

201030041B

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20－22年度 総合研究報告書

研究代表者 井出 博生

(東京大学医学部附属病院)

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総合研究報告書	-----	1
------------	-------	---

II. 総括研究報告書・分担研究報告書

平成 20 年度	総括研究報告書（研究代表者 井出 博生）	-----	6
平成 21 年度	総括研究報告書（研究代表者 井出 博生）	-----	60
平成 21 年度	分担研究報告書（分担研究者 新 秀直）	-----	82
平成 22 年度	総括研究報告書（研究代表者 井出 博生）	-----	90
平成 22 年度	分担研究報告書（分担研究者 新 秀直）	-----	110

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）

研究要旨

研究では、わが国における B 型肝炎の予防と治療に関する費用対効果分析の方法論を検討し、費用対効果分析を行った。従来型のマルコフモデルに加え、人口全体に関する効果を検討するためにマイクロシミュレーションを取り入れ、費用対効果分析を行った。オーソドックスなマルコフモデルの結果は、全員接種政策は概ね感染者数、罹患者数を現状の半分から 1/3 程度に減少させ、生産年齢人口の疾病への罹患を遅らせ、社会経済的な影響を小さくすることを示していた。また、割引率が 3-5%までの範囲であれば、全員接種政策への転換は是認される場合が多かった。マイクロシミュレーションの結果は、ワクチン接種によって接種世代の感染者数等は 1/4-1/5 となり、さらに人口全体における新規感染者が相当程度減少するまでの期間を数十年単位で短縮させることを明らかにした。費用対効果の観点からすると、マルコフモデルよりも全員接種政策の効果をより小さく評価したが、12 歳時の全員接種は経済的な費用が小さく、選択の対象となると考えられる。

A. 研究目的

わが国には B 型、C 型を合わせて 250 万人の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る対策がとられるようになっている。したがって、今後の問題は感染の予防（B 型）、治療とその予後である。本研究では、感染の予防とその予後に関する費用対効果分析を行う。

これまでに C 型肝炎の費用対効果分析等に関しては、国内でも一部の研究が行われている。しかしながら、例えば予防、スクリーニング、肝臓移植などに関する同種の分析は行われておらず、わが国における肝炎に関連した費用対効果分析の蓄積は、キャリア数、医療経済上の重要性と比較して著しく少ない状況にある。

分析手法についても、近年ではモンテカルロ・シミュレーションが取り入れら

れるようになっているなどの方法論上の変化があり、学術的にも検討すべき点が多い。わが国における B 型肝炎の予防と治療に関する費用対効果分析で、現在どのような手法を採りえるのかを検討することも本研究の目的である。

B. 研究方法

はじめに肝炎の予防対策の手法に関する費用対効果分析を行うにあたり、シミュレーションモデルの基本構造、費用対効果分析の技術的な面において現時点で満たすべき基準、課題について整理し、さらに先行事例を調査した上で、シミュレーションモデルの適用状況と条件設定について検討した。(平成 20 年度)

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。(平成 21 年度 研究代表者)

さらに、わが国に存在するデータベースを費用対効果分析に応用するための検討も行った。具体的には 2004 年から DPC による包括支払い方式が導入されているが、劇症肝炎の症例の発生や転帰等に関する情報を得るために DPC データベースを利用することの可能性を検討した。(平

成 21 年度 分担研究者)

平成 22 年度には、前年度までの研究を進展させた。まず、垂直感染が疑われるハイリスク児に対する既存の対策と全員接種政策を検討した。想定したケースは、1) 現状の接種政策 (SV)、2) 0 歳時の全員接種政策 (UV@0)、3) 12 歳時の全員接種政策 (UV@12) である。シミュレーションの手法としてマルコフモデルを用い、一世代 100 万人の出生児コホートについて 75 年間のシミュレーションを行った。次に感染者数等に関するシミュレーションに対して、費用対効果分析を行った。(平成 22 年度 分担研究者)

マイクロシミュレーションを用い、長期的な人口全体に対するワクチン接種政策の影響を評価した。計算機の能力を前提として、おおよそ最近の出生人口の 1/100 の人口スケールとし、各コホートの世代について 75 年間、80 コホートにわたって同じ接種政策 (設定した接種政策は分担研究者と同様) が適用されるという設定を行った。(平成 22 年度 研究代表者)

C. 結果

先行研究では主に意思決定樹解析およびマルコフモデルのコホート・シミュレーションが用いられていた。わが国においても、まずはマルコフモデルのコホート・シミュレーションを実施し、先行事

例と同水準の研究結果を得ることが好ましいと考えられた。(平成 20 年度)

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・ワクシネーションから 0 歳時のユニバーサル・ワ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。同じパラメーター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ョンの結果は、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つた。(平成 21 年度 研究代表者)

平成 20 年度の 7~12 月の DPC データから、男性 114 例、女性 81 例、合計 195 例の劇症肝炎の症例が抽出された。転帰については死亡が 65 例であつた。この結果を参考にして、今後の詳細な検討のために病名、治療法、投薬情報について検索方法の検討を行った。(平成 21 年度 分担研究者)

0 歳時の全員接種政策に転換することによって、新規感染者は累積で約 1/3 に低減し(58,769 人と 23,165 人)、12 歳時の全員接種政策との間にはそれほど大きな違いはなかつた。肝がんなどの罹患者数も同様に減少する。費用対効果分析では、割引率が 0%の時に現状の費用は 9,252 円、0 歳時の全員接種政策で 16,251 円、

12 歳時の全員接種政策で 14,168 円であり、質的調整年はそれぞれ 72.0909QALYs (Quality Adjusted Life Years)、72.1053QALYs、72.1047QALYs であつた。したがって、増分費用対効果比は SV から UV@0 で 486,042 円、SV から UV@12 で 356,232 円であつた。さらに、割引率が 3-5%までの範囲であれば、全員接種政策への転換は是認される場合が多いことを示していた。(平成 22 年度 分担研究者)

マイクロシミュレーションによる人口全体の分析は、現状の政策から全員接種政策に移行することにより、ワクチンを接種した世代の感染者数等をおおよそ 1/4-1/5 に減少させることができることを示していた。また、全員接種は、新規感染者が相当程度減少するまでに要する期間を数十年単位で短縮させた。3 つの接種政策を比較すると、現状では 71.918QALYs、0 歳時の全員接種では 71.932QALYs、12 歳時の全員接種では 71.923QALYs とわずかに質的調整年は伸長した一方で、一人当たりの費用は、それぞれ 526 円、5,126 円、3,151 円(割引済)であつた。(平成 22 年度 研究代表者)

D. 考察

オーソドックスなマルコフモデルの結果は、第一に 2 種類の UV は概ね感染者数、罹患者数を現状の半分から 1/3 程度に減

少させることを示していた。このことから、ワクチン接種政策は感染者数などの人数から見た場合には大きな効果があるといえるだろう。第二に、累積感染者数等の水準ではなく、ある水準への到達速度という観点からワクチン接種政策の効果を見ると、例えば肝がんの累積発症者数が 200 人に至るのに SV では 40 年、2 種類の UV では 60 年程度の期間を要していた。このことは後者の政策ほど、生産年齢人口の疾病への罹患を遅らせ、結果的に社会経済的な影響も小さく抑えられることを意味している。

経済的な評価の視点を与えてくれる費用対効果分析の結果は、SV から UV への政策転換が、全ての場合で費用対効果の面からは是認されるということを示しているわけではないものの、割引率が 3-5%までの範囲であれば、UV への転換、特に UV@12の方が是認される場合が多いことを示していた。

マイクロシミュレーションの結果でも、全員接種政策（0 歳時および 12 歳時）を導入することによって、新規感染者等を減少させることは明らかであった。現状の SV を含めていずれの接種政策をとったとしても長期的には新規の感染者数は減少してゆくと考えられる。しかしながら、全員接種政策は十分に新規感染者数を低位に導くのに必要な期間を早める（新規感染者が減少する速度が速い）という人

口全体に対する効果もある。

費用対効果の観点からすると、マルコフモデルを用いた検討と比較して、マイクロシミュレーションの結果は全員接種政策の効果をより小さく評価するようであった。2 種類の全員接種政策にあっては、UV@12の方が経済的な費用は小さいので、12 歳時の全員接種導入も今後のワクチン接種政策の検討に際しては選択の対象となると考えられる。

最後に本研究の主要な限界等について述べる。第一に、本研究で用いたパラメーターについては、疫学的な裏付けが今後整うことにより、より確かなものに改善することができる。第二に、費用に関するパラメーターに関しては、ワクチンの価格、医療費などが将来的に大きく変化する余地はあり、これらを受けるとシミュレーションの結果が異なってくる可能性がある。

E. 結論

本研究のマルコフモデルによる費用対効果分析の結果から、概ね UV の導入が社会的に望ましい対策であると結論付けられた。また、マイクロシミュレーションの結果は、全員接種政策を導入したコホートでは感染者数が 1/4-1/5 程度に減少し、さらに社会全体の新規感染者数が減少する速度が速くなることもわかった。

平成 22 年度で本研究は終了するが、い

くつかの点を改良した後に論文として早期に公表することとしたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

井出博生、新秀直. B型肝炎ウイルスワクチン接種の効果に関するシミュレーション. 日本消化器関連学会学術集会. 2010年. 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし。

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）

平成 20 年度 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）

研究要旨

本研究では、1)性交渉による感染の予防（B型）、2)キャリアに対する治療とその予後に関する費用対効果分析を行う。今年度は、肝炎の予防対策の手法に関する費用対効果分析を行うにあたり、シミュレーションモデルの基本構造、費用対効果分析の技術的な面において現時点で満たすべき基準、課題について整理し、さらに先行事例を調査した上で、シミュレーションモデルの適用状況と条件設定について検討した。先行研究では主に意思決定樹解析およびマルコフモデルのコホート・シミュレーションが用いられていた。わが国においても、まずはマルコフモデルのコホート・シミュレーションを実施し、先行事例と同水準の研究結果を得ることが好ましいと考えられる。国内での疫学調査の結果が断片的であるために、試行モデルにおけるパラメータは国内のデータに加えて、海外事例等から暫定的に採取したものを使用せざるを得なかった。本格的な費用対効果分析のためには適切なデータが必要であり、今後のデータ調査ないし採取が必要である。

A. 研究目的

わが国の場合、B型、C型を合わせて250万人の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る対策がとられるようになっている。したがって、今後の問題は感染の予防（B型）、治療とその予後である。本研究では、1)性交渉による感染の予防（B型）、2)キャリアに対する治療とその予後に関する費用対効果分析を行う。費用対効果分析

の結果は、最終的に寿命の1年伸長、1DALY伸長あたりの費用という形で表現される。B型、C型肝炎ウイルス感染の予防、感染者に対する治療やスクリーニング、キャリアの慢性肝疾患（肝炎、肝硬変、肝がん）など、肝炎対策で考慮しなければならないことは多岐かつ長期にわたる。これらの中でC型肝炎の費用対効果分析等に関しては、国内でも一部の研究が行われた。しかしながら、例えば予防、スクリーニング、肝臓移植などに関する同種

の分析は行われておらず、わが国における肝炎に関連した費用対効果分析の蓄積は、キャリア数、医療経済上の重要性和比較して著しく少ない。分析手法についても、近年ではモンテカルロ・シミュレーションが取り入れられるようになってきているなどの方法論上の変化があり、学術的にも検討すべき点が多い。どのようなシミュレーション手法が採れるのかに関しては、扱う事象、シミュレーションに必要なデータの存在に依存するが、わが国における B 型肝炎の予防と治療に関する費用対効果分析では、現在どのような手法を採りえるのかを検討することも本研究の目的である。

B. 研究方法

今年度は、肝炎の予防対策の手法に関する費用対効果分析を行うにあたり、シミュレーションモデルの基本構造、費用対効果分析の技術的な面において現時点で満たすべき基準、課題について整理し、さらに先行事例を調査した上で、シミュレーションモデルの適用状況と条件設定について検討した。以上の知見を受けて、日本におけるシミュレーションモデルの開発のための基本的なモデルの選択および条件設定を行い、試行モデルを作成し、動作を検討した。

C. 研究結果

1. モデルについて

(1) はじめに

シミュレーションモデルについては、Hunink, and Glasziou (2001) が医療政策の意思決定手法として全般的な手法の紹介を行っている。その中の主要な手法として紹介されているマルコフモデル（マルコフ過程、あるいはマルコフ連鎖とも称される）は、応用数学の一分野として発達し、また使用されてきた。ここでは、肝炎予防対策に関するシミュレーションモデルに必要な範囲で妥当と考えられる手法の概要を述べる。

(2) 意思決定樹解析

意思決定樹とは、ある期間における状態遷移を分岐した樹の形状で表現したものである。この解析方法の利用法は、それぞれの状態遷移における遷移確率（割合）をあてはめ、当該期間の最終状態に至る総合確率（割合）を算出することによる。当該期間内の各状態遷移の時点は異なっていてかまわない。長期間に渡る総合的な状態遷移を求めるには、全体期間を分割し、分割された期間に対応する意思決定樹を繰り返し適用する。その結果として分岐数は相当増大し、もし人の相当長期間（ないし一生）に渡る状態遷移を記述しようとするると分岐数は厩大なものとなる。

(3) マルコフモデル (Markov model)

1) マルコフモデルについて

マルコフモデルとは、ある期間における採りうる状態をもれなく重複のないように (mutually exclusive and collectively exhaustive) 記述し、それらの状態間の遷移を表現したものである。この期間をサイクルと呼び、ひとつのサイクルにおいては状態遷移が1回発生すると仮定する (当該期間に状態遷移する確率を入力しておく)。サイクルの時間幅は任意であり、1日、1年などに設定できる。但し、各サイクルの時間幅は一定にしておくべきである。サイクルを何度もくり返すことで全体としての状態の変化が記述される。

ひとつのサイクルにおける状態遷移のみが次のサイクルに影響し、サイクルにおける状態間の遷移確率は次のサイクルで変えることもできる。常に同じ状態間遷移確率を用いるものを静的マルコフモデルまたはマルコフ連鎖と呼ぶ。

余命 (life expectancy) あるいは質的調整余命 (quality-adjusted life expectancy)、さらには生存曲線 (survival curve data) を求めるには、マルコフモデルが適している。

2) シミュレーション方法

① 全般

マルコフモデルそれ自体は1960年代に

研究が進み、応用事例が提起されるようになった。しかし、手計算による行列計算は煩雑であり、利用が限定されるという問題があった。その後、コンピュータの発展と普及により、マルコフモデルの適用は大きく広がった。

Hunink, and Glasziou (2001) は、マルコフモデルを用いたシミュレーション方法として、マトリックス (行列)・シミュレーション、コホート・シミュレーション、モンテカルロ・シミュレーションを列挙しているが、マトリックス (行列)・シミュレーションの記述は簡潔に留め、コホート・シミュレーションとモンテカルロ・シミュレーションを詳述している。これは利用範囲を限定し、コンピュータ利用によるシミュレーションに主眼を置いたからであると考えられるが、数学的な本質としてはこれらのシミュレーション方法の基礎には行列計算が潜んでいることは言うまでもない。

② マトリックス・シミュレーション

マルコフ遷移を行列、状態をベクトルで表現しその行列計算によってマルコフモデルのシミュレーションを実行するものである。これは、遷移確率が一定なマルコフ連鎖に対して適用される。以下は一般的な数学的表現である。

時点を $t=1, 2, \dots$ で表し、時点 t において状態 i を実現値とする確率変数を $x^{(t)}$

とする。また、 $x^{(t)}$ のとりうる状態の全てを含む集合を S で表す。過去の状態の履歴が与えられた下での条件付確率として表現すると、 t において状態が i ($i \in S$) である人が次の $t+1$ において j となる確率は

$$P(x^{(t+1)}=j | x^{(1)}=i_1, \dots, x^{(t)}=i)$$

と表される。この条件付確率が

$$P(x^{(t+1)}=j | x^{(1)}=i_1, \dots, x^{(t)}=i) = P(x^{(t+1)}=j | x^{(t)}=i)$$

という性質を全ての t について満たすならば、その確率過程はマルコフ連鎖と呼ばれる。つまり、マルコフ連鎖では、未来の状態 $x^{(t+1)}$ は現在の状態 $x^{(t)}$ のみに依存し、 $x^{(t)}$ が所与の下では、過去の状態の履歴 $x^{(1)}, \dots, x^{(t-1)}$ と独立になる。

マルコフ連鎖を時点 $x^{(t)}$ から $x^{(t+1)}$ に推移する際の条件付確率によって規定し、

$$P(x^{(t+1)}=j | x^{(t)}=i) = P_{ij} \text{ とする。}$$

現在の状態に留まる場合も含めていずれかの状態へと遷移するから、どの j についても必ず $\sum_j P_{ij} = 1$ である。この条件を満たし要素が非負である行列は推移行列と呼ばれる。

初期状態の分布をベクトル $\pi^{(1)} = (\pi_1^{(1)},$

$\pi_2^{(1)})$ とすると、 $t=2$ となったときの状態 $\pi^{(2)}$ は

$$\pi^{(1)} P = \pi^{(2)}$$

によって求めることができる。以下、逐次的な適用によって $t=3$ の場合は

$$\pi^{(2)} P = \pi^{(3)}$$

$$\pi^{(1)} P^2 = \pi^{(3)}$$

となる。推移行列に規定されたマルコフ連鎖の状態空間における確率分布は、一般的に

$$\pi^{(t)} P = \pi^{(t+1)}$$

$$\pi^{(1)} P^t = \pi^{(t+1)}$$

と表現される。ここで、 P^t は P を t 回乗じた行列である。

以上により、マトリックス・シミュレーションにおいては、初期状態の分布ベクトルに対して推移行列を掛けることによって将来状態の分布ベクトルを求めることになる。将来利益を求めるときは、利益の係数を各サイクルの状態の分布ベクトルに掛けることになるし、割引（ディスカウント）したいときには、利益の係数と割引率の両方を各サイクルの状態の分布ベクトルに掛けることになる。

③ コホート・シミュレーション

コホートとは、ある想定された集団のことである。その集団は、ありうる様々な状態に分布し、サイクルからサイクルへの移行に際してその遷移確率によって状態遷移を起こす。状態遷移においては、ある集団の中のある状態の人が、その遷移確率によって別の状態に遷移すると想定される。その結果、ある状態の人の割合が変化していくことになり、それが集団（コホート）の状態遷移を表現することになる。コホート・シミュレーションにおいては、マルコフモデルを組み込んだコンピュータ・プログラムを用い、サイクルを積み重ねていく間のコホート内部の状態遷移を計算する。相当のサイクルを経た結果を集計すると、平均余命や質的調整生存年（Quality Adjusted Life Years; QALY）等を得ることができる。

④ モンテカルロ・シミュレーション

モンテカルロ・シミュレーションでは、個人が時間の経過と共に、ある確率で状態遷移する。具体的には、ある確率で病気になったり、健康回復したり、また病気になったり、死亡したりするとも考えるということである。また、モンテカルロ・シミュレーションでは、時間の経過を一定間隔のサイクルで表現する。サイクルの進行につれて個人ごとの経験は確率によって様々なものとなるが、コンピュー

タで多量の回数のシミュレーションを繰り返すことによって、集団としての全体挙動を推知することができる。シミュレーションは、最終状態と設定した状態（例えば、死亡）に人が到達したときに終了するか、または事前に設定したサイクル数に到達したときに終了する。モンテカルロ・シミュレーションの長所は、個人の履歴をシミュレートするので、その集積としての集団について平均値と標準偏差を得られることにある。

2. 現時点で満たすべき基準、課題

現時点で満たす必要がある基準、課題等は、Kim and Goldie (2008)、Beutels (2001)、Beutels et al. (2002) 等により整理されている。特に B 型肝炎の予防対策に関しては、専門家の間で一定のコンセンサスが成立していると考えてよい。

(1) 全般

シミュレーションの前提として透明性が確保されていなければならない。すなわち、(i)手法は明確に記述され、(ii)仮定はすべて記述されていることが必要である。さらに、ある仮定を採用した場合にほかの仮定を採用したときの潜在的な影響が検討されていることが必要である。

(2) モデル

1) 静的・動的

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し、herd immunity effect や age shift 等の影響を取り扱えるので、好ましい。但し、シミュレーションを行うために必要な疫学データ等のデータ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。つまり静的モデルでは、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。しかし、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、この方法を用いても十分であると考えられるのである。

感染率が低いないしは非常に低い地域、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。

2) モデル採用とデータとの関係

すべてのモデルについて言えることで

あるが、データの正確性に結果は依存してしまうし、また、データの存在がモデルの選択に影響する。そこで、パラメータそのものについて検討し、モデルへの影響を述べる必要がある。

3) 個人ベース・集団ベース

個人ベースとは、個人が感染その他の出来事を次々経験してゆくことをモデルとして追跡し、それを多数重ねることで集団あるいは社会としての効果を測定するものである。これに対し、集団ベースとは、様々な病状の集団を想定し、個人の病状の推移はある病状集団から別の病状集団へ移る平均的な割合で表現されるモデルである。このモデルの限界は、複雑な病状の推移を反映しようとする急急速に病状集団の種類が増加してしまうことにある。

4) 決定論的・確率論的

決定論的な評価方法を採用するか、確率論的な評価方法を採用するかを決定する必要がある。決定論的な評価方法とはある条件（出来事）が発生したら次の出来事が発生すると予め取り決めておき、出来事から出来事への因果の流れを追跡する方法である。この場合には条件（ひとつでも複数でも良い）を事前に設定しておき、その条件を満足するとある出来事が発生するので、明確な条件を列挙す

ることが重要となる。これに対し、確率論的な評価方法とは、ある状態において、ある出来事は確率的に発生するように設定する方法である。この場合には、ある状態の下における出来事発生確率が重要となる。

5) 開放系・閉鎖系

開放系か閉鎖系か、すなわち、モデルでは、集団に個人が出入りするのか、あるいは特定個人集団を扱っていると考えると、出入りはないのかを決定することが必要である。

(補足)

ア. herd immunity effect は、対象となる集団 (cohort) が、ほかの集団から影響 (例えば感染率の低下など) を受けることである。この解析のためには複数の集団を扱う必要がある。

イ. age shift は、ワクチンを投与することによって、もし感染するとしても、感染を遅らせるというものである。例えば、キャリアと接触する確率が低下する限り、感染年齢は高齢側にずれる。

(3) 条件設定

1) 分析視点 (societal perspective)

国全体の視点、健康保険支払者の視点など、分析視点を記述する必要がある。また、他の特質があればそれも記述する。

2) 効果測定

疾病率と死亡率を合わせた透明性の高い複合指標 (例えば、質的または障害調整生存年) を用いた費用対効果分析が望ましい。もし、一次元的な効果指標 (例えば、生存延長) が用いられた場合には、そのことの影響を検討すべきである。費用便益分析は補助的なものと位置づけるべきである。

3) 比較基準

現在の慣行を比較の基準とすべきである。現在の慣行があまりコストに影響を与えにくいものなら、「何もしない」場合を比較の基準とすべきである。

4) 対象期間

対象とする期間はすべての良い効果と悪い効果が現れてプラトー状態になるまで十分長くとるべきである。それは分析結果を見て決定するものであり、分析の前に予め決められるものではない。

5) コスト

直接的な健康管理コストの他に、失った時間の損失 (生産ないし余暇)、ワクチン不投与によって生存できなかった年数なども加味するべきである。

6) 共通分析

複合ワクチンの投与がある場合にはすべてのワクチンの共通分析が必要である。

7) ディスカウント

将来のコストあるいは利益は、現在のコストあるいは利益に置きなおして比較・評価する。健康効果に関しては、コストと同じ割引率を適用するという意見と、コストより低い割引率を適用するという意見とがある。そこで、健康効果はディスカウントされた値とディスカウントされない値の両方の値を示すことが推奨される。

8) 感度解析

複数のパラメータに関する感度解析は標準的な手法とされるべきである。

3. 事例調査

事例調査として、資料として整理したように1990年代半ば以降の先進国における先行研究を検討した。ここではモデル設定のために参考となる文献を抽出し、評価する。

(1) 意思決定樹による B 型肝炎ウイルス急性感染過程分析およびマルコフモデルのコホート・シミュレーション実施事例 (Hutton et al. 2007)

意思決定樹解析により、B 型肝炎ウイルス急性感染者は 1 年間にこのような変化

を経て慢性 (ALT 異常なし)、免疫、死亡のいずれかの状態に到達すると推定された。マルコフモデルを作成し、10,000 人の集団 (コホート) に適用した。単純化して全員が同年齢 (40 歳) と仮定し、感度解析として 20 歳から 60 歳まで年齢を変化させた。個人は、(i) susceptible、(ii) immune、(iii) ALT 異常なし、(iv) ALT 異常ありのいずれかの状態から出発し、1 サイクルごとに状態遷移確率に従って状態遷移する。本事例は、意思決定樹解析とマルコフ・コホートシミュレーションの組み合わせとして参考にすることができる。

(2) 意思決定樹解析による事例 (Margolis et al. 1995)

意思決定樹解析により、出産前処置または免疫サービスを受けることが期待される 1991 年生れの子供の集団 (コホート) についての B 型肝炎ウイルス感染と免疫戦略の結果が示されている。この意思決定樹の最終形は、異常持続なし (long-term complication, No LTC)、回復 (Resolve)、肝硬変 (Cirrhosis)、慢性肝炎 (chronic active hepatitis, CAH)、慢性肝炎 (chronic persistent hepatitis, CPH)、肝がん PHC (primary hepatocellular carcinoma) となっている。本事例は、意思決定樹解析によるものとして参考にすることができる。

(3) マルコフモデルのコホート・シミュレーション事例1 (Fenn et al. 1996)

マルコフモデルによって、感染から始まる病状の遷移および死亡へのワクチン投与の効果のシミュレーションが行われている。ワクチン投与のない場合における B 型肝炎ウイルス感染の確率は年齢によって異なるので、マルコフモデルにおける状態遷移確率は時間依存で変化するようにされている。同じく、それぞれの年齢の一般的な (B 型肝炎とは関係のない) 死亡確率も年齢によって異なる値が適用されている。ひとつの集団 (コホート) に対するワクチン投与のシミュレーションが行われており、ひとつの集団 (コホート) に続く次の集団 (コホート) のシミュレーションは、前の集団 (コホート) にワクチン投与することによって B 型肝炎感染確率が減少することを反映させている。このダイナミックな効果はフィードバック・ループ (繰り返し) を設けることでシミュレートされている。本事例は、マルコフモデルのコホート・シミュレーションの参考にすることができる。

(4) マルコフモデルのコホート・シミュレーション事例2 (Krahn et al. 1998)

このマルコフモデルにおいては、B 型肝炎の免疫状態によって 5 つの健康状態が

想定され、B 型肝炎ウイルス急性および慢性感染に関しては 6 つの健康状態が想定され、学校生徒の集団 (コホート) に対してシミュレーションを実施している。本事例は、マルコフモデルのコホート・シミュレーションの参考にすることができる。

4. シミュレーションモデルの開発

(1) モデル

1) シミュレーションモデルの選択

資料に示すように、先行研究では主に意思決定樹解析およびマルコフモデルのコホート・シミュレーションが用いられており、予防対策に関してマルコフモデルのモンテカルロ・シミュレーションが用いられている事例は 1 例のみであった (治療に関しては更に 1 例がある)。わが国においても、まずはマルコフモデルのコホート・シミュレーションを実施し、先行事例と同水準の研究結果を得ることが好ましいと考えられる。

2) シミュレーションモデルの内容

① 静的・動的

動的解析によって、ワクチン投与による社会の変化をシミュレーションに反映できれば望ましい。データの存在に依存するので、データ調査の結果によって決定する。コホート・シミュレーションを繰り返すことによって、感染者数の変化

を反映させるなど、できるだけことは行うべきである。

② モデル採用とデータとの関係

データの調査結果により、前述のモデルの内容あるいは条件設定等全般に影響するので、調査結果の限界等を記述する必要がある。

③ 個人ベース・病状集団ベース

個人ベースのシミュレーションとするには、できるだけ個人ごとの健康状態などの相違に対応したデータが必要であるが、当面は調査の困難性を考慮し、また、先行事例と同水準の結果を得て比較できるようにすることを目標とし、社会のある年齢の集団（コホート）または病状集団を対象にしたシミュレーションを行うこととする。

④ 決定論的・確率論的

肝炎ウイルスの感染メカニズムは確率的な場合がむしろ多いと考えられ、一方では、確率論的モデル・シミュレーションが可能になったのであるから、感染確率などを調査し、適用することで、確率論的なシミュレーションを行うこととする。

⑤ 開放系・閉鎖系

シミュレーションの試行段階において

は、データの存在およびシミュレーションの容易さを考慮し、ある集団（コホート）を設定したら、その集団における人の出入りは想定しないという閉鎖系のシミュレーションを行い、ここではコホートからの死亡による減少のみを考慮する。条件を整えば、開放系のコホート・シミュレーションを試行していくのが望ましい。

(2) 条件設定

1) 対象集団の社会的位置 (societal perspective)

零歳児の全員接種を当面の課題とする。遺伝子型の影響などをデータとして反映できるかについて検討する。

2) 効果測定

疾病率と死亡率を合わせた複合指標（例えば、質または不具合調整生存年）を用いた費用対効果分析を行う。

3) 比較基準

現在の慣行を比較の基準としたシミュレーションを行う。

4) 対象期間

対象とする期間はすべての良い効果と悪い効果が現れてプラトー状態になるまで十分長くとることとする。

5) コスト

直接の健康管理コストによって評価することとする。そのほかに、失った時間損失（生産ないし余暇）、ワクチン不投与によって生存できなかった年数なども加えることが望ましいが、それらの評価は任意性があり、適切なデータ設定が行えるかという問題がある。

6) 共通分析

当面は、B 型肝炎ワクチンのみの投与に関するシミュレーションを行う。複合ワクチンの投与がある場合にはすべてのワクチンの共通分析が必要であるが、これは B 型肝炎ワクチン投与の方法が具体的に検討される際に改めて実施することとする。

7) ディスカウント

ディスカウントは、割引率を年率 3%として評価に用いる。健康効果はディスカウントされた値とディスカウントされない値の両方の値を示すこととする。

8) 感度解析

複数のパラメータに関する感度解析を実施する。その内容は、シミュレーション結果を見て検討する。

5. 試行モデルの作成

(1) シミュレーション・プログラム

試行モデル作成のために、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性能を有している。

(2) マルコフ遷移

試行モデルの作成のため、B 型肝炎ウイルスの感染とその後の病状の遷移をマルコフ遷移図として表現した。（図 1 参照）

(3) データについて

試行モデル作成のための条件設定として、現在、わが国でなされていると同様、母体が B 型肝炎ウイルスのキャリアである場合のみにおいて B 型肝炎ワクチンを投与する方策と、わが国で今後誕生するすべての新生児に対してワクチンを投与する方策の 2 種類を考慮することとし、零歳児の全員の集団（コホート）のその後の毎年の B 型肝炎ウイルスの感染と、その後の病状の遷移をシミュレートするものとした。

(4) データとモデルについて

上記研究のマルコフモデルを TreeAge 上に作成し、データ設定を行った。各ノードから他ノードへの遷移率とシミュレーション時間間隔を設定することによ

り、シミュレート実行開始時よりその設定された時間間隔毎にシミュレートを連続的に行い、最終結果を導き出すこととした。文献調査より得られた遷移率の単位は「%/年」が多く、TreeAge のマルコフモデルのデータ設定も%/年の単位を主体に行った。またシミュレート時間間隔の単位設定も同様の理由により「年」とした。

B 型肝炎ウイルスには 8 種類の遺伝子型があることが知られており、遺伝子型により人体に対する特性・挙動・影響が異なる。各ノードの遷移率において、例えば今回は急性肝炎から慢性肝炎への移行率を 1%と見積もったが、これは次の判断による。①B 型肝炎ウイルス遺伝子型 B 型が慢性化するのは極めて稀である、②慢性化しやすい B 型肝炎ウイルス遺伝子タイプ A 型のわが国における比率は 10%以下である、③B 型肝炎ウイルス遺伝子タイプ A 型の 10%が慢性化する、との調査結果を得た。これらより B 型肝炎ウイルス遺伝子タイプ A 型比率 10% x B 型肝炎ウイルス遺伝子タイプ A 型の慢性化率 10%を持って総合的な慢性化移行率を 1%とした。

データの採取にあたり、各ノードの初期値（新生児数、母子感染・乳幼児期感染ルートの無症候性キャリア HBe 抗原陽性者数、など）と各ノード間の移行率が必要となる。それぞれの単位については、

ノード初期値は「人」、移行率については「%/年」の様に統一される必要がある。また、移行率においてそのノードの滞留期間が短い時、例えば急性肝炎は急性肝炎発症後に急性肝炎状態の継続期間が数か月であって、その期間経過後には当該の急性肝炎ノードより慢性肝炎や劇症肝炎など他ノードに移行するとしたら、仮に当該の急性肝炎から他ノードへの移行率が「%/年」で得られず、「%」で得られたとしても、それを「%/年」と見做してモデルに組み込む可能性はある。しかし、これらは実際に得られるデータの単位や各ノードの特性にも依存するので、一概に決定することはできず、それぞれのノードの特性（滞留時間が十分に短いなど）を考慮し、決定する必要がある。

さらにワクチン効果を検討するにあたっては、ワクチン投与による感染率の低下、非投与に比較して感染後より発症までの期間を遅らせる効果（age shift）をパラメータとして組み入れる事が必要となる。今回作成したマルコフ連鎖の試行モデルでは、①現状の垂直感染時のみワクチン接種のケースと、②感染率低下と age shift をパラメータに組み込んだ、零歳児にワクチン接種したケースを比較することで、経済効果を把握・検討することができる。ワクチン投与効果のデータがどのような単位で採取可能かに依存するが、今回の試行モデルに組み入れ易い形

式としては、各ノードへの移行率として得ることである。また、感染率についても、本試行モデルでは新規感染のノード間移行率で表現している。なお、データの採取については、医療機関の診療データおよびヒアリングなどの手段が考えられる。

6. データの仕様

データの収集における今回の調査研究結果からのまとめを以下に記す。

○各ノードの初期値、単位は「人」。

○各ノード間の移行率であってワクチン非接種時の値、単位は「%/年」。

○各ノード間の移行率であってワクチン接種時の値、単位は「%/年」。

D. 考察

国内での疫学調査の結果が断片的であるために、パラメータについては日本肝臓学会によるもの等の他に、海外事例等から暫定的に採取したものを使用せざるを得なかった。マルコフモデルのコホート・シミュレーションモデルの結果が、量的にも妥当なものとなるためには、次のようなデータが必要であり、今後の調査ないし、データの蓄積が必要である。しかし、実際は収集されるデータの形式はシミュレーションの実施上望ましいものであるとは限らない。

1. 零歳児ワクチン投与による、B型肝炎感染率の変化

2. 零歳児ワクチン投与後、抗体が陰転化する割合

ワクチン投与後、抗体陽性となったものであっても、一定の確率で、時間経過とともに、抗体が低下し、抗体陰性となる。この抗体陰性者への移行が毎年、どの程度の割合で発生するのか、新生児期にワクチン投与したものの抗体陽性率、期間経過後の抗体陽性率のデータがあることが望ましい。

3. 肝炎ウイルスキャリアの性・年齢分布

今回の試行モデルでは、感染の広がり予測するにあたり、患者の年齢分布は組み入れていないが、B型肝炎は、一般人では主に性交と出産の際に感染するウイルスであり、出産や性交の頻度が年齢により偏りがある以上、感染の予測に際し年齢分布を考慮した方が望ましい。

4. 開放型モデル

国外からの入国者の肝炎ウイルスキャリアの割合、および感染者数が把握できれば、海外から持ち込まれることによるウイルス感染の推移についてもシミュレーションに組み込むことができる。