

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28年度 分担研究報告

診療情報に基づく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 今井志乃ぶ（国立病院機構本部総合研究センター）
研究協力者 右田 清志（福島県立医科大学）
研究協力者 山名 隼人（東京大学）

研究要旨

B型肝炎ウイルスの再活性化対策の費用対効果を評価するために、国立病院機構の診療情報データベースを用いて、再活性化症例の抽出を行いカルテ調査で確認した。また、再活性化対策として実施されている検査や予防投与の実態を把握した上で、肝炎による入院医療費と比較した。その結果、再活性化発症リスクは年2/100人年程度で、先行研究と同程度であった。また、対策費用は、その実施頻度があまり高くなく、1人あたりの医療費として換算すると、肝炎入院費用と比べて同程度か少し安価であった。

A. 研究目的

本研究の目的としては、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を開始する患者において、B型肝炎感染の確認、予防投与の実施、再活性化の発現頻度について診療情報データベース及び診療録を用いて評価した。また、予防対策にかかる費用並びに再活性化発現時に急性肝炎治療にかかる費用を算出し、財政的インパクトについて考察した。なお、診療情報データベースのみで分析することの限界として、検査値が不明、院外処方不明、再活性化の病名コードがない、既往感染、キャリア症例の病名コードがない等が挙げられたため、今回の研究では、診療情報データベースを用いた検討に加え、再活性化の発現に関しては、1施設であるが医療機関が保有する診療録（カルテ）に戻って確認作業を行った。

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（2011/04～2015/03）を用いて、リウマチの診断がある（ICD-10 codes: M059\$, M060\$, M068\$, and M069\$）、生物学的製剤（leflunomide, Tofacitinib, Tacrolimus, Mizoribine, Azathioprine, Infliximab, Etanercept, Tocilizumab,

Adalimumab, Abatacept, Golimumab, Certolizumab, Pegol, Rituximab, Ustekinumab, Secukinumab)and/or MTX (Methotrexate)（週1回製剤）の投与がある、HBV-DNA検査が定期的に複数回行われている（1年に4回以上）、エンテカビルorテノホビルの投与があるという条件を使って対象患者を抽出した。更に、長崎医療センターでカルテ調査を実施して、B型肝炎の再活性化対策のガイドライン（図1）と照らし合わせて、再活性化の発生頻度を算出した。

一方、予防対策の実施状況については、診療情報データベースを使って、MTX並びに生物学的製剤の開始時をそれぞれインデックスとして、HBs抗原検査、HBc抗体検査、HBV-DNA検査、核酸アナログ製剤（エンテカビル）の投与並びに肝炎による入院について調査した。また、結果に大きく影響があると考えられる癌併発の有無については、分けて集計した。その研究概要については図2に示す。

C. 研究結果

国立病院機構143施設では、対象期間にリウマチの診断がある患者は173,925症例であった。そのうち年4回以上の

HBV-DNA 検査がある、もしくは年 4 回未満でもエンテカテノホビルの投与がある患者は 2,154 症例であった。このうち肝炎のネットワーク病院 (36 病院) で治療を受けている患者は 1,387 症例であった。また、同様に肝炎ネットワーク病院の 1 つである長崎医療センターでは、リウマチの診断がある患者 3,454 症例のうち年 4 回以上の検査がある患者は 95 症例、年 4 回未満でもエンテカテノホビルの投与がある患者は 8 症例であった。カルテ調査は、この 103 例を対象に実施した。その結果を図 3 に示す。生物学的製剤等の投与がありかつ、年 4 回以上の HBV-DNA 検査がある症例を「既往感染でモニタリング中」の症例と想定した場合、診療情報データベースからは 47 症例が抽出されたが、実際にはキャリア 9 症例 (19%) その他 3 症例 (6%) が含まれ、既往感染は 35 症例 (74.5%、95%CL: 59.7~86.1%) であった。また、再活性化の判断は DNA 検査だけでなく医師の診断をもとに評価した結果、3 例が再活性化ありと認められ、全例において核酸アナログが投与されていた。カルテに記載されている投与期間を追跡期間とした場合、その年間発生率は約 2/100 人年と推定された (3 人/159.8 年=0.0188)。これは、Mochida らの報告 (J Gastroenterol 2016) と同程度であった。

また、予防対策の実態については、MTX 使用または生物学的製剤使用をインデックスとして、検査等の実施状況を表 1 にまとめた。MTX 使用は 6,379 症例 (内、がん診断なしが 5,539 症例、がん診断ありが 840 症例)、生物学的製剤使用は 6,126 症例 (内、がん診断なしが 5,667 症例、がん診断ありが 459 症例) であった。HBs 抗原検査、HBc 抗体検査、HBV-DNA 検査の実施頻度、核酸アナログ製剤 (エンテカビル) 投与、肝炎による入院は生物学的製剤使用、がん診断ありの患者に多い傾向であった。

更に、それらの検査等の実情を反映させて、予防対策 (検査や核酸アナログ製剤) にかかる費用と肝炎による入院の費用を比較した。その結果を表 2 と図 4 にまとめた。実際にかかった費用 (単価に実施回数を掛け合わせた費用) を実施者数で割った 1 人あたりの医療費は、10.1 万円~10.8 万円であ

った。一方、実際に肝炎が契機で入院した場合の医療費は 1 人あたり 9.3 万円~15.2 万円であり、予防にかかる費用は治療にかかる費用と比べ安価~同程度であった。

D. 考 察

国立病院機構の診療情報データベースは、国内で使用可能な他のデータベースと比較した場合、連結可能という特徴を持つため、診療録 (カルテ) に戻って内容を確認することが可能である。本研究では、その特徴を生かして、診療情報データベースで、あらかじめ再活性化の疑い症例を絞った上で、実際に再活性化が起こっているかを確認した。その結果、免疫抑制剤を開始した後に HBV-DNA 検査を頻回行っている症例は、キャリアと既感染例に分けることが出来、また臨床的に再活性化が確認された 3 症例を確認することが出来た。また、ガイドラインに示されているように、HBV-DNA 検査や核酸アナログ製剤の投与がどの程度厳密に行われているかについて実データを使って確認することが出来た。実際検査や予防投与の実実施頻度は低く、肝炎発症によって使われる医療費と同程度であった。しかし、診療情報データベースでは、HBV-DNA 検査や核酸アナログ製剤の投与が、予防対策として実施されているのか、再活性化による治療として実施されているのかは区別出来ないため、この結果の解釈には注意が必要である。

本研究の欠点としては、今回対象となった患者集団は、リウマチ治療も肝炎治療も同じ医療機関で行われている場合のみが集計されている。特に、リウマチ治療における生物学的製剤の治療やエンテカビル投与は院内でなく、病院外で調剤されている可能性もあり、その実態は反映されていない。また、カルテ調査の対象となった長崎医療センターは、リウマチ並びに肝炎治療の専門家がおり、比較的ガイドラインに従った治療が行われている可能性がある。これらについては、保険者がもつレセプト情報などと比較することで、外部妥当性の評価を行っていきたい。

E. 参考文献

1. Mochida S, Nakao M, Nakayama N,

Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, Mizokami M. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol.* 2016 Oct;51(10):999-1010. doi: 10.1007/s00535-016-1168-2.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表

1. Imai S, Yamana H, Akazawa M, Fushimi K, Migita K, Yatsushashi H. Retrospective survey for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies for rheumatoid with administrative data, ISPOR 19th Annual European Congress, 2016/10, Vienna, Austria

2. 小林公三郎、此村恵子、赤沢学. 関節リウマチ患者における B 型肝炎ウイルス再活性化の予防対策に関する予備的検討、日本薬学会第 136 年会、2016/3、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 診療情報データベースによる検査等の実施状況

a) MXT 投与開始をインデックスとした場合

リウマチ患者	がん診断なし (n=5,539)	がん診断あり (n=840)
HBs 抗原検査あり	2,349 (42.4%)	840 (100%)
HBc 抗体検査あり	2,138 (38.6%)	329 (39.2%)
HBV-DNA 検査あり	380 (6.9%)	67 (8.0%)
内、1回	155 (2.8%)	22 (2.6%)
2回	43 (0.8%)	10 (1.2%)
3回	44 (0.8%)	5 (0.6%)
4回以上	138 (2.5%)	30 (3.6%)
核酸アナログ製剤投与あり	32 (0.6%)	16 (1.9%)
内、1月	15 (0.3%)	1 (0.1%)
2月	4 (0.1%)	5 (0.6%)
3月	6 (0.1%)	5 (0.6%)
4月以上	7 (0.1%)	5 (0.6%)
肝炎による入院あり	14 (0.3%)	5 (0.6%)

b) 生物学的製剤投与開始をインデックスとした場合

リウマチ患者	がん診断なし (n=5,667)	がん診断あり (n=459)
HBs 抗原検査あり	2,190 (38.6%)	459 (100%)
HBc 抗体検査あり	3,403 (60.0%)	287 (62.5%)
HBV-DNA 検査あり	592 (10.4%)	67 (14.6%)
内、1回	276 (4.9%)	29 (6.3%)
2回	83 (1.5%)	9 (2.0%)
3回	44 (0.8%)	8 (1.7%)
4回以上	189 (3.3%)	21 (4.6%)
核酸アナログ製剤投与あり	25 (0.4%)	8 (1.7%)
内、1月	13 (0.2%)	1 (0.2%)
2月	2 (0.0%)	1 (0.2%)
3月	3 (0.1%)	2 (0.4%)
4月以上	7 (0.1%)	4 (0.9%)
肝炎による入院あり	12 (0.2%)	3 (0.7%)

表2 予防対策並びに肝炎治療費の比較（1人あたりの医療費）

		¥/人	実施者数	単価 ¥/回	実施回数	¥/月	月数	医療費計
MTX がん なし	HBsAg	¥176	3,699	¥117	5,580			¥652,860
	HBcAb	¥170	1,741	¥145	2,036			¥295,220
	HBV-DNA	¥1,019	380	¥287	1,349			¥387,163
	核酸アナログ製剤	¥107,507	32			¥31,854	108	¥3,440,232
	肝炎契機入院	¥120,014	14					¥1,680,189
	総医療費(入+外)							¥1,617,760,775
	Base	¥290,902	5,539					¥1,611,305,111
MTX がん あり	HBsAg	¥191	635	¥117	1,039			¥121,563
	HBcAb	¥168	252	¥145	292			¥42,340
	HBV-DNA	¥1,144	67	¥287	267			¥76,629
	核酸アナログ製剤	¥99,544	16			¥31,854	50	¥1,592,700
	肝炎契機入院	¥152,509	5					¥762,547
	総医療費(入+外)							¥312,322,327
	Base	¥368,722	840					¥309,726,548
生物学的 製剤 がん なし	HBsAg	¥178	3,252	¥117	4,958			¥580,086
	HBcAb	¥180	2,676	¥145	3,330			¥482,850
	HBV-DNA	¥922	592	¥287	1,902			¥545,874
	核酸アナログ製剤	¥103,207	25			¥31,854	81	¥2,580,174
	肝炎契機入院	¥93,004	12					¥1,116,042
	総医療費(入+外)							¥2,231,389,493
	Base	¥392,815	5,667					¥2,226,084,467
生物学的 製剤 がん あり	HBsAg	¥208	309	¥117	549			¥64,233
	HBcAb	¥186	209	¥145	268			¥38,860
	HBV-DNA	¥938	67	¥287	219			¥62,853
	核酸アナログ製剤	¥103,526	8			¥31,854	26	¥828,204
	肝炎契機入院	¥104,848	3					¥314,544
	総医療費(入+外)							¥249,380,386
	Base	¥540,461	459					¥248,071,692

注：HBV-DNA 検査は、HBV 核酸定量のみで算出、核酸アナログ製剤の1か月医療費は、エンテカビル1日1錠（1,061.8円）30日服用と仮定、HBs抗原、HBc抗体検査は、MTXもしくは生物学的製剤の投与開始前5か月～後12か月の実施としている。

図1 B型肝炎の再活性化対策のガイドライン

<免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン>

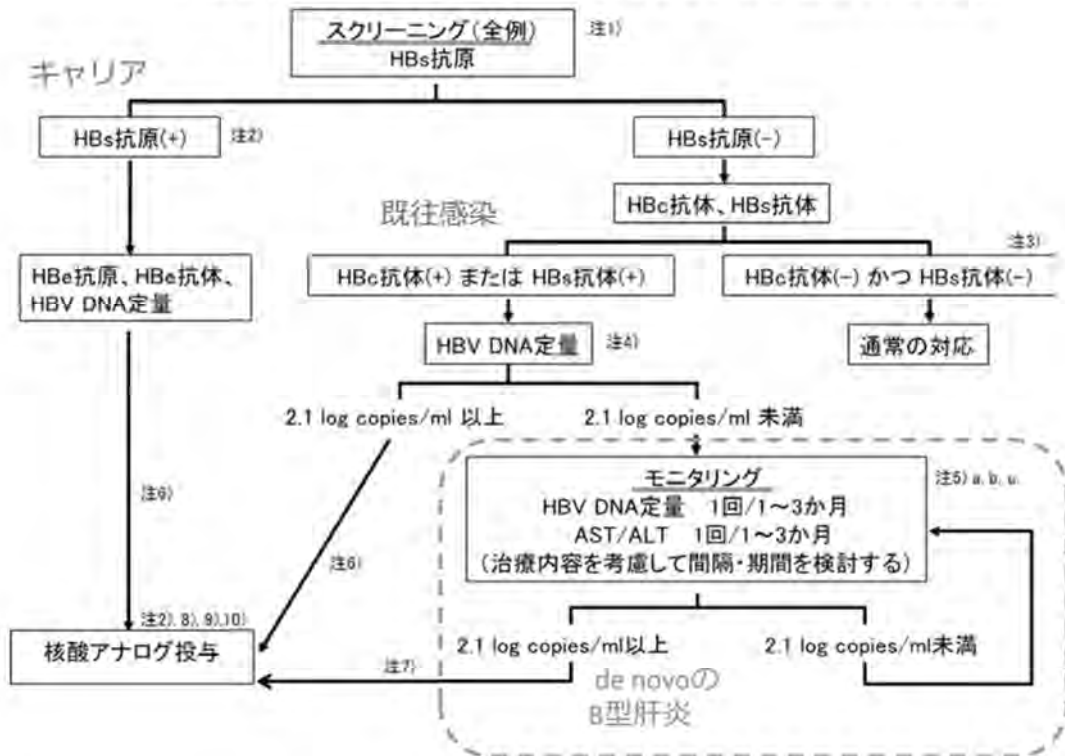
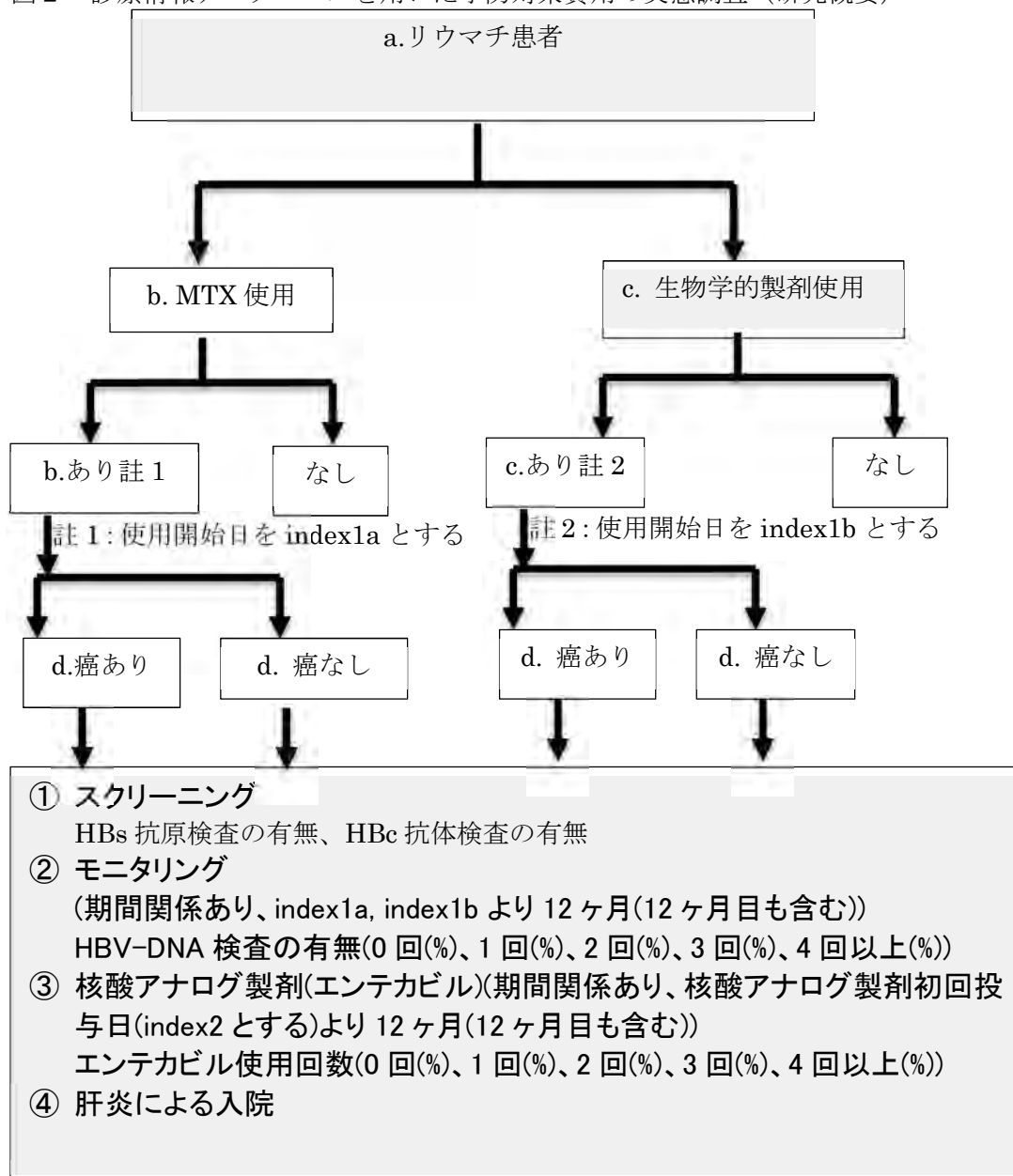


図2 診療情報データベースを用いた予防対策費用の実態調査（研究概要）



注) b.c. MTX と生物学的製剤の両方を使用している場合は重複あり、b. MTX 使用→MTX、レフルノミド、トファシチニブクエン酸塩を含む処方あり、c. 生物学的製剤使用→インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、ウステキヌマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、セクキヌマブ、トシリズマブ、リツキシマブの処方あり、癌あり→C+D の一部(D00～D09)が全期間いずれかにある場合、肝炎入院→DPC レセの場合、入院契機病名。出来高レセの場合、入院日＝診療開始日。ICD10 が B16\$, B19\$, HBV-DNA 検査の index は、a, b どちらかからでも開始としている。HBs 抗原、HBc 抗体検査は、index(a, b 問わず)前 5 か月～後 12 か月としている。

図3 長崎医療センターにおけるカルテ調査結果

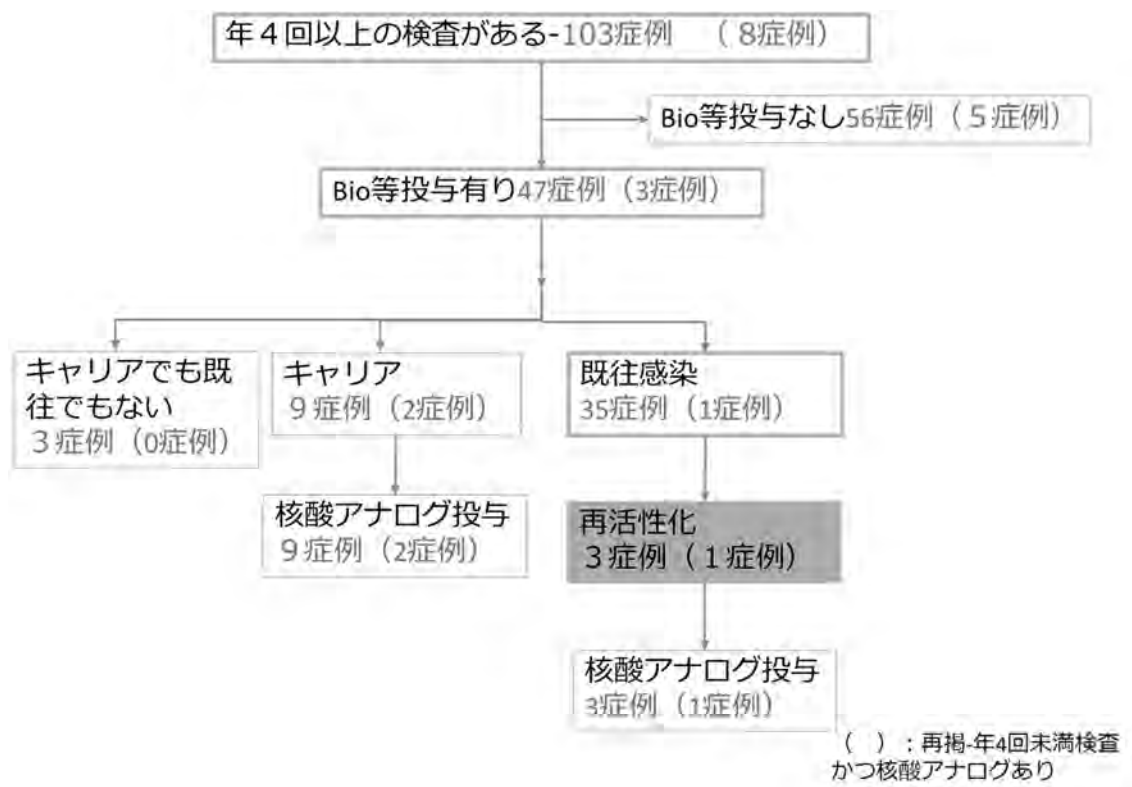


図4 予防対策並びに肝炎治療費の比較 (1人あたりの医療費)

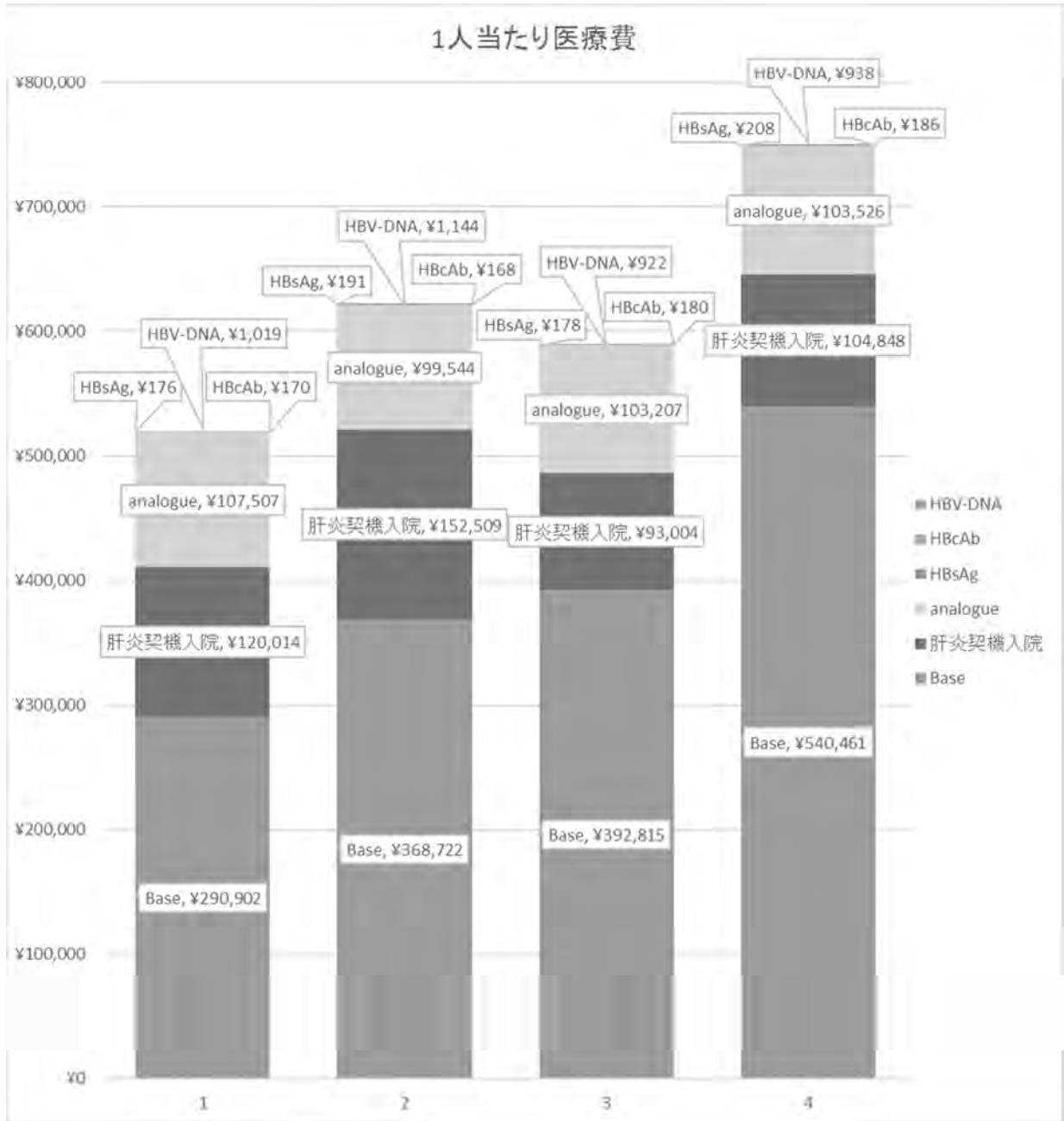


表2のデータより作図