

2015/9005A

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平尾 智広

平成 28 (2016) 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. 肝臓疾患罹患者の生産性損失の推定 9
佐藤 敏彦
2. リウマチ性疾患患者における B 型肝炎ウイルス再活性化の
予防対策に関する実態調査 18
赤沢 学、八橋 弘、右田 清志、堀口 裕正、今井 志乃ぶ
3. 肝炎診療のコスト算出に関する研究 22
池田 俊也
4. C 型肝炎の医療経済評価モデル～慢性肝炎の線維化ステージを
考慮した自然歴モデルの構築と妥当性の検証～ 32
石田 博、須賀 万智、猪飼 宏、末永 利一郎
5. 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 42
杉森 裕樹、八橋 弘、正木 尚彦、四柳 宏、田中 篤、宗像 将也、
平尾 智広、池田 俊也、五十嵐 中、依田 健志、田倉 智之、小田嶋 剛
6. 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研究 46
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛
7. 肝硬変の疾病費用（Cost of Illness）に関する研究 50
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛
8. B 型肝硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果 54
正木 尚彦

9. 非代償性 C 型肝硬変に対するインターフェロンフリー 治療法の海外での治療成績 八橋 弘	57
10. ウイルス性肝炎患者の効用値推定に関する研究 平尾 智広、杉森 裕樹、佐藤 敏彦、依田 健志、米澤 敦子	65
11. C 型肝炎新規治療薬による財政的インパクトに関する研究 平尾 智広、五十嵐 中、依田 健志	77
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧	91
資料	93

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、2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価（今年度より追加））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、国立病院機構（143病院）の診療情報データベースを用いて（調査対象期間：2011年4月～2015年3月）解析を行っている。生産性損失について、患者会会員を対象とした測定を行ったところ、先行研究における推定値と大きな差異は認められてなかった。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行った。

C型肝炎の標準的治療について、SPRとSOF/LDVを比較した費用対効果の結果から、自然歴モデルの構造の違いにより費用対効果の解釈が変わる可能性が示唆され、モデル構造の適切な選択の重要性が示された。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、国内の20施設の参加を得て調査を行っている。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について、分析モデルの決定、データの特定を行った。また、医療経済評価が必要と考えられる介入について、B型肝炎硬変、C型肝炎硬変の治療について整理を行った。ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価について、疫学情報の収集、またそれによる Cost of Illness 推計を行った。

研究分担者	石田 博	山口大学医学部	
正木尚彦	独立行政法人国立国際医療 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
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	須賀万智	東京慈恵会医科大学環境保健医学講座
長谷川友紀	東邦大学医学部	赤沢 学	明治薬科大学公衆衛生・疫学
池田俊也	国際医療福祉大学薬学部		

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
米澤敦子	NPO 法人 東京肝臓友の会
小田嶋剛	日本赤十字社東京都血液セン ター
宗像将也	大東文化大学スポーツ健康科 学部健康科学科
依田健志	香川大学医学部公衆衛生学
右田清志	長崎医療センター
堀口裕正	国立病院機構本部総合研究セ ンター
今井志乃ぶ	国立病院機構本部総合研究セ ンター
猪飼 宏	山口大学大学院医学研究科
末永利一郎	山口大学大学院医学研究科

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 モデルの疫学パラメータ更新
 - 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
 - 2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価 (今年度より追加)

B. 研究方法

- 1) 既存モデルの精緻化
 - 1-1 モデルの疫学パラメータ更新
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)
 - 1-2 B型肝炎の再活性化 (赤沢)
国立病院機構 (143 病院) の診療情報データベースを用いて (調査対象期間：2011年4月～2015年3月)、免疫抑制療法を開始するリウマチ性疾患患者を選択、B型肝炎の再活性化疑い例 (DNA 高値でエンテカビルを予防投与) の確認を行った。また、B型肝炎スクリーニング (免疫抑制療法開始前) の実施率、エンテカビルの予防投与 (免疫抑制療法開始前と開始後) の実施率、モ

ニタリング (HBV DNA、AST/ALT の頻度や期間) の実施率を評価した。

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 (平尾、杉森、佐藤)

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いない。本研究では評価尺度 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。

1-4 コストの精緻化 (池田)

株式会社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分析を行った。レセプトデータベースに含まれるレセプトの期間は、診療報酬改定をまたがない 2014 年 4 月～2015 年 6 月とした。

レセプトに記載された疾患名、治療行為、薬剤名等より、肝炎に関連する各病態を一定のルールにより 10 種類の病態に分類し、それぞれの病態についてヶ月あたりの医療費を推定した。なお、肝不全には様々な病態が含まれる可能性があることから、肝不全を除いた 9 種類の病態での集計も行った。また、治療期間中だが受診していない月を 0 点とした場合の平均医療費も算出した。

2) .新たな課題

2-1 C 型肝炎の標準的治療 (石田、須賀)

・自然歴モデルの再構築

自然歴モデルとして従来、構築した CHC モデルでは、その推移病態を慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、死亡とした。一方、線維化ステージを考慮した F モデルでは、METAVIR 等による慢性肝炎の線維化ステージに基づき、慢性肝炎を F0→F1→F2→F3 と遷移する病態とし、F3 から肝硬変(F4)と遷移するモデルとした。

・治療モデルの構築

自然歴モデルを基にした治療モデルでは、効果指標を SVR として、それによりその後の線維化の進展はなく、また、肝細胞癌の発症が抑制されることとした。治療モデルにおける病態毎の費用、QOL 値については先行研究のデータを用いた。

これらのモデルについて、妥当性と影響の検証を行った。

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 (杉森、正木、八橋、池田)

C 型肝炎患者を respondent として、EQ-5D、CLDQ、SF8 等により治療介入前後における効用値の調査を開始した。

・実施期間：平成 27 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日

・実施場所：国内の 20 施設

・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前後の成人 C 型肝炎患者 500 名 (肝硬変、肝臓がん患者を含む)

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

・評価項目 (方法)：

EQ-5D-5L、CLDQ、SF-8、基本属性からなるアンケート調査を治療前 (baseline)、治療開始 12 週後、24 週後、36 週後、48 週後の 5 ポイントで依頼した。〈アンケート調査票の詳細については、本研究班の平成 26 年度報告書 (分担研究者 杉森裕樹、他) を参照)

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 (長谷川)

積極的スクリーニングモデルの検討にあたり、研究班のこれまでの研究成果と、日本肝臓学会の肝臓診療ガイドライン2013年版を参照した。また、スクリーニング単価の算定には診療報酬点数表(平成26年度改定)を用い、スクリーニング検査項目は、ウイルス性肝炎患者等重症化予防推進事業実施要領に基づいた。

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 (正木、八橋)

医療経済評価が必要な領域と考えられる、B型肝硬変、C型肝硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果について整理を行った。

2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価 (長谷川、平尾)

ウイルス性肝炎に起因する肝硬変の疫学情報の収集、またそれによるCost of Illness推計を行った。Riceらにより開発された手法を用いて、我が国の肝硬変(アルコール性のものを除く)(ICD-10コード:K74.3~K74.6)の疾病費用(Cost Of Illness: COI)を推計した。

C. 研究結果

1) 既存モデルの精緻化

1-1 モデルの疫学パラメータ更新

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基本モデルの変更は行っていない。引き続き、B型肝炎の再活性化、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

国立病院機構中央倫理審査の承認をうけ(承認日:2016年12月7日)、研究対象患

者の抽出並びに解析を行っている。なお、本研究については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定に基づき、「お知らせ」ならびに「研究計画書」について情報公開している。

(https://www.hosp.go.jp/research/cnt1-0_000040.html)

・対象患者の基本情報

全機構病院(143施設)を2011年4月~2015年3月(4年間)に利用した患者のうち、関節リウマチの診断名(ICD-10 Codes: M059\$, M060\$, M068\$, M069\$)があるのは173,925症例(男性35.0%)であった。そのうち関節リウマチの診断後に、免疫抑制療法が確認できた症例(15歳以上)は、6,398症例(平均64.6歳)であった。免疫抑制剤開始月の診療内容は、入院のみ4,191症例(65.5%)、外来のみ2,098(32.8%)入院と外来109症例(1.7%)であった。除外基準である全期間にAIDSの病名がある症例(164症例)、を除外して6,234症例を解析対象とした。

核酸アナログ製剤であるエンテカビル投与例は43例あり、そのうち免疫抑制剤の開始後に投与されたB型肝炎再活性化の疑い例は11例であった。検査の実施状況については、HBs抗原検査を少なくとも1回は実施した患者は4,971例であり、その実施率は79.7%であった。

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、2,088名(46.7%)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。

患者会、ウェブ調査、前回のOverall

Impairment (%生産性損失) を、B 型、C 型ことに推定したところ、B 型慢性肝炎(活動性)では、ウェブ調査(20.7%)>前回推定(13.8%)>患者会(10.5%)、B 型慢性肝炎(非活動性)では、ウェブ調査(6.5%)>患者会(5.8%)>前回推定(4.8%)であった。また、C 型慢性肝炎(活動性)では、前回推定(17.4%)、患者会(13.7%)、C 型慢性肝炎(非活動性)では、それぞれ 7.7%、7.3%であった。

1-4 コストの精緻化

抽出に用いた患者の母数は 3,016,609 である。慢性肝炎の患者数は 13,825 名であり、ひと月あたりのレセプト点数は平均 5,373.48 点、一人ひと月あたりのレセプト枚数は 1.54 枚であった。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 199,002.15 点であった。

肝不全を除外し、治療期間中だが受診していない月を 0 点とした場合には、肝移植は 197,452 点、慢性肝炎は 3,305 点であった。

2) 新たな課題

2-1 C 型肝炎の標準的治療

- ・自然歴モデルの妥当性の検証

既存のコホート研究を元にした自然歴モデルの外的妥当性の検証を行い、F モデルで多変量推定による F ステージ間の遷移確率を適用することで最も既存のコホート研究結果に近似した結果を得る事ができ、日本の患者集団にも F モデルが適用可能と考えられた。

- ・治療歴モデルによる費用対効果への影響

2 つの抗ウイルス療法の国内第 3 相試験の結果を直接用いて比較した費用対効果分析の試行に適用すると CH モデルでは増分費用対効果比(ICER)で 550 万円/QALY であったが、F モデルでは 370~430 万/QALY であった。自然歴モデル構造による違いで ICER の一般に期待される閾値(500 万/QALY)をまたぐ結果となり、その適切な選

択の重要性が示唆された。

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

回収できた 55 例について、治療前の効用値等について中間的に集計した。

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

HCV キャリアから肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌に至る病態の遷移過程において、肝炎患者に対しては年 2 回のサーベイランス、代償性肝硬変患者と非代償性肝硬変患者には年 4 回のサーベイランスを実施するモデルとした。またスクリーニングに必要な検査、費用等について数値を明らかにした。

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

B 型肝硬変について、抗ウイルス療法は合併症抑制効果を有しており、特に、核酸アナログ製剤治療は積極的に導入されるべきであることが確認された。

C 型肝硬変について、非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル 90mg とソホスブビル 400mg、リバビリン 600mg の 3 剤治療 12 週間治療が推奨されている。

2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価

1996 年~2014 年において、肝硬変による死亡数、総外来回数、総入院日数はいずれも減少していた。平均死亡年齢は男性、女性共に上昇していた。

COI 推計額は、4,437 億円(1996 年)、3,973 億円(1999 年)、3,715 億円(2002 年)、3,008 億円(2005 年)、2,721 億円(2008 年)、2,375 億円(2011 年)、2,081 億円(2014 年)であり、減少傾向であった。また、将来推計では、固定型推計では横ばいに推移、対数型推計、線形型推計、混合型推計ではいずれも減少傾向となることが示唆された。

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 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、2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価) を行った。

B 型肝炎の再活性化について、免疫抑制剤療法開始前から B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤の投与を行っている患者も多く、治療なのか予防投与なのか判断が難しいため、疑い症例について詳細な検討を行い、治療経過を確認するためにカルテ調査につなげる予定である。

生産性の損失については、従来の推定値と今回の測定値に大きな差はなく、これまでの結論と大きく異なるものではないと推測された。

医療費について、保険者から収集されたレセプトを用いることにより、実診療を反映した医療費の算出を行うことが可能であった。算出方法等に一定の限界はあるものの、この結果は、肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果を推計するために有用な情報となりうるものと考えられた。

C 型肝炎の標準的治療について、SPR と SOF/LDV を比較した費用対効果の結果から、自然歴モデルの構造の違いにより費用対効果の解釈が変わる可能性が示唆され、モデル構造の適切な選択の重要性が示された。

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、分析モデルの決定、データの特定制定を行い、次年度の医療経済評価につなげる予定である。

ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価について、B 型肝硬変、C 型肝硬変とも、現時点での標準的医療を考慮の上、費用対効果を算出する必要があるが、本年度に行った COI の推定では、肝硬変の COI は減少傾向であり、その傾向は将来も続くと考えられた。死亡数減少、平均死亡年齢の上昇により死亡費用は減少、総入院日数、総外来回数減少により罹病費用は減少していた。今後は、肝硬変に至る以前の肝炎治療なども考慮した肝疾患の COI を検討する必要がある。

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

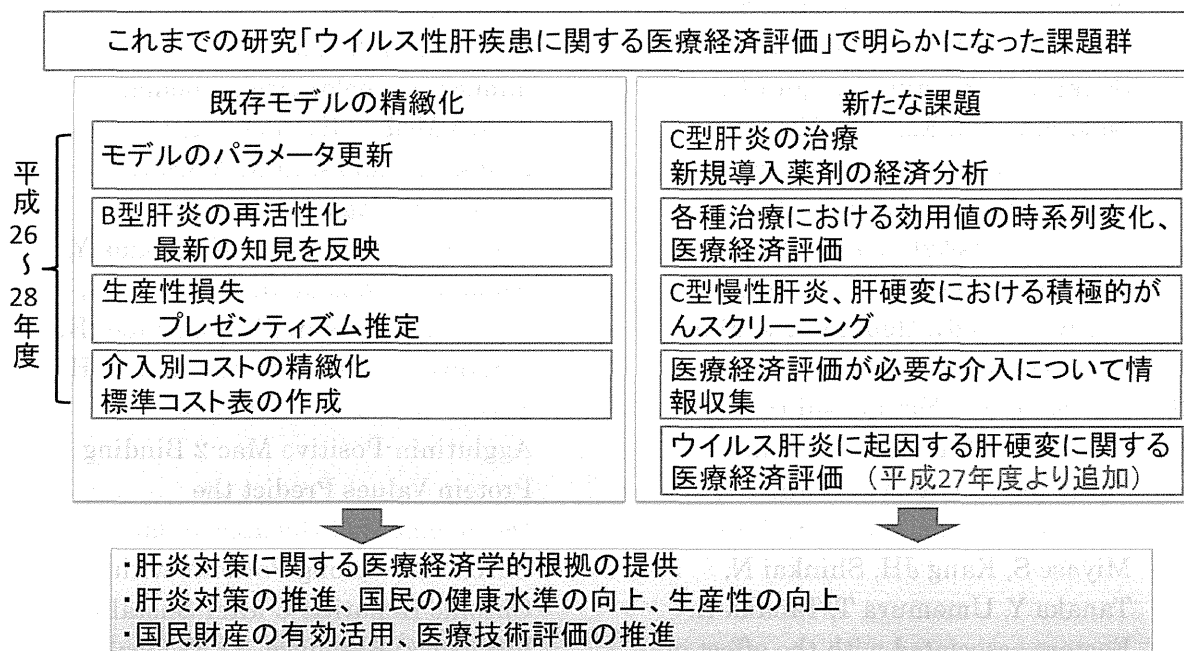
論文発表

- 1) Yatsuhashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepato Res.* May 20.(in

- press) 2015
- 2) Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsushashi H. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res.* May 7. (in press)2015
- 3) Matsumoto A, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E. Factors associated with the effect of interferon- α sequential therapy in order to discontinue nucleos(t)ide analogue treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* Dec;45(12) 1195-202 2015
- 4) Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsushashi H. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma. *Intern Med.* 54(7) 771-5 2015
- 5) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 10(6):e0129053 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（二年次）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)	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 最新データによる分析 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 B型肝炎再活性化のデータ 生産性損失(プレゼンティズム)の算出 介入コストの精緻化 	
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 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価 	<ul style="list-style-type: none"> 情報収集と初期分析 調査準備(調査票作成、施設選定、倫理委員会) 情報収集 情報収集と吟味 2年次(27年度)より追加 	<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 肝硬変に関する疫学情報の収集、COIの推定 	

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
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

肝臓疾患罹患者の生産性損失の推定

研究協力者 佐藤 敏彦（青山学院大学大学院）

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盛り込むことはしばしば行われる。生産性損失の測定ツールは幾つかあるが、それぞれ一長一短があり、必ずしもその方法は統一されていない。平成 25 年度に実施した B 型肝炎罹患者を対象としたアンケートによる生産性損失の推定では、実施に伴う制限により、単一の設問による生産性損失の推定を試みた。本年度は 2 つの対象集団に、生産性損失の測定ツールでもっとも実績のある Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) を用いて % 生産性損失(生産性損失割合)の推定を行った。その結果、2 つの集団のそれぞれの平均値は、一方は、前回の調査による推定値を上回り、一方のそれは下回るものであった。この % 生産性損失の推定結果をパラメータとして「自然史モデル」に投入し、最終的に集団当りの罹患に伴う生産性損失を算出するわけだが、今回のデータを用いて得られる結果は、上述の理由により、前回推定で得られた結論と大きく異なるものではないと推測された。

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盛り込むことはしばしば行われる。生産性損失の測定ツールは幾つかあるが、それぞれ一長一短があり、必ずしもその方法は統一されていない。平成 25 年度に実施した B 型肝炎罹患者を対象としたアンケートによる生産性損失の推定では、実施に伴う制限により、単一の設問による生産性損失の推定を試みた。本年度は、2 つの集団を対象に、生産性損失の測定ツールでもっとも実績のある Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) を用いて % 生産性損失(生産性損失割合)の推定を行い、この結果と前回の調査で得られた結果との比較を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

患者会の協力で実施した調査（以下、患者会調査）と、インターネット調査

会社の「肝炎患者パネル」を用いた調査（以下、WEB 調査）の 2 種類の調査を実施した。前者は、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もので、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 2,088 名（46.7%）より回答を得た。調査票には基本属性、WPAI の 6 項目の質問の他、効用値との比較も行うため、EQ5D、SF8、CLDQ(Chronic Liver Disease Questionnaire)を含めている。後者は、「最近 1 年以内に B 型肝炎で受診した人」のパネル参加者を対象に、平成 27 年 3 月にインターネットを用いて実施し、997 名に依頼し 533 名（53.5%）から回答を得た。調査内容は基本属性、治療に関することと WPAI の 6 項目である。

2. WPAI による % 生産性損失の計算

WPAI 質問票に基づき、両調査において、Q1.現在の勤務の有無、Q2.過去7日間の肝疾患を理由とした休業時間、Q3.それ以外の理由による休業時間、Q4.実働時間、Q5.肝臓疾患の工作中的生産性への影響（10段階）、Q6.肝臓疾患の仕事以外の日常生活の生産性への影響（10段階）の質問項目を設定した。得られたデータから、WPAIの分析ガイドラインに基づき以下のように%absenteeism(A)、%presenteeism(P)、%overall work impairmentの生産性損失を算出する。

$$\% \text{ absenteeism} = Q2 / (Q2 + Q4) \times 100 = A$$

$$\% \text{ presenteeism} = Q5 / 10 \times 100 = P$$

$$\% \text{ overall work impairment} = A + (1 - A) \times P$$

C. 研究結果

1. 対象プロフィール

患者会調査 2088 名、WEB 調査 533 名の性・年齢別分布は下記のとおりである。

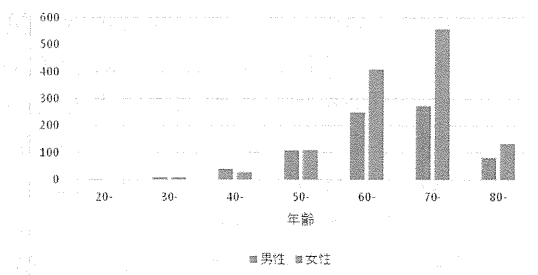


図 1-1. 性・年齢分布(患者会)

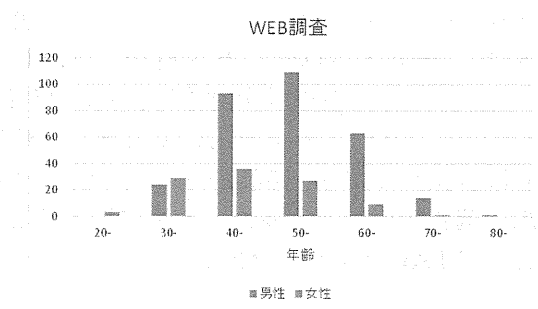


図 1-2. 性・年齢分布(WEB)

患者会はWEB調査に比較し、高齢者が多く、60歳以上が約8割を占めた。またWEB調査は男性が7割を占めたのに対し、患者会では60歳以上では女性が多かった。

次にそれぞれの調査における60歳未満の肝疾患病名別の職業分布を以下に示す

患者会調査

男性・60歳未満	会社員	自営業	パート・アルバイト	専業主婦・主夫	学生	無職	その他	計
1. 活動性慢性肝炎	60	7	10	0	12	-	6	95
2. 肝硬変代償性	14	4	0	1	3	-	2	24
3. 肝硬変非代償性	0	0	0	0	3	-	0	3
4. 肝がん	10	2	1	0	2	-	2	17
5. 非活動性慢性肝炎	7	3	0	0	0	-	1	11
6. SVR	6	0	0	0	3	-	0	9
7. 脂肪肝	-	-	-	-	-	-	-	-
8. その他	0	0	0	0	1	-	0	1
計	97	16	11	1	24	-	11	160

女性・60歳未満	会社員	自営業	パート・アルバイト	専業主婦・主夫	学生	無職	その他	計
1. 活動性慢性肝炎	14	4	27	30	-	5	8	88
2. 肝硬変代償性	1	1	1	9	-	0	0	12
3. 肝硬変非代償性	0	0	0	0	-	0	1	1
4. 肝がん	1	0	0	2	-	0	0	3
5. 非活動性慢性肝炎	4	2	4	5	-	2	5	22
6. SVR	2	1	6	9	-	1	0	19
7. 脂肪肝	-	-	-	-	-	-	-	-
8. その他	-	-	-	-	-	-	-	-
計	22	8	38	55	1	8	14	145

図 2-1 病名別職業分布(患者会)

WEB調査

男性・60歳未満	会社員	自営業	パート・アルバイト	専業主婦・主夫	学生	無職	その他	計
1. 活動性慢性肝炎	69	16	3	-	-	7	9	104
2. 肝硬変代償性	4	2	1	-	-	3	0	10
3. 肝硬変非代償性	5	0	0	-	-	1	0	6
4. 肝がん	3	0	0	-	-	2	0	5
5. 非活動性慢性肝炎	69	11	5	-	-	1	3	89
6. SVR	1	0	0	-	-	0	0	1
7. 脂肪肝	40	3	2	-	-	0	2	47
8. その他	25	6	0	-	-	4	1	36
計	216	38	11	-	-	18	15	298

女性・60歳未満	会社員	自営業	パート・アルバイト	専業主婦・主夫	学生	無職	その他	計
1. 活動性慢性肝炎	9	6	11	11	0	0	1	38
2. 肝硬変代償性	-	-	-	-	-	-	-	-
3. 肝硬変非代償性	-	-	-	-	-	-	-	-
4. 肝がん	0	0	0	1	0	0	0	1
5. 非活動性慢性肝炎	17	3	9	12	0	8	1	50
6. SVR	1	0	0	0	0	0	0	1
7. 脂肪肝	3	0	2	3	1	2	0	11
8. その他	12	0	7	6	0	2	1	28
計	42	9	29	33	1	12	3	129

図 2-2 病名別職業分布(WEB)

60歳未満の男性の会社員、自営業の割合は患者会で71% (116/160)、WEBで85% (254/298)であった。また女性のそれは、それぞれ21%(30/145)、40%(51/129)と、同じくWEBで多い割合を示した。

また、いずれの調査においても病名の大半が慢性肝炎であり、肝硬変、肝がんの割合が少なかった。

2. 生産性損失分析対象者の選定

生産性損失については、仕事におけるそ

れを対象としていることから、今回の分析では、現時点で会社員または自営業に従事している男女 60 歳未満を対象とした。更にデータ欠損値や不正値を除いた結果、対象者は患者会で 115 名、WEB で 211 名となった。

3. 生産性損失の算出

下図は患者会、WEB 調査、それぞれの病名別の Overall Impairment (%生産性損失) と前回の推定値とを B 型、C 型肝炎別に比較したものである (注: WEB 調査は B 型肝炎患者のみ。詳細データは付録を参照のこと)。

対象者数の多い、慢性肝炎において、その値は B 型活動性では WEB (20.7%) > 前回推定(13.8%) > 患者会(10.5%) という結果となり、B 型の非活動性では、WEB (6.5%) > 患者会(5.8%) > 前回推定(4.8%) という結果であった。

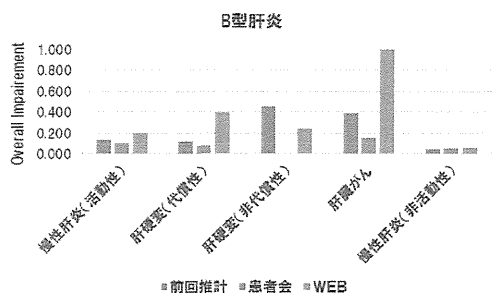


図 3-1. 病名別%生産性損失(平均値)の比較(B型)

また、C 型活動性では、前回推定 (17.4%) が患者会 (13.7%) と若干上回り、非活動性では、それぞれ 7.7% と 7.3% とほぼ同様であった。

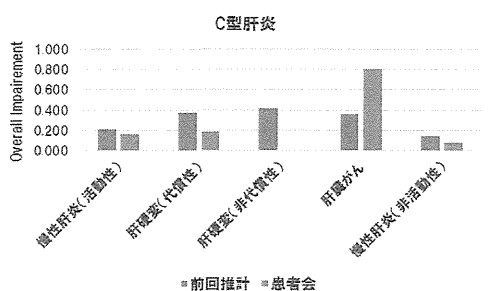


図 3-2. 病名別%生産性損失(平均値)の比較(C型)

D. 考察

1. 今回対象の二調査の差異について

患者会調査と WEB 調査で得られた全体のデータでは年齢構成、職業割合に違いがあったため、対象年齢と職業カテゴリーを限定して解析したものの、対象者の多い慢性肝炎患者においても算出した値に差異が認められた。この原因を検討するために、さらに解析を加えた。下図はそれぞれの活動性慢性肝炎と非活動性慢性肝炎の%生産性損失 (Overall Impairment) の分布を示したものである。いずれの調査においてもまったくの影響のないものが半数近くを占めるが、その割合は WEB 調査の対象者のほうが 5%ほど少なかった。

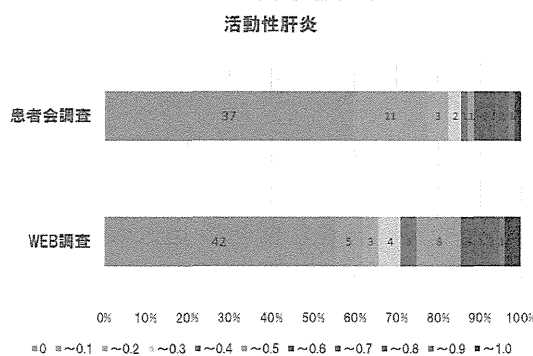


図 4-1. 活動性肝炎の%生産性損失分布の比較

非活動性慢性肝炎では全く影響のない者がいずれも 70%以上を占めていたが、その割合は WEB 調査のほうが若干多かった。

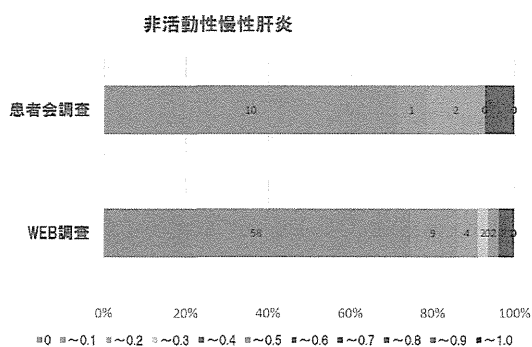


図 4-2. 非活動性肝炎の%生産性損失分布の比較

さらに慢性肝炎に絞り、調査項目に含まれている、血中アルブミン濃度、過去1年間の入院回数、通院頻度について比較を行った。

WEB調査の対象者の過半数は自身の血中アルブミン値を把握してなかったが、把握している活動性慢性肝炎者の中にアルブミン値が低下している者が患者会と比較して多く含まれていた。

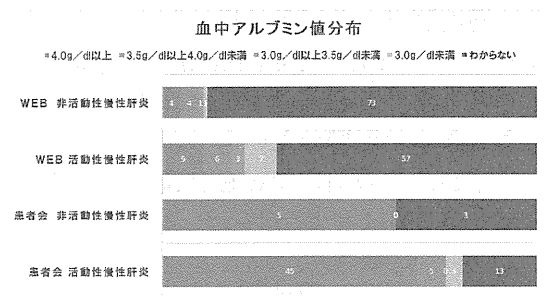


図5. 慢性肝炎患者の血中アルブミン値分布

次に過去1年の入院回数を見ると、いずれの調査でも入院していない者が8割以上であったが、WEB調査が14.6%、患者調査が10.6%とWEB調査が多かった。

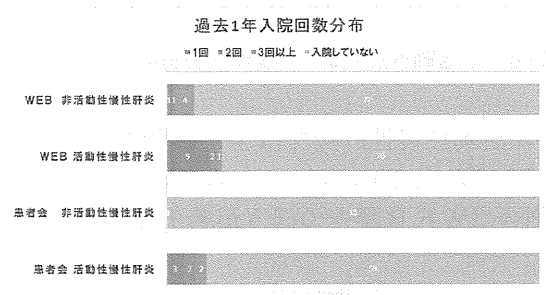


図6. 慢性肝炎患者の過去1年間の入院回数分布

次に外来通院頻度では2週間に1度以上の頻度で通院する者の割合はWEBで11.0%、患者会で9.1%と若干多いものの、大きな差異は認められなかった。

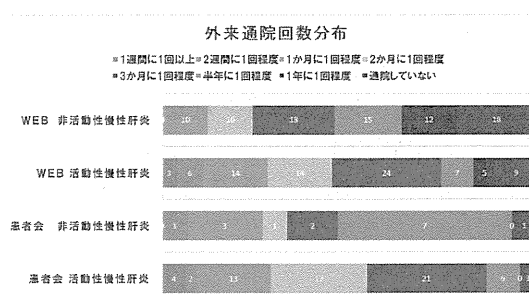


図7. 慢性肝炎患者の外来通院頻度分布

以上より、活動性慢性肝炎患者の%生産性損失の平均値において、WEB調査が患者会調査を上回った原因は、症状の重いものがWEB調査のほうに若干多く含まれていたためと思われた。

2. 前回推定との比較について

前回の調査による推定では、仕事への影響への質問により、「病気のために仕事や家事の時間を減らしたり、仕事や家事の種類、内容を変更したりした」かどうか、「病気のために仕事や家事を辞めた」かどうか、を聞き、病態別にその割合を調べ、その割合を用いて、仕事や家事をやめた場合の損失を100%、仕事に影響があると回答した場合の損失割合を50%として、各病態の%予測生産性損失を推定した(付録4)。その結果は前述のとおりであるが、慢性肝炎については、今回の2つの調査結果のバラツキを考えると、大きな差異はなかったと考えら、前回の簡易調査の推定方法は比較的妥当であったと評価できた。

3. 慢性肝炎以外の生産性損失について

今回の調査においては、肝硬変および肝がん患者の対象者が少なく、算出された値からモデルに投入する値を決定する際に検討が必要と思われる。下図は、イタリアの2つの第三次医療機関において慢性肝炎患者1091名の社会的負荷(societal burden)等を調査したものである。

表 1. 病態別月当り休業日数

	HCV	HBV	Others
肝炎	1.1 (1)	0.7 (1)	1.1 (1)
肝硬変	2.1 (1.91)	1.3 (1.86)	2.4 (2.18)
肝がん	2.3 (2.09)	1.5 (2.14)	2.8 (2.55)
肝移植	3.2 (2.91)	2.2 (3.14)	3.7 (3.36)

(Scalone L. et al, 2015)

休業日数は肝硬変、肝がんが肝炎の2~3倍程度となっている。今後のモデルへの投入変数の決定には、このようなものを参考にしながら行うことも一つの方法かと思われる。

E. まとめ

1. 生産性損失の測定ツールでもっとも実績のある WPAI を、肝炎患者会とインターネット肝炎患者パネルの2つの集団を用いて、%生産性損失の推定を試みた。
2. 2つの集団において、年齢が20歳以上60歳未満、職業が会社員および自営業の者を抽出して分析を行った。
3. 各病態において、回答のバラツキは大きく、慢性肝炎以外の病名においては対象者が少ないために特定の推定値を求めるのは難しく、前回求めた方法による推定値や他の研究を参考にしながら決定していく必要があると思われた。
4. 慢性肝炎の推定値は活動性、非活動性とも、前回の推定値と大きく変わるものではなく、前回の簡便法による推定はそれなりに妥当であったと評価された。

F. 参考文献

- [1] Mitchell RJ, Bates P. Measuring Health-Related Productivity Loss. *Popul Health Manag.* 2011 April; 14(2): 93-98
- [2] Zhang W, Bansback N, Anis AH. Measuring and valuing productivity loss due to poor health: A critical review. *Soc Sci Med.* 2011 Jan;72(2):185-92
- [3] Prasad M, Shih YCT, Wahlqvist P, Shikhar R. A critical review of health-related productivity measures. ISPOR Seventh Annual International Meeting, May 19-22, 2002
- [4] http://www.reillyassociates.net/WPAI_References.html (2015年3月5日ダウンロード)
- [5] Scalone L, et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from COME study. *BMJ Open Gastroenterology* 2015;2:e000025

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 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

付録 1. Absenteeism(A), Presenteeism(P), Overall Impairment の病名別、平均値および標準偏差(B型+C型)

60歳未満 仕事あり(会社員 & 自営業)

男性 WEB調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=63)	.053	.186	.219	.136	.283	.301
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.400	.400	.000	.141	.141
3. 肝硬変非代償性 (n=3)	.083	.200	.242			
4. 肝がん (n=1)	.000	1.000	1.000			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=61)	.019	.054	.070	.089	.125	.156
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=31)	.025	.076	.092	.102	.171	.203
8. その他 (n=20)	.032	.062	.094	.113	.166	.190

男性 患者会調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=54)	.020	.137	.146	.101	.241	.260
2. 肝硬変代償性 (n=14)	.032	.121	.141	.074	.226	.233
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=9)	.061	.189	.218	.163	.267	.304
5. 非活動性慢性肝炎 (n=9)	.000	.100	.100	.000	.200	.200
6. SVR (n=6)	.000	.217	.217	.000	.349	.349
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

女性

WEB調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=11)	.054	.100	.146	.145	.178	.222
2. 肝硬変代償性 (n=0)						
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=0)						
5. 非活動性慢性肝炎 (n=12)	.000	.038	.038	.000	.096	.096
6. SVR (n=1)						
7. 脂肪肝 (n=1)	.000	.000	.000			
8. その他 (n=5)	.000	.100	.100	.000	.141	.141

女性

患者会調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=12)	.023	.083	.096	.061	.175	.203
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.050	.050	.000	.071	.071
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=1)	.000	.800	.800			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=5)	.000	.040	.040	.000	.089	.089
6. SVR (n=2)	.000	.100	.100	.000	.000	.000
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

TOTAL

WEB調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=74)	.054	.171	.207	.137	.269	.289
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.400	.400	.000	.141	.141
3. 肝硬変非代償性 (n=3)	.083	.200	.242			
4. 肝がん (n=1)	.000	1.000	1.000			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=73)	.016	.051	.065	.082	.120	.147
6. SVR (n=1)						
7. 脂肪肝 (n=32)	.024	.074	.089	.000	.067	.067
8. その他 (n=25)	.135	.207	.218	.102	.159	.179

TOTAL

患者会調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=66)	.020	.128	.137	.093	.227	.246
2. 肝硬変代償性 (n=16)	.026	.106	.122	.068	.208	.215
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=10)	.054	.250	.276	.152	.317	.341
5. 非活動性慢性肝炎 (n=15)	.000	.073	.073	.000	.162	.162
6. SVR (n=8)	.000	.188	.188	.000	.300	.300
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

付録 2. Absenteeism(A), Presenteeism(P), Overall Impairment の病名別、平均値および標準偏差(B型のみ)

60歳未満 仕事あり(会社員&自営業)
男性 WEB調査

男性 患者調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=62)	.053	.186	.219	.136	.283	.301
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.400	.400	.000	.141	.141
3. 肝硬変非代償性 (n=1)	.083	.200	.242			
4. 肝がん (n=1)	.000	1.000	1.000			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=60)	.019	.054	.070	.089	.125	.156
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=8)	.025	.076	.092	.102	.171	.203
8. その他 (n=12)	.032	.062	.094	.113	.166	.190

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=41)	.021	.102	.112	.112	.220	.243
2. 肝硬変代償性 (n=11)	.024	.069	.088	.069	.118	.127
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=8)	.054	.130	.156	.152	.134	.201
5. 非活動性慢性肝炎 (n=9)	.000	.078	.078	.000	.199	.199
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

女性 WEB調査

女性 患者調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=11)	.054	.100	.146	.145	.178	.222
2. 肝硬変代償性 (n=0)						
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=0)						
5. 非活動性慢性肝炎 (n=12)	.000	.038	.038	.000	.096	.096
6. SVR (n=1)						
7. 脂肪肝 (n=1)	.000	.000	.000			
8. その他 (n=4)	.000	.100	.100	.000	.141	.141

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=8)	.000	.067	.067	.000	.166	.166
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.050	.050	.000	.071	.071
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=0)						
5. 非活動性慢性肝炎 (n=2)	.000	.000	.000	.000	.000	.000
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

TOTAL WEB調査

TOTAL 患者調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=73)	.054	.171	.207	.137	.269	.289
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.400	.400	.000	.141	.141
3. 肝硬変非代償性 (n=1)	.083	.200	.242			
4. 肝がん (n=1)	.000	1.000	1.000			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=72)	.016	.051	.065	.082	.120	.147
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=9)	.024	.074	.089	.000	.067	.067
8. その他 (n=16)	.135	.207	.218	.102	.159	.179

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=49)	.018	.096	.105	.102	.211	.231
2. 肝硬変代償性 (n=13)	.020	.067	.083	.064	.111	.120
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=8)	.054	.130	.156	.152	.134	.201
5. 非活動性慢性肝炎 (n=11)	.000	.058	.058	.000	.173	.173
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						