

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
総合研究報告書

C 型肝炎ウイルス治療の医療経済評価
～最新のエビデンスに基づくモデルの精緻化の検討～

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。平成 23～25 年度厚労科研費研究より開発した HCV 感染者の自然歴モデルについて、モデルの精緻化を図るため、文献データベースで日本の HCV 感染者の情報を調査した。既存の情報は精緻な推計を行うには十分とは言えず、今後さらに、疫学研究の推進とエビデンスの構築に取り組む必要がある。

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、費用が高いことから、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」より開発した HCV 感染者の自然歴モデルについて、モデルの精緻化を図るため、文献データベースで日本の HCV 感染者の情報を調査した。

B. 研究方法

平成 26 年度；

モデルの精緻化を進めるにあたり、基本構造は平成 23～25 年度厚労科研費研究より開発したもの（図 1）を踏襲して、病態推移確率を年齢別に改めることを目指した。PubMed と医中誌 Web を用いて、日本の HCV 感染者の年齢別病態推移に関する研究報告をレビューした。

平成 27 年度；

平成 26 年度に収集した情報を用いて、HCV 感染者の自然歴モデルを改良した。

平成 28 年度；

平成 27 年度に開発した自然歴モデルに関して、推計に必要な情報を得るため、PubMed と医中誌 Web を用いて、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。

C. 研究結果

平成 26 年度；

日本の HCV 感染者の年齢別病態推移に関する研究報告は 2 件あった（表 1）。Matsumura らは病態推移確率の計算方法が適切とは言えなかった。Yatsunami らは IFN 治療を受けた者が対象に含まれており、自然歴モデルには不適當であった。

このほかに、Thein らが線維化の進展に関するメタアナリシス（日本のデータを含む）を報告しており、線維化ステージ間の推移確率を感染時の年齢（ ≤ 19 / $20-29$ / $30 \leq$ 歳）、感染期間（ ≤ 9 / $10-19$ / $20 \leq$ 年）別に比較していた。

日本の HCV 感染者の年齢別病態推移に関する情報を文献から得られなかったこと

から、Thein らのメタアナリシスの結果を適用することになった。

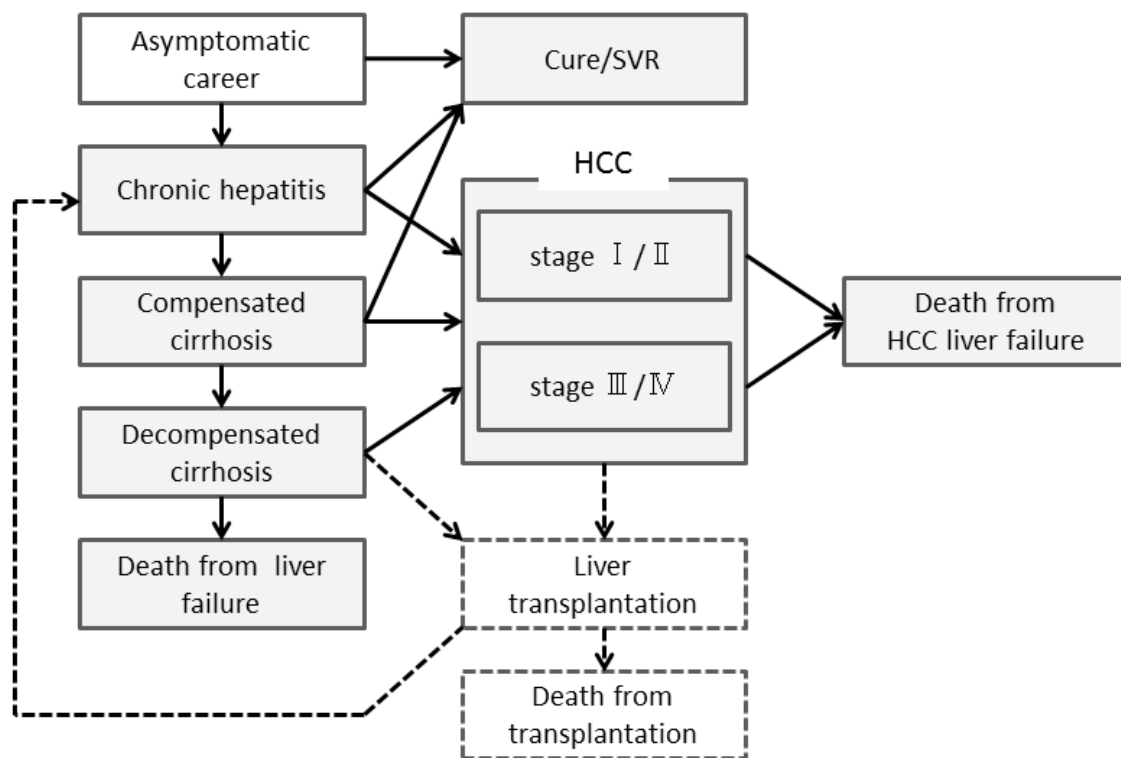


図1 HCV感染者の自然歴モデル

平成 27 年度：

Thein らのメタアナリシスの結果を適用したモデル 3 種類を比較した結果、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（詳細は石田らの分担研究報告書を参照のこと）。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）が必要であり、これら 6 項目に関する日本の HCV 感染者の情報を収集することになった。

平成 28 年度：

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 2）。しかし、感染期間、感染経路を記載した研究は見つからず、項目ごとに収集したとしても、推計に必要な情報を文献から得られなかった。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。

D. 考察

HCV 感染者の自然歴モデルについて、モデルの精緻化を図るため、文献データベースで日本の HCV 感染者の情報を調査した。

推計に必要な情報を文献から得られず、現時点では、尤もらしい仮説を設定して推計せざるを得ないと判断された。既存の情報は精緻な推計を行うには十分とは言えず、今後さらに、疫学研究の推進とエビデンス

の構築に取り組む必要がある。

表 1 日本の HCV 感染者の年齢別病態推移に関する研究報告

研究名	設定部分、設定区分	文献
日本大学病院 N=527	線維化の進展 性×輸血時年齢(30歳未満/30歳以上)	Matsumura H, J Viral Hepat 2000
長崎医療センター N=186	肝細胞癌の発症 年齢(50歳未満/50歳以上)	Yatsunami H, J Gastroenterol Hepatol 2000

表 2 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 男性 45.8%	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
武蔵野赤十字病院 (2)	1992-2008 年 IFN 治療患者	F0 1.3% F1 39.7%	1 型 69.9%	50g/日≤を除外	Asahina Y, Hepatology

	n=2166 55.4±12.1 歳 男性 49.9%	F2 33.8% F3 20.5% F4 4.7%		(人数不明)	2010
研究名	対象	ステージ	ジェノタイプ	飲酒習慣	文献
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。

E. 参考文献

1. Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C: a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat.* 2000 Jul;7(4):268-75. PubMed PMID: 10886535
2. Yatsunami H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 May;15 Suppl:E111-6. PubMed PMID: 10921392.
3. 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.* 2008 Aug;48(2):418-31. PubMed PMID: 18563841
4. 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. *Hepatology Res.* 2015 Aug;45(8):829-386. PubMed PMID: 25196978.
5. 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.
6. Oze T, Hiramatsu N, Yakushiji 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.
7. 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.
8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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