

200933043A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎の予防および治療対策に関する費用対効果分析

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井出 博生

(東京大学医学部附属病院)

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

肝炎の予防および治療対策に関する費用対効果分析

研究代表者 井出 博生-----1

II. 分担研究報告

DPC データベースを用いた劇症肝炎の発生動向の把握

研究分担者 新 秀直-----35

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----43

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

総括研究報告書

肝炎の予防および治療対策に関する費用対効果分析

研究代表者 井出 博生（東京大学医学部附属病院・助教）

研究要旨

本研究は感染の予防（B型）、治療とその予後に関する費用対効果分析を行うことを目的としている。多くの研究で用いられているマルコフモデルではなく、費用対効果分析にマイクロシミュレーションを取り入れることとしシミュレーションモデルを構築した上で、マイクロシミュレーションとマルコフモデルの双方で一世代による感染者数等のシミュレーションを行った。免疫効果の逓減率を8%としてケースでは、HBV感染者数は0歳時のセレクトティブ・バクシネーションから0歳時のユニバーサル・バクシネーションへ転換することによって約2/3に低減された。0歳時接種よりも15歳時接種の方が効果は大きい、免疫効果の逓減率も結果に対して大きな影響を与えていた。本年度の研究で費用対効果分析に必要なモデルの準備は完了し、次年度には肝疾患等に関連する費用を設定し、B型肝炎ワクチン接種に関する費用対効果分析を行う。

研究分担者

新 秀直（東京大学医学部附属病院・助教）

側面に関する分析が不可欠になっている。本研究では、感染の予防（B型）、治療とその予後に関する費用対効果分析を行うことを目的としている。

A. 研究目的

わが国にはB型、C型を合わせて250万人の肝炎ウイルスキャリアがいると推計されている。現在、B型の母子感染の防止、輸血・血液製剤による感染の防止については考えうる対策がとられたため、問題は感染の予防、治療とその予後であり、その経済的な

昨年度の研究では、これまでの諸外国における研究成果のレビュー、基本的なモデル構築の考え方の整理、モデル構築を行った。先進国を対象とした同様の分析の多くは90年代に行われ、その結果がワクチン接種政策にも反映されていた。しかしながら、現在のシミュレーションにおける水準から

考慮すると、技術的な面において改善すべき点も見受けられた。Beutels et al.(2002)にもまとめられているように、最も大きな問題は、集団免疫の効果が反映されていないことである。感染症に関して集団免疫をシミュレーションモデルに採り入れた研究は、知りうるところでは、今のところ HPV に関する Kim and Goldie(2009)のみであり、B 型肝炎に関してはない。また、昨年度の研究では、わが国の事情をシミュレーションに十分に反映するだけの疫学研究のデータが揃っていないことを指摘したが、先行研究におけるパラメータをつぶさに検討してみると、仮定や他の国におけるデータの援用等が行われており、やはりわが国と同様に十分な疫学データを反映させたシミュレーションが困難であったことがわかる。

本年度の研究では、既に提示されている B 型肝炎に関するシミュレーションの基準を満たしたモデルを完成させ、費用対効果分析の前提となる感染者数、発症者数等に関するシミュレーションを実施した。

B. 研究方法

(1)モデル構築

本研究では、費用対効果分析にマイクロシミュレーションを取り入れる。

多くの研究で用いられているマルコフモデルではなく、マイクロシミュレーションを行う理由は、マイクロシミュレーションに次のような利点があるからである。第一には、例えば現実の世界においてワクチン接種政策を取り入れた場合に、ある 1 年に生まれた子どもだけを対象とすることは考えづらい。実際はある年に生まれた子ども以降、継続して接種政策は実施されるはずである。そして、その政策は費用に対して効果が上回る状況が続く限り継続されると考えられる。したがって、マルコフモデルのように一世代（コホート）のみを取り扱うシミュレーションでは考察できないことがある。マイクロシミュレーションでは複数 (successive) 世代についてシミュレーションが可能である。第二に、B 型肝炎ウイルスのような感染症の場合、ウイルスに感染する確率は、社会集団全体における感染率（感染者数）の関数である。現在のわが国では、B 型、C 型共に感染率は世代間で異なり、高齢世代での感染率が高い。高齢世代はやがて何らかの理由で死亡するため、社会全体としての感染リスクは遞減してゆくことになる。つまり、時間を経るに従って、感染確率が書き換えられる方が正しいといえる。また、ワクチンを接種した世代とそれ以外の

世代の間のインタラクションや双方の集団の大きさも問題となる。このようにいけば内生的な要因における確率の変化を取り入れるにはシミュレーションの技術的な問題により、マルコフモデルよりもマイクロシミュレーションの方が適している。第三に、シミュレーションを実施する上では確率について様々な仮定を置くと共に、確率に範囲（分布）を設定することがある。したがって、結果にもばらつき（範囲）が生じることになるが、マイクロシミュレーションはマルコフモデルよりも結果のばらつきを表現するのに適している。以上のような理由によって、マイクロシミュレーションを用いることとした。

ここで再度、集団免疫の効果をモデルに採り入れることの意味について述べておく。静的つまり感染力が一定であるか、あるいは、動的つまり感染力は感染者数その他の要因によって変化するかの違いが、ここでのポイントとなる。動的なモデルによれば、社会における集団相互の影響を考慮することができる。ただし、シミュレーションを行うために必要な疫学データ等の存在が課題になる。一律なB型肝炎ワクチン投与の評価に関しては、その研究についての限界が明確に検討されていれば、静的モデルでも許容

できるとの報告がある。静的モデルでは動的モデルが持つ利点が失われているので、結果的に免疫の利益を低く評価することが予想されるが、静的モデルによるシミュレーションであっても、何らかの基準によってワクチン投与が cost-effective であると示されたときには、この方法を用いていても十分であると考えられるのである。実際にほとんどの研究は静的モデルを採用しているが、これらの研究が実施された時期がかなり以前であり、技術面が制約となった可能性がある。しかし、感染率が低いあるいは非常に低い地域、または移民を分析対象とするような外的な要素が重要な場合には、目標を限定したB型肝炎ワクチン投与の評価に静的コホートモデルを用いるのは適当ではないとの報告がある。

理論的には、同じパラメータを用いるマイクロシミュレーションとマルコフモデルの間には、結果の相違はないはずである。本研究では前述したようなマイクロシミュレーションのメリットを認識しながらも、マルコフモデルを併用している。その理由はマルコフモデルでは計算時間が極短時間で済み、あらかじめ結果の予想がつくためである。

(2)パラメータ

モデル中に用いるパラメータについては、1) 既刊の文献、資料から採集することとし、2) わが国でのデータを優先することとした。この基準で収拾不可能なデータについては、先行研究で用いられている値や他国での疫学研究等で得られたデータを採用した。

特に B 型肝炎ウイルスへの感染経路の多くは性交渉によると考えられていることから、男女別、年代別の性行動調査の結果を踏まえた。

(3)分析

1)ワクチン接種対象および年齢

わが国では 1986 年より母子の垂直感染が疑われるケースについては出産直後からワクチン接種等が行われるという独自の対策が施され、効果を上げている。わが国では B 型肝炎ウイルスの感染予防に対してユニバーサル・バクシネーション (UV) を実施するか否かが議論になっているが、わが国での比較対象は現状の対策であるハイリスク児に対する接種対策であるということになる。これを本研究ではセレクトィブ・バクシネーション (SV) と呼ぶことにする。これに対して UV は全ての対象者に対してワクチン接種をすることを指す。UV の問題点は、いくつかある。第一に、SV

に対して費用がかかることであり、この点が費用対効果分析の結果に大きな影響を与えると考えられている。特にわが国のワクチン価格は諸外国と比較して高額であり、そのことは UV を接種政策として取り入れる際の障害になると考えられる。第二に、B 型肝炎ウイルスワクチンの接種方法は、現状では 3 回接種となっており、完遂されるか否かが問題となる。第三に、B 型肝炎ウイルスワクチンの免疫効果は終生免疫ではなく、接種後、次第に効果は逓減する。したがって、接種を完遂し、かつ効果が高い年齢を考えなければならない。

このような条件を考慮し、本研究では 1) 0 歳時の SV、2) 0 歳時の UV、3) 15 歳時の UV をケースとして想定した。また、それぞれに対して免疫効果が失われる人口の比率を、1) 最大 2%、2) 最大 8%、3) 最大 16% と想定した。SV および UV と、免疫効果を組み合わせは 9 通りになる。

2)コホート、期間

マイクロシミュレーションとマルコフモデルの双方について、10 万人のコホートについて、75 年間 (一生の期間) の計算を行った。マイクロシミュレーションではシミュレーションの実施回毎に結果がばらくなるので、

それぞれのケースに対して5回ずつの計算を行い、平均値を表示した。構築したマイクロシミュレーションのモデルでは複数世代について、また集団免疫の効果を取り入れた分析が可能であるが、ここではマイクロシミュレーションとマルコフモデルの結果の一致度を確認するために、お互い10万人の一世代について分析した。続いて、計算が容易なマルコフモデルについて、100万人の一世代についてシミュレーションを行った。

3) ソフトウェア

シミュレーションモデルの構築と実施には TreeAge Pro を使用した。これは、米国 TreeAge Software, Inc. が作成したものであり、意思決定樹解析、マルコフモデルのコホート・シミュレーション、およびマルコフモデルのモンテカルロ・シミュレーションを遂行する機能を有している。

C. 結果

最初に10万人のコホートについて75年の期間でマイクロシミュレーションを行った場合の結果を示す。免疫効果の逡減率を中位とした8%のケースを基準として考えると、0歳時のSVから0歳時のUVへ転換することによって約2/3に低減された(6,175人と

4,564人)。UV同士の比較では、15歳時のUVは0歳時のUVよりも効果が高く、更にHBV感染者数は半分程度(2161人)となった。持続感染者数、その他肝硬変、肝がんへと移行する者の数も同様の傾向を示す。肝がんを発症する者は、0歳時のSVで104人、0歳時のUVで68人、15歳時のUVで26人である。最終的に肝疾患で死亡する者は、0歳時のSVで116人、0歳時のUVで85人、15歳時のUVで34人であった。(表1~5、図1~3)

免疫効果がどの程度逡減するのかは、結果に対して大きな影響がある。現状の接種政策であるSVについては、免疫効果の逡減率が2%~16%の間で不確実であったとしても、対象者数が限られているので、このことが結果に与える影響も限定的である。しかしながら、例えば15歳時のUVで逡減率を16%と仮定したケースと、0歳時のUVで逡減率を2%と仮定したケースの結果は、ほぼ同様の値を示していた。前述のように接種方法が同じであれば、0歳時接種よりも15歳時接種の方が効果は大きい。免疫効果の逡減率も同様に結果に対して大きな影響を与えていることがわかる。

同じパラメータを用いて行ったマルコフモデルとマイクロシミュレー

シヨンの結果は、多くの状態（発症者数等）において1割程度の誤差の中にあり、予想通りほぼ同様の結果を示していた。（表5）

続いて100万人の一世代によるマルコフモデルによるシミュレーションの結果であるが、10万人の一世代を検討したシミュレーションの結果とはおおよそ10倍の関係を示しており、予想通りであった。このことは、かなり発生頻度が低い事象を捉える必要性がない限りは、小規模なシミュレーションでも検討のための材料を得るためには十分であることを示している。（表6）

D. 考察

本年度の研究では、構築したモデルにおいて感染者数等に関するシミュレーションを行った。その結果、現状のSVを基本とすると、0歳時にUVを実施したとするとHBV感染者数を1/3程度にすることができるということがわかった。また、ワクチンの接種方法(SVかUV)、接種年齢に加えて、現状では不明な点が多い免疫効果の通減率も結果に大きな影響を与えていることがわかった。

諸外国の先行研究では、しばしばワクチン価格が費用対効果に対して大きな影響があることが述べられてい

る。日本におけるワクチン価格は諸外国の数倍に達しており、これはUVに対して不利に働くと考えられる。本研究の分析は費用対効果分析の一部である感染者数等のシミュレーションであり、これに対応する費用をシミュレーションの中で計算することによって費用対効果分析として成立するのであって、本年度の結果を受けて、ただちにUVの導入が社会的に望ましいといえる段階にはない。

今回のシミュレーションでUVがHBV感染者数を大きく抑制することはわかったが、もともとわが国では独自のSVが導入されており、この効果は十分に確認されている。われわれの研究でもSVを比較対象としているので、何も対策が施されていないような国における分析と比較すれば、UVの効果が出づらくなっていると考えられる。その他にも、C型肝炎ウイルスと同様に、B型肝炎ウイルスのキャリアについても高齢化が進んでいる。このことがシミュレーションに与える影響について現時点で述べることは難しいが、われわれが構築した集団免疫の効果を盛り込んだモデルの中では、ある程度の回答が得られるものと考えられる。

同じUVについても0歳時接種と15歳時接種の間では、総数としての

感染者数という観点に限らず、後者について感染時年齢を遅らせることができるという効果にも着目することが重要である。同じ感染者数であっても、感染時年齢を遅らせることによってHBV由来の疾患での死亡等を抑制したり、労働による生産を棄損する期間を短縮するという効果が得られる。そのような観点からは15歳時接種の方が望ましい接種政策であると考えられる。ただし、免疫が十分ではない幼児期の偶発的な感染、0歳時と15歳時ではいずれの方が接種の完遂率が高いのかについては熟考する必要があるだろう。

E. 結論

肝炎の予防対策に関する費用対効果分析に関して、本年度の研究ではシミュレーションを行うために集団免疫の効果を取り入れたシミュレーションモデルの構築、パラメータ設定等を行い、感染者数等の推移についてシミュレーションを行った。費用対効果分析に必要なモデルの準備は完了し、次年度の研究では、分担研究者が行っている作業を含めて、肝疾患等に関連する費用の設定を行う。費用に関するパラメータの準備ができれば、本年度に構築したモデル、シミュレーションの中でB型肝炎のワクチン接種に関

する費用対効果分析が実行できる。

次年度には本研究の結果を学会、論文として公表すると共に、その結果を周知することにより、わが国のB型肝炎ウイルスワクチン接種に対する議論に資するものとしたい。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし。

2. 学会発表
特になし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし。

図1 シミュレーションモデル





















