

6-2) 慢性肝炎

| | | |
|------|----------|--------|
| 慢性肝炎 | → 慢性肝炎 | 97.17% |
| | → 代償性肝硬変 | 2.0% |
| | → 肝細胞がん | 0.55% |
| | → 死亡 | 0.28% |
| | 計 | 100% |

Harris のデータを採用した。

- 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.

| | | |
|------|----------|--------|
| 慢性肝炎 | → 慢性肝炎 | 97.17% |
| | → 代償性肝硬変 | 2.0% |
| | → 肝細胞がん | 0.55 |
| | → 死亡 | 0.28% |

その他の研究データを示すが、大きな相違はない。

- Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. J Hepatol. 1998 Jun;28(6):930-8.

1980-1995 年に腹腔鏡あるいは肝生検で慢性肝炎と診断された 2215 名（男性 1544、年齢の中央値 44 歳）のうち、B 型慢性肝炎患者 610 名では肝硬変の累積罹患率が、5 年・10 年・15 年で、8.0%、21.2%、37.0%、肝細胞がんが 2.1%、4.9%、18.8%であった。

モデルに合致する年間移行確率

| | | |
|-------|---------|------|
| 慢性性肝炎 | → 肝硬変 | 2.6% |
| | → 肝細胞がん | 0.5% |

- 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.

慢性性肝炎 → 肝硬変 2.6%
 → 肝細胞がん 1.1%
 → 免疫獲得 0.6%
 → 死亡 3.1%

- 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.

慢性肝炎 → 肝硬変 3.86%
 → 肝細胞がん 1.5%

- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23:47-58. 自然史のレビュー文献

慢性肝炎から肝硬変への移行は年間 2-5%、5年間の累積で 8-20%である。

慢性肝炎から肝細胞がんへの移行は年間 1%である。

慢性肝炎の 5年生存確率は 99-100%である。

6-3) 代償性肝硬変

代償性肝硬変 → 代償性肝硬変 91.1%
 → 非代償性肝硬変 3.9%
 → 肝細胞がん 1.5%
 → 死亡 3.5%
 計 100%

Hung のデータを採用した。Harris は肝硬変のみの分類で代償性、非代償性の設定はない。

- 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.

非代償性肝硬変 3.9% (3.4-9.5)
 肝細胞がん 1.5% (1-11.3)
 死亡 3.5% (2-13.1)

Hung は Fattovich のデータを参照している。

- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23:47-58. 自然史のレビュー文献

代償性肝硬変から非代償性肝硬変への移行確率は年間 3.3%、5 年累積で 16%である。

代償性肝硬変から肝細胞がんへの移行確率は年間 2.2%、5 年累積で 9%である。

代償性肝硬変の 5 年生存率は 80-86%（年間死亡 3.5%）である。

- Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP study group on hepatitis B virus and cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:77-82.

349 名の欧州人の代償性肝硬変を経過観察（86%男、平均年齢 44 歳）、5 年間の肝細胞がん罹患は 6%、非代償性肝硬変は 23%であった。

代償性肝硬変 → 肝細胞がん 1.2%
→ 非代償性肝硬変 5.1%

その他の研究データを示す。Kanwal と Hutton は同じデータを参照し推定している。

- Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Spiegel BM. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2005 May 17;142(10):821-31.

非代償性肝硬変 7.3% (3.5-10)
肝細胞がん 3.4% (1-12)
死亡 4.9% (2-14)

- 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.

非代償性肝硬変 7.0% (3.4-9.5)
肝細胞がん 3.3% (1-11.3)
死亡 4.8% (2-13.1)

6-4) 非代償性肝硬変

| | | | |
|---------|---|---------|-------|
| 非代償性肝硬変 | → | 非代償性肝硬変 | 72.8% |
| | → | 肝細胞がん | 5.0% |
| | → | 死亡 | 22.2% |
| | | 計 | 100% |

Hung のデータを採用した。Harris は肝硬変のみの分類で代償性、非代償性の設定はない。

- 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.

| | |
|-------|-------|
| 肝細胞がん | 5.0% |
| 死亡 | 22.2% |

Hung は Fattovich のデータを参照している。

- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23:47-58. 自然史のレビュー文献

非代償性肝硬変の1年生存確率は55-70%、5年生存率は14-28%である。
年間死亡率37.5% (30-45%)、5年生存と整合を取ると年間30%

- Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP study group on hepatitis B virus and cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:77-82.

欧州における経過観察で、非代償性肝硬変後の5年生存確率は35%であった。年間20%

その他の研究データを示す。Kanwal と Hutton は同じデータを参照し推定している。

- Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Spiegel BM. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2005 May 17;142(10):821-31.

| | |
|-------|-------------|
| 肝細胞がん | 3.4% (1-12) |
| 死亡 | 19% (6-25) |

- 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.

肝細胞がん 3.3% (1-11.3)
 死亡 17.3% (5.8-22.1)

6-5) 肝細胞がん

肝細胞がん → 肝細胞がん 87.4%
 → 死亡 12.6%
 計 100%

HCC を stage I / II と stage III / IV と分け、それぞれの患者比で案分した。
 案分比 : HCC(stage I / II) 92.6%、HCC(stage III / IV) 7.4%

日本肝癌研究会 第 18 回全国調査

ステージ I / II には、肝切除症例のデータを採用する。年間推移確率 11.8%
ステージ III / IV には、TAE 症例のデータを採用する。年間推移確率 22.2%
案分すると 12.6%

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.

それぞれの年間推移確率の予測値と実測値はほぼ一致する。

| 切除 25,066 例 (1994-2005) | TAE 19,569 例 (1994-2005) |
|-------------------------|--------------------------|
| 1st year 11.8% | 1st year 22.2% |
| 2nd year 21.6% | 2nd year 41.0% |
| 3rd year 30.5% | 3rd year 55.8% |
| 4th year 38.3% | 4th year 67.4% |
| 5th year 45.8% | 5th year 75.8% |
| 6th year 51.9% | 6th year 81.9% |
| 7th year 58.0% | 7th year 86.0% |
| 8th year 63.1% | 8th year 89.3% |
| 9th year 67.5% | 9th year 92.2% |
| 10th year 71.0% | 10th year 93.5% |

肝移植は分析から外す。

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型肝炎の再活性化対策の費用分析

研究分担者 赤沢 学（明治薬科大学 公衆衛生・疫学）

研究協力者 四柳 宏（東京大学医学部附属病院 感染症内科）

五十嵐中（東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学）

内田茂治（日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部）

目的：B型肝炎ウイルス（以下HBV）の既往感染例において、強力な化学療法や免疫抑制療法を受けた場合、免疫力低下に伴うHBVの急激な増殖である再活性化を起こすことがある。この肝炎は劇症化しやすく予後が悪い。そのため、免疫抑制・化学療法を受ける患者は、あらかじめスクリーニング検査を行い、HBV再活性化リスクに応じたモニタリング、核酸アナログの予防投与を行うよう、B型肝炎対策ガイドラインとして定められている。本研究では、ユニバーサル接種化に関する費用効果分析を実施する上で、再活性化にかかる対策費用を考慮する必要があるため、その費用の推計を行った。

方法：免疫抑制・化学療法を施行予定の患者数は、保健統計データ並びに製薬企業担当者へのヒアリング内容をもとに、生物学的製剤使用（リウマチ患者）、リツキシマブ・ステロイド療法（悪性リンパ腫患者）、全身化学療法（固形がん患者）、造血細胞移植患者、臓器移植患者に分けて推計を行った。また、スクリーニング並びに予防投与にかかる費用はガイドライン並びに診療報酬点数をもとに計算した。ワクチン接種の有無、感染リスク、疾患別死亡等の情報を加味したマルコフモデルを構築し、支払者の立場から、1年間をサイクルに、90年間にかかる費用推計を行った（割引率は年率3%で計算した）。

結果：再活性化対策にかかる費用は、セレクトティブ接種で688円/人、ユニバーサル接種で350円/人となり、差額は337円/人とワクチン接種費用（13,403円/人）よりも大幅に少なかった。一元感度分析の結果、割引率と水平感染リスク以外、特に再活性化リスクを変動させても推計費用に大きな影響はなかった。

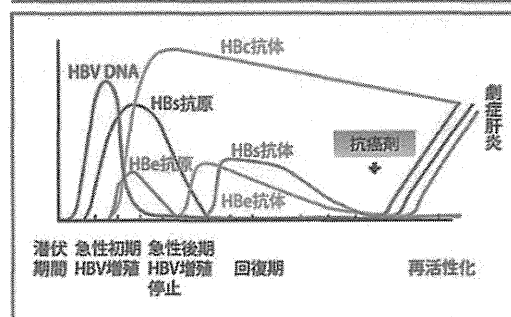
考察：ユニバーサル接種化の費用効果分析に、再活性化を予防するための対策費用を盛り込む必要があるが、その影響は限定的であると考えられた。今回の検討では、ガイドラインに従って再活性化対策が行われていると仮定して費用推計を行ったが、その実施状況並びに再活性化リスクに関して、実データに基づいてより詳細に解析する必要があると考えられた。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（以下 HBV）の感染経路は、母子感染を主とする垂直感染と、性交渉や針刺し事故を主とする水平感染とに大別される。垂直感染の場合は、免疫機能が未熟な時期に HBV に感染するため持続感染となり、10%程度は慢性肝炎に移行する。しかし多くの場合、HBV は無症状のまま体内に残存し続け、通常 HBs 抗原は陽性を呈する（HBV 無症候性キャリア）。一方、主に成人してから感染する水平感染では、90%以上の症例は自然治癒するか、急性肝炎を起こしても一過性感染として終息する。感染が慢性化せず一過性に経過すれば HBV は完全に排除され、臨床的には治癒した状態（HBV 既往感染例）と判断される。この時、HBs 抗原は陰性化し、HBs 抗体や HBe 抗体が陽性となる。

しかし、HBV 既往感染例でも、血液中あるいは肝臓中には微量ながら HBV の遺伝子が残存しており、強力な化学療法や免疫抑制療法を受けた場合に、免疫力低下に伴い HBV が急激に増殖することがある。これを「HBV の再活性化」という。特に、HBV 既往感染例の再活性化に起因する肝炎を「de novo の B 型肝炎」といい、劇症化しやすく生命予後が悪い。また、原疾患の治療を困難にさせるため発症そのものを阻止することが重要である。

図2.B型肝炎の既往感染例からの再活性化



その対策として、厚生労働科学研究班（代表坪内博仁先生）では「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（2011 年 9 月作成、10 月改訂、2012 年 9 月再改訂）」を作成した（図 1）。それによると、「免疫抑制・化学療法を施行する場合、全例にスクリーニング検査を行い、HBV 再活性化のリスクを評価する。HBs 抗原陽性の場合、再活性化のリスクが高いため、免疫抑制・化学療法を施行する前に核酸アナログの予防投与を開始する。HBs 抗原陰性の場合、HBe 抗体と HBs 抗体を測定し、どちらかが陽性の場合、再活性化のリスクありと判断して HBV-DNA の測定を行う。HBV-DNA が陽性であれば核酸アナログの予防投与、陰性であれば 1～3 ヶ月に 1 回のモニタリングを行い、陽性になった時点で核酸アナログの予防投与を行う。」という再活性化を予防するための具体的な診療行為が定められている。

本研究では、免疫抑制・化学療法を施行予定の患者には、ガイドラインに従った診療行為が行われると仮定して、その費用の推定を行うと共に、再活性化対策を加味した B 型肝炎ワクチンの費用効果推定に与える影響を考察する。

B. 研究方法

1) 想定するワクチンプログラム

母子感染予防として実施されているリスクの高い児を対象にしたセレクトティブ接種：母子感染予防プログラムの対象者 2635 人（出生 100 万人当たり）並びに生まれた児、全員を対象にするユニバーサル接種：新生児の 95%が接種すると仮定した場合 95 万人（出生 100 万人当たり）とした。

なお、母子感染防止対策（1986 年 1 月に公費負担開始）以降に生まれた世代（満 27 歳以下）での垂直感染はほぼなく、性交渉による感染も減少傾向であるが、現時点で入手できる罹患率や生命予後のデータを使ってシミュレーションによる推計を行うこととした。

2) 免疫抑制・化学療法を施行予定の患者数（治療を受けるものの年齢分布）

2010 年の国勢調査データを基に、各年齢別の人口を求め母集団とした（表 1）。

生物学的製剤使用（リウマチ患者等）：リウマチ・アレルギー対策委員会からの報告書（2011 年 8 月）によると、リウマチ患者 70-80 万人のうち生物学的製剤の使用が約 3 割（29%）との推定がある。これより年間の生物学的製剤の治療対象者を年間 23.2 万人とした。更に、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト、メトトレキサートの販売会社から、各製剤を使用する対象疾患別に、治療開始時の年齢分布や人数に関する情報を入手した。それらの情報を統合して、年齢階級別の対象者をまとめた（表 2）。なお、リウマチ以外の適応を持

つ製剤についても合算した。

リツキシマブ・ステロイド療法（悪性リンパ腫患者）：リツキシマブの販売会社から入手した情報により、B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者でリツキシマブの治療対象者を年間 1.4 万人と推定した。また、リツキシマブ使用者の年齢分布から、年齢階級別の対象者をまとめた（表 3）。

全身化学療法（固形がん患者）：国立がん研究センターがん対策情報センターの地域がん登録全国推計によるがん罹患患者は約 70 万人（2007 年）である。そのうち約 3 割が何らかの抗がん剤治療を受けると仮定し、全身化学療法の治療対象者を年間 21 万人とした。この値は DPC 病院における外来化学療法加算の対象者数とほぼ一致している。年齢階級別の推定がん罹患数（対人口 10 万人、2007 年）をまとめた（表 4）。

造血細胞移植患者数：日本造血細胞移植学会 JSHCT データセンターの 2012 年全国調査報告書より 2011 年の調査実績のデータを使って、年齢階級別の対象者数を推定した（表 5）。

臓器移植患者：移植法改正後の臓器提供の現状について書かれたレポート（大阪大学移植医療部福嶋教偉先生）による 2010 年の心臓、肝臓、腎臓、膵臓、肺の国内移植数を使い対象者数を計算した（表 6）。なお、年齢階級別の集計は、件数の多い腎移植の実績を基にした。

3) B 型肝炎の水平感染率

B 型肝炎の水平感染率は、年齢階級別の値を使った（表 7）。また、水平感染者のうち劇症肝炎の発症率を 1.5%（顕性感染

25%×劇症化6%)、その死亡率を52.8%とした。また、免疫抑制・化学療法の施行予定患者におけるスクリーニング時のHBs抗原陽性者とHBc抗体陽性者の割合を、日本赤十字社の安全技術調査会提出資料(2011年11月)の400ml献血者の検査陽性率から表8のように計算した。

4) 平均余命並びに疾患別死亡率

各年齢における自然死の死亡確率は2010年の完全生命表のデータを使った(図2:男女の平均値)。免疫抑制・化学療法の施行予定の患者については、原疾患の5年生存率のデータ(がん(全部位)の5年生存率58.6%、造血器移植後の5年生存率35.1%から年間死亡確率はがん患者0.10、移植患者0.19と仮定した。また、リウマチ患者の場合は自然死と同じ確率にした。

5) 分析の仮定

分析は以下の仮定条件をおいて行った:
①免疫抑制・化学療法を施行予定者はガイドラインに従った診療行為を行う、②免疫抑制・化学療法の施行中はモニタリング並びに核酸アナログの予防投与が必要、③がん化学療法(リツキシマブ含む)施行者は、治療期間とその追跡期間を合わせて2年間モニタリング、予防投与を継続する、④リウマチや移植患者の治療は一生継続する、⑤ガイドラインに従った診療行為によって劇症肝炎の発生は抑えられる、⑥母子感染予防によって児への垂直感染は新たに起こらない(水平感染のみを考慮)。

6) 費用推定に係るデータ(単価)

再活性化の予防対策費用として、表9の診療報酬点数(2013年時点)を用いた。

7) 推定モデル

図3に示した推定モデルを使用した。なお、分析は支払者の立場から、1年をサイクルとして、90年間分析、割引年率3%を基準として行った。なお、解析はTreeAgePro2013を用いて行った。

C. 研究結果

1. 100万人の出生コホートを用いた推定(マルコフモデルによる推定)

出生コホート100万人が現時点での年齢層別HBV感染率、がんやリウマチ等の罹患率に従った場合の再活性化対策にかかる費用についてマルコフモデルを使って推定した(1年サイクルで90年間分析)。なお、現行のセレクトィブ接種(接種者2,635人)並びに全ての出生児を対象にしたユニバーサル接種(接種者95万人)を行った場合のワクチン費用並びに再活性化対策にかかる費用(スクリーニング、モニタリング、核酸アナログ投与)をそれぞれ計算した。肝炎治療や原疾患治療にかかる費用については考慮しなかった。

プログラム実施にかかる費用については、以下のように計算した。セレクトィブ接種では、妊婦のHBs抗原スクリーニング(①100万人×880円×100%=880.0百万円)、HBs抗原陽性妊婦へのHBe抗原検査(②2,635人×2,069円×100%=5.5百万円)、母子感染予防対策(③HBe抗原陽性:877人×36,815円×98%=31.6百万円、④陰性:1,758人×25,495円×98%=43.9百万円、

ワクチン費用を含む)の総和として961.0百万円(①②③④の合計)。ユニバーサル接種ではセレクトィブ接種の戦略に加え、妊婦のHBs抗原スクリーニングで陰性となった母の児にワクチン接種を行うため、更にHBsAg陰性母の児へのワクチン接種(⑤)997,365人×13,403円×95%=12,699百万円を加えた13,660百万円(①②③④⑤の合計)となる。

その結果、割引率を年3%とした場合、セレクトィブ接種の合計費用は1,649百万円(うち再活性化対策費用688百万円)、ユニバーサル接種の場合は13,660百万円(うち再活性化対策費用350百万円)必要で、再活性化対策費用の削減は一人当たり337円とワクチン接種費用13,403円よりも大幅に少なかった(図4)。

感度分析として、割引率(年0%から5%)、水平感染リスク(現行から現行の5倍)、再活性化リスク(1%から10%)に変更した場合の結果を図5にまとめた。割引率並びに水平感染リスク以外は、推計費用に大きな変化を認めなかった。

D. 考察

ユニバーサル接種化の費用効果分析を行う場合、再活性化を予防するための対策費用を盛り込む必要がある。しかしながら、本費用推計の結果、その影響は限定的であると考えられた。一方、今回の検討では、ガイドラインに従って再活性化対策が行われていると仮定して費用推計を行った。しかしながら、疾患によってその対策遵守状況が異なる可能性があり、実臨床データを使って、その実施状況並びに疾患毎の再活

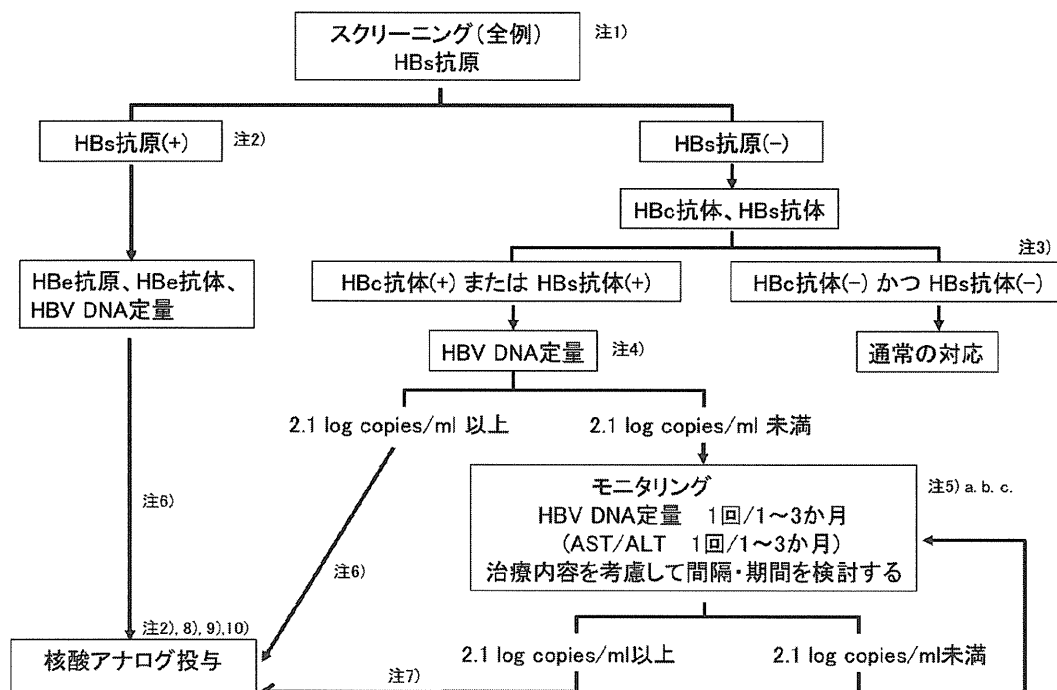
性化リスクに関して、より詳細に解析する必要があると考えられた。

E. 参考文献

1. 日本肝臓学会 B型肝炎治療ガイドライン(第1.2版). 2013年9月.
2. 持田智編 de novo B型肝炎 HBV再活性化予防のための基礎知識 医薬ジャーナル社
3. 坪内博仁 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—肝臓50(1):38-42, 2009.
4. 日本リウマチ学会 B型肝炎ウイルス感染, リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言(2011年10月17日改訂).
5. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2009;90(1):13-23.
6. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2011;46(1):9-16.
7. Ikeda M. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 43(1): 8-16, 2013.

8. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21(1):16-23
9. 白木和夫 B型肝炎ワクチンと母子感染防止 *モダンメディア* 50(12): 279-285, 2004.
10. 厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会報告書 2011年8月.
11. 国立がん研究センターがん対策情報センター地域がん登録全国推計 2007年
12. 日本造血細胞移植学会 JSHCT データセンター全国調査報告書 2012年
13. 福嶋教偉 移植法改正後の臓器提供の現状
14. 内田茂治 初回献血者におけるHBV曝露率 肝炎等克服緊急対策研究事業分担報告書 2012年
15. 各社 使用成績調査資料
- F. 研究発表
論文発表 投稿準備中
学会発表 ISPOR 6th Asia-Pacific Conference (平成 26 年 9 月 6-9 日) にて発表予定
- 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

図 1 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBe 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても、HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうか確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体および HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBe 抗体未測定の場合、再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

注 5)

a. リツキシマブ・ステロイド、フルグラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法においても頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1~3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫調節作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。6 か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV-DNA が 2.1 log copies/ml 以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

注 8) 核酸アナログはエンテカビルを推奨する。

注 9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。

スクリーニング時に HBs 抗原陽性例では B 型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。

スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性例では、

(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。

(2) この継続期間中に ALT(GPT) が正常化していること。(但し HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)

(3) この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。

注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。

経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA が 2.1 log copies/ml 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

図2 完全生命表 (2010年)

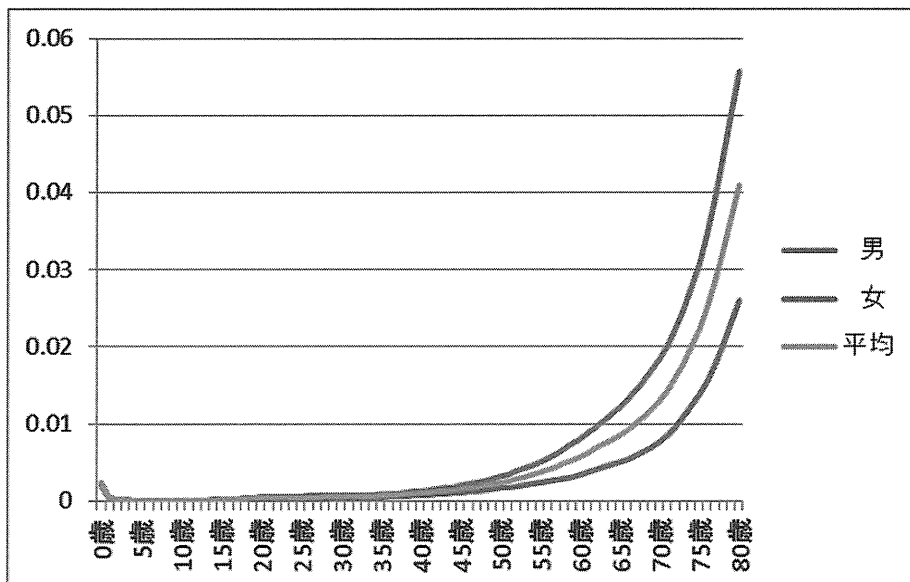


図3 推定モデルの概略図

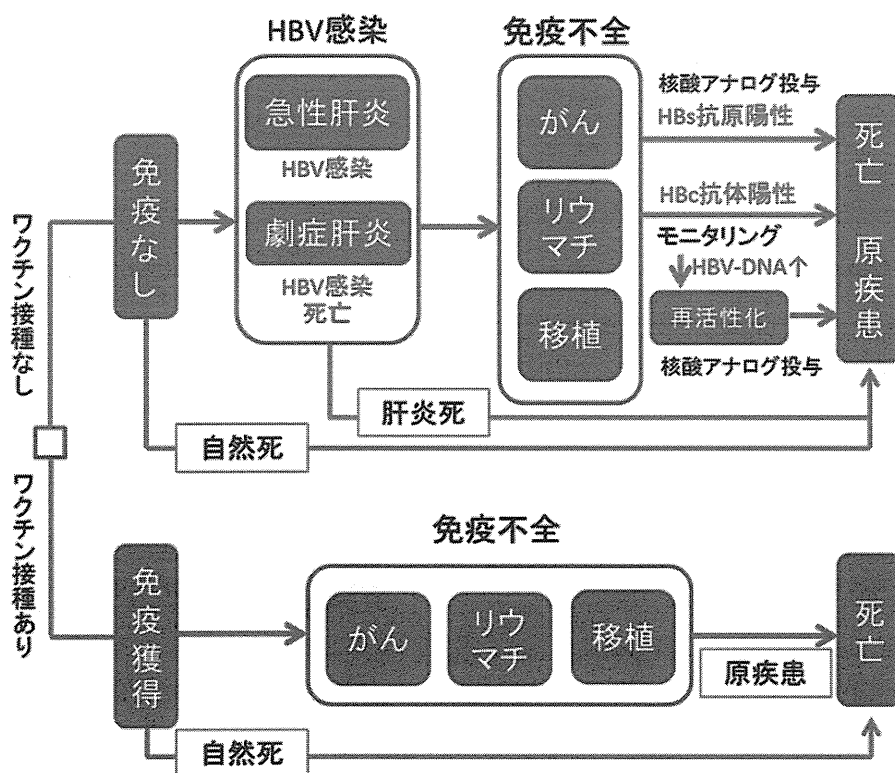


図4 再活性化対策費用

| | セレクトティブ 接種 | ユニバーサル 接種 | 差分 |
|----------------------------|---------------|--------------|---------|
| プログラム実施費用 (妊婦検査、ワクチン接種) | 961 | 13,660 | △12,699 |
| 再活性化対策費用 | 688 | 350 | 337 |
| 合計費用 | 1,649 | 14,010 | △12,362 |

【仮定】 (100万円、年3%割引)
 100万人の出生コホート
 ワクチン費用:13403円
 スクリーニング:全員に実施(1回4700円)
 モニタリング:リツキシマブ12回/年、その他4回/年(1回4400円)
 抗ウイルス薬:リツキシマブとがん患者は2年間、その他は死亡するまで継続
 (エンテカビル費用30969円/月)

図5 感度分析結果

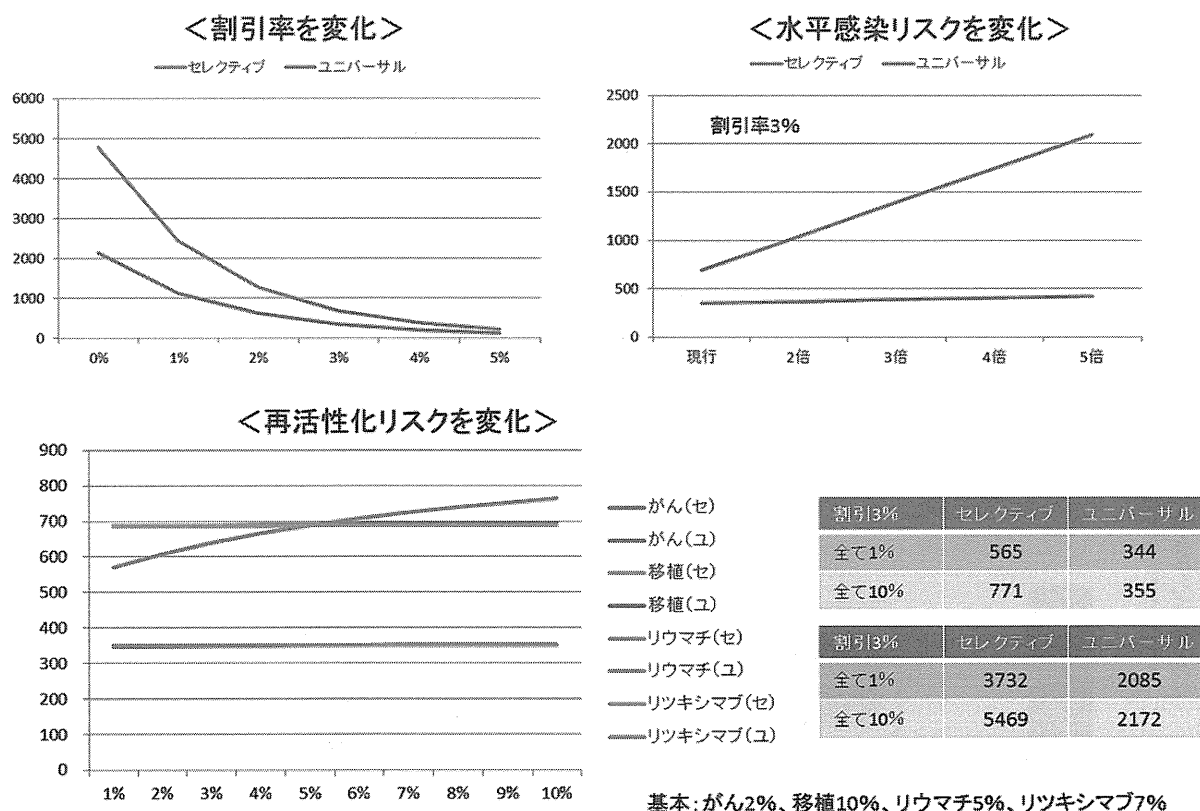


表 1 国勢調査（2010年）に基づく母集団

| 年齢 | 男 | 女 | 合計 | 年齢 | 男 | 女 | 合計 |
|-------|----------|----------|-----------|-------|----------|----------|-----------|
| 0～4 | 2710581 | 2586167 | 5296748 | 0～9 | 5570386 | 5312023 | 10882409 |
| 5～9 | 2859805 | 2725856 | 5585661 | 10～19 | 6141172 | 5843220 | 11984392 |
| 10～14 | 3031943 | 2889092 | 5921035 | 20～29 | 6957963 | 6762171 | 13720134 |
| 15～19 | 3109229 | 2954128 | 6063357 | 30～39 | 9171133 | 8956713 | 18127846 |
| 20～24 | 3266240 | 3160193 | 6426433 | 40～49 | 8428344 | 8346637 | 16774981 |
| 25～29 | 3691723 | 3601978 | 7293701 | 50～59 | 8097065 | 8211168 | 16308233 |
| 30～34 | 4221011 | 4120486 | 8341497 | 60～69 | 8842242 | 9405180 | 18247422 |
| 35～39 | 4950122 | 4836227 | 9786349 | 70～79 | 5808443 | 7095872 | 12904315 |
| 40～44 | 4400375 | 4341490 | 8741865 | 80～89 | 2436806 | 4332046 | 6768852 |
| 45～49 | 4027969 | 4005147 | 8033116 | 90～ | 303389 | 1058956 | 1362345 |
| 50～54 | 3809576 | 3834923 | 7644499 | 合計 | 61756943 | 65323986 | 127080929 |
| 55～59 | 4287489 | 4376245 | 8663734 | | | | |
| 60～64 | 4920468 | 5116781 | 10037249 | | | | |
| 65～69 | 3921774 | 4288399 | 8210173 | | | | |
| 70～74 | 3225503 | 3737799 | 6963302 | | | | |
| 75～79 | 2582940 | 3358073 | 5941013 | | | | |
| 80～84 | 1692584 | 2643680 | 4336264 | | | | |
| 85～89 | 744222 | 1688366 | 2432588 | | | | |
| 90～ | 303389 | 1058956 | 1362345 | | | | |
| 合計 | 61756943 | 65323986 | 127080929 | | | | |

表 2 リウマチ患者推定値

| 年齢 | 調査例数 | 分布 | 推定患者 | 罹患率 (10万人あたり) |
|-------|-------|-------|-------|------------------|
| 0～9 | 1 | 0.0% | 1 | 0.0 |
| 10～19 | 1140 | 0.4% | 1032 | 8.6 |
| 20～29 | 5226 | 2.0% | 4730 | 34.5 |
| 30～39 | 15519 | 6.1% | 14048 | 77.5 |
| 40～49 | 30526 | 11.9% | 27632 | 164.7 |
| 50～59 | 59022 | 23.0% | 53426 | 327.6 |
| 60～69 | 77411 | 30.2% | 70071 | 384.0 |
| 70～79 | 67276 | 26.2% | 60897 | 471.9 |
| 80～ | 175 | 0.1% | 158 | 2.3 |

表 3 悪性リンパ腫患者推定値

| 年齢 | 調査例数 | 分布 | 推定患者数 | 罹患率 (10万人あたり) |
|-------|------|-------|-------|------------------|
| 0～4 | 0 | 0.0% | 0 | 0.0 |
| 5～9 | 1 | 0.0% | 4 | 0.1 |
| 10～14 | 2 | 0.1% | 8 | 0.1 |
| 15～19 | 6 | 0.2% | 23 | 0.4 |
| 20～24 | 18 | 0.5% | 68 | 1.1 |
| 25～29 | 25 | 0.7% | 94 | 1.3 |
| 30～34 | 52 | 1.4% | 196 | 2.4 |
| 35～39 | 117 | 3.2% | 442 | 4.5 |
| 40～44 | 213 | 5.7% | 804 | 9.2 |
| 45～49 | 378 | 10.2% | 1427 | 17.8 |
| 50～54 | 527 | 14.2% | 1990 | 26.0 |
| 55～59 | 456 | 12.3% | 1722 | 19.9 |
| 60～64 | 460 | 12.4% | 1737 | 17.3 |
| 65～69 | 482 | 13.0% | 1820 | 22.2 |
| 70～74 | 472 | 12.7% | 1782 | 25.6 |
| 75～79 | 323 | 8.7% | 1220 | 20.5 |
| 80～84 | 123 | 3.3% | 464 | 10.7 |
| 85～89 | 42 | 1.1% | 159 | 6.5 |
| 90～ | 11 | 0.3% | 42 | 3.0 |

表 4 固形がん患者推定値

| 性別 診断年 | 男 | | 女 | | 男女計 | |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 2007 | | 2007 | | 2007 | |
| 全年齢 | 患者数 | 罹患率 | 患者数 | 罹患率 | 患者数 | 罹患率 |
| | 410659 | 659.1 | 293431 | 448.3 | 704090 | 551.1 |
| 0-4歳 | 369 | 13.3 | 376 | 14.2 | 745 | 13.7 |
| 5-9歳 | 245 | 8.1 | 185 | 6.5 | 430 | 7.3 |
| 10-14歳 | 270 | 8.8 | 269 | 9.2 | 539 | 9.0 |
| 15-19歳 | 413 | 12.8 | 355 | 11.6 | 768 | 12.2 |
| 20-24歳 | 505 | 13.6 | 695 | 19.7 | 1200 | 16.6 |
| 25-29歳 | 883 | 22.3 | 1313 | 34.3 | 2196 | 28.2 |
| 30-34歳 | 1656 | 34.9 | 3418 | 74.1 | 5074 | 54.2 |
| 35-39歳 | 2789 | 58.6 | 6559 | 140.7 | 9348 | 99.2 |
| 40-44歳 | 4030 | 97.3 | 9792 | 240.1 | 13822 | 168.2 |
| 45-49歳 | 7925 | 204.3 | 13621 | 353.4 | 21546 | 278.6 |
| 50-54歳 | 15474 | 385.1 | 17376 | 430.8 | 32850 | 408.0 |
| 55-59歳 | 35370 | 685.2 | 28159 | 534.2 | 63529 | 608.9 |
| 60-64歳 | 46068 | 1115.4 | 27866 | 641.6 | 73934 | 872.6 |
| 65-69歳 | 62397 | 1665.3 | 31281 | 764.6 | 93678 | 1195.2 |
| 70-74歳 | 75825 | 2376.2 | 37409 | 1002.7 | 113234 | 1635.9 |
| 75-79歳 | 72879 | 3027.8 | 37684 | 1193.3 | 110563 | 1986.8 |
| 80-84歳 | 49395 | 3374.0 | 33783 | 1406.5 | 83178 | 2151.5 |
| 85歳以上 | 34166 | 3821.7 | 43290 | 1820.4 | 77456 | 2366.5 |

表 5 造血細胞移植患者推定値

| 年齢 | 調査例数 | 分布 | 推定患者数 | 罹患率 (10万人あたり) |
|-------|-------|-------|-------|------------------|
| 0~4 | 3,504 | 6.40 | 315 | 6.0 |
| 5~9 | 3,004 | 5.49 | 270 | 4.8 |
| 10~14 | 2,826 | 5.16 | 254 | 4.3 |
| 15~19 | 3,265 | 5.96 | 294 | 4.8 |
| 20~24 | 3,073 | 5.61 | 277 | 4.3 |
| 25~29 | 3,112 | 5.68 | 280 | 3.8 |
| 30~34 | 3,287 | 6.00 | 296 | 3.5 |
| 35~39 | 3,801 | 6.94 | 342 | 3.5 |
| 40~44 | 4,185 | 7.64 | 377 | 4.3 |
| 45~49 | 5,180 | 9.46 | 466 | 5.8 |
| 50~54 | 5,890 | 10.76 | 530 | 6.9 |
| 55~59 | 6,177 | 11.28 | 556 | 6.4 |
| 60~64 | 4,877 | 8.91 | 439 | 4.4 |
| 65~69 | 2,083 | 3.80 | 187 | 2.3 |
| 70~74 | 399 | 0.73 | 36 | 0.5 |
| 75~79 | 64 | 0.12 | 6 | 0.1 |
| 80~84 | 8 | 0.02 | 1 | 0.0 |
| 85~89 | 2 | 0.00 | 0 | 0.0 |
| 90~ | 0 | 0.00 | 0 | 0.0 |

表 6 臓器移植患者推定値

| 年齢 | 調査例数 | 分布 | 推定患者 | 罹患率 (10万人あたり) |
|-------|------|-------|------|------------------|
| 0~9 | 18 | 1.2% | 25 | 0.2 |
| 10~19 | 58 | 4.0% | 81 | 0.7 |
| 20~29 | 130 | 8.9% | 182 | 1.3 |
| 30~39 | 277 | 18.9% | 388 | 2.1 |
| 40~49 | 311 | 21.2% | 436 | 2.6 |
| 50~59 | 337 | 23.0% | 472 | 2.9 |
| 60~69 | 303 | 20.7% | 424 | 2.3 |
| 70~79 | 30 | 2.0% | 42 | 0.3 |
| 80~ | 0 | 0.0% | 0 | 0.0 |

表 7 水平感染リスク推定値

| 年齢区分 | 感染率 |
|--------|--------------|
| 1-4歳 | 0.0000163517 |
| 5-9歳 | 0.0000067533 |
| 10-14歳 | 0.0000126775 |
| 15-19歳 | 0.0000294672 |
| 20-24歳 | 0.0001269390 |
| 25-29歳 | 0.0001857465 |
| 30-34歳 | 0.0001573489 |
| 35-39歳 | 0.0001084708 |
| 40-44歳 | 0.0000822376 |
| 45-49歳 | 0.0000838405 |
| 50-54歳 | 0.0000698330 |
| 55-59歳 | 0.0000738893 |
| 60-64歳 | 0.0000359903 |
| 65-69歳 | 0.0000267046 |
| 70-74歳 | 0.0000185703 |
| 75-79歳 | 0.0000117040 |
| 80歳以上 | 0.0000135692 |
| 全体 | 0.0000689949 |

・急性肝炎の年間発生件数は2250名
 ・不顕性感染の割合は75%である。1-4歳は90%

表 8 B型感染ウイルス抗体抗原陽性率

| | HBs抗原 | HBc抗体 | 比(HBs+) |
|------|---------------|--------|---------|
| 10歳代 | 0.8490 | 0.3560 | 0.7046 |
| 20歳代 | 0.9460 | 0.7150 | 0.5695 |
| 30歳代 | 1.1150 | 1.4190 | 0.4400 |
| 40歳代 | 1.0780 | 2.6600 | 0.2884 |
| 50歳代 | 1.2520 | 5.5500 | 0.1841 |
| 60歳代 | 0.9840 | 6.0500 | 0.1399 |
| | (献血者1000人当たり) | | |

表9 再活性化対策にかかる費用（診療報酬点数表から）

1) スクリーニングに係る費用について

| 検査項目 | 実施料(点) | 判断料(点) | 臨床意義 |
|------------|--------|----------------------|------------------|
| HBs 抗原 | 88 | 免疫学的検査 144 (月1回) | HBV 感染の有無確認 |
| HBs 抗体 | 88 | | 過去の HBV 感染確認 |
| HBc 抗体 | 150 | | 過去の HBV 感染確認 |
| HBe 抗原 | 110 | | HBV 活発に増殖(感染力強い) |
| HBe 抗体 | 110 | | HBV 増殖安定(感染力弱い) |
| HBV-DNA 定量 | 290 | 微生物学的検査 150 (月1回) | HBV ウイルス量のモニタリング |
| AST | 17 | 生化学的検査 I | 肝機能障害 |
| ALT | 17 | 144 (月1回) | 肝機能障害 |

2) 核酸アナログの費用について

| 薬剤名 | 薬価 | 使用頻度 | 期間 |
|---------------------|--------|---------|-----------------------|
| エンテカビル (バラクルード錠) | 1032.3 | 0.5mg/日 | 免疫抑制・化学療法 終了後12ヶ月間 |

3) ガイドラインに従った場合の推計費用

| スクリーニング費用 | | | | |
|-------------------------|---------|----|---------|--------|
| 原疾患 | 検査費用(月) | 回数 | 金額 | 条件 |
| 全て | 4,700 | 1 | 4,700 | 診断時に1回 |
| (HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、判断料) | | | | |
| モニタリング費用 | | | | |
| 原疾患 | 検査費用(月) | 回数 | 金額 | 条件 |
| リソキシマブ | 4,400 | 12 | 52,800 | 月1回 |
| それ以外 | 4,400 | 4 | 17,600 | 3ヶ月に1回 |
| (HBV-DNA定量、判断料) | | | | |
| エンテカビル費用 | | | | |
| 原疾患 | 薬剤費用(月) | 回数 | 金額 | 条件 |
| 全て | 30,969 | 12 | 371,628 | 毎日1回 |
| (バラクルード錠 1032.3円/錠) | | | | |

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ため、本研究では、分析の基本となるマルコフモデルを構築した。モデルの推計値は長期コホート研究の報告値と概ね等しく、モデルの妥当性が確認された。このモデルを用いて2000年時点40歳人口でシミュレーションを行った結果、未介入状況下においてHCV感染が平均余命を約14年短縮させると推計された。また、HCV検診と抗ウイルス療法を実施したときに期待される死亡者減少効果が示された。

研究協力者

五十嵐 中（東京大学大学院薬学研究科）
北澤健文（東邦大学医学部社会医学講座）
依田健志（香川大学医学部）

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は持続感染により肝硬変や肝細胞癌を引き起こす。日本は抗ウイルス療法が効きにくいゲノタイプ1型が多いが、近年、治療が進歩し、抗ウイルス療法でウイルス排除（SVR）に至る割合が向上している。

HCVに係る対策として、潜在的感染者をHCV検診で発見し、抗ウイルス療法に導くことが重要である。本研究班では、HCV検診と抗ウイルス療法を政策的に推進することについて医療経済的観点から評価することを目指しており、本研究では、分析の基本となるマルコフモデルを構築した。

B. 研究方法

【平成23年度】

HCV感染者の病態推移のモデル化とシミュレーションに関する国内外の報告をレビューした。病態推移確率の入手可能性を調べ、臨床専門家の意見を仰ぎ、マルコフモデルの基本構造を検討した。

【平成24年度】

日本のHCV感染者の病態推移確率（抗ウイルス療法を受けなかった場合）に関する報告を網羅的に検索した。エビデンスレベルを付与して、文献リストを作成した。エビデンスレベルに基づき、臨床専門家の意見を仰ぎ、マルコフモデルの病態推移確率を検討した。

【平成25年度】

日本の慢性C型肝炎患者の長期生命予後（抗ウイルス療法を受けなかった場合）に関する報告を網羅的に検索した。10年間の全死因の死亡率が得られ、かつモデル作成時の参考文献に含まない3研究（住民ベース2件、病院ベース1件）をリファレンスとして、モデルの妥当性を検証した。

このモデルを用いて2000年時点40歳人口でシミュレーションを行い、未介入状況下におけるHCV関連死亡者と平均余命を推計した。そして、HCV検診と抗ウイルス療法（ペグインターフェロン・リバビリン併用療法）を実施したときに期待される死亡者減少効果を推計した。