

データベース二次利用システムの構築、費用対効果等の検討

(後期高齢者の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果、安全性、費用対効果)

分担研究者：新保卓郎 国立国際医療研究センター医療情報解析研究部

研究要旨：国内では C 型慢性肝炎の治療において、後期高齢者（75 歳以上）でもインターフェロン（IFN）療法が普及している。本研究では、正木班により収集された全国規模データベースを用いて、後期高齢者での IFN 療法の実施状況、効果と安全性、費用対効果を検討した。75 歳以上の C 型慢性肝炎の患者を対象とし、患者特性、ウイルス学的判定結果、投与完遂状況、副作用による中止状況を記述した。ウイルス学的判定が「著効」と関連する要因を検討した。また後期高齢者に対する IFN 療法の費用対効果を検討した。この検討では、pegIFN による治療を無治療と比較した場合の増分費用対効果比を求めた。社会の視点から医療費の総額を評価し、年齢、性別、治療期間、治療成績を用いた。2013 年 6 月のデータを使用した。全登録患者 16349 人中、効果と安全性の解析対象者は 310 人（2.03%）であった。費用対効果の検討対象は 251 名であった。平均年齢は 76.7 歳、初回治療が 72.6%、リバビリン併用者は 73.2%であった。多くの県で 75 歳以上を対象とした治療が実施されていた。著効率は 46.5%であり、75 歳未満に比べると効果は劣ったが、一定の効果が確認された。投与中止は 32.4%、副作用による中止が 22.9%であった。著効と関連する要因は、ウイルス型、ウイルス量、血小板数であった。増分費用対効果比は、65 歳以上であれば 105 万円/QALY であるところ、75 歳以上では 140 万円/QALY であった。他の医療技術と比べても許容範囲内と考えられた。次元感度分析で著効以外の効用値を 0.95 とすると 560 万円/QALY であり費用は上昇した。費用も考慮した確率的感度分析では ICER の最大が 172 万円/QALY であった。結論として、広い地域で 75 歳以上の後期高齢者を対象とした治療が実施されていた。75 歳以上ではそれ未満に比べて、効果が小さく中止に到ることは多いが、著効率は 46.5%。と一定の効果が認められた。費用対効果は他の通常受け入れられている医療技術と同様に許容範囲内と考えられた。本研究の制約はいくつかあり、さらなる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

国内では C 型慢性肝炎の治療において、高齢者でもインターフェロン（IFN）療法が普及している。さらに後期高齢者（75 歳以上）でも IFN 療法が実施されている。65 歳以上の高齢者に対する治療に関しては国内報告などもあるが、75 歳以上の後期高齢者に関する効果の詳細は不明である。本研究では、正木班により収集された全国規模データベースを用いて、後期高齢者での IFN 療法の実施状況、効果と安全性、費用対効果を検討した。

B. 研究方法

選択基準は、75 歳以上の C 型慢性肝炎の患者である。除外したのは、年齢・性別不明、肝硬変あるいは診断不明、B 型や B+C 型であった。

まず、患者特性を記述し、ウイルス学的判定結果、投与完遂状況、副作用による中止状況を記述した。ウイルス学的判定が「著効」と関連する要因を検討した。

費用対効果の検討では、pegIFN 使用を無治療と比較した場合の増分費用対効果比を求めた。社会の視点から医療費の総額を評価した。このために大規模データベースから、各個人の

年齢、性別、治療期間、治療成績を利用した。対象患者はすべて治療を受けているが、もし治療を受けない場合は慢性肝炎が継続すると仮定し、この場合との増分費用対効果を算定した。

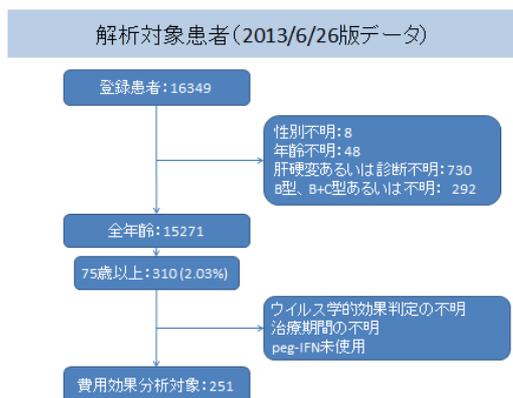
費用の計算のために、性別・治療期間に応じて pegIFN・リバビリンの治療費用を計算した。治療後の費用として、著効の患者では通院経過観察費用（100,000 円/年）を考慮し、著効以外の患者では慢性肝炎外来費用（180,000 円/年）を考慮した。生産性費用は高齢者のため考慮しなかった。pegIFN 29,550 円/週、リバビリンは男性 3,068 円/日、女性 2,301 円/日とした。

効果として著効の患者では効用値 1、著効以外では効用値 0.8 と設定した。治療後の生存は平均余命に従うとし、肝硬変・肝細胞癌への進展は今回考慮しなかった(保守的な評価と考えられた)。

一次元感度分析として、著効以外の患者の効用値 0.8 を 0.95 まで増加させ影響を評価した。確率的感度分析として、著効以外の患者の効用値と治療後の費用の影響を評価した。著効以外の患者の効用値は 0.7-0.9 の均一分布、治療後の費用は ± 50% の均一分布を考慮した。

割引率は 3% とした。解析は STATA SE ver.13 にて実施した。

C. 研究結果

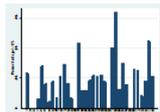


(図 1) 解析対象患者

2013 年 6 月のデータを使用した。全登録患者 16349 人中、効果と安全性の解析対象者は

310 人 2.03% であった。費用対効果の検討対象は 251 名であった。

患者特性 75歳以上310例

- 年齢 平均(標準偏差)(範囲): 76.7(2.0) (75-84)
- 性別 男女: 155(50%) / 155(50%)
- 都道府県別 75歳以上割合: 
- 初回/再治療: 223(72.6%) / 84(27.4%)
- F0-F4: 1(1.4%)/27(37.5%)/24(33.3%)/20(27.8%)/0(0%)
- PegIFN a2a or a2b: 270(87.1%)
- Ribavirin併用: 227(73.2%)
- Telaprevir: 0
- ウイルス型 1・2・3: 197(65.5%) / 104(34.6%) / 0(0%)
- 高ウイルス量 (RT-PCR>=5LogIU/ml, アンプリコア>=100KIU/ml): 255(82.8%)
- ALT 中央値(四分位範囲): 45(29-71)
- 血小板数 中央値(四分位範囲): 14.1 (11.4-17.6)x10⁴

(図 2) 75 歳以上後期高齢者の患者特性

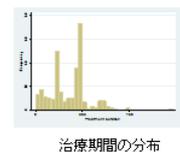
75 歳以上の患者の特性は図 2 のようであった。平均年齢は 76.7 歳、初回治療が 72.6%、リバビリン併用者は 73.2% であった。図中の棒グラフのごとく、多くの県で 75 歳以上を対象とした治療が実施されていた。

治療結果

	75歳未満	75歳以上	P<0.001
無効	2,659 18.5%	93 32.3%	
再燃	2,964 20.6%	61 21.2%	
著効	8,744 60.9%	134 46.5%	
Total	14,367	288	

	75歳未満	75歳以上	P<0.001
投与中止	2,502 16.8%	99 32.4%	
投与完遂	12,403 83.2%	207 67.7%	
Total	14,905	306	

	75歳未満	75歳以上	P<0.001
副作用による中止	1,463 9.8%	71 22.9%	
Total	14,961	310	



(図 4) 効果と安全性

著効率は 46.5% であり、75 歳未満に比べると効果は劣ったが、それでも一定の効果は確認された。投与中止になったのは 32.4% であり、副作用による中止が 22.9% であった。

「著効」と関連する要因				
	Odds Ratio	P値	95% 信頼区間	
年齢	1.10	0.185	0.95	1.28
性別	1.22	0.483	0.70	2.10
初回/再治療	0.57	0.079	0.31	1.07
ウイルス型(2型)	2.77	0.001	1.54	4.97
高ウイルス量	0.12	<0.001	0.05	0.29
ALT>=30	1.55	0.151	0.85	2.81
血小板数>=15万	1.88	0.028	1.07	3.31
pegIFN使用	0.96	0.932	0.40	2.31
ribavirin併用	1.85	0.083	0.92	3.73
_cons	0.00	0.257	0.00	115.14

n=271, ROC_AUC=0.7347, Hosmer-Lemeshow P=0.6951

(図5) 著効と関連する要因

著効と関連する要因を図5に示した。ウイルス型、ウイルス量、血小板数が著効と関連していた。

増分費用対効果比は、65歳以上であれば105万円/QALYであるところ、75歳以上では140万円/QALYであった。他の医療技術と比べても許容範囲内と考えられた。

一次元感度分析で、効用値0.9とすると280万円/QALY、効用値0.95とすると560万円/QALYであり、費用は上昇した。費用も考慮した確率的感度分析ではICERの最大が172万円/QALYであった。

D. 考察

広い地域で75歳以上の後期高齢者を対象とした治療が実施されていた。75歳以上ではそれ未満に比べて効果が小さく、中止に到ることは多いが、著効率は46.5%。と一定の効果は認められた。

費用対効果は、他の通常受け入れられている医療技術と同様で許容範囲内と考えられた。著効以外の患者の効用値に影響されるが、感度分析、保守的な前提でも頑健な結果と考えられた。

本研究の制約として、以下が考えられた。

- 1) IFN未使用患者との予後の比較ではない。
- 2) 個々の患者の背景詳細は不明。
- 3) 薬剤の量が不明。
- 4) 治療期間中のすべての費用は捕捉されていない。

5) 効用値は直接測定ではない。

6) 肝硬変、肝細胞癌などへの移行をモデル化していない。

E. 結論

広い地域で75歳以上の後期高齢者を対象とした治療が実施されていた。75歳以上ではそれ未満に比べて効果が小さいが、著効率は46.5%。と一定の効果は認められた。費用対効果は他の通常受け入れられている医療技術と同様で許容範囲内と考えられた。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) 新保卓郎 3. 診療ガイドラインの社会的意義と問題点 3) ガイドライン作成の社会的意義と評価および法的側面: 信頼されるガイドラインへ 日内会誌 2013;102: 2307-2312
- 2) Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and Tanaka Y. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan: Value Health 2013; 16: A485

2. 学会発表

- 1) 第110回日本内科学会総会・講演会、シンポジウム「ガイドライン作成の社会的意義と評価、法的側面」東京、2013年4月。
- 2) 第4回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、Meet the Expert、「臨床研究に関する倫理指針」と介入研究の倫理、仙台、2013年5月。
- 3) 第86回日本整形外科学会学術総会教育講演「トップジャーナルを目指す臨床研究の進め方」、広島、2013年5月。
- 4) 第51回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム「がん研究の透明性と出版倫理」、診療ガイドラインの利益相反管理、京都、2013年10月。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし