

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

大腸がん検診の費用対効果推計モデル構築に関する研究

研究分担者 五十嵐中 東京大学大学院薬学系研究科
研究分担者 池田俊也 国際医療福祉大学薬学部

研究要旨

大腸がん検診に関して、真のエンドポイント(QALYや大腸がん死亡)を評価でき、なおかつより実態に即した動的な検診戦略を再現できる費用対効果評価モデルを構築した。検診なし・内視鏡(TCS)中心戦略・便潜血検査(FIT)中心戦略・混合戦略の4戦略を比較したところ、費用対効果の観点からは、便潜血検査(FIT)中心の戦略が最も優れるという結果になった。また検診なしと比較すると、いずれの検診戦略もdominantになった。今後他のがん検診プログラムに関して、同様の自然史モデルを構築した上で、死亡回避やQALYをアウトカムにした費用対効果の評価が望まれる。

A. 研究目的

がん検診領域の費用対効果評価に際して、単なる「がん発見増加」をアウトカムにとることは、過剰診断バイアスの問題がある。また、単純に発見後の生存期間を比較すると、検診で発見されるがんは自覚症状を経て発見されるがんよりも早期である可能性が高いため、見かけの生存期間は検診経由の方が長くなる(リードタイムバイアス)。

それゆえ、正しい費用対効果評価のためには、癌進行の自然死モデルを構築した上で、検診を導入した場合としない場合の期待費用・期待アウトカムを比較する必要がある。なおかつ、アウトカムとしてはがん死亡や生存年数・QALYなどを用いるべきである。

以上を踏まえて、分担研究者らの過去の研究で使用したポリープ発生から大腸がん発症(さらにはがん死亡)に至るまでの大腸がん進行を再現できるモデルを改良し、自由度の高いモデルを構築した。あわせて、種々の検診戦略の費用対効果の評価を行った。

B. 研究方法

過去の研究で、ポリープ発生から大腸がん発症・がん死亡に至るマルコフモデルを構築している(Hashimoto et al., 2014)。しかしこのモデルは、状態間の推移確率に関して海外のデータのみを用いていることに加え、マルコフモデルの元々の特性である無記憶性(n+1サイクル時点での状態は、n

サイクル時点での健康状態にいるかのみによって決定される。n-1サイクル以前の状態は考慮できない)ゆえに、より現実に近い形で検診戦略を評価することはやや困難であった。

具体的には、検診の結果によって再検診までの間隔を変化させること(陽性ならば2年後再検診・陰性ならば5年後再検診など)の再現が不可能であった。

そこで、既存の自然史モデルに関し、以下の2点の変更を加えた新モデルを構築した。

1) ポリープ状態の移行確率の修正と、状態数の変更

従前のモデルはポリープに関し、「低リスクポリープ(1-9mm)」「高リスクポリープ(10mm以上)」の2状態に分割し、なおかつ状態間の移行確率は海外文献のデータを援用していた。これを日本の診療実態にあわせ、「低リスクポリープ(1-4mm)」「中リスクポリープ(5-9mm)」「高リスクポリープ(10mm以上)」の3状態に再設定した。あわせて状態間の移行確率について、がんセンターの検診データをもとに、低・中・高リスクポリープ間の遷移確率を年齢階級別に算出した。

2) モンテカルロシミュレーションによる過去の検診結果を参照した動的な検診戦略の再現

マルコフモデルの無記憶性の問題を克服すべく、モンテカルロシミュレーションによる動的な分析モデルを構築した。モンテカルロシミュレーションの導入により、検

診の結果によって再検診までの間隔を変化させること（陽性ならば2年後再検診・陰性ならば5年後再検診など）が可能になる。

構築したモデルを用いて、以下の3つの戦略（および検診なし）に関して期待費用および期待QALYを推計した。分析期間は生涯に設定した。

<戦略1: 便潜血(FIT)ベースの戦略>

原則として毎年FITを受診する。FITで陽性の場合、内視鏡検査(TCS)を実施する。TCSで陰性の場合、5年後にFITを行う。TCSで陽性の場合、切除した上で3年後に再度TCSを実施する。それ以降も、「TCS陰性→5年後にFIT, TCS陽性→3年後再度TCS」の戦略を維持する。

<戦略2: 内視鏡検査(TCS)ベースの戦略>

一定の年齢で(初期状態では45歳)、全員がTCSを受診する。TCS陰性の場合、10年後に再度TCSを受診する。TCS陽性の場合、切除した上で3年後に再度TCSを受診する。それ以降も、「陽性ならば3年後、陰性ならば10年後」の戦略を維持する。

<戦略3: 混合戦略>

戦略1をベースにしつつ、40歳代で一度もTCSを受診しなかった人に対して、50歳時点で一斉にTCS検診を実施する。

(倫理面への配慮)

既存の文献から得られた数値と、統計処理されたデータのみを用いるため、倫理面の問題はない。

C . 研究結果

表1に、4戦略の期待費用・期待QALYの推計結果と、10万人あたりのTCS実施件数の推計値を示す。検診を全く行わない場合と比較すると、どの戦略も費用は削減され、獲得QALYは増大するdominantの状態になった。

3戦略相互間の比較では、戦略1は戦略3よりも「高くて効かない」状態にあるため、除外された。残った戦略2と戦略3に関して、戦略2が99,930円・23.0178QALY, 戦略3が93,523円・23.0096円となった。戦略2は戦略3を比較対照としたとき、期待費用は6,407円増大するものの、期待QALYは0.082QALY増大する。1QALY獲得あたりのICERは78.1万円/QALYで、一般的な閾値である500-600万円を十分に下回る。

費用対効果の観点からは、FIT中心の戦略2が最も優れるという結果になった。ただしTCSの施行件数は他の戦略と比較して倍以上(戦略1: 10.0万件, 戦略2: 29.4万件, 戦略3: 12.6万件)になった。

D . 考察

大腸がん検診に関して、真のエンドポイント(QALYや大腸がん死亡)を評価でき、なおかつより実態に即した動的な検診戦略を再現できる費用対効果評価モデルを構築した。元々の自然史モデルでも、検診まわりの既知のバイアスを可能な限り最小化すべく、ポリープから進行(Dukes 4)大腸がんに至る自然経過を再現しつつ、検診もしくは自覚症状によって発見された時点で処置を行う(処置の有効率は、検診経路でも自覚症状経路でも不変)ことを仮定している。バイアスを最小化した状態で各種の検診戦略の比較ができることは、検診の真の有用性を評価できる点で意義深いものと考えられる。

大腸がんは、発見時の進行状況がその後の生存率に大きく影響している点で、検診による早期発見・早期介入のメリットを享受しやすいがんとも考えられる。今後他のがん検診プログラムに関して、同様の自然史モデルを構築した上で、死亡回避やQALYをアウトカムにした費用対効果の評価が望まれる。

予防や検診は「一般的に費用対効果に優れる」と定性的に議論されることも多いが、低リスク集団に対して網羅的に予防・検診を実施することは、過剰診断のリスクが大きいことやそもそもの罹患率が低い可能性を勘案すると、必ずしも効率的ではない一面もある。他の介入との比較可能性を保ちつつ検診の有用性を判断し、なおかつ公費助成や検診プログラム拡充の優先順位付けの際には、このような分析の果たすべき役割は大きい。

E . 結論

大腸がん検診に関して、真のエンドポイント(QALYや大腸がん死亡)を評価でき、なおかつより実態に即した動的な検診戦略を再現できる費用対効果評価モデルを構築した。費用対効果の観点からは、便潜血検査(FIT)中心の戦略が最も優れるという結果になった。また検診なしと比較すると、いずれの検診戦略もdominantになった。今後他のがん検診プログラムに関して、同様の自然史モデルを構築した上で、死亡回避やQALYをアウトカムにした費用対効果の評価が望まれる。

F . 健康危険情報

なし

1. 特許取得
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

研究分担者 池田俊也

1) Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Igarashi A, Noto S, Saito S, Shimozuma K. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. Qual Life Res. 2015.

2) Ito K, Ikeda S, Muto M. A Review of Clinical Studies of Brand-name and Generic Drugs Used in Arrhythmia. Iryo To Shakai. 2015; 25(4): 417-429.

3. その他
なし

研究分担者 五十嵐 中

1) Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Igarashi A, Noto S, Saito S, Shimozuma K. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. Qual Life Res. 2015.

2) Kaitani T, Nakagami G, Iizaka S, Fukuda T, Oe M, Igarashi A, Mori T, Takemura Y, Mizokami Y, Sugama J, Sanada H. Cost-utility analysis of an advanced pressure ulcer management protocol followed by trained wound, ostomy, and continence nurses. Wound Repair Regen. doi: 10.1111/wrr.12350: 2015.

3) Sekiguchi M, Igarashi A, Matsuda T, Matsumoto M, Sakamoto T, Nakajima T, Kakugawa Y, Yamamoto S, Saito H, Saito Y. Optimal use of colonoscopy and fecal immunochemical test for population-based colorectal cancer screening: a cost-effectiveness analysis using Japanese data. Jpn J Clin Oncol 2016; 46(2): 116-125.

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

図 1. 4 戦略の費用対効果平面

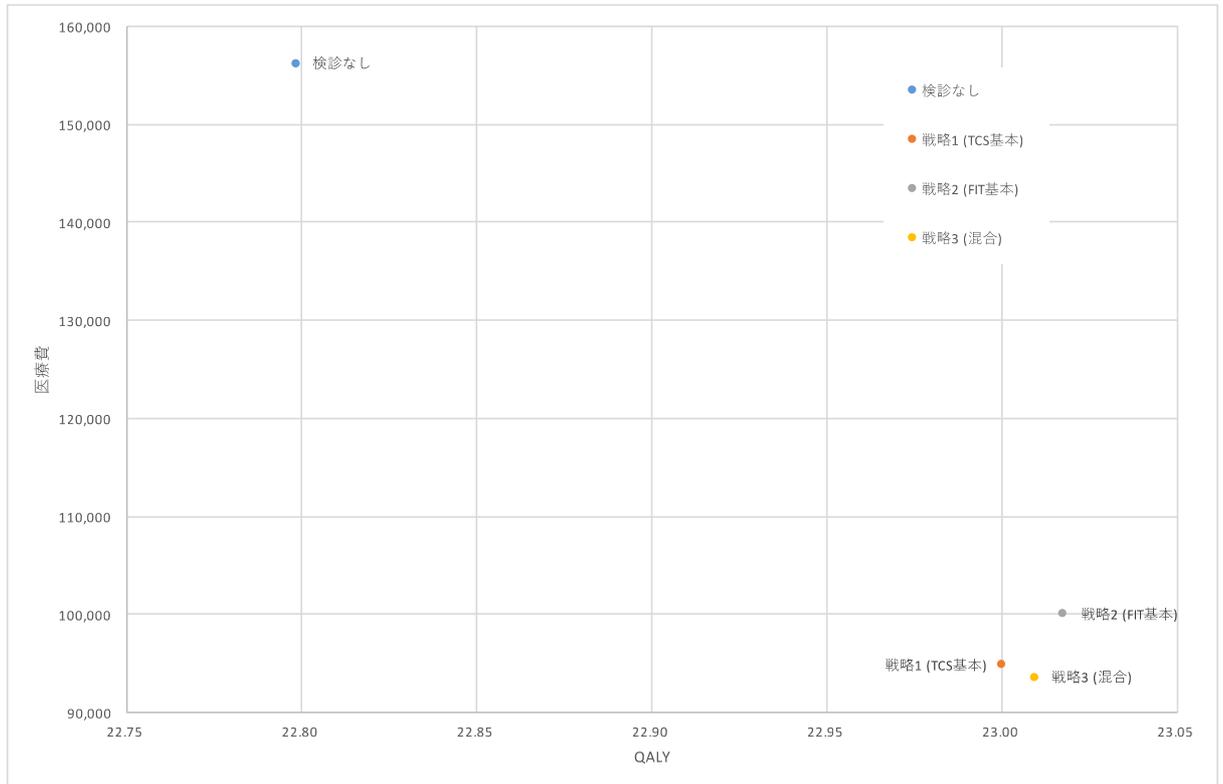


表 1. 4 戦略の期待費用・期待 QALY・10 万人あたりの内視鏡件数

	cost	QALY	TCS 件数 (10 万人あたり)
検診なし	156,125	22.7986	0
戦略 1 (TCS 基本)	94,733	23.0001	100,740
戦略 2 (FIT 基本)	99,930	23.0178	294,322
戦略 3 (混合)	93,523	23.0096	126,171