

201240004A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平尾 智広

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 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 1
平尾 智広

II. 分担研究報告書

1. B型肝炎モデルの構築とユニバーサルワクチン政策の費用対効果 9
平尾 智広、赤沢 学、五十嵐 中、依田 健志
2. C型肝炎ウイルスの基本モデルの作成 16
須賀 万智、赤沢 学、五十嵐 中
3. I B型慢性肝炎に対する標準治療についての 39
医療経済分析の先行研究調査
II C型慢性肝炎に対するプロテアーゼ阻害薬を含む
3剤併用療法の費用対効果分析
石田 博
4. B、C型肝炎検診のコスト推計に関する研究 65
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛、渡辺 義隆
5. 都道府県肝疾患診療連携拠点病院からのウイルス性肝疾患 75
患者診療情報の収集について
正木 尚彦
6. ウイルス性肝疾患罹患による生産性損失の算出について 78
佐藤 敏彦
7. 肝炎の費用算出に関する研究 86
池田 俊也

8. 肝炎の効用値に関する研究	89
杉森 裕樹、池田 俊也、早坂 信哉、田倉 智之、小田嶋 剛	
9. EQ-5D によるウイルス性肝炎関連疾患の効用値の推定	104
平尾 智広、八橋 弘、池田 俊也、依田 健志	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧	113

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）
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
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。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。

二年次には、ウイルス肝炎経済モデル（マルコフモデル）、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を行った。また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、文献レビュー、患者調査、病院調査等を行い推定を行った。最終年度は、これらをもとに経済モデルを完成させ、各種介入の費用効果を明らかにする。

研究分担者	田倉智之	大阪大学大学院医療経済産業政策学	
正木尚彦	独立行政法人国立国際医療研究センター	早坂信哉	大東文化大学スポーツ健康科学部健康科学科
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	小田嶋剛	日本赤十字社東京都血液センター
長谷川友紀	東邦大学医学部	依田健志	香川大学医学部公衆衛生学
池田俊也	国際医療福祉大学薬学部	吉岡 哲	香川大学医学部公衆衛生学
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		
須賀万智	東京慈恵会医科大学環境保健医学講座		
研究協力者			
佐藤敏彦	青山学院大学大学院		
四柳 宏	東京大学医学部大学院研究科生体防御感染症		
赤沢 学	明治薬科大学公衆衛生・疫学		
五十嵐中	東京大学大学院薬学研究科		
北澤健文	東邦大学医学部		
松本邦愛	東邦大学医学部		
渡辺義隆	東邦大学医学部		

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、本年度は二年次に当たる。

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い、基本モデルを作成した。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。

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い暫定的な経済モデルを作成した。

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)

肝炎の費用算出に当たり、そのデータソースならびに算定方法によって、結果に大きなばらつきが認められる。そこで、先行研究のレビュー整理等に基づき、費用算出上の課題について検討を行った。

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。ウイルス肝炎関連疾患の患者対象に調査を行い、病態別生産性損失について推定値を算出した。

3-3) 効用値の推定

(担当：杉森、田倉、早坂、小田嶋、平尾、八橋、池田)

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。文献レビューによる病態別効用値の洗い出し、及び専門家を対象に TTO (Time Trade-Off) 法による推定を行った。またウイルス肝炎関連疾患の患者対象に EQ-5D (EuroQol) を用いた調査を行い、病態別効用値の推定を行った。

3-4) 診療データの収集

(担当：正木、八橋、平尾、四柳)

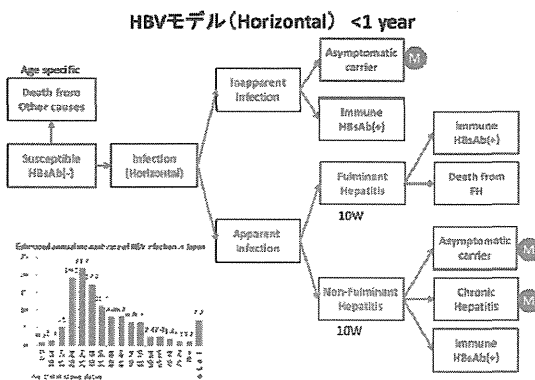
医療費の推定(3-1)、生産性損失の推定(3-2)を行うこと、及び実際に行われている治療内容等を把握するために、全国の肝疾患拠点病院から臨床的に診断を受けた症例のデータ提供を受けた。

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暫定的モデルを作成した。

急性期



慢性期

HBVモデル (common) Markov (one year)

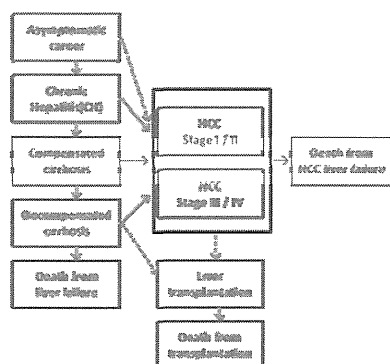


図 1 HBV

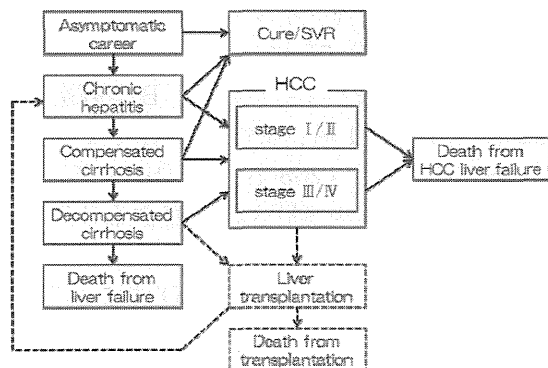


図 2 HCV

2) 介入の経済モデルの作成 (標準的治療)

1. B型慢性肝炎に対する標準治療にはインターフェロン(IFN)に加え、Lamivudine や Entecavir などの抗ウイルス薬が用いられており、海外では費用対効果分析が行われているが、日本ではその報告を認めなかった。我が国における B 型慢

性肝炎に対する治療ガイドラインに沿った抗ウイルス療法を中心に海外における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った。検索された 39 論文における基本的な自然歴モデルは慢性肝炎、肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植であり、HBe 抗原陽性肝炎であれば抗原陰転化率、HBe 抗原陰性肝炎では、HBV DNA 量低下、あるいは、検出不可率によって治療効果が比較され、モデルにおいては、それらの結果による肝硬変、肝細胞癌への進展リスクによってモデル化されたものであった。抗ウイルス製剤毎の効果(QALY 増加)は IFN < Lamivudine < Pegylated IFN < Entecavir(長期)と言った結果で、これらの増分費用対効果比は高額であることは少なく、十分に費用対効果の優れた治療である結果であった。

2. 昨年度に構築した C 型肝炎モデルをもとに Telaprevir, Pegylated IFN, Rivabirin による 3 剤併用療法(TT)と従来の 2 剤併用(DT)との費用対効果分析を行った。熊田らの TT と DT の RCT における持続的ウイルス反応 (SVR)、副作用の違いをもとに生涯における分析の時間軸で検討を行った結果、生涯医療費は DT に比べ軽減し QALY が上回る結果であった。この結果は感受性分析でもロバストであった。

(検診)

先行研究の他、厚生労働省が公表している地域保健・健康増進事業報告等から、B 型、C 型肝炎検診における陽性率を明らかにした。また、肝炎ウイルス検査の 1 件当たりコストは厚生労働省の行政事業レビューシートから引用した。2000 年において 40 歳であった 100 万人の集団を想定し、コストを推計した。

集団における HBV 陽性率を 1.19%とした場合、1 人の B 型肝炎陽性患者を発見するのに必要なコストは、117,032 円と推計された。また、同様に 40 歳の集団における HCV 陽性率を 1.28%とした場合、1 人の C

型肝炎陽性患者を発見するのに必要なコストは、125,883 円と推計された。今後、40 歳の集団において陽性率が低下すると仮定した場合、検診単価に変化がなければ、陽性者を 1 人発見するために必要なコストは上昇すると考えられる。

(ワクチン)

B 型肝炎感染における経済評価モデルの精緻化を行い、全ての子供を対象にしたユニバーサルワクチン政策の費用対効果の推定の準備を行った。ワクチンによって予防できる疾病の治療に係る費用並びに QOL については、並行して研究を別途進めており、今年度の推定では効果は生存年数、費用は検査とワクチン接種費用のみを勘案した。このモデルを用いて、肝炎関連医療費並びに QOL に関する追加情報を組み込んで、次年度以降の解析につなげていく予定である。

3) 分析に必要な基礎的情報の整備

3-1) 医療費の推定

肝炎費用を実測した先行研究では、データ収集の場として、医療機関において収集あるいは提供されたデータを用いるか、保険者等に提出されたレセプト等を用いるかに大きく分類されるが、いずれにもメリット・デメリットがあり、両者を補完して用いることが必要であると考えられた。今後の研究にあたっては、医療機関とのより緊密な共同研究体制の構築や、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) へのアクセス環境の整備などが課題である。

3-2) 生産性損失の推定

医療経済評価において生産性損失を評価の対象に盛り込むことはこれまでに多くの試みがあるが、その方法はさまざまである。昨年の研究において、本邦におけるウイルス性肝疾患に係る生産性損失の推定方法について、これまでの国内外の文献レビューを行ったうえで実行可能性に関する考察を行った。今年度の研究では、これまでの知見に加え、本研究班が実施した質問表調査

の結果を利用して生産性損失を推定する方法について検討し、各種病態における性・年齢別の年間あたりの生産性損失を推定した。推定は、幾つかの仮定を行ったうえで、罹病による失職あるいは仕事内容変更による生産性損失と、入院および外来通院における生産性損失を一人当たり、年間当たりで表した。その結果、慢性肝炎 (非活動性)、慢性肝炎 (活動性)、肝硬変 (代償性)、肝硬変 (非代償性)、肝細胞がんの一人当たり一年間の % 生産性損失は、それぞれ、11.3% (6.3-14.3)、25.7% (17.7-33.7)、35.8% (26.8-45.8)、67.1% (56.1-79.1)、56.3% (43.3-70.3) であった。今後、これらの値を更に検証した上で、パラメーターとしてモデルに適用することにより全体の生産性損失を計算する予定である。

3-3) 効用値の推定

アウトカム指標として国際的に汎用されている EQ-5D (EuroQol) を用いて、ウイルス性肝炎に関連する各種病態の効用値の推定を行った。ウイルス性肝炎関連疾患にて通院中の患者にアンケート調査を行い、性、年齢、病名、原因 (ウイルス種別等)、及び EuroQol (EQ-5D) 5L について情報収集を行った。解析対象となったのは、B 型肝炎 1322 名 (男性 721 名、女性 601 名)、C 型肝炎 2875 名 (男性 1263 名、女性 1612 名) で、わが国のウイルス肝炎に関連する各病態の効用値が初めて明らかになった。

また、別途専門家を対象に TTO 法による効用値の推定を行い、これらにより、わが国のウイルス肝炎に関連する各病態の効用値が初めて明らかになった。病態の分類、年齢階級によっては対象人数が少なく、推定値が安定しない等の問題はあがあるが、各病態の効用値として経済分析に利用可能と考えられる。

3-4) 診療データの収集

今年度末時点で、全国 27 拠点病院から計 4,115 例のデータを収集済みである。本研究

班ですすでに作成済みの「B型、C型肝炎患別の各種治療に関する介入モデル」へのデータ投入により、医療経済評価を行うことが可能となった。

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。今年度までに基本となる経済モデルの作成、パラメータの収集はほぼ終了した。最終年度は、新たに得られるデータを追加し、費用効果の推定を行う。

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] Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the

discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res.*42(10) 958-965 2012

- [2] 正木尚彦.ウイルス肝炎検診と病診連携の重要性と進めかた. *Medical Practice.* 28(8) 1453-1457 2011
- [3] 正木尚彦. 肝炎をめぐる医療政策.医学のあゆみ 240(12)997-999 2012
- [4] 正木尚彦.(山本和秀監修、考田雅彦・能祖一裕編集).急性肝炎サーベイランスの現状.わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011.中外医学社、東京 20-25 2012
- [5] Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H, Izumi N. Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antivir Ther*17(1) 35-43 2012
- [6] Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwarra E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 48(3) 382-90 2013
- [7] Bae SK, Yatsushashi H, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita

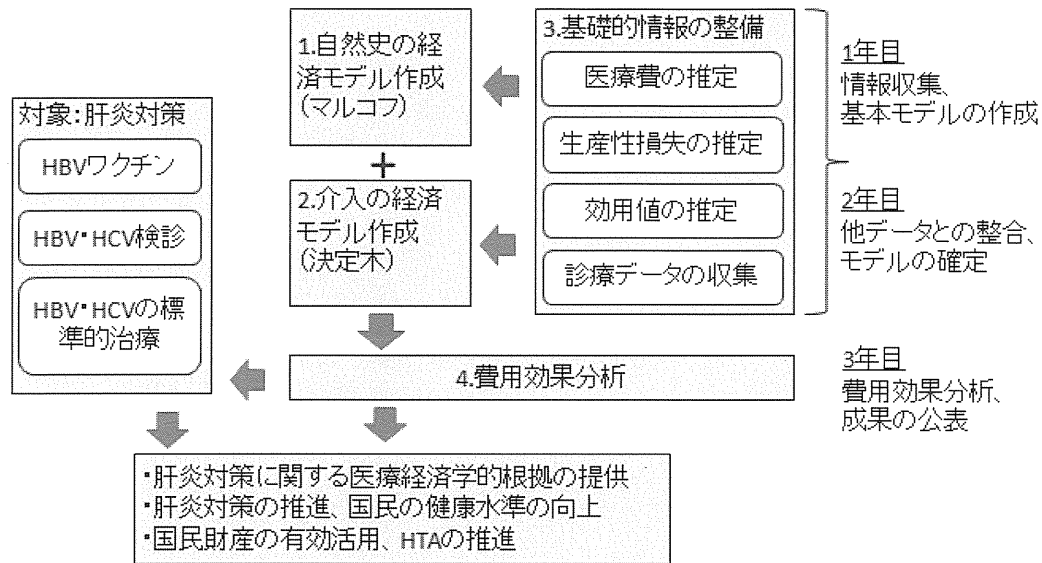
- K, Nakamura M, Ito M, Miyakawa Y, Ishibashi H Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver. Medical Science Monitor. 18(12):CR698-705 2012
- [8] 松本邦愛、芳賀香代子、花岡晋平、北澤健文、長谷川友紀. 部位別がんの疾病費用. 日本医療マネジメント学会雑誌 13(1) 2-6 2012
- [9] 石田 博、末永 利一郎、坂井田 功、井上 裕二. C型慢性肝炎ジェノタイプ1 b 高ウイルス量患者への PegIFN/RBV 併用療法における 48 週標準治療と 72 週延長療法との費用対効果比較. 医療情報学 32(Suppl.)336-339 2012
- N, and the Study Group for the Development of a Nationwide Hepatitis Database in Japan. The effectiveness and tolerability of combined treatment with peginterferon alpha-2 or alpha-2b and ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C: Results based on the nationwide hepatitis registry in Japan. ISPOR 15th Annual European Congress. Berlin, Germany 2012.

知的所有権の取得など
特許許可なし
実用新案登録なし

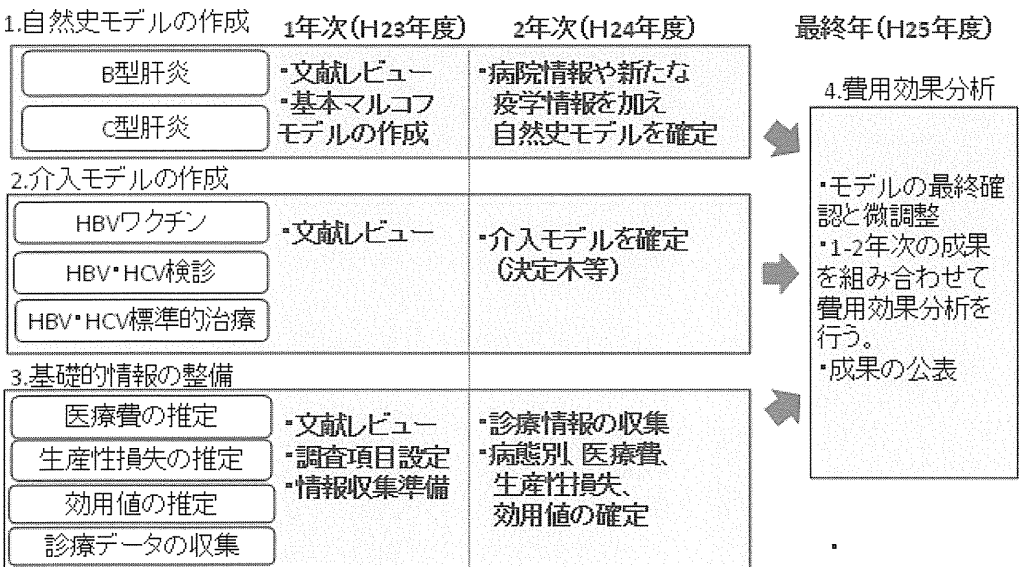
学会発表

- [1] T Yoda, A Yoshioka, T Suzue, T Hirao. Construction of the Markov Model for Hepatitis B virus related diseases in Japan. ISPOR 5th Asia-Pacific Conference. Taipei, Taiwan. 2012
- [2] T.Hirao, T Satoh, H Sugimori, M Suka, T Yoda, A Yoshioka, M Akazawa, A Igarashi, M Kobayashi, S Ikeda. 3-7 Nov 2012. Economic Evaluation of Universal Hepatitis B Vaccination Strategy in Japan. ISPOR 15th Annual European Congress. Berlin, Germany. 2012
- [3] Haku Ishida, Syuji Terai, Isao Sakaida, Yuji Inoue. Cost-effectiveness of telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. ISPOR 15th Annual European Congress. Berlin, Germany. 2012
- [4] Shimbo T, Miyaki K, Song Y, Masaki

研究の流れ



本年度（二年度）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）
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 型肝炎モデルの構築とユニバーサルワクチン政策の費用対効果

研究分担者 平尾 智広（香川大学医学部 公衆衛生学）
研究協力者 赤沢 学（明治薬科大学 公衆衛生・疫学）
五十嵐 中（東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学）
依田 健志（香川大学医学部 公衆衛生学）

研究要旨

B 型肝炎感染における経済評価モデルの精緻化を行い、全ての子供を対象にしたユニバーサルワクチン政策の費用対効果の推定の準備を行った。ワクチンによって予防できる疾病の治療に係る費用並びに QOL については、並行して研究を別途進めており、今年度の推定では効果は生存年数、費用は検査とワクチン接種費用のみを勘案した。このモデルを用いて、肝炎関連医療費並びに QOL に関する追加情報を組み込んで、次年度以降の解析につなげていく予定である。

A. 研究目的

費用対効果に優れる B 型肝炎対策を導入するため、昨年度構築した B 型肝炎ウイルス（HBV）の経済評価モデルを再評価し、新たな情報を追加した。また、現在、母子感染予防のために実施しているワクチン接種（セレクトィブワクチンプログラム）を全ての子供に接種する（ユニバーサルワクチンプログラム）プログラムに変更した場合の費用対効果について推定を行った。

B. 研究方法

HBV 感染の自然史モデルを急性期並びに慢性期に分けて図 1 に示したモデルを構築した。それぞれのモデルにおける移行確率は文献調査より求め表 1 にまとめた。それぞれの情報を統合するために専用プログラム（TreeAgePro）を使用して各ワクチンプログラムの生存年数を推定した（別途 HBV 感染に関わる各ステージの QOL 測定を検討中のため）。また、費用に関するデータは現行のセレクトィブワクチンプログラム（検査とワクチン接種費用を合わせて

34,290 円）と新規のユニバーサルワクチンプログラム（ワクチン接種費用として 18,696 円）のみを勘案し、HBV 感染に係る医療費は考慮しなかった（別途 HBV 感染に係る医療費を推定中のため）。対象者数並びに仮定については表 2 にまとめた。

C. 研究結果

モデルによる推定生存年数は、セレクトィブワクチンプログラムの場合は 76.658 年、ユニバーサルワクチンプログラムの場合は 76.660 年と計算された。出生児 100 万にあたりだと 2040 年の増加となる。一方、費用に関してはセレクトィブワクチンプログラムでは 8.8 億円、ユニバーサルワクチンプログラムでは 180.6 億円必要となるため、追加費用は 171.8 億円となる。その結果から増分費用対効果を計算すると、新しいワクチンプログラムによって生存年数を 1 年間延長するためには余分に 842 万円かかることと計算された。なおこの推定値は費用としてワクチン接種費用のみを考慮したもので、最終的なものではない。

D. 考察

今回の検討では、新たな文献情報を基に急性期・慢性期を考慮したマルコフモデルを作成し、生存期間の推定並びにプログラム費用のみを考慮した費用対効果の推定を行った。ワクチン接種によって予防できる疾病の費用並びに健康状態の改善については、検討を平行して進めているため、今回得られた数値は暫定的なものである。次年度以降に予防できる疾病に係る医療費並びに QOL のデータを追加することにより、プログラム選択に役立つ情報を提供して行きたい。

E. 参考文献

- [1] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 2009;49(5 Suppl):S45-55.

F. 研究発表

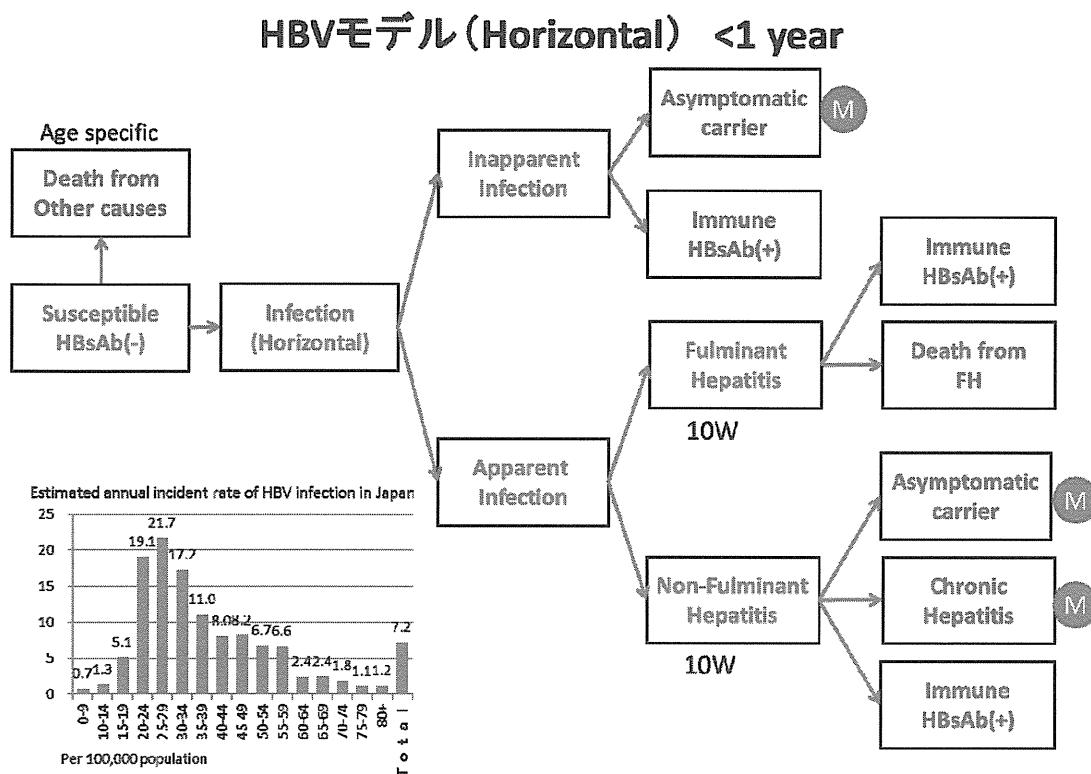
- 1. 論文発表 なし
- 2. 学会発表
- [1] T Yoda, A Yoshioka, T Suzue, T Hirao. Construction of the Markov Model for Hepatitis B virus related diseases in Japan. ISPOR 5th Asia-Pacific Conference. Taipei, Taiwan. 2012
- [2] T.Hirao, T Satoh, H Sugimori, M Suka, T Yoda, A Yoshioka, M Akazawa, A Igarashi, M Kobayashi, S Ikeda. Economic Evaluation of Universal Hepatitis B Vaccination Strategy in Japan. ISPOR 15th Annual European Congress. Berlin, Germany. 2012

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 B型肝炎モデル

a) 急性期



b) 慢性期

HBVモデル (common) Markov (one year)

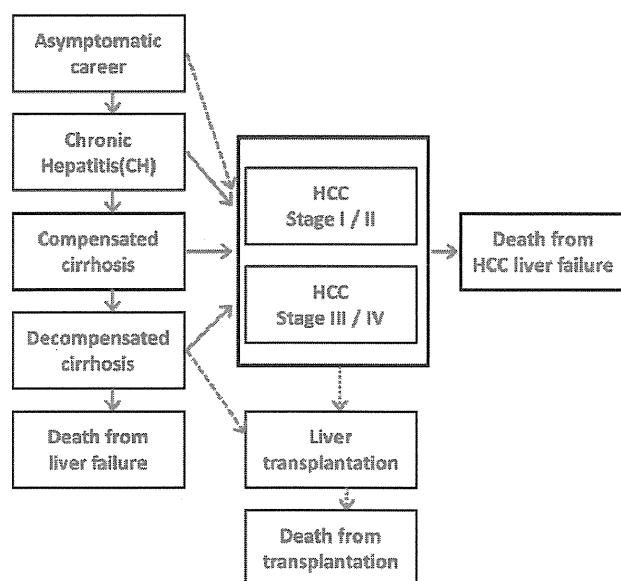


表1 B型肝炎モデルの移行確率

a) 急性期

Initial state	Outcome	Estimate	Reference ()内はエビデンスレベル
Infection Rate			Okabe N. 2010, Sako A. 2011
Infection	Inapparent Infection	70%	Report of the working group for HBV vaccination. 2011 http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016rr1.pdf
	Apparent Infection	30%	
Inapparent Infection	Asymptomatic Career	0 90%	Goldstein ST 2005 (13文献から引用して数値導出) Fendric AM, 1999 (Shah N 1985; Schweitzer IL, 1975; Redeker AG, 1995の3文献から引用して数値導出)
		1-4 30%	
		5-19 6%	
		20-39 5%	
		40- 3%	
Apparent Infection	Fulminant Hepatitis	-65 2.0%	Miyake Y. 2008 (2a) Sako A. 2011 (1b)
		65- 4.7%	
Fulminant Hepatitis	Death	30%	Miyake Y. 2008 (2a)
	Asymptomatic Career	56%	Tilson L. 2008 (from expert opinion)
	Immune	14%	Harris A 2001 (from expert opinion)
Non-Fulminant Hepatitis	Asymptomatic Career	0 90%	Goldstein ST 2005 (13文献から引用して数値導出) Fendric AM, 1999 (Redeker AG, 1975; McMahon BJ, 1985; Shapiro CN, 1993; Pearce N, 1988の4文献から引用して数値導出)
		1-4 30%	
		5-19 6%	
		20-39 5%	
		40- 3%	
	Chronic Hepatitis	0-19 2.5%	
		20-39 1%	
		40- 1%	

B) 慢性期

Initial state	Outcome	Estimate	Reference ()内はエビデンスレベル
Asymptomatic carrier	Chronic hepatitis	0.027	Report of the working group for HBV vaccination. 2011
	HCC	0.0029	
Chronic hepatitis	Compensated cirrhosis	0.038	Hutton DW. 2007* (不明), Tilson L. 2008* (from expert opinion) Miyake Y. 2009 (Meta analysis)
	HCC	0.016	
Compensated cirrhosis	Decompensated cirrhosis	0.07	Hutton DW. 2007* (不明), Tilson L. 2008* (from expert opinion) Habu D. 2002 (2c)
	HCC	0.018	
Decompensated cirrhosis	HCC	0.037	Shoji B. 2010 (2a) Habu D. 2002 (2c) Kobayashi M. 2006 (2c) Hutton DW. 2007* (不明) Tilson L. 2008* (from expert opinion) Kobayashi M. 2006 (2c)
	Liver transplantation	0.05	
	Death	0.053	
HCC	Death	0.157	Chiiki gan touroku. 2002 (3) Zenkoku Genpatsusei Kangan tsuiseki chosa. 2009 (3) Hutton DW. 2007* (不明), Tilson L. 2008* (from expert opinion)
	Liver transplantation	0.15	
Liver Transplantation	Death	0.156	Nihon Kan isyoku Kenkyukai. 2009 (3)

表2 対象者並びにワクチンプログラムにおける仮定

仮定1	新生児100万人のコホート、性別考慮せず
仮定2	HBs抗原陽性母は2710人(2419-3000)人と推定
シナリオ1	セレクトティブワクチン 対象児に対して感染予防措置実施 HBIG×2(0、2ヶ月) HBs抗原検査(定量)×1(1ヶ月) ワクチン3回(2、3、5ヶ月) HBs抗原検査(定量)×1(6ヶ月) すべてプロトコールを行うと仮定 実施率95(100%-90%) 実施児の96(95-97%)が抗体獲得、残りは自然史に従ってキャリア化と仮定 対象児童の10%に予防措置の脱落と見られる無症候性キャリア化 未実施児は免疫なし 費用/人 費用:検査とワクチン接種費用を合わせて34,290円 対象者 25,745人 実施費用(合計)882,796,050円
シナリオ2	ユニバーサルワクチン 対象児に対して感染予防措置実施 実施率95(100%-90%) 非対象児に対してワクチン接種 実施率94.3%(100%-90%) 接種者の95%が抗体獲得と仮定 未実施児は免疫なし 費用/人 ワクチン接種費用として18,696円 対象者 966,190人 実施費用(合計)18,063,888,240円

	免疫あり	免疫なし	無症候性キャリア	計
シナリオ1	2500	997438	62	1000000
シナリオ2	895922	104016	62	1000000

以後、以下のプロセスで推移(マルコフ過程)

文献リスト

1. 岡部信彦, 多田有希, 水落利明. B型肝炎の発生動向. 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)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 48-55, 2010
2. Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. 2011. *Hepatology Research* 41: 39-45.
3. 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
4. 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. 2005. *International Journal of Epidemiology* 34: 1329-1339
5. Fenderic AM, Lee JH, LaBarge C, Glick HA. Clinical and economic impact of combination haemophils influenza and hepatitis B vaccine. 1999. *Arch Pediatr Adolesc Med* 153: 126-136.
6. Redeker AG. Viral hepatitis: clinical aspects. *Am J Med Sci*. 1975;270:9-16.
7. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H, Japan de novo Hepatitis B research group. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. 2008. *Clinical Infectious Diseases* 47: 52-56.
8. 矢野公士、八橋弘. 高齢者急性肝炎・劇症肝炎の実態と対策. 2006. *肝胆膵* 53: 95-100
9. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Fujioka S, Takaguchi K, Ikeda H, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. 2008. *Internal Medicine* 47: 1293-1299.
10. Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation. 2008. *European Journal of Public Health* 18(3): 275-282.
11. Harris A, Yong K, Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Aust N Z J Public Health*. 2001 Jun;25(3):222-9.
12. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985 Apr;151(4):599-603.
13. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:433-437.
14. Pearce N, Milne A, Moyes C. Hepatitis B virus: the importance of age at infection. *N Z Med J*. 1988;101:788-790
15. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheem IY, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. 2002.

Hepatology 35(6): 1522-1527.

16. 田中栄司、松本晶博、梅村武司. B型肝炎の発症機序と病態. 2011. 日本臨床 69(supple4): 417-421.
17. Hutton DW, Tan D, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific islander adults for hepatitis B. 2007. Annals of Internal Medicine 147(7): 460-469.
18. Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. 2009. Journal of Gastroenterology 44: 470-475.
19. 遠山まどか、榎本大、田守昭博、川田則文. B型肝炎の自然経過. 2011. 日本臨床 69(supple4): 335-338.
20. 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-. 2002. 生活衛生 46(1): 3-12.
21. Shoji B, Ikeda F, Fujioka S, Kobashi H, Yasunaka T, Miyake Y, Shiraha H, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, Yamamoto K. Laparoscopic findings of reddish markings predict hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related liver disease. 2010. Journal of Gastroenterology 45: 1172-1182.
22. 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. 2006. Journal of Medical Virology 78: 459-465.
23. 地域がん登録
24. 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告書 2004-2005. 肝臓 2010;51(8):460-484.
25. Lai MW, Huang SF, Lin SM, Chen TC, Lin CY, Yeh CN, Yeh TS, Chen MF, Yeh CT. Expression of HCRP1 mRNA in HCC as an independent predictor of disease-free survival after surgical resection. 2009. Hepatology research 39: 164-176.
26. 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 2011. 移植 46(6): 524-536.

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）
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）

研究要旨：C型肝炎ウイルス（HCV）に係る対策の費用効果分析を行うには、対象集団における病態の分布の推移を推計する必要がある。本研究では、未介入状況下の HCV 感染者の病態推移を表わすマルコフモデルを作成した。各病態間の推移確率は医学文献データベースから日本の研究を網羅的に検索し、抗ウイルス療法が行われたものを除外した後、エビデンスレベルを評価し、ベースケース値を設定した。2000 年時点の 40 歳人口を例として、100 歳まで 60 年間の病態の分布の推移を推計した。

研究協力者

赤沢 学（明治薬科大学公衆衛生・疫学）
五十嵐 中（東京大学大学院薬学研究科）

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌を引き起こし、最終的に癌死、肝不全死に至る可能性がある。感染予防のワクチンはいまだ開発されておらず、現時点で有効な対策は肝炎ウイルス検査で感染者を早期に発見し（スクリーニング）、専門的治療につなげることである。

HCVに係る対策の費用効果分析を行うには、対象集団における病態の分布の推移を推計する必要がある。昨年度の結果を踏まえ、本研究では、未介入状況下の HCV 感染者の病態推移を表わすマルコフモデルを作成した。2000 年時点の 40 歳人口を例として、100 歳まで 60 年間の病態の分布の推移を推計した。

B. 研究方法

1) マルコフモデルの作成

昨年度の結果に基づき、感染後の病態を 9 種類に分類し、一連の病態推移の過程をマルコフモデルに示した（図 1）。

各病態間の推移確率は医学文献データベ

ース（PubMed、医中誌 Web）から日本の研究を網羅的に検索し、抗ウイルス療法が行われたものを除外した後、エビデンスレベルを評価し、ベースケース値を設定した。エビデンスレベルは McMahon が提唱した 3 レベル 5 段階の評価基準（付録 1）[1]に準拠した。病態推移を 1 年間隔で推計するため、各病態間について 1 年あたりの推移確率を得られた研究からエビデンスレベルが最も高く評価されたものを採用した。

2) シミュレーションの試行

マルコフモデルを用いて未介入状況下の病態の分布の推移を推計した。現行の肝炎ウイルス検査の対象はおもに 40 歳以上で、肝疾患で医療機関を受診している者は原則対象外と考えられる。そこで、対象集団は 2000 年時点の 40 歳人口から肝疾患治療中を除いた HCV 感染者、分析期間は 100 歳まで 60 年間と設定した。感度分析は一元で、ベースケース値の±50%の範囲で検討した。

C. 研究結果

1) マルコフモデルの作成

未介入状況下の HCV 感染者の病態推移に関する報告を一覧表にまとめた（付録 2）。研究対象は献血者か病院受診患者がほとんどで、エビデンスレベルはいずれも 1b か