

表 16 Pain に関する有意差表

Pain					
	0	1	2	3	4 以上
0					
1	×				
2	×	×			
3	×	×	×		
4 以上	×	×	×	×	

表 6・表 16 有意差表

各指標ごとに、該当数 0 個、1 個、2 個、3 個、4 個以上の 4 群の中の計 10 通りの組み合わせのうちどれが有意差 ($p < 0.05$, 片側検定) があるかを示したものを。

網掛け+「○」が有意差あり、「×」が有意差なしを表している。

(3) 嗜好品と QOL

a.) 喫煙・非喫煙群の健康効用値

表 17 調査対象群の喫煙状況

喫煙状況	例数	年齢 (平均±S.D.)
吸う	49	75.1±6.3 歳
以前吸っていた	55	76.4±5.7 歳
吸わない	278	75.2±6.7 歳

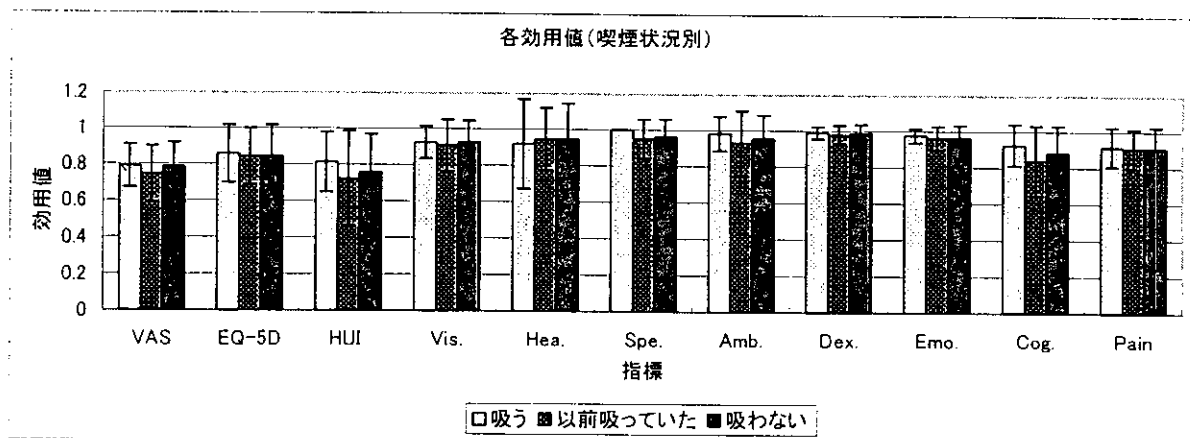


図 16 喫煙状況別の各指標の動き

それぞれの指標別、喫煙状況別に効用値の平均を示した。誤差範囲は S.D. で表してある。

表 18 喫煙状況間の有意差表

各指標ごとに、「吸う(1)」「以前吸っていた(2)」「吸わない(3)」3群の中の計3通りの組み合わせのうち、どれが有意差 (p<0.05、片側検定) があるかを示したもの。網掛け+「○」が有意差あり、「×」が有意差なしを表している。

	VAS	EQ5-D	HUI	Vis.	Hea.	Spe.	Amb.	Dex.	Emo.	Cog.	Pain
1-2	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×
2-3	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1-3	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

b.) 飲酒・非飲酒群の健康効用値

表 19 調査対象群の飲酒状況

飲酒状況	例数	年齢 (平均±S.D.)
飲む	149	74.8±6.7 歳
以前は飲んだがやめている	27	75.3±6.4 歳
飲まない	203	75.8±6.5 歳

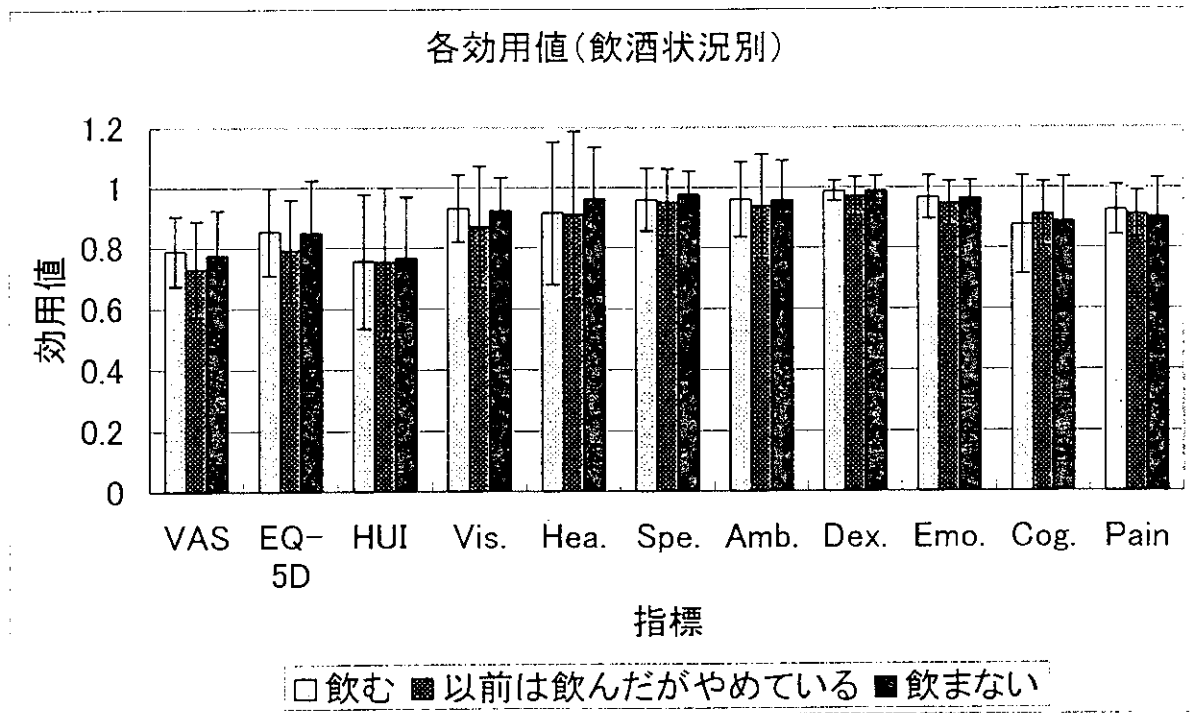


図 17 飲酒状況別の各指標の動き

それぞれの指標別、飲酒状況別に効用値の平均を示した。誤差範囲は S.D. で表してある。

表 20 飲酒状況間の有意差表

各指標ごとに、「吸う(1)」「以前吸っていた(2)」「吸わない(3)」3群の中の計3通りの組み合わせのうち、どれが有意差 (p<0.05、片側検定) があるかを示したもの。網掛け+「○」が有意差あり、「×」が有意差なしを表している。

	VAS	EQ5-D	HUI	Vis.	Hea.	Spe.	Amb.	Dex.	Emo.	Cog.	Pain
1-2	○	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×
2-3	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
1-3	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	○

(4) VAS-QOL (主観的健康満足度) と HUI 効用値 (客観的 QOL) の関係

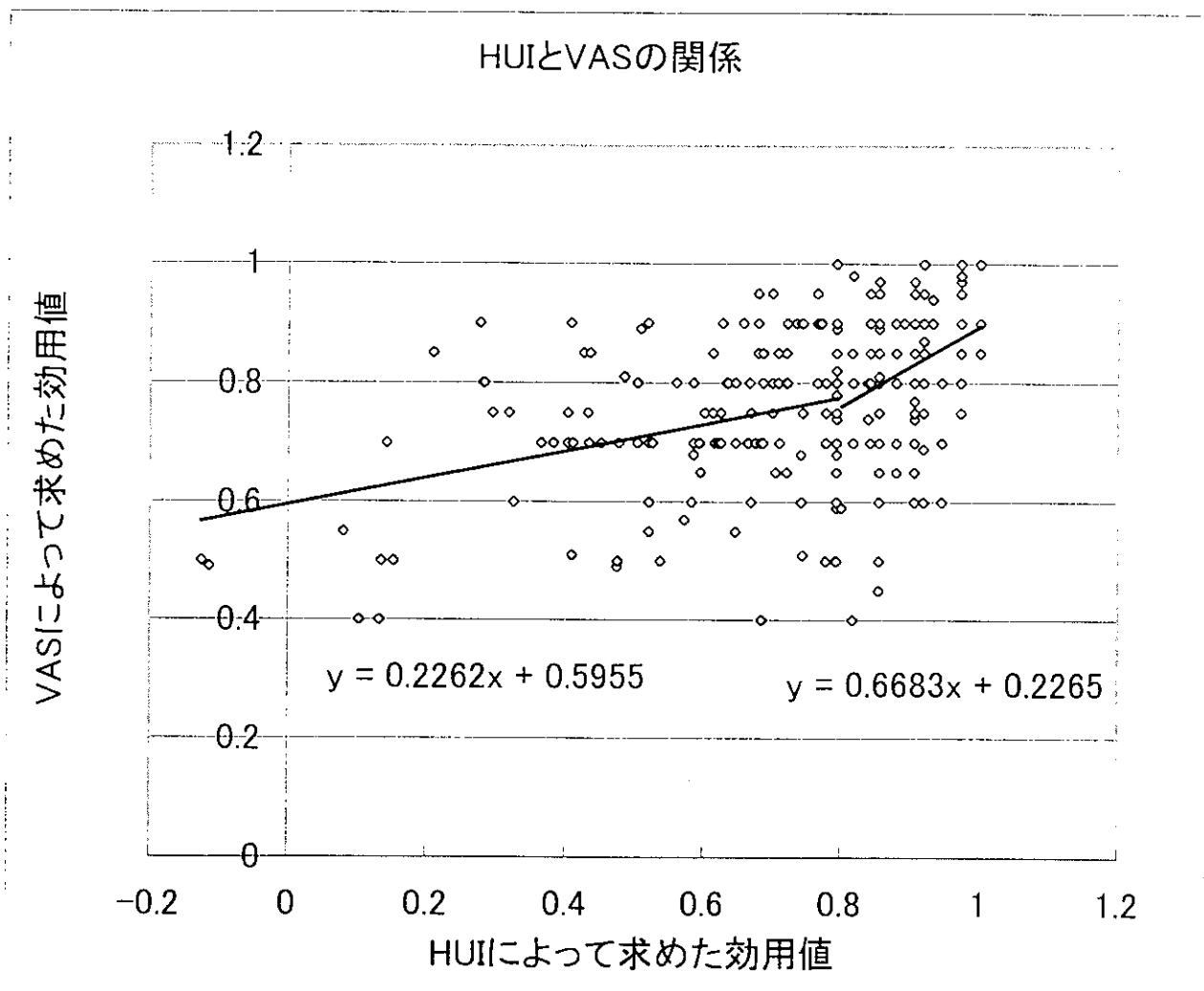


図 18 各々の回答者の VAS 効用値と HUI 効用値

5. 考察

(1) 健康効用値に対する慢性疾患罹患の効果

一般的には、ある慢性疾患について罹患している群と罹患していない群に分けて効用値の指標を比較した場合、EQ-5D、HUI が用意する Dimension および Single Attribute は病態生理を反映した結果を示すことが期待される。例えば運動器疾患では Pain や Ambulation のシングルスコアが低くなるだろうし、感覚器疾患では Vision、Hearing が低くなるだろう。逆に言えばこのような結果が得られないとするならば測定方法自体の問題（翻訳上の言語的欠陥や対象者の理解不能）を指摘しなければならない。

対して、その慢性疾患とは関連が薄いと思われる Single Attribute（例えば皮膚疾患に対する Vision など）については罹患群と非罹患群で効用値に差が出ないことが予想される。実際に、感覚器疾患（図 3）、運動器疾患（図 10）などでは、上記の現象が典型的な形で確認できる。

しかし一方で、循環器系疾患（図 5）や口腔内疾患（図 8）では、罹患と非罹患で VAS による効用値では有意差が生じているのにも関わらず、HUI、EQ-5D などの客観的指標が反応を示していない。これには二通りの考察ができる。一つは、調査対象者が自分の健康状態の低下を感じているのにも関わらず、客観的な（そして同時に簡便であり、そのために大規模調査では使われやすい）指標を用いて効用値を計測した場合にはその感覚を感知できない、という考察。もう一つは、循環器疾患、口腔内疾患に関しては、調査対象者が自分がその慢性疾患に罹患していることを知ること、健康への実質的なダメージがなくとも（そのために客観的指標は低下を示さない）自己の健康イメージが低下してしまう、という考察である。どちらがよりよく実情を説明しているのかは、追加の調査が必要である。

(2) 健康効用値に対する「悩み、ストレス」の効果

悩み・ストレスを抱える対象者は、特に悩み・ストレスのない対象者に比べて、主観的指標である VAS のみでなく、HUI や EQ-5D といった客観的な指標でも効用値が有意に ($p < 0.05$ 、片側検定) 低くなった。

ただし、このことから安易に「悩み・ストレスは QOL を低下させる」と結論付けるべきではない。HUI の Single Attribute で、Emotion のみでなく、Dexterity や Cognition などの点でも有意差が出ていること、また悩みの内容では、自己の健康、老後の不安、また家族との人間関係などが上位に入っていることは興味深い。すなわち、Dexterity、Cognition の低下が、自己の老後の健康、老後の不安を増幅させ、なおかつ家族との人間関係に影響し、結果的に悩みやストレスの原因になっている、という構図も妥当である。

悩みやストレスが自己の健康イメージに影響を及ぼし、自己の健康が悩みやストレスの原因となる、という二つの作用は、相互に関係し合っていると考えられる。今回の調査では、その密接な関係が確認されたと見るのが妥当である。

「悩み・ストレス関連質問該当数」は、対象者の悩みやストレスの深さの指標になることを期待して分類に使用したが、今回の調査では該当数の多少が効用値に有意な影響を及ぼすことはなかった。

(3) 嗜好品と QOL

a.) 喫煙・非喫煙群の健康効用値

b.) 飲酒・非飲酒群の健康効用値

喫煙、飲酒ともに、健康を害するものとしてのイメージが定着しつつある。この調査では、喫煙・飲酒の習慣が全体的に QOL を低下させる、もしくは Emotion のみは向上させる、という仮説のもとに行った。しかし、各項目間で有意差が出た部分は少なく、また有意差が出た部分に関しても、それらに整合性のある説明を与えることが難しかった。このことは、状況が「嗜好品は全体的な健康を害するが、気分だけはよくする」という論理だけで説明できる単純なモデルでは説明できないことを意味している。

例えば、喫煙・飲酒を「以前は行っていたが現在はやめている」という群は、もともと喫煙・飲酒を行わない群に比べると健康を害していると想像するのは容易である。しかし、一方でこれらの群は自分の健康に対してアクティブな群であると表現することもでき、その場合はむしろ QOL が高くなることの方が妥当といえる。同様に、現喫煙者・現飲酒者についても「健康だからたばこや酒を楽しめる」と表現することもでき、非喫煙・非飲酒者の群が「病気のためにたばこや酒どころではない、もしくは医者から止められている」という人口を含むことも当然考えられる。

嗜好品が QOL に及ぼす影響に関する知見は重要であり、同時に興味深い。しかし、調査の場合は多数の要素がある複雑なモデルであることを理解し、調査対象の inclusion criteria を吟味する必要がある。

(4) VAS スコアと健康効用値との相関

VAS スコアと健康効用値が完全に一致するならば、図 18 は $y = x$ という直線に近似できる散布図となるはずである。

しかし、実際には散布図全体の形は直線に近似するには不自然な形となった。プロットを HUI0.8 以上と 0.8 未満で 2 群に分け、それぞれを直線近似したところ、2 直線は同一とはならず、その傾きには有意差 ($p < 0.05$, 片側検定) があり、プロット全体を直線に近似するのは不自然であるという感覚を補強する。

プロットを見ると、低 HUI 域で、VAS の「下げ止まり」が観察される。この「下げ止まり」は、グラフが直線状にならないこと的主要原因となりうる。これを、「下げ止まり効果」と名づけた。

HUI の Scoring Function は、「健常者が、仮想健康状態に対して Standard Gamble を行う」という方法で価値付けをしたデータを元に得られたものである。すなわち、HUI は、低い健康状態に対する慣れや、個人が当然のものとして欲求する健康水準が年齢を追うごとに下がってくることなどは加味されていない基準である。そこで、下げ止まり効果は、このような自己の低い健康状態に対する慣れや、欲求する健康水準の低下などにより、HUI 上は低い健康状態でも、個人の主観上はさほど低くなくなるために起こる、と考える。

もし、この仮説が正しいのであれば、今回行ったような比較的高齢の集団に比べて、若年の集団では下げ止まり効果が弱くなることが考えられる。そこで、本調査の HUI0.8 未満のデータのプロットと、別の調査のデータ⁹⁾から HUI0.8 未満かつ 40 歳以下を抜き出したもの (n=665 平均 31.4±7.4 歳) のプロットを比較した。すると、近似直線は後者が有意に ($p<0.05$ 、片側検定) より大きな傾きとなった (図 19)。

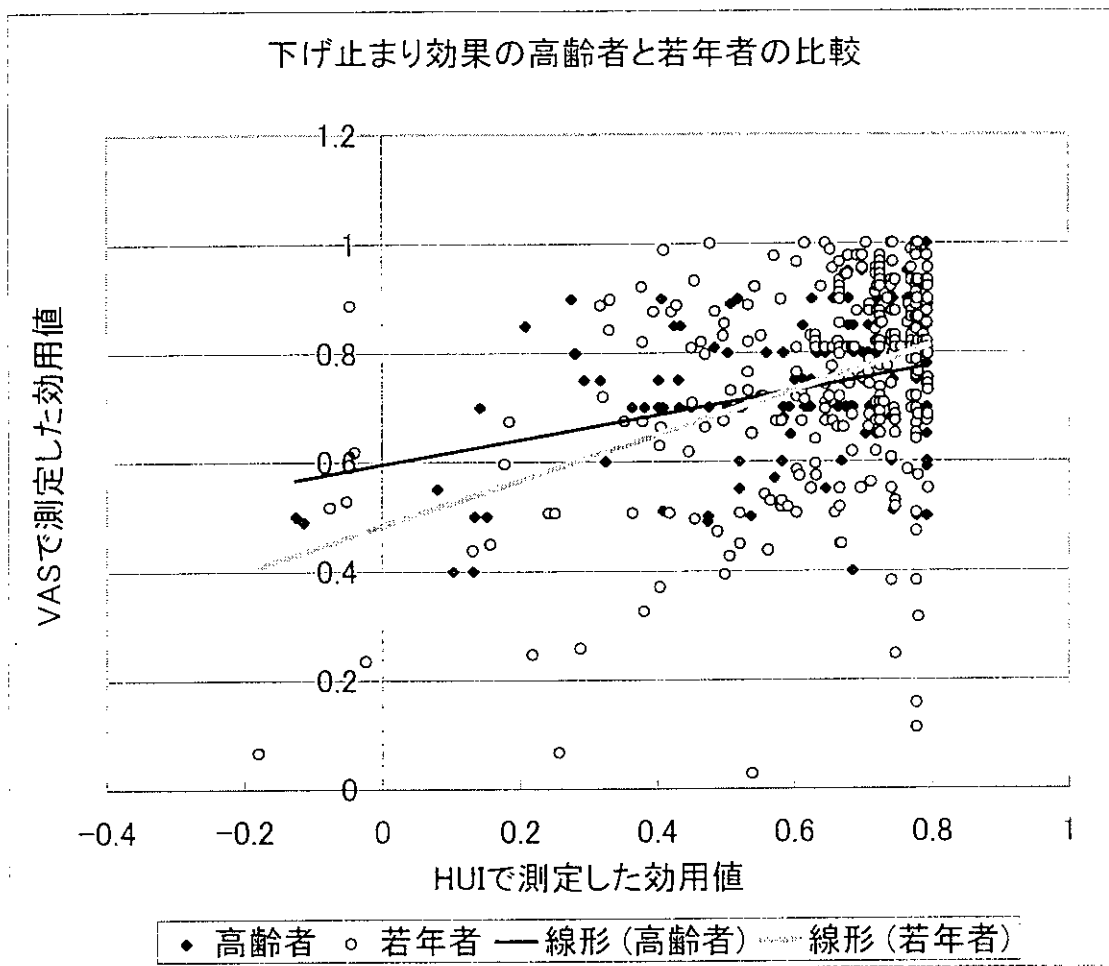


図 19 下げ止まり効果の高齢者と若年者の比較

* 仮説の検証にはさらにデータの蓄積が必要ではあるが、今回観察された下げ止まり効果は HUI という健康効用値測定手法の注意点として注目すべきである。

6. 結論

(1) 健康効用値に対する慢性疾患罹患の効果

感覚器疾患、運動器疾患に関しては、罹患群、非罹患群の比較で病態整理を反映した結果を得た。一方で、循環器系疾患や口腔内疾患では病態を反映する結果が得られないだけでなく、罹患群は非罹患群に比べVASによる効用値は有意に低下しているのにも関わらず、他の指標（HUI、EQ-5D）では有意な変化が見られないという現象が観察された。従って、特にこれらの疾患を中心とした調査を行う場合、HUI、EQ-5Dの利用は注意を要する。

上記の現象の原因などに関しては現在は不明であり、追加調査を要する。

(2) 健康効用値に対する「悩み、ストレス」の効果

悩み・ストレスとQOLの間には密接な関係がある。ただし、どちらが原因でどちらが結果なのか、もしくは両方とも原因であり結果なのかは定かでない。

(3) 嗜好品とQOL

飲酒、喫煙とも、その習慣のある群とない群、さらには過去にその習慣があり現在はやめている群を健康効用値の観点で比較した場合、特筆すべき優位な差は見られない。これは、「嗜好品は全体的な健康を害するが、気分だけはよくする」という論理だけでは、状況を説明できないことを意味している。

(4) VASスコアと健康効用値との相関

HUIによる測定とVASによる測定で、健康効用値は相関するものの一致はしない。特に、HUIによる測定で健康効用値が低くなる域では、VASによって測定される健康効用値が下げ止まる現象が観察される。これを、「下げ止まり効果」と名づける。下げ止まり効果は、対象における自己の低い健康状態に対する慣れや、欲求する健康水準の低下などで生じ、また若年者より高齢者で強く現れると考えるが、その証明には更なるデータの蓄積が必要である。

7. 参考文献

- 1) 上村隆元(1998) 保健サービスの効果測定等評価に関する研究（平成10年度厚生科学研究費補助金健康科学総合研究事業報告書）
- 2) 日本語版 EuroQol 開発委員会. 日本語版 EuroQol の開発. 医療と社会 1998; Vol.8 No.1: 110-123
- 3) Uemura T, Moriguchi H, Feeny D et al. Japanese health utilities index Mark 3 (HUI3): Measurement properties in a community sample. Qual Life Res 2000; Vol.9 No.9: 1068

その2 C型肝炎患者の治療戦略の費用効用分析による評価 (レビュー)

60歳の early HCV-related HCC 患者に関する4つの治療戦略を策定し、各戦略毎に利用可能な文献データ (1966年から2001年7月まで) 及び複数の日本及び米国における教育病院 (Teaching Hospitals) における臨床データをベースにして図のようなマルコフ決断分析モデル (Markov Decision Analysis Model) を構築した。(Fig1)

<60歳の early HCV-related HCC 患者に関する治療戦略>

我々が設定した治療戦略は以下の通りである。

Target populations; Early HCV-related HCC patients (Resectable carcinomas, which is either solitary tumor tumor and 5 cm in diameter, or multiple tumors up to 3 and 3 cm in diameter, and no tumor invasion of blood vessels).

戦略1; Liver transplantation strategy, 戦略2-1; The resection plus IFN therapy strategy (IFN 単独療法後 HCV RNA 持続的消失群) 戦略2-2; The resection plus IFN therapy strategy (IFN 単独療法後 HCV RNA 非ウイルス消失群)、戦略2-3; The resection strategy.

<the definition of therapeutic effects of IFN>

なお IFN 単独療法後の健康結果に関して、我々は、IFN 投与後6ヶ月間ALT (alanine aminotransferase) が正常化し、かつ IFN 終了6ヶ月後 HCV RNA が持続的に消失したものを Complete Response; CR とした。また、それ以外のものを Non Response; NR とした。

<60歳の early HCV-related HCC 患者に対する各治療戦略毎のマルコフ決断分析モデ

ル>

Fig1 から Fig4 のように Table 1 で示した各数値に基づき、一定の確率（年率）で疾患が進行していく様子を表現した。なお、疾患の進展率や発生率などはハザードモデルを用いて年率に変換して試算した。

また特に最近、慢性 HCV 疾患に対する IFN 治療後 CR を得ることができれば-0.28%（95%CI；-0.31~-0.25%）/年で肝疾患が軽快していくことが判明している(14)。我々はこの事実をマルコフ決断分析モデルで考慮した。（Fig3）

更に、我々は 60 歳の early HCV-related HCC 患者 1000 人の仮想コホートを創り、その仮想コホート集団全員が 80 歳までに死亡するとして死亡まで追跡した。

<治療戦略毎の Health outcome> (Table 1)

- ・戦略 1「肝臓移植戦略」；移植肝からの HCV 再発率は、我々の臨床データ及び文献データから 80%（5 年）(18)、80.8%（35 ヶ月）、40%（47 ヶ月）(19)であった。移植肝からの肝硬変への進展率は 10%（5 年）(18,20)、18%（4 年）(20)、11%（40 ヶ月）(19)、8%（51 ヶ月）(21)であった。HCV（再発）から肝硬変への進展率は年率 10%とした(13, 22, 23)。移植肝からの HCC 再発率は、我々の臨床データ及び文献データから 19%（4 年）(24)、70%（25 ヶ月）であった。肝硬変から HCC（再発）の進展率は年率 7.88%とした（14）。HCC（再発）からの死亡率は年率 63%とした(25,26)。移植肝からの死亡率は 34%（4 年）(24)、65%（5 年）(27)であった。
- ・戦略 2-1「IFN+癌結節治療戦略」（IFN 単独療法後持続的ウイルス消失群；CR 群）；IFN+癌結節治療後肝硬変からの HCC 再発率は 0%（1087 日）(15)、10%（25 ヶ月）(16)であった。HCC（再発）からの死亡率は年率 63%とした(25,26)。IFN+癌結節治療後肝硬変からの死亡率は 17%（5 年）(17)であった。なお、IFN+癌結節治療後に

CR を得ることが出来た場合、 $-0.28\%/年$ (95%CI: -0.31 から $-0.25\%/年$) で疾患は IFN + 癌結節治療後肝硬変 (F4) から F3, F2, F1 に進行していく (すなわち治癒していくのである) (14)。ただし、F3、F2、F1 から HCC には一定確率で進行し、IFN+癌結節治療後肝硬変から HCC や死亡などへも一定確率で進行していくとした(table1、Fig 3 を参照)。

・戦略 2-2 「IFN+癌結節治療戦略」(IFN 単独療法後ウイルス非消失群；NR 群)；
IFN+癌結節治療後肝硬変からの HCC 再発率は 38.5% (1087 日) (15)、10% (25 ヶ月) (16)であった。HCC (再発) からの死亡率は年率 63%とした(25,26)。IFN+癌結節治療後肝硬変からの死亡率は 50% (5 年) であった (17)。

・戦略 2-3 ；癌結節治療のみ戦略；

癌結節治療後肝硬変からの HCC 再発率は 67.6% (5 年) , 67.7% (5 年) (28), 76.1% (5 年) (29)であった。HCC (再発) からの死亡率は年率 63%とした(25,26)。癌結節治療後肝硬変からの死亡率は 55% (5 年) であった (17)。

<患者 QOL データの分析収集方法>

QALYs 算出に必要な患者 QOL スコアについては Time Trade off Method を用い、1999 年 1 月から 2001 年 7 月までの間で、日本における 5 つの教育病院で HCV 患者 151 人 (平均年齢 60.5 歳)、HCV 関連肝硬変患者 65 人 (平均年齢 61.9 歳) , HCV 関連肝臓癌患者 65 人 (平均年齢 64.6 歳) につき計測した。各患者については、IFN 単独療法前及び IFN 治療終了 6 ヶ月後そして IFN 単独療法中の 3 点で計測した。肝臓移植後の患者 QOL については文献データを利用した(30)。肝臓移植後の HCV 再発患者、肝硬変再発患者、HCC 再発患者の QOL については、利用可能な文献がなかった。したがってこれらの患者 QOL スコアについ

では、日本と米国における肝臓病専門医の意見により得た。なお患者 QOL スコアは死を 0、完全な健康を 1.0 としその間の数値で表現した。基本分析では彼らの QOL スコアは Median Value を用いたが、分析結果に対する患者 QOL への影響を詳細に検討するため、感度分析では 0-1.0 の範囲で分析した。

<被験者に対するインフォームドコンセント>

- ・患者 QOL 測定症例（281 人）については、ヘルシンキ宣言に基づくインフォームドコンセントがとられた。

結果；

<基本分析結果>

基本分析では、戦略 1、戦略 2・1、戦略 2・2、戦略 2・3 の QALYs（Quality Adjusted Life Years）はそれぞれ 3.19・4.24、2.45・3.06、1.61・1.83、1.40・1.55 であった。（5%割引の有無で表示した）

<考察>

基本分析では 60 歳の Early HCV 関連肝細胞癌患者に対する治療戦略としては肝臓移植戦略が最も優位であることが示された。

しかし、本分析のような臨床決断分析においては全ての臨床確率につき感度分析・割引（5%）を行い、様々な臨床確率の不確実性に関する処理をし、結果に関する妥当性をより向上させる必要がある。

我々はまず、60 歳の early HCV 関連肝細胞癌患者に癌結節治療+IFN 療法をすべきか否かの検討をした。

基本分析では、60 歳の early HCV 関連肝細胞癌患者に対し、癌結節治療後に IFN 治療

をやれば、やらないよりも HCV RNA が持続的に消失する場合には QALYs が 0.90-1.66、HCV RNA が非消失の場合でも QALYs が 0.06-0.43 延長する。したがって、early HCV 関連肝細胞癌患者（60 歳）には癌結節治療後に IFN 療法をすべきであるということになる。

ただし感度分析の結果、この結論が支持されるためには下記の条件が全て満たされなければならなかった。各条件については 5% 割り引きの有無で示した。

- 1、癌結節治療後 IFN 投与により NR の場合でも IFN+癌結節治療後肝硬変からの死亡率が年率 19.0%以下でなければならなかった。ただし、現時点の文献データでは年率 12.9% である(17)。
- 2、癌結節治療後 IFN 投与により NR の場合でも IFN+癌結節治療後肝硬変からの HCC 再発率が年率 23.42-23.54%以下でなければならなかった。ただし、現時点の文献データでは年率 12.7-15.1%である（15, 16）。
- 3、癌結節治療後 IFN 投与により CR を得ることができた場合、IFN+癌結節治療後肝硬変からの死亡率が年率 21.0-22.0%以下でなければならなかった。ただし現時点の文献データでは年率 3.7%である（17）。
- 4、癌結節治療後 IFN 投与により CR を得ることができた場合、IFN+癌結節治療後肝硬変からの HCC 再発率が年率 31.0-41.0%以下でなければならなかった。ただし、現時点の文献データでは年率 0-12.7%である（15, 16）。
- 5、癌結節治療後の肝硬変からの HCC の再発率が年率 15.50-16.03%以上でなければならなかった。ただし、現時点のデータでは年率 20.2%である（28）。
- 6、癌結節治療後の肝硬変からの死亡率が年率 12.31-12.56%以上でなければならなかった。ただし、現時点の文献データでは年率 14.8%である（17）。

したがって現時点でのデータでは全ての条件が満たされているので early HCV 関連肝細胞

癌患者（60歳）には、癌結節治療後に HCV RNA 消失の有無に関らず IFN 治療をすべきということになる。

ただし、IFN 治療後に HCV RNA が持続的に消失したほうが、QALYs が 0.62-1.45 延長することから今後、IFN 療法による HCV RNA 消失率の向上が更に重要となる。

本研究において、early HCV 関連肝細胞癌患者に対する IFN+癌結節治療戦略の有効性は実証された。しかしどの IFN をどのように使用するかについては議論の余地がある。

現在、IFN 単独療法（500 MU 以上）であっても Genotype2a, 2b での IFN 著効率は 60・90%である(31,32,33,34)。また日本では、IFN 著効率が低い HCV-1b 型であっても、NS5A 2 2 0 9-2 2 4 8 領域のアミノ酸変異が 4 個以上であれば 100%である(35)。

一方、最近の治療標準である IFN+RBV 療法や Peg-IFN+RBV 療法により HCV に対する著効率は向上した。しかし、それぞれの併用療法の著効率は 40%、54・56%であり(36,37)、上記のような遺伝子タイプではすでに IFN 単独療法で併用療法以上の高い著効率が示されている。

したがって、以上のような遺伝子タイプに IFN 単独療法に比べて少なくとも 2・3 倍の医療費がかかる IFN+RBV 療法や Peg-IFN+RBV 療法を early HCV-related HCC 切除後患者にあえて行うべきか否かは限られた資源の適正配分の観点からも問題となる。この問題を解決するためには今後、early HCV-related HCC 切除後の各 IFN 治療戦略に対する費用効果分析が必要であろう。

次に、60 歳の early HCV 関連肝細胞癌患者に対する IFN+癌結節治療戦略が肝臓移植戦略を凌駕するための条件を検討してみた。その条件とは以下の通りであり、これらが全て満たされねばならない。

A、肝臓移植後、HCV 再発患者の QOL が、0.2 以下でなければならなかった。ただし、現

時点の我々のデータでは 0.49 である。

B、癌結節治療後 IFN 療法を受けた肝硬変患者の QOL が 0.6 以上でなければならなかった。ただし、現時点の我々のデータでは 0.43 である。

C、肝臓移植を受けた患者の QOL が 0.1 以下でなければならなかった。ただし、現時点の文献データでは 0.86 である。(30)

D、移植肝からの HCV 発生率が年率 13.01-14.23% 以下でなければならなかった。ただし、現時点の文献データでは年率 43.2% である。(18.19)

E、癌結節治療後 IFN 投与により HCV RNA が持続的に消失した場合、IFN+癌結節治療後肝硬変からの HCC 再発率が年率 8% 以下でなければならなかった。ただし、現時点の文献データでは年率 0-12.7% である。(15.16)

ここで条件 E が現時点の文献データ結果からクリティカルになった。

もし、IFN+癌結節治療戦略により HCV RNA が持続的に消失できるならば IFN+癌結節治療後肝硬変からの HCC 再発率が現時点の文献データ結果によれば年率 0-12.7% (15.16) なので IFN+癌結節治療戦略が肝臓移植戦略を凌駕する可能性がある。

一方、IFN+癌結節治療戦略により HCV RNA が持続的に消失できないなら、IFN+癌結節治療後肝硬変からの HCC の再発率が現時点での複数の RCT 結果から年率 12.7-15.1% であることが判明している(15.16)。

したがって、early HCV 関連 HCC に対する IFN+癌結節治療戦略と肝臓移植戦略が両立しうするためには少なくとも IFN 治療後の HCV RNA の持続的消失は必須条件であるといえる。

しかし今回の研究は IFN 単独療法 (1572-1728 MU) での結果である(15.16)。したがって、IFN 単独療法より治療効果の高い IFN+RBV 療法か Pegylated IFN+RBV 療法であれば上記の条件のいずれかを満たし肝臓移植を第一選択とせずに済む可能性が生じてくる。

ただし今後、本件の結論を得るために更なる臨床試験が必要であろう。

結論；現時点のデータから 60 歳の early HCV 関連肝細胞癌患者に対しては肝臓移植が必ずしも第一選択であるとは限らないことが示された。彼らに対しては IFN 治療後に HCV RNA の持続的消失が可能ならば、肝臓移植戦略と癌結節治療+IFN 治療戦略が両立可能である。一方、医学的・社会的・倫理的な理由で彼らに対して肝臓移植ができない場合については少なくとも癌結節治療後に IFN 治療をすべきである。

References

1. Kaczynski J., Odn A., Watson R. W., et al. The Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 341:451-2.
2. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD. Evolution of surgery in the treatment of hepatocellular carcinoma from the 1950s to the 1990s. *Semin Surg Oncol* 1993;9:293-97.
3. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.
4. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
5. Makuuchi M. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma. In: V Arroyo, J Bosch, J Rodes eds. *Treatments in Hepatology*. Barcelona: Masson. 1995:341-52.
6. George ML, Bruce DW. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
7. Nishiguchi S, Kuroki T, Nalkatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.

8. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alfa interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-7.
9. Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998;129: 94-9.
10. Effect of interferon-alfa on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma : a retrospective cohort study. International Interferon-alfa Hepatocellular Carcinoma Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1535-9.
11. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1394-402.
12. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observaion study of 1643 patients using statistical bias correlation with proportional hazard alaysis. *Hepatology* 1999;29:1124-30.
13. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon Therapy Reduces the Risk for Hepatocellular Carcinoma National Surveillance Program of Cirrhotic and Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174-81.
14. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic Improvement of Fibrosis in Patients with Hepatitis C Who Have Sustained Response to Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 2000 ;132: 517-24.
15. Shoji K, Shuhei N, Kazuhiro H, et al. Effects of long-term postoperative interferon alfa therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 2001;134:963-67.
16. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 2000;32:228-32.

17. Omata M. The current status of diagnosis and treatment for hepatitis C viral hepatocellular carcinoma. *Journal of society for Japanese Internal Medicine* 2001; 90:35-43. (in Japanese)
18. Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group. *Gastroenterology* 1999;117:619-25.
19. Belli LS, Zavaglia C, Alberti AB, et al. Influence of immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:1345-50.
20. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-84.
21. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20.
22. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000 ;32: 1131-37.
23. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
24. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
25. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80.
26. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-1801.
27. Boker KH, Dally G, Bahr MJ, et al. Long term outcome of hepatitis C virus

- infection after liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:203-10.
28. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, et al. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;108:768-75.
 29. Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25:87-92.
 30. J.B. Wong and R.S. Koff. Watchful Waiting with Periodic Liver Biopsy versus Immediate Empirical Therapy for Histologically Mild Chronic Hepatitis C. A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 2000;133:665-75.
 31. Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon- α therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992;16:293-9.
 32. Mita E, Hayashi N, Hagiwara H, et al. Predicting interferon therapy efficacy from hepatitis C virus genotype and RNA titer. *Dig Dis Sci* 1994;39:977-82.
 33. Hino K, Sainokami S, Shimoda K, et al. Genotypes and titers of hepatitis C virus for predicting response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1994;42:299-305.
 34. Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al. Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994; 19:1088-94.
 35. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;334:77-81.
 36. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;340:745-50.
 37. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.

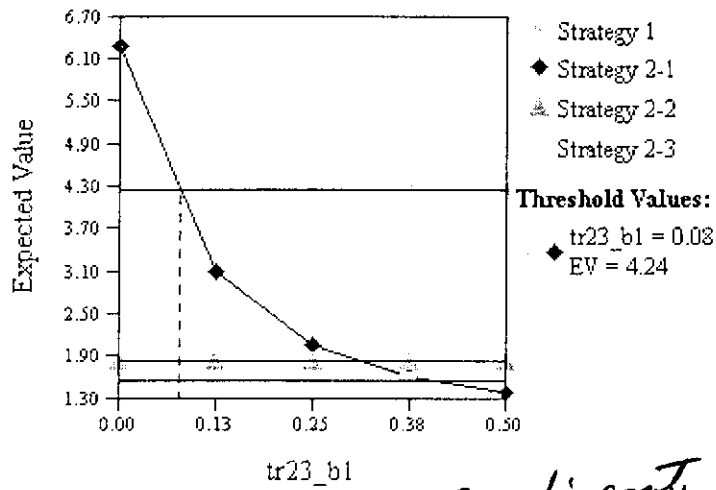
Tabel 1

a : Liver transplantation, b : Resection + IFN, c : Resection
 Stage Number: 0 : Transplanted liver, 1 : HCV, 2 : LC, 3 : HCC, 4 : DEATH

Name	Description	Value
uHCC_a	HCC (Recurrence) after liver transplantation (QOL)	0.3
uHCC_b	HCC (QOL)	0.35
uHCV_a	HCV (recurrence) after liver transplantation(QOL)	0.49
uHCV_b	HCV (QOL)	0.68
u LC_a	Cirrhosis after liver transplantation (QOL)	0.4
uLC_b	Cirrhosis (QOL)	0.43
uTrans	Transplanted liver in strategy M1 (QOL)	0.86

Name	Description	Value	Interval	Value (Per year)	Low Value	Low Value(Per year)	High Value	High Value (Per Year)
tr01_a	Strategy M1 (Liver transplantation) : Transplanted Liver→HCV(①)	0.808	35 month	0.432	40% (47month)	0.122	80%(5years)	0.432
tr02_a	Strategy M1 (Liver transplantation) : Transplanted Liver→Cirrhosis	0.15	years	0.021	8% (51month)	0.019	18%(4years)	0.021
tr03_a	Strategy M1 (Liver transplantation) : Transplanted Liver→HCC(4)	0.725	month	0.439	5.90%	0.059	63.30%	0.439
tr04_a	Strategy M1 (Liver transplantation) : Transplanted liver→Death(⑦)	0.34	4 years	0.099	19% (4years)	0.051	70%(25month)	0.099
tr12_a	Strategy M1 (Liver transplantation) : HCV→LC(③)	0.1	1 year	0.100	0%	0	100%	1
tr23_a	Strategy M1 (Liver transplantation) : LC→HCC(⑤)	0.0788	1 year	0.079	50%	0.5	100%	1
tr34_a	Strategy M1 (Liver transplantation) : HCC→Death(⑥)	0.63	1 year	0.630	50%	0.63	100%	1
tr23_b1	Strategy M2-1 (Resection + IFN: CR) : LC→HCC(①)	0.333	1087 days	0.127	0%	0	100%	0.5
tr34_b1	Strategy M2-1 (Resection + IFN: CR) : HCC→Death(②)	0.63	1 year	0.630	50%	0.5	100%	1
tr24_b1	Strategy M2-1 (Resection + IFN: CR) : LC→Death(③)	0.17	5 years	0.037	0%	0.0000	100%	0.5
tr21_b1	Strategy M2-1 (Resection + IFN: CR) : From F4 to F1			0.0028		0.0025		0.0031
trF3_HC.b1	Strategy M2-1 (Resection + IFN: CR) : F3→HCC			0.0129		0.0000		0.5
trF2_HC.b1	Strategy M2-1 (Resection + IFN: CR) : F2→HCC			0.0010		0.0000		0.5
trF1_HC.b1	Strategy M2-1 (Resection + IFN: CR) : F1→HCC			0.0011		0.0000		0.5
tr23_b2	Strategy M2-2 (Resection + IFN: NR) : LC→HCC(①)	0.385	1087 days	0.151	33.3% (1087days)	0.1270	100%	0.5
tr34_b2	Strategy M2-2 (Resection + IFN: NR) : HCC→Death(②)	0.63	1 year	0.630	50%	0.5000	100%	1
tr24_b2	Strategy M2-2 (Resection + IFN: NR) : LC→Death(③)	0.5	5 years	0.129	0%	0.0000	100%	0.5
tr23_c	Strategy M2-3 (Resection) : LC→HCC(①)	0.677	5 years	0.202	0%	0.0000	100%	0.852
tr34_c	Strategy M2-3 (Resection) : HCC→Death(②)	0.63	1 year	0.630	50%	0.5000	100%	1
tr24_c	Strategy M2-3 (Resection) : LC→Death(③)	0.55	5 years	0.148	0%	0.0000	100%	0.798

Sensitivity Analysis on tr23_b1



Sensitivity Analysis on tr23_b1

