

科学的な根拠は否定されている。またビームゲンはチメロサルというエチル水銀を0.001w/v%含むが、魚の摂取量が多い日本人ではほぼ問題にならない含有量であると考えられる。

成人の抗体獲得率は、ビームゲンが約96%、ヘプタバックスⅡが約92%である。若いほど抗体獲得率が高い傾向にあり、40歳までの抗体獲得率は95%、31-40歳で90%、60歳以上になると65-70%に落ちる。また生後6ヶ月以内にHBVワクチンを接種した場合、22年後も87%にHBs抗体、またはブースターによる免疫応答が確認されている。一般的に、ワクチン接種後の防御効果は20年以上続くと考えられているが、抗体持続期間は個人差が大きく、3回接種完了後の抗体価が高い方が持続期間も長い傾向がある。全接種者の10%前後では抗体獲得率が低いが、この場合は追加接種、高用量接種、接種方法変更（皮内接種）などで対応する。

HBVキャリア化予防効果については、1,200人の児童を対象にワクチン接種時の7歳から14歳まで経過観察を行ったデータが存在する。1200人中11人がHBc抗体が陽転化したものの、HBVキャリア化した児童は0名であった。

2) HBVワクチン接種の現状

HBVワクチン接種の現状であるが、現在3回接種が行われている。免疫不全患者、透析患者などでは高容量ワクチン・4回接種を検討する。一般的な接種スケジュールは0、1、6ヶ月に筋肉内又は皮下接種する。3回接

種後にHBs抗体が獲得されていない場合には、追加接種を行う。

まず、HBVキャリア母親からの母子感染予防を目的とした新生児への接種であるが、HBIGとの併用を行う。HBVワクチンは、0.25mlを1回、生後2-3ヶ月に皮下に注射する。更に0.25mlずつを初回注射の1ヶ月後及び3ヶ月後の2回接種する。

医療従事者・ハイリスク地域への渡航者などへのB型肝炎の予防であるが、通常、0.5mlずつを4週間隔で2回、更に20-24週を経過した後に1回0.5mlを皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の対象者には接種量を0.25mlに減量する。

HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防であるが、HBIGとの併用を行う。通常、0.5mlを1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に0.5mlずつを初回注射の1ヶ月後及び3-6ヶ月後の2回、同様の方法で注射する。なお、10歳未満の対象者には接種量を0.25mlに減量する。HBV曝露後には早期（7-14日後まで）のHBIGの筋肉内接種及びHBVワクチン接種で感染予防効果が期待される。

HBV持続感染の多くは5歳未満での感染によって生ずる。日本では新生児期の母子感染防止対策が1986年に開始されており、母子垂直感染の95%以上が防止されるようになった。母子感染例の多くは、感染時に免疫機能が未発達のためウイルスを異物として認識せず、無症候性HBVキャリアとなる。

HBV母子感染予防を行わないと母親がHBe抗原陽性HBVキャリアの場合約90%の確率で出生児はHBVキャリア化する。母親がHBe抗原陰性HBVキャリアの場合出生児HBVキャリア化率は10%程度である。母子感染の他、乳幼児の水平感染もHBVキャリアへ高率に移行する。多くのHBVキャリアはHBe抗原消失後HBe抗体陽性化するセロコンバージョンを経て肝機能が正常化するが、10～15%は慢性肝炎に移行する。慢性B型肝炎患者の10～15%が肝硬変、肝がんに行進する。

HBVワクチン接種は、HBVキャリアの約10-15%が移行する慢性肝疾患防止対策及び周囲への感染源対策として極めて重要である。HBVに起因する肝がんの死亡者は本邦で年間5,000人程度、肝硬変による死亡者は1,000人程度と推計されている。肝がん予防ワクチンとしてのHBVワクチンは極めて重要である。

3) HBV ワクチンの費用対効果について

我が国はセレクトティブワクチネーションが行われているが、HBV陽性者率が高いアジア・アフリカ諸国や慢性化しやすい遺伝子型A型の多い欧米では、全乳児にユニバーサルワクチネーションが行われている国が多く、193ヶ国中の158ヶ国（82%）を占める。WHOは加盟国にユニバーサルワクチネーションの導入を呼びかけている。米国ではユニバーサルワクチネーションに加えて、11-12歳児のワクチン接種履歴の確認とキャッチアップ接種、州による就学時のワクチン接種完了要請が行われている。

先進国でユニバーサルワクチネーションを施行していないのは日本とイギリス、北欧3国、オランダのみであったが、近くイギリスも定期接種化を予定している。さらにイギリス・北欧3国・オランダの接種対象者は日本より広い。また海外では接種回数を減らすため、各種混合ワクチンが使用されている。

母児感染予防事業によりHBVキャリア母親からの母児垂直感染をほぼ防げるようになってきていること、さらに慢性化率が低いと考えられてきたからである。しかしながら外来種である遺伝子型A型のHBVキャリアが増加してくると、水平感染の防止が必要となり、ユニバーサルワクチネーションの検討が必要であり、日本でのHBV感染予防対策を、今後どのように進めたらよいかを議論されている。キャリアの率、遺伝子型、HBV感染により発症する疾患・死亡、医療費・ワクチン費用、伝播経路などのデータが必要である。

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会B型肝炎ワクチン作業チーム・厚生労働科学研究班が、HBVワクチンの医療経済的評価についてマルコフモデルを構築しQALY及び医療費の比較を試みている。モデル構築に必要な疫学情報および効用値情報は、国内外の先行研究を参考とし、B型急性肝炎新規発症者数についてはDPCデータ推計値より年間2,280人としている。費用に関しては保健医療費のみを考慮し分析し、妊婦の抗原検査と対象児への予防プロトコルにかかる費用、非対象児に対す

るワクチン接種にかかる費用、HBVに関連した疾患群（急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌）にかかる医療費が全て含まれている。1人当たりのQALYは、セレクトティブワクチネーションで30.9772QALY、ユニバーサルワクチネーションで30.97812QALYとなり、1人当たりの保健医療費は、セレクトティブワクチネーションで1,824円、ユニバーサルワクチネーションは18,691円とであった。これより増分費用効果比（ICER）は¥18,300,515/QALYと推定された。医療費では差分が¥712となり、ユニバーサルワクチネーションによる削減効果がみられた。乳児人口（2009年107.8万人）にユニバーサルワクチネーションを実施した場合、接種費用として、189.5億円が発生するが、しかしワクチン投与によってHBVに関連した疾患群（急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌）にかかる医療費を7.7億円削減できるため、総コストの増分は181.8億円と試算されている。ワクチン接種にかかる費用は保険収載情報をもとに¥18,696（1回当たり6,232円）を推計値としているが、先行研究ではアイルランドでは€36、米国では接種費用を含めて\$56としている。WHOではHBVワクチン1回接種を\$0.42と見積もる専門家もあり（<http://www.aidsmap.com/en/news/1A48830A-07A1-447C-86CE-D03CD90FF7FE.a>sp）、費用低減が我が国のユニバーサルワクチネーション導入の一助になることが期待される。

D. 考察

HBVワクチンはB型肝炎の慢性化、さらには関連疾患への伸展を予防し、副反応も少ない有用なワクチンである。B型肝炎母子感染防止事業により、垂直感染による新たなHBVキャリア発生は10分の1に減少し、将来的には母子感染のHBVによる肝硬変、肝がんはほとんどみられなくなる可能性がある。一方、近年の遺伝子型A型の増加、性的行動の変化、諸外国からの移住民の増加などによりHBVキャリア率が増加する可能性があり、これまでのハイリスク児に対する感染防止対策、医療従事者への感染防止対策に加えて、思春期までのユニバーサルワクチネーションの検討は極めて有用ではないかと考える。他のワクチンとの優先順位も含めて、今後検討が必要である。また、わが国では20年前の第一世代HBワクチン開発当初にワクチンが高価であり供給量が少なかったためハイリスク児のみが対象とされた状態が現在まで続いている。HBVワクチン普及のためには価格低減化が重要であり、諸外国との価格差を鑑みた検討が必要である。

E. 結論

ワクチン接種の現状・ワクチンの費用効果について検討した。現在日本ではセレクトティブワクチネーションが、ハイリスク児・医療従事者・渡航者などのみに行われているが、今後ユニバーサルワクチネーションの検討が必要である。

F. 研究発表

1.論文発表：なし

2.学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得：なし

2.実用新案登録：なし

3.その他：なし

3) BRCA 変異乳がんにおける費用対効果の研究（平成25年度）

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。

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。

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。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。

臨床上の特徴としては、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。

欧米では、米国に600万人が居住するアッシュケナー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、全エクソン直接塩基配列決定が最初に行われる。非アッシュケナー系白人の変異率は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遺伝子に特許が成立していない。多施設共同研究(KOHBRA study)のもと、HBOC疑いの患者は50USドルの負担で遺伝子検査を受けることが可能である。未発症保因者は国内データベースに登録され、追跡調査が行われる。対象の80%が検査を受けている。また韓国が中心となり、日本・中国・香港・マレーシア・インドネシアの6カ国によるHBOCコンソーシアムが設立されている。

日本においては、株式会社ファルコバイオシステムズが米国Myriad社と独占実施権契約を締結し、遺伝子解析を行っている。ファルコバイオシステムズ社は「家族性腫瘍検査受託実施指針」を策定しており、インフォームドコンセントを受け、必要に応じ遺伝カウンセリングを受けた上で検査が受けられる。検査実施医療機関とファルコ

バイオシステムズとの間には委受託契約が必要である。ファルコバイオシステムズは検査実施医療機関と個別に契約を結んでいる。

検査費用については公開しておらず、施設間により価格の差異がある可能性があるが、おおむね約20万円とされている。BRCAの遺伝子検査は本邦では保険適用ではなく、この検査費用の約20万円は全額自費負担となる。さらに、遺伝子検査で陽性と判明しても、その後の早期発見・早期診断のためのスクリーニング検査も全額自費負担である。また、遺伝子検査陽性者に対する対策、すなわちリスク低減手術（健側を含む乳房切除術および人工乳房を用いた乳房再建手術、両側卵巣卵管摘出術）なども全て保険適用外、自己負担である。

このような諸外国に遅れた状況の中、2012年にHBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) コンソーシアムが発足し、患者登録システムの構築及び登録が進行している。若年性乳癌やホルモン感受性がなく、またHer2の過剰発現を認めない、triple negative乳癌の原因が本疾患である場合も多く着目されている。

3) BRCA1/BRCA2遺伝子検査の費用対効果について

BRCA1/2 変異遺伝子検査の費用対効果については、遺伝子検査費用単独でなく、陽性者に対する対策の費用の効用比を併せて検討する必要がある。

わが国ではBRCAの遺伝子検査が保険適

用でなく、約20万円の自己負担額となり、遺伝カウンセリングまでは受けても遺伝子検査を受ける人はごく少数であった。また、遺伝子検査陽性者に対する対策はいずれも保険適用外であることが、なおいっそう本疾患に対する遺伝カウンセリング体制の導入の遅延につながっていた。しかし今後アンジェリナジョリーさんの告白により飛躍的に認知度が高まり、状況が改善すると見込まれている。

近年、リスク低減乳房切除術 (risk reducing mastectomy: RRM) では、90%程度乳癌発症頻度を減少させることが確実とされつつある (Rebbeck TR et al, J Clin Oncol., 22:1055-1062, 2004)。一方、総死亡率を減少させることができるかに関しては十分なデータが得られていない。欧州の報告では、RRMによる乳がん総死亡率の減少が認められるものの、中央値8.5年の経過観察では統計学的に優質な生存率の減少は認められなかった (Heemskerk-Gerritsen BA et al, Ann Oncol., 24:2029-35, 2013.)

リスク低減卵巣卵管切除術 (risk reducing salpingo - oophorectomy : RRSO) においても、メタアナリシスで乳がん発症が半減することが示されている (Rebbeck TR et al, J Natl Cancer Inst., 21:80-7, 2009.)。これより、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインにおいてもRRSOにより家族性乳癌の発症リスクが減少することは確実であるとしている (乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2011年

版. 85-87, 2011.)。

このような状況のもと、陽性者に対する対策の費用の効用比が検討されている。健側を含む乳房切除術の価格効用比についての報告が行われている。マルコフモデルを用いた解析では、70歳以下のBRCA1/2変異乳がん患者に健側を含む乳房切除術は有益であるとの報告がされている (Zendejas B et al, J Clin Oncol., 29(22):2993-3000, 2011.)。

D. 結語

BRCA変異乳がんにおける費用推計においては、BRCA遺伝子検査費用、早期発見・早期診断のためのスクリーニング検査、リスク低減手術（健側を含む乳房切除術および人工乳房を用いた乳房再建手術、両側卵巣卵管摘出術）などの費用対効果を踏まえて検討する必要がある。諸外国と本邦は医療保険制度・自己負担額が異なり、BRCA1/BRCA2遺伝子検査費用についても公開されていない。今後の制度設計において、費用対効果の検討が必須である。

E. 研究発表

- 1.論文発表：なし
- 2.学会発表：なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：なし

厚生労働科学研究補助金（がん臨床）

分担研究報告書

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：H23-がん臨床-一般-018） 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 眞鍋文雄 医療法人桐友会まなベクリニック 理事長

研究協力者 塚本 定 医療法人桐友会まなベクリニック 院長

研究要旨

平成23年度

前立腺がんの早期発見には前立腺特異抗原（PSA）測定が有用である。しかし前立腺がんの進行は通常緩序であり、根治的治療に伴う後遺症も問題となるため、PSA 高値患者すべてに前立腺生検を行い、引き続き根治的治療を行うことには問題も多い。PSA 検査を住民検診に取り入れるべきか、またその後の対応（生検方法、手術方法など）を医学的側面と費用対効果の側面からさらに検証を進める必要性がある。

平成24年度

前立腺がん罹患に伴う費用を推計するためモデルを作成し試算を行った。モデルA：早期がん→根治的治療で52,438千円、モデルB：進行がん→非根治的治療で77,751千円（70歳男性）と推計された。死亡に繋がる早期前立腺がんの洗い出しが今後の課題である。

平成25年度

がん対策として医療政策的介入による効果が期待できるのは、特異的な予防法が存在する胃がん、子宮頸がん、および根治的治療に繋がる検診法が存在する胃がん、大腸がん、乳がん、子宮頸がんと考えられた。肺がんについては先進的な検診法を検討する必要がある。

平成23年度

A. 研究目的・背景

前立腺癌の腫瘍マーカーである PSA は前立腺癌の早期発見に有効と考えられているが、癌検診のツールとして有用かどうかは結論が出ていない。PSA 検診が進行癌の拾い上げに有用であることは議論の余地はないが、早期癌を見つけて早期に治療することのベネフィットに関しては賛否が分かれている。

B. 研究方法

早期癌の根治治療は手術療法と放射線治療であるが、性機能障害や尿失禁などの有害事象を招く可能性がある。また癌の診断においても前立腺生検での直腸出血や急性前立腺炎による敗血症などの合併症のリスクを伴うこととなる。欧米を中心に PSA 検診が前立腺癌の死亡を減らすか否かを検証する臨床試験が行われてきたが、肯定的な結果と否定的なものに二分されている。事実、米国 NCI (National Cancer Institute) の PDQ® (Physician Data Query) では PSA 検診の有用性は明らかでないとの立場を示しているし、欧州泌尿器科学会 (EAU) は PSA 検診を推奨しないとしている。しかしながら本邦を含めた実際の泌尿器科の診療の中では、PSA 検診で異常を指摘された健常人を対象とした前立腺生検や、それで発見された早期前立腺癌に対する根治手術や放射線療法が頻回に行われているのが現状である。

C. 研究方法

前立腺癌診療の現状において、前立腺生検を受ける対象となる患者群をいかに絞り込み、また合併症なく安全に診断を行うかは医療経済の面からも重要な問題である。前立腺生検は直腸を経由する経直腸前立腺生検と、会陰部を経由する経会陰生検とがある。経直腸生検は無麻酔で手軽に施行可能である半面、直腸出血のリスクを伴うので少なくとも検査当日は入院安静とするのが一般的である。一方、経会陰生検は麻酔が必要ではあるが、直腸出血のリスクがないので十分な経過観察を行えば開業クリニックでの日帰り検査も可能である。正確な数字は不明だが経会陰生検が行われているのは全施設の 10%以下と予想される。今回我々は前立腺生検に要する医療費について施設間での違いがどれほどになるのか調査を行った。C 県内の開業医 M での腰椎麻酔下・日帰り経会陰生検の診療報酬点数が約 4400 点であるのに対し、I 県内の K 総合病院 (300 床) における 1 泊 2 日の経直腸前立腺生検の診療報酬点数は約 7800 点、C 県内の M 総合病院 (600 床) の 3 泊 4 日の経直腸生検は DPC が適応されて約 20000 点であった。このように癌の診療においても日帰りで施行可能で低コストで行える検査や治療を、開業医を含めた小中規模病院にシフトすることが医療費の抑制に繋がる可能性が示された。

D. 考察

今回の調査の結果をもとに、次年度においては PSA による前立腺癌検診で陽性とされた男性に想定される医療費を年齢や PSA 値などを基にシミュレートして調査を行う予定である。前立腺生検の適応を絞り込むために必要な検査、生検をしなかった場合や生検陰性者の PSA 検査の follow up、生検陽性者に必要な検査、各種治療に要するコスト、治療後の経過観察といった事項に関して検討を加えてみたい。

E. 結論

PSA 検査を住民検診に取り入れるかの是非とその後の対応（生検方法、手術方法など）を、医学的側面と費用対効果の側面からさらに検証を進める必要がある。

F. 健康危険情報：該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

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

平成 24 年度

A. 研究背景・目的

昨年度は前立腺がんの腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（prostate-specific

antigen：PSA）を集団検診に用いることの是非について報告した。PSA は前立腺がんの早期発見には有用だが、それ単独では過剰診断・過剰治療のリスクがあり、事実米国では推奨されておらず、controversial である。日本でも正規の検診項目とはされていない。

今年度は前立腺がんの費用区分毎の費用を示し、費用便益分析の実施可能性について検討した。

B. 研究方法

前立腺がんに関わる費用を本研究班の区分（予防、検診、根治的治療、非根治的治療、間接費用、精神社会的費用）に則り推計した。また、費用便益分析の実施可能性の検討とそれに必要な前立腺がんモデルを作成した。

C. 研究結果

1. 特異的予防に関する費用：前立腺がんの特異的予防法は存在しないため対象外である。
2. 検診に要する費用：背景で述べた通り、PSA を検診として用いることには異論がある。「前立腺がんの疑い」として実地医療で PSA を測定した場合の診療報酬は 140 点（=1,400 円）である。個人ドックなど、自費で行われる場合の費用は施設毎に様々である。PSA 高値の場合は確定診断のため「前立腺生検」が必要である。費用は、平成 24 年度 DPC 点数（code：110080xx991xxx、入院 II 期間までで 7,605 点）と手術コー

ド (D413 前立腺針生検法 1,400 点) を合算すると 7,605 点 (= 76,050 円) である。以上より PSA 高値から前立腺がん診断までに要する費用は 77,450 円となる (外来初診および再診費用は除外)。

3. 根治的治療に要する費用：幾つかの選択肢があるが、現時点で標準的治療と考えられる前立腺悪性腫瘍術を入院 16 日 (DPC 期間 II 以下の日数) で算定すると、前立腺悪性腫瘍術 (K843) 41,080 点、入院費用が 34,792 点で合算すると 75,872 点 (= 758,720 円) となる。ただし治療前に病期を調べる検査 (腹部断層写真、骨シンチグラフィなど) が必要であり、別途費用が生じる。
4. 非根治的治療に要する費用：進行がんの場合は、通常 LH-RH アナログが 3 ヶ月に 1 回の割合で投与される。薬価はリュープリン SR 注射用キット 11.25 76,000 円、ゾラデックス LA10.8 デポ 71,080 円であり、年 4 回投与した場合、それぞれ 304,000 円、284,320 円である (再診料、検査料、外来化学療法加算等を除く)。
5. 間接費用：70 歳を超える場合、罹病費用は発生しない。前立腺がん以外の理由で死亡された場合は、死亡費用も発生しない。
6. 精神社会的費用：赤倉らは前立腺がん患者における生活の質効用値に関して、効用値指標となる EuroQol-5D (EQ-5D) および visual analogue scale (VAS)

と、包括的および前立腺がん特異的 QOL 調査票である SF-36 と Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) との関連を調査し、その結果、EQ-5D ならびに VAS は効用値算出に妥当であると報告している。病期ごとの効用値を直接示す研究ではないが、図表から推察するに効用値 0.6-0.9 への分布がみられた。前立腺がん根治術後の効用値 0.80、4 期の前立腺がんの効用値 0.12 と仮定すると、精神社会的費用はそれぞれ 344 万円、1,513 万円と推計される (1 年当りの統計的生命価値 VSL=17,200 千円とした)。

7. モデル作成と費用の推計、および費用便益分析の可能性の検討

- (ア) モデル A：70 歳男性。排尿障害を契機に泌尿器科を受診。PSA 高値から前立腺がんが疑われ、前立腺針生検を受けた。生検等の結果、前立腺がん T1b, N0, M0 (2 期) と診断された。手術による根治的治療が行われた。その後再発なく 85 歳で亡くなった (70 歳男性の平均余命 15 年から設定した)。推計費用は、予防 0 円 + 検診 0 円 (ただし診断に要する費用 77,450 円) + 根治的治療 758,720 円 + 非根治的治療 0 円 + 間接費用 0 円 = 836,170 円。通院費用が年 4 回とすると $8,646 \times 4 \times 15 = 518,760$ 円。都度 PSA を測定すると $1,400 \times 4 \times 15 = 84,000$ 円 (再診料を除く)。精神社会的費用 $3,400,000 \times 15$

=51,000,000 円。総額 52,438 千円と推計された。

- (イ) モデル B: 70 歳男性。排尿障害を契機に泌尿器科を受診。PSA 高値から前立腺がんが疑われ、前立腺針生検を受けた。生検等の結果、前立腺がん T3, N1, M1 (4 期) と診断された。ゾラデックス LA を 3 ヶ月毎に投与されたが病勢が進行し 75 歳で亡くなった。推計費用は、予防 0 円 + 検診 0 円 (ただし診断に要する費用 77,450 円) + 根治的治療 0 円 + 非根治的治療 284,320 円 $\times 5 = 1,421,600$ 円 + 間接費用 0 円 = 1,499,050 円。通院費用が年 4 回とすると $8,646 \times 4 \times 15 = 518,760$ 円。都度 PSA を測定すると $1,400 \times 4 \times 15 = 84,000$ 円 (再診料を除く)。精神社会的費用 $15,130,000 \times 5 = 75,650,000$ 円。総額 77,751 千円と推計された。
- (ウ) 本研究班における費用便益分析は、特異的予防法またはコンセンサスの得られたマススクリーニング法の有無による比較が行われる。しかし前立腺がんにおいて特異的予防法は存在せず、PSA をマススクリーニングとすることには異論が多い。そのため厳密には費用便益分析は行えない。やむなく早期発見で根治的治療を受け平均余命を全うした例と、進行がんで発見され 5 年で死亡した例を比較する。モデル B はモデル A に比べ 25,313 千円損失が多い。

D. 考察

前立腺がんにおける最大の課題は、PSA をどのように用いるかである。複数の報告があるが、PSA をマススクリーニングとして用いると前立腺がんによる死亡は減少するが全生存率の改善には繋がらなかった。即ち過剰診断・過剰治療による傷害が早期発見による有用性を打ち消すほど発生することを意味する。米国予防医学作業部会 (US Preventive Services Task Force, 2011 年) は PSA をマススクリーニングとすることを「非推奨」とした。日本では公的検診には含まれてはいないが、企業・市町村検診やドックではしばしば用いられている。日本泌尿器科学会は「推奨する」立場である。このような根源的な異論がある状況では「世界的にコンセンサスが得られている」とは言えないため、本研究班では対象外とする。

前立腺がんは主に高齢者に発症し、通常進行も緩徐なので間接費用および精神社会的費用は子宮頸がんや胃がんに比べ低額である。しかし社会の高齢化に伴い前立腺がんによる死亡数は増加傾向にある。PSA を有効に活用し、死亡に繋がる前立腺がんを的確に診断し、高齢者にも侵襲の少ない治療法が確立されることが期待される。

E. 結論

前立腺がんによる費用は、A: 早期がん → 根治的治療で 52,438 千円、B: 進行がん → 非根治的治療で 77,751 千円 (70 歳男性) と

推計された。死亡に繋がる早期前立腺がんの洗い出しが今後の課題である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

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

I. 参考文献

1. Boardman A, et al. Cost-benefit analysis: Concept and Practice (fourth edition), 2011.
2. 池上直己、西村周三. 講座：医療経済・政策学第4巻*医療技術・医薬品, 2005.
3. 内田暁ら. 子宮頸癌ワクチン接種義務化の費用便益分析. 「公共政策の経済評価」2010年度, 2011. <http://www.pp.u-tokyo.ac.jp/courses/2010/documents/graspp2010-5113090-3.pdf>
4. がんサポート情報センター. http://www.gsic.jp/cancer/cc_14/hc/index.html
5. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」. <http://ganjoho.jp/public/cancer/data>

[/prostate.html#prg6.](#)

6. National Cancer Institute. NCI Cancer Bulletin. US Preventive Services Task Force Advises against PSA screening. <http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/052912/page4>
7. 日本泌尿器科学会「米国 PSTF の勧告に対する見解」. <http://www.urol.or.jp/public/pca/america-prophylactic.html>
8. 診療報酬どっどこむ. http://shinryo-hosyu.com/shin2012/ika2012/ika2012k/index_k.php
9. 金沢大学附属病院 DPC 関連資料. <http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/dpcchk/index.html>

平成25年度

A. 研究背景・目的

昨年度は前立腺がんに関する費用区分毎の費用推計を完了した。確立された特異的予防法はなく、早期発見に有用な前立腺特異抗原 (PSA) 測定は、特に米国で、過剰な診断や治療に繋がることが懸念されており、本邦において集団検診として扱うべきか異論が多い。

そのため今年度は、本研究で対象とした10のがんにおける予防や早期発見の現状、および近未来を調査する研究を行った。

B. 研究方法

(1) 成書、文献、およびwebからの検索：

本研究で対象とした 10 のがん（肺がん、胃がん、大腸がん、肝がん、膵がん、乳がん、前立腺がん、子宮頸がん、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫）に関する「特異的な予防法」「根治的治療に繋がる検診法」に関する情報を網羅的に収集し、内容を検討しうえて結果とした。

(2) 専門医からの聞き取り調査

1. 筑波大学附属病院乳腺外科 坂東裕子 医師から乳がん全般に関する聞き取り調査を行った。

C. 研究結果

(1) 肺がん

① 予防

1. 禁煙はがんのみならず、幅広い疾患の予防に有効である。
2. 肺がんにおいては慢性的な気道の炎症を惹起し、その慢性炎症が発がんの母地になると考えられている。
3. 米国においては大気中の「ラドン」が「第二の肺がん因子」との報道がある¹⁾。
4. しかしながら、特異的な肺がん予防法は、一部の組織型に限っても、存在しないのが実情である。

② 早期発見

1. 現在、日本で行われているのは胸部単純 X 線検査で、高リスク（50 歳以上で喫煙指数 > 600、または 40 歳以上で半年以内に血痰あり）者には喀痰細胞診が併用されている。本邦における評価判定は I-b（死亡率減少効果があるとする相応の根拠あり）でその根拠はコ

ホート研究と症例対象研究である。一方欧米での評価判定は I-c（死亡率減少効果がないとする相応の根拠あり）でその根拠は無作為割付比較対象試験である。以上より、欧米では胸部単純 X 線検査 + 喀痰細胞診は推奨されていない²⁾。本邦においても肺がん死亡者数は増加の一途を辿っており（71518 人、2012 年）³⁾、現在の対策は、肺がん死亡の減少に繋がっていない。

2. 米国では 2013 年に「Draft Recommendation Statement」だが、喫煙リスクが大きい (>30 pack-year) 55-79 歳の住民に対する年 1 度の低線量肺 CT 検査を「Grade B Recommendation（臨床医が日常的に適切な対象に対して当該サービスを提供することを勧告する）」とした。過剰診断・治療のリスクはあるが、肺がん死亡を 14% 減らせると試算している⁴⁾。
3. がん検診は、広く薄くから、高リスク者に濃密に、という潮流を考えれば本邦においても、米国の検診法は十分に議論されるべきである。

(2) 胃がん

- ① 予防：（少なくとも日本人における）胃がんは、ヘリコバクター・ピロリ（HP）菌の慢性持続感染による萎縮性胃炎を母地として発症するものがほとんどであると考えられている。HP の感染経路や機序などは十分には解明されていないが、HP 保菌者は萎縮性胃炎を来す以前に HP 除菌

をすることで、胃がんの発症リスクを大幅に減少させると考えられている。本邦では年齢とともに HP 保菌者が増加するが、10-20 歳代での保菌率は 10-20%とされており、この年代であれば萎縮性胃炎の併発も少なく、例えば「20 歳の除菌」などのプロジェクトを継続することで、胃がんを撲滅できる可能性もある。

② 検診

1. 胃 X 線検査： 現在日本で「公的な」胃がん検診法として行われているのはこの検査のみである。しかし、受診者の負担が大きいこと、結局は胃内視鏡を受けねばならないこと、等を理由に受診率は 30%前後と低迷しており、胃がん死亡者数も 10 年来ほぼ横ばいである。
2. 胃内視鏡検査： 胃がんの確定診断においては、組織採取が可能な点も含め、有用である。しかし受診者の負担や検査のリスク、実施には熟練した専門医が必要、等の理由から国民全員を対象とした検診として行うには問題がある。
3. ABC (検診)： 血液検査で HP 抗体の有無とペプシノゲン (PG) 値を測定し、胃がん発症のリスクを判定する方法である。あくまでリスク判定であり、直接胃がんを発見できる訳ではない⁵⁾。しかし高リスク者を絞ってより精密な検査 (胃内視鏡検査) を行うのが潮流であり、さらに対象を若年者まで広げることで胃がん撲滅まで視野に入ることから、今後普及が進むことが推測さ

れる。

(3) 大腸がん

- ①予防：確立された特異的な予防法はないが、肥満⁶⁾や高コレステロール⁷⁾がリスク因子となることが報告されている。
- ②検診：大腸がんにおける検診法は、便潜血検査+全大腸内視鏡検査で確立されている。ただ、内視鏡専門医のマンパワーを考えると、便潜血陽性者全員が毎年大腸内視鏡検査を受けることは現実的ではない。米国のように、一度正常であれば 5-10 年の間隔を空ける⁸⁾ことも検討されるべきである。

(4) 肝がん

- ①予防：慢性肝炎→肝硬変を来さないことが一義的な予防となる。現在ワクチンが存在するのは B 型肝炎ウイルスのみである。B 型肝炎ワクチンの詳細については、分担者湯地の報告書を参照されたい。
- ②検診：肝がんの殆どが、慢性肝炎、肝硬変を母地として発症するため、全国民を対象とした検診は有用性がない。

(5) 膵がん

- ①予防：特異的な予防法は存在しない。リスク因子についても不明である⁹⁾。
- ②検診：腹部エコー等で早期発見が可能との報告はない。

(6) 乳がん

- ①詳細は「乳がん聞き取り調査報告書」を

参照されたい。

②特異的な予防法はない。*BRCA* 遺伝子変異を有する女性の 70-80%が乳がんを発症する。

③検診

1. マンモグラフィー：

(ア) 世界で幅広く行われている。

(イ) しかし 50 歳未満女性でのエビデンスはない。

(ウ) 乳腺密度の高い (dense breast) 若い女性には向いていない。

(エ) 日本人女性は欧米人と比し乳房が小さいため、発見しづらい。

(オ) 石灰化のある乳がん (転移しにくい) を見つけやすい。

(カ) カナダの 25 年間 89,835 人を対象としたコホート研究で「マンモグラフィーは死亡率改善に無益だった」というニュースが報告された¹⁰⁾。

(7) 前立腺がん

①特異的な予防法は存在しない。

②検診：血液中の前立腺特異抗原 (PSA) の測定は、前立腺がんのマーカーとして極めて有用で、ごく早期からの発見が可能である。但し、通常前立腺がんの進行は緩徐なため、PSA を検診として用いて、即、生検や根治的治療に繋げることは、米国を中心として異論が多い¹¹⁾。

(8) 子宮頸がん

①子宮頸がんワクチン (ヒトパピローマウイルスワクチン：HPV ワクチン) が子宮

頸がんに対する特異的な予防法であり、初交前の接種が推奨される。但し、医療経済的には HPV ワクチンの費用が高額なため、その採算は疑問である。

②検診：年 1 回の子宮頸部擦過細胞診は、侵襲も少なく早期の子宮頸がん発見に極めて有用である。しかし検診受診率は 30%未満と低迷しており¹²⁾、羞恥心や制度上の問題¹³⁾と考えられている。

(9) 悪性リンパ腫

①予防法はない。

②有効な検診法もない。

(10) 多発性骨髄腫

①予防法はない。

②有効な検診法もない。

D. 考察

特異的な予防法があるがんは、胃がん、子宮頸がんと一部の肝がんのみ、根治的治療に繋がる検診法が確立されているがんは、胃がん、大腸がん、子宮頸がん、一部の乳がんであり、決して多くはない。肺がんは禁煙が重要であるが、非喫煙者での発症もある。胸部単純 X 線検査は検診以外にも受けることは多いが、ここ 10 年肺がん死亡数が減っていない。米国の方法は「過剰診断」のリスクはあるが、本邦において 2011 年以降肺がん死亡数は 7 万人を越えており、新たな対策を考えることは喫緊の課題である。胃がんにおいても、胃がんリスクのほとんどはピロリ菌感染+萎縮性胃炎であること

がコンセンサスとなり、それを基としたABC
検診が広がることで「胃がん高リスク者」
を洗い出し、対象者は1-2年毎の胃内視
鏡検査を行う（検診でなくても実地医療で
も可）方向性が考えられる。子宮頸がんに
ついては、HPV ワクチン+検診受診でほぼ
根絶が可能である。ワクチンの費用低減と
社会的合意の問題であり、まさに医療政策
上のコストを掛けるに相応しい。膵がん、
悪性リンパ腫、多発性骨髄腫は予防も検診
もないため、現時点で医療政策的に介入で
きる要素はほとんどない。

E. 結論

がん対策として医療政策的介入による効
果が期待できるのは、特異的な予防法が存
在する胃がん、子宮頸がん、および根治的
治療に繋がる検診法が存在する胃がん、大
腸がん、乳がん、子宮頸がんと考えられた。
肺がんについては先進的な検診法を検討す
る必要がある。

F. 健康危険情報：該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし
2. 学会発表：該当なし

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

I. 参考文献

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. 池上直己、西村周三. 医療技術・医薬品第4巻 講座*医療経済・政策学. 2005.
3. 人口動態統計によるがん死亡データ(1958-2012年). 国立がん研究センターがん対策情報センター
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
4. US Preventive Services Task Force: Draft Recommendation Statement. 2013.
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/lungcan/lungcandraftrec.htm>
5. 対がん協会報. 585号 (1st/June), 2012.
<http://www.jcancer.jp/wp-content/themes/jcancer/data/pdf/201206kyokaiho.pdf>
6. Keimling M, et al. Comparison of associations of body mass index, abdominal adiposity, and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 22(8):1383-94, 2013.
7. Agnoli C, et al. Colorectal cancer risk and dyslipidemia: A case-cohort study

- nested in an Italian multicentre cohort. *Cancer Epidemiol.* 38(2):144-51, 2014.
8. Foster EN, 深見悟生. 特集「大腸がんのスクリーニング検査の現状」海外におけるスクリーニングの現状(2)米国. *臨床消化器内科*. 23(2):259-62, 2008. <http://www.nmckk.jp/pdf.php?mode=pub&category=CLGA&vol=23&no=2&d1=5&d2=2&d3=0>
9. Genkinger JM, et al. Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Ann Oncol*. 2014. [Epub ahead]
10. The ASCO POST. No Mortality Benefit of Mammography Screening in 25-Year Follow-up of Canadian National Breast Screening Study. Vol 5, Issue 6, 2014. <http://www.ascopost.com/issues/april-15,-2014/no-mortality-benefit-of-mammography-screening-in-25-year-follow-up-of-canadian-national-breast-screening-study.aspx>
11. Moyer VA; US Prevention Service Task Force. Screening for prostate cancer: US prevention task force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 157(2):120-34, 2012.
12. 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス：がん検診受診率」. <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/kenshin.html>
13. がんナビ「子宮頸がん検診、普及しない本当の理由は自治体と健康組合の怠慢!？」. <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancernavi/report/200710/100097.html>

厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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：H23-がん臨床-一般-018）

がん患者における間接費用に関する研究

研究分担者 鞍馬 正江 筑波記念病院つくば血液病センター次長
研究協力者 ターンブル 聡子 筑波記念病院つくば血液病センター

研究要旨

平成23年度

日本におけるがん医療の現状を医療経済という面から評価するため、まず算定モデルとして、「子宮頸がん罹患した場合の日本人女性に生じる間接費用」について既存のデータを用いて推計した。

平成24年度

日本における医療の現状を患者に生じる間接費用（逸失利益）について評価する。日本での罹患数が1位である胃がん罹患した50歳男女をモデルとして、既存のデータを用いて算出を行った。死亡による逸失利益は6,000万円と試算され、多大な間接費用を要することが判明した。

平成25年度

日本における医療の現状を医療経済という面から評価するため、主ながんに罹患した患者に生じる間接費用（逸失利益）を、罹病費用と死亡費用の合計で算出することを試みた。その結果、特に進行がんが発見された場合、治療費等の直接費用に比べて間接費用という目に見えない損失が多額であることがわかった。そして個人レベルで間接費用を試算したことにより、がん罹患した時に生じる医療費以外の負担が大きいことを、国民に理解しやすい形で提示することができた。

A. 研究目的

現在の医療は日々進歩し、それと同時に費用も増える傾向にある。ワクチンや健診によって予防・早期発見が可能になった癌もあるが、自治体が公費でそれらのワクチン接種や健診費用を負担することで医療費圧縮につながっているのか、評価するのは難しい。費用対効果を検証するにはこれまで QALY という指標が広く用いられているが、国民目線では分かりづらい。ここでは医療費に関わる間接費用を「収入の損失」という算出方法で既存のデータを用いて算定を試みた。今年度はまず「日本人女性が子宮頸がん罹患した場合の収入損失」をモデルにして推計した。

患者が罹病した際にかかる費用を直接費用と間接費用とに分類し、病院に直接払う医療費、医療費以外にかかる入院中の食費、個室料金、交通費、宿泊費などを医療費の直接費用(Direct cost)として計算する。間接費用(Indirect Cost)の内訳として、一般的に患者の死亡により喪失した将来所得を死亡費用(Mortality Cost)、がんによる入院・通院などで逸失した所得を罹病費用(Morbidity Cost)とするが、今回治療によって患者が受ける治療合併症や後遺症による損失も罹病費用として算定に加えた。これまでの医療費の費用分析としては社会経済全体の中での国内総費用を考えるのが一般的であるが、今回は患者の立場から損失費用を把握し易くするため、一人当たりの損失額で算定した。

B. 研究方法

2010 年度子宮頸がん進行期別年齢分布(参考 1) から、20 歳以上で間接費用を算定するのが適当であると考えた。さらに、子宮頸癌という女性特有の病期であり且つ比較的若年者から罹患するため、有職者・主婦・学生の場合について検討した。

数値としては、現在各々入手できる最新のデータを使用した。基礎年収は、賃金センサスによる「平均賃金」と同様の算出方法で賃金構造基本統計調査 2010 年(政府統計「全国産業大分類」の「表番号 1. 年齢階級別きまって支給する現金給与額、所定内給与額及び年間賞与その他特別給与額」) から算出した値を用いた。

1) 死亡費用

患者の死亡による損失(逸失利益)の算定は、一般的に以下のように計算される。
基礎年収 × (1 - 生活費控除率) × 中間利息控除係数

中間利息控除係数には、今回は就労可能年数に対応するライプニッツ係数を用いた。生活費控除率は原則として一家の支柱及び女性には 30-40% という値が用いられる(参考 2、3) ので、ここでは 30% という値を用いる。

・有職者

実際の死亡時年収を基礎収入とし、死亡時年齢から 67 歳までを就労可能年数とする。

・主婦

専業主婦は女性労働者の全年齢平均の賃金額を基礎収入とし、就労可能年数は有職