

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
～ベース集団の条件設定に関する検討～

研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

研究要旨：C型肝炎ウイルス（HCV）治療はインターフェロンフリー治療薬が相次いで開発され、その高額な治療費ゆえに、効果と費用のバランスを推計する医療経済評価が求められている。昨年度までに構築されたHCV感染者の自然歴モデルを用いて、C型肝炎の抗ウイルス療法の費用対効果を評価するため、日本のHCV感染者の情報を文献から収集して、ベース集団の条件設定を検討した。推計の起点は「HCV感染が判明し、治療目的で病院を受診した者」とするのが適当であるが、推計に必要な情報を文献から得られなかったことから、現時点では、尤もらしい数値を当てはめ、感度分析で妥当性を確認するのが最も現実的な方法であろうと判断された。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）治療は数年内で飛躍的に進歩した。主流になりつつあるインターフェロン（IFN）フリー治療は、有効性・安全性が優れる一方、費用が高いため、データに基づいて効果と費用のバランスを推計する医療経済評価が求められている。

平成23～25年度厚労科研費「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」において開発したHCV感染者の自然歴モデルについて、一昨年度と昨年度に亘り、モデルの精緻化を図り、①慢性肝炎ステートを線維化ステージで4段階に分離、②年間推移確率を多項回帰式に変更することで推計精度をより高められることを明らかにした。

最終年度になる今年度は、昨年度までに構築された上記モデルを用いて、C型肝炎の抗ウイルス療法の費用対効果を評価するため、日本のHCV感染者の情報を文献から収集して、ベース集団の条件設定を検討した。

B. 研究方法

昨年度までに構築されたモデルのうち、既存のコホート研究の結果に最も近い推計値を得られたのは年間推移確率を多項回帰式に置き換えた「多変量モデル」であった。このモデルを用いた推計には、ベース集団に関する情報として、①線維化ステージ、②性（男性の割合）、③感染期間または感染時の年齢、④ジェノタイプ（1型の割合）、⑤感染経路（輸血の割合、薬物注射の割合）、⑥飲酒習慣（大量飲酒者の割合）が必要である（図1）。

これら6項目に関する日本のHCV感染者の情報を得るため、PubMedと医中誌Webに収載された最近5年間の研究報告をレビューした。

C. 研究結果

日本のHCV感染者に関する最近5年間の研究報告のうち、推計に必要な全6項目を記載しているものは見つからなかった。いずれか1項目以上を記載しているものは8件（研究としては6件）あった（表1）。

図1 HCV感染者の自然歴モデルにおける線維化ステージの年間推移確率の設定

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)	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{感染期間}^*) + (0.3247 \times \text{研究デザイン}^{**}) + (0.5063 \times \text{男性割合}) + (0.4839 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$
F1→F2	0.085 (0.075, 0.096)	0.074 (0.064, 0.086)	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{感染期間}) + (0.8001 \times \text{大量飲酒者割合})]$
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

表1 日本のHCV感染者に関する最近5年間の研究報告

研究名	対象	ステージ	ジェノタイプ	飲酒習慣	文献
IFN データベース 注1	2009-2013年 登録患者 n=15267 男性 50.4% (7693/15267) ≤64歳 70.3% (10729/15267)	Fib-4index 非公表	1型 64.9% (9689/14940)	—	Sato I, Hepatol Res 2015
大垣・高松・松戸3 病院	1991-2013年 受診患者 n=5515 平均 62-67歳 男性 53.3% (2938/5515)	—	1970年以降 生まれでは、 1型 <50% 1969年以前 生まれでは、 高齢ほど低率 (グラフのみ)	—	Toyoda H, Epidemiol Infect 2014
大阪肝臓 フォーラム (1)	2002-2008年 IFN治療患者 n=2600 平均 55-59歳 男性 47.9% (1246/2600)	F0-2 84.2% (1561/1853) F3/4 15.8% (292/1853)	1型 77.1% (2004/797)	—	Oze T, Clin Gastroenterol Hepatol 2014
大阪肝臓 フォーラム (2)	2004-2009年 IFN治療患者 n=809 平均 55-61歳 男性 33.3% (269/809)	F0 10.4% (61/587) F1 61.1% (359/587) F2 20.6% (121/587) F3 6.1% (36/587) F4 1.7% (10/587)	1型 69.0% (550/797)	—	Harada N, J Gastroenterol 2013
武蔵野赤十字病院 (1)	1992-2010年 IFN治療患者 n=1818 57.1±12.0歳	F1/2 76.1% F3/4 23.9%	1型 68.0%	50g/日≤を除外 (人数不明)	Asahina Y, Hepatology 2013

研究名	対象	ステージ	ジェノタイプ	飲酒習慣	文献
武蔵野赤十字病院 (2)	1992-2008年 IFN治療患者 n=2166 55.4±12.1歳 男性49.9%	F0 1.3% F1 39.7% F2 33.8% F3 20.5% F4 4.7%	1型 69.9%	50g/日≤を除外 (人数不明)	Asahina Y, Hepatology 2010
虎ノ門病院	1990-2009年 IFN治療患者 n=4302 52.0±11.8歳 男性58.8%	慢性肝炎 89.9% 肝硬変 10.1%	1型 63.2%	—	Arasse Y, Hepatology 2013
信州大学病院	2004-2010年 SNPs解析研 究参加者 n=511 68(19-96)歳 男性46.4%	慢性肝炎 76.3% 肝硬変 23.7%	1型 76.7%	20g/日≤ 17.6%	Joshita S, Hum Immunol 2012

注1:平成27年度厚労科研費総括研究報告書(正木班)より、受給者に占める男性の割合、ジェノタイプ2型の割合が増加する傾向にあると指摘されている。

ポイントをまとめると、

- ほとんどがIFN治療患者を対象としており、その他の治療を含むのは「IFNデータベース」「信州大学病院」の2件であった。
- 飲酒習慣を記載していたのは「信州大学病院」の1件であった。「武蔵野赤十字病院」は大量飲酒者を対象から除外していたが、その人数は不明であった。
- 感染期間、感染経路を記載した研究は見つからなかった。

すなわち、推計に必要な情報は、項目ごとに収集したとしても、文献から得ることはできなかった。

D. 考察

C型肝炎の抗ウイルス療法の費用対効果を評価するにあたり、日本のHCV感染者に関する最近5年間の研究報告をレビューした。

推計の起点として、①検血や検診でHCV感染が判明した者、②HCV感染が判明し、治療目的で病院を受診した者が考えられる。

前者①に関して、病院を受診しない者を含めた分析を行えること、受診率を上げた場合の感度分析を示せることが利点である。しかし、献血者データも肝炎ウイルス検診データも線維化ステージを得られないことが問題となる。

後者②に関して、現実に近い状況で推計を行えることが利点である。一方、特定の病院のデータでは集団代表性を保証できないこと、IFNデータベースではIFN不適格者を除外されていることが問題となる。

本研究の主目的はIFNフリー治療の費用対効果を評価することであり、IFNフリー治療の適応対象はIFN治療より広いため、IFN治療患者からえた数値を適応することは必ずしも適切とは言えない。推計の起点は「HCV感染が判明し、治療目的で病院を受診した者」とするのが適当であるが、推計に必要な情報を文献から得られなかったことから、現時点では、尤もらしい数値を当てはめ、感度分析で妥当性を確認するのが最も現実的な方法であろうと判断された。

E. 参考文献

1. Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M, Masaki N. Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database. *Hepatol Res.* 2015 Aug;45(8):829-386. PubMed PMID: 25196978.
2. Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, Shimada N, Tanaka J. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. *Epidemiol Infect.* 2014 Dec;142(12):2624-8. PubMed PMID: 24598252.
3. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, et.al. Post-treatment levels of α -fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul;12(7):1186-95. PubMed PMID: 24321207.
4. Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, et.al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol.* 2013 Apr;48(4):535-43. PubMed PMID: 22976932.
5. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, et.al. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2013 Oct;58(4):1253-62. PubMed PMID: 23564522.
6. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, et.al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2010 Aug;52(2):518-27. PubMed PMID: 20683951.
7. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, et.al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2013 Mar;57(3):964-73. PubMed PMID: 22991257.
8. Joshita S, Umemura T, Katsuyama Y, Ichikawa Y, Kimura T, et.al. Association of IL28B gene polymorphism with development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hum Immunol.* 2012 Mar;73(3):298-300. PubMed PMID: 22245236.

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