

図1 HBV 累積感染者数

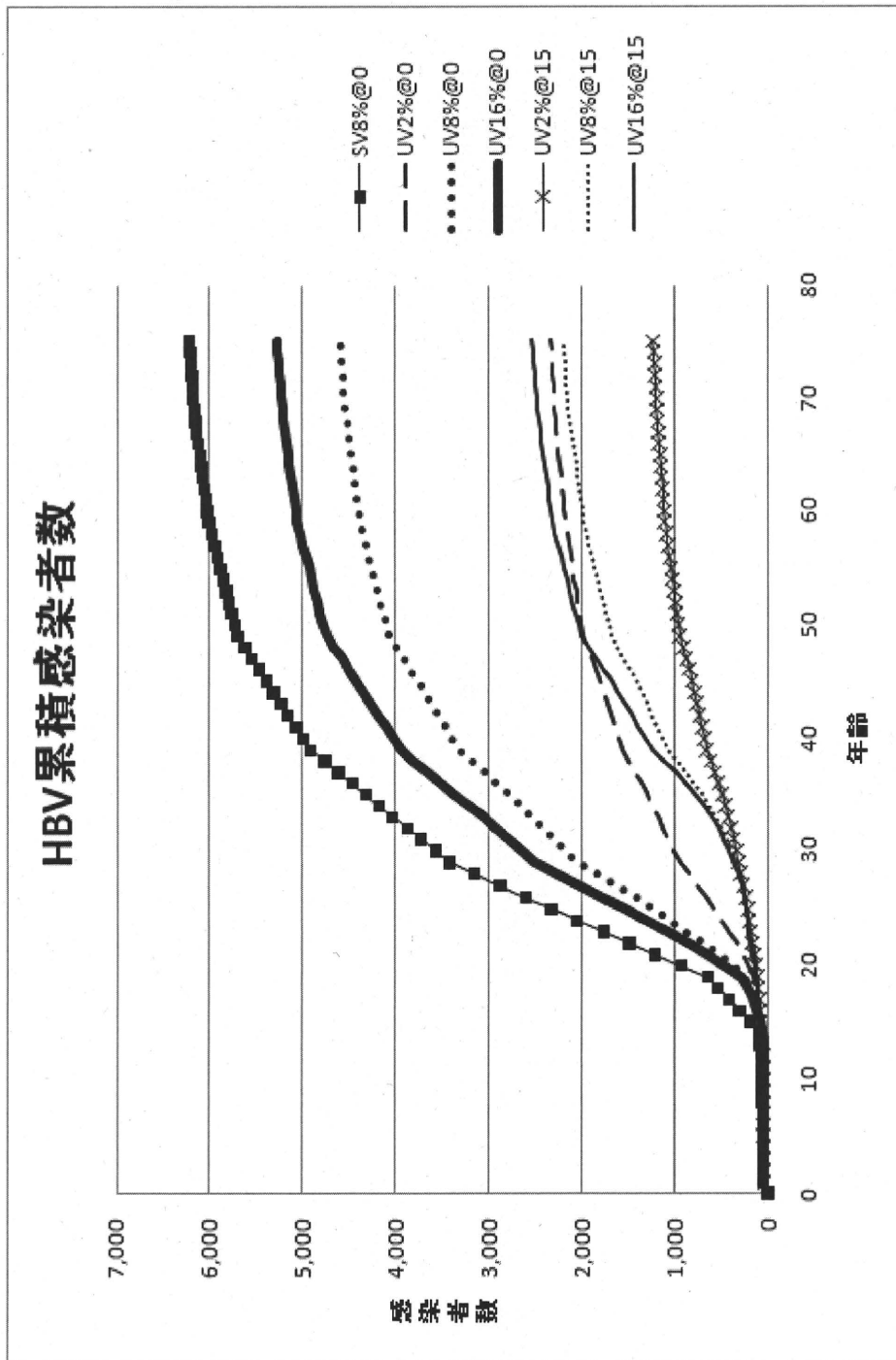


図2 急性肝炎累積発症者数

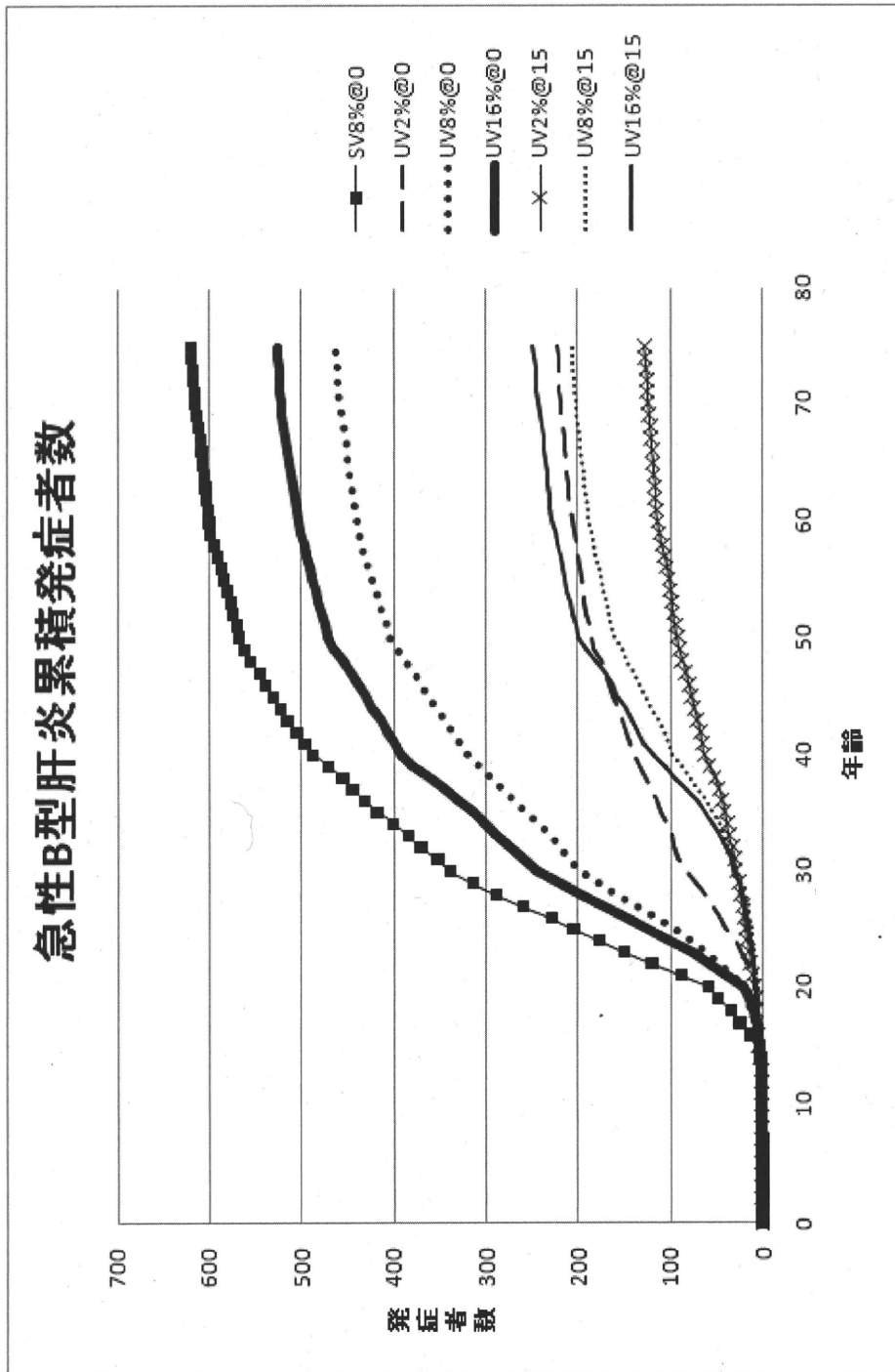
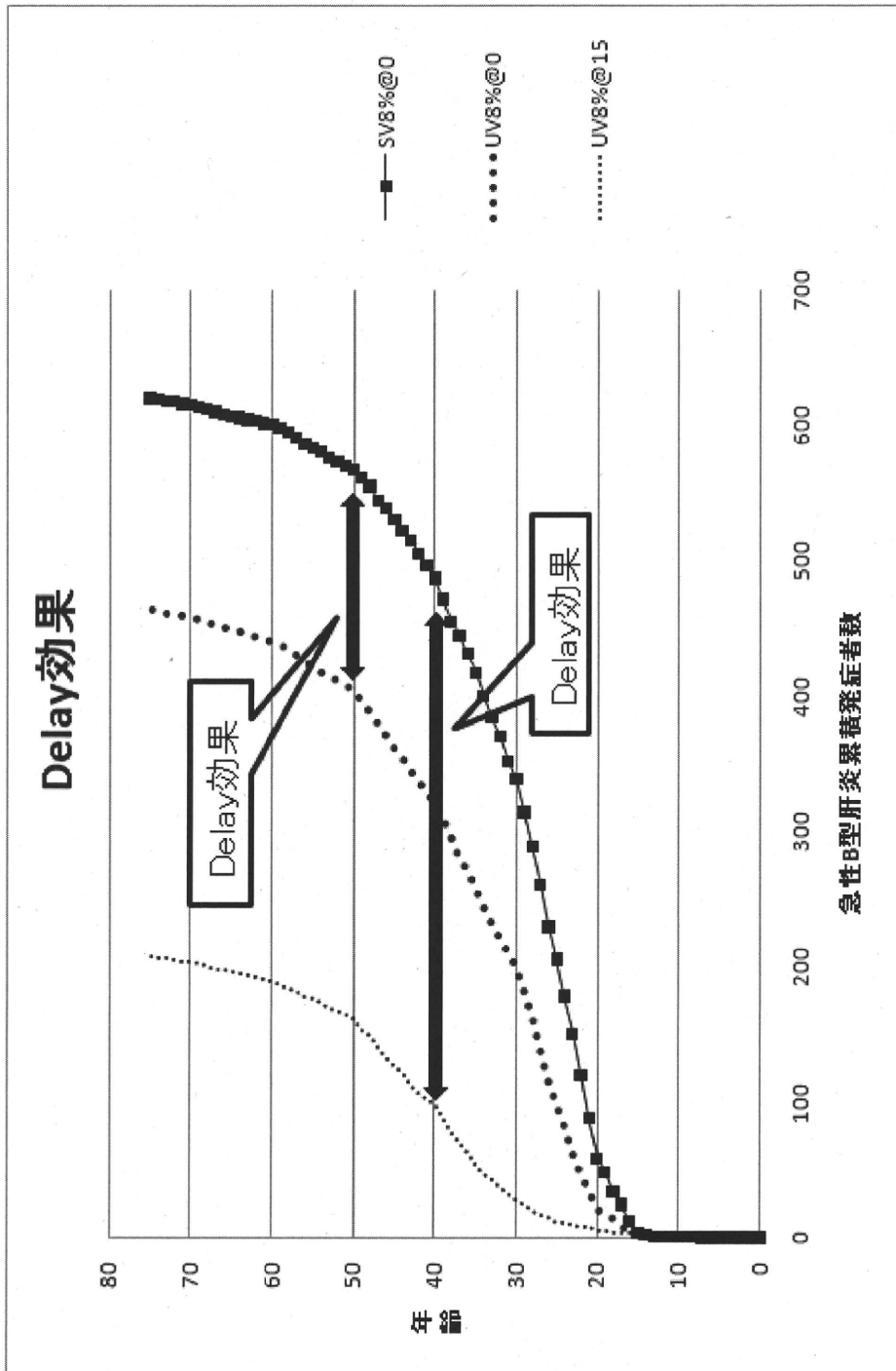


图3 急性肝炎 delay 效果



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（東京大学医学部附属病院・助教）

研究要旨

2004 年から DPC による包括支払い方式が導入された。ここでは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 20 年度の 7～12 月のデータから、男性 114 例、女性 81 例、合計 195 例が抽出された。転帰については死亡が 65 例であった。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。DPC データベースの検索による劇症肝炎や急性肝炎の発生数集計の補助は可能であるが、感染症報告等を参照しながら得られた情報の意味を検討する必要がある。

HBV がどの程度国民の中に蔓延しているのかについては、未だに不明な点が多い。蔓延の程度を知るための参考として、HBV 等に由来する劇症肝炎、急性肝炎の発生件数を把握することが考えられる。これらの疾病は指定感染症であり、診療にあたった医療機関は報告しなければならないが、報告症例数は確実に実際の発生件数を下回っていると考えられている。

指定感染症の統計が不確かである状況では、代替的な疫学的情報の収集手段を考察してみる必要がある。一つの手段は医療機関への受診情報である。わが国では国民皆保険制度をとっており、医療機関で補足できる疾病については、カルテ

上の情報の幾分かはレセプトに反映される。しかしながら、長らくレセプト上の病名はレセプト病名と呼ばれ、必ずしも実態を反映していないと考えられてきた。また、レセプトからは個々の疾病に関連がある検査値等を知ることもできない。

わが国の医療保険制度における大きな制度変化があり、2004 年から DPC による包括支払い方式が導入された。この新しい支払い方式は対象医療機関の入院患者に適用され、疾病等の分類によって一日あたり支払額が規定される。つまり、支払いが病名に基づいて行われるのであり、従来のレセプト病名を頼りに疫学的な情報を得ようとするよりは、補足は正確に

なると考えられる。また、DPC データベースからは医療費に関する情報が得られるというメリットがあるほかに、劇症肝炎のような発生頻度が少ない疾患に関する情報が得られ、疫学調査を補助する可能性がある。

本研究全体の目的は、B 型肝炎ウイルスに対する予防接種に関する費用対効果分析を行うことである。ここでは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する。

B. 研究方法

(1) DPC データベース

DCP による包括支払い方式に参加している医療機関は、毎年、DPC に基づいた請求データおよび従来の出来高払い制による相当のデータを厚生労働省に提出している。DPC による包括支払い方式による支払金額と従来の出来高払い制による支払金額は原則的に同額になるように後者が設定されることになっており、両者のデータによって診療報酬点数を設定することを目的としてデータ収集活動が行われているのである。同じデータはいわゆる DPC 研究班にも任意で提出されており、同研究班が保有するデータを利用することができる。なお、DPC に参加している医療機関数は、平成 21 年度で 1,552 (全病院数は 8,862) であり、病床数は 480,051

床 (全病床数は 913,234 床) である。データの収集期間は各年度で半年 (7 月 1 日～12 月 31 日に退院した患者) である。

(2) 試行的な検索

データベース上の項目で「主傷病名」、「入院の契機となった傷病名」、「医療資源を最も投入した傷病名」のいずれかに「劇症肝炎」等と記載された症例を検索した。データベースからは、症例毎の生年月日、入院経路、転帰、手術等の内容等も抽出した。

(3) 検索方法の検討

今回の試行的な検索結果について検討し、今後、DCP のデータベースから劇症肝炎の症例をできるだけ正確に抽出し、属性、転帰、医療費等の検討を行うために、検索方法を検討した。

C. 結果

(1) 検索結果

男性 114 例、女性 81 例、合計 195 例が抽出された。男女共に 1940 年代～1960 年代に生まれた者が多く、これらを合計すると全体の 3/4 程度を占めていた。転帰については、「死亡 (65)」、「軽快 (77)」であった。(表 1)

入院経路は「院内出生 (1)」、「一般入院 (190)」、「その他の病棟からの転棟 (4)」であり、紹介の有無で見ると、他院から

の紹介が「あり (113)」、「なし (79)」、「不明 (3)」であった。予定/緊急入院の別では、「予定 (39)」、「緊急 (153)」、「不明 (3)」であった。救急車による搬送については、「あり (62)」、「なし (130)」、「不明 (3)」であった。治療法に関しては、今回は手術に関する記録として取得可能な生体部分肝移植についての情報を取得した。その結果、実施症例は男性で7例、女性で7例であった。

(2) 検索方法の検討

上記の検索結果を受け、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、既存の治療指針、これまでの同種の分析による区分等を参考にし、検索方法の検討を行った。その結果、今後の検索では下記の病名が付けられているものを検索することとした。(その他の抽出項目等は表2に別掲)

- B16 Acute hepatitis B
- B16.0 Acute hepatitis B with delta-agent (coinfection) with hepatic coma
- B16.1 Acute hepatitis B with delta-agent (coinfection) without hepatic coma
- B16.2 Acute hepatitis B without delta-agent with hepatic coma
- B16.9 Acute hepatitis B without

- delta-agent and without hepatic coma
- B17 Other acute viral hepatitis
- B17.0 Acute delta-(super)infection of hepatitis B carrier
- B17.1 Acute hepatitis C
- B17.2 Acute hepatitis E
- B17.8 Other specified acute viral hepatitis
- B19 Unspecified viral hepatitis
- B19.0 Unspecified viral hepatitis hepatic with coma
- B19.9 Unspecified viral hepatitis without hepatic coma
- K70.1 Alcoholic hepatitis
- K71.2 Toxic liver disease with acute hepatitis
- K72.0 Acute and subacute hepatic failure

D. 考察

今回の検索からは平成20年度のDPCデータベースから195症例の検索ができた。しかしながら、この結果については慎重な検討が必要である。第一に、195症例はおそらくわが国で年間に発生している劇症肝炎の全数としては過少である。過少である理由のうち、最もわかりやすいのは、DPCによる包括支払い方式に参加している医療機関数が、全体の一部であることである。また、DPCにおけるコーディングの問題もあるだろう。特に前者に関し

ては、劇症肝炎のような疾患は比較的規模の大きい医療機関で診療が行われていることが想像されるとはいえ、実際にそれがどの程度であるのかが不明であることから、全数の推計を簡単に行うことは不可能であるといえる。したがって、DPC データベースによる検索は全数把握の手段としては完全なものとはなりえず、感染症報告の補助的な手段として位置づけられる。

第二に DPC データベースは保険からの支払いのためのデータを集積したものであり、成因や治療の経過および効果について詳らかにできるものではない。また、いわゆる保険請求状の利得のために医療機関側がアップコーディングを行っている可能性も否定できないため、投薬や治療の情報を交えながら検討する必要がある。このことは今回の集計結果において死亡例が占める割合が 1/3 程度と、一般に考えられているよりも低いことから推測できる。

上記を踏まえて、可能な限り DPC データベースから多様な情報を抽出した上で劇症肝炎の発生状況を把握することを考えた。基本的な DPC データベースにおける属性情報に加え、投薬、検査、治療を設定し、実施の有無に加え、血液製剤については使用単位数、血漿交換等については実施日数等も抽出し、複数の診療行為等の提供状況から妥当な症例を特定す

るものである。

DPC データベースの利点は、DPC による包括支払い方式が継続される限り、データが毎年定期的に収集されることである。現在試みている検索方法に一定の合意が得られれば、このデータベースから定常的に情報を得ることができ、他の方法と比較して簡便に情報収集ができる。また、現在の感染症報告では小規模医療機関からの報告が多いと言われているが、DPC による包括支払い方式への参加医療機関は比較的規模が大きい医療機関が多く、補完的であるともいえる。

E. 結論

DPC データベースの検索による劇症肝炎や急性肝炎の発生数集計の補助は可能であるが、全国規模の四類感染症の報告、難治性の肝炎調査研究班による報告を参照しながら、得られた情報の意味を検討する必要がある。次年度には改善した検索方法を用いて、DPC による包括支払い方式の参加医療機関における劇症肝炎の受入れ状況等についてより詳細に検討する。

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。

表1 DPCデータベースの検索結果

生年	男性	女性	計	%
～1940年代	47	36	83	43%
～1950年代	21	10	31	16%
～1960年代	18	8	26	13%
～1970年代	7	16	23	12%
～1980年代	4	0	4	2%
～1990年代	6	4	10	5%
～2000年代	11	7	18	9%
合計	114	81	195	

退院時転帰	男性	女性	計	%
治癒	1	4	5	3%
軽快	50	27	77	39%
寛解		1	1	1%
不変	4	9	13	7%
増悪	4	1	5	3%
死亡	34	31	65	33%
死亡(その他)	7	3	10	5%
その他	14	5	19	10%
合計	114	81	195	

表2 DPCデータベースからの抽出項目

検索項目

県名、開設者、病床数、ダミー施設コード、データ識別番号、性別、生年月日、入院中の主な診療目的、入院年月日、退院年月日、入院経路、他院よりの紹介の有無、自院の外来からの入院、予定緊急入院区分、退院先、退院時転帰、入院から24時間以内の死亡の有無、様式1開始日、様式1終了日、主傷病名、主傷病名 ICD10、入院契機傷病名、入院契機 ICD10、医療資源最傷病名、医療資源最傷病 ICD10、医療資源2番目傷病名、医療資源2番目傷病 ICD10、入院時併存症1名、入院時併存症1名 ICD10、入院時併存症2名、入院時併存症2名 ICD10、入院時併存症3名、入院時併存症3名 ICD10、入院時併存症4名、入院時併存症4名 ICD10、入院後発症疾患1名、入院後発症疾患1 ICD10、入院後発症疾患2名、入院後発症疾患2 ICD10、入院後発症疾患3名、入院後発症疾患3 ICD10、入院後発症疾患4名、入院後発症疾患4 ICD10、手術1名、手術1 ICD9CM、手術2名、手術2 ICD9CM、手術3名、手術3 ICD9CM、手術4名、手術4 ICD9CM、手術5名、手術5 ICD9CM、移植手術ありエラー、出生時体重、出生時妊娠週数、入院時意識障害 JCS、退院時意識障害 JCS、入院時 ADL、退院時 ADL、化学療法の有無、インターフェロン療法の有無、インスリン注射実施の有無、血液浄化療法（人工腎臓）の有無、人工呼吸治療の有無、ガンマグロブリン治療の有無、治験対象エラー、移植手術ありエラー、入院日数、外泊日数、外泊以外日数

投薬等

アンコーマ、グルタミン酸アルギニン、ラクツロース、ラクチール水和物、アミノレバン、モリヘパミン、リーバクト、ラミブジン、リバビリン、アデホビルピボキシル、エンテカビル、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ 2b、インターフェロンベータ、インターフェロンアルファ Con1、ペグインターフェロンアルファ 2a、ペグインターフェロンアルファ 2b、強力ネオミノファーゲンシー、プレドニゾロン、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン酢酸エステル、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ベタメタゾン(ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム)、ポリミキシシン B 硫酸塩、HBIG、アルブミン製剤、ヘパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、乾燥濃縮人アンチトロンビン III、グルカゴン、インス

リン、アルプロスタジルアルファデクス、アルプロスタジル、シクロスポリン、タクロリムス水和物、血液濾過補充液、新鮮凍結人血漿

検査

感染症免疫学的検査 (HIV-1, 2 抗体価、HIV-1 抗体価精密測定、HIV-2 抗体価精密測定、HIV 抗原精密測定)

肝炎ウイルス関連検査 (HBs 抗原、HBs 抗体価、HBs 抗原精密測定、HBs 抗体価精密測定、HBe 抗原精密測定、HBe 抗体価精密測定、HCV 抗体価精密測定、HCV コア蛋白質測定、HBc 抗体価、IgM-HA 抗体価精密測定、HA 抗体価精密測定、IgM-HBc 抗体価精密測定、HCV コア抗体価精密測定、HCV 構造蛋白及び非構造蛋白抗体価、HCV 特異抗体価測定による群別判定、B 型肝炎ウイルスコア関連抗原 (HBcrAg) 定量、デルタ肝炎ウイルス抗体価精密測定、HCV 特異抗体価精密測定)

微生物核酸同定・定量検査 (HBV 核酸定量検査、HCV 核酸同定検査、HCV 核酸定量検査、血清中の HBV プレコア変異及びコアプロモーター変異遺伝子同定検査、HIV-1 核酸定量検査)

治療法

人工腎臓、持続緩徐式血液濾過、血漿交換療法、吸着式血液浄化法、血球成分除去療法、生体部分肝移植術、同種死体肝移植術

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 22 年度 総括研究報告書

マイクロシミュレーションによる長期のワクチン接種の評価

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

本研究では、マイクロシミュレーションという方法を用い、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。現状の政策から全員接種政策に移行することにより、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。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 (Quality Adjusted Life Years)、0歳時の全員接種では 71.932 QALYs、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）であった。効果がほぼ同じ中では 12歳時の全員接種政策の方が経済的な費用は小さいので、今後のワクチン接種政策の検討に際しては十分に選択の対象となると考えられる。

研究分担者

新 秀直（東京大学医学部附属病院・助教）

A. 研究目的

本研究では、マイクロシミュレーションという方法を用い、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することが最終的な目的である。

本研究の特徴は次の 2 点である。第一に、先にも述べたように人口全体をシミュレーションしているということである。

通常費用対効果分析では、ある一世代を対象にしたマルコフモデルによるシミュレーションを行うが、一方で現実の世界でワクチン接種政策や公衆衛生的な観点からの予防政策が推進される一つの根拠は、疾病の個体のみならず人口全体に対する影響が配慮されているからに他ならない。また、それらの政策の背景には集団免疫という人口に対するメカニズムが働いている。しかし、通常費用対効果分析では、このことが捨象されているという問題がある。現在のわが国におけ

る B 型肝炎ウイルス由来の急性肝炎、肝がんなどの発生動向を考慮すると、人口中におけるキャリア等の比率はむしろ世界的に見れば低い方の部類に入る。これを前提として、集団免疫が働くことを考えれば、ここで予想される結果は、通常のコスト対効果分析におけるワクチン接種政策の効果はむしろ過大評価されていると予想される（通常のマルコフモデルとマイクロシミュレーションの違いについては図 1 を参照）。

第二には、シミュレーションの手法としてマイクロシミュレーションを用いていることである。通常のマルコフモデルを用いたシミュレーションでは、第一の特徴として述べたことを実現することができない。また、マルコフモデルではしばしば感度分析を行うが、これはあくまでも設定したパラメーターに任意の幅を持たせることによって、結果の違いを確認するということである。一方でマイクロシミュレーションではパラメーターの値が一定であっても、結果は確率的に変動する。これまでにワクチン接種政策でマイクロシミュレーションが用いられたことは、ごくわずかの例外を除いてはなく、ここでこの手法を導入することは学術的にも意義があることである。一方で、マイクロシミュレーションを行うためには格段に高い計算機の能力が要求されるという難点がある。

なお、ここで実施したマイクロシミュレーションの他に、従来型のマルコフモデル（研究分担者の報告書に詳細を記載）も実施している。

B. 研究方法

本研究で別に実施したマルコフモデルと同様の構造を持つマイクロシミュレーションのモデル（図 2）を構築した。モデルの構築には、マルコフモデルと同様に TreeAge Pro2008 (TreeAge Software Inc., MA, USA) を用いた。

マイクロシミュレーションもマルコフモデルも、決定木と各分岐における事象の発生確率がモデルの骨格となっているが、両者の計算方法の大きな違いは、前者では一人ひとりの個体に対して、各分岐の確率が当てられ、次に進む経路が決定されるのに対し、後者では常にその分岐にたどり着いた人口全体に対して確率が当てられるということにある。したがって、後者における計算結果は常に同じである。

さらにマイクロシミュレーションでは、主な分析対象となるコホート、つまりワクチン接種政策が導入される人口（世代）に加え、コホートの外にある人口についてもモデル中に取り込まれる。本研究ではこの人口のことをノンコホートと呼ぶ。ノンコホートは既に存在する人口を指しているため、既存の年別の出生数、年齢

別死亡率等のデータを用い、マルコフモデルによって各出生年毎の B 型肝炎ウイルスキャリア、肝がんなどの人口比を算出し、ノンコホートのシミュレーション開始時における初期値を求めた (表 2)。

感染ルートとして、現在では B 型肝炎ウイルスの感染のほとんどが性交渉によって起きていると考え、日本人の性行動に関する調査結果から各年代別の性交渉相手数を参照した感染リスク関数を設定した。

シミュレーションには、その構造の他にパラメーターとして、次の状態に移行する遷移確率、その状態にとどまることによって発生する費用が必要である。これらのパラメーターに関しては、既存のわが国における疫学調査、先行研究、医療機関のデータ、診療報酬点数表から収集し、不足するものに関しては、国外の関連研究の文献などから収集した (表 3)。

シミュレーションを行うにあたり、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が適用されるという設定を行った。接種政策については、現行の政策 (SV、ハイリスクの母親から生まれた子に対する出生直後の施策)、0 歳時の全員接種 (UV@0)、12 歳時の全員接種 (UV@12) の 3 通りを想定した。例えば全員接種政策の場合、シミ

ュレーションが終わった時点においては、ワクチン接種が失敗した個体を除いては、全人口がワクチン接種を受けた状態であることを意味している。シミュレーションを行う人口のスケールは、本来であれば日本の人口と同じスケールが望ましいが、コンピューターの計算能力を踏まえ、1/100 スケールとした。

シミュレーションの計算結果は、各世代および社会全体の B 型肝炎ウイルス感染者数の推移、シミュレーションが終了した時点 (155 年間) における全コホート人口の費用対効果、B 型肝炎ウイルスに由来する疾病の罹患患者数を表した。また、費用対効果については、効果は質的調整年 (QALYs) で調整し、費用は一般的な割引率 5% で調整した値で表現した。これらの結果は、3 種類の接種政策について各 5 回実施した場合の各回の値および平均値である。

C. 結果

10,000 人の出生児コホートにおいては、生涯でキャリア化する者は現状の SV では 64 人であるのに対し、全員接種政策に移行することにより、おおよそ 1/4-1/5 に減少させることができる。また、これに伴って、肝硬変、肝がんへ進行する者も減少する。(表 3)

コホートの各世代における HB ウイルスへの感染者数は、すべての接種政策で長

期的には減少する。しかしながら、当然のことではあるがUV@0およびUV@12ではシミュレーションの開始直後の世代においても感染者数を減少させることができる(図3)。

また、これを社会全体で見た時にはUV@0およびUV@12とSVの違いはより顕著である。いずれの接種政策でも、長期的には新規感染者数は減少するが、UV@0およびUV@12で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することがわかる(図4)。

一方で全員接種政策は疾病への罹患を減少させることができるものの、ワクチンなどによる費用は余計にかかるという面がある。3つの接種政策を比較すると、UV@0およびUV@12では5回のシミュレーションの平均では、SVでは71.918QALYs、UV@0では71.932QALYs、UV@12では71.923QALYsとわずかに質的調整年は伸長していた。一人当たりの費用については、それぞれ526円、5,126円、3,151円(割引済)であり、UV@0およびUV@12ではより多くの費用がかかっていた。費用に関するUV@0とUV@12の差は、ワクチン接種のタイミングが両者で異なることに起因している。また、3つの接種政策の効果および費用はシミュレーションの試行毎に異なっており、SVの効果がUV@0またはUV@12を上回る場合もあった(表4)。

D. 考察

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る。海外からの持ち込みによる感染者数の増加が危惧されているが、これまでの統計を見る限りでは、国内の新規感染の推移は定常的または遞減していると思われる。このことを前提とすれば、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があるということを確認すべきである。

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、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、効果がほぼ同じ中では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十分に選択の対象となると考えられる。

最後に本研究の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、より確からしいものに改善することができると考えられる。大きなと

ころでは現状の新規感染者数（率）が曖昧であり、海外からの持ち込みの現状にもわからない点が残されている。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。第三に、マイクロシミュレーションの性質上、試行毎に結果がばらついてくるが、ある程度の範囲に収束することを確かめるために、さらに多くの試行が必要である。このことは今後も継続してシミュレーションを行い、確かめることとする。第四に、計算能力の問題から、大きな人口スケールでの検討ができなかったことがあげられる。このことはおそらく結果の分散に影響を与えるものと考えられる。

E. 結論

マイクロシミュレーションの結果からは、全員接種政策を導入したコホートでは感染者数を 1/4-1/5 程度に減少させ、社会全体の新規感染者数を減少させる速度を速めることがわかった。長期的には全員接種政策と現行の政策の間の効果の差はマルコフモデルで計算した場合よりも小さかった。UV@12 と UV@0 を比較すると、両者間の効果に大きな違いはないが、前者の方が一人当たり費用が低いことから、UV@12 も選択肢として検討すべきであ

ると考えられた。

本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。

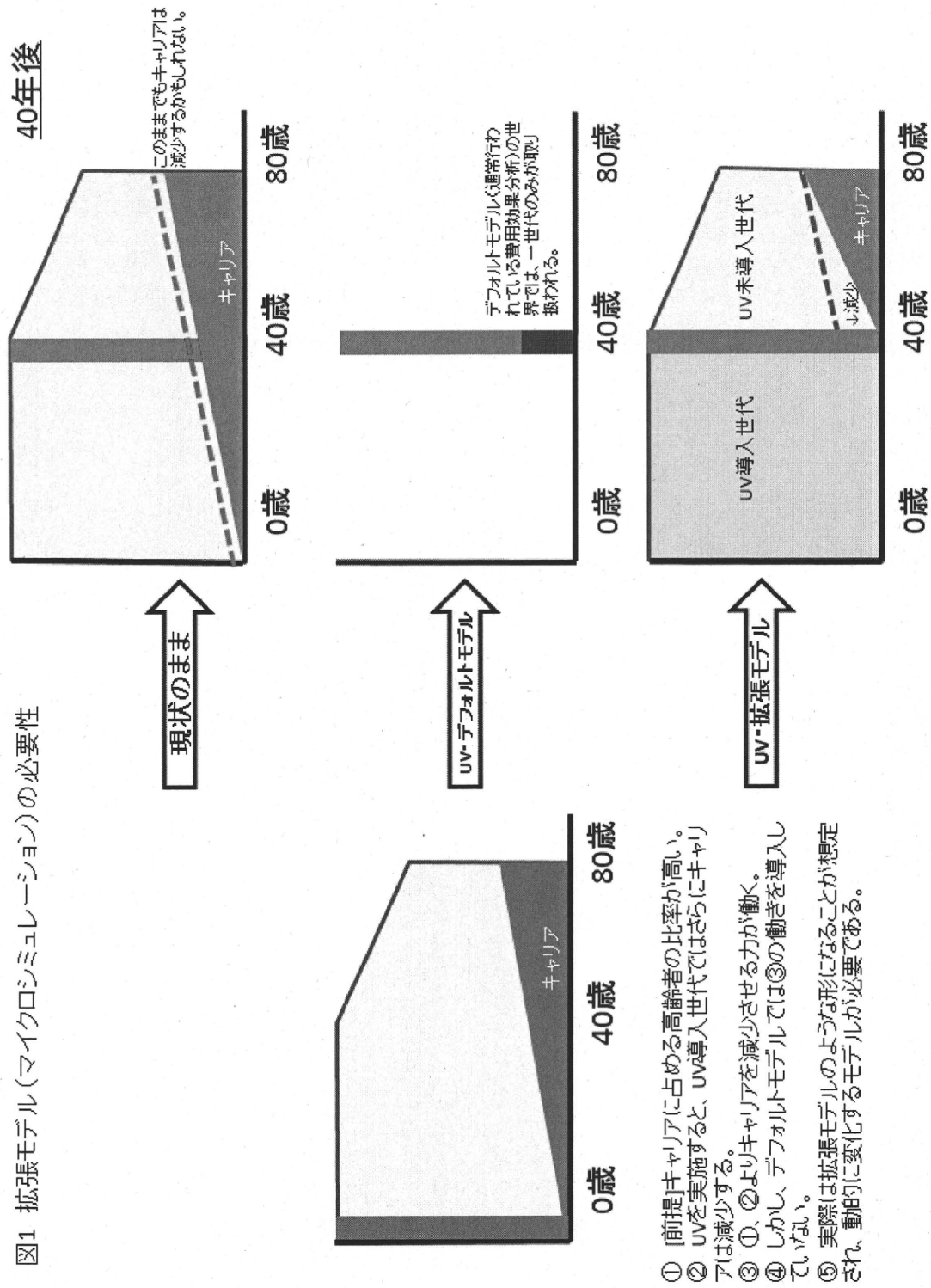
2. 学会発表

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。

図1 拡張モデル(マイクロシミュレーション)の必要性



- ① 前提キャリアに占める高齢者の比率が高い。
- ② UVを実施すると、UV導入世代ではさらにキャリアは減少する。
- ③ ①、②よりキャリアを減少させる力が働く。
- ④ しかし、デフォルトモデルでは③の働きを導入していない。
- ⑤ 実際は拡張モデルのような形になることが想定され、動的に変化するモデルが必要である。

図2 マイクロシミュレーションのモデル

