

べてを有意に低下させた。

非代償性肝硬変に対する LMV 治療と無治療とを比較した観察研究に関するメタアナリシスでは、LMV 治療は全死亡を有意に抑制した (オッズ比 0.5 [0.3-0.8]、2 件)。

おわりに

わ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。IFN- α 治療、および NUCs 治療には肝発がん抑制効果があること、特に NUCs 治療には非代償性肝硬変への進展 (合併症発現) と全死亡に対する抑制効果もあることから、B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法はより積極的に実施されるべきである。

参考文献

1. 田中純子. 第 13 回肝炎対策推進協議会配布資料 (平成 27 年 2 月 26 日開催). <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10905750-Kenkoukyoku-Kanentaisakusuishinshitsu/0000075723.pdf>
2. Ohisa M, et al. Estimated numbers of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from medical claims from 2008 to 2010 in Japan. *Hepatol Res* 2015; 45:1228-40.
3. Li C-Z, et al. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 28; 19:6849-56.
4. Su T, Kao J. Reduction of hepatocellular carcinoma in hepatitis B-related

cirrhosis patients with long-term entecavir therapy. The final report of C-TEAM study. Abstract ID: 1996. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, CA, November 17, 2015.

5. Hosaka T, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58:98-107.
6. Lok ASF, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63:284-306.

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

非代償性C型肝炎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

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

既に報告されている論文を基に、C型肝炎の治療の変遷、HCV1型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の国内開発試験成績、3.海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の治療成績について概説した。

海外でおこなわれた非代償性肝硬変患者（CTPクラスBとクラスC）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週間治療の開発試験では、SVR率は86%以上と高く、また、CTPクラスBとCの患者のMELD スコアと CTPスコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた。

米国肝臓学会のガイドラインでも非代償性肝硬変患者に対してレジパスビル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おり、2016年2月16日に米国FDAも非代償性肝硬変患者に対するハーボニー治療を承認した。わが国でも早期の開発試験の実施をおこなうことで、非代償性肝硬変患者に対するインターフェロンフリー治療の早期の実用化が望まれる。

A. 研究目的

非代償性 C 型肝炎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を紹介する目的で、C 型肝炎の治療の変遷、HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の国内開発試験成績、海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の治療成績について概説した。

B. 研究方法

既に報告されている論文を基に、治療成績をまとめた。

C. 研究結果

1. C 型肝炎の治療の変遷

1989 年に C 型肝炎ウイルスが発見され、1992 年以後 C 型肝炎の治療法としては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、ウイルス駆除率は約 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異なることが 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）の併用療法が標準治療となった。従来、難治例と言われている HCV1

型高ウイルス例での PegIFN と RBV の併用療法 48 週間投与でのウイルス駆除率、著効 (Sustained Viral Response:SVR) 率は 50% 前後であった。2011 年に HCV に特異的な第一世代の抗ウイルス剤 (Direct acting Antiviral Agents :DAA s) であるテラプレビル (TVR) が認可され、TVR と PegIFN と RBV の 3 剤併用で 74%、第二世代のシメプレビル (SMV) と PegIFN と RBV の 3 剤併用で SVR 率は 89% にまで上昇した。しかし 2014 年には IFN を用いない内服薬 (DAA s) を組み合わせた IFN フリー治療法が実用化され、80% から 100% の SVR 率が期待されるまでに C 型肝炎の治療法は進歩した。現在、C 型肝炎の抗ウ

イルス療法は IFN フリー治療法が主流であり、IFN は、ほとんど使用されなくなりつつある。2016 年 3 月の時点で、わが国において使用可能な 4 種類のインターフェロンフリー治療法は下記の 4 つである。

- ① HCV1 型に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法 (1) HCV2 型に対するソホスブビル/リバビリン併用療法 (2)
- ② HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤 (ハーボニー) (3)
- ③ HCV1 型に対するオムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合剤 (4)

表 1 に 4 つの治療法の違いについてまとめた。

表1.各種インターフェロンフリー治療法の特徴

	治療期間	HCV2型	HCV1型	重度の腎機能低下例	Y93変異あり例	L31変異あり例	Ca拮抗剤の併用
ソホスブビル/リバビリン	12週間	○	X (遠応外)	X (禁忌)			
ダクラタスビル/アスナプレビル	24週間	X (遠応外)	○ (HCV1b)	使用可能 (透析例での本邦での報告あり)	SVR率低下	SVR率低下	
レジパスビル/ソホスブビル (ハーボニー)	12週間	X (遠応外)	○ (HCV1a/1b)	X (禁忌)	SVR率に影響しない	SVR率に影響しない	
オムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	12週間	X (遠応外)	○ (HCV1b)	使用可能	SVR率低下	SVR率に影響しない	重篤な副作用報告あり

治療期間が 12 週間か 24 週間か、HCV1 型か 2 型か、HCV1 型でも 1a にも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、Y93 変異と L31 変異の有無と SVR 率、Ca 拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者に対して、どの治療法が可能なのか、望ましいのか

を判断する必要がある。

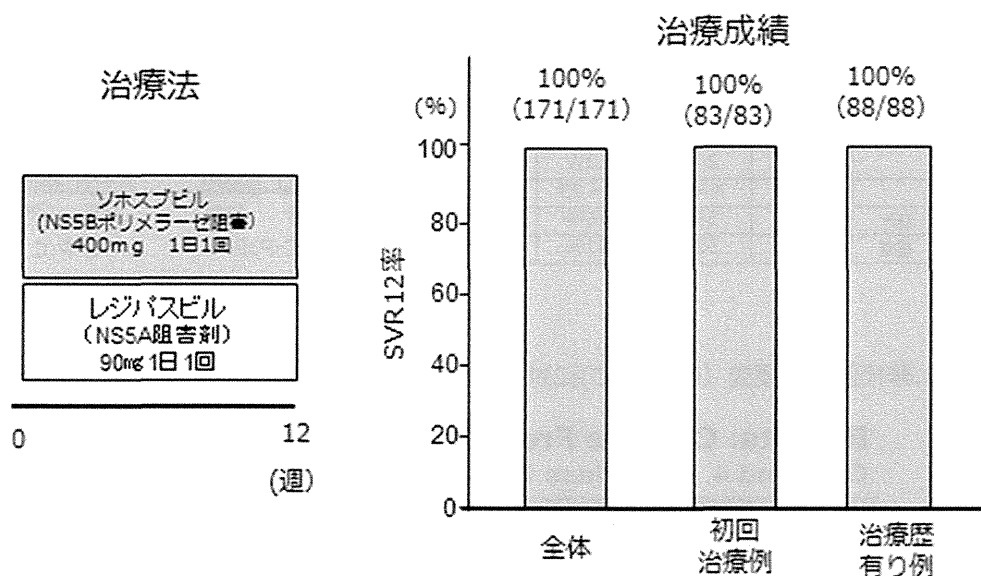
2. HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤 (ハーボニー) の国内開発試験成績
HCV1 型に対するソホスブビル治療ではレジパスビルとの併用で国内開発試験が実施さ

れた。レジパスビルはダクラタスビルと同様のNS5A阻害薬であり投与量は1日1回90mgである。市販薬としては、レジパスビル90mgとソホスブビル400mg配合剤としてハーボニーと命名され2015年9月以後、その使用が可能となっている。ハーボニーの治療期間は12週間である(図1)。

国内開発試験では、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者を対象として、レジパスビル90mgとソホスブビル400mgの固定用量配合剤にリバビリンの有無で2群に設定するプロトコールで実施された。HCV1型患者341例による治療成績は、レジパスビル/ソホスブビ

ル配合剤投与をおこなった初回治療例の100%(n=83/83)、また治療歴有り例の100%(n=88/88)がSVR12率を示し、合わせて171例中171例全員でHCVが排除されたことが報告された(図1)。またレジパスビル/ソホスブビル配合剤にリバビリンを併用した患者のSVR12率は、初回治療例で96%(n=80/83)、治療歴有り例で100%(n=87/87)と報告された。また、上記の患者のうち、スクリーニング時に肝硬変のあった患者でのSVR12率は99%(n=75/76)であった。主な有害事象は鼻咽頭炎24.9%、頭痛6.3%、倦怠感5.3%などの軽度なものであったと報告された(3)。

図1.HCV1型に対するレジパスビル/ソホスブビル(ハーボニー)併用療法の治療成績



3. 海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー)の治療成績

海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー)の開発試験としてSOLAR-1 studyが実施された(5)。

SOLAR-1 studyではHCV遺伝子型1と4型

の非代償性肝硬変患者108名(59名はCTP(Child-Turcotte-Pugh)クラスB、49名はCTPクラスC)を対象として、レジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤を12週間投与群と24週間投与群にランダムに振り分けて投与した。肝臓移植に移行した7名を除いた治療成績は、CTPクラスBの患者でのSVR率は12週投与群で87%、24

週投与群で89%で、CTPクラスC の患者でのSVR率は12週投与群で86%、24週投与群で87%であり、ともに治療期間によってSVR率の差は見られなかった(図2)(5)。CTPクラスB とCの患者のMELD スコア、CTP スコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた(図3.図4)(5)。このstudy 期間中にCTPクラスC患者1例が死亡した。副

作用の出現頻度は、CTPクラスB の患者でのSVR率は12週投与群で10%、24週投与群で34%、CTPクラスC の患者でのSVR率は12週投与群で26%、24週投与群で42%であり、その多くはリバビリン投与に関連していた。リバビリンの投与量の多くは600mgであり、治療中止例の頻度はCTPクラスB の患者で7%、CTPクラスC の患者で8%であった(5)。

図2.非代償性肝硬変 (CTP:B.C)に対するLDV/SOF+RBV 治療

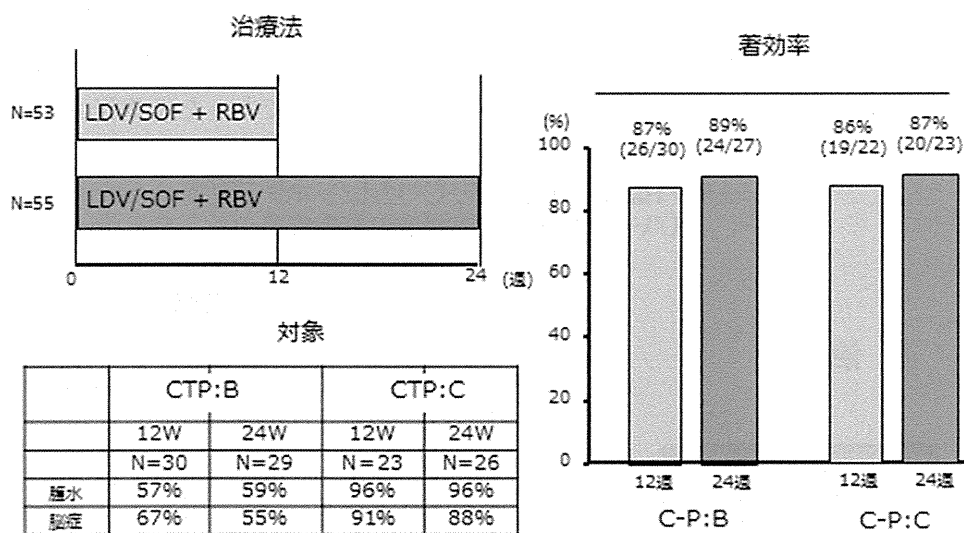
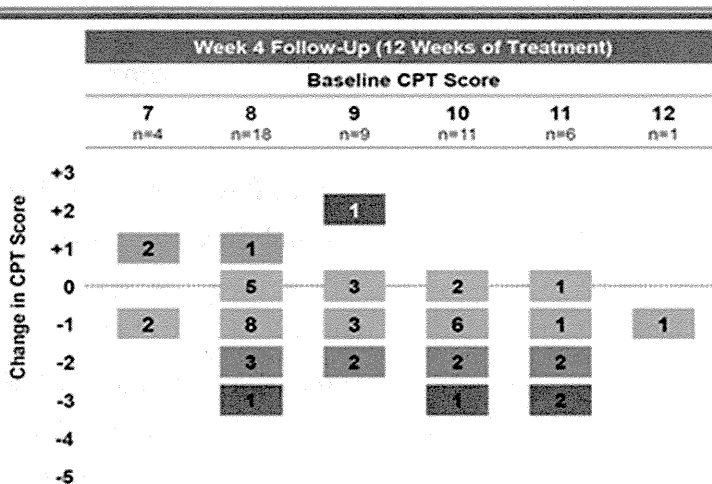


図3.非代償性肝硬変 (CTP:B.C)に対するLDV/SOF+RBV 治療、CTPスコアの変化

**Results: Change From Baseline in CPT Scores
GT 1 and 4, CPT Class B and C**



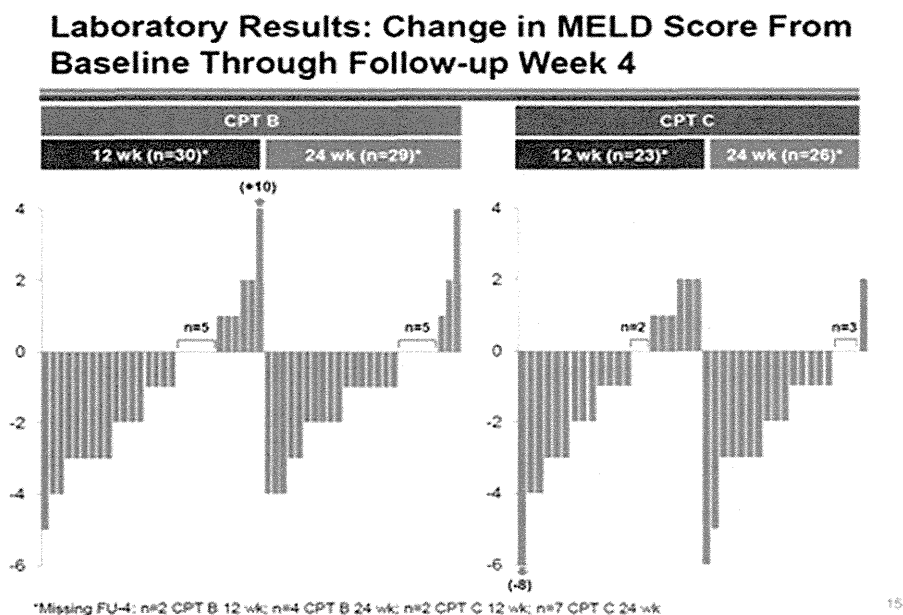
D. 考察、結論

海外でおこなわれた非代償性肝硬変患者（CTPクラスBとクラスC）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週間の開発試験では、SVR率は86%以上と高く、また、CTPクラスBとCの患者のMELDスコアとCTPスコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた。

当院の非代償性肝硬変患者の3年生存率は、CTPクラスBの患者では約70%、CTPクラスCの患者では約30%で、特にCTPクラスCの患者

の生命予後は極めて悪く、肝臓移植の適応となる集団である。米国肝臓学会のガイドラインでも非代償性肝硬変患者に対してレジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤治療12週間治療が推奨しており（6）、2016年2月16日に米国FDAも非代償性肝硬変患者に対するハーボニー治療を承認した。わが国でも早期の開発試験の実施をおこなうことで、非代償性肝硬変患者に対するインターフェロンフリー治療の早期の実用化が望まれる。

図4.非代償性肝硬変（CTP:B.C）に対するLDV/SOF+RBV 治療、MELDスコアの変化



参考文献

- 1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-91.
- 2) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et.al. Sofosbuvir Plus Ribavirin in

- Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hcv Infection: An Open-Label, Phase 3 Trial. *J Viral Hepat* 21 (11): 762-8 2014.11
- 3) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et.al.Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and

- without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(6): 645-53.
- 4) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr., Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology.* 2015;62:1037-1046
 - 5) Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149:649-659.
 - 6) HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-decompensated-cirrhosis> 2016.
- E. 研究発表
- 1) Yatsunami 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. *Hepatology Res.* 2015 May 20. (in press)
 - 2) Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsunami H. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatology Res.* 2015 May 7. (in press)
 - 3) Iio E, Ocho M, Togayachi A, Nojima M, Kuno A, Ikehara Y, Hasegawa I, Yatsunami H, Yamasaki K, Shimada N, Ide T, Shinkai N, Nojiri S, Fujiwara K, Joh T, Mizokami M, Narimatsu H, Tanaka Y. A novel glyco-biomarker, *Wisteria floribunda* agglutinin macrophage colony-stimulating factor receptor, for predicting carcinogenesis of liver cirrhosis. *Int J Cancer.* 2016 Mar 15;138(6): 1462-71.
 - 4) Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsunami H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K, Mizokami M. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens.* 2015 Dec;86(6):406-12.
 - 5) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J,

- Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;31(1):180-9.
- 6) 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.* 2015 Dec;45(12):1195-202.
- 7) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One.* 2015 Nov 17;10(11):e0136908.
- 8) Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):894-902.
- 9) 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.* 2015;54(7):771-5.
- 10) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α 2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 45: 501-13, 2015.
- 11) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and

previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jun;15(6):645-53.

12) 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.* 2015 Jun 12;10(6):e0129053.

13) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015 Mar;134(3):279-89.

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

ウイルス性肝炎患者の効用値推定に関する研究

研究代表者 平尾 智広（香川大学医学部公衆衛生学 教授）
研究分担者 杉森 裕樹（大東文化大学・スポーツ・健康科学部 教授）
研究協力者 佐藤 敏彦（青山学院大学 教授）
依田 健志（香川大学医学部公衆衛生学 講師）
米澤 敦子（NPO 法人 東京肝臓友の会）

研究要旨

本研究ではウイルス性肝炎関連疾患の各種病態における効用値を、包括的指標である EQ-5D-5L、SF-8、肝疾患に特異的な指標である CLDQ を用いて推定した。

先行研究による経済分析では EQ-5D-3L にて測定した効用値が用いられているが、今回 EQ-5D-5L にて測定したところ先行研究とほぼ同様の値が得られた。従って経済分析にはどちらの方法で測定されてものを用いても大きな差はないと考えられる。但し EQ-5D-5L は、より精緻な効用値の測定が可能と考えられていることから、今後は EQ-5D-5L によって求めた指標に置き換えることも考慮すべきである。また各指標間の関連について明らかにした。

A. 研究目的

効用値は医療経済評価を行うために必須となるパラメータであり、対象となる疾病や病態毎の効用値を推定する必要がある。効用値には疾病や病態等を限定せず対象者の効用値を表す包括的指標と、対象となる疾患に限定した疾病特異的指標があり、前者に属するものとして EQ-5D、SF-36 が、後者に属するものとして CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire) がある。なかでも EQ-5D は効用値を 0~1 (死亡=0、完全な健康=1) でスコア化することが可能であり、医療経済評価に多く用いられている 1)。

EQ-5D は「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 項目について 3 水準で回答するものであるが (EQ-5D-3L)、近年 5 水準で回答する新バージョン (EQ-5D-5L) が開発され、日本語版についてもスコアリ

ングの検証が行われている 2)。ウイルス性肝炎関連疾患については、厚生労働科学研究で行われたものがあり、測定手法として EQ-5D-3L 等が用いられている 3)。

SF-36 も包括的な尺度であり、我が国において広く用いられている。長らく効用値を 0-1 で表現することが困難であったが、近年 SF-6D として用いられつつある 4,5)。

CLDQ は肝疾患に特化した尺度であり、わが国においても日本語版が開発されている 6,7)。ウイルス性肝炎関連疾患についてこれらの指標を用いた効用値の推定がなされているが、各指標間の関係を明らかにしたものはない。本研究ではウイルス性肝炎関連疾患の各種病態における、EQ-5D-5L、SF-36 の短縮版である SF-8 8)、CLDQ の推定、および指標の関連について明らかにした。

B. 研究方法

1) 調査対象

対象は、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 団体の会員である。

調査はアンケート方式で行い、無記名自記式で郵送による回収を行った。研究班では対象者の郵送先情報を入手できないため、配布は以下の手順で行った。まず協力を得た患者会代表にののもとに、調査票を封筒に入れた状態のものを、配布予定数分一括送付した。各患者会では、封筒に会員の宛名ラベルを貼付し、患者会から個々の会員宛に配布した。個々の会員は、調査協力を承諾した場合には、調査票に記入し返信用の封筒にて香川大学医学部に送付していただいた。調査は平成 27 年 2 月 10 日～平成 27 年 3 月 31 日の期間に行った。

2) 調査の内容

基本属性の他、包括的効用値の測定手法である EQ-5D-5L、SF-8、肝疾患特異的な指標である CLDQ、及び同時に行った生産性損失に関する WPAI からなる(資料参照)。

3) 分析方法

病態の分類は先行研究と同じ方式で行った 3)。EQ-5D、SF-8、CLDQ については規定の方式でパラメータを算出した。

倫理的配慮

本調査にあたり、香川大学医学部倫理審査委員会の審議、承認を得た(平成 26-141、承認日 2015 年 2 月 3 日)。

C. 研究結果

4,475 名に送付し、1,966 名(B 型肝炎 451 名、C 型肝炎 1,515 名)より有効回答を得た(回収率 43.9%)。年齢、原因、病態別分布を表 1、表 2 に示す。

1) EQ-5D-5L (表 3,4 図 1,2)

非活動性慢性肝炎、活動性慢性肝炎、肝硬変(代償性)、肝硬変(非代償性)の効用

値は、B 型肝炎で、0.866、0.850、0.838、0.616、C 型肝炎で 0.849、0.802、0.703、0.611 であった。中央値、前回推定値(EQ-5D-3L)と大きな差異はなかった。

2) SF-8 (表 5~8)

非活動性慢性肝炎、活動性慢性肝炎、肝硬変(代償性)、肝硬変(非代償性)の PCS(身体的健康のサマリースコア)は、B 型肝炎で、57.470、56.934、55.045、46.875、C 型肝炎で 55.348、53.078、49.866、45.646 であった。MCS(精神的健康のサマリースコア)は、B 型肝炎で、46.573、47.063、48.493、39.857、C 型肝炎で 47.295、46.632、43.470、44.096 であった。

3) CLDQ (表 9,16)

非活動性慢性肝炎、活動性慢性肝炎、肝硬変(代償性)、肝硬変(非代償性)の全スコアは、B 型肝炎で、5.808、5.435、5.181、3.925、C 型肝炎で 5.420、5.025、4.373、4.085 であった。サブカテゴリである AS(Abdominal symptoms)、FA(Fatigue)、SS(Systemic symptoms)、AC(Activity)、EF(Emotional function)、WO(Worry)について表 10~15、17~22 に示す。

4) 指標の関係

肝疾患特異的指標である CLDQ と包括的指標の相関は、EQ-5D-5L 0.7310、SF-8PCS 0.6893、MCS 0.6963 と正の相関がみられた(表 23)。指標間の関連について図 3~7 に示す。

D. 考察

先行研究による経済分析では EQ-5D-3L にて測定した効用値が用いられている。今回は EQ-5D-5L にて測定したが、先行研究とほぼ同様の値が得られた。従って経済分析にはどちらの方法で測定されてものを用いても大きな差はないと考えられる。但し EQ-5D-5L は、より精緻な効用値の測定が可能と考えられていることから、今後は

EQ-5D-5Lによって求めた指標に置き換えることも考慮すべきである。

また、ウイルス性肝炎患者を対象に、効用値の包括的指標であるEQ-5D-5L、SF-8と、肝疾患に特異的な指標であるCLDQとの関連を明らかにした。

E. 参考文献

- 1) Brooks R with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72
- 2) 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 能登真一, 福田敬, 齋藤信也, 下妻晃二郎. 日本語版EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開発. 保健医療科学 2015 Vol.64 No.1 p.47-55
- 3) 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25年度 総合研究報告書
- 4) Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1037-44.
- 5) Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1045-53.
- 6) Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development

of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999 Aug;45(2):295-300.

- 7) Tanaka A, Kikuchi K, Miura R, Miura K, Mikami M, Aiso M, Takamori Y, Takikawa H. Validation of the Japanese version of the Chronic Liver Disease Questionnaire for the assessment of health-related quality of life in patients with chronic viral hepatitis. Hepatol Res. 2015 Apr 9. doi: 10.1111/hepr.12524.
- 8) 福原 俊一、鈴嶋 よしみ、SF-8 日本語版マニュアル：特定非営利活動法人健康医療評価研究機構、京都、2004

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

知的所有権の取得など特許許可

なし

実用新案登録

なし

表1 B型肝炎

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	90歳以上	合計
非活動性慢性肝炎	0	3	8	14	23	14	0	0	62
活動性慢性肝炎	1	8	39	63	76	41	3	1	232
肝硬変(代償性)	0	0	3	14	29	8	2	0	56
肝硬変(非代償性)	0	0	1	0	7	5	0	0	13
肝がん	0	0	2	13	38	26	6	0	85
その他	0	0	0	0	2	0	1	0	3
合計	1	11	53	104	175	94	12	1	451

表2 C型肝炎

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	90歳以上	合計
SVR		1	3	24	62	73	13	0	176
非活動性慢性肝炎		0	3	6	14	15	4	1	43
活動性慢性肝炎		4	11	59	267	385	87	2	815
肝硬変(代償性)		0	1	17	58	111	37	2	226
肝硬変(非代償性)		0	0	3	18	30	12	0	63
肝がん		0	0	5	35	108	41	0	189
その他		0	1	0	2	0	0	0	3
合計		5	19	114	456	722	194	5	1,515

EQ-5D-5L

表 3、図 1 B型肝炎

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%	前回推定値 EQ-5D-3L
SVR							
非活動性慢性肝炎	58	0.867	0.866	0.146	0.827	0.904	0.904
活動性慢性肝炎	225	0.867	0.850	0.154	0.830	0.870	0.868
肝硬変（代償性）	56	0.867	0.838	0.181	0.790	0.886	0.845
肝硬変（非代償性）	10	0.686	0.616	0.217	0.461	0.772	0.722
肝がん	84	0.823	0.776	0.180	0.737	0.816	
その他	2	0.546	0.546	0.229	-1.515	2.607	

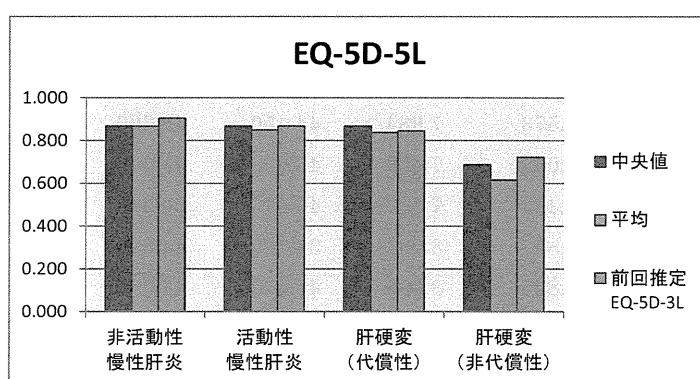
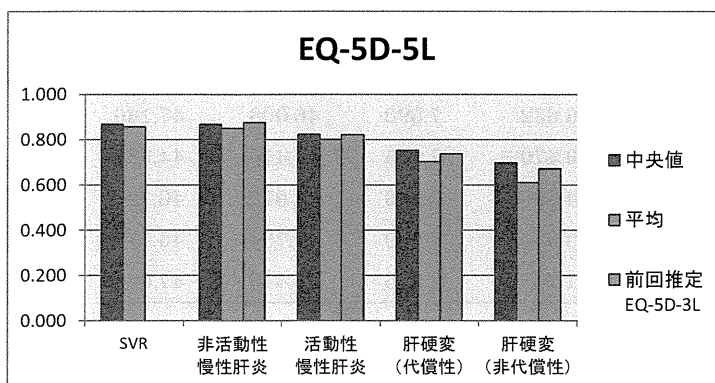


表 4、図 2 C型肝炎

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%	前回推定値 EQ-5D-3L
SVR	172	0.867	0.857	0.149	0.835	0.880	
非活動性慢性肝炎	40	0.867	0.849	0.162	0.797	0.901	0.876
活動性慢性肝炎	796	0.824	0.802	0.183	0.789	0.814	0.821
肝硬変（代償性）	223	0.753	0.703	0.202	0.677	0.730	0.737
肝硬変（非代償性）	61	0.697	0.611	0.235	0.551	0.671	0.671
肝がん	184	0.736	0.696	0.230	0.662	0.729	
その他	3	0.708	0.676	0.116	0.389	0.964	



SF-8

表 5 B型肝炎 PCS 身体的健康のサマリースコア

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	57	60.696	57.470	8.250	55.280	59.659
活動性慢性肝炎	224	59.956	56.934	7.360	55.960	57.903
肝硬変（代償性）	55	57.807	55.045	8.249	52.820	57.275
肝硬変（非代償性）	12	46.940	46.875	7.345	42.210	51.542
肝がん	83	56.244	53.696	8.813	51.770	55.620
その他	2	35.932	35.933	4.749	-6.740	78.604

表 6 B型肝炎 MCS 精神的健康のサマリースコア

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	57	47.915	46.573	7.984	44.450	48.690
活動性慢性肝炎	224	47.876	47.063	7.420	46.090	48.040
肝硬変（代償性）	55	50.219	48.493	7.580	46.440	50.540
肝硬変（非代償性）	12	41.141	39.857	8.085	34.720	44.990
肝がん	83	46.806	45.825	8.029	44.070	47.580
その他	2	40.502	40.502	15.023	-94.480	175.480

表 7 C型肝炎 PCS 身体的健康のサマリースコア

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	168	57.013	54.996	8.043	53.771	56.221
非活動性慢性肝炎	39	58.069	55.348	9.137	52.386	58.310
活動性慢性肝炎	778	54.776	53.078	9.200	52.431	53.726
肝硬変（代償性）	222	51.538	49.866	9.687	48.585	51.147
肝硬変（非代償性）	60	47.207	45.646	10.699	42.882	48.410
肝がん	179	50.092	49.114	11.133	47.472	50.756
その他	3	46.796	48.965	6.504	32.807	65.123

表 8 MCS 精神的健康のサマリースコア

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	168	49.540	48.459	6.712	47.437	49.482
非活動性慢性肝炎	39	49.158	47.295	9.271	44.289	50.300
活動性慢性肝炎	778	47.876	46.632	7.590	46.098	47.166
肝硬変（代償性）	222	44.117	43.470	7.975	42.415	44.525
肝硬変（非代償性）	60	44.020	44.096	7.840	42.070	46.121
肝がん	179	44.218	43.986	8.080	42.794	45.177
その他	3	40.806	41.244	2.346	35.416	47.071

CLDQ

表 9 B型肝炎 全体

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.017	5.808	0.918	5.552	6.063
活動性慢性肝炎	209	5.655	5.435	1.058	5.291	5.580
肝硬変 (代償性)	55	5.414	5.181	1.034	4.901	5.460
肝硬変 (非代償性)	11	3.931	3.925	1.094	3.190	4.660
肝がん	74	5.121	4.875	1.080	4.625	5.125
その他	2	3.397	3.397	1.146	-6.900	13.693

表 10 B型肝炎 AS Abdominal symptoms

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.667	6.218	1.064	5.922	6.514
活動性慢性肝炎	209	6.333	5.971	1.057	5.827	6.115
肝硬変 (代償性)	55	6.000	5.794	1.223	5.463	6.125
肝硬変 (非代償性)	11	5.333	4.818	1.493	3.815	5.821
肝がん	74	5.500	5.338	1.229	5.053	5.623
その他	2	5.000	5.000	0.943	-3.471	13.471

表 11 B型肝炎 FA Fatigue

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	5.600	5.550	1.190	5.219	5.881
活動性慢性肝炎	209	5.400	5.214	1.218	5.048	5.380
肝硬変 (代償性)	55	5.000	4.880	1.149	4.569	5.191
肝硬変 (非代償性)	11	3.800	3.836	1.252	2.996	4.677
肝がん	74	4.900	4.819	1.189	4.544	5.094
その他	2	2.900	2.900	0.707	-3.453	9.253

表 12 B型肝炎 SS Systemic symptoms

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.200	6.081	0.820	5.853	6.309
活動性慢性肝炎	209	6.000	5.726	1.037	5.585	5.868
肝硬変 (代償性)	55	5.600	5.393	0.991	5.125	5.661
肝硬変 (非代償性)	11	3.800	4.345	1.160	3.566	5.125
肝がん	74	5.400	5.165	1.145	4.900	5.430
その他	2	4.100	4.100	0.707	-2.253	10.453

表 13 B型肝炎 AC Activity

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.667	6.359	0.860	6.120	6.598
活動性慢性肝炎	209	6.333	6.003	1.038	5.860	6.145
肝硬変（代償性）	55	6.000	5.836	1.032	5.560	6.115
肝硬変（非代償性）	11	3.333	3.818	1.328	2.930	4.710
肝がん	74	5.667	5.491	1.159	5.220	5.759
その他	2	3.667	3.667	2.357	-17.510	24.844

表 14 B型肝炎 EF Emotional function

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	5.875	5.555	1.153	5.234	5.876
活動性慢性肝炎	209	5.500	5.238	1.294	5.062	5.414
肝硬変（代償性）	55	5.375	5.068	1.319	4.712	5.425
肝硬変（非代償性）	11	4.125	3.886	1.273	3.031	4.741
肝がん	74	5.000	4.735	1.290	4.436	5.034
その他	2	2.375	2.375	1.061	-7.155	11.905

表 15 B型肝炎 WO Worry

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.000	5.619	1.372	5.240	6.001
活動性慢性肝炎	209	5.400	5.018	1.529	4.810	5.227
肝硬変（代償性）	55	5.000	4.687	1.594	4.260	5.118
肝硬変（非代償性）	11	3.200	3.182	1.482	2.190	4.177
肝がん	74	4.600	4.216	1.559	3.850	4.577
その他	2	3.700	3.700	1.556	-10.280	17.677

表 16 C型肝炎 全体

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.586	5.417	1.056	5.248	5.587
非活動性慢性肝炎	35	5.690	5.420	0.949	5.094	5.746
活動性慢性肝炎	678	5.207	5.025	1.147	4.939	5.112
肝硬変（代償性）	188	4.448	4.373	1.237	4.195	4.551
肝硬変（非代償性）	52	3.914	4.085	1.279	3.729	4.441
肝がん	150	4.362	4.400	1.291	4.192	4.608
その他	3	4.690	4.632	1.294	1.418	7.847

表 17 C型肝炎 AS Abdominal symptoms

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	6.000	5.918	0.958	5.764	6.072
非活動性慢性肝炎	35	6.333	5.990	1.002	5.646	6.335
活動性慢性肝炎	678	6.000	5.691	1.190	5.602	5.781
肝硬変（代償性）	188	5.333	5.133	1.366	4.937	5.330
肝硬変（非代償性）	52	5.000	4.705	1.591	4.262	5.148
肝がん	150	5.667	5.144	1.441	4.912	5.377
その他	3	6.667	6.111	1.262	2.976	9.246

表 18 C型肝炎 FA Fatigue

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.400	5.158	1.213	4.963	5.353
非活動性慢性肝炎	35	5.400	5.240	1.107	4.860	5.620
活動性慢性肝炎	678	5.000	4.832	1.262	4.737	4.928
肝硬変（代償性）	188	4.200	4.207	1.318	4.018	4.397
肝硬変（非代償性）	52	4.000	3.904	1.302	3.541	4.266
肝がん	150	4.500	4.340	1.423	4.110	4.570
その他	3	4.000	4.333	0.945	1.985	6.681

表 19 C型肝炎 SS Systemic symptoms

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.600	5.446	1.084	5.272	5.621
非活動性慢性肝炎	35	5.600	5.463	0.932	5.143	5.783
活動性慢性肝炎	678	5.200	5.113	1.151	5.027	5.200
肝硬変（代償性）	188	4.600	4.486	1.388	4.286	4.686
肝硬変（非代償性）	52	4.000	4.077	1.387	3.691	4.463
肝がん	150	4.600	4.469	1.290	4.261	4.677
その他	3	4.600	4.600	0.800	2.613	6.587

表 20 C型肝炎 AC Activity

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	6.000	5.702	1.139	5.519	5.885
非活動性慢性肝炎	35	6.000	5.762	1.047	5.402	6.121
活動性慢性肝炎	678	5.667	5.386	1.251	5.292	5.480
肝硬変（代償性）	188	5.000	4.872	1.420	4.668	5.077
肝硬変（非代償性）	52	4.667	4.308	1.336	3.936	4.680
肝がん	150	5.333	4.840	1.355	4.621	5.059
その他	3	4.333	4.778	1.388	1.330	8.225

表 21 C型肝炎 EF Emotional function

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.500	5.261	1.267	5.057	5.465
非活動性慢性肝炎	35	5.500	5.361	1.129	4.973	5.748
活動性慢性肝炎	678	5.125	4.882	1.372	4.778	4.985
肝硬変（代償性）	188	4.500	4.269	1.437	4.062	4.475
肝硬変（非代償性）	52	4.250	4.226	1.448	3.823	4.629
肝がん	150	4.188	4.331	1.476	4.093	4.569
その他	3	4.625	4.500	1.941	-0.321	9.321

表 22 C型肝炎 WO Worry

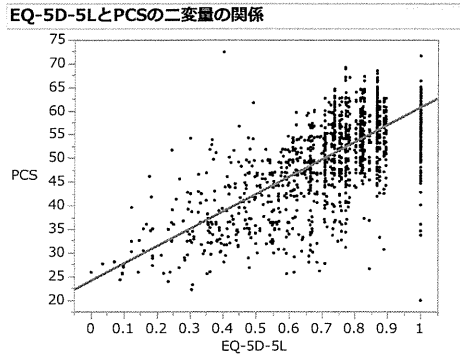
	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.600	5.428	1.370	5.208	5.648
非活動性慢性肝炎	35	5.400	5.103	1.296	4.657	5.548
活動性慢性肝炎	678	5.000	4.742	1.533	4.627	4.858
肝硬変（代償性）	188	3.800	3.835	1.560	3.611	4.060
肝硬変（非代償性）	52	3.400	3.542	1.628	3.089	3.996
肝がん	150	3.800	3.791	1.612	3.531	4.051
その他	3	3.600	4.200	1.778	-0.216	8.616

指標の関係

表 23 相関係数

	EQ-5D-5L	PCS	MCS	CLDQ
EQ-5D-5L	1	0.7514	0.5949	0.7310
PCS		1	0.4104	0.6893
MCS			1	0.6963
CLDQ				1

図 3 EQ-5D-5L と SF-8 PCS



—直線のあてはめ

直線のあてはめ

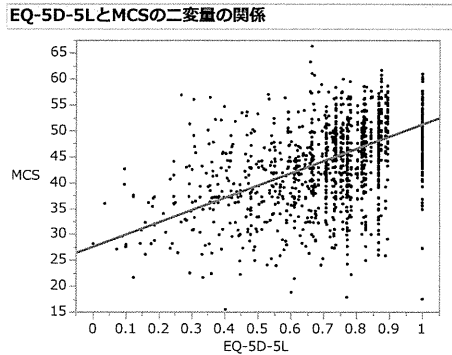
$$PCS = 23.962984 + 36.736573 * EQ-5D-5L$$

あてはめの要約	
R2乗	0.557739
自由度調整R2乗	0.557501
誤差の標準偏差(RMSE)	6.328621
Yの平均	52.93928
オブザベーション(または重みの合計)	1863

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	93997.64	93997.6	2346.923
誤差	1861	74535.73	40.1	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	1862	168533.37		<.0001*

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	23.962984	0.615836	38.91	<.0001*
EQ-5D-5L	36.736573	0.758314	48.45	<.0001*

図 4 EQ-5D-5L と SF-8 MCS



—直線のあてはめ

直線のあてはめ

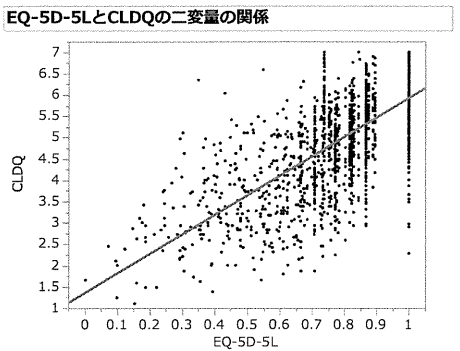
$$MCS = 27.537514 + 23.643972 * EQ-5D-5L$$

あてはめの要約	
R2乗	0.345217
自由度調整R2乗	0.344865
誤差の標準偏差(RMSE)	6.29955
Yの平均	46.1869
オブザベーション(または重みの合計)	1863

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	38936.83	38936.8	981.1638
誤差	1861	73852.53	39.7	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	1862	112789.36		<.0001*

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	27.537514	0.613007	44.92	<.0001*
EQ-5D-5L	23.643972	0.754831	31.32	<.0001*

図 5 EQ-5D-5L と CLDQ



—直線のあてはめ

直線のあてはめ

$$CLDQ = 1.3469593 + 4.5720959 * EQ-5D-5L$$

あてはめの要約	
R2乗	0.520666
自由度調整R2乗	0.520373
誤差の標準偏差(RMSE)	0.839101
Yの平均	4.978246
オブザベーション(または重みの合計)	1639

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	1251.9797	1251.98	1778.153
誤差	1637	1152.5954	0.70	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	1638	2404.5751		<.0001*

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	1.3469593	0.088574	15.21	<.0001*
EQ-5D-5L	4.5720959	0.108425	42.17	<.0001*