

201422003A

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服政策研究事業

我が国のウイルス性肝炎対策に資する
医療経済評価に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平尾 智広

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 我が国のウイルス性肝炎対策に資する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. ウイルス性肝疾患に関する生産性損失の評価 9
平尾 智広、杉森 裕樹、佐藤 敏彦、米澤 敦子
2. 関節リウマチ患者における B 型肝炎リスクと再活性化対策の
費用対効果に関する予備的検討 14
赤沢 学、此村 恵子、木村 恭輔
3. 肝炎診療のコスト算出に関する研究 24
池田 俊也
4. C 型肝炎ウイルス治療の医療経済評価～ジェノタイプ 1 型 HCV 肝炎
に対する新薬の医療経済評価～ 29
石田 博、須賀 万智
5. C 型肝炎ウイルス治療の医療経済評価～最新のエビデンスに基づく
モデルの精緻化の検討～ 35
須賀 万智
6. ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化と
医療経済評価 40
杉森 裕樹、八橋 弘、正木尚彦、池田 俊也、四柳 宏、田中 篤、
五十嵐 中、依田 健志、田倉 智之、小田嶋 剛、鈴木 里穂
7. C 型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的
スクリーニングの医療経済評価に関する先行研究のレビュー 43
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛

8. B型肝炎治療の現状と今後の課題 正木 尚彦	52
9. C型肝炎治療法の変遷 八橋 弘	55
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧	61
資料	63

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究
総括研究報告書

我が国のウイルス性肝炎対策に資する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

本研究の目的は、ウイルス性肝炎に係る医療経済評価の研究過程で、新たに生じてきた問題群、さらなる精緻化が必要な問題群について明らかにすることである。研究項目は、1 既存モデルの精緻化（1-1 モデルのパラメータ更新、1-2 B型肝炎再活性化の最新知見を反映させた医療経済評価、1-3 生産性損失における Presenteeism の推定、1-4 コストの精緻化）、2 新たな課題（2-1 C型肝炎の新規導入薬剤の医療経済評価、2-2 ウイルス性肝炎治療における効用値の時系列変化、2-3 C型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング、2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味）である。

モデルのパラメータについて、他研究班の研究成果、文献等により新知見を収集しモデルへの組み込みについて吟味を行ったが、モデルの変更は行っていない。B型肝炎の再活性化について、既存の情報源を使った予備的検討を行った。今後は再活性化の分析を行っている他研究班の成果を反映させた分析を進める予定である。生産性損失について、評価尺度 WPAI を用いた調査を行った。平成 27 年 3 月 31 日で調査票調査 1,967 名、ウェブ調査 533 名より回答を得た。コストの精緻化について、保険者から収集されたレセプトデータを用い、実診療を反映した医療費の算出を試みた。慢性肝炎の患者数が最も多く 27,801 名であり、1 か月当たりのレセプト枚数は 1.5 枚、レセプト点数は 5362.6 点であった。1 か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の 275820.7 点であった。

C型肝炎の標準的治療について、simeprevir (SPR) と peginterferon、ribavirin の 3 者併用療法と既存薬との費用対効果比較を行い、SPR は 82%の確率で費用対効果の面から選択された。また daclatasvir (DA) と asunaprevir の 2 剤併用療法と既存薬との費用対効果比較では、DA は 99%の確率で費用対効果の面から選択された。ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化について、調査票の開発及び研究デザインの構築を行った。C型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニングについて、文献調査を実施した。医療経済評価が必要と考えられる介入について、我が国の B型、C型肝炎治療の現状と課題について整理を行った。

研究分担者	池田俊也	国際医療福祉大学薬学部
正木尚彦	独立行政法人国立国際医療 研究センター	石田 博 山口大学医学部
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	杉森裕樹 大東文化大学・スポーツ・健 康科学部
長谷川友紀	東邦大学医学部	須賀万智 東京慈恵会医科大学環境保健 医学講座

赤沢 学 明治薬科大学公衆衛生・疫学

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

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

田倉智之 大阪大学大学院医療経済産業
政策学

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

小田嶋剛 日本赤十字社東京都血液セン
ター

鈴木里穂 永翠会さくらクリニック

依田健志 香川大学医学部公衆衛生学

此村恵子 明治薬科大学公衆衛生・疫学

木村恭輔 明治薬科大学公衆衛生・疫学

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。先行研究「ウイルス性肝炎に関する各種介入の医療経済評価 (H23-実用化-肝炎-一般-008)」では、B型肝炎ワクチン接種のユニバーサル化の費用対効果、C型肝炎検診の費用対効果、C型肝炎の標準的治療の費用対効果を明らかにし、特にB型肝炎ワクチンについては、「厚生労働省、ワクチン評価に関する小委員」に情報を提供するなど、厚生労働行政へ貢献することができた。また研究の過程で、B型、C型肝炎に関するマルコフモデルの作成、各病態におけるコスト、効用値、生産性損失を明らかにし、今後の医療技術評価、医療経済評価の基盤の整備を行うことができた^{1,2)}。

本研究は、これまでの研究過程のなかから新たに生じてきた問題群、さらなる精緻化が必要な問題群について明らかにすることを目的とする。研究項目は以下のとおりである。

- 1 既存モデルの精緻化
 - 1-1 モデルのパラメータ更新
 - 1-2 B型肝炎の再活性化について最新の知見を反映させた医療経済評価
 - 1-3 生産性損失 Absenteeism (欠勤)のみならず Presenteeism (出勤中の生産性低下) の推定
 - 1-4 コストの精緻化
- 2 新たな課題
 - 2-1 C型肝炎の標準的治療：新規導入薬剤と従来薬との比較をした費用対効果分析
 - 2-2 ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化
 - 2-3 C型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング
 - 2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味

B. 研究方法

- 1) 既存モデルの精緻化
 - 1-1 モデルのパラメータ更新
他研究班の研究成果、文献等により新知見を収集しモデルへの組み込みについて吟味を行った。(平尾、須賀)
 - 1-2 B型肝炎の再活性化
関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化対策の費用対効果を検討するために、既存の情報源を使った予備的検討を行った。具体的には、(1)日本人を対象にした関節リウマチ治療とHBV再活性化に関する文献レビュー、(2)独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品副作用データベース」(PMDA/JADER)を用いた症例検討、(3)レセプト情報を用いたリウマチ患者における劇症肝炎の同定を行った。(赤沢)
 - 1-3 生産性損失 Absenteeism (欠勤)のみならず Presenteeism (出勤中の生産性低下) の推定
これまでの研究では、生産性損失として

Absenteeism（欠勤、休業）の推定を行ったが、Presenteeism（出勤しているが体調不良等で十分働けない状況）については測定してない。本年度は評価尺度 WPAI(Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) を用いて Presenteeism を含む生産性損失の推定を行った。

調査は、日本肝臓病患者団体協議会に加盟する患者会のうち、本研究の趣旨を説明し賛同を得た 17 団体の協力を得、無記名自記式の質問紙を用いた郵送法による調査を行った。不足する B 型肝炎のサンプル数を補うために、患者パネルを用いたウェブ調査を併用した。(平尾、杉森)

1-4 コストの精緻化

保険者から収集されたレセプトデータを用い、実診療を反映した医療費の算出を試みた。日本医療データセンター(JMDC)が健康保険組合より収集し構築したレセプトデータベースを用いて、レセプトに記載された疾患名、治療行為、薬剤名等より、肝炎に関連する 9 種類の病態を把握し、その医療費の算出を試みた。(池田)

2) .新たな課題

2-1 C 型肝炎の標準的治療

従来の抗ウイルス療法に対して治療抵抗性であったジェノタイプ 1 型慢性 C 型肝炎に対し、近年、治療効果の高い薬剤が臨床導入されている。今回、1.未治療患者に対する第 2 世代プロテアーゼ阻害薬である simeprevir と peginterferon、ribavirin の 3 者併用療法と既存薬との費用対効果比較、および、2.前回治療で効果の見られなかった患者（無反応：null-response、あるいは、部分反応：partial response）を示した既治療患者に対する経口抗ウイルス薬である daclatasvir と asunaprevir の 2 剤併用療法と既存薬との費用対効果比較を公的保険支払い者の立場で検討を行った。(石田、須賀)

2-2 ウイルス性肝炎に関する各種治療中

における効用値の時系列変化

インターフェロン療法を含む治療介入前後における、C 型肝炎患者を respondent とする EQ-5D、CLDQ、SF8 等による、効用値の時系列変化を評価するために、調査票の開発及び研究デザインの構築を行った。(杉森、正木、八橋、池田)

2-3 C 型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング

C 型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニングの医療経済評価に関する文献調査を実施した。

PubMed を用いた検索では、検索式を(("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh])とした。また、医中誌 web を用いた検索では、検索式を((((肝炎-C 型/TH) or (肝硬変/TH)) and (集団検診/TH) and (費用効果分析/TH or 費用効用分析/TH))) and (DT=2010:2015))) and (PT=原著論文)とした。(長谷川)

2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味

医療経済評価が必要と考えられるために、我が国の B 型、C 型肝炎治療の現状と課題について整理を行った。(正木、八橋)

C. 研究結果

1) 既存モデルの精緻化

1-1 モデルのパラメータ更新

内外の追加的知見について情報収集を行った。パラメータの更新に資する情報を得ることはできずモデルの変更は行っていない。今後も情報収集を行うが、他の研究項目で上げた、B 型肝炎の再活性化、及び乳幼児、小児期の水平感染について特に注目して情報収集を行う。

1-2 B型肝炎の再活性化

(1) 文献レビュー

検索によって13の論文が得られた。そのうちの2報のレビュー論文から、関連する論文を追加した。要旨もしくは論文の内容から、日本人を対象にした関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化に関する報告論文8報を評価対象とした。

その内訳は、症例報告2報、前向き調査3報、後向き調査3報（アメリカ副作用報告データベースFDA AERSを使った症例対照研究を含む）であった。リウマチ治療開始時のHBs抗原は陰性で、治療中にHBV DNA量が増加した再活性化によるB型肝炎と考えられる症例は15例ほど報告があった。そのうち抗ウイルス剤（エンテカビル）が投与された例は9例であった。また、劇症化して死亡した例は2例のみであった。リウマチ治療薬としては、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、メトトレキサート、タクロリムス、プレドニゾロンが使用されていた。

(2) 副作用情報データベース（DB）解析

JADERの2015年1月公開分のデータベースによると、関節リウマチ治療中に有害事象として「劇症肝炎」の報告がある事例は26例あった（重複報告、癌による死亡例は除いた）。その結果、7例は「B型肝炎」によるものと判断できた。また、被疑薬としてDMARDs（メトトレキサートもしくはタクロリムス）投与例は15例、生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ）投与例は9例であった。

(3) レセプトDB解析

関節リウマチ患者3359例のうち治療後にB型肝炎の診断（ICD-10疾病分類コードB16もしくはB181）が新たに発生したものは320例であった（発生率9.5%）。また、そのうち複数回のHBV DNA検査実施者は105例（3.1%）であった。更に、再活

性化によって抗ウイルス剤（エンテカビル、ラミブジン）を投与されたと考えられる患者は7例（0.2%）であった。これらの患者におけるリウマチ治療薬の内訳はメトトレキサート5例、タクロリムス2例、アダリムマブ、エタネルセプト、アバタセプト各1例であった。再活性化（疑い）によるB型肝炎発症によってリウマチ治療薬を中止した事例並びに急性肝炎による入院はなかったことから劇症化した患者はなかったものと推測された。ただし、1例は保険期間終了（理由不明）で追跡不能となっていたため死亡した可能性も否定できなかった。

1-3 生産性損失 Absenteeism（欠勤）のみならず Presenteeism（出勤中の生産性低下）の推定

自記式無記名の調査票を用いた患者会会員を対象とした調査は、平成27年2月10日～平成27年3月31日の期間に行い、4,475名に送付し、3月末日時点で1,967名（44%）より回答を得た。また平成27年3月に、A社の患者パネル（2014年7月）のうち「最近1年以内にB型肝炎で受診した人」を対象としたウェブ調査を行い、997名に依頼し533名（53.5%）から回答を得た。

平成26年度末日時点で調査票回収の途中である。

1-4 コストの精緻化

慢性肝炎の患者数が最も多く27,801名であり、1か月当たりのレセプト枚数は1.5枚、レセプト点数は5362.6点であった。1か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の275820.7点であった。なお、代償性肝硬変の患者は17名しか該当しなかったことから、肝不全と病態が重複している可能性を考え、肝不全の病態を除いて同様の解析を行った。しかし代償性肝硬変の患者は18名に留まり、1か月あたりのレセプト点数に大きな違いは認められなかった。

2) .新たな課題

2-1 C型肝炎の標準的治療

(1) 治療歴のないジェノタイプ1型 HCV 肝炎患者に対する SPR と従来薬の PR および、TPR の費用対効果

基本分析では、SPR は無治療、PR、TPR と比較し、各々3.3年、1.5年、0.4年の期待余命の延長、および、各々4.0、1.8、0.5 QALYs の延長となった。それにとまなう生涯費用は、SPR は各々と比較し、170万、145万、58万円の減額となり、いずれに対しても cost-saving の結果であった。

感受性分析においても SPR の他の治療法に対する費用対効果の優位性は、SPR、TPR の治療効果で PR に対する SVR のオッズ比の 95%信用区間の重なり範囲の一部を除いてロバストであった。確率的感受性分析においては、500万円/QALY の支払い閾値条件下で SPR は 82%の確率で費用対効果の面から選択される結果であった。

(2) 過去のインターフェロン製剤を主体とした抗ウイルス治療に無反応であったジェノタイプ1型 HCV 肝炎患者に対する DA と従来薬の PR および、TPR の費用対効果

基本分析では、DA は無治療、PR、TPR に比較し、各々、2.1年、1.9年、1.0年の期待余命の延長、また、各々2.6、2.5、1.3 QALYs の延長となった。それにとまなう生涯費用については、SPR は各々と比較し、76万、281万、150万円の減額となりいずれに対しても cost-saving の結果であった。

感受性分析においても DA の他の治療法に対する費用対効果の優位性は変わらず確率的感受性分析においては、500万円/QALY の支払い閾値の条件下で 99%の確率において費用対効果の面から選択された。

2-2 ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化

調査設計は以下のとおりである。

(1) 実施予定期間

平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日

(2) 実施場所 (調査フィールド選定)

大東文化大学スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域予防医学、国立病院機構長崎医療センター、国立病院機構東広島医療センター、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構信州上田医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構東名古屋病院、国立病院機構嬉野医療センター、国立病院機構愛媛医療センター、国立病院機構東京病院、国立病院機構岩国医療センター、国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター、国立病院機構熊本医療センター、国立病院機構別府医療センター、国立病院機構まつもと医療センター松本病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療研究センター病院、国立国際医療研究センター国府台病院、東京大学附属病院、帝京大学附属病院

(3) 対象・目標症例数

上記機関に通院中で抗ウイルス療法を受ける予定の成人 C 型慢性肝炎、肝硬変患者
<Serogroup 1>

ペグインターフェロン+リバビリン+DAA 療法 20 例

DAA (経口薬) 併用療法 300 例

<Serogroup 2>

ペグインターフェロン+リバビリン療法 10 例

DAA (経口薬) 併用療法 40 例

除外基準

未成年者、抗ウイルス療法の適応外者、意思表示が示せない者

(4) 評価項目

Euro-QOL 5D5L (EQ5D5L)、CLDQ、SF8 等からなるアンケート調査を治療前、治療開始 12 週後、24 週後、36 週後、48 週後の 5 ポイントで行う (調査票は別添参照)。

2-3 C型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング

PubMedにおいて44文献がヒットし、タイトルと抄録の内容から6文献を選択し、分析した。AFPによるスクリーニングが費用効果的とする研究の他、CTとAFPによるスクリーニングが費用効果的であるとする研究結果もみられた。

2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味

我が国のB型肝炎治療はインターフェロン治療、核酸アナログ治療を2本柱として進められてきたが、抗ウイルス効果はいまだ不十分であり、最終的なHBs抗原排除は非常に困難な状況にある。現在、新規薬剤の開発を目指した創薬研究事業が我が国で進行中であるが、海外からもcccDNA排除、あるいは自然免疫調節の活性化などの試みの報告が成されつつある。臨床応用への今後の展開が大いに期待される。

C型肝炎治療について、アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスビル併用療法の国内第3相臨床試験結果について、論文および国際学会発表データ、製薬企業の公開データをもとに記述をおこなった。

D. 考察

本研究では、1) 既存モデルの精緻化(1-1 先行研究で作成したモデルのパラメータ更新、1-2B型肝炎の再活性化について最新の知見を反映させた医療経済評価、1-3 生産性損失 Absenteeism(欠勤)のみならず Presenteeism(出勤中の生産性低下)の推定、1-4 コストの精緻化、及び、2) 新たな課題(2-1C型肝炎の標準的治療:新規導入薬剤と従来薬との比較をした費用対効果分析、2-2 ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化、2-3C型肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング、2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収

集と吟味)を行った。

B型肝炎の再活性化について、既存の情報をもとに推定を行ったが、今後は再活性化の分析を行っている他研究班の成果を反映させた分析を進める予定である。生産性の損失については、今年度に調査が終了しており Absenteeism 及び Presenteeism を含めた損失の推定を行う。コストの精緻化についてはレセプトデータベースを中心とした解析を進めるとともに、先行研究で行った患者調査を用いた介入別コスト推定を行う。

ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化については、調査設計が終了しており、本調査に着手する予定である。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費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年度 総括・分担研究報告書
- 2) 厚生労働科学研究費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

F. 健康危機情報

なし

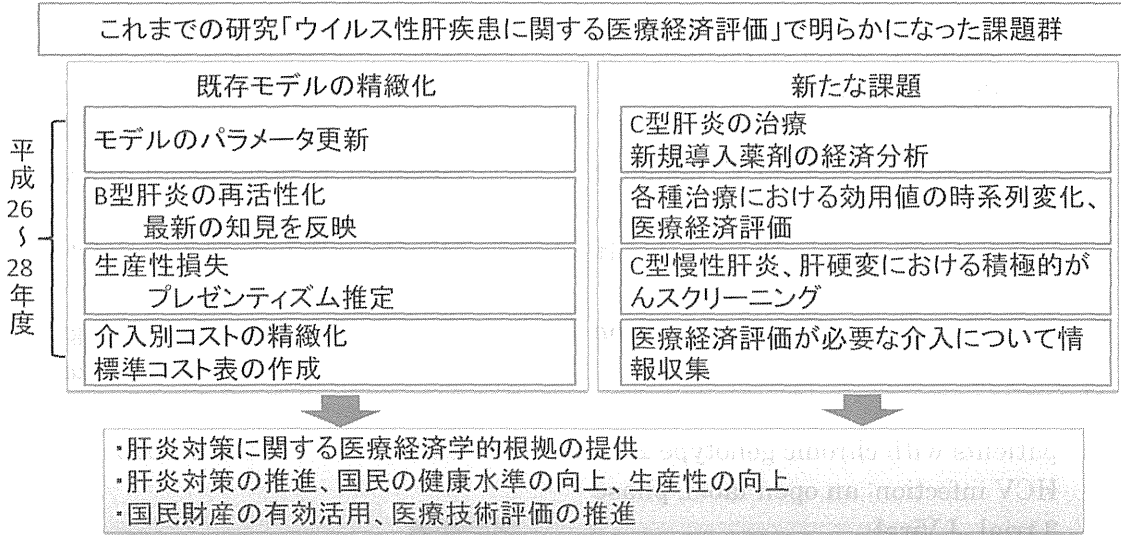
G. 研究発表

論文発表

- 1) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. Hepatol

- Res Oct;44(10):E267-72.2014
- 2) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsunami H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* Nov;21(11):762-8 2014
 - 3) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsunami H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. 2014. *Hepatology Res* Jun 24. PMID: 24961662 2014
 - 4) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsunami H. Elevated serum levels of WFA+⁻M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology*. Nov;60(5):1563-70 2014
 - 5) Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsunami H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. May;2(3) 349-355 2014
 - 6) S K Bae, S Abiru, Y Kamohara, S Hashimoto, M Otani, A Saeki, S Nagaoka, K Yamasaki, A Komori, M Ito, H Fujioka, H Yatsunami. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report. *Internal Medicine*. Vol. 54 No. 7 771-775 2015
- 学会発表
- 1) Akazawa M, Igarashi A, Yotsuyanagi H, Hirao T. Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation. 17th ISPOR Amsterdam 2014
 - 2) 依田健志、五十嵐中、小林美亜、池田俊也、平尾智広. 我が国のウイルス性肝炎関連疾患にかかる医療費の分析. 第 52 回日本医療・病院管理学会 東京 2014
 - 3) 依田健志、横山勝教、頼木麻里絵、鈴木裕美、平尾智広 肝疾患診療連携拠点病院における B 型肝炎診療の実際について. 第 73 回日本公衆衛生学会総会 宇都宮 2014
 - 4) 木村恭輔、赤沢学. リウマチ治療における肝機能増悪リスクの薬剤疫学的検討. 日本薬学会第 135 年会 神戸 2015
 - 5) 依田健志、平尾智広 我が国のウイルス性肝炎における各病態間の年間移行確率と医療費の分析. 第 85 回日本衛生学会学術総会 和歌山 2015
- 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（初年次）の成果

1. 既存モデルの精緻化	1年次 (H26年度)	2年次 (H27年度) 以降	3. 費用効果分析
<ul style="list-style-type: none"> モデルのパラメータ更新 B型肝炎の再活性化 最新の知見を反映 生産性損失 プレゼンティズム推定 介入別コストの精緻化 標準コスト表の作成 	<ul style="list-style-type: none"> パラメータ更新のための 情報収集 最新データを反映させた分析 調査準備(調査票作成、対象 選定、倫理委員会) 各種介入の医療費の推定 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療経済モデルの 構築と推計 ・生産性損失調査の 実施 ・標準コスト表の作成 	
2. 新たな課題	<ul style="list-style-type: none"> C型肝炎の治療 新規導入薬剤の経済分析 各種治療における効用値の 時系列変化、医療経済評価 C型慢性肝炎、肝硬変におけ る積極的がんスクリーニング 医療経済評価が必要な介入 について情報収集 	<ul style="list-style-type: none"> 情報収集と初期分析 調査準備(調査票作成、参加 施設選定、倫理委員会) 情報収集 情報収集と吟味 	<ul style="list-style-type: none"> ・C型肝炎新規導入薬 の費用対効果分析 ・C型肝炎治療におけ るQOLの時系列変化 の調査分析の実施 ・スクリーニングの費 用対効果分析の実施

II. 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究
分担研究報告書

ウイルス性肝疾患に関する生産性損失の評価

研究代表者 平尾智広（香川大学医学部公衆衛生学 教授）
分担研究者 杉森裕樹（大東文化大学 教授）
研究協力者 佐藤敏彦（青山学院大学 教授）
研究協力者 米澤敦子（NPO 法人 東京肝臓友の会）

研究要旨

医療経済評価において生産性損失を評価の対象に加えることは重要である。本研究では、評価尺度 WPAI を用いて Presenteeism を含む生産性損失の推定を行った。

調査は、日本肝臓病患者団体協議会に加盟する患者会のうち、本研究の趣旨を説明し賛同を得た 17 団体の協力を得、無記名自記式の質問紙を用いた郵送法による調査を行った。不足する B 型肝炎のサンプル数を補うために、患者パネルを用いたウェブ調査を併用した。平成 27 年 3 月 31 日時点で調査票による調査 1,967 名、ウェブによる患者パネル調査 533 名より回答があった。今年度はデータの回収中であり分析に至っていないが、これらの情報により、ウイルス性肝炎に関する生産性損失を明らかにすることが可能になる。

行う。

A. 研究目的

医療経済評価において生産性損失を評価の対象に加えることは重要である。先行研究「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」では、様々な生産性損失算出方法をレビューし、利用しうるデータを使用し、最も適切と思われる方法を用いて、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。

生産性損失には、就業中の患者が、障害が原因で休業をすることにより生じる生産性の損失である Absenteeism と、就業中の患者が、就業はしているものの、障害がない状態と比較して生産性が落ちていることによってもたらされる Presenteeism とがあるが、先行研究ではデータの制約から Presenteeism の評価が不十分であった。

本研究では、評価尺度 WPAI を用いて Presenteeism を含む生産性損失の推定を

B. 研究方法

1) 測定ツール—Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) について

Absenteeism は、休業により休んだ日数分を労働損失とみなすために客観的評価が可能であるが、Presenteeism は客観的に測定することが困難なで、患者本人に主観的に評価してもらう方法が一般にとられている。Presenteeism を測定するためのツールの開発は米国を中心に行われており、信頼性・妥当性が報告されている質問票として WPAI¹⁾、Work Limitations Questionnaire (WLQ)^{2),3)}、Stanford Presenteeism Scale (SPS)^{4),6)} などがある。これらは全て自己申告により健常の場合を 100%(または 10)とした場合の労働遂行能力を数値化する主観的尺度である。

WPAIは、疾病等の健康が損なわれている状態が、仕事の生産性にどのような影響を及ぼしているかを測定するツールとして開発されたもので、既存の関連評価指標をレビューした上で、6つの設問を設定し、インタビューにより試行することにより作成されたものである。WPAIはあらゆる健康状態に用いられるもの(WPAI-GH)とある疾病に対して用いられるものとの大別され、後者は現在のところ頭痛、喘息/アレルギー、肝炎等、42の疾病について存在しているが、設問内容に大きな違いはなく、設問中の「健康上の問題が」という文言が、「頭痛が」等、対象となる疾病に置き換えられたものである。

WPAI-GHは別添のような6つの設問からなるが、これらの設問が設定されたのは以下のような理由がある。

1 「報酬を伴う仕事をしている」という付記をした理由

設問1で「現在、お勤めしていますか？」という文の後に「報酬を伴う仕事をしている」という括弧書きを付け加えている。これはインタビューの結果、自営業の人は「employed」とすると戸惑うことがわかったためということからのようである。

2 「過去7日間」とされた理由

SF-36では「過去1ヶ月間」の問題を聞いているが、WPAIでは過去7日間の影響を聞いている。これはインタビューの結果、1週間以上前の状態は正確性が著しく低下するという理由からのようである。

3 休業した時間と仕事のできた時間の両者を聞いている理由

Absenteeismを計算する場合、休業した時間のみを聞き、分母は1日7時間乃至8時間の労働時間を分母とすることが多いが、実際は個人によって労働時間が異なるので、実際の働いている時間を分母にするほ

うがより正しいだろうということから両者を聞き、両者の合計を分母としている。

4 設問5, 6で詳細な注意書きがされている理由

WPAIでは量的な評価をできるだけ正確に行うために、先行のNHSやSF-36を参考の上、詳細な注意書きを設定したようである。

上述してきたように、WPAIは疾病による労働者の生産性損失について測定するツールとしてこれまで多数の実績があり、また、6つの設問により評価できるため実施しやすいという利点があり本研究にて採用した。

2) 対象及び調査方法

日本肝臓病患者団体協議会に加盟する患者会のうち、本研究の趣旨を説明し賛同を得た17団体の協力を得、無記名自記式の質問紙を用いた郵送法による調査を行った。

具体的手順は、①調査への参加について了承を頂いた患者会に、無記名自記式の調査票を会員数分郵送した。②各患者会は、会員個人向けの住所ラベルを添付し、患者会から会員向けに発送した。③調査票を受け取った会員個人は、調査票に含まれている説明文、依頼文を読み、調査に同意した場合には回答を行い、香川大学医学部公衆衛生学宛に返送してもらった。これにより研究者は会員個人の住所情報を取り扱わず個人の同定は不可能となった。

調査票は基本属性、WPAIの他に、効用値との比較も行うため、EQ5D、SF6、CLDQ(Chronic Liver Disease Questionnaire)⁹⁾等を含めた。

調査は平成27年2月10日～平成27年3月31日の期間に行い、4,475名に送付し、3月末日時点で1,967名(44%)より回答を得た。

3) ウェブによる患者パネル調査

今回調査とした対象が比較的高齢者が多いこと、またウイルス種ではC型が多くB型の患者数が不足するため、患者パネルを用いたウェブ調査を併用した。調査対象はA社の患者パネル(2014年7月)のうち「最近1年以内にB型肝炎で受診した人」とした。調査は平成27年3月行い、997名に依頼し533名(53.5%)から回答を得た。

4) 倫理的配慮

本研究の実施に当たり香川大学医学部倫理委員会の審査承認を得た(平成26-141)。

C. 研究結果

1) 調査票による調査

平成27年3月31日時点で1,967名から回答があった。その内訳はB型肝炎414名、C型肝炎1,457名、混合感染12名、その他84名であった。まだ調査票の回収が続いており、集計及び生産性損失の推定は次年度以降に行う予定である。

2) ウェブによる患者パネル調査

533名より回答があり、B型396名、C型9名、その他128名であった。調査票による調査と併せて集計、生産性の損失の推定を行う予定である。

D. 考察

本年度の研究では、Absenteeism、Presenteeismを含めた生産性損失に関する調査を実施した。平成26年度末日時点でデータの回収中であり分析に至っていない。これらの情報により、ウイルス性肝炎に関する生産性損失を明らかにすることが可能になると考えられた。

E. 参考文献

- [1] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 353-65.

- [2] Lerner D, Reed JI, Massarotti E, et al. The Work Limitations Questionnaire's validity and reliability among patients with osteoarthritis. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 197-208.
- [3] Lerner D, Amick BC 3rd, Rogers WH, et al. The Work Limitations Questionnaire. *Med Care* 2001; 39:72-85.
- [4] Koopman C, Pelletier KR, Murray JF, et al. Stanford presenteeism scale: health status and employee productivity. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 14-20.
- [5] Turpin RS, Ozminkowski RJ, Sharda CE, et al. Reliability and validity of the Stanford Presenteeism Scale. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 1123-33.
- [6] Collins JJ, Baase CM, Sharda CE, et al. The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. *J Occup Environ Med* 2005; 47: 547-57.
- [7] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 353-65.
- [8] http://www.reillyassociates.net/WPAI_References.html (2015年3月5日ダウンロード) *Pharmacoeconomics*. 2004;22(4):225-44.
- [9] Younossi ZM1, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999 Aug;45(2):295-300.

F. 健康危機情報

なし

特許許可なし
実用新案登録なし

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

知的所有権の取得など

資料 WPAI-GH 設問

1. 現在、お勤めしていますか？（報酬を伴う仕事をしている） ____ いいえ ____ はい
（「いいえ」の場合は、「いいえ」に✓をつけ、質問6にお進みください。）

以下の質問は過去7日間について問う質問です。今日を含めずにお考えください。

2. 過去7日間、健康上の問題により、何時間ぐらい仕事を休みましたか？ 健康上の問題が原因で体調が悪くて休んだ時間、遅刻・早退をした時間などは全て含めてください。
この調査に参加するために休んだ時間は含めません。

_____ 時間

3. 過去7日間、休日や祝日、またこの調査に参加するために休んだ時間など、健康上の問題以外の理由で何時間ぐらい仕事を休みましたか？

_____ 時間

4. 過去7日間、実際に働いたのは何時間ですか？

_____ 時間（「0時間」の場合は、質問6にお進みください。）

5. 過去7日間、仕事をしている間、健康上の問題がどれくらい生産性に影響を及ぼしましたか？

仕事の量や種類が制限されたり、やりたかった仕事思ったほど達成できなかったり、普段通り注意深く仕事ができなかったりした日の事などを思い出してください。もし、仕事に対する健康上の問題の影響が少ししかなかった場合は、小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は、大きい数字をお選びください。

仕事をしている間、健康上の問題がどれくらい生産性に影響を及ぼしたかのみお考えください。

健康上の問題は仕事に影響を及ぼさなかった	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	健康上の問題は完全に仕事の妨げになった
----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------

数字を○で囲む

6. 過去7日間、健康上の問題がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしましたか？

日常の諸活動とはあなたが普段こなしている家事、買い物、育児、運動、勉強などの活動を指します。活動の量や種類が制限されたり、やりたかった事が思ったほどできなかったりした日の事などを思い出してください。もし、日常の諸活動に対する健康上の問題の影響が少ししかなかった場合は、小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は、大きい数字をお選びください。

健康上の問題がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしたかのみお考えください。

健康上の問題は日常の諸活動に影響を及ぼさなかった	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	健康上の問題は完全に日常の諸活動の妨げになった
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------

数字を○で囲む

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
我が国のウイルス肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究

平成 26 年度分担研究報告書

関節リウマチ患者における B 型肝炎リスクと再活性化対策の費用対効果に
関する予備的検討

分担研究者 赤沢 学 明治薬科大学公衆衛生・疫学
研究協力者 此村恵子 明治薬科大学公衆衛生・疫学
木村恭輔 明治薬科大学公衆衛生・疫学

研究要旨

関節リウマチ患者における B 型肝炎の再活性化対策の費用対効果を検討するために、既存の情報源を使った予備的検討を行った。文献検索では関連論文 8 報を評価して、再活性化による B 型肝炎と思われる報告事例を 15 例同定した。副作用自発報告データベースを用いた検討では 7 例の B 型肝炎による劇症肝炎例を同定した。レセプトを用いた解析では、同様に 7 例を同定した。更に、患者が使用していたリウマチ治療薬についてもまとめた。いずれのデータベースを用いた検討においても、B 型肝炎による再活性化の疑い例も数多く含まれること、リウマチ治療を行った患者集団の定義が難しいことなどから、再活性化の発症頻度並びにリウマチ治療薬との関連性評価など定量的解析は困難であった。今回評価対象としたデータベースによる量的解析には多くの限界があるため、関節リウマチ患者の登録制度（コホート研究）の情報を集積した大規模データベースの活用も視野に、更なる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

HBV キャリアまたは HBV 既往感染例において、免疫抑制・化学療法を施行すると HBV DNA 量が検出・上昇し、致死的な重症肝炎を発症する場合がある（これを HBV 再活性化と呼ぶ）。このような肝炎の場合、劇症化しやすく、症状が出現してから薬物治療を開始しても生命予後が不良である。そのため、免疫抑制療法開始前の検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体）、定期的な HBV のモニタリング（HBV DNA 量）、核酸アナログ製剤による予防投与がガイドラインによって推奨されている（別紙：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、参照）。

しかし、免疫抑制療法や化学療法を必要

とする患者も多く、HBV 検査、予防投与を実施するために必要な費用は膨大である。仮に、50 万人の患者が HBV 検査を受け、そのうち 20% の患者が核酸アナログ製剤による予防投与を受けるとすると年間 700 億円程度必要と試算されている。特に、関節リウマチ患者においては治療期間が長いことが、重症肝炎を発生する頻度が比較的低いことから、医療経済的な負担が足かせとなって、ガイドライン通りの HBV 検査、予防投与の実施率が低い原因の一因となっている。

劇症肝炎を発症しやすい HBV 感染を識別できれば、ハイリスク患者のみに定期的な HBV 検査を実施すれば良いが、識別可能な診断法は開発途中である。そのため、

再活性化対策の対象となりうるリウマチ治療薬 (DMARDs もしくは生物学製剤) を使用している関節リウマチ患者が何人いるか (母集団)、また、そのうち再活性化によって劇症肝炎を引き起こす患者が何人いるか (発症リスク) を精度良く推定し、B 型肝炎対策として HBV 検査や予防投与に係る費用対効果を評価することが急務な課題である。

肝炎等克服緊急対策研究事業 (厚生労働省) の研究として、次年度以降に全国規模の電子カルテ調査により、関節リウマチ患者における劇症肝炎のリスク評価を行う計画がある。しかしながら、発現頻度が比較的低い HBV 再活性化による劇症肝炎を効率的に見つけ出すためには、レセプトや DPC など大規模医療情報データベースの活用が効果的である。しかし、そのようなデータベースに含まれる医療情報には限りがあるため、診断名や診療行為内容だけでは HBV 劇症肝炎を判別することは難しい。また、仮に患者を特定できたとしても、連結不可能匿名化されているため電子カルテなど診療情報に戻って確認することも現状では認められていない。更に、同一医療機関内だけのデータのみを活用すると、関節リウマチ治療と肝炎治療を異なる医療機関で実施している患者の追跡調査ができない。そこで本研究では、次年度の大規模調査実施を念頭に、関節リウマチ患者における HBV 再活性化に関する文献調査並びに各種データベースを用いた評価について、その可能性や限界について予備的に検討することにした。

B. 研究方法

本研究では、以下の 3 つと手順で実施した。

1) 日本人を対象にした関節リウマチ治療と HBV 再活性化に関する文献レビュー

PubMed にて以下の検索式で該当する論文を探した。

```
("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]
OR ("arthritis"[All Fields] AND
"rheumatoid"[All Fields]) OR
"rheumatoid arthritis"[All Fields] OR
("rheumatoid"[All Fields] AND
"arthritis"[All Fields]) AND ("hepatitis
b"[MeSH Terms] OR "hepatitis b"[All
Fields]) AND reactivation[All Fields]
AND ("japan"[MeSH Terms] OR
"japan"[All Fields])
```

また、レビュー論文から関連する情報を追加した。各論文を精査して、情報源、対象患者、再活性化管理 (HBV DNA 量、抗ウイルス薬予防投与など)、リウマチ治療薬、転帰などについて記述的にまとめた。

2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品副作用データベース」(PMDA/JADER) を用いた症例検討

PMDA のホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>) から 2015 年 1 月 29 日公開分 (2004 年第一四半期から 2014 年第三四半期までの情報含む) のデータを用いて、有害事象名として「劇症肝炎」、医薬品の使用理由として「関節リウマチ」を含む症例を検索した。その結果を、報告年度、性別、年齢、有害事象として「B 型肝炎」の報告の有無、有害事象発現日、転帰、有害事象の原因として疑われる医薬品 (被疑薬) について記述的にまとめた。

3) レセプト情報を用いたリウマチ患者における劇症肝炎の同定

株式会社日本医療情報データセンター (JMDC) が所有するレセプトデータから関節リウマチの確定診断を受けた患者 (2005 年 1 月～2013 年 6 月) 8015 例を抽出した。そのうちリウマチ治療薬 (DMARDs もしくは生物学製剤) を使用かつ B 型肝炎未治療の患者 3359 例を評価対象者とした。再活性化による B 型肝炎発症と考えられる症例を定義し、その発生頻度