

- et. al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011; 54: 396-405. PMID: 21520194
- [7] 池田俊也、小林美庫、下回俊二 ウイルス性肝疾患に係る医療費 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
- [8] 杉森裕樹、池田俊也、平尾智広、他 肝炎の効用値に関する研究 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
- [9] Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, et. al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat*. 2004 Mar;11(2):148-56. PMID: 14996350
- [10] Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et. al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1998;28(6): 930-8. PMID: 9672166
- [11] Yatsunami H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 ;15 Suppl: E111-6. PMID: 10921392
- [12] Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et. al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol*. 2014;61:219-27 PMID: 24727123
- [13] Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et. al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:645-53. PMID: 25863559
- [14] 石田 博、須賀万智 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～ 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」平成 26 年度報告書
- [15] Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ et. al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making*. 2012 ; 32(5): 733-43. PMID: 22990088
- [16] 日本肝臓学会 C 型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して <https://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/book04.pdf> (H28 年 3 月確認)

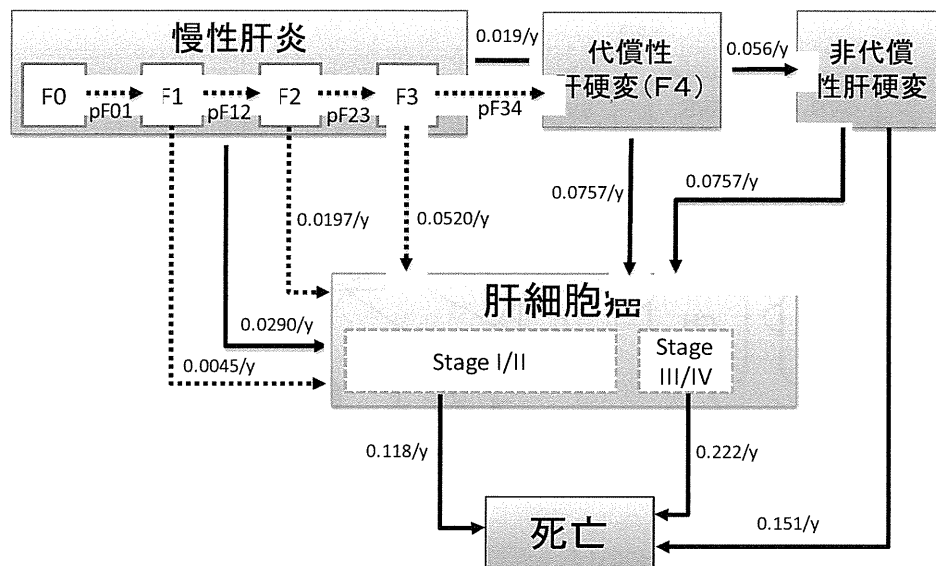
F. 研究発表

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

図 1. 自然歴モデルの病態遷移図と年間移行確率



pF01, pF12, pF23, pF34 : 各々、表 1 の F0→F1, F1→F2, F2→F3, F3→F4(肝硬変)の推移確率を示す。肝細胞癌は stage I/II、stage III/IV に分類している。

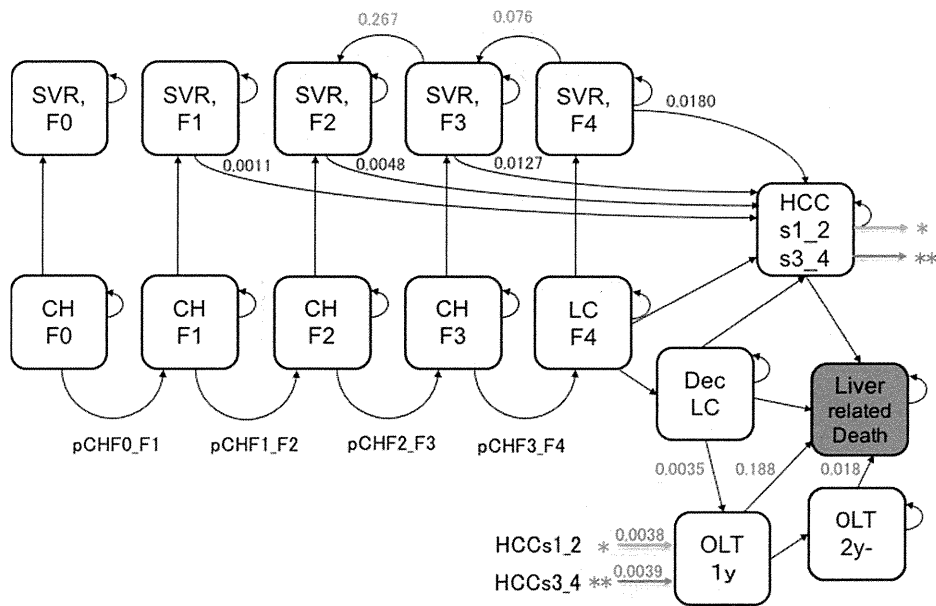
表 1 線維化ステージ年間遷移確率 (Thein HH ら [3])

線維化 ステージ	固定値1モデル (全研究)	固定値2モデル (HCV感染期間>20年)	多変量モデル
F0→F1	0.117 (0.104, 0, 130)	0.077 (0.067, 0.88)	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{感染期間}^*) + (0.3247 \times \text{研究デザイン}^{**}) + (0.5063 \times \text{男性割合}) + (0.4839 \times \text{ジェノタイプ割合})]$
F1→F2	0.085 (0.075, 0.096)	0.074 (0.064, 0.086)	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{感染期間}) + (0.8001 \times \text{大量飲割合})]$
F2→F3	0.120 (0.109, 0.133)	0.089 (0.077, 0.103)	$\exp[-1.6038+(0.0172 \times \text{HCV感染年齢})-(0.05939 \times \text{感染期間})+(0.4539 \times \text{大量飲酒者割合})]$
F3→F4	0.116 (0.104, 0.129)	0.088 (0.075, 0.104)	$\exp[-2.2898+(0.01689 \times \text{HCV感染年齢})-(0.03694 \times \text{感染期間})+(0.5963 \times \text{薬物注射割合}) + (1.1682 \times \text{輸血感染割合}) - (0.4652 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$

*感染期間 (年) **研究デザイン: 横断研究/後ろ向き研究=1、後ろ向き研究-前向き研究=0

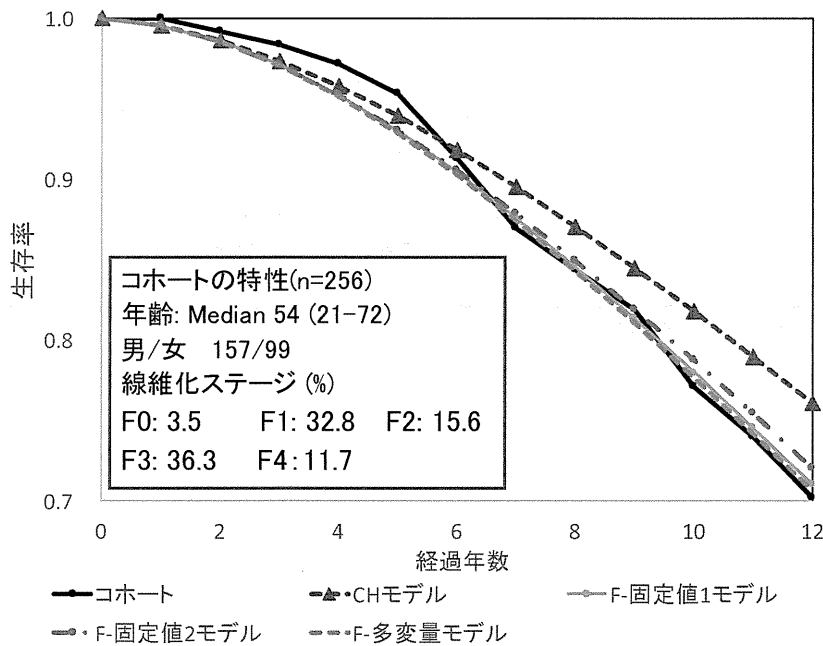
割合: 0~1

図 2：治療モデルにおける病態遷移図



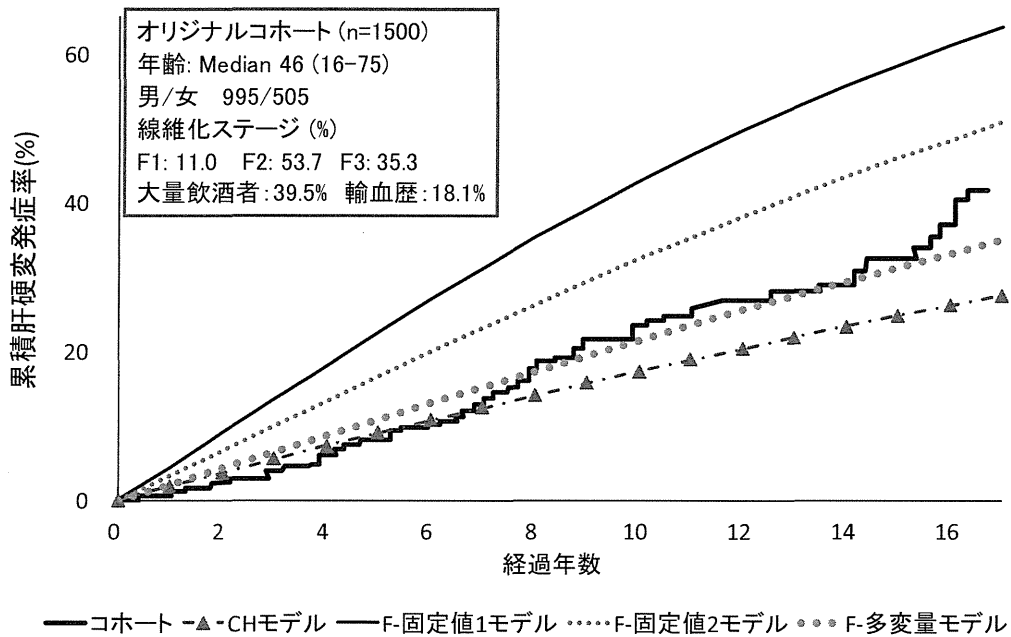
自然歴モデルに SVR 状態を追加し、また、肝移植を追加している。SVR では、F3、F4(肝硬変)で線維化の退縮を想定し、また、肝細胞癌の発生率は線維化ステージ毎に自然歴における発症率をもとに推定した値を用いている。

図 3. モデルによる生存率比較



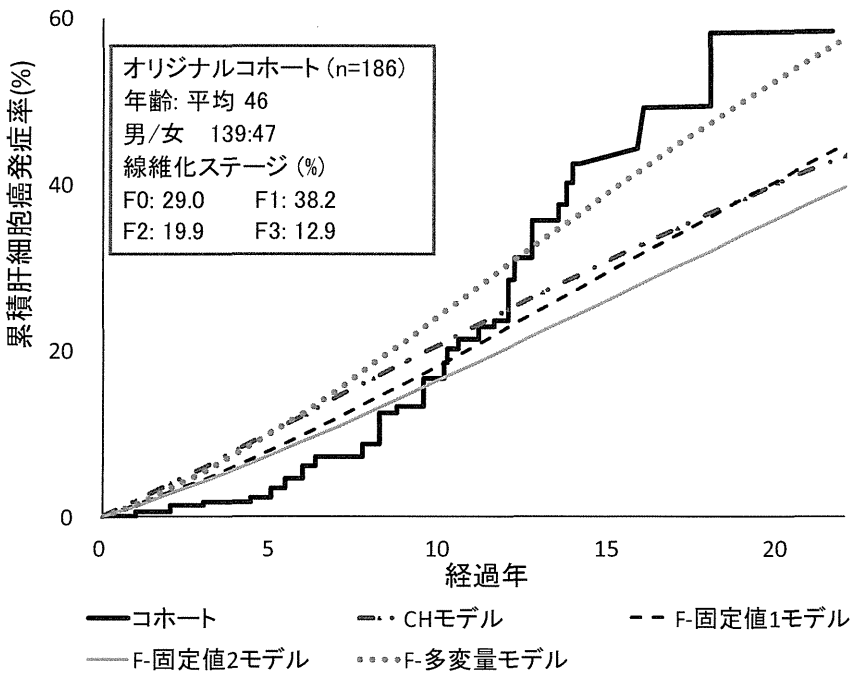
コホートの曲線は、Kasahara K らの論文の図を Grab it!を用いて作成した。

図 4. モデルによる累積肝硬変発症率の推定



コホートの曲線は、Ikeda K らの論文の図を Grab it! を用いて作成した。

図 5. モデルによる累積肝細胞癌発症率の推定



コホートの曲線は、Yatsuhahi H らの論文の図を Grab it! を用いて作成した。

表 2 治療効果比較 SPR(Simeprevir+PegInterferon+ Ribavirin) vs. SOF/LDV(Sofosbuvir+Ledipasvir)

	Hayashi N CONCERTO-1 (J.Hepatology 2014;61:219-227) PMID:24727123				Mizokami M (Lancet Infect Dis. 2015;15:645-53) PMID : 25863559			
	PR* 48W		Simeprevir12W+ PR 24W		Ledipasvir- sofosbuvir 12 w		Ledipasvir- sofosbuvir plus ribavirin 12 w	
	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate
患者数	60		123		171		170	
患者特性								
平均年齢 (範囲 or SD)	54.5	(30-69)	56	(23-69)	60	(9.2)	59	(9.5)
男性	24	0.40	39	0.32	69	0.40	73	0.43
効果								
SVR12/24	34	0.57	109	0.89	171	1.00	167	0.98
副作用による 全薬剤中止	5	0.08	6	0.05	0	0	2	0.01

* Peginterferon (P) + Ribavirin (R)

表 3 モデル別の肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝臓関連死の割合 (コホート: 1 万人のジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者)

モデル & 治療	肝硬変	非代償性肝硬変	肝細胞癌	肝臓病関連死
CHモデル				
No treatment	3450	1232	5342	4893
SPR	394 (0.89)	127 (0.90)	1739 (0.67)	1382 (0.72)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1284 (0.76)	960 (0.80)
F-固定値1モデル				
No treatment	5592	2069	6905	6943
SPR	649 (0.88)	210 (0.90)	1972 (0.71)	1670 (0.76)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1339 (0.81)	1005 (0.86)
F-固定値2モデル				
No treatment	4770	1744	6920	6673
SPR	581 (0.88)	194 (0.89)	1957 (0.72)	1611 (0.76)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1320 (0.81)	963 (0.86)
F-多変量モデル				
No treatment	3662	1374	6620	6077
SPR	414 (0.89)	149 (0.89)	1953 (0.70)	1602 (0.74)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1275 (0.81)	944 (0.84)

括弧内は、それぞれの No treatment と比較した抑制率を示す。

表 4 モデル別の費用対効果結果 (割引率 2%/年)

モデル 治療薬	費用	Δ 費用	期待 余命年	Δ期待 余命年	QALYs	Δ QALYs	ICER (/期待余命年)	ICER (/QALY)
CH モデル								
No treat	8,896,000		18.30		14.45			
SPR	6,849,000	(2,047,000)	21.81	3.52	18.75	4.31	Base	
SOF/LDV	10,043,000	3,194,000	22.26	0.45	19.34	0.58	7,082,000	5,497,000
F-固定値1モデル								
No treat	9,300,000		15.54		11.86			
SPR	6,946,000	(2,354,000)	21.40	5.87	18.37	6.51		
SOF/LDV	10,100,000	3,154,000	22.15	0.75	19.23	0.86	4,189,000	3,651,000
F-固定値2モデル								
No treat	9,258,000		16.05		12.37			
SPR	6,941,000	(2,317,000)	21.46	5.41	18.42	6.06	Base	
SOF/LDV	10,100,000	3,159,000	22.15	0.69	19.23	0.81	4,553,000	3,915,000
F-多変量モデル								
No treat	9,176,000		16.70		13.00			
SPR	6,932,000	(2,244,000)	21.53	4.84	18.50	5.50	Base	
SOF/LDV	10,100,000	3,168,000	22.15	0.62	19.23	0.74	5,103,000	4,311,000

対象コホートは Ikeda K.らの論文のコホートの特性に基づき、年齢、性比、繊維化ステージ割合を設定した。

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

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

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
分担研究者 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
分担研究者 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
研究協力者 四柳 宏 東京大学医学部感染症内科 准教授
研究協力者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授
研究協力者 宗像 将也 大東文化大学スポーツ健康科学部健康科学科
主任研究者 平尾 智広 香川大学医学部公衆衛生学 教授
分担研究者 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 五十嵐 中 東京大学大学院 薬学系研究科 特任准教授
研究協力者 依田 健志 香川大学医学部公衆衛生学 講師
研究協力者 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
研究協力者 小田嶋 剛 日本赤十字社関東血液センター

研究要旨

本年度は、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。昨年度、作成した調査票（個人属性、EQ5D5L、CLDQ、SF8 等からなるアンケート；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）を国立病院機構病院や大学病院を受診した C 型肝炎患者に主治医を介して配付した。回収できた 55 例（平成 27 年 10 月 28 日時点）について、治療前の効用値等について中間的に集計した。

A. 研究目的

近年、肝炎治療法の大きな進歩があり、平成 27 年 12 月改訂版の「C 型肝炎治療ガイドライン第 4.1 版」では、従来の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fosブビル 3 剤治療や、第二世代 3 剤治療法に加えて、平成 26 年 9 月より“インターフェロンフリー療法”と

して、DAA（直接作用型抗ウイルス薬）「ダクラタスビル/NS5A 阻害剤、アスナプレビル/NS3 阻害剤、2 剤併用」、「レディパスビル/NS5A 阻害剤、ソfosブビル/NS5B 阻害剤、2 剤合剤」、「パリタプレビル/NS3 阻害剤、オムビタスビル/NS5A 阻害剤、リトナビル/作用増強剤、3 剤合剤」が、新しい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の患者と比較して、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; Younoss ZM et al 2015) 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、昨年度に作成したアンケート調査票〔Euro-QOL5D5L (EQ-5D5L)、Chronic liver disease questionnaires (CLDQ)、SF8〕を使用して、治療前 (baseline) 時点の結果を中間報告として集計した。

B. 研究方法

1. 実施期間

アンケート実施予定期間：平成 27 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日 (本報告書の回収状況は平成 27 年 10 月 28 日締切の中間報告)

2. 実施場所 (調査フィールド選定)

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
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一国府台病院、東京大学附属病院、帝京大学附属病院の国立病院機構、大学病院の 20 施設

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

4. 評価項目 (方法)

EQ-5D5L、CLDQ、SF8、基本属性からなるアンケート調査「C 型肝炎患者さんの病態と生活に関するアンケート調査」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)

なお、今回の患者調査の依頼にあわせて、主治医を対象として、「C 型肝炎に対する治療の薬剤名、予定の治療期間についての調査」も依頼し、患者調査用の返信封筒に同封して (患者を介して) 回収することとした。

(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。また、アンケート受取代行業者に委託して返信用封筒を管理して、個人情報保護に留意した。

C. 研究結果

回収できた 55 例 (平成 27 年 10 月 28 日時点) について、治療前の効用値等について中間的に集計した (表)。

D. 考 察

本調査は、インターフェロンフリー等の最新の C 型肝炎治療を受けている患者を対象として、代表的な肝炎治療施設に於いて、大規模に効用値を調査したわが国はじめての検討の中間報告である。全体としては、概ね、本研究グループによる先行結果 (H23・実用化 (肝炎)・一般-004、「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」主任研究者 平尾智広) の分担報告 (H25 年度 分担研究報告「肝炎の効用値に関する研究」杉森裕樹、他) と同様の結果が認められた。

なお、今回の治療前 (baseline) の C 型肝炎慢性肝炎患者全体における平均効用値は 0.897 であった。これは、先行結果 (H25 年度分担研究報告) における効用値、すなわち C 型肝炎慢性肝炎 (非活動性) : 0.876、C 型肝炎慢性肝炎 (活動性) : 0.821 よりも若干高い結果となった。また、国外の EQ-5D-3L を用いた先行結果 (Chong et al., 2003) における効用値 (0.76) と比べても高値とな

った。理由として、1) 今回の中間報告時点 (平成 27 年 10 月 28 日締切) では回収数が少ないため偏りの可能性 (とくに本調査対象患者の大部分を占める DAA 治療者が、主治医により慎重に選択された“選択バイアス”の可能性)、2) 病期ステージの誤分類 (misclassification) の可能性等に留意が必要である。

さらに、今回の対象となった C 型肝炎患者の多くは、近年、主治医をはじめとする医療職、患者団体、マスメディア、インターネット等より多くの情報を得ており、近年の C 型肝炎治療の劇的な進歩について認識が急速に深まっている。(ヘルスリテラシーの向上)

下記に示すようなキャンペーンとともに、多くの DAA の著効率に関する情報をもつようになってきた。

- ・「C 型肝炎は飲み薬で治す時代へ」
- ・「C 肝画期的新薬登場!!! ソバルディとハーボニー」
- ・「95%から 100%の著効率と言われる画期的な飲み薬」等 (患者団体ホームページより)

したがって、治療前に期待や希望が先行して (過大評価する場合もある)、本調査の効用値に影響していた可能性にも留意が必要である。

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

		Baseline(1st)			
		N	Mean	S.D.	Median
SF8					
	Q1:GH	55	49.632	±5.251	50.71
	Q2:PF	55	48.391	±5.255	48.52
	Q3:RP	55	48.071	±6.664	48.47
	Q4:BP	54	51.884	±8.357	51.75
	Q5:VT	54	50.757	±5.679	54.48
	Q6:SF	55	46.907	±8.535	45.23
	Q7:MH	53	49.768	±6.621	50.28
	Q8:RE	55	47.969	±7.965	49.07
	SF8・PCS	51	48.291	±5.797	49.05
	SF8・MCS	51	47.782	±7.861	48.79
EQ5D5L					
	EQ5D・score	55	0.897	0.138	
CLDQ					
	Fatigue	52	5.1	±1.1	5.2
	Emotinal function	49	5.4	±1.1	5.5
	Worry	52	5.2	±1.4	5.2
	Abdominal symptoms	54	5.8	±0.9	6.0
	Activity	52	5.7	±0.9	5.7
	Systemic symptoms	52	5.3	±1.0	5.4
	CLDQ・Total score	46	5.2	±0.9	5.4

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研究

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、肝硬変患者を対象とした肝臓に関する積極的スクリーニングの医療経済評価に用いる分析モデルを検討した。
- 【方法】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。
- 【結果】HCVキャリアから肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝臓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。
- 【考察・まとめ】国は肝炎ウイルス検査により陽性判定となった者を対象としたフォローアップ体制を構築している。AFPやPIVKA-IIを用いたスクリーニング検査を考慮して医療経済評価を行う必要がある。

A. 研究目的

C型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とした肝臓に関する積極的スクリーニングの医療経済評価に用いる分析モデルを検討した。

B. 研究方法

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¹⁾と、日本肝臓学会の肝臓診療ガイドライン 2013年版²⁾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³⁾に基づいた。

C. 研究結果

肝臓診療ガイドラインでは、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在する者を肝臓の高危険群、B型肝硬変、C型肝硬変患者を超高危険群としている。スクリーニング間隔と検査項目については、超高危険群に対して3~4カ月に1回の超音波検査と腫瘍マーカー検査、高危険群に対して6カ月に1回の超音波検査と腫瘍マーカー検査を行うことが提案されている。腫瘍マーカー検査項目として、AFP、AFP-L3分画及びPIVKA-IIが挙げられている。そして、超音波検査で結節性病変が新たに指摘された場合、dynamic CTあるいは、dynamic MRIを撮像し、鑑別診断を行うとされている²⁾。

厚生労働省のウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業実施要領では、肝炎ウイルス検査において陽性と判定された者を対象とした検査費用の助成内容が示されている。初回精密検査と定期検査が費用助成の対象とされており、定期検査では以下の項目が助成対象項目として挙げられている。血液形態・機能検査（末梢血液一般検査、末梢血液像）、出血・凝固検査（プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間）、血液化学検査（総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、ALP、ChE、γ-GT、総コレステロール、AST、ALT、LD、ZTT）、腫瘍マーカー（AFP、AFP-L3%、PIVKA-II半定量、PIVKA-II定量）、肝炎ウイルス関連検査（HCV血清群別判定等）、微生物核酸同定・定量検査（HCV核酸定量、画像診断（超音波検査（断層撮影法（胸腹部）））。各検査項目の診療報酬点数を表1に示す。

肝癌スクリーニングで実施される検査について、1996年6月から1997年12月の宮城県立がんセンター肝臓外来通院中の慢性肝疾患患者を対象としたスクリーニング結果に基づく診断精度が報告されている⁴⁾。それによると、PIVKA-IIについては感度58.3%、特異度84.7%であり、AFPについては感度66.7%、特異度82.5%（カットオフ値20ng/mlとした場合）とされている。

一方、肝炎から肝癌への移行状況については、1982年から1988年に肝生検を施行した肝硬変を除いた慢性肝炎患者を経過観察した報告⁵⁾などがある。C型慢性肝炎患者140例（平均観察期間80ヵ月）の自然経過観察中、14例（10%）に肝細胞癌の発生がみられていた。また、線維化の程度が進行すると年間発癌率が増加することも併せて報告されている。線維化の進んだ慢性肝炎患者において肝癌の罹患率が高くなることは、この他にも報告されている^{6、7)}。

本研究班で構築されたC型慢性肝炎から肝癌、死亡に至る病態遷移モデルを参照し、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分析モデル案とした（図1）。

D. 考察

国はウイルス肝炎患者等の重症化予防推進事業において、2014年3月より陽性者フォローアップ事業を開始した。これにより自治体や医療現場、職場における肝炎ウイルス検査により陽性判定となった者を対象としたフォローアップ体制が構築されており、こうした実態を反映した経済評価が必要である。

参考文献

- 1) 平尾智広：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～25年度総合研究報告書。2014。
- 2) 一般社団法人日本肝臓学会：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2013年版。金原出版。東京。2013。
- 3) 厚生労働省：ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業の実施について。http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansen_shou09/pdf/141203-01.pdf
- 4) 小野寺博義、鶴飼克明、鈴木雅貴：肝癌スクリーニングにおける腫瘍マーカーと超音波検査の診断精度。消化器集団検診。36(6)：650-4。1998。
- 5) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M: Incidence of

hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. Hepatology. 21(3): 650-5. 1995.

- 6) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular 22 carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. J Hepatol. 28(6): 930-8. 1998.
- 7) Tateyama M, Yatsunami H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the

hepatitis C virus. J Gastroenterol. 46(1): 92-100. 2011.

E. 研究発表

1. 論文発表

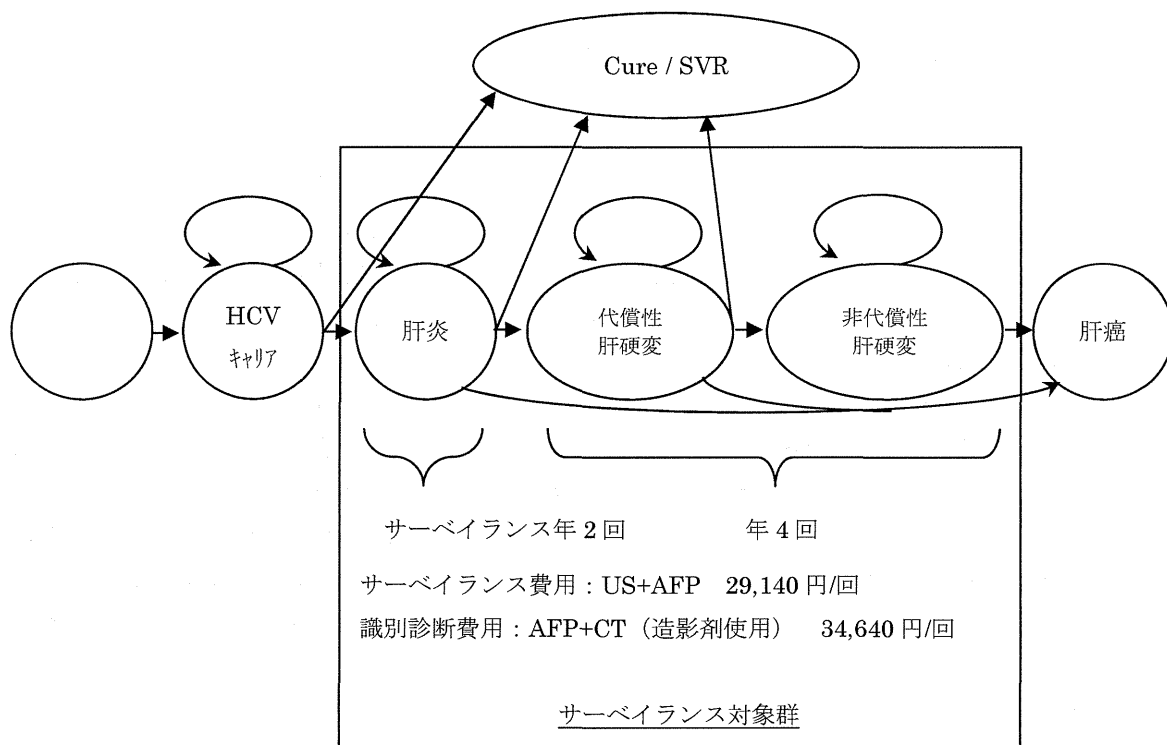
なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし



development of he 図1 肝癌サーベイランス分析モデル
carcinoma in patients infected with

表 1 ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業における定期検査項目とその診療報酬点数
(単位：点)

血液形態・機能検査	末梢血液一般検査	21
	末梢血液像	(自動機械法) 15 (鏡検法) 25
出血・凝固検査	プロトロンビン時間	18
	活性化部分トロンボプラスチン時間	29
血液化学検査	総ビリルビン	11
	直接ビリルビン	11
	総蛋白	11
	アルブミン	11
	ALP	11
	ChE	11
	γ-GT	11
	総コレステロール	17
	AST	17
	ALT	17
	LD	11
	ZTT	11
	クレアチニン	11
腫瘍マーカー	AFP	112
	AFP-L3%	190
	PIVKA-II 半定量	150
	PIVKA-II 定量	150
HCV	HCV 血清群別判定	233
	HCV 核酸定量	450
超音波検査	断層撮影法 (胸腹部)	530
コンピューター断層撮影	CT 撮影	580
磁気共鳴コンピューター断層撮影	MRI 撮影	920
その他	初診料	282
	免疫学的検査判断料	144
	微生物学的検査判断料	150
	生化学的検査 (I) 判断料	144
	血液学的検査判断料	125
計	(CT/MRI を除く)	2,914

※平成 26 年度診療報酬点数表に基づく

コンピューター断層撮影 (CT 撮影) (一連につき)

1 CT 撮影

イ 64 列以上のマルチスライス型の機器による場合 1,000 点

ロ 16 列以上 64 列未満のマルチスライス型の機器による場合 900 点

ハ 4 列以上 16 列未満のマルチスライス型の機器による場合 770 点

ニ イ、ロ又はハ以外の場合 580 点 3

CT 撮影について造影剤を使用した場合は、500 点を所定点数に加算

磁気共鳴コンピューター断層撮影 (MRI 撮影) (一連につき)

1 3 テスラ以上の機器による場合 1,600 点

2 1.5 テスラ以上 3 テスラ未満の機器による場合 1,330 点

3 1 又は 2 以外の場合 920 点

MRI 撮影について造影剤を使用した場合は、250 点を所定点数に加算

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

肝硬変の疾病費用（Cost of Illness）に関する研究

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】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。
- 【方法】推計には公開されている官庁統計データを用いた。1996年～2014年におけるCOIを算出するとともに、将来推計を行った。将来推計値は固定型推計と変動型推計により求めた。
- 【結果】COIは1996年の4,437億円から2014年の2,081億円の減少していた。将来推計では、固定型推計では横ばいに推移、変動型推計では減少傾向が続くことが示唆された。
- 【考察・まとめ】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。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。

A. 研究目的

我が国における肝硬変の症例数は40～50万人と推計されている。本研究では、Riceらにより開発された手法¹⁾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。

B. 研究方法

COIは入院、外来診療等に係る直接費用、治療によって失われた労働の対価である罹病費用、死亡に伴う人的資本の喪失である死亡費用から構成される。COIの推計には公開されている官庁統計データを用いた²⁾。直接費用の推計には社会医療診療行為別調

査等、罹病費用の推計には患者調査、労働力調査等、死亡費用の推計には賃金構造基本統計調査等をそれぞれ用いた。

1996年～2014年における患者調査実施年（3年間隔）のCOIを算出するとともに、将来推計を行った。将来推計値は先行研究³⁻⁶⁾で用いた固定型推計と変動型推計（線形型推計、対数型推計、混合型推計）により求めた。固定型推計では、健康関連指標（死亡率、人口あたり外来回数、人口あたり入院回数、平均在院日数）を2014年の値に固定し、人口、年齢構成のみが変化すると仮定した。変動型推計では、人口および年齢構成の変化に加え、健康関連指標の推移が現状のペースで今後も継続すると仮定

した。1996年から2014年における各健康関連指標の推移から、項目毎に近似曲線を作成し、2017年以降の各健康関連指標値を推計してCOIを算出した。対数近似により求めたものを対数型推計、線形近似により求めたものを線形型推計とした。混合型推計では、各健康関連指標について、対数近似と線形近似の同一年齢階級における決定係数を比較し、係数が高い年齢階級の数が多く示された方の推計を用いた。なお、近似曲線を用いた推計で、将来の予測値が0を下回る場合に最低値を設定した。死亡率・人口当たり外来回数、人口当たり入院回数については、0を下回る直前の値を最低値とした。また平均在院日数については、OECD Health Dataより、8.2日を最低値に設定した。

C. 研究結果

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(表1、図1)。

D. 考察

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、総外来回数の減少により罹病費用は減少していた。

わが国における肝硬変の成因は肝炎ウイ

ルスによるものが多く、約7割がHCV感染、約2割がHBV感染によるとされる。近年の肝炎治療では、高いウイルス学的著効達成を示す新規開発薬を含めた新しい医療技術が臨床に導入されている。それらは高い治療効果をもたらす一方で、医療費も高額となる。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。

参考文献

- 1) Rice, DP: Estimating the cost of illness. *Am J Public Health Nations Health*. 57(3):424-40. 1967.
- 2) 松本邦愛、芳賀香代子、花岡晋平、北澤健文、長谷川友紀：部位別がんの疾病費用。日本医療マネジメント学会雑誌。13(1)：2-6。2012.
- 3) Haga K, Matsumoto K, Kitazawa T, Seto K, Fujita S, Hasegawa T: Cost of illness of the stomach cancer in Japan - a time trend and future projections. *BMC Health Serv Res*. 13: 283. 2013.
- 4) Hayata E, Seto K, Haga K, Kitazawa T, Matsumoto K, Morita M, Hasegawa T: Cost of illness of the cervical cancer of the uterus in Japan - a time trend and future projections. *BMC Health Serv Res*. 15: 104. 2015.
- 5) Matsumoto K, Haga K, Kitazawa T, Seto K, Fujita S, Hasegawa T: Cost of illness of breast cancer in Japan: trends and future projections. *BMC Res Notes*. 8: 539. 2015.
- 6) Kitazawa T, Matsumoto K, Fujita S, Seto K, Hanaoka S, Hasegawa T: Cost of illness of the prostate cancer in Japan - a time-trend analysis and

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

図 1. COI 将来推計 (億円)

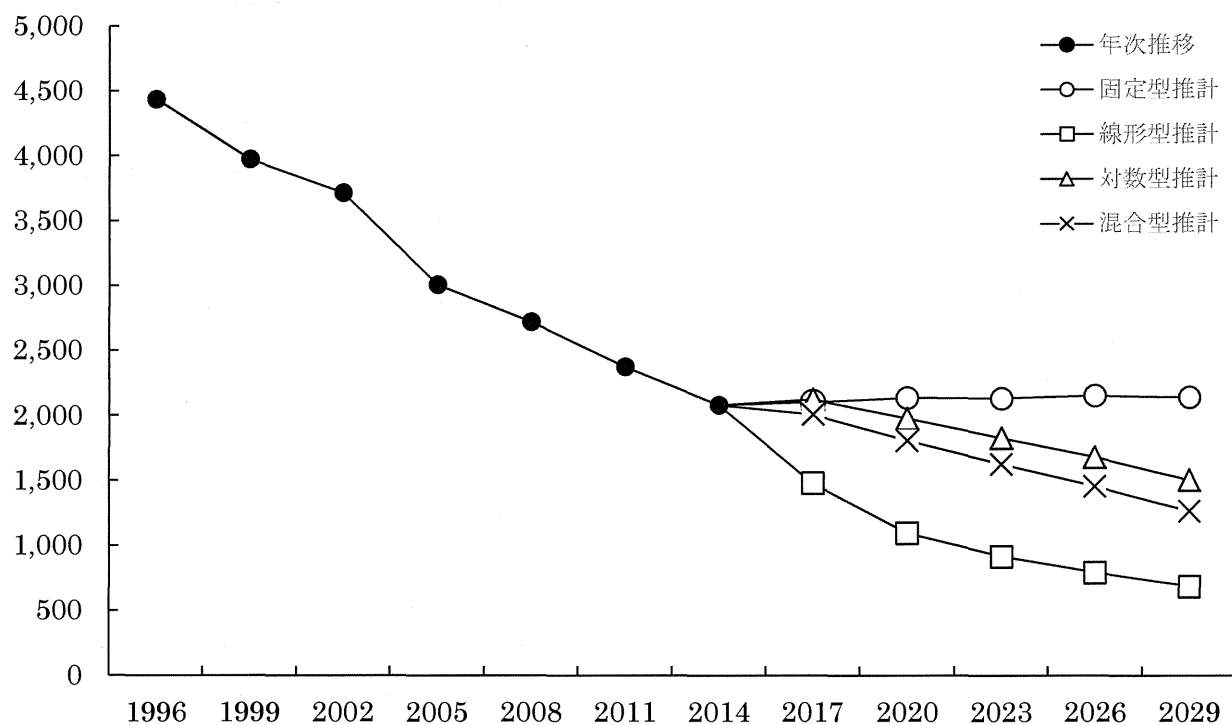


表 1. COI 推計結果 (単位：億円)

	1996	1999	2002	2005	2008	2011	2014
直接費用	677.1	658.7	749.7	439.5	449.4	266.7	289.8
罹病費用	554.1	496.9	301.7	217.0	162.5	147.7	138.0
死亡費用	3,206.3	2,817.5	2,664.2	2,352.0	2,109.3	1,960.9	1,653.3
COI	4,437.5	3,973.1	3,715.7	3,008.5	2,721.2	2,375.3	2,081.2

表 2. 将来推計結果 (単位：億円)

		2017	2020	2023	2026	2029
直接費用	固定型推計	300.9	311.1	320.7	326.0	331.7
	対数型推計	302.8	302.1	298.1	292.7	256.9
	線形型推計	231.5	206.2	181.0	154.9	132.2
	混合型推計	214.9	169.9	138.7	112.2	62.9
罹病費用	固定型推計	138.4	141.1	142.6	143.1	142.1
	対数型推計	116.7	105.0	97.7	90.4	82.7
	線形型推計	87.4	74.6	63.0	52.3	44.4
	混合型推計	88.5	67.2	55.5	45.9	37.5
死亡費用	固定型推計	1,666.2	1,685.5	1,670.3	1,685.9	1,669.5
	対数型推計	1,706.1	1,570.7	1,433.4	1,298.8	1,164.9
	線形型推計	1,161.2	816.0	673.6	586.4	510.6
	混合型推計	1,706.1	1,570.7	1,433.4	1,298.8	1,164.9
COI	固定型推計	2,105.4	2,137.8	2,133.6	2,155.1	2,143.3
	対数型推計	2,125.6	1,977.8	1,829.2	1,681.9	1,504.5
	線形型推計	1,480.1	1,096.9	917.6	793.6	687.3
	混合型推計	2,009.4	1,807.8	1,627.6	1,456.9	1,265.2

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 27 年度分担研究報告書

B 型肝炎に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果

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

B 型肝炎に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果に関するエビデンスを確認するために、文献検索を行った。最新のメタアナリシスによると、インターフェロン α 治療は肝発がんリスクを有意に低下させるが、全死亡・非代償性肝硬変への進展への抑制効果はなかった。一方、核酸アナログ製剤は肝発がん・全死亡・非代償性肝硬変への進展のリスクすべてを有意に低下させた。核酸アナログ製剤による全死亡抑制効果は非代償性肝硬変においても確認された。以上から、B 型肝炎に対する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。

はじめに

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）による推計（2011 年時点）では、わが国には B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアが各々 110～125 万人、100～150 万人存在する¹⁾。B 型肝炎関連では、無症候性キャリアも含めた慢性肝疾患患者数は 2008 年 25 万人、2009 年 29 万人、2010 年 26 万人と推定されており²⁾、HBV キャリアの約 20%が積極的な診療対象であると想定される。そのうち、肝硬変、肝細胞癌に到っている肝病変進行例は 2008 年 2.6 万人、2009 年 3.2 万人、2010 年 2.8 万人と推定されており、各年次ともに 10%前後である²⁾。これら肝病変進行例では各種合併症による患者 QOL の低下（効用値、

アブセンティーズム、プレゼンティーズム）が大きな社会的課題となっており、高額な治療費による経済的負担（患者、保険者）の問題も含めて、肝病変の進展抑制対策をより効率的に図る必要があることは言うまでもない。

B 型肝炎治療はインターフェロン治療（IFN）、核酸アナログ治療（NUCs）を 2 本柱として進められてきた。本分担研究では、これらの抗ウイルス療法が B 型肝炎患者における各種合併症の発現を抑制し得たか否かについて、最新のエビデンスを中心に概括することとする。

1. 食道静脈瘤出血に対する NUCs の効果
中国の Li らは、食道静脈瘤（EV）を有する B 型肝炎 117 例を対象とし、患者の

意思に基づいて NUCs 投与ないし無治療で 5 年間の経過観察を行った (2005~2009 年)³⁾。各々 79 例、38 例が登録された (EV 出血に対する既治療例の比率は 47%、45% で有意差なし)。無治療群に比べて NUCs 群では、AST 値/ALT 値/T.Bil 値/PT 秒が有意に低下し、Alb 値/PLT 数が有意に改善した。同時に、門脈径、脾臓面積の上昇が NUCs 群で有意に抑制され ($P < 0.001$ 、 $P = 0.012$)、EV 出血率は NUCs 群で 29.1%、無治療群で 65.8% と前者で有意に低下した ($P < 0.001$)。本邦の門脈圧亢進症学会による EV 判定基準を用いた検討にて、EV スコアの上昇率は EV 未治療例において有意に抑制された ($P = 0.003$)。EV 無出血期間は NUCs 群で有意に延長しており、特にその効果はエンテカビル (ETV)、アデホビル投与例で著明であった。

2. 肝発がんに対する NUCs の効果

台湾の Su らは、無治療群 367 例 (1983~2008 年) と ETV 投与群 1315 例 (2008~2014 年) について累積肝発がん率、肝硬変合併症累積発現率、累積死亡率に関する後ろ向き研究を行い、2015 年アメリカ肝臓学会で発表した⁴⁾。累積肝発がん率は ETV 群でオッズ比 0.44 (95% C.I. [0.31-0.62]) と 56% の低下を認めた。同様に、ETV 群では EV 出血、特発性細菌性腹膜炎、肝臓関連死亡および全死亡のすべてを有意に抑制した。

本邦の Hosaka らは、Propensity score matching 法を用いて肝硬変患者における累積肝発がん率を ETV 群 (n=79)、ラミブジン (LMV) 群 (n=49)、無治療群 (n=85) で比較し、5 年累積肝発がん率が各々 7.0%、

22.2%、38.9% と ETV 群 ($P < 0.001$)、LMV 群 ($P = 0.019$) において有意に低下することを報告した⁵⁾。

3. システマティックレビュー、メタアナリシスによる検討

最近、Lok らは慢性 B 型肝炎に対する抗ウイルス療法に関するシステマティックレビューを行い、特に、抗ウイルス療法群と無治療群とを比較した 7 件の RCTs と 35 件の観察研究に関するメタアナリシスの結果を報告している⁶⁾。RCTs に関するメタアナリシスでは、全死亡、および肝発がんについては有意差を認めなかった。尚、RCT 1 件ずつではあるが、非代償性肝硬変、肝硬変への進展が抗ウイルス療法によりオッズ比 0.44 [0.29-0.68]、0.37 [0.19-0.71] に抑制された。観察研究に関するメタアナリシスでは、肝発がん (オッズ比 0.5 [0.4-0.7]、23 件)、全死亡 (オッズ比 0.6 [0.5-0.8]、23 件)、肝硬変への進展 (オッズ比 0.6 [0.4-0.8]、4 件) は有意に抑制されたが、非代償性肝硬変への進展リスクは低下しなかった (オッズ比 0.7 [0.3-1.9]、6 件)。

抗ウイルス療法のうち、インターフェロン (IFN) - α 治療と無治療を比較した 5 件の観察研究に関するメタアナリシスでは、IFN- α 治療は肝発がんリスクを有意に低下させたが (オッズ比 0.6 [0.4-0.9])、全死亡と非代償性肝硬変への進展は抑制されなかった。一方、LMV 治療と無治療とを比較した 4 件の観察研究に関するメタアナリシスでは、LMV 治療は肝発がん (オッズ比 0.6 [0.4-0.96]、4 件)、全死亡 (オッズ比 0.4 [0.3-0.6]、1 件)、非代償性肝硬変への進展 (オッズ比 0.3 [0.3-0.5]、1 件) のリスクす