

博 士 論 文

子宮頸がんの健康関連 QOL 評価及び予防施策の
臨床経済学的研究

平成 26 年度

筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻

村澤 秀樹

筑波大学

目 次

本論文の構成.....	1
第 1 章 緒 言.....	2
第 1 節 子宮頸がんに関するこれまでの予防施策.....	2
第 2 節 子宮頸がんに関する生物学的、臨床的知見と HPV 検査.....	13
第 3 節 医療の経済評価ー臨床経済学、医療技術評価について.....	18
第 4 節 医療技術に対する経済評価手法.....	28
第 5 節 子宮頸がん予防に関する費用効果分析（文献レビュー）.....	44
第 2 章 仮想の子宮頸がん関連病態に対する健康関連 QOL 評価；EQ-5D、 Standard gamble および Time trade off を用いた試み.....	49
第 1 節 健康関連 QOL 調査の目的.....	49
第 2 節 健康関連 QOL 調査の対象と方法.....	49
第 3 節 健康関連 QOL 調査の結果.....	53
第 4 節 健康関連 QOL 調査の考察.....	58
第 5 節 健康関連 QOL 調査の小括.....	61
第 3 章 子宮頸がん予防に関する費用効用分析.....	64
第 1 節 費用効用分析の目的.....	64
第 2 節 費用効用分析の方法.....	66
第 3 節 費用効用分析の結果.....	76
第 4 節 費用効用分析の考察.....	85
第 5 節 費用効用分析の小括.....	89
第 4 章 女子看護学生の子宮頸がん予防に関する意識調査ーワクチンの副反応 報告を受けてー.....	91

第1節 意識調査研究の目的.....	91
第2節 意識調査研究の方法.....	92
第3節 意識調査研究の結果.....	93
第4節 意識調査研究に関する考察.....	96
第5節 意識調査研究に関する小括.....	98
第5章 本論文の結論.....	99
○ 謝 辞.....	100
○ 引用文献.....	104
○ 附 録.....	115
附録1：アンケート調査質問紙（QOL 調査票）	116
附録2：QOL 調査シナリオ.....	135
○ 参考論文（査読付学術雑誌論文）	177
・ An Evaluation of Health-related Quality of Life for Hypothesized Medical States Associated with Cervical Cancer. <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention</i> . 2014; 15(22); 9679-9685.	
・ 子宮頸がん検診へのヒトパピローマウイルス DNA 検査導入に関する費用対効果分析. <i>日本予防医学会雑誌</i> . 2014; 9(2); 83-91.	
・ 女子看護学生の子宮頸がん予防に関する意識調査－ワクチン副反応報告を受けて－. <i>厚生の指標</i> . 2015; 62(1); 13-17.	
○ 博士論文概要.....	201

本論文の構成

第 1 章では、本研究における背景を述べていく。子宮頸がんに関するこれまでの予防施策を振り返った後、生物学的、臨床的知見について、基本的な部分の概説を試みる。その後、臨床経済学について、経済評価の目的および手法を説明する。更に、これまでの子宮頸がん予防に関する経済評価の文献レビューを行い、本研究における課題を明示する。

第 2 章では、臨床経済評価の費用効用分析に必要なわが国独自の効用値を得るために、女子看護学生を対象に仮想の子宮頸がん関連病態に対する健康関連 QOL (quality of life) の調査を行い、結果の分析を行う。

第 3 章では、子宮頸がん予防に関する費用効用分析を行う。第 2 章で得た効用値結果を参照して、子宮頸がん検診に HPV(human papillomavirus)検査を導入したストラテジーおよび子宮頸がんワクチン (HPV ワクチン) を導入した場合の経済評価を行う。

現在、HPV ワクチンの接種については、副反応報告事象とその検証のため、国は積極的勧奨をしない施策を取っている。このため、子宮頸がん予防については、国民的にもセンシティブな問題となっている。第 4 章では、女子大学生の子宮頸がん予防に対する意識を調査し、今後の予防施策における注意点を探る。

最後に、第 5 章で本論文の総括的な結論を述べる。

第1章 緒 言

第1節 子宮頸がんに関するこれまでの予防施策

わが国の死因順位は、上位から悪性新生物（がん；全死因の28.7%）、心疾患（15.8%）、肺炎（9.9%）の順となっている。性別では、男性は、がん（32.8%）、心疾患（14.2%）、肺炎（10.1%）の順となっており、女性においては、がん（24.3%）、心疾患（17.6%）、脳血管疾患（10.5%）の順となっている¹⁾。総数および性別においてもがんは死因の1位であり、2位の心疾患とは12.9ポイントの差となっている。がんは、1981（昭和56）年からわが国の死因の第1位で、2010（平成22）年には、年間35万人以上が亡くなり、生涯のうち約2人に1人ががんにかかる²⁾と推計されており、人口の高齢化とともに、がんの罹患者や死亡者の数は今後とも増加していくものと見込まれている²⁾。国は、がんの罹患者率と死亡率の減少を目指して、「対がん10カ年総合戦略」（1984（昭和59）年度から）、「がん克服新10か年戦略」（1994（平成6）年度から）、および、「第3次対がん10か年総合戦略」（2004（平成16）年度から）を策定し、研究、予防、医療等の推進を図ってきた²⁾。さらに、2006（平成18）年に「がん対策基本法」に基づく「がん対策推進基本計画」³⁾の全体目標において、「がんによる死亡者の減少」、「すべてのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の向上」と、「がんになっても安心して暮らせる社会の構築」^{a)}を目標として、がん患者とその家族やがんの経験者を社会全体で支えていくこととしている^{2,3)}。しかし、国民の生活の質（quality of life; QOL）向上や、増え続ける医療費の削減の観点から、がんにかかること、罹っても、早期発見・早期治療を行うこと。すなわち、予防施策が

^a 「がんになっても安心して暮らせる社会の構築」については、2012（平成24）年の見直し時に新たな目標として掲げられた。

重要な課題あることに変わりないであろう^b。

疾病の予防には一次予防と二次予防があり^c、一次予防は疾病に罹患しないように行う予防で、環境衛生および予防接種などが例として挙げられる。二次予防は疾病が顕在化する前に発見して死亡を減少させるもので、この例としてがん検診がある⁴⁾。がん検診には、対策型（集団）検診（住民健診型）と任意型検診（人間ドック型）があり（表 1-1）、政策として幅広く国民（対象集団）の死亡率を下げるものが対策型検診である。本論文ではこの対策型検診、特に子宮頸がん予防について焦点を当てる。

子宮頸がんは、がんの中でも特に検診受診率が低い状況にあると言われている¹⁾。世界において、子宮頸がんは女性の4番目に罹患の多いがんで、2012（平成24）年には528,000人が新たに罹患し、266,000人が死亡^dすると推計されて

表1-1、がん検診の種類

検診方法	対策型検診 （住民健診型）	任意型検診 （人間ドック型）
目的	対象集団全体の死亡率を下げる。	個人の死亡リスクを下げる。
概要	予防対策として行われる公共的なサービス。	医療機関、検診機関などが任意で提供するサービス。
検診対象者	構成員全員 （一定の年齢範囲の住民など）	定義されない
検診費用	公的資金を使用	全額自己負担
利益と不利益	限られた資源の中で、利益と不利益のバランスを考慮し、集団にとっての利益を最大化。	個人のレベルで、利益と不利益のバランスを判断。

出典：厚生労働省「第1回がん検診のあり方に関する検討会」資料（2012）

^b 一方で、新潟大学医学部教授 岡田正彦氏の著述（新潮選書「がん検診の大罪」）などのがん検診不要を論じる書籍が一部あるが、本論では一般的なガイドライン等に則って論じるものである。

^c 三次予防として、固定した疾病に対する健康の回復（例として、リハビリテーション等）があるが、本論では省略する。

^d 女性の全がんの7.5%を占める。

いる⁵⁾。我が国においては、年間約 21,000 人が罹患し⁶⁾、約 2,700 人が死亡すると推計されており⁷⁾、世界の主な先進国とほぼ同程度の数値となっている^{8,9)}。

子宮頸がんの予防は、1950 年代後半より細胞診を用いるがん検診^{e)}が行われ、1982（昭和 57）年の「老人保健法」において、厚生労働省の保健事業として実施されてきた。この検診が、世界の主な先進国と同程度まで我が国の子宮頸がんの死亡率の低下させることに寄与してきたと言われている⁹⁾（1965（昭和 40）年、1985（昭和 60）年、および 2008（平成 20）年の子宮頸がん年齢階級別死亡率を図 1-1 に示す）。

わが国の子宮頸がん検診の歴史については、岡本ら¹⁰⁾の報告に詳しい（表 1-2）。1954（昭和 29）年に千葉大学で子宮頸がんの対策型検診が始まり、1955（昭和 30）年に広島大学、1958（昭和 33 年）に弘前大学、そして、1960（昭和 35）年に熊本大学と癌研究会付属病院で開始された。

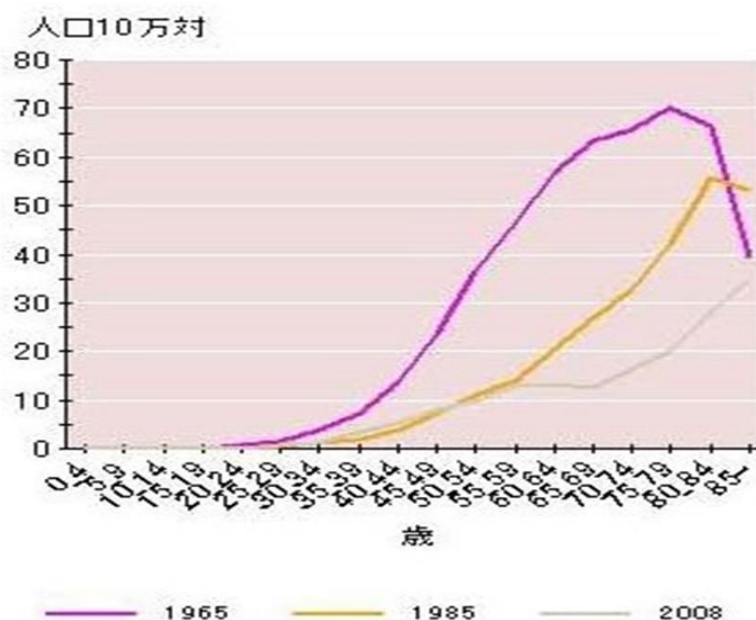


図1-1. 年齢階級別子宮頸がん死亡率の時点比較

出典：厚生労働省予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会、
ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン作業チーム報告書（2010）、
国立がんセンターがん対策情報センター

^{e)} 今野⁹⁾によると、日本は世界で最も早く対策型（集団）検診を導入した。

1962（昭和 37）年に東北大学の九嶋勝司氏、野田起一郎氏が中心となり、初めて現行の集団検診による子宮頸部擦過細胞診（pap smear test; 以下「細胞診」という。）が行われた^f。1964（昭和 39）年には東北大学、宮城県農協婦人部が中心となり、日本初の婦人科癌検診車が導入され、これをきっかけとして、1967（昭和 42）年に厚生省の検診車製作整備補助制度が開始された。その後、宮城県において、検診の広がりに対応するため、東北大学産婦人科、日本母性保護医協会（現、日本産婦人科医会）宮城支部および宮城県対がん協会が、検診を行った医師が細胞標本を細胞診センターに送り、結果を各医師に返す検診方式を1967（昭和 42）年から開始した（日母宮城方式）^g。この方式が始まった1967（昭和 42）年の検診受診者数は全国で約 25 万人であったが、1974（昭和 49）年には 150 万人を超えた。こうした地方からの検診受診者数増加が国の事業として制度化され、老人保健法（1982（昭和 57）年成立）による老人保健事業として1983（昭和 58）年から子宮頸がん検診が行われるようになった。この子宮頸がん検診は、30 歳以上の女性に年 1 回の細胞診を行うもので、費用は国・都道府県・市町村が 1/3 ずつ負担する仕組みで行われた。このように、1950 年代後半より行われた細胞診の広がりとは、顕著な結果をあげ、全国の年齢調整死亡率を1960（昭和 35）年の 21.3 人（10 万人あたり）から、1993（平成 5）年には 5.3 人にまで減少させた¹²⁾。しかし、1998（平成 10）年に、がん検診は老人保健法に基づかない事業として整理されたために、検診事業費も一般財源化（地方交付税交付金による措置）された^h。これにより、がん検診は実質的に

^f 永井ら¹¹⁾によると、宮城県南方村における本格的な対策型検診であったとされている。

^g 日母宮城方式の導入によって、宮城県では 50,000 人規模の検診が可能となった。

^h 検診不要論など、子宮頸がん検診に対する新たな問題点が生じたのもこの時期である。しかし、「がん検診の有効性に関する評価」報告（厚生省 久道研究班;1998）により、擦過細胞診による子宮頸がん検診は、死亡減少効果に十分な根拠があるとされた¹³⁾。

表1-2. 子宮頸がん検診およびワクチンに係る変遷

1954年	千葉大学が集団検診を開始
1955年	広島大学が集団検診を開始
1958年	弘前大学が集団検診を開始
1960年	熊本大学、癌研究会附属病院(東京)が集団検診を開始
1962年	東北大学が、現行の子宮頸部擦過細胞診による集団検診を開始
1964年	日本初の婦人科癌検診車が創製される
1967年	<ul style="list-style-type: none"> ・厚生省が検診車製作整備補助 ・日母宮城方式開始
1982年	老人保健法成立
1883年	老人保健事業として子宮頸がん検診開始
1998年	<ul style="list-style-type: none"> ・「がん検診の有効性に関する評価」報告(厚生省 久道研究班) ・がん検診費用の一般財源化
2004年	厚生労働省が子宮頸がん検診対象を、20歳以上、2年に1回とする指針改正
2008年	新日母分類(ベゼスタシステム)導入
2009年	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性評価に基づく子宮頸癌検診ガイドライン発刊(厚生労働省研究班) ・2価HPVワクチン(Cervarix)製造販売承認 ・「がん検診推進事業」により、一定年齢に達した者への検診無料クーポンの配布開始
2010年	<ul style="list-style-type: none"> ・HPV検査の保険収載(ASC-USの場合に限定) ・子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金によるワクチン接種助成開始
2011年	4価HPVワクチン(Gardasil)製造販売承認
2012年	厚生労働省、「がん検診のあり方検討会」立ち上げ(子宮頸がん検診から検討開始)
2013年	<ul style="list-style-type: none"> ・予防接種法改正により、HPVワクチンの定期接種化 ・「がん検診のあり方検討会」、子宮頸がん検診の検診項目等について中間報告(子宮頸がん検診へのHPV検査導入検討) ・副反応報告により、HPVワクチンの積極勧奨中止

岡本他(2011)「本邦における子宮頸がん検診の歴史」¹⁰⁾の表を参考に、ワクチンに関する情報等を加筆改変した。

HPV: human papillomavirus, ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance.

市町村の裁量によるものとなり^{10, 12, 14)} i、自治体の財政による検診事業の縮小などが見られたとの報告がある¹⁵⁾ j。

2004（平成 16）年、受診率の向上及び死亡率減少効果のある検診を推進するため、「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の一部が改正され、子宮頸がん検診の対象者は20歳以上、2年に1回とされた^k。更に、2008（平成 20）年の同指針改正において、新日母分類（ベゼスタシステム）が導入された^l。この新日母分類の導入は、検診で採取された標本のうち、不良標本を排除して誤診原因を除くなどを可能とし、細胞診の精度向上に役立つ¹⁶⁾。また、子宮頸がんおよびその前駆病変がヒト乳頭腫ウイルス（human papilloma virus; HPV）により引き起こされることが明らかにされた^{m 17)}ことから、子宮頸部病変における HPV の関わりをエビデンスとして取り入れた、新技術の発展への対応も考慮したものとしている¹³⁾。更に、標本の適否の評価を重視し、細胞診で軽度な異形が見られる軽度扁平上皮内病変（low-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL）が疑われるが LSIL の診断基準を満たさないグレーゾーンの場合の、「意義不明な異形扁平上皮細胞（atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-US）」等ⁿの判定が設けられた。現在、この分類は、子宮頸部細胞診報告の世界標準様式となっている¹⁶⁾。旧日母分類と新日

i 地方自治体に根付いた事業として、および、地方分権推進の一環としてなされたが、この一般財源化を国の方針の誤りとする研究者は多い^{10, 14)}。

j 宮城県の子宮頸がん検診の受診率と死亡率の年次推移（宮城県対がん協会報）では、1998 年以降、受診率が低迷し、死亡率の上昇傾向がみられている¹⁵⁾。

k 平成 16 年 4 月 27 日老老発第 0427001 号 厚生労働省老健局老人保健課長通知。この検診方式が現在まで続いている。

l 平成 20 年 3 月 31 日健発第 0331058 号 厚生労働省健康局長通知。従来様式と併記する形で導入。

m Zur Hauzen 氏は、HPV と子宮頸癌の関連を発見し、2008 年にノーベル医学生理学賞を受賞した。

n 他に、「HSIL（高度扁平上皮内病変; high-grade squamous intraepithelial lesion）を除外できない異形扁平上皮細胞（Atypical squamous cells cannot exclude HSIL; ASC-H）」の判定がある。

母分類（ベゼスタシステム）の比較¹⁶⁾を表 1-3 に示した。

2009（平成 21）年には、厚生労働省「がん検診の評価とあり方に関する研究班（濱島班）」が、「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」¹⁸⁾を発刊した。この濱島班ガイドラインは、従来の細胞診の他、検体を保存液に浸すことにより、直接スライドガラスに塗抹するよりも不適正標本を減少させ、再度、別の検査法にも検体を使用できる液状検体法による細胞診および、検体から HPV の遺伝子の有無を検出する HPV 検査^oを導入した検診手法について、文献レビューにより評価している。この報告書の総括結果を表 1-4 に転載する。この報告書では、細胞診について「死亡減少効果を示す十分な証拠があるので、実施する

表1-3、新日母分類（ベゼスタシステム）と旧日母分類の比較（扁平上皮系）

新日母分類 （ベゼスタシステム）		旧日母分類	推定される病理診断	取り扱い
結果	略語			
陰性	NILM	I	非腫瘍性見、炎症	異常なし
異議不明な異形扁平上皮細胞	ASC-US	II		
		IIIa	軽度扁平上皮内病変 疑い	要精密検査（一定 期間後再検査の 場合もあり）
			IIIb	
HSILを除外できない異形扁平上皮細胞	ASC-H			
軽度扁平上皮細胞内病変	LSIL	HPV感染 軽度異形成（CIN1）		
高度扁平上皮細胞内病変	HSIL	IIIb	中等度異形成（CIN2）	
			高度異形成（CIN3）	
		IV	上皮内癌	
扁平上皮癌	SCC	V	扁平上皮癌	

NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy, ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance, HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H: atypical squamous cells cannot exclude HSIL, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, SCC: squamous cell carcinoma.

出典：平井（2011）¹⁶⁾の表を改変した。

o HPV 検査の詳細については、第 2 節で述べる。HPV-DNA 検査とも呼ばれるが、本論文では「HPV 検査」に統一した。

表1-4(a)「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」推奨グレード総括表

検査方法	証拠のレベル	推奨グレード	対策型検診	任意型検診	研究への提言
細胞診(従来法)	2++	B	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	精度管理を改善するための検討が必要である。また、他のがん検診と併せて、受診率向上に向けて対策を検討すべきである。
細胞診(液状検体法)	2+	B	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診(液状検体法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診(液状検体法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。ただし、現段階でわが国における細胞診(従来法)の感度・特異度と比較検討した研究がないことを受診者に説明する必要がある。	実際に導入する場合にはわが国における細胞診(従来法)の不適正検体の頻度を明確にすると同時に、細胞診(従来法)と比較した細胞診(液状検体法)の感度・特異度を検討する必要がある。
HPV 検査を含む検診方法 1) HPV 検査(単独法) 2) HPV 検査と細胞診の同時併用法 3) HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法	2-	I	子宮頸がん死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。	任意型検診として実施する場合には、子宮頸がん死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。適切な説明に基づく個人の判断による受診は妨げない。	今後は、子宮頸がん検診の精度(感度・特異度)に関する研究だけでなく、子宮頸がんの死亡・浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究の実施を勧める。

- 推奨グレードIは、現段階においてがん検診として実施するための証拠が不十分であることを意味するが、今後の研究成果によって将来的に判定が変更する可能性がある。
- 子宮頸がん検診の不利益とは、偽陰性や偽陽性など不適切な結果だけではなく、陽性例に不要な精密検査が行われること、精神的不安、本来必要としない医療費が追加となることなどである。また、たとえがんであっても精密検査や治療の結果重篤な偶発症を被ることや過剰診断(overdiagnosis)も不利益の範疇に入る。ただし、検査による医療事故や過誤そのものを意味するものではない。
- 細胞診後に細胞診異常症例のトリアージとして HPV 検査を行った場合は、疾病に対する精密検査を含む診療との区別をつけ難いため、今回の検討対象とはしていない。なお、細胞診異常症例に対する HPV 検査によるトリアージについては、日本産婦人科医会から、細胞診判定のベセスダシステム 2001 による分類導入を含め、その運用の指針が示されている。
- 任意型検診において、特に若年者に HPV 検査(単独法)あるいは HPV 検査と細胞診の同時併用法を

表1-4(b)「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」推奨グレード (抜粋)

推奨グレード	表 現	対策型検診 (住民健診型)	任意型検診 (人間ドック型)
B	死亡減少効果を示す十分な証拠があるので、実施することを勧める。	推奨する	推奨する
I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。	推奨しない	個人の判断に基づく受診は妨げない

出典：厚生労働省「がん検診に評価とあり方に関する研究班「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2009

ことを勧める。」としている一方で、HPV 検査を含む検査方法については「死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診（住民健診型）として実施することは勧められない。」とされた。

同じくこの年より、国は検診接種率の向上のため、「がん検診推進事業」として、一定年齢（20 歳から 5 歳間隔で 40 歳まで）に達した女性への検診無料クーポン券の配布を行った。このクーポンの配布前年の 2008（平成 20）年と、配布年の 2009（平成 21）年の子宮頸がん検診受診者数を比較すると、配布後の受診者は約 19 万人増え（対 2008 年 1.15 倍）、特に、クーポン対象年齢の受診者は 2.6 倍、20 歳に限ると受診者数は 9.6 倍となったとの報告がある¹⁰⁾。このクーポン配布事業は 2013（平成 25 年）度まで続いた^p。クーポン配布による受診者数の増加が、がん検診の無料化によるもの、クーポンの勧奨効果、または、その両方によるものかについての検証が行なわれ、自治体による補助や勧奨方法が見直されることで、がん検診受診率の上昇が望まれる¹⁰⁾。

検診の方法について、濱島班のガイドラインでは、HPV 検査を含む検査方法は対策型検診として勧められないとされたものの、個別的には、2010（平成 22）年に、細胞診で ASC-US と判定された者に対する HPV 検査（HPV のジェノタイプ検出を含む）が保険適用¹⁹⁾となり、これにより、診断者による判定が難しく ASC-US 判定となった例へのトリアージが可能となった¹⁰⁾。低い検診受診率を改善することが容易でない現状で、少ない検診受診者の中、いかに精度を高めで見逃しをなくしていくかという点で HPV 検査は有効な手段の一つであると考える。

このような流れの中、2012（平成 24）年、厚生労働省は「がん検診のあり方

^p 2013（平成 25）年度で、クーポン配布は事業開始時の女性全員をカバーすることとなったため、2014（平成 26）年度は、過去に配布を受けた者のうち未受診者にクーポンを再交付することに切り替えられた。

に関する検討会」を立ち上げた。子宮頸がん検診における HPV 検査に関する新しい知見^qや、諸外国の子宮頸がん検診のガイドラインが変更になっている^rことから、「子宮頸がん罹患率の高い年齢層（30 代）を対象に、HPV 検査を実施してはどうか」について、議論が行われた²⁴⁾。2013（平成 25）年 2 月に、子宮がん検診の検診項目等について、検討会の中間報告書が出された。この報告書の提言では、HPV 検査の導入により、子宮頸がんの死亡率や浸潤がんの罹患減少が期待されるが、日本においてメリットを判断する十分な根拠がなく、これを検証するために、今後、市区町村等において調査研究等を進めるとされた²⁴⁾。

このように、子宮頸がん検診について、現在、昭和 30 年代後半から続いてきた細胞診単独の検診手法の見直しを行うか否かを判断する重要な時期に来ている。

他方で、HPV による子宮頸がんをはじめとする疾病を、ワクチンにより予防することが可能となった⁹⁾。2009（平成 21）年に、2 価 HPV ワクチン（Cervarix[®]）が製造販売承認を受けた²⁵⁾。この HPV ワクチンは、100 種以上ある HPV²⁶⁾の中で、持続感染してがんの発生に強く関与している HPV16 型および 18 型をメイン^sに予防する²⁵⁾。2010（平成 22）年に、国は子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金によるワクチン接種助成を開始し、都道府県に基金を設置して中学 1 年生から高校 1 年生の女子を対象に、基金と市町村が費用の 1/2 ずつ負担した。2011（平成 23）年には、HPV16 型および 18 型の他に、同じく HPV によって引き起こされる疣贅を予防する HPV6 型および 11 型の予防効果

^q インド²⁰⁾、イタリア²¹⁾、アメリカ²²⁾、オランダ²³⁾の無作為化比較試験またはコホート研究を参照している²⁴⁾。

^r 海外において改訂・作成され、HPV 検査の導入を推奨しているものとして、オランダ Health Council, アメリカ USPSTF（米国予防医学専門委員会）, ACS（米国がん協会）のガイドラインがある²⁴⁾。

^s HPV16 および 18 型の近縁の型の交差防御も報告されている²⁸⁾。

を加えた 4 価 HPV ワクチン（Gardasil®）が製造販売承認を受け²⁷⁾ t、諸外国と同様に^{u 28)}、2 種類の HPV ワクチンによる罹患予防が可能となった。

2012（平成 24）年、予防接種法の改正により、子宮頸がんは、HPV 感染症として新たに A 類疾病（元の一類疾病に相当）に収載された。H i b 感染症、小児の肺炎球菌感染症とともに、新たに定期の予防接種の対象に加えられたことで、市町村により法に基づいて行われるものとなった。しかしながら、同年 6 月、HPV ワクチンと因果関係の否定できない持続的な疼痛の副反応が見られたことから、国は HPV ワクチン接種の積極的な勧奨を中止し、副反応症例の調査・検討を行うこととした^v。この調査・検討のため、厚生労働省厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会合同検討会が設けられ、審議がなされているところである。

t 4 価ワクチンは、HPV16、18 の他、生殖器疣贅や呼吸器乳頭腫症の原因として知られる HPV 6、11 の感染を予防する。一方、2 価ワクチンは免疫応答を強化するため、ASO4 アジュバントを用いている²⁸⁾。

u 世界約 120 か国で HPV ワクチンが承認されている²⁸⁾。

v 平成 25 年 6 月 14 日健発第 0614 第 1 号 厚生労働省健康局長通知。

第2節 子宮頸がんに関する生物学的、臨床的知見と HPV 検査

子宮頸がんの年齢階級別罹患率を見ると、20～30代の若年層や妊娠出産世代の罹患が他のがんよりも突出しており（図1-2）⁶⁾、その罹患者数、死亡者数は共にここ数年、わずかに増加傾向となっている^{6,7)}。この変化は、低受診率、受診者の固定化と高齢化²⁹⁾の他にも、近年の若年者の性的生活スタイルの変化が要因の一つであるといわれている³⁰⁾。

前節でも述べたように、子宮頸がんおよびその前駆病変は HPV により引き起こされる^a。HPV は、がん形成に関係すると考えられるハイリスク型と、それ以外のローリスク型に分類される。International Agency for Research on Cancer (IARC) の研究では、ハイリスク型には HPV16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51,

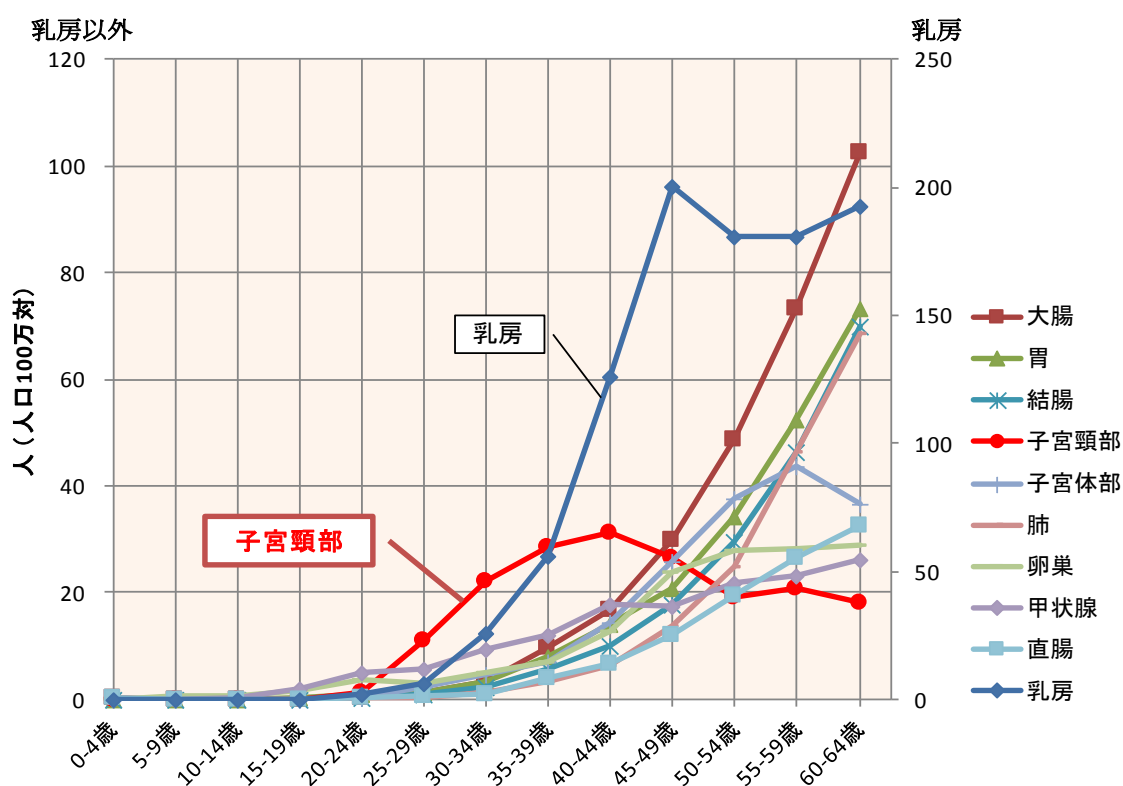


図1-2. 年齢階級別部位別がん罹患率
出典：国立がん研究センターがん対策情報センター、
地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(2010)より作図

^a HPV 感染は、子宮頸がんの十分条件ではないものの、必要条件であるとされる。

52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 そして 82 が分類されている³¹⁾ b。この HPV は、約 8,000 塩基対の環状 2 本鎖 DNA が 2 種類のカプシド蛋白 (L1 および L2 蛋白) からなるカプシド殻に包まれた構造をしている。ウイルスのゲノムにはこの L1、L2 遺伝子と、少なくとも 6 種類の非構造蛋白質遺伝子 (E1, E2, E4, E5, E6 および E7) がコードされている。この合計 8 種類の遺伝子がウイルスの増殖に必須である³²⁾。

HPV は、皮膚や粘膜上皮に感染する³²⁾が、自己増殖は出来ず、感染宿主細胞との共存下で増殖する。悪性化した細胞では、ウイルスの DNA が宿主の DNA 内に組み込まれる。この組み込まれた HPV の DNA のうち、E6, E7 および E2 遺伝子がヒトの細胞のがん化に影響を与える³³⁾。マウス等の培養株細胞を用いた分子細胞生物学的実験では、E6 遺伝子はがん抑制遺伝子として知られる p53 蛋白質に結合して、そのがん抑制機能を阻害する^{33, 34)}。特に、高リスク型の HPV では、E6 が他の細胞内蛋白質複合体を形成して、がん抑制蛋白質の分解を促す³³⁾。更に、E6 は細胞のがん化した際に自身で細胞死を選択するアポトーシスを引き起こす機能を、その誘導蛋白質の働きを阻害することで抑制していることが知られている。その他、E7 は腫瘍抑制因子の阻害、E2 は細胞増殖を司る細胞内伝達物質を阻害するなどによって、発がんを誘引することがわかっている³³⁾。

HPV は、ヒトの皮膚や粘膜上皮から、性行為などで生じた微小な傷から、皮膚や粘膜の奥へ侵入し、基底層の細胞に感染する。感染の初期では、HPV は核内に宿主の染色体とは独立して存在するエピソームとしてとどまる。感染した基底細胞が、傍基底層、角化層の細胞へと分化していくに従ってウイルス DNA の増幅が引き起こされる。角化上皮の上層部への感染細胞の分化に至って、感染

^b ハイリスク、ローリスク型の分類については、文献によって多少の違いが見られる。本稿では Miura (2006) らの文献³¹⁾を参考とした。

能のある HPV が細胞外へ放出される（図 1-3）³²⁾。HPV に対して自然感染による免疫応答が起こりにくい理由の一つとして、このように宿主の細胞内にとどまりながら増幅するためであると考えられている^{32, 35)}。

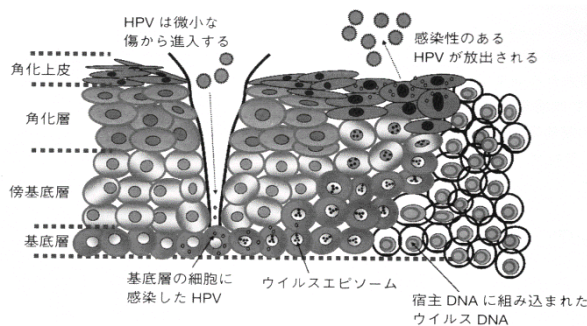


図 1-3. HPV のライフサイクル

出典：豊島他、臨産婦. 2010;64(3):247-251.

HPV の感染は、性交経験のある女性のうち 70～80%が生涯に一度は感染するとの報告がある^{36, 37)}。しかし、この感染のほとんどは一過性のものであり、自然免疫によって排除され、正常化するが、ハイリスク型の HPV は排除されにくく、長期

の持続感染を引き起こす。この持続感染が続くと、前駆状態である異形成（dysplasia）を生じる。異形成となっても、多くは自然治癒するが^d、自然治癒しなかったものが、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN: cervical intraepithelial neoplasia）へと進行する^{37, 38)}。病変と大きさの位置により CIN は 3 段階に分類される（図 1-4）。CIN1（軽度異形成とも分類される）は上皮の下 1/3 を腫瘍性基底様細胞が占め、CIN2（中等度

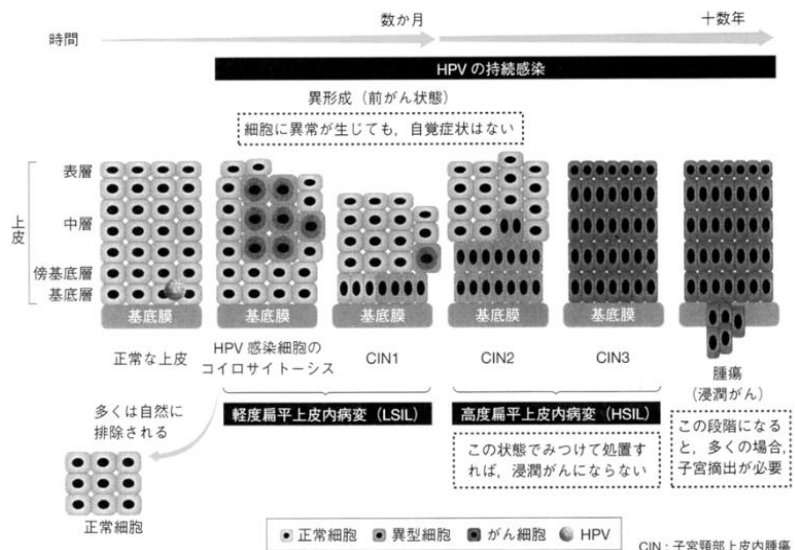


図1-4. HPV感染と子宮頸部上皮のがん化

出典：鈴木他、臨産婦. 2010;64(3):268-275.

° このため、子宮頸がんは性感染（STI）であるとは言えるが、性感染症（STD）とは異なる³⁷⁾。

d 軽度扁平上皮内病変（LSIL）で 47.4%が 24 か月で自然治癒する³⁸⁾。

異形成)は上皮の下 2/3、CIN3 (高度異形成、上皮内癌)は上皮の全層に渡っての腫瘍性基底様細胞および核分裂増が見られる³⁸⁾。CIN1 からがんに進化するものは 1%程度で、CIN2/3 の無治療でがんに進化する確率は 8~23%との報告があり、多くは自然治癒する³⁸⁾。このため、日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドラインでは、CIN1 は原則治療対象ではなく、経過観察とされている。CIN2 と CIN3 は、明確な分類が困難なことから、ガイドライン上は同じ取扱とされており、1~2 年の経過観察を行い、自然治癒しない場合に外科的治療が行われる^{39) e。}

持続感染した HPV の型と、がんへの進行については、関連性が認められている。佐賀大学の横山ら (2003) は、CIN1、2 の患者の経過観察の結果、低リスク型の HPV に比べ、高リスク型^{f)}の HPV は 9.94 倍高い発がん進展リスクがあると報告している⁴⁰⁾。更に、わが国での大規模コホート研究⁴¹⁾においても、高リスク型 HPV 感染では自然治癒しにくいためにがん化への進展がしやすく、それ以外の HPV 型の感染によるがん化は極めて低かったとの結果が報告されている⁴²⁾。今後、これらの知見をもとに、効率的で確実な子宮頸がん検診を行うための研究が重要となってくるものと考ええる。

HPV の DNA の有無を検査することにより判定を行う HPV 検査には、ハイリスク型の HPV のうちの 13 種類^{g)}の感染を一括して検査できる検査と、13 種類のどの型の HPV に感染しているかが同定できる HPV ジェノタイピング検査がある³⁸⁾。表 1-5 に示した主な市販 HPV 検査キットのうち、クリニチップ®HPV は、HPV ジェノタイピング検査である。HPV ジェノタイピング検査は前者に比

e 日本婦人科腫瘍学会の「子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年版」においては、CIN3 が治療適応となり得るとして、円錐切除術を推奨している。

f 横山らは、高リスク型 HPV を HPV16, 18, 33, 52, 58。低リスク型を HPV6, 11, 30, 42, 43 の他 8 つの型として分類した。

g 13 種類の HPV 型は、16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型である。

べて高価であり、かつ、集団検診として用いるにはジェノタイプの同定までは必要がないと考えられるため、本研究では一括して検査する手法について評価する。この一括して検査する手法として現在世界で最も用いられているものはハイブリッドキャプチャー (HC II) 法であり、わが国でも普及してきている³⁸⁾。検体の HPV の DNA を、これに相補的なプローブとハイブリダイズさせてこれを蛍光抗体で検出する方法である。製品によるが、擦過細胞診時に採取する検体を使用することが可能であり、2 回採取する必要がなく、被検者の負担とならない。PCR (polymerase chain reaction) による増幅を行わないため、短時間で判定を行うことが可能で、13 種類のハイリスク型の HPV のいずれかに感染していれば陽性となる。検診での使用を前提に開発されており、比較的安価で、わが国では 2010 年に細胞診のトリアージとして保険収載^hされた^{29, 38)}。

表1-5 主なHPV-DNA検査

販売名	HPV DNA キアゲン HC II [®]	アンブリコア [®] HPV	クリニチップ [®] HPV
製造販売元	キアゲン	ロシュ・ダイアグノスティックス	積水メディカル
測定方法 (名称)	ハイブリッド キャプチャー法 (HC II 法)	PCR 法	電流検出型 DNA チップ法
承認上の 使用目的	子宮頸部細胞中の HPV DNA の検出。細胞診で、ベセスダシステムによって ASC-US と診断された対象のコルボスコピー・生検実施の判断の補助に用いる。	子宮頸部細胞中の HPV DNA の検出 (パピローマウイルス感染症の診断の補助)。なお、細胞診で、ベセスダシステムによって ASC-US と診断された対象のコルボスコピー・生検実施の判断の補助に用いる。	13 種高リスクヒトパピローマウイルスゲノムの検出と型判別
承認年月	2002 年 1 月	2008 年 9 月	2009 年 7 月
使用できる 検体	ブラシによる直接塗抹後の残り 検体または LBC 検体	LBC 検体のみ	LBC 検体のみ
検査内容	13 種類の高リスク HPV グループの検出	13 種類の高リスク HPV グループの検出	13 種類の高リスク HPV の型判定
検出対象 HPV 型	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型	同左	同左
カットオフ 基準値	100,000 コピー/mL (5,000 コピー/テスト)	480 コピー/mL	(250 コピー/テスト)
保険収載	360 点 (ASC-US)	360 点 (ASC-US)	2000 点 (CIN 1/2)
子宮頸がん検 診での有効性	世界の多数例の報告で実証されている	検診での大規模検証データはまだない	検診での有効性評価はない
FDA 承認	あり	なし	なし

出典: 今野良(2012): 知っておきたい子宮頸がん診療ハンドブック(日本産婦人科医会がん部会 がん対策委員会、Office Gynecologyのための婦人科腫瘍関連マニュアルより)

ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. LBC:Liquid Based Cytology (液状細胞診). CIN: cervical intraepithelial neoplasia

^h診療報酬点数は 360 点。ただし、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、細胞診によりベセスダ分類が ASC-US と判定された患者に対して行った場合に限り算定する。

第3節 医療の経済評価－臨床経済学、医療技術評価について

3-1 限られた医療資源における臨床経済学・医療技術評価

平成25年版厚生労働白書は、社会保障制度のこれまでの変遷や概説が第1章から始まっていた1994（平成24）年以前の白書と一変し、第1章は「若者を取り巻く社会経済の変化」として、急速な人口減少社会への移行と生産年齢人口の高齢化とこれからの社会保障の支え手の減少について述べ、「持続可能な社会保障制度の確立に向けた不断の改革の必要性」を説いている²⁾。「国民的議論が必要な時期は、既に到来している」とした前年の白書⁴³⁾よりも、更に具体的に危機感を示したものと感じられる。

1996（平成26）年度の一般会計歳出予算95兆9千億円から、国債費および地方交付税交付金等を除いた一般歳出（56.5兆円）の約54%（30.5兆円）が社

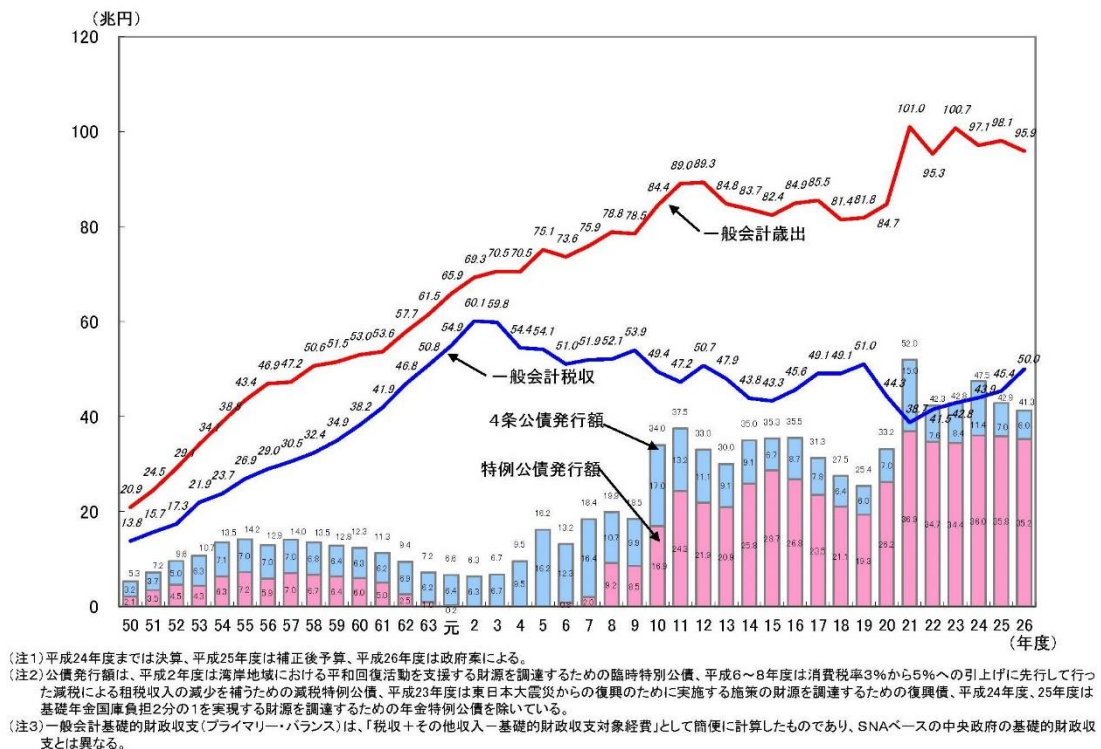


図1-5 一般会計における歳出・歳入の状況

出典：財務省「国の財政を考える」ホームページ、2014

会保障関係費であり、更にその中で、医療に係る経費は 10.8 兆円（約 35%）となっている^a。財務省の統計では、わが国の財政赤字、すなわち、歳入と歳出の乖離とそれに伴う国債発行残高の著しい増加^bが示されている（図 1-5）⁴⁴⁾。更に、財務省の、1990（平成 2）年度を基準とした普通国債の残高増加の要因分析⁴⁴⁾では、1990（平成 2）年度末から 1996（平成 26）年度末にかけての普通国債残高増加予測額約 603 兆円から、税込減等の要因を除いた歳出の増加（334 兆円）のうち、社会保障関係費の歳出増加による影響の割合が 63%（210 兆円）を占めている。単純に、社会保障関係予算の中の医療の割合から計算をすると、約 53.5 兆円が、医療費によって生じた平成 2 年度末からの普通国債増加分であると考えられる。

更に、医療費増加の内訳について、内閣府の「社会保障改革に関する集中検討会議」資料⁴⁵⁾より、近年の年 3%前後の医療費の伸びのうち、「高齢化」で 1.5%前後、「医療の高度化」で 1%台～2%前後の伸び率となっており（表 1-6）、高齢化と並ぶ、もしくは、それ以上の伸びの要因としての「医療の高度化」の問題が示されている^c。

表1-6 医療費の伸び率の要因分解

	平成13年度 (2001)	平成14年度 (2002)	平成15年度 (2003)	平成16年度 (2004)	平成17年度 (2005)	平成18年度 (2006)	平成19年度 (2007)	平成20年度 (2008)	平成21年度 (2009)	平成22年度 (2010)	平成23年度 (2011)
医療費の伸び率 ①	3.2%	-0.5%	1.9%	1.8%	3.2%	0.0%	3.0%	2.0%	3.4%	3.9%	3.1%
診療報酬改定 ②		-2.7%		-1.0%		-3.2%		-0.8%		0.2%	
人口増の影響 ③	0.3%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%	-0.1%	-0.1%	0.0%	-0.2%
高齢化の影響 ④	1.6%	1.7%	1.6%	1.5%	1.8%	1.3%	1.5%	1.3%	1.4%	1.6%	1.2%
その他 (①-②-③-④) ・医療の高度化 ・患者負担の見直し等	1.3%	0.4%	0.2%	1.2%	1.3%	1.8%	1.5%	1.5%	2.2%	2.1%	2.1%
制度改正		H14.10 高齢者1割負担の徹底	H15.4 被用者本人3割負担等			H18.10 現役並み所得高齢者3割負担等		H20.4 未就学2割負担			

注1:医療費の伸び率は、平成21年度までは国民医療費の伸び率、平成22,23年度は概算医療費(審査支払機関で審査した医療費)であり、医療保険と公費負担医療の合計である。

2:平成22,23年度の高齢化の影響は、平成21年度の年齢階級別(5歳階級)国民医療費と年齢階級別(5歳階級)人口からの推計である。

出典:第10回社会保障改革に関する集中検討会議(平成23年6月2日)資料1-2

^a 社会保障関係費のトップは年金で約 34.9%。医療の次には、介護（約 8.5%）が続く。

^b 平成 26（2014）年度末で 780 兆円程度にのぼる。

^c 医療の高度化が含まれる「その他」の数字には患者負担の見直し等の影響も含まれるが、患者負担の見直しのない年度については、医療の高度化が要因のほとんどを占めるものと考えられる⁴⁵⁾。

国の予算が増加傾向から減少傾向に転じた 1990 年代前半以降、国は裁量的経費（法律に基づかない政策的経費）の削減等に努めてきたものの、歳入と歳出の乖離の溝は埋まっていない。大久保（2007）⁴⁶⁾は、高齢化の進展により年齢階級の 1 人当たり医療費が今後 1 円も増加しなくても国民医療費は確実に増加するとし、診療報酬点数の改訂といった対症療法的なものではもはや効果がなく、積極的な根治療法が必要であると述べている。そのうえで、無駄な医療費の削減として、①効果がないと証明されているもの、または証明されていないもの（逆に、効果が証明されているものの、これを追加的に行っても価値がないもの）の削除および適正化、②効果は証明されているものの、その費用が非常に高いもので、複数の選択肢がある場合（代替的な医療行為がないものを除く）に、最も費用が安いもの（費用に差がない場合には最も効果が高いもの）を選択すべきとしている^d。今後、高齢化が更に進展し、医療費の自然増が免れない状況において、医療資源は年々限られ、上記のような効率化が求められることは必至と言える。ただし、この効率化は、単に医療費を削減するというものではなく、国民に対する医療の質を低下させずに、維持・向上を図りながら、より安価で、成果の大きい医療技術に費用をどう配分していくかという考え方をベースにした効率性が求められる。すなわち、どの医療技術やサービスを選択することが社会にとって望ましいかという判断を行うとする考え方である⁴⁷⁾。

ここで、「経済学」について視点を転ずれば、この定義について、アメリカの経済学者サミュエルソンは、経済学は「希少な資源がある目的のためにどのように配分するか追及する」学問であるとしている。また、イギリスの経済学者ロビンスは「代替的用途を持つ希少な諸手段と諸目的との間の関係としての人間行

^d 医療の世界において、費用が安いからといって性能を落とすことは出来ず、常に性能の高いものが求められ、無制限に高いものが開発される可能性についても言及している。

為を研究する」学問としている。経済という言葉自体が「経世済民」から由来すること⁴⁸⁾からも、人間の営みを、希少資源の配分方法や、代替的用途を選択する側面から研究するとも解釈できる。この資源や代替的用途を医療に関するものについて研究する学問が医療経済学 (health economics) と言える。国際経済学・アウトカム研究学会 (ISPOR) の用語集⁴⁹⁾においては「健康および医療の経済的側面を評価・分析する学問分野で、通常は経済学および医学に由来する方法及び理論を用いて、医療介入の費用 (インプット) および結果 (アウトカム) に焦点を当てる。」と定義されている。この医療経済学の中において、坂巻 (2003)⁴⁷⁾は、ミクロ経済学のようなレベルで、個々の医療技術^{e)}について分析する領域を医療技術評価 (health technology assessment ; HTA)、または臨床経済学と呼ばれるとしている^{f)}。医療経済学における医薬経済学、薬剤経済学、臨床経済学といった用語は、日本であまり厳密な定義の整理がなされていないように見受けられる。例えば、医薬品に焦点をあてた分野を薬剤経済学と呼ぶが、これらは文脈によっては同義語として参照されることがあり、焦点や視点によって使われ方が異なる傾向にある。鎌江 (2012) は、薬剤経済学と臨床経済学は「医薬経済学の中の部分集合」であると整理している⁵⁰⁾が、本分野の今後の日本での発展に伴い、用語の定義や整理が進んでいくものと思われる。医薬経済学において費用効果分析の方法は上記の学問間で同様であり、本論文においては、狭義の医療経済学と臨床経済学を同義として扱うこととする。基本的な分析法は次節で述べる。

3-2 わが国および世界における臨床経済学・医療技術評価と必要性

^{e)} 予防、診断、治療等

^{f)} 鎌江 (2012) ⁵⁰⁾が、「臨床経済学という用語は 1990 年代にはよく用いられたが、最近ではあまり使用されない」と述べていることから、最近の医療経済学と臨床経済学の同義化がうかがえる。

臨床経済学・医療技術評価の分野は、2012（平成 24）年 5 月に開催された「第 1 回中央社会保険医療協議会費用対効果専門部会」の開催から、医療への費用対効果概念の導入として着目されてきた。わが国においては既に、1990（平成 2）年の厚生白書において、医療技術評価を「医療技術や機器について、その有効性、安全性のみならず、経済性や倫理性などの面も含めて包括して評価するもの」と定義し、科学技術研究の課題として「日進月歩の医療技術の臨床への適用の在り方を科学的に評価する医療技術評価の確立等がある」としていたものの、ここで言及された課題の評価対象と評価基準はかなり広く、脳死や告知等まで含めたものであった⁵¹⁾。1992（平成 4）年 8 月には、新薬等の保険適用申請資料への費用対効果に関する資料の提出の添付が認められた。しかしながら、費用対効果に優れたデータを提出しても、保険点数に必ずしも反映される制度が整えられていなかった。加えて、1997（平成 9）年の厚生省医療技術評価の在り方に関する検討委員会の報告書では、医療技術評価に関して「健康結果を中心とした医学的な側面、経済的な側面および社会的な側面から、総合的かつ包括的に評価する活動」と定義されたが、その後「根拠に基づく医療（evidence based medicine; EBM）」が着目されるようになって、EBM が医療分野における中心的関心事となり⁵¹⁾、経済的評価は主要な議論から外れる結果となった。

臨床経済学・医療経済評価が行政政策の判断材料の一つに取り入れられたのは、2010（平成 22）年になってからのことであった。厚生労働省厚生科学審議会感染症部会予防接種部会において、ワクチン評価に関する小委員会が設置され、国立感染症研究所の研究者らが、予防接種法の対象となっていないワクチン^gに関するレポート（ファクトシート）の中に、各ワクチンの費用対効果をまと

^g 肺炎球菌、HPV、水痘、B 型肝炎、おたふくかぜ、ポリオ、百日咳ワクチンに関するファクトシートが作成された。

めて報告した⁵²⁾。しかしその後、2012（平成 24）年の中央社会保険医療協議会（以下「中医協」という。）費用対効果専門部会の設置まで、医療技術評価に対する政策的な具体的動きはなかった⁵¹⁾。

中医協費用対効果専門部会は、2012 年（平成 24）5 月から 2014（平成 26）年 9 月までに 18 回開催されている。2013（平成 25）年 11 月にまとめられた「議論の中間的な整理」⁵³⁾、および、「費用対効果評価の今後の検討について」（平成 26 年 1 月 15 日中医協総会了承）⁵⁴⁾において、日本における医療経済評価の導入について、以下のような方針が示された。なお、細かい用語の説明等については、次節において行う。

i. 「議論の中間的な整理」⁵³⁾においては、

- ① これまで、新たな医療技術について保険適応を希望する際に費用対効果に関する資料の提出が行われても、評価に反映されていなかった事をふまえ、効果（安全性・有効性）のみならず、費用対効果の評価を行う事が確認された。
- ② 希少な疾患、比較対象技術が存在しない等の場合を除き、これまでの様々な観点からの総合的な評価を維持しつつも、費用対効果の結果を活用して、より妥当な医療技術評価を目指す。
- ③ 諸外国の取り組みを踏まえ、分析（assessment）^h、評価（appraisal）ⁱ、意思決定（decision）^jの 3 つのプロセスで評価を行う。特に、客観的な分析だけでなく、様々な要素を加味した上で評価を行うこととされた。
- ④ 費用対効果評価の具体的な手法の方向性として、効果指標については、今後様々な組み合わせを検討する。費用の範囲としては公的医療費のみを原

^h 実際の費用効果分析を行い、増分費用効果比を算出する。

ⁱ より幅広い社会的側面を考慮しながら、得られた費用効果分析の結果を解釈する。

^j 分析、評価の結果から、実際の意思決定を行う。

則としつつも、それ以外の費用区分についても明確に区別しつつ、検討を行っていく。

- ⑤ 「議論の中間的な整理」の中では、費用対効果の評価結果の活用方法や時期については、明確な方向性は示されず、導入の検討を更に行っていくものとされた。

ii. 「費用対効果評価の今後の検討について」⁵⁴⁾においては、「議論の中間的な整理」に加える形で主に以下の課題が整理された。

- ① 企業が提出したデータおよびそれに基づく分析方法についての具体的な検討を行う。
- ② 分析方法やガイドライン作成、評価基準・方法についての一定の考え方を今後取りまとめる。
- ③ 評価を実施する組織の在り方の検討。
- ④ 現在の各医療技術の医療保険制度における算定や保険導入の方法等との整合性について考慮する。
- ⑤ 現在導入検討を行っている増分費用効果比を解釈する際の一定の考え方をまとめるとともに、ドイツで検討されている手法^kについても必要に応じて検討していく。

当初の中医協費用対効果分科会の目指すゴールは平成 26 年度の診療報酬改定であったが、審議に時間がかかった結果、今後、平成 28 年度の診療報酬改訂への費用対効果評価結果の反映に向けて議論が進められていくこととなる。しかしながら、「費用対効果評価の今後の検討について」において、「提出されたデータ・分析の評価結果を活用して、保険収載の可否の決定や保険償還価格への反映

^k ドイツの IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) の構築した効率的フロンティア法。新薬の効率性は、少なくとも現在存在している治療薬が実現している効率性と同等か優れていなければならないとの考え方を基準とした効率性評価手法。

は行わず、当面は、検討材料にとどめる」⁵¹⁾とも記されており、今後の着実な審議の進行と反映が行われることが望まれる。

一方、海外における医療技術評価の広がり⁵²⁾の端緒は、1990年代初頭のオーストラリアとカナダ両国による医薬品償還における経済評価の必須化であったとされる⁵³⁾。特に、オーストラリアでは世界に先駆けて1992年に薬剤経済学研究ガイドラインが公表され、1993年より新規に保険適用を希望する新薬および効能追加品について経済的評価資料の提出が義務付けられた。また、カナダでは1994年にカナダ医療技術評価調整局 (Coordinating Office for Health Technology Assessment; CCOTHA¹⁾) が研究ガイドラインの公表を行い、各州においても薬剤給付において費用効果分析が活用されている。イギリスでは、1999年に国立最適医療研究所 (National Institute of Clinical Excellence; NICE, 後に国立健康最適医療研究所 National Institute for Health and Clinical Excellence に改称) が設立され、医療技術評価の指針の作成や、国の保健医療制度に対する医療技術の使用の是非に関する推奨を行っている。更に、2002年にはノルウェーが新薬償還の際の薬剤経済学的資料の提出の義務付けを行った⁵⁴⁾。

他方、アメリカの医療保険は民間部門が担う役割が大きく、それだけに、他の国々に先駆け、少なくとも1980年代前半には、各保険会社において、医療技術評価が始まっていた。その後、国レベルにおいても、リーマンショック以降の経済立て直しや、医療改革法 (Patient Protection and Affordable Care Act) の一環として、医薬品、医療機器、手術、その他の治療についての有効性の比較研究試験が推進されている⁵⁵⁾。

¹ 2006年に CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) に改組された。

アジアにおいては、2006年に韓国健康保険審査評価院（Health Insurance Review and Assessment Service；HIRA）が、製薬会社が保険償還を希望する際に経済評価を添付するための評価実施ガイドラインを公表した。更に、タイも公的医療制度で給付する高額な医薬品について経済評価を実施している。また、近年、ラテンアメリカにおいても、経済発展に伴う医療費の増大に伴い、医療技術評価を行う組織の設立やガイドライン制定が活発となっている⁵¹⁾。このように、世界的に医療の技術の評価して、これに見合う適正な経済評価による価格設定が政策として取り入れる動きが広まっている。

これまで、薬剤を主としたわが国と諸外国の医療技術評価の導入を述べたが、ワクチンをはじめとした公衆衛生の分野などの医療技術に対しても経済評価が導入されている⁵⁶⁾。フランスとドイツは予防接種が保険給付対象となっているが、費用対効果を勘案した臨床経済分析によって、予防可能な疾患を減らすことによる総医療費の削減効果が算出されたためであるとの報告がある⁵⁷⁾。わが国において、既に本節で述べたように、国の疾病予防施策の検討資料としてワクチンの費用効果分析の結果も用いられている。また、研究の面においても、2005（平成17）年に大日ら⁵⁸⁾が、インフルエンザワクチンと禁煙モデル（ニコチンパッチ、ニコチンガム）を例として公衆衛生政策における費用効果分析の重要性を述べている。予防政策について、経済評価研究に基づき政策決定への提言が求められ、胃がん、乳がん検診をはじめ、研究レベルでは多くの経済評価がなされているものの、わが国における経済評価の目的や応用性についての位置づけは未だ不明確である⁵⁶⁾。国や地方自治体等の限られた資源の中で、予防接種や検診などの疾病の予防施策を効果的に行うためには、経済評価の結果に基づいた施策の判断が重要となってくると考えられる。

本研究では、その一助として、子宮頸がんの予防施策に関する経済評価を行う

ものである。子宮頸がんの予防に関して、限られた資源の中で健康成果を最大化する戦略を提示することを研究の一つの目的としており、臨床経済学の手法を用いて研究を進めていく。

第4節 医療技術に対する経済評価手法

4-1 臨床経済学の目的

これまでも述べてきたように、国や地方自治体の予算をはじめとして、資源（人、時間、施設、設備等）には限りがあり、多様な施策を行うには、この配分の限度において行わなければならない。一般的な財やサービスは、対象物の需要と供給により、価格を指標とした完全競争原理が仮定される。更に、資本主義経済においては、基本的に完全競争が成立する市場に資源配分が任せられ、社会的余剰^aの最大化が達成される。しかし、医療においては、供給者に相当する医療者と、需要者に相当する患者との間で、医学という知識^bにおける情報に偏りがあるため、完全競争市場は機能しない⁵⁶⁾。よって、政府が診療報酬点数や薬価基準を決定して社会的余剰を最大にするような介入^cとしての、効率的な資源配分^dを行う必要がある⁵⁶⁾。そのために、医療行為（技術）をその効果（健康改善）と費用の両面から評価する方法⁵⁹⁾が臨床経済学における費用効果分析である。この分析結果を提示することで、政策決定者などが適切な医療行為を選択する判断の一助となり、その結果、限られた資源を効率的に配分することを目的とするものである。

4-2 臨床経済学における費用効果分析と費用効用分析

費用効果分析 (cost-effectiveness analysis) について、Drummond ら (1997) はその著書⁶⁰⁾で、「費用効果分析は、健康プログラムや治療について、費用と結

^a ミクロ経済学において、価格以上の効用である消費者余剰と、価格と生産費用の差である生産者余剰の和であらわされる。

^b 患者に提供されるべき最適な医療に関する情報。

^c 単なる予算や費用の削減が目的の介入ではない。

^d 不要な部分を必要な部分に配分し、より成果の大きい医療技術を選択すること⁴⁷⁾など。

果の両方を検討する、完全な経済的評価の一つの方法である」と述べている。

費用効果分析の定義は、英国系と米国系の研究者で若干異なっている⁵⁶⁾。狭義（英国系）の費用効果分析における効果は、医学的な結果を意味しており、検討する効果を適切に反映する医学的な単一尺度^eと費用を用いて分析を行う^{46, 47)}。また、効果に効用（Utility）^fを用いた分析方法を、費用効用分析（Cost-Utility Analysis）と言う。米国系の研究者が用いる費用効果分析（広義）は、狭義の費用効果分析と費用効用分析を区別していない⁶⁰⁾傾向にある。

いずれにしても、評価方法としては、狭義の費用効果分析と費用効用分析は同じであり⁴⁶⁾、本論文では定義を明確化するため、前者のように効果に効用を用いた分析手法を費用効用分析と呼んで論を進める。

4-3 臨床経済学における分析の視点

費用効果分析では、分析の視点、すなわち、誰の立場に立って分析を行うかによって、費用をどこまで組み込むかが異なってくるため、その結果も変わってくる。このため、まず、分析の視点を明らかにすることが重要である⁶⁰⁾。

表1-7 分析の視点と費用の範囲

分析の視点	目的	費用の範囲
患者・家族	個々の患者の臨床判断	患者・家族が負担する医療・ヘルスケア関連の費用、自己負担、医療に係る交通費、介護費用など
医療機関	医療機関経営における意思決定	医療機関内の費用（他の医療機関の費用、保険システムの費用は含まない）
支払者	保険償還の決定、価格決定の参考、検診の評価等の医療政策決定	公的医療保険に係る費用 検診費用＋公的医療費用
社会全体	社会的な観点からの医療政策決定	疾病や医療にかかる時間の生産性損失等の全ての経済的費用

出典:坂巻(2003)「やさしく学ぶ医療経済学」⁴⁷⁾より、大久保(2007)⁴⁸⁾の文献を参考に改変。

^e 例えば、血圧、血糖値、生存年など。

^f QALY（Quality Adjusted Life Year; 質調整生存年）を用いる。詳細は後述する。

分析の視点として一般に考えられるものとして、①患者、②医療機関、③支払者、④社会全体、がある。分析の視点と費用の範囲については、表 1-7 に例示した^{46, 47)}。これらの中で、費用効果分析の主な教科書は社会的視点を推奨している。例えば、Gold ら(1996)⁵⁹⁾は、「意思決定はそれによって損得を受ける立場にない人によってなされる場合に最も公平でありうるという見解や、決定は公共のもとに行われるという考え」から、「問題を抱える特定の個人や特定の予算や特別な利害関係を考慮せずに、問題の深刻さや、医療行為によって問題に対処できる可能性が医療行為の決定に反映するようなシステム」としての社会的立場による分析を推奨している。また、比較可能な共通の立場で論じる基礎としての参考事例に用いる適切な分析としても、社会的立場が良いとしている。更に、Drummond ら(1997)⁶⁰⁾は、評価者が特定の適切な立場を決める可能性を示唆しながらも、「それほど確信がない時は、(それが最も広くかつ常に適切であるため) 分析者は常に社会的の立場を採用する」としている。しかしながら、どの立場で行わなければならないという明確な決まりはなく⁴⁷⁾、研究の実施者が分析の目的に応じて、立場を明確にしたうえで適切な費用を含めるという事については、国内外で共通しており、設定する比較対象や、分析者の立つ視点に応じて、決定・判断者にわかりやすく説明できる分析を行うべきである。

わが国において、中医協費用対効果評価専門部会でも分析の立場についての議論がなされた。2013(平成 25) 年 11 月に出された「議論の中間的な整理」⁵³⁾の中で、医療技術が公的医療保険に与える影響について検討を行う観点および、生産性損失は推計方法等によるばらつきが大きいとの理由から、「費用の範囲や取り扱いについては、公的医療費のみを費用の範囲に含めることを原則としながら、公的介護費、生産性損失を費用に含めた分析を同時に提出することを可能とするなど、公的医療費とそれ以外の費用の取り扱いを明確に区別しつつ、今後

の検討を行う。」とされ、支払者の視点での分析が、日本での公的医療保険の評価にあたって奨励される可能性が高い。本論文における分析でも、行政の意思決定に資する一資料として、支払者の視点で分析を行う。

4-4 費用の取扱

前節で述べた分析の視点と密接に関わってくるものが、分析に用いる費用の

表1-8 費用の種類*

1. 直接費用(Direct Cost)

1) 医療費用(Medical Cost)

治療などにより消費される医療資源。

例: 診察、入院、薬剤、検査費用

2) 非医療費用(Non-Medical Cost)

医学的な介入により間接的に発生する費用。

例: 外来交通費、介助費用、福祉用具費

2. 間接費用(Indirect Cost)

疾病や死亡による損失費用。

出典: 大久保(2007)⁴⁶⁾を改変。

※無形費用(Intangible Cost)は省いた。

積算である。どの費用を採用

して積算するかは、分析の視

点によって異なる。この場合

に費用の種類は、表 1-8 のよ

うに分類され、分析を実施す

る際にどのような項目があ

るかを明確にするうえでの

指標となる⁴⁶⁾。

直接費用(direct cost)は、分析する対象となる医療介入戦略の実施によって実際に支払われる費用であり、このうち、医療介入のために医療機関等にかかる費用が医療費用(medical cost)である。その他、患者が医療機関に通院する際の交通費や、疾患に伴う介助に要する費用が、非医療費用(non-medical cost)とされる^g。間接費用(indirect cost)は、経済学的な観点から患者の疾病や死亡によって損失する労働資源を評価し、計上するものである⁵⁶⁾。社会全体の視点で分析する場合は、この患者が健康であれば得たであろう利益が、機会費用^hと

^g 中医協の「議論の中間的な整理」⁵³⁾では、介護保険給付に係る費用を計上する方向で検討するものとしている。

^h ある財の生産に伴って失われなければならない他の財の量。社会全体の視点で分析する場合、必ずこれら費用の検討が必要となる。

して計上される。

例えば、本論文で行う「支払者の立場」における分析において、わが国における「支払者」とは、医療介入における患者の自己負担と、国、地方自治体および保険者となる。基本的に、診療報酬点数が決められている医療介入であれば、その点数に基づく金額が、医療機関等より支払者に請求されるため、この額を費用として計上することになる。また、検診のように診療報酬点数が設定されていないものであれば、検診受診者の自己負担額と、国や自治体の負担額を計上するⁱ。なお、社会の視点や、医療機関の視点で分析するにあたって、診療報酬は個々の資源利用を反映しておらず、厳密ではない。しかし、坂巻（2003）⁴⁷⁾は疾患別にかかる費用データベースが不完全なわが国においては、実際のデータ収集や調査実施の費用、労力や実現性を考慮し、その近似値として診療報酬点数を用いる事が現実的であると述べている。いずれにせよ、分析においては、まず、その視点・立場を明確にしたうえで、算入すべき費用を適切に選択することが重要となる⁵⁶⁾。

4-5 効果の取扱

臨床経済学において使われる分析手法は、費用最小化分析（cost-minimization）、費用効果分析（cost-effectiveness analysis）、費用便益分析（cost-benefit analysis）、費用効用分析（cost-utility analysis）の4つがある⁴⁶⁾。これらの効果として用いられるアウトカムについて、表 1-9 に示した。

この中で、費用最小化分析は効果が同等^jである比較対象であれば、単にその

ⁱ このような費用は各地域における調査が必要であり、分析にあたっては独自に費用調査を行うか、先行文献を参照する形で計上して評価分析が行われる。実際には後者の場合が多い。

^j 結果に統計的有意差がないことではなく、厳密に同等性が示される試験で証明されることが必要である。

表1-9 分析の手法とアウトカム

手法	アウトカムの単位
費用最小化分析 Cost-Minimization	複数の医学的介入法の効果が等しいことを前提に、費用のみをアウトカムとする。
費用効果分析 Cost-Effectiveness Analysis	比較する介入法の効果を適切に反映する尺度。 例；血圧、血糖値、生存年 [※] 、などの医学的に単一の単位
費用便益分析 Cost-Benefit Analysis	全てのアウトカムを通貨単位に換算する。
費用効用分析 Cost-Utility Analysis	効用値（質調整生存年（QALY） ^{※※} ）をアウトカム指標とする。

[※]YOLS (Years of Life Saved; 延長された平均余命)など

^{※※}Quality Adjusted Life Year

出典:坂巻(2003)「やさしく学ぶ医療経済学」⁴⁷⁾より、大久保(2007)⁴⁶⁾の文献を参考に改変。

費用を比較するのみで良いため、簡単で分かりやすいが、適用できる場合が限られる。費用効果分析^kは最も一般的な方法で、比較する介入に応じて適切なアウトカムを1つ定めればよい。例えば、アウトカムを生存年の延長（year of life saved; YOLS）にすることにより、様々な疾患への介入に適用可能だが、必ずしも死亡回避や生命延長に直結しない介入など、指標が異なる医療介入間の比較を行うことができない。費用便益分析は、アウトカムをすべて金銭換算して比較する手法であり、公共投資や、比較対象のない意思決定が可能^lであるが、医療分野に関しては命を金銭でダイレクトに表すことの抵抗感などによって、あまり用いられていない⁵⁶⁾。

上記 3 つの手法と異なり、効用値を用いた手法が費用効用分析である。費用効果分析は生命延長などが用いられる一方で、医療介入は、単なる生命延長のみでなく、その間の「生命の質（quality of life; QOL）」を改善する介入が多く存在する。費用効用分析では、効用値として表す尺度として QOL の概念を用いた質調整生存年（quality-adjusted life year; QALY）が用いられる事が多い⁵⁶⁾。QALY は、評価する生存年数に QOL を重みづけする効用値を掛けて調整したも

^k 狭義の費用効果分析についてである。

^l 便益から費用を引いた純便益（net benefit）がプラスかマイナスかで判断する。

ので、効用値は、完全な健康を 1、死亡を 0^mとした間隔尺度が用いられる⁵⁹⁾。
 この概念を図で表すと図 1-6 のようなイメージとなる。例えば、健康な状態で 10 年生存し、医療介入によって更に 10 年を効用値 0.5 の状態で生きた場合の生存年 (life year; LY) の 20 年を考えてみる。生命延長では 10 年の生存に 10 YOLS の獲得をすると、結果 20 年の生存である。一方、QALY の場合は、 $(1 \times 10) + (0.5 \times 5) = 15\text{QALY}$ となる。単純に比較出来るものではないものの、わかりやすく考えると、QALY の概念上は、効用値 0.5 で 10 年生存する場合と、5 年間完全に健康な状態で過ごす場合に等しい数値で表される。このように、生命の量 (延長) と生活の質の両方の変化を反映し、あらゆる患者や疾患に普遍的に適用できることから、QALY を用いた指標は広く利用され、費用効用分析に好んで使用される。世界各国の医療経済評価のガイドラインにおいて何らかの

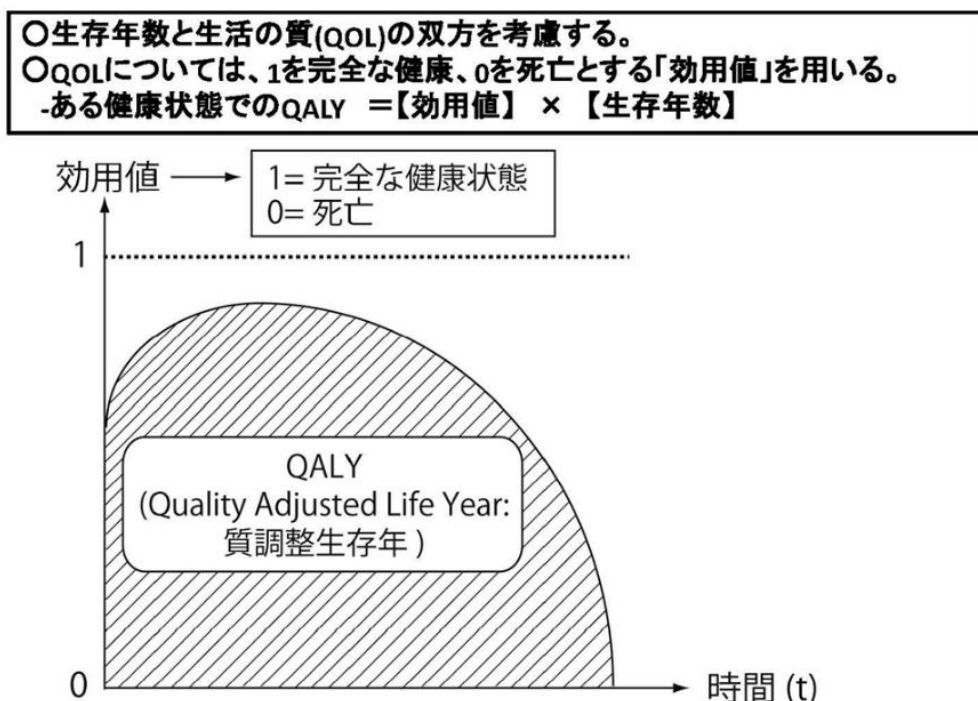


図1-6. QALYの概念図

出典:厚生労働省中医協費用対効果専門部会 福田参考人(2012)資料.

^m QOL の値をマイナスとし、「死んだ方がまし」であるという状態をも表されることや、同じ QOL 値でも、異なる人種・民族間で換算した場合に、マイナスの値が生じることもある。

ウトカム尺度を推奨している場合は、必ず QALY が推奨アウトカムⁿに含まれている⁴⁹⁾。しかし、QALY を算出するためには、個々の疾患における健康状態についての QOL を測定しなくてはならない。HPV 関連疾患において、効用値は国によって異なることが報告されており⁶¹⁾、日本人独自の効用値の評価研究が課題である。

効用値の計測には、直接評価法と、間接評価法がある。直接評価法は代表的なものとして評点尺度法 (rating scale; RS)^o、基準的賭け法 (standard gamble; SG)、時間得失法 (time trade-off; TTO) の 3 つの手法が用いられることが多い (図 1-7)。RS は、0 (死亡) ~100 (完全な健康状態) の目盛りをふった物差し状の線に、調査対象者が健康状態について、直接しるしをつける方法で、簡単に行える一方で、50 の目盛り付近に回答が集中してしまうなどのバイアスが生じやすいと言われる。このため、別の手法として SG および TTO が使用される⁵¹⁾。

SG は、ある測定対象の健康状態の場合に、賭けを行い、賭けに勝ったらその健康状態から脱して完全な健康 (効用値=1) に戻り、負けたら死亡する (効用値=0) と仮定した場合、賭けに勝てる確率が何%であれば賭けを行うかを被験者に尋ねることによって測定する。通常、確率が 100%であれば、誰もが賭けすることを選択し、逆に 0%であれば誰も賭けをしない。この 0 から 100 の間に被験者が迷う確率が存在し、この確率を 0~10 の数値に換算したものを効用値とする^{46, 56)}。

TTO は、測定対象の健康状態で y 年生きる場合が、完全な健康状態で生きる

ⁿ WHO が使用している障害調整生存年(DALY)は、QALY の一変種で、相互に補完的な概念である。また、QALY に替わるものとして健康等価年数 (HYE) が提唱されるが、測定における負担が大きいといわれる⁵¹⁾。

^o 視覚評点法 (visual analog scale; VAS)、感情温度計 (feeling thermometer) ともいわれる。

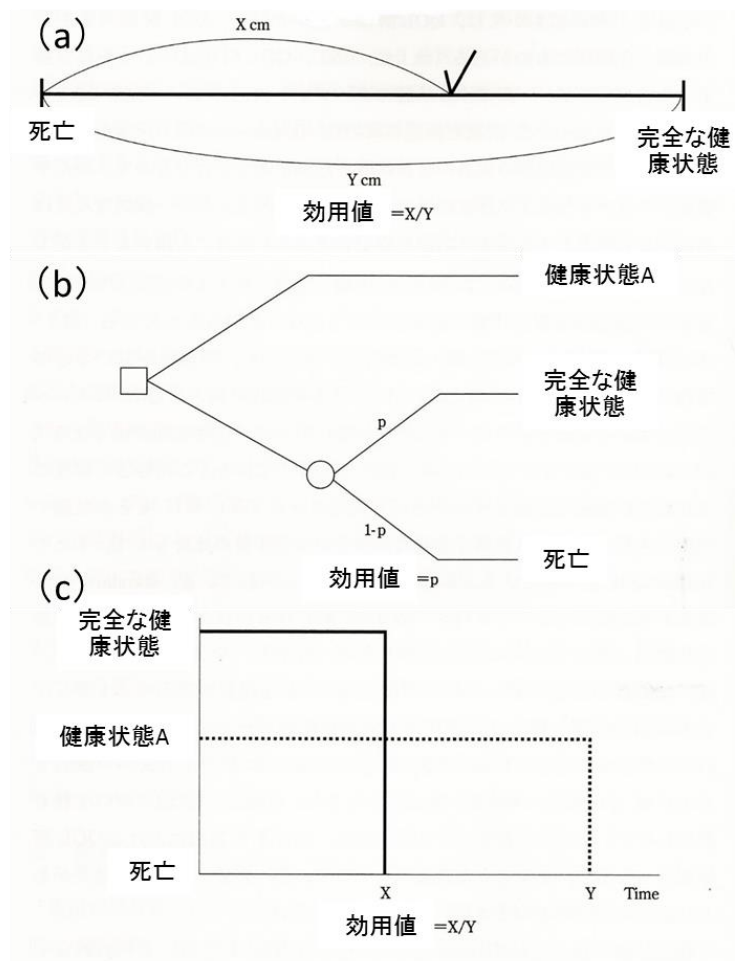


図1-7. 効用値測定 (RS, TTO, SG) の概念図

出典: 坂巻(2003)やさしく学ぶ薬剤経済学より改変

(a) RS: rating scale, (b) SG: standard gamble, (c) TTO: time trade-off.

場合と等価と思われる生きる年数 x (y 年より短い) を尋ねて取引させる測定方法である^{46, 56)}。

一方、間接評価法として、あらかじめ作成された複数の属性の質問への回答から効用値を測定する方法がある。特に効用値測定に良く用いられている、欧州で開発された EuroQoL-5D (EQ-5D) は、①移動の程度、②身の回りの世話、③ふだんの活動、④痛み・不快感、⑤不安・ふさぎこみ、の5つの属性について3段階で回答してもらい^p、その組み合わせについて換算表を参照して効用値を導く。換算表は国ごとに作成され、EQ-5D 日本語版も作成されている

^p 5段階で回答させる EuroQoL-5D-5L が開発されており、日本語版の開発が待たれる。

51)。

これらの調査を誰に対して実施するかには議論がある^{51, 62)}。公的な施策の意思決定に費用効用分析を用いる前提ならば、一般人を対象とすることが望ましいが、経験したことのない症状の効用値を想定により回答することは困難が伴うため、看護、医療を行う者や患者に回答してもらうことも多く⁵¹⁾、どのような属性の者を対象として効用値を測定するか注意が必要である。今後、わが国で診療報酬決定や保健医療政策の決定において費用効果分析が活発に導入されてくることを見据え、種々の疾病で、多くの対象者による研究が行われることにより、日本人における疾病に関しての効用値の均一なデータを得ていく事が必要であると考ええる。

4-6 割引の設定

臨床経済評価において、評価する医療介入の影響を長期にわたって考える必要がある場合、将来の費用や効果は現在の価値とは異なると考えて割引 (discount) が設定される⁶⁰⁾。費用や効果について、将来の不確実性を考慮すると、現在の価値よりも将来の価値のほうが低くなるという調査や考え方から、医療制度で経済評価を応用している米国、オーストラリア、カナダ等のガイドラインでは、将来の費用と効果を同率で割り引くことを推奨していることが多い⁵¹⁾。

割引については、一般的に理解されづらいと思われる概念である。簡単に例示すれば、1万円を得る権利があった場合に、その権利を今すぐに受け取るか1年後に受け取るかを考えた場合、同じ1万円であれば、将来の不確実性を避けるために、今受け取ることを選択するのが一般的であり、これは、1年後の1万円よりも現在の1万円に高い価値が認められると考える。つまり、割引は、同じ金額であれば、現在に近い方に価値をより高く置くという、時間選好 (time

preference) の存在を考慮したものである⁴⁶⁾。

割引率をどのように設定するかについて定まった方法はないが、米国公衆衛生局により招集された経済評価の専門家集団（ワシントン・パネル）による勧告では、費用、効果とも年 3%で割り引くこと。0~7%の間で変化させた感度分析を行うことを推奨しており、現在、ほとんどの費用効果分析は 3%の割引率で行われている^{51)q}。

4-7 費用効果分析における評価指標

費用効果分析を行うにあたって、Drummond ら（2003）は、保健医療の評価を「完全な経済評価」として行われているかについて 2 つの要件を満たしているか否かで判断するとしている⁶⁰⁾。1 つ目の要件は、「代替案の費用と結果を共に検討しているか」。2 つ目は「複数の代替案と比較しているか」である。臨床経済学において医療の効率性を評価して、新たな医療介入の有用性を検討するためには、医療介入の費用と効果の比である費用効果比 (cost-effectiveness ratio) ^rを計算する。意思決定を行うためには、費用とアウトカムを結びつけることが重要である。しかし、これのみでは、数字だけで比較基準がないため、医療介入の効率に関する結論を行うためには、例えば、現行の医療介入などとの比較を行うことが重要である^{51, 60)}。

費用効果比を算出して、これを代替案と比較した場合、効果のアウトカムの 1 単位における費用が安い方が効率的であると言えるが、医療介入は日々新たな技術がうみ出されており、医療者や患者は多少高い費用がかかっても高い効果を好む。また、いくら安くても、一般的に効果の低い医療介入に戻ることはしな

^q 学術論文では、感度分析は 0~5%の間で変化させる場合が主流である。

^r 費用効果比=費用／効果

いと考えられる。このような考えのもと、単に費用効果比を算出するのではなく、ある医療介入から、評価する代替の介入へ移行するために追加的にかかる費用と追加的に得られる効果の比を、増分費用効果比（incremental cost effectiveness ratio; ICER）と呼び、費用効果分析における評価の指標として用い、次式で求める。

Incremental cost effectiveness ratio (ICER) =

$$\frac{\text{cost}(B) - \text{cost}(A)}{\text{effectiveness}(B) - \text{effectiveness}(A)}$$

A: 従来の医療介入、B: 代替の医療介入

ここで重要なことは、代替の医療介入に置き換えた場合に、追加的にどのくらいの費用がかかり、その費用が追加的に得られる効果に見合うかどうかを評価

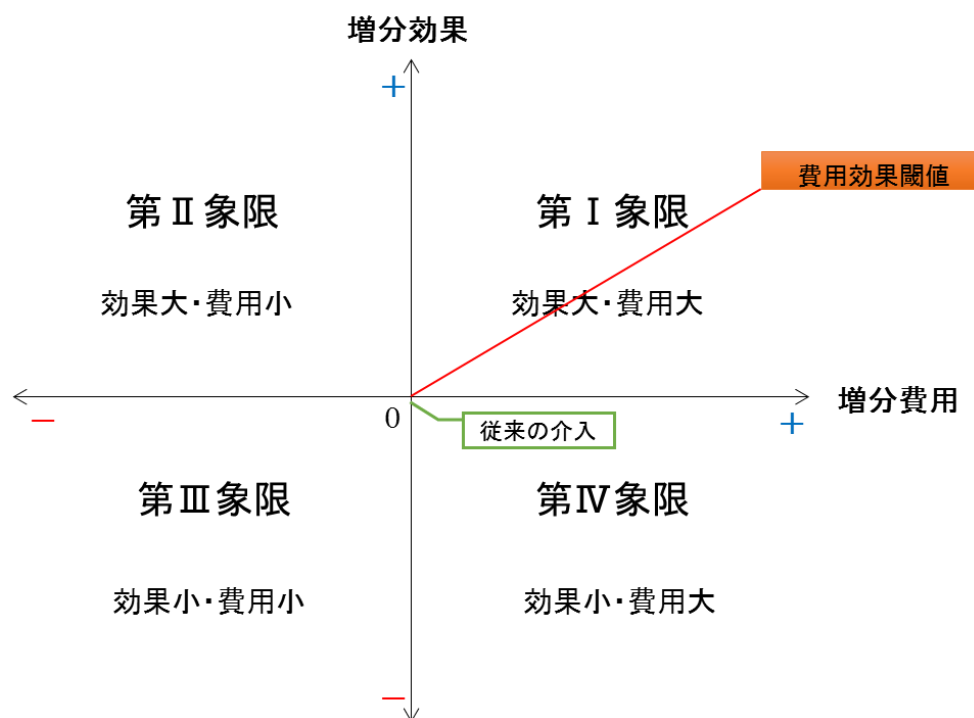


図1-8. 費用効果平面

出典：大久保（2008）臨床経済学の基礎(9)より改変

することであり⁵⁶⁾、その評価指標として用いられるのが ICER である。従来の医療介入を原点として、この分母（効果の差）と分子（費用の差）の数値を平面にプロットした図が費用効果平面である（図 1-8）⁴⁶⁾。平面図上でプロットされる位置を、従来の医療介入と比べた費用と効果のプラス（増加）とマイナス（減少）で考えると、4 つに場合分け出来る（ここでは図 1-8 のように、反時計回りに第Ⅰ象限～第Ⅳ象限とする）。従来の介入に比べて効果が大きく、かつ、費用も少ない場合が第Ⅱ象限にあたる（優位）。単に私たちが日常的に「費用対効果が良い」という場合はこれに相当する。現状よりも費用が少なく、より大きい効果が得られるため、この介入は当然に選択されると考えられる。反対に、第Ⅳ象限は、費用が大きいにもかかわらず、効果が小さいため、この医療介入は当然に却下される（劣位）。第Ⅲ象限にくる介入は費用も小さく、効果も小さい。通常、新しい医療介入の効果は従来の介入の効果と同等かそれ以上であることが期待されるため、この象限にくる介入も採択可否の問題となることはないと考えられる^{46, 63)}。

費用効果分析で問題となるのは、残る第Ⅰ象限である。新たな医療介入は従来よりも効果が大きい、費用もかかる場合がほとんどである。日本では、費用が大きくなる事だけに注目をして「費用対効果の点から問題である」とされてしまうことがあり、うまく評価されていない現状がある⁶³⁾。この第Ⅰ象限にくる新たな医療介入をどう評価するかが、費用効果分析の重要な点である。通常、新たな医療介入が複数ある場合は、原点と各プロットを結んだ線の傾きが大きい（効果の増加が大きい）介入が良いとされている。新たな医療技術を適正に評価し、効果に見合った価格を許容する。逆に言えば、大きな効果もなく費用が大幅に上がるのが、真に費用効果的でなく、このような介入を許せば、医療保険制度が立ち行かなくなることは目に見えて明らかである。そこで、1QALY 増加あたり

に許容できる増加費用をあらかじめ設定し、図 1-8 に示した増分の費用対効果の閾値のラインを上回る効果を得る新規介入を選択する。しかし、この閾値はその時々々の財政状況等、政策決定者の決定に任される部分であり、臨床経済評価は、その決定のための科学的資料を提供する役割を担うものである。わが国では、臨床経済評価、特に費用効果分析が明確な形で政策決定には用いられておらず⁵¹⁾、2012（平成 24）年 5 月の中医協の検討会でその端緒についたばかりである。

先進諸外国^sにおいては、既に各国のガイドラインに基づく医療経済評価が医療費の償還の可否判断等に取り入れられており、わが国における臨床経済学の研究の活性化のみならず、中医協費用対効果専門部会の参考人を務めた福田（2005）が述べているように⁵¹⁾、わが国の費用効果分析に欠かせない独自の標準的コストデータの整備や、アウトカムについての疫学調査研究が、今後一層求められる。

4-8 モデルを用いた臨床経済評価

臨床経済学における分析では、評価対象とする医療介入の費用対効果を分析する。この分析は、新しい医療介入の臨床試験期間中に、安全性データや効果と同時に費用データも収集して費用効果分析を実施する手法がある^{51, 56)}。しかし、臨床試験のデータで行う費用効果分析は、①厳格な管理の下^tで試験が行われるため、様々な環境で行われる不均一な現実世界における結果を必ずしも反映せず、そのような世界での介入の使用を評価する臨床経済学的分析と目的が異なること。②多くの臨床経済評価では、患者の生命予後あるいは QOL を総合的に評価する指標として QALY を用いており、短期間かつ中間指標（サロゲートエ

^s 3-2 節で取り上げた国々。

^t 人工的でバイアスを出来る限り排除した実験（理想的な）環境での研究。

ンドポイント) を研究倫理的にも採用せざるを得ない臨床試験データを用いるには、更にサロゲートエンドポイントからどのような生命予後や QOL が導かれるかのデータが必要となってしまうことから、限界がある^{51, 56)}。このため、臨床経済評価では医療介入と患者の予後を簡略化して表現したモデルを用いたシミュレーションを行って分析する手法が用いられる。

臨床経済評価、特に費用効用分析に用いられる分析手法は、大きく 2 つの方法にわけられ、判断樹 (decision tree) とマルコフモデル (Markov model) が使われる⁵¹⁾。判断樹は比較的短期間の分析で済む医療介入の比較に用いられる。判断樹は文字通り、意思決定者の選択肢とその起こりうる結果を図示していくもの⁴⁹⁾であり、比較する医療介入のどちらかを判断した後のイベントの発生の流れを樹 (ツリー) のようにモデル化する。発生確率を最終的に得られるアウトカム (ペイオフ値) に掛け算して加重平均した値を総計 (期待値^{u)}) し、比較す

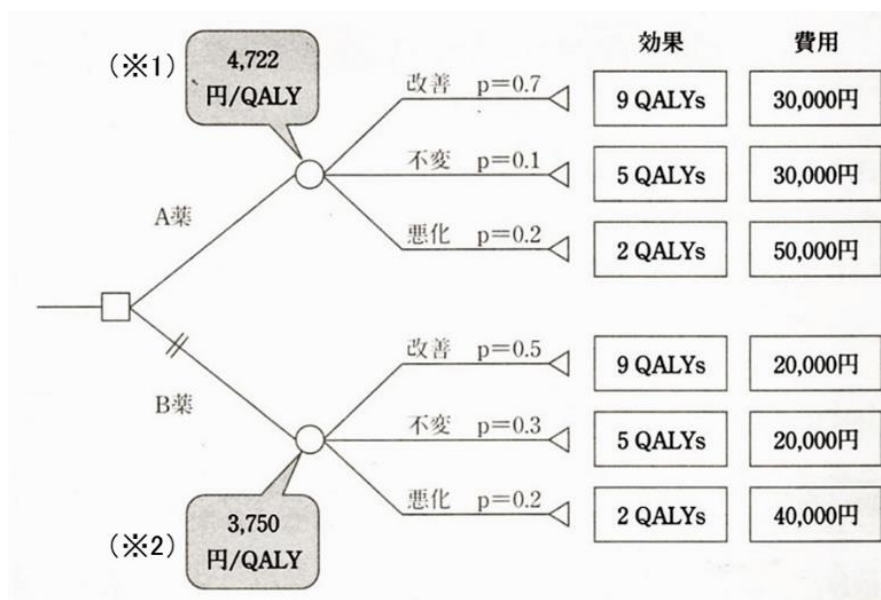


図1-9. 判断樹の例

出典: 坂巻(2003)やさしく学ぶ薬剤経済学より改変

※1: $4,722 \text{ 円/QALY} = (30,000 \times 0.7 + 30,000 \times 0.1 + 50,000 \times 0.2) / (9 \times 0.7 + 5 \times 0.1 + 2 \times 0.2)$

※2: $3,750 \text{ 円/QALY} = (20,000 \times 0.5 + 20,000 \times 0.3 + 40,000 \times 0.2) / (9 \times 0.5 + 5 \times 0.3 + 2 \times 0.2)$

^u 意思決定に従って生じるイベントの確率に基づいた、起こりうる全ての結果の加重平均をいう⁴⁹⁾。

る医療介入ごとのツリーで算出された期待値とその増分効果比（ICER）等を比較検討するものである（図 1-9）。

判断樹は、判断後に至るアウトカムの効用値変化がないものと仮定してツリーに沿って期待値を計算するため、長期の効用値変化を想定していない。一方で、マルコフモデルは、長期的な患者の状態変化を定義して、一定期間におけるコホート（集団）の状態間の推移をシミュレートして分析を行う場合に良く用いられ、慢性的な疾患の評価に適している⁶⁴⁾。マルコフモデルによるシミュレーションは、各分析サイクルにおいて、設定されたそれぞれの健康状態にコホートがどのように分布するかを計算していく（図 1-10）。この状態推移のサイクルごとに、費用と効果（QALYs 等）の期待値を累計していくことにより、あるコホートが全員死亡の状態に遷移するまでなどの長期間を想定した分析が可能である。

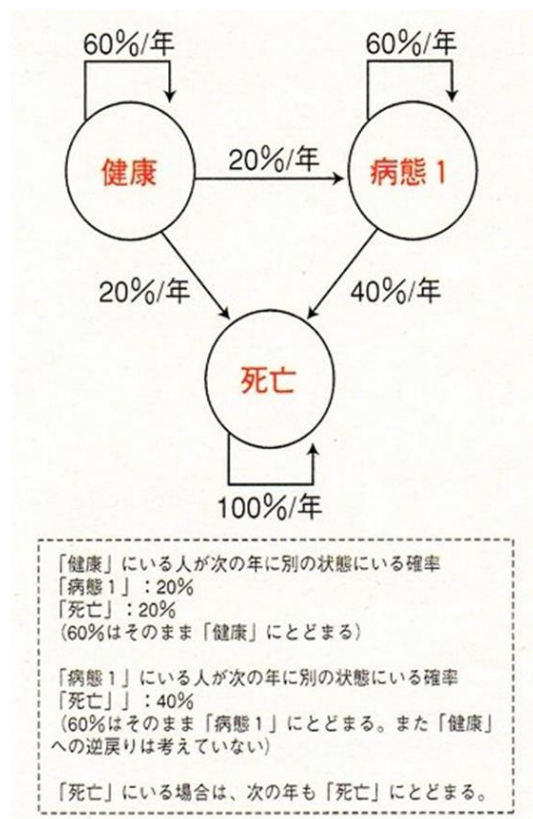


図1-10. マルコフモデルの例
出典：小林(2008)薬剤経済学の神髄・第3回より

第5節 子宮頸がん予防に関する費用効果分析（文献レビュー）

子宮頸がん予防に関する費用効果分析は、HPV ワクチン、検診のストラテジー評価について、世界で多く行われている。

試みとして、PubMed で「cervical cancer cost effectiveness」の4ワードで検索したところ^a、1039 件がヒットした。ここに、「screening」を加えると 837 件となり、代わりに「vaccine」を加えたところ 316 件ヒットした^b。これらに、「Japan」を加えると、それぞれ 15 件、12 件、5 件となった。「cervical cancer cost effectiveness Japan」で検索された 15 件を調べると、5 つの文献^cで費用効果比を用いた分析を行っていた。検索された文献数を示した図 1-11 からは、1990 年代初頭にオーストラリアとカナダ両国で医薬品償還における経済評価が必須

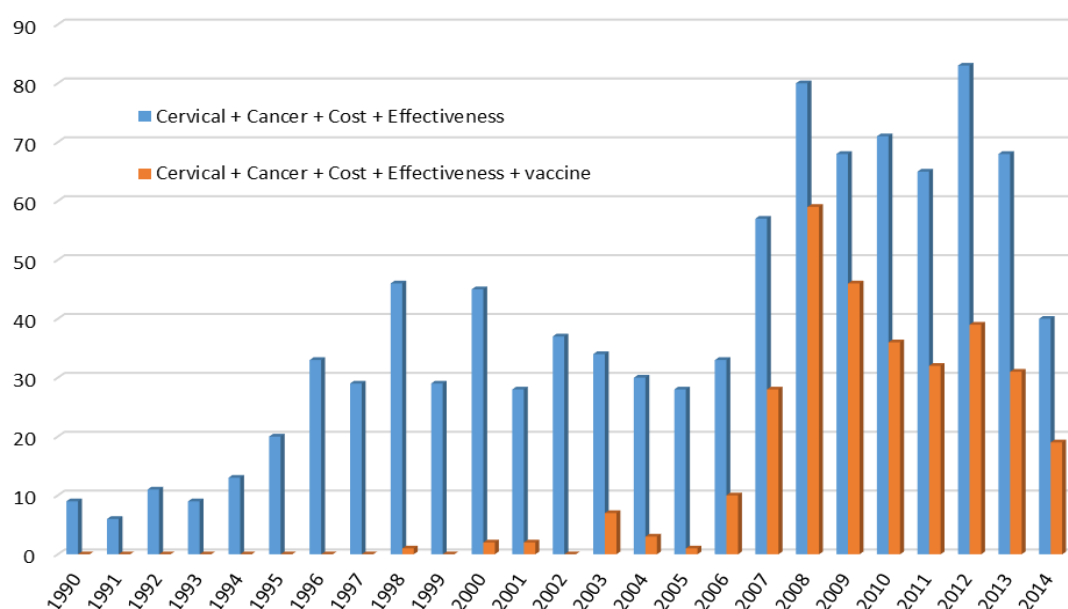


図1-11. 子宮頸がんの費用対効果に関する文献数の推移

PubMed検索結果：2014年8月15日、「Cervical Cancer Screening Cost Effectiveness」の4単語で検索。合計1036件。

※図は1970年から1989年(3件)を除いている。

^a 検索は、2014年8月15日時点。

^b 「Cervical cancer cost effectiveness Screening Vaccine」では、198件ヒット。

^c その他の文献は、費用のみの報告や、臨床疫学に関するものであった。

化され、医療経済評価が活発になる⁵¹⁾とともに、子宮頸がんに関する費用対効果の分析研究も活発化して文献数が増加し、2000年代に入り HPV と子宮頸癌の関連が発見され^d、HPV ワクチンに関する分析が増加してきた傾向がみられた。特に最近は、男性への接種に関する評価⁶⁵⁻⁶⁷⁾、発展途上国での HPV ワクチン接種に関する評価⁶⁸⁻⁷⁴⁾、各国における 2 価ワクチンと 4 価ワクチンの費用対効果の比較⁷⁵⁾が行われている傾向にある。一方、医中誌 Web^eで「子宮頸がん 費用 効果」で原著論文について検索したところ 22 件ヒットした。子宮頸がんに関するアンケート調査が多くを占め、HPV ワクチンの経済評価として今野ら (2008)⁷⁶⁾、荒川ら (2009 と 2013)^{30, 77)}の 3 報があったが、荒川らの 2009 年の論文³⁰⁾は総説的な分析であり、設定値等詳細な記述や費用の積算がなかった。また、2013 年⁷⁷⁾の論文は企業の立場での限定的な費用を推計した報告であったため、ここでの紹介は省略する。

2012 年に子宮頸がん予防についてのレビューを Boone ら⁷⁸⁾と Canfell ら⁷⁹⁾が発表している。Boone らのレビューでは、細胞診の低い感度と HPV 検査の高い特異度を指摘し、米国の ASCCP から出された細胞診と HPV 検査の併用検診のレコメンデーションを紹介したうえで、HPV 検査に関して多くの研究がなされ、HPV 検査後のトリアージとしての細胞診（以下、本論文では「HPV 後細胞診」という）が有益としている。更に、Ronco ら (2010) の大規模コホート研究 (POBASCAM^f)⁸⁰⁾を引用して、ハイリスク型 HPV 検査が細胞診より CIN2 以上の検出が高かったと紹介し、HPV が子宮頸がんに関与していることが発見されたことによって、子宮頸がん予防のパラダイムシフトが始まったと述べて

^d 2008 年に Zur Hauzen 氏が HPV と子宮頸癌の関連の発見により、ノーベル医学生理学賞を受賞した。

^e NPO 医学中央雑誌刊行会 <http://www.jamas.or.jp/>

^f POBASCAM : The Population-Based Screening Study Amsterdam

いる⁷⁸⁾。Kim ら (2008) の子宮頸がん予防のモデル研究のレビューでは、先進国での思春期前女兒への HPV ワクチン接種が費用効果的であると結論付けている⁸¹⁾。Canfell ら⁷⁹⁾は、更にその後のヨーロッパやアジア太平洋地域における多くの HPV 関連疾患予防モデルに関するレビューを行っている。このレビューによれば、最近の研究は3つのカテゴリーに分ける事が出来ると述べており、その3つとして、①男児に対する HPV ワクチン接種、②2 価ワクチンと 3 価ワクチンの比較、③HPV ワクチン接種を行った者に対する検診戦略の検討、を挙げている。特に、ワクチン接種世代が増加して、検診の費用対効果が薄れてくること。更には、現在開発中の 9 価ワクチン^gへの転換についても今後効果の明確化とともに、詳細な評価が必要となってくるであろう⁸²⁾。HPV 検査はオートメーション化により費用の削減が見込まれる。細胞診と併用したり、ワクチン接種を行うことにより、検診をスタートする年齢を遅らせたり、検診間隔を広げて費用負担を減らす選択をすることも可能である。例えば、Canfell ら⁷⁹⁾が紹介している2つの分析として、Goldhaber-Fiebert ら (2008) は、アメリカでの分析として、21 歳で 3 年間隔細胞診+HPV 検査のトリアージを開始して、30 歳で HPV 検査+細胞診トリアージに替えるストラテジーを取った場合、ワクチン非接種コホートでの ICER は 78,000\$/QALY であった。一方、ワクチン接種のコホートで上記ストラテジーを 25 歳開始、35 歳で替えるストラテジーにすると、ICER は 188,000\$/QALY と悪くなるが、これを 5 年間隔の検診にすると ICER は 41,000\$/QALY に減少すると紹介している⁸³⁾。しかしながら、Canfell らは、HPV ワクチンのカバー率、接種タイミング、キャッチアップ接種、ワクチン接種率の違い、検診受診率や検診環境のバックグラウンドによって一般的な結論が得られるかどうか不明であると述べている⁷⁹⁾。このように、各国のバックグ

^g 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型の HPV をカバーする。

ラウンドによって最適な子宮頸がん予防戦略は変わってくるものと考えられ、わが国独自の分析研究を行う必要がある。

わが国における子宮頸がん予防に関する費用効果分析について、今回 PubMed で検索した 5 つの論文⁸⁴⁻⁸⁸⁾と医中誌で検索した今野ら (2008)⁷⁶⁾の論文について、表 1-10 にまとめた。費用効用分析が行われた研究は今野ら (2008)⁷⁶⁾、Konno ら (2010)⁸⁴⁾と Yamamoto ら (2011)⁸⁵⁾の 3 報であり、いずれも HPV ワクチンに主眼を置いたものであった。Yamamoto らは検診の受診率を 20, 50, 80% に設定した分析も行っている⁸⁵⁾。しかし、いずれの研究も HPV 検診についての分析は行っていない。また、効用値も海外の文献から引用されており、日本人の効用値測定までは行っていない。

費用効果分析は、分析の立場、比較する介入、用いる指標およびモデルの設定等で導かれる結果が異なってくる。このため、分析が多くの研究者により、異なった視点で行われ、政策決定者が決断するための資料を提供する必要がある。実際に、予防接種法改正のために 2010 (平成 22) 年度に開かれた厚生労働省の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会、ワクチン評価に関する小委員会にお

表1-10 日本の子宮頸がん予防に関する費用効果分析

	Takenaga et al. 1985	Matsunaga et al. 1997	Sato et al. 1999	今野ら 2008	Konno et al. 2010	Yamamoto et al. 2011
分析の方法	費用便益分析	費用効果分析	費用効果分析	費用効用分析	費用効用分析	費用効用分析
分析の指標	便益/費用 比	費用効果 (LY) 比	費用効果 (LY) 比	ICER	ICER	ICER
比較戦略	①検診車 ②検診センター ③個人医	①検診なし ②細胞診 (毎年)	①検診なし ②細胞診 (分析時1回)	①細胞診 (2年間 隔:27.2%+不定期) ②+12歳女児へのワ クチン接種(100%)	①細胞診 (2年間 隔:27.2%+不定期) ②+12歳女児へのワ クチン接種(100%)	細胞診 (2年間隔:20, 50, 80%) +11歳女児へのワク チン接種(100%)
分析の立場	言及なし	支払者の立場	言及なし (支払者の立場?)	社会の立場	支払者の立場	社会の立場
使用したモデル	言及なし(マルコフ?)	言及なし(マルコフ?)	判断樹	マルコフ	マルコフ	マルコフ
分析期間	生涯	30歳からの40年間	30,40,50,60,70歳から 生涯	12歳から生涯	12歳から生涯	11歳から60歳まで
割引率	5%	5%	5%	1~3%	3%	3%
結果	①検診車 1.20B/C ②検診センター 0.83B/C ③個人医 0.40B/C	40,404\$/LYS (対・検診なし)	2,782~14,867\$/LYS (対・検診なし)	371千円(割引1%)~ 1,682千円/QALY(割 引3%)	1,810千円/QALY	細胞診(50%)+ワクチ ン接種(100%)で、 2,921千円/QALY

いて、HPV ワクチンに関する検討では、国立感染症研究所の作業チームが、独自に試算を行うとともに、上記の Konno らの文献を含む 3 つの研究を参考に小委員会への報告を行った⁵²⁾。このように子宮頸がんの予防など、医療や公衆衛生施策について、今後一層の臨床経済学的研究の活発化が求められるものと考ええる。

第 2 章 仮想の子宮頸がん関連病態に対する健康関連 QOL 評価； EQ-5D、Standard gamble および Time trade off を用いた 試み

第 1 節 健康関連 QOL 調査の目的

第 1 章第 5 節で述べたように、世界で子宮頸がん予防の臨床経済評価、特に HPV ワクチンの接種方法の時期や種類に関する費用効用分析が盛んに行われている。費用効用分析において、「効用」の設定は特に重要な因子であり、大久保（2007）は、「効果の測定が適切に出来れば、研究の 7 割は終わったという感覚を持つ」とまで述べている⁴⁶⁾。

世界においても、子宮頸がんの QOL 評価は、細胞診前後の患者の QOL 比較⁸⁹⁾、疾患特異的尺度を用いた評価⁹⁰⁾ など多くの研究が行われきている⁹¹⁾。しかし、費用効用分析において用いられる効用値は、同じ HPV による疾患においても国によってその値が異なることが研究されており⁹²⁾、各国独自の効用値を用いることが重要である。

そこで第 2 章の研究では、わが国における子宮頸がん予防の費用効用分析に用いる効用値を得るために、近年がんの発生率が高い世代で⁶⁾、かつ、一定の医学的知識を持つ女子看護大学生を対象として、仮想のがんの健康状態に対する健康関連 QOL 評価を、直接的な測定法である SG と TTO⁶⁰⁾、ならびに、5 つの属性から変換表を用いて効用値を測定する EQ-5D^{60, 93)}を用いて行った。

第 2 節 健康関連 QOL 調査の対象と方法

2-1 調査対象

2013 年 10 月、自記式質問紙を用いた横断的調査を行った。調査対象は、20 歳以上（3 及び 4 学年）の女子看護大学生とした。調査は帝京平成大学中野キャンパスにて行った。

2-2 効用値評価

予め、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1、CIN2、CIN3 及び FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) 進行期分類に基づく子宮頸がんの 8 病期について、産婦人科腫瘍専門医^aのもとで「診断時」と「治療後」の健康状態が記載されたシナリオを作成した^b。効用値評価の回答は以下のように行った。(1)被験者 1 人に対して 2 つの異なる病期のシナリオをランダムに配布した。(2)被験者は割り当てられた 2 つの病期のシナリオのうち、一方の病期のシナリオの「診断時」部分を読んだのち、EQ-5D、SG と TTO を用いた自記式質問紙に書面で効用値の評価を回答した。(3)被験者は「治療後」の部分を読み、同様に

<p>あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。下のそれぞれの項目の一つの四角に印をつけて、想定した健康状態を最も良く表している記述を示してください。</p>	<p>ふだんの活動 (仕事、勉強、家事、家族、余暇活動) <input type="checkbox"/> 私はふだんの活動を行うのに問題はない <input type="checkbox"/> 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある <input type="checkbox"/> 私は普段の活動を行うことができない</p> <p>痛み/不快感 <input type="checkbox"/> 私は痛みや不快感はない <input type="checkbox"/> 私は中程度の痛みや不快感がある <input type="checkbox"/> 私はひどい痛みや不快感がある</p> <p>不安ふさぎ込み <input type="checkbox"/> 私は不安でもふさぎこんでもいない <input type="checkbox"/> 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる <input type="checkbox"/> 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる</p>
<p>移動の程度 <input type="checkbox"/> 私は歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> 私は歩きまわるのにいくらか問題がある <input type="checkbox"/> 私はベッド(床)に寝たきりである</p> <p>身の回りの管理 <input type="checkbox"/> 私は身のまわりの管理に問題はない <input type="checkbox"/> 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある <input type="checkbox"/> 私は洗面や着替えを自分できない</p>	

図2-1 EuroQol-5D質問表(診断時の例)

^a 自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科、今野良教授。

^b シナリオは、本論文中【附録 1】に添付した。

あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。想定している健康状態から、ある治療(※)により全く不自由のない健康状態へ完治すると仮定します。ただし、その治療は失敗した場合に死亡します。また、治療を受けなければ現在の状態のままで過ごすことになります。あなたはその治療の成功確率が100%(必ず完治)なら治療を受け、0%(必ず死亡)なら治療を受けないはずですか？

そこで、あなたがこの治療を受けるかどうか迷う境目の成功確率は何パーセントの時でしょうか？

※この治療は、例えば、魔法の薬のように処置時間がかからず、痛みも全くないものとしてイメージしてください。

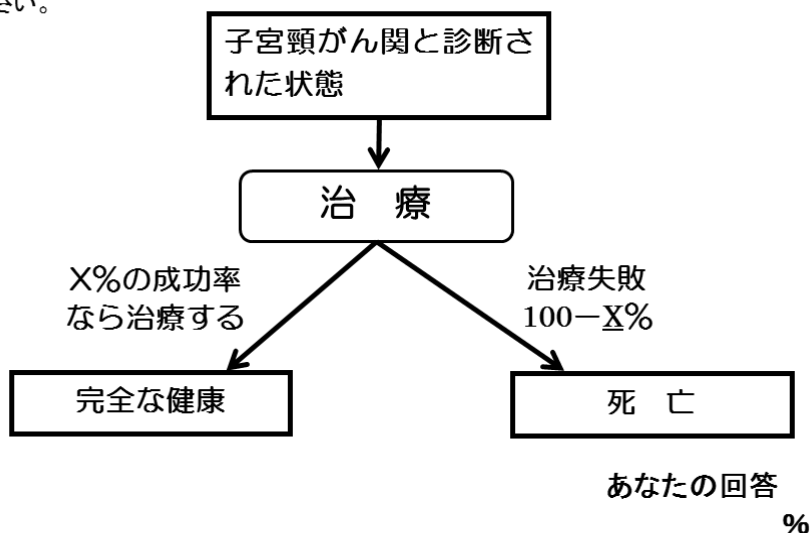


図2-2 Standard gamble質問表(診断時の例)

あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。想定している子宮頸がん関連疾患の状態(選択肢1)が今から10年続くと仮定した場合、それは完全な健康生活(選択肢2)の何年分(X年※)と等しいですか？

※回答Xは、0年から10年の間の数値でお答えください。

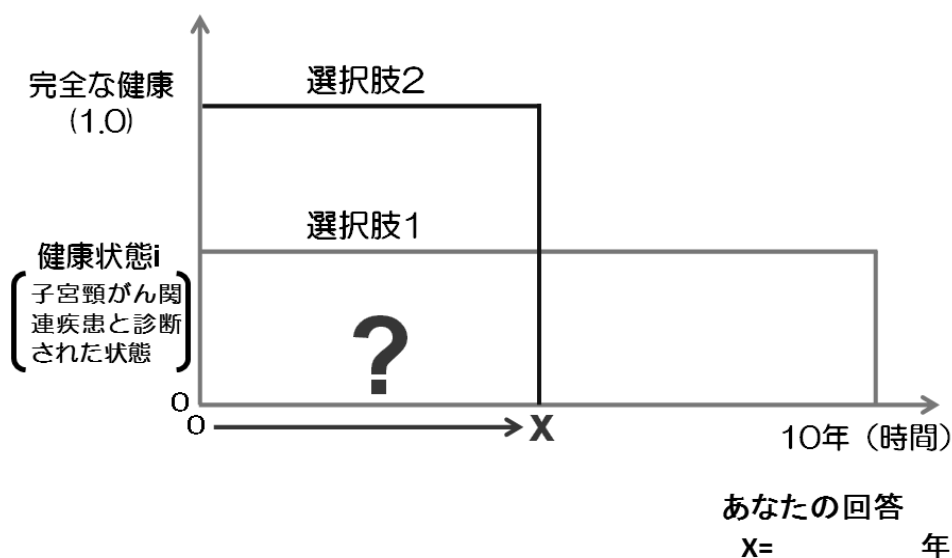


図2-3 Time trade off 質問表(診断時の例)

効用値の評価を回答した。(4)被験者は、割り当てられたもう 1 つのシナリオについても(2)、(3)と同様に回答した。

EQ-5D、SG と TTO の質問の例を、それぞれ図 2-1、2-2 および 2-3 に示した。⁹⁴ EQ-5D は 5 問の回答の組み合わせを日本語効用値換算表⁹⁴⁾に従って効用値を算出した。SG は、回答された 0%~100%の確率を効用値とした。TTO は回答された 1~10 の年数に 0.1 をかけて効用値とした。

2-3 集計解析

回答者数、学年、年齢を集計した。各病期で得た効用値について、散布図の作成、平均値、中央値、標準偏差 (SD) の算出を行った。

学年別、評価法別の二群間比較には Student の t 検定を用い、「診断時」・「治療後」の対応のある二群間比較には Paired の t 検定を用いた。また、「診断時」・「治療後」、評価法別に病期間の多群比較を一元配置分散分析により行い、差があることを確認した後に、Tukey-Kramer 法を用いて CIN1 を基準とした病期間の多重比較を行った。この時、TTO については、一元配置分散分析で差が検出されなかったため、以降の分析から除外した。

EQ-5D と SG については、「診断時」・「治療後」における病期と効用値の関係を調べるために、病期を順序尺度とした回帰分析を行い、相関係数を算出した。

更に、EQ-5D および SG で求めた効用値を説明変数として、「診断時」・「治療後」、学年、年齢、病期が与える影響を調べるために重回帰分析（ステップワイズ法）を行った。

検定は有意水準 5%で有意差ありと判断した。解析には Microsoft Excel 2013、アドインソフトの Statcel3、および SPSS 15J を用いた。

⁹⁴質問紙の全体については、【附録 2】に添付した。

2-4 倫理的配慮

倫理的配慮として、調査を実施するに当たり、「無記名であること」「任意協力であること」「協力しないことによる不利益がないこと」「いつでも撤回・途中放棄可能である」旨を説明し、回答の提出をもって協力に同意したものとした。なお、本調査にあたっては帝京平成大学倫理委員会（No.25-027）、筑波大学医の倫理委員会（データ解析について、2013 年第 808 号）の承認を得た。

第 3 節 健康関連 QOL 調査の結果

対象女子看護学生 174 名中、回答者 136 名（3 年生 63 名、4 年生 73 名）で、回答率は 78.2%であった。回答者の平均年齢は 21.3 歳（SD1.2、年齢無回答者 2 名を除く）。EQ-5D による「診断時」の評価（EQ-5D 診断時）、「治療後」の評価（EQ-5D 治療後）、SG による「診断時」の評価（SG 診断時）、「治療後」の評価（SG 治療後）、および TTO による「診断時」の評価（TTO 診断時）、「治療後」の評価（TTO 治療後）における無回答はそれぞれ、5 件、1 件、1 件、0 件および 18 件、19 件であった。

得られた各効用値スコアの散布を図 2-4 に、効用値の回答数、平均値、SD、中央値を表 2-1 に、平均値をプロットしたグラフを図 2-5 に示した。なお、測定した学年別間における二群間比較では、ほとんどの群間において有意差（ $p < 0.05$ ）は認められなかった。更に、同じ病期における「治療後」と「診断時」の効用値間における Paired t 検定を行ったが、各病期や評価手法において、特段の傾向は見られなかった（表 2-1）。

EQ-5D 診断時と治療後、SG 診断時と治療後の各病期の効用値の多群間差を一元配置分散分析により確認したところ、有意差（ $p < 0.002$ ）が確認されたため、

Tukey-Kramer 法を用いて CIN1 に対する各病期の多重比較を行った。TTO については、一元配置分散分析での有意差が確認できなかったため、以降の分析を行わなかった。EQ-5D では、IB1 期以降で有意差が確認された（治療後 IIA 期を除く。p<0.05）。一方、SG 診断時は IIA 期と III 期、治療後は IV 期のみで差が有意（p<0.05）であった（表 2-2）。

次に、EQ-5D と SG の「診断時」、「治療後」における病期と効用値の関係について調べるため、CIN1 から子宮頸がんIV期の 11 病期を順序尺度として、単回帰分析を行った。相関係数 r は、EQ-5D 診断時、治療後、SG 診断時、治療後についてそれぞれ 0.6、0.7、0.2、0.2 であった。

最後に、「診断時」・「治療後」、学年、年齢、病期が効用値に与える影響を調べるために、EQ-5D で測定した値を説明変数として、重回帰分析（調整済み R² : 0.557）を行った結果、IB2 から IV 期の病期は効用値に影響を与える有意な因子（p<0.05）であったが、「診断時」・「治療後」、学年、年齢などは有意な因子ではなかった。同様に、SG で測定した効用値を説明変数として、「診断時」・「治療後」、学年、年齢、病期が与える影響を調べるために重回帰分析（調整済み R² : 0.005）を行った結果、CIN3、IA2、IB1 から IV 期（IB2 期を除く）の病期は効用値に影響を与える有意な因子（p<0.05）であったが、「診断時」・「治療後」、学年、年齢などは有意な因子ではなかった。

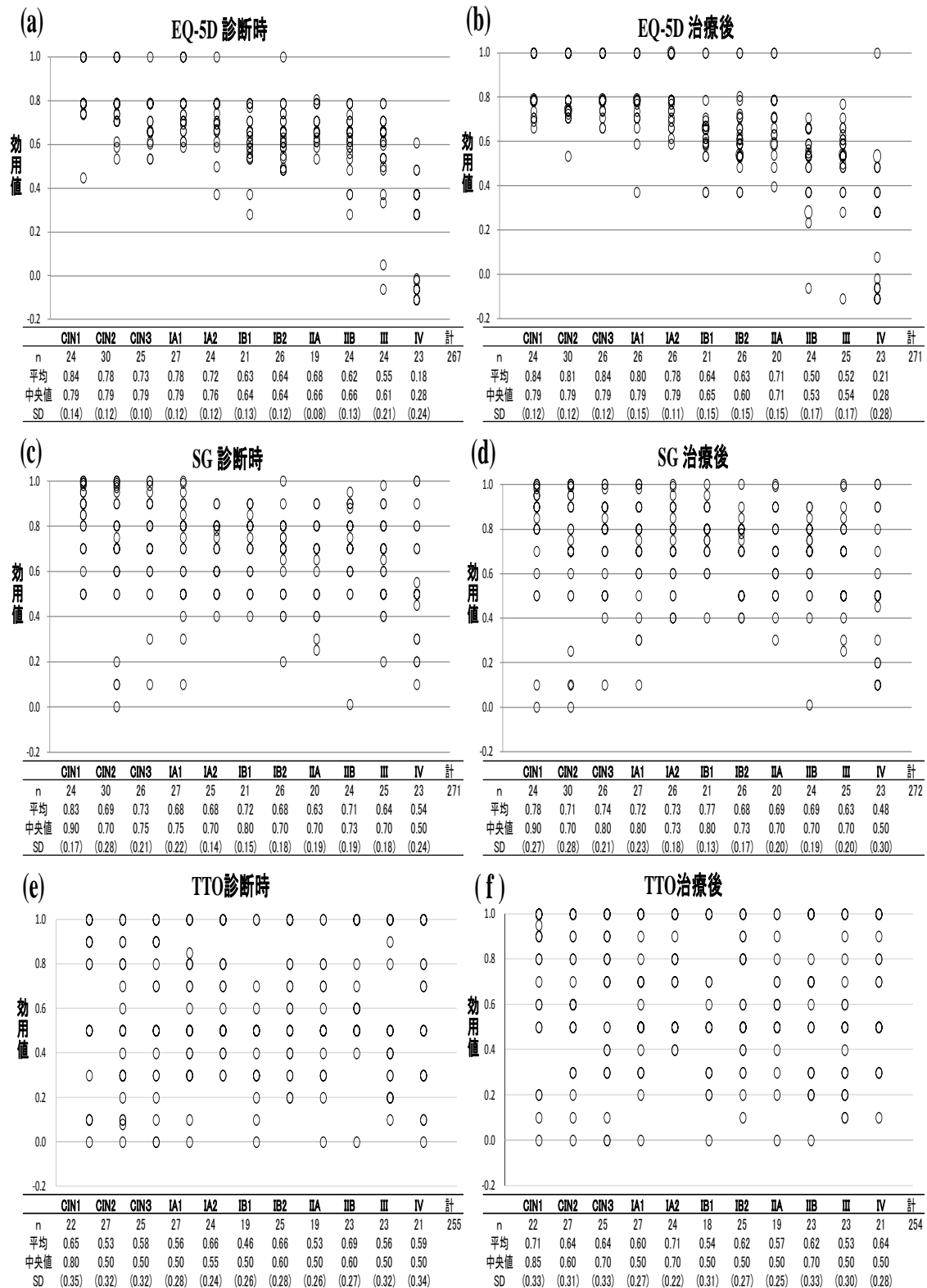


図2-4 EQ-5D, SG, TTO 法で得られた診断時、治療後の効用値スコアの散布と回答数、平均、中央値および標準偏差

(a):EQ-5D法による診断時スコア、(b):EQ-5D法による治療後スコア、(c):SG法による診断時スコア、(d):SG法による治療後スコア、(e):TTO法による診断時スコア、(f):TTO法による治療後スコア、EQ-5Dは日本語効用値換算表より0.111-1.0のスコアレンジ、SG、TTOは0-1のスコアレンジ。EQ-5D: EuroQol-5D, SG: standard gamble, TTO: Time trade off, CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

表 2-1 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 1~3と、8つの子宮頸がんのFIGO 分類ステージにおける効用値

(a) EuloQol-5D (EQ-5D), (b) standard gamble (SG) と (c) time trade off (TTO) で計測した数値。

(a) EQ-5D

健康 状態	診断時				治療後				<i>P</i> [*]
	n	平均値	(SD)	中央値	n	平均値	(SD)	中央値	
CIN1	24	0.84	(0.14)	0.79	24	0.84	(0.12)	0.79	0.93
CIN2	30	0.78	(0.12)	0.79	30	0.81	(0.12)	0.79	0.17
CIN3	25	0.73	(0.10)	0.79	26	0.84	(0.12)	0.79	0.00002
IA1	27	0.78	(0.12)	0.79	26	0.8	(0.15)	0.79	0.44
IA2	24	0.72	(0.12)	0.76	26	0.78	(0.11)	0.79	0.04
IB1	21	0.63	(0.13)	0.64	21	0.64	(0.15)	0.65	0.60
IB2	26	0.64	(0.12)	0.64	26	0.63	(0.15)	0.6	0.60
IIA	19	0.68	(0.08)	0.66	20	0.71	(0.15)	0.71	0.47
IIB	24	0.62	(0.13)	0.66	24	0.5	(0.17)	0.53	0.0003
III	24	0.55	(0.21)	0.61	25	0.52	(0.17)	0.54	0.58
IV	23	0.18	(0.24)	0.28	23	0.21	(0.28)	0.28	0.72

(b) SG

健康 状態	診断時				治療後				<i>P</i> [*]
	n	平均値	(SD)	中央値	n	平均値	(SD)	中央値	
CIN1	24	0.83	(0.17)	0.9	24	0.78	(0.27)	0.9	0.27
CIN2	30	0.69	(0.28)	0.7	30	0.71	(0.28)	0.7	0.24
CIN3	26	0.73	(0.21)	0.75	26	0.74	(0.21)	0.8	0.85
IA1	27	0.68	(0.22)	0.75	27	0.72	(0.23)	0.8	0.24
IA2	25	0.68	(0.14)	0.7	26	0.73	(0.18)	0.73	0.14
IB1	21	0.72	(0.15)	0.8	21	0.77	(0.13)	0.8	0.03
IB2	26	0.68	(0.18)	0.7	26	0.68	(0.17)	0.73	0.95
IIA	20	0.63	(0.19)	0.7	20	0.69	(0.20)	0.7	0.04
IIB	24	0.71	(0.19)	0.73	24	0.69	(0.19)	0.7	0.21
III	25	0.64	(0.18)	0.7	25	0.63	(0.20)	0.7	0.69
IV	23	0.54	(0.24)	0.5	23	0.48	(0.30)	0.5	0.07

(c) TTO

健康 状態	診断時				治療後				<i>P</i> [*]
	n	平均値	(SD)	中央値	n	平均値	(SD)	中央値	
CIN1	22	0.65	(0.35)	0.8	22	0.71	(0.33)	0.85	0.04
CIN2	27	0.53	(0.32)	0.5	27	0.64	(0.31)	0.6	0.03
CIN3	25	0.58	(0.32)	0.5	25	0.64	(0.33)	0.7	0.07
IA1	27	0.56	(0.28)	0.5	27	0.60	(0.27)	0.5	0.28
IA2	24	0.66	(0.24)	0.55	24	0.71	(0.22)	0.7	0.19
IB1	19	0.46	(0.26)	0.5	18	0.54	(0.31)	0.5	0.15
IB2	25	0.66	(0.28)	0.6	25	0.62	(0.27)	0.5	0.31
IIA	19	0.53	(0.26)	0.5	19	0.57	(0.25)	0.5	0.53
IIB	23	0.69	(0.27)	0.6	23	0.62	(0.33)	0.7	0.08
III	23	0.56	(0.32)	0.5	23	0.53	(0.30)	0.5	0.53
IV	21	0.59	(0.34)	0.5	21	0.64	(0.28)	0.5	0.33

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics. SD: 標準偏差

* 同じ健康状態における「診断時」と「治療後」の効用値の平均値間の Paired *t* 検定の結果。

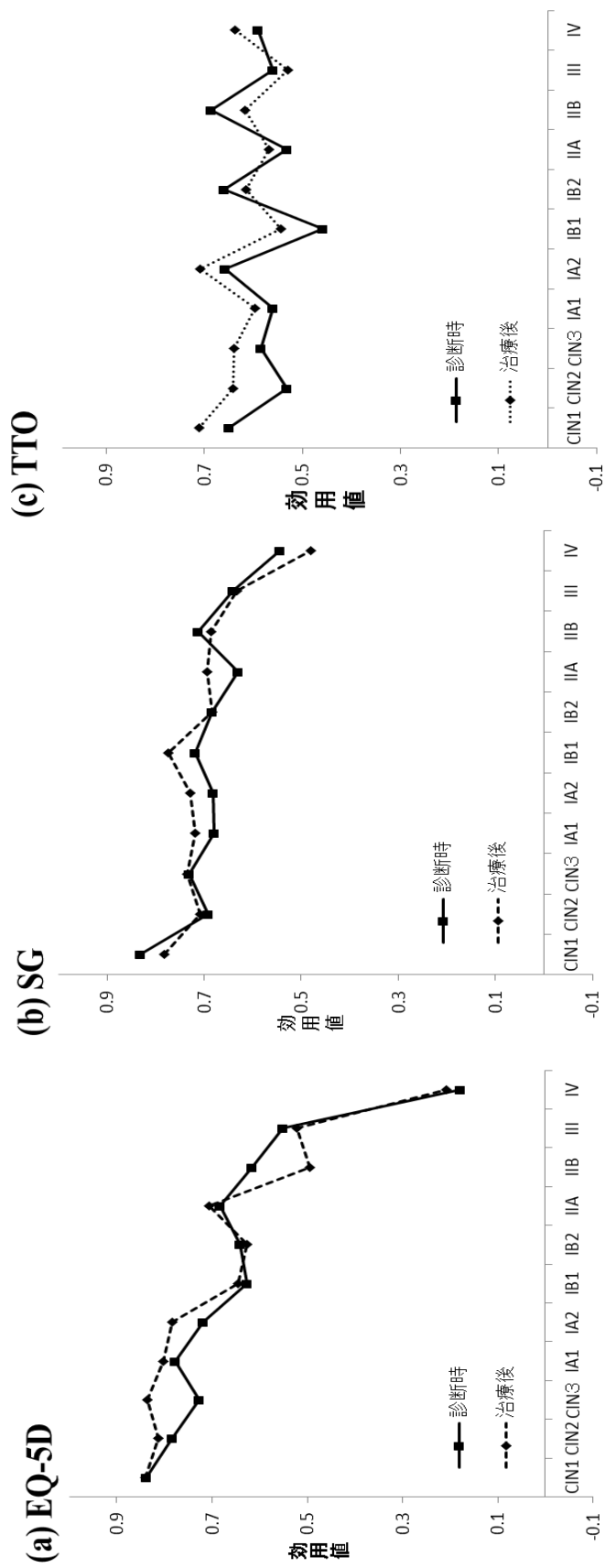


図2-5 EQ-5D, SG, TTO法で得られた効用値の平均

(a):EQ-5D法、(b):SG法、(c):TTO法による。

EQ-5D: EuroQol-5D, SG: standard gamble, TTO: Time trade off.

表 2-2 CIN1 に対する各病期の効用値の比較

P 値は一元配置分散分析後に Tukey-Kramer 法を用いて得た。(a) EQ-5D, (b) SG.

(a) EQ-5D

	CIN1	CIN2	CIN3	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA	IIB	III	IV
診断時	-	0.957	0.221	0.917	0.135	***	***	0.023 [*]	***	***	***
治療後	-	1.000	1.000	0.999	0.980	0.003 ^{**}	***	0.191	***	***	***

(b) SG

	CIN1	CIN2	CIN3	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA	IIB	III	IV
診断時	-	0.295	0.817	0.216	0.257	0.746	0.258	0.045 [*]	0.621	0.045 [*]	***
治療後	-	0.982	1.000	0.995	0.999	1.00	0.895	0.967	0.918	0.387	***

*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

CIN: cervical intraepithelial neoplasia. EQ-5D: EuroQol-5D. SG: standard gamble.

第 4 節 健康関連 QOL 調査の考察

女子看護学生に対する CIN1~3 と子宮頸がんの 8 の病期の仮想の健康状態について、EQ-5D、SG および TTO を用いた健康関連 QOL の評価を行い、効用値を得た。日本における子宮頸がんの QOL 評価について、精神的な尺度（CES-D、HADS）を用いたもの^{95, 96)}、癌特異的尺度である FACT-G を用いて放射線治療後の評価を行ったもの⁹⁷⁾がある。しかし、費用効用分析に用いることのできる効用値を得る研究はなされていない。本研究で得られた値が一つの指標になると考える。

本研究において、TTO で得られた結果は、他の測定法よりもばらつきが非常に大きく（図 2-4）、病期ごとに得られた値の平均値も上下が激しかった（図 2-5）。無回答件数も他の 2 法と比べて極端に大きかったことから、回答者が、仮想した病気での時間と完全に健康な時間とを取引するという測定の意味を理解していなかったことが原因ではないかと考える。池上らのグループの試みの測定でも、本研究と同様に、TTO は SG よりも未記入、無効回答が多く、標準偏差が大きい結果となったことが報告されている⁹⁴⁾。

EQ-5D と SG について、EQ-5D で得られた値は、殆どの病期で SG よりも標準偏差が小さかった（表 2-1）。また、単回帰分析による効用値と病期の相関は EQ-5D が SG よりも高かった。更に、EQ-5D では IB1 期以降で CIN1 に対して効用値が有意に低くなる傾向が見られた。一方で、SG で CIN1 に対する有意差が認められた病期は少なかった。EQ-5D は具体的な選択回答形式で回答しやすいのに対し、SG は選好を賭けにより考える事に慣れていない人にとって回答しにくい⁵⁹⁾。SG と TTO の測定は通常、対面式で行われ、視覚教材を用いてインタビューを行う事が多い^{60,94)}。対面式調査は多くの手間と時間がかかるため、本研究は自記式質問紙を用いて行った。これが結果に影響した原因の一つと考えられる。

EQ-5D よりも SG で得た効用値が高い傾向となった（表 2-1、図 2-5）。この結果について、SG は個人の選好を直接的に死亡回避の確率として質問するため、リスク回避的傾向によって効用値が過大評価されるという日本での報告⁹⁸⁾がある。更に、費用効果研究に使用される評価尺度を調べると EQ-5D による評価が過半を占めるとの報告⁹⁹⁾がある。このことから、EQ-5D は利用しやすい評価法であると考えられる。

「診断時」と「治療後」間で、「治療後」の効用値が上回ることが予想された。ところが、EQ-5D で IB2、IIB、III 期、SG で CIN1、IIB、III、IV 期で「治療後」の効用値が「診断時」の効用値を下回った。しかし、この病期の中で有意差が認められたのは EQ-5D の IIB 期のみであった（ $p=0.01$ ）（表 2-1）。この病期のシナリオに広汎子宮全的出術を行った場合の障害と、放射線治療を行った場合の晩発障害を併記してあったことが影響したためと思われる。更に、効用値に対する「診断時」・「治療後」などの因子による影響について、重回帰分析を用いて検討したものの、「診断時」・「治療後」は有意な因子ではなかった。がんの後

期では、放射線治療による晩発障害が生じてくることや、再発の不安が増加してくることにより、治療の結果が期待を下回り、「治療してもしなくても同じ」と被験者が考えたために結果が相殺された可能性がある。更には、費用効用分析では、「その時点」の効用値として用いられるところ、長期的な予後に被験者が注目して評価を行った事が考えられる。いずれにせよ、CIN および、がんの前期で治療後の効用値が上回っている傾向が見られたことから、効用の面でも早期発見・早期治療の重要性が示されたと考える。

わが国における子宮頸がん予防の費用効用分析に用いられた効用値は海外の文献を参照している^{84,85)}。Konno ら (2010)⁸⁴⁾が CIN1:0.87, CIN2/3:0.99, 子宮頸がん:0.727, 子宮頸がん治療後:0.938、Yamamoto ら (2011)⁸⁵⁾が CIN1:0.97, CIN2/3:0.93, I 期:0.65, II 期 0.56, III 期:0.56, IV 期 0.48, 治療後 I 期:0.97, II 期:0.9, III 期:0.9, IV 期:0.62 の値を使用していた。また、最近、海外の分析で、病期別の数値を使用している研究に、Westra ら (2013)¹⁰⁰⁾の研究がある。使用していた効用値は CIN1:0.974, CIN2:0.99, CIN3:0.92, I 期:0.97, II~III 期:0.9, IV 期:0.62 であった。本研究で得た効用値はこれらよりも CIN とがん治療後の値が低くなっていた。測定する国による違い⁹²⁾や、仮想による評価において常に問題となるシナリオによるバイアス⁵⁹⁾も考えられるほか、疾患を経験していない一般の学生を対象としたため、疾患に対する不安感が影響したとも考えられる。これらの正確な検証を行うためには日本での更なる研究が待たれる。

効用値の評価では、患者や疾患を経験した者と一般人のどちらを評価者を選ぶか議論がある¹⁰¹⁾。本研究は実際の疾患を経験しない者による評価であり、病態の把握が不十分なことによるバイアスが生じる。しかし、米国公衆衛生局により招集された経済評価の専門家集団（ワシントン・パネル）による勧告では、資源配分向けの効用は社会的視点に立った一般の社会構成員によって決定される

べきとの見解を取っている^{59, 102)}。実際の患者の効用値評価には困難がある。がん等の患者に対して SG のような直接的な質問を行うには倫理的配慮が必要である。また、進行した病期では患者数が少ないことも予想される。

1 施設のみで、かつ、看護大学生による仮想の評価に限定された調査であることに本研究の限界がある。本章で得た結果を費用効用分析に使用する場合には、効用値の感度分析を適切に行う必要がある^{59, 60)}。更に、回答者が 136 名であるのに対し、回答者へ配布したシナリオのパターンは、11 種類（前駆病変の 3 状態+がんの 8 病期）×10（11-1）で、110 パターンあることから、1 つの配布パターンに 1.2 人が回答した計算となる。同じ配布シナリオのパターン間で、回答者の違いによるバラツキがあるかどうかについて、本研究の回答者数では検討することができなかった。

本研究で得られた結果をもとに、わが国での効用値に関する研究を更に推進し、知見を蓄積していく必要があると考える。

第 5 節 健康関連 QOL 調査の小括

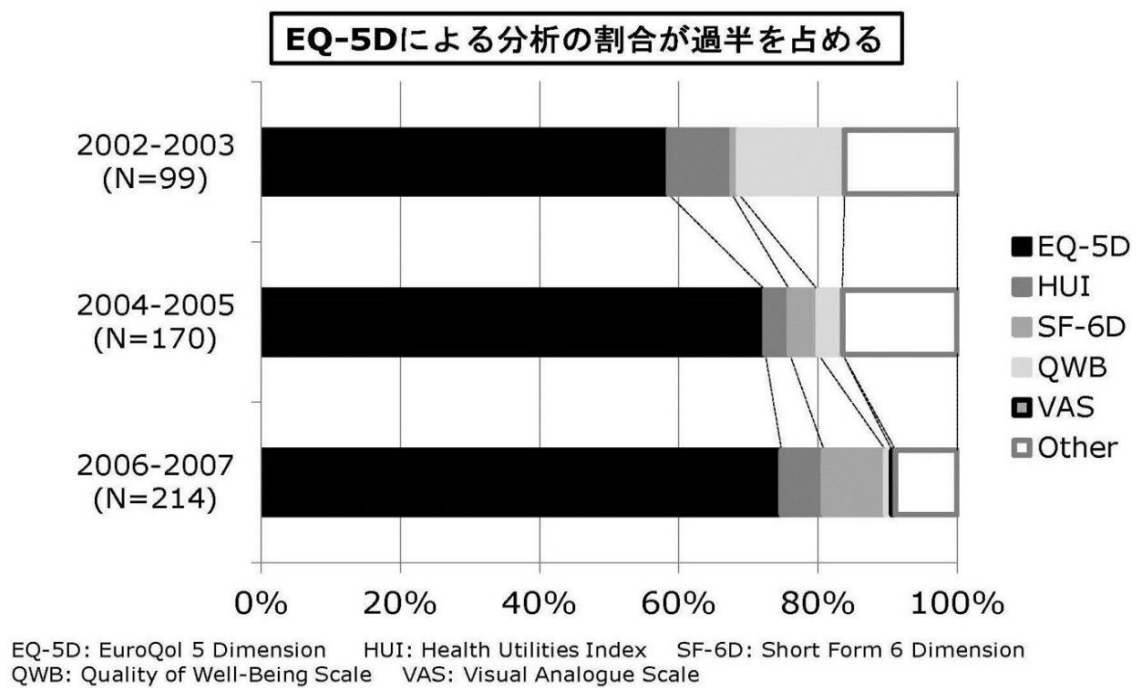
1. 子宮頸がんと前駆病変の、「診断時」と「治療後」の状態について、女子看護学生の仮想による QOL 評価値を得た。日本において、子宮頸がんに関する費用効用分析に用いることができる効用値研究は今までにない。
2. SG, TTO, EQ-5D の 3 法で調査を行ったが、TTO, SG は EQ-5D より結果のバラツキが大きかった。EQ-5D が選択肢による間接評価法であり、回答しやすいのに比べ、他の 2 法は直接評価で回答者にとって回答しづらかったことが考えられる（他の疾患の先行研究でも同じ報告がある）。
3. 本研究で得られた効用値は、先行研究で用いられているものより、前駆病変とがん治療後の状態で、低い数値であった（表 2-3）。

4. 次章では、世界の費用効用分析で主に用いられており（図 2-6）⁹⁹⁾、かつ、わが国で医療経済評価に利用可能なスコアリングアルゴリズム ⁹³⁾が既に開発されている効用値の算出尺度である EQ-5D の結果を用いることとする。

表2-3 子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)の3病期及び子宮頸がんの効用値

	病期	本研究測定値	先行研究引用値		
		EQ-5D 平均値	Konno et al. 2010	Yamamoto et al. 2011	Westra et al. 2013
診 断 時	CIN1	0.84	0.87	0.97	0.974
	CIN2	0.75	0.99	0.93	0.99
	CIN3				0.92
	IA1	0.78			0.97
	IA2	0.72		0.65	
	IB1	0.63			
	IB2	0.64			
	IIA	0.68	—	0.56	0.9
	IIB	0.62			
	III	0.55		0.56	
	IV	0.18		0.48	0.62
	がん期加重平均	0.63	0.727	—	—
治 療 後	CIN1	0.84	1.0	1.0	
	CIN2/3	0.83			
	IA1	0.8			
	IA2	0.78		0.97	
	IB1	0.64			
	IB2	0.63	—		—
	IIA	0.71			
	IIB	0.5		0.9	
	III	0.52			
	IV	0.21		0.67	
	がん期加重平均	0.61	0.938	—	

CIN: cervical intraepithelial neoplasia



Greenberg et al. (2009) ISPOR 12th Annual European Congress

図2-6 費用効果分析の学術研究における効用値の評価尺度のシェアの推移

厚生労働省:第5回中医協費用対効果評価専門部会 福田参考人資料,2012年10月

第3章 子宮頸がん予防に関する費用効用分析

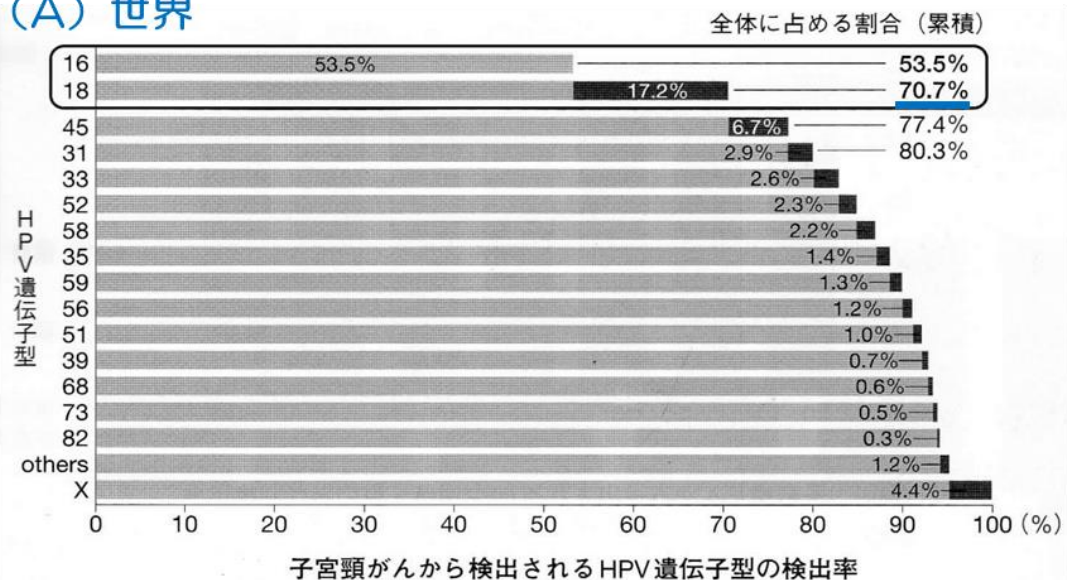
第1節 費用効用分析の目的

第1章で述べたように、わが国では1950年代から、子宮頸がん予防のための細胞診が行われ、罹患率の減少に寄与してきたといわれている⁹⁾。しかし、従来の細胞診は子宮頸がんの前駆病変である中等度異形成以上の検出感度が50~80%台^{103, 120)}にとどまっており、更に高感度の検診手法が求められる¹⁰⁴⁾。

HPV検査やHPVワクチンが開発され、方法が多様化する子宮頸がん予防において、政策決定者に意思決定を促す有益な経済評価を行うことが重要である⁷⁹⁾。

第1章第5節で述べたように、結果はそれぞれの国によって異なるものの、様々な設定による子宮頸がん検診についての数学的モデルを使った経済的評価がなされている^{78, 79, 83, 105-107)}。しかし、わが国の子宮頸がん予防戦略においては、他の先進国と異なる2つの条件が重要となってくると考えられる。1つは、子宮頸がん検診の受診率がアメリカ(82%超)、イギリス(81%)、フランス(54%)よりも低く^{85, 108)}、わが国は32%程度¹⁰⁹⁾にとどまっていることである。2つ目は、子宮頸がんの罹患者から検出されるHPVの型が他国と異なっていることである。HPVには100以上の型が存在するが、これらのうち、少なくとも13の型が子宮頸がんと高いリスクで関係していると考えられている³¹⁾。子宮頸がんを高リスクで最も関係しているHPV16, 18型は、世界ではそれぞれ53.5%, 17.2% (計70.7%) の子宮頸がん患者から検出され、それ以外のHPV型として45 (6.7%), 31 (2.9%), 33 (2.6%) 型が検出される¹¹⁰⁾。しかし、わが国でHPV16, 18型は44.8%と14.0% (計58.8%) にとどまっており、それ以外のHPV型も52 (7.0%), 58 (6.7%) と、海外とは異なっている (図3-1)³⁷⁾。このような、

(A) 世界



(B) 日本

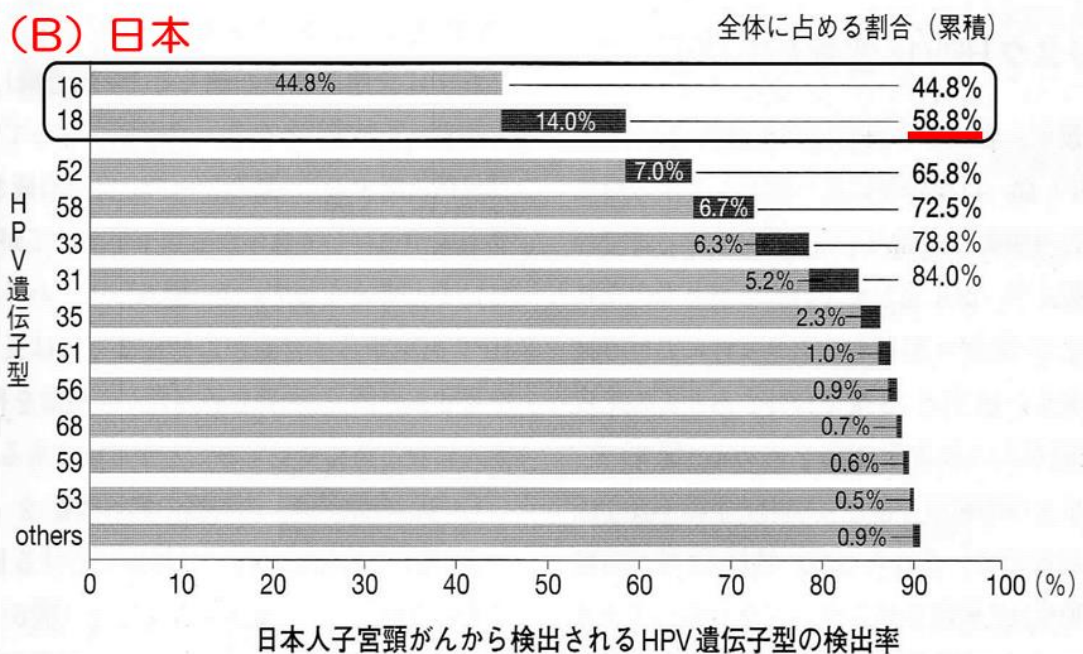


図3-1. 海外(A)と日本(B)の子宮頸がん検出HPVの遺伝子型の違い

出典：鈴木光明他、小児科医にも知って欲しい子宮頸がん検診と HPV の基礎知識、臨産婦64(2):268-75,2010

わが国と世界の子宮頸がんに関する背景の違いからも、わが国における独自の研究が重要である。

これまでわが国で HPV 検査を導入した検診手法を検討した研究はなされていない。そこで本章では、現行の 2 年間隔の細胞診と、日本産婦人科医会が推奨

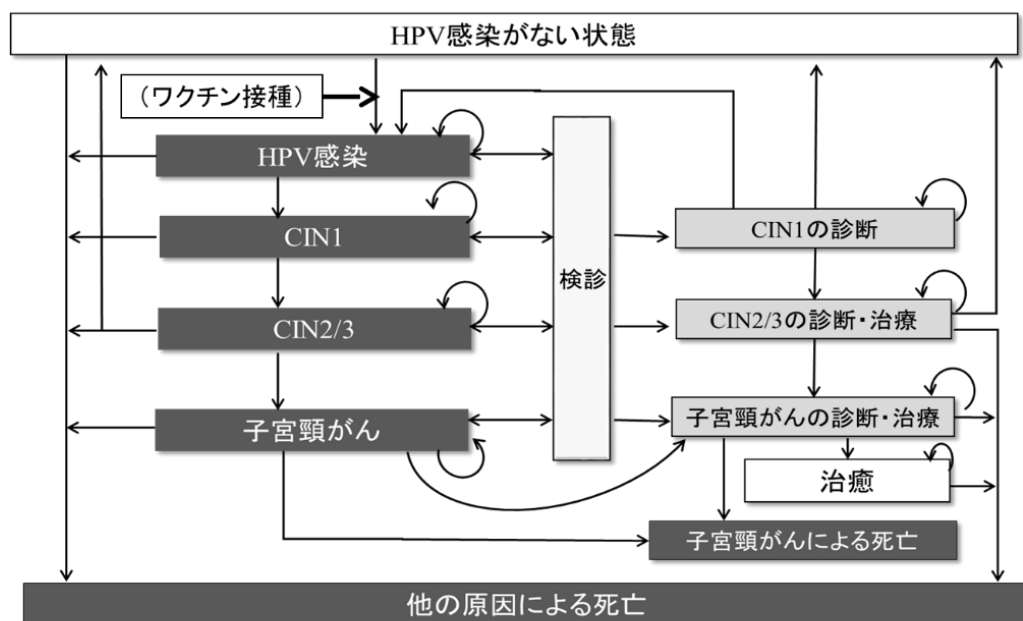
している細胞診と HPV 検査の併用検診（併用診）¹¹¹⁻¹¹³⁾、および、HPV 検査陽性者に細胞診によるトリアージ^{112, 113)}を行う HPV 後細胞診^{a)}について、ワクチン導入の効果も考慮しての評価を行った。

2012（平成 24）年 5 月に、厚生労働省は「がん検診のあり方に関する検討会」を立ち上げ、子宮頸がんの集団検診に HPV 検査を導入するか否かの検討を開始した²⁴⁾。本論文の経済評価研究は国や自治体の政策決定者にとって、有用な結果になるものとする。

第 2 節 費用効用分析の方法

2-1 分析モデル

本研究において、検診手法に関する費用対効果を分析するため、既に他の子宮頸がん予防の費用効用分析で使われているマルコフモデル^{84, 114)}を改変して使用した（図 3-2）。このマルコフモデルは HPV 感染（12 歳以降に感染していく



HPV: ヒトパピローマウイルス、CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍。

注: 本研究において分析した検診戦略のモデル(図3-4, 3-5, 3-6)は、本図の「検診」の部分に設定した。

図3-2. 子宮頸がんのマルコフモデル

Konno(2010), Debicki(2008)らのモデルを改変

^a 以後、単に「HPV 後細胞診」という。

ものと仮定) からがん形成の自然史をシミュレートしたもので、表 3-1 に示した各確率変数で 1 年ごとに各状態間を移行していく構造になっている。可能な限りわが国の疫学を再現するように、わが国固有の検診受診率、死亡率、費用などの変数を組み込んでいる⁸⁴⁾。

本論文では、ワクチン接種が開始される 12 歳の日本人女性 583,821 人¹¹⁵⁾を対象とし、モデルに投入したコホートの全てが死亡の状態に到達するまでの一生の 93 年間 (105 歳で全死亡) を分析期間とした。HPV ワクチンについては、接種するストラテジーの場合には 12 歳時に接種するものとし、その後の Catch up 接種は本研究では考慮しないものとした。ワクチンの効果については、Konno ら (2010) のモデルでは、75.28%としているが⁸⁴⁾、この数値は世界での HPV 型検出割合に対応したものに近い。このため、本論文では数値をわが国における CIN2/3 以上で検出される HPV 型の割合を参考とし、更に HPV31, 33 型に対する交差防御を考慮^{b)}して、次のように計算した^{c)}。

$$[51.0\%^{*1} \times 95.0\% \text{ Effectiveness } (E^1)] + [4.9\%^{*2} \times 77.1\% E^2] \\ + [5.4\%^{*3} \times 82.3\% E^3] = \underline{56.7\%}$$

E^1 : HPV16/18 型に対する防御効果¹¹⁴⁾

E^2 : HPV31 型に対する交差防御効果¹¹⁶⁾

E^3 : HPV33 型に対する交差防御効果¹¹⁶⁾

^{*1} : 日本人 CIN2/3 以上患者に占める HPV16/18 型の検出割合³¹⁾

^{*2} : 日本人 CIN2/3 以上患者に占める HPV31 型の検出割合³¹⁾

^{*3} : 日本人 CIN2/3 以上患者に占める HPV33 型の検出割合³¹⁾

^b 交差防御は 2 価ワクチンを想定して評価している。

^c CIN2/3 以上ではなく、がんに対するワクチンの予防効果を計算すると 63.3%となるが、本研究では、より保守的な数値を採用した。

なお、結果の算出には時間選好を考慮して、将来の費用と効果について年 3% の割引を設定した。解析には、TreeAge Pro 2013, 2014、および Microsoft Excel 2013 を使用した。

2-2 移行確率変数

モデルに使用した数値と出所について、表 3-1 に示した。がん原性 HPV 感染からがん形成の自然史を再現するために必要な移行確率については、わが国固有の数値が十分に得られないため、先行研究⁸⁴⁾同様、海外の文献を出所とした数値を用いた。細胞診と HPV 検査における詳細な検診結果もわが国固有のものが得られないため、検診についての数値は、Cuzick ら¹¹⁷⁾による HART (HPV in Addition to Routine Testing) 研究の結果を使用した。また、細胞診と HPV 検査の両方が陰性の場合の健康な状態から HPV 感染への移行確率は、Dillner ら¹¹⁸⁾のヨーロッパ共同コホート研究のデータを参照した。CIN2/3 における治療成功率は先行研究に倣って 90%に設定した⁸⁴⁾。子宮頸がんの生存率と死亡率は日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の 5 年治療成績データ¹¹⁹⁾より、それぞれ年齢ごとに設定した。検診受診率については、国民生活基礎調査の年齢階級別データ（全体で 32%）を用い¹⁰⁹⁾、50%, 80%, 100%の受診率を想定した分析については、年齢に関係なく一律の割合とした。また、ワクチン接種率は 0%、40%、80%の場合（12 歳時のみに接種する割合として設定）についての評価を行った。

がん原性 HPV 感染からがん形成の自然史におけるマルコフモデル上に設定する数値や子宮頸がんの生存率と死亡率は、引用する疫学データ等により観察期間が異なる。このため、モデル内に設定した 1 年間の遷移確率は、次式によ

^d 婦人科腫瘍専門医の意見によると、日本の子宮頸がんの疫学研究では、細胞診で陰性だった者に対する追跡調査や組織診断はなされておらず、検診者全体における HPV 感染や細胞診偽陰性者の割合は、正確に把握されていない可能性が高い。

表3-1 モデルに設定した変数

変数		設定値	感度分析レンジ*	参考文献	変数		設定値	感度分析レンジ*	参考文献
遷移確率									
・病態進行									
健康な状態からHPV感染					・HPV感染	細胞診ASC-US・HPV検査(-)	0.273	0.000-0.334	117)
併用検診およびHPV後細胞診で、細胞診(-)・HPV検査(-)の場合					細胞診(+)	細胞診(+)	0.099	0.000-0.341	117)
併用検診およびHPV後細胞診で、細胞診ASC-US以上・HPV検査(-)の場合					・CIN1	細胞診(-)	0.628	-	117)
HPV感染からCIN1					細胞診(-)	細胞診(-)	0.222	0.000-0.426	117)
CIN1からCIN2/3					細胞診(+)	細胞診(+)	0.111	0.000-0.329	117)
CIN2/3からがん					細胞診ASC-US・HPV検査(-)	細胞診ASC-US・HPV検査(-)	0.097	0.000-0.317	117)
がんによる死亡					細胞診ASC-US・HPV検査(+)	細胞診ASC-US・HPV検査(+)	0.139	0.000-0.353	117)
・病態退行					細胞診(+)	細胞診(+)	0.083	0.000-0.305	117)
HPV感染から健康な状態					細胞診(-)	細胞診(-)	0.348	-	117)
CIN1から健康な状態					・CIN2/3	細胞診(-)	0.179	0.000-0.372	117)
CIN2/3から健康な状態					細胞診(+)	細胞診(+)	0.060	0.000-0.267	117)
治療によるがん治癒					細胞診(+)	細胞診(+)	0.034	0.000-0.246	117)
CIN2/3の治療成功率					細胞診(+)	細胞診(+)	0.727	-	117)
費用									
細胞診							¥6,600	4,620-8,580	19, 124)
HPV検査							¥3,600	2,520-4,680	19, 124)
精密検査							¥18,800	13,160-24,440	125)
年間CIN1治療費							¥17,484	14,423-21,486	125)
年間CIN2/3治療費							¥136,316	98,592-179,953	125)
年間子宮頸がん治療費							¥474,756	309,028-663,334	125)
年間子宮頸がん治癒後費用							¥17,484	14,423-21,486	仮定
効用値									
健康な状態、HPV感染、CIN、がんの未検出状態							1.00	-	84)
死亡							0.00	-	84)
その他は、表3-2を参照									
他の変数									
20歳女性人口(2010)							599,080	-	115)
子宮頸がん検診受診率(2010)							0.050-0.480†	-	109)
精密検査受診率							0.843-0.874†	0.824-0.882†	123)
子宮頸がん自覚症状による医療機関受診							0.18-0.46†	0.126-0.598†	119)
他原因による死亡							0.00009-1.00†	0.000063-1.00†	7, 136)
割引率							0.03	0.00-0.05	-

※設定した数値の±0.3%または95%信頼区間。†年齢別に設定した変数。#罹患率、死亡率の疫学データと一致するように変数を調整した。

*設定した数値の±0.3%または95%信頼区間。†年齢別に設定した変数。‡罹患率、死亡率の疫学データと一致するように変数を調整した。

り算出した⁵⁶⁾。

$$P_t = 1 - (1 - P_x)^{t/x}$$

P_t : t 年間での遷移確率、 P_x : x 年間での累積遷移確率

日本人女性の HPV 感染率については、Inoue ら¹²⁰⁾と、Onuki ら¹²¹⁾の報告があるが、HPV 感染の正確な年率は明らかでない。日本における横断的研究では、数年にまたがる持続感染の割合が明らかでなく、特定の 1 年間で新たに感染する率が不明であるため、文献で報告されている日本人女性の年齢毎の HPV 感染率をモデル内の設定にそのまま用いることは適当でないと考えられる。このため、本研究では作成したマルコフモデルが日本の疫学データと一致するように、感染率の調整を行った。

調整を行ったモデルによるシミュレーションの妥当性を検証するため、わが国の子宮頸がん罹患率と死亡率（それぞれ、2004－2008, 2008－2012 年の 5 年平均）、および、モデルを調整した後に算出した罹患率と死亡率の比較を行った（図 3-3）。

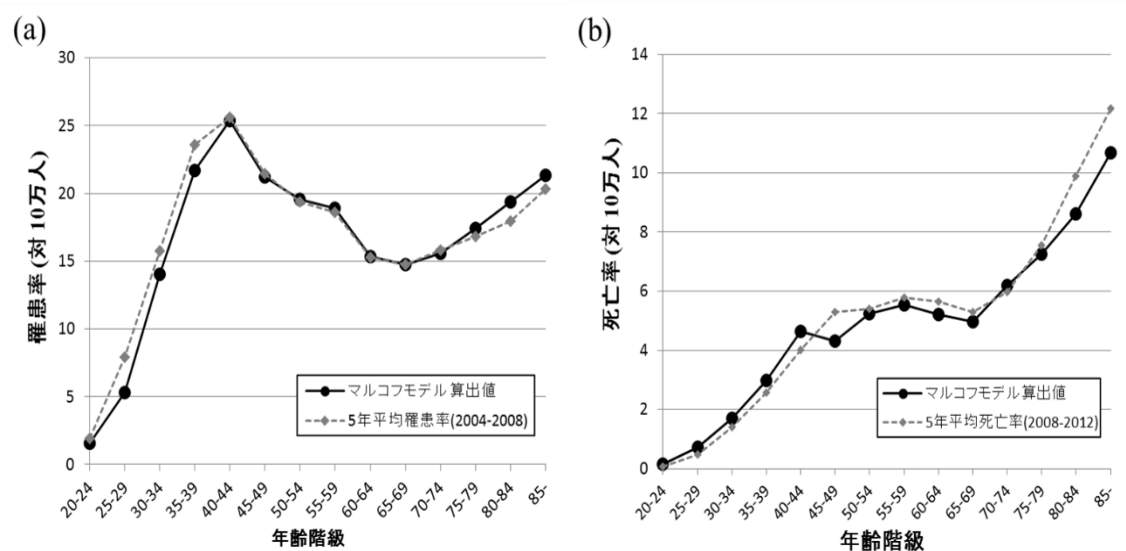


図3-3.マルコフモデルで算出した罹患率(a)と死亡率(b)とわが国疫学データの比較

2-3 分析する検診ストラテジー

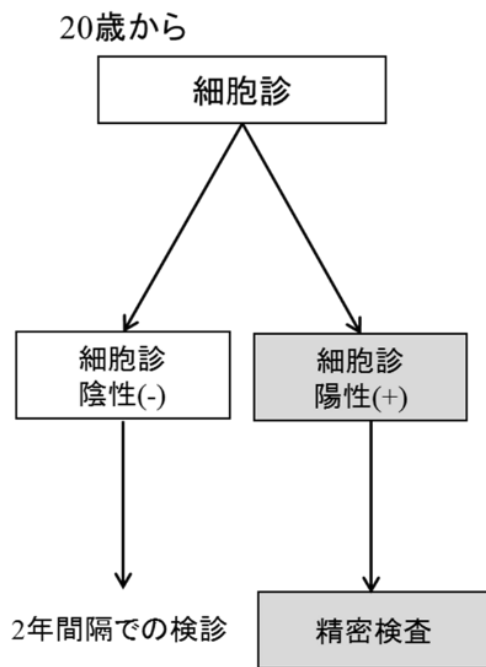


図3-4. 細胞診の概略図

本研究では 20 歳以上の女性に対する 2 年間隔の細胞診を行う現行のストラテジー（図 3-4）を対照として、HPV 後細胞診、あるいは併用診の 2 つの検診ストラテジーにワクチンの接種を加えた検討を行った。

HPV 検査を加えた、併用診と HPV 後細胞診のストラテジーの流れについては、それぞれ図 3-5、3-6 に示した。これら 2 つのストラテジーは、日本産婦人科医会のレコメンデーション¹¹¹⁾を考慮し、20 歳に 2 年間隔の細胞診を開始し、30 歳からそれぞれ

のストラテジーに分かれるモデルとした。30 歳からとする理由は、30 歳未満の女性の HPV 感染は病気の進行に至らない一過性のものが多く、HPV 検診の高い特異度による過剰な検出を避けるためである^{41, 122)}。細胞診は現行と同様に 2 年間隔とし、併用診は細胞診と HPV 検診両方の陰性者について 3 年および 5 年間隔¹¹¹⁻¹¹³⁾、HPV 後細胞診は HPV 検診の陰性者について 5 年間隔の検診^{112, 113)}とした。

検診の結果が陽性となった者の精密検査の受診率は、地域保健・健康増進事業報告¹²³⁾の数値を用いた。

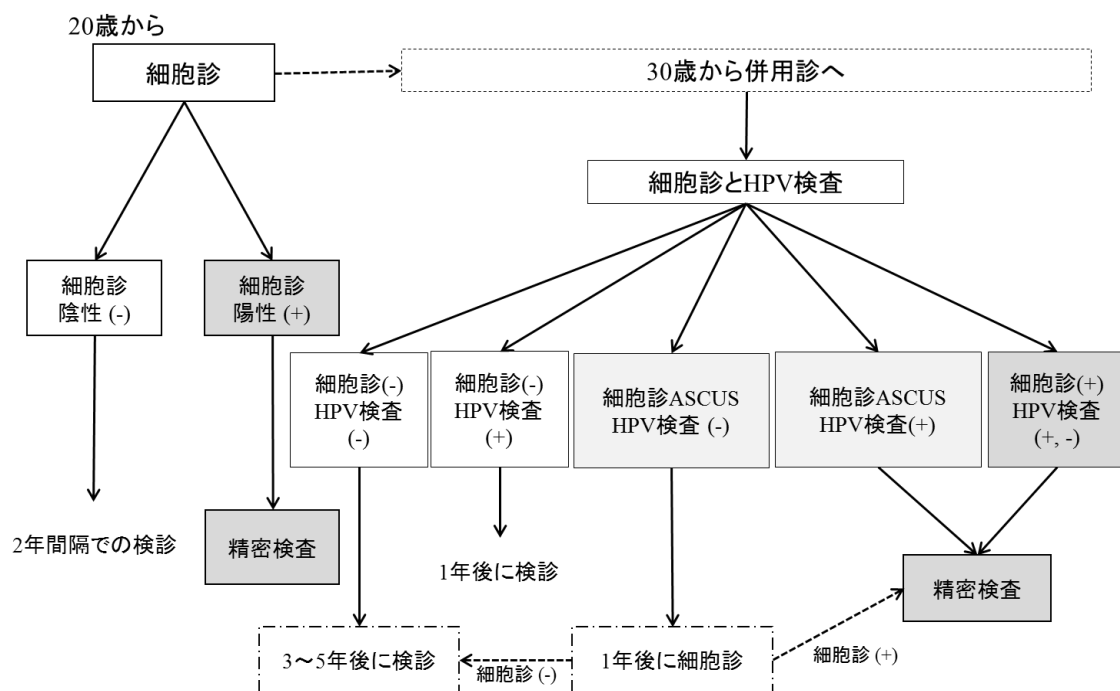


図3-5.細胞診とHPV検査の併用診(併用診)の概略図

日本産婦人科医会がん対策委員会(2011):子宮頸がん検診リコメンデーションとHPVワクチンの普及に向けて、
今野良(2012): 知っておきたい子宮頸がん診療ハンドブック、岩成治他 臨婦産 2013 67(2) 300-7. より改変
ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance .

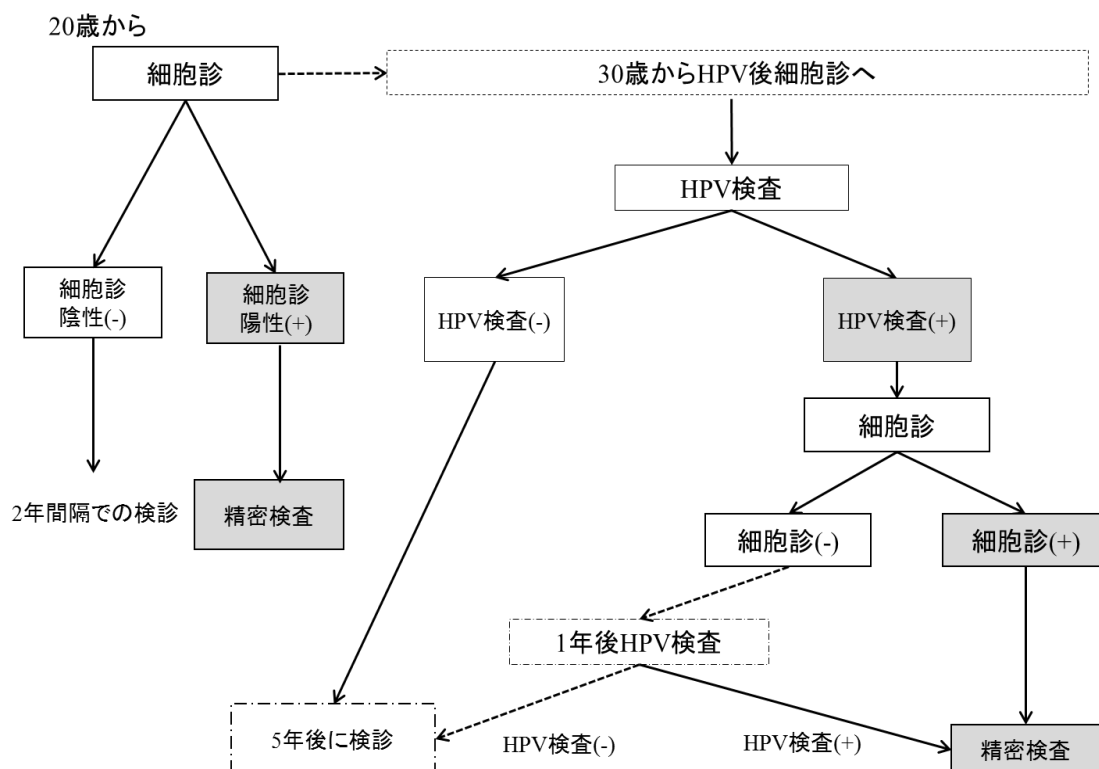


図3-6. HPV後細胞診(HPV検査陽性者に対して、細胞診によるトリアージを行う)の概略図

今野良(2012): 知っておきたい子宮頸がん診療ハンドブック、
笹川寿之. 臨床病理 2009 57(9) 905-12. より改変

2-4 費用と効用値

(1) 費用

分析は、支払者全体（受診者個人、自治体および保険者。直接非医療費、間接費用は含まない。）の視点で行った。設定した費用データについても表 3-1 に示した。これらの費用は直接費用のみを含む。検診に要する費用については、林らの報告¹²⁴⁾および診療報酬点数表¹⁹⁾を参考に、細胞診を 6,500 円、HPV 検査を 3,500 円、精密検査費用を 18,000 円に設定した。子宮頸がんと、その前駆病変に係る年間治療費は、荒川らの報告¹²⁵⁾を参考とした。この報告は、国内の 2 種類の保険請求データベース（2011 年分）^eより、国際疾病分類第 10 版コードに基づき子宮頸がんとその関連疾患を抽出し、患者一人あたりの合計年間医療費を求めたものである。モデルでは、子宮頸がんが治癒した場合、疾病のフォローアップのため、CIN1 と同じ年間治療費がかかると仮定した。

(2) 効用値

費用効用分析に用いられる効用値は、 $0 \leq QOL \leq 1$ の値をとり、0 は死亡、1 は完全な健康状態と定義されている。評価対象であるコホートの生存年数に、この効用値で重みづけした数値である QALY(s)^fを分析の効果として用いる⁴⁶⁾。なお、診断される前の CIN1、CIN2/3 および、がんの状態については、そのほとんどが無症状であることから、先行研究同様、健康状態と同じ効用値(QOL=1)であると仮定した^{84, 85)}。また、子宮頸がんと、その前駆病変の診断時の効用値および子宮頸がん治療後の効用値については、妥当性の比較のために、①第 3 章

^e 株式会社日本医療データセンター（契約健保組合における健康保険請求データ）とメディカル・データ・ビジョン株式会社（契約 DPC 病院における医事会計データ）のデータベース¹²⁵⁾。

^f 第 1 章第 4 節参照。

の QOL 調査研究結果の EQ-5D による各病期の平均値（測定値）、および、②わが国の直近の先行研究である Yamamoto ら（2011）⁸⁵⁾の分析で使用されている効用値（引用値）の 2 つのパターンを用いた。なお、CIN2/3 とがん期の効用値については、わが国で観察された CIN2 と CIN3 の割合および FIGO 分類 I～IV 期の割合¹¹⁹⁾で加重平均を行った。また、2-6 で述べる感度分析の範囲については、測定値又は引用値のどちらか低い値の▲0.3%から、どちらか高い値の+0.3%（上限：1.0）と設定した。

モデルに設定した各費用と効用値は、表 3-1 および表 3-2 に示した。

表3-2: 設定した診断時、がん治療後の効用値*

	健康状態	モデル設定効用値		感度分析レンジ**
		測定値	引用値	測定値
診断時	CIN1	0.84	0.97	0.59-1.00
	CIN2/3	0.75	0.93	0.53-0.98
	がん期	0.63	0.61	0.43-0.82
治療後	がん期	0.61	0.93	0.43-1.00

*:日本で診断されたCIN2とCIN3、および、がん期の割合で加重平均を行った。

**：設定した数値の±0.3%。

EQ-5D: EuroQol-5D, CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

2-5 費用効用分析

前述のマルコフモデルを用いて、各検診ストラテジーにおける 12 歳女性コホートの生涯の期待費用と期待効用の計算を行った。それぞれで得られた期待費用と期待効用から、現行の細胞診に対する HPV 検査を導入した各代替ストラテジーについての ICER を、次の式によって求めた⁴⁶⁾。

$$ICER = (Cb - Ca) / (Eb - Ea)$$

(C:累積期待費用、E:累積期待効用、a:現行ストラテジー、

b:代替ストラテジー、Cb - Ca:増分費用、Eb - Ea:増分効果)

そして、1QALY 獲得あたりの増分費用が 500 万円未満¹²⁶⁾である場合、本研究では代替ストラテジーが費用効果的であると判断した。

2-6 感度分析

先に計算した ICER に対して設定した変数の変化による影響を検討するため、通常、一元感度分析を行う必要がある。本研究では、設定した変数を、それぞれ設定値の±30%若しくは 95%信頼区間の間で変動させることで、現行ストラテジーと最も得られた効用が高かった代替ストラテジー間の ICER への影響を検討した。それぞれの変数を変動させたレンジは表 3-1 および表 3-2 に示した。

2-7 費用内訳の分析

分析の最後に、現在の検診受診率および検診受診率を上げ、更にワクチンを接種した場合において、現行の細胞診と併用診ならびに HPV 後細胞診で得られる累積期待費用の内訳を検証するため、マルコフモデルで算出された費用を検診費用、精密検査費用、治療費に分けた分析を行った。分析する検診受診率・ワクチン接種率の組み合わせは、それぞれ 32%・0%、100%・0%、32%・80%、および 100%・80%とした^g。ただし、自己受診による検査は治療費に含めた。これにより、検診方法を変更した場合に変化する累積期待費用が、主に検診、精密検査、治療費のいずれに起因するものかの分析を行った。

^g 32%は、国民生活基礎調査による年齢階級別受診率を設定している。その他は一律の割合とした。以下同。

第3節 費用効用分析の結果

3-1 費用効用分析

予防ストラテジーの費用対効果を分析するために、現行のストラテジーである2年間隔の細胞診を対照として設定した。代替ストラテジーとして、併用診（3年間隔と5年間隔）およびHPV後細胞診について、さらに検診受診率とワクチン接種率を変えた47のストラテジーを評価した。累積期待費用、累積期待効果、増分費用、増分効果ならびにICERの算出結果を、効用値を測定値とした場合と引用値とした場合について、それぞれ表3-3と表3-4に示した。

効用値を測定値とした場合（表3-3、図3-7（a））、第一番高い効果（QALYs）を得たストラテジーは、100%受診率、80%ワクチン接種率での5年間隔併用診であった。12歳女性コホートの一生で17,381,023 QALYs（現行細胞診よりも21,233QALYs増）を得て、その費用は34,852,537,553円（同19,284,420,901円増）で、ICERは908,229円/QALYであった（表3-3、ストラテジー47）。また、現行の細胞診よりも費用縮減可能なストラテジーの中で最も効果が高かったストラテジーは、32%受診率、40%ワクチン接種率での3年間隔併用診で、17,378,696QALYs（同18,906QALYs増）を得て、その費用は15,223,207,278円（同344,909,374円節減）であった（表3-3、ストラテジー28）。ワクチン接種がない場合で一番高い効果（QALYs）を得たストラテジーは100%受診率の3年間隔併用診で、17,373,514 QALYs（現行細胞診よりも13,724QALYs増）を得て、その費用は18,527,308,209円（同2,959,191,557円増）で、ICERは215,622円/QALYであった（表3-3、ストラテジー19）。現行の細胞診よりも費用が縮減となったストラテジーの中で最も効果が高かったのは、100%受診率のHPV後細胞診で、17,373,021QALYs（同13,231QALYs増）を得て、その費用は15,341,636,621円（同226,480,031円節減）であった（表3-3、ストラテジ

ー16)。

効用値を引用値とした場合（表 3-4、図 3-7 (b)）、第一番高い効果を得たストラテジーは、100%受診率、80%ワクチン接種率での 3 年間隔併用診であった。17,381,490 QALYs（現行細胞診よりも 14,295QALYs 増）を得て、その費用は 34,884,389,156 円（同 19,316,272,504 円増）で、ICER は 1,351,261 円/QALY であった（表 3-4、ストラテジー46）。また、現行の細胞診よりも費用縮減可能なストラテジーの中で最も効果が高かったのは、32%受診率、40%ワクチン接種率での 3 年間隔併用診で、17,379,970QALYs（同 12,775QALYs 増）を得て、費用は測定値での結果と同じく 344,909,374 円の節減であった（表 3-4、ストラテジー28）。ワクチン接種がない場合で一番高い効果を得たストラテジーは 100%受診率の 3 年間隔併用診で、17,378,044 QALYs（現行細胞診よりも 10,849QALYs 増）を得て（費用は測定値の結果と同じ）、ICER は 272,762 円/QALY であった（表 3-4、ストラテジー19）。更に、現行の細胞診よりも費用縮減となったストラテジーの中で最も効果が高かったストラテジーは、100%受診率の HPV 後細胞診で、17,377,118QALYs（同 9,923QALYs 増）を得た（費用は測定値の結果と同じ）（表 3-4、ストラテジー16）。

HPV 後細胞診は、併用検診よりも累積期待効果がわずかに低いものの、累積期待費用が安かった。細胞診の検診受診率 50, 80, 100%の ICER は、500 万円/QALY の閾値を超過した（図 3-7）。更に、効用値を測定値とした場合では、細胞診で受診率が大きくなるにつれて、得られる累積期待効果が小さくなった。このため、ワクチン接種なしの場合において、受診率の増加は、現行の細胞診と比較して劣位となった（図 3-7 (a)）。効用値に引用値を用いた場合には、この現象は見られなかった（図 3-7 (b)）。なお、図 3-6 に示した増分費用と増分効果の散布図（費用効果平面）において、効用値による検診手法別の位置関係は、同

様のパターンを示した。

表3-3 費用効用分析の結果(測定した効用値)

No.	ストラテジー	検診 間隔	検診受 診率	ワクチン 接種率	累積期待費用 (円)	累積期待効果 (QALYs)	増分費用 [対現行検診]	増分効果 [対現行検診]	ICER (円/QALY) [対現行検診]
-	細胞診(現行検診)*	2	32%*	0%	¥15,568,116,652	17,359,790	—	—	—
1	細胞診	2	50%	0%	¥22,725,682,041	17,359,308	¥7,157,565,389	-482	劣位 [†]
2	細胞診	2	80%	0%	¥35,388,031,456	17,358,643	¥19,819,914,804	-1,147	劣位 [†]
3	細胞診	2	100%	0%	¥43,746,198,474	17,358,039	¥28,178,081,822	-1,751	劣位 [†]
4	HPV後細胞診	5	32%*	0%	¥5,191,873,548	17,370,300	-¥10,376,243,104	10,510	優位 [‡]
5	HPV後細胞診	5	50%	0%	¥8,776,472,224	17,370,599	-¥6,791,644,428	10,809	優位 [‡]
6	併用診	5	32%*	0%	¥7,513,342,025	17,370,676	-¥8,054,774,627	10,886	優位 [‡]
7	併用診	5	50%	0%	¥11,199,852,894	17,370,976	-¥4,368,263,758	11,186	優位 [‡]
8	細胞診	2	100%	40%	¥55,584,536,069	17,371,487	¥40,016,419,417	11,697	3,421,084
9	併用診	3	32%*	0%	¥7,885,030,885	17,371,549	-¥7,683,085,767	11,759	優位 [‡]
10	細胞診	2	80%	40%	¥46,281,362,080	17,371,692	¥30,713,245,428	11,902	2,580,511
11	併用診	3	50%	0%	¥11,507,833,886	17,371,774	-¥4,060,282,766	11,984	優位 [‡]
12	細胞診	2	50%	40%	¥32,284,396,933	17,371,919	¥16,716,280,281	12,129	1,378,208
13	細胞診	2	32%*	40%	¥24,552,786,036	17,372,087	¥8,984,669,384	12,297	730,639
14	HPV後細胞診	5	80%	0%	¥12,747,681,705	17,372,312	-¥2,820,434,947	12,522	優位 [‡]
15	併用診	5	80%	0%	¥15,572,473,250	17,372,682	¥4,356,598	12,892	338
16	HPV後細胞診	5	100%	0%	¥15,341,636,621	17,373,021	-¥226,480,031	13,231	優位 [‡]
17	併用診	3	80%	0%	¥15,790,659,827	17,373,065	¥222,543,175	13,275	16,764
18	併用診	5	100%	0%	¥18,338,887,547	17,373,346	¥2,770,770,895	13,556	204,394
19	併用診	3	100%	0%	¥18,527,308,209	17,373,514	¥2,959,191,557	13,724	215,622
20	細胞診	2	100%	80%	¥65,144,829,695	17,375,973	¥49,576,713,043	16,183	3,063,506
21	細胞診	2	80%	80%	¥55,525,002,105	17,376,045	¥39,956,885,453	16,255	2,458,129
22	細胞診	2	50%	80%	¥41,080,500,751	17,376,125	¥25,512,384,099	16,335	1,561,823
23	細胞診	2	32%*	80%	¥33,162,405,450	17,376,184	¥17,594,288,798	16,394	1,073,215
24	HPV後細胞診	5	32%*	40%	¥13,039,121,055	17,378,318	-¥2,528,995,597	18,528	優位 [‡]
25	HPV後細胞診	5	50%	40%	¥16,908,727,741	17,378,419	¥1,340,611,089	18,629	71,964
26	併用診	5	32%*	40%	¥14,989,795,727	17,378,447	-¥578,320,925	18,657	優位 [‡]
27	併用診	5	50%	40%	¥18,918,573,739	17,378,546	¥3,350,457,087	18,756	178,634
28	併用診	3	32%*	40%	¥15,223,207,278	17,378,696	-¥344,909,374	18,906	優位 [‡]
29	併用診	3	50%	40%	¥19,116,925,388	17,378,767	¥3,548,808,736	18,977	187,006
30	HPV後細胞診	5	80%	40%	¥21,254,731,683	17,378,999	¥5,686,615,031	19,209	296,039
31	併用診	5	80%	40%	¥23,512,134,695	17,379,116	¥7,944,018,043	19,326	411,053
32	併用診	3	80%	40%	¥23,624,117,430	17,379,176	¥8,056,000,778	19,386	415,558
33	HPV後細胞診	5	100%	40%	¥24,119,973,265	17,379,231	¥8,551,856,613	19,441	439,888
34	併用診	3	100%	40%	¥26,553,067,508	17,379,315	¥10,984,950,856	19,525	562,610
35	併用診	5	100%	40%	¥26,471,341,933	17,379,333	¥10,903,225,281	19,543	557,909
36	HPV後細胞診	5	32%*	80%	¥21,292,843,848	17,380,677	¥5,724,727,196	20,887	274,081
37	HPV後細胞診	5	50%	80%	¥25,255,136,088	17,380,712	¥9,687,019,436	20,922	463,006
38	併用診	5	32%*	80%	¥23,134,816,661	17,380,722	¥7,566,700,009	20,932	361,490
39	併用診	5	50%	80%	¥27,146,625,225	17,380,756	¥11,578,508,573	20,966	552,252
40	併用診	3	32%*	80%	¥23,329,755,509	17,380,802	¥7,761,638,857	21,012	369,391
41	併用診	3	50%	80%	¥27,311,250,362	17,380,826	¥11,743,133,710	21,036	558,240
42	HPV後細胞診	5	80%	80%	¥29,725,188,031	17,380,910	¥14,157,071,379	21,120	670,316
43	併用診	5	80%	80%	¥31,825,151,371	17,380,950	¥16,257,034,719	21,160	768,291
44	併用診	3	80%	80%	¥31,893,989,300	17,380,963	¥16,325,872,648	21,173	771,070
45	HPV後細胞診	5	100%	80%	¥32,674,721,356	17,380,988	¥17,106,604,704	21,198	806,991
46	併用診	3	100%	80%	¥34,884,389,156	17,381,010	¥19,316,272,504	21,220	910,286
47	併用診	5	100%	80%	¥34,852,537,553	17,381,023	¥19,284,420,901	21,233	908,229

QALYs:質調整生存年, ICER:増分費用効果比, *:年齢階級別検診受診率を使用。†:現行検診よりも、費用大・効果小。‡:現行検診よりも、費用小・効果大。
n=583,821

表3-4 費用効用分析の結果(引用した効用値^f)

No.	ストラテジー	検診 間隔	検診受 診率	ワクチン 接種率	累積期待費用 (円)	累積期待効果 (QALYs)	増分費用 [対現行検診]	増分効果 [対現行検診]	ICER (円/QALY) [対現行検診]
-	細胞診(現行検診)*	2	32%*	0%	¥15,568,116,652	17,367,195	—	—	—
1	細胞診	2	50%	0%	¥22,725,682,041	17,367,720	¥7,157,565,389	525	13,633,458 **
2	細胞診	2	80%	0%	¥35,388,031,456	17,368,905	¥19,819,914,804	1,710	11,590,593 **
3	細胞診	2	100%	0%	¥43,746,198,474	17,369,392	¥28,178,081,822	2,197	12,825,709 **
4	HPV後細胞診	5	32%*	0%	¥5,191,873,548	17,374,098	-¥10,376,243,104	6,903	優位 [‡]
13	細胞診	2	32%*	40%	¥24,552,786,036	17,374,596	¥8,984,669,384	7,401	1,213,980
5	HPV後細胞診	5	50%	0%	¥8,776,472,224	17,374,639	-¥6,791,644,428	7,444	優位 [‡]
12	細胞診	2	50%	40%	¥32,284,396,933	17,374,767	¥16,716,280,281	7,572	2,207,644
6	併用診	5	32%*	0%	¥7,513,342,025	17,374,798	-¥8,054,774,627	7,603	優位 [‡]
10	細胞診	2	80%	40%	¥46,281,362,080	17,375,170	¥30,713,245,428	7,975	3,851,191
8	細胞診	2	100%	40%	¥55,584,536,069	17,375,336	¥40,016,419,417	8,141	4,915,418
7	併用診	5	50%	0%	¥11,199,852,894	17,375,342	-¥4,368,263,758	8,147	優位 [‡]
9	併用診	3	32%*	0%	¥7,885,030,885	17,375,635	-¥7,683,085,767	8,440	優位 [‡]
11	併用診	3	50%	0%	¥11,507,833,886	17,376,101	-¥4,060,282,766	8,906	優位 [‡]
14	HPV後細胞診	5	80%	0%	¥12,747,681,705	17,376,371	-¥2,820,434,947	9,176	優位 [‡]
23	細胞診	2	32%*	80%	¥33,162,405,450	17,377,063	¥17,594,288,798	9,868	1,782,964
15	併用診	5	80%	0%	¥15,572,473,250	17,377,096	¥4,356,598	9,901	440
16	HPV後細胞診	5	100%	0%	¥15,341,636,621	17,377,118	-¥226,480,031	9,923	優位 [‡]
22	細胞診	2	50%	80%	¥41,080,500,751	17,377,122	¥25,512,384,099	9,927	2,569,999
21	細胞診	2	80%	80%	¥55,525,002,105	17,377,263	¥39,956,885,453	10,068	3,968,701
20	細胞診	2	100%	80%	¥65,144,829,695	17,377,322	¥49,576,713,043	10,127	4,895,498
17	併用診	3	80%	0%	¥15,790,659,827	17,377,512	¥222,543,175	10,317	21,571
18	併用診	5	100%	0%	¥18,338,887,547	17,377,797	¥2,770,770,895	10,602	261,344
19	併用診	3	100%	0%	¥18,527,308,209	17,378,044	¥2,959,191,557	10,849	272,762
24	HPV後細胞診	5	32%*	40%	¥13,039,121,055	17,379,502	-¥2,528,995,597	12,307	優位 [‡]
25	HPV後細胞診	5	50%	40%	¥16,908,727,741	17,379,670	¥1,340,611,089	12,475	107,464
26	併用診	5	32%*	40%	¥14,989,795,727	17,379,728	-¥578,320,925	12,533	優位 [‡]
27	併用診	5	50%	40%	¥18,918,573,739	17,379,895	¥3,350,457,087	12,700	263,816
28	併用診	3	32%*	40%	¥15,223,207,278	17,379,970	-¥344,909,374	12,775	優位 [‡]
29	併用診	3	50%	40%	¥19,116,925,388	17,380,111	¥3,548,808,736	12,916	274,761
30	HPV後細胞診	5	80%	40%	¥21,254,731,683	17,380,235	¥5,686,615,031	13,040	436,090
31	併用診	5	80%	40%	¥23,512,134,695	17,380,457	¥7,944,018,043	13,262	599,006
33	HPV後細胞診	5	100%	40%	¥24,119,973,265	17,380,471	¥8,551,856,613	13,276	644,159
32	併用診	3	80%	40%	¥23,624,117,430	17,380,549	¥8,056,000,778	13,354	603,265
35	併用診	5	100%	40%	¥26,471,341,933	17,380,674	¥10,903,225,281	13,479	808,905
34	併用診	3	100%	40%	¥26,553,067,508	17,380,712	¥10,984,950,856	13,517	812,677
36	HPV後細胞診	5	32%*	80%	¥21,292,843,848	17,381,085	¥5,724,727,196	13,890	412,147
37	HPV後細胞診	5	50%	80%	¥25,255,136,088	17,381,141	¥9,687,019,436	13,946	694,609
38	併用診	5	32%*	80%	¥23,134,816,661	17,381,163	¥7,566,700,009	13,968	541,717
39	併用診	5	50%	80%	¥27,146,625,225	17,381,219	¥11,578,508,573	14,024	825,621
40	併用診	3	32%*	80%	¥23,329,755,509	17,381,241	¥7,761,638,857	14,046	552,587
41	併用診	3	50%	80%	¥27,311,250,362	17,381,288	¥11,743,133,710	14,093	833,260
42	HPV後細胞診	5	80%	80%	¥29,725,188,031	17,381,333	¥14,157,071,379	14,138	1,001,349
43	併用診	5	80%	80%	¥31,825,151,371	17,381,409	¥16,257,034,719	14,214	1,143,734
44	併用診	3	80%	80%	¥31,893,989,300	17,381,436	¥16,325,872,648	14,241	1,146,399
45	HPV後細胞診	5	100%	80%	¥32,674,721,356	17,381,412	¥17,106,604,704	14,217	1,203,250
47	併用診	5	100%	80%	¥34,852,537,553	17,381,482	¥19,284,420,901	14,287	1,349,788
46	併用診	3	100%	80%	¥34,884,389,156	17,381,490	¥19,316,272,504	14,295	1,351,261

QALYs: 質調整生存年, ICER: 増分費用効果比。*: 年齢階級別検診受診率を使用。**: 費用対効果閾値を超えるICER。[‡]: Yamamoto(2011)より引用。[‡]: 現行検診よりも、費用小・効果大。n=583,821

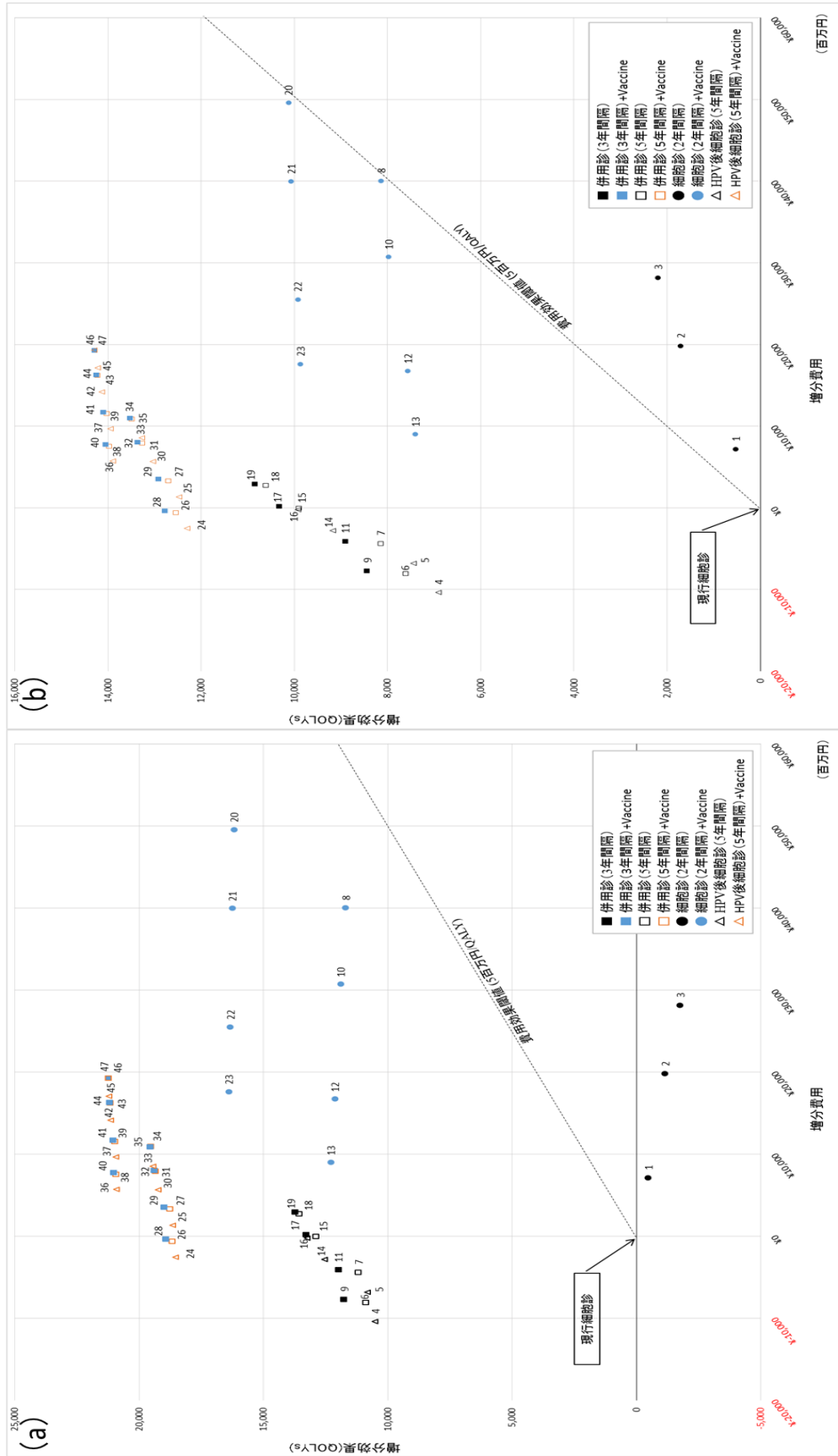


図3-7 各ストラテジーの増分費用と増分効果の散布図(費用効果平面)

(a) 測定した効用値、(b) 先行研究より引用した効用値を用いた場合。
各プロットの数字は表3-3,3-4のストラテジー番号と対応する。

3-2 感度分析の結果

前述の結果に対して変数の影響を検討するため、上述したストラテジー16, 19, 28, 46 および 47 について感度分析を行った。モデルに設定した変数のうち、影響のあった上位 10 個について、その ICER への影響の範囲を竜巻図 (tornado diagram) により示した (図 3-8)。この結果、現行細胞診を対照とした ICER の変動は、感度分析を行った全てのストラテジーで割引率の変化 (0.00~0.05) による影響が最も大きかった。更に、変動による最大値は 500 万円の閾値を超えることがなかった (ストラテジー16: 約 53 万円、ストラテジー19: 約 94 万円、ストラテジー28, 46, 47: 約 235 万円)。なお、ストラテジー16 の費用節減が、割引率等の変化の影響により費用増 (約 53 万円) に転じ、ストラテジー19 では割引率を考慮しない場合に約 17 万円費用節減となることが確認された。

3-3 費用の内訳について

現行の細胞診と併用診ならびに HPV 後細胞診で得られた累積期待費用について、内訳 (検診費、精密検査費、治療費) の分析を行った。内訳を算出した検診受診率・ワクチン接種率の組み合わせはそれぞれ 32%・0% (対照およびストラテジー 4, 9, 6)、100%・0% (ストラテジー 3, 5, 19, 18)、32%・80% (ストラテジー 23, 36, 40, 38)、ならびに 100%・80% (ストラテジー 20, 45, 46, 47) とし、結果を図 3-9 に示した。検診受診率が 100% となると、当然ながら、どの検診手法においても検診費用が増加するとともに、精密検査費と治療費も、検診費用に比べればわずかではあるものの増加がみられた。ワクチンを導入した場合、検診費用、精密検査費用はほぼ横ばいである一方で、治療費の減少がみられ、その結果、治療費、精密検査費、検診費用の合計 (ワクチンを除く累積期待費用) は、ワクチンを導入した場合には細胞診を除いて、減少していた。

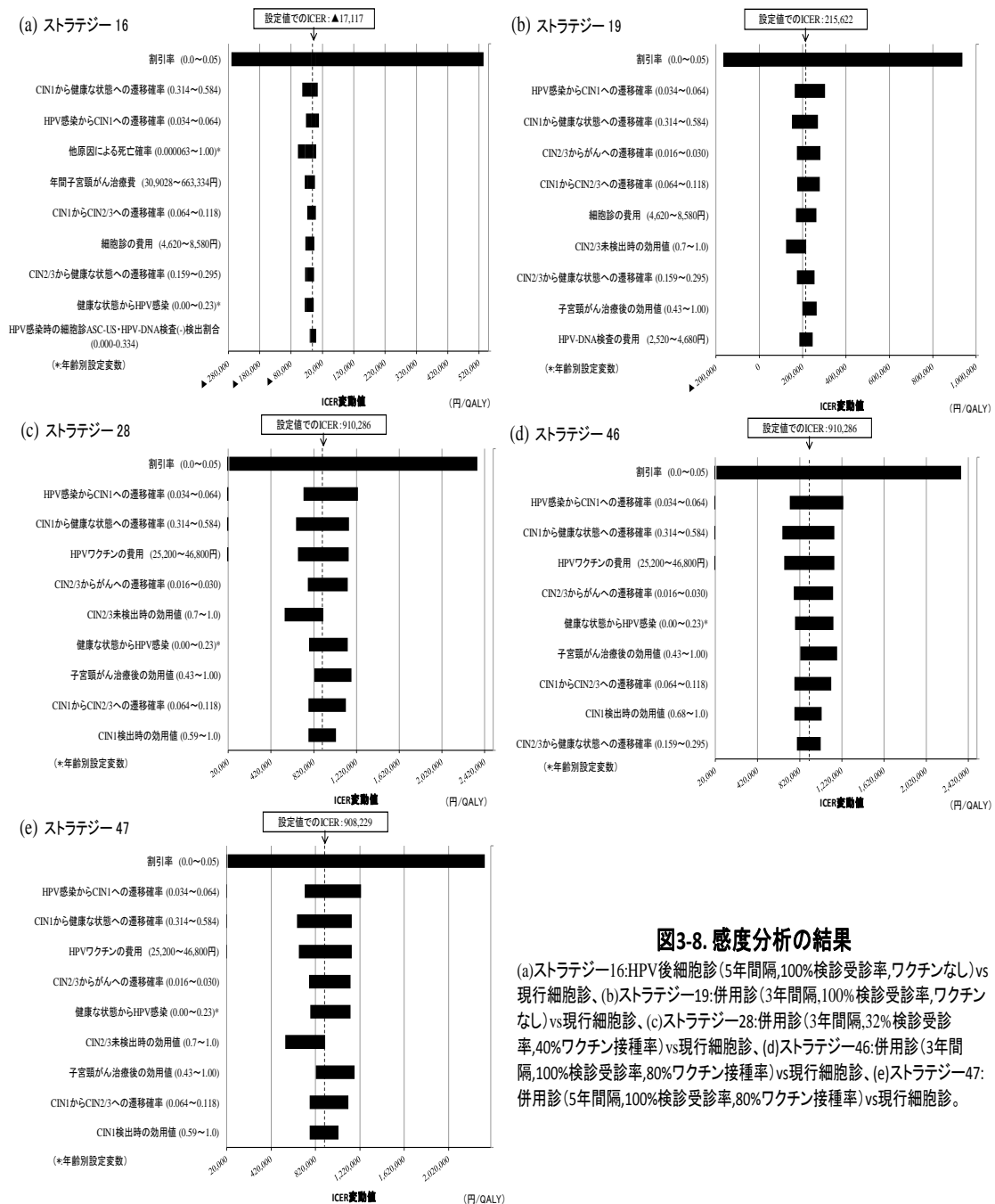
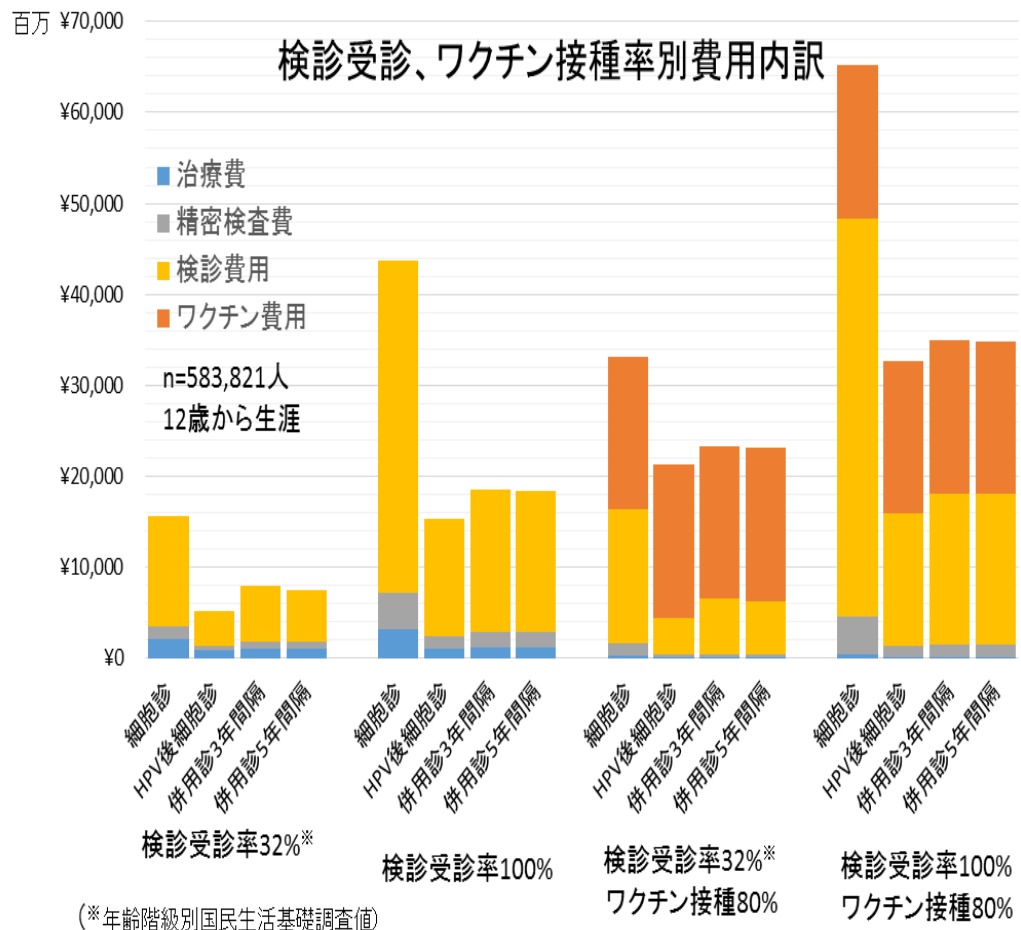


図3-8. 感度分析の結果

(a)ストラテジー16:HPV後細胞診(5年間隔,100%検診受診率,ワクチンなし)vs 現行細胞診、(b)ストラテジー19:併用診(3年間隔,100%検診受診率,ワクチンなし)vs現行細胞診、(c)ストラテジー28:併用診(3年間隔,32%検診受診率,40%ワクチン接種率)vs現行細胞診、(d)ストラテジー46:併用診(3年間隔,100%検診受診率,80%ワクチン接種率)vs現行細胞診、(e)ストラテジー47:併用診(5年間隔,100%検診受診率,80%ワクチン接種率)vs現行細胞診。



(単位:円)

ステージ		治療費	検診費用	精密検査費	ワクチン費用	累積期待費用合計	ワクチン費用除く	
4	32%検診受診率 ワクチン接種なし	細胞診	¥2,050,350,526	¥12,144,986,102	¥1,372,780,024	¥0	¥15,568,116,652	-
		HPV後細胞診	¥903,069,918	¥3,796,599,308	¥492,204,322	¥0	¥5,191,873,548	-
		併用診3年間隔	¥1,019,772,115	¥6,166,533,955	¥698,724,815	¥0	¥7,885,030,885	-
		併用診5年間隔	¥1,070,007,129	¥5,794,923,407	¥648,411,489	¥0	¥7,513,342,025	-
6	100%検診受診率 ワクチン接種なし	細胞診	¥3,187,240,330	¥36,614,669,691	¥3,944,288,453	¥0	¥43,746,198,474	-
		HPV後細胞診	¥1,031,099,565	¥12,949,361,878	¥1,361,175,178	¥0	¥15,341,636,621	-
		併用診3年間隔	¥1,184,558,896	¥15,692,000,520	¥1,650,748,793	¥0	¥18,527,308,209	-
		併用診5年間隔	¥1,196,518,154	¥15,532,680,202	¥1,609,689,191	¥0	¥18,338,887,547	-
23	32%検診受診率 80%ワクチン接種	細胞診	¥244,755,423	¥14,712,933,717	¥1,390,671,510	¥16,814,044,800	¥33,162,405,450	¥16,348,360,650
		HPV後細胞診	¥96,062,363	¥4,056,966,577	¥325,770,108	¥16,814,044,800	¥21,292,843,848	¥4,478,799,048
		併用診3年間隔	¥109,243,279	¥6,041,236,045	¥365,231,385	¥16,814,044,800	¥23,329,755,509	¥6,515,710,709
		併用診5年間隔	¥113,407,529	¥5,849,466,827	¥357,897,505	¥16,814,044,800	¥23,134,816,661	¥6,320,771,861
20	100%検診受診率 80%ワクチン接種	細胞診	¥379,602,306	¥43,846,704,763	¥4,104,477,826	¥16,814,044,800	¥65,144,829,695	¥48,330,784,895
		HPV後細胞診	¥106,054,723	¥14,491,311,856	¥1,263,309,977	¥16,814,044,800	¥32,674,721,356	¥15,860,676,556
		併用診3年間隔	¥125,798,612	¥16,632,614,882	¥1,311,930,862	¥16,814,044,800	¥34,884,389,156	¥18,070,344,356
		併用診5年間隔	¥122,680,298	¥16,610,403,112	¥1,305,409,343	¥16,814,044,800	¥34,852,537,553	¥18,038,492,753

図 3-9 各検診法における検診受診・ワクチン接種率別の費用内訳

第4節 費用効用分析の考察

比較した細胞診、併用診および HPV 後細胞診の中で、支払者全体の立場において、併用診が最も得られる累積期待効果が高く、費用効果的であるという結果を得た。その結果は、分析視点や設定の違いから先行研究との直接的な比較はできないものの、その中で同じ支払者の立場からワクチンの費用効用分析を行った今野ら⁷⁶⁾の分析では、細胞診検診受診率 27.7%・ワクチン接種率 100%で ICER が 1,810 千円（割引率 3%の場合）であったのに対し、本研究では検診受診率 32%（年齢階級別）・ワクチン接種率 80%で ICER が 1,073 千円であり、約 70 万円/QALY の違いがあったものの、感度分析の変動の範囲^{h)}に収まる程度の差であった。

併用診と HPV 後細胞診は検診受診率とワクチン接種率に応じて、現状よりも得られる効果が大きく、かつ、費用も節減される場合があることが認められた。岩成ら¹²⁷⁾は、2007 年から出雲市、2009 年から島根県全域で導入した併用診によって、2012 年の島根県の子宮頸部浸潤がんが 50%まで減少したと報告しており、更には併用診で受診間隔を 3~5 年延長することにより、検診に係る費用を節減できると報告している。本研究で設定した検診についての数値は、Cuzick ら¹¹⁷⁾による 2003 年の HART 研究の基礎結果を使用している。2010 年には Mesher らが 5 年の長期観察による HART 研究の結果を報告しており¹²⁸⁾、HPV 検診が陰性であった者の CIN2 以上への進行が遅いことが報告されている。Dillner らのグループの 14 年間の多国間ヨーロッパ共同コホート研究^{118, 129)}において、HPV 感染が初期の異形成の進行にも関わっていることが示されており、子宮頸がんの前駆病変やがんへの進行過程における HPV 検診の重要性がこれ

^{h)} 現行細胞診 vs 細胞診 32%検診受診率・80%ワクチン接種率の ICER の感度分析結果は割引率の変動で約 23 万円～約 248 万円。2 番目に HPV 感染から CIN1 への遷移確率で約 82 万円～約 155 万円であった。

ら大規模研究によって報告されている。

わが国では、3つのHPVワクチンに関するマルコフモデルを用いた費用効用分析^{76, 84, 85)}があるが、本研究は子宮頸がん検診ストラテジーの費用効用分析を行った初めての研究である。しかしながら、本研究はいくつかの限界がある。まず、モデルに設定した数値は、子宮頸がんの自然史に関する十分な疫学データが存在しないため、海外の数値を多く使用している。併用診で細胞診陰性・HPV陰性であった場合の健康な状態からHPV感染への移行確率は、Dillner ら¹¹⁸⁾のコホート研究より引用したが、この設定は、併用診の費用の抑制と高い効果に影響している可能性がある。また、本研究では効用値について、第3章のQOL調査研究結果のEQ-5Dによる各病期の平均値（測定値）を用いたが、1施設のみの調査によるものであり、更に検証を行っていく必要がある。

第2章で得た効用値を使用した分析と並行して、わが国の直近の先行研究であるYamamoto ら（2011）⁸⁵⁾の分析で使用されている効用値（引用値）を用いた分析を行った（表3-4）。図3-7でプロットされた各ストラテジーの増分費用と増分効果の分布傾向は、検診手法ごとに同様の集まりの位置関係を示した。しかし、効用値に測定値を用いた細胞診では、検診受診率が増加するに伴って得られる効果が減少する現象が見られた。この現象を考察するため、測定値のうち、①CIN1診断時とCIN2/3診断時の効用値を引用値に変えた場合（CIN1: 0.84→0.97、CIN2/3: 0.75→0.93）と、②がん治療後の効用値を引用値に変えた（0.61→0.93）場合について追加の分析を行った。その結果、CINを引用値に変更した場合に、測定値で検診受診率の増とともに減少した効果が増加に転じた（図3-10）。このことから、海外の研究から引用した効用値よりも日本人で測定した効用値がCINやがん治療後で低い値を得た本研究での結果（表3-2）においては、がん治療後における効用値の低さよりも、CIN診断時の効用値の低さが全体の

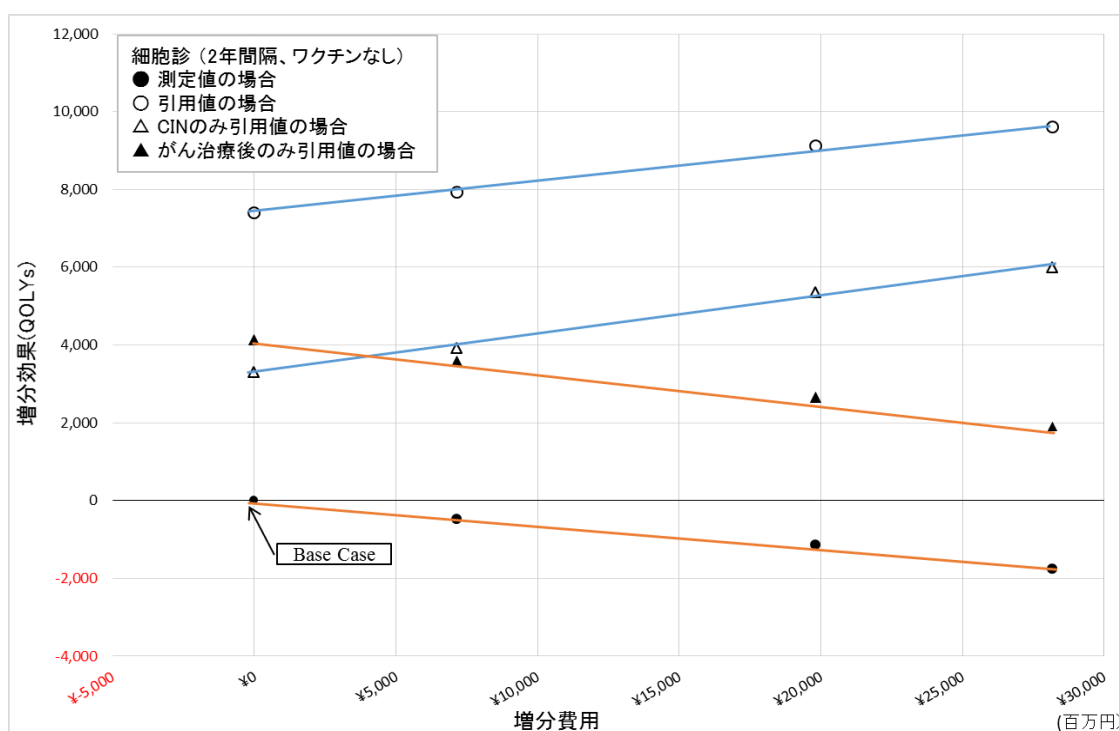


図3-10 分析に使用する効用値を変えた場合における
増分費用と増分効果の散布図(細胞診)

検診受診率は、費用の低い順(左)から32, 50, 80, 100%の順。

累積期待効果に影響していることがわかった。更に検証が必要だが、本研究の結果から、わが国で検診受診率がなかなか上がらない原因の一つとして、前駆病変（CIN の状態）の発見段階でも深刻に受け止める傾向があるものと考えることができる。

本研究では、細胞診の種類について考慮していない。細胞診には、直接塗抹法と液状検体法があり、液状検体法は費用がかかるものの、不適正標本が減少し、精度が向上されると報告されており⁴²⁾、直接塗抹法と液状検体法間の臨床経済学的な更なる分析が必要である。

その他、分析は Konno ら⁸⁴⁾のモデルを基礎としたため、がん期別に費用と効果を分けての評価を行わなかった。早期の病気発見による費用と効果におけるメリットを分析するためには、詳細ながん期別のモデルを作成して分析する必要がある。また、検診の評価に分析の重点を置いたため、HPV ワクチンの効果

は生涯で一律に続く設定としており、今後の HPV ワクチンの効果の持続に関する研究を注視していく必要がある。更に、本研究は支払者の視点で行ったが、社会全体の視点での検討も行う必要がある。

費用対効果を判断する閾値を、本研究では 500 万円/QALY¹²⁶⁾に設定した。わが国において、この閾値について研究者の間で明確な一致した合意はない。WHO の予防接種介入の費用対効果を判断する指標は、1 人当たり GDP の 1 ～ 3 倍としている¹³⁰⁾。この WHO の指標では、わが国の場合閾値は約 1,100 万円/QALY となるが、閾値の設定は政策的な判断であるため、本研究ではより保守的な数値として 500 万円/QALY を用いた。

現行細胞診を対象とした、ストラテジー 16, 19, 28, 46 ならびに 47 との ICER を比較する感度分析では、設定値の中で割引率の変動が一番結果に影響を与えたが、変動による最大値は 500 万円/QALY の閾値を超えたものはなかった。ストラテジー16 の費用節減が、割引率と遷移確率の変化の影響で僅かに費用増に転じることが確認され、ストラテジー19 では割引を考慮しない場合に費用節減となった。このように、モデル分析には不確実性が存在するものの、あらかじめ設定した ICER の費用対効果の閾値を超えるものはなく、モデルに組み込んだ設定値による分析結果の頑健性が示された。更に確実な結果を得るために、わが国における子宮頸がんの自然史や検診の感度等のデータが求められる。

最後に、本研究では、HPV ワクチンによる副反応については考慮していない。厚生労働省の検討会資料で集計された報告（表 3-5）¹³⁷⁾では、HPV ワクチンの副反応報告発生率は 100 万接種あたり 60.4 であり、他のヒブ、小児用肺炎球菌ワクチンなどと比べて 3 倍程度高い報告がなされているものの、そのうち、重篤な症状（広範な疼痛または運動障害を来し、3 か月以上持続するもの）の報告数については、10 万接種あたり約 1 件とされている¹³⁷⁾。わが国での明確なワ

クチンとの因果関係はまだ明らかにされておらず、厚生労働省の検討会ならびに研究班等の調査が待たれる。なお、WHO ワクチンの安全性に関する専門委員会（GACVS）は、2014（平成 26）年 3 月に「HPV ワクチンに関する声明」を発表し、HPV ワクチンの安全性について体系的に調査され、今日までに推奨に変更を促すような安全性への懸念は確認していないとしている¹³⁸⁾。今後、わが国における因果関係の明確化と、その対策にかかる政策が確立された場合には、社会の立場の視点で必要な費用を加えた分析が必要となってくるものとする。

第 5 節 費用効用分析の小括

1. 効用値に測定値を用いた場合

一番高い効果（QALYs）を得た戦略は、100%受診率、80%ワクチン接種率の 5 年間隔併用診（ICER は 908,229 円/QALY）であった。また、費用縮減となった戦略の中で最も効果が高かった戦略は、32%受診率、40%ワクチン接種率の 3 年間隔併用診であった。

ワクチン接種がない場合で、一番高い効果を得た戦略は 100%受診率の 3 年間隔併用診（ICER は 215,622 円/QALY）であった。また、費用縮減となった戦略の中で最も効果が高かったのは、100%受診率の HPV 後細胞診であった。

2. 効用値に引用値を用いた場合

一番高い効果を得た戦略は、100%受診率、80%ワクチン接種率での 3 年間隔併用診（ICER は 1,351,261 円/QALY）であった。また、費用縮減となった戦略の中で最も効果が高かったのは、32%受診率、40%ワクチン接種率の 3 年間隔併用診であった。

ワクチン接種がない場合で、一番高い効果を得た戦略は 100%

受診率の3年間隔併用診（ICERは272,762円/QALY）であった。また、費用削減となったストラテジーの中で最も効果が高かったのは、100%受診率のHPV後細胞診であった。

3. 引用値と効用値で細胞診における効果への影響を調べたところ、本研究の費用効用分析で、がん治療後における効用値の違いよりも、CIN診断時の効用値の違いが影響していることがわかった。

表3-5 ワクチンの副反応報告件数

ワクチンの種類	A+C		B+D		A企業からの報告		B企業報告のうち医師が重篤と判断したもの※		C医療機関からの報告		D医療機関報告のうち医師が重篤としたもの		接種回数※3
	件数	発生率※1	件数	発生率	件数	発生率	件数	発生率	件数	発生率	件数	発生率	
子宮頸がん予防ワクチン(2劑合計)	2,320	260.4	538	60.4	863	96.9	318	35.7	1,457	163.6	220	24.7	8,908,190
サーバリックス 【平成21年12月発売～平成25年9月30日】※4	1,910	271.3	415	58.9	774	109.9	255	36.2	1,136	161.3	160	22.7	7,041,146
ガーダシル 【平成23年8月発売～平成25年9月30日】※4	410	219.6	123	65.9	89	47.7	63	33.7	321	171.9	60	32.1	1,867,044
ヒブワクチン 【平成20年12月発売～平成25年7月31日】※5	793	59.4	308	23.1	219	16.4	176	13.2	574	43.0	132	9.9	13,360,353
小児用肺炎球菌ワクチン 【平成22年2月発売～平成25年7月31日】※5	1,067	81.5	369	28.2	302	23.1	230	17.6	765	58.4	139	10.6	13,091,989
不活化ポリオワクチン 【平成24年8月発売～平成25年7月31日】※5	86	21.4	34	8.5	21	5.2	12	3.0	65	16.2	22	5.5	4,013,761
4種混合ワクチン 【平成24年10月発売～平成25年7月31日】※5	89	41.7	49	23.0	32	15.0	20	9.4	57	26.7	29	13.6	2,133,591
日本脳炎ワクチン 【平成24年11月1日～平成25年7月31日】※5	160	57.0	51	18.2	61	21.7	19	6.8	99	35.3	32	11.4	2,805,242

※1 発生率は100万接種あたりの発生数

※2 副反応報告制度は、予防接種との因果関係の有無に関わらず、接種後に健康状況の変化をきたした症例を収集したもの

※3 接種回数については、製造販売業者の出荷量からの推計

※4 データは平成25年10月28日開催の合同検討会時点から更新

※5 データは平成25年10月28日開催の合同検討会時点のもの

出典：厚生労働省第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料（平成25年12月25日）

第4章 女子看護学生の子宮頸がん予防に関する意識調査

—ワクチンの副反応報告を受けて—

第1節 意識調査研究の目的

2011（平成23）年に厚生労働省は「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進特別対策事業」として地方公共団体に対し助成を開始した。さらに2013（平成25）年4月1日施行の改正予防接種法において、新たにA類疾病（元、一類疾病）^aに収載され、定期の予防接種の対象とされた。しかし、同年6月、HPVワクチンの接種と因果関係が否定できない持続的な疼痛の副反応が報告されたことから、厚生労働省による積極的な接種勧奨を行わない旨の通知がなされ、今後のHPVワクチンの取扱いに係る調査検討が行われている¹³⁹⁾。

第3章の費用効用分析では、検診受診率とワクチン接種率について、いくつかの設定値を用いて行った。しかし、評価した介入が実際に健康政策に盛り込まれるかについての条件の一つとして、医療技術評価の守備範囲の他に、Spasoffら（1999）は、実行可能性（feasibility）と潜在的適用範囲（potential coverage）を挙げている¹⁴⁰⁾。そして、実行可能性とは「社会政治学的な状況下で、介入を実行することができるか」、潜在的適用範囲とは「介入は対象とする集団全体に用いることができるか」と述べている。このように、予防政策の経済評価のみでなく、並行して、現在の社会状況下において、社会集団に政策が受け入れられるかを調査することも重要である。

^a 予防接種法の一部を改正する法律（平成25年法律第8号）において、旧一類疾病をA類疾病とし、対象疾病にH i b感染症、小児の肺炎球菌感染症及びHPV感染症を追加された。人から人に伝染することによるその発生及びまん延を予防するため、又はかかった場合の病状の程度が重篤になり、若しくは重篤になるおそれがあることからその発生及びまん延を予防するため特に予防接種法を行う必要があると認められる疾病として政令で定める疾病が対象とされる。（同法第2条第2項）

本章では、今後検診を受けていく世代であり、ワクチンや検診についての基礎的な医学知識を習得している女子看護学生に対して、積極的接種勧奨中止後の子宮頸がん予防に関する意識について調査することにより、今後の効果的な子宮頸がん予防対策の導入における、適切な方法や注意点の探索を目的とする。

第2節 意識調査研究の方法

20歳以上の女子看護学生（帝京平成大学ヒューマンケア学部看護学科所属）を対象とし、2013（平成25）年10月に調査を行った。なお、当該施設では母性看護に関する知識を修得し、助産師を目指す学生も含まれていることから、がんの予防や治療に関する医学的知識の習得状況を踏まえ3、4年生を対象とした。質問内容は子宮頸がん予防に関する意識に係る自由記載を含む計5問（図4-1）とした。

回収した回答用紙のうち、年齢および選択問（問1~4、自由記載部は除く）に無回答項目のあるものを除外して有効回答とした。自由記載部分においては、検診についての問いに対して明らかにワクチンについて回答しているものおよびその逆の回答を除外した。解析はMicrosoft Excel 2010 および ystat2008 を用い、 χ^2 検定で学年間の群間比較を行った。

調査を実施するに当たり、「無記名であること」「任意協力であること」「協力しないことによる不利益がないこと」「いつでも撤回・途中放棄可能である」旨を説明し、回答の提出をもって協力を同意したとの倫理的配慮を行った。

なお、本調査にあたっては帝京平成大学倫理委員会（No.25-027）、筑波大学医の倫理委員会（データ解析について、平成25年第808号）の承認を得た。

実際に使用した質問紙は巻末の附録に添付した^b。

^b 附録の「QOL 調査票」の最終ページに収載した。

問1、子宮頸がんの発生にはヒトパピローマウイルス(HPV)が関わっていることを知っていますか	
1、良く知っている	
2、聞いたことはある	
3、知らない	
問2、子宮頸がんは予防が可能だと思いますか	
1、そう思う	
2、そうは思わない	
3、わからない	
問3、機会があれば子宮頸がん検診を受けたいと思いますか	
1、受診したことがある	
2、受診したい	
3、受診したくない	理由を書いてください(自由記載)
4、わからない	
問4、子宮頸がんワクチンを接種したいと思いますか	
1、接種したことがある	
2、接種したい	
3、接種したくない	理由を書いてください(自由記載)
4、わからない	
問5: どうしたらより検診が受けやすくなると思いますか(自由記載)	

図4-1: 質問の内容

第3節 意識調査研究の結果

対象は女子看護学生 174 名中、回答者は 136 名であり、全体の回答率は 78.2% であった。このうち、有効回答は 130 名（3 年生 62 名、4 年生 68 名）であった（有効回答率は 95.6%）。有効回答者の平均年齢は全体で 21.3（SD1.2）歳であ

表4-1: 回答者の学年別年齢分布

	(単位:人)		
	3年生	4年生	合計
20歳	40	0	40
21歳	18	15	33
22歳	3	46	49
23歳	0	4	4
24歳	0	1	1
25歳以上	1	2	3
合計	62	68	130
平均年齢(歳)	20.5	22.0	21.3
標準偏差	1.01	0.97	1.24

り、その内訳は表 4-1 に示した。

χ^2 検定で各問の回答の学年間比較を行ったところ、問 1 で学年間の回答の有意差が認められた ($p<0.01$) が、問 2~4 では 学年間の回答の有意差 ($p<0.05$) は認められなかった。

(1) HPV に対する知識【問 1】

「良く知っている」「聞いたことはある」の合計で 97%を占め、子宮頸がんの

原因としての HPV ウイルスについての高い認知が認められた（図 4-2）。

（2）子宮頸がん予防に対する意識【問 2】

子宮頸がんは予防が可能かの問いに対し、「そう思う」との回答が 7 割を占めた（図 4-2）。

（3）子宮頸がん検診に対する意識【問 3、5】

92%の対象者が子宮頸がん検診を「受診したことがある」または「受診したい」と回答した（図 4-2）。「受診したことがある」の 18 名を除いた 112 名における接種希望「受診したい」者は、91%であった。「受診したくない」「わからない」理由（自由記載 4 件）は、産婦人科など医療機関へ行く抵抗感や、検診を受けることの恥ずかしさがあるとの回答であった。

「どうしたらより検診が受けやすくなると思うか」の自由記載においては、学校やメディアを通じた普及啓発をとの意見が多く、次に検診自己負担の助成、土日や大学で行うといった検診実施方法に関する意見が続いた（表 4-2）。特に 4

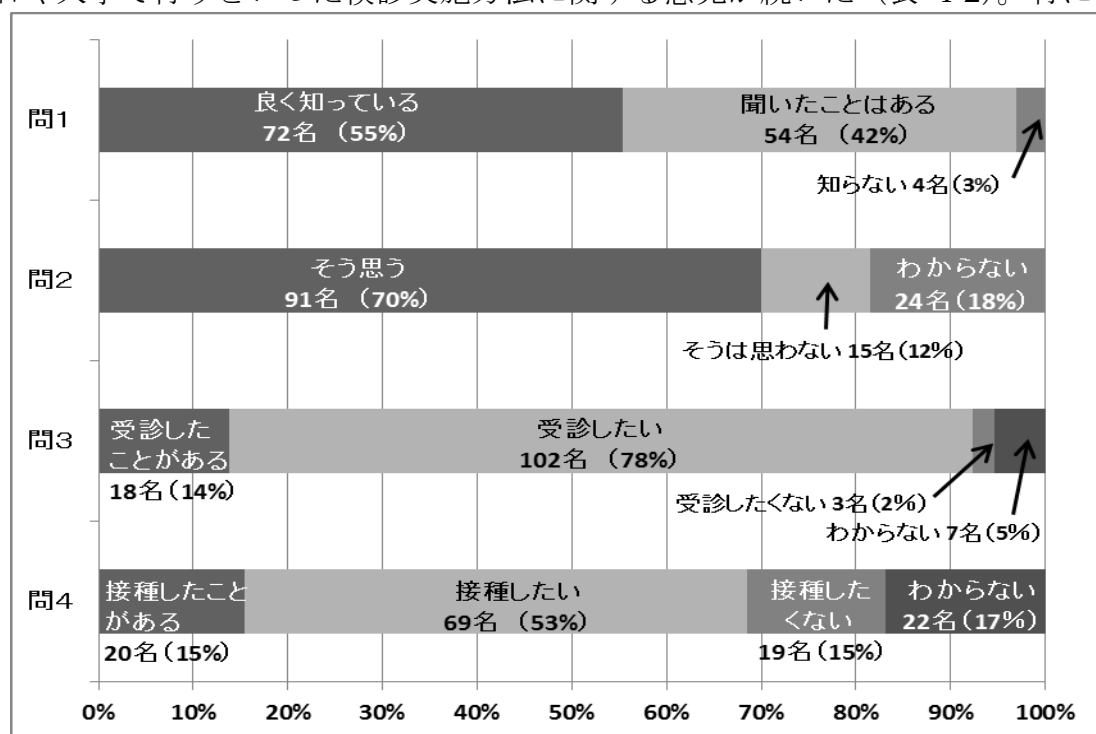


図4-2：問1～問4の回答結果（n=130）
（端数により合計が100%にならない場合がある）

表4-2: どうしたらより検診が受けやすくなるか

	(単位:件)		
	3年生	4年生	計
教育・啓発の強化	40	22	62
助成など料金について	12	17	29
検診方式改善	4	12	16
受診の恥ずかしさ	4	8	12
検診を義務化する	5	2	7
検診の安全性	3	0	3
その他	1	2	3
合計	69	63	132

注:自由記載、複数回答

年生では、検診実施方法や、実際に検診に行く際に、女性医師の方が良いといった具体的な意見が挙げられた。「その他」として、友人と一緒にだと受けやすい、受診した時に特典があると良いとの記載があった。

(4) HPV ワクチン接種に対する意識【問 4】

「HPV ワクチンを接種したいと思うか」の設問に対し、「接種したことがある」「接種したい」が 68%、「接種したくない」「わからない」が 32%であった(図 4-2)。HPV ワクチンを「接種したくない」「わからない」理由(自由記載)として、「メディアで副作用の問題を知って」「副作用が怖い」「もっと安全と知ったうえで接種したい」など、副反応に対する懸念の記載が 7 割を占めた(図 4-3)。

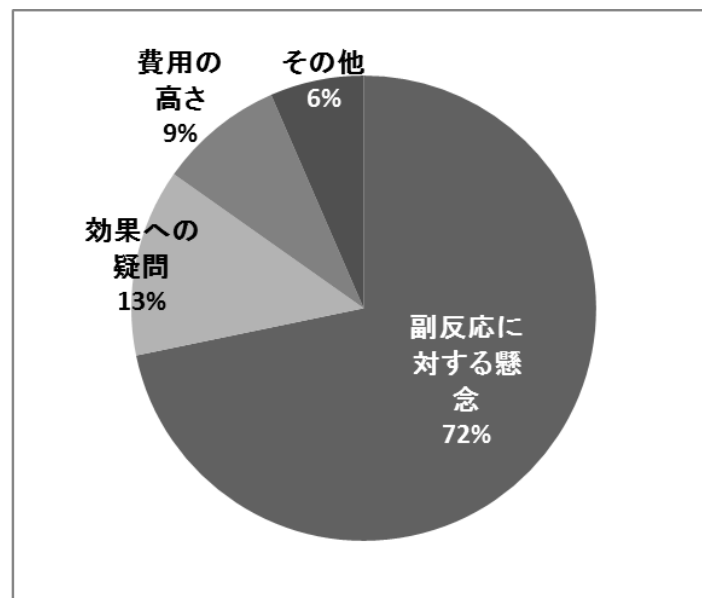


図4-3: HPVワクチンを「接種したくない」「わからない」理由
(自由記載、回答数46(複数回答))

第4節 意識調査研究に関する考察

本研究における看護女子学生に対する意識調査結果では、子宮頸がんの発生に HPV が関わっていることについての知識や、子宮頸がん検診の受診歴・受診意思が、先行研究における看護（保健医療）系女子大学生の調査に比べて高率もしくは同程度であった（HPV 関与の知識について、野口ら 54.8%¹⁴¹⁾、梅澤ら 47.7%¹⁴²⁾、田中ら 58.8%¹⁴³⁾。受診歴について、野口ら 9.6%¹⁴¹⁾、梅澤ら 5.0%¹⁴²⁾、田中ら 2.6%¹⁴³⁾、和泉ら 13.9%¹⁴⁴⁾。受診意志について、和泉ら 84.4%¹⁴⁴⁾）。一方で、HPV ワクチンの接種意思（「接種したことがある」および「接種したい」の計 68%）については、積極的接種勧奨中止以前に実施された調査に比べ低率であった（和泉らの医療系学生に対する調査「接種意思あり」76.3%¹⁴⁴⁾、大見らの看護学科女子学生の調査 96.1%（費用・労力を考えない場合）¹⁴⁵⁾）。このことから、本研究の対象者においては子宮頸がんの知識や検診に対する意識が高いものの、HPV ワクチン接種については否定的な傾向であることが示された。

この理由についての自由記載回答者の 7 割が副反応への懸念に関する記載であった。これは、野口ら¹⁴¹⁾の調査（調査時期 2010 年 6 月～7 月）で接種経験のない看護学生の理由が「高額な費用（48.3%）」「接種しようと思うが機

表4-3. 意識調査の背景(HPVワクチンに関する時系列)

2009年	2価HPVワクチン(Cervarix)製造販売承認
2010年	・子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金によるワクチン接種助成開始 ・野口ら ¹⁴¹⁾ の意識調査(6～7月)
2011年	・4価HPVワクチン(Gardasil)製造販売承認
2012年	・和泉ら ¹⁴⁴⁾ の意識調査(2011年12月～2012年6月)
2013年	2月 HPVワクチン接種後の副反応(複合性局所疼痛症候群:CRPS)報告の集積と医薬品医療機器総合機構による検討開始
	4月 予防接種法一部改正によるHPVワクチン定期接種化
	5月 ・厚生労働省による安全性調査開始 ・「厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応部会、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)」第1回開催
	6月 ・HPVワクチン定期接種の積極奨励見合わせ(ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について(勧告)) ・WHO「ワクチンの安全性に関する諮問委員会」安全性に関する声明
	10月 本研究の意識調査実施

会がない（47.8%）」であり、副作用に関しては、回答者（180名）のうち1名のみが「副作用についてよくわかっていない」と回答したことや、和泉ら¹⁴⁴⁾（調査時期 2011 年 12 月～2012 年 6 月）の医療系女子大学生で HPV ワクチン接種を希望しない理由が「費用が高い（66.1%）」「副作用が怖い（35.7%）」であったこととは大きく異なっていた。HPV ワクチンは、2013（平成 25）年 4 月より定期の予防接種の対象とされたが、HPV ワクチンの接種と因果関係が否定できない持続的な疼痛の副反応が報告され、その後のメディアでの報道による影響や、厚生労働省の積極勧奨中止¹³⁹⁾が本研究の結果に大きく影響しているものと考えられる。わが国における HPV ワクチンに関する出来事と、先行研究（野口ら¹⁴¹⁾および和泉ら¹⁴⁴⁾）の時系列を表 4-3 に示した。

検診については、受診しやすくする方法として、普及啓発、費用の軽減、土日や大学での受診機会を設ける、女性医師の関与が必要であるといった意見は先行研究^{142, 144, 146)}と同様であった。

本研究の限界として、非看護系学生との比較、HPV ワクチンの積極的接種勧奨前の意識との直接比較は行っていない。このため本研究はあくまで調査時点の学生の意識調査に基づいた考察にとどまる。今後、積極勧奨中止前後での比較研究による詳細な分析が待たれる。

予防接種で予防可能な疾病について、手塚(2010)の著作¹⁴⁷⁾から引用すると、「予防接種を実施すれば、必ず一定の割合で副作用の被害が生じてしまうし、かといって実施しなければ防げる感染症に罹患する被害が発生する。公共政策として予防接種を行うということは、するべきでないのにした誤り（作為過誤＝副作用）と、するべきなのにしなかった誤り（不作為過誤＝感染症罹患）という二つの過誤の可能性を行政が引き受けたことを意味する。しかも、これら二つは、あちらを立てればこちらが立たないという関係にあり、同時に回避することが

できない、ということは、この種の行政活動は、何をしても非難が噴出しかねない脆弱な構造の上に成り立っている」のであり、HPV ワクチンは、現在のその最たるものである。

しかし、子宮頸がんの予防において、その発生を抑制するためには検診受診率の向上だけでは不十分である³⁰⁾ことが示唆されている。このことから、HPV ワクチン接種について、副反応の検証が行われて勧奨が再開となった場合には、その費用や接種機会といったこれまでの調査研究で明らかになった事柄への対策に加え、本研究で明らかとなった副反応への懸念について、その適切な検証および検証結果に対応した接種対象者や保護者への説明を行い、子宮頸がんの一次予防を進めることが求められる。

第 5 節 意識調査研究に関する小括

1. 本研究では、子宮頸がんの発生に HPV が関わっていることについての知識(97%)や、子宮頸がん検診の受診歴・受診意思(92%)は、先行研究と比べて高率もしくは同程度であった。
2. 子宮頸がん予防ワクチンの接種意思（68%）については、積極的接種勧奨中止以前に実施された先行研究の調査(75~95%)に比べ低率であり。HPV ワクチン接種については否定的な傾向であることが示され、HPV ワクチンに対する自由記載回答者の 7 割が副反応への懸念に関する記載であった。
3. 検診について普及啓発，費用助成および受診しやすい機会を設けることが求められる一方、HPV ワクチンによる予防については、副反応への検証結果に対応した説明を行うことが求められる。

第5章 本論文の結論

本研究では、いくつかの限界があるものの、わが国で測定した効用値を用いた費用効用分析において、最も高い累積期待効果（QALYs）を得た予防ストラテジーは、100%受診率、80%ワクチン接種率での5年間隔併用診であった。また、ワクチン接種がない場合で一番高い効果を得たストラテジーは100%受診率の3年間隔併用診であった。

1QALYあたり500万円を増分の費用対効果の閾値として評価すると、現行の細胞診よりも、併用診とHPV後細胞診（細胞診トリアージ）の費用対効果は良好であると言える。HPVワクチンを導入した場合は、細胞診、併用診ならびにHPV後細胞診の3つの検診手法全てが費用効果的であった。

本研究で、わが国の女子看護学生を対象として測定した効用値は、海外より引用して用いられているよりも低く、特に、前駆病変（CIN）の状態の効用値の低さが費用効用分析の結果に影響すると考察された。

更に、予防施策の推進のため、検診の普及啓発、費用の軽減、土日や大学での受診機会を設ける、女性医師の関与といった検診を受診しやすくする対策を講じること。HPVワクチン接種については、今後、副反応の検証が行われて勧奨が再開となった場合には、副反応への懸念について、その適切な検証および検証結果に対応した接種対象者や保護者への説明を行う必要があることが女子看護学生への意識調査で確認された。

わが国の中央および地方の政策決定者が子宮頸がんの予防施策を検討する際に、本研究の経済評価と意識調査の結果が一助となることを望む。

○ 謝 辞

2001（平成 13）年に、私は東京大学大学院医学系研究科博士課程を中退し、厚生労働省にⅡ種行政職の事務官として奉職しました。厚生労働省入省から、筑波大学大学院入学までの 10 年間、公的には、健康局、老健局、障害保健福祉部、検疫所出向、そして食品安全部と、公衆衛生分野の経理畑を歩み、また、私的には病を患ったり、離婚も経験しました。これまでの人生を振り返る中で、「公務員の固まった枠の中での人事」という決められた線路に沿って働くだけでなく、自分にしかできないことがあるのではないかという想いを持つようになりました。

日本大学と東京大学で研究してきた分子生物学（細胞の分化・増殖、癌と遺伝子）をバックボーンに持ちつつも、国家公務員として経理を主とした仕事に携わり、東京検疫所ではインターネットオークションを導入した公有財産売却（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）を行う中で、国の財政に関心を持ちはじめたところ、「臨床（医療）経済学」という学問を知りました。このような分野で、これまでの私のバックグラウンドを活かすことが出来るのではないかと考えていたところ、人事院の行政官国内研究員（博士課程コース）の存在を知り、川崎信一健康局書記（当時）に、無理を承知で応募のお願いをした事を思い出します。

はじめに、私が筑波大学で国家公務員として研究を行うにあたって、人事院の行政官国内研究員（博士課程コース）制度による支援と、本制度の運用関係者に深謝いたします。そして、Ⅱ種事務官であるにもかかわらず、本制度への派遣に理解をして下さった厚生労働省人事担当関係者、特に、川崎信一課長補佐（元健康局書記）をはじめとする関係健康局書記および厚生労働省旧公衆衛生人事グループに感謝致します。そして、職務や研究の進捗についてメンタル面でサポー

トして下さった重山三香子様（大臣官房福利厚生室）に感謝申し上げます。最終年度（2014（平成26）年度）には、職務に従事しながら研究日につくばへ通う勤務スタイルとなったところ、快くご対応してくださった厚生労働省健康局 B 型肝炎訴訟対策室の田中徹室長、山岸武志室長補佐、上田恵子室長補佐他、室員の皆様に感謝します。

筑波大学大学院では、既に若い素直さが薄れて役所の堅い考えが染みついてしまった私のような学生を快く受け入れてご指導下さった、保健医療政策学分野教授 大久保一郎博士、本田靖博士、准教授 近藤正英博士に感謝申し上げます。

この分野の勉強を始めたばかりで、かつ、臨床に関して全くの無知であった私に対して、研究指導を行ってくださった、自治医科大学附属さいたま医療センター教授 今野良博士、帝京平成大学薬学部准教授 荒川一郎博士に心より感謝致します。ご両人のご指導がなければ、今こうして博士論文を執筆することはできなかったと言っても過言ではありません。そして、本論文で行ったアンケートに協力して下さった、帝京平成大学の女子学生と関係者にお礼申し上げます。

さらに、学位審査をいただいた筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻ヘルスサービスリサーチ分野教授 田宮菜奈子博士（学位論文審査・主査）、福祉医療学分野准教授 柳久子博士（副査）、疾患制御医学専攻婦人周産期医学分野准教授 松本光司博士（副査）に深く感謝いたします。

本研究の研究倫理にあたって、法律的な立場からご助力いただきました TMI 総合法律事務所の藤井基弁護士、元厚生労働省大臣官房訟務官 上崎貴史弁護士にお礼申し上げます。

田舎の越後長岡から東京に出て、職務として学問を行う中で、非常に孤独を感じることがあります。プライベートに励ましをして下さった「次世代のパブリックセクターを担う若手連合（仮）」をはじめとする若手霞が関有志職員の皆様、

関係する NPO として活動されている方々、そして、つくばアクションプロジェクト「希死回生」のメンバー（高橋あすみさん他）の方々、ニュージーランド・オタゴ大学 2012 年度語学研修メンバー（木村仁美さん他）の方々、Ms. Louisa Baillie ご一家とオタゴ大学 Language Centre and Foundation Year 教員の Ms. Sonya Hamel 他スタッフの方々、そして、費用効果分析に必要な解析ソフトの操作を指導して下さった米国 TreeAge 社のスタッフにお礼と敬意を表します。

医療といえども効率化を求められる、わが国の予算環境の下で、国家公務員として、また、医療経済学を学んだ者として、今後どのような役割をもって、社会に還元できるか未知数ではありますが、このようにたくさんの方に支えていただき、これからの日本のために、僅かながらでも還元できるように努めていきたいと存じます。

論語の有名な節として、「吾十有五にして学に志し（志学）、三十にして立ち（而立）、四十にして惑わず（不惑）」とありますが、四十にして再度、学に志し、惑ってばかりの私を支えてくれた父・村澤勝雄、母・貞、姉・原美雪に感謝します。そして、この歳までも学究の道に関心を抱かせるほど、私の研究に関する人生の道筋を作って下った、元新潟県立長岡大手高等学校教諭 村山均先生、浅見賢先生、山田隆夫先生、元東京大学大学院農学生命科学研究科応用動物科学専攻応用遺伝学教室教授 故・舘鄰博士に御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたってご指導、ご鞭撻、お励ましをいただきながらここにお名前を記すことが出来なかった多くの方々に感謝致します。

本論文を、遠くに居る息子・蒼梧に捧げたいと思います。

HPV ワクチンについては、現在、その副反応報告に関して因果関係を含む検

証が進められているところであり、現在も身体的な苦しみに苛まれている方が、適切な治療を受けられることによって、一刻も早く快癒されること。そして、ワクチンによる予防に絶対の安全がないとしても、副反応に悩む方、がんに罹患して苦しむ方が、一人でも少なくなる技術や対策が進められることを祈念して筆を置かせていただきます。

※本学位論文の内容は、厚生労働省あるいは人事院の見解と無関係であることを申し添えます。

○引用文献

- 1) 厚生労働省. 性別にみた死因順位 (第 10 位まで) 別死亡数・死亡率 (人口 10 万対) ・構成割合. 平成 24 年人口動態統計. 2012 年第 6 表. 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/index.html>. (アクセス : 2014 年 3 月 20 日)
- 2) 厚生労働省. 平成 25 年厚生労働白書. 2013. 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/13/>. (アクセス : 2014 年 3 月 20 日)
- 3) 厚生労働省. がん対策推進基本計画. 2014. 厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku02.pdf. (アクセス : 2014 年 3 月 20 日)
- 4) Spasoff RA. 根拠に基づく健康政策の進め方 疫学政策の理論と実際. 上畑鉄之丞監訳. 東京 : 医学書院、2003.
- 5) International Agency for Research on Cancer, WHO. GLOBOCAN2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. GLOBOCAN ホームページ http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. (アクセス : 2014 年 3 月 20 日)
- 6) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2007: A Study of 21 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jap J of Clinic Onc* 2013; 43(3): 328-336. がん対策情報センターホームページ <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>. (アクセス : 2013 年 11 月 26 日)
- 7) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 人口動態統計. 人口動態統計によるがん死亡データ (1958 年～2012 年) . がん対策情報センターホームページ <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>. (アクセス : 2013 年 11 月 26 日)
- 8) 若尾文彦、西本寛、片野田耕太、他. 部位別がん生存率の国際比較. がん統計編集委員会編. がんの統計' 09. 東京 : がん研究振興財団. 2009 ; p.46.
- 9) 今野良. 子宮頸癌の一次予防と二次予防の効率的な組み合わせ. 産婦人科の実際. 2010; 59(4): 553-558.
- 10) 岡本聡、伊藤潔、新倉仁、他. 本邦における子宮頸癌検診の歴史. 臨床検査. 2011;55(12):1383-1390.
- 11) 永井宏、伊藤圭子、東岩井久. 子宮頸がん検診事始め. 今野良編著. 知っておきたい子宮頸がん診療ハンドブック. 東京 : 中外医学社、2012;26-27.

- 12) Konno R, Shin HR, Kim YT, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine*. 2008;26(S12):M30-42.
- 13) 落合和彦、渡辺明彦. 最近の産婦人科検診の問題点—特に子宮頸がん検診について—. 総合健診. 2004;31(5):31-36.
- 14) 橋口真理子、岩坂剛. 子宮頸がん一次・二次予防. 臨床婦人科産科. 2011;65(10):1206-1211.
- 15) 松浦佑介、川越俊典、土岐尚之、他. 日本における子宮頸がん検診の現状と課題. 産業医科大学雑誌. 2009;31(2):181-193.
- 16) 平井康夫. 細胞診の判定方法と新しい記載—ベゼスタシステム 2001 細胞診報告の実際. 臨産婦. 2010;64(3):299-303.
- 17) Zur Hauzen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology*. 1991; 184: 9-13.
- 18) 平成 20 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班、平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン. 2009. 科学的根拠に基づくがん検診推進ホームページ
<http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/guideline/shikyukei-full0912.pdf>. (アクセス：2014 年 4 月 4 日)
- 19) しろぼんねっと. 平成 24,26 年度診療報酬点数表. 東京：株式会社リンクフォース；2014. しろぼんねっとホームページ <https://shirobon.net/>. (アクセス：2014 年 8 月 25 日)
- 20) Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385-1394.
- 21) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249-257.
- 22) Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011:1398-1409.
- 23) Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):78-88.
- 24) 厚生労働省. がん検診のあり方に関する検討会資料. 2012, 2013. 厚生労働省ホームページ www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000ahdf.html#shingi128563.

(アクセス：2014年4月11日)

- 25) サーバリックス[添付文書]. 東京：グラクソ・スミスクライン株式会社；2013年6月改訂（第7版）
- 26) Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(8):930-934.
- 27) ガーダシル[添付文書]. 東京：MSD株式会社；2013年6月改訂（第4版）
- 28) F. Xavier Bosch, Vivien Tsu, Alex Vorsters, et al. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2012;30S:F1–F11.
- 29) 岩成治、林由梨、今野良. 子宮頸がんの HPV 検査・細胞診併用検診. 臨婦産. 2013;67(2):300-307.
- 30) 荒川一郎、新野由子. 若年女性の健康を考える子宮頸がん予防ワクチン接種の意義と課題. 厚生指標. 2009;56(10):1-6.
- 31) Miura S, Matsumoto K, Oki A, et al., Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*. 2006;119(11):2713-2715.
- 32) 豊島将文、八重樫伸生. 子宮頸がんは発がん機序が解明されている. 臨婦産. 2010;64(3):247-251.
- 33) 井上正樹. HPV による発癌メカニズム. 産婦人科の実際. 2010;59(4):565-573.
- 34) Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, et al., The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*. 1990;63(6):1129-1136.
- 35) Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(1):46-54.
- 36) Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):3-13.
- 37) 鈴木光明、藤原寛行、竹井 裕二. 内科医、小児科医にも知って欲しい子宮頸がん検診と HPV の基礎知識. 臨婦産. 2010;64(3): 268-275.
- 38) 今野良、佐藤信二、田勢亨、他. 知っておきたい子宮頸がん診療ハンドブック. 今野良編. 東京：中外医学社；2012.
- 39) 日本産婦人科学会、日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編. 2011. http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2011.pdf. (アクセス：2014年5月28日)
- 40) Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, et al., Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett*. 2003;192(2):171-179.
- 41) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al., Predicting the progression of cervical

- precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(12):2898-2910.
- 42) 横山正俊、岩坂剛. HPV test 導入後の子宮頸部異形成の取り扱い. 産婦人科医治療. 2011;102(6):947-951.
- 43) 厚生労働省. 平成 24 年厚生労働白書. 2012. 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/12/>. (アクセス: 2014 年 6 月 9 日)
- 44) 財務省. 国の財政を考える. 2014. 財務省「国の財政を考える」ホームページ <http://www.zaisei.mof.go.jp/>. (アクセス: 2014 年 6 月 9 日)
- 45) 内閣府. 第 10 回社会保障改革に関する集中検討会議資料. 2013. 内閣府ホームページ <http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/syakaihosyou/index.html>. (アクセス: 2014 年 6 月 9 日)
- 46) 大久保一郎. 医療経済学の基礎. 日本公衛誌. 2007-2008;54(7)-55(9):連載.
- 47) 坂巻弘之. やさしく学ぶ薬剤経済学. 東京: 株式会社じほう; 2003.
- 48) 真野俊樹. 入門 医療経済学. 東京: 中央公論社; 2006.
- 49) 国際医薬経済学・アウトカム研究学会 (ISPOR). ヘルスケアサイエンスのための医薬経済学用語集. 鎌江伊三夫監訳. 東京: 医薬出版センター; 2011.
- 50) 鎌江伊三夫. 医薬経済学的手法による医療技術評価を考える<2>. PMDRS. 2012;43(4):319-324.
- 51) 五十嵐中、大西昭郎、鎌江伊三夫他. 医療技術の経済評価と公共政策. 鎌江伊三夫、林良造、城山英明監修. 東京: 株式会社じほう; 2014.
- 52) 厚生労働省. 第 11 回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会資料. 2010. 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000000bx23.html>. (アクセス: 2014 年 6 月 16 日)
- 53) 厚生労働省中央社会保険医療協議会費用対効果専門部会. 議論の中間的な整理. 2014. 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000029643.pdf>. (アクセス: 2014 年 7 月 4 日)
- 54) 厚生労働省中央社会保険医療協議会費用対効果専門部会. 費用対効果評価の今後の検討について (案) (平成 26 年 1 月 15 日中医協総会了承). 2014. 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000033414.pdf>. (アクセス: 2014 年 7 月 4 日)
- 55) 小林慎. 薬剤経済学の神髄・価値に見合った価格とは- 第 47 回. Monthly ミクス. 2012;6:86-89.
- 56) 福田敬、橋本英樹、田村誠 他. 講座 医療経済・政策学第 4 巻 医療技術・医薬品. 池上直巳、西村周三 編. 東京: 株式会社勁草書房; 2005.

- 57) 川渕孝一、ポール・タルコット. 待ったなしのワクチン政策 世界に恥じない「総合的な戦略」が求められる. 社会保険旬報. 2010;2:No.2413.
- 58) 大日康史、菅原民枝. 医療・公衆衛生政策における費用対効果分析とその応用. 財務省財務総合政策研究所「フィナンシャル・レビュー」. 2005;July:164-196.
- 59) Gold MR, Siegel JE, Russell LB, et al. 1996, 医療の経済評価. 池上直巳、池田俊也、土屋有紀 監訳. 東京：株式会社医学書院；1999.
- 60) Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, et al. 1997, 保健医療の経済的評価—その方法と適用—. 久繁哲徳、岡敏弘 監訳. 東京：株式会社じほう；2003.
- 61) Galante J, Augustovski F, Colantonio L, et al. Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. *Value Health*. 2011;14:S60-64.
- 62) De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. Sensitivity and perspective in the valuation of health status: whose values count? *Health Econ*. 2000;9(2):109-126.
- 63) 小林慎. 薬剤経済学の神髄-費用対効果の考え方- 第5回. Monthly ミクス. 2008;8:52-54.
- 64) 小林慎. 薬剤経済学の神髄-薬剤経済学におけるモデル分析(1)- 第3回. Monthly ミクス. 2008;6:54-58.
- 65) Isaranuwatthai W, Graham DM, Siu LL, et al., Could the human papillomavirus vaccination be cost-effective in males for the prevention of oropharyngeal cancer? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;6:1-3.
- 66) Cachay ER, Mathews WC. Use of human papillomavirus vaccine in HIV-infected men for the prevention of anal dysplasia and cancer. *AIDS Rev*. 2014;16(2):90-100.
- 67) Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al., Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014;311(6):597-603.
- 68) Lairson DR, Chang YC, Byrd TL, et al., Cervical cancer screening with AMIGAS: a cost-effectiveness analysis. *Am J Prev Med*. 2014;46(6):617-623.
- 69) Alsbeih G. HPV Infection in Cervical and Other Cancers in Saudi Arabia: Implication for Prevention and Vaccination. *Front Oncol*. 2014;4:65.
- 70) Gupta S, Kerkar RA, Dikshit R, et al., Is human papillomavirus vaccination likely to be a useful strategy in India? *South Asian J Cancer*. 2013;2(4):193-197.
- 71) Berkhof J, Bogaards JA, Demirel E, et al., Cost-effectiveness of cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*. 2013;31(S7):H71-79.

- 72) Kim JJ, Sharma M, O'Shea M, et al., Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in the Extended Middle East and North Africa (EMENA). *Vaccine*. 2013;31(S6):G65-77.
- 73) Kim JJ, Campos NG, O'Shea M, et al., Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013;31(S5):F60-72.
- 74) Ginsberg GM. Cost-utility analysis of interventions to reduce the burden of cervical cancer in Israel. *Vaccine*. 2013;31(S8):I46-52.
- 75) Aponte-González J, Fajardo-Bernal L, Diaz J, et al., Cost-effectiveness analysis of the bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines from a societal perspective in Colombia. *PLoS One*. 2013;8(11):e80639.
- 76) 今野良、福田敬、笹川 寿之. 日本人女性における子宮頸癌予防ワクチンの費用効果分析. 産婦人科治療. 2008;97(5):530-542.
- 77) 荒川一郎、河林由加里、古野誠、他. 子宮頸がんワクチンの経済効果について 被用者健康保険組合や企業の立場からの検討. 癌と化学療法. 2013;40(4):493-498.
- 78) Boone JD, Erickson BK, Huh WK. New insights into cervical cancer screening. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(4):282-287.
- 79) Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, et al., Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine*. 2012;30(S5):F157-167.
- 80) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al., Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249-257.
- 81) Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, et al., Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*. 2008;26(S10):K76-86.
- 82) Drolet M, Laprise JF, Boily MC, et al., Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer*. 2014 ;134(9):2264-2268.
- 83) Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, et al., Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(5):308-320.
- 84) Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, et al. Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(3):385-392.
- 85) Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a

- cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2012;119(2):177-186.
- 86) Takenaga N, Kai I, Ohi G. Evaluation of three cervical cancer detection programs in Japan with special reference to cost-benefit analysis. *Cancer*. 1985;55(10):2514-2519.
 - 87) Matsunaga G, Tsuji I, Sato S, et al., Cost-effective analysis of mass screening for cervical cancer in Japan. *J Epidemiol*. 1997;7(3):135-141.
 - 88) Sato S, Matunaga G, Tsuji I, et al., Determining the cost-effectiveness of mass screening for cervical cancer using common analytic models. *Acta Cytol*. 1999;43(6):1006-1014.
 - 89) Korfage IJ, van Ballegooijen M, Wauben B, et al. Having a Pap smear, quality of life before and after cervical screening: a questionnaire study. *BJOG*. 2012; 119(8):936-944.
 - 90) Singer S, Kuhnt S, Momenghalibaf A, Patients' acceptance and psychometric properties of the EORTC QLQ-CX24 after surgery. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):82-87.
 - 91) Lang HC, Chang K, Ying YH. Quality of life, treatments, and patients' willingness to pay for a complete remission of cervical cancer in Taiwan. *Health Econ*. 2012;21(10):1217-1233.
 - 92) Galante J, Augustovski F, Colantonio L, et al. Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. *Value Health*. 2011;14:S60-64.
 - 93) 日本語版 Euro-Qol 開発委員会. 日本語版 Euro-Qol の開発. 医療と社会. 1998;8:109-123.
 - 94) 福原俊一、鈴嶋よしみ、熊野弘明 他. 臨床のための QOL 評価ハンドブック. 池上直巳、福原俊一、下妻晃二郎 他、編. 東京：株式会社医学書院；2001.
 - 95) Ohara-Hirano Y, Kaku T, Hirakawa T, et al. Uterine cervical cancer: a holistic approach to mental health and it's socio-psychological implications. *Fukuoka Acta Medica*. 2004;95(8):183-194.
 - 96) Suzuki N, Ninomiya M, Maruta S, et.al. Psychological characteristics of Japanese gynecologic cancer patients after learning the diagnosis according to the hospital anxiety and depression scale. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(7):800-808.
 - 97) Kobayashi M, Ohno T, Noguchi W, et al. Psychological distress and quality of life in cervical cancer survivors after radiotherapy: do treatment modalities, disease stage, and self-esteem influence outcomes? *Int J Gynecol Cancer*.

- 2009;19(7):1264-1268.
- 98) Tamura M, Nozaki M, Fukuda T. An empirical study on utility assessment methods for quality adjusted life years (QALYs). *Jpn J of Health Econ Pol.* 1996;3:87-103.
 - 99) Greenberg D, Fang C, Cohen JT, et al. PREFERENCES FOR PREFERENCES. Paris, France: ISPOR 12th Annual European Congress, 2009. Available at: http://www.ispor.org/research_pdfs/33/pdf/files/PMC56.pdf. (アクセス：2014 年 8 月 22 日)
 - 100) Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis.* 2013;13:75.
 - 101) De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. Sensitivity and perspective in the valuation of health status: whose values count? *Health Econ.* 2000;9(2):109-126.
 - 102) Hashimoto H. Economic Evaluation of Health: Theories and Underlying Assumptions. *Jpn J of Health Econ Pol.* 1998;8(1):53-65.
 - 103) 青木大輔、齊藤英子、富永英一郎. 子宮頸がん検診. 癌と化学療法. 2012;39(1):23-26.
 - 104) Patanwala IY, Bauer HM, Miyamoto J, et al. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:343-353.
 - 105) Esselen KM, Feldman S. Cost-effectiveness of cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56:55-64.
 - 106) Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. *Eur J Health Econ.* 2005;6:30-37.
 - 107) Fahs MC, Plichta SB, Mandelblatt JS. Cost-effective policies for cervical cancer screening. An international review. *Pharmacoeconomics.* 1996;9:211-230.
 - 108) Castellsague X, de Sanjose S, Agudao t, et al. HPV and cervical cancer in the world: 2007 Report countries. *Vaccine.* 2007;25(S3):C27-219.
 - 109) 厚生労働省統計情報部. 国民生活基礎調査 (2010). <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/index.html>. (アクセス：2014 年 8 月 23 日)
 - 110) Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004;111:278-285.

- 111) 日本産婦人科医会. 子宮頸がん検診レコメンデーション. 2014.
<http://www.cczeropro.jp/assets/files/ikai.pdf>. (アクセス : 2014 年 8 月 23 日)
- 112) Wright TC Jr. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(2):313-323.
- 113) 笹川寿之. これからの子宮頸癌検診 ; HPV-と細胞診. 臨床病理. 2009;57(9):905-912.
- 114) Debicki D, Ferko N, Demarteau N, et al. Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. *Vaccine*. 2008;26(S5):F16-28.
- 115) 総務省統計局. 平成 22 年国勢調査、人口等基本集計. 2010.
<http://www.stat.go.jp/data/kokusei/2010/index2.htm>. (アクセス : 2014 年 8 月 23 日)
- 116) Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781-789.
- 117) Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003;362:1871-1876.
- 118) Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
- 119) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 第 53 回治療年報. 日本産科婦人科学会誌. 2013;65:1147-1166.
- 120) Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, et al. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:1007-1013.
- 121) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci*. 2009;100:1312-1316.
- 122) Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124:516-520.
- 123) 厚生労働省統計情報部. 地域保健・健康増進事業報告、がん検診受診率データ 2010.
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>. (アクセス : 2014 年 7 月 4 日)
- 124) 林由梨、川島恵、平嶋洋人、ほか. 子宮頸がん検診の現状と課題. 産婦人科の実

- 際. 2009;58(4):507-518.
- 125) 荒川一郎、水上晶子、貝瀬俊彦、ほか. 日本におけるヒトパピローマウイルス関連疾患治療に対する医療資源消費と医療費に関する分析. 日本医療・病院管理学会誌. 2013;50S:236.
- 126) Shiroywa T, Sung YK, Fukuda T, et al. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ.* 2010;19:422-437.
- 127) 岩成治、森山政司、小村明弘. HPV DNA 検査・細胞診併用検診による子宮頸がん検診. 臨婦産. 2013;67(8):771-779.
- 128) Mesher D, Szarewski A, Cadman L, et al. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br J Cancer.* 2010;102(9):1405-1410.
- 129) Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, et al. Long-term HPV type-specific risks for ASCUS and LSIL: A 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer.* 2014;102(9):1405-1410.
- 130) World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programs. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2008.
- 131) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998;92:727-735.
- 132) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:252-258.
- 133) Myers, E R; McCrory, D C; Nanda, K et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000;151:1158-1171.
- 134) Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis.* 1994;169:235-40
- 135) Kulasingam SL, Havrilesky LJ, Ghebre R, et al. Screening for cervical cancer: A modeling study for the US preventive services task force. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:193-202.
- 136) 厚生労働省統計情報部. 平成 24 年度簡易生命表. 2012.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life12/index.html>. (アクセス : 2014 年 9 月 5 日)
- 137) 厚生労働省. 平成 25 年度第 6 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成 25 年度第 7 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対

- 策調査会(合同開催) 第二部資料 5「各ワクチンの副反応報告件数」、第二部資料 10「2 剤比較について」. 2014. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000033881.html>. (アクセス : 2014 年 9 月 6 日)
- 138) Global Advisory Committee on Vaccine Safety, WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. March 12, 2014. WHO ホームページ http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf. (アクセス : 2014 年 11 月 1 日)
- 139) 厚生労働省健康局長通知. ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について (勧告). 平成 25 年 6 月 14 日健発 0614 第 1 号. 厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/kankoku_h25_6_01.pdf. (アクセス : 2014 年 9 月 5 日)
- 140) Spasoff RA. 1999. 根拠に基づく健康政策の進め方 政策疫学の理論と実際. 上畑鉄之丞 監訳. 水嶋春朔、望月友美子、中山健夫 訳. 東京 : 株式会社医学書院 ; 2003.
- 141) 野口真由、杉浦絹子. 看護系大学の女子大学生がもつ子宮頸がん予防に関する知識と意識の現状. 三重看護学誌. 2011;13:131-139.
- 142) 梅澤敬、星山佳治、落合和徳、他. 30 歳未満女性の子宮頸がんに対する意識とがん検診受診要因に関する研究. 厚生生の指標. 2012;59(2):17-22.
- 143) 田中千春、国府浩子. 若年者の子宮頸がん検診に関する知識と思い. 日がん看会誌. 2012;26(2):35-44.
- 144) 和泉美枝、眞鍋えみ子、吉岡友香子. 女子大学生の子宮がん検診受診と HPV ワクチン接種行動の関連要因に関する研究. 母性衛生. 2013;54(1):120-129.
- 145) 大見広規、石川弘枝、高橋奈緒子。他. 大学生のヒトパピローマウイルスと子宮頸がん予防ワクチンについての認知度と態度. *CAMPUS HEALTH*. 2011;48(2):163-168.
- 146) 永井真由美、中静康子、加藤渉子。他. 子宮頸がんについてのアンケート調査. *CAMPUS HEALTH*. 2013;50(2):119-124.
- 147) 手塚洋輔. 戦後行政の構造とディレンマ 予防接種行政の変遷. 東京 : 株式会社藤原書店 ; 2010.

【 附 録 】

【附録 1】

アンケート調査質問紙（QOL 調査票）

QOL 調査票

はじめに

- この調査票は、子宮頸がん関連疾患状態の仮想QOL（生活の質）と子宮頸がんに関する意識についての調査票です。
- あなた自身が子宮頸がん関連疾患と診断された状態、治療後の状態のそれぞれを想定して、各質問に回答してください。
- QOLは、あなたに割り振られた2つのシナリオについて回答していただきます。
1つのシナリオについて、診断された状態と治療後の状態についてのそれぞれに質問が3種類ずつあります。意識調査を含めて、回答時間は30分程度を予定しております。
- 質問の回答に、「正しい回答」や「間違った回答」はありません。感じたありのままをお答え下さい。どうしても答えにくい質問があった場合は、無理に答えなくても構いません。その場合は、その質問を飛ばし、次の質問に進んでください。
- 説明を十分に聞いていただき、調査に参加するかどうかを決めてください。参加するかどうかはあなたの自由です。たとえ断った場合でも不利益を受けることはありません。また、いつでも参加を取り止めることができます。
回答しなくても、成績に不利益を受けることは全くありません。
- この調査によってあなたから得られた調査結果などは統計処理が行われ、科学専門誌などに発表される場合がありますが、あなたのプライバシーは保護され、あなたを特定するような事柄は一切ありません。
-

上記の注意事項を読み終え、

調査に参加に同意する場合は、次ページに進んでください。

最初に、あなたの年齢をお聞かせください。

あなたの年齢

____ 歳

次に、下にあなたの子宮頸がん関連疾患シナリオ①の
ステージ名をチェック☑してください。

- | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> CIN1 | <input type="checkbox"/> CIN2 | <input type="checkbox"/> CIN3 | <input type="checkbox"/> IA1 |
| <input type="checkbox"/> IA2 | <input type="checkbox"/> IB1 | <input type="checkbox"/> IB2 | <input type="checkbox"/> IIA |
| <input type="checkbox"/> IIB | <input type="checkbox"/> III | <input type="checkbox"/> IV | |

あなたのシナリオ①の「検出」のみを
読んでください。

次のページに進んで3種類の質問に答えてください。

調査 1-1 : EQ-5D (EuroQol)

あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。

下のそれぞれの項目の一つの四角に印をつけて、想定した健康状態を最も良く表している記述を示してください。

移動の程度

- 私は歩きまわるのに問題はない..... ☐
- 私は歩きまわるのにいくらか問題がある..... ☐
- 私はベッド（床）に寝たきりである..... ☐

身のまわりの管理

- 私は身のまわりの管理に問題はない..... ☐
- 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある..... ☐
- 私は洗面や着替えを自分でできない..... ☐

ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）

- 私はふだんの活動を行うのに問題はない..... ☐
- 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある..... ☐
- 私はふだんの活動を行うことができない..... ☐

痛み／不快感

- 私は痛みや不快感はない..... ☐
- 私は中程度の痛みや不快感がある..... ☐
- 私はひどい痛みや不快感がある..... ☐

不安／ふさぎ込み

- 私は不安でもふさぎ込んでもいない..... ☐
- 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる..... ☐
- 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる..... ☐

EUROQOL INSTRUMENT

調査1－2： Standard Gamble（基準的賭け法）

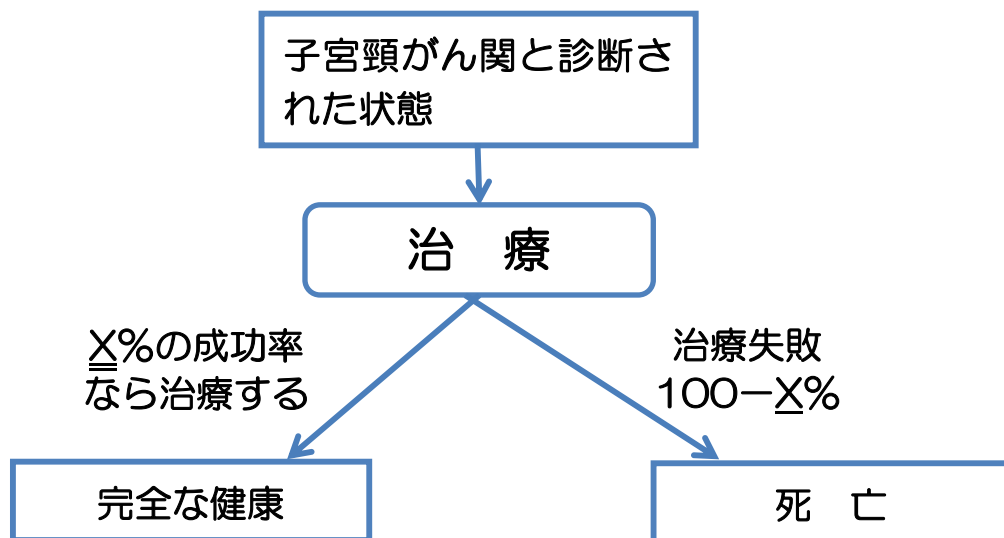
あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。

想定している健康状態から、ある治療（※）により全く不自由のない健康状態へ完治すると仮定します。ただし、その治療は失敗した場合に死亡します。また、治療を受けなければ現在の状態のままで過ごすことになります。

あなたはその治療の成功確率が 100%（必ず完治）なら治療を受け、0%（必ず死亡）なら治療を受けないはずです。

そこで、あなたがこの治療を受けるかどうか迷う境目の成功確率は何パーセントの時でしょうか？

※この治療は、例えば、魔法の薬のように処置時間がかからず、痛みも全くないものとしてイメージしてください。



図：Standard Gamble（基準的賭け法）イメージ

あなたの回答

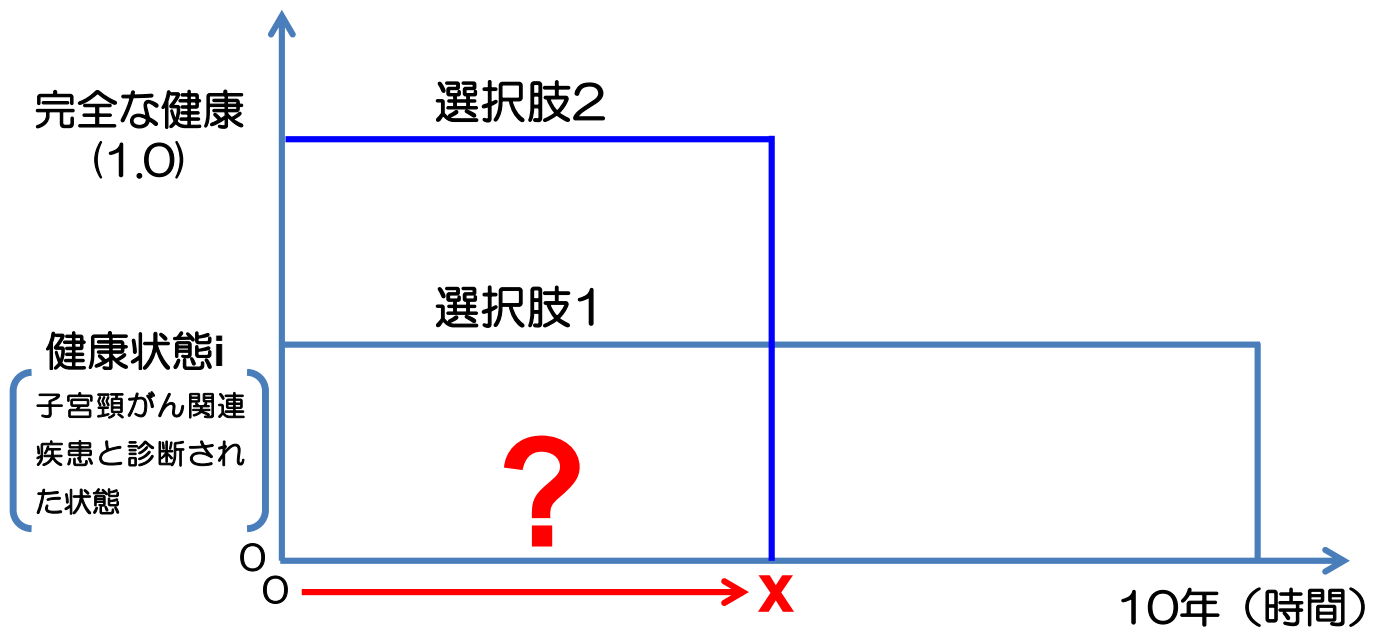
_____ %

調査 1－3： Time Trade Off（時間得失法）

あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。

想定している子宮頸がん関連疾患の状態（選択肢 1）が今から 10 年続くと仮定した場合、それは完全な健康生活（選択肢 2）の何年分（X 年※）と等しいですか？

※回答 X は、0 年から 10 年の間の数値でお答えください。



図：Time Trade Off（時間得失法）イメージ

あなたの回答

X = _____ 年

シナリオ①の「Cured（治療後）」
をお読みください。

次のページに進んで3種類の質問に答えてください。

調査2-1：EQ-5D（EuroQol）

あなた自身が子宮頸がん関連疾患の当面の治療を受け終わり、生活している状態を想定し、回答してください。

下のそれぞれの項目の一つの四角に印をつけて、想定した健康状態を最も良く表している記述を示してください。

移動の程度

- 私は歩きまわるのに問題はない..... ☐
- 私は歩きまわるのにいくらか問題がある..... ☐
- 私はベッド（床）に寝たきりである..... ☐

身のまわりの管理

- 私は身のまわりの管理に問題はない..... ☐
- 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある..... ☐
- 私は洗面や着替えを自分でできない..... ☐

ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）

- 私はふだんの活動を行うのに問題はない..... ☐
- 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある..... ☐
- 私はふだんの活動を行うことができない..... ☐

痛み／不快感

- 私は痛みや不快感はない..... ☐
- 私は中程度の痛みや不快感がある..... ☐
- 私はひどい痛みや不快感がある..... ☐

不安／ふさぎ込み

- 私は不安でもふさぎ込んでもいない..... ☐
- 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる..... ☐
- 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる..... ☐

EUROQOL INSTRUMENT

調査2-2： Standard Gamble（基準的賭け法）

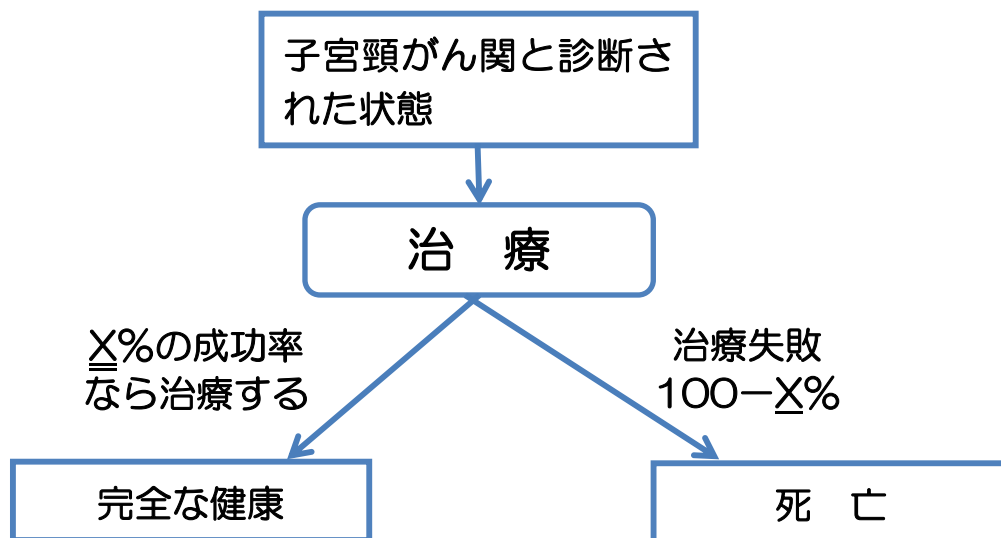
あなた自身が子宮頸がん関連疾患の当面の治療を受け終わり、生活している状態を想定し、回答してください。

想定している健康状態から、ある治療（※）により全く不自由のない健康状態へ完治すると仮定します。ただし、その治療は失敗した場合に死亡します。また、治療を受けなければ現在の状態のままで過ごすことになります。

あなたはその治療の成功確率が100%（必ず完治）なら治療を受け、0%（必ず死亡）なら治療を受けないはずです。

そこで、あなたがこの治療を受けるかどうか迷う境目の成功確率は何パーセントの時でしょうか？

※この治療は、例えば、魔法の薬のように処置時間がかからず、痛みも全くないものとしてイメージしてください。



図：Standard Gamble（基準的賭け法）イメージ

あなたの回答

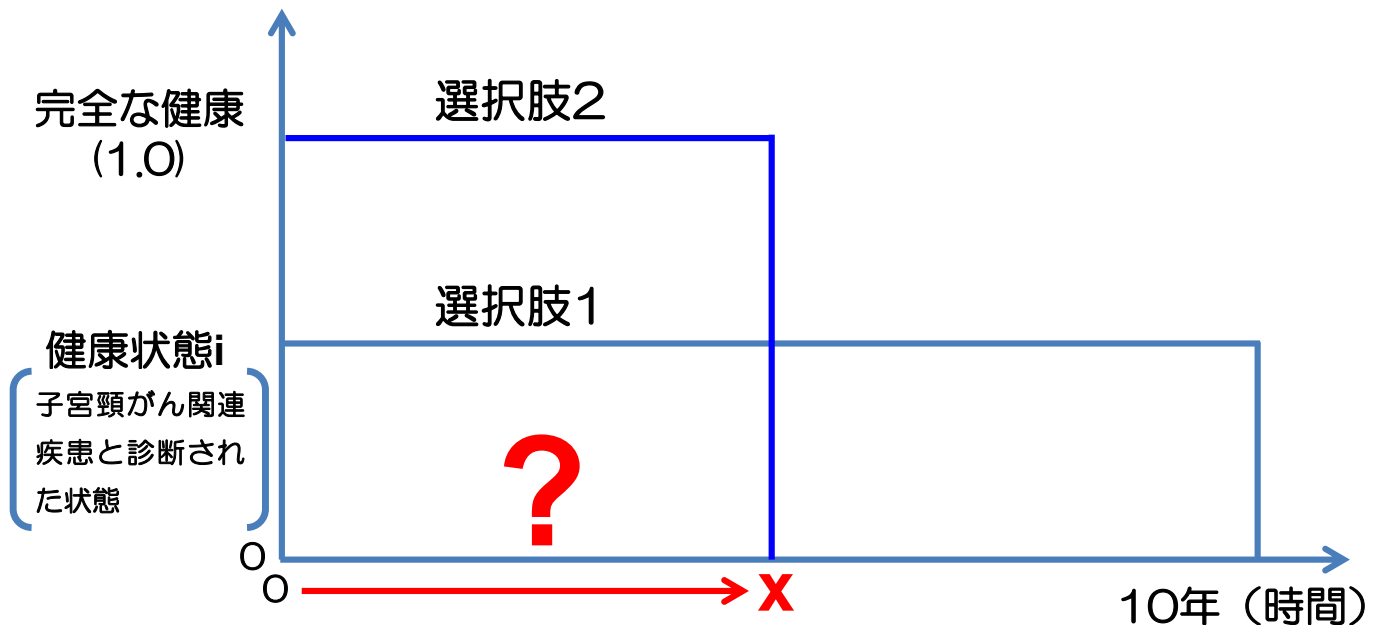
_____ %

調査2-3： Time Trade Off（時間得失法）

あなた自身が子宮頸がん関連疾患の当面の治療を受け終わり、生活している状態を想定し、回答してください。

子宮頸がん関連疾患の当面の治療が終わり、生活している状態（選択肢1）が今から10年続くと仮定した場合、それは完全な健康生活（選択肢2）の何年分（X年※）と等しいですか？

※回答Xは、0年から10年の間の数値でお答えください。



図：Time Trade Off（時間得失法）イメージ

あなたの回答

X = 年

あなたの子宮頸がん関連疾患シナリオ②の
ステージ名をチェック☑してください。

- | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> CIN1 | <input type="checkbox"/> CIN2 | <input type="checkbox"/> CIN3 | <input type="checkbox"/> IA1 |
| <input type="checkbox"/> IA2 | <input type="checkbox"/> IB1 | <input type="checkbox"/> IB2 | <input type="checkbox"/> IIA |
| <input type="checkbox"/> IIB | <input type="checkbox"/> III | <input type="checkbox"/> IV | |

次に、あなたのシナリオ②の「検出」のみを
読んでください。

次のページに進んで3種類の質問に答えてください。

調査3-1：EQ-5D（EuroQol）

あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。

下のそれぞれの項目の一つの四角に印をつけて、想定した健康状態を最も良く表している記述を示してください。

移動の程度

- 私は歩きまわるのに問題はない..... ☐
- 私は歩きまわるのにいくらか問題がある..... ☐
- 私はベッド（床）に寝たきりである..... ☐

身のまわりの管理

- 私は身のまわりの管理に問題はない..... ☐
- 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある..... ☐
- 私は洗面や着替えを自分でできない..... ☐

ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）

- 私はふだんの活動を行うのに問題はない..... ☐
- 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある..... ☐
- 私はふだんの活動を行うことができない..... ☐

痛み／不快感

- 私は痛みや不快感はない..... ☐
- 私は中程度の痛みや不快感がある..... ☐
- 私はひどい痛みや不快感がある..... ☐

不安／ふさぎ込み

- 私は不安でもふさぎ込んでもいない..... ☐
- 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる..... ☐
- 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる..... ☐

EUROQOL INSTRUMENT

調査1－2： Standard Gamble（基準的賭け法）

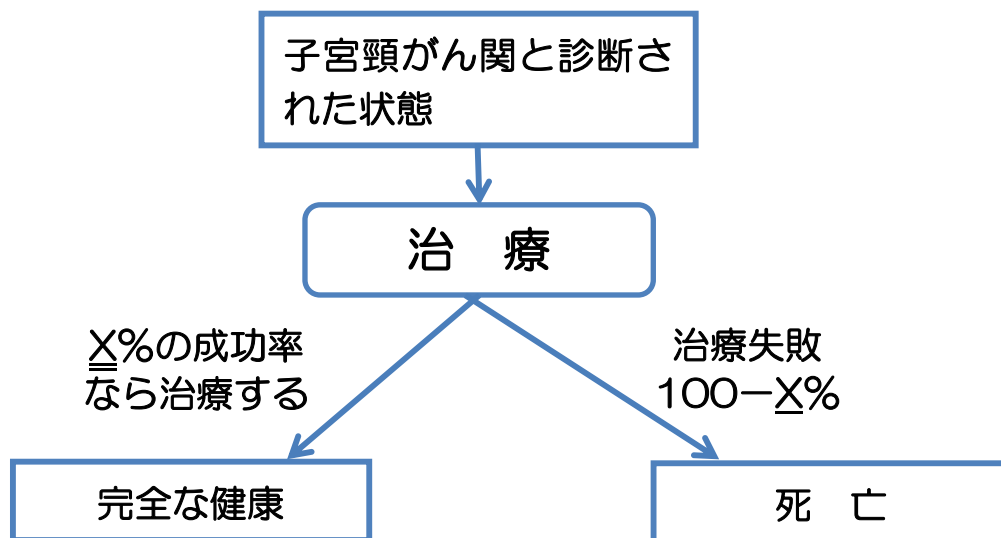
あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。

想定している健康状態から、ある治療（※）により全く不自由のない健康状態へ完治すると仮定します。ただし、その治療は失敗した場合に死亡します。また、治療を受けなければ現在の状態のままで過ごすことになります。

あなたはその治療の成功確率が100%（必ず完治）なら治療を受け、0%（必ず死亡）なら治療を受けないはずです。

そこで、あなたがこの治療を受けるかどうか迷う境目の成功確率は何パーセントの時でしょうか？

※この治療は、例えば、魔法の薬のように処置時間がかからず、痛みも全くないものとしてイメージしてください。



図：Standard Gamble（基準的賭け法）イメージ

あなたの回答

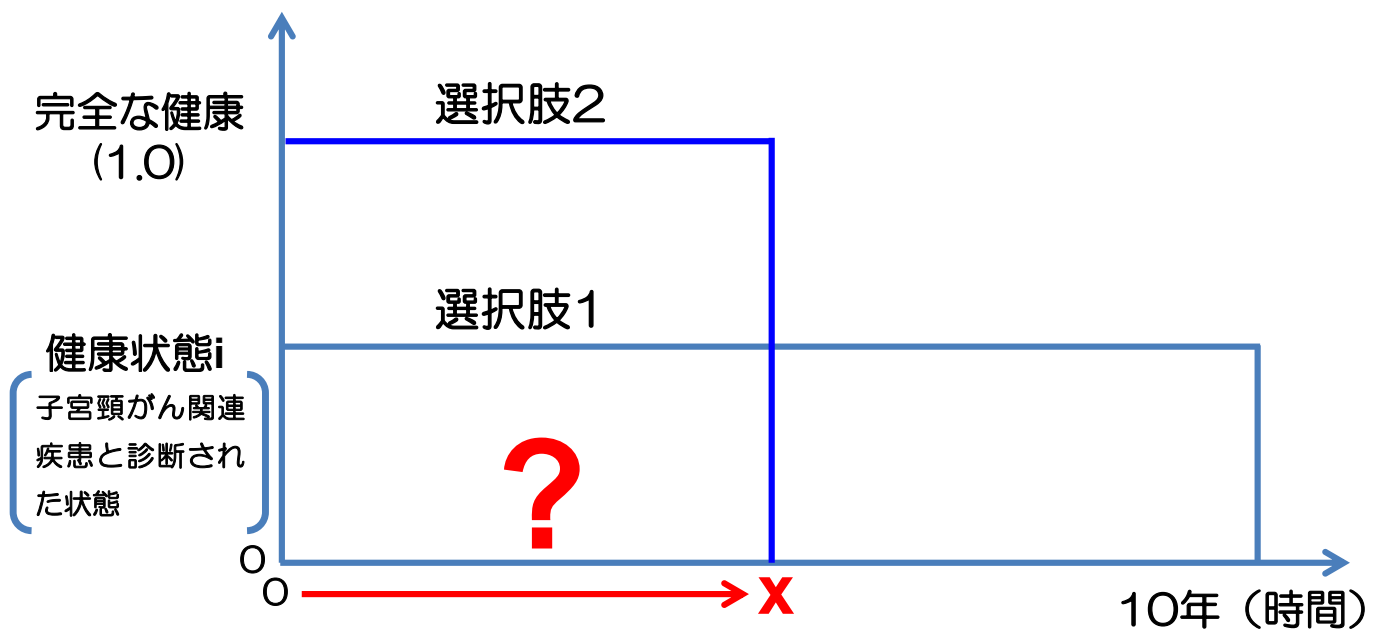
_____ %

調査3-3： Time Trade Off（時間得失法）

あなた自身が子宮頸がん関連疾患に罹患していると医療機関で診断されたと想定し、回答してください。

想定している子宮頸がん関連疾患の状態（選択肢1）が今から10年続くと仮定した場合、それは完全な健康生活（選択肢2）の何年分（X年※）と等しいですか？

※回答Xは、0年から10年の間の数値でお答えください。



図：Time Trade Off（時間得失法）イメージ

あなたの回答

X= _____ 年

あなたのシナリオ②の「Cured（治療後）」
をお読みください。

次ページに進んで3種類の質問に答えてください。

調査4-1：EQ-5D（EuroQol）

あなた自身が子宮頸がん関連疾患の当面の治療を受け終わり、生活している状態を想定し、回答してください。

下のそれぞれの項目の一つの四角に印をつけて、想定した健康状態を最も良く表している記述を示してください。

移動の程度

- 私は歩きまわるのに問題はない..... ☐
- 私は歩きまわるのにいくらか問題がある..... ☐
- 私はベッド（床）に寝たきりである..... ☐

身のまわりの管理

- 私は身のまわりの管理に問題はない..... ☐
- 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある..... ☐
- 私は洗面や着替えを自分でできない..... ☐

ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）

- 私はふだんの活動を行うのに問題はない..... ☐
- 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある..... ☐
- 私はふだんの活動を行うことができない..... ☐

痛み／不快感

- 私は痛みや不快感はない..... ☐
- 私は中程度の痛みや不快感がある..... ☐
- 私はひどい痛みや不快感がある..... ☐

不安／ふさぎ込み

- 私は不安でもふさぎ込んでもいない..... ☐
- 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる..... ☐
- 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる..... ☐

EUROQOL INSTRUMENT

調査4－2： Standard Gamble（基準的賭け法）

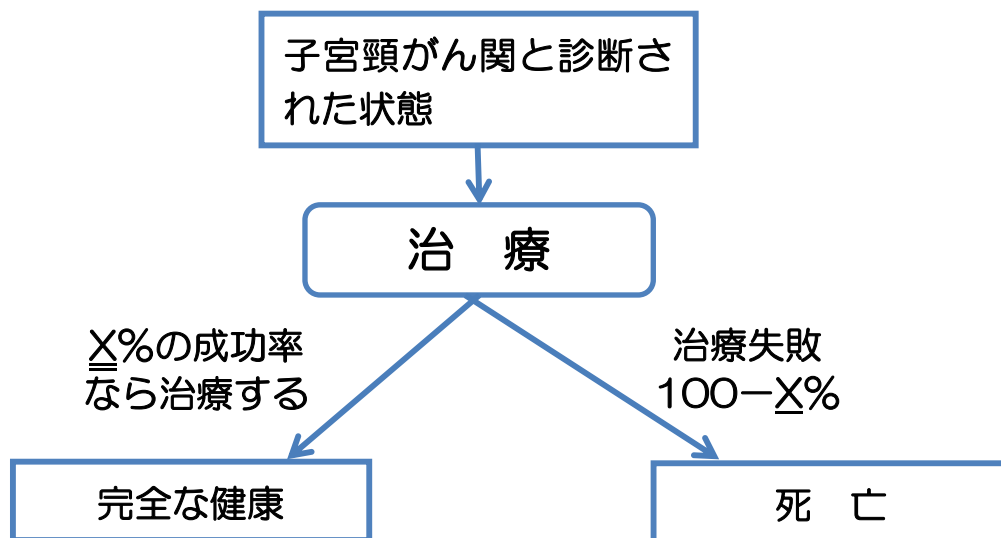
あなた自身が子宮頸がん関連疾患の当面の治療を受け終わり、生活している状態を想定し、回答してください。

想定している健康状態から、ある治療（※）により全く不自由のない健康状態へ完治すると仮定します。ただし、その治療は失敗した場合に死亡します。また、治療を受けなければ現在の状態のままで過ごすことになります。

あなたはその治療の成功確率が 100%（必ず完治）なら治療を受け、0%（必ず死亡）なら治療を受けないはずです。

そこで、あなたがこの治療を受けるかどうか迷う境目の成功確率は何パーセントの時でしょうか？

※この治療は、例えば、魔法の薬のように処置時間がかからず、痛みも全くないものとしてイメージしてください。



図：Standard Gamble（基準的賭け法）イメージ

あなたの回答

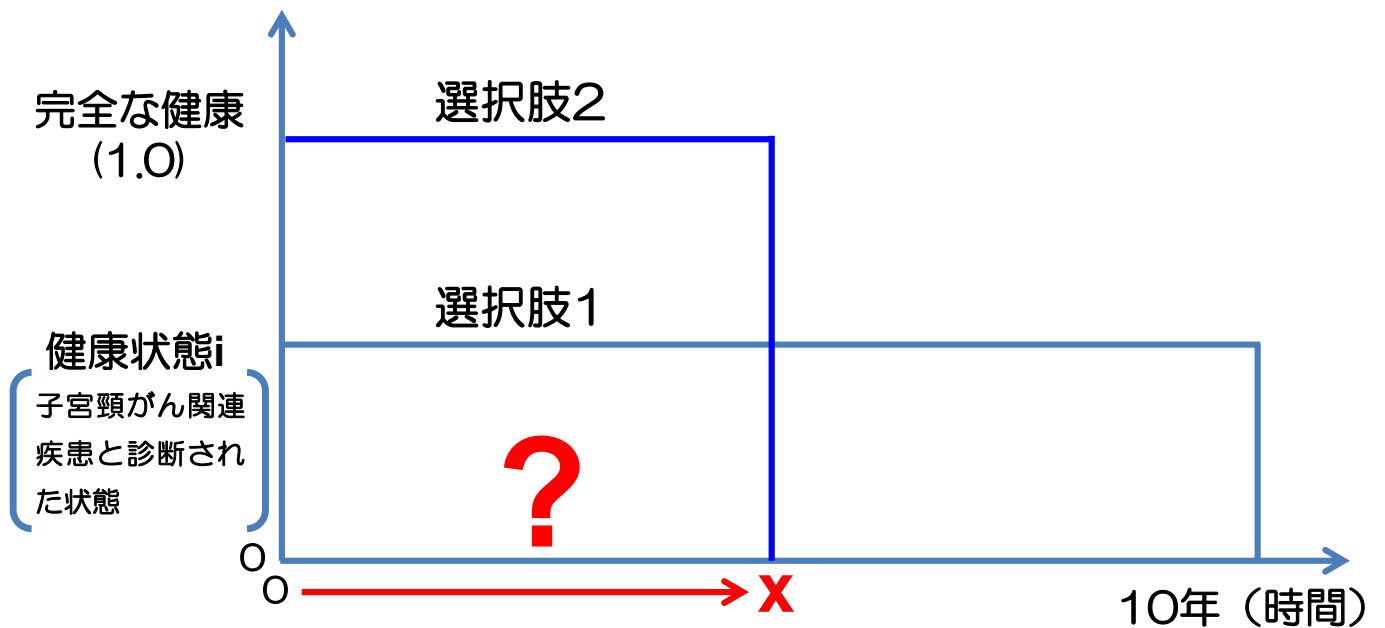
X = _____ %

調査4-3： Time Trade Off（時間得失法）

あなた自身が子宮頸がん関連疾患の当面の治療を受け終わり、生活している状態を想定し、回答してください。

子宮頸がん関連疾患の当面の治療が終わり、生活している状態（選択肢1）が今から10年続くと仮定した場合、それは完全な健康生活（選択肢2）の何年分（X年※）と等しいですか？

※回答Xは、0年から10年の間の数値でお答えください。



図：Time Trade Off（時間得失法）イメージ

あなたの回答

X = _____ 年

子宮頸がんに関する意識調査

＜QOL 調査が終わり、時間が余った方から回答してください＞

回答は、マークシートに選んだ選択肢に該当する番号の○を塗りつぶし●
てください。自由記載欄は番問号を明記し、マークシートの裏に記載してくだ
さい。

問1 子宮頸がんの発生にはヒトパピローマウイルス（HPV）が関わっている
ことを知っていますか

1：良く知っている 2：聞いたことはある 3：知らない

問2 子宮頸がんは予防が可能だと思いますか

1：そう思う 2：そうは思わない 3：わからない

問3 機会があれば子宮頸がん検診を受けたいと思いますか

1：受診したことがある 2：受診したい 3：受診したくない 4：わからない



3、4をマークした方は、マークシートの裏に問番号「問3」とその理由を書い
てください。

問4 子宮頸がんワクチンを接種したいと思いますか

1：接種したことがある 2：接種したい 3：接種したくない 4：わからない



3、4をマークした方は、マークシートの裏に問番号「問4」とその理由を書い
てください。

問5 日本の女性が子宮頸がん検診を受ける割合は欧米と比較してかなり低め
です。どうしたらより検診が受けやすくなると思いますか（自由記載）

マークシートの裏に問番号「問5」と回答を書いてください

以上で子宮頸がんに関する意識調査は終わりです。ご協力ありがとうございました。

【附録 2】 QOL 調査シナリオ

【参考資料および写真等出典】

落合慈之監修：婦人科・乳腺外科疾患ビジュアルブック．学研メディカル秀潤社．

2011.

井上正樹著：症例から学ぶ婦人科腫瘍学入門．永井書店．2006.

落合和徳監修：もっと知ってほしい子宮頸がんのこと．NPO キャンサーネット
ジャパン．2013.

田中京子他：子宮頸癌をめぐる最近の話題．産婦人科治．2011; 102(6):903-909.

国立がん研究センターがん対策情報センターホームページ

<http://ganjoho.jp/public/index.html>

今野良編：知っておきたい子宮頸がん診療ハンドブック．中外医薬社．2012.

日本婦人科腫瘍学会編：子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年版．金原出版．2011.

婦人科腫瘍委員会：第 53 回治療年報．日産婦誌．2013; 65(3):1147-1208.

子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

CIN 1

検 出

<CIN1>

○病態（自覚症状、痛み等）

自覚症状、痛みはない。

○検診・診断結果等

健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は1～2分位で終わる。結果が出るまでに2週間を要する。

子宮頸がん検診において異常細胞が検出され、子宮頸部上皮の基底部側の1/3程度に異形細胞が見られる CIN1（軽度異形成）と診断される。70～80%以上（若年者に限れば90%以上）が自然排除されるため、真の癌の前駆病変とは考えられていない。6カ月後および12カ月後に細胞診による経過観察を行う。経過観察で異常がなければ問題なしとされる（CIN1のうち1%が上皮内がん以上になる）。

○患者の負担

自然治癒せず異常細胞検出に変化がなければ更なる経過観察が必要。

- ・ CIN1 が検出されたという精神的負担。

- ・ コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担

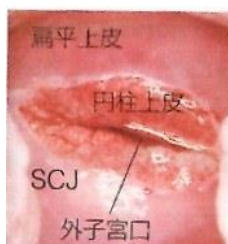
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。

検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。

検査終了後の出血（5%程度）。

子宮頸がんの発生、進行のイメージ

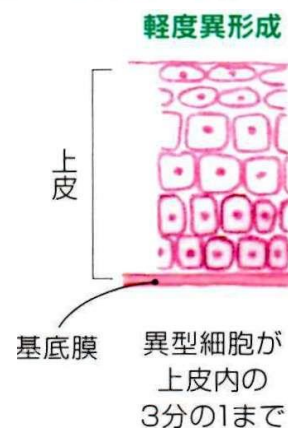
○イメージ資料



正常



CIN1～2



Cured（治療後）

< CIN1 Cured（治療後） >

日常生活における支障はない。

通常 1 ～ 2 年程度で自然治癒するが、自然治癒せず異常細胞検出に変化がなければ更なる経過観察が必要で、CIN1 のうち 1% が上皮内がん以上になる。

○患者の負担

- ・経過観察中の病態の進行に対する精神的不安
- ・経過観察の身体的負担。

子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

CIN2

検 出

< CIN2 検出 >

○病態（自覚症状、痛み等）

自覚症状、痛みはない。

○検診・診断結果等

健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は 1～2 分位で終わるが、結果が出るまでに 2 週間を要する。

子宮頸がん検診において異常細胞が検出され、上皮内組織の基底部側 2/3 以内に異形細胞が見られる CIN2（中等度異形成）と診断される。約 90% は自然治癒するが、それまでの経過観察が必要（残り約 10% が上皮内がん以上になる）。

○患者の負担

- ・ CIN2 が検出されたという精神的負担。
 - ・ コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
- 検査後、タンポンで 30 分～6 時間程度止血。
検査終了後の出血（5% 程度）。

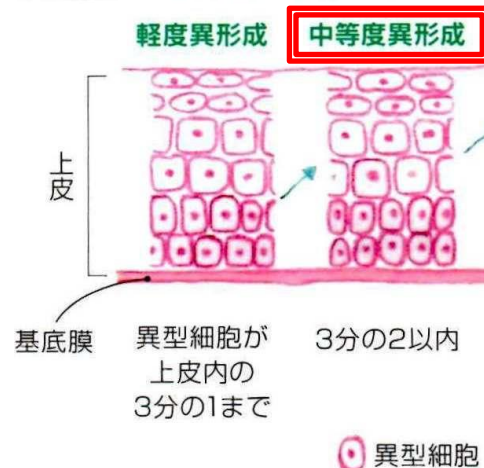
○イメージ資料



正常

CIN 1 ～ 2

子宮頸がんの発生、進行のイメージ



Cured（治療後）

< CIN2 Cured（治療後） >

日常生活における支障はない。

経過観察で正常な状態に戻ることもあるが、進行しない場合でも治癒まで約2～3年の観察が必要。約10%が上皮内がん以上になる。

○患者の負担

- ・経過観察中の病態の進行に対する精神的不安
- ・経過観察の身体的負担。

子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

CIN3

検 出

< CIN3 検出 >

○病態（自覚症状、痛み等）

自覚症状、痛みはない。

○検診・診断結果等

健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分位で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

上皮内組織の基底部側 2/3 以上に異形細胞が見られ、CIN3（高度異形成又は上皮内がん）と診断される。1泊2日～1週間の入院の円錐切除術を医師より提示される。

○患者の負担

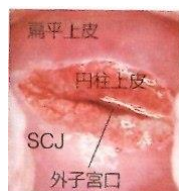
- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。
検査終了後の出血（5%程度）。
- ・「がん」に罹ったという精神的負担。

○治療：円錐切除術

処置は軽い全身麻酔をかける摘出手術で1時間と少しで終了し、目が覚めたら歩ける状態である。翌日、手術後検査をし、帰宅可能。

- ・手術の不安と負担。手術後は月経痛程度の痛みが1日位ある。
- ・手術後、完全に摘出部分が癒合するまで、出血がある。

○イメージ資料



正常



CIN3、上皮内癌



子宮頸がんの発生、進行のイメージ



Cured（治療後）

< CIN3 Cured（治療後） >

手術後 1、3、6 カ月、1 年の細胞診検査（異常がうかがわれる場合はコルポスコピー）を行い、正常であれば、通常の 2 年に 1 度の検診に戻る。

○患者の負担

- ・再発の不安（約 5%が再発する）。
- ・手術による摘出の程度により、頸管（約 4 cm）のうち、1.5 cm以上の摘出例となると出産時に流早産となる可能性がある（未熟児として新生児集中治療管理室（NICU）で対応）。

子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

IA1 期

検 出

<子宮頸がん IA1 期>

○病態（自覚症状、痛み等）

自覚症状、痛みはない。

○検診・診断結果等

健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分位で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

約3mmの病巣が観察され、上皮内癌 IA1 期と診断される。

1泊2日～1週間の入院の円錐切除術又は、妊娠を望まない場合や、進行度合いによって単純子宮全摘出術による切除を医師より提示される。

○患者の負担

- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。
検査終了後の出血（5%程度）。
- ・「がん」に罹ったという精神的負担。

治療：円錐切除術の場合

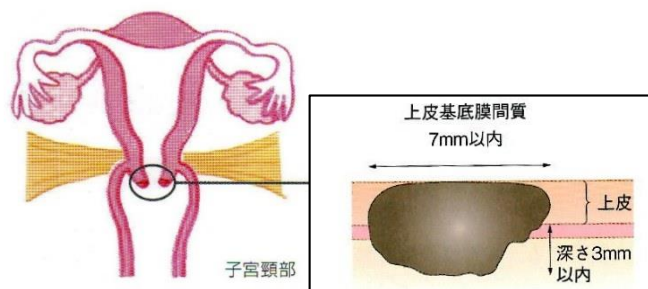
- ・処置は軽い全身麻酔をかける摘出手術で1時間と少しで終了し、目が覚めたら歩ける状態である。翌日、手術後検査をし、帰宅可能。
- ・手術の精神、身体的負担。手術後は月経痛程度の痛みが1日位ある。
- ・手術後、完全に摘出部分が癒合するまで、出血がある。

治療：単純子宮全摘出術の場合

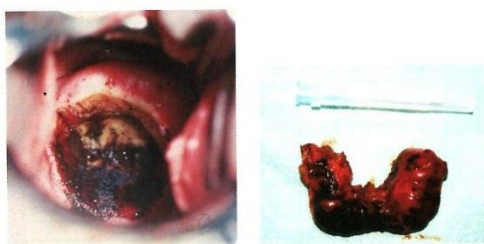
- ・単純子宮全摘出術の場合は、開腹あるいは腔より病巣摘出を行う。
- ・手術の精神、身体的負担。手術後は月経痛程度の痛みが3日程度続く。
- ・手術後、完全に摘出部分が癒合するまで1カ月半位は、おりもの・出血がある。

<イメージ図は次のページ>

○イメージ資料



・切除後例、摘出標本

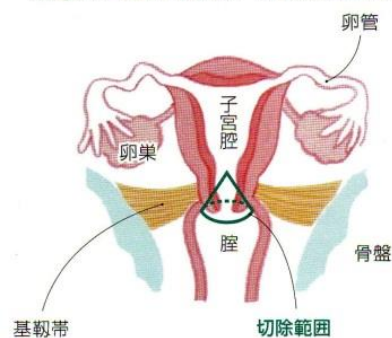


円錐切除後(左)、摘出標本(右)

・手術法

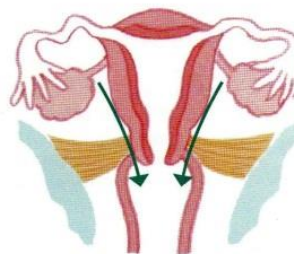
①子宮頸部円錐切除術

子宮頸部を円錐状に切除。所要時間は通常30分以内で、日帰り、または1～3日の入院で行われる。



②単純子宮摘出術

子宮全体を摘出する。両側の卵巣や卵管も摘出する両側付属器摘出術を合わせて行うこともある。



「患者さんご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドラインの解説」日本婦人科腫瘍学会編、金原出版などを参考

Cured（治療後）

<子宮頸がん IA1 期 Cancer Cured（治療後）>

術後障害はなく、性行為も可能。卵巣（腺がんの場合を除く）、神経温存される。IA1 期の 5 年生存率は約 100 %。

- ・再発の不安。
- ・円錐切除の場合、出産時に流産となる可能性がある（未熟児として NICU で処置）。
- ・単純子宮全摘出術を行った場合は妊孕性（妊娠可能性）が失われる。

子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

IA2 期

検 出

<子宮頸がん IA2 期>

○病態（自覚症状、痛み等）

痛みはない。出血がある例がわずかにある。

○検診・診断結果等

出血により病院受診した場合および健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分位で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

約5 mm以下の病巣が観察され、IA2期と診断される。

○患者の負担

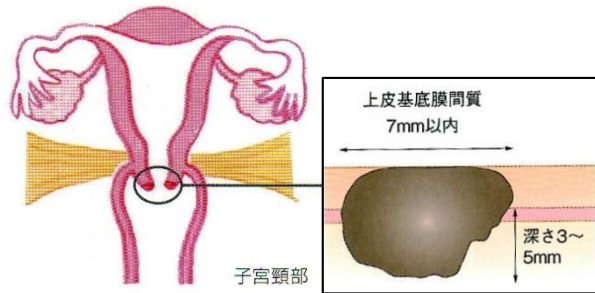
- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。
検査終了後の出血（5%程度）。
- ・「がん」に罹ったという精神的負担。

治療：広汎子宮全摘出術

- ・1～2週間の入院が必要。卵巣、神経は温存される。リンパ節郭清を行う（リンパ節転移確率7%）。
- ・手術の精神、身体的負担。
- ・再発の不安。

<イメージ図は次のページ>

○イメージ資料



・手術法

④広汎子宮全摘出術

子宮と子宮を支える靱帯、腔の上部数cmを切除する。所要時間は3～8時間、10～21日間の入院を要する。両側子宮付属器摘出術も同時に行う場合もある。

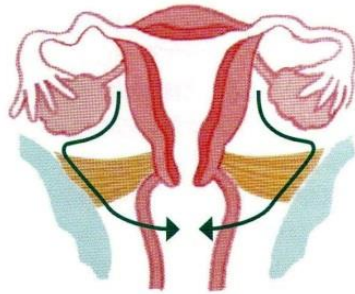


図1 広汎性子宮頸部摘出術—切除標本—

Cured（治療後）

<子宮頸がん IA2 期 Cancer Cured（治療後）>

卵巣（腺がんの場合を除く）、神経が温存されるため、術後障害はない。IA2 期の 5 年生存率は約 97%。

- ・再発の不安。
- ・妊孕性（妊娠可能性）の喪失
- ・リンパ郭清による浮腫が 5%程度で起こる。

子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

IB1 期

検 出

<子宮頸がん IB1 期>

○病態（自覚症状、痛み等）

痛みはないが。出血がある例が多い。

○検診・診断結果等

出血により病院受診した場合および健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分位で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

約4cm未満の病巣が観察され、IB1期と診断される。広汎子宮全摘出術（高齢者の場合は状況によって放射線による治療）が提示される。

○患者の負担

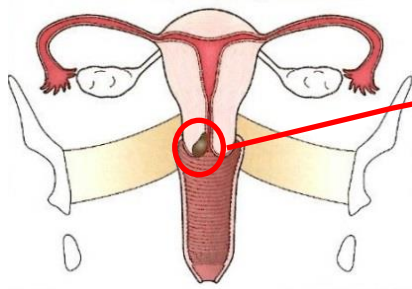
- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。
検査終了後の出血（5%程度）。
- ・「がん」に罹ったという精神的負担。

治療：広汎子宮全摘出術

- ・手術後約3～4週間の入院が必要。卵巣は温存されることが多いが、周辺の神経切除およびリンパ郭清術が行われる。
- ・手術後は歩行可能であるが、神経切除の影響より入院による排尿訓練が必要。排尿がうまく行かない場合は退院後も排尿可能になるまで（約1カ月以上）3時間ごとの自己導尿（約10%の患者）の必要がある。
- ・リンパ節郭清により、約10%の患者に足のむくみが生じ、専用のストッキングの着用や、マッサージ等の処置が必要となる。

<イメージ図は次のページ>

○イメージ資料

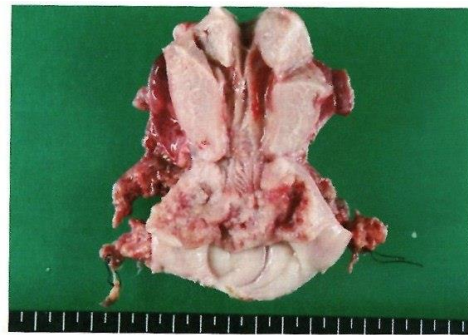
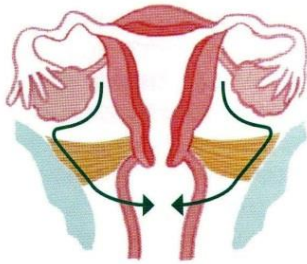


4 cm未満

・手術法

④広汎子宮全摘出術

子宮と子宮を支える靱帯、膣の上部数cmを切除する。所要時間は3～8時間、10～21日間の入院を要する。両側子宮付属器摘出術も同時に行う場合もある。



14 広汎子宮全摘術で摘出した子宮の前壁正中剖面

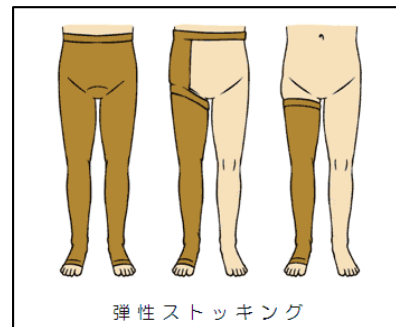
Cured（治療後）

<子宮頸がん IB1 期 Cancer Cured（治療後）>

術後障害として、リンパ節郭清により、約 10%の患者に重度の足のむくみが生じ、専用のストッキングの着用や、マッサージ等の処置が必要となる。

IB1 期の 5 年生存率は約 90%程度。

- 再発の不安。
- 妊孕性（妊娠可能性）の喪失



子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

IB2 期

検 出

<子宮頸がん IB2 期>

○病態（自覚症状、痛み等）

出血がある例が多い。ほとんどの例では痛みはなく、たまに少し腹部痛を感じる人がいる程度。

○検診・診断結果等

出血により病院受診した場合および健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分位で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

約4cmを超える病巣が観察され、IB2期と診断される。広汎子宮全摘出術（約80%）または、化学・放射線同時併用療法が医師より提示される。

○患者の負担

- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。
検査終了後の出血（5%程度）。
- ・「がん」に罹ったという精神的負担。

治療：広汎子宮全摘出術の場合（約80%。治療ガイドライン）

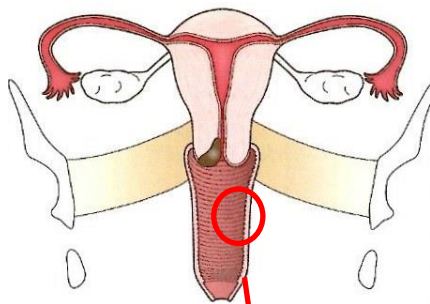
- ・手術後約3～4週間の入院が必要。卵巣は温存されることが多いが、周辺の神経切除およびリンパ郭清術が行われる。
- ・手術後は歩行可能であるが、神経切除の影響より入院による排尿訓練が必要。排尿がうまく行かない場合は退院後も排尿可能になるまで（約1カ月以上）3時間ごとの自己導尿（約10%の患者）の必要がある。
- ・リンパ節郭清により、約10%の患者に足のむくみが生じ、専用のストッキングの着用や、マッサージ等の処置が必要となる。

治療：化学・放射線同時併用療法の場合

- ・約2カ月～3か月間の治療が行われる。入院期間は約2カ月。
- ・抗がん剤治療により、食欲減退、脱毛、だるさ、不安感が生じる。
- ・放射線治療により、早期障害として倦怠感と1日数回の下痢が生じる。

<イメージ図は次のページ>

○イメージ資料



4 cmを超える



図 54 コルポスコプ像
乳頭状の突出と脳回転様異型血管をみる。

Cured（治療後）

<子宮頸がん IB2 期 Cancer Cured（治療後）>

○広汎子宮全摘出術の場合

術後障害として、リンパ節郭清により、約 10%の患者に重度の足のむくみが生じ、専用のストッキングの着用や、マッサージ等の処置が必要となる。

○化学・放射線同時併用療法の場合

放射線治療による晩発障害として、腸閉塞、穿孔約（5%）が生じる可能性が生涯続く。また、約 5%の患者にリンパ節転移が発見される。

○IB2 期の 5 年生存率は約 80%程度。

- ・再発の不安。
- ・妊孕性（妊娠可能性）の喪失

子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

IIA 期

検 出

<子宮頸がん IIA 期>

○病態（自覚症状、痛み等）

出血がある例が多い。ほとんどの例では痛みはなく、たまに少し腹部痛を感じる人がいる程度。

○検診・診断結果等

出血により病院受診した場合および健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

約4 cm前後の病巣が腔壁に浸潤しており、IIA 期と診断される。広汎子宮全摘出術（または高齢者の場合は状況によって放射線による治療）が提示される。

○患者の負担

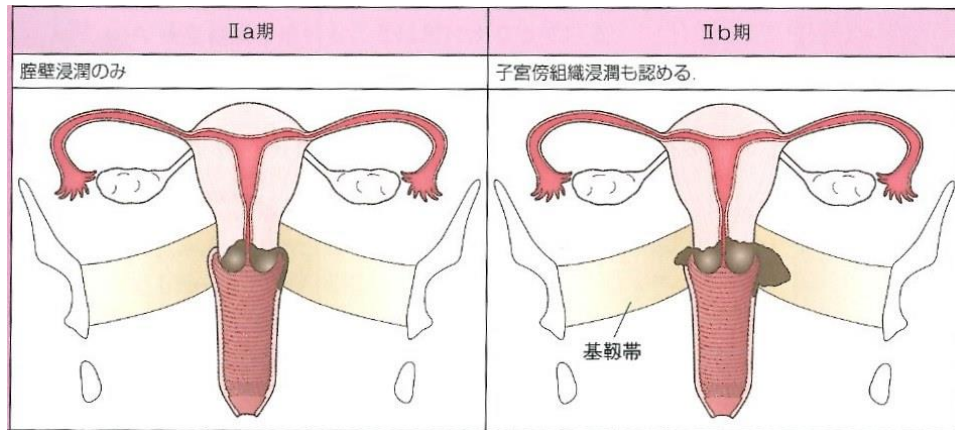
- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。
検査終了後の出血（5%程度）。
- ・「がん」に罹ったという精神的負担。

治療：広汎子宮全摘出術の場合

- ・手術後約3～4週間の入院が必要。卵巣は温存されることが多いが、周辺の神経切除およびリンパ郭清術が行われる。
- ・手術後は歩行可能であるが、神経切除の影響より入院による排尿訓練が必要。排尿がうまく行かない場合は退院後も排尿可能になるまで（約1カ月以上）3時間ごとの自己導尿（約20%の患者）の必要がある。
- ・リンパ節郭清により、約20%の患者に足のむくみが生じ、専用のストッキングの着用や、マッサージ等の処置が必要となる。

<イメージ図は次のページ>

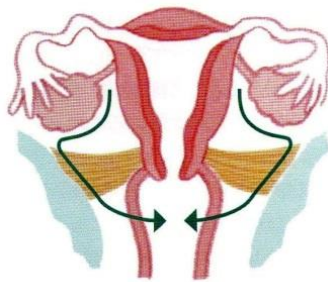
○イメージ資料



・手術法

④広汎子宮全摘出術

子宮と子宮を支える靱帯、腔の上部数cmを切除する。所要時間は3～8時間、10～21日間の入院を要する。両側子宮付属器摘出術も同時に行う場合もある。



14 広汎子宮全摘術で摘出した子宮の前壁正中剖面

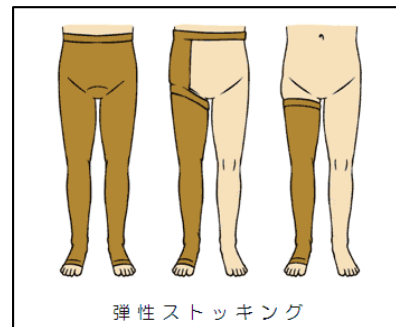
Cured（治療後）

<子宮頸がん IIA 期 Cancer Cured（治療後）>

術後障害として、リンパ節郭清により、約 20%の患者に重度の足のむくみが生じ、専用のストッキングの着用や、マッサージ等の処置が必要となる。

IIA 期の 5 年生存率は約 90%程度。

- 再発の不安。
- 妊孕性（妊娠可能性）の喪失



子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

ⅡB 期

検 出

<子宮頸がん IIB 期>

○病態（自覚症状、痛み等）

出血がある例が多い。ほとんどの例では痛みはなく、たまに少し腹部痛を感じる人がいる程度。

○検診・診断結果等

出血により病院受診した場合および健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分位で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

約4cmを超える病巣が子宮傍組織に浸潤しており、IIB期と診断される。広汎子宮全摘出術（10～20%の患者には更に放射線治療）又は、化学・放射線同時併用療法が医師より提示される（広汎子宮全摘出術と化学・放射線同時併用療法の割合は半々程度）。

○患者の負担

- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。
検査終了後の出血（5%程度）。
- ・「がん」に罹ったという精神的負担。

治療：広汎子宮全摘出術の場合（約50%）

- ・手術後約3～4週間の入院が必要。卵巣は温存されることが多いが、周辺の神経切除およびリンパ郭清術が行われる。
- ・リンパ節転移があつて手術後に放射線治療を行う場合は更に約2カ月の入院が必要。（この場合、卵巣機能は失われる）。
- ・手術後は歩行可能であるが、神経切除の影響より入院による排尿訓練が必要。排尿がうまく行かない場合は、退院後も排尿可能になるまで約1カ月以上、3時間ごとの自己導尿（約20%の患者）の必要がある。また、手術によっては自己導尿のままの生活となる場合もある。
- ・リンパ節郭清により、約20%の患者に足のむくみが生じ、専用のストッキングの着用や、マッサージ等の処置が必要となる。
- ・放射線治療が行われた場合、早期障害として食欲減退、脱毛、倦怠感、不安

感、更に、1日に10～20回に及ぶ下痢が生じる。

治療：化学・放射線同時併用療法の場合（約50%）

- ・抗がん剤投与約3カ月、放射線治療約2カ月が行われる。
- ・抗がん剤治療により、食欲減退、脱毛、だるさ、不安感が生じる。
- ・放射線治療により、早期障害として食欲減退、脱毛、倦怠感、不安感、更に、1日数回の下痢が生じる。また、卵巣機能は失われる。

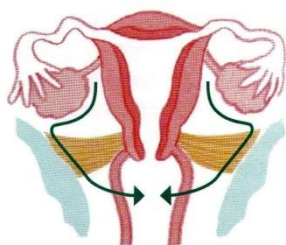
○イメージ資料



・手術法

④広汎子宮全摘出術

子宮と子宮を支える靱帯、腔の上部数cmを切除する。所要時間は3～8時間、10～21日間の入院を要する。両側子宮付属器摘出術も同時に行う場合もある。



14 広汎子宮全摘術で摘出した子宮の前壁正中剖面

Cured（治療後）

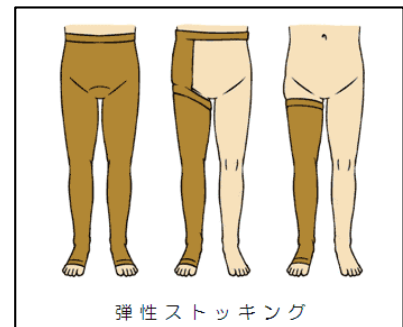
<子宮頸がん IIB 期 Cancer Cured（治療後）>

広汎子宮全摘出術により、閉尿障害（尿が出ず、3 時間ごとの自己導尿）、足の浮腫（むくみ）のため専用のストッキングの着用や、マッサージ等の処置が生涯必要となる。

また、放射線治療を行った場合（10～20%の患者）は、放射線による晩発障害が生じる。例として、膀胱炎・直腸炎による出血、腸閉塞・穿孔（5～10%）が生じる可能性が生涯続く。

IIB 期の 5 年生存率は約 75%。

- ・再発の不安。
- ・妊孕性（妊娠可能性）の喪失



子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

Ⅲ期

検 出

<子宮頸がん III 期>

○病態（自覚症状、痛み等）

出血がある例が多い。ほとんどの例では痛みはなく、たまに少し腹部痛を感じる人がいる程度。

○検診・診断結果等

出血により病院受診した場合および健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分位で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

がんの浸潤が腔壁の下1/3に達しているか、又は骨盤壁に達しており、III期と診断される。手術は選択されず、化学・放射線同時併用療法が医師より提示される。この進行期より、治療しても治癒の望めないケースが生じる（約40%）。

○患者の負担

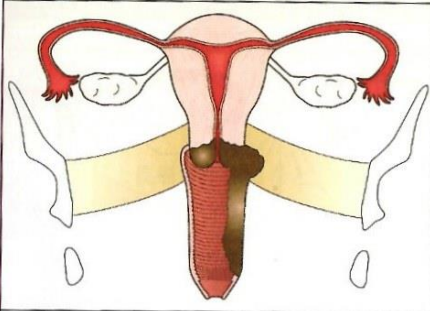
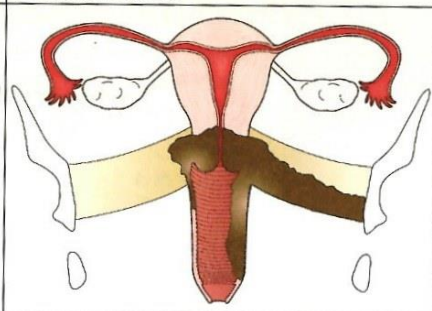
- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担
バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。
検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。
検査終了後の出血（5%程度）。
- ・「がん」に罹ったという精神的負担。

治療：化学・放射線同時併用療法

- ・抗がん剤投与約3カ月、放射線治療約2カ月が行われる。
- ・治癒のほぼ望めない精神的負担（約40%の患者）
- ・抗がん剤治療により、食欲減退、脱毛、だるさ、不安感が生じる。
- ・放射線治療により、早期障害として食欲減退、脱毛、倦怠感、不安感、更に、1日数回に及ぶ下痢が生じる。

<イメージ図は次のページ>

○イメージ資料

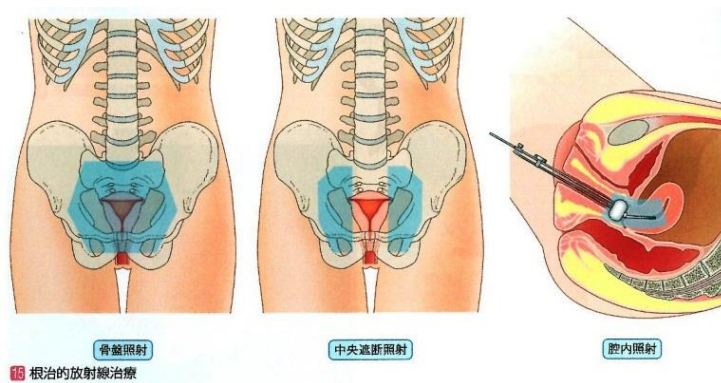
Ⅲa期	Ⅲb期
<p>腔壁下1/3以上の浸潤を認めるが、子宮傍組織浸潤は骨盤壁に達しない。</p>	<p>子宮傍組織浸潤が骨盤壁に達するもしくは明らかな水腎症や無機能腎を認める。</p>
	

Cured（治療後）

<子宮頸がん III 期 Cancer Cured（治療後）>

放射線治療を行った場合（10～20%の患者）は、放射線による晩発障害の例として、膀胱炎・直腸炎による出血、腸閉塞・腸穿孔（5～10%）が生じる可能性が生涯続く。

III 期の 5 年生存率は約 60%。



子宮頸がんの健康関連 QOL 調査・想定用シナリオ

IV期

検 出

<子宮頸がん IV 期>

○病態（自覚症状、痛み等）

倦怠感、腹部痛、出血がある。

○検診・診断結果等

出血により病院受診した場合および健康診断（細胞診）により疑いがあった場合、コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査を行う。検査手技は3分位で終わるが、結果が出るまでに2週間を要する。

がんが膀胱や直腸の粘膜を侵すか、小骨盤腔（恥骨と仙骨の間の空間）を超えて広がる。がんの治癒はほぼ望めない。

○患者の負担

- ・コルポスコピー、バイオプシー（生検）による検査の負担

バイオプシー検査による痛み（注射程度の痛み）。

検査後、タンポンで30分～6時間程度止血。

検査終了後の出血（5%程度）。

- ・「がん」に罹ったという精神的負担。
- ・がんが肺などにも転移している状態

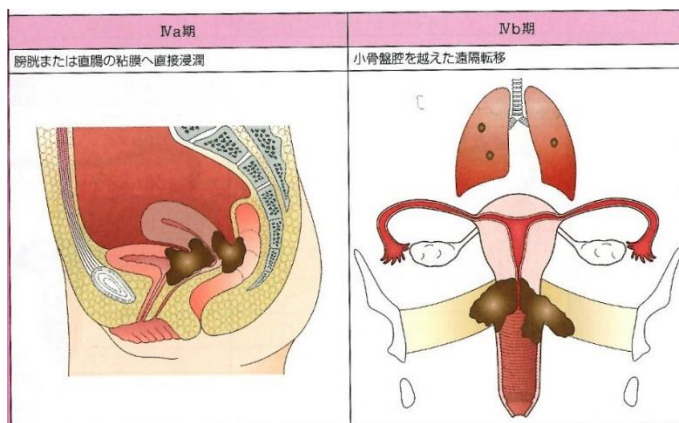
治療：化学・放射線同時併用療法

- ・治癒がほぼ望めない精神的負担

- ・抗がん剤治療により、食欲減退、脱毛、だるさ、不安感が生じる。

- ・放射線治療により、早期障害として食欲減退、脱毛、倦怠感、不安感、更に、1日数回に及ぶ下痢が生じる。

○イメージ資料



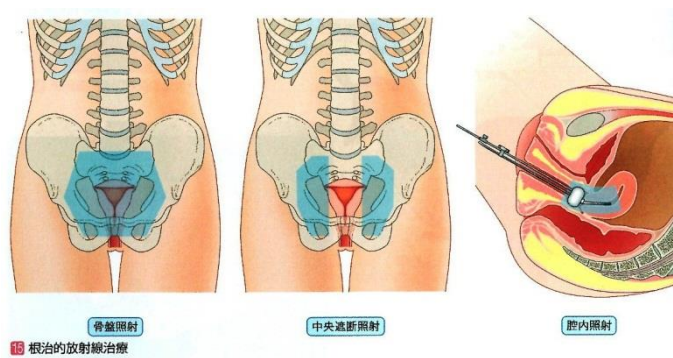
Cured（治療後）

<子宮頸がん IV 期 Cancer Cured（治療後）>

転移・再発状況により、同時化学放射線療法を続けるか、緩和ケアに移行する。放射線による晩発障害の例として、膀胱炎・直腸炎による出血、腸閉塞・腸穿孔（5～10%）が生じる可能性が生涯続く。

による下痢止め等のため、モルヒネを使用する。完治はほぼ望めない。

IV 期の 5 年生存率は約 50%。



【参考論文（査読付学術雑誌論文）】

①An Evaluation of Health-related Quality of Life for
Hypothesized Medical States Associated with Cervical Cancer.
Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.
2014;15(22):9679-9685.

②子宮頸がん検診へのヒトパピローマウイルス DNA
検査導入に関する費用対効果分析
日本予防医学会雑誌. 2014;9(2):83-91.

③女子看護学生の子宮頸がん予防に関する意識調査
ーワクチン副反応報告を受けてー
厚生指標. 2015;62(1):13-17.

子宮頸がんの健康関連 QOL 評価及び予防施策の臨床経済学的研究

平成 26 年度

村 澤 秀 樹

筑波大学大学院人間総合科学研究科

ヒューマン・ケア科学専攻

目的： わが国で毎年子宮頸がんにより約 21,000 人の女性が罹患し、2,700 人以上が死亡していると推計されている。近年、その罹患率は妊娠出産世代である 20～30 代女性で増加している状況にある。子宮頸がんとその前駆病変がヒトパピローマウイルス (human papillomavirus; HPV) によって生じることが明らかとなり、HPV 検査と HPV ワクチンの開発につながった。現在行われている細胞診が罹患率の減少に寄与してきたものの、子宮頸がんの前駆病変である中等度異形成以上の検出感度が 50～80%台にとどまっており、新たな手法の導入の検討が必要な時期となってきた。方法が多様化する子宮頸がん予防において、政策決定者の意思決定のために有益な経済評価を行う必要がある。このため、①臨床経済評価の費用効用分析を行うにあたって、日本独自の効用値を分析に組み込むために、日本人女性を対象に仮想の健康状態に対する効用値の測定を行う。②測定した効用値を用い、HPV 検査を導入する等の子宮頸がん予防施策の費用効用分析を行う。③HPV ワクチンの副反応報告による積極的接種勧奨中止を踏まえ、子宮頸がん予防に関する意識調査を行う。これら 3 つの一連の研究を行うことにより、子宮頸がんの予防施策のための総合的な判断に資する知見を得ることを目的とした。

対象と方法： 【研究①】 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) の 3 病期及び子宮頸がんの 8 病期について、産婦人科腫瘍専門医のもとで診断時と治療後の健康状態のシナリオを作成した。女子看護大学生に対してこのシナリオを提示したのち、既存の効用値測定手法である EuroQol-5D (EQ-5D)、Standard gamble (SG) と Time trade off (TTO) を用いた質問紙により、評価を行った。【研究②】 子宮頸がんの自然史をシミュレートしたマルコフモデルを用い、現行の 2 年間隔細胞診、細胞診と HPV 検査の併用検診 (併用診)、および、HPV 後細胞診 (HPV 検査の陽性者に対し、細胞診によるトリアージを行う) の 3 つの検診方法、並びに HPV ワクチンを考慮した場合の費用効用分析を行った。支払者全体 (受診者個人、自治体および保険者) の視点で、12 歳の日本人女性 583,821 人の一生涯を分析期間として、累積期待費用、累積期待効果、現行の細胞診を対照とした増分費用効果比を算出した。検診受診率を国民生活基礎調査値 (全体で 32%) の他、50%、80%、100% (年齢に関係なく一律)、ワクチン接種率を 0%、40%、80% に設定した計 47 のストラテジーについて分析を行った。効用値は、研究①で測定して得た値と引用値を用いて比較した。【研究③】 がんの予防や治療に関する医学的知識を習得している女子看護学生 174 名を対象とした無記名自記式質問紙によるアンケート調査を行った。内容はヒトパピローマウイルス (HPV) の認知、予防可能性、検診受診、ワクチン接種に対する意識について調査を行った。

結果： 【研究①】 136 名より回答を得た (1 病期平均被験者数 24.6 (標準偏差 2.7))。EQ-5D による各病期の平均スコアは CIN1, CIN2, CIN3, IA1, IA2, IB1, IB2, IIA, IIB, III, IV 期の診断時に対してそれぞれ 0.84 (0.14), 0.78

(0.12), 0.73(0.10), 0.78(0.12), 0.72(0.12), 0.63(0.13), 0.64(0.12), 0.68(0.08), 0.62(0.13), 0.55(0.21), 0.18(0.24)。一元配置分散分析の後に Tukey-Kramer 法を用いて CIN1 を基準とした多重比較を行ったところ、IB1 期以降で有意差が確認された ($p < 0.05$)。治療後については病期の順に 0.84(0.12), 0.81(0.12), 0.84(0.12), 0.80(0.15), 0.78(0.11), 0.64(0.15), 0.63(0.15), 0.71(0.15), 0.50(0.17), 0.52(0.17), 0.21(0.28)であった。診断時と同様、CIN1 を基準として IB1 期以降で有意差が確認された (IIA 期を除く。 $p < 0.05$)。SG による評価は EQ-5D より標準偏差が大きく、効用値も全体的に高い傾向がみられた。TT0 については更に標準偏差が大きい値となった。【研究②】 現行の 2 年間隔の細胞診を対照として分析した結果、効用値を測定値とした場合、一番高い効果 (質調整生存年; QALYs) を得たストラテジーは、100%受診率、80%ワクチン接種率での 5 年間隔併用診であった。12 歳女性コホートの一生涯で 17,381,023 QALYs (現行細胞診よりも 21,233QALYs 増) を得て、その費用は 34,852,537,553 円 (同 19,284,420,901 円増) で、ICER は 908,229 円/QALY であった。また、現行の細胞診よりも費用縮減可能で最も効果が高かったのは、32%受診率、40%ワクチン接種率での 3 年間隔併用診であった (同 344,909,374 円節減)。ワクチン接種がない場合で一番高い効果 (QALYs) を得たストラテジーは 100%受診率の 3 年間隔併用診で、17,373,514 QALYs (現行細胞診よりも 13,724QALYs 増) を得て、その費用は 18,527,308,209 円 (同 2,959,191,557 円増) で、ICER は 215,622 円/QALY であった。更に、現行の細胞診よりも費用縮減で最も効果が高かったのは、100%受診率の HPV 後細胞診であった (同 226,480,031 円節減)。測定した効用値と引用した効用値での費用と効果をプロットした検診手法ごとの位置関係は同じであった。【研究③】 対象女子看護学生 174 名中、有効回答 130 名 (有効回答率 95.6%) を得た。「子宮頸がんの発生には HPV が関わっている」ことを「良く知っている」「聞いたことがある」と回答した者は 97%を占め、子宮頸がんの原因としての HPV の高い認知が認められた。子宮頸がん検診について「受けたことがある」または「受けたい」との回答は 92%であり、検診の受診意思が高い傾向が認められた。一方で、HPV ワクチンを接種したいと思うかの設問に対し、「接種したことがある」「接種したい」が 68%、「接種したくない」「わからない」が 32%であり、先行研究に比べて低率であった。HPV ワクチンを「接種したくない」「わからない」理由として、「メディアで副作用の問題を知って」など、副作用に対する懸念の記述が 7 割を占めた。

考察： 【研究①】 CIN1~3 と子宮頸がんの 8 の病期の仮想の健康状態について、3 つの測定法を用いた効用値を得た。得た効用値は EQ-5D よりも SG で高い傾向であった。SG は回答者のリスク回避的傾向によって過大評価された可能性がある。SG と TT0 は標準偏差が大きく、回答者の設問への理解が足りなかった事が要因の一つと考えられる。一方で、選択肢を用いて評価を行う EQ-5D が回答のばらつきが少なく、本研究においては利

用しやすい評価法であったと考えられる。1施設のみの調査であることに本研究の限界がある。本研究で得た効用値は、海外より引用した先行研究よりも低い値となった。国による違いの他、シナリオによるバイアスも考えられる。本研究で得た結果を費用効用分析に使用する場合には、感度分析を適切に行う必要がある。【研究②】比較した細胞診、併用診および HPV 後細胞診の中で、併用診が最も得られた累積期待効果が高く、費用効果的であるという結果を得た。更に、併用診と HPV 後細胞診は検診受診率とワクチン接種率に応じて、現状よりも得られる効果が大きく、かつ、費用が節減される場合のあることが認められた。わが国では 2 つの HPV ワクチンに関する費用効果研究があるが、本研究はわが国で測定した独自の効用値を用い、かつ、HPV 検査を用いた予防ストラテジーの費用効用分析を行った初めての研究である。モデルによる分析は不確実性が存在するため、組み込んだ設定値を一定の範囲で変化させる感度分析を行ったところ、分析結果の頑健性が示された。【研究③】本研究の結果は、調査を行った女子看護学生の子宮頸がんと HPV についての知識や、検診の受診歴・受診意思が、先行研究に比べて高率もしくは同程度であった。一方で、HPV ワクチンの接種意思については、積極的接種勧奨中止以前に実施された先行研究に比べ低率であった。非看護系学生との比較や、ワクチンの積極的接種勧奨中止前の意識との直接比較は行っており、あくまで調査時点の学生の意識調査に基づいた考察にとどまるが、本研究で明らかとなった副反応への懸念について、適切な検証接種対象者や保護者への丁寧な説明を行うことが求められる。

結論： 本研究では、いくつかの限界があるものの、わが国で測定した効用値を用いた費用効用分析において、最も高い累積期待効果 (QALYs) を得た予防施策は、100%受診率、80%ワクチン接種率での 5 年間隔併用診であった。また、ワクチン接種がない場合では 100%受診率の 3 年間隔併用診が一番高い効果を得た。わが国の女子看護学生を対象として測定した効用値は、海外の値よりも低く、がんの前駆病変でも深刻に受け止める傾向がある。HPV ワクチン接種については、副反応への懸念について、その適切な検証および検証結果に対応した説明を行う必要があることが確認された。

わが国の政策決定者が子宮頸がんの予防施策を検討する際に、本研究の経済評価と意識調査の結果が判断の一助となることを望む。

(3, 993 字)