

者の病態推移を年齢別に示した文献を検索した。また、最近の抗ウイルス療法に関してシミュレーションに必要なデータを得る

ため、国内臨床試験の報告を調べた。

図1 HCV感染者のマルコフモデル [1]

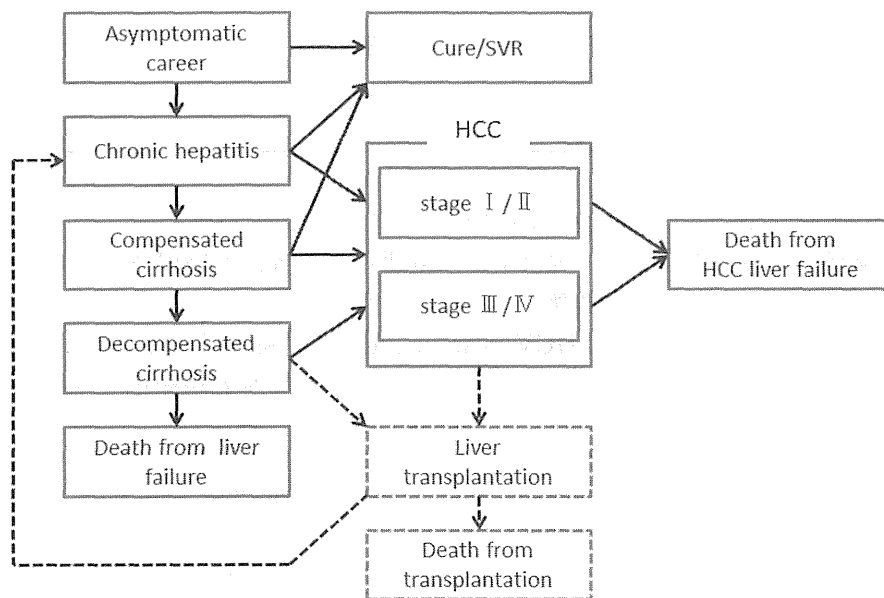


表1 抗ウイルス療法非実施条件下の年間推移確率 [1]

From	To	Base case
Asymptomatic career (AC)	Cure	0.005
	CH	0.0605
Chronic hepatitis (CH)	Cure	0.00001
	CLC	0.019
	HCC	0.029
Compensated cirrhosis (CLC)	Cure	0
	DLC	0.056
	HCC	0.056
Decompensated cirrhosis (DLC)	HCC	0.056
	Death	0.151
Hepatocellular carcinoma (HCC)	stage I / II	Death 0.118
	stage III / IV	Death 0.222
Percentage of stage III / IV		0.074

C. 研究結果

1) 年齢別の病態推移確率に関する検討

C型慢性肝炎の自然経過において高齢が進展のリスクになると指摘されているのは肝線維化（慢性肝炎 CH から肝硬変 LC への移行）と肝発癌（慢性肝炎・肝硬変から肝細胞癌 HCC への移行）である[2]。今回のアップデートの検討はこれらの過程の推移確率を対象とした。

HCV 感染者のマルコフモデルを示した

先行研究において病態推移確率を年齢別に設定したものが7研究あった（表2）。いずれも自然経過のモデル化を目的とした研究であり、肝線維化の推移確率を性・年齢別か年齢別に設定していた。肝発癌の推移確率を年齢別に設定したものは見当たらなかった。医療経済評価（例えば、抗ウイルス療法の費用対効果の推計など）を目的とした研究には、病態推移確率を年齢別に設定したものは見当たらなかった。

表2 HCV 感染者のマルコフモデルで年間推移確率を年齢別に設定した研究

筆頭著者, 雑誌 発行年 PubMed Index	設定部分 設定区分
Pokorski R, J Insur Med 2000 PMID: 16104370	慢性肝炎から肝硬変への移行 性×年齢(20/30/40/50 歳以上)
Pokorski R, J Insur Med 2001 PMID: 11317876	慢性肝炎から肝硬変への移行 性×年齢(50 歳未満/50 歳以上)
Salomon J, Am J Epidemiol 2002 PMID: 12370165	線維化の進展 性×年齢(<20 /20/30/40/50/60/70 歳以上)
Sypsa V, J Viral Hepat 2004 PMID: 15230860	線維化の進展 性×年齢(<20/20/30/40/50/50 歳以上)
Deuffic-Burban S, J Hepatol 2008 PMID: 18538441	線維化の進展 性×年齢(<40/40/50/60/70 歳以上)
Lehman E, J Viral Hepatol 2009 PMID: 19413698	慢性肝炎から肝硬変への移行 年齢(40 歳未満/40 歳以上)
Davis G, Gastroenterology 2010 PMID: 19861128	線維化の進展 性×年齢(50 歳未満/50 歳以上)

日本の HCV 感染者の調査研究のうち、年齢別の病態推移確率を示したものが2研究あった（表3）。Matsumura らの研究は1 大学病院を受診した患者をレトロスペクティブに分析したもので、推移確率の計算方法が適当でなかった[3]。Yatsuhashi らの研究は1 国立病院を受診した CH 患者を追

跡したもので、IFN 治療を受けた者が対象に含まれていた[4]。

このほか、Thein らが線維化の進展に関するメタアナリシス（日本のデータを含む）を行い、ステージ間の推移確率を感染時年齢 (<20/20-29/30 歳以上) や感染期間 (<10 /10-19/20 年以上) 別に比較していた[5]。

表3 日本の HCV 感染者の疫学調査で年間推移確率を年齢別に計算した研究

筆頭著者, 雑誌 発行年 PubMed Index	設定部分 設定区分
Matsumura H, J Viral Hepat 2000 PMID: 10886535	線維化の進展 性×輸血時年齢(30 歳未満/30 歳以上)
Yatsuhashi H, J Gastroenterol Hepatol 2000 PMID: 10921392	肝細胞癌の発症 年齢(50 歳未満/50 歳以上)

2) 最近の抗ウイルス療法に関する検討
 ウイルス排除の有効性が期待される
 HCVの抗ウイルス療法として、ペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) を基盤とする3剤併用療法とIFN非使用の経口薬治療が注目されている[6]。3剤併用療法は3剤目としてテラプレビル (TVR)

またはシメプレビル (SMV) を追加する (表4)。経口薬治療はダクラタスビル (DCV) とアスナプレビル (ASV) の併用による (表5)。いずれも従来の治療を上まわる効果が示された。特に経口薬治療は、重大な有害事象を認めず、有効性・安全性ともに優れるという結果であった。

表4 3剤併用療法の国内臨床試験

筆頭著者, 雑誌 発行年 PubMed Index	臨床試験 対象患者 治療内容
Kumada H, J Hepatol 2012 PMID: 21827730	open-label phase 3 study Genotype 1, IFN 未治療 (n=126) TVR 2250mg, 12weeks, PegIFN+RBV 24weeks
Oze T, J Gastroenterol 2014 PMID: 24806033	multicenter randomized controlled trial Genotype 1, IFN 治療歴を問わず (n=81) TVR 2250/1500mg, 12weeks, PegIFN+RBV 24weeks
Hayashi N, J Gastroenterol 2014 PMID: 24005956	open-label phase 2 study (DRAGON study) Genotype 1, IFN 未治療 (n=92) SMV 50/100mg, 12/24weeks, PegIFN+RBV 24/48weeks
Hayashi N, J Hepatol 2014 PMID: 24727123	open-label phase 3 study (CONCERTO-1 study) Genotype 1, IFN 未治療 (n=123) SMV 100mg, 12weeks, PegIFN+RBV 24/48weeks
Izumi N, J Gastroenterol 2014 PMID: 24626851	open-label phase 3 study (CONCERTO-2,3 study) Genotype 1, IFN 無効/再発 (n=106/49) SMV 100mg, 12/24weeks, PegIFN+RBV 24/48weeks
Kumada H Hepatol Res 2014 PMID: 24961662	open-label phase 3 study (CONCERTO-4 study) Genotype 1, IFN 未治療/無効/再発 (n=24/26/29) SMV 100mg, 12weeks, PegIFN+RBV 24/48weeks

表5 経口治療薬の国内臨床試験

筆頭著者, 雑誌 発行年 PubMed Index	臨床試験 対象患者 治療内容
Chayama K, Hepatology 2012 PMID: 21987462	open-label phase 2a study Genotype 1b, IFN 無効 (n=10) DCV 60mg, ASV 1200-200mg, 24weeks
Suzuki Y, J Hepatol 2013 PMID: 23183526	open-label phase 2a study Genotype 1b, IFN 無効/適用外 (n=43) DCV 60mg, ASV 400mg, 24weeks
Kumada H, Hepatology 2014 PMID: 24604476	open-label phase 3 study Genotype 1b, IFN 無効/適用外 (n=222) DCV 60mg, ASV 200mg, 24weeks

D. 考察

平成 23～25 年度厚労科研費「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」において構築した HCV 感染者のマルコフモデルについて、病態推移確率を年齢別に改め、モデルの精緻化を検討した。また、最近の抗ウイルス療法（3 剤併用療法、経口薬治療）に関してシミュレーションに必要なデータを得るため、国内臨床試験の報告を調べた。

年齢別の病態推移確率に関する検討より、肝線維化の推移確率を年齢別に設定したマルコフモデルが 7 研究で示されていたが、日本の研究はなかった。日本の HCV 感染者の調査研究で、モデルに適用可能な推移確率を示した報告は見つからず、現時点において Thein らのメタアナリシスの結果が唯一のデータと考えられた。肝発癌の年齢差については、年齢が上がり感染持続期間が長くなるほど肝線維化が進行するため、線維化の進行度を反映して高齢者の HCC 発症率が高い値を示した可能性が考えられる。年齢が肝発癌速度に独立して関係することを裏付ける十分なエビデンスが見つからなかったことから、今回のアップデートの検討で、肝発癌の推移確率をあえて年齢別に設定する必要はないだろうと判断した。

最近の抗ウイルス療法に関する検討より、3 剤併用療法（2 種類）と経口薬治療（1 種類）の国内臨床試験の報告をまとめた。TVR（2011 年 11 月）、SMV（2013 年 12 月）に引き続き、2014 年 7 月、経口薬 2 剤（DCV、ASV）の製造販売が承認された。有効性・安全性ともに優れた経口薬治療が今後ひろく普及すると予想される。ただし、経口薬は高価であり、医療（保険）財政への負担を知るために、医療経済評価が必要である。現在の適応は IFN を含む治療法に不適合、不耐容、無効であった患者に限られるが、将来的に適応範囲を拡大された場合を含めて、経口薬治療を導入した場合と IFN を含む治療法（IFN+RBV、IFN+RBV+TVR、IFN+RBV+SMV）のみを実施した場合の

費用対効果を検討したい。

E. 参考文献

- [1] 須賀万智. C 型肝炎ウイルスの基本モデルの作成. 厚労科研費「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 25 年度総合報告書.
- [2] 日本肝臓学会. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2013. 文光堂, 2013.
- [3] Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C: a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000; 7(4): 268-75.
- [4] Yatsushashi H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: E111-6.
- [5] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48(2): 418-31.
- [6] 今村道雄, 茶山一彰. C 型慢性肝炎の最新治療. *日本内科学会雑誌* 2014; 103(3): 625-9.

F. 研究発表

- 1) 論文発表 なし
- 2) 学会発表 なし

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

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
研究分担報告書

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

研究要旨

本年度は、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、調査票を作成した。(EQ5D5L、CLDQ、SF8 等からなるアンケート調査票；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)。また、調査フィールド選定や倫理審査委員会承認等の調査準備（協力体制の構築）を行った。

主任研究者

平尾智広 香川大学医学部公衆衛生学
教授

田倉智之 大阪大学大学院医学研究科医
療経済・産業政策学 教授
小田嶋剛 日本赤十字社関東血液センター
鈴木里穂 永翠会さくらクリニック

分担研究者

杉森裕樹 大東文化大学スポーツ健康科
学部健康科学科 教授

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 治療
研究部長

正木尚彦 国立国際医療研究センター肝
炎・免疫研究センター 肝炎
情報センター長国際医療福祉
大学薬学部

池田俊也 国際医療福祉大学薬学部薬学
科 教授

研究協力者

四柳 宏 東京大学医学部感染症内科
准教授

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座
教授

五十嵐中 東京大学大学院 薬学系研究
科・薬学部 医薬政策学 助教

依田健志 香川大学医学部公衆衛生学
講師

A. 研究目的

わが国においては、ウイルス性肝炎は国内最大級の感染症である。HTA (Health Technology Assessment) 等による医療経済的な検討はマクロ的な経済評価では十分ではあるが、個々の肝炎治療介入の評価には不向きである。

本研究班の前身である平成 22～24 年度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」（研究代表者 平尾智広）では、英国 NICE のガイドラインルールに準拠しながら、EQ-5D5L による肝炎病態ステージごとの効用値を推計した。病態のうち、外来患者から得難い重症ステージ（肝細胞がん (I/II)、肝細胞がん (III/IV)、肝移植後）の病態では肝炎専門医を respondent とする推計値を得た。しかしながら、同ガイドラインで「健康関連 QOL

や、その変化は、患者から直接測定する必要」(G 5.3.3) があり、精緻な病態ステージごとの効用値の推計には、原則的に患者本人を respondent とすべきである。

また、近年、肝炎治療法の大きな進歩があり、「C型肝炎治療ガイドライン第3.2版」では、第一選択治療としては、ペグインターフェロン・リバビリン+シメプレビル3剤治療 または、ペグインターフェロン・リバビリン+ソフィブシール3剤治療が推奨されているが、平成25年12月より第二世代3剤治療法が適用され、平成26年9月よりインターフェロン「フリー」療法として、経口薬ダクラタスビルとアスナプレビルが新しい保険適用治療薬として加わった。これらは内服薬のみで治療ができ副作用が少ないとされ、患者負担も軽減され、従来のインターフェロンを中心とする肝炎治療法とは健康関連 QOL が異なる可能性が指摘されている。(Kinder M 2009; Marcellin P et al 2011) したがって、肝炎の病態ステージごとの効用値の推計も治療法の変遷に合わせて、適宜、再検討し精緻化する必要がある。

さらに、同一の病態ステージの中でも、治療過程で患者個人の QOL は経時的に変化するものであり、より精緻化した効用値推計を行うには、cross-sectional design だけでなく、prospective design による縦断的情報が肝要である。

本年度は、インターフェロン療法を含む治療介入前後における、患者を respondent とする Euro-QOL5D5L (EQ-5D)、Chronic liver disease questionnaires (CLDQ)、SF8 等にもとづく医療経済的評価を来年度以降に時系列的に行うために、調査票を作成した。また、付随する調査フィールド選定や倫理審査委員会承認等の調査準備を行った。

B. 研究方法

C. 研究結果

D. 結果と考察

来年度の調査概要は以下の通りである。

本年度は事前準備を進め、協力体制を構築した。

1) 実施予定期間

アンケート実施予定期間：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)

2-1) 調査責任施設

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

2-2) 調査協力施設

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

上記医療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、肝硬変患者を対象とする成人。

3-1) 全体目標症例数

<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

3-2) 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 (方法)

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)

(倫理面への配慮)

本分担研究は、大東文化大学スポーツ・健康科学研究科研究倫理審査委員会の承認 (K14-010) を得た。なお本研究全体は香川大学倫理委員会にて包括的に承認を得ている。

本研究では、EQ5D5L に加え、包括的 QOL 尺度である SF8 および慢性肝疾患に限定した疾患特異的 QOL 尺度である CLDQ (Younossi 1999 ; 同日本語版 : 柿坂・田中ら 2007) を含めた調査票を作成した。包括的な SF8 に比べ、CLDQ は肝炎患者が治療中に経験する繊細 (sensitive) であるが臨床的に重要な効用値の時系列的変化の検知に対応可能である。(Bayliss MS, 1998) なお、肝炎治療群の誤分類 (misclassification) を避けるため、主治医には C 型肝炎に対する治療の薬剤名、予定の治療期間等を確認する調査票も準備した。

E. 研究発表

- 1) 論文発表 なし。今後投稿予定
- 2) 学会発表 なし。今後発表予定

F. 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

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
（分担）研究報告書

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

研究分担者 長谷川友紀（東邦大学医学部社会医学講座）
研究協力者 北澤健文（東邦大学医学部社会医学講座）
研究協力者 松本邦愛
（東邦大学医学部社会医学講座）

研究要旨

【目的】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。

【方法】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。

【結果】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。

【考察・まとめ】先行研究ではマルコフモデルが多く用いられていた。今後、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経済評価を進めるにあたって、AFPの他、超音波検査やCT、MRI等といった検査毎の特性を考慮する必要がある。

A. 研究目的

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、先行研究で用いられている分析モデルやパラメータの他、各研究で報告されている増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER）等を明らかにした。

B. 研究方法

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])、検索対象期間は1995年から2014年とした。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。

高リスク群に対する積極的スクリーニングの経済評価に関する先行研究のうち、特にC型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とした

スクリーニングの費用効果分析に関する研究論文を中心に取り上げた。

C. 研究結果

PubMed を用いた検索では 44 文献がヒットし、タイトル、抄録の内容から 6 文献を選択し、分析を行った。なお、医中誌 web による検索では、ヒットがなかった。

【文献 1】

マルコフモデルを用いて、70 歳以下の代償性肝硬変患者集団を対象とした肝細胞癌サーベイランスの有効性と費用対効果を評価。肝硬変患者をその原因に基づいてアルコール性肝疾患、HBV、HCV とそれらの混合に区分。スクリーニング方法として、血清 α -フェトプロテイン (AFP) と超音波検査 (Ultrasound: US) を設定、実施間隔を 6 ヶ月あるいは 12 ヶ月としたパターン別にシミュレーションを実施。モデルのサイクルは 1 ヶ月、割引率は年 3.5%。分析の視点は UKNHS。

肝硬変患者に対する肝細胞癌スクリーニングは効果的であり、特に半年毎の超音波検査と AFP 検査の効果が高い。費用を考慮した場合、1QALY あたり 30,000 ポンドを閾値とすると半年毎の AFP 検査が最も費用効果的と結論。

【文献 2】

40 歳の慢性 C 型肝炎患者と代償性肝硬変患者に対して、腹部超音波検査あるいは CT と血清 α -フェトプロテイン (AFP) によるスクリーニングを実施するモデルを用いて解析。モデルのサイクルは 1 ヶ月、割引率は年 3%。

ICER が 50,000\$/QALY 未満となったなかでは、AFP を半年毎+US を毎年実施

(US12AFP6) する方法で、質調整生存年数の延長が最も得られると推計。AFP を半年毎+CT を毎年実施 (CT12AFP6) は費用効果的かもしれないと結論。

【文献 3】

マルコフモデルを用いて、50 歳の肝硬変患者集団を想定し、スクリーニングの効果

を評価。スクリーニングパターンとして、(1)1 年毎 US、(2)半年毎 US、(3)半年毎 US +AFP、(4)1 年毎 CT、(5)半年毎 CT、(6)1 年毎 MRI を設定。分析の視点は health system。

肝硬変患者に対する半年毎の超音波検査による肝細胞癌サーベイランスの実施は、臨床上的アウトカムを向上させ、費用もリーズナブルであると結論。

【文献 4】

マルコフモデルを使用。慢性 C 型肝炎患者 10,000 人のコホートを設定。既存のサーベイランス手法の他、複数の比較対象手法を想定して分析。

132 人に 1 年毎のフィブrosキャンを実施することで、1 人の肝細胞癌患者を診断することができ、1QALY 獲得あたりの ICER は 6,557.06 ポンドと推計。

【文献 5】

マルコフモデルを用いて、HCV に関連した肝硬変患者を対象とした複数のストラテジーの臨床上的効果と、費用対効果を検討。45 歳の代償性肝硬変患者のコホートを設定。ストラテジーとして、(1)小～中程度の肝細胞癌を切除した後のサーベイランス、(2)死体肝移植後のサーベイランス、(3)生体肝移植後のサーベイランスを設定。サーベイランスとして、半年毎の AFP 測定と超音波検査の実施を想定。

自然史に比して、いずれのストラテジーでも余命の延長が見込まれ、またいずれもコストは 1QALY 獲得あたり 51,000 ドルを下回った。

【文献 6】

50 歳の慢性 C 型肝炎による肝硬変患者の集団を設定したマルコフモデルを使用。スクリーニングストラテジーとして、(1)半年毎 AFP、(2)US+AFP、(3)CT+AFP、(4)MRI+AFP を設定。

CT と AFP によるスクリーニングが最も費用効果的であると結論。

D. 考察

先行研究ではマルコフモデルが多く用いられていたが、モデルで設定されているステージは一定ではなかった。また、スクリーニングで実施する検査として AFP の他、超音波検査や CT、MRI などが想定されていた。

我が国における 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あたっては、こうした先行研究で用いられた分析モデルを踏まえ、検査毎の特性を考慮する必要がある。

参考文献

- [1] Thompson CJ et al.: Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Br J Cancer*. 8: 98(7): 1166-1175. 2008
- [2] Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 19(11):1159-1172. 2004.
- [3] Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT : Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 6(12): 1418-1424. 2008.
- [4] Canavan C, Eisenburg J, Meng L, Corey K, Hur C : Ultrasound elastography for fibrosis surveillance is cost effective in patients with chronic hepatitis C virus in the UK.. *Dig Dis Sci*. 58(9):2691- 2704. 2013.
- [5] Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U.: Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 3(1): 75-84. 2005.
- [6] Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB.: Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol*. 98(3): 679- 690. 2003.

E. 研究発表

- 1) 論文発表 なし
- 2) 学会発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考文献 1)

Thompson Coon J et al.: Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. Br J Cancer. 8; 98(7): 1166-1175. 2008.

分析対象	70 歳以下の代償性肝硬変患者集団				
群の設定	1) アルコール性肝疾患 2) HBV 3) HCV 4) 上記の混合				
分析モデル	マルコフモデル				
対象コスト	検査費、医療費				
検診	AFP、超音波検査				
結果					
	Cost	QALYs	Incremental analysis		
HCV	(pounds)		Cost	QALYs	ICER
No surveillance	27,600	8.087			
Annual AFP	29,500	8.172	1,900	0.085	22,200
Annual US	29,700	8.172		Extendedly dominated	
Annual US+US	30,300	8.193		Extendedly dominated	
6-month AFP	30,600	8.212	1,100	0.040	27,600
6-month US	31,000	8.213		Extendedly dominated	
6-month AFP+US	31,600	8.232	1,000	0.020	50,400

(参考文献 2)

Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 19(11):1159-1172. 2004

Cost-effectiveness of strategies for hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated cirrhosis

Strategy	Lifetime cost (\$)	Additional cost (\$)	Expected QALY	QALY gained	Expected LY	LY gained	Incremental CE ratio (\$/QALY)	Incremental CE ratio (\$/LY)
Base case								
No screen	46,232	0	6.269	0.000	8.634	0.000	–	–
US12AFP12	53,145	6913	6.569	0.300	8.965	0.331	23,043	20,885
US12AFP6	54,733	1588	6.617	0.048	9.021	0.056	33,083	28,357
US6AFP6	57,168	2435	6.650	0.033	9.080	0.036	73,789	67,639
After inclusion of CT screening strategies ²								
No screen	46,232	0	6.269	0.000	8.634	0.000	–	–
US12AFP12	53,145	6913	6.569	0.300	8.965	0.331	23,043	20,885
CT12AFP12	53,655	510	6.583	0.014	8.983	0.018	36,429	28,333
US12AFP6	54,733	1078	6.617	0.034	9.021	0.038	31,706	28,368
CT12AFP6	55,147	414	6.625	0.008	9.031	0.010	51,750	41,400
US6AFP6	57,168	2021	6.650	0.025	9.080	0.026	80,840	77,731
CT6AFP6	58,232	1064	6.610	0.011	9.093	0.013	96,727	81,846

¹Incremental CE ratios are calculated by dividing incremental cost (\$) over incremental outcome (QALYs). Each incremental value is determined by subtracting the value of the strategy of the next less effective strategy (as measured by QALYs gained) from that of the strategy under consideration. The incremental CE ratio of the least efficacious screening strategy (US and AFP every 12months) is calculated against the no screening strategy.

²CT screening: screening strategies with triphasic abdominal CT and AFP and compared against each other as well as against strategies using US.

US12AFP6, US at 12-month intervals and AFP levels at 6-month intervals; US6AFP6, US and AFP levels at 6-month intervals; US12AFP12, US and AFP levels at 12-month intervals; QALY, quality-adjusted life-year; US, abdominal ultrasonography; AFP, serum alpha-foetoprotein level.

(参考文献 3)

Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT : Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 6(12): 1418- 1424. 2008.

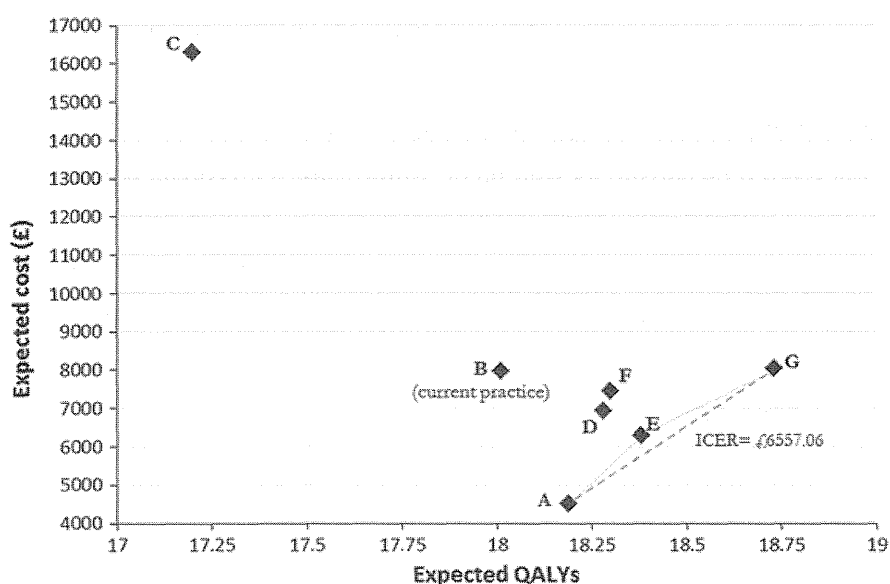
分析対象 群の設定	50 歳の肝硬変患者集団		
	1) 1 年毎 US		
	2) 半年毎 US		
	3) 半年毎 US+AFP		
	4) 1 年毎 CT		
	5) 半年毎 CT		
	6) 1 年毎 MRI		
分析モデル	マルコフモデル		
対象コスト	検査費、医療費		
検診	AFP、超音波検査、CT、MRI		
結果			
	QALE	Cost (USD)	ICER
No Surveillance	5.97	26,170	
Annual US	6.35	34,161	21,200
Annual CT	6.41	39,087	a
Annual MRI	6.42	45,830	a
Semiannual US	6.45	37,272	30,700
Semiannual AFP/US	6.48	39,552	73,500
Semiannual CT	6.50	45,185	331,800

a: Annual CT and MRI are dominated by semiannual US, which is both a more effective and less costly strategy.

(参考文献 4)

Canavan C, Eisenburg J, Meng L, Corey K, Hur C : Ultrasound elastography for fibrosis surveillance is cost effective in patients with chronic hepatitis C virus in the UK.. Dig Dis Sci. 58(9):2691- 2704. 2013.

A	Natural history: investigations only conducted after patients have become symptomatic; no biopsy surveillance of fibrosis stage or HCC screening.
B	Current UK surveillance and screening: intermittent biopsy of patients with chronic HCV without cirrhosis to monitor fibrosis stage, followed by USS and AFP screening for HCC at 6-month intervals once cirrhosis has been diagnosed.
C	Annual biopsy of patients with chronic HCV without cirrhosis as surveillance of fibrosis stage, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis has been diagnosed.
D	Management pattern following current UK surveillance and screening, replacing intermittent biopsy with fibroscan surveillance of fibrosis stage. Biopsy is used to confirm any diagnosis of cirrhosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is confirmed.
E	Management pattern following current UK surveillance and screening, replacing intermittent biopsy with fibroscan. Fibroscan is considered to be the definitive investigation with HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is diagnosed.
F	Annual fibroscan of patients with chronic HCV without cirrhosis as surveillance of fibrosis stage, with confirmation biopsy for a cirrhosis diagnosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is confirmed.
G	Annual fibroscan as a definitive investigation for surveillance of patients with chronic HCV for development of cirrhosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is diagnosed.



Cost-effectiveness plane measuring benefit in terms of quality-adjusted life years (QALYs) for all strategies (A–G) comparing fibroscan and biopsy for monitoring fibrosis progression in patients with chronic HCV. Dominated strategies are B, C, D, F; E is an extendedly dominated strategy; strategies A and G are on the cost-effective frontier.

(参考文献 5)

Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U.: Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 3(1): 75-84. 2005.

分析対象	45歳の代償性肝硬変患者集団
分析モデル	マルコフモデル
対象コスト	検査費、医療費
検診	AFP、超音波検査、CT
結果	

	Natural history	Surveillance / Resection	Surveillance / CLT	Surveillance / LDLT
QALYs / person	14.754	15.243	17.334	18.561
Cost / person	\$53,200	\$63,500	\$173,500	\$245,400
Incremental QALYs / person compared to				
Natural History		0.489	2.579	3.807
Surveillance / Resection			2.091	-
Surveillance / CLT				1.227
Incremental cost / QALYs compared to				
Natural History		\$26,100	\$46,700	\$50,400
Surveillance / Resection			\$51,400	-
Surveillance / CLT				\$58,400

1) Surveillance/Resection: Surveillance followed by resection of small or medium HCC in patients with compensated cirrhosis.

2) Surveillance/CLT: Surveillance followed by CLT listing for small or medium HCC and compensated or decompensated cirrhosis, as well as decompensated cirrhosis without HCC.

3) Surveillance/LDLT: Surveillance followed by LDLT for small or medium HCC and compensated or decompensated cirrhosis, as well as decompensated cirrhosis without HCC.

CLT: cadaveric liver transplantation

LDLT: living donor liver transplantation

(参考文献 6)

Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB.: Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. Am J Gastroenterol. 98(3): 679- 690. 2003.

分析対象	50歳の肝硬変患者集団
分析モデル	マルコフモデル
対象コスト	検査費、医療費
検診	AFP、超音波検査、CT、MRI
結果	

	Total Cost	Total Effectiveness	Incremental Cost	Incremental Effectiveness	ICER
No Screening	190,655	5.268			
US + AFP	196,660	5.493	6,005	0.225	26,689
AFP	196,709	5.481	49	-0.012	Dominated
CT + AFP	197,291	5.531	631	0.038	16,605
MRI + AFP	198,707	5.543	1,416	0.012	118,000

Costs (2000 U.S. dollars) and effectiveness (QALYs) are reported per patients.

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
B 型肝炎治療の現状と今後の課題

研究分担者：正木尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

肝炎情報センター長

研究要旨

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。

はじめに

我が国における B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリア数は各々 110~125 万人、100~150 万人と推定され (厚生労働科学研究疫学班：研究代表者 広島大学田中純子教授、2011 年時点)、国内最大の感染症であることは疑問の余地はない。RNA ウイルスである HCV は近年の direct-acting antiviral agents (DAAs) の急速な進歩により 95% 以上の著効率も現実のものとなりつつあるが、一方、DNA ウイルスである HBV はいまだに体内からの完全排除は不可能な状況にあり、抗ウイルス療法の反復を必要とする症例も数多く存在する。本稿では、本研究班のテーマである医療経済評価に資するべく、現行治療の実態と限界についての知見をまとめることとする。

1. B 型肝炎治療の変遷

B 型肝炎治療薬は注射薬のインターフェロン製剤と、内服薬の核酸アナログ製剤に大別される (表 1)。インターフェロン製剤

は主に若年齢層 (35 歳未満) に使われ、一方、核酸アナログ製剤は半永久的な投与が原則であることから、35 歳以上の中~高齢層に使われることが多い。週 3 回以上投与する従来型インターフェロン製剤は 1986 年以降使用されていたが、投与期間が 24 週間までに制限されており、抗ウイルス効果には限界がみられた。2011 年以降は週 1 回投与のペグ化製剤が主流となっている。一方、核酸アナログ製剤は DNA を構成する塩基 A、G、C、T の光学異性体として HBV DNA 複製時に取り込まれる結果 DNA の伸長を停止させる。2000 年にラミブジンが上市され、きわめて高率なラミブジン耐性ウイルスの出現が問題となったが、2004 年に承認されたアデホビル併用で対処可能であった。その後、2006 年にはエンテカビルが上市され、B 型肝炎経口剤治療のファーストラインとなり、さらに、2014 年 5 月に第 4 番目のテノホビルが承認され、海外成績では 7 年間耐性ウイルスが出現せず、妊産婦への催奇形性も非常に低率で安全であること、等から今後のキードラッグ

となることが期待されている。現在、テノホビルのプロドラッグである TAF がグローバル治験に入っているところである。

表1 わが国の主なB型肝炎治療薬

1. インターフェロン製剤(主に35歳未満)	
・β-IFN	1986年～
・α-IFN	1988年、2002年～
・ペグインターフェロン	2011年～
2. 核酸アナログ製剤(主に35歳以上)	
・ラミブジン	2000年～
・アデホビル	2004年、2008年～
・エンテカビル	2006年～
・テノホビル	2014年5月～
・TAF (Gilead)	グローバル治験中

2. B型肝炎治療の目標研究方法

従来、B型肝炎治療の目標として、①血清 ALT 値正常化、②HBe 抗原陰性化（可能ならセロコンバージョン）、③HBV DNA 陰性化 (<2.1 logcopy/mL) の3つで十分とされていた。しかし、HBe 抗原陰性かつ HBV DNA 量が少なくても (<4.0 logcopy/mL)、HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 以上と未満とを比較すると前者において肝発癌率が 13 倍高いとの報告(台湾) 1)等があり、日本肝臓学会の B型肝炎治療ガイドラインにおいても、④HBs 抗原の陰性化を目指すべきことが明記されている。2)

しかし、HBs 抗原の陰性化がそう容易ではないことは HBV の生活環(図1: 文献3を改変)を考えれば明らかであろう。すなわち、HBV はヒト肝細胞膜上に存在する受容体(近年、NTCP の可能性が示唆されている 4))を介して細胞質中に入り、不完全二重鎖の HBV DNA はそのまま核内へ移行し cccDNA (closed circular covalently) と呼ばれる閉環構造となり、Pre-S1 mRNA、Pre-S2/S mRNA、Precore mRNA、Pregenomic RNA 産生のための鋳型として存在する。

核酸アナログの作用点は X で示した reverse transcription の部位であることから、HBV DNA 複製が効率的に抑制されることになる。一方、HBs 抗原は赤色破線で

囲んだ経路、すなわち、Pre-S1/Pre-S2/S mRNA を経由して産生されるため、HBs 抗原を陰性化させるためには鋳型となる cccDNA を完全排除する必要がある。

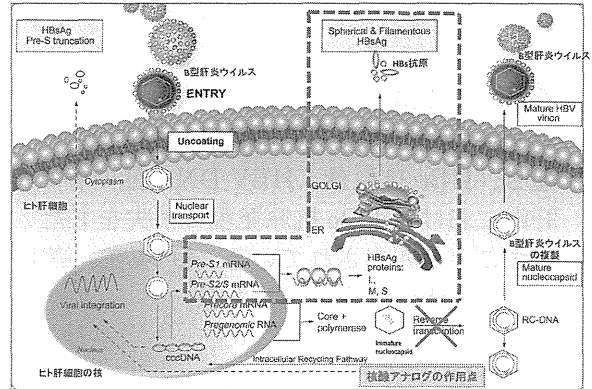


図1 B型肝炎ウイルスの生活環

3. B型肝炎ウイルスの完全排除を目指す試み B型肝炎治療の目標研究方法

我が国では「B型肝炎予防接種禍事件」として 2008 年に集団提訴が行われ、2011 年 6 月に国が和解したという政治的背景を受けて、2012 年度から B型肝炎創薬実用化等研究事業が立ち上がっている。年間約 28 億円の研究費が投じられ、我が国発の B型肝炎抗ウイルス薬の開発が大いに期待されている。すでに海外からもいくつかの先行研究の成果が報告されつつある。

1) cccDNA を破壊する試み

核内に存在する cccDNA を特異的に認識するプライマーを設計し、それに DNA 切断酵素を結合させた transcription activator-like effector nucleases (TALEN) を用いる試みである。ドイツのグループは S 領域、Core 領域、Polymerase 領域についての検討を Huh7、HepG2.2.15 細胞を用いて行い、S 領域に設定した TALEN で有意に HBs 抗原産生が抑制されること、この TALEN を HBV 感染 NMR1 マウスの尾静脈から投与すると血中 HBs 抗原量が著明に抑制されることを報告した。5)

2) 自然免疫調節を活性化する試み

主として RNA ウイルス感染時に作働する Toll-like receptor-7 (TLR-7) を標的とした試みである。TLR-7 刺激は plasmacytoid dendritic cell (pDC) における IFN- α カスケードの活性化、各種サイトカイン産生亢進をきたすことが知られている。経口 TLR-7 アゴニスト (GS-9620) がチンパンジー感染モデルにおいて肝炎を惹起し、HBe 抗原量、HBV DNA 量の著減、肝内における HBc 抗原発現の消失をもたらすことが報告されている。6) 現在、第 I 相試験が米国で進行中である。

おわりに

我が国では新規肝細胞癌の成因として C 型肝炎の比率が漸減しているにもかかわらず、B 型肝炎の比率はこの 20 年間 15% 程度と全く変化していない。先に述べたように、HBV の体内からの完全排除がきわめて困難であることがその主たる原因と考えられており、さらなる研究の進歩が囑望される。

参考文献

- [1] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-9.
- [2] B 型肝炎治療ガイドライン (第 2 版). 日本肝臓学会編、2014 年 6 月. http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b
- [3] Chan HJ-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 – A core group report. *J Hepatol* 2011;55: 1121-31.
- [4] Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting poly-peptide is a functional receptor

for human hepatitis B and D virus. *eLife* 2012;1:e00049.

- [5] Bloom K, Ely A, Mussolino C, et al. Inactivation of hepatitis B virus replication in cultured cells and in vivo with engineered transcription activator-like effector nucleases. *Molecular Therapy* 2013;21(10):1889-97.
- [6] Lanford RE, Guerra B, Chavez D, et al. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1508-17.

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

C 型肝炎治療法の変遷

研究分担者 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

研究要旨

今までの C 型肝炎治療法の変遷を概説するとともに、IFN フリー治療法の代表的なものとしてアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスブビル併用療法について国内第 3 相臨床試験結果について文献的な考察をおこなった。

A. 研究目的

今までの C 型肝炎治療法の変遷を概説するとともに、IFN フリー治療法の代表的なものとしてアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスブビル併用療法について国内第 3 相臨床試験結果について文献的な考察をおこなう。

B. 研究方法

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/ソホスブ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。

C. 研究結果と考察

1) C 型肝炎の治療法の種類

C 型肝炎の治療法は大きく、進展抑止療法とウイルス駆除療法に大別される。表 1 進展抑止療法としては、ALT 値の低下と正常化を目指したウルソの内服治療、強力ミノファージェンの静注治療法、瀉血療法、IFN 少量長期投与方法などがある。瀉血療法は血中フェチリン値の高い症例で有効であり、ALT 値の低下とともに長期的には肝発癌抑止効果もあることが報告されている。IFN 少量長期投与方法とは、ALT 値と AFP

値の低下を指標として肝発癌の抑制を目指した治療法であり、主に高齢の C 型慢性肝炎患者等でウイルス駆除が難しい症例に対しておこなわれている。

一方、B 型肝炎ウイルスとは異なり、C 型肝炎ウイルスは抗ウイルス治療法により体内からのウイルス排除、駆除が可能である。1989 年に C 型肝炎ウイルスが発見され、1992 年以後わが国でも C 型肝炎の治療法として抗ウイルス剤であるインターフェロン (IFN) 治療が広くおこなわれてきた。その当時の C 型肝炎に対する IFN 治療は従来型 IFN であり、HCV 感染者全体の約 30% と限定的であったが、その後、HCV 遺伝子型、ウイルス量などのウイルス要因、また年齢、性差、肝線維化 stage などの宿主要因により治療効果が大きくなるのが 1990 年代後半には明らかとなった。

2000 年代には週 1 回の持続型のペグインターフェロン (PegIFN) と抗ウイルス剤であるリバビリン (RBV) を併用することで難治例に対しても、ある程度の治療効果が得られることが明らかとなり、2004 年以後は PegIFN/RBV 併用療法が C 型肝炎治療の主流となった。いわゆる難治例と言われている HCV1 型高ウイルス例での各種 C 型慢性肝炎治療法での著効 (Sustained