

論文の内容の要旨

論文題目 HPVワクチンと子宮頸癌検診の本邦における費用対効果分析

氏名 山本直子

【背景】

ヒトパピローマウイルス (HPV) の持続感染が子宮頸癌の原因となっている。高率に癌組織に検出されるタイプが高リスク型、癌に殆ど検出されないものが低リスク型と分類されている。高リスク型 HPV のうち、HPV16,18 が海外の約 70% の子宮頸癌発生に関わっていると推定されている。本邦では子宮頸癌で毎年 2500 人の女性が死亡しており、40 歳以下の女性の中では 3 番目に多い死因となっている。子宮頸癌の年齢階級別死亡率はアメリカ合衆国、イギリスでは減少を認めているが、本邦ではこの 20 年間ほぼ横這いである。

これまで、子宮頸癌の対策としては、子宮頸部細胞診による癌検診が重要な国家戦略となってきた。しかしながら、日本では細胞診検診の受診率が 10~20% と非常に低く、イギリスは 81%、フランスは 54%、アメリカ合衆国は >82% である。

HPV16,18 型への感染を予防する HPV ワクチンが認証され、本邦でも 2009 年 12 月より使用可能となった。新しい HPV ワクチンは子宮頸癌に対する重要な国家戦略となりうるが、これに対する公費助成のあり方について議論が巻き起こった。また、本邦では HPV タイプの分布が諸外国と比較し HPV16,18 の占める割合が低く、他国と比較して HPV ワクチンの有用性がより低いのではないかとということが危惧された。そこで、HPV タイプ別、年齢別の感染率を組み入れ、異なる検診率とワクチンの有無を組み合わせた保健介入間の比較を分析し、本邦における医療経済学的に最も効率的な HPV ワクチンと癌検診のあり方を検討した。

【研究目的】

本邦において子宮頸癌検診の検診率を現況の 20% から 50%、80% にあげた場合またこれに 11 歳女兒全員への 2 価ワクチンの接種を加えた場合の 6 種類の保健介入を比較し、費用対効果を分析する。

【研究方法】

マルコフモデルを使用し、HPV 感染から子宮頸癌への進展、死亡までの自然

史をシミュレーションする数理疫学モデルを作成した。25 のマルコフステイトから成り、モデルの開始時点の対象は HPV に暴露されたことのない 11 歳女児とし、1 か月毎に各移行確率に従い次のステイトに移動もしくは留まることとした。HPV 非感染群から HPV16,18 型 DNA 陽性群、他の高リスク型 HPV DNA 陽性群、低リスク型 DNA 陽性群に分かれ、其々子宮頸部の前癌病変である異形成・頸部上皮内腫瘍 (CIN1,2,3) へと進行する。子宮頸癌検診は 20 歳以上 2 年に 1 回の頻度で受診するとした。診断を受けるとそのステージに応じた介入がなされる。本邦の平均退職年齢である 60 歳になるまで、もしくはそれ以前に死亡するまでをシミュレーションした。ワクチン群では 11 歳女児全員に加入時点でワクチン接種をすると仮定した。

ワクチン効果は 8 つのランダム化比較試験で検討されている。本研究モデルでは HPV16,18 の持続感染の相対危険率を 0.12 (95%CI0.03-0.48)、HPV16,18 以外の高リスク型 HPV の持続感染の相対危険率を 0.5 (95%CI0.3-0.7) として組み込み、後に感度分析を行った。移行確率に関しては、HPV 非感染者から HPV16,18、他の高リスク型 HPV、低リスク型 HPV への移行確率は、日本女性の年齢階級別 HPV タイプ別感染率データを使用した。また、文献より各ステイト間の移行確率を決定し、本邦における子宮頸癌の FIGO 分類のステージ別の累積生存率データが存在しないため、妥当性を確認し、US SEER(Surveillance and Epidemiology and End Results)プログラムのデータを使用した。最終的に、子宮頸癌の年齢階級別罹患率を使用して補正を行い、子宮頸癌の年齢階級別死亡率を使用して適合度検定を行い、モデルの妥当性を検証した。

費用計算にはプログラム費用と、時間費用を含んでいる。日本の医療保険制度で使用されている診療報酬よりプログラム費用を計算し、2007 年 8 月から 2009 年 11 月の東京大学医学部附属病院の婦人科患者の診療費を用いて妥当性を評価した。

効用値は、異なる健康状態においてこれまでの研究で使用されている値を使用した。健康状態によって左右される生活の質を数字で評価し、1 年間完全に健康である状態を 1.0、死亡を 0 と表した。健康状態が変化することに伴ってこの値は変化し、その状態に留まった時間を掛け合わせ死亡時までの総和を Quality-Adjusted Life Years(QALYs)とした。これを使用することによって異なる保健介入を様々な条件下で比較することが可能となる。

6 種類の保健介入を結果として得られた効果の順に並べ、増分費用効果をより効果が高い値のものと比較し、分析した。最も費用対効果に優れているのは、最も効果が高くかつ日本の増分費用効果比の上限値を 450 万円と仮定した際に、この値以下となる選択肢である。

【結果】

子宮頸癌の生涯罹患リスクは、細胞診検診率を現在の 20%から 50%、80%まで上げると 45.5%(IQR 42.0-48.7)、63.1%(IQR 60.5-65.7)減少させることが分かった。HPV ワクチン接種をこれに加えた場合検診率 20%、50%、80%では生涯罹患リスクが 66.1%(IQR 68.3-64.2)、80.9%(IQR 78.6-83.3)、86.8%(IQR 85.4-87.9)減少することが分かった。

保健介入別 1 人あたり費用に関しては、ワクチン接種を伴った保健介入では検診単独の保健介入と比較し約 4 倍の費用がかかる。

各保健介入における増分費用対効果を分析し、450 万円を上限値とするとワクチン接種に加え、検診率 50%の保健介入が最も費用対効果に優れていた。

ワクチン効果の感度分析では、ワクチン効果が最小である時は検診率 80%とワクチン接種が最も費用対効果に優れていた。一方ワクチン効果が最大、または基本値の場合検診率 50%とワクチン接種が最も費用対効果に優れていた。

【考察】

本邦において有効な子宮頸癌対策をたてる上で、子宮頸癌の細胞診受診率の低さ、HPV タイプ別罹患率が西洋諸国とは異なっていることを考慮することが必須である。本研究では最新の HPV 型別年齢階級別罹患率を使用した。このデータでは若年年齢層において HPV16,18 の検出率がより高い。若年女性は平均余命が長いため、高い年齢層の女性と比較すると子宮頸癌を予防することでより多くの QALYs が得られる。結果として HPV16,18 への感染を予防するワクチン導入による効果は危惧されていたように低くはなかった。

本研究の結果より子宮頸癌検診率を 50%に上げることによって子宮頸癌の罹患を半分に減らすことができ、費用も抑えることができた。HPV ワクチンの導入により子宮頸癌の罹患を三分の一に減らすことができるが費用は 4 倍かかる。6 通りの保健介入を比較すると本邦において最も費用対効果に優れているのは検診率を 50%に上げ、HPV ワクチン接種を 11 歳女兒全員に行う戦略である。感度分析によっても望ましい検診率の値は 50%から 80%の間にあることが示唆された。国のワクチンプログラムが継続される如何に関わらず子宮頸癌検診の検診率を上昇させ子宮頸癌に対する戦略の効果を最大限引き出すべきである。

本研究において留意が必要な点は、まずワクチンによって一生涯持続する免疫を獲得するとしたことである。2 価の HPV ワクチンは近年使用が開始されたものであり、最新の研究では 8.4 年効果が持続していることが実証されている。将来的にワクチンの追加接種が必要となった場合はワクチン接種費用を過小評価したことになる。次に日本では子宮頸癌のステージ分類別の人口に基づく生存率のデータがないことが挙げられる。このようなデータはモデルを作成する上で必要不可欠であるが、本研究では日本の地域癌登録を使用して検証した US SEER のデータを使用した。また、中学生の性交渉経験率は 2-4%と低く、本研

究における 11 歳女兒全員がモデルに加入すると HPV 罹患のリスクを負うという設定は若干早いと考えられる。本モデルにおいて 15 歳を加入開始年齢として分析を行ったところ 11 歳とした場合と大きな違いはなく、加入年齢を変化させると結果が大幅に異なることはないと考ええる。また、女兒やその親がワクチン接種を拒否する可能性を考慮に入れていない。費用と効果はこれを考慮した場合と比較し過大評価されているが、保健介入間の比較には影響を及ぼさない。最後に、本モデルでは検診率やワクチン接種を促進するためのキャンペーン費用は含んでいない。このため、プログラム費用を過小評価していると考えられる。検診率上昇、ワクチン接種促進双方を進める上で追加の費用が必要となる。

本邦における子宮頸癌検診は老人保健事業において施行されていたが、1998 年以降は市町村事業として実施されている。また、企業による検診も行われているが、実施義務は定められていない。検診受診率をあげるためにはイギリスの **The national call and recall system** 設立のように国をあげてのシステム作りが重要であると考えられる。本研究では HPV ワクチンを 11 歳女兒全員接種することによって一人当たり 49000 円の費用で子宮頸癌の罹患を現状 100% とすると 33.9% へ減少させることを示した。11 歳女兒全員に HPV ワクチン接種を行うには 337 億円かかるが、この人々が一生を送っていく上で子宮頸癌から受ける経済的損失を分析すると明らかに現状の検診率 20% のみの状況下で損失が大きくなる。本研究では本邦における HPV ワクチン接種が費用対効果に優れていることを明らかにし、ワクチン接種によって将来の社会全体としての効用が増加することを示した。医学的そして経済的なエビデンスに基づいた政策の優先順位づけ、選択が重要である。将来的には、本研究でシミュレーションしたように HPV ワクチン接種が一定年齢の女兒全員に施行され、HPV 感染が抑えられた場合は検診間隔を延長、検診開始年齢を上げることも可能となるであろう。HPV-DNA テストを検診に組み込んでいくことも検討が進められており、費用対効果を評価していく必要がある。

HPV ワクチンの日本導入は他国と同様に費用対効果に優れていることが分かった。HPV ワクチン接種施行と同時に細胞診検診率をあげていくことによって一層優れた費用対効果が発揮される。限られた医療資源を効率的、効果的に使用し、本邦における子宮頸癌の負担を最小限に食い止めるべきである。