

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型肝炎ウイルス治療の医療経済評価
～Genotype 1型C型慢性肝炎の異なる線維化レベルにおける抗ウイルス療法の治療開始戦略の費用対効果～

研究分担者 石田 博（山口大学大学院医学系研究科 医療情報判断学 教授）
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 末永 利一郎（山口赤十字病院）

研究要旨：C型慢性肝炎の抗ウイルス療法において、慢性肝炎の線維化の進展に合わせた治療開始時期の違いによる費用対効果について検討を行った。慢性肝炎をその線維化（F）によりF0、F1、F2、F3、および、代償性肝硬変（F4）のステージに分類し、非代償性肝硬変、肝細胞癌、死亡を加えた自然歴モデルを構築した。それに持続的ウイルス陰性反応（SVR）における治療効果モデルを重畳し構築した。遷移確率、費用および効用値は可能な限り日本における文献データを用いた。費用対効果について、Sofosbuvir/ Ledipasvir 療法、Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir 療法、Daclatasvir/ Asunaprevir 療法の国内第3相試験の結果をもとに検討を行った。その結果、2種の線維化進展モデルのいずれでも3つの抗ウイルス療法において、F0からの全ての患者を治療する治療が最も効果的な結果となり、その次に良いF1、あるいは、F2から開始をする治療戦略との増分費用対効果比は151万円/QALY以下と推定された。感度分析では、最も影響したのはSVR後の効用値であったが、確率的感度分析では80%を超える確率で費用対効果が良い治療戦略と考えられた。C型慢性肝炎の治療において、線維化の進展していない早期からの治療開始が費用対効果に優れた戦略であることが示唆された。

A. 研究目的

C型慢性肝炎（HepC）に対する抗ウイルス療法では近年の治療薬の進歩により、難治性のGenotype 1型でもほぼ100%の持続的ウイルス陰性反応（SVR）が得られるようになった。しかし、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。

HepCのような長期経過の費用対効果の推定では、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。また、HepCは線維化の進展で肝細胞癌の遷移確率が異なり、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、その線維化を考慮した自然歴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。

そこで、今回、線維化の進展を考慮した自然歴モデル（Fモデル）を構築し、Sofosbuvir/ Ledipasvir (SOF/LDV) 療法、Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir(OPR)療法、Daclatasvir/ Asunaprevir(DA)療法の3療法について、線維化レベルによる治療開始時期の違いが、費用対効果に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

1) 費用対効果モデル

昨年までに構築したモデルは、慢性肝炎

の線維化進展による自然歴モデルに治療効果としての SVR による状態を加えたものである。(図 1)線維化進展モデルは慢性肝炎を METAVIR による線維化ステージに基づき F0→F1→F2→F3 と遷移する病態とし⁽¹⁾、代償性肝硬変 (F4)、非代償性肝硬変 (Dec.LC)、肝細胞癌 (HCC ; Stage1/2 および Stage3/4)、肝移植 (OLT)、死亡とした。F0～F4 に至る遷移確率は、Thein HH らの多変量モデルを基に Ikeda K らのコホート研究⁽²⁾で累積肝硬変発症率から推定した結果 (多変量推定 : MV)、および、Thein HH らの HCV 感染から 20 年以上の患者での研究の統合値 (固定値:D20y) によるものを用いた。(表 1)

治療効果は SVR 獲得によりその後の線維化の進展はなく、肝細胞癌の発症が抑制されることとした。また、SVR による F4→F3、F3→F2 の線維化退縮を考慮した。(3)薬剤費については平成 28 年度薬価をもとにし、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⁽⁴⁾。なお、F0～F1 および F2～F3 における年間費用は非活動性肝炎、および、慢性肝炎と同等とし、QOL 値は F0～F4 全て慢性肝炎と同等とした。(表 2)

抗ウイルス療法の効果については、国内第 3 相試験の結果を用いた⁽⁵⁻⁸⁾。(表 3)線維化レベルによる治療開始時期の違いをもとに無治療を含め 6 つの治療戦略を設定した。(図 2)

2) モデルの前提

以下のようなモデルの前提を置いた。

- ① 慢性肝炎の線維化については、肝生検や超音波検査、検査結果などから既知とする。
- ② 抗ウイルス療法にて SVR となった場合に、それ以上の線維化の進展はないが、肝細胞癌の発症および、肝硬変や F3 から線維化の退縮が一定の比率で生じる (表 2)。
- ③ 抗ウイルス療法で SVR に至らなかった場合には、自然歴と同等の予後となる。
- ④ 慢性肝炎の医療費については、F0～F1 に非活動性肝炎の費用、F2～F3 に慢性肝炎の費用を適用する。
- ⑤ 副作用についてはそれぞれの合併症に対する具体的な治療費用、および、効用値の減少が得られなかったため、感度分析の対象とした。

3) モデルシミュレーション

患者コホートは、DA 治療についての国内第 3 相試験の対象患者 (年齢:57 歳、女性:55.7%、線維化割合:F0 36.7%, F1 20.9%, F2 16.3%, F3 17.2%, F4 8.8%) を対象とした⁽⁷⁾。

分析の視点は保険支払者の立場とし直接の医療費のみを費用対象とし、割引率を年 2%、シミュレーション期間は生涯とした。費用対効果の良悪の増分費用対効果比

(ICER) の閾値は 500 万/QALY とした。

C. 研究結果

1) 基本解析結果

SOF/LDV 療法の基本解析では、全ての患者を治療する TA では、無治療 (NoRx) と比較し、肝細胞癌の発症、および、肝細胞癌での死亡を 83%抑制し、以下、F1S～F4S での肝細胞癌発症の抑制率は各々、81%、74%、61%、29%と推定された。それによる死亡率は各々、82%、76%、63%、30%と抑制され、それらの結果、費用対効果 (図 3) では、TA が最も QALY が高く効果的となった。TA と F1S の ICER は MV で 151 万円/QALY、D20y で 23 万円/QALY であった。NoRx、F4S、F3S は F2S に比べ効果が低く、生涯医療費が高い結果 (劣位) であった。

OPR 療法では TA により肝細胞癌の発症およびそれによる死亡が 78%抑制され、F1S～F4S での発症抑制率は、それぞれ、78%、71%、58%、26%と推定された。

MV で TA と F1S の ICER は 135 万円/QALY、D20y では F1S は F2S に対し extended dominated (拡張劣位) であり、TA と F2S との ICER は 15 万円/QALY であった。

DA 療法では、肝細胞癌の発症およびそれによる死亡が TA で 73%抑制され、F1S～F4S での発症抑制率は、それぞれ、73%、67%、55%、26%と推定された。MV では TA と F1S 間の ICER は 78 万円/QALY、D20y では F1S は他のいずれの治療戦略よりも生涯費用が安価 (superior) であった。(図 2 (3))

2) 感度分析

SOF/LDV 療法での TA と F1S を比較したトルネード分析の結果 (図 4) では、最も影響しているのは慢性肝炎の SVR 時の効用値で、以下、コホートの年齢、割引率な

どが影響している結果となった。OPR 療法では同様の結果、DA もほぼ同様の結果だが、CH の年間費用も影響する結果となった。

副作用については治療時に最大 2 万円 (5% の頻度の仮定では、副作用あたり 40 万円) まで付加しても最も ICER の高い SOF/LDV 療法においても ICER が 152 万円/QALY、また、治療中の効用値が副作用により全体で 0.1 下がると仮定しても、ICER は 161 万円/QALY になる程度であり、結果への影響は少ないと考えられた。

モンテカルロシミュレーションによる確率的感度分析の結果、今回の検討対象とした線維化ステージ別の治療開始戦略の中で費用対効果が良いとされる ICER が 500 万/QALY 以下となる確率は、MV では TA が SOF/LDV 療法、OPR 療法、DA 療法で各々、0.803、0.805、0.829 といずれも 0.8 以上と推定された。また、D20y では、各々、0.915、0.909、0.905 といずれも 0.9 以上と推定された。

D. 考察

慢性肝炎の線維化ステージでの治療開始のタイミングについての費用対効果については、海外での検討はあるものの⁹⁾、我が国における検討はこれまで見られていない。

今回の検討で、早期の線維化ステージを含む全ての線維化ステージにおいて治療を開始する方が、F2 や F3 といった線維化ステージの進んだ段階から治療を開始するよりも費用対効果の面からも妥当性のあるものと考えられた。特に SOF/LDV 治療のような高額な治療薬であっても、費用対効果は良好であり、進展速度の速い条件 (D20y) によっては費用削減につながる事が示唆された。

今回の検討では、いくつか、モデルにおける限界 (limitation) があり、結果の解釈時に考慮が必要である。

1. F ステージ毎の治療効果、効用値はステージにかかわらず、一定に慢性肝炎として扱い、また、医療費について F0 ~ F1 と F2 ~ F3 とで区別したことについては前者が後者に比べ低額であり、いずれも、より早期から始める戦略には費用対効果の面で不利に働くため、その上で費用対効果がよければ、その前提は受け入れられると考えられた。
2. 副作用については、生じえる合併症毎の

費用の増加、効用値の減少の具体的な値が得られなかったことから、感度分析の対象としたが、その結果から TA の優位性における影響は少ないと考えられた。

3. 薬剤費用は発売からの期間が長くなれば、費用そのものが低化することが予想され、その場合には、早期での治療開始選択は今回の解析よりも費用対効果が悪くなる可能性がある。

以上のような前提や解析における限界はあるものの、今回の結果から治療開始の線維化ステージがどのようなものであっても治療を開始することは費用対効果の面から妥当なものとして示唆された。

E. 参考文献

- [1] 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* (Baltimore, Md). 2008;48(2):418-31.
- [2] Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *Journal of hepatology*. 1998;28(6):930-8.
- [3] Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(6):544-63.
- [4] 平尾智宏. 厚生労働省科学研究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). 2014.
- [5] Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(6):645-53.
- [6] Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/

paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(4):1037-46.

[7] Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(1):14-22.

[8] Kao JH, Jensen DM, Manns MP, Jacobson I, Kumada H, Toyota J, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for HCV genotype 1b infection in patients with or without compensated cirrhosis: a pooled analysis. *Liver international* 2016;36(7):954-62.

[9] Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, Pearson SD, Ollendorf DA, Fox RK, et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population. *JAMA internal medicine*. 2016;176(1):65-73.

[10] 日本肝癌研究会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005).

[11] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection

and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.

[12] Ishida K, Imai H, Ogasawara K, Hagiwara K, Furukawa H, Todo S, et al. Cost-utility of living donor liver transplantation in a single Japanese center. *Hepato-gastroenterology*. 2006;53(70):588-91.

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) C型慢性肝炎の抗ウイルス療法の費用対効果に対する自然歴モデルの違いによる影響についての検討. 第20回日本医療情報学会春季学術大会(松江, 2016)

2) Impact of the difference in natural history models on the cost-effectiveness of antiviral agents for patients with genotype 1 chronic hepatitis C. ISPOR 19th Annual European Congress (Vienna, Austria, 2016)

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 遷移モデル図

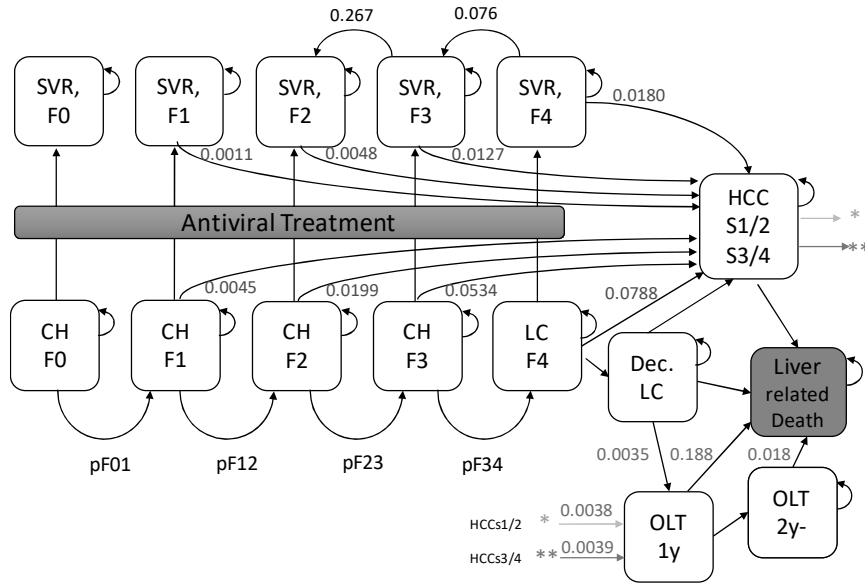


図2 遷移ステージ化別治療戦略

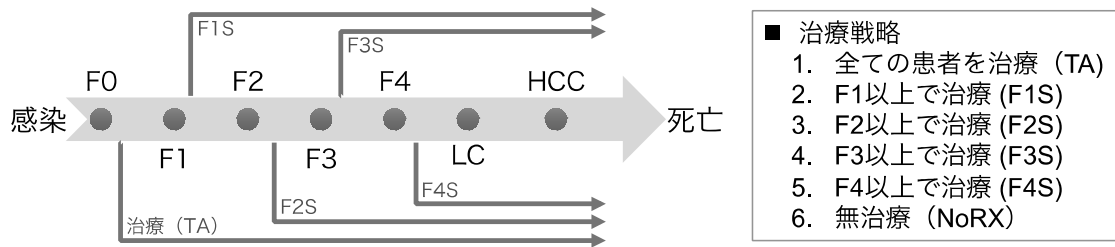


表1. Fステージの年間進展率

線維化 ステージ	固定値モデル (HCV感染期間>20年)	多変量モデル	
		Thein HHらのモデル	Ikeda K\$
F0→F1	0.077 (0.067, 0.088)	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{感染期間}^*) + (0.3247 \times \text{研究デザイン}^{**}) + (0.5063 \times \text{男性割合}) + (0.4839 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$	0.031
F1→F2	0.074 (0.064, 0.086)	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{感染期間}) + (0.8001 \times \text{大量飲酒者割合})]$	0.046
F2→F3	0.089 (0.077, 0.103)	$\exp[-1.6038+(0.0172 \times \text{HCV感染年齢})-(0.05939 \times \text{感染期間}) + (0.4539 \times \text{大量飲酒者割合})]$	0.071
F3→F4	0.088 (0.075, 0.104)	$\exp[-2.2898+(0.01689 \times \text{HCV感染年齢})-(0.03694 \times \text{感染期間}) + (0.5963 \times \text{薬物注射割合}) + (1.1682 \times \text{輸血感染割合}) - (0.4652 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$	0.068

*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

\$既知: 男性66.3% 輸血歴18.1% 飲酒者39.5% F1:0.11 F2: 0.537 F3:0.353

モデル推定: 感染期間27.5年 Genotype 1型0.8 薬物静脈注射者0.05

表2：モデルパラメータ

	値	範囲	Source		値	範囲	Source
自然歴 (遷移確率/年)				費用 (万円)			
慢性肝炎				病態別年間医療費			
→ 代償性肝硬変	0.024	(0.018 - 0.030)	1	慢性肝炎			*
→ 肝細胞癌	0.029	(0.016- 0.044)	*	F0~F1	12.2	(6.1-18.30)	
代償性肝硬変				F2~F3	34.5	(17.3-51.8)	
→ 非代償性肝硬変	0.056	(0.025 - 0.098)	*	慢性肝炎 (SVR)	2.7	(1.4 - 4.1)	**
→ 肝細胞癌	0.076	(0.051 - 0.100)	2	代償性肝硬変	47.9	(24- 72)	
非代償性肝硬変				代償性肝硬変 (SVR)	5.3	(2.6 - 8.0)	**
→ 肝細胞癌	0.076	(0.051 - 0.100)	2	非代償性肝硬変	70.7	(35 - 106)	*
→ 肝移植	0.0035	(0.0028 - 0.0043)	3	肝細胞癌 (Stage I & II)	114.9	(58 - 172)	*
→ 死亡	0.151	(0.065- 0.264)	*	肝細胞癌 (Stage III & IV)	199.3	(100 - 299)	*
肝細胞癌 (Stage I & II)				肝移植 (初年度)	1,420.0	(710- 2130)	7
→ 肝移植	0.0038	(0.0027 - 0.0042)	3	肝移植 (2年目以降)	191.2	(95- 287)	7
→ 死亡	0.118	(0.114 - 0.122)	*	治療関連費用 (H28年薬価)			
肝細胞癌 (Stage III & IV)				SOF/LDV (12週)	468.5		
→ 肝移植	0.0039	(0.0032 - 0.0047)	3	薬剤費	460.3		
→ 死亡	0.222	(0.216 - 0.228)	*	受診+検査費用	8.2		
肝移植				OPR(12週)	395.6		
→ 死亡 (初年度)	0.188	(0.169- 0.209)	4	薬剤費	387.4		
→ 死亡 (2年目以降)	0.0181	(0.012 - 0.025)	4	受診+検査費用	8.2		
SVR状態からの肝細胞癌発症のハザード比				DA(24週)	242.1		
慢性肝炎 (F0 ~F3)	0.24	(0.12-0.36)	5	薬剤費	228.4		
肝硬変 (F4)	0.23	(0.12-0.36)	5	受診+検査費用	13.7		
線維化退縮率				効用値*			
F4→F3	0.076	(0.05-0.10)	6	慢性肝炎(CH)	0.821	(0.78 - 0.85)	*
F3→F2	0.267	(0.1-0.4)	6	慢性肝炎 (SVR)	0.876	(0.83-0.90)	*
				代償性肝硬変	0.737	(0.68- 0.79)	*
				代償性肝硬変 (SVR)	0.821	(0.78 - 0.85)	CHと同等と仮定
				非代償性肝硬変	0.671	(0.61- 0.73)	*
				肝細胞癌 (Stage I & II)	0.675	(0.62 - 0.73)	*
				肝細胞癌 (Stage III & IV)	0.428	(0.37 - 0.49)	*
				肝移植 (初年度)	0.651	(0.59- 0.70)	*
				肝移植 (2年目以降)	0.651	(0.59- 0.70)	*

*厚生労働省科学研究補助金 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)

**標準的診療モデル

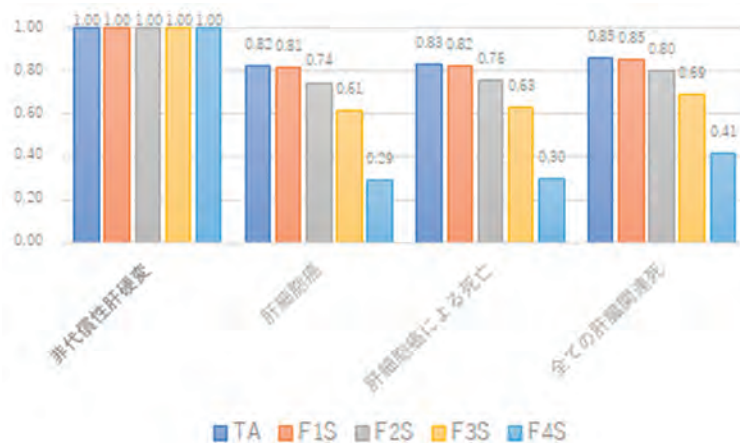
- Ikeda K. (PMID: 9672166 Ref.4)
- Yoshida H.(PMID:10428733 Ref. 2)
- 日本肝癌研究会 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告ならびに平成21年度の死亡統計から推計
- 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告 移植 46(6) 524-536
- Morgan RL(PMID:23460056 Ref.11)
- Younossi ZM(PMID:25619871 Ref.3)
- Ishida K (PMID:16995468 Ref.12)

表 3 治療薬剤の効果概略（国内第3相試験より）

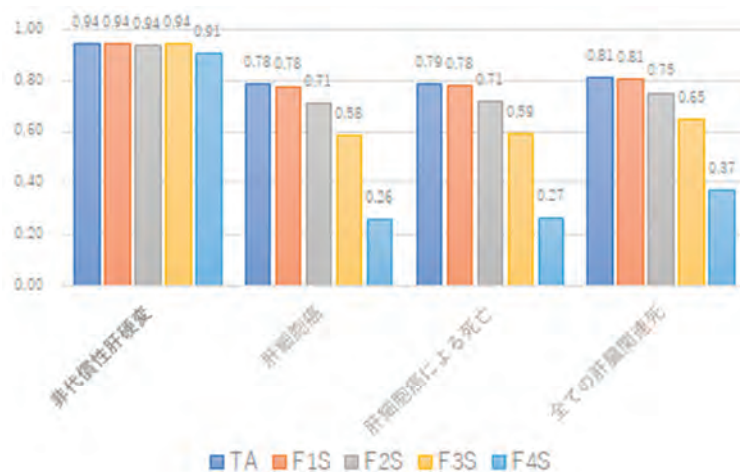
	SOF/LDV				OBV+PTV+r						DCV+ASV			
	Mizokami M (Lancet Infect Dis. 2015;15:645-53) PMID : 25863559				Kumada H GIFT-I (Hepatology. 2015;62:1037-46) PMID : 26147154						Kumada H (J Gastroenterol Hepatol. 2016;31:14-22) PMID : 26252875		Kao JH (Liver Int. 2016 ;3):954-62. PMID:26683763 Global Phase 3	
	CH		LC		CH (Double-Blind)		CH (Open-Label)		LC (Open-Label)		CH		LC	
	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate	N	Rate	N	rate	N	rate
患者数	70		13		139		68		42		119		32	
患者特性 (N=171 include LC)					(N=215)		(N=106)				(N=119)		(N=207)	
平均年齢 (範囲 or SD)	60	(9.2)			61.1*	(9.6)	61.5	(9.3)	61.8	(8.3)	57	(20-70)	59	
男性	69	0.99			80*	0.37	47	0.69	20	0.48	48	0.40	55	1.72
効果														
SVR12/24	70	1.00	13	1.00	131	0.94	67	0.99	38	0.90	106	0.89	29	0.91
SD		0		0.000		0.020		0.0146				0.029		0.052
副作用による 全薬剤中止	0	0	2	0.15	2	0.01	0	0	1	0.02	6	0.05	3/229	0.01

図 2. 治療効果による病態進展率の抑制率

(1) SOF/LDV 治療



(2) OPR 療法



(3) DA 療法

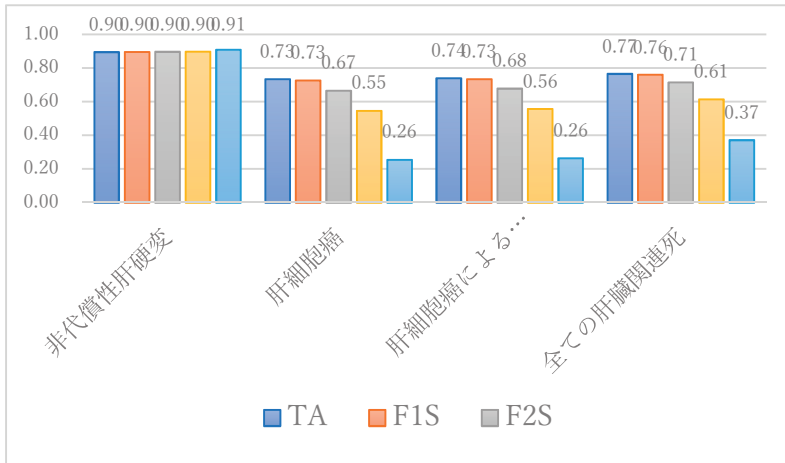
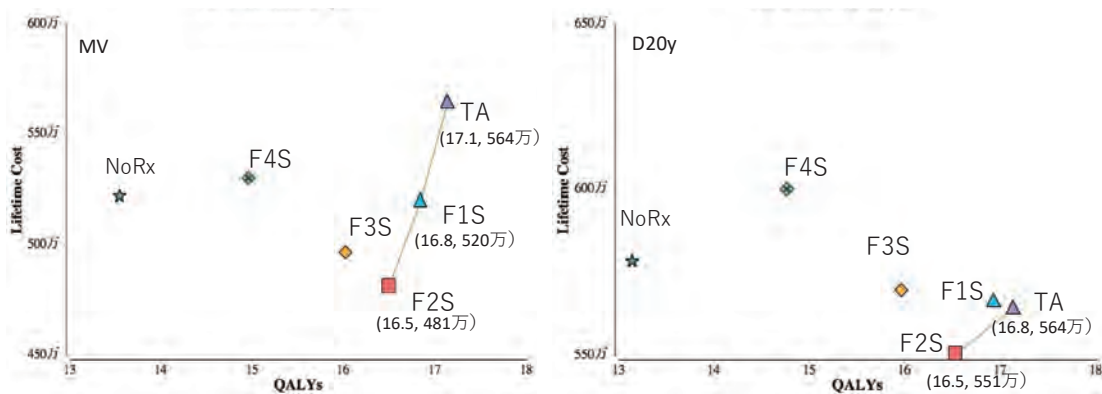
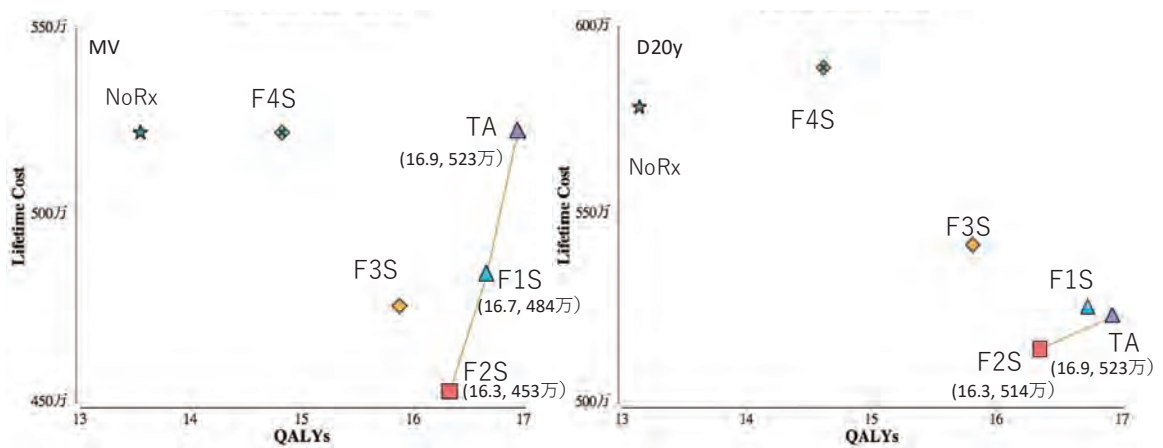


図 3 線維化進展モデル、治療法別の費用対効果

(1) SOF/LDV 療法



(2) OPR 療法



(3) DA 療法

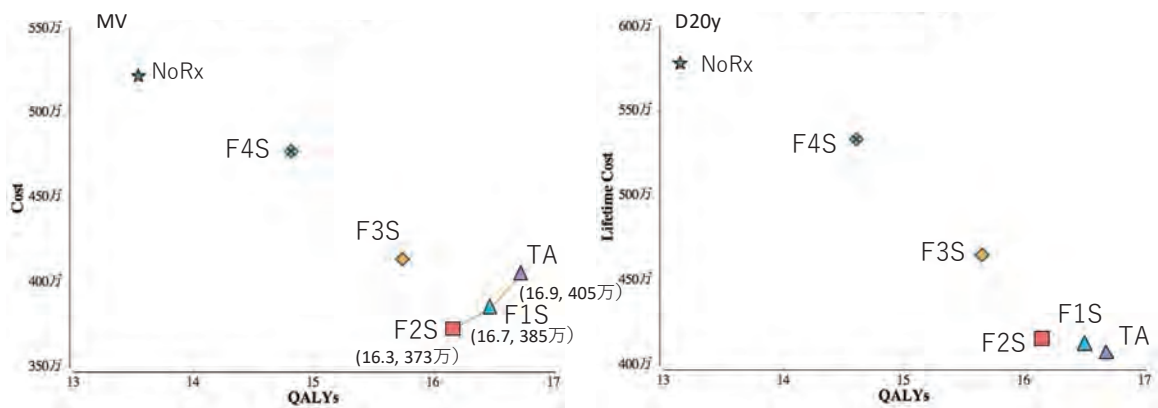
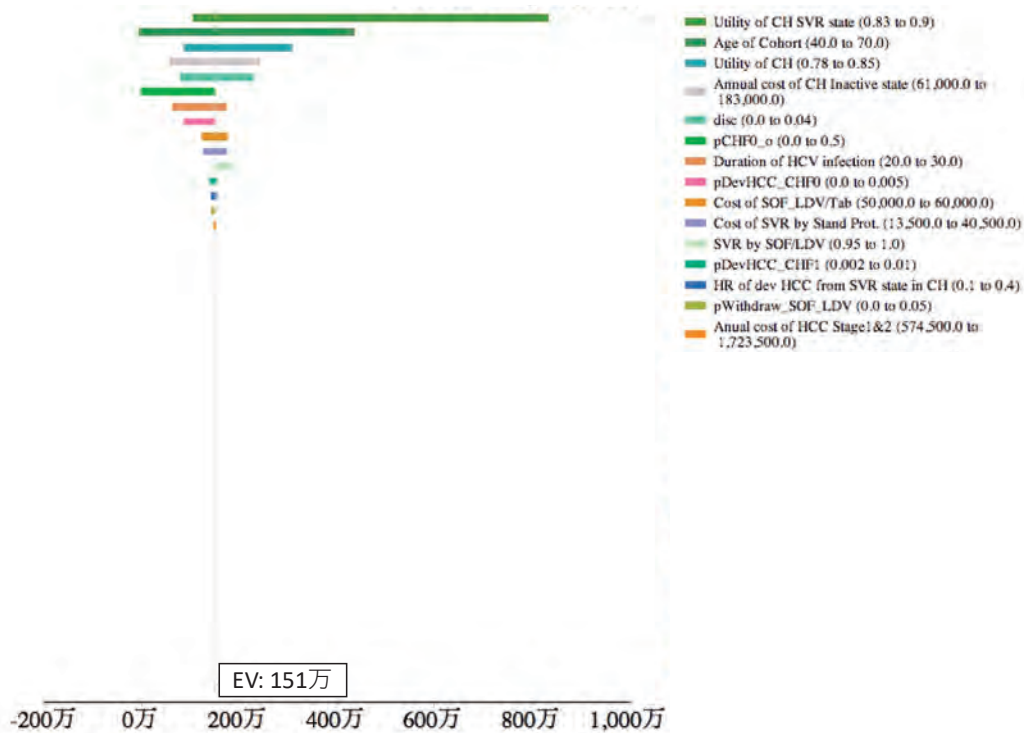


図4 感度分析：TA および F1S 間のトルネード分析（SOF/LDV）



regression. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2008;48(2):418-31.

2. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *Journal of hepatology*. 1998;28(6):930-8.

3. Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(6):544-63.

4. 平尾智宏. 厚生労働省科学研究補助金 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）. 2014.

5. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(6):645-53.

6. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2015;62(4):1037-46.
7. Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(1):14-22.
8. Kao JH, Jensen DM, Manns MP, Jacobson I, Kumada H, Toyota J, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for HCV genotype 1b infection in patients with or without compensated cirrhosis: a pooled analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36(7):954-62.
9. Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, Pearson SD, Ollendorf DA, Fox RK, et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population. *JAMA internal medicine*. 2016;176(1):65-73.
10. 日本肝癌研究会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005) .
11. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.
12. Ishida K, Imai H, Ogasawara K, Hagiwara K, Furukawa H, Todo S, et al. Cost-utility of living donor liver transplantation in a single Japanese center. *Hepato-gastroenterology*. 2006;53(70):588-91.