

201137004A

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(肝炎関係研究分野)

ウイルス性肝疾患に係る各種対策の  
医療経済評価に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平尾 智広

平成 24 (2012) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究 1  
平尾 智広

### II. 分担研究報告書

1. B型肝炎モデルにおける我が国の移行確率 7  
平尾 智広、正木 尚彦、八橋 弘、依田 健志  
赤沢 学、五十嵐 中、四柳 宏
2. B型肝炎ウイルス感染の自然史モデル構築 13  
平尾 智広、八橋 弘、赤沢 学、五十嵐 中
3. C型肝炎ウイルスの基本モデルの作成 22  
須賀 万智、赤沢 学、五十嵐 中、依田 健志
4. C型肝炎に対する標準治療についての医療経済分析の先行研究と  
モデル構造 26  
石田 博
5. B、C型肝炎検診の経済評価に関する先行研究のレビュー 30  
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛、渡部 義隆
6. 肝炎診療のコスト算出に関する研究 45  
池田 俊也
7. 効用値算出の手法及びB、C型肝炎疾患の各種病態の効用値に  
関する先行研究のレビュー 50  
杉森 裕樹、田倉 智之、小田嶋 剛、笠井 雅之
8. 医療経済評価における生産性損失の考え方について 61  
佐藤 敏彦
9. ウイルス性肝疾患に係る病院調査 68  
平尾 智広、正木 尚彦、八橋 弘、四柳 宏

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 73

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (肝炎関係研究分野))

総括研究報告書

ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究

研究代表者 平尾智広 (香川大学医学部公衆衛生学 教授)

研究要旨

本研究では、B型肝炎のワクチン接種、B型・C型肝炎のウイルス検診、B型・C型肝炎の標準的治療について、「社会の視点による」費用効果分析を行う。本研究は3年計画で行われ、作業は、1) B型・C型肝炎の自然史の経済モデルの作成、2) 介入の経済モデルの作成、3) 分析に必要な基礎的情報の整備、4) 上記の1)～3)を合わせた費用効果分析、からなる。

初年次には、広範な文献レビューによる、ウイルス肝炎経済モデル(マルコフモデル)の作成、B型肝炎のワクチン接種、B型・C型肝炎のウイルス検診、B型・C型肝炎の標準的治療の介入モデルの作成に取り組み、基本モデルの作成を行った。さらにモデルに使用するパラメータ(病態別医療費、生産性損失、効用値)について概念を整理し、文献レビュー及びパラメータ収集の準備を行った。また実際の診療内容をモデルに組み込むために予定している病院調査の準備を行った。次年度は、これらをもとに基本モデルを概ね確定させ、パラメータの収集を行う予定である。

研究分担者			科生体防御感染症
正木尚彦	独立行政法人国立国際医療 研究センター	赤沢 学	明治薬科大学公衆衛生・疫 学
八橋 弘	国立病院機構長崎医療セン ター・臨床研究センター	五十嵐中 北澤健文	東京大学大学院薬学研究科 東邦大学医学部
佐藤敏彦	北里大学医学部	松本邦愛	東邦大学医学部
長谷川友紀	東邦大学医学部	渡部義隆	東邦大学医学部
池田俊也	国際医療福祉大学薬学部	田倉智之	大阪大学大学院医療経済産 業政策学
石田 博	山口大学医学部		
杉森裕樹	大東文化大学・スポーツ・ 健康科学部	小田嶋剛	日本赤十字社東京都血液セ ンター
須賀万智	東京慈恵会医科大学環境保 健医学講座	笠井雅之	大東文化大学大学院予防医 学
研究協力者		依田健志	香川大学医学部公衆衛生学
四柳 宏	東京大学医学部大学院研究	吉岡 哲	香川大学医学部公衆衛生学



## A. 研究目的

B 型・C 型ウイルス性肝炎は、国内最大級の感染症である。我が国においては、ワクチン接種、ウイルス検診、治療に関するガイドラインが整備され、それぞれ効果を挙げているが、その費用対効果に関する知見はわずかで[1][2]、医療費以外の生産性損失を含めた「社会の視点による分析」はない。また医療経済評価に必須の疫学情報、費用に関する情報、効用値に関する情報も十分とは言えず、他の先進国で一般的に行われている HTA

(Health Technology Assessment) の妨げとなっている。

そこで本研究では、①B 型肝炎のワクチン接種、②B 型・C 型肝炎のウイルス検診、③B 型・C 型肝炎の治療、について、「社会の視点による」費用効果分析を行う。研究は 3 年計画で行われ、本年度は初年次に当たる。

## B. 研究方法

本研究で行われる作業は、1) B 型・C 型肝炎の自然史の経済モデルの作成、2) 介入の経済モデルの作成、3) 分析に必要な基礎的情報の整備 (医療費、生産性損失、効用値、診療データの収集)、4) 上記の 1) ~ 3) を合わせた費用効果分析からなる。2) の介入モデルについては、B 型肝炎のワクチン接種、B 型・C 型肝炎のウイルス検診、B 型・C 型肝炎の治療を対象とする。

1) B 型・C 型ウイルス性肝炎の自然史の経済モデル (マルコフ) の作成

(担当: 平尾、正木、八橋、須賀、赤沢、五十嵐、四柳、依田)

B 型、C 型肝炎のそれぞれについて広範な文献レビューを行い、基本となる経済モデル (マルコフモデル) の候補を抽出した。同じく文献レビューから病態間の移行確率についてデータ収集を行った。

特に我が国のデータが不足しているため国内の知見に重点を置いた。またレセプトを用いた各種病態の罹患率、病態間の移行確率の推定を試みるために、JMDC データベース等の利用申請を行った。

2) 介入の経済モデルの作成

(担当: 平尾、石田、長谷川、北澤、松本、渡部、赤沢、五十嵐)

介入モデルはそれぞれの介入を決定木の形式で作成したものである。B 型肝炎のワクチン接種、B 型・C 型肝炎のウイルス検診、B 型・C 型肝炎の標準的治療 (日本肝臓病学会、厚労省研究班によるウイルス性肝疾患の治療ガイドライン、2011. 3 改訂) のそれぞれについて広範な文献レビューを行い、基本となる経済モデル (決定木モデル等) の候補を抽出した。さらにモデルに使用するパラメータについてデータ収集を行った。

3) 分析に必要な基礎的情報の整備

3-1) 医療費の推定

(担当: 池田)

JMDC のレセプトデータベースを用いて、それぞれの病態ごとの一人当たり年間医療費の推定を行った。

3-2) 生産性損失の推定

(担当: 佐藤)

本研究では「社会の視点」による分析を行うため、直接保健医療費の他に、交通費及び生産性損失の推定が必要となる。疾病に伴う生産性損失について考え方の整理を行い、生産性損失測定のための調査項目を設定した。

3-3) 効用値の推定

(担当: 杉森、田倉、小田嶋、笠井)

効用値とは患者の効用を 0 (死亡) から 1 (完全) の値で示したもので、QALY (質調整生存年) の算出に用いられる。広範な文献レビューにより病態別効用値を洗い出すとともに、各種効用値測定法

について検討を行った。

### 3-4) 診療データの収集

(担当：正木、八橋、平尾、四柳)

医療費の推定(3-1)、生産性損失の推定(3-2)を行うこと、及び実際に行われている治療内容等を把握するために、全国の肝疾患拠点病院から臨床的に診断を受けた症例のデータ提供を受ける。初年度は収集するデータ項目の確定及び倫理審査等の諸手続きを行った。

## C. 研究結果

### 1) B型・C型ウイルス性肝炎の自然史の経済モデル(マルコフ)の作成

B型、C型肝炎のそれぞれについて基本となるマルコフモデルを作成した(図1、2)。また先行研究より抽出した移行確率を吟味し整理を行った。

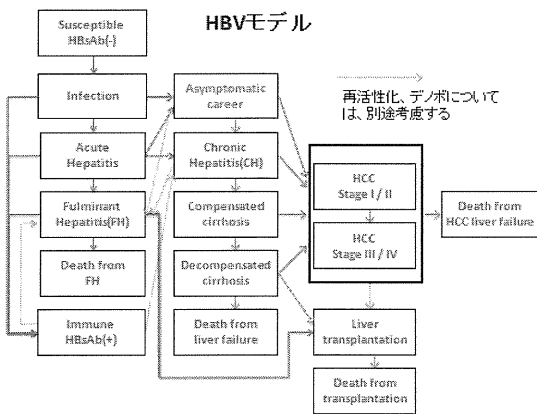


図1 HBV

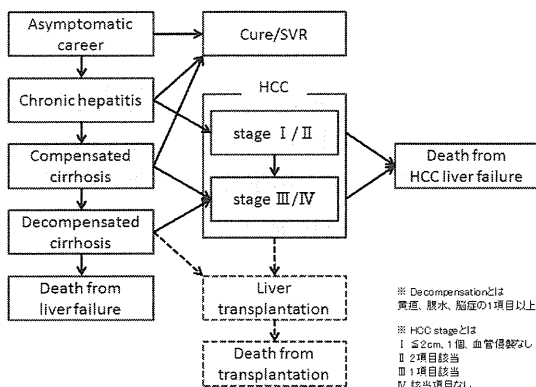


図2 HCV

### 2) 介入の経済モデルの作成

(標準的治療)

C型肝炎に対する治療はHCVの排除を目的とした抗ウイルス薬による治療が標準となっている。各種インターフェロンとリバビリンとの併用療法、テラプレビルなどの抗プロテアーゼ阻害薬との併用による治療ガイドラインに沿って医療経済評価を行うために、先行研究について文献調査を行い、治療モデルの基本構造について検討を行った。検索された54論文における基本的なモデル構造は慢性肝炎、肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植、疾患関連死亡及び非関連死亡の自然歴に短期の治療効果

(SVR)の組合せから構成されたが、慢性肝炎は線維化レベルでの細分類(軽症肝炎、中等度肝炎)、また、非代償性肝硬変は腹水、肝性脳症、胃食道静脈瘤に細分類されることも多く見られた。この基本構造をもとに我が国の自然歴データを用いて治療モデルの構築を行った。

(検診)

63文献がヒットし、タイトルと抄録の内容から9文献を選択し、分析した。C型肝炎検診について、一般住民を対象とした検診実施は非実施に比して費用効果に優れているとする報告がみられた。B型肝炎検診についても、検診実施の費用効果を認める報告がみられた。

(ワクチン)

B型肝炎ワクチン接種に関する先行研究の検証を行い、新たな追加データを用いて基本モデルの構築を行った。

### 3) 分析に必要な基礎的情報の整備

#### 3-1) 医療費の推定

9種類の病態(B型肝炎で抗ウイルス療法実施中、C型肝炎で抗ウイルス療法実施中、肝移植、肝不全、肝がん、肝移植後、代償性肝硬変、非代償性肝硬変(黄

疸、腹水、脳症等)、慢性肝炎)について、1か月当たりの医療費を推定した。1か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の190444.6点、もっとも低かったのは代償性肝硬変の6111.1点であった。しかし、代償性肝硬変を含むいくつかの病態については症例数が少なく、他の情報源等を用いたさらなる検証が必要と考えられた。

### 3-2) 生産性損失の推定

生産性損失は、労働により生産に携わる労働者本人が死亡や障害によって労働できなくなったことより生じる部分、介護者が介護等により本来の労働ができなくなったことより生じる部分、本人が一時的な欠勤等により生産が失われた部分(absenteeism)、本人が出勤はしているものの、痛み等により生産性の効率が低下し、失われた部分(presenteeism)に分けることができる。

算出には、早期死亡や、失職、欠勤日数等、客観的なデータを用いて算出できるものもあるが、生産性効率の低下等、本人の主観的な回答をもとにしなければならぬものもある。また、生産性損失は金額に換算するが、それぞれの労働力に対する対価、すなわち賃金に換算する。それぞれの賃金はまちまちであるが、多くの場合、対象者の平均賃金を用いている。

### 3-3) 効用値の推定

効用値とは患者の効用を0(死亡)から1(完全)の値で示したもので、QALY(質調整生存年)の算出に用いられる。広範な文献レビューにより病態別効用値を洗い出すとともに、各種効用値測定法について検討を行った。

### 3-4) 診療データの収集

調査に関する倫理的手続きを行った。また病院調査に用いる調査票及び調査方法の開発を行った。移行確率を求める場合には4000症例(最低2000症例)が必

要と考えられた。

## D. 考察

本研究では、ウイルス肝炎の各種介入について、費用対効果分析を行うためのモデル構築、データ収集・推定を行っている。次年度以降は、新たに得られるデータをもとにモデルを精緻化していく予定である。

## E. 参考文献

- [1] Ishida H, et al. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. *Hepatol Res.* 2004;28(3):125-136.
- [2] 朝日健太郎,大久保一郎.C型肝炎検診の費用効果分析. 構成の指標. 2008;55(10):17-24
- [3] 平尾智広、他.予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会B型肝炎ワクチン作業チーム. B型肝炎ワクチン作業チーム報告書. 2011年1月厚生労働省 第20回厚生科学審査会感染症分科会予防接種部会資料(平成24年1月27日)

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

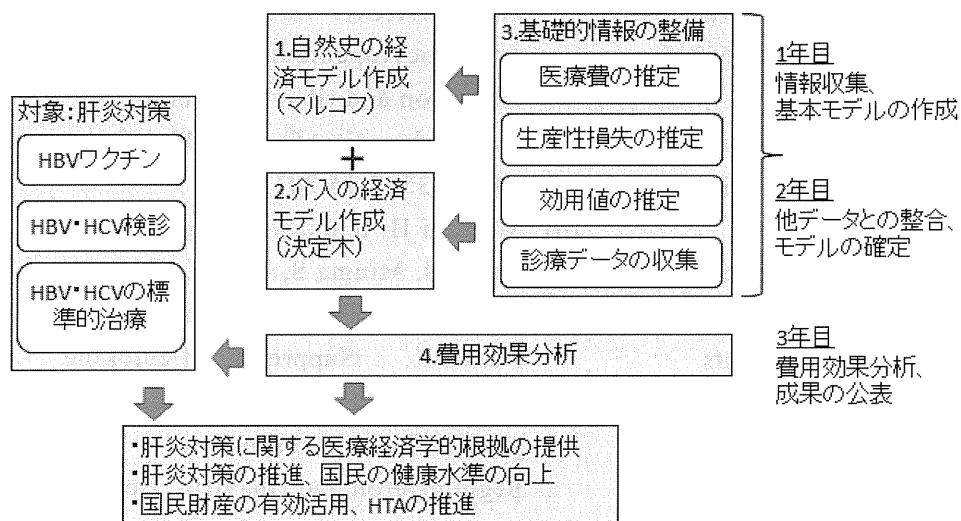
### 論文発表

- [1] 須賀万智、赤沢学、池田俊也、五十嵐中、小林実亜、佐藤敏彦、白岩健、杉森裕樹、田倉智之、種市摂子、平尾智広、和田耕治 水痘ワクチンの定期接種化に関する医療経済分析 厚生指 58(8) 15-22 2011
- [2] Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T,

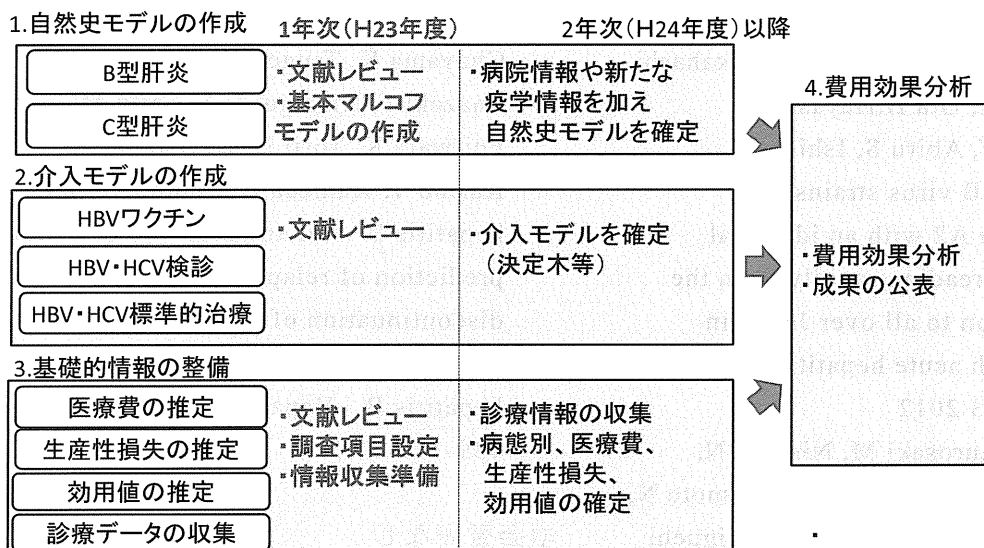
- Mizokami M Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 41(10) 936-945 2011
- [3] Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. *J Gastroenterol* 47(3) 313-20 2012
- [4] Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut* 61(5) 765-73 2012
- [5] Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 20(17) 3507-16 2011
- [6] Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatol Res.* 41(12) 1216-1222 2011
- [7] Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 42(2) 139-149 2012
- 学会発表なし
- G. 知的所有権の取得など  
特許許可なし  
実用新案登録なし



## 研究の流れ



## 本年度（一年次）の成果



## Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金  
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (肝炎関係研究分野))  
ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究

分担研究報告書

B型肝炎モデルにおける我が国の移行確率

研究分担者 平尾 智広 (香川大学医学部公衆衛生学 教授)  
正木 尚彦 (国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター  
肝炎情報センター長)  
八橋 弘 (国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター部長)

研究協力者 依田 健志 (香川大学医学部公衆衛生学 助教)  
赤沢 学 (明治薬科大学公衆衛生・疫学 教授)  
五十嵐中 (東京大学大学院薬学研究科 特任助教)  
四柳 宏 (東京大学医学部大学院研究科生体防御感染症 准教授)

要旨：B型肝炎感染におけるマルコフモデルを構築し、わが国の現状を反映した年間移行確率を日本の文献や既存研究の報告書から推定した。次年度は、推定できなかった部分の移行確率の確定を、現行の患者調査等から割り出すことと、本年度で明らかになった課題をモデル内にどう組み込むかについて検討する予定である。

A. 研究目的

ウイルス性肝炎はわが国の感染症の中でも大きなウエイトを占め、その対策は喫緊の課題である [1]。本研究班はB型肝炎ウイルス (HBV) とC型肝炎ウイルス (HCV) に係る各対策について、費用効果分析を行い、医療経済的根拠を提供することを目的とする。今年度はまず、分析に必要なHBVの基本モデルを構築し、各病態間の移行確率について、わが国の現状 (genotype や治療方法等) を考慮した移行確率を求めるため、先行研究のレビューを行った。

B. 研究方法

費用効果分析は新規の対策と既存の対策のアウトカムとコストの差をもとめ、

増分費用効果比 (ICER) を推計する。分析には、罹患者の病態推移のモデル化が必要であるが、慢性疾患を扱う場合はマルコフモデルを用いることが一般的である。具体的には、先行研究として平成22年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫) の分担研究「H i b (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」として検討したB型肝炎ワクチンの経済評価時に用いられたマルコフモデルを参考に、日本独自のデータを文献から選択し数値を設定した。

各病態間の年間移行確率は、医中誌、厚生労働省科学研究費報告書データベー

スから我が国のものを検索した。各文献からのデータに基づき、一定の調査期間から年間移行確率を求める式[2]（付記を参照）に該当数値を代入し、1年間の移行確率を算出した。本年度の検討では、自然史モデルの作成と我が国の移行確率の検討のみとし、費用データについては検討せず、次年度以降の課題とした。

### C. 研究結果

HBV感染者の病態推移を図1に示した。HBs抗原陰性（HBV感染無し）を起点とし、感染から急性肝炎 acute hepatitis、劇症肝炎 fulminant hepatitis を経て死亡するもの、急性肝炎から慢性肝炎 chronic hepatitis へ移行するもの、また感染はしたが発症しなかった無症候性キャリア asymptomatic carrier から慢性肝炎 chronic hepatitis、代償性肝硬変 compensated cirrhosis、非代償性肝硬変 decompensated cirrhosis、肝細胞癌 HCC (Stage I / II、Stage III / IV) を経て、死亡 death に至るものといったマルコフモデルを作成した。劇症肝炎や非代償性肝硬変、肝細胞癌に対して肝移植 liver transplantation を行う場合があるので、その流れも追加した。また、いわゆる肝炎ウイルスの再活性化により無症候性キャリアや慢性肝炎から突然劇症化することも考えられるが、モデルが複雑化するため、それらの移行確率は求めている。

各病態間の年間移行確率を表1に示した。HBs抗原陰性から感染への年間移行確率は0.01%（献血者コホート[3]による）である。感染成立から無症候性キャリアに移行する確率は0.24%-0.4%（新生児の垂直感染[4][5]）であるが、infection- acute hepatitis 間の移行確率は現時点で参考になるデータを確認できなかった。acute hepatitis から fulminant hepatitis への移行確率は0.45%（Genotype Dのみ、愛媛大病院での成績[6]）、acute hepatitis か

ら慢性化する割合はHBVのGenotypeによって異なり、Genotype Aでは3-30%[7]、Genotype Dでは0.17%[6]である。

chronic hepatitis から HCC へ移行する確率は治療介入の有無等により大きく異なる。インターフェロン投与ありの場合の移行確率は1.6%[9]、ラミブジン投与ありの場合は0.4%[11]、治療の無い場合は1%-3.6%[8]-[11]である。

chronic hepatitis から fulminant hepatitis への移行確率は11.5%-12.9%（千葉大病院等[12]） chronic hepatitis から肝硬変への移行確率については、

compensated/decompensated の区別をした場合現時点で参考になるデータを見つけられなかった。

compensated cirrhosis から HCC への移行確率は1.8%-2.9%[8][10]、decompensated cirrhosis から HCC への移行確率は1%-9%[8][10][13]、decompensated cirrhosis から death への移行確率は0.2%[13]である。

HCCのステージ進展（I/II、III/IV）の確率は現時点で参考になるデータが見つからなかった。HCCからdeathへの移行確率は核酸アナログ療法施行で0.5%、未治療で5.7%[14]である。

移植に関しては、fulminant hepatitis から移植への移行確率は小児で18%[15]、成人では0.7%[16]であるが、HCCからの移行確率に関しては現時点で参考になるデータを見つけられなかった。移植後の死亡への年間移行確率は、原疾患により異なり、cirrhosisが原疾患の場合は4.5%-7.4%[17]、HCCが原疾患の場合は14%[18]である。

fulminant hepatitis から death への年間移行確率はラミブジン投与で78.7%、非投与で99.7%と高い数値になったが、これは追跡期間が3か月と短期間であり、年間移行確率に直すと過大評価される傾向があるため、数値の解釈は疑問が残る。

HBV 感染者が肝疾患以外で死亡する確率については、非感染者に比べ高いことを裏付ける明確な根拠がないため、先行研究に倣い、当初は生命表の死亡率を適用する予定である。

#### D. 考察

本研究では、B型肝炎自然史モデルの構築ならびに各病態間の年間移行確率を日本の文献から推測を行った。次年度以降に実施予定のウイルス性肝炎関連疾患調査等の結果を踏まえて、モデルの改善並びに移行確率の定まらなかった部分の確定及び既存の移行確率の妥当性の検証を行いたい。本モデルでは1年の移行確率を求めたが、病態によっては1年の確率を求めるのにそぐわないものがある

(例えば劇症肝炎の病態移行は日単位で変化するため、年での移行確率となると数値が極めて大きくなる)、1年の移行確率を全ての病態で用いることが妥当かどうか再検討する必要がある。

また、ウイルス再活性化の件は、本年度では解釈を決めかねたので、次年度以降モデルに組み込むかどうかを含めて検討する必要がある。ウイルスのジェノタイプ別の移行確率の差異や、年代別のジェノタイプ割合の差異等についても、1モデルに組み込んで解析できるかどうかも含めて次年度以降に再検討する課題である。

#### E. 参考文献

- [1] 厚生労働省. 肝炎総合対策の推進 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/index.html>
- [2] Siebert U. Introduction to Modeling. ISPOR 14th Annual European Congress. pp.49. ISPOR short course
- [3] Tanaka J Mizui M, Nagakami H, et al. Incidence rates of Hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology*. 51:33-41, 2008.
- [4] Iitsuka T, Murakami J, Nagata I, et al. Epidemiological survey of Japanese children infected with hepatitis B and C viruses. *Hepatology Research*. 40:878-886, 2010.
- [5] Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, et al. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control*. 22:523-527, 2011.
- [6] Matsuura K, Michitaka K, Yamauchi K, et al. Characteristics of geographic distributions and route of infection for hepatitis B virus genotype D in Ehime area in western Japan. *Hepatology Research*. 37:255-262, 2007.
- [7] 四柳宏、田中靖人、斉藤昭彦 他. B型肝炎 universal vaccination へ向けて. *肝臓* 53(2): 117-130, 2012.
- [8] Shoji B, Ikeda F, Fujioka S, et al. Laparoscopic findings of reddish markings predict hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related liver disease. *J Gastroenterol* 45: 1172-1182. 2010.
- [9] Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 44: 470-475, 2009.
- [10] 羽生大記. 大阪市立大学病院肝胆膵病態内科における肝疾患診療の現況-肝硬変に対する栄養療法を中心に-. *生活衛生* 46:3-12,
- [11] Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A,

- et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *hepatology research* 32:173-184, 2005.
- [12] Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, et al. Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 43: 711-719, 2008.
- [13] Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with hepatitis B virus infections. *J of Med Virol* 78: 459-465, 2006.
- [14] Koda M, Nagahara T, Matono T, et al. Nucleotide analogs for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma increase the survival rate through improved liver function. *Inter Med* 48: 11-17, 2009.
- [15] 乾あやの、位田忍、須磨崎亮 他. 本邦における小児期の劇症肝不全. *日本腹部救急医学会雑誌* 29: 583-589, 2009.
- [16] Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Inter Med* 47: 1293-1299, 2008.
- [17] 谷合信彦、秋丸琥甫、吉田寛 他. 本邦における生体肝移植. *日医大医会誌* 5:13-21,2009.
- [18] 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 45:621-632, 2009.
- F. 研究発表
1. 論文発表なし
  2. 学会発表なし
- G. 知的所有権の取得など
1. 特許許可なし
  2. 実用新案登録なし



図 1

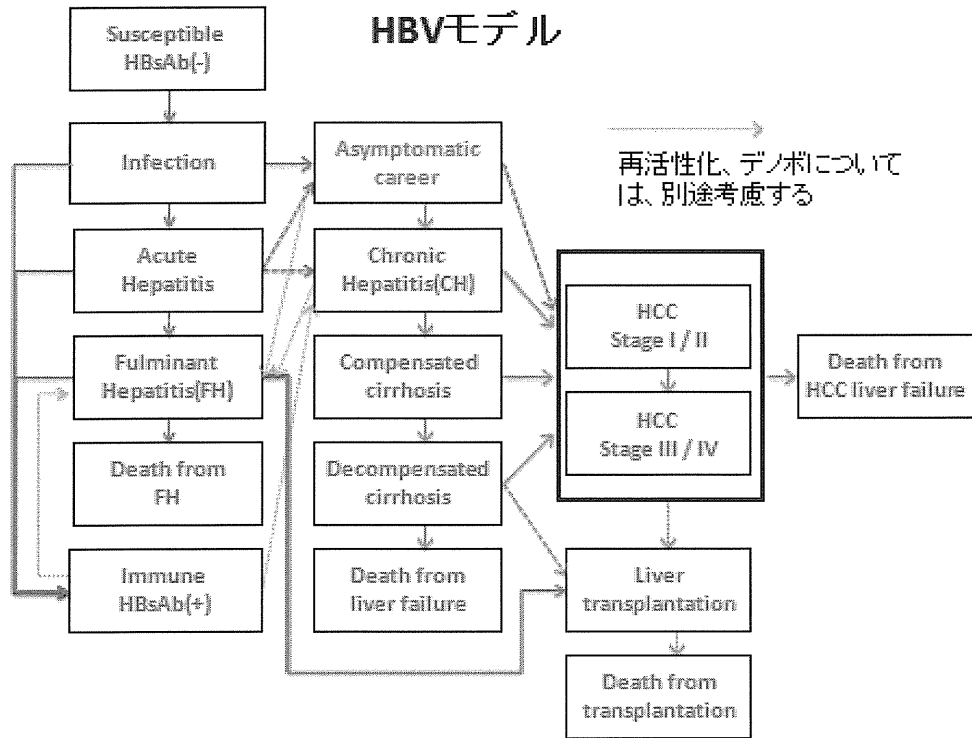


表 1

From	To	移行確率	データの概要	文献
HBsAg(-)	Infection	0.00001	広島献血 data1994-2004 の 10 年間で初回 HBsAg(-)の献血者追跡	3
Infection	Asymptomatic Career	0.00024	1995 年 data。出産時の垂直感染の移行確率。	4
	Asymptomatic Career	0.0004	岩手 2005 年	5
Acute Hepatitis	Fulminant Hepatitis(FH)	0.0045*	愛媛大病院+関連病院 1980-2005 の 25 年間、46 人の Acute hepatitis(genotype D)から 5 人 FH	6
	Chronic Hepatitis	0.0017*	同上 46 人中 2 人が Chronic Hepatitis へ移行	6
	Chronic Hepatitis	0.03-0.3	国立病院機構の後ろ向きコホート (genotype A)、虎の門病院(genotype A)の study	7
Chronic Hepatitis	HCC	0.010	岡山大病院、303 名 HBeAg+, 1982-2002 の追跡結果。	8
	HCC (IFN 投与-)	0.036	インターフェロン未使用、219 名、1998 年。Ikeda らの study	9
	HCC (IFN 投与+)	0.016	インターフェロン使用、94 名、1998 年。Ikeda らの study	9
	HCC	0.021	大阪市大病院肝胆膵内科の成績 (詳細不明)	10
	HCC (lamivudine +)	0.004	国立病院機構後ろ向きコホート 377 人の lamivudine 投与中 4 人 HCC 発症(2.7 年追跡)	11
	HCC(lamivudine -)	0.025	同上 377 人中 50 人発症 (5.3 年追跡)	11

	FH	0.129	1982-1996年。16人中14人死亡 千葉大病院+ 関連病院	12
	FH ('99-'07)	0.115	1999-2007年。16人中6人死亡 同上	12
Compensated cirrhosis	HCC	0.029	岡山大病院、303名 HBeAg+, 1982-2002の追 跡結果。	8
	HCC	0.018	大阪市大病院肝胆膵内科の成績 (詳細不明)	10
Decompensated cirrhosis	HCC	0.045	岡山大病院、303名 HBeAg+, 1982-2002の追 跡結果。	8
	HCC (death)	0.010	虎の門病院、167名 22年追跡、1980-2001年	13
	HCC	0.09	大阪市大病院肝胆膵内科の成績 (詳細不明)	10
	Liver failure (death)	0.002	虎の門病院、167名 22年追跡、1980-2001年 (この場合は純粋に Decomp から肝不全死にな ったもののみ)	13
HCC	Liver failure (death)	0.057	HCC20人中6人死亡	14
	Liver failure (death)	0.005	HCC30人、核酸アナログ療法施行後、6年で1 人死亡	14
FH	Liver Transplantation**	0.180	全国の病院、15歳以下の HBV 由来劇症肝炎症 例、11年間に小児劇症肝炎 9例中 8例が肝移植 施行	15
	Liver Transplantation	0.007	FH37人中4人移植 (1990-2006) 岡山大病院+ 関連病院	16
	Death (lamivudine+)	0.787***	lamivudine+の FH10人中3人死亡 (12週追 跡) 同上	16
	Death (lamivudine-)	0.997***	lamivudine-の FH23人中17人死亡 同上	16
Liver Transplantation	Death (原疾患 Cirrhosis)	0.074	HBV 由来 LC による生体肝移植施行者の 3年生 存率から逆算	17
	Death(原疾患 Cirrhosis)	0.045	HBV 由来 LC による生体肝移植施行者の 5年生 存率から逆算	17
	Death(原疾患 HCC)	0.14	HBV 由来 HCC の 1年生存率から逆算。肝移植 登録 63 施設の成績	18

\*Genotype D

\*\*15歳以下

\*\*\*12週間の追跡調査結果であり、0.23か月(12週/52週)として数式に直接代入して  
計算した。

(付記)

移行確率の計算式 a年の移行確率が P(a)であるとき、 $r = -\ln[1-P(a)]/a$  で算出できる。

rが既知のとき、1年後の移行確率 P(1)は  $P(1) = 1 - \exp(-r \cdot 1) = 1 - e^{-r}$

厚生労働科学研究費補助金  
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (肝炎関係研究分野))  
ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究

分担研究報告書

B 型肝炎ウイルス感染の自然史モデル構築

研究分担者 平尾智広 (香川大学医学部公衆衛生学 教授)  
八橋 弘 (国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター部長)  
研究協力者 赤沢 学 (明治薬科大学公衆衛生・疫学 教授)  
五十嵐中 (東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 助教)

B 型肝炎ウイルス感染の対策としては、現行では HBs 抗原陽性の母親から出生児への垂直感染を予防するための対策が行われている。しかしながら、血液や体液を介した水平感染からの急性肝炎、慢性肝性などに対する対策も検討課題である。そのため、水平感染防止を視野に入れたワクチン政策を検討するために必要な経済的評価を行うことにした。本年度は、海外文献のレビューとマルコフモデルによる自然史モデルの開発を行った。次年度以降に実施する調査結果を基に、モデルの妥当性検証並びに費用データの追加を行い、ワクチン政策の費用対効果検討につなげて行く予定である。

A. 研究目的

厚生科学審査会感染症分科会予防接種部会は、定期接種化を検討しているワクチンの予防接種法上の疾病区分を検討した [1]。その結果、B 型肝炎に関しては、感染後の致命率が高いと言えないと判断され 2 類疾病に位置づけられた。

現在、B 型肝炎ワクチンは、母子感染防止事業により HBs 抗原陽性の母親から生まれた児を対象に接種 (セレクトティブワクチネーション) が行われており、垂直感染による無症候性キャリアの発生率は減少している。しかしながら、急性 B 型肝炎による新規の入院患者は年間 1,800 人、劇症肝炎による死亡者数は年間 600 人以上、肝がん死亡者数は年間 5,200 人以上と推定されており、血液や体液を介した水平感染からの急性肝炎、

キャリアから慢性肝性への移行、一過性感染後の再活性化などに対する対策も検討課題となっている [2-3]。

WHO 加盟国の多くが導入している全出生児を対象としたユニバーサルワクチネーションの導入も含めて、総合的な肝炎対策を検討するために必要な医療経済的根拠を提供することを目的とし、B 型肝炎ウイルス感染の自然史モデルの構築を行った。

B. 研究方法

B 型肝炎の対策を考えるために、母親からの垂直感染、無症候性キャリアからの水平感染、肝硬変や肝がんを含む慢性肝炎の病態推移の 3 期に分けて基本モデルの検討を行った。

具体的には、先行研究として平成 22

年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)の分担研究「H i b (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」として検討した B 型肝炎ワクチンの経済評価 [4] から得られた結果を参考に、海外で実施した B 型肝炎ワクチンの経済評価論文のレビュー結果を加味して、マルコフモデルの構築を行った。

本年度の検討では、自然史モデルの作成のみを行い、費用データについては検討せず、次年度以降の課題とした。

## C. 研究結果

### 1. 厚生労働科学研究班による分析

現在行われているセレクトィブワクチネーションに加え、全出生児を対象としたユニバーサルワクチネーションの費用対効果を、100 万の出生コホートをを用いたマルコフモデルを用いて分析した。

2007-2008 年の DPC データによって推定された B 型急性肝炎の新規発症者数を年間 2,280 人と仮定し、感染症発生動向調査 (2010 年) の年齢分布データを基に各年齢における年間感染確率を計算した。

また、内外の研究報告を参考に、急性肝炎の劇症化率、慢性肝炎の肝硬変、肝がんなどへの移行確率を計算した。それらのデータを組み合わせて費用対効果を推定した結果、増分費用対効果比は 1QALY 獲得あたり 1,830 万円となった。急性肝炎の発症確率並びに慢性肝炎に関連した症候群にかかる医療費が、結果に大きく影響することから、これらに着目したモデルの再構築が必要と考えられた。

### 2. 海外論文のレビュー結果

B 型肝炎ワクチンの経済評価については数多くの研究報告、総説がある。その中から、自然史モデルの構築に役立つと

考えられる論文 8 報を選び [5-12]、対象患者、ワクチン政策、分析モデル、母親からの垂直感染、水平感染による急性肝炎発症、慢性肝炎への移行などに関して詳細な分析を行った。その結果を表 1 に示す。

ワクチン政策に関しては、セレクトィブワクチネーションやユニバーサルワクチネーションを含む複数の戦略の検討があり、対象年齢も新生児、子供、成人と様々であった。また、モデル構築に関しても、急性肝炎と慢性肝炎を同時に検討しているモデル、デシジョンツリーとマルコフモデルの組み合わせ、年齢区分別の移行確率を用いているものなど多様な方法が用いられていた。

その中で、急性肝炎に関しては、発症率やキャリア化率などを年齢区分別に推計した Goldstein ら [9] の報告、慢性肝炎に関しては、アジア成人の病態移行の確率データを用いた Hutton ら [7] と Tilson ら [8] の報告を中心に、自然史モデルの移行確率と仮定した。

### 3. マルコフモデルの構築

いずれのワクチン対策を行っても HBs 抗原陽性の母親からの出産児はワクチン接種を受けることになるので、出生直後の母親からの垂直感染リスクは同じと仮定した。その上で、免疫を獲得していない集団 (0 歳~105 歳まで) に対する水平感染による急性肝炎発症、慢性肝炎並びに関連疾患への移行を考慮してモデルの構築を行った。その概要を図 1-2 にまとめた。図中の数字は、急性肝炎に関しては発症割合、慢性肝炎に関しては年間移行確率を示した。

先行研究と同様に、新規急性肝炎発症者数を年間 2,280 人と仮定した場合、年齢区分別 (0 歳、1-4 歳、5 歳以上) の発症者数と人口を用いて B 型肝炎ウイルスへの感染リスクを計算した。なお、0~4 歳

までは感染しても無症候のままキャリアに移行する割合が高いので、補正を行った。図3に年齢別の感染リスクを示した。更に、Goldsteinら[9]の報告に基づき症状発症率(1-30%)、劇症化率(0.1-0.6%)、キャリア化率(6-90%)についても年齢区分を考慮して検討を行った。一方、慢性肝炎の移行確率に関しては、アジア系成人の慢性肝炎モデルを作成したHuttonら[7]とアイルランドでの検討に用いたTilsonら[8]の報告に基づき年間移行確率を設定した。無症候性キャリアの再活性化に伴う劇症肝炎死の発生率に関しては推測値(0.01-0.02%)を入れて検討した。妥当性等の検証は次年度の検討課題とした。

自然死並びにB型肝炎関連死(劇症肝炎、肝がん、肝疾患)については、2009年生命表並びに人口動態統計の死因・年齢階級別死亡率のデータを用いて計算した(図4)。なお、マルコフモデルは専用プログラムであるTreeAge Pro version (Williamstown MA, USA)を使用し、入力データの変更並びに各種感度分析が容易になるよう設定した。

#### D. 考察

本研究では、B型肝炎ワクチンによる急性肝炎並びに慢性肝炎関連疾患への対策を考える上で必要な自然史モデルの構築を行った。

次年度以降に実施予定のウイルス性肝炎関連疾患調査等の結果を踏まえて、モデルの改善並びに妥当性の検証を行っていきたい。また、費用対効果の検討のために、ステージ毎の効用値推定、レセプトデータなどを用いた医療費推定と合わせて、日本の臨床現場の実情を反映した分析へとつなげて行きたい。

#### E. 参考文献

[1] 厚生労働省 第20回厚生科学審査

会感染症分科会予防接種部会資料  
(平成24年1月27日)

- [2] 国立感染症研究所 B型肝炎ワクチンに関するファクトシート(平成22年7月7日)
- [3] 四柳宏ら B型肝炎 universal vaccination へ向けて 肝臓 2012;53(2): 117-30.
- [4] 池田俊也 分担研究報告書「H i b (インフルエンザ菌 b型)ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」(平成23年3月)
- [5] Siddiqui MR, Gay N, Edmunds WJ, Ramsay M. Economic evaluation of infant and adolescent hepatitis B vaccination in the UK. *Vaccine*. 2011;29(3):466-75.
- [6] Hung HF, Chen TH. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the long-term effect of universal hepatitis B vaccination: an experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and Hepatitis B e Antigen positive prevalence. *Vaccine*. 2009;27(48):6770-6.
- [7] Hutton DW, Tan D, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific Islander adults for hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):460-9.
- [8] Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation. *Eur J Public Health*. 2008;18(3):275-82.
- [9] Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1329-39.

- [10] Fendrick AM, Lee JH, LaBarge C, Glick HA. Clinical and economic impact of a combination Haemophilus influenzae and Hepatitis B vaccine: estimating cost-effectiveness using decision analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153(2):126-36.
- [11] Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. J Infect. 1996;32(3):197-204.
- [12] Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis. Med Decis Making. 1993;13(1):4-20.

F. 研究発表  
論文発表なし  
学会発表なし

G. 知的所有権の取得など  
特許許可なし  
実用新案登録なし