

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型肝硬変、C型肝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
今井志乃が	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一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、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 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)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、総外来回数の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

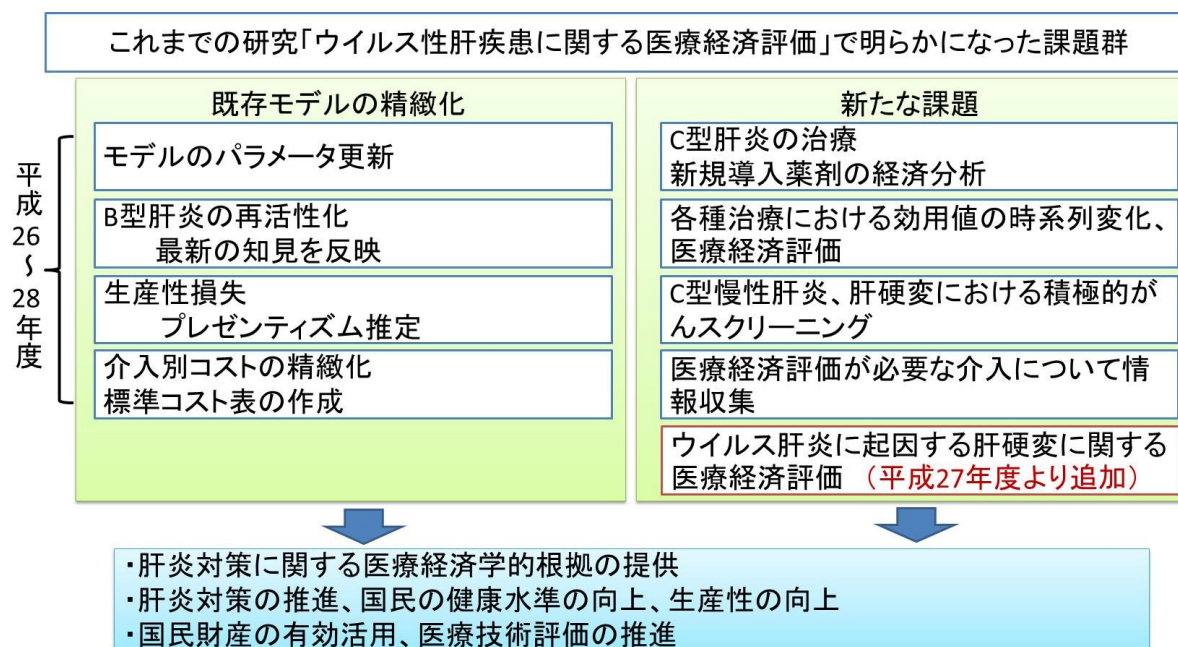
論文発表

- 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. *Hepatol 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（二年度）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)
モデルのパラメータ更新	パラメータ更新のための情報収集	<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
B型肝炎の再活性化 最新の知見を反映	最新データによる分析	
生産性損失 プレゼンティズム推定	調査準備(調査票作成、対象選定、倫理委員会)	
介入別コストの精緻化 標準コスト表の作成	各種介入の医療費の推定	

2. 新たな課題

C型肝炎の治療 新規導入薬剤の経済分析	情報収集と初期分析	<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
各種治療における効用値の時系列変化、医療経済評価	調査準備(調査票作成、施設選定、倫理委員会)	
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	情報収集	
医療経済評価が必要な介入について情報収集	情報収集と吟味	
ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価	2年次(27年度)より追加	

3. 費用効果分析

- ・費用効果分析
- ・成果の公表
- ・肝炎対策に関する医療経済学的根拠の提供