

表1 海外論文レビュー結果

論文名	接種対象者	研究目的	分析モデル	急性肝炎	慢性肝炎	特記事項
Siddiqui [5] 2011 UK	新生児（0歳） と子供（12歳）	対象者別セ レクティブ とユニバー サル	マルコフによ る自然史モデ ル（1年サイク ル、99歳まで）	垂直感染は考慮せず、急性から 慢性への移行比率は1歳以下 0.1、12歳1、50歳10と年齢依 存、年齢死亡率を考慮		文献[9], [8], [11]を参照
Hung [6] 2009 Taiwan	新生児	ユニバーサ ルとなし	判断樹モデル とマルコフモ デル（1年サイ クル、75歳ま で）	移行確率は年 齢依存（15歳、 20歳、45歳で 区分）	ステージ毎の 移行確率は固 定	HBV感染率の 高いアジア地 域を中心に複 数の文献情報 を統合
Hutton [7] 2007 USA	アジア人成人 （20-60歳）	スクリーニ ングとワク チンの4つ の組み合わ せ戦略	判断樹モデル とマルコフモ デル（1年サイ クル、lifetime）	感染源とのコ ンタクト状況 を考慮、コホ ートの10%が 慢性肝炎罹患	ステージ毎の 移行確率は固 定、薬物治療 成績や肝移植 も考慮	14の文献情報 から最小、最 大値を設定
Tilson [8] 2007 Ireland	新生児	セレクティ ブとユニバ ーサル	判断樹モデル とマルコフモ デル（1年サイ クル、80歳ま で）	0歳と1-5歳に 分けて持続感 染率、0-19歳 と ≥ 20 歳に分 けて慢性肝炎 移行率を設定	0-19歳、20-39 歳、 ≥ 40 歳の 3区分で移行 確率を設定	専門家の意見 と論文データ を参考、国内 の年齢別罹患 率あり
Goldstein [9] 2005 Global	新生児	B型肝炎関 連死亡推定、 ワクチンの 効果	判断樹モデル （急性肝炎） と長期生存モ デル（生涯）	0歳、1-5歳、 ≥ 6 歳の3区分	年齢別の肝硬 変死亡と肝が ん死亡率を推 定	≥ 6 歳の罹患 率は成人デー タ利用、国別 の推計を実施
Fendrick [10] 1999 USA	新生児	Hib ワクチン との同時投 与	判断樹モデル とマルコフモ デル（1, 5, 10 年サイクル、 生涯）	周産期、0-19 歳、20-39歳、 ≥ 40 歳の4区 分	0-19歳、20-39 歳、 ≥ 40 歳の 3区分	母親からの垂 直感染と水平 感染を別々に 考慮
Fenn [11] 1996 UK	新生児 子供 成人	対象年齢を 変えた4つ のワクチン 政策	マルコフモデ ル（1年サイク ル、最長25年）	急性期と慢性期を分けてモデル 化、年齢別移行確率と年齢別死 亡率を考慮		年間感染率を 10万人あたり 12.6人と仮定
Krahn [12] 1993 USA	新生児	セレクティ ブとユニバ ーサル	判断樹モデル とマルコフモ デル（1年サイ クル、生涯）	急性期と慢性期を分けてモデル 化、年齢別移行確率と年齢別死 亡率を考慮		複数の文献情 報を組み合わせ て移行確率 を設定

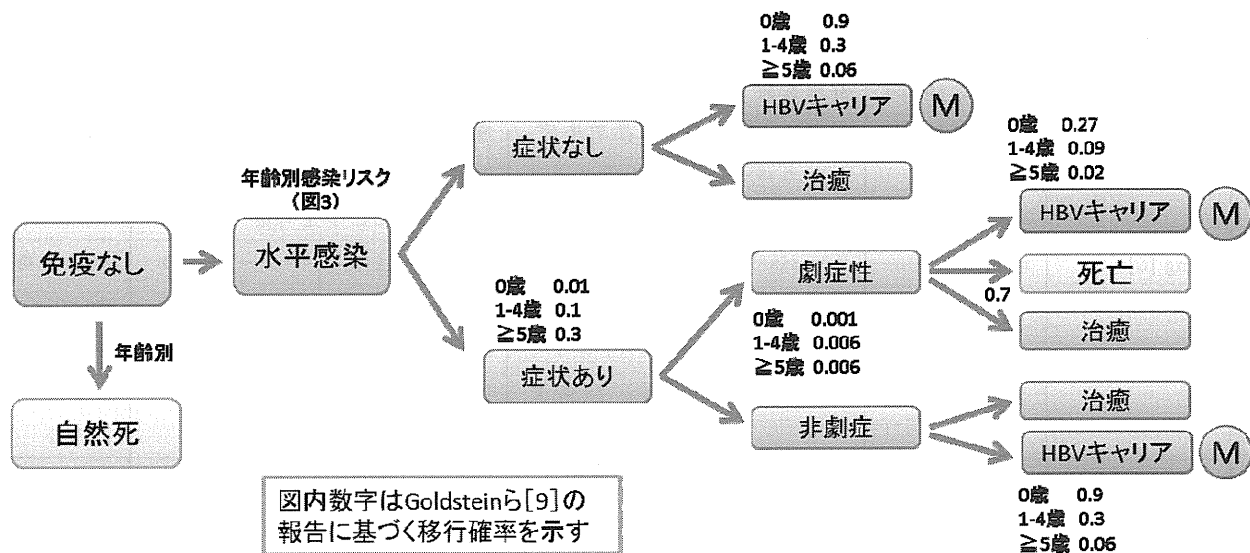


図1 急性肝炎モデル

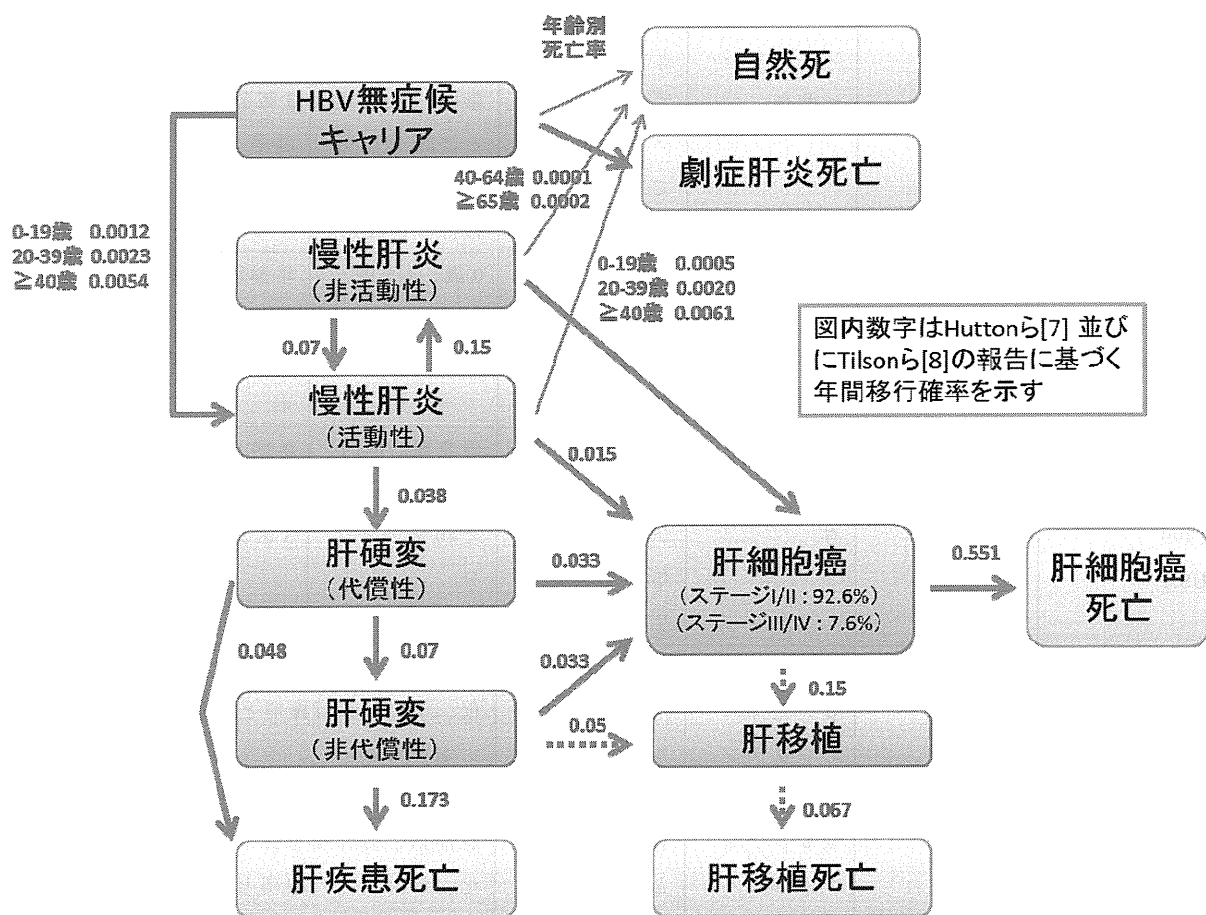


図2 慢性肝炎モデル

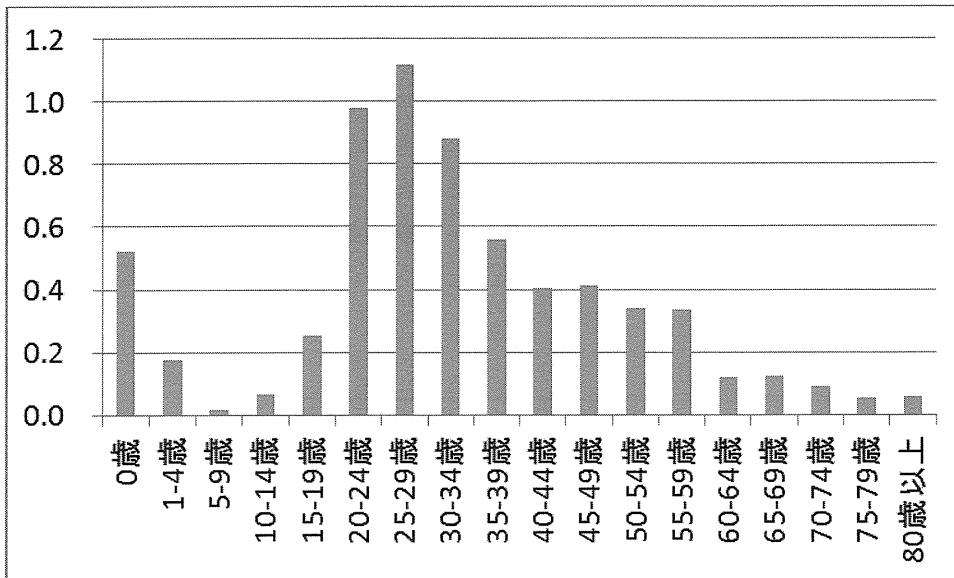


図3 年齢階級別のB型肝炎ウイルス感染率 (年率、対10万人あたり)

注) 5歳未満で感染した場合、無症候のままキャリア化するもしくは免疫機能が未発達のため感染しやすいなどを考慮して、感染動向調査に基づく年齢別感染者数から求めた感染率に対し0歳児は30倍、1-4歳児は10倍に補正を行った

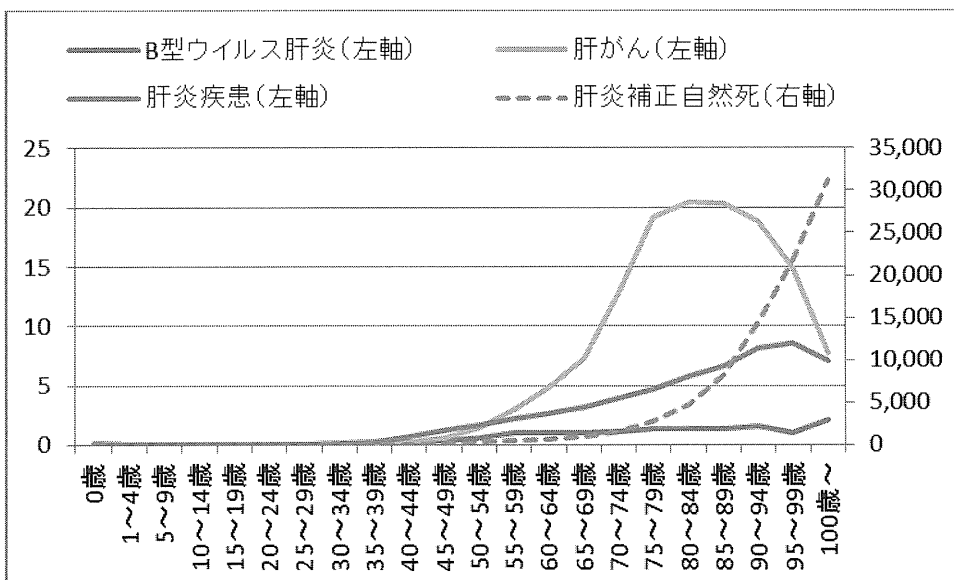


図4 年齢階級別の死因別死亡率 (年間死亡者数)

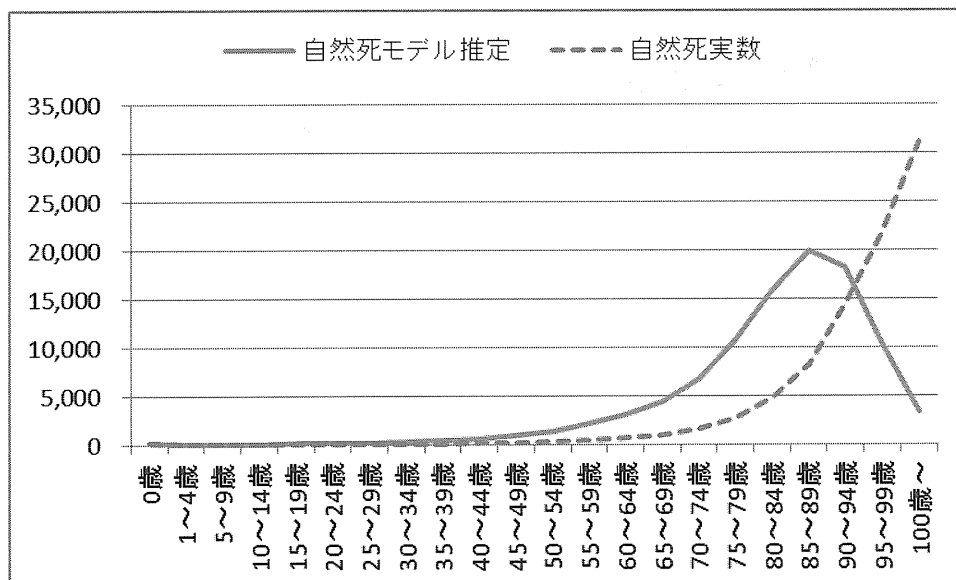
注) B型肝炎ウイルス感染死は左目盛り、自然死は右目盛りで表示。2009年人口動態統計データから、劇症肝炎死はB型肝炎ウイルス感染死亡者数、肝がん死は肝及び肝内胆管の悪性新生物死亡者数の15.5%、肝疾患死は肝疾患死亡者数の13%がB型肝炎と仮定した。自然死は総死亡数からB型肝炎関連死を除いて求めた。

追加資料

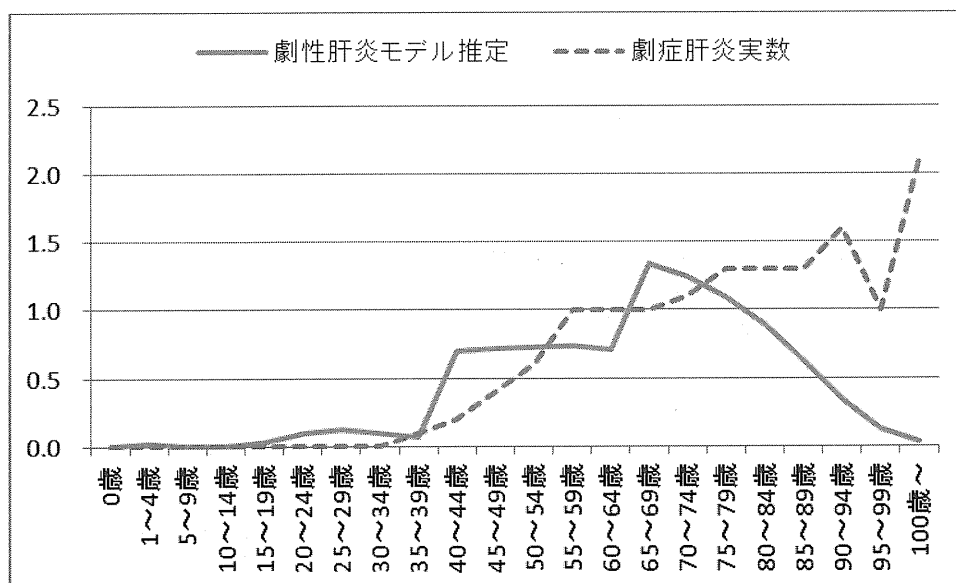
マルコフモデル推定結果と実数の比較（対10万人あたり）

本検討は、モデル推定値と死因別死亡者数の比較を行うことで、マルコフモデルの妥当性を評価するために実施した。ただし、推移確率は現時点で入手可能なデータを基に仮想人口100万人あたりの将来予測を行っており、過去に感染して現時点で死亡した実数値と大きく異なる可能性があるため、解釈には注意が必要である。死因別死亡者数は、2009年の人口動態統計の年齢階級別データに基づく。

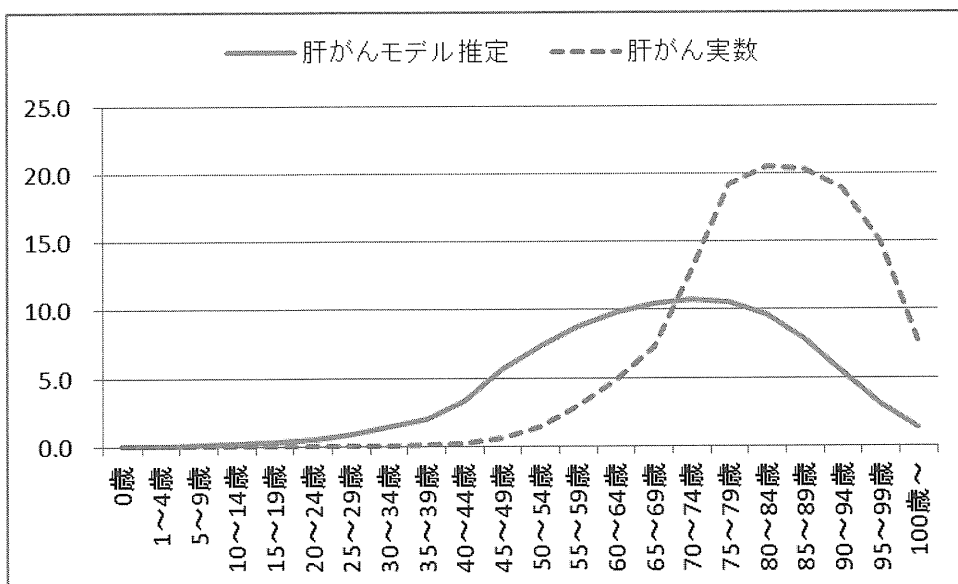
1) 年齢階級別の自然死数



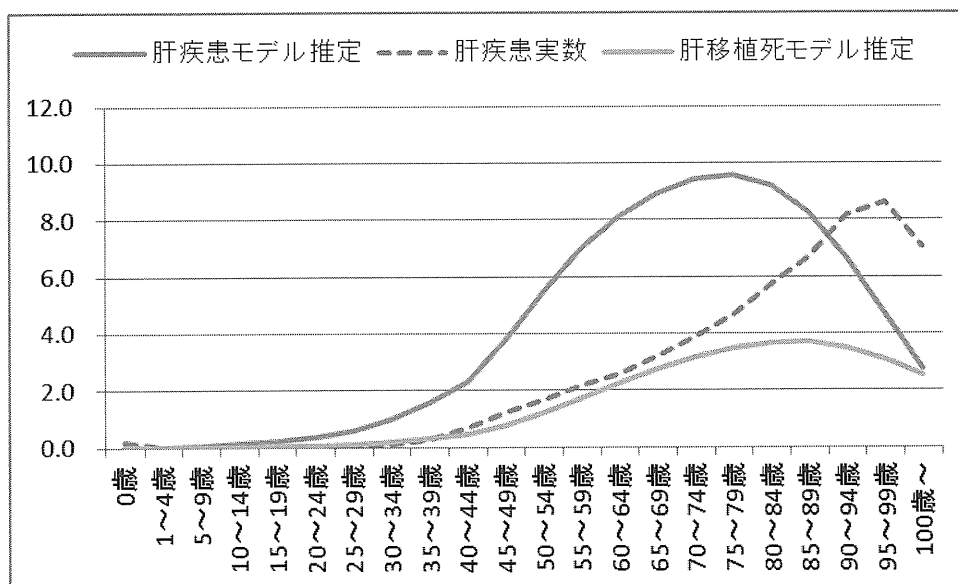
2) 年齢階級別の劇症肝炎死亡数



3) 年齢階級別の肝がん死亡数



4) 年齢階級別の肝疾患関連死亡数



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

C型肝炎ウイルスの基本モデルの作成

研究分担者 須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授)
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研究科 助教)
依田 健志 (香川大学医学部 助教)

研究要旨：C型肝炎ウイルスに係るおもな対策として肝炎ウイルス検査と医療費助成が進められている。「検診」と「標準的治療」の費用効果分析を行うため、今年度はまず、分析に必要な基本モデルを作成した。

A. 研究目的

平成22年1月より肝炎対策基本法が施行され、肝炎対策が積極的に推進されている。

(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09>)。肝炎の大部分はウイルス性で、肝炎ウイルスの持続感染者はB型(HBV)110~140万人、C型(HCV)190~230万人といわれる。

本研究班はHBVと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。我々はHCVを担当し、今年度はまず、分析に必要な基本モデルを作成した。

B. 研究方法

HCVは慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がんを引き起こす。感染予防のワクチンはいまだ開発されておらず、現時点で可能な対策は持続感染者を早期に発見し、適切な治療につなげることである。本研究班は「検診」と「標準的治療」の費用効果分析を行う。

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。

「検診」と「標準的治療」の対象はおもに無症候性キャリアまたは慢性肝炎患者である。分析には、HCVに感染し、キャリア化してからの病態推移のシミュレーションが必要であり、無症候性キャリアを起点としたマルコフモデルを作成した。

基本モデルは抗ウイルス療法(インターフェロン・核酸アナログ製剤)が使用されない状況におけるHCV感染者の病態推移を表わす。各病態間の年間推移確率はPubMedと医中誌で文献を検索し、日本の研究を優先的に選択し、日本の実状を反映するような数値を設定した。臨床専門家の意見を仰ぎ、臨床現場の経験に即するよう配慮した。

C. 研究結果

HCV感染者の病態推移を図1に示した。無症候性キャリア asymptomatic career を起点に、HCV排除(SVR)に

至らなければ、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。非代償性肝硬変や肝細胞癌に対して肝移植 liver transplantation を行う場合がある。残存する HCV により慢性肝炎を再発するが、その後の治療や経過は一般の患者と異なるため、モデル上は終点（ターミナルノード）に設定した。

各病態間の年間推移確率を表 1 に示した。抗ウイルス療法なしで SVR に至る確率は無症候性キャリア 0.5%（住民コホート[1]による）、慢性肝炎および代償性肝硬変 0%（献血者コホート[2]による）である。この状況から「検診」と「標準的治療」が実施されるようになると、無症候性キャリアが SVR に至る割合と慢性肝炎が SVR に至る割合が増加してアウトカムが改善されると予想される。表 1 の該当箇所の数値を変更することで、効果の大きさを推計できる。

HCC のステージ進展（I / II → III / IV）の確率と肝移植に至る確率は現時点で参考になるデータが見つからなかった。前者については、ウイルス性肝炎に関する研究班に情報提供を依頼する予定である。後者については、HCV に係る肝移植は年間数十例と少ないが、肝移植数は増加傾向にあり[7]、今後も増加が予想されることから、妥当な範囲で数値の設定を変化させ、推計結果に与える影響を確認する予定である。

HCV 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。

なお、シミュレーションは 1 ヶ月単位で行う。表 1 には年間推移確率を示したが、実際には表 1 の数字の 12 乗根を用

いる。

D. 考察

HCV に係る「検診」と「標準的治療」の費用効果分析を行うため、今年度はまず、分析に必要な基本モデルを作成した。マルコフモデルの構造と推移確率は先行研究のレビュー結果に基づき、臨床専門家とディスカッションを行い、最適なものを選んだ。しかし、日本の推移確率の報告は少なく、しかも研究間でばらつきを認めた。とくに住民を対象とした研究と病院受診者を対象とした研究は値の差が大きかった。実際に分析を行う際は、感度分析を行い、推計値の頑強性を確認すべきである。

来年度はモデルの推移確率の不足部分を補足したのち、長期観察研究の罹患や死亡のデータを用いて本研究のモデルの妥当性を検証する予定である。費用効果分析に必要な推移確率以外のパラメータについては、同時進行で検討中であり、「検診」と「標準的治療」のエビデンスのレビューと共に、患者と病院に対する調査やレセプトデータ分析を行い、その結果をあてはめる予定である。

E. 参考文献

- [1] Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Ito JI, Saito K, Togashi H, Suzuki R, Hayashi M, Miyamura T, Matsuura Y, Kawata S. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study. *J Med Virol* 2003;71(1):56-61.
- [2] Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H.

- Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 2003;70(3):378-86.
- [3] Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Sezaki H, Kumada H, Tanaka A, Harada H. Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. *J Hepatol* 2006;44(6):1089-97.
- [4] Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Miyakawa Y, Kumada H. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J Med Virol* 2006;78(4):459-65.
- [5] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43(6):1303-10.
- [6] 日本肝臓学会. 第18回全国原発性肝臓癌追跡調査報告(2004-2005).
- [7] 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 2010; 45(6): 621-632.
- 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

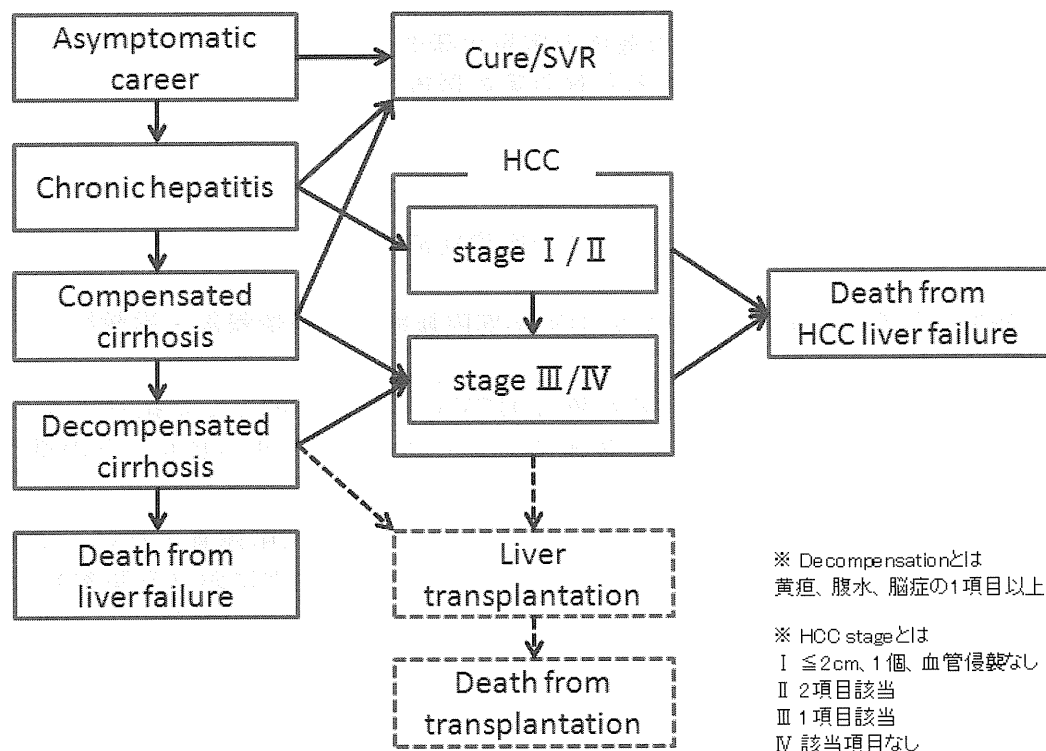


図1 HCV感染者の病態推移

表1 各病態間の年間推移確率

From	To	Baseline	文献
Asymptomatic career	Cure/SVR	0.005	1
	Chronic hepatitis	0.129	2
Chronic hepatitis	Cure/SVR	0	2
	Compensated cirrhosis	0.018	2
	HCC※	0.0131	3
Compensated cirrhosis	Cure/SVR	0	2
	Decompensated cirrhosis	0.0211	4
	HCC※	0.0747	3
Decompensated cirrhosis	HCC※	0.0747	3
	Death	0.151	5
HCC (stage I / II)	Death	0.118	6
	HCC (stage III / IV)	未定	
HCC (stage III / IV)	Death	0.235	6

HCC※は stage I / II 92.6%、stage III / IV 7.6%に案分する [6]

Liver transplantation に至る確率は任意の数値を設定する

シミュレーションは1ヶ月単位で行う(推移確率は表中の数字の12乗根をあてはめる)

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

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

研究分担者 石田 博 (山口大学医学部附属病院医療情報部・准教授)

研究要旨：C型慢性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おり、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。

A. 研究目的

C型慢性肝炎は輸血血液のスクリーニングが行われるようになり、新たな発生は減少したが、無症候キャリアを含め高い罹患率を有する疾患である。また、悪性腫瘍として頻度の高い肝細胞癌の主たる要因でもあることから、その効果的な治療は国民医療の面から非常に重要であり、2000年台から行われている40才以上の住民を対象とした5年毎の節目検診の効果にも関わる重要な課題である。そのため、インターフェロン、ペグインターフェロン、およびそれらのインターフェロンとリバビリンとの併用療法、さらにテラプレビルなどの抗プロテアーゼ阻害薬を加えた三者併用療法などが初回治療ガイドラインで推奨されている[1]。今年度の本分担研究では、C型慢性肝炎の標準治療についての医療経済の検討

を行うために先行研究について文献的に検討し、そのモデルの構造について明らかにするとともに日本における費用対効果解析モデルを構築することを目的とした。

B. 研究方法

1) 先行研究の文献的調査

①関連論文の収集：PubMedにおける検索、その中で見いだされたシステマティックレビューに含まれる原著論文、および、Tufts大学のCEA Registry[2]、NHS EED (Economic Evaluation Database[3])に収載された論文を追加した。

②自然歴のモデル構造とパラメータの調査：治療の目標は、HCVウイルスの排除であるが、最終的な予後の改善であり、その生存年の延長、生活の質の改善であるが、無作為化比較試験で

はウイルス排除など短期予後がエンドポイントになるため、自然歴にその結果を組み合わせたモデルによる予後予測を行うこととし、先行研究の自然歴、治療状態によるモデル構造、自然歴における健康状態間の遷移確率を検討した。

2) 日本における肝炎治療モデル構築

当研究班でのC型慢性肝炎の自然歴モデル作成の分担研究、および、1)で得られた研究を参考に治療モデルを構築する。

C. 研究結果

1) 先行研究でPubMedおよびCEA Registry、NHSのEEDからC型慢性肝炎の治療に関わる費用対長期効果

(ウイルス排除効果のみ扱ったものを除く)を検討した論文は、1995年以降、2011年12月末までの間に54論文であった。治療は、主にインターフェロン(IFN) α -2b単一治療、IFN α -2b + Ribavirin(RBV)の併用療法、IFN α -2a + RBV併用療法、Consensus IFN+RBV併用療法などによるものであり、それらの費用対効果をみたものである。これらの研究は、いずれも長期効果を推定するためにC型慢性肝炎の自然歴に短期的効果である

Sustained viral response(SVR)を組み合わせたMarkovモデルを用いた検討であった。

i) 自然歴モデルの構造の検討

自然歴のMarkovモデルの基本構造とその遷移確率を提示した論文

(38論文)では、いずれも慢性肝炎、代償性肝硬変、非肝硬変肝硬変、肝細胞癌、および、非代償性肝硬変、肝細胞癌に対する肝移植と、肝疾患およびその治療関連死、非関連死から構成されたが、以下の2つのvariationが認められた。

① 慢性肝炎:一括で考慮するものと軽症(mild)と中等症(moderate)の2ステージ、あるいは、線維化のレベルから線維化なし、門脈域線維化、架橋線維化の3つのステージに分けている。特に、無症候性キャリアや肝細胞障害マーカーであるALT非上昇例の軽症肝炎における治療の検討ではこれらの細分化したステージのモデルが用いられていた。

② 非代償性肝硬変:大きな分類では、非代償性肝硬変を一括で扱うものの、腹水、肝性昏睡、胃・食道静脈瘤の3つのステージ、あるいは、腹水を利尿剤感受性、利尿剤抵抗性に、肝性昏睡、胃・食道静脈瘤を各々、遷移した直後の年度とそれ以降との2つのステージに分けたモデルであり、約2/3が非代償性肝硬変を一括したモデルであった。

ii) 自然歴における遷移確率

これらの遷移確率では、他の費用対効果の論文で用いられた遷移確率を適用したもの、あるいは、モデルの外的な妥当性を検証した既存モデル(Bennettらのモデル[4]など)そのものを適用が少なくなかった。以下に先行研究における自然歴基本モデルでの遷移確率を示すと、慢性肝炎→肝硬変、肝硬変→非代償性肝硬変、肝硬変→肝細胞癌、非代償性肝硬変→肝細胞癌、非代償性肝硬変→死亡、肝細胞癌→死亡の年間遷移確率(最少～最大;SE)は、それぞれ、0.060(0.01～0.1; 0.026)、0.041(0.029～0.085; 0.010)、0.019(0.014～0.083; 0.014)、0.024(0.006～0.083; 0.021)、0.142(0.013～0.306; 0.053)、0.576(0.194～0.86; 0.216)であった。また、慢性肝炎を軽度、中等度の2

群に分けた場合、軽度肝炎→中等度肝炎、中等度肝炎→肝硬変の年間遷移確率は、各々、0.039(0.015～0.081; 0.014)、0.073(0.021～0.301; 0.057)であった。

2) C型肝炎の標準治療モデルの構築
今年度は、研究分担者である須賀らのデータをもとに、慢性肝炎および肝硬変を一括したモデルを構築し、頻度の高く臨床的に難治グループである抗ウイルス量を有する患者を対象とした2つの臨床研究結果を組入れ、以下のストラテジーにおける期待余命をプレリミナリーに検討した。すなわち、i)無治療、ii)Interferon α -2b+Ribavirin(RBV)24週併用治療、iii)Pegylated interferon α -2b (PegIFN) + RBV48週併用治療、iv) PegIFN+RBV72週併用延長治療である。その結果、50才のC型慢性肝炎患者を対象とした場合の期待余命は、それぞれ、14.97、16.22、17.62、17.70年であり、IFN+RBV24週 < PegIFN+RBV48週 < PegIFN+RBV72週の順であったが、72週に延長しての期待余命の増加はわずかであった。

D. 考察

C型慢性肝炎の治療における費用対効果を評価する場合、長期予後の推定が必要であり、そのような臨床研究のエビデンスがない現状では臨床的に妥当な分析モデルによるシミュレーションを用いる必要がある。今回、調査した先行研究でのモデル構造は、慢性肝炎および非代償性肝硬変で一括したものと細分化したものの違いがあり、細分化したモデルでは、その次のステージへの遷移（軽症→中等症、中等症→代償性肝硬変）確率が一括したモデルの遷移（慢性肝炎→代償性肝硬変）確率の中間値となっていたことから、その検討対象と細分化した際のエビデン

スの有無で判断することの重要性が示された。すなわち、無症候性肝炎やALT正常例に対する抗ウイルス療法などを検討する場合には慢性肝炎を軽症や中等症の肝炎ステージに分けたモデルが妥当と考えられるが、そのためには、肝生検などを用いた慢性肝炎のステージ判定とその進展データが必要となり、最終的にはそれらを検討した上でモデル構造の判断が必要と考えられた。

C型肝炎への治療モデルで、今回、構築したモデルは、遷移確率などを海外でのエビデンス（例えば、代償性肝硬変→非代償性肝硬変など）を用いたものであり、日本人コホートでの長期観察による予後データとの比較によって、モデルの妥当性を検証する必要がある。また、可能であれば日本人のC型慢性肝炎患者のよる遷移確率でのモデル化が望まれ、これらのデータ取得も今後の課題である。

今後、新たな抗プロテアーゼ阻害薬併用を加えた3剤併用など、初回治療ガイドラインにある遺伝子型およびウイルス量に応じた費用対効果の検討に加え、宿主側の要因となるIL-28Bの多型など踏まえた治療の費用対効果の検討を行う予定である。

E. 参考文献

- [1] 平成22年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等対策克服緊急対策研究事業ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班C型慢性肝炎治療のガイドライン 2011
- [2] URL:<https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>.
- [3] URL:<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/AboutNHSEED.asp>
- [4] Bennett WG, Inoue Y, Beck JR,

Wong JB, Pauker SG, Davis GL.
Estimates of the
cost-effectiveness of a single
course of interferon-alpha 2b in
patients with histologically mild
chronic hepatitis C. Ann
Intern Med. 1997 ;127:855-65.

- [5] 飯野四郎, 沖田極, 小俣政男, 熊
田博光, 林紀夫, 谷川久一
Genotype 1 かつ高ウイルス量の C
型慢性肝炎に対する PEG-インター
フェロン α -2b とリバビリン 48
週併用療法の有効性 インターフ
ェロン α -2b とリバビリン 6 カ月
併用療法との retrospective な比
較 肝・胆・膵 2004 49 巻 6 号

1099-1121

- [6] 林紀夫, 平松直樹, 小瀬嗣子 【C
型肝炎】 IFN 延長投与の基準
Peg-IFN/Ribavirin 併用療法にお
ける長期投与の有用性 犬山シン
ポジウム 27 回 Page27-33, 2010

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

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

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

研究分担者 長谷川友紀 (東邦大学医学部社会医学講座)
研究協力者 北澤 健文 (東邦大学医学部社会医学講座)
研究協力者 松本 邦愛 (東邦大学医学部社会医学講座)
研究協力者 渡部 義隆 (東邦大学医学部社会医学講座)

研究要旨

【目的】 B、C型肝炎検診の経済評価に関する文献調査を実施した。

【方法】 検索には PubMed を用い、検索式は、“Economics” [Mesh] And (“Hepatitis C” [Mesh] OR “Hepatitis B” [Mesh]) AND “Mass Screening” [Mesh]とし、過去 10 カ年の論文を対象とした。

【結果】 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。

【考察・まとめ】 先行研究では判断樹モデルやマルコフモデルが多く用いられていた。今後、B、C型肝炎検診における経済評価を進めるにあたって、スクリーニングから精密検査に至るプロセスや年齢階級、リスク別の有病率を明確にする必要がある。

A. 研究目的

B、C型肝炎検診の経済評価について文献調査を実施し、先行研究で用いられている分析モデルやパラメータ、増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER) 等を明らかにした。

B. 研究方法

検索には PubMed を用い、検索式は、“Economics” [Mesh] And (“Hepatitis C” [Mesh] OR “Hepatitis B” [Mesh]) AND “Mass Screening” [Mesh]とした。

過去 10 カ年における B、C型肝炎検

診の経済評価に関する先行研究のうち、特に一般住民を対象としたマスキューニングの費用効果分析に関する研究論文を中心に検討を行った。

C. 研究結果

63 文献がヒットし、タイトル、抄録の内容から 9 文献を選択し、分析を行った (表 1)。

海外の研究では一般住民を対象とした検診よりも、注射薬物使用者や移民などといったハイリスクグループを対象とした検診を扱った研究が多くみられた。

HCV スクリーニングに関する経済分

析として、日本のほか、フランス、オーストラリア、イタリアにおける先行研究が存在した。

このうち Nakamura ら¹⁾ は、2003 年から 2006 年に行われた新潟県の HCV 検診の結果に基づいて分析を行い、ICER を年齢階級別に推計している。その結果、ICER は一般住民群で \$848/Life expectancy ~ \$4,825/Life expectancy、ハイリスク群で \$-749/Life expectancy ~ \$2,297/Life expectancy と推計され、いずれも閾値の \$50,000 を超えず、検診実施は非実施に比して費用効果に優れているとしている。

朝日ら²⁾ は、無症候性キャリアを含む 40 歳の集団を想定し、検診群と非検診群をそれぞれ 70 歳まで追跡するモデルを構築している。その結果、検診により 1 年寿命を延長するために必要な費用を 209 万円と推計している。感度分析の結果は 126 万円 ~ 322 万円であり、ICER の閾値 600 万円を超えなかったとしている。

Loubière ら³⁾ は、輸血経験者に対する HCV スクリーニングは推奨されないが、一般住民と注射薬剤使用者には勧奨するとしている。Shiell ら⁴⁾ は、COI (cost of illness) の手法を用いた分析を行い、C 型肝炎を 1 件予防することで直接費用として 6,000 豪ドル、生産性損失を加味すると 19,000 豪ドルの資源節約が可能と試算している。Tramarin ら⁵⁾ は注射薬物使用群 (Injective Drug Users: IDUs) と手術経験群 (Individuals With Surgery: IWSs) を対象とした HCV スクリーニングの費用効果を検討しており、IDUs を対象とした検診については費用節約、あるいは費用効果が期待されるが、IWSs を対象とした検診については費用効果がないとしている。

B 型肝炎スクリーニングに関する経済分析に関しては、日本における先行研究はなかったが、海外ではオランダ、アメ

リカ、イタリアにおいて先行研究がみられた。

Veldhuijzen ら⁶⁾ は HBV 感染率の高い集団である移民を分析対象として、スクリーニングによる早期発見と早期治療は、費用効果に優れるとしており、ICER を約 €9,000 (閾値 €20,000) と推計している。また、一般的な HBV スクリーニングが推奨されていないアメリカにおいて、Eckman ら⁷⁾ は 0.3% 以上の感染率の集団における HBV スクリーニングの費用効果を示している。さらに、アメリカのアジア系住民と島民を対象として分析をしている Hutton ら⁸⁾ も、費用効果があると報告している。Ruggeri ら⁹⁾ は、リスクを持つ患者に対する HBV スクリーニングについて、ICER を €18,255.97/QALY と推計し、閾値 (€40,000) を超えなかったと報告している。

D. 考察

先行研究では判断樹モデルやマルコフモデルが多く用いられていたが、モデルで設定されているステージは一定ではなかった。今後、検診における経済評価を進めるにあたっては以下を明確にする必要がある。

- ・スクリーニングから精密検査に至るプロセス
- ・年齢階級、リスク別の有病率
- ・治療内容・治療結果のアルゴリズムとの棲み分け

参考文献

- 1) Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K: Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med.* 215(1): 33- 42. 2008.
- 2) 朝日健太郎、大久保一郎: C 型肝炎

- 検診の費用効果分析. 厚生の指標. 80. 2011.
55(10): 17- 24. 2008.
- 3) Loubière S, Rotily M, Moatti JP: Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care*. 19(4): 632- 645. 2003.
- 4) Shiell A, Law MG: The cost of hepatitis C and the cost-effectiveness of its prevention. *Health Policy*. 58(2): 121- 131. 2001.
- 5) Tramarin A, Gennaro N, Compostella FA, Gallo C, Wendelaar Bonga LJ, Postma MJ: HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and outcomes in two populations. *Curr Pharm Des*. 14(17): 1655- 1660. 2008.
- 6) Veldhuijzen IK, Toy M, Hahné SJ, De Wit GA, Schalm SW, de Man RA, Richardus JH: Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. *Gastroenterology*. 138(2): 522- 530. 2010.
- 7) Eckman MH, Kaiser TE, Sherman KE: The cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis B infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 52(11): 1294- 1306. 2011.
- 8) 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*. 147(7): 460- 469. 2007.
- 9) Ruggeri M, Cicchetti A, Gasbarrini A: The cost-effectiveness of alternative strategies against HBV in Italy. *Health Policy*. 102(1): 72-
- E. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1 B、C型肝炎検診の経済評価に関する先行研究

文献番号	Study Country	Currency, Year	Population	Prevalence	ICER
Hepatitis C					
1	Nakamura J et al (2008) JAPAN	US\$, 2007	General population	0.36%	848~4,825 \$/LE
			High-risk Group	0.81%	-749~2.297 \$/LE
2	Asahi K et al (2008) JAPAN	JPY, 2008	General population	0.5%	2,089,974 ¥/YOLS
3	Loubière S et al (2003) FRANCE	US\$, 1998	General population	1.2%	5,821 \$/LYS
			Transfusion recipients	7.0%	283,495 \$/LYS
			Intravenous drug users	80.0%	4,513 \$/ LYS
4	Shiell A et al (2001) AUSTRALIA	AUS\$, 2001	General population	NA	6,000 AUS\$/case (direct cost only) 19,000 AUS\$/case (direct cost + production loses)
5	Tramarin A et al (2008) ITALY	., 2007	Injected Drug Users	32%	-3.132 ./QALY
			Individual With Surgery	24%	918.147 ./QALY
Hepatitis B					
6	Veldhuijzen IK et al (2010) NETHERLANDS	., 2009	Migrants	3.35%	8,966 ./QALY
7	Eckman MH et al (2011) US	US\$, 2010	Males with mean age of 35 years in US	2.0%	29,230 \$/QALY
8	Hutton DW et al (2007) US	US\$, 2006	Asian and Pacific Islander adults in US	10%	36,088 \$/QALY
9	Ruggeri M et al (2010) ITALY	., 2010	High-risk Group	7.0%	18,255.97 ./QALY

(参考文献1)

Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups.

Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K.

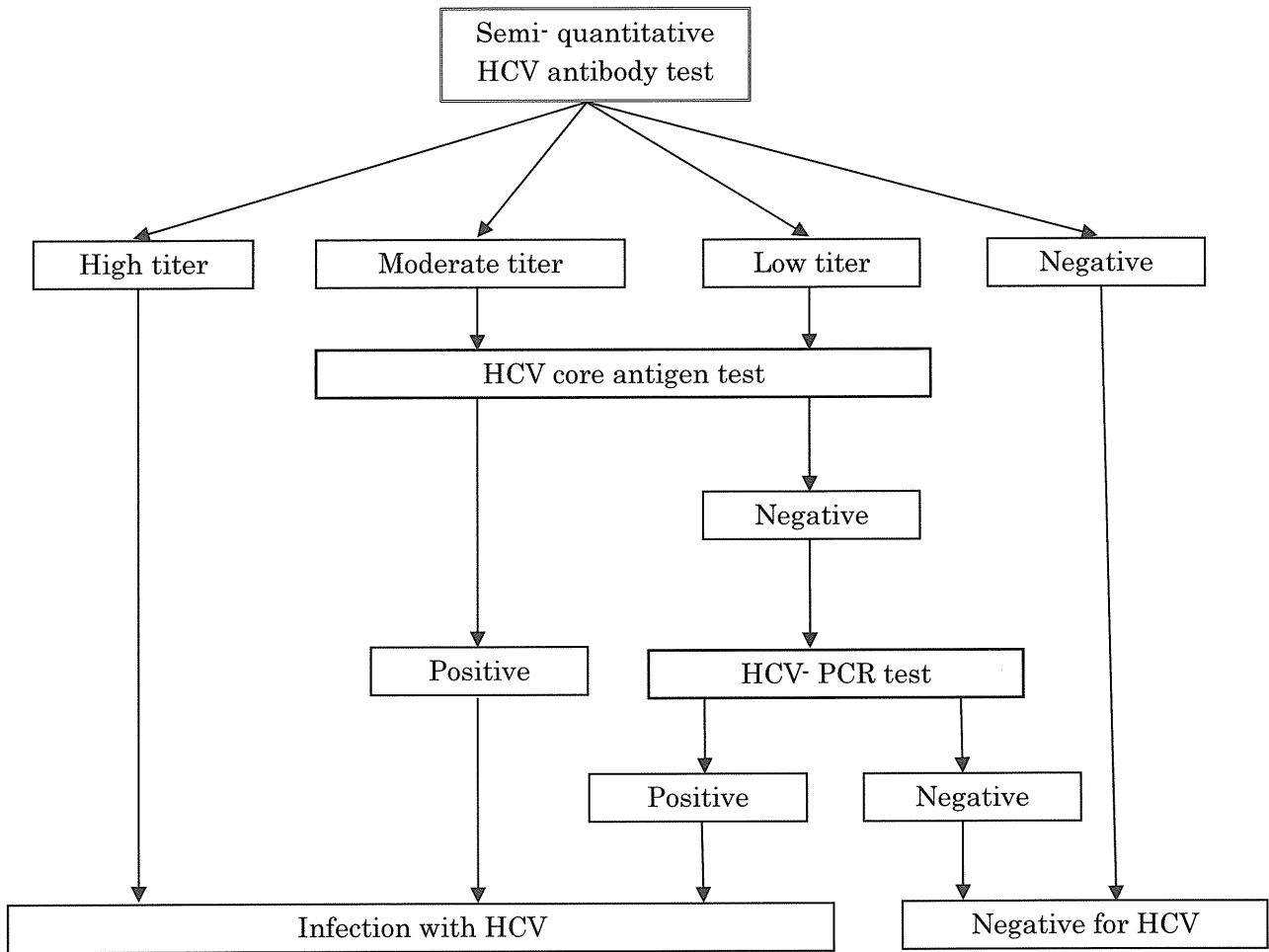
Tohoku J Exp Med. 2008 May;215(1):33-42.

【HCV】

分析対象	2003年～2006年の新潟県のC型肝炎検診受診者
群の設定	1) 一般住民 2) ハイリスク群 (高いアミノトランスフェラーゼ値、大手術の経験有り、幼少期の輸血経験有り、のいずれか)
前提条件	genotype 1 : 70%、genotype 2 or 3 : 30% 円ドル換算 : 2007年のOECD設定レートを適用
分析モデル	マルコフモデル : 慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、死亡の各ステージを設定。ステージ間の異動は1年毎。
対象コスト	検診費用 肝炎患者の生涯医療費
検診	HCV抗体半定量検査 (\$10.2) HCV抗原検査 (\$20.4) PCR検査 (\$30.6)
治療	peginterferon と ribavirin の混合療法
結果	感染率 : 一般住民 0.36%、ハイリスク群 0.81% 一般住民とハイリスク群のいずれにおいても、スクリーニングの実施は非実施に比して費用効果に優れている。

		検診実施群		非検診実施群	
スクリーニングコスト	一般住民	\$1,725	～ \$6,919	-	
	ハイリスク群	\$1,607	～ \$3,380	-	
全コスト	一般住民	\$43,640	～ \$59,657	\$37,622	～ \$57,409
	ハイリスク群	\$46,456	～ \$55,425	\$42,948	～ \$57,409
平均余命延長	一般住民	12.13	～ 17.39	10.89	～ 14.74
	ハイリスク群	13.55	～ 17.39	12.02	～ 14.74
ICER	一般住民	\$848 ～ \$4,825 /LE gained			
	ハイリスク群	-\$749 ～ \$2,297 /LE gained			

参考文献 1 におけるスクリーニングモデル



(参考文献2)

C型肝炎検診の費用効果分析

朝日健太郎、大久保一郎

厚生学の指標. 55 卷 10 号 Page17-24(2008.09)

【HCV】

分析対象	40歳の無症候性キャリアを含む平均的な集団を想定
群の設定	なし
前提条件	HCVキャリア率0.5%
分析モデル	判断樹モデル：C型肝炎検診(+) \leftrightarrow (-)、陽性 \leftrightarrow 陰性 マルコフモデル：無症候性キャリア、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝がん、死亡
対象コスト	検診費用 精密検査費用 医療費 インターフェロン治療薬費用
検診	C型肝炎検診 (3,000円)
治療	インターフェロン治療：高ウイルス症例に対してペグイントロン、レベトール、低ウイルス症例に対してペガシス
結果	C型肝炎検診は費用対効果の観点から行う価値がある。

	検診実施群	非検診実施群
1人あたり平均生存年	19.89831	19.89488
生存年延長 YOLS	1,000人の集団として 3.44年	
1人あたり医療費	25,826円	18,648円
ICER	2,089,974円 / YOLS	

YOLS : Years of life saved 獲得生存年数

参考文献2におけるスクリーニングモデル

