

付録 3. Absenteeism(A), Presenteeism(P), Overall Impairment の病名別、平均値および標準偏差(C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

WEB調査はC型なし		
------------	--	--

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=17)	.011	.163	.166	.044	.245	.252
2. 肝硬変代償性 (n=4)	.040	.225	.233	.080	.386	.401
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=1)	.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 患者調査

WEB調査はC型なし		
------------	--	--

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=7)	.036	.143	.164	.075	.215	.249
2. 肝硬変代償性 (n=0)						
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=4)	.000	.050	.050	.000	.100	.100
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

TOTAL 患者調査

WEB調査はC型なし		
------------	--	--

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A) sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=24)	.017	.155	.162	.052	.225	.236
2. 肝硬変代償性 (n=4)	.032	.180	.186	.072	.349	.363
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=2)	.000	.800	.800	.000	.000	.000
5. 非活動性慢性肝炎 (n=5)	.000	.080	.080	.000	.110	.110
6. SVR (n=6)	.000	.167	.167	.000	.287	.287
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

付録4. 前回調査による%予測生産性損失

20-60歳男性 (BC合計)	F6「病気が仕事や家事に与えた影響」			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	368	93	30	0.156
肝硬変(代償性)	53	14	8	0.200
肝硬変(非代償性)	14	5	10	0.431
肝臓がん	26	19	13	0.388
慢性肝炎(非活動性)	79	8	3	0.078

20-60歳女性 (BC合計)	F6「病気が仕事や家事に与えた影響」			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	325	108	37	0.194
肝硬変(代償性)	30	16	4	0.240
肝硬変(非代償性)	11	6	5	0.364
肝臓がん	4	4	0	0.250
慢性肝炎(非活動性)	119	13	4	0.077

20-60歳男性 (C型肝炎)	F6「病気が仕事や家事に与えた影響」			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	170	45	19	0.177
肝硬変(代償性)	12	6	5	0.348
肝硬変(非代償性)	5	2	3	0.400
肝臓がん	12	9	5	0.365
慢性肝炎(非活動性)	17	5	1	0.152

20-60歳女性 (C型肝炎)	F6「病気が仕事や家事に与えた影響」			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	164	68	29	0.241
肝硬変(代償性)	6	9	3	0.417
肝硬変(非代償性)	3	3	2	0.438
肝臓がん	1	2	0	0.333
慢性肝炎(非活動性)	35	6	3	0.136

20-60歳男女 (C型肝炎)	F6「病気が仕事や家事に与えた影響」			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	334	113	48	0.211
肝硬変(代償性)	18	15	8	0.378
肝硬変(非代償性)	8	5	5	0.417
肝臓がん	13	11	5	0.362
慢性肝炎(非活動性)	52	11	4	0.142

20-60歳男性 (B型肝炎)	F6「病気が仕事や家事に与えた影響」			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	191	47	11	0.139
肝硬変(代償性)	34	5	1	0.088
肝硬変(非代償性)	2	0	3	0.600
肝臓がん	12	10	7	0.414
慢性肝炎(非活動性)	62	2	2	0.045

20-60歳女性 (B型肝炎)	F6「病気が仕事や家事に与えた影響」			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	144	36	8	0.138
肝硬変(代償性)	4	3	1	0.313
肝硬変(非代償性)	4	1	2	0.357
肝臓がん	2	1	0	0.167
慢性肝炎(非活動性)	83	7	1	0.049

20-60歳男女 (B型肝炎)	F6「病気が仕事や家事に与えた影響」			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	335	83	19	0.138
肝硬変(代償性)	38	8	2	0.125
肝硬変(非代償性)	6	1	5	0.458
肝臓がん	14	11	7	0.391
慢性肝炎(非活動性)	145	9	3	0.048

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

平成27年度 分担研究報告

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

分担研究者 赤沢学（明治薬科大学）

分担研究者 八橋 弘（長崎医療センター）

研究協力者 右田清志（長崎医療センター）

研究協力者 堀口裕正（国立病院機構本部総合研究センター）

研究協力者 今井志乃ぶ（国立病院機構本部総合研究センター）

研究要旨

リウマチ性疾患患者は免疫抑制剤等の使用により B 型肝炎ウイルスの再活性化をおこす可能性があり、その予防対策がガイドライン等に示されている。一方、再活性化リスクの定量的評価は十分でなく、費用対効果の観点から発生頻度や予防対策の実態を把握する必要がある。本研究では、国立病院機構（143 病院）の診療情報データベースを用いて、リウマチ性患者の B 型肝炎の再活性化疑いがどの程度生じているのか、また予防対策の実施率はどうかを定量的に評価することにした。本報告書作成段階では、データベースに含まれる 173,925 症例のリウマチ患者を対象に、免疫抑制剤等を使用した患者並びに B 型肝炎の検査や核酸アナログ製剤の使用実態の記述統計を始めたところである。次年度以降、定量的評価並びに再活性化疑い例のカルテ調査を含む研究を継続して行う予定である。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）のキャリアもしくは既往感染例においては、免疫抑制・化学療法を施行することで HBV DNA 量が急激に増加し、致死的な重症肝炎を発症する可能性がある（これを HBV 再活性化と呼ぶ）[1-2]。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、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を必要とする患者においては、免疫抑制療法を開始する前に B 型肝炎の検査（HBs 抗原、HBc 抗体）の検査を行い、再活性化のリス

クに応じて、核酸アナログ製剤（エンテカビル）による予防投与もしくは定期的な HBV のモニタリング（HBV DNA 量、AST/ALT 検査）が必要とされている [3]。

一方、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を必要とする患者は多いものの、実際には再活性化を起こす事例はほとんどなく、HBV 再活性化の対策をどの程度徹底するべきか、医療経済的な側面から見直しが必要と考えられ始めている。どの程度ガイドラインを遵守してスクリーニング、モニタリング、予防投与が行われているか（コスト）、また、実際に HBV 再活性化が起こる

可能性はどの程度なのか（リスク）を明らかにすることで、費用対効果（コスト・ベネフィット）の観点から、活性化対策の実情を把握すると共に、活性化対策のあり方を明らかにする必要性が高まってきている。

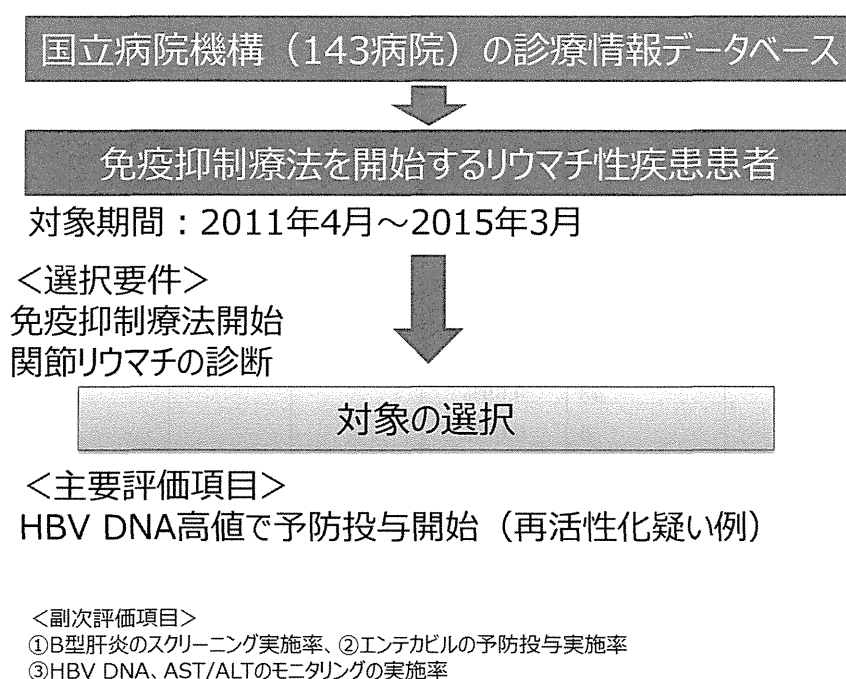
そこで本研究では、国立病院機構のDPCを含む診療情報データを用いて、免疫抑制療法を施行するリウマチ性疾患患者において、再活性化の疑い症例がどの程度存在するのかを明らかにする目的で開始した。また、再活性化を予防するためのスクリーニングやモニタリングの実施状況を確認する。なお、使用するデータベースには検査結果に関する情報が含まれていないため、検査と投薬の内容や実施時期を参考に、①B型肝炎のキャリアもしくは既往感染のためエンテカビルの予防投与例、②de novoのB型肝炎再活性化疑い例（DNA量上昇のためエンテカビル等投与）、③モニタリング実施例の3群に分けて検討を行う。

B. 研究方法

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）の確認を行う。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）の実施率を評価する（図）。

C. 研究結果

報告書作成時点では、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に着手した段階である。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。詳細は、ホームページ（https://www.hosp.go.jp/research/cnt1-0_000040.html）を参照のこと。

以下、報告書作成時点でまとめた対象患者の基本情報について示す。
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。患者背景については表にまとめた。

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。

D. 考 察

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。今後はより詳細な記述統計を

	n	%	Mean	S.D.	MIN	MAX
Age	6,234		64.7	14.3	15	95
SEX（男性）	1,529	24.5%				
免疫抑制療法の内訳（重複あり）						
抗リウマチ薬	4,364	70.0%				
生物学的製剤	2,582	41.4%				
リツキシマブ	206	3.3%				
免疫療法初月の診療						
入院のみ	4,071	65.3%				
外来のみ	2,063	33.1%				
入外	100	1.6%				
B 型 C 型肝炎の診断	3,248	52.1%				
投与症例（重複あり）						
エンテカビル	43	0.69%				
ラミブジン	3	0.05%				
アデホビル	1	0.02%				
INF	3	0.05%				
検査の状況（重複あり）						
HBs 抗原	4,971	79.7%				
HBe 抗原	198	3.2%				
HBV-DNA	1,136	18.2%				

行うと共に、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て行きたい。

参考文献

1. 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
2. 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.
3. 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) .

E. 研究発表

1. 論文発表

今後投稿予定 (本報告書時点ではなし)

2. 学会発表

今後発表予定 (本報告書時点ではなし)

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）
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

肝炎診療のコスト算出に関する研究

研究分担者 池田俊也（国際医療福祉大学薬学部教授）

研究要旨：本研究では、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。

研究方法：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2014年4月～2015年6月の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10種類の病態を把握し、その医療費を算出した。肝不全については様々な病態が混在しているものと考えられたため、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。

結果：10種類の病態について、1か月当たりのレセプト点数が最も高かったのは肝移植の199,002点、もっとも低かったのは慢性肝炎の5,373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。

まとめ：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。

A. 研究目的

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は、その基礎的情報として、各病態に対応した医療費を算出する必要がある。

先行研究では、標準的な診療のモデルを作成し各診療行為の価格を積み上げたものや、1医療機関におけるレセプト調査を行ったものなど

がみられるが、実診療とのかい離の可能性や、特定の医療機関における診療の特性などが反映されている可能性がある。

そこで今回は、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うことを目的とした。

B. 研究方法

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。

これらの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把握し、その医療費を算出把握することを目的とした。具体的には、表1に示したルールに従い、10種類の病態について一ヶ月あたりの医療費を算出した。ある患者について同一月に複数の病態に該当する場合には、あてはまる病態の中で表1の(10), (1), (2), (7), (8), (6), (4), (5), (3), (9)の順でいずれか一つに該当するものとした。例えば、(7)肝移植と(6)肝がんの両方に該当する場合には(7)肝移植のみに該当するものとした。

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。

(倫理面への配慮) 提供されたレセプトデータは匿名化処理がなされており、受診した医療機関名についても提供を受けていない。さらに、集計値のみについて公表を行うこととし、個人情報やプライバシーの保護に関して万全の配慮を行った。

なお、本研究は国際医療福祉大学倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号15-Ig-106)。

C. 研究結果

抽出に用いた患者の母数は表2の通りであり、健康保険組合より収集したデータであることか

ら高齢者の数が少ない傾向が認められた。

各病態の患者数と年齢を表3に、ひと月あたりのレセプト点数を表4に、一人ひと月あたりのレセプト枚数を表5に示した。慢性肝炎の患者数が最も多く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。

なお、ICD小分類コードK72の患者を肝不全に分類したが、その標準病名に含まれる患者の大部分は急性肝炎であった(表6)。

肝不全を除いた9種類の病態での集計結果を表7～9に示した。

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10種類の病態での集計結果を表10・11、治療期間中だが受診していない月を0点とした上で肝不全を除いた9種類の病態での集計結果を表12・13に示した。

D. 考察

保険者から収集されたレセプトは、患者が複数施設を受診した場合であってもすべての受診情報が把握可能であり、より網羅的な情報源になりうる。しかし、肝炎の関連する診療以外の費用も含まれることとなり、これらの費用をどのように扱うかが課題となる。今回はすべての医療費について集計を行ったが、肝炎とは明らかに関連のない疾患については除外すべきとの考え方もあることから、今後、その取り扱いについてさらに検討が必要である。

また、代償性肝硬変や肝移植については症例数がきわめて少なかったことから、他の情報源等を用いたさらなる検証が必要と考えられた

また、レセプトに付与された病名が実際の病

態を正確に反映していない可能性もあることから、今後、集計の方法について再検証の必要があると考えられる。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 肝炎に関連する各病態の把握方法

集計項目	傷病・診療行為
(1) B型肝炎で抗ウイルス療法実施中（インターフェロン、エンテカビル、ラミブジン、アデホビル、テノホビルのいずれかが投与されている）の患者	ICD10 小分類 B16 または細分類 B181（ただし標準病名：B型劇症肝炎はのぞく）
(2) C型肝炎で抗ウイルス療法実施中（インターフェロン、リバビリン、テラプレビル、シメプレビル、バニプレビル、アスナプレビル、パリタプレビル、ダクラタスビル、レジパスビル、オムビタスビル、ソホスブビル のいずれか（合剤を含む）が投与されている）の患者	ICD10 細分類 B171、B182
(3) 慢性肝炎の患者	ICD10 小分類 K73
(4) 代償性肝硬変の患者	標準傷病名 代償性肝硬変
(5) 非代償性肝炎（黄疸、腹水、脳症等）の患者	標準傷病名 非代償性肝硬変
(6) 肝がんの患者	ICD10 小分類 C22 または細分類 C787
(7) 肝移植の患者	診療点数早見表区分コード K697-5、K697-7
(8) 肝移植後の患者	ICD10 細分類 T864、Z944
(9) 肝不全の患者	ICD10 小分類 K72
(10) B型劇症肝炎の患者	標準病名：B型劇症肝炎

表2 分析の母数（年齢は2015年6月時点）

年齢階層別	全体	男性	女性
00-04歳	199,755	102,654	97,101
05-09歳	194,816	99,716	95,100
10-14歳	196,012	100,720	95,292
15-19歳	211,136	113,171	97,965
20-24歳	233,605	136,857	96,748
25-29歳	229,645	141,673	87,972
30-34歳	247,970	141,839	106,131
35-39歳	265,746	144,573	121,173
40-44歳	308,053	164,384	143,669
45-49歳	273,895	149,826	124,069
50-54歳	232,125	131,337	100,788
55-59歳	179,599	101,622	77,977
60-64歳	142,737	83,848	58,889
65-69歳	70,075	39,624	30,451
70歳以上	31,440	14,869	16,571

表3 患者数と年齢

	患者数	年齢			
		平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1,742	44.79	74	12	45
(2) C型肝炎患者	541	51.54	74	18	53
(3) 慢性肝炎の患者	18,825	46.41	74	0	47
(4) 代償性肝硬変の患者	18	51.61	67	17	54
(5) 非代償性肝炎の患者	195	53.10	74	0	55
(6) 肝がん患者	2,367	54.25	75	0	56
(7) 肝移植患者	11	14.00	49	0	4
(8) 肝移植後の患者	130	20.37	64	0	11
(9) 肝不全の患者	1,840	39.49	74	0	42
(10) B型劇症肝炎の患者	5	34.60	72	20	26

表4 ひと月あたりのレセプト点数

	ひと月あたりのレセプト点数			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	15,780.46	326,813	2,742	11,596
(2) C型肝炎患者	41,349.35	370,535	2,687	42,266
(3) 慢性肝炎の患者	5,373.48	766,454	72	2,404
(4) 代償性肝硬変の患者	15,648.17	87,488	282	4,071
(5) 非代償性肝炎の患者	21,469.03	366,117	100	8,351
(6) 肝がん患者	31,140.29	317,244	73	19,837
(7) 肝移植患者	199,002.15	502,425	90,379	167,596
(8) 肝移植後の患者	24,168.25	249,109	905	15,502
(9) 肝不全の患者	16,664.22	697,454	73	3,937
(10) B型劇症肝炎の患者	19,368.54	27,413	7,422	18,857

表5 一人ひと月あたりのレセプト枚数

	一人ひと月あたりのレセプト枚数			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1.43	6	1	1.2
(2) C型肝炎患者	1.58	6	1	1.3
(3) 慢性肝炎の患者	1.54	13	1	1.3
(4) 代償性肝硬変の患者	1.75	3	1	1.7
(5) 非代償性肝炎の患者	1.68	5	1	1.5
(6) 肝がん患者	1.78	6	1	1.7
(7) 肝移植	1.66	3	1	1.7
(8) 肝移植後の患者	1.62	4	1	1.4
(9) 肝不全の患者	1.79	8	1	1.5
(10) B型劇症肝炎の患者	1.45	2	1	1.4

表6 肝不全患者の標準病名別患者数

ICD10 細分類コード	ICD10 細分類名	標準病名	患者数
K720	急性及び亜急性肝不全	亜急性肝炎	9
K720	急性及び亜急性肝不全	急性肝不全	54
K720	急性及び亜急性肝不全	急性肝萎縮	0
K720	急性及び亜急性肝不全	急性肝炎	1,448
K721	慢性肝不全	慢性肝不全	77
K729	肝不全、詳細不明	肝細胞性黄疸	7
K729	肝不全、詳細不明	肝不全	287
K729	肝不全、詳細不明	肝萎縮	3
K729	肝不全、詳細不明	肝性昏睡	12
K729	肝不全、詳細不明	肝性脳症	494
K729	肝不全、詳細不明	肝壊死	0

表7 患者数と年齢（肝不全を除いた場合）

	患者数	年齢			
		平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1,742	44.79	74	12	45
(2) C型肝炎患者	541	51.54	74	18	53
(3) 慢性肝炎患者	18,825	46.41	74	0	47
(4) 代償性肝硬変患者	18	51.61	67	17	54
(5) 非代償性肝炎患者	195	53.10	74	0	55
(6) 肝がん患者	2,367	54.25	75	0	56
(7) 肝移植患者	11	14.00	49	0	4
(8) 肝移植後の患者	130	20.37	64	0	11
(10) B型劇症肝炎の患者	5	34.60	72	20	26

表8 ひと月あたりのレセプト点数（肝不全を除いた場合）

	ひと月あたりのレセプト点数			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	15,780.46	326,813	2,742	11,596
(2) C型肝炎患者	41,349.35	370,535	2,687	42,266
(3) 慢性肝炎患者	5,373.48	766,454	72	2,404
(4) 代償性肝硬変患者	15,648.17	87,488	282	4,071
(5) 非代償性肝炎患者	21,469.03	366,117	100	8,351
(6) 肝がん患者	31,140.29	317,244	73	19,837
(7) 肝移植患者	199,002.15	502,425	90,379	167,596
(8) 肝移植後の患者	24,168.25	249,109	905	15,502
(10) B型劇症肝炎の患者	19,368.54	27,413	7,422	18,857

表9 一人ひと月あたりのレセプト枚数（肝不全を除いた場合）

	一人ひと月あたりのN数（レセプト枚数）			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1.43	6	1	1
(2) C型肝炎患者	1.58	6	1	1
(3) 慢性肝炎患者	1.54	13	1	1
(4) 代償性肝硬変患者	1.75	3	1	2
(5) 非代償性肝炎患者	1.68	5	1	2
(6) 肝がん患者	1.78	6	1	2
(7) 肝移植患者	1.66	3	1	2
(8) 肝移植後の患者	1.62	4	1	1
(10) B型劇症肝炎の患者	1.45	2	1	1

表 1 0 治療期間（脱落の場合は脱落までの期間）

	患者数	a.治療期間 (レセ発生 無月含む)	b. a のう ち、レセ プト発生 月数	患者の治療期間			
		人月	人月	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1,742	21,021	11,026	12.07	15	1	14
(2) C型肝炎患者	541	4,548	2,724	8.41	15	1	8
(3) 慢性肝炎の患者	18,825	205,955	118,272	10.94	15	1	13
(4) 代償性肝硬変の 患者	18	119	75	6.61	15	1	5
(5) 非代償性肝炎の 患者	195	1,814	1,234	9.30	15	1	11
(6) 肝がん患者	2,367	21,455	14,114	9.06	15	1	10
(7) 肝移植患者	11	93	91	8.45	12	3	10
(8) 肝移植後の患者	130	1,529	997	11.76	15	1	14
(9) 肝不全の患者	1,840	15,536	4,864	8.44	15	1	9
(10) B型劇症肝炎の 患者	5	38	24	7.60	15	2	7

表 1 1 ひと月あたりのレセプト点数（レセプトのない月は0点として計算）

	ひと月あたりのレセプト点数 (レセプトのない月は0点として計算)			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	9,199.85	322,669.00	251.07	5,063.50
(2) C型肝炎患者	31,618.76	370,535.00	206.69	28,333.67
(3) 慢性肝炎の患者	3,304.64	766,454.00	4.87	1,302.50
(4) 代償性肝硬変の 患者	12,053.98	87,488.00	282.00	2,162.83
(5) 非代償性肝炎の 患者	17,970.96	366,117.33	8.33	6,162.75
(6) 肝がん患者	25,467.20	317,243.50	4.87	14,295.53
(7) 肝移植患者	197,451.92	502,425.25	82,847.50	167,596.25
(8) 肝移植後の患者	18,170.92	249,109.20	82.27	9,772.61
(9) 肝不全の患者	9,665.15	561,541.00	4.87	1,190.20
(10) B型劇症肝炎の 患者	14,489.25	24,682.71	5,036.73	16,447.80

表 1 2 治療期間（肝不全を除いた場合、脱落の場合は脱落までの期間）

	患者数	a.治療期間 (レセ発生 無月含 む)	b. a のう ち、レセ プトが発 生月数	患者の治療期間			
		人月	人月	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1,742	21,028	11,026	12.0711 83	15	1	14
(2) C型肝炎患者	541	4,573	2,724	8.45286 5	15	1	8
(3) 慢性肝炎患者	18,825	206,166	118,272	10.9517 13	15	1	13
(4) 代償性肝硬変患者	18	121	75	6.72222 2	15	1	4.5
(5) 非代償性肝炎患者	195	1,864	1,234	9.55897 4	15	1	12
(6) 肝がん患者	2,367	21,513	14,114	9.08872	15	1	10
(7) 肝移植患者	11	93	91	8.45454 5	12	3	10
(8) 肝移植後の患者	130	1,529	997	11.7615 38	15	1	14
(10) B型劇症肝炎の患者	5	38	24	7.6	15	2	7

表 1 3 ひと月あたりのレセプト点数（肝不全を除いた場合、レセプトのない月は0点として計算）

	ひと月あたりのレセプト点数 (レセプトのない月は0点として計算)			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	9,190.82	322,669.00	251.07	5,062.01
(2) C型肝炎患者	31,432.59	370,535.00	206.69	28,016.80
(3) 慢性肝炎患者	3,261.15	766,454.00	4.87	1,301.13
(4) 代償性肝硬変患者	8,813.68	57,090.00	282.00	2,162.83
(5) 非代償性肝炎患者	16,062.92	366,117.33	8.33	5,577.53
(6) 肝がん患者	25,408.26	317,243.50	4.87	14,246.53
(7) 肝移植患者	197,451.92	502,425.25	82,847.50	167,596.25
(8) 肝移植後の患者	18,170.92	249,109.20	82.27	9,772.61
(10) B型劇症肝炎の患者	14,489.25	24,682.71	5,036.73	16,447.80

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

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～

研究分担者 石田 博（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学 教授）
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）
研究協力者 猪飼 宏（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学 准教授）
研究協力者 末永利一郎（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学）

研究要旨： C型慢性肝炎についての抗ウイルス療法の費用対効果を行う際に基盤となる自然歴モデルについて、慢性肝炎を1ステージとしたモデル（CHモデル）と線維化の進展を考慮したモデル（Fモデル）による費用対効果に与える影響について検討を行った。自然歴モデルはMarkovモデルを用い、前者では慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、死亡、後者では、慢性肝炎をその線維化によりF0、F1、F2、F3のステージに分類して構築した。また、その推移確率は、文献データに基づいて適用した。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。それらのモデルを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。

A. 研究目的

C型慢性肝炎（CHC）に対する抗ウイルス療法では難治性の1型でも近年の治療薬の進歩により90～100%の持続的ウイルス反応（SVR）が得られるようになった。しかし、高い治療効果とともに治療薬は非常に高額であり、その費用対効果の検討は重要である。

CHCのような長期経過の費用対効果の推定では、一般に病態推移を考慮したMarkovモデルによる自然歴モデルを基に行われることが多い。そのモデルは、臨床的な妥当性の検討から病態の進展を健康病態（health state）として表し、遷移確率を適用して構築した後、既存のコホート研究等と比較することで、モデルの外的妥当性を

検証することが行われる。

一方、CHCの自然歴モデルでは、従来、慢性肝炎を一つの病態ステージとして、肝硬変（LC）や肝細胞癌（HCC）などの進行病態への遷移を考慮したモデルとなっていたが[1]、CHCは、線維化の進展により、肝細胞癌の発症率が異なり、また、治療効果でSVRになった場合には、線維化の退縮も期待されることから、近年、その線維化の病態推移を考慮したモデルによる費用対効果の検討が報告されることが多くなった。[2]

そこで、今回、従来の慢性肝炎を一つの病態ステートとした自然歴モデル（CHモデル）と、線維化ステージの進展を考慮した自然歴モデル（Fモデル）を構築し、そ

の外的妥当性の検証と抗ウイルス療法の費用対効果分析に対する影響について報告する。

B. 研究方法

1) 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。(図 1)

モデルにおける線維化ステージの遷移以外の遷移確率は、国内の文献データ、および、全国肝癌追跡データを適用したが、今回、F ステージ、および肝硬変からの肝細胞癌の発症率は Yoshida H らのコホート研究の結果を用いた。[3]

線維化ステージの遷移確率は、Thein HH らのシステマティックレビューの結果を適用した。[4] すなわち、遷移確率を全体でメタ解析を行った結果（全研究からの結果：固定値 1、感染期間が 20 年以上の結果：固定値 2）と多変量回帰モデルでの推定値（多変量推定値）を用いた。(表 1)

2) 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。[5] また、F モデルにおいては F4→F3、F3→F2 と線維化の退縮を考慮した。[6] その病態遷移図を図 2 に示す。

治療モデルにおける病態毎の費用、QOL 値については厚生労働省研究班のデータを用いた。[7,8] なお、F0～F3 における、効果、年間費用と QOL 値は慢性肝炎と同等とした。モデルは TreeAge Pro 2015 (TreeAge software, inc.) 上で構築を行った。

3) モデル構造の妥当性の検証

今回構築した自然歴モデルの妥当性について、次の 4 群での比較を行った。すなわち、①従来の研究班の自然歴モデルで肝細胞癌への移行確率のみ修正したもの (CHC モデル)、②線維化ステージモデルで固定の遷移確率によるもの (F・固定値 1 モデルと F・固定値 2 モデル)、③線維化ステージモデルで多変量アルゴリズムによる遷移確率によるもの (F・多変量モデル) である。

内的妥当性の検証後に既存のコホート研究との比較による外的妥当性の検証を行った。外的妥当性については Kasahara A. らの生存率 [9]、Ikeda K らの肝硬変の累積発症率 [10]、Yatsushashi H らの肝細胞癌の累積発症率 [11] との比較を行った。それぞれの検証では、モデルのパラメータに各々の論文のコホートの年齢、性比、F ステージ比を当てはめた。さらに多変量モデルでは、Ikeda K らのコホートのように輸血歴、大量飲酒者の割合がわかっている場合はその値を用い、それ以外のパラメータについては、それぞれのパラメータの取り得る範囲を予め設定して、最も良いものを採用した。

また、生存率ではマルコフコホート解析、累積発症率については試行毎のランダムウォークのマイクロシミュレーション (1,000,000 回の試行) を行い検討した。

結果は、論文内に記載された 5,10,15 年での率、および、それぞれの論文の図 (グラフ) を Grab it! (Datatrend Software, Inc.) を用いて読みとり再現したものと比較した。

4) モデル構造の違いによる影響の検証
本研究ではモデル構造の違いがそれを用いた抗ウイルス療法等の費用対効果分析の結果にどの程度影響するかを検証する目的で、Simeprevir+ Peginterferon + Ribavirin (SPR) と Sofosbuvir + Ledipasvir (SOF/LDV) の費用対効果を検討した。その効果について、この両薬剤については、直接比較をした無作為化比較試験は国内外ともに報告を見いだせなかったこと、両剤

の純粋な費用対効果ではなくモデルの違いによる影響の度合いを確認する目的であることから、国内第3相試験の結果 [12,13] を直接用いて、モデル構造の違いの影響を確認することにした。(表2)

治療対象のコホートは、上記の Ikeda K らの論文のコホートと同じく設定し、SPR においては投与初期に入院医療費を含めた。[14] また、年間の割引は2%とした。

C. 結果

1) 自然歴モデルの妥当性の検証
内的妥当性の検証として、Thein HH らの研究と同様に F-固定値モデルで F0 のコホートを20年、30年間フォローした後の肝硬変の累積発症率は20年で18.1%、30年で41.9%と推定され、Thein らの推定の16% (95%信頼区間: 14~19%)、41%(36-45%)と類似した結果を得た。

Kasahara A.らの研究のコホートの生存率とモデルで推定された生存率の比較を図3に示す。論文における5年後および10年後の生存率は各々、0.953、0.771であったが、F-固定値1および2モデルでは各々、0.930、0.780、および、0.931、0.787に対し、F-多変量モデルでは感染期間25年、輸血割合0.7、ジェノタイプ1型0.6、大量飲酒者割合0.4、薬物注射割合0とした際に0.929、0.777となり、6~12年でコホートとほぼ類似の生存率が得られた。一方、CHモデルでは各々、0.939、0.818と6年目以降で生存率が高く推定される結果であった。

Ikeda K.らの研究による肝硬変の累積発症率の結果を図4に示す。コホートの5年、10年、15年の発症率は、各々、0.076、0.217、0.322であったが、F-固定値モデル1および2モデルでは、各々、0.226、0.428、0.586、および、0.166、0.323、0.459と高値となったのに対し、F-多変量モデルでは、感染期間27.5年、ジェノタイプ1型0.8、薬物注射割合0.05とした場合に、各々、0.109、0.215、0.313と10年、15年の発症率はほぼ同率となった。一方、CHモデルでは各々、

0.09、0.173、0.248と8年目以降、低値に乖離した。

Yatsushashi H.らの累積肝細胞癌発生率の結果を図5に示す。コホートの5年、10年、15年の発症率は各々、0.04、0.18、0.45であったが、CHモデルでは、各々、0.10、0.21、0.31、F-固定値1および2モデルでは、各々、0.08、0.18、0.30および、0.08、0.17、0.26であったのに対し、F-多変量モデルでは15年の発症率を目標に感染期間10年、輸血割合0.7、ジェノタイプ1型0.7、大量飲酒者割合0.3、薬物注射割合0とした場合に各々0.10、0.24、0.39となった。いずれも5年目で高値、15年で低値であったが、F-多変量モデルでは、13年目以降で最もコホートに近似した結果となった。

2) 治療歴モデルによる費用対効果への影響

治療効果について、国内第3相試験のSVRをそのまま用いた結果であるが、SPRとSOF/LDVの肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌の進展に対する抑制について表3に示す。肝硬変や非代償性肝硬変への進展はモデルの違いなく、ほぼ、SPRとSF/LDVのSVRの割合で発症が抑制されているが、肝細胞癌および肝臓病関連死はモデルの違いによって抑制率が異なる結果であった。

費用対効果の基本解析結果を表4に示す。SOF/LDVのSPRに対する増分費用対効果比(ICER)は、CHモデルで550万/QALYとICERの一般的な閾値(500万/QALY)を超えたが、Fモデルでは366万~432万/QALYであった。

D. 考察

長期にわたる費用対効果分析では将来の予測を行うモデルを用いる事が多いが、そのモデルには構造やパラメータ、及びその前提などの透明性と、そのモデルがいかに正確に予測できるかの妥当性が求められる。[15]

CHCは慢性炎症により、感染期間が長期化とともに線維化が進展し、また、線維化

の進行とともに肝細胞癌の発生率が高くなる。そのため、より正確なモデルとするには、線維化ステージの進展をモデルの中に組み入れることは face validity(外観妥当性)の点で臨床的に受け入れやすく、最近の欧米の CHC の費用対効果などで多く用いられている [2]。また、これにより線維化退縮等の治療効果も考慮することが可能となり、従来 of CH を一つの病態としたモデルよりも有用と考えられる。

なお、構築した CHC 線維化モデルにおいては、欧米のものよりも高い肝細胞癌発症率を採用しているが、Yatsushashi H らの研究結果との比較結果や従来 of ガイドライン等のコンセンサス [16] に合致していることから妥当なものと考えられた。

今回、国内のコホート研究との比較により構築したモデルの external validity(外的妥当性)の検証を行ったところ、特に多変量モデルは、HCV 感染期間などのパラメータの調整によりコホートと近似した結果が得られることが示され、今回構築したモデルが、我が国の費用対効果解析の基盤となる自然歴モデルとして活用可能と考えられた。

一方、費用対効果などの個々の問題にモデルを適用する際に、対象とするコホート集団の線維化ステージ構成を初めとする特性を得る事は容易ではないと考えられ、既存の疫学的な研究等からそれらを推測することが今後の課題である。特に今後の C 型慢性肝炎に対する治療等の介入の費用対効果を検討する場合、対象とする患者集団の高齢化にともない、コホートの線維化ステージの構成割合の推測や感染からの期間などの F ステージ遷移確率に関連した要因の考慮が重要と考えられる。

今回の 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を示す結果であった。

最近、昨年までに検討を行つ Teraprevir あるいは Simpervir + Pegylatedinterferon

+ Ribavirin、および、Daclatsvir + Asunaprevir に加え、Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir, Sofosbuvir + Ledipasvir といったインターフェロンを使用しない抗ウイルス薬が続々と保険収載されたが、従来薬と直接比較した RCT がなく、その費用対効果についての解析は今後の課題とした。今回の検討の結果から、その基盤となる自然歴モデルでの違いの費用対効果分析への影響が大きいことから、より妥当性の高いモデルをもとに検討することが重要と考えられた。

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 厚生労働科学研究費補助金「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 23~25 年度 総合研究報告書
- [2] McEwan P, Kim R, Yuan Y. Assessing the cost utility of response guided therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1 in the UK using the MONARCH model. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:53-63. PMID: 23329380
- [3] Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et. al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med.*1999; 131:174-81. PMID:10428733
- [4] 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 PMID: 18563841
- [5] Morgan RL, Baack B, Smith BD, et. al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(5Pt 1):329-37. PMID: 23460056
- [6] Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR,