。2012年に USPSTF は暫定的な勧告として、ヘビースモーカー (30 pack a year 以上) に対する肺低線量 CT 検査を勧告ランク「B (推奨する相応の根拠がある)」とした。過剰診断・治療と CT 被爆による肺がん増加のリスクはあるが、肺がん死亡を14%減少させることが見込まれている。

胃がん検診は年1回の胃X線検査であり、評価は「I-b」、日本では男性61%、女性50%の胃がん死亡率が減少するとされています²⁾。しかし検診受診率は30%前後と低迷。近年、日本人の胃がんのほとんどはHP慢性感染による萎縮性胃炎を母地として発症することが判明したため、HP抗体とペプシノーゲンを

組み合わせた「ABC 検診」が急速に広まりつつある。ABC 検診は厳密にはリスク層別化であり直接的な胃がん検診ではないが、胃がんリスクが高い対象者に HP 除菌や胃検査（実際は胃内視鏡検査が多いと思われる）を促す仕組みである。

大腸がん検診は年 1 回の便潜血検査で、評価は「I-a（死亡率減少効果がある十分な根拠あり）」である。便潜血陽性者は精密検査として大腸内視鏡検査を受ける必要がある。これだけのエビデンスがありながら、検診受診率は 30%未満と低迷、大腸がん死亡者数も増加している。この事実は、日本人はエビデンスだけではがん検診を受診する動機としては不十分であることを示している。大腸内視鏡検査は予約検査で診療として行われるため、外来受診、日程調整（休職等）が必要であり、かつ検査ができる病院や医師も限られており、さらに検査自体の苦痛も決して少なくはない。欧米のように、1 回検査を受け異常がなければ、5-10 年の間隔を空けることを検討する必要がある。

乳がん検診は年 1 回のマンモグラフィーで、評価は「I-a（50 歳以上）」「I-b（40 歳代）」である。50 歳以上はマンモグラフィーで問題ないと思われるが、30-40 歳代や *BRCA* 変異を有する女性においては未だ異論の多い部分である。詳細は補遺 1 を参照されたい。

子宮頸がん検診は年 1 回の頸部擦過細胞診で、評価は「I-a」である。これほど確実に早期発見が可能で、しかも多くは低侵襲の円錐切除術で根治する。しかし子宮頸がんで亡くなる女性は、40 歳未満 191 人、40-49 歳

407 人（2012 年）³⁾にも上り、検診受診率は 30%にも満たない。特に子供がいる女性の場合、残された家族の精神的負担（精神社会的費用）は極めて大きいであろう。多くの女性が検診を受ける仕組みを考えることで、必ずしも HPV ワクチンなしで、子宮頸がんは撲滅し得るし、またそれを目指すべきである。

B. 研究方法

1. 既存の報告からなる、費用区分マトリックス

- (ア) 既存のデータ・報告・医療点数等から、本研究で対象とした 10 のがんの費用区分毎の費用を表記した。
- (イ) 既存の報告はないが、データベースや他の指標から簡易的に推計できた費用については、その金額を表記した。

2. 費用便益分析の実例

- (ア) 胃がん、子宮頸がんにおいて、モデルを作成し費用を推計し分析した。

C. 研究結果

1. 費用区分毎のがんに要する費用をマトリックスに一覧表示

- (ア) 報告のある費用、簡易的な推計値等、現時点で示せる具体的な金額をマトリックス（図 1）に示した。

2. 費用便益分析の実例

- (ア) プロジェクト 1 「20 歳のピロリ除菌」における費用便益分析を図示する（図 2）。投じた費用に対し、十分な便益が予測される。

①モデルA: 20歳男性。ピロリ陽性と判断され除菌に成功した。胃癌発症せず。要する費用は；ピロリ除菌：5,000円＋ピロリ検診：2,000円＝7,000円。

②モデルB: 50歳男性。ピロリ検査も胃癌検診も受診せず。進行胃癌を発症。非根治的治療を受けたが1年で死亡。要する費用は；非根治的治療280,000円＋（通院費用5,300円×20＝106,000円）＋間接費用73,000千円＋精神社会的費用19,000千円＝92,386千円

● 日本全体での試算および費用便益分析

- (1) 20歳人口(2013) = 1,219,000人
- (2) ピロリ検診費用 = 2,000 × 1,219,000 = 2,438百万円
- (3) 20歳ピロリ陽性率 = 13.6%
- (4) 20歳ピロリ保菌者 = 1,219,000 × 0.136 = 165,784人
- (5) ピロリ除菌費用 = 5,000 × 165,784 = 829百万円
- (6) 50歳未満の胃癌死亡(2011) = 1,176人
- (7) 死亡による損失(間接費用) = 1,176 × 73,000千円 = 85,848百万円
- (8) 費用便益分析 = 85,848百万円 - (2,438百万円 + 829百万円) = 82,581百万円
- (9) 結論：20歳のピロリ除菌は30年後に大きな便益を生む。

(イ) プロジェクト2「14歳女子のHPVワク

チン接種」における費用便益分析を図示する(図3)。投じた費用に対し、主にワクチン費用による負の便益が予測される。

① モデルC: 14歳で子宮頸がんワクチンを接種。30歳から毎年子宮頸がん検診を受診、40歳で0期の子宮頸がんと診断された。円錐切除術を受け根治した。要する費用は；子宮頸がんワクチン50,000円＋（子宮頸がん検診2,000円×11＝22,000円）＋円錐切除術260,000円＋（通院費用6,700×4＝27,000円）＋間接費用311,000円＋精神社会的費用0円＝670,000円。

② モデルD: 子宮頸がんワクチン未接種。子宮頸がん検診も受診せず。40歳でIIIb期の子宮頸がんと診断された。拡大子宮全摘術、放射線照射、抗がん剤治療を受けたが3年で死亡した。要する費用は；非根治的治療(拡大子宮全摘術＋放射線照射＋抗がん剤治療)1,600,000円＋（通院費用6,700円×72＝482,400円）＋間接費用50,000,000円＋精神社会的費用55,000,000円＝107,082,400円。

● 日本全体での試算および費用便益分析(14歳女性全員に子宮頸がんワクチンを接種した場合の推計値からの分析)

(ア) 予防に関する費用 (モデル C)

①14 歳女性人口 (2013) = 583,000 人

②子宮頸がんワクチン費用 = 50,000 円

③ ワクチン接種総費用 = 50,000 x
583,000 = 29,150 百万円

(イ) 検診に関する費用 (モデル C)

①子宮頸がん検診受診率 = 30%

②子宮頸がん検診受診者数 = 583,000 x
0.3 = 174,900 人 (厳密には他の死亡
数を差し引いた 30-40 歳女性の年齢別
人口での積算が必要)

③子宮頸がん検診受診費用の期待値
= 55,000 円

④子宮頸がん検診総費用
= 55,000 x 174,900 = 9,620 百万円

(ウ) 根治的治療に要する費用 (モデル C)

①40 歳未満女性子宮頸がん発症数 (2008)
= 9,095 人

②子宮頸がんワクチン発がん阻止率
= 70%

③ワクチン接種後予想発症数
= (1-0.7) x 9,095 = 2,728 人

④根治的治療費 = 260,000 円

⑤間接費用 = 310,000 円

⑥非医療費用 = 27,000 円

⑦総費用,
= 2,728 x (260,000+310,000+27,000)
= 1,629 百万円

(エ) 子宮頸がん死亡による損失 (モデル D)

①40 歳以下女性子宮頸がん死亡数 (2011)
= 245 人

②死亡損失による総費用
= 245 x 107,082,400 = 26,235 百万円

③費用便益分析 (百万円) = 26,235 -

(29,150+9,620+1,629) = -14,164 (赤字)

結論: ワクチン費用が高額のため、負の便益
となる (ワクチン費用 25,000 円で損益 0 とな
る)。

D. 考察

本研究の成果により、多くの国民が、
がんにおける予防・検診・根治的治
療・非根治的治療に要する費用および
間接費用・精神社会的費用を身近な具
体的数値として容易に理解すること
が可能となった。さらに費用対効果を
費用便益分析という、結果が明確な手
法で示すことで優先的に行うべき施
策や国民への啓発活動などの決定に
有益である。

がんの費用区分毎のマトリックス
が作成され、各々の項目の重要性や費
用対効果が明確となり、極めて具体
的なイメージを基とした議論や施策決
定が可能となる。医療政策は費用対効
果のみで論じることにはできないが、社
会に還元する持続可能性のある施策
を行うには費用的な担保が不可欠で
ある。従来、費用対効果は医療費用の
範疇でのみ論じられていたが、本研
究から医療費用はがんに関する費用の
一部でしかなく、むしろ間接費用や精
神社会的費用が高額であると判明し
た。よって、がんの予防や検診に要す
る費用は医療費の枠組みに拘泥され
るのではなく、国益を増やすことを考

えた俯瞰的な立場から論じられるべきである。Luengo-Fernandez らは、2008 年の欧州連合でのがん罹患数 2.45 百万人、がん死亡数 1.23 百万人、その経済的負担は €126 billion と膨大であり、がん医療へのより効率的な財源の割り当てが望ましいと報告した (Lancet Oncology 2013)。

本研究の限界は「既存のデータ」を前提としたため、非医療費用、間接費用、精神社会的費用など、既存の報告がほとんどない費用については簡易的な推計値、または未知、とせざるを得なかったことである。しかし「どこまでが既知か」が判明し、がんに関する費用の全貌を明らかにするための研究課題が明示されたことは、今後の発展に繋がると考えられる。

本研究の成果は、がん罹患に伴う医療費の低減のみならず、働き盛り世代をがんで失うという国益の損失を未然に防ぐことに繋がるであろう。がんを撲滅することは不可能だが、がんによる損失を最小化し不幸を減らし国益を増大させることは、国民共通の目標になり得ると確信される。

E. 結語

本研究の成果により、がんに要する費用区分ごとの費用が明確となり、医療政策立案や国民の理解向上に資することができる。医療政策的な介入が

有用ながんは、特異的な予防法や根治的治療に繋がる検診法がある、胃がん、大腸がん、乳がん、子宮頸がんと考えられる。肺がんについては新たな検診法の導入が必要であろう。新たながん対策を検討する上で「費用便益分析」による分析は、その施策の費用対効果を明らかにし、持続可能性の評価も可能である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

①論文発表

- (1) Isshiki T, N Takei, N Hagino and T Komatsu. Estimation of travel time and costs required for cancer patients to receive outpatient treatment using electronic medical record data. PLOS ONE *in submit*

②学会発表

- (1) T. Isshiki, Y. Kimura-Nishide, T Komatsu. Cost-benefit analysis for gastric and cervical cancers: Public health oncology in Japan. European Cancer Congress 2013 (Amsterdam), <http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu/Scientific-Programme/Abstract-search.aspx#>
- (2) T. Isshiki, Y. Kimura, N. Takei, N. Hagino, T. Komatsu. Estimation of

travel time and costs required for patients with cancer to receive outpatient treatment using electro medical record data. American Society of Clinical Oncology's Quality Care Symposium 2013 (San Diego),

<http://meetinglibrary.asco.org/content/120043-140>

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし

参考資料

- ① Radon: The silent killer in your home. USA TODAY. April 27, 2014. <http://www.usatoday.com/story/news/nation/2014/04/27/radon-gas-lung-cancer/5464531/>
- ② がん情報サービス . http://ganjoho.jp/professional/pre_screening/screening_stomach.html
- ③ がん情報サービス . <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>

	予防!	検診*1	根治的治療*3!	非根治的治療*4!	間接費用! 非医療費用*5!	精神社会的費用
肺がん	(禁煙)	CT*2 15,000円	1,900千円	3,000千円	38,000千円*6 7,400円	37,000千円*6
胃がん	ピロリ検査! 5,000円	ピロリ抗体! 2,000円	700千円	2,200千円	78,000千円*6 5,800円	18,540千円*6
大腸がん		1回あたり 24,000円 15,000円	700千円	5,400千円	39,200千円*7 5,100円	
肝がん	HBワクチン! 7,200円	(肝臓治療)	2,130千円	various	39,200千円*7 6,600円	
膵がん			2,400千円	3,000千円	4,000円	
乳がん	遺伝子! 解析?	マンモグラフィ! 5,000円!	1,300千円	4,000千円	41,500千円*8 6,200円	
前立腺! がん		PSA*9! 1,400円	700千円	1,400千円	4,600円	
子宮頸! がん	HPVワクチン! 50,000円!	頸がん検査! 2,000円	200千円	1,000千円	34,000千円*9 6,700円	35,000千円*9
悪性! リンパ腫			1,700千円	various	3,200円	
多発性! 骨髄腫				4,300千円	7,500円	

—状況—

- 5: 確定!
- 4: 要調査!
- 3: 簡易推計値!
- 2: 既報なし!
- 1: 未確立

*1: 1回当たり費用
 *2: 喫煙高リスク対象
 *3: 0-I期の治療費
 *4: IV期の治療費
 *5: 1回の通院費用
 *6: 60歳男性、2年生存
 *7: 50歳男性、1年生存
 *8: 40歳女性、1年生存
 *9: 40歳女性、3年生存

図1. 既存の報告および簡易推計値による、がんにかかる費用区分毎の金額を示すマトリックス。

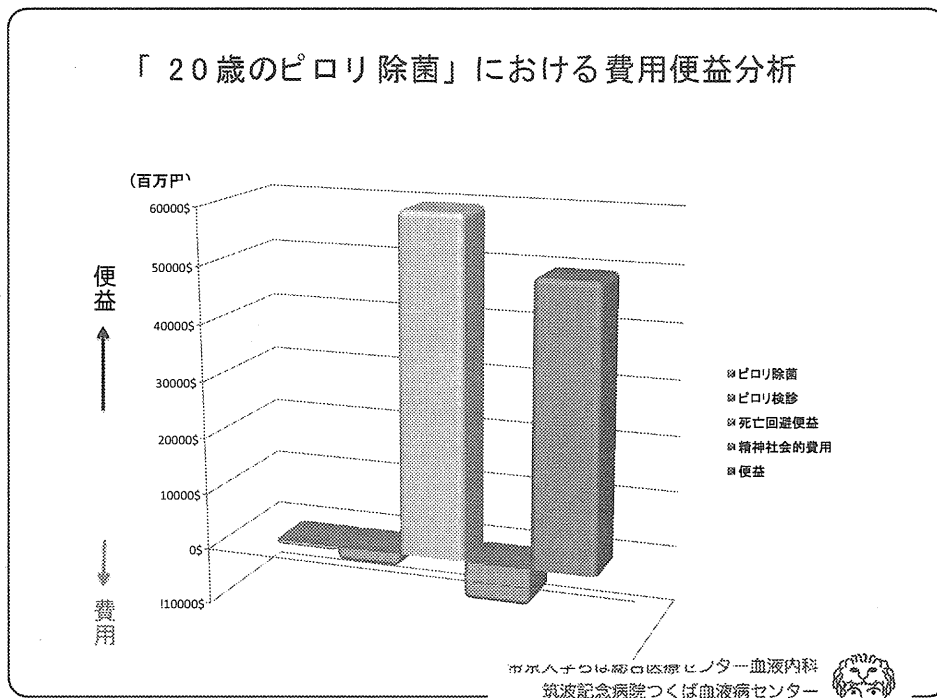


図2. プロジェクト「20歳のピロリ菌除菌」における費用便益分析の図示。投じた対策により大きな損失が回避され、その結果多大な正の便益が生じる。

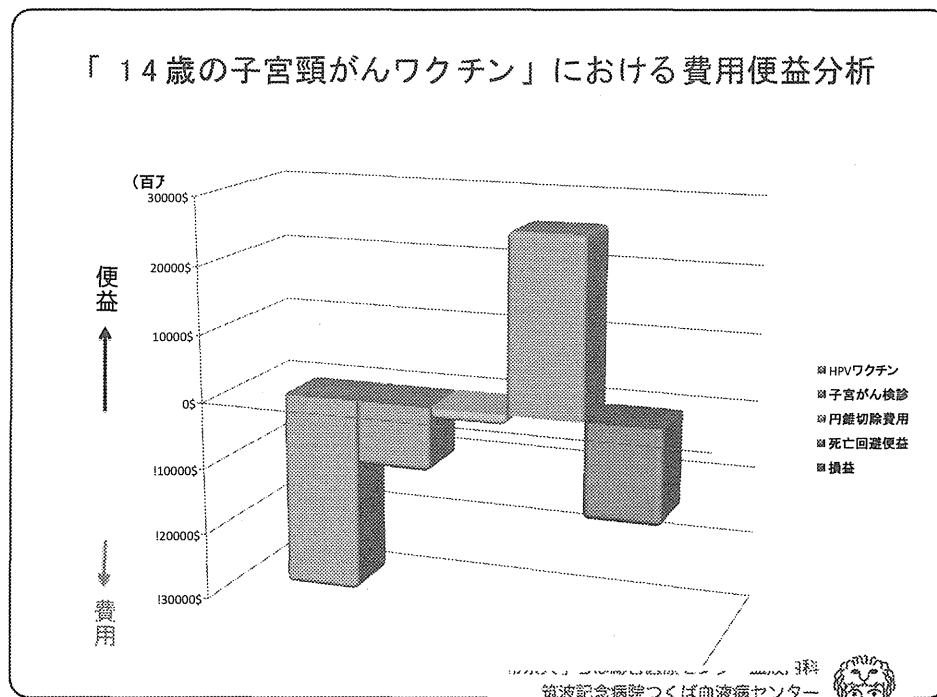


図3. プロジェクト「14歳女子のHPVワクチン全員接種」における費用便益分析の図示。
 ワクチン費用が高むため負の便益が生じてしまう。

補遺：乳がんに関する聞き取り調査

年月日：平成 25 年 8 月 13 日

発言者：坂東裕子 筑波大学附属病院乳腺外科 准教授

聞き取り者：小松恒彦 研究代表者

場所：筑波大学附属病院 B 棟 11 階 1136

- 1 予防について
 - 1.1 非特異的予防法：なし
 - 1.2 特異的予防法：他のがんと同列には論じられないが「BRCA 変異（遺伝子検査）」を行い「変異あり」であれば乳がん超高リスク（70-80%発症）である。
- 2 検診について
 - 2.1 マンモグラフィー
 - 2.1.1 エビデンスがあるのは、50 歳以上女性に限られる。
 - 2.1.2 日本人に多い「dense（実質性：乳腺組織が多い）breast」には向いていない。即ち、若年女性には利点が少ない。
 - 2.1.3 「fatty（脂肪優位型）breast」は、背景が黒くなるため発見しやすい。
 - 2.1.4 日本人は乳房が小さい女性が多いため分かりにくい。
 - 2.1.5 石灰化がある乳がん（転移しにくい）を見つけやすい。
 - 2.2 乳腺エコー
 - 2.2.1 現実には既に広く行われている。
 - 2.2.2 熟練した技師が必要である。
 - 2.2.3 30-40 歳代の乳がん発見は、自己検診またはエコーが多い。
 - 2.2.4 石灰化がない乳がん（転移しやすい）を見つけやすい。
 - 2.3 MRI
 - 2.3.1 BRCA 変異あり、の女性に対し欧米では半年毎の造影 MRI 検査が推奨されている。
 - 2.3.2 乳腺 MRI には特別なコイル（100 万円程度）が必要で、読影医の数も限られているので、全女性を対象とした検診は現実的には難しい。また MRI ガイド下生検も確立されていない。
 - 2.3.3 若年女性では乳腺症との鑑別が困難であり偽陽性が多い。
 - 2.4 PET
 - 2.4.1 検診として広く陽性を拾うには有用な可能性がある。

- 2.4.2 検診として行うには費用、施設の困難である。
- 2.4.3 乳房専用 PET が開発されてきており、今後が期待される。
- 2.5 検診のまとめ
- 2.5.1 感度が優れるのは PET。
- 2.5.2 BRCA 変異陽性例の乳がんは「triple negative (予後不良)」が多く、MRI も有用と考えられる。
- 2.5.3 日本人のコホート研究がないため、欧米と同じであろうとの前提で考えられている。
- 2.5.4 MRI や PET については先進医療の適用が考えられている。

3 根治的治療について

- 3.1 浸潤がん (40 歳代) に対する治療概論
- 3.1.1 部分切除+放射線照射が 80%、全切除が 20%。
- 3.1.2 adjuvant 治療は 70%程度が受ける。60-70%はホルモン療法、10年治癒率 70-75%。ホルモン療法の副作用は骨粗鬆症。
- 3.1.3 Her2 陽性例に対してはハーセプチンを上乗せする (adjuvant 症例の 10-20%)。
- 3.1.4 抗がん剤による adjuvant 療法は AC+Taxan、3 週間毎 6 ヶ月が標準。
- 3.1.5 adjuvant 治療は 10 年続ける。10 年経っても再発はある。
- 3.1.6 ホルモン陰性例は AC+Taxan 6 ヶ月で終了する。2 年無再発なら治癒の可能性がある。
- 3.1.7 術後 5 年まではホルモン陰性例の再発が多いが、5 年を越えると逆転する。
- 3.2 AC-T 療法 (1 コース=21 日)
- 3.2.1 Adriamycin 60 mg/m², day 1 (または epirubicin 60-75 mg/m², day 1) + Cyclophosphamide 600 mg/m², day 1。通常 8-10 コース (効果がある限り続ける)。

4 非根治的治療について

- 4.1 病期 IV 期症例について
- 4.1.1 前提として治癒はない。5 年生存率 40-50%。
- 4.1.2 ホルモン陽性例は、まずホルモン療法。引き続き抗がん剤治療。
- 4.1.3 ホルモン陰性例は抗がん剤治療。
- 4.1.4 ホルモン陽性+Her2 陽性なら 50%生存が 3-4 年。
- 4.1.5 共に陰性なら 50%生存は約 2 年。
- 4.1.6 7th line まで進む人もいる。

- 4.1.7 通常、病診連携は困難（専門性が高すぎる）。
- 5 間接費用について
 - 5.1 知見を持ち合わせておりません。
 - 6 精神社会的費用について
 - 6.1 長期に渡り治療を続けながら生活し続けるので、おそらく精神社会的費用は高額と推察される。
 - 6.2 独身女性は仕事が大事。
 - 6.3 子供あり女性は長く生きたい。
 - 6.4 家庭破綻も稀ではない。
- 7 まとめ
 - 7.1 対象を絞って濃厚な検診をすべき。逆に骨シンチなど無用な検査を止めるべきである。
 - 7.2 *BRCA* 変異陽性であれば、実際 70-80%乳がんを発生し、多くは「triple negative」で抗がん剤治療が必須なタイプである。予防切除か半年毎の造影 MRI か運命を受け入れるか、の何れかである。
 - 7.3 非浸潤がんであれば、手術（+放射線）でほぼ治癒するが、その状態で発見されるのは 10-15%しかない。せめて 30%になれば社会的な有用性が得られるであろう。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）
平成 25 年度 分担研究報告書

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業
「より有効ながん医療政策の決定に資する、
がん対策に対する医療経済評価に関する研究」
（課題番号：H 2 3 -がん臨床-一般-0 1 8）小松班

がんの予防・早期発見の費用対効果に関する研究

研究分担者 湯地 晃一郎 東京大学医科学研究所附属病院

研究要旨

本研究では、がん医療における費用対効果に関する研究を実施した。初年度研究の子宮頸がん、2年目の HBV 関連肝臓がんにつき、3年目は BRCA 変異乳がんモデルの費用推計に関する研究を行った。

A. 研究目的

がんの予防・早期発見の費用対効果に関する研究の一環として、BRCA 変異乳がんモデルの費用推計に関する検討を行った。

本年、女優のアンジェリナ・ジョリーさんが遺伝性乳がん・卵巣がん症候群であることを明かし、マスコミで大きく報道され、一般人の認知度が大きく高まった。

B. 研究方法

3年目研究では、BRCA 変異家族性乳がんの費用推計について検討した。

臨床上的特徴としては、40歳以下の若年での乳がん発症、両側あるいは片側の乳房に複数の乳がん発症、乳がんに加え卵巣がん・卵管がん・腹膜がん・すい臓がん・前立腺がんの発症、男性乳がんの発症、さらに家族歴で複数の家族に乳がんや卵巣がんの発症などが挙げられる。米国 NCCN ガイドラインにより遺伝子検査の対象者が定められている。また本邦では、乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編」（日本乳癌学会誌）に、総説「遺伝性乳癌、遺伝子検査、遺伝カウンセリング」が加えられている。

C. 研究成果

1) 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)は、乳がんや卵巣がんを高いリスクで発症する遺伝性腫瘍の1つである。BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子の生殖細胞由来の病的変異を原因とする。将来乳がんおよび卵巣がんに罹患するリスクが極めて高くなる。

欧米では、米国に 600 万人が居住するアシ

ユケナージ系ユダヤ人において BRCA1/2 の変異率は 2.5%、40 人に 1 人と高率である。このうち 90%以上の患者で 3 種類の変異型のいずれかが陽性となり、創始者変異として知られている。このため、米国ではユダヤ人の場合、3 種類遺伝子変異の検査がスクリーニング検査として実施される。非ユダヤ人の場合、全エキソン直接塩基配列決定が最初に行われる。非アシケナージ系白人の変異率は 13%、アジア系アメリカ人の変異率は 24.5%と報告されている。本邦では家族性乳癌の定義にあてはまる患者は 15-20%、そのうち遺伝子検査では 135 例中 36 例、26.7%で BRCA1/2 が陽性との報告がされた(Sugano K et al, Cancer Sci., 99:1967-1976, 2008)。日本人では BRCA1 および BRCA2 の遺伝子変異にホットスポットが存在しない。また、BRCA1 で若年発症の傾向が強く 40 歳を過ぎての卵巣がんのリスクも高まるとされている。

2) BRCA1/BRCA2 遺伝子検査の現状

BRCA1/2 遺伝子検査は、HBOC を確定診断できる唯一の検査である。BRCA1 と BRCA2 は米国 Myriad Genetic 社により特許出願・登録されていたが、本年 6 月 13 日に米国最高裁は、自然界に存在する配列に特許性は認められないと、一部特許を無効とする判断を下した。これは前述のアンジェリナ・ジョリーさんの告白記事発表の直後であった。

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の確定診断は、末梢血 7~10ml 中の白血球から抽出し

た DNA を用いた遺伝子解析にて行う。体細胞ではなく、生殖細胞系列の遺伝学的検査を行う。現在は HBOC の遺伝子診断はこの二つの遺伝子配列の異常をすべての exon および exon-intron 境界を PCR-direct sequence 法により解析する。BRCA1 の 22 個の exon、BRCA2 の 28 個の exon が存在し、82 のプライマーセットを用いる。欧米・本邦で exon 単位の欠損が報告されていることから 3), 発端者の遺伝子診断では、通常の PCR-direct sequence 法の他に遺伝子の再構成を検出する MLPA 法 (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) も同時に実施する必要がある。結果の解釈は、Myriad 社の保有するデータベースに基づき行われ、Deleterious(病的変異)、Suspected Deleterious (病的変異疑い)、Uncertain (病的かどうか未確定)、Favor Polymorphism (遺伝子多型と思われる)、変異を認めず、の 5 種類で、報告書が発行される。

欧米では、家族歴の濃厚な患者およびその家族に対して遺伝カウンセリングを施行し、希望者には BRCA1/2 遺伝子の変異を同定する検査を行い、治療方針決定、さらには検診・発症予防にも遺伝子検査が活用されている。薬物療法では、BRCA1 変異患者では triple negative 患者が多く、PARP1 阻害薬などの分子標的療法が用いられつつある。また、BRCA2 変異患者に対しては、タモキシフェンによる予防の研究もある。

韓国においては、BRCA1/2 遺伝子に特許が