



診断テストがヘルスケアに与える影響

Dr. Peng Yin 医学博士

アボットラボラトリーズ診断薬部門
(ADD)大中国圏/韓国地域科学担当責任者



バックグラウンド

- 腹部外科医 腹部外科学で学位を取得
- 分子ウイルス学で博士号を取得
- ハーバード大学医学部にて、分子生物学、細胞生物学、がん生物学の分野のポストドクトラル・トレーニングを受ける
- アメリカのバイオテック/製薬会社にてシニア・サイエンティストを勤める
- アボットラボラトリーズ診断薬部門 (ADD)にて大中国圏/韓国地域科学担当責任者を勤める



患者の健康に重要な診断テスト

患者が医者に健康状態を説明



医者が必要な診断試験を指示



診断試験の結果に特に注目し、すべての情報に基づいて医者が診断を下す



患者が適切な治療を受ける



- 診断をまったく行わなかったり、必要な診断を一部行わないか、診断が遅れる場合、余計なヘルスケアコストが生じることになりかねない
- 診断が成功と適切な治療が行われたかを、患者の健康に基づいて判断する
- 適切な**診断テスト**を行うことが、このプロセスの鍵であり、すべては適切な診断試験から始まる

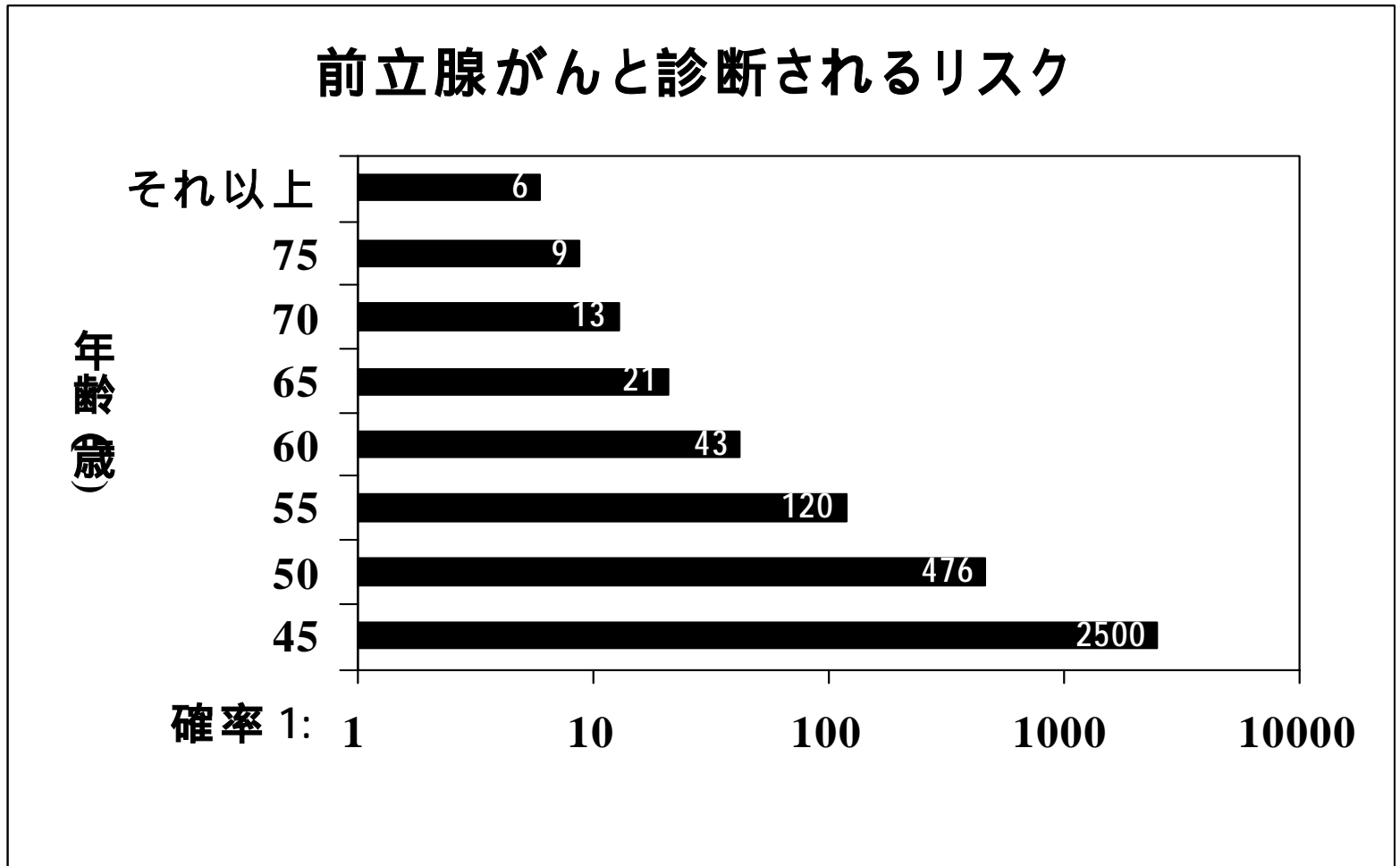


診断テストがヘルスケアに与える影響の例

- 前立腺がんの診断
- 乳がんの診断
- B型肝炎の診断



前立腺がん - 年齢に関係性がある“がん”



アメリカでは、前立腺がんは最も一般的な“がん”であり、第2位の男性死亡原因となっている。

* データソース: アメリカがん協会、2003年



日本における前立腺がんの発生率*

- 1981年以來、がんは日本人の死因の第一位を占めており、2002年には総死亡者数の31%に相当する 304,286人が、“がん”のために死亡した。
- 現在、55才以上の男性における前立腺がんの発生率は、およそ1.2%から1.8%である。
- 前立腺がんによる死亡者数は、過去30年間に4倍に増加した。
- 日本は最も急速に人口の高齡化が進行している国であり(2025年までに日本の人口の26%が65才以上になると推定されている)、2015年までにさらに3倍に増加すると推定されている。

*デ・タ・ソ・ス:厚生労働省大臣官房統計情報部統計

*Watanabe, Hiroki. 2001. Mass Screening program for prostatic cancer in Japan. Int. J. Clin. Oncol. 6: 66-73



“がん”との闘い

早期発見とスクリーニング

治療が成功する可能性を高めるため、がん患者を病気の初期段階で発見する

治療

がん治療を成功させるためには、主部であれ、体の他の部位に転移した場合であれ、体の局部に広がったがん細胞を、すべて取り除かなければならない。

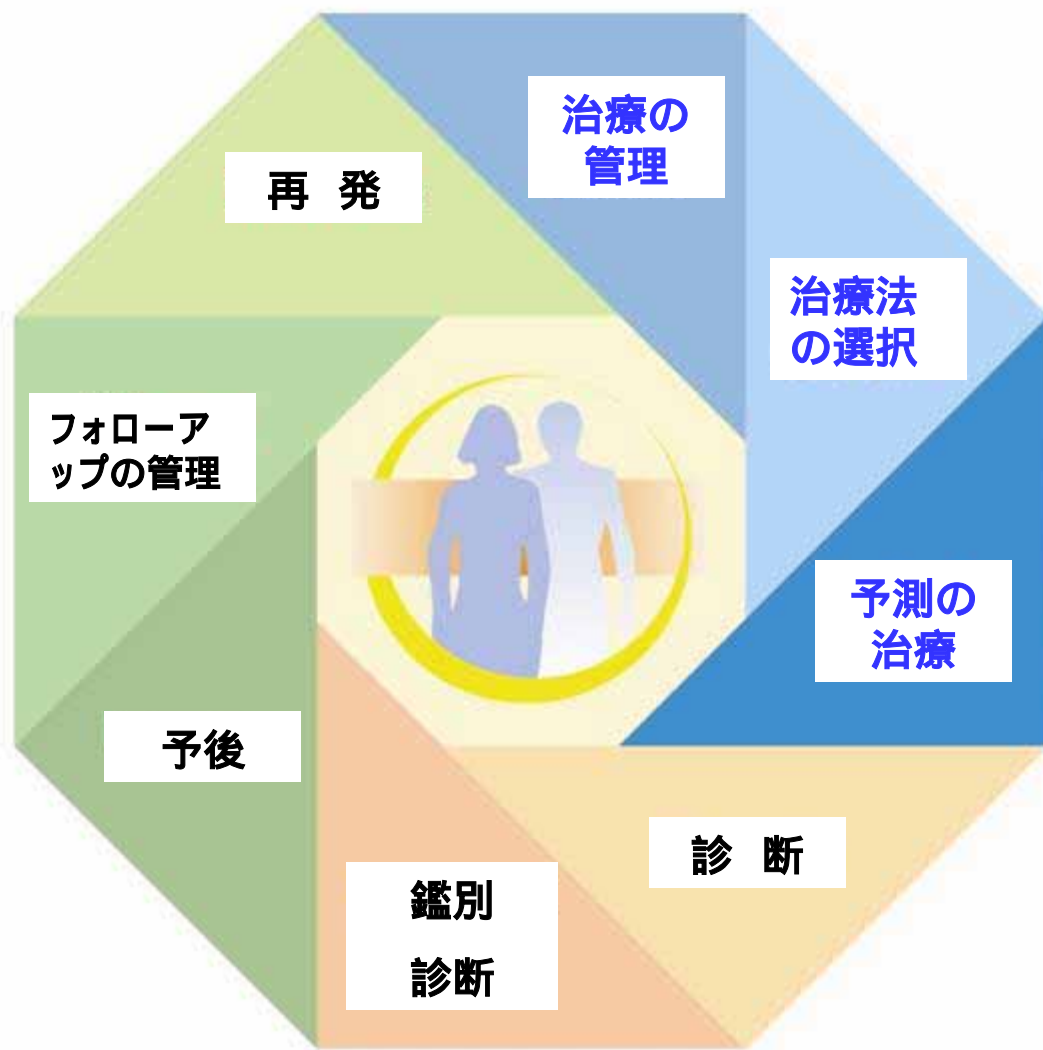
Monitoring

腫瘍抗原アッセイは、予後の患者の腫瘍の再発のモニタリングに有益である

“がん”は、いつ、どの臓器の、どの細胞に発生するか予測できない。

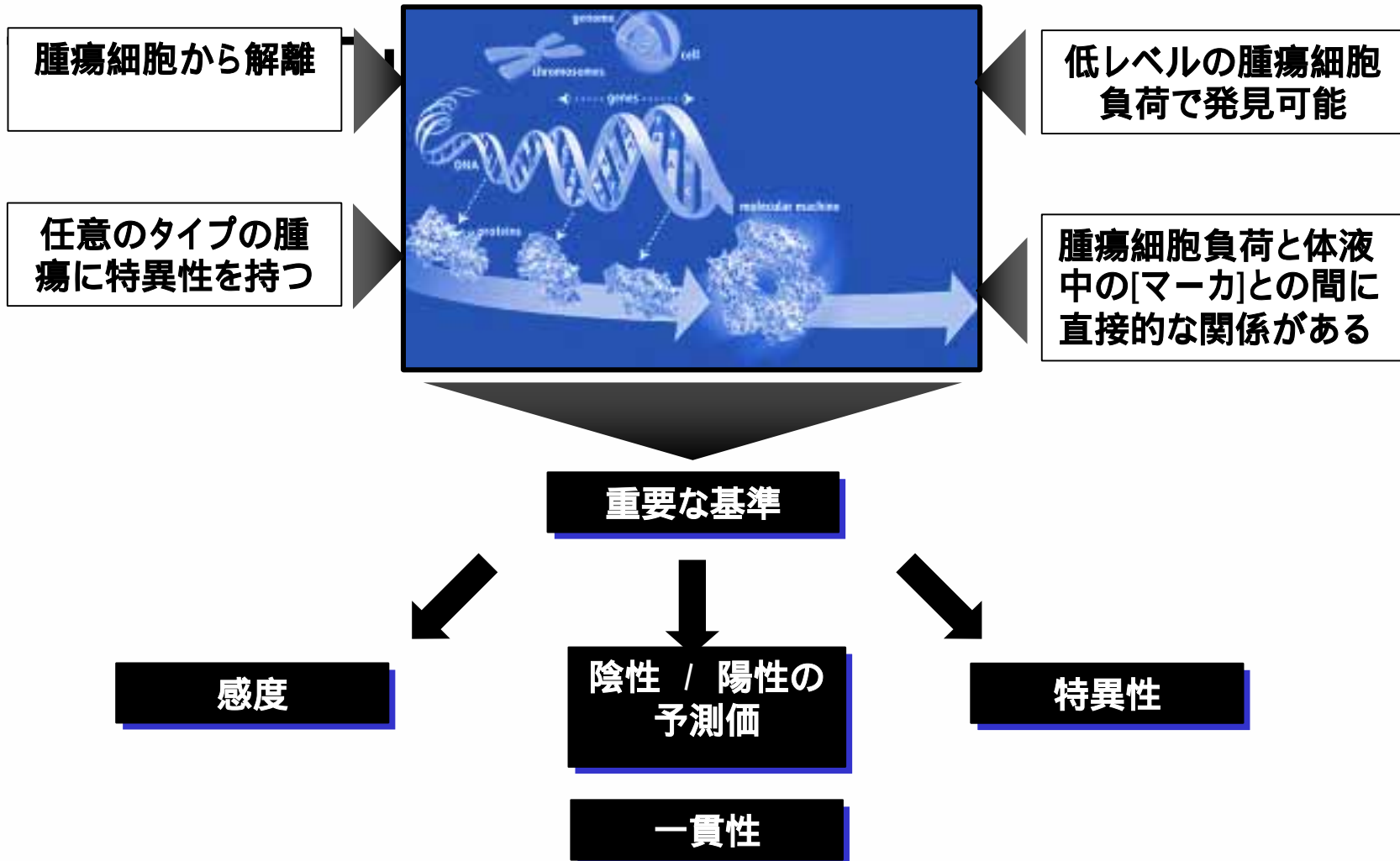


腫瘍の治療は病気のあらゆる段階に適用可能





理想的な腫瘍マーカー: 前立腺特異抗原 (PSA)





前立腺がんの早期発見

前立腺の異常

前立腺肥大症(BPH): 中年男性の間に非常に広く見られる、前立腺の肥大である

BPH



PCa

前立腺がん(PCa): 初期の発見と治療を行った場合、生存率が最も高くなる

トータルPSAテスト

増加がゆっくりで、低値な場合、前立腺肥大症であることが考えられる

[PSA]

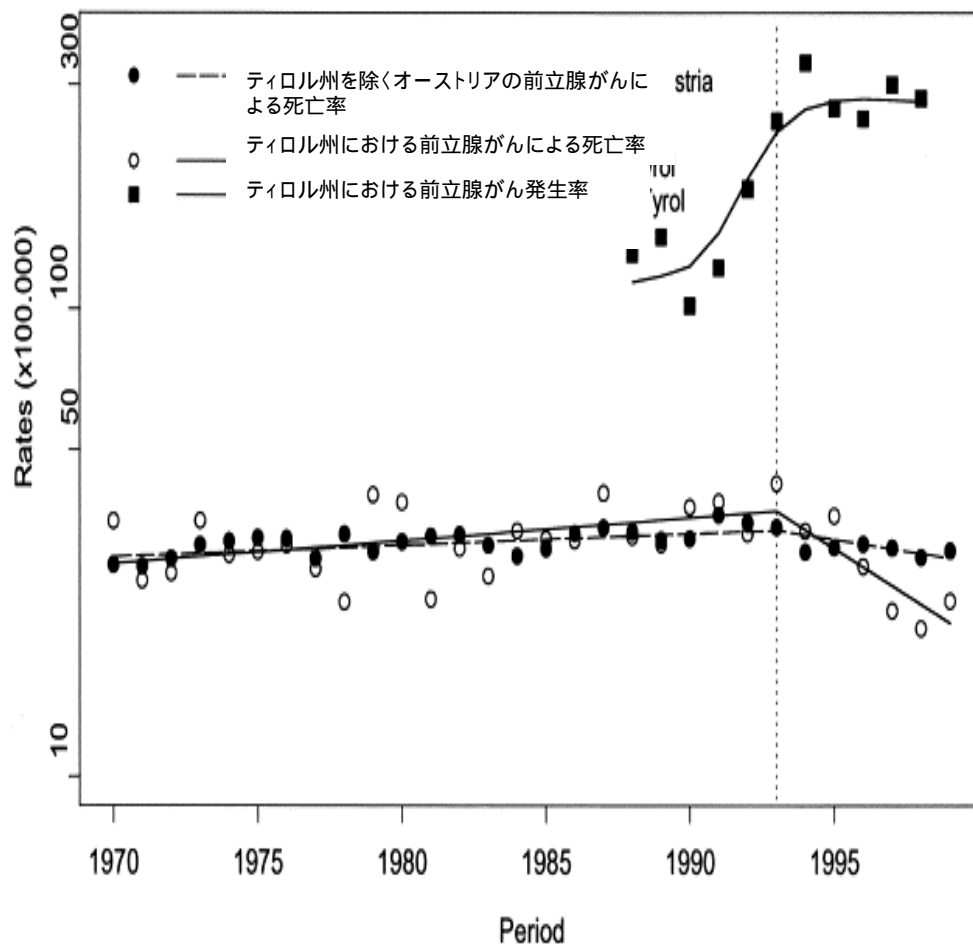
増加が早く、高値な場合、前立腺がんであることが考えられる

腫瘍が器官の外に広がる前に、“がん”を早期に発見し、効果的な治療を行うことで、死亡率を低下させることができる。



PSAテスト – 死亡率に与える影響

- オーストリア・ティロル州の45才から75才の男性に対し、PSAテストを実施
 - すべての男性のうち、3分の2が、初めの5年以内に、少なくとも1度テストを受けた
- 前立腺がんの初期の段階への大規模な移行が、器官に限定された前立腺がんの増加がみられた。
- オーストリアにおける死亡率が低下した
- ティロルとオーストリアの他の地域の間で、前立腺がんの死亡率の傾向に、大きな違いが見られる





PSAテスト – 死亡率に与える影響 – 日本

➤ 前立腺がんのスクリーニングを21地域で実施したところ、実施から10年間に、前立腺がんによる死亡率が60%減少した。

Nakamura, T. et. al. 1997. The efficacy of prostatic cancer screening in view of death reduction.

Prev. Nephrol. Urol. 5: 72-73.

➤ 同様に、スクリーニングが実施された100地域において、スクリーニングを実施していない200地域と比較して、死亡率が55%減少した。

Watanabe, H. 1993. Present status of prostatic mass screening in Japan.

Jpn. Med. J. 3600: 27-34



PSAテスト – 経済に与える影響 – 日本*

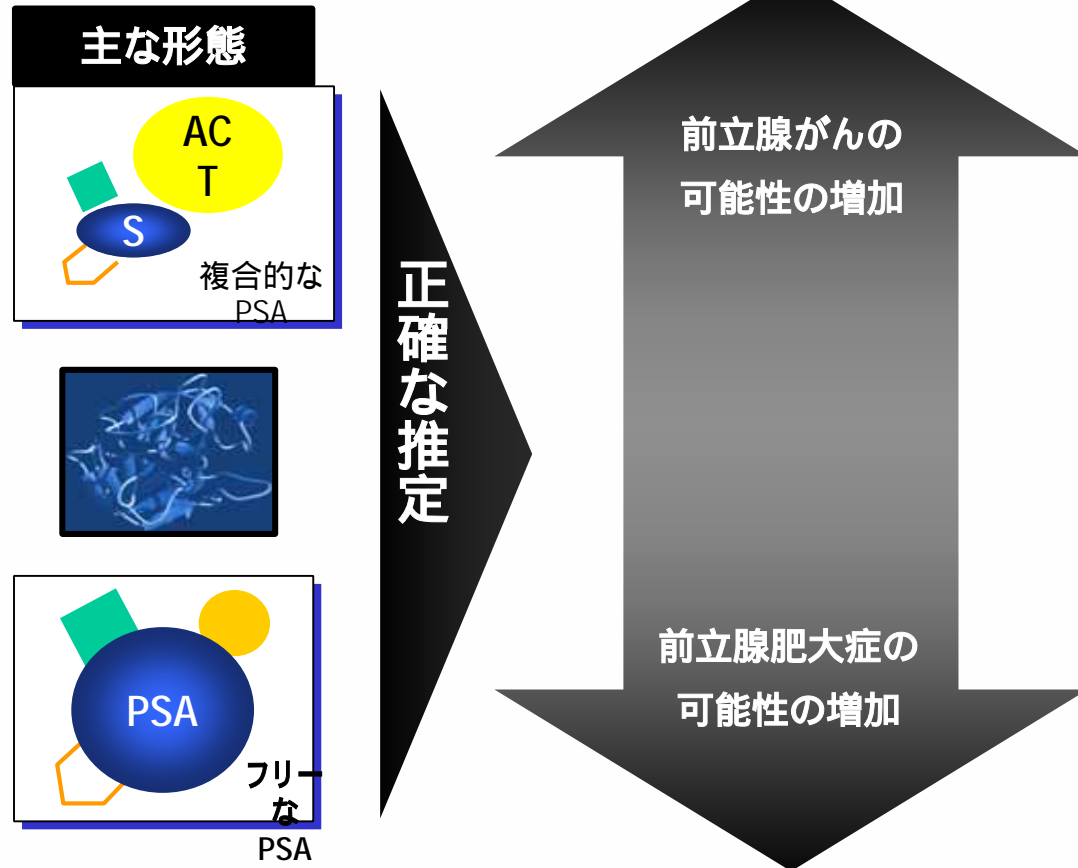
前立腺がんのスクリーニングを実施した場合、予想されるその効果に対してかかるコストは、50才から59才の男性について、1例あたり年間およそ73,000円であった(ヒサミチ・チームの試算方法による)。

しかしながら、70才以上の男性については、このコストはマイナスであった。これはスクリーニングを実施することで、公的資金を節約できることを意味している。

*Watanabe, Hiroki. 2001. Mass Screening program for prostatic cancer in Japan. Int. J. Clin. Oncol. 6: 66-73



改善されたPSAテスト、%フリーPSA (PSA F/T比) より優れた感度と特異性



- Total PSAに対するFree PSAの割合 $\times 100 = \% \text{ Free PSA (PSA F/T比)}$
- % Free PSA が低い場合、前立腺がんであることが考えられ、% Free PSA が高い場合、前立腺肥大症であることが考えられる。
- 臨床医が前立腺肥大症と前立腺がんを区別するのに役立ち、患者に対する不必要な生検の件数を減らすのにも役立つ。*



前立腺がん診断のまとめ

- 前立腺がんのスクリーニング検査を実施した日本の地域で、成人男性の致死率が低減することが実証されている
- スクリーニング検査は経済的に有効である
- 遊離PSA値検査を併せた前立腺がん検査を実施すれば、生検などの侵襲的処置が不要になりうる
- 前立腺がんの可能性を明らかにすることにより、医師と患者が適切な判断を下せる



ヘルスケアにおける有効な診断検査例

- 前立腺がん診断
- 乳がん診断
- B型肝炎診断



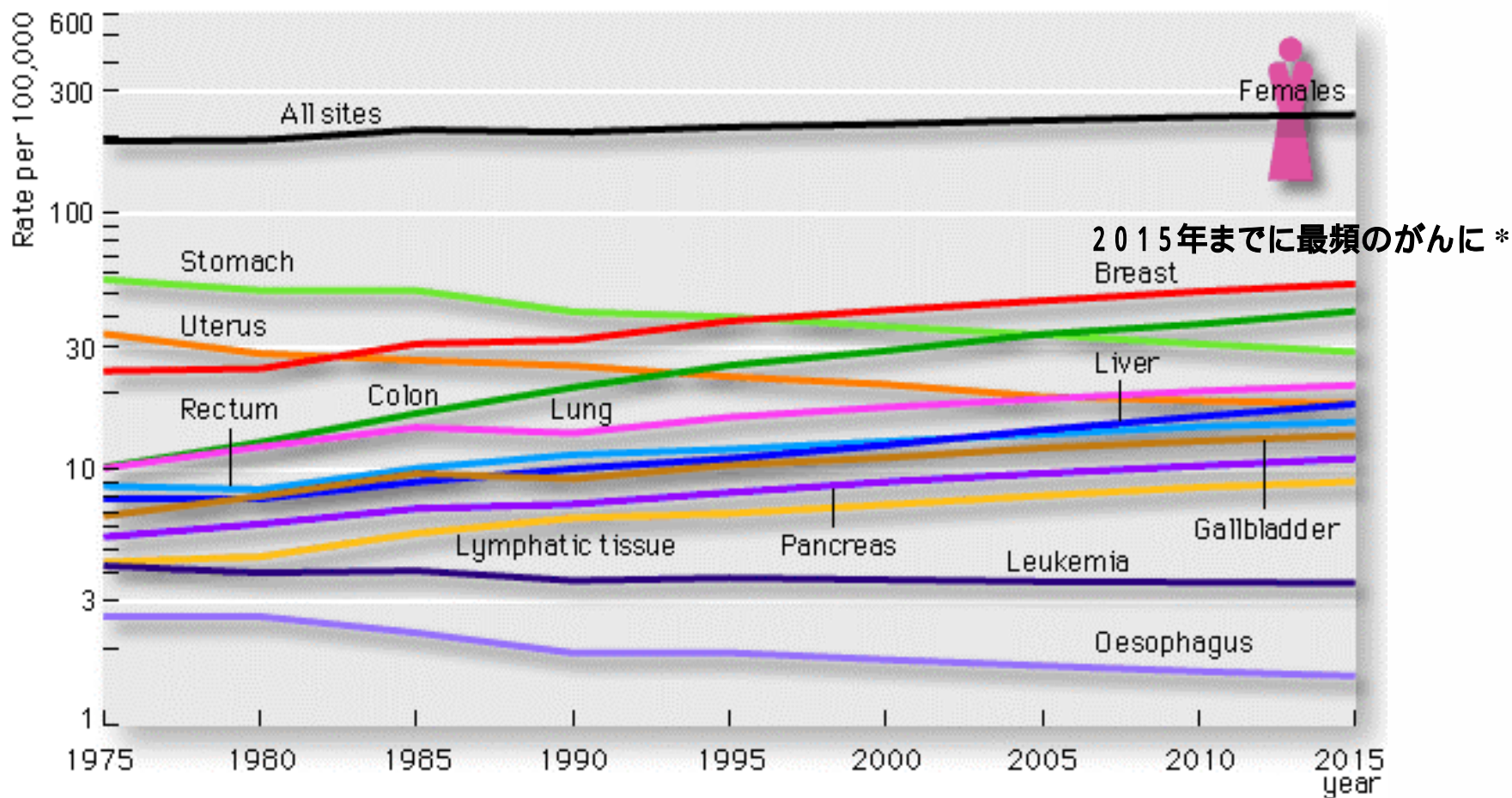
乳がんの統計

- 世界中の女性に共通してみられる疾患
- 2002年における新規症例数 ~203,500 *
- 2002年における死亡患者数 ~39,600 *
- 高い致死率 *
- 早期発見と治療法選択の改善が必要

* 米国がん学会 2002年



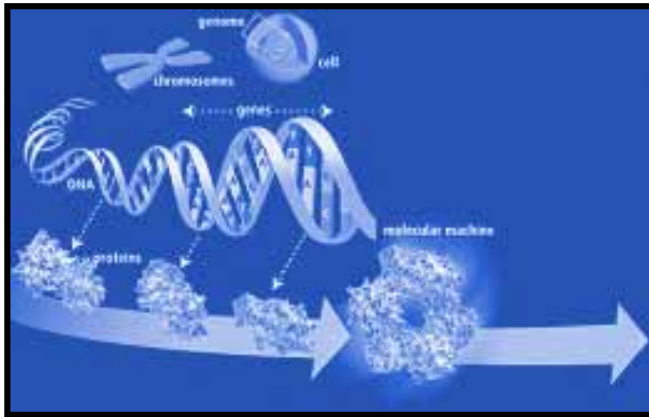
日本における乳がん



*デ - タ・ソ - ス: Vital Statistics of Japan, Statistics and Information Dept., Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labor and Welfare



“がん”は遺伝病



“正常な細胞の染色体は(正常な)倍数体であるものだが、がん細胞はほとんどすべて異常な相補染色体を含んでいる。”

Bert Vogelstein

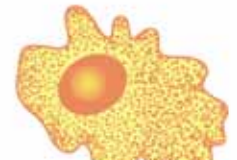
ジョンズホプキンス大学医学部

がんの転移は特定の遺伝子が発現してはじめて起こる。これらの遺伝子で発現されるタンパク質は、がん細胞が他の組織に浸潤したり、血管壁に侵入するために必要な酵素である。¹

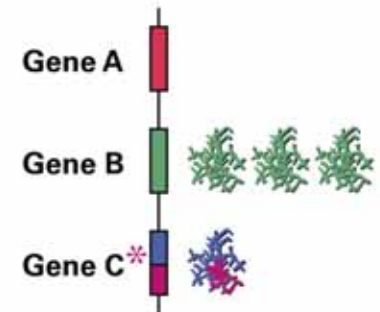
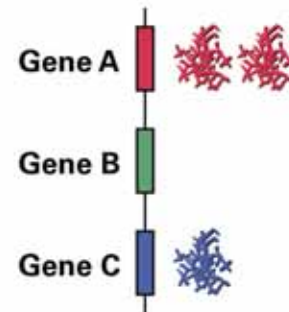
Cells and Gene Expression II



Normal cell



Cancer cell





医療を革新する遺伝子診断

分子レベルの分析で疾患の管理と予見
。。。医療の最適化のために



遺伝子の疾病管理

- 疾病を早期に正確に発見し、最も効果ある治療法を選択できる
- 予後と再発危険性のモニタリング
- 投与薬剤の選択に有用
- 治療効果のモニタリング

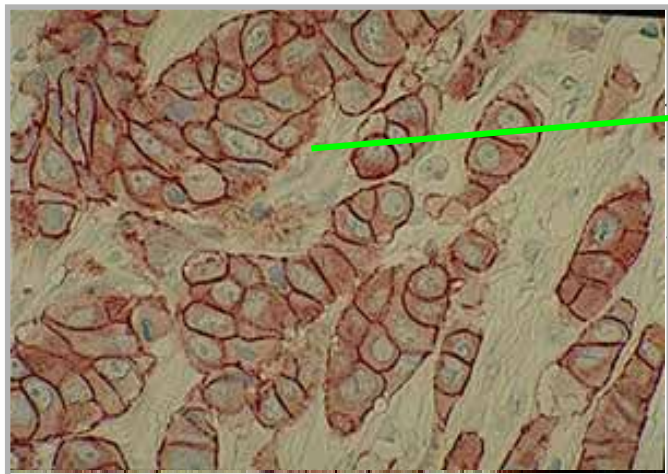
介入... 中断... 管理



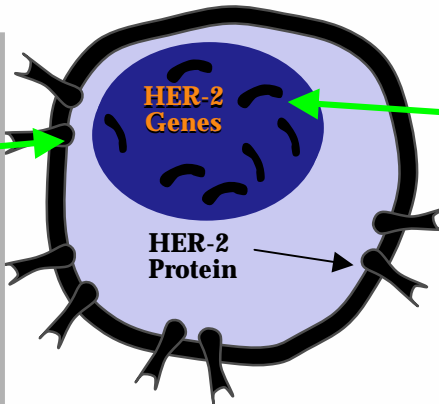
HER-2 FISHは IHCを越える検査法

- ヒト上皮成長因子受容体-2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2)
(C-erbB-2 または HER-2/neu)
- 膜結合型タンパク質受容体- 治療ターゲットとして最適
- 乳がん細胞で過剰発現 (原発性乳がん細胞の25-30%で観察される)

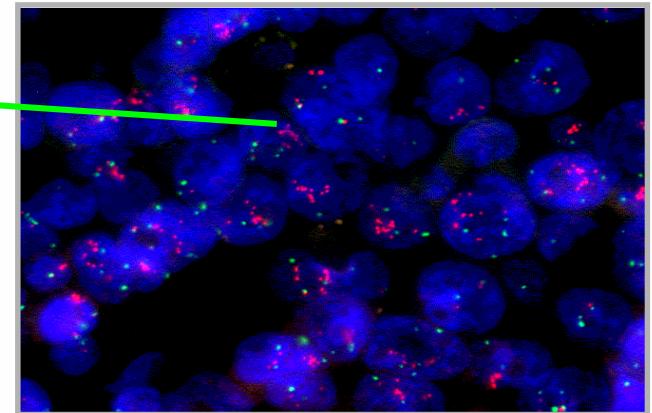
IHCによるタンパク質発現



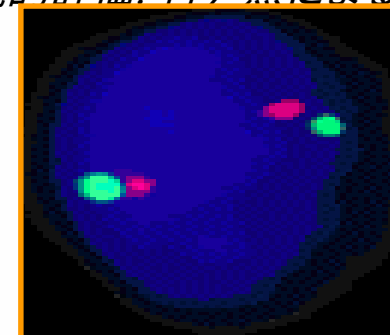
IHC の標的 = HER-2 タンパク質
 染色強度によるスコア化
 0, 1+, 2+, 3+



FISHによる遺伝子増幅



FISH の標的 = HER-2 遺伝子 (DNA)
 客観的評価: 有 / 無による判断



正常発現

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization (蛍光 in situ ハイブリダイゼーション)

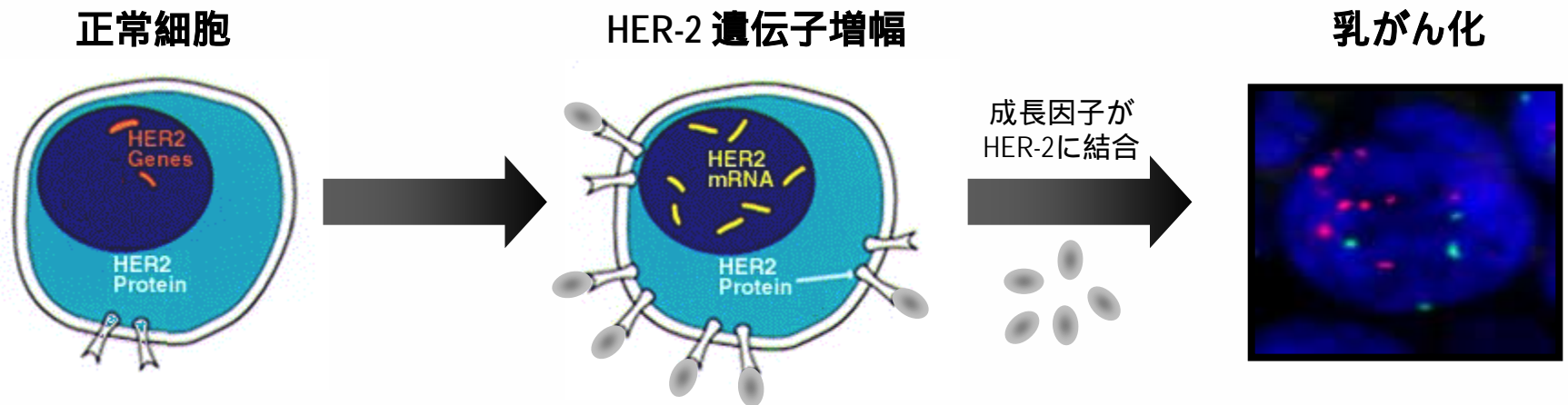
IHC: Immunohistochemistry (免疫組織化学)

M. Press, S. Anderson, N. Dybal, G. Lieberman, R. Mass



HER-2 乳がんの分子マーカー

- ヒト上皮成長因子受容体-2 (C-erbB-2 または HER-2/neu)
- 膜結合タンパク質受容体- 治療ターゲットとして最適
- 乳がん細胞で過剰発現 (原発性乳がん細胞の25-30%で観察される)



初回診断後の平均余命

- HER-2 過剰発現 3年
- HER-2 正常 7年



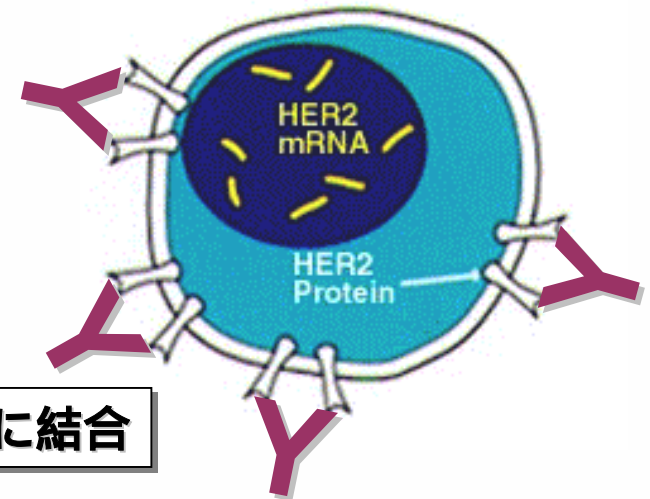
乳がん治療の選択肢

Herceptin 治療

Genentech
In Business for Life.



Herceptin[®]
Trastuzumab
anti-HER2 monoclonal antibody



MAb がHER-2に結合



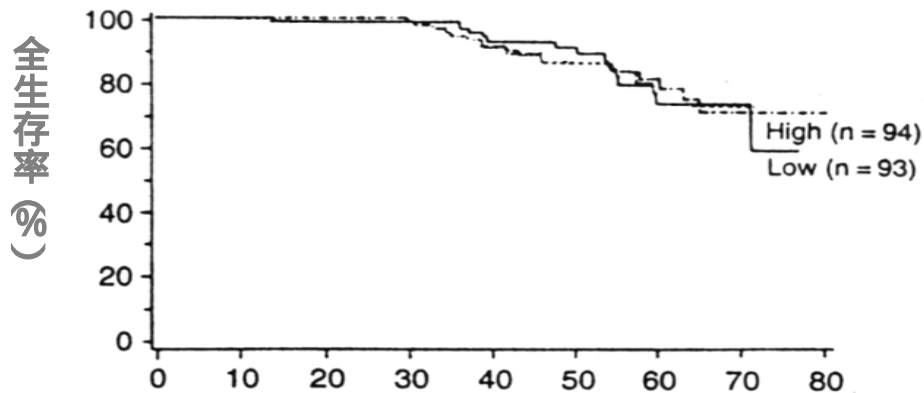
乳がん細胞が死滅

- Herceptin[®]は抗-HER-2 MAb として開発
- 高いアフィニティでヒト上皮成長因子受容体2に結合
- 抗体依存細胞毒の仲介物質



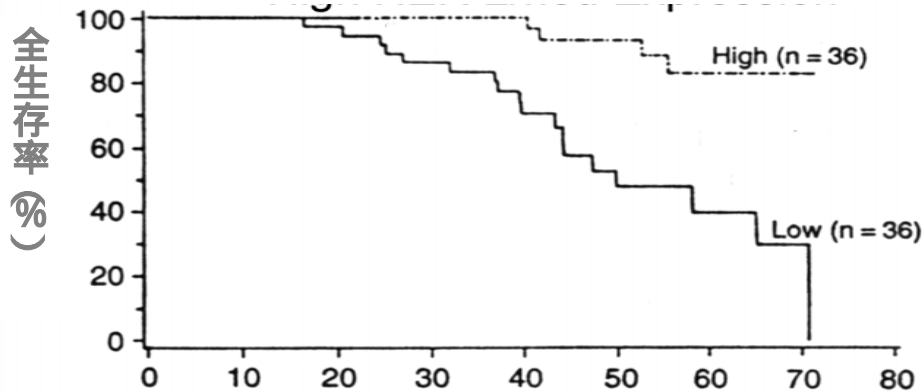
HER-2/neu の期待される治療効果

低HER-2/neu発現患者



HER-2/neu発現量の低い患者では、抗がん剤の高投与量下でも無効

高HER-2/neu発現患者



HER-2/neu発現量の高い患者では、抗がん剤の高投与量下で有効

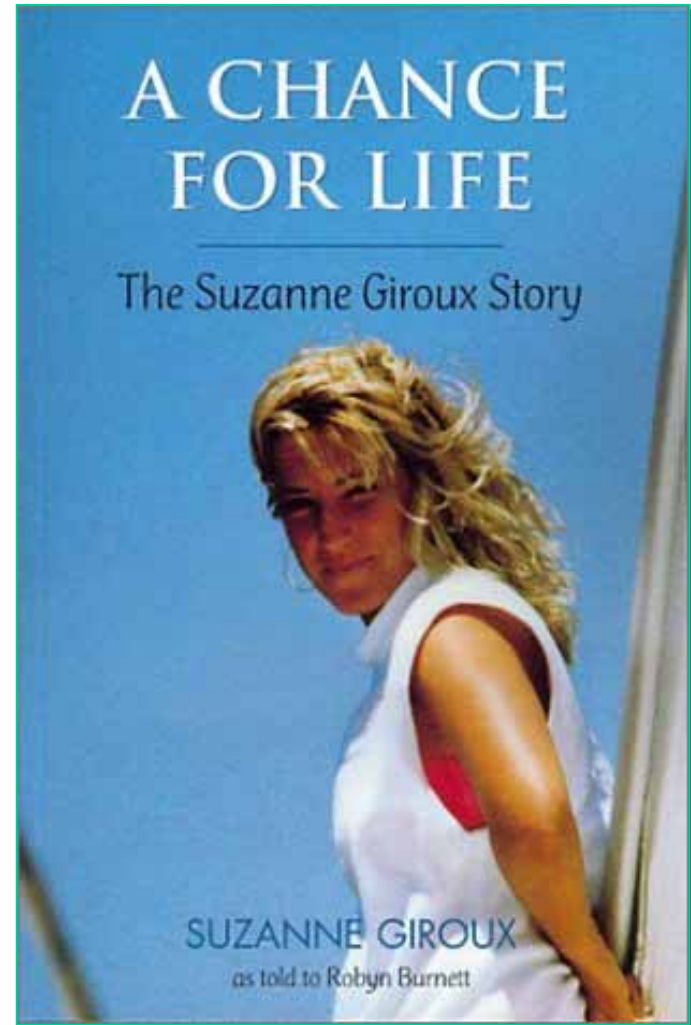
投与(治験)開始後の月数

*Muss, H.B. et al, NEJM 330: 1260-1226, 1994.



遺伝子診断と標的治療は非常に有効

- 1991年 乳がんと診断(当時24歳)
 - 切除、化学療法、放射線療法
- 6年後に再発
 - 余命1年未満と宣告される
 - 検査で HER2 陽性
 - 1997年、Herceptin 治験に参加
 - 多年に渡り、乳がんの社会意識の普及に精力的に活動



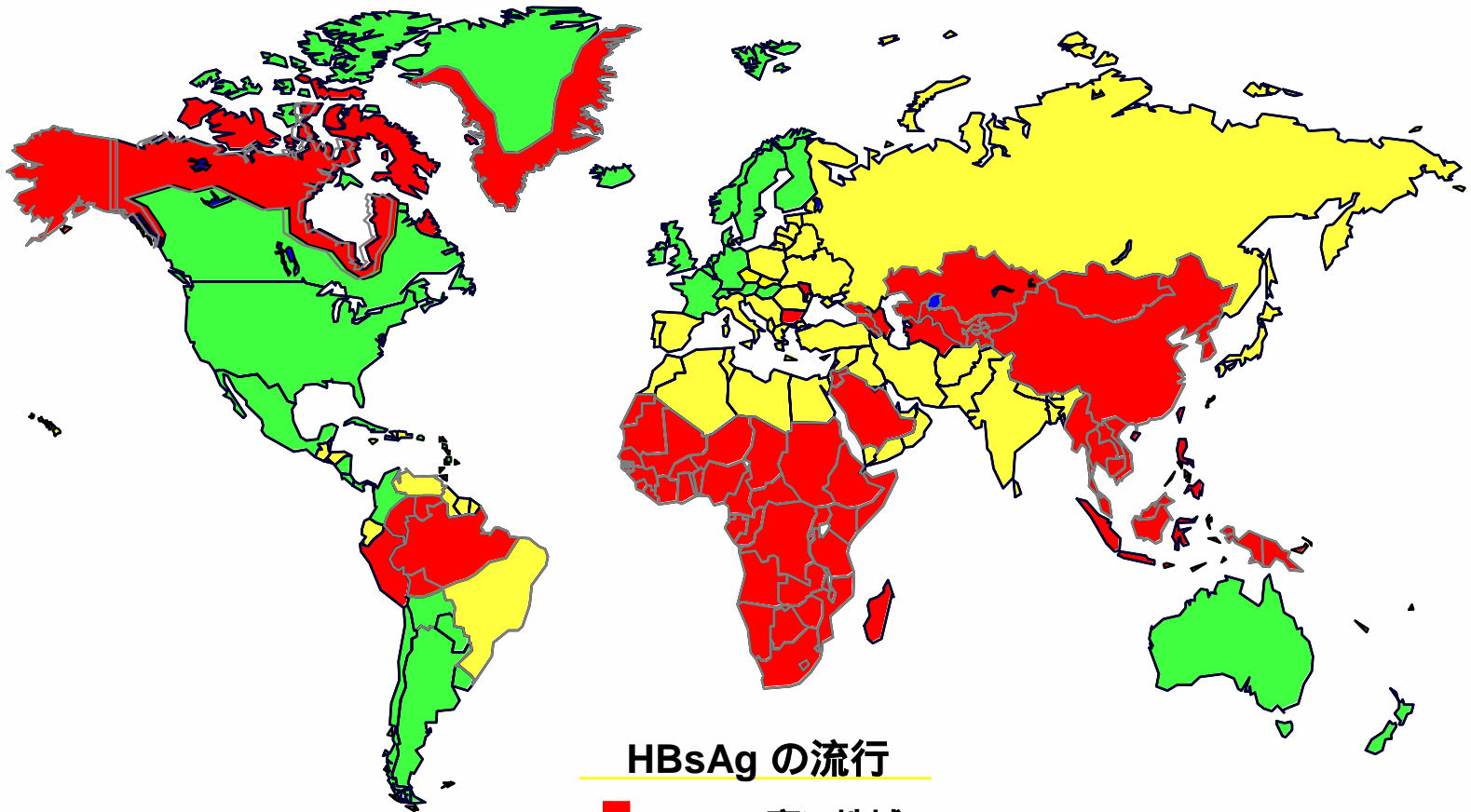


ヘルスケアにおける有効な診断検査例

- 前立腺がんの診断
- 乳がんの診断
- **B型肝炎の診断**



慢性HBV感染者の地理的分布



HBsAg の流行

- >8% - 高い地域
- 2-7% - 中度
- <2% - 低い地域



B型肝炎ウィルスの感染経路

- 性交渉
- 母子間感染
- 非経口感染(輸血等)



B型肝炎 – 臨床的特徴

- 潜伏期間: 平均 60-90 日
(最短 45日-最長180 日)
- 黄疸発症率:
5年未満: <10%
5年以上: 30%-50%
- 急性症例での死亡率: 0.5%-1%
- 慢性化率: 5年以上経過で30%-90%
- 慢性肝疾患による早期死亡率: 5年以上経過で2%-10%



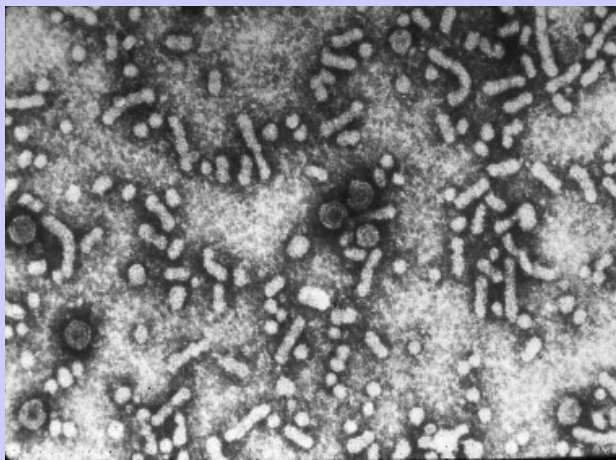
B型肝炎ウイルス感染への対策 米国

目 標

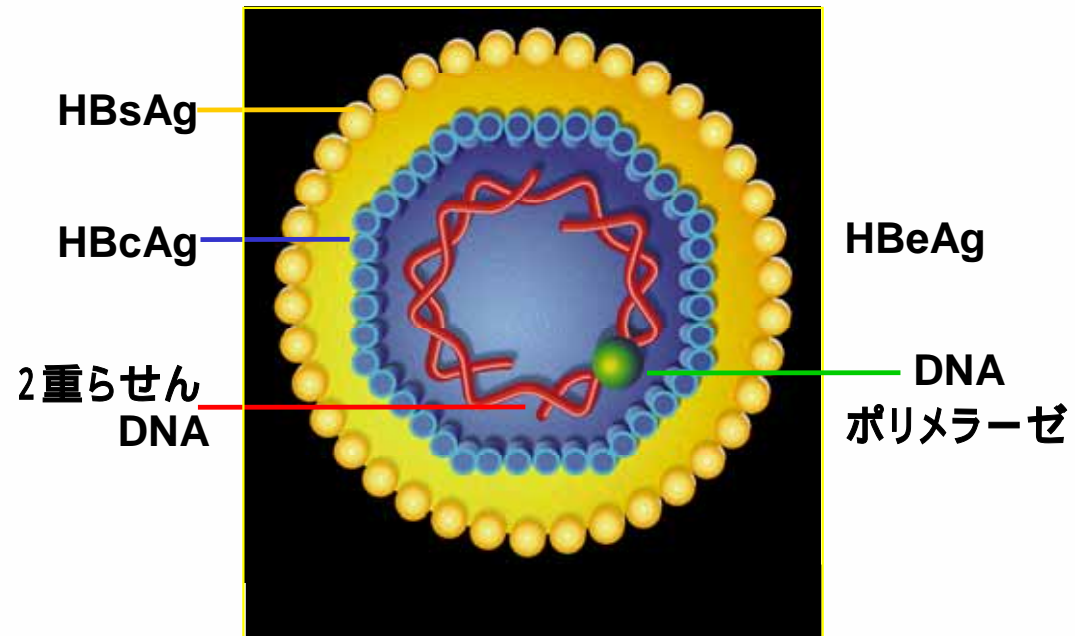
- 慢性HBV感染の防御
- 慢性肝疾患の防御
- 原発性肝がんの防御
- 急性症候性 HBV 感染の防御



B型肝炎ウイルス



写真出典: Centers for Disease Control and Prevention





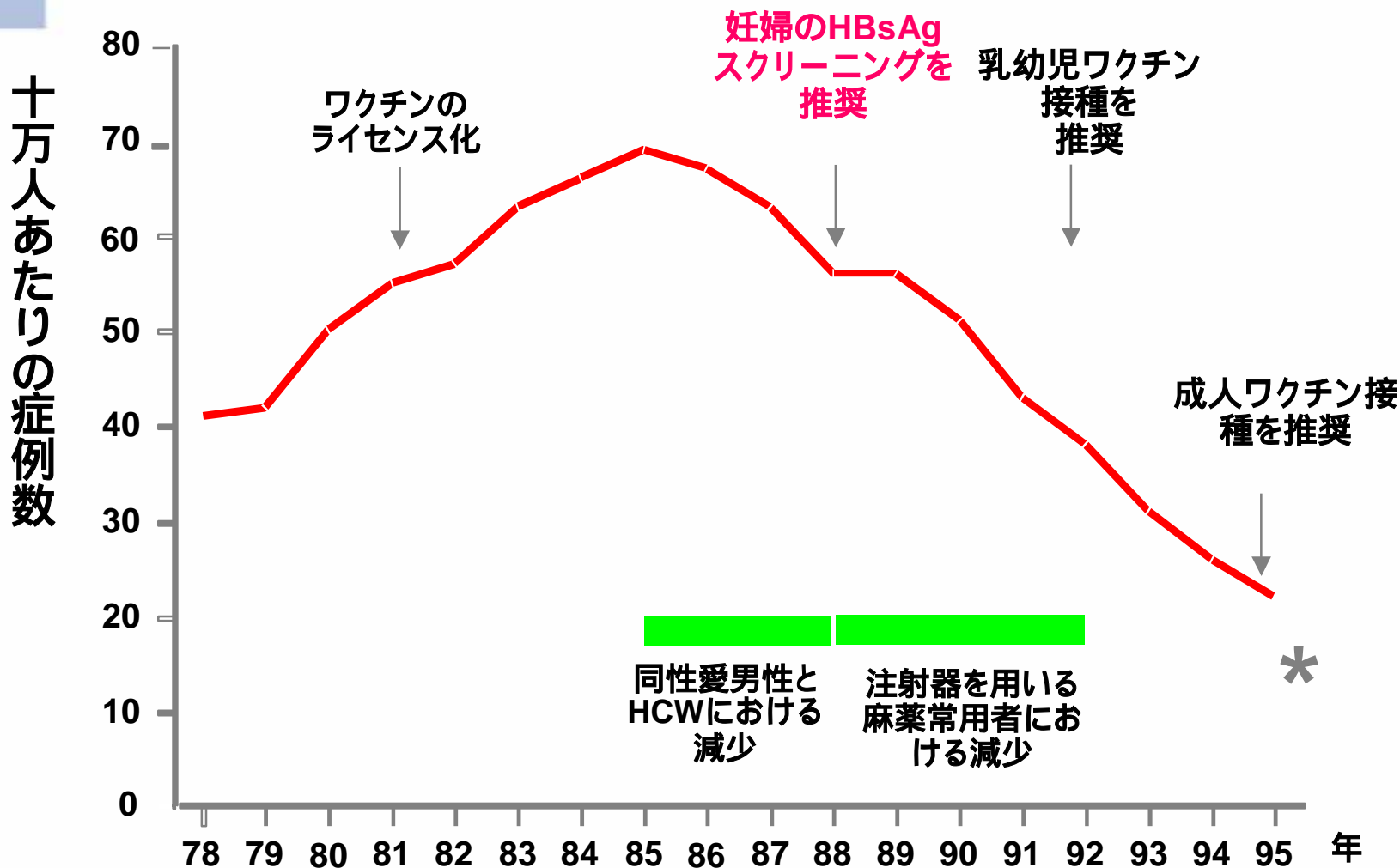
B型肝炎診断マーカー

- **HBsAg**
 - 6ヶ月以上のHBsAgの存続は患者の慢性移行能を示す
- **HBeAg**
 - 相対的な感染力を示す
- **Anti-HBe**
 - HBeAgからAnti-HBeへのセロコンバージョンは回復を示す
- **Anti-HBs**
 - HBsAgからのセロコンバージョンは感染の既往を示す

- **Anti-HBc IgM**
 - 急性/感染初期と、慢性期もしくは回復期との識別
- **Anti-HBc**
 - 慢性化の判断に有用



急性B型肝炎の推定発症数 米国 1978-1995





輸血すべきか せざるべきか...

血液は希少で
高価な資源...

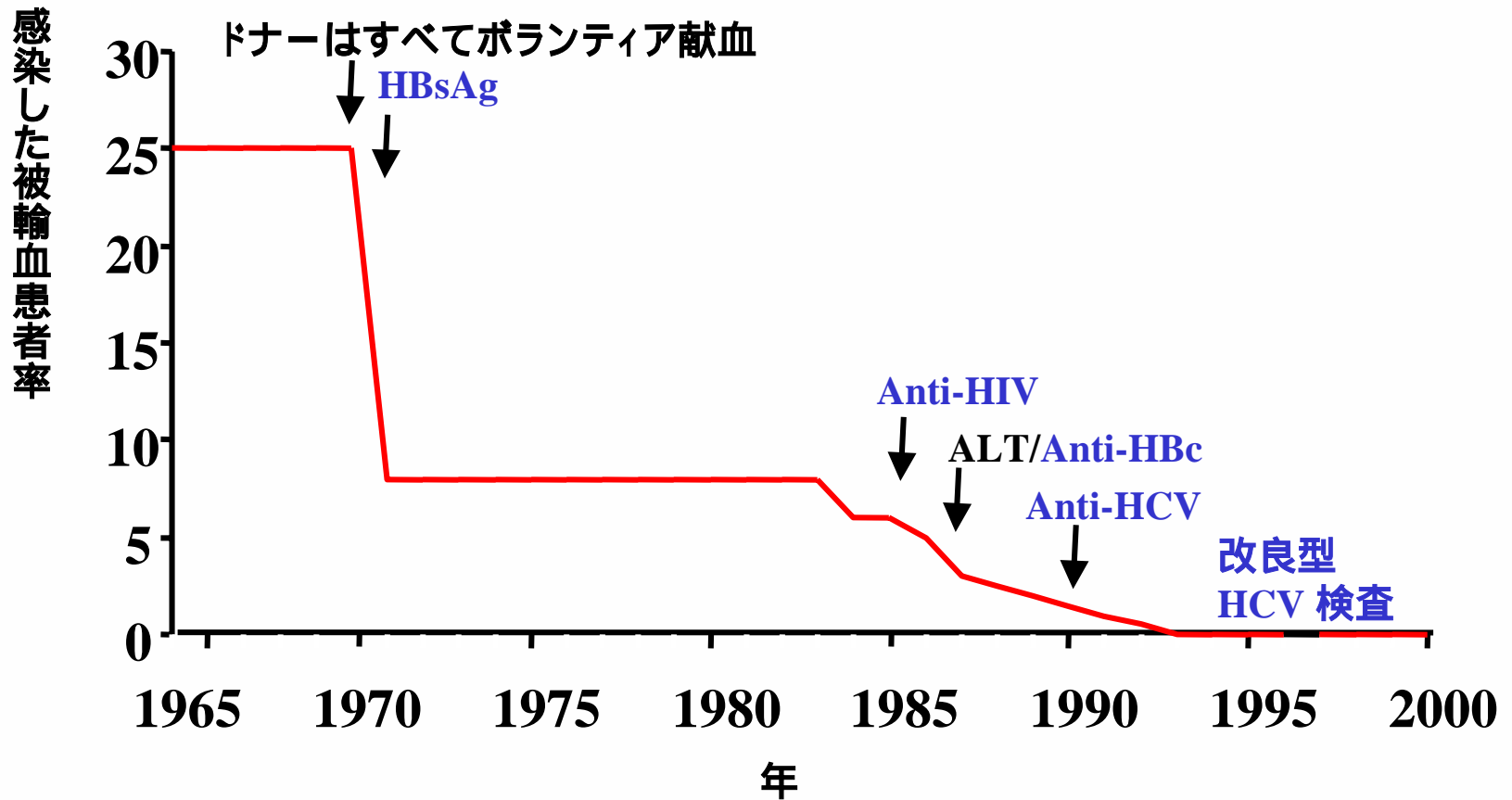


血液由来の疾病
HBV, HCV, HIV





スクリーニング検査実施による 輸血後のHBV, HCV, および HIV 発症の減少





B型肝炎診断 – その有効性

- 血液供給の安全性を向上
- 母親のキャリアの発見とその早期の治療により、小児における慢性HBV感染の低減
- 慢性HBV感染者の発見と治療に寄与
- HBV感染の防止と慢性感染者の低減で肝がんも低減



診断テストがヘルスケアに与える影響

結論

優れた診断検査でヘルスケアを大きく改善:

- 早期診断を可能にする
- 正確な診断により適切な治療に結び付ける
- 患者の健康状態を改善する
- 疾病死亡率を低減させる