

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挙げた。

### 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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、臨床上の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 年毎のフィブロス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戦略の臨床上の効果と、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。戦略として、(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、いずれの戦略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。スクリーニング戦略として、(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

<b>Strategy</b>	<b>Lifetime cost (\$)</b>	<b>Additional cost (\$)</b>	<b>Expected QALY</b>	<b>QALY gained</b>	<b>Expected LY</b>	<b>LY gained</b>	<b>Incremental CE ratio (\$/QALY)</b>	<b>Incremental CE ratio (\$/LY)</b>
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 <sup>2</sup>								
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

<sup>1</sup>Incremental 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.

<sup>2</sup>CT 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.

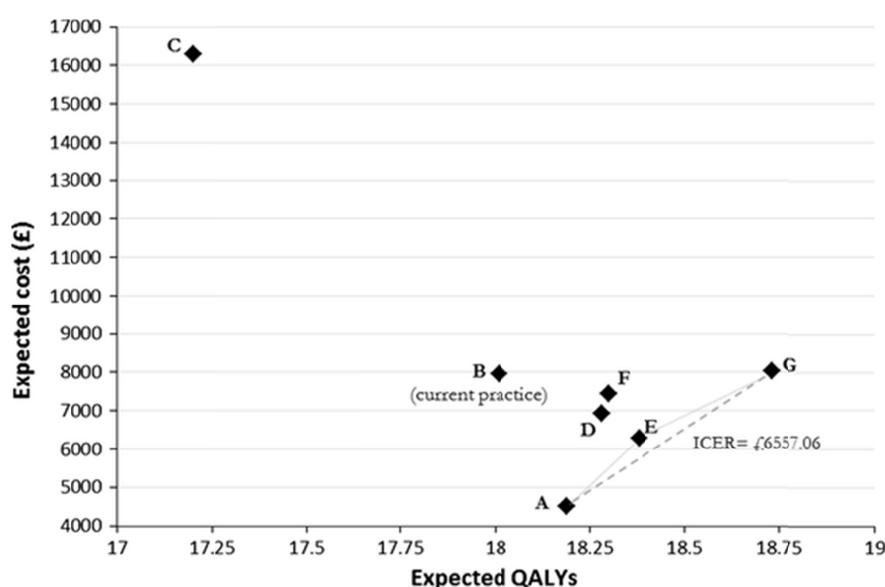
分析対象	50歳の肝硬変患者集団		
群の設定	1) 1年毎 US 2) 半年毎 US 3) 半年毎 US + AFP 4) 1年毎 CT 5) 半年毎 CT 6) 1年毎 MRI		
分析モデル	マルコフモデル		
対象コスト	検査費、医療費		
検診	AFP、超音波検査、CT、MRI		
結果			
	QALE	Cost (USD)	ICER
No Surveillance	5.97	26,170	
Annual US	6.35	34,161	21,200
Annual CT	6.41	39,087	a
Annual MRI	6.42	45,830	a
Semiannual US	6.45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