超音波による乳癌検診は死亡率を減少させるか(7)

シミュレーション分析による
40歳代超音波乳がん検診の救命効果および効率の検討東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野¹⁾岩手県立中央病院乳腺外科²⁾東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野³⁾栃木県保健衛生事業団⁴⁾筑波大学大学院人間総合科学研究科⁵⁾

栗山 進一¹⁾ 大貫 幸二²⁾ 鈴木 昭彦³⁾ 市村みゆき⁴⁾
森久保 寛⁴⁾ 東野英利子⁵⁾ 辻 一郎¹⁾ 大内 憲明³⁾

本研究の目的は、40歳代女性に対する超音波・マンモグラフィ併用(US & MMG)、超音波単独(US単独)、マンモグラフィ単独(MMG単独)の3種類の逐年検診方法を、シミュレーション分析により救命効果、効率の点から比較検討することである。各検診方法に対して10万人ずつの仮想コホートを設定し、検診とその効果をシミュレーションにより追跡した。それぞれの検診を行うコホートで、要精検者数、乳がん患者数を、検診の感度・特異度、乳がん罹患率より計算し、期待生存年数を早期乳がん比率、病期別の5年生存率、平均余命より算出した。費用効果比は検診により生存年1年延長に要する費用である。検診方法別の感度・特異度、早期乳がん比率は、平成12年度～16年度に栃木県保健衛生事業団が行った地域住民出張検診データから算出した。救命数の差をみると、検診方法別ではUS & MMGが最も大きく、US単独、MMG単独の順に低下した。費用効果比をみると、US単独が他の2つの検診方法より良好であり、MMG単独、US & MMG単独の順で費用効果比が低下した。最も効果の高いのはUS & MMG検診であり、最も費用効果比が良かったのはUS単独検診であった。

Key words : 超音波検査, マンモグラフィ, 乳がん検診, 費用対効果, 40歳～49歳女性

緒 言

われわれはこれまでのシミュレーションモデル研究において、マンモグラフィ・視触診併用検診における40歳代の死亡率減少効果は、50歳以上に比較して低いことを示した¹⁾。視触診単独、マンモグラフィ単独、両者の併用という検診方法別

で、逐年および隔年検診を行う六通りの検診方法の費用効果分析を行った結果では、最も費用効果比に優れていたのは隔年の併用検診であった。しかしながら、隔年の併用検診は逐年の併用検診と比較し、救命数は50歳代では1.4%減であるものの、40歳代では2.7%減と2倍近く大きくなっていた。こうした40歳代女性での死亡率減少効果が相対的に低くなる原因の一つとして、閉経前の乳腺実質の多さが病変の発見を困難にしていることが先行研究により指摘されている²⁻⁵⁾。

閉経前の乳腺実質の多い乳房に対して検診精度を高めるためには、マンモグラフィ装置の進歩、

別冊請求先 : 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1
東北大学大学院医学系研究科公衆衛生
学分野 栗山進一

E-mail address : kuriyama-thk@umin.ac.jp

二方向撮影，検診間隔の短縮などが考えられるが⁸⁻¹⁰⁾，一方で，乳腺実質の多い乳房に対するマンモグラフィの限界を補助する手段として，超音波検査の有用性が示唆されている^{9,10)}。超音波検査は，乳がんの臨床において有用な検査であるが，現在のところ検診における乳がんの死亡率減少効果について根拠となる報告はなされていない^{11,12)}。超音波による検診について，機器や撮影技術および読影技術の標準化，検診における診断基準の確立が課題であるものの，その有効性の検証を行っていくことの必要性が指摘されている²⁾。

本研究の目的は，超音波乳がん検診を40歳代へ導入することの妥当性を検討するために，超音波・マンモグラフィ併用(US & MMG)，超音波単独(US 単独)，マンモグラフィ単独(MMG 単独)の3種類の逐年検診方法を，シミュレーション分析により救命効果，効率の点から比較検討することである。

1. 対象および方法

1) 分析に使用したモデル

本研究で検診の費用効果分析を行うために用いたモデルは，大貫らが1997年に開発したものである¹³⁾。このうち，本研究では逐年検診モデルを使用した。ここでは各検診方法に対して40歳代10万

人ずつの仮想コホートを設定し，検診とその効果をシミュレーションにより追跡している。3種類の手段(US & MMG，US 単独，MMG 単独)を用いて，それぞれ10万人に乳がん検診を行い，別の10万人に対して乳がん検診を行わないというコホートを設定した(図1)。乳がん検診には，乳がんと診断されるか，乳がん以外の原因で死亡しない限り，毎年全員が参加し続けると仮定した。乳がんと診断された場合は，診断後5年間について生存状態を観察した。

それぞれの検診を行うコホートで，要精検者数，乳がん患者数を，検診の感度・特異度，乳がん罹患数より計算し，期待生存年数を早期乳がん比率，病期別の5年生存率，平均余命より算出した。この生存年数を効果の指標として用いた。費用については，直接費用のみについて計算した。内訳は，検診の費用，精密検査の費用，外来診断費用，乳がんの初期治療費と終末期治療費からなっている。検診を行わないコホートについても，同様に効果と費用を計算した。

費用効果比(cost-effectiveness ratio)は検診により生存年1年延長に要する費用である。費用と生存年に，年率3%の割引を行った。

2) モデルに使用した数値

検診方法別の感度・特異度，早期乳がん比率

初回検診には10万人が参加する。次回検診には乳がん罹患しなかった集団が参加する(他病死した集団は除く)ことを繰り返しシミュレーションすることによって，任意の年齢に検診を導入したときの(たとえば30歳から79歳)費用と効果が算出できる。精検受診率，精検の感度を100%と仮定している。

図1. 分析に使用したモデルの構造(検診を受けるコホート)

表 1. 検診実績——平成12年～平成16年度栃木県地域住民出張乳がん検診(40歳～49歳, 逐年検診)

検診組合せ項目	受診者数	要精検者数	確定がん数	早期がん数	費用(円)
超音波・マンモグラフィ併用	15,262	2,204	32	25	4,800
超音波のみ受診と仮定	15,262	1,369	26	19	2,100
マンモグラフィのみ受診と仮定	15,262	1,141	25	18	3,200

表 2. 検診方法別の感度・特異度, 早期乳がん比率(40歳～49歳, 逐年検診)

	感度	特異度	早期乳癌比率
超音波・マンモグラフィ併用	0.950	0.857	0.781
超音波単独	0.772	0.912	0.731
マンモグラフィ単独	0.742	0.927	0.720

は, 平成12年度～16年度に栃木県保健衛生事業団が行った地域住民出張検診データから(表 1), ベイズの定理(図 2)により算出した(表 2)。この際, US & MMG 検診の感度を95%と仮定し, US & MMG の特異度, US 単独または MMG 単独の感度・特異度を算出した。同検診では, 超音波検査とマンモグラフィ読影とが分離した形になっており, US 単独検診は, US & MMG 受診者のうち US のみで要精密検査となり発見された場合を US 単独受診と仮定し, MMG 単独検診についても同様とした。乳がん罹患率についての日本全体のデータが存在しないため, 平成5年～平成9年の宮城県がん登録データを用いた¹⁴⁾。乳がん死亡率および全死因死亡率は, 平成13年人口動態統計を¹⁵⁾, また平均余命は第19回生命表を用いた¹⁶⁾。病期別の5年生存率のデータは, 国内13の乳がん検診を積極的に行っている施設へのアンケート調査(厚生省がん研究助成金による「マンモグラフィ導入による乳がん検診の精度管理の確立に関する研究」班:大内班)に拠った¹⁷⁾。得られた数値の上限と下限を除外し, 残った数値の平均値を使用した。

検診費用は栃木県保健衛生事業団が設定している数値を用いた。US & MMG は4,800円, US 単独は2,100円, MMG 単独は3,200円である(表 1)。治療費用は, 東北大学病院乳腺・内分泌外科受診患者レセプトデータ30名分を集計した¹⁸⁾。初期治療費は, 2001年9月から2002年9月までに乳

陽性反応的中度

= 検査陽性者が疾患に罹患している確率

$$= \frac{\text{有病率} \times \text{感度}}{\text{有病率} \times \text{感度} + (1 - \text{有病率}) \times \text{偽陽性率}}$$

(偽陽性率 = 1 - 特異度)

図 2. ベイズの定理

がん手術を受けた40歳代の者のうち, 進行度別(早期乳がん, 進行性乳がん)に各10名, 計20名を対象として, 手術月から12ヶ月分の医療費を集計し平均した。終末治療費は, 2002年2月から2003年9月までに死亡した乳がん患者10名を対象として, 死亡前12か月分の医療費を集計し平均した。本医療費調査は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている。

2. 成績

1) 早期・進行乳がん別費用

早期・進行がん別, および終末期医療費を表 3 に示す。進行がん治療費は, 早期がんの治療費を上回っていた。終末期医療費は進行がん医療費よりも多かった。早期がんと進行がんの合計費用の比は1.26であった。

2) 40歳代女性における検診方法別の費用効果分析結果

40歳代女性における3つの検診方法の費用およ

表 3. 年代別、早期・進行乳がん別費用

	入院費用 (最小－最大)	入院外費用 (最小－最大)	合計費用 (最小－最大)
40歳代早期がん	763,547 (486,400－934,570)	305,171 (43,420－911,840)	1,068,718 (601,800－1,673,500)
40歳代進行がん	1,015,777 (753,440－2,196,920)	326,456 (33,910－685,730)	1,342,233 (830,320－2,879,380)
終末期	1,169,484 (296,160－4,084,830)	1,343,023 (146,680－3,974,860)	2,512,507 (918,220－4,616,900)

費用は1年間、単位(円)

表 4. 40歳代女性における3つの検診方法の費用および効果の分析結果(逐年)

	未検診	超音波・マンモグラフィ併用	超音波単独	マンモグラフィ単独
救命数(人)	751.6	849.2	823.1	818.7
費用／生存年数(×10 ³ 円)		3,517.1	2,350.4	3,102.0

び効果の分析結果を表4に示す。救命数をみると、検診を実施することにより、3つの検診方法のすべてで救命数の増加が期待できた。救命数の差をみると、検診方法別ではUS & MMGが最も大きく、US単独、MMG単独の順に低下した。

費用効果比をみると、US単独が他の2つの検診方法より良好であり、MMG単独、US & MMG単独の順で費用効果比が低下した。検診費用の決定には政策的な側面が含まれるため、US単独の費用をMMG単独と同じ3,200円としてさらに解析を行ったが、それでもなお、US単独の1生存年当りの費用は3,089,670円で、MMG単独の3,101,960円を下回っていた。

3. 考 察

3つの検診方法について費用効果分析を行い、40歳代に超音波を導入することの妥当性を検討した。最も効果の高いのはUS & MMG検診であり、最も費用効果比が良かったのはUS単独検診であった。

本研究結果は40歳代に超音波検診を逐年で導入することは妥当であることを示唆しているが、本研究には方法論的限界がいくつかある。第一に、本研究で用いた感度・特異度は、地域がん登録か

ら把握したがんデータから算出したものではなく、US & MMGの感度を95%と仮定し、ベイズの定理から算出している。このため本研究の感度・特異度は過大評価されている可能性がある。しかしながら、3つの検診方法のいずれも同一の算出方法を用いているため、各検診間の比較はある程度可能であろう。第二に、本研究の検診費用は、栃木県保健衛生事業団が設定している数値を用い、US & MMGは4,800円、US単独は2,100円、MMG単独は3,200円であった。全体的に検診費用が低く、その中でMMG単独は相対的に高い費用が設定されている。検診費用の決定には政策的な側面が含まれるため、これらの費用がそのまま実際に必要な検診費用を正確に反映しているとはいえない。したがって、本研究ではUS単独の費用をMMG単独と同じ3,200円としてさらに解析を行ったが、それでもなお、US単独の1生存年当りの費用(3,089,670円)は、MMG単独のそれ(3,101,960円)を下回っていた。第三に、今回治療費用は東北大学病院の患者データを用いた。したがって、内的妥当性は保たれるものの、外的妥当性の検討には注意が必要かもしれない。最後に、本研究では逐年検診しか検討していない。したがって、隔年検診の救命効果および効率是不明

である。今後、超音波隔年検診の救命効果と効率の検討が必要である。

以上の検討より、40歳代女性に超音波検診を逐年で導入することは妥当であると思われた。今後、超音波検診の感度・特異度等のデータを蓄積しつつ、同検診の実施間隔等に関して検討が必要である。

【文 献】

- 1) Ohnuki K, Kuriyama S, Shoji N, et al: Cost-effectiveness analysis of screening modalities for breast cancer in Japan with special reference to women aged 40-49 years. *Cancer Sci*, 97: 1242-1247, Epub 2006 Aug 17
- 2) 大貫幸二, 大内憲明: 乳がん検診手法の比較による精度及び効率の解析・評価. 厚生労働省がん研究助成金による「乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究」班平成15年度研究報告書, 2004, pp.10-14
- 3) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*, 225: 165-175, 2002
- 4) Mandelson MT, Oestreich N, Porter PL, et al: Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval-and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1081-1087, 2000
- 5) van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL, et al: Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*, 52: 267-271, 1998
- 6) 大貫幸二, 大内憲明, 木村道夫, 他: 40歳代のマンモグラフィ併用検診における検診間隔の検討. *日乳癌検診学会誌*, 11: 143-148, 2002
- 7) Tabar L, Faberberg G, Day NE, et al: What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer*, 55: 547-551, 1987
- 8) Hackshaw AK, Wald NJ, Michell MJ, et al: An investigation into why two-view mammography is better than one-view in breast cancer screening. *Clin Radiol*, 55: 454-458, 2000
- 9) 土屋十次, 朝野雅嘉, 立花 進, 他: 49歳以下の乳がん検診における超音波検査の有用性について. *日乳癌検診学会誌*, 10: 185-193, 2001
- 10) Kaplan SS: Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology*, 221: 641-649, 2001
- 11) 栗山進一, 大貫幸二, 鈴木昭彦, 他: 40歳代超音波乳がん検診の救命効果の検討のためのアンケート調査結果. *日乳癌検診学会誌*, 15: 100-105, 2006
- 12) 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金によるがん検診の適正化に関する調査研究「新たながん検診手法の有効性評価」(主任研究者: 久道 茂). 日本公衆衛生協会, 2001
- 13) 大貫幸二, 辻 一郎, 大内憲明, 他: 乳癌検診の費用効果分析. *日乳癌検診学会誌*, 6: 145-151, 1997
- 14) 宮城県新生物レジストリー編: 宮城県地域がん登録データ '93-97'. 2001
- 15) 厚生労働省大臣官房統計情報部編: 平成十三年人口動態統計. 厚生統計協会, 東京, 2003
- 16) 厚生労働省大臣官房統計情報部編: 第19回生命表. 厚生統計協会, 東京, 2000
- 17) 大内憲明: マンモグラフィ導入による乳がん検診の精度管理の確立に関する研究. 平成8年度厚生省がん助成金による研究報告集, 国立がんセンター, 東京, 1997
- 18) 栗山進一, 大貫幸二, 庄子成美, 他: シミュレーション分析による乳がん検診の救命効果及び効率, とくに40歳代乳がん検診. 厚生労働省がん研究助成金による「乳がん検診の精度及び効率の向上に関する研究」班平成15年度研究報告書, 2004, pp.19-24

Cost-Effectiveness Analysis of Screening Ultrasonography for Breast Cancer in Japan with Special Reference to Women Aged 40–49 Years

Shinichi Kuriyama¹⁾, Koji Ohnuki²⁾, Akihiko Suzuki³⁾, Miyuki Ichimura⁴⁾, Hiroshi Morikubo⁴⁾, Eriko Tohno⁵⁾, Ichiro Tsuji¹⁾, Noriaki Ohuchi³⁾

Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine¹⁾

Division of Breast Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital²⁾

Department of Surgical Oncology, Tohoku University Graduate School of Medicine³⁾

Tochigi Public Health Service Association⁴⁾

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba⁵⁾

We compared the cost-effectiveness ratio, defined as the cost required for a life-year saved, among the following three strategies of screening breast cancer screening : (1) annual ultrasonography (US alone) ; (2) annual mammography (MMG alone) ; and (3) annual ultrasonography combined with mammography (US & MMG) for women aged 40–49 years using a hypothetical cohort of 100,000. The sensitivity, specificity and early breast cancer detection rates were derived from data conducted from 2000 to 2004 in Tochigi Prefecture. The treatment costs were based on a survey conducted at Tohoku University Hospital in Japan. We used updated parameters that were needed in the analysis. The effectiveness of treatment in terms of the number of expected survival years was highest for US & MMG, followed by US alone and MMG alone. US alone was found to provide the highest cost-effectiveness, followed by MMG alone and US & MMG.

Key words : ultrasonography, mammography, breast cancer screening, cost-effectiveness, women aged 40–49