

201333004B

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 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 平尾 智広

平成 26 (2014) 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 11
平尾 智広、四柳 宏、五十嵐 中、依田 健志、吉岡 哲
2. (補) B型肝炎関連疾患、ワクチン接種用に関するデータについて 23
3. B型肝炎の再活性化対策の費用分析 62
赤沢 学、四柳 宏、五十嵐 中、内田 茂治
4. C型肝炎ウイルスの基本モデルの作成 76
須賀 万智
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 96
B、C型肝炎検診の費用推計に関する研究
B、C型肝炎検診の経済評価に関する研究
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛、渡辺 義隆
石田 博、須賀 万智、五十嵐 中
6. I. C型・B型慢性肝炎に対する標準治療についての 127
医療経済分析の先行研究調査
II. C型慢性肝炎に対する標準治療の費用対効果分析：
プロテアーゼ阻害薬を含む
石田 博、四柳 宏
7. 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 193
患者診療情報の収集について
正木 尚彦

8. 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 肝臓病が、仕事や家事に与えた影響の度合いに関する研究 八橋 弘	197
9. B型肝炎ワクチンの費用効果分析に関わる生産性損失の推定 佐藤 敏彦	206
10. ウイルス性肝疾患に係る医療費 池田 俊也、小林 美亜、下田 俊二	210
11. 肝炎の効用値に関する研究 杉森 裕樹、池田 俊也、平尾 智広、八橋 弘、依田 健志 早坂 信哉、田倉 智之、小田嶋剛、渡辺 優	216
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧	229

I. 總 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」費用効果分析を行った。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。

B型肝炎について、既存のセレクトィブワクチネーション下でユニバーサルワクチネーションを導入した場合の増分費用効果比（ICER）は、直接医療費のみを考慮した場合1,664万円、罹病による生産性損失を加えると1,598万円、さらに接種による生産性損失を加えると2,964万円がかかると推定され、費用対効果に優れているとは言えなかった。しかしその構造を見ると、①接種に関わる生産性損失、②ワクチン接種費用が大きく影響しており、施策として他のワクチンとの同時接種等による接種損失の削減、ワクチン接種費用の抑制が考えられた。

C型肝炎スクリーニング検査のICERは、直接医療費のみを考慮した場合245万円、生産性損失を入れると567万円となり、費用対効果に優れていると考えられた。

C型肝炎の治療について、TPRは他の治療法に比べて、コストが安く、QALYの改善も大きいと考えられた。

B型肝炎の検診、治療について、算出に必要な国内エビデンスが充分ではなく解析に至っていない。今後はB型肝炎の検査、治療等に関するデータの蓄積、疫学データの整備が望まれる。

研究分担者

正木尚彦 独立行政法人国立国際医療
研究センター
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
長谷川友紀 東邦大学医学部
池田俊也 国際医療福祉大学薬学部
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
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
田倉智之 大阪大学大学院医療経済産業
政策学
内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所
早坂信哉 大東文化大学スポーツ健康科

	学部健康科学科
小田嶋剛	日本赤十字社東京都血液センター
下田俊二	国立病院機構本部総合研究センター
依田健志	香川大学医学部公衆衛生学
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」費用効果分析を行った。

B. 研究方法

本研究で行われた作業は、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した。

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、C型肝炎のウイルス検診、C型肝炎の標準的治療のそれぞれについて、既に作成したモデルの微修正を行い、ICERの推定を行った

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、正木)

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、八橋)

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。

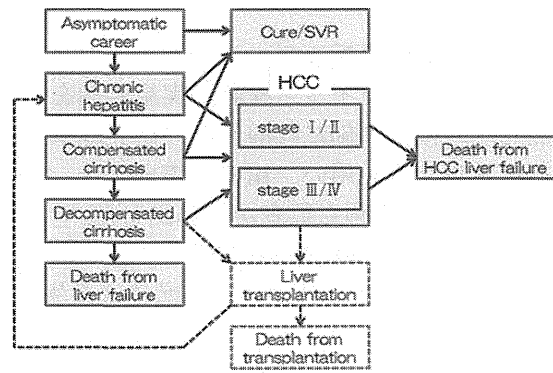


図2 HCV

C. 研究結果

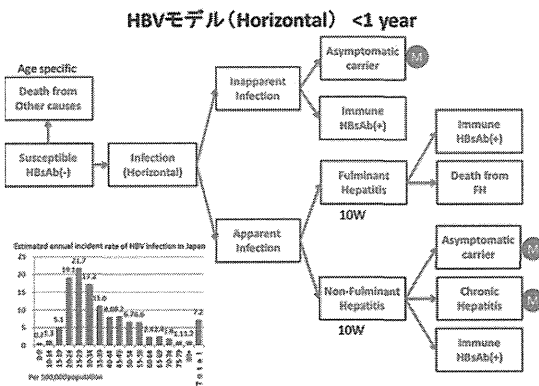
1) B型・C型ウイルス性肝炎の自然史の経済モデル(マルコフ)の作成

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。

2) 介入の経済モデルの作成と分析(ワクチン)

B型肝炎感染における経済評価モデルを作成し、既存の母子感染予防プログラム(セレクトティブワクチネーション)と、それに加えてすべての子供に予防接種を行うユニバーサルワクチネーションを導入した場合の費用対効果の推定を行った。その結果、割引率3%とした場合のICERは、直接医療費のみを考慮した場合1,664万円、罹病による生産性損失を加えると1,598万円、さらに接種による生産性損失を加えると2,964万円がかかると推定された。

急性期



慢性期

HBVモデル(common) Markov (one year)

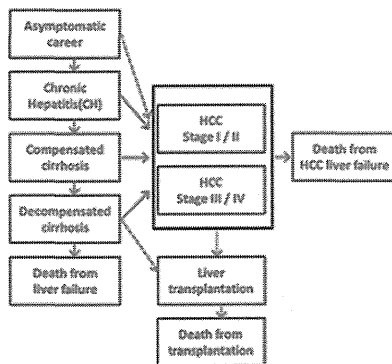


図1 HBV

全費用のうち、①接種に関わる生産性損失、②ワクチン接種費用の割合が大きく、それぞれ43%、55%を占めていた。施策として他のワクチンとの同時接種等による接種損失の削減、ワクチン接種費用の抑制が考えられる。

ワクチン接種費用については、現行の18,474円(1回あたり6,158円)から5,000円~6,500円以下(1回あたり1,670円~2,160円以下)に抑えた場合、ICERが500万円~600万円以下となり、費用対効果が良くなる可能性がある。ただし前述の接種損失を除外した場合である。

(検診)

文献からわが国における肝炎検診について、検診受診率、検診結果の陽性率、精密検査受診率、精検受診者の有病率等を明らかにした。C型肝炎検診の経済評価では、研究班で別途開発したマルコフモデルを用

い、検診部分の分析モデルでは健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検診の実施要領を参照した。検診単価には前年度の研究成果から得られた値を用い、精密検査単価は2012年の診療報酬点数表から算出した。スクリーニング受診者の判定結果の分布として2011年度の地域保健・健康増進事業報告（健康増進編）の結果を用い、スクリーニング単価を6,000円、HCV抗原精密検査単価を8,700円、HCV核酸増幅検査単価を11,840円、スクリーニング受診率を20%、割引率を3%とした場合の増分費用効果比

（Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER）は1QALYあたり2,413,948円（生産性損失を含めない）、5,775,722円（疾病による生産性損失と検査受診のための生産性損失の両者を含む）であった。B型肝炎検診が陽性であり、その後の医療機関受診時に軽度異常と診断された者が、年齢階級別にみて慢性肝炎に移行する割合等は不明であった。

B型肝炎のスクリーニング検査については国内のエビデンスが充分ではなく解析に至っていない。

（標準的治療）

テラプレビル+ペグインターフェロン（PegIFN）+リバビリン（RBV）の3者併用療法（TT）とそれ以前の標準治療であったPegIFN+RBV療法群（DT48W）と治療開始後12週以降、24週間までにHCV RNAが陰性となるLate virological responder（LVR）に対して24週間の追加治療を行う

（DT72W）群、および、抗ウイルス療法を行わない群（BSC）の費用対効果の比較を行った。

モデル：基本モデルは昨年度までに作成したMarkovモデルを用い、費用、生産性損失などのパラメータを追加した。シミュレーションは1年サイクルで分析の時間軸は生涯、50歳の cohorts（男性：50%）に対して医療費支払い者の立場、あるいは、社会の立場（労働性損失を含む）で行った。

基本ケースでの費用対効果：TTは、DT48WおよびDT72Wに対して1.9～2.4年の期待余命の延長（割引なし）、3%の割引で1.1～1.3QALYの改善が見込まれるのに対し、生涯費用で71万～91万の減少が見込まれた。

B型肝炎による標準治療については国内のエビデンスが充分ではなく解析に至っていない。

3) 分析に必要な基礎的情報の整備

3-1) 医療費の推定

B型肝炎、C型肝炎の病態別の医療費の推計を行った。B型肝炎、C型肝炎ともに重症度が高くなるについて、医療費は上昇していた。アウトライアーを処理した場合、B型肝炎の「肝細胞癌（ステージⅢ、Ⅳ）」「肝硬変（非代償性）」のそれぞれの医療費は、「無症候性キャリアあるいは慢性肝炎（非活動性）」の約6倍、約20倍となっていた。C型肝炎では、「肝細胞癌（ステージⅢ、Ⅳ）」「肝硬変（非代償性）」のそれぞれの医療費は、約6倍、約16倍となっていた。

3-2) 生産性損失の推定

本研究では、本人が一時的な欠勤等により生産が失われた部分(absenteeism)について推定を行った。

・転職や失職による生産性損失
慢性肝炎（非活動性）が8.5%、慢性肝炎（活動性）が20.3%、肝硬変（代償性）が26.4%、肝硬変（非代償性）が47.2%、肝細胞がんが39.5%となった。

・外来通院および入院による生産性損失
・B型肝炎罹患による全体の生産性損失
「転職・失職による生産性損失」と「外来通院および入院による生産性損失」を足し合わせて、罹患による生産性損失とし、病態毎の%生産損失を算出した。

各病態の%生産性損失から、賃金センサスより男女の全年齢の年間平均賃金を投入し罹患に伴う生産性損失計算したところ、選択的接種戦略（セレクトティブ接種）で8.4

億円、全員接種戦略（ユニバーサル接種）で 2.2 億円（100 万人あたり、割引 3%）となった。

・ワクチン接種に伴う生産性損失

一人接種一回あたりの生産性損失は 100 万人当たりセレクトティブ接種で 0.6 億円、ユニバーサル接種で 141.2 億円となり、ユニバーサル接種で 140.6 億円の増加となった

・肝硬変、肝癌患者を対象に、肝臓病が仕事や家事に与えた影響の度合いとその要因 B 型肝炎を成因とした場合、（入院回数）と（外出可能か否か）が、C 型肝炎を成因とした場合、（外出可能か否か）と（通院頻度）と（月医療費）が、その他の肝疾患の場合、（外出可能か否か）と（通院頻度）が、大きな構成要因であること、またそれらの要因の重なりで、85%から 90%前後の頻度で、肝臓病が仕事や家事に影響を与えていた。

3-3) 効用値の推定

病態のうち、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）については、肝炎外来患者より得られた平成 24 年度 EQ-5D5L による調査結果から推計を行った。急性肝炎、劇症肝炎、肝細胞がん（I/II）、肝細胞がん

（III/IV）、肝移植後、については、同研究班の杉森らによる肝臓専門医より得られた効用値推計を用いた。

3-4) 診療データの収集

全国 34 拠点病院、および、国立国際医療研究センター国府台病院から計 4,657 例（B 型 1,400 例、C 型 2,937 例、重複 42 例、診断空欄 40 例、直接香川大学へ送付分 238 例）の患者診療情報が集積された。これらは、費用推定、生産性損失の推定に用いられた。

D. 考察

本研究では B 型肝炎における UV 導入、C 型肝炎のスクリーニング検査、C 型肝炎

の標準的治療について費用効果分析を行った。

B 型肝炎について、既存の SV 下で UV を導入した場合の ICER は、直接医療費のみを考慮した場合 1,664 万円、罹病による生産性損失を加えると 1,598 万円、さらに接種による生産性損失を加えると 2,964 万円がかかると推定され、費用対効果に優れているとは言えなかった。

しかしその構造を見ると、①接種に関わる生産性損失、②ワクチン接種費用が大きく影響しており、施策として他のワクチンとの同時接種等による接種損失の削減、ワクチン接種費用の抑制が考えられた。

C 型肝炎スクリーニング検査の ICER は、直接医療費のみを考慮した場合 245 万円、生産性損失を入れると 567 万円となり、費用対効果に優れていると考えられた。

C 型肝炎の治療について、TPR は他の治療法に比べて、コストが安く、QALY の改善も大きいと考えられた。

B 型肝炎の検診、治療について、算出に必要な国内エビデンスが充分ではなく解析に至っていない。今後は B 型肝炎の検査、治療等に関するデータの蓄積、疫学データの整備が望まれる

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. *Hepatology 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

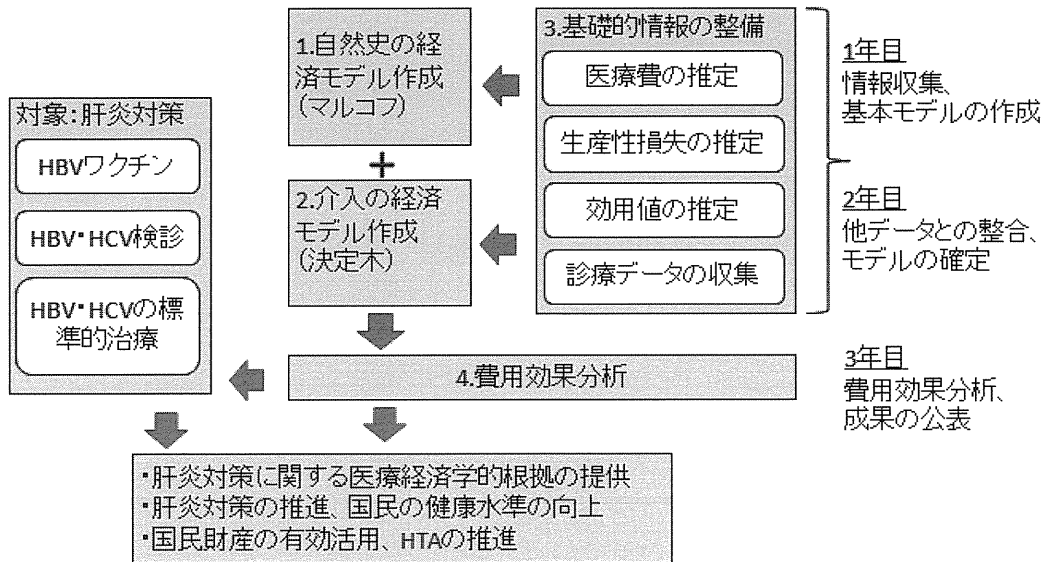
論文発表

- [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 の指 標 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. *Hepatology* 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, Yatsuhashi 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, Yatsuhashi 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, Yatsuhashi 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. *Hepatology Res.* 41(12) 1216-1222 2011
- [7] Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi 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. *Hepatology Res.* 42(2) 139-149 2012
- [8] 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

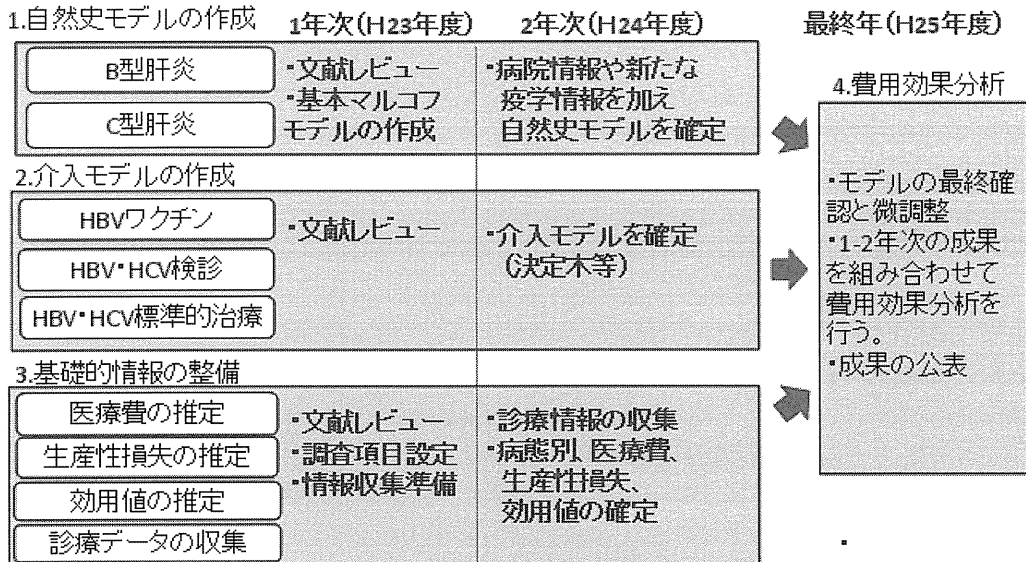
- ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res.* 42(10) 958-965 2012
- [9] 正木尚彦. ウイルス肝炎検診と病診連携の重要性と進めかた. *Medical Practice.* 28(8) 1453-1457 2011
- [10] 正木尚彦. 肝炎をめぐる医療政策. *医学のあゆみ* 240(12)997-999 2012
- [11] 正木尚彦. (山本和秀監修, 考田雅彦・能祖一裕編集). 急性肝炎サーベイランスの現状. わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011. 中外医学社, 東京 20-25 2012
- [12] 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
- [13] Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara 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 epatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 48(3) 382-90 2013
- [14] 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
- [15] 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学会雑誌* 13(1) 2-6 2012
- [16] 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
- [17] Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M: Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* doi: 10.1002/hep.26635. 2013
- [18] 村田一素, 正木尚彦. C型肝炎の自然予後—無治療住民検診における長期予後の検討— *肝胆膵* 66(3) 417-422 2013
- [19] 正木尚彦. ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など. 特集 ウイルス肝炎の新展開 診断と治療 101(9) 1375-138 2013
- 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 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.
- [5] 須賀万智, 五十嵐中, 赤沢 学, 依田健志, 石田博, 北澤健文, 正木尚彦, 八橋弘, 四柳宏, 池田俊也, 佐藤敏彦, 杉森裕樹, 早坂信哉, 長谷川友紀, 平尾智広. 日本のデータに基づく C 型肝炎ウイルス感染のマルコフモデルの構築と検診・治療効果の推計. 第 24 回日本疫学会、仙台 2013
- [6] 正木尚彦、溝上雅史 国立病院機構共同研究[肝疾患]グループと都道府県肝疾患診療連携拠点病院網との今後の関わりについて 第 66 回国立病院総合医
- 学会シンポジウム 28 肝疾患共同研究の軌跡と今後の展望 神戸 2013
- [7] Haku Ishida, Isao Sakaida, Shuji Terai, et. al. Cost-effectiveness of 72-week vs. 48-week Peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis c genotype-1 infected Japanese patients. SMDM Asia-Pacific Singapore 2013
- [8] Masaki N, Yamagiwa Y, Mizokami M. Regional differences should be considered for the more effective interferon treatment of chronic hepatitis C: Evidences on Japanese nation-wide database. APASL Liver Week 2013 Singapore 2013
- 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（二年次）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）
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 四柳 宏（東京大学医学部大学院研究科 生体防御感染症）
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）
吉岡 哲（香川大学医学部 公衆衛生学）

研究要旨

・既存のセレクトィブワクチンプログラム（SV）下でユニバーサルワクチンプログラム（UV）を導入した場合、完全な状態で1年間の生存（1QALY）を獲得するためには、直接医療費のみを考慮した場合1,664万円、罹病による生産性損失を加えると1,598万円、さらに接種による生産性損失を加えると2,964万円がかかると推定された。

・全費用のうち、①接種に関わる生産性損失、②ワクチン接種費用の割合が大きく、それぞれ43%、55%を占める。施策として他のワクチンとの同時接種等による接種損失の削減、ワクチン接種費用の抑制が考えられる。

・ワクチン接種費用については、現行の18,474円（1回あたり6,158円）から5,000円～6,500円以下（1回あたり1,670円～2,160円以下）に抑えた場合、ICERが500万円～600万円以下となり、費用対効果が良くなる可能性がある。ただし前述の接種損失を除外した場合である。

A. 研究目的

わが国ではHBV感染予防対策として、母子感染予防プログラムが行われている。これは高リスクの母を同定し、その児に対してワクチン接種を含む予防措置をとるもので、導入以来多くの成果を上げてきている（セレクトィブワクチンプログラム、以下SV）。しかし世界全体ではすべての児に対してワクチン接種を行うユニバーサルワクチンプログラム（以下UV）が一般的で、現時点でUV政策を導入していないのは、本邦及び欧州の数か国である。近年我が国では人の移動の流動化等による水平感染の増加、慢性化率の高いジェノタイプの増加等から、UV政策の導入を推奨する声が多い。本研究ではSV施行下でUVを導入した場合の費用対効果について評価を行った。

B. 研究方法

1) 医療経済評価

保健医療における介入を経済的視点で評価する方法には様々な方法がある。その基本は、ある効果を生み出すのに、どの程度費用が掛かるかを推定するもので、費用（分子）/効果（分母）で表される。代表的なものとして、費用便益分析（CBA）、費用効果分析（CEA）、費用効用分析（CUA）がある。本研究では諸外国で一般的に行われているCUAを行った。

2) 疾病モデルの作成

医療経済評価を行うために疾病モデルを作成した。先行研究、わが国の状況、ウイルス性肝炎に関する専門医の意見を取り入

れて、1 介入モデル、2 マルコフ型の病態推移モデルを作成した (図 1)。モデルは複数の病態からなり、一定の時間 (1 年) 毎に、一定の確率で他の病態に移行する。パラメータの推定、選択については、本章後半の「(補) B 型肝炎関連疾患、ワクチン接種用に関するデータについて」に詳細に記載している。

3) 推定に必要なデータ

推定に必要なデータ及び情報源は以下のとおりである。

- ・垂直感染に関する疫学情報、各病態における年あたり移行確率 ((補) B 型肝炎関連疾患、ワクチン接種用に関するデータについて)
- ・各病態の効用値 (杉森分担者)
- ・各病態の医療費 (池田分担者)
- ・各病態の生産性損失 (佐藤協力者)
- ・再活性化の情報 (赤沢分担者)

4) モデルの条件

経済モデルの基本条件を以下に示す。

- ・比較: SV と UV
- ・分析の視点: 社会的視点
- ・分析サイクル: 1 年
- ・期間: 生涯、90 歳
- ・割引率: 3%
- ・設定: 100 万人の出生コホート

直接医療費のみ、罹病損失 (罹患することによって生じる費用)、接種損失 (接種を受けるために生じる損失) の 3 パターンを算出した。

5) 評価指標

- ・増分費用効果比、ICER (Incremental cost-effectiveness ratio)
- ・患者数、死亡者数の推定値

6) 感度分析

作成した疾病モデルは、いくつかの仮定のもとに作成されている。以下の項目について、感度分析を行った。

- ・割引率
0%、1%、2%、3%、4%、5%
- ・HBV 水平感染率
上位推計、下位推計
- ・小児期・未成年期の水平感染率
推定値の 2、3、4、5 倍
- ・再活性化
再活性化を含む、含まない
- ・医療費
推定値の 50% 減、50% 増
- 6) インパクトの推定
・ワクチン価格

分析は TreeAge Pro 2013 を使用した。

C. 研究結果

1) ICER、生涯リスク

既存の SV に UV を導入した場合の ICER、生涯リスクを示す。

ICER 割引率 3% (表 1)

直接医療費のみ	1,663 万円
直接医療費+罹病	1,598 万円
直接医療費+罹病+接種	2,964 万円

ICER 割引率 1% (表 2)

直接医療費のみ	585 万円
直接医療費+罹病	473 万円
直接医療費+罹病+接種	985 万円

出生コホート 100 万人あたりの生涯リスク (表 3)

肝細胞がん	SV	UV
患者数	60 名	→ 12 名
死亡数	52 名	→ 11 名

肝硬変	SV	UV
患者数	10 名	→ 2 名
死亡数	5 名	→ 1 名

3%割引率モデルによる QALY は、SV では 31.037 年、UV では 31.038 年と計算された。出生児 100 万人あたりでは 1,034QALY の増加となる。一方、直接費用

はSVでは14.5億円、UVでは186.5億円必要となり、追加費用は172億円となる。生産性損失(罹病と接種)を加えた費用は、それぞれ25.9億円、332.4億円となり、追加費用は306.5億円となる。これらより、既存のSV下でUVを導入した場合、完全な状態で1年間の生存(1QALY)を獲得するためには、直接医療費のみを考慮した場合1,664万円、罹病による生産性損失を加えると1,598万円、さらに接種による生産性損失を加えると2,964万円がかかると推定された。

2) 感度分析

・割引率(表4)

本分析では割引率3%を基本とした。割引率0%では、585万円(直接医療費のみ)、474万円(直接医療費+罹病)、985万円(直接医療費+罹病+接種)、5%ではそれぞれ2,220万円、2,182万円、3,985万円であった。

・HBV水平感染率(表5)

上位推計、下位推計の値((補)B型肝炎関連疾患、ワクチン接種用に関するデータについて、参照)について、上限値では、1,518万円(直接医療費のみ)、1,449万円(直接医療費+罹病)、2,699万円(直接医療費+罹病+接種)、下限値ではそれぞれ1,820万円、1,738万円、3,248万円であった。

・小児期・未成年期の水平感染率(表6、図3)

小児期、未成年期については十分な疫学情報がない((補)B型肝炎関連疾患、ワクチン接種用に関するデータについて、参照)。そこで、推定値の2、3、4、5倍の感染率を当てはめて推定を行った。

感染率を大きく見積もるほどICERは低くなる(費用対効果が良い)。

・再活性化(表5)

再活性化を含む場合では、1,630万円(直接医療費のみ)、1,531円(直接医療費+罹病)、2,897万円(直接医療費+罹病+接種)、

含まない場合ではそれぞれ1,664万円、1,598万円、2,964万円であった。再活性化率について現在調査が進行中である。本研究では、パラメータに相当の幅を持たせた推定を行ったがICERには大きな影響はなかった。

・医療費(表5)

推定値の50%減では、1,649万円(直接医療費のみ)、1,583万円(直接医療費+罹病)、2,949万円(直接医療費+罹病+接種)、50%増ではそれぞれ1,678万円、1,612万円、2,978万円であった。

3) ワクチン価格のインパクト

本研究では我が国の実勢に鑑み、ワクチン接種に掛かる費用を18,474円(1回あたり6,158円)と設定した。費用対効果の基準となるICERは定まっていないが、諸外国の例をとると500万円~600万円付近を選択する人が多い。

そこでICERが500万円、600万円となるワクチン費用を推定したところ、直接医療費のみを考慮した場合4,819~5,856円(一回当たり1,606~1,952円)、直接医療費に罹病損失を加えた場合5,494~6,531(一回当たり1,831~2,177)円となった、接種損失を加えた場合はICERが600万円を超えるため均衡点は見いだせなかった。

D. 考察

本研究では、既存のSV下でUVを導入した場合の費用効果分析を行った。その結果、完全な状態で1年間の生存(1QALY)を獲得するためには、1,664万円、罹病による生産性損失を加えると1,598万円、接種による生産性損失を加えると2,964万円がかかることが分かった。費用対効果に関するICERの基準はにないが、500万円~600万円を一応の目安とすることが多く、本分析の結果からは費用対効果に優れているとは言えなかった。

しかしその構造を見ると、①接種に関わる生産性損失、②ワクチン接種費用が大き

く影響しており、例えば接種に関わる生産性損失は、全費用 332 億円のうち 146 億円 (43%)、接種費用は 184 億円 (55%) を占めており、施策として他のワクチンとの同時接種等による接種損失の削減、ワクチン接種費用の抑制が考えられた。

本推定には多くのデータを採用したが、その一部は十分な情報がないため、数理的な推定を行った。また、古い情報や外国の情報を用いたものもある。用いたデータ及びその処理プロセスについては、すべて本章末の「補 B 型肝炎関連疾患、ワクチン接種用に関するデータについて」に記載しており、今後の情報更新を容易とした。

結 論

・既存の SV 下で UV を導入した場合、完全な状態で 1 年間の生存 (1QALY) を獲得するためには、直接医療費のみを考慮した場合 1,664 万円、罹病による生産性損失を加えると 1,598 万円、さらに接種による生産性損失を加えると 2,964 万円がかかると推定された。

・全費用のうち、①接種に関わる生産性損失、②ワクチン接種費用の割合が大きく、それぞれ 43%、55% を占める。施策として他のワクチンとの同時接種等による接種損失の削減、ワクチン接種費用の抑制が考えられる。

・ワクチン接種費用については、現行の 18,474 円 (1 回あたり 6,158 円) から 5,000 円~6,500 円以下 (1 回あたり 1,670 円~2,160 円以下) に抑えた場合、ICER が 500 万円~600 万円以下となり、費用対効果が良くなる可能性がある。ただし前述の接種損失を除外した場合である。

E. 参考文献

- [1] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S45-55.
- [2] 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

- [3] 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.
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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.
- [7] Redeker AG. Viral hepatitis: clinical aspects. *Am J Med Sci*. 1975;270:9-16.
- [8] 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.
- [9] 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
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Harris A, Yong K, Kermod 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.
- [13] 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.
- [14] Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:433-437.
- [15] Pearce N, Milne A, Moyes C. Hepatitis B virus: the importance of age at infection. *N Z Med J*. 1988;101:788-790
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 地域がん登録
- [25] 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.

- [26] 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.
- [27] 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 2011. 移植 46(6): 524-536.
- [28] Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Tanaka T, Ishikawa Y, Minegishi K, Gotanda Y, Yugi H, Uchida S, Satake M, Mizoguchi H, Tadokoro K. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfus Med.* 2009 Aug;19(4):172-9. doi: 0.1111/j.1365-3148.2009.00930.x.
- [29] 田中憲一, 芹川武大, 水落利明. HBワクチンの効果に関する臨床的検討. 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: 9-34, 2010
- [30] Weekly epidemiological record No. 40, 2009, 84, 405 - 420 <http://www.who.int/wer>
- [31] World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2). <http://www.who.int/emc>, 2002
- [32] 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. B型肝炎. 予防接種の手引き(第 11 版), 近代出版: pp 302-303, 2006
- [33] 森島恒雄, 藤井洋輔, 長岡義晴. B型肝炎母子感染全国実態調査アンケート. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策事業)「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」・平成 23 年度総合・分担研究報告書:14-18
- [34] Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2006 Feb 11;332(7537):328-36. Epub 2006 Jan 27.
- [35] 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、稲葉未知世、深澤一雄、渡辺博、高見澤裕吉. HBV 母子感染予防対策の比較検討—厚生省方式、千葉大方式、獨協医大方式—. *日産婦関東連会誌* 45 : 381—384, 2008
- [36] 吉澤浩司. 肝炎ウイルス(HBV と HCV)の母子感染と対策. *肝胆膵* : 55(2) : 237-244, 2007
- [37] 稲葉 憲之. B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の再検討. *日産婦誌* 57 卷 9 号, N460-N464. 2005
- [38] 白木和夫、長田郁夫. 平成 11 年度厚生科学研究補助金(こども家庭総合事業)分担研究報告書ウイルス母子感染防止に関する研究—B型肝炎母子感染防止実施状況のモニタリングシステムの構築— 43-46. 2000
- [39] Shiraki K, Yoshihara N, Kawana T, et al. Hepatitis B surface antigen and chronic hepatitis in infants born to asymptomatic carrier mothers. *Amer J Dis Childr* 1977; 131: 644—647
- [40] Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 746—749
- [41] Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus