

C型肝炎治療後の長期フォローアップ経済評価のための 肝がんサーベイランス効果の系統的文献レビューとメタ分析

研究分担者：後藤 励 慶應義塾大学 大学院 経営管理研究科 教授
研究協力者：沢口 絵美子 慶應義塾大学 大学院 健康マネジメント研究科

研究要旨：C型慢性肝炎及びC型肝炎硬変治療後の肝がんサーベイランス継続の費用効果を分析するうえで、肝がんサーベイランス効果はモデルの妥当性検証のための重要なパラメータとなる。ウイルス学的著効（Sustained Virological Response：SVR）後の患者に対しては、世界で基準が異なり、欧米では線維化進展例のみが対象となる一方、日本では線維化が進展していなくても継続することが推奨されている。世界では肝がんサーベイランスは肝がん早期検出効果と死亡抑制効果が認められたという報告がされているが、SVR後患者を対象とした国内データでの系統的レビュー及びメタ分析はこれまで報告されていない。そこで、本研究は本邦において報告されたSVR後患者に対するHCCサーベイランス効果に関する研究を系統的にレビューし、肝がん早期検出効果および死亡抑制効果を統合解析することを目的とした。

網羅的な文献検索で639報が得られ、4報が系統的文献レビューに採用された。メタ分析の結果、日本における肝がんサーベイランスは肝がん早期検出効果（RR=1.8、1.65-1.96、変量効果モデル）が明らかになった。

本研究によって得られた、日本における肝がんサーベイランスの肝がん早期検出に関する文献調査結果を、今後の費用効果分析に活用可能であると考えられた。

A. 研究目的

肝がんサーベイランスは肝がん発症リスクの高い患者を対象に継続が推奨されている。肝がんサーベイランスの効果としては、肝がん早期検出と死亡抑制が知られている¹⁾。ウイルス学的著効（Sustained Virological Response：SVR）後の肝がんサーベイランスの継続基準は国内外で異なり、欧米では主に線維化進展例に限定されるのに対し、日本では線維化の進んでいないSVR後患者にも継続することが推奨されている²⁾。

C型肝炎に対する抗ウイルス療法が普及するとともに、日本におけるSVR後患者は増加し続けており、その多くが線維化のない状態であると推察される。その一方で、本邦におけるSVR後患者に対する肝がんサーベイランス効果は明らかではない。C型肝炎治療後の継続受診の経済評価をするうえで、日本における肝がん検出効果と死亡抑制効果は費用効果分析モデルの妥当性を検証するための重要なパラメータとなる。

そこで、本研究では日本におけるSVR後患者に対する肝がんサーベイランス効果を把握することを目的に、系統的文献レビューと肝がん早期検出効果と死亡抑制効果に関するメタ分析を行うこととした。

B. 研究方法

データベースと検索方法

文献の検索は、MEDLINE、Embase、CENCRALおよび医中誌を使用した。検索は2024年12月6日より行った。MEDLINEの検索式は((SVR adj3 (HCC or hepatocellular carcinoma or Hepatitis C)) or ((hepatocellular carcinoma or HCC or Hepatitis C) adj3 (surveillance? or screening))). ti, ab, kf. である。

対象期間は日本で抗ウイルス療法が可能になった1992年以降とした。

選択基準と除外基準

選択基準・除外基準は以下の通り設定した。

[選択基準]

1992年以降に報告された日本人HCV抗ウイルス療法後のSVR後患者を対象に含み、肝がんサーベイランスを実施し、肝がん早期発見、生存率向上または死亡率低下が報告されているRCTまたは観察研究

[除外基準]

- 対象にSVR後患者を含まない
- 健康成人に対するスクリーニング
- 肝がんの再発・転移、肝がん以外の疾患
- ヒト以外のデータ
- 総説・オリジナルデータの欠如
- 英語・日本語以外の研究
- 不完全なレポート
- サーベイランスを受けていない患者のアウトカムを報告していない

アブストラクトレビューおよびフルテキストレビューの方法

網羅的な文献検索の結果、抽出された文献のタイトル・アブストラクトに対し、2名の研究者が独立してレビューを行った（ES、YA）。

前述の選択基準・除外基準に従い、フルテキストレビューの対象であるかどうかを評価した。2名の判定が異なった場合には、話し合いによりフルテキストレビューに組み入れるか判断した。

フルテキストレビューの対象となった文献は、2名の研究者が2次スクリーニングとして独立してフルテキストレビューを行った。選択基準・除外基準に従い、質的統合の対象となるかを評価した。2名の判定が異なった場合には、話し合いにより系統的レビューに組み入れるか判断した。

また、対象者数、リスク比、ハザード比などの肝がんサーベイランス効果の検討に必要な情報が掲載されているかの評価を行った。なお、質的統合の過程で、研究の質（バイアス等）の評価を行ったが、系統的レビューやメタ分析の除外条件には用いていない。

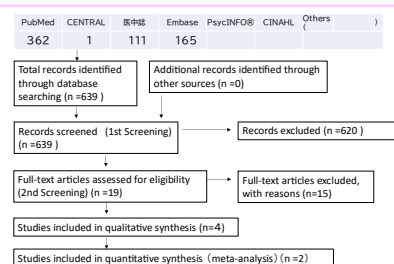
C. 研究結果

網羅的な文献検索の結果、639報が抽出さ

れ、1次スクリーニングとしてタイトルとアブストラクトのレビューを行った。

その結果、2次スクリーニングであるフルテキストレビューの対象と判断された19報についてフルテキストスクリーニングを行い、4報が系統的文献レビューに採用された（下図）。

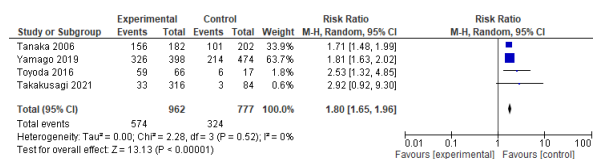
文献スクリーニングのプロセス



そのうち、4報が肝がん早期検出に関するリスク比のメタ分析に採用された（下表）。

Author Year	Study Location	Study period	Design of Data Collection	Cohort	Surveillance definition	Number of Patients with HCC	Definition of Early-Stage HCC
Tanaka 2006	Okayama	1991 - 2003	Retrospective	SVR	US +/- AFP 6 mo	384 (182 S)	Milan Criteria
Toyoda 2016	eight liver centers	1998 - 2004	Retrospective multi-center	SVR	US +/- AFP q3-6 mo	83 (66 S)	TNM I/II of LCSGJ, BCLC 0/A
Yamaga 2019	Matsuyama	2006 - 2014	Retrospective	All etiologies	US +/- AFP q3-6 mo	872 (398 S)	TNM I/II of LCSGJ
Takakusagi 2021	Gunma	2014 - 2019	Retrospective	SVR	US +/- AFP q3-6 mo	47 (316 S)	TNM I/II of LCSGJ, BCLC 0/A

採用された4つの研究より、早期肝がん検出に関する情報を抽出し、変量効果モデルにより統合した結果、統合リスク比は1.80（95%CI：1.65-1.96）であった（下図）。異質性は認められなかった。



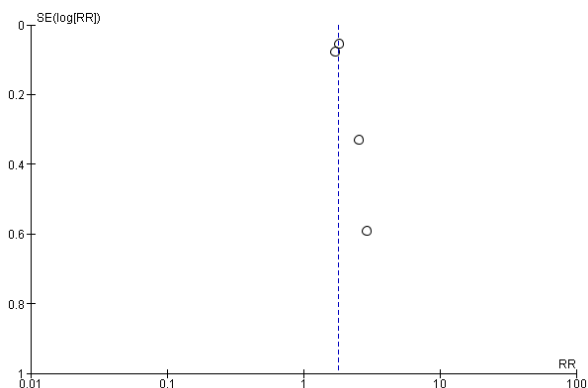
生存率（死亡抑制）のハザード比に関する情報を有する文献は含まれなかった。

D. 考察

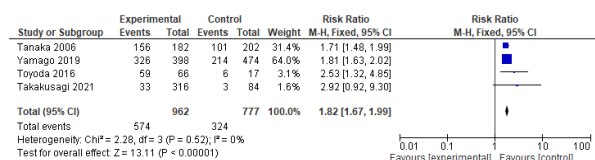
本研究では、系統的文献レビューに採用となった研究が4報であった。

出版バイアスの判定が可能とされる10報に満たないため、出版バイアスは判定不能としたが、変量効果モデルのファンネル

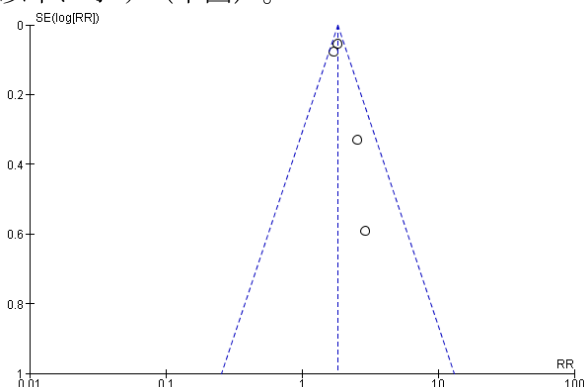
プロットにより出版バイアスが疑われた（下図）。



感度分析のため固定効果モデルにより統合した結果、合リスク比は1.82（95%CI：1.67-1.99）であった（下図）。



固定効果モデルでのファンネルプロットを以下に示す（下図）。



本研究で系統的文献レビューに採用された4報では、生存率に関するハザード比が得られなかった。2報では生存期間の中央値が報告されており、サーベイランス群と非サーベイランス群を比較した結果、有意差が認められている。生存時間解析について、さらに検討する必要がある。

E. 結論

メタ分析の結果、日本における肝がんサーベイランスは肝がん早期検出効果（RR = 1.8、1.65-1.96）が明らかになった。

本研究によって得られた、日本における肝がんサーベイランスの肝がん早期検出に関する文献調査結果を、今後の費用効果分析に活用可能であると考えられた。

参考文献

1. Singal, A. G., E. Zhang, M. Narasimman, N. E. Rich, A. K. Waljee, Y. Hoshida, J. D. Yang, M. Reig, G. Cabibbo, P. Nahon, N. D. Parikh and J. A. Marrero (2022). "HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis." J Hepatol 77(1): 128-139.
2. 肝炎診療ガイドライン作成委員会（編）. (2024年5月). C型肝炎治療ガイドライン（第8.3版）. 日本肝臓学会

F. 政策提言および実務活動

なし

G. 研究発表

1. 発表論文
なし

2. 学会発表
なし

3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし