

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平尾 智広

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

. 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 1
平尾 智広

. 分担研究報告書

1. 肝臓疾患罹患者の生産性損失の推定 9
佐藤 敏彦
2. リウマチ性疾患患者における B 型肝炎ウイルス再活性化の 18
予防対策に関する実態調査
赤沢 学、八橋 弘、右田 清志、堀口 裕正、今井 志乃ぶ
3. 肝炎診療のコスト算出に関する研究 22
池田 俊也
4. C 型肝炎の医療経済評価モデル～慢性肝炎の線維化ステージを 32
考慮した自然歴モデルの構築と妥当性の検証～
石田 博、須賀 万智、猪飼 宏、末永 利一郎
5. 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と 42
医療経済評価
杉森 裕樹、八橋 弘、正木 尚彦、四柳 宏、田中 篤、宗像 将也、
平尾 智広、池田 俊也、五十嵐 中、依田 健志、田倉 智之、小田嶋 剛
6. C 型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する 46
積極的スクリーニングの医療経済評価に関する研究
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛
7. 肝硬変の疾病費用 (Cost of Illness) に関する研究 50
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛
8. B 型肝硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果 54
正木 尚彦

9. 非代償性 C 型肝硬変に対するインターフェロンフリー 治療法の海外での治療成績 八橋 弘	57
10. ウイルス性肝炎患者の効用値推定に関する研究 平尾 智広、杉森 裕樹、佐藤 敏彦、依田 健志、米澤 敦子	65
11. C 型肝炎新規治療薬による財政的インパクトに関する研究 平尾 智広、五十嵐 中、依田 健志	77
. 研究成果の刊行に関する一覧	91
資料	93

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	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 として、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

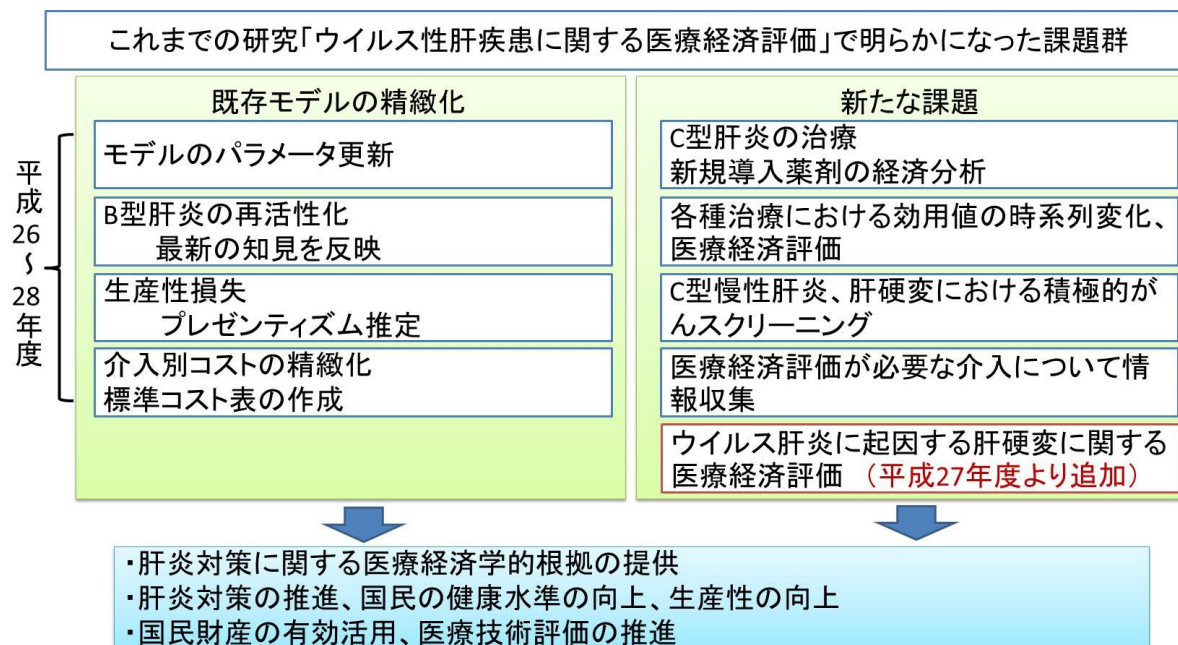
論文発表

- 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	・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	・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
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	・肝硬変に関する疫学情報の収集、COIの推定

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

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金
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

肝臓疾患罹患者の生産性損失の推定

研究協力者 佐藤 敏彦（青山学院大学大学院）

研究要旨：医療経済評価において生産性損失を評価の対象に盛り込むことはしばしば行われる。生産性損失の測定ツールは幾つかあるが、それぞれ一長一短があり、必ずしもその方法は統一されていない。平成 25 年度に実施した B 型肝炎罹患者を対象としたアンケートによる生産性損失の推定では、実施に伴う制限により、単一の設問による生産性損失の推定を試みた。本年度は 2 つの対象集団に、生産性損失の測定ツールでもっとも実績のある Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) を用いて%生産性損失(生産性損失割合)の推定を行った。その結果、2 つの集団のそれぞれの平均値は、一方は、前回の調査による推定値を上回り、一方のそれは下回るものであった。この%生産性損失の推定結果をパラメータとして「自然史モデル」に投入し、最終的に集団当りの罹患に伴う生産性損失を算出するわけだが、今回のデータを用いて得られる結果は、上述の理由により、前回推定で得られた結論と大きく異なるものではないと推測された。

A．研究目的

医療経済評価において生産性損失を評価の対象に盛り込むことはしばしば行われる。生産性損失の測定ツールは幾つかあるが、それぞれ一長一短があり、必ずしもその方法は統一されていない。平成 25 年度に実施した B 型肝炎罹患者を対象としたアンケートによる生産性損失の推定では、実施に伴う制限により、単一の設問による生産性損失の推定を試みた。本年度は、2 つの集団を対象に、生産性損失の測定ツールでもっとも実績のある Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) を用いて%生産性損失(生産性損失割合)の推定を行い、この結果と前回の調査で得られた結果との比較を行うことを目的とした。

B．研究方法

1．対象

患者会の協力で実施した調査（以下、患者会調査）と、インターネット調査

会社の「肝炎患者パネル」を用いた調査（以下、WEB 調査）の 2 種類の調査を実施した。前者は、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もので、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、3 月末日時点で 2,088 名（46.7%）より回答を得た。調査票には基本属性、WPAI の 6 項目の質問の他、効用値との比較も行うため、EQ5D、SF8、CLDQ(Chronic Liver Disease Questionnaire)を含めている。後者は、「最近 1 年以内に B 型肝炎で受診した人」のパネル参加者を対象に、平成 27 年 3 月にインターネットを用いて実施し、997 名に依頼し 533 名（53.5%）から回答を得た。調査内容は基本属性、治療に関することと WPAI の 6 項目である。

2．WPAI による%生産性損失の計算

WPAI 質問票に基づき、両調査において、Q1.現在の勤務の有無、Q2.過去7日間の肝疾患を理由とした休業時間、Q3.それ以外の理由による休業時間、Q4.実働時間、Q5.肝臓疾患の仕事中の生産性への影響(10段階)、Q6.肝臓疾患の仕事以外の日常生活の生産性への影響(10段階)の質問項目を設定した。得られたデータから、WPAIの分析ガイドラインに基づき以下のように%absenteeism(A)、%presenteeism(P)、%overall work impairmentの生産性損失を算出する。

$$\% \text{ absenteeism} = Q2 / (Q2 + Q4) \times 100 = A$$

$$\% \text{ presenteeism} = Q5 / 10 \times 100 = P$$

$$\% \text{ overall work impairment} = A + (1 - A) \times P$$

C. 研究結果

1. 対象プロフィール

患者会調査 2088 名、WEB 調査 533 名の性・年齢別分布は下記のとおりである。

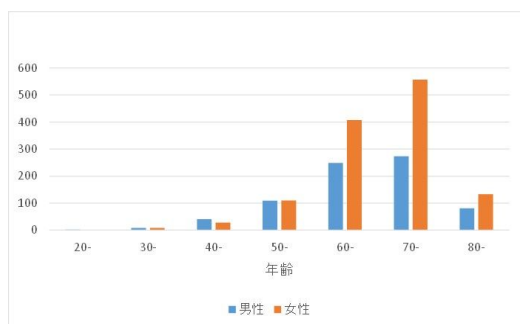


図 1-1. 性・年齢分布(患者会)

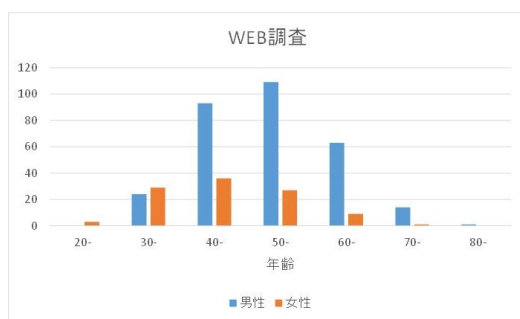


図 1-2. 性・年齢分布(WEB)

患者会はWEB調査に比較し、高齢者が多く、60歳以上が約8割を占めた。またWEB調査は男性が7割を占めたのに対し、患者会では60歳以上では女性が多かった。

次にそれぞれの調査における60歳未満の肝疾患病名別の職業分布を以下に示す

患者会調査

男性・60歳未満	会社員	自営業	パート・アルバイト	専業主婦・主夫	学生	無職	その他	計
1. 活動性慢性肝炎	60	7	10	0	12	-	6	95
2. 肝硬変代償性	14	4	0	1	3	-	2	24
3. 肝硬変非代償性	0	0	0	0	3	-	0	3
4. 肝がん	10	2	1	0	2	-	2	17
5. 非活動性慢性肝炎	7	3	0	0	0	-	1	11
6. SVR	6	0	0	0	3	-	0	9
7. 脂肪肝	-	-	-	-	-	-	-	-
8. その他	0	0	0	0	0	1	0	1
計	97	16	11	1	24	-	11	160

女性・60歳未満	会社員	自営業	パート・アルバイト	専業主婦・主夫	学生	無職	その他	計
1. 活動性慢性肝炎	14	4	27	30	-	5	8	88
2. 肝硬変代償性	1	1	1	9	-	0	0	12
3. 肝硬変非代償性	0	0	0	0	-	0	1	1
4. 肝がん	1	0	0	2	-	0	0	3
5. 非活動性慢性肝炎	4	2	4	5	-	2	5	22
6. SVR	2	1	6	9	-	1	0	19
7. 脂肪肝	-	-	-	-	-	-	-	-
8. その他	-	-	-	-	-	-	-	-
計	22	8	38	55	1	8	14	145

図 2-1 病名別職業分布(患者会)

WEB調査

男性・60歳未満	会社員	自営業	パート・アルバイト	専業主婦・主夫	学生	無職	その他	計
1. 活動性慢性肝炎	69	16	3	-	-	7	9	104
2. 肝硬変代償性	4	2	1	-	-	3	0	10
3. 肝硬変非代償性	5	0	0	-	-	1	0	6
4. 肝がん	3	0	0	-	-	2	0	5
5. 非活動性慢性肝炎	69	11	5	-	-	1	3	89
6. SVR	1	0	0	-	-	0	0	1
7. 脂肪肝	40	3	2	-	-	0	2	47
8. その他	25	6	0	-	-	4	1	36
計	216	38	11	-	-	18	15	298

女性・60歳未満	会社員	自営業	パート・アルバイト	専業主婦・主夫	学生	無職	その他	計
1. 活動性慢性肝炎	9	6	11	11	0	0	1	38
2. 肝硬変代償性	-	-	-	-	-	-	-	-
3. 肝硬変非代償性	-	-	-	-	-	-	-	-
4. 肝がん	0	0	0	1	0	0	0	1
5. 非活動性慢性肝炎	17	3	9	12	0	8	1	50
6. SVR	1	0	0	0	0	0	0	1
7. 脂肪肝	3	0	2	3	1	2	0	11
8. その他	12	0	7	6	0	2	1	28
計	42	9	29	33	1	12	3	129

図 2-2 病名別職業分布(WEB)

60歳未満の男性の会社員、自営業の割合は患者会で71%(116/160)、WEBで85%(254/298)であった。また女性のそれは、それぞれ21%(30/145)、40%(51/129)と、同じくWEBで多い割合を示した。

また、いずれの調査においても病名の大半が慢性肝炎であり、肝硬変、肝がんの割合が少なかった。

2. 生産性損失分析対象者の選定

生産性損失については、仕事におけるそ

れを対象としていることから、今回の分析では、現時点で会社員または自営業に従事している男女 60 歳未満を対象とした。更にデータ欠損値や不正値を除いた結果、対象者は患者会で 115 名、WEB で 211 名となった。

3. 生産性損失の算出

下図は患者会、WEB 調査、それぞれの病名別の Overall Impairment(%生産性損失)と前回の推定値とを B 型、C 型肝炎別に比較したものである (注 : WEB 調査は B 型肝炎患者のみ。詳細データは付録を参照のこと)。

対象者数の多い、慢性肝炎において、その値は B 型活動性では WEB (20.7%) > 前回推定(13.8%) > 患者会(10.5%)という結果となり、B 型の非活動性では、WEB (6.5%) > 患者会(5.8%) > 前回推定(4.8%)という結果であった。

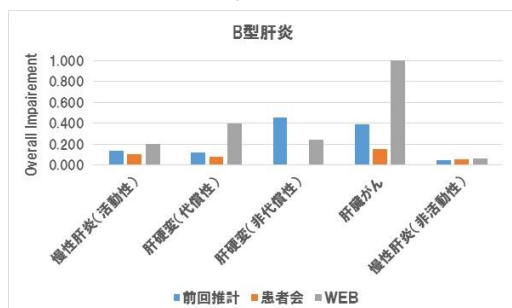


図 3-1. 病名別%生産性損失 (平均値)の比較 (B型)

また、C 型活動性では、前回推定(17.4%)が患者会 (13.7%)と若干上回り、非活動性では、それぞれ 7.7%と 7.3%とほぼ同様であった。

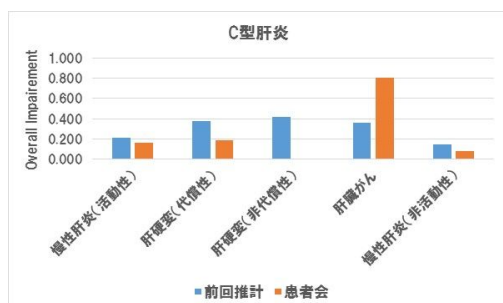


図 3-2. 病名別%生産性損失 (平均値)の比較 (C型)

D. 考察

1. 今回対象の二調査の差異について

患者会調査とWEB 調査で得られた全体のデータでは年齢構成、職業割合に違いがあったため、対象年齢と職業カテゴリーを限定して解析したものの、対象者の多い慢性肝炎患者においても算出した値に差異が認められた。この原因を検討するために、さらに解析を加えた。下図はそれぞれの活動性慢性肝炎と非活動性慢性肝炎の%生産性損失 (Overall Impairment) の分布を示したものである。いずれの調査においてもまったくの影響のないものが半数近くを占めるが、その割合はWEB 調査の対象者のほうが 5%ほど少なかった。

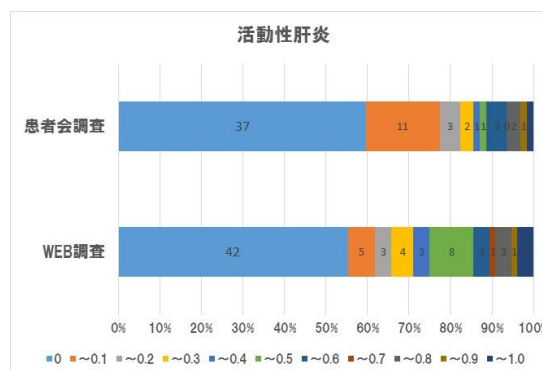


図 4-1. 活動性肝炎の%生産性損失分布の比較

非活動性慢性肝炎では全く影響のない者がいずれも 70%以上を占めていたが、その割合はWEB 調査のほうが若干多かった。

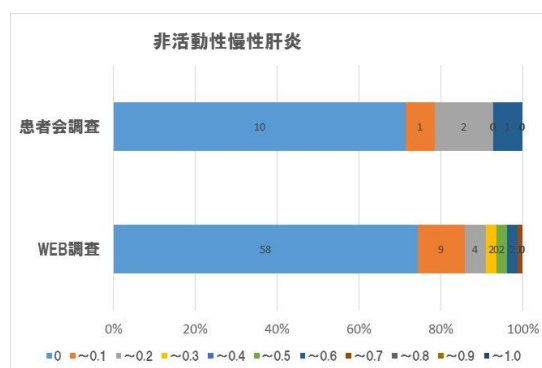


図 4-2. 非活動性慢性肝炎の%生産性損失分布の比較

さらに慢性肝炎に絞り、調査項目に含まれている、血中アルブミン濃度、過去1年間の入院回数、通院頻度について比較を行った。

WEB調査の対象者の過半数は自身の血中アルブミン値を把握してなかったが、把握している活動性慢性肝炎者の中にアルブミン値が低下している者が患者会と比較して多く含まれていた。

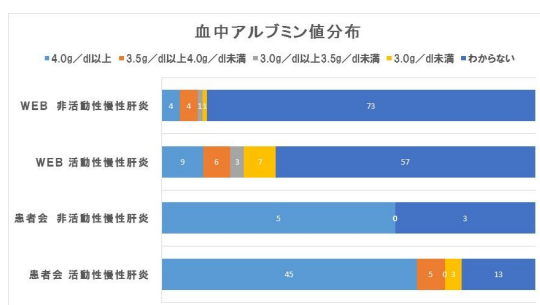


図5. 慢性肝炎患者の血中アルブミン値分布

次に過去1年の入院回数を見ると、いずれの調査でも入院していない者が8割以上であったが、WEB調査が14.6%、患者調査が10.6%とWEB調査が多かった。

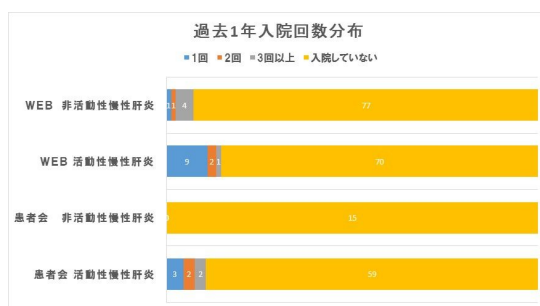


図6. 慢性肝炎患者の過去1年間の入院回数分布

次に外来通院頻度では2週間に1度以上の頻度で通院する者の割合はWEBで11.0%、患者会で9.1%と若干多いものの、大きな差異は認められなかった。

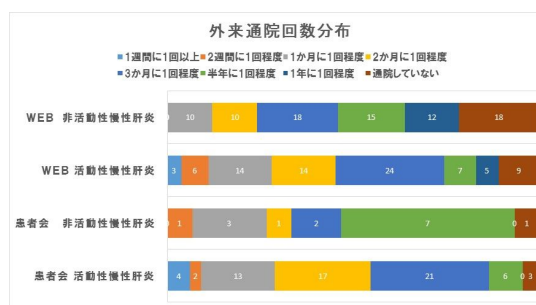


図7. 慢性肝炎患者の外来通院頻度分布

以上より、活動性慢性肝炎患者の%生産性損失の平均値において、WEB調査が患者会調査を上回った原因は、症状の重いものがWEB調査のほうに若干多く含まれていたためと思われる。

2. 前回推定との比較について

前回の調査による推定では、仕事への影響への質問により、「病気のために仕事や家事の時間を減らしたり、仕事や家事の種類、内容を変更したりした」かどうか、「病気のために仕事や家事を辞めた」かどうか、を聞き、病態別にその割合を調べ、その割合を用いて、仕事や家事をやめた場合の損失を100%、仕事に影響があると回答した場合の損失割合を50%として、各病態の%予測生産性損失を推定した(付録4)。その結果は前述のとおりであるが、慢性肝炎については、今回の2つの調査結果のバラツキを考えると、大きな差異はなかったと考えら、前回の簡易調査の推定方法は比較的妥当であったと評価できた。

3. 慢性肝炎以外の生産性損失について

今回の調査においては、肝硬変および肝がん患者の対象者が少なく、算出された値からモデルに投入する値を決定する際に検討が必要と思われる。下図は、イタリアの2つの第三次医療機関において慢性肝炎患者1091名の社会的負荷(societal burden)等を調査したものである。

表 1 . 病態別月当り休業日数

	HCV	HBV	Others
肝炎	1.1 (1)	0.7 (1)	1.1 (1)
肝硬変	2.1 (1.91)	1.3 (1.86)	2.4 (2.18)
肝がん	2.3 (2.09)	1.5 (2.14)	2.8 (2.55)
肝移植	3.2 (2.91)	2.2 (3.14)	3.7 (3.36)

(Scalone L. et al, 2015)

休業日数は肝硬変、肝がんが肝炎の 2～3 倍程度となっている。今後のモデルへの投入変数の決定には、このようなものを参考にしながら行うことも一つの方法かと思われる。

E . まとめ

- 1 . 生産性損失の測定ツールでもっとも実績のある WPAI を、肝炎患者会とインターネット肝炎患者パネルの 2 つの集団を用いて、%生産性損失の推定を試みた。
- 2 . 2 つの集団において、年齢が 20 歳以上 60 歳未満、職業が会社員および自営業の者を抽出して分析を行った。
- 3 . 各病態において、回答のバラツキは大きく、慢性肝炎以外の病名においては対象者が少ないために特定の推定値を求めるのは難しく、前回求めた方法による推定値や他の研究を参考にしながら決定していく必要があると思われた。
- 4 . 慢性肝炎の推定値は活動性、非活動性とも、前回の推定値と大きく変わるものではなく、前回の簡便法による推定はそれなりに妥当であったと評価された。

F . 参考文献

- [1] Mitchell RJ, Bates P. Measuring Health-Related Productivity Loss. Popul Health Manag. 2011 April; 14(2): 93–98
- [2] Zhang W, Bansback N, Anis AH. Measuring and valuing productivity loss due to poor health: A critical

review. Soc Sci Med. 2011

Jan;72(2):185-92

- [3] Prasad M, Shih YCT, Wahlqvist P, Shikhar R. A critical review of health-related productivity measures. ISPOR Seventh Annual International Meeting, May 19-22, 2002
- [4] http://www.reillyassociates.net/WPAI_References.html (2015 年 3 月 5 日ダウンロード)
- [5] Scalone L, et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from COME study. BMJ Open Gastroenterology 2015;2:e000025

G . 研究発表

- 1 . 論文発表 なし
- 2 . 学会発表 なし

H . 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

付録 1. Absenteeism(A), Presenteeism(P), Overall Impairment の病名別、平均値および標準偏差 (B型 + C型)

60歳未満 仕事あり(会社員 & 自営業)

男性 WEB調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=63)	.053	.186	.219	.136	.283	.301
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.400	.400	.000	.141	.141
3. 肝硬変非代償性 (n=3)	.083	.200	.242			
4. 肝がん (n=1)	.000	1.000	1.000			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=61)	.019	.054	.070	.089	.125	.156
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=31)	.025	.076	.092	.102	.171	.203
8. その他 (n=20)	.032	.062	.094	.113	.166	.190

男性 患者会調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=54)	.020	.137	.146	.101	.241	.260
2. 肝硬変代償性 (n=14)	.032	.121	.141	.074	.226	.233
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=9)	.061	.189	.218	.163	.267	.304
5. 非活動性慢性肝炎 (n=9)	.000	.100	.100	.000	.200	.200
6. SVR (n=6)	.000	.217	.217	.000	.349	.349
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

女性 WEB調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=11)	.054	.100	.146	.145	.178	.222
2. 肝硬変代償性 (n=0)						
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=0)						
5. 非活動性慢性肝炎 (n=12)	.000	.038	.038	.000	.096	.096
6. SVR (n=1)						
7. 脂肪肝 (n=1)	.000	.000	.000			
8. その他 (n=5)	.000	.100	.100	.000	.141	.141

女性 患者会調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=12)	.023	.083	.096	.061	.175	.203
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.050	.050	.000	.071	.071
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=1)	.000	.800	.800			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=5)	.000	.040	.040	.000	.089	.089
6. SVR (n=2)	.000	.100	.100	.000	.000	.000
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

TOTAL WEB調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=74)	.054	.171	.207	.137	.269	.289
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.400	.400	.000	.141	.141
3. 肝硬変非代償性 (n=3)	.083	.200	.242			
4. 肝がん (n=1)	.000	1.000	1.000			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=73)	.016	.051	.065	.082	.120	.147
6. SVR (n=1)						
7. 脂肪肝 (n=32)	.024	.074	.089	.000	.067	.067
8. その他 (n=25)	.135	.207	.218	.102	.159	.179

TOTAL 患者会調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=66)	.020	.128	.137	.093	.227	.246
2. 肝硬変代償性 (n=16)	.026	.106	.122	.068	.208	.215
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=10)	.054	.250	.276	.152	.317	.341
5. 非活動性慢性肝炎 (n=15)	.000	.073	.073	.000	.162	.162
6. SVR (n=8)	.000	.188	.188	.000	.300	.300
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

付録 2. Absenteeism(A), Presenteeism(P), Overall Impairment の病名別、平均値および標準偏差 (B型のみ)

60歳未満 仕事あり(会社員 & 自営業)
男性 WEB調査

男性 患者調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=62)	.053	.186	.219	.136	.283	.301
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.400	.400	.000	.141	.141
3. 肝硬変非代償性 (n=1)	.083	.200	.242			
4. 肝がん (n=1)	.000	1.000	1.000			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=60)	.019	.054	.070	.089	.125	.156
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=8)	.025	.076	.092	.102	.171	.203
8. その他 (n=12)	.032	.062	.094	.113	.166	.190

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=41)	.021	.102	.112	.112	.220	.243
2. 肝硬変代償性 (n=11)	.024	.069	.088	.069	.118	.127
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=8)	.054	.130	.156	.152	.134	.201
5. 非活動性慢性肝炎 (n=9)	.000	.078	.078	.000	.199	.199
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

女性 WEB調査

女性 患者調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=11)	.054	.100	.146	.145	.178	.222
2. 肝硬変代償性 (n=0)						
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=0)						
5. 非活動性慢性肝炎 (n=12)	.000	.038	.038	.000	.096	.096
6. SVR (n=1)						
7. 脂肪肝 (n=1)	.000	.000	.000			
8. その他 (n=4)	.000	.100	.100	.000	.141	.141

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=8)	.000	.067	.067	.000	.166	.166
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.050	.050	.000	.071	.071
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=0)						
5. 非活動性慢性肝炎 (n=2)	.000	.000	.000	.000	.000	.000
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

TOTAL WEB調査

TOTAL 患者調査

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=73)	.054	.171	.207	.137	.269	.289
2. 肝硬変代償性 (n=2)	.000	.400	.400	.000	.141	.141
3. 肝硬変非代償性 (n=1)	.083	.200	.242			
4. 肝がん (n=1)	.000	1.000	1.000			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=72)	.016	.051	.065	.082	.120	.147
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=9)	.024	.074	.089	.000	.067	.067
8. その他 (n=16)	.135	.207	.218	.102	.159	.179

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=49)	.018	.096	.105	.102	.211	.231
2. 肝硬変代償性 (n=13)	.020	.067	.083	.064	.111	.120
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=8)	.054	.130	.156	.152	.134	.201
5. 非活動性慢性肝炎 (n=11)	.000	.058	.058	.000	.173	.173
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

付録 3. Absenteeism(A), Presenteeism(P), Overall Impairment の病名別、平均値および標準偏差(C型のみ)

60歳未満+仕事あり(会社員&自営業)
 男性 WEB調査

男性

患者調査

WEB調査はC型なし		
------------	--	--

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=17)	.011	.163	.166	.044	.245	.252
2. 肝硬変代償性 (n=4)	.040	.225	.233	.080	.386	.401
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=1)	.000	.800	.800			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=1)	.000	.200	.200			
6. SVR (n=6)	.000	.217	.217	.000	.349	.349
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

女性

患者調査

WEB調査はC型なし		
------------	--	--

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=7)	.036	.143	.164	.075	.215	.249
2. 肝硬変代償性 (n=0)						
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=1)	.000	.800	.800			
5. 非活動性慢性肝炎 (n=4)	.000	.050	.050	.000	.100	.100
6. SVR (n=0)						
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

TOTAL

患者調査

WEB調査はC型なし		
------------	--	--

	(A) ave	(P) ave	Overall ave	(A)sd	(P) sd	Overall sd
1. 活動性慢性肝炎 (n=24)	.017	.155	.162	.052	.225	.236
2. 肝硬変代償性 (n=4)	.032	.180	.186	.072	.349	.363
3. 肝硬変非代償性 (n=0)						
4. 肝がん (n=2)	.000	.800	.800	.000	.000	.000
5. 非活動性慢性肝炎 (n=5)	.000	.080	.080	.000	.110	.110
6. SVR (n=6)	.000	.167	.167	.000	.287	.287
7. 脂肪肝 (n=0)						
8. その他 (n=0)						

付録4. 前回調査による%予測生産性損失

20 - 60歳男性 (BC合計)	F6'病気が仕事や家事に与えた影響			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	368	93	30	0.156
肝硬変(代償性)	53	14	8	0.200
肝硬変(非代償性)	14	5	10	0.431
肝臓がん	26	19	13	0.388
慢性肝炎(非活動性)	79	8	3	0.078

20 - 60歳女性 (BC合計)	F6'病気が仕事や家事に与えた影響			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	325	108	37	0.194
肝硬変(代償性)	30	16	4	0.240
肝硬変(非代償性)	11	6	5	0.364
肝臓がん	4	4	0	0.250
慢性肝炎(非活動性)	119	13	4	0.077

20 - 60歳男性 (C型肝炎)	F6'病気が仕事や家事に与えた影響			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	170	45	19	0.177
肝硬変(代償性)	12	6	5	0.348
肝硬変(非代償性)	5	2	3	0.400
肝臓がん	12	9	5	0.365
慢性肝炎(非活動性)	17	5	1	0.152

20 - 60歳女性 (C型肝炎)	F6'病気が仕事や家事に与えた影響			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	164	68	29	0.241
肝硬変(代償性)	6	9	3	0.417
肝硬変(非代償性)	3	3	2	0.438
肝臓がん	1	2	0	0.333
慢性肝炎(非活動性)	35	6	3	0.136

20 - 60歳男女 (C型肝炎)	F6'病気が仕事や家事に与えた影響			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	334	113	48	0.211
肝硬変(代償性)	18	15	8	0.378
肝硬変(非代償性)	8	5	5	0.417
肝臓がん	13	11	5	0.362
慢性肝炎(非活動性)	52	11	4	0.142

20 - 60歳男性 (B型肝炎)	F6'病気が仕事や家事に与えた影響			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	191	47	11	0.139
肝硬変(代償性)	34	5	1	0.088
肝硬変(非代償性)	2	0	3	0.600
肝臓がん	12	10	7	0.414
慢性肝炎(非活動性)	62	2	2	0.045

20 - 60歳女性 (B型肝炎)	F6'病気が仕事や家事に与えた影響			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	144	36	8	0.138
肝硬変(代償性)	4	3	1	0.313
肝硬変(非代償性)	4	1	2	0.357
肝臓がん	2	1	0	0.167
慢性肝炎(非活動性)	83	7	1	0.049

20 - 60歳男女 (B型肝炎)	F6'病気が仕事や家事に与えた影響			%予測生産性損失
	現在も継続	変更または減少	辞めた	
慢性肝炎(活動性)	335	83	19	0.138
肝硬変(代償性)	38	8	2	0.125
肝硬変(非代償性)	6	1	5	0.458
肝臓がん	14	11	7	0.391
慢性肝炎(非活動性)	145	9	3	0.048

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

平成27年度 分担研究報告

リウマチ性疾患患者における 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 右田清志（長崎医療センター）

研究協力者 堀口裕正（国立病院機構本部総合研究センター）

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）

研究要旨

リウマチ性疾患患者は免疫抑制剤等の使用により B 型肝炎ウイルスの再活性化をおこす可能性があり、その予防対策がガイドライン等に示されている。一方、再活性化リスクの定量的評価は十分でなく、費用対効果の観点から発生頻度や予防対策の実態を把握する必要がある。本研究では、国立病院機構（143 病院）の診療情報データベースを用いて、リウマチ性患者の B 型肝炎の再活性化疑いがどの程度生じているのか、また予防対策の実施率はどうかを定量的に評価することにした。本報告書作成段階では、データベースに含まれる 173,925 症例のリウマチ患者を対象に、免疫抑制剤等を使用した患者並びに B 型肝炎の検査や核酸アナログ製剤の使用実態の記述統計を始めたところである。次年度以降、定量的評価並びに再活性化疑い例のカルテ調査を含む研究を継続して行う予定である。

A．研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）のキャリアもしくは既往感染例においては、免疫抑制・化学療法を施行することで HBV DNA 量が急激に増加し、致死的な重症肝炎を発症する場合がある（これを HBV 再活性化と呼ぶ）[1-2]。このような肝炎の場合、劇症化しやすく、症状が出現してから薬物治療を開始しても生命予後が不良である。そのため、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を必要とする患者においては、免疫抑制療法を開始する前に B 型肝炎の検査（HBs 抗原、HBc 抗体）の検査を行い、再活性化のリス

クに応じて、核酸アナログ製剤（エンテカビル）による予防投与もしくは定期的な HBV のモニタリング（HBV DNA 量、AST/ALT 検査）が必要とされている [3]。

一方、リウマチ性疾患患者で免疫抑制療法を必要とする患者は多いものの、実際には再活性化を起こす事例はほとんどなく、HBV 再活性化の対策をどの程度徹底するべきか、医療経済的な側面から見直しが必要と考えられ始めている。どの程度ガイドラインを遵守してスクリーニング、モニタリング、予防投与が行われているか（コスト）また、実際に HBV 再活性化が起こる

可能性はどの程度なのか（リスク）を明らかにすることで、費用対効果（コスト・ベネフィット）の観点から、活性化対策の実情を把握すると共に、活性化対策のあり方を明らかにする必要性が高まってきている。

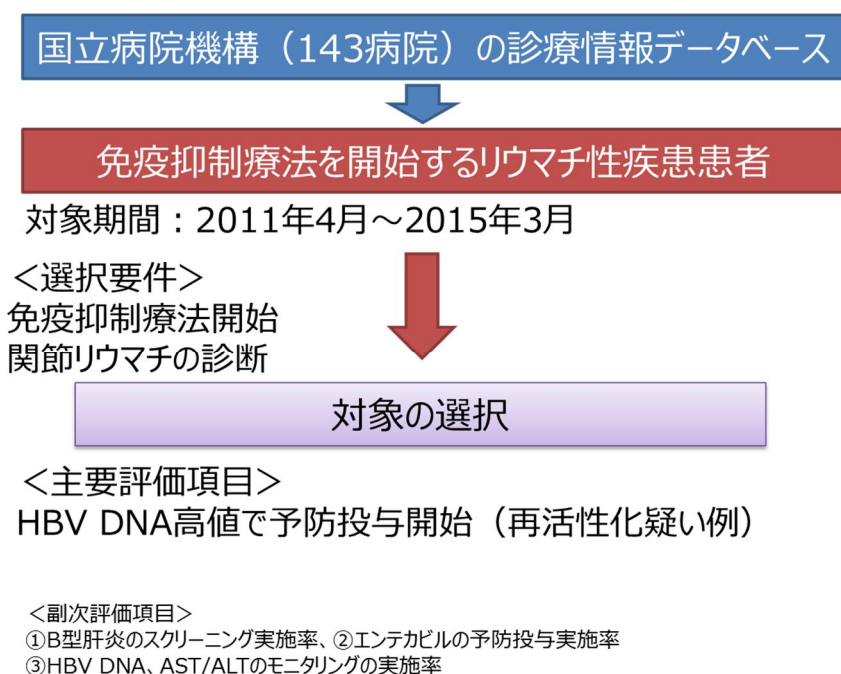
そこで本研究では、国立病院機構のDPCを含む診療情報データを用いて、免疫抑制療法を施行するリウマチ性疾患患者において、再活性化の疑い症例がどの程度存在するのかを明らかにする目的で開始した。また、再活性化を予防するためのスクリーニングやモニタリングの実施状況を確認する。なお、使用するデータベースには検査結果に関する情報が含まれていないため、検査と投薬の内容や実施時期を参考に、B型肝炎のキャリアもしくは既往感染のためエンテカビルの予防投与例、de novoのB型肝炎再活性化疑い例（DNA量上昇のためエンテカビル等投与）、モニタリング実施例の3群に分けて検討を行う。

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）の確認を行う。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）の実施率を評価する（図）。

C．研究結果

報告書作成時点では、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に着手した段階である。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。詳細は、ホームページ（https://www.hosp.go.jp/research/cnt1-0_000040.html）を参照のこと。

以下、報告書作成時点でまとめた対象患者の基本情報について示す。

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。患者背景については表にまとめた。

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。

D . 考 察

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。今後はより詳細な記述統計を

	n	%	Mean	S.D.	MIN	MAX
Age	6,234		64.7	14.3	15	95
SEX（男性）	1,529	24.5%				
免疫抑制療法の内訳（重複あり）						
抗リウマチ薬	4,364	70.0%				
生物学的製剤	2,582	41.4%				
リツキシマブ	206	3.3%				
免疫療法初月の診療						
入院のみ	4,071	65.3%				
外来のみ	2,063	33.1%				
入外	100	1.6%				
B 型 C 型肝炎の診断	3,248	52.1%				
投与症例（重複あり）						
エンテカビル	43	0.69%				
ラミブジン	3	0.05%				
アデホビル	1	0.02%				
INF	3	0.05%				
検査の状況（重複あり）						
HBs 抗原	4,971	79.7%				
HBe 抗原	198	3.2%				
HBV-DNA	1,136	18.2%				

行うと共に、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て行きたい。

参考文献

1. 持田智編 de novo B 型肝炎 HBV 再活性化予防のための基礎知識 医薬ジャーナル社
2. 坪内博仁 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告) 肝臓 50(1):38-42, 2009.
3. 日本リウマチ学会 B 型肝炎ウイルス感染, リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言(2011 年 10 月 17 日改訂)。

E . 研究発表

1 . 論文発表

今後投稿予定 (本報告書時点ではなし)

2 . 学会発表

今後発表予定 (本報告書時点ではなし)

F . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

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
研究分担報告書

肝炎診療のコスト算出に関する研究

研究分担者 池田俊也（国際医療福祉大学薬学部教授）

研究要旨：本研究では、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試みた。

研究方法：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2014年4月～2015年6月のレセプトデータベースを用いて、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10種類の病態を把握し、その医療費を算出した。肝不全については様々な病態が混在しているものと考えられたため、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。

結果：10種類の病態について、1か月当たりのレセプト点数が最も高かったのは肝移植の199,002点、もっとも低かったのは慢性肝炎の5,373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。

まとめ：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。

A. 研究目的

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は、その基礎的情報として、各病態に対応した医療費を算出する必要がある。

先行研究では、標準的な診療のモデルを作成し各診療行為の価格を積み上げたものや、1医療機関におけるレセプト調査を行ったものなど

がみられるが、実診療とのかい離の可能性や、特定の医療機関における診療の特性などが反映されている可能性がある。

そこで今回は、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うことを目的とした。

B. 研究方法

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。

これらの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把握し、その医療費を算出把握することを目的とした。具体的には、表1に示したルールに従い、10種類の病態について一ヶ月あたりの医療費を算出した。ある患者について同一月に複数の病態に該当する場合には、あてはまる病態の中で表1の(10), (1), (2), (7), (8), (6), (4), (5), (3), (9)の順でいずれか一つに該当するものとした。例えば、(7)肝移植と(6)肝がんの両方に該当する場合には(7)肝移植のみに該当するものとした。

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。

(倫理面への配慮) 提供されたレセプトデータは匿名化処理がなされており、受診した医療機関名についても提供を受けていない。さらに、集計値のみについて公表を行うこととし、個人情報やプライバシーの保護に関して万全の配慮を行った。

なお、本研究は国際医療福祉大学倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号15-Ig-106)。

C. 研究結果

抽出に用いた患者の母数は表2の通りであり、健康保険組合より収集したデータであることが

ら高齢者の数が少ない傾向が認められた。

各病態の患者数と年齢を表3に、ひと月あたりのレセプト点数を表4に、一人ひと月あたりのレセプト枚数を表5に示した。慢性肝炎の患者数が最も多く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。

なお、ICD小分類コードK72の患者を肝不全に分類したが、その標準病名に含まれる患者の大部分は急性肝炎であった(表6)。

肝不全を除いた9種類の病態での集計結果を表7～9に示した。

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10種類の病態での集計結果を表10・11、治療期間中だが受診していない月を0点とした上で肝不全を除いた9種類の病態での集計結果を表12・13に示した。

D. 考察

保険者から収集されたレセプトは、患者が複数施設を受診した場合であってもすべての受診情報が把握可能であり、より網羅的な情報源になりうる。しかし、肝炎に関連する診療以外の費用も含まれることとなり、これらの費用をどのように扱うかが課題となる。今回はすべての医療費について集計を行ったが、肝炎とは明らかに関連のない疾患については除外すべきとの考え方もあることから、今後、その取り扱いについてさらに検討が必要である。

また、代償性肝硬変や肝移植については症例数がきわめて少なかったことから、他の情報源等を用いたさらなる検証が必要と考えられた

また、レセプトに付与された病名が実際の病

態を正確に反映していない可能性もあることから、今後、集計の方法について再検証の必要があると考えられる。

E．結論

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。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 肝炎に関連する各病態の把握方法

集計項目	傷病・診療行為
(1) B型肝炎で抗ウイルス療法実施中(インターフェロン、エンテカビル、ラミブジン、アデホビル、テノホビルのいずれかが投与されている)の患者	ICD10 小分類 B16 または細分類 B181(ただし標準病名: B型劇症肝炎はのぞく)
(2) C型肝炎で抗ウイルス療法実施中(インターフェロン、リバビリン、テラプレビル、シメプレビル、パニプレビル、アスナプレビル、パリタプレビル、ダクラタスビル、レジパスビル、オムビタスビル、ソホスプレビル のいずれか(合剤を含む)が投与されている)の患者	ICD10 細分類 B171、B182
(3) 慢性肝炎の患者	ICD10 小分類 K73
(4) 代償性肝硬変の患者	標準傷病名 代償性肝硬変
(5) 非代償性肝炎(黄疸、腹水、脳症等)の患者	標準傷病名 非代償性肝硬変
(6) 肝がんの患者	ICD10 小分類 C22 または細分類 C787
(7) 肝移植の患者	診療点数早見表区分コード K697-5、K697-7
(8) 肝移植後の患者	ICD10 細分類 T864、Z944
(9) 肝不全の患者	ICD10 小分類 K72
(10) B型劇症肝炎の患者	標準病名: B型劇症肝炎

表2 分析の母数（年齢は2015年6月時点）

年齢階層別	全体	男性	女性
00 - 04 歳	199,755	102,654	97,101
05 - 09 歳	194,816	99,716	95,100
10 - 14 歳	196,012	100,720	95,292
15 - 19 歳	211,136	113,171	97,965
20 - 24 歳	233,605	136,857	96,748
25 - 29 歳	229,645	141,673	87,972
30 - 34 歳	247,970	141,839	106,131
35 - 39 歳	265,746	144,573	121,173
40 - 44 歳	308,053	164,384	143,669
45 - 49 歳	273,895	149,826	124,069
50 - 54 歳	232,125	131,337	100,788
55 - 59 歳	179,599	101,622	77,977
60 - 64 歳	142,737	83,848	58,889
65 - 69 歳	70,075	39,624	30,451
70 歳以上	31,440	14,869	16,571

表3 患者数と年齢

	患者数	年齢			
		平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1,742	44.79	74	12	45
(2) C型肝炎患者	541	51.54	74	18	53
(3) 慢性肝炎の患者	18,825	46.41	74	0	47
(4) 代償性肝硬変の患者	18	51.61	67	17	54
(5) 非代償性肝炎の患者	195	53.10	74	0	55
(6) 肝がん患者	2,367	54.25	75	0	56
(7) 肝移植患者	11	14.00	49	0	4
(8) 肝移植後の患者	130	20.37	64	0	11
(9) 肝不全の患者	1,840	39.49	74	0	42
(10) B型劇症肝炎の患者	5	34.60	72	20	26

表4 ひと月あたりのレセプト点数

	ひと月あたりのレセプト点数			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	15,780.46	326,813	2,742	11,596
(2) C型肝炎患者	41,349.35	370,535	2,687	42,266
(3) 慢性肝炎の患者	5,373.48	766,454	72	2,404
(4) 代償性肝硬変の患者	15,648.17	87,488	282	4,071
(5) 非代償性肝炎の患者	21,469.03	366,117	100	8,351
(6) 肝がん患者	31,140.29	317,244	73	19,837
(7) 肝移植患者	199,002.15	502,425	90,379	167,596
(8) 肝移植後の患者	24,168.25	249,109	905	15,502
(9) 肝不全の患者	16,664.22	697,454	73	3,937
(10) B型劇症肝炎の患者	19,368.54	27,413	7,422	18,857

表5 一人ひと月あたりのレセプト枚数

	一人ひと月あたりのレセプト枚数			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1.43	6	1	1.2
(2) C型肝炎患者	1.58	6	1	1.3
(3) 慢性肝炎の患者	1.54	13	1	1.3
(4) 代償性肝硬変の患者	1.75	3	1	1.7
(5) 非代償性肝炎の患者	1.68	5	1	1.5
(6) 肝がん患者	1.78	6	1	1.7
(7) 肝移植	1.66	3	1	1.7
(8) 肝移植後の患者	1.62	4	1	1.4
(9) 肝不全の患者	1.79	8	1	1.5
(10) B型劇症肝炎の患者	1.45	2	1	1.4

表6 肝不全患者の標準病名別患者数

ICD10 細分類コード	ICD10 細分類名	標準病名	患者数
K720	急性及び亜急性肝不全	亜急性肝炎	9
K720	急性及び亜急性肝不全	急性肝不全	54
K720	急性及び亜急性肝不全	急性肝萎縮	0
K720	急性及び亜急性肝不全	急性肝炎	1,448
K721	慢性肝不全	慢性肝不全	77
K729	肝不全、詳細不明	肝細胞性黄疸	7
K729	肝不全、詳細不明	肝不全	287
K729	肝不全、詳細不明	肝萎縮	3
K729	肝不全、詳細不明	肝性昏睡	12
K729	肝不全、詳細不明	肝性脳症	494
K729	肝不全、詳細不明	肝壊死	0

表7 患者数と年齢（肝不全を除いた場合）

	患者数	年齢			
		平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1,742	44.79	74	12	45
(2) C型肝炎患者	541	51.54	74	18	53
(3) 慢性肝炎患者	18,825	46.41	74	0	47
(4) 代償性肝硬変患者	18	51.61	67	17	54
(5) 非代償性肝炎患者	195	53.10	74	0	55
(6) 肝がん患者	2,367	54.25	75	0	56
(7) 肝移植患者	11	14.00	49	0	4
(8) 肝移植後の患者	130	20.37	64	0	11
(10) B型劇症肝炎の患者	5	34.60	72	20	26

表8 ひと月あたりのレセプト点数（肝不全を除いた場合）

	ひと月あたりのレセプト点数			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	15,780.46	326,813	2,742	11,596
(2) C型肝炎患者	41,349.35	370,535	2,687	42,266
(3) 慢性肝炎患者	5,373.48	766,454	72	2,404
(4) 代償性肝硬変患者	15,648.17	87,488	282	4,071
(5) 非代償性肝炎患者	21,469.03	366,117	100	8,351
(6) 肝がん患者	31,140.29	317,244	73	19,837
(7) 肝移植患者	199,002.15	502,425	90,379	167,596
(8) 肝移植後の患者	24,168.25	249,109	905	15,502
(10) B型劇症肝炎の患者	19,368.54	27,413	7,422	18,857

表9 一人ひと月あたりのレセプト枚数（肝不全を除いた場合）

	一人ひと月あたりのN数（レセプト枚数）			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1.43	6	1	1
(2) C型肝炎患者	1.58	6	1	1
(3) 慢性肝炎患者	1.54	13	1	1
(4) 代償性肝硬変患者	1.75	3	1	2
(5) 非代償性肝炎患者	1.68	5	1	2
(6) 肝がん患者	1.78	6	1	2
(7) 肝移植患者	1.66	3	1	2
(8) 肝移植後の患者	1.62	4	1	1
(10) B型劇症肝炎の患者	1.45	2	1	1

表 1 0 治療期間（脱落の場合は脱落までの期間）

	患者数	a.治療期間 (レセ発生 無月含む)	b. aのう ち、レセ プト発生 月数	患者の治療期間			
		人月	人月	平均	最大	最小	中央値
(1) B 型肝炎患者	1,742	21,021	11,026	12.07	15	1	14
(2) C 型肝炎患者	541	4,548	2,724	8.41	15	1	8
(3) 慢性肝炎の患者	18,825	205,955	118,272	10.94	15	1	13
(4) 代償性肝硬変の 患者	18	119	75	6.61	15	1	5
(5) 非代償性肝炎の 患者	195	1,814	1,234	9.30	15	1	11
(6) 肝がん患者	2,367	21,455	14,114	9.06	15	1	10
(7) 肝移植患者	11	93	91	8.45	12	3	10
(8) 肝移植後の患者	130	1,529	997	11.76	15	1	14
(9) 肝不全の患者	1,840	15,536	4,864	8.44	15	1	9
(1 0) B 型劇症肝炎の 患者	5	38	24	7.60	15	2	7

表 1 1 ひと月あたりのレセプト点数（レセプトのない月は 0 点として計算）

	ひと月あたりのレセプト点数 (レセプトのない月は 0 点として計算)			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B 型肝炎患者	9,199.85	322,669.00	251.07	5,063.50
(2) C 型肝炎患者	31,618.76	370,535.00	206.69	28,333.67
(3) 慢性肝炎の患者	3,304.64	766,454.00	4.87	1,302.50
(4) 代償性肝硬変の 患者	12,053.98	87,488.00	282.00	2,162.83
(5) 非代償性肝炎の 患者	17,970.96	366,117.33	8.33	6,162.75
(6) 肝がん患者	25,467.20	317,243.50	4.87	14,295.53
(7) 肝移植患者	197,451.92	502,425.25	82,847.50	167,596.25
(8) 肝移植後の患者	18,170.92	249,109.20	82.27	9,772.61
(9) 肝不全の患者	9,665.15	561,541.00	4.87	1,190.20
(1 0) B 型劇症肝炎の 患者	14,489.25	24,682.71	5,036.73	16,447.80

表 1 2 治療期間（肝不全を除いた場合、脱落の場合は脱落までの期間）

	患者数	a.治療期間 (レセプト発生 無月含む)	b. aのうち、レセ プトが発生月数	患者の治療期間			
		人月	人月	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	1,742	21,028	11,026	12.0711 83	15	1	14
(2) C型肝炎患者	541	4,573	2,724	8.45286 5	15	1	8
(3) 慢性肝炎患者	18,825	206,166	118,272	10.9517 13	15	1	13
(4) 代償性肝硬変患者	18	121	75	6.72222 2	15	1	4.5
(5) 非代償性肝炎患者	195	1,864	1,234	9.55897 4	15	1	12
(6) 肝がん患者	2,367	21,513	14,114	9.08872	15	1	10
(7) 肝移植患者	11	93	91	8.45454 5	12	3	10
(8) 肝移植後の患者	130	1,529	997	11.7615 38	15	1	14
(10) B型劇症肝炎の患者	5	38	24	7.6	15	2	7

表 1 3 ひと月あたりのレセプト点数（肝不全を除いた場合、レセプトのない月は0点として計算）

	ひと月あたりのレセプト点数 (レセプトのない月は0点として計算)			
	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎患者	9,190.82	322,669.00	251.07	5,062.01
(2) C型肝炎患者	31,432.59	370,535.00	206.69	28,016.80
(3) 慢性肝炎患者	3,261.15	766,454.00	4.87	1,301.13
(4) 代償性肝硬変患者	8,813.68	57,090.00	282.00	2,162.83
(5) 非代償性肝炎患者	16,062.92	366,117.33	8.33	5,577.53
(6) 肝がん患者	25,408.26	317,243.50	4.87	14,246.53
(7) 肝移植患者	197,451.92	502,425.25	82,847.50	167,596.25
(8) 肝移植後の患者	18,170.92	249,109.20	82.27	9,772.61
(10) B型劇症肝炎の患者	14,489.25	24,682.71	5,036.73	16,447.80

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 型肝炎の医療経済評価モデル

～慢性肝炎の線維化ステージを考慮した自然歴モデルの構築と妥当性の検証～

研究分担者 石田 博（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学 教授）
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）
研究協力者 猪飼 宏（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学 准教授）
研究協力者 末永利一郎（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学）

研究要旨： C 型慢性肝炎についての抗ウイルス療法の費用対効果を行う際に基盤となる自然歴モデルについて、慢性肝炎を 1 ステージとしたモデル（CH モデル）と線維化の進展を考慮したモデル（F モデル）による費用対効果に与える影響について検討を行った。自然歴モデルは Markov モデルを用い、前者では慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、死亡、後者では、慢性肝炎をその線維化により F0、F1、F2、F3 のステージに分類して構築した。また、その推移確率は、文献データに基づいて適用した。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。それらのモデルを 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。

A . 研究目的

C 型慢性肝炎（CHC）に対する抗ウイルス療法では難治性の 1 型でも近年の治療薬の進歩により 90～100%の持続的ウイルス反応（SVR）が得られるようになった。しかし、高い治療効果とともに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。

CHC のような長期経過の費用対効果の推定では、一般に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。そのモデルは、臨床的な妥当性の検討から病態の進展を健康病態（health state）として表し、遷移確率を適用して構築した後、既存のコホート研究等と比較することで、モデルの外的妥当性を

検証することが行われる。

一方、CHC の自然歴モデルでは、従来、慢性肝炎を一つの病態ステージとして、肝硬変（LC）や肝細胞癌（HCC）などの進行病態への遷移を考慮したモデルとなっていたが [1] CHC は、線維化の進展により、肝細胞癌の発症率が異なり、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、その線維化の病態推移を考慮した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。 [2]

そこで、今回、従来の慢性肝炎を一つの病態ステートとした自然歴モデル（CH モデル）と、線維化ステージの進展を考慮した自然歴モデル（F モデル）を構築し、そ

の外的妥当性の検証と抗ウイルス療法の費用対効果分析に対する影響について報告する。

B. 研究方法

1) 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。(図 1)

モデルにおける線維化ステージの遷移以外の遷移確率は、国内の文献データ、および、全国肝癌追跡データを適用したが、今回、F ステージ、および肝硬変からの肝細胞癌の発症率は Yoshida H らのコホート研究の結果を用いた。[3]

線維化ステージの遷移確率は、Thein HH らのシステマティックレビューの結果を適用した。[4] すなわち、遷移確率を全体でメタ解析を行った結果(全研究からの結果：固定値 1、感染期間が 20 年以上の結果：固定値 2)と多変量回帰モデルでの推定値(多変量推定値)を用いた。(表 1)

2) 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 として、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。[5] また、F モデルにおいては F4→F3、F3→F2 と線維化の退縮を考慮した。[6] その病態遷移図を図 2 に示す。

治療モデルにおける病態毎の費用、QOL 値については厚生労働省研究班のデータを用いた。[7,8] なお、F0～F3 における、効果、年間費用と QOL 値は慢性肝炎と同等とした。モデルは TreeAge Pro 2015(TreeAge software,inc.) 上で構築を行った。

3) モデル構造の妥当性の検証

今回構築した自然歴モデルの妥当性について、次の 4 群での比較を行った。すなわち、従来の研究班の自然歴モデルで肝細胞癌への移行確率のみ修正したもの(CH モデル)、線維化ステージモデルで固定の遷移確率によるもの(F-固定値 1 モデルと F-固定値 2 モデル)、線維化ステージモデルで多変量アルゴリズムによる遷移確率によるもの(F-多変量モデル)である。

内的妥当性の検証後に既存のコホート研究との比較による外的妥当性の検証を行った。外的妥当性については Kasahara A. らの生存率 [9]、Ikeda K らの肝硬変の累積発症率 [10]、Yatsushashi H らの肝細胞癌の累積発症率 [11] との比較を行った。それぞれの検証では、モデルのパラメータに各々の論文のコホートの年齢、性比、F ステージ比を当てはめた。さらに多変量モデルでは、Ikeda K らのコホートのように輸血歴、大量飲酒者の割合がわかっている場合はその値を用い、それ以外のパラメータについては、それぞれのパラメータの取り得る範囲を予め設定して、最も良いものを採用した。

また、生存率ではマルコフコホート解析、累積発症率については試行毎のランダムウォークのマイクロシミュレーション(1,000,000 回の試行)を行い検討した。

結果は、論文内に記載された 5,10,15 年での率、および、それぞれの論文の図(グラフ)を Grab it!(Datatrend Software, Inc.)を用いて読みとり再現したものと比較した。

4) モデル構造の違いによる影響の検証

本研究ではモデル構造の違いがそれを用いた抗ウイルス療法等の費用対効果分析の結果にどの程度影響するかを検証する目的で、Simeprevir + Peginterferon + Ribavirin(SPR)と Sofosbuvir + Ledipasvir (SOFLDV)の費用対効果を検討した。その効果について、この両薬剤については、直接比較をした無作為化比較試験は国内外ともに報告を見いだせなかったこと、両剤

の純粋な費用対効果ではなくモデルの違いによる影響の度合いを確認する目的であることから、国内第3相試験の結果 [12,13] を直接用いて、モデル構造の違いの影響を確認することにした。(表2)

治療対象のコホートは、上記の Ikeda K らの論文のコホートと同じく設定し、SPR においては投与初期に入院医療費を含めた。[14] また、年間の割引は2%とした。

C. 結果

1) 自然歴モデルの妥当性の検証

内的妥当性の検証として、Thein HH らの研究と同様に F-固定値モデルで F0 のコホートを 20 年、30 年間フォローした後の肝硬変の累積発症率は 20 年で 18.1%、30 年で 41.9%と推定され、Thein らの推定の 16% (95%信頼区間: 14~19%)、41%(36-45%)と類似した結果を得た。

Kasahara A.らの研究のコホートの生存率とモデルで推定された生存率の比較を図3に示す。論文における5年後および10年後の生存率は各々、0.953、0.771であったが、F-固定値1および2モデルでは各々、0.930、0.780、および、0.931、0.787に対し、F-多変量モデルでは感染期間25年、輸血歴割合0.7、ジェノタイプ1型0.6、大量飲酒者割合0.4、薬物注射割合0とした際に0.929、0.777となり、6~12年でコホートとほぼ類似の生存率が得られた。一方、CHモデルでは各々、0.939、0.818と6年目以降で生存率が高く推定される結果であった。

Ikeda K.らの研究による肝硬変の累積発症率の結果を図4に示す。コホートの5年、10年、15年の発症率は、各々、0.076、0.217、0.322であったが、F-固定値モデル1および2モデルでは、各々、0.226、0.428、0.586、および、0.166、0.323、0.459と高値となったのに対し、F-多変量モデルでは、感染期間27.5年、ジェノタイプ1型0.8、薬物注射割合0.05とした場合に、各々、0.109、0.215、0.313と10年、15年の発症率はほぼ同率となった。一方、CHモデルでは各々、

0.09、0.173、0.248と8年目以降、低値に乖離した。

Yatsuhashi H.らの累積肝細胞癌発生率の結果を図5に示す。コホートの5年、10年、15年の発症率は各々、0.04、0.18、0.45であったが、CHモデルでは、各々、0.10、0.21、0.31、F-固定値1および2モデルでは、各々、0.08、0.18、0.30および、0.08、0.17、0.26であったのに対し、F-多変量モデルでは15年の発症率を目標に感染期間10年、輸血歴割合0.7、ジェノタイプ1型0.7、大量飲酒者割合0.3、薬物注射割合0とした場合に各々0.10、0.24、0.39となった。いずれも5年目で高値、15年で低値であったが、F-多変量モデルでは、13年目以降で最もコホートに近似した結果となった。

2) 治療歴モデルによる費用対効果への影響

治療効果について、国内第3相試験のSVRをそのまま用いた結果であるが、SPRとSOF/LDVの肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌の進展に対する抑制について表3に示す。肝硬変や非代償性肝硬変への進展はモデルの違いなく、ほぼ、SPRとSOF/LDVのSVRの割合で発症が抑制されているが、肝細胞癌および肝臓病関連死はモデルの違いによって抑制率が異なる結果であった。

費用対効果の基本解析結果を表4に示す。SOF/LDVのSPRに対する増分費用対効果比(ICER)は、CHモデルで550万/QALYとICERの一般的な閾値(500万/QALY)を超えたが、Fモデルでは366万~432万/QALYであった。

D. 考察

長期にわたる費用対効果分析では将来の予測を行うモデルを用いる事が多いが、そのモデルには構造やパラメータ、及びその前提などの透明性と、そのモデルがいかに正確に予測できるかの妥当性が求められる。[15]

CHCは慢性炎症により、感染期間が長期化とともに線維化が進展し、また、線維化

の進行とともに肝細胞癌の発生率が高くなる。そのため、より正確なモデルとするには、線維化ステージの進展をモデルの中に組み入れることは face validity(外観妥当性)の点で臨床的に受け入れやすく、最近の欧米の CHC の費用対効果などで多く用いられている [2] また、これにより線維化退縮等の治療効果も考慮することが可能となり、従来 of CH を一つの病態としたモデルよりも有用と考えられる。

なお、構築した CHC 線維化モデルにおいては、欧米のものよりも高い肝細胞癌発症率を採用しているが、Yatsushashi H らの研究結果との比較結果や従来のガイドライン等のコンセンサス [16] に合致していることから妥当なものと考えられた。

今回、国内のコホート研究との比較により構築したモデルの external validity(外的妥当性)の検証を行ったところ、特に多変量モデルは、HCV 感染期間などのパラメータの調整によりコホートと近似した結果が得られることが示され、今回構築したモデルが、我が国の費用対効果解析の基盤となる自然歴モデルとして活用可能と考えられた。

一方、費用対効果などの個々の問題にモデルを適用する際に、対象とするコホート集団の線維化ステージ構成を初めとする特性を得る事は容易ではないと考えられ、既存の疫学的な研究等からそれらを推測することが今後の課題である。特に今後の C 型慢性肝炎に対する治療等の介入の費用対効果を検討する場合、対象とする患者集団の高齢化にともない、コホートの線維化ステージの構成割合の推測や感染からの期間などの F ステージ遷移確率に関連した要因の考慮が重要と考えられる。

今回の 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を示す結果であった。

最近、昨年までに検討を行った Teraprevir あるいは Simpervir + Pegylatedinterferon

+ Ribavirin、および、Daclatsvir + Asunaprevir に加え、Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir, Sofosbuvir + Ledipasvir といったインターフェロンを使用しない抗ウイルス薬が続々と保険収載されたが、従来薬と直接比較した RCT がなく、その費用対効果についての解析は今後の課題とした。今回の検討の結果から、その基盤となる自然歴モデルでの違いの費用対効果分析への影響が大きいことから、より妥当性の高いモデルをもとに検討することが重要と考えられた。

E . 参考文献

- [1] 須賀万智 C 型肝炎ウイルスの基本モデルの作成 厚生労働科学研究費補助金「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
- [2] McEwan P, Kim R, Yuan Y. Assessing the cost utility of response guided therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1 in the UK using the MONARCH model. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:53-63. PMID: 23329380
- [3] Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et. al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med.* 1999; 131:174-81. PMID:10428733
- [4] 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; 48(2): 418-31 PMID: 18563841
- [5] Morgan RL, Baack B, Smith BD, et. al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(5Pt 1):329-37. PMID: 23460056
- [6] Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR,

- et. al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011; 54: 396-405. PMID: 21520194
- [7] 池田俊也、小林美庫、下回俊二 ウイルス性肝疾患に係る医療費 厚生労働科学研究費補助金「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
- [8] 杉森裕樹、池田俊也、平尾智広、他 肝炎の効用値に関する研究 厚生労働科学研究費補助金「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
- [9] Kasahara A, Tanaka H, Okanou T, et. al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat*. 2004 Mar;11(2):148-56. PMID: 14996350
- [10] Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et. al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1998;28(6): 930-8. PMID: 9672166
- [11] Yatsunami H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 ;15 Suppl: E111-6. PMID: 10921392
- [12] Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et. al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol*. 2014;61:219-27 PMID: 24727123
- [13] Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, 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. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:645-53. PMID: 25863559
- [14] 石田 博、須賀万智 C 型肝炎ウイルス治療の医療経済評価～ジェノタイプ 1 型 HCV 肝炎に対する新薬の医療経済評価～ 厚生労働科学研究費補助金「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 26 年度報告書
- [15] Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ et. al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making*. 2012 ; 32(5): 733-43. PMID: 22990088
- [16] 日本肝臓学会 C 型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して <https://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/boook04.pdf> (H28 年 3 月確認)

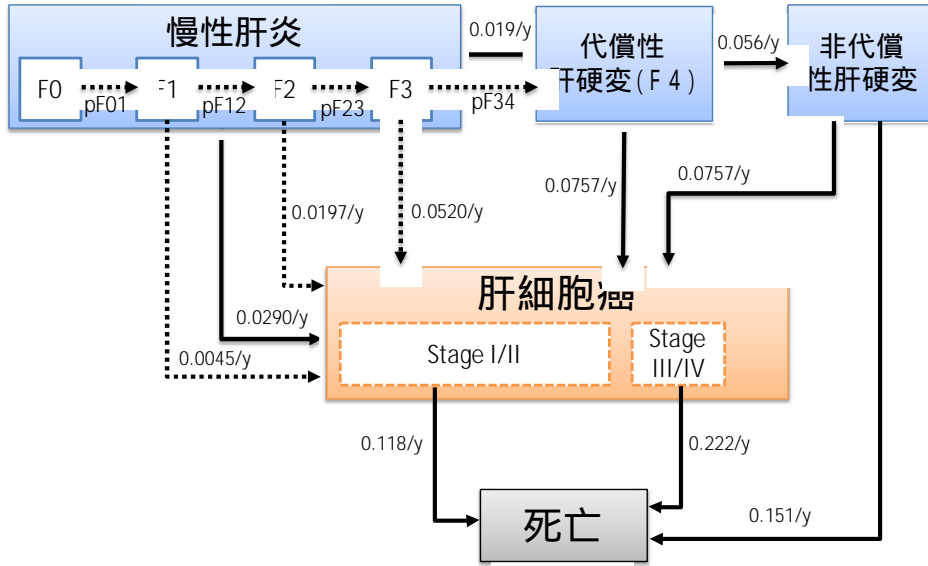
F . 研究発表

- 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

図1. 自然歴モデルの病態遷移図と年間移行確率



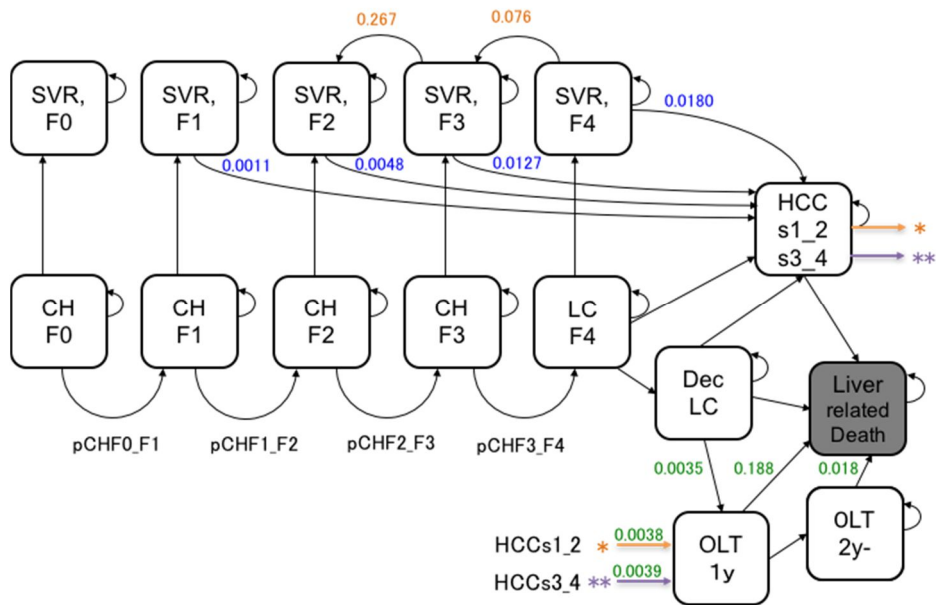
pF01, pF12, pF23, pF34 : 各々、表1のF0→F1, F1→F2, F2→F3, F3→F4(肝硬変)の推移確率を示す。肝細胞癌はstage I/II、stage III/IVに分類している。

表1 線維化ステージ年間遷移確率 (Thein HHら [3])

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)	$\exp[-2.2898 + (0.01689 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.03694 \times \text{感染期間}) + (0.5963 \times \text{薬物注射割合}) + (1.1682 \times \text{輸血感染割合}) - (0.4652 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$

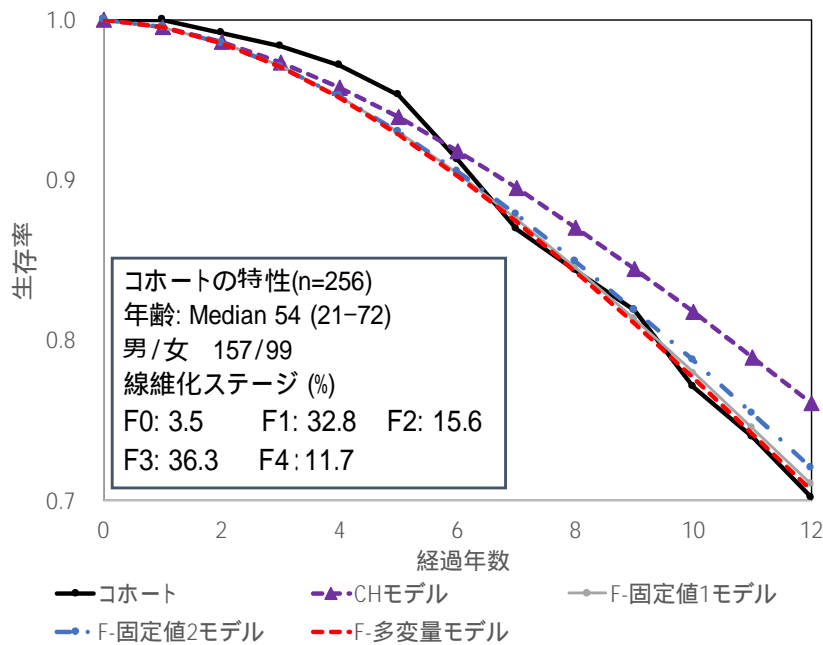
*感染期間 (年) **研究デザイン: 横断研究/後ろ向き研究=1、後ろ向き研究-前向き研究=0
割合: 0~1

図 2：治療モデルにおける病態遷移図



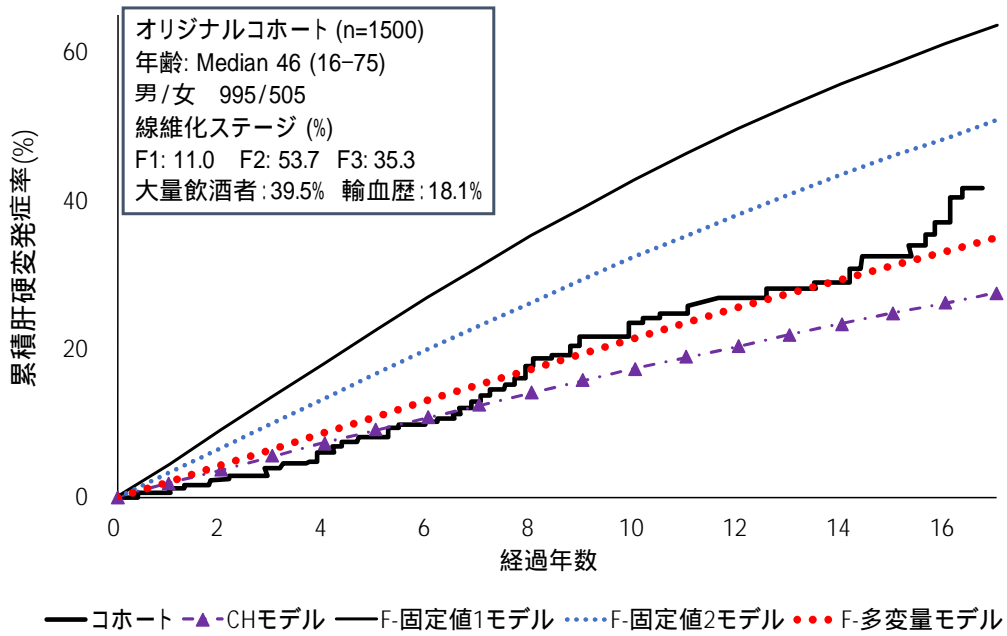
自然歴モデルに SVR 状態を追加し、また、肝移植を追加している。SVR では、F3、F4(肝硬変)で線維化の退縮を想定し、また、肝細胞癌の発生率は線維化ステージ毎に自然歴における発症率をもとに推定した値を用いている。

図 3. モデルによる生存率比較



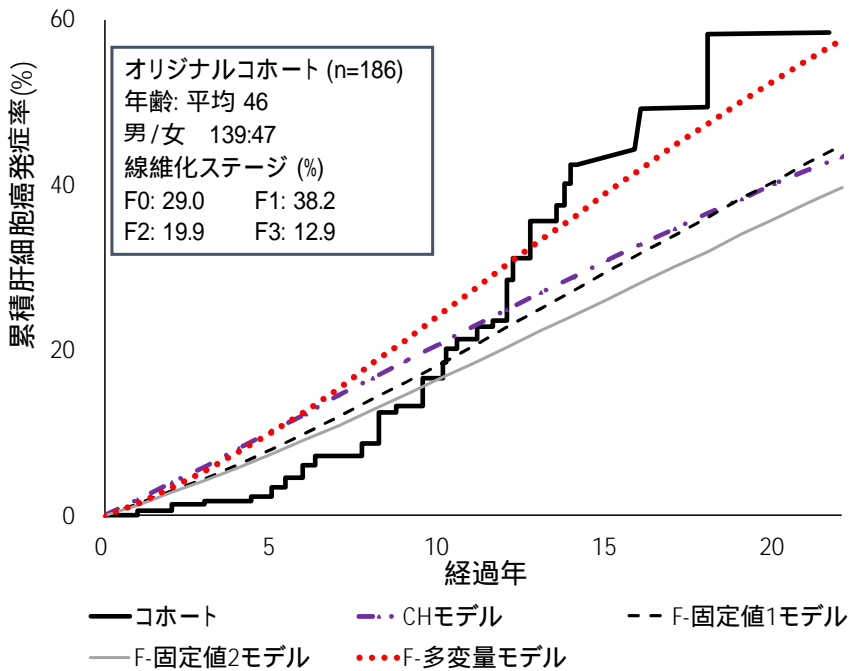
コホートの曲線は、Kasahara K らの論文の図を Grab it! を用いて作成した。

図 4. モデルによる累積肝硬変発症率の推定



コホートの曲線は、Ikeda K らの論文の図を Grab it! を用いて作成した。

図 5. モデルによる累積肝細胞癌発症率の推定



コホートの曲線は、Yatsuhahi H らの論文の図を Grab it! を用いて作成した。

表2 治療効果比較 SPR(Simeprevir+PegInterferon+ Ribavirin) vs. SOF/LDV(Sofosbuvir+Ledipasvir)

	Hayashi N CONCERTO-1 (J.Hapatology 2014;61:219-227) PMID:24727123				Mizokami M (Lancet Infect Dis. 2015;15:645-53) PMID : 25863559			
	PR* 48W		Simeprevir12W+ PR 24W		Ledipasvir- sofosbuvir 12 w		Ledipasvir- sofosbuvir plus ribavirin 12 w	
	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate
患者数	60		123		171		170	
患者特性								
平均年齢 (範囲 or SD)	54.5	(30-69)	56	(23-69)	60	(9.2)	59	(9.5)
男性	24	0.40	39	0.32	69	0.40	73	0.43
効果								
SVR12/24	34	0.57	109	0.89	171	1.00	167	0.98
副作用による 全薬剤中止	5	0.08	6	0.05	0	0	2	0.01

* Peginterferon (P) + Ribavirin (R)

表3 モデル別の肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝臓関連死の割合（コホート：1万人のジェノタイプ1型C型慢性肝炎患者）

モデル & 治療	肝硬変	非代償性肝硬変	肝細胞癌	肝臓病関連死
CHモデル				
No treatment	3450	1232	5342	4893
SPR	394 (0.89)	127 (0.90)	1739 (0.67)	1382 (0.72)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1284 (0.76)	960 (0.80)
F-固定値1モデル				
No treatment	5592	2069	6905	6943
SPR	649 (0.88)	210 (0.90)	1972 (0.71)	1670 (0.76)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1339 (0.81)	1005 (0.86)
F-固定値2モデル				
No treatment	4770	1744	6920	6673
SPR	581 (0.88)	194 (0.89)	1957 (0.72)	1611 (0.76)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1320 (0.81)	963 (0.86)
F-多変量モデル				
No treatment	3662	1374	6620	6077
SPR	414 (0.89)	149 (0.89)	1953 (0.70)	1602 (0.74)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1275 (0.81)	944 (0.84)

括弧内は、それぞれの No treatment と比較した抑制率を示す。

表 4 モデル別の費用対効果結果（割引率 2%/年）

モデル 治療薬	費用	Δ 費用	期待 余命年	Δ期待 余命年	QALYs	Δ QALYs	ICER (/期待余命年)	ICER (/QALY)
CH モデル								
No treat	8,896,000		18.30		14.45			
SPR	6,849,000	(2,047,000)	21.81	3.52	18.75	4.31	Base	
SOF/LDV	10,043,000	3,194,000	22.26	0.45	19.34	0.58	7,082,000	5,497,000
F-固定値1モデル								
No treat	9,300,000		15.54		11.86			
SPR	6,946,000	(2,354,000)	21.40	5.87	18.37	6.51		
SOF/LDV	10,100,000	3,154,000	22.15	0.75	19.23	0.86	4,189,000	3,651,000
F-固定値2モデル								
No treat	9,258,000		16.05		12.37			
SPR	6,941,000	(2,317,000)	21.46	5.41	18.42	6.06	Base	
SOF/LDV	10,100,000	3,159,000	22.15	0.69	19.23	0.81	4,553,000	3,915,000
F-多変量モデル								
No treat	9,176,000		16.70		13.00			
SPR	6,932,000	(2,244,000)	21.53	4.84	18.50	5.50	Base	
SOF/LDV	10,100,000	3,168,000	22.15	0.62	19.23	0.74	5,103,000	4,311,000

対象コホートは Ikeda K.らの論文のコホートの特性に基づき、年齢、性比、繊維化ステージ割合を設定した。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

平成27年度 分担研究報告

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と医療経済評価

分担研究者	杉森 裕樹	大東文化大学スポーツ健康科学部健康科学科 教授
分担研究者	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 治療研究部長
分担研究者	正木 尚彦	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター長
研究協力者	四柳 宏	東京大学医学部感染症内科 准教授
研究協力者	田中 篤	帝京大学医学部内科学講座 教授
研究協力者	宗像 将也	大東文化大学スポーツ健康科学部健康科学科
主任研究者	平尾 智広	香川大学医学部公衆衛生学・医療管理学 教授
分担研究者	池田 俊也	国際医療福祉大学薬学部薬学科 教授
研究協力者	五十嵐 中	東京大学大学院 薬学系研究科・薬学部 医薬政策学 助教
研究協力者	依田 健志	香川大学医学部公衆衛生学・医療管理学 教授
研究協力者	田倉 智之	大阪大学大学院医学研究科医療経済・産業政策学 教授
研究協力者	小田嶋 剛	日本赤十字社関東血液センター

研究要旨

本年度は、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。昨年度、作成した調査票（個人属性、EQ5D5L、CLDQ、SF8 等からなるアンケート；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）を国立病院機構病院や大学病院を受診した C 型肝炎患者に主治医を介して配付した。回収できた 55 例（平成 27 年 10 月 28 日時点）について、治療前の効用値等について中間的に集計した。

A. 研究目的

近年、肝炎治療法の大きな進歩があり、平成 27 年 12 月改訂版の「C 型肝炎治療ガイドライン第 4.1 版」では、従来のペグインターフェロン・リバビリン+シメプレビル 3 剤治療 または、ペグインターフェロン・リバビリン+パニプレビル 3 剤治療や、第二世代 3 剤治療法に加えて、平成 26 年 9 月より“インターフェロンフリー療法”と

して、DAA（直接作用型抗ウイルス薬）「ダクラタスビル/NS5A 阻害剤、アスナプレビル/NS3 阻害剤、2 剤併用」、「レディパスビル/NS5A 阻害剤、ソホスブビル/NS5B 阻害剤、2 剤合剤」、「パリタプレビル/NS3 阻害剤、オムビタスビル/NS5A 阻害剤、リトナビル/作用増強剤、3 剤合剤」が、新しい治療薬として加わった。これらは内服薬のみで治療ができ副作用が少ないとされ、患

者負担も軽減され、従来のインターフェロンを中心とする肝炎治療法の患者と比較して、健康関連 QOL が異なる可能性が指摘されている。(Kinder M 2009; Marcellin P et al 2011; Younoss ZM et al 2015) したがって、肝炎の病態ステージごとの効用値の推計も治療法の変遷に合わせて、適宜、再検討し精緻化する必要がある。

さらに、同一の病態ステージの中でも、治療過程で患者個人の QOL は経時的に変化するものであり、より精緻化した効用値推計を行うには、cross-sectional design だけでなく、prospective design による縦断的情報が肝要である。

本年度は、昨年度に作成したアンケート調査票〔Euro-QOL5D5L (EQ-5D5L)、Chronic liver disease questionnaires (CLDQ)、SF8〕を使用して、治療前 (baseline) 時点の結果を中間報告として集計した。

B . 研究方法

1 . 実施期間

アンケート実施予定期間：平成 27 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日 (本報告書の回収状況は平成 27 年 10 月 28 日締切の中間報告)

2 . 実施場所 (調査フィールド選定)

調査責任施設：大東文化大学スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域予防医学
調査協力施設：国立病院機構長崎医療センター、国立病院機構東広島医療センター、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構信州上田医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立病院機構名古屋医

療センター、国立病院機構東名古屋病院、国立病院機構嬉野医療センター、国立病院機構愛媛医療センター、国立病院機構東京病院、国立病院機構岩国医療センター、国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター、国立病院機構熊本医療センター、国立病院機構別府医療センター、国立病院機構まつもと医療センター松本病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療研究センター病院、国立国際医療研究センター国府台病院、東京大学附属病院、帝京大学附属病院の国立病院機構、大学病院の 20 施設

3 . 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

4 . 評価項目 (方法)

EQ-5D5L、CLDQ、SF8、基本属性からなるアンケート調査「C 型肝炎患者さんの病態と生活に関するアンケート調査」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

なお、今回の患者調査の依頼にあわせて、主治医を対象として、「C 型肝炎に対する治療の薬剤名、予定の治療期間についての調査」も依頼し、患者調査用の返信封筒に同封して (患者を介して) 回収することとした。

(倫理面への配慮)

本分担研究は、大東文化大学スポーツ・健康科学研究科研究倫理審査委員会の承認 (K14 - 010) を得た。なお本研究全体は香川大学倫理委員会にて包括的に承認を得ている。また、アンケート受取代行業者に委託して返信用封筒を管理して、個人情報保護に留意した。

C . 研究結果

回収できた 55 例 (平成 27 年 10 月 28 日時点) について、治療前の効用値等について中間的に集計した (表)。

D . 考 察

本調査は、インターフェロンフリー等の最新の C 型肝炎治療を受けている患者を対象として、代表的な肝炎治療施設に於いて、大規模に効用値を調査したわが国はじめての検討の中間報告である。全体としては、概ね、本研究グループによる先行結果 (H23-実用化 (肝炎)・一般-004、「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」主任研究者 平尾智広) の分担報告 (H25 年度 分担研究報告「肝炎の効用値に関する研究」杉森裕樹、他) と同様の結果が認められた。

なお、今回の治療前 (baseline) の C 型肝炎慢性肝炎患者全体における平均効用値は 0.897 であった。これは、先行結果 (H25 年度分担研究報告) における効用値、すなわち C 型肝炎慢性肝炎 (非活動性): 0.876、C 型肝炎慢性肝炎 (活動性): 0.821 よりも若干高い結果となった。また、国外の EQ-5D-3L を用いた先行結果 (Chong et al., 2003) における効用値 (0.76) と比べても高値とな

った。理由として、1) 今回の中間報告時点 (平成 27 年 10 月 28 日締切) では回収数が少ないため偏りの可能性 (とくに本調査対象患者の大部分を占める DAA 治療者が、主治医により慎重に選択された“選択バイアス”の可能性)、2) 病期ステージの誤分類 (misclassification) の可能性等に留意が必要である。

さらに、今回の対象となった C 型肝炎患者の多くは、近年、主治医をはじめとする医療職、患者団体、マスメディア、インターネット等より多くの情報を得ており、近年の C 型肝炎治療の劇的な進歩について認識が急速に深まっている。(ヘルスリテラシーの向上)

下記に示すようなキャンペーンとともに、多くの DAA の著効率に関する情報をもつようになってきた。

- ・「C 型肝炎は飲み薬で治す時代へ」
- ・「C 肝画期的新薬登場!!! ソバルディとハーボニー」
- ・「95%から 100%の著効率と言われる画期的な飲み薬」等 (患者団体ホームページより)

したがって、治療前に期待や希望が先行して (過大評価する場合もある) 本調査の効用値に影響していた可能性にも留意が必要である。

E . 研究発表

- 1 . 論文発表
今後投稿予定 (本報告書時点ではなし)
- 2 . 学会発表
今後発表予定 (本報告書時点ではなし)

F . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

		Baseline(1st)			
		N	Mean	S.D.	Median
SF8					
	Q1:GH	55	49.632	± 5.251	50.71
	Q2:PF	55	48.391	± 5.255	48.52
	Q3:RP	55	48.071	± 6.664	48.47
	Q4:BP	54	51.884	± 8.357	51.75
	Q5:VT	54	50.757	± 5.679	54.48
	Q6:SF	55	46.907	± 8.535	45.23
	Q7:MH	53	49.768	± 6.621	50.28
	Q8:RE	55	47.969	± 7.965	49.07
	SF8・PCS	51	48.291	± 5.797	49.05
	SF8・MCS	51	47.782	± 7.861	48.79
EQ5D5L					
	EQ5D・score	55	0.897	0.138	
CLDQ					
	Fatigue	52	5.1	± 1.1	5.2
	Emotinal function	49	5.4	± 1.1	5.5
	Worry	52	5.2	± 1.4	5.2
	Abdominal symptoms	54	5.8	± 0.9	6.0
	Activity	52	5.7	± 0.9	5.7
	Systemic symptoms	52	5.3	± 1.0	5.4
	CLDQ・Total score	46	5.2	± 0.9	5.4

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
（分担）研究報告書

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の医療経済評価に関する研究

研究分担者 長谷川 友紀（東邦大学医学部社会医学講座）
研究協力者 北澤 健文（東邦大学医学部社会医学講座）
研究協力者 松本 邦愛（東邦大学医学部社会医学講座）

研究要旨

- 【目的】C型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とした肝臓に関する積極的スクリーニングの医療経済評価に用いる分析モデルを検討した。
- 【方法】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。
- 【結果】HCVキャリアから肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝臓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。
- 【考察・まとめ】国は肝炎ウイルス検査により陽性判定となった者を対象としたフォローアップ体制を構築している。AFPやPIVKA-を用いたスクリーニング検査を考慮して医療経済評価を行う必要がある。

A. 研究目的

C型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とした肝臓に関する積極的スクリーニングの医療経済評価に用いる分析モデルを検討した。

B. 研究方法

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¹⁾と、日本肝臓学会の肝臓診療ガイドライン 2013年版²⁾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³⁾に基づいた。

C. 研究結果

肝臓診療ガイドラインでは、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在する者を肝臓の高危険群、B型肝硬変、C型肝硬変患者を超高危険群としている。スクリーニング間隔と検査項目については、超高危険群に対して3~4カ月に1回の超音波検査と腫瘍マーカー検査、高危険群に対して6カ月に1回の超音波検査と腫瘍マーカー検査を行うことが提案されている。腫瘍マーカー検査項目として、AFP、AFP-L3分画及びPIVKA-が挙げられている。そして、超音波検査で結節性病変が新たに指摘された場合、dynamic CTあるいは、dynamic MRIを撮像し、鑑別診断を行うとされている²⁾。

厚生労働省のウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業実施要領では、肝炎ウイルス検査において陽性と判定された者を対象とした検査費用の助成内容が示されている。初回精密検査と定期検査が費用助成の対象とされており、定期検査では以下の項目が助成対象項目として挙げられている。血液形態・機能検査（末梢血液一般検査、末梢血液像） 出血・凝固検査（プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間） 血液化学検査（総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、ALP、ChE、 γ -GT、総コレステロール、AST、ALT、LD、ZTT） 腫瘍マーカー（AFP、AFP-L3%、PIVKA-半定量、PIVKA-定量） 肝炎ウイルス関連検査（HCV 血清群別判定等） 微生物核酸同定・定量検査（HCV 核酸定量、画像診断(超音波検査(断層撮影法(胸腹部)))。各検査項目の診療報酬点数を表 1 に示す。

肝癌スクリーニングで実施される検査について、1996 年 6 月から 1997 年 12 月の宮城県立がんセンター肝臓外来通院中の慢性肝疾患患者を対象としたスクリーニング結果に基づく診断精度が報告されている⁴⁾。それによると、PIVKA- α については感度 58.3%、特異度 84.7%であり、AFP については感度 66.7%、特異度 82.5%（カットオフ値 20ng/ml とした場合）とされている。

一方、肝炎から肝癌への移行状況については、1982 年から 1988 年に肝生検を施行した肝硬変を除いた慢性肝炎患者を経過観察した報告⁵⁾ などがある。C 型慢性肝炎患者 140 例（平均観察期間 80 ヶ月）の自然経過観察中、14 例（10%）に肝細胞癌の発生がみられていた。また、線維化の程度が進行すると年間発癌率が増加することも併せて報告されている。線維化の進んだ慢性肝炎患者において肝癌の罹患率が高くなることは、この他にも報告されている^{6、7)}。

本研究班で構築された C 型慢性肝炎から肝癌、死亡に至る病態遷移モデルを参照し、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分析モデル案とした（図 1）。

D. 考察

国はウイルス肝炎患者等の重症化予防推進事業において、2014 年 3 月より陽性者フォローアップ事業を開始した。これにより自治体や医療現場、職場における肝炎ウイルス検査により陽性判定となった者を対象としたフォローアップ体制が構築されており、こうした実態を反映した経済評価が必要である。

参考文献

- 1) 平尾智広：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～25 年度総合研究報告書．2014．
- 2) 一般社団法人日本肝臓学会：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2013 年版．金原出版．東京．2013．
- 3) 厚生労働省：ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業の実施について．http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansen_shou09/pdf/141203-01.pdf
- 4) 小野寺博義、鶴飼克明、鈴木雅貴：肝癌スクリーニングにおける腫瘍マーカーと超音波検査の診断精度．消化器集団検診．36(6)：650-4．1998．
- 5) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M: Incidence of

hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology*. 21(3): 650-5. 1995.

6) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular 22 carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 28(6): 930-8. 1998.

7) Tateyama M, Yatsunami H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the

hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 46(1): 92-100. 2011.

E . 研究発表

1. 論文発表

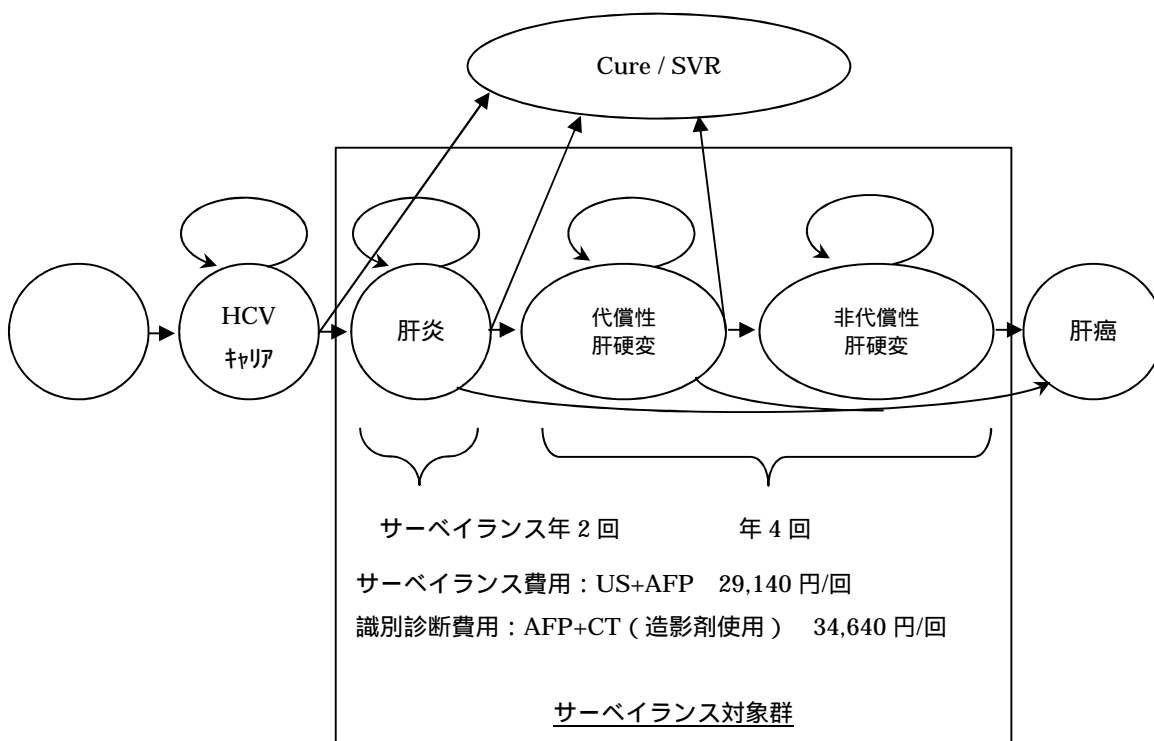
なし

2. 学会発表

なし

F . 知的財産権の出願・登録状況

なし



development of he 図 1 肝癌サーベイランス分析モデル
carcinoma in patients infected with

表 1 ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業における定期検査項目とその診療報酬点数
(単位：点)

血液形態・機能検査	末梢血液一般検査	21
	末梢血液像	(自動機械法) 15 (鏡検法) 25
出血・凝固検査	プロトロンビン時間	18
	活性化部分トロンボプラスチン時間	29
血液化学検査	総ビリルビン	11
	直接ビリルビン	11
	総蛋白	11
	アルブミン	11
	ALP	11
	ChE	11
	- GT	11
	総コレステロール	17
	AST	17
	ALT	17
	LD	11
	ZTT	11
	クレアチニン	11
腫瘍マーカー	AFP	112
	AFP - L3%	190
	PIVKA - II 半定量	150
	PIVKA - II 定量	150
HCV	HCV 血清群別判定	233
	HCV 核酸定量	450
超音波検査	断層撮影法(胸腹部)	530
コンピューター断層撮影	CT 撮影	580
磁気共鳴コンピューター断層撮影	MRI 撮影	920
その他	初診料	282
	免疫学的検査判断料	144
	微生物学的検査判断料	150
	生化学的検査()判断料	144
	血液学的検査判断料	125
計	(CT/MRIを除く)	2,914

平成 26 年度診療報酬点数表に基づく

コンピューター断層撮影 (CT 撮影)(一連につき)

1 CT 撮影

イ 64 列以上のマルチスライス型の機器による場合 1,000 点

ロ 16 列以上 64 列未満のマルチスライス型の機器による場合 900 点

ハ 4 列以上 16 列未満のマルチスライス型の機器による場合 770 点

ニ イ、ロ又はハ以外の場合 580 点

CT 撮影について造影剤を使用した場合は、500 点を所定点数に加算

磁気共鳴コンピューター断層撮影 (MRI 撮影)(一連につき)

1 3 テスラ以上の機器による場合 1,600 点

2 1.5 テスラ以上 3 テスラ未満の機器による場合 1,330 点

3 1 又は 2 以外の場合 920 点

MRI 撮影について造影剤を使用した場合は、250 点を所定点数に加算

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
（分担）研究報告書

肝硬変の疾病費用（Cost of Illness）に関する研究

研究分担者 長谷川 友紀（東邦大学医学部社会医学講座）
研究協力者 北澤 健文（東邦大学医学部社会医学講座）
研究協力者 松本 邦愛（東邦大学医学部社会医学講座）

研究要旨

【目的】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。

【方法】推計には公開されている官庁統計データを用いた。1996年～2014年におけるCOIを算出するとともに、将来推計を行った。将来推計値は固定型推計と変動型推計により求めた。

【結果】COIは1996年の4,437億円から2014年の2,081億円に減少していた。将来推計では、固定型推計では横ばいに推移、変動型推計では減少傾向が続くことが示唆された。

【考察・まとめ】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。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。

A．研究目的

我が国における肝硬変の症例数は40～50万人と推計されている。本研究では、Riceらにより開発された手法¹⁾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。

B．研究方法

COIは入院、外来診療等に係る直接費用、治療によって失われた労働の対価である罹病費用、死亡に伴う人的資本の喪失である死亡費用から構成される。COIの推計には公開されている官庁統計データを用いた²⁾。直接費用の推計には社会医療診療行為別調

査等、罹病費用の推計には患者調査、労働力調査等、死亡費用の推計には賃金構造基本統計調査等をそれぞれ用いた。

1996年～2014年における患者調査実施年（3年間隔）のCOIを算出するとともに、将来推計を行った。将来推計値は先行研究³⁻⁶⁾で用いた固定型推計と変動型推計（線形型推計、対数型推計、混合型推計）により求めた。固定型推計では、健康関連指標（死亡率、人口あたり外来回数、人口あたり入院回数、平均在院日数）を2014年の値に固定し、人口、年齢構成のみが変化すると仮定した。変動型推計では、人口および年齢構成の変化に加え、健康関連指標の推移が現状のペースで今後も継続すると仮定

した。1996年から2014年における各健康関連指標の推移から、項目毎に近似曲線を作成し、2017年以降の各健康関連指標値を推計してCOIを算出した。対数近似により求めたものを対数型推計、線形近似により求めたものを線形型推計とした。混合型推計では、各健康関連指標について、対数近似と線形近似の同一年齢階級における決定係数を比較し、係数が高い年齢階級の数が多く示された方の推計を用いた。なお、近似曲線を用いた推計で、将来の予測値が0を下回る場合に最低値を設定した。死亡率・人口当たり外来回数、人口当たり入院回数については、0を下回る直前の値を最低値とした。また平均在院日数については、OECD Health Dataより、8.2日を最低値に設定した。

C. 研究結果

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(表1、図1)。

D. 考察

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。

わが国における肝硬変の成因は肝炎ウイ

ルスによるものが多く、約7割がHCV感染、約2割がHBV感染によるとされる。近年の肝炎治療では、高いウイルス学的著効達成を示す新規開発薬を含めた新しい医療技術が臨床に導入されている。それらは高い治療効果をもたらす一方で、医療費も高額となる。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。

参考文献

- 1) Rice, DP: Estimating the cost of illness. Am J Public Health Nations Health. 57(3):424-40. 1967.
- 2) 松本邦愛、芳賀香代子、花岡晋平、北澤健文、長谷川友紀：部位別がんの疾病費用．日本医療マネジメント学会雑誌．13(1)：2-6．2012．
- 3) Haga K, Matsumoto K, Kitazawa T, Seto K, Fujita S, Hasegawa T: Cost of illness of the stomach cancer in Japan - a time trend and future projections. BMC Health Serv Res. 13: 283. 2013.
- 4) Hayata E, Seto K, Haga K, Kitazawa T, Matsumoto K, Morita M, Hasegawa T: Cost of illness of the cervical cancer of the uterus in Japan -a time trend and future projections. BMC Health Serv Res. 15: 104. 2015.
- 5) Matsumoto K, Haga K, Kitazawa T, Seto K, Fujita S, Hasegawa T: Cost of illness of breast cancer in Japan: trends and future projections. BMC Res Notes. 8: 539. 2015.
- 6) Kitazawa T, Matsumoto K, Fujita S, Seto K, Hanaoka S, Hasegawa T: Cost of illness of the prostate cancer in Japan -a time-trend analysis and

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1. COI 将来推計 (億円)

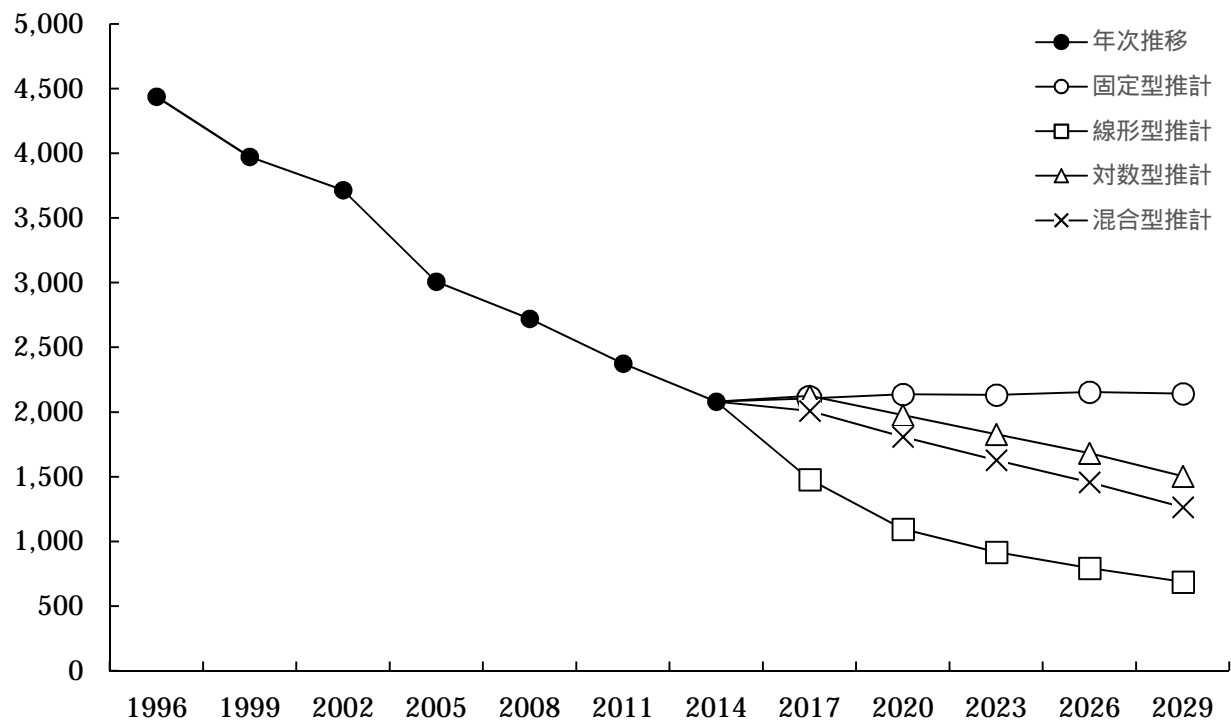


表 1. COI 推計結果 (単位：億円)

	1996	1999	2002	2005	2008	2011	2014
直接費用	677.1	658.7	749.7	439.5	449.4	266.7	289.8
罹病費用	554.1	496.9	301.7	217.0	162.5	147.7	138.0
死亡費用	3,206.3	2,817.5	2,664.2	2,352.0	2,109.3	1,960.9	1,653.3
COI	4,437.5	3,973.1	3,715.7	3,008.5	2,721.2	2,375.3	2,081.2

表 2. 将来推計結果 (単位：億円)

		2017	2020	2023	2026	2029
直接費用	固定型推計	300.9	311.1	320.7	326.0	331.7
	対数型推計	302.8	302.1	298.1	292.7	256.9
	線形型推計	231.5	206.2	181.0	154.9	132.2
	混合型推計	214.9	169.9	138.7	112.2	62.9
罹病費用	固定型推計	138.4	141.1	142.6	143.1	142.1
	対数型推計	116.7	105.0	97.7	90.4	82.7
	線形型推計	87.4	74.6	63.0	52.3	44.4
	混合型推計	88.5	67.2	55.5	45.9	37.5
死亡費用	固定型推計	1,666.2	1,685.5	1,670.3	1,685.9	1,669.5
	対数型推計	1,706.1	1,570.7	1,433.4	1,298.8	1,164.9
	線形型推計	1,161.2	816.0	673.6	586.4	510.6
	混合型推計	1,706.1	1,570.7	1,433.4	1,298.8	1,164.9
COI	固定型推計	2,105.4	2,137.8	2,133.6	2,155.1	2,143.3
	対数型推計	2,125.6	1,977.8	1,829.2	1,681.9	1,504.5
	線形型推計	1,480.1	1,096.9	917.6	793.6	687.3
	混合型推計	2,009.4	1,807.8	1,627.6	1,456.9	1,265.2

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
「我が国のウイルス肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究」
平成 27 年度分担研究報告書

B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果

研究分担者：正木尚彦（国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長）

研究要旨

B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果に関するエビデンスを確認するために、文献検索を行った。最新のメタアナリシスによると、インターフェロン α 治療は肝発がんリスクを有意に低下させるが、全死亡・非代償性肝硬変への進展への抑制効果はなかった。一方、核酸アナログ製剤は肝発がん・全死亡・非代償性肝硬変への進展のリスクすべてを有意に低下させた。核酸アナログ製剤による全死亡抑制効果は非代償性肝硬変においても確認された。以上から、B 型肝炎硬変に対する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。

はじめに

厚生労働科学研究疫学班（研究代表者 広島大学田中純子教授）による推計（2011 年時点）では、わが国には B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアが各々 110～125 万人、100～150 万人存在する¹⁾。B 型肝炎関連では、無症候性キャリアも含めた慢性肝疾患患者数は 2008 年 25 万人、2009 年 29 万人、2010 年 26 万人と推定されており²⁾、HBV キャリアの約 20% が積極的な診療対象であると想定される。そのうち、肝硬変、肝細胞癌に到っている肝病変進行例は 2008 年 2.6 万人、2009 年 3.2 万人、2010 年 2.8 万人と推定されており、各年次ともに 10% 前後である²⁾。これら肝病変進行例では各種合併症による患者 QOL の低下（効用値、

アブセンティーズム、プレゼンティーズム）が大きな社会的課題となっており、高額な治療費による経済的負担（患者、保険者）の問題も含めて、肝病変の進展抑制対策をより効率的に図る必要があることは言うまでもない。

B 型肝炎治療はインターフェロン治療（IFN）、核酸アナログ治療（NUCs）を 2 本柱として進められてきた。本分担研究では、これらの抗ウイルス療法が B 型肝炎硬変患者における各種合併症の発現を抑制し得たか否かについて、最新のエビデンスを中心に概括することとする。

1. 食道静脈瘤出血に対する NUCs の効果
中国の Li らは、食道静脈瘤（EV）を有する B 型肝炎硬変 117 例を対象とし、患者の

意思に基づいて NUCs 投与ないし無治療で 5 年間の経過観察を行った (2005 ~ 2009 年)³⁾。各々 79 例、38 例が登録された (EV 出血に対する既治療例の比率は 47%、45% で有意差なし)。無治療群に比べて NUCs 群では、AST 値/ALT 値/T.Bil 値/PT 秒が有意に低下し、Alb 値/PLT 数が有意に改善した。同時に、門脈径、脾臓面積の上昇が NUCs 群で有意に抑制され ($P < 0.001$ 、 $P = 0.012$)。EV 出血率は NUCs 群で 29.1%、無治療群で 65.8% と前者で有意に低下した ($P < 0.001$)。本邦の門脈圧亢進症学会による EV 判定基準を用いた検討にて、EV スコアの上昇率は EV 未治療例において有意に抑制された ($P = 0.003$)。EV 無出血期間は NUCs 群で有意に延長しており、特にその効果はエンテカビル (ETV)、阿德ホビル投与例で著明であった。

2 . 肝発がんに対する NUCs の効果

台湾の Su らは、無治療群 367 例 (1983 ~ 2008 年) と ETV 投与群 1315 例 (2008 ~ 2014 年) について累積肝発がん率、肝硬変合併症累積発現率、累積死亡率に関する後ろ向き研究を行い、2015 年アメリカ肝臓学会で発表した⁴⁾。累積肝発がん率は ETV 群でオッズ比 0.44 (95% C.I. [0.31-0.62]) と 56% の低下を認めた。同様に、ETV 群では EV 出血、特発性細菌性腹膜炎、肝臓関連死亡および全死亡のすべてを有意に抑制した。

本邦の Hosaka らは、Propensity score matching 法を用いて肝硬変患者における累積肝発がん率を ETV 群 (n=79)、ラミブジン (LMV) 群 (n=49)、無治療群 (n=85) で比較し、5 年累積肝発がん率が各々 7.0%、

22.2%、38.9% と ETV 群 ($P < 0.001$)、LMV 群 ($P = 0.019$) において有意に低下することを報告した⁵⁾。

3 . システマティックレビュー、メタアナリシスによる検討

最近、Lok らは慢性 B 型肝炎に対する抗ウイルス療法に関するシステマティックレビューを行い、特に、抗ウイルス療法群と無治療群とを比較した 7 件の RCTs と 35 件の観察研究に関するメタアナリシスの結果を報告している⁶⁾。RCTs に関するメタアナリシスでは、全死亡、および肝発がんについては有意差を認めなかった。尚、RCT 1 件ずつではあるが、非代償性肝硬変、肝硬変への進展が抗ウイルス療法によりオッズ比 0.44 [0.29-0.68]、0.37 [0.19-0.71] に抑制された。観察研究に関するメタアナリシスでは、肝発がん (オッズ比 0.5 [0.4-0.7]、23 件)、全死亡 (オッズ比 0.6 [0.5-0.8]、23 件)、肝硬変への進展 (オッズ比 0.6 [0.4-0.8]、4 件) は有意に抑制されたが、非代償性肝硬変への進展リスクは低下しなかった (オッズ比 0.7 [0.3-1.9]、6 件)。

抗ウイルス療法のうち、インターフェロン (IFN) - α 治療と無治療を比較した 5 件の観察研究に関するメタアナリシスでは、IFN- α 治療は肝発がんリスクを有意に低下させたが (オッズ比 0.6 [0.4-0.9])、全死亡と非代償性肝硬変への進展は抑制されなかった。一方、LMV 治療と無治療とを比較した 4 件の観察研究に関するメタアナリシスでは、LMV 治療は肝発がん (オッズ比 0.6 [0.4-0.96]、4 件)、全死亡 (オッズ比 0.4 [0.3-0.6]、1 件)、非代償性肝硬変への進展 (オッズ比 0.3 [0.3-0.5]、1 件) のリスクす

べてを有意に低下させた。

非代償性肝硬変に対する LMV 治療と無治療とを比較した観察研究に関するメタアナリシスでは、LMV 治療は全死亡を有意に抑制した（オッズ比 0.5 [0.3-0.8]、2 件）。

おわりに

わが国では新規肝細胞癌の成因として C 型肝炎の比率が漸減しているにもかかわらず、B 型肝炎の比率はこの 20 年間 15%程度と全く変化していない。IFN- α 治療、および NUCs 治療には肝発がん抑制効果があること、特に NUCs 治療には非代償性肝硬変への進展（合併症発現）と全死亡に対する抑制効果もあることから、B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法はより積極的に実施されるべきである。

参考文献

1. 田中純子 . 第 13 回肝炎対策推進協議会配布資料（平成 27 年 2 月 26 日開催）.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10905750-Kenkoukyoku-Kanentaisakusuishinshitsu/0000075723.pdf>
2. Ohisa M, et al. Estimated numbers of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from medical claims from 2008 to 2010 in Japan. *Hepatol Res* 2015; 45:1228-40.
3. Li C-Z, et al. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 28; 19:6849-56.
4. Su T, Kao J. Reduction of hepatocellular carcinoma in hepatitis B-related

cirrhosis patients with long-term entecavir therapy- The final report of C-TEAM study. Abstract ID: 1996. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, CA, November 17, 2015.

5. Hosaka T, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58:98-107.
6. Lok ASF, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63:284-306.

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

非代償性C型肝炎に対するインターフェロンフリー治療法の海外での治療成績

研究分担者 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長）

研究要旨

既に報告されている論文を基に、C型肝炎の治療の変遷、HCV1型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の国内開発試験成績、3.海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の治療成績について概説した。

海外でおこなわれた非代償性肝硬変患者（CTPクラスBとクラスC）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週間治療の開発試験では、SVR率は86%以上と高く、また、CTPクラスBとCの患者のMELD スコアと CTP スコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた。

米国肝臓学会のガイドラインでも非代償性肝硬変患者に対してレジパスビル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おり、2016年2月16日に米国FDAも非代償性肝硬変患者に対するハーボニー治療を承認した。わが国でも早期の開発試験の実施をおこなうことで、非代償性肝硬変患者に対するインターフェロンフリー治療の早期の実用化が望まれる。

A．研究目的

非代償性 C 型肝炎に対するインターフェロンフリー治療法の海外での治療成績を紹介する目的で、C 型肝炎の治療の変遷、HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の国内開発試験成績、海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー）の治療成績について概説した。

B．研究方法

既に報告されている論文を基に、治療成績をまとめた。

C．研究結果

1．C 型肝炎の治療の変遷

1989 年に C 型肝炎ウイルスが発見され、1992 年以後 C 型肝炎の治療法としては抗ウイルス剤であるインターフェロン（IFN）治療が広くおこなわれてきた。その当時の C 型肝炎に対する IFN 治療は従来型 IFN であり、ウイルス駆除率は約 30%と限定的であったが、その後、HCV 遺伝子型、ウイルス量などのウイルス要因、また年齢、性差、肝線維化 stage などの宿主要因により治療効果が異なることが 1990 年代後半には明らかとなった。

2000 年代には週 1 回の持続型のペグインターフェロン（PegIFN）と抗ウイルス剤であるリバビリン（RBV）の併用療法が標準治療となった。従来、難治例と言われている HCV1

型高ウイルス例での PegIFN と RBV の併用療法 48 週間投与でのウイルス駆除率、著効 (Sustained Viral Response:SVR) 率は 50% 前後であった。2011 年に HCV に特異的な第一世代の抗ウイルス剤 (Direct acting Antiviral Agents :DAA s) であるテラプレビル (TVR) が認可され、TVR と PegIFN と RBV の 3 剤併用で 74%、第二世代のシメプレビル (SMV) と PegIFN と RBV の 3 剤併用で SVR 率は 89% にまで上昇した。しかし 2014 年には IFN を用いない内服薬 (DAA s) を組み合わせた IFN フリー治療法が実用化され、80% から 100% の SVR 率が期待されるまでに C 型肝炎の治療法は進歩した。現在、C 型肝炎の抗ウ

イルス療法は IFN フリー治療法が主流であり、IFN は、ほとんど使用されなくなりつつある。2016 年 3 月の時点で、わが国において使用可能な 4 種類のインターフェロンフリー治療法は下記の 4 つである。

HCV1 型に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法 (1) HCV2 型に対するソホスブビル/リバビリン併用療法 (2)

HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤 (ハーボニー) (3)

HCV1 型に対するオムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合剤 (4)

表 1 に 4 つの治療法の違いについてまとめた。

表1.各種インターフェロンフリー治療法の特徴

	治療期間	HCV2型	HCV1型	重度の腎機能低下例	Y93変異あり例	L31変異あり例	Ca拮抗剤の併用
ソホスブビル/リバビリン	12週間	○	X (遠慮外)	X (禁忌)			
ダクラタスビル/アスナプレビル	24週間	X (遠慮外)	○ (HCV1b)	使用可能 (遷移例での本邦での報告あり)	SVR率低下	SVR率低下	
レジパスビル/ソホスブビル (ハーボニー)	12週間	X (遠慮外)	○ (HCV1a/1b)	X (禁忌)	SVR率に影響しない	SVR率に影響しない	
オムニタスビル/パリタプレビル/リトナビル配合剤 (ヴィキラックス)	12週間	X (遠慮外)	○ (HCV1b)	使用可能	SVR率低下	SVR率に影響しない	重篤な副作用報告あり

治療期間が 12 週間か 24 週間か、HCV1 型か 2 型か、HCV1 型でも 1a にも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、Y93 変異と L31 変異の有無と SVR 率、Ca 拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者に対して、どの治療法が可能なのか、望ましいのか

を判断する必要がある。

2 . HCV1 型に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤 (ハーボニー) の国内開発試験成績

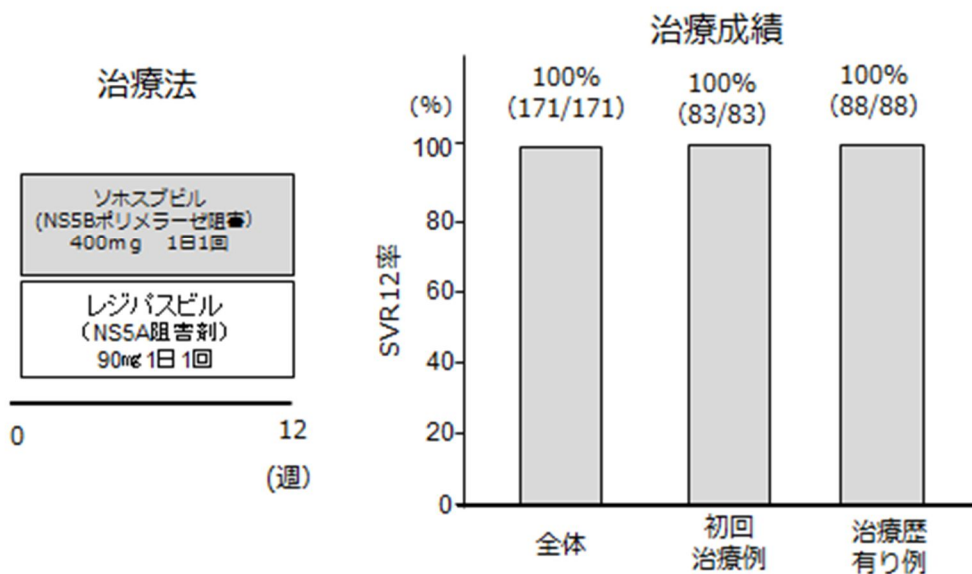
HCV1 型に対するソホスブビル治療ではレジパスビルとの併用で国内開発試験が実施さ

れた。レジパスビルはダクラタスビルと同様のNS5A阻害薬であり投与量は1日1回90mgである。市販薬としては、レジパスビル90mgとソホスブビル400mg配合剤としてハーボニーと命名され2015年9月以後、その使用が可能となっている。ハーボニーの治療期間は12週間である(図1)。

国内開発試験では、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変患者を対象として、レジパスビル90mgとソホスブビル400mgの固定用量配合剤にリバビリンの有無で2群に設定するプロトコルで実施された。HCV1型患者341例による治療成績は、レジパスビル/ソホスブビ

ル配合剤投与をおこなった初回治療例の100%(n=83/83)、また治療歴有り例の100%(n=88/88)がSVR12率を示し、合わせて171例中171例全員でHCVが排除されたことが報告された(図1)。またレジパスビル/ソホスブビル配合剤にリバビリンを併用した患者のSVR12率は、初回治療例で96%(n=80/83)、治療歴有り例で100%(n=87/87)と報告された。また、上記の患者のうち、スクリーニング時に肝硬変のあった患者でのSVR12率は99%(n=75/76)であった。主な有害事象は鼻咽頭炎24.9%、頭痛6.3%、倦怠感5.3%などの軽度なものであったと報告された(3)。

図1.HCV1型に対するレジパスビル/ソホスブビル(ハーボニー)併用療法の治療成績



3. 海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー)の治療成績

海外における非代償性肝硬変に対するレジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー)の開発試験としてSOLAR-1 studyが実施された(5)。

SOLAR-1 studyではHCV遺伝子型1と4型

の非代償性肝硬変患者108名(59名はCTP(Child-Turcotte-Pugh)クラスB、49名はCTPクラスC)を対象として、レジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤を12週間投与群と24週間投与群にランダムに振り分けて投与した。肝臓移植に移行した7名を除いた治療成績は、CTPクラスBの患者でのSVR率は12週投与群で87%、24

週投与群で89%で、CTPクラスC の患者でのSVR率は12週投与群で86%、24週投与群で87%であり、ともに治療期間によってSVR率の差は見られなかった(図2)(5)。CTPクラスB とCの患者のMELD スコア、CTP スコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた(図3.図4)(5)。このstudy 期間中にCTPクラスC患者1例が死亡した。副

作用の出現頻度は、CTPクラスB の患者でのSVR率は12週投与群で10%、24週投与群で34%、CTPクラスC の患者でのSVR率は12週投与群で26%、24週投与群で42%であり、その多くはリバビリン投与に関連していた。リバビリンの投与量の多くは600mgであり、治療中止例の頻度はCTPクラスB の患者で7%、CTPクラスC の患者で8%であった(5)。

図2.非代償性肝硬変 (CTP:B.C)に対するLDV/SOF+RBV 治療

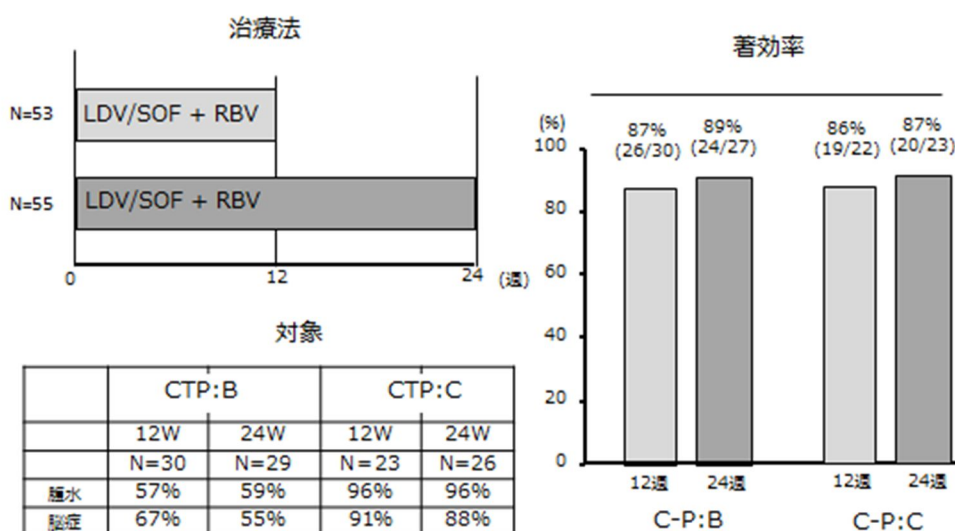
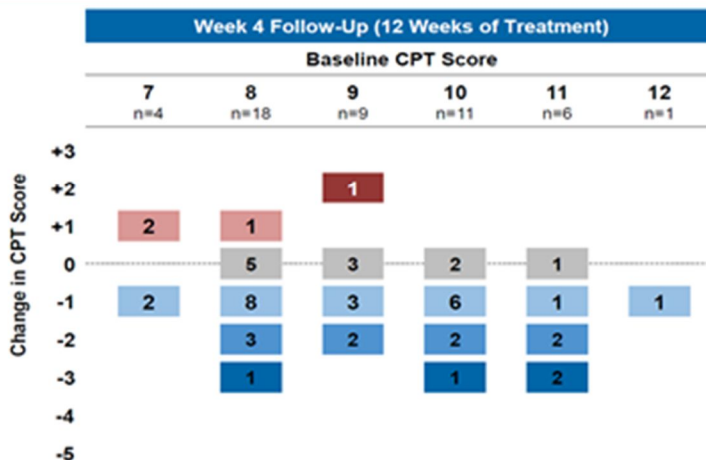


図3.非代償性肝硬変 (CTP:B.C)に対するLDV/SOF+RBV 治療、CTPスコアの変化

Results: Change From Baseline in CPT Scores
 GT 1 and 4, CPT Class B and C



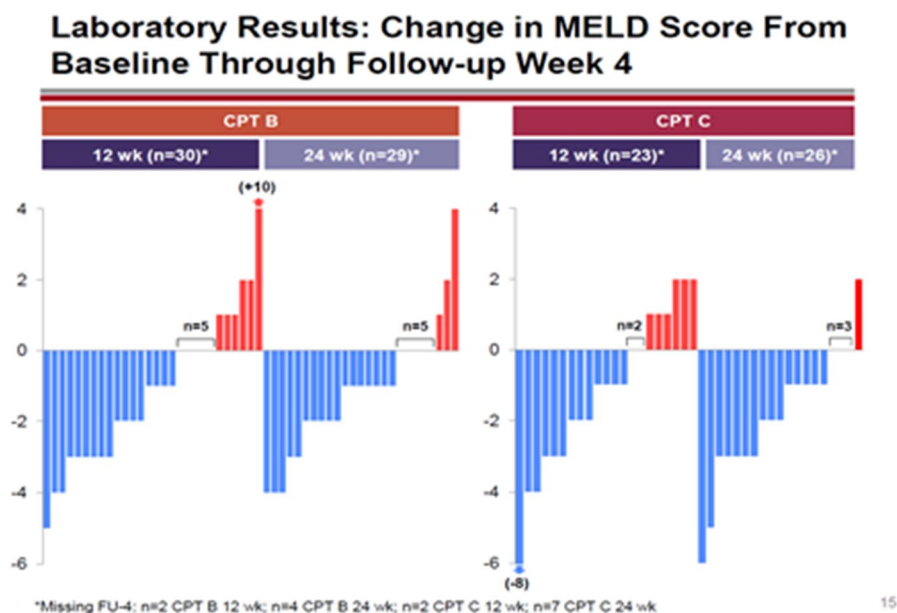
D. 考察、結論

海外でおこなわれた非代償性肝硬変患者（CTPクラスBとクラスC）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週間の開発試験では、SVR率は86%以上と高く、また、CTPクラスBとCの患者のMELDスコアとCTPスコアは治療前に比して治療終了4週の時点で、ともに改善が見られた。

当院の非代償性肝硬変の3年生存率は、CTPクラスBの患者では約70%、CTPクラスCの患者では約30%で、特にCTPクラスCの患者

の生命予後は極めて悪く、肝臓移植の適応となる集団である。米国肝臓学会のガイドラインでも非代償性肝硬変患者に対してレジパスビル90mgとソホスブビル400mg、リバビリン600mgの3剤治療12週間治療が推奨しており（6）、2016年2月16日に米国FDAも非代償性肝硬変患者に対するハーボニー治療を承認した。わが国でも早期の開発試験の実施をおこなうことで、非代償性肝硬変患者に対するインターフェロンフリー治療の早期の実用化が望まれる。

図4.非代償性肝硬変（CTP:B.C）に対するLDV/SOF+RBV 治療、MELDスコアの変化



参考文献

- 1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology. 2014; 59: 2083-91.
- 2) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et.al. Sofosbuvir Plus Ribavirin in

- Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hcv Infection: An Open-Label, Phase 3 Trial. J Viral Hepat 21 (11): 762-8 2014.11
- 3) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, 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. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(6): 645-53.
- 4) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr., Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology.* 2015;62:1037–1046
- 5) Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Fried MW, Terrault NA, O’Leary JG, Vargas HE, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149:649–659.
- 6) HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-decompensated-cirrhosis> 2016.
- E . 研究発表
- 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.* 2015 May 20. (in press)
- 2) Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsuhashi 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.* 2015 May 7. (in press)
- 3) Iio E, Ocho M, Togayachi A, Nojima M, Kuno A, Ikehara Y, Hasegawa I, Yatsuhashi H, Yamasaki K, Shimada N, Ide T, Shinkai N, Nojiri S, Fujiwara K, Joh T, Mizokami M, Narimatsu H, Tanaka Y. A novel glycobiomarker, *Wisteria floribunda* agglutinin macrophage colony-stimulating factor receptor, for predicting carcinogenesis of liver cirrhosis. *Int J Cancer.* 2016 Mar 15;138(6): 1462-71.
- 4) Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K, Mizokami M. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens.* 2015 Dec;86(6):406-12.
- 5) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J,

- Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;31(1):180-9.
- 6) 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.* 2015 Dec;45(12):1195-202.
- 7) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One.* 2015 Nov 17;10(11):e0136908.
- 8) Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):894-902.
- 9) 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.* 2015;54(7):771-5.
- 10) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 45: 501-13, 2015.
- 11) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. 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. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jun;15(6):645-53.

12) 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, Yatsunami 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.* 2015 Jun 12;10(6):e0129053.

13) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsunami H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015 Mar;134(3):279-89.

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

ウイルス性肝炎患者の効用値推定に関する研究

研究代表者 平尾 智広（香川大学医学部公衆衛生学 教授）
研究分担者 杉森 裕樹（大東文化大学・スポーツ・健康科学部 教授）
研究協力者 佐藤 敏彦（青山学院大学 教授）
依田 健志（香川大学医学部公衆衛生学 講師）
米澤 敦子（NPO 法人 東京肝臓友の会）

研究要旨

本研究ではウイルス性肝炎関連疾患の各種病態における効用値を、包括的指標である EQ-5D-5L、SF-8、肝疾患に特異的な指標である CLDQ を用いて推定した。

先行研究による経済分析では EQ-5D-3L にて測定した効用値が用いられているが、今回 EQ-5D-5L にて測定したところ先行研究とほぼ同様の値が得られた。従って経済分析にはどちらの方法で測定されてものを用いても大きな差はないと考えられる。但し EQ-5D-5L は、より精緻な効用値の測定が可能と考えられていることから、今後は EQ-5D-5L によって求めた指標に置き換えることも考慮すべきである。また各指標間の関連について明らかにした。

A．研究目的

効用値は医療経済評価を行うために必須となるパラメータであり、対象となる疾病や病態毎の効用値を推定する必要がある。効用値には疾病や病態等を限定せず対象者の効用値を表す包括的指標と、対象となる疾患に限定した疾病特異的指標があり、前者に属するものとして EQ-5D、SF-36 が、後者に属するものとして CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire)がある。なかでも EQ-5D は効用値を 0～1 (死亡 = 0、完全な健康 = 1) でスコア化することが可能であり、医療経済評価に多く用いられている 1)。

EQ-5D は「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 項目について 3 水準で回答するものであるが (EQ-5D-3L) 近年 5 水準で回答する新バージョン (EQ-5D-5L) が開発され、日本語版についてもスコアリ

ングの検証が行われている 2) 。ウイルス性肝炎関連疾患については、厚生労働科学研究で行われたものがあり、測定手法として EQ-5D-3L 等が用いられている 3) 。

SF-36 も包括的な尺度であり、我が国において広く用いられている。長らく効用値を 0-1 で表現することが困難であったが、近年 SF-6D として用いられつつある 4,5) 。

CLDQ は肝疾患に特化した尺度であり、わが国においても日本語版が開発されている 6,7) 。ウイルス性肝炎関連疾患についてこれらの指標を用いた効用値の推定がなされているが、各指標間の関係を明らかにしたものはない。本研究ではウイルス性肝炎関連疾患の各種病態における、EQ-5D-5L、SF-36 の短縮版である SF-8 8)、CLDQ の推定、および指標の関連について明らかにした。

B．研究方法

1) 調査対象

対象は、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 団体の会員である。

調査はアンケート方式で行い、無記名自記式で郵送による回収を行った。研究班では対象者の郵送先情報を入手できないため、配布は以下の手順で行った。まず協力を得た患者会代表にのみに、調査票を封筒に入れた状態のものを、配布予定数分一括送付した。各患者会では、封筒に会員の宛名ラベルを貼付し、患者会から個々の会員宛に配布した。個々の会員は、調査協力を承諾した場合には、調査票に記入し返信用の封筒にて香川大学医学部に送付していただいた。調査は平成 27 年 2 月 10 日～平成 27 年 3 月 31 日の期間に行った。

2) 調査の内容

基本属性の他、包括的効用値の測定手法である EQ-5D-5L、SF-8、肝疾患特異的な指標である CLDQ、及び同時に行った生産性損失に関する WPAI からなる(資料参照)。

3) 分析方法

病態の分類は先行研究と同じ方式で行った 3)。EQ-5D、SF-8、CLDQ については規定の方式でパラメータを算出した。

倫理的配慮

本調査にあたり、香川大学医学部倫理審査委員会の審議、承認を得た(平成 26-141、承認日 2015 年 2 月 3 日)。

C. 研究結果

4,475 名に送付し、1,966 名(B 型肝炎 451 名、C 型肝炎 1,515 名)より有効回答を得た(回収率 43.9%)。年齢、原因、病態別分布を表 1、表 2 に示す。

1) EQ-5D-5L (表 3,4 図 1,2)

非活動性慢性肝炎、活動性慢性肝炎、肝硬変(代償性)、肝硬変(非代償性)の効用

値は、B 型肝炎で、0.866、0.850、0.838、0.616、C 型肝炎で 0.849、0.802、0.703、0.611 であった。中央値、前回推定値(EQ-5D-3L)と大きな差異はなかった。

2) SF-8 (表 5~8)

非活動性慢性肝炎、活動性慢性肝炎、肝硬変(代償性)、肝硬変(非代償性)の PCS(身体的健康のサマリースコア)は、B 型肝炎で、57.470、56.934、55.045、46.875、C 型肝炎で 55.348、53.078、49.866、45.646 であった。MCS(精神的健康のサマリースコア)は、B 型肝炎で、46.573、47.063、48.493、39.857、C 型肝炎で 47.295、46.632、43.470、44.096 であった。

3) CLDQ (表 9,16)

非活動性慢性肝炎、活動性慢性肝炎、肝硬変(代償性)、肝硬変(非代償性)の全スコアは、B 型肝炎で、5.808、5.435、5.181、3.925、C 型肝炎で 5.420、5.025、4.373、4.085 であった。サブカテゴリである AS(Abdominal symptoms)、FA(Fatigue)、SS(Systemic symptoms)、AC(Activity)、EF(Emotional function)、WO(Worry)について表 10~15、17~22 に示す。

4) 指標の関係

肝疾患特異的な指標である CLDQ と包括的指標の相関は、EQ-5D-5L 0.7310、SF-8PCS 0.6893、MCS 0.6963 と正の相関がみられた(表 23)。指標間の関連について図 3~7 に示す。

D. 考察

先行研究による経済分析では EQ-5D-3L にて測定した効用値が用いられている。今回は EQ-5D-5L にて測定したが、先行研究とほぼ同様の値が得られた。従って経済分析にはどちらの方法で測定されてものを用いても大きな差はないと考えられる。但し EQ-5D-5L は、より精緻な効用値の測定が可能と考えられていることから、今後は

EQ-5D-5L によって求めた指標に置き換えることも考慮すべきである。

また、ウイルス性肝炎患者を対象に、効用値の包括的指標である EQ-5D-5L、SF-8 と、肝疾患に特異的な指標である CLDQ との関連を明らかにした。

E . 参考文献

- 1) Brooks R with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72
- 2) 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 能登真一, 福田敬, 齋藤信也, 下妻晃二郎. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. 保健医療科学 2015 Vol.64 No.1 p.47 - 55
- 3) 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 25 年度 総合研究報告書
- 4) Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1037-44.
- 5) Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1045-53.
- 6) Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development

of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999 Aug;45(2):295-300.

- 7) Tanaka A, Kikuchi K, Miura R, Miura K, Mikami M, Aiso M, Takamori Y, Takikawa H. Validation of the Japanese version of the Chronic Liver Disease Questionnaire for the assessment of health-related quality of life in patients with chronic viral hepatitis. Hepatol Res. 2015 Apr 9. doi: 10.1111/hepr.12524.
- 8) 福原 俊一、鈴鴨 よしみ、SF-8 日本語版マニュアル：特定非営利活動法人健康医療評価研究機構、京都、2004

F . 健康危機情報

なし

G . 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

知的所有権の取得など特許許可

なし

実用新案登録

なし

表1 B型肝炎

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	90歳以上	合計
非活動性慢性肝炎	0	3	8	14	23	14	0	0	62
活動性慢性肝炎	1	8	39	63	76	41	3	1	232
肝硬変(代償性)	0	0	3	14	29	8	2	0	56
肝硬変(非代償性)	0	0	1	0	7	5	0	0	13
肝がん	0	0	2	13	38	26	6	0	85
その他	0	0	0	0	2	0	1	0	3
合計	1	11	53	104	175	94	12	1	451

表2 C型肝炎

	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代	90歳以上	合計
SVR		1	3	24	62	73	13	0	176
非活動性慢性肝炎		0	3	6	14	15	4	1	43
活動性慢性肝炎		4	11	59	267	385	87	2	815
肝硬変(代償性)		0	1	17	58	111	37	2	226
肝硬変(非代償性)		0	0	3	18	30	12	0	63
肝がん		0	0	5	35	108	41	0	189
その他		0	1	0	2	0	0	0	3
合計		5	19	114	456	722	194	5	1,515

EQ-5D-5L

表 3、図 1 B型肝炎

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%	前回推定値 EQ-5D-3L
SVR							
非活動性慢性肝炎	58	0.867	0.866	0.146	0.827	0.904	0.904
活動性慢性肝炎	225	0.867	0.850	0.154	0.830	0.870	0.868
肝硬変（代償性）	56	0.867	0.838	0.181	0.790	0.886	0.845
肝硬変（非代償性）	10	0.686	0.616	0.217	0.461	0.772	0.722
肝がん	84	0.823	0.776	0.180	0.737	0.816	
その他	2	0.546	0.546	0.229	-1.515	2.607	

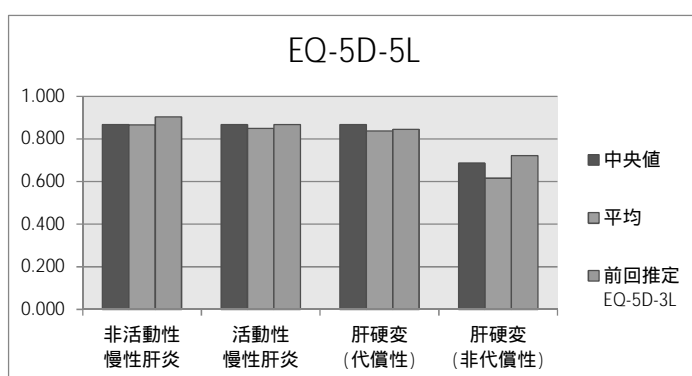
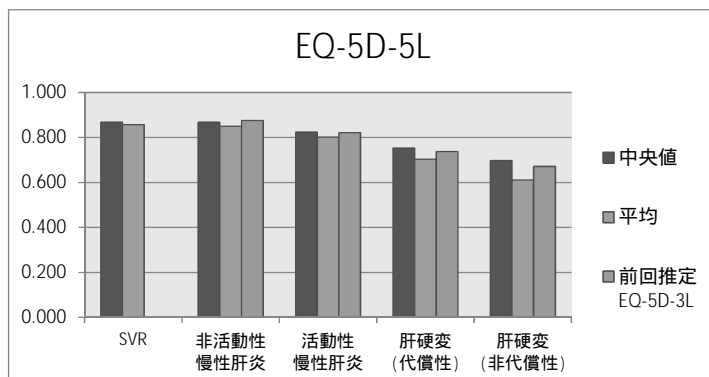


表 4、図 2 C型肝炎

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%	前回推定値 EQ-5D-3L
SVR	172	0.867	0.857	0.149	0.835	0.880	
非活動性慢性肝炎	40	0.867	0.849	0.162	0.797	0.901	0.876
活動性慢性肝炎	796	0.824	0.802	0.183	0.789	0.814	0.821
肝硬変（代償性）	223	0.753	0.703	0.202	0.677	0.730	0.737
肝硬変（非代償性）	61	0.697	0.611	0.235	0.551	0.671	0.671
肝がん	184	0.736	0.696	0.230	0.662	0.729	
その他	3	0.708	0.676	0.116	0.389	0.964	



SF-8

表5 B型肝炎 PCS 身体的健康のサマリースコア

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	57	60.696	57.470	8.250	55.280	59.659
活動性慢性肝炎	224	59.956	56.934	7.360	55.960	57.903
肝硬変(代償性)	55	57.807	55.045	8.249	52.820	57.275
肝硬変(非代償性)	12	46.940	46.875	7.345	42.210	51.542
肝がん	83	56.244	53.696	8.813	51.770	55.620
その他	2	35.932	35.933	4.749	-6.740	78.604

表6 B型肝炎 MCS 精神的健康のサマリースコア

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	57	47.915	46.573	7.984	44.450	48.690
活動性慢性肝炎	224	47.876	47.063	7.420	46.090	48.040
肝硬変(代償性)	55	50.219	48.493	7.580	46.440	50.540
肝硬変(非代償性)	12	41.141	39.857	8.085	34.720	44.990
肝がん	83	46.806	45.825	8.029	44.070	47.580
その他	2	40.502	40.502	15.023	-94.480	175.480

表7 C型肝炎 PCS 身体的健康のサマリースコア

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	168	57.013	54.996	8.043	53.771	56.221
非活動性慢性肝炎	39	58.069	55.348	9.137	52.386	58.310
活動性慢性肝炎	778	54.776	53.078	9.200	52.431	53.726
肝硬変(代償性)	222	51.538	49.866	9.687	48.585	51.147
肝硬変(非代償性)	60	47.207	45.646	10.699	42.882	48.410
肝がん	179	50.092	49.114	11.133	47.472	50.756
その他	3	46.796	48.965	6.504	32.807	65.123

表8 MCS 精神的健康のサマリースコア

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	168	49.540	48.459	6.712	47.437	49.482
非活動性慢性肝炎	39	49.158	47.295	9.271	44.289	50.300
活動性慢性肝炎	778	47.876	46.632	7.590	46.098	47.166
肝硬変(代償性)	222	44.117	43.470	7.975	42.415	44.525
肝硬変(非代償性)	60	44.020	44.096	7.840	42.070	46.121
肝がん	179	44.218	43.986	8.080	42.794	45.177
その他	3	40.806	41.244	2.346	35.416	47.071

CLDQ

表 9 B 型肝炎 全体

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.017	5.808	0.918	5.552	6.063
活動性慢性肝炎	209	5.655	5.435	1.058	5.291	5.580
肝硬変(代償性)	55	5.414	5.181	1.034	4.901	5.460
肝硬変(非代償性)	11	3.931	3.925	1.094	3.190	4.660
肝がん	74	5.121	4.875	1.080	4.625	5.125
その他	2	3.397	3.397	1.146	-6.900	13.693

表 10 B 型肝炎 AS Abdominal symptoms

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.667	6.218	1.064	5.922	6.514
活動性慢性肝炎	209	6.333	5.971	1.057	5.827	6.115
肝硬変(代償性)	55	6.000	5.794	1.223	5.463	6.125
肝硬変(非代償性)	11	5.333	4.818	1.493	3.815	5.821
肝がん	74	5.500	5.338	1.229	5.053	5.623
その他	2	5.000	5.000	0.943	-3.471	13.471

表 11 B 型肝炎 FA Fatigue

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	5.600	5.550	1.190	5.219	5.881
活動性慢性肝炎	209	5.400	5.214	1.218	5.048	5.380
肝硬変(代償性)	55	5.000	4.880	1.149	4.569	5.191
肝硬変(非代償性)	11	3.800	3.836	1.252	2.996	4.677
肝がん	74	4.900	4.819	1.189	4.544	5.094
その他	2	2.900	2.900	0.707	-3.453	9.253

表 12 B 型肝炎 SS Systemic symptoms

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.200	6.081	0.820	5.853	6.309
活動性慢性肝炎	209	6.000	5.726	1.037	5.585	5.868
肝硬変(代償性)	55	5.600	5.393	0.991	5.125	5.661
肝硬変(非代償性)	11	3.800	4.345	1.160	3.566	5.125
肝がん	74	5.400	5.165	1.145	4.900	5.430
その他	2	4.100	4.100	0.707	-2.253	10.453

表 13 B型肝炎 AC Activity

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.667	6.359	0.860	6.120	6.598
活動性慢性肝炎	209	6.333	6.003	1.038	5.860	6.145
肝硬変（代償性）	55	6.000	5.836	1.032	5.560	6.115
肝硬変（非代償性）	11	3.333	3.818	1.328	2.930	4.710
肝がん	74	5.667	5.491	1.159	5.220	5.759
その他	2	3.667	3.667	2.357	-17.510	24.844

表 14 B型肝炎 EF Emotional function

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	5.875	5.555	1.153	5.234	5.876
活動性慢性肝炎	209	5.500	5.238	1.294	5.062	5.414
肝硬変（代償性）	55	5.375	5.068	1.319	4.712	5.425
肝硬変（非代償性）	11	4.125	3.886	1.273	3.031	4.741
肝がん	74	5.000	4.735	1.290	4.436	5.034
その他	2	2.375	2.375	1.061	-7.155	11.905

表 15 B型肝炎 WO Worry

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR						
非活動性慢性肝炎	52	6.000	5.619	1.372	5.240	6.001
活動性慢性肝炎	209	5.400	5.018	1.529	4.810	5.227
肝硬変（代償性）	55	5.000	4.687	1.594	4.260	5.118
肝硬変（非代償性）	11	3.200	3.182	1.482	2.190	4.177
肝がん	74	4.600	4.216	1.559	3.850	4.577
その他	2	3.700	3.700	1.556	-10.280	17.677

表 16 C型肝炎 全体

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.586	5.417	1.056	5.248	5.587
非活動性慢性肝炎	35	5.690	5.420	0.949	5.094	5.746
活動性慢性肝炎	678	5.207	5.025	1.147	4.939	5.112
肝硬変(代償性)	188	4.448	4.373	1.237	4.195	4.551
肝硬変(非代償性)	52	3.914	4.085	1.279	3.729	4.441
肝がん	150	4.362	4.400	1.291	4.192	4.608
その他	3	4.690	4.632	1.294	1.418	7.847

表 17 C型肝炎 AS Abdominal symptoms

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	6.000	5.918	0.958	5.764	6.072
非活動性慢性肝炎	35	6.333	5.990	1.002	5.646	6.335
活動性慢性肝炎	678	6.000	5.691	1.190	5.602	5.781
肝硬変(代償性)	188	5.333	5.133	1.366	4.937	5.330
肝硬変(非代償性)	52	5.000	4.705	1.591	4.262	5.148
肝がん	150	5.667	5.144	1.441	4.912	5.377
その他	3	6.667	6.111	1.262	2.976	9.246

表 18 C型肝炎 FA Fatigue

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.400	5.158	1.213	4.963	5.353
非活動性慢性肝炎	35	5.400	5.240	1.107	4.860	5.620
活動性慢性肝炎	678	5.000	4.832	1.262	4.737	4.928
肝硬変(代償性)	188	4.200	4.207	1.318	4.018	4.397
肝硬変(非代償性)	52	4.000	3.904	1.302	3.541	4.266
肝がん	150	4.500	4.340	1.423	4.110	4.570
その他	3	4.000	4.333	0.945	1.985	6.681

表 19 C型肝炎 SS Systemic symptoms

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.600	5.446	1.084	5.272	5.621
非活動性慢性肝炎	35	5.600	5.463	0.932	5.143	5.783
活動性慢性肝炎	678	5.200	5.113	1.151	5.027	5.200
肝硬変(代償性)	188	4.600	4.486	1.388	4.286	4.686
肝硬変(非代償性)	52	4.000	4.077	1.387	3.691	4.463
肝がん	150	4.600	4.469	1.290	4.261	4.677
その他	3	4.600	4.600	0.800	2.613	6.587

表 20 C型肝炎 AC Activity

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	6.000	5.702	1.139	5.519	5.885
非活動性慢性肝炎	35	6.000	5.762	1.047	5.402	6.121
活動性慢性肝炎	678	5.667	5.386	1.251	5.292	5.480
肝硬変（代償性）	188	5.000	4.872	1.420	4.668	5.077
肝硬変（非代償性）	52	4.667	4.308	1.336	3.936	4.680
肝がん	150	5.333	4.840	1.355	4.621	5.059
その他	3	4.333	4.778	1.388	1.330	8.225

表 21 C型肝炎 EF Emotional function

	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.500	5.261	1.267	5.057	5.465
非活動性慢性肝炎	35	5.500	5.361	1.129	4.973	5.748
活動性慢性肝炎	678	5.125	4.882	1.372	4.778	4.985
肝硬変（代償性）	188	4.500	4.269	1.437	4.062	4.475
肝硬変（非代償性）	52	4.250	4.226	1.448	3.823	4.629
肝がん	150	4.188	4.331	1.476	4.093	4.569
その他	3	4.625	4.500	1.941	-0.321	9.321

表 22 C型肝炎 WO Worry

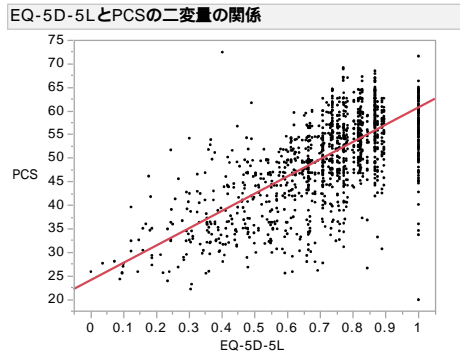
	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.600	5.428	1.370	5.208	5.648
非活動性慢性肝炎	35	5.400	5.103	1.296	4.657	5.548
活動性慢性肝炎	678	5.000	4.742	1.533	4.627	4.858
肝硬変（代償性）	188	3.800	3.835	1.560	3.611	4.060
肝硬変（非代償性）	52	3.400	3.542	1.628	3.089	3.996
肝がん	150	3.800	3.791	1.612	3.531	4.051
その他	3	3.600	4.200	1.778	-0.216	8.616

指標の関係

表 23 相関係数

	EQ-5D-5L	PCS	MCS	CLDQ
EQ-5D-5L	1	0.7514	0.5949	0.7310
PCS		1	0.4104	0.6893
MCS			1	0.6963
CLDQ				1

図3 EQ-5D-5L と SF-8 PCS



— 直線のあてはめ

直線のあてはめ

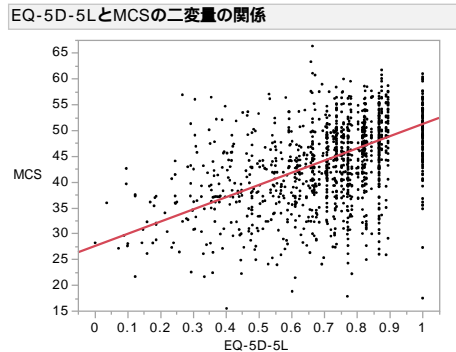
$$PCS = 23.962984 + 36.736573 * EQ-5D-5L$$

あてはめの要約	
R2乗	0.557739
自由度調整R2乗	0.557501
誤差の標準偏差(RMSE)	6.328621
Yの平均	52.93928
オブザベーション(または重みの合計)	1863

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	93997.64	93997.6	2346.923
誤差	1861	74535.73	40.1	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	1862	168533.37		<.0001*

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	23.962984	0.615836	38.91	<.0001*
EQ-5D-5L	36.736573	0.758314	48.45	<.0001*

図4 EQ-5D-5L と SF-8 MCS



— 直線のあてはめ

直線のあてはめ

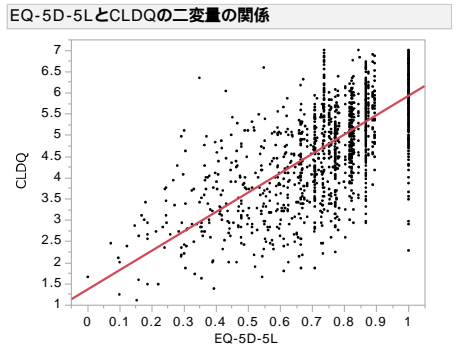
$$MCS = 27.537514 + 23.643972 * EQ-5D-5L$$

あてはめの要約	
R2乗	0.345217
自由度調整R2乗	0.344865
誤差の標準偏差(RMSE)	6.29955
Yの平均	46.1869
オブザベーション(または重みの合計)	1863

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	38936.83	38936.8	981.1638
誤差	1861	73852.53	39.7	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	1862	112789.36		<.0001*

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	27.537514	0.613007	44.92	<.0001*
EQ-5D-5L	23.643972	0.754831	31.32	<.0001*

図5 EQ-5D-5L と CLDQ



— 直線のあてはめ

直線のあてはめ

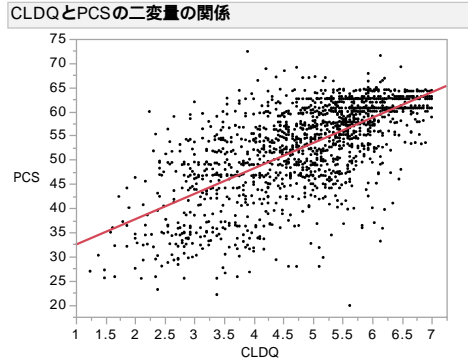
$$CLDQ = 1.3469593 + 4.5720959 * EQ-5D-5L$$

あてはめの要約	
R2乗	0.520666
自由度調整R2乗	0.520373
誤差の標準偏差(RMSE)	0.839101
Yの平均	4.978246
オブザベーション(または重みの合計)	1639

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	1251.9797	1251.98	1778.153
誤差	1637	1152.5954	0.70	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	1638	2404.5751		<.0001*

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	1.3469593	0.088574	15.21	<.0001*
EQ-5D-5L	4.5720959	0.108425	42.17	<.0001*

図 6 CLDQ と SF-8 PCS



— 直線のあてはめ

直線のあてはめ

$$PCS = 27.182949 + 5.2536628 \cdot CLDQ$$

あてはめの要約

R2乗	0.465286
自由度調整R2乗	0.464958
誤差の標準偏差 (RMSE)	6.839361
Yの平均	53.35424
オブザベーション(または重みの合計)	1632

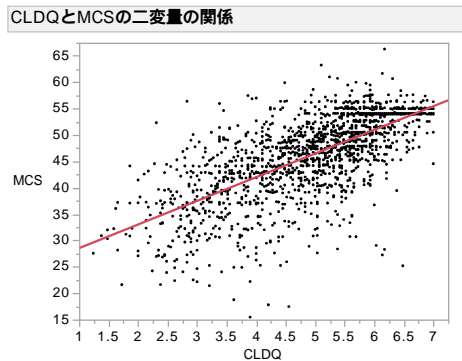
分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	66346.24	66346.2	1418.356
誤差	1630	76246.27	46.8	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	1631	142592.51		<.0001*

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	27.182949	0.715242	38.01	<.0001*
CLDQ	5.2536628	0.139499	37.66	<.0001*

図 7 CLDQ と SF-8 MCS



— 直線のあてはめ

直線のあてはめ

$$MCS = 24.045392 + 4.4859611 \cdot CLDQ$$

あてはめの要約

R2乗	0.483894
自由度調整R2乗	0.483577
誤差の標準偏差 (RMSE)	5.626029
Yの平均	46.39236
オブザベーション(または重みの合計)	1632

分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	48372.990	48373.0	1528.266
誤差	1630	51593.091	31.7	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	1631	99966.080		<.0001*

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	24.045392	0.588355	40.87	<.0001*
CLDQ	4.4859611	0.114751	39.09	<.0001*

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

C型肝炎新規治療薬による財政的インパクトに関する研究

研究代表者 平尾 智広（香川大学医学部公衆衛生学 教授）
研究協力者 五十嵐 中（東京大学大学院薬学研究科 特任准教授）
依田 健志（香川大学医学部公衆衛生学 講師）

研究要旨

近年有効性の高いC型肝炎治療薬が導入されているが高額であり、短期的、中長期的な財政負担が懸念されている。本研究ではC型肝炎ゲノタイプ1(GT1)、ゲノタイプ2(GT2)の新規薬剤について財政的負担の推定を行った。未治療キャリアを起点とするマルコフモデルを作成しC型肝炎ゲノタイプ毎に、2015年から2039年までの患者数、医療費の推計を行った。その結果、C型肝炎の新薬は財政的負担が大きい。しかし平成28年4月の薬価改定で減額されたことから、従来の治療法より経済的に有利になる可能性が高くなった。

A. 研究目的

近年有効性の高いC型肝炎治療薬が導入されている。しかし薬剤価格が高額であるため、短期的、中長期的な財政負担について検討する必要がある。本研究ではC型肝炎ゲノタイプ1(GT1)、ゲノタイプ2(GT2)の新規薬剤について財政的負担の推定を行った。

B. 研究方法

未治療キャリアを起点とするマルコフモデルを作成しC型肝炎ゲノタイプ毎に、2015年から2039年までの患者数、医療費の推計を行った。用いたパラメータは以下のとおりである。

1) 患者数

C型肝炎に関する、未治療キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者数の推定を行った。用いた資料はC型肝炎治療ガイドライン(第4版)、平成26年患者調査である(1,2)。

ガイドラインによれば我が国のC型肝炎

感染者数は150~200万人と推定されたおり、中間をとって175万人とした。平成26年患者調査総患者数によれば、C型肝炎ウイルス肝炎は13.7万人であった。関連疾患として、肝及び肝内胆管の悪性新生物が4.7万人、慢性肝炎(アルコール性のものを除く)が8.3万人、肝硬変(アルコール性のものを除く)が5.4万人であるが、このうちC型肝炎に関連するのは、肝及び肝内胆管の悪性新生物が65%で3.1万人、慢性肝炎(アルコール性のものを除く)が70%で5.8万人、肝硬変(アルコール性のものを除く)が70%で5.4万人と推定された。

以上より、未治療キャリアは148.7万人(175万人-患者数26.3万人)、慢性肝炎19.5万人(13.7万人+5.8万人)、肝硬変3.8万人、肝がん3.1万人を初期値とした。また、患者の70%がGT1、30%がGT2とした。

2) 医療費

1人あたりの年間医療費について、先行研究の推定値を用いた。慢性肝炎345,344

円、肝硬変 522,675 円、肝がん 1,425,685 円。未治療キャリアについては 0 円とした 3)。

3) 移行確率

先行研究のパラメータを用いた (表 1)。

4) 薬剤費用

平成 28 年 4 月の薬価を用いた。治療方法、SVR 率は C 型肝炎治療ガイドライン (第 4 版) によった (表 2、3)。

平成 26 年患者調査によれば C 型肝炎関連患者の年齢分布は、20 歳代が 1.0%、30 歳代が 3.5%、40 歳代が 7.7%、50 歳代が 11.5%、60 歳代が 17.9%、70 歳代が 28.3%、80 歳代が 28.9%と指定された。作成したモデルは年代毎に分析し、年齢構成に従って合算した。また新薬の導入が 1 万人、2 万人、3 万人、4 万人、5 万人となった場合についてシミュレートした。分析は TreeAge Pro 2016 を用いて行い、割引率は 0%である。

C. 研究結果

1) GT1 に対する、PegINF+RBV、SOF+LDV、DCV+ASV の比較 (図 1~5)

慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者数の抑制効果は、SOF+LDV が最も大きく、DCV+ASV が続いた。PegINF+RBV も抑制はするが、前二者に比べて効果は小さい。また導入患者数が多いほど抑制効果は大きい。

単年度の医療費は SOF+LDV、PegINF+RBV、DCV+ASV の順位に多く、DCV+ASV が最も少なかった。SOF+LDV と PegINF+RBV は、2023 年~25 年ころ逆転すると考えられる。

1) GT2 に対する、PegINF+RBV、SOF+RBV の比較 (図 6~10)

慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者数の抑制効果は、SOF+RBV が大きい。また導入

患者数が多いほど抑制効果は大きい。

単年度の医療費は SOF+RBV が上回るが、その後逆転する。逆転する時期は導入する患者が多いほど早くなる。累積では SOF+RBV の方が高い状態が続く。

D. 考察

C 型肝炎の新薬は効果が高いが高額で財政負担が大きい。しかし平成 28 年 4 月の薬価改定で減額されたことから、従来の治療法より経済的に有利になる可能性が高くなった。

E. 参考文献

- 1) C 型肝炎治療ガイドライン (第 4 版) 2015 年 9 月、日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編
- 2) 平成 26 年患者調査、厚生労働省、 (http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101.do?_toGL08020101_&tstatCode=000001031167&requestSender=dsearch)
- 3) 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) ウイルス性肝炎に係る各種対策の医療経済評価に関する研究平成 25 年度 総合研究報告書

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

知的所有権の取得など特許許可

なし

実用新案登録

なし

表 1 C 型肝炎の各病態間の年間移行確率

From	To	Base case	-50%	50%
Asymptomatic carrier (AC)	Cure	0.005	0.0025	0.01
	CH	0.0605	0.03025	0.121
Chronic hepatitis (CH)	Cure	0.00001	-	-
	CLC	0.019	0.0095	0.038
	HCC	0.029	0.015	0.044
Compensated cirrhosis (CLC)	Cure	0	-	-
	DLC	0.056	0.028	0.112
	HCC	0.056	0.028	0.112
Decompensated cirrhosis (DLC)	HCC	0.056	0.028	0.112
	Death	0.151	0.0755	0.302
HCC, stage /	Death	0.118	0.059	0.236
HCC, stage /	Death	0.222	0.111	0.444
Percentage of stage /		0.074	0.037	0.148
HCC	Death	0.126		

表 2 C 型肝炎治療薬の薬価（平成 28 年 4 月）

薬剤	製品名	薬価	投与量
PegINF			
α-2a			180μg/week
α-2b	ペグイントロン100μg	30607	100μg/week
DCV	ダクルインザ60mg	7902.9	60mg/day
ASV	スンベペラ100mg	2847.4	200mg/day
SOF	ソバルディ400mg	42239.6	400mg/day
SOF/LDV	ハーボニー400mg/90mg	54796.9	(400mg/90mg)/day
OBV/PTV/r	ヴィキラックス12.5mg/75mg/50mg	23057.5	(25mg/150mg/100mg)/day
RBV	レベトールカプセル200mg	580.1	800mg/day

表 3 C 型肝炎治療の薬剤費

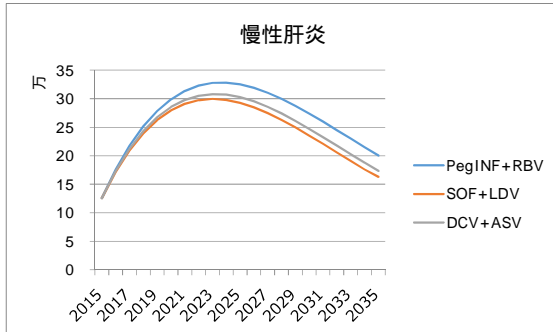
	薬剤費(一日当たり)			日数	薬剤計	医療費計
	新薬	PegINF	RBV			
PegINF+RBV(GT1)		4372.4286	2320.4	336	2,248,790	2,567,788
PegINF+RBV(GT2)		4372.4286	2320.4	168	1,124,395	1,443,393
DCV/ASV	13597.7			168	2,284,414	2,603,412
SOF+RBV	42239.6		2320.4	84	3,743,040	4,062,038
SOF/LDV	54796.9			84	4,602,940	4,921,938
OBV/PTV/r	46115			84	3,873,660	4,192,658

医薬品以外の医療費の推定値として、活動性慢性肝炎HCV(外来でINF治療を含まない)318,998円を加えた。

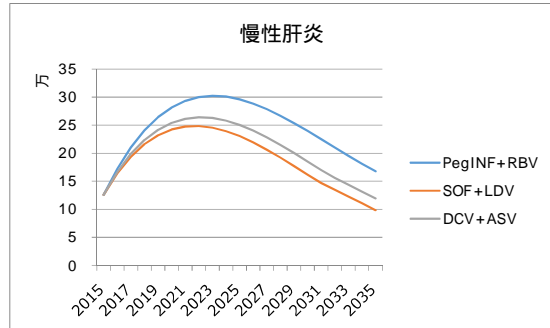
GT1 PegINF+RBV、SOF+LDV、DCV+ASV

図1 慢性肝炎患者数

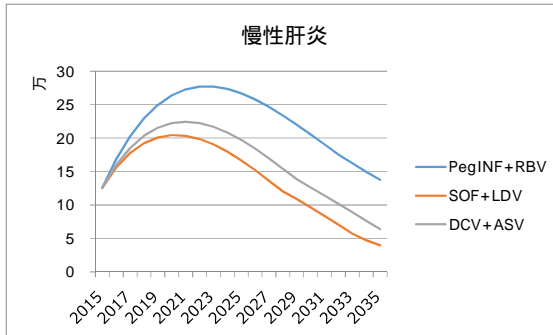
毎年1万人に導入



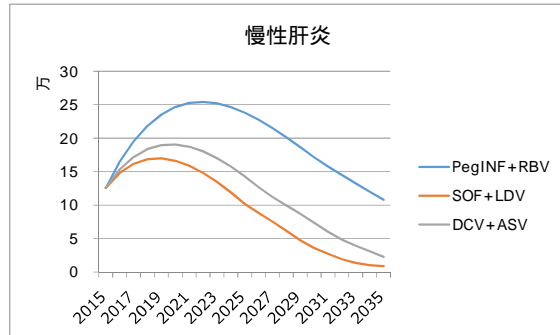
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

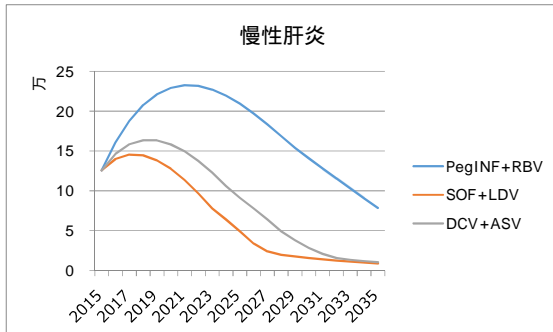
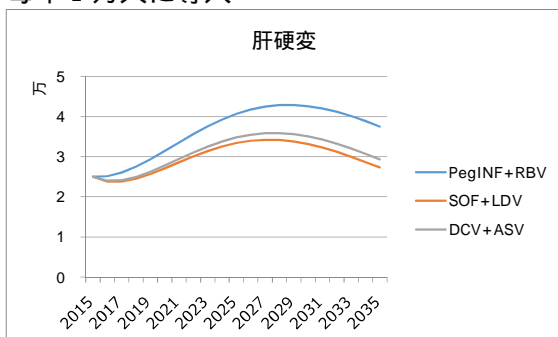
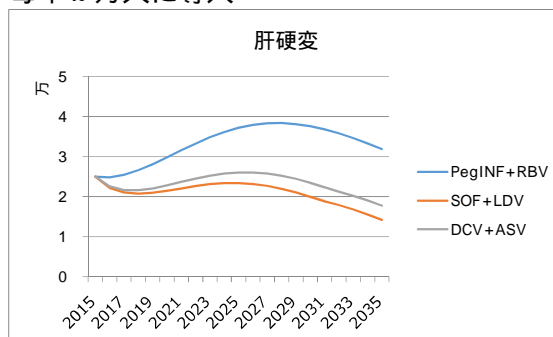


図2 肝硬変患者数

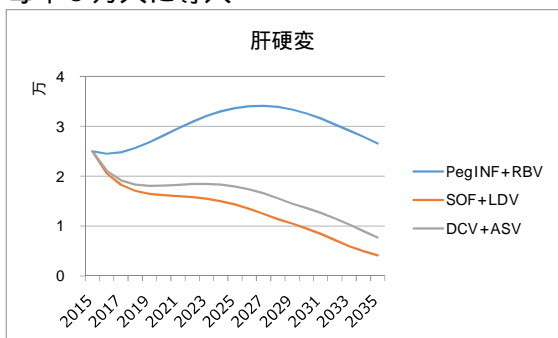
毎年1万人に導入



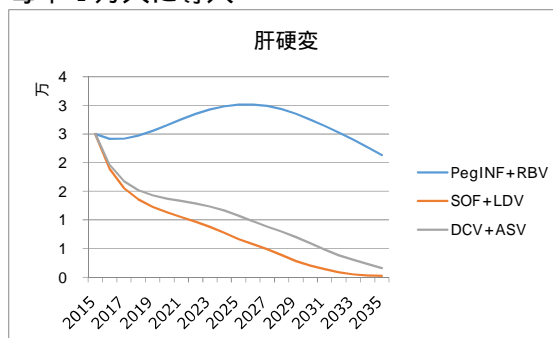
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

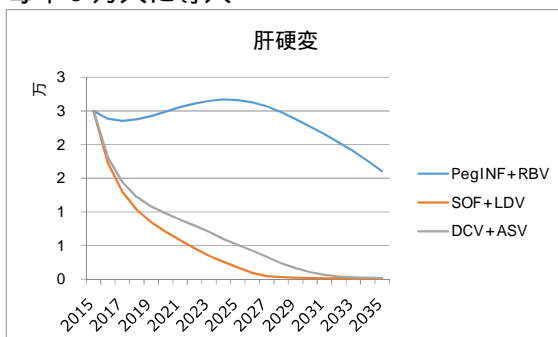
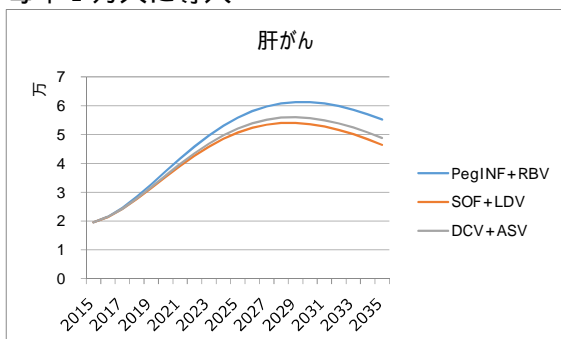
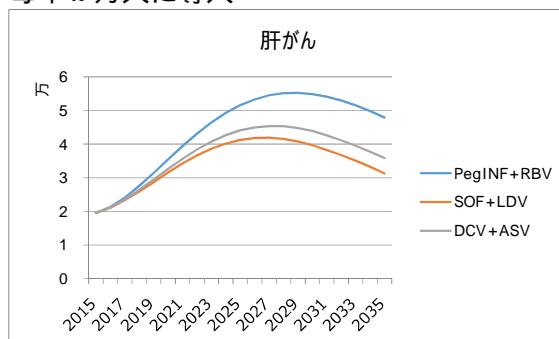


図3 肝がん患者数

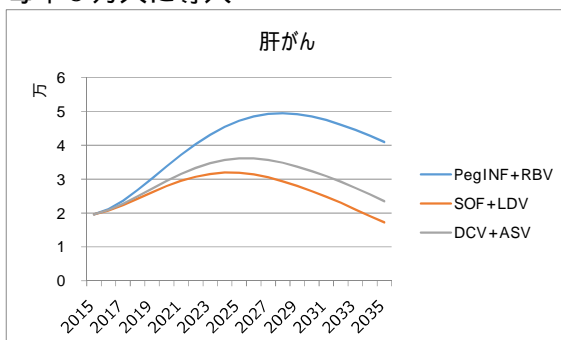
毎年1万人に導入



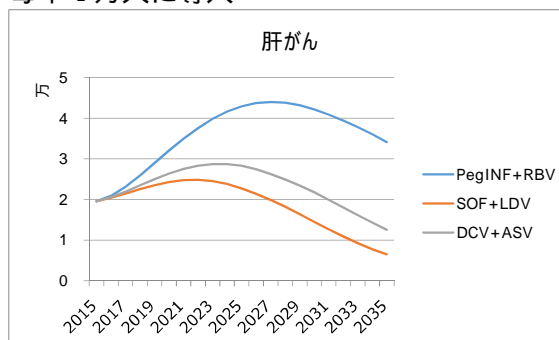
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

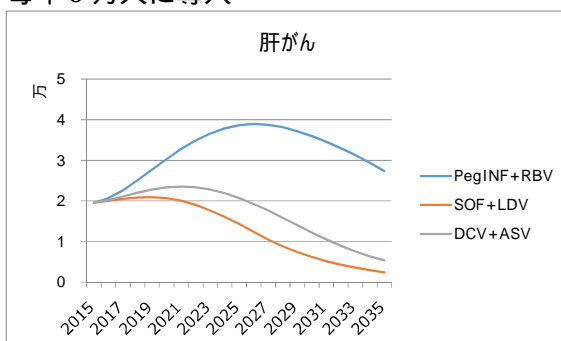
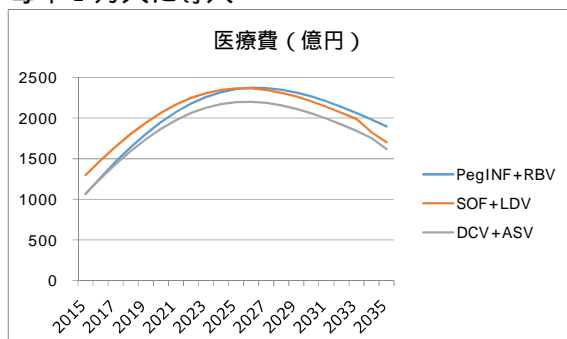
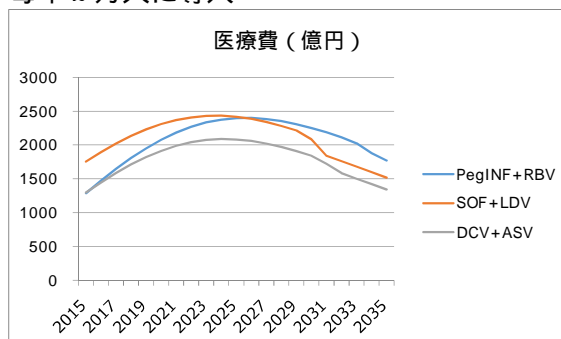


図4 医療費（単年度）

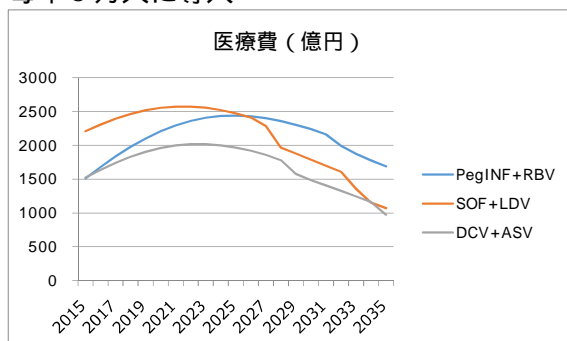
毎年1万人に導入



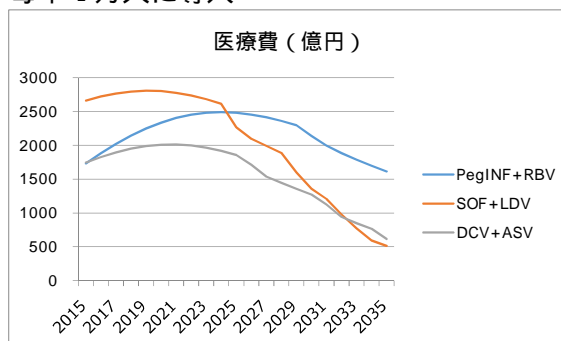
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

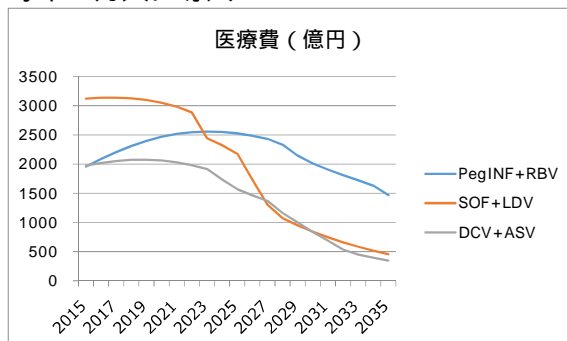
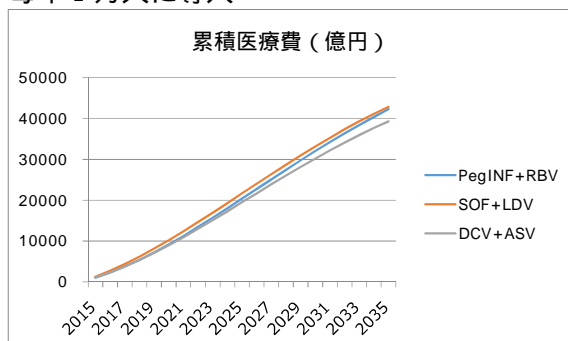
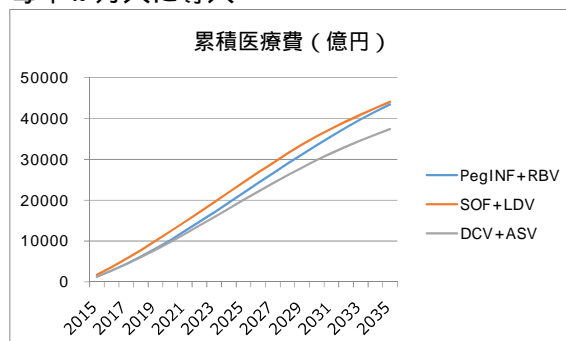


図5 医療費（累積）

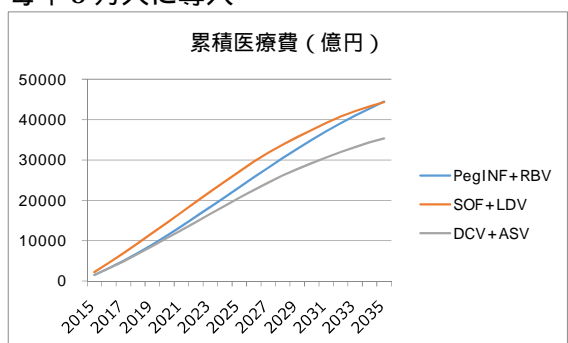
毎年1万人に導入



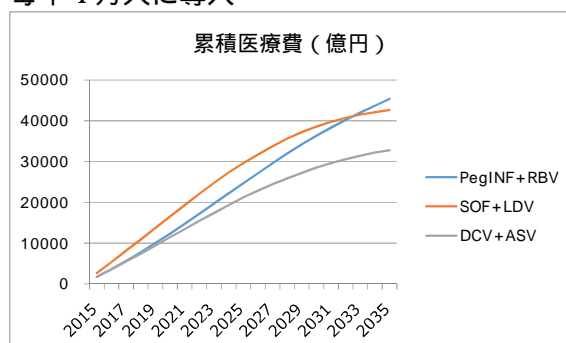
毎年2万人に導入



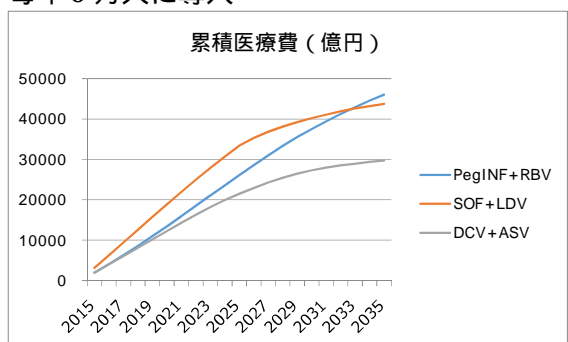
毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



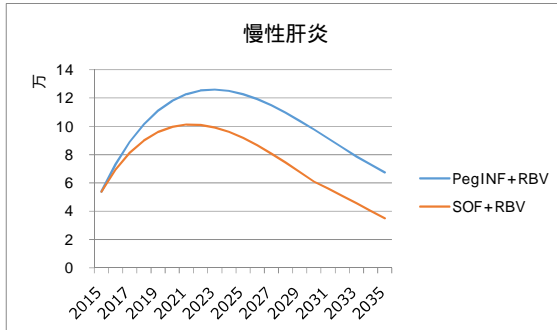
毎年5万人に導入



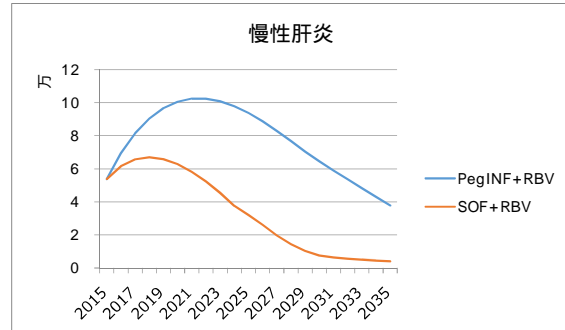
GT2 PegINF+RBV、SOF+RBV

図6 慢性肝炎患者数

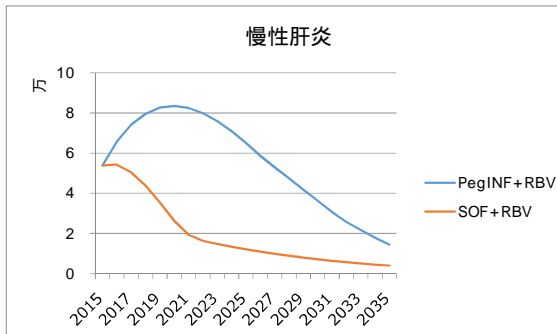
毎年1万人に導入



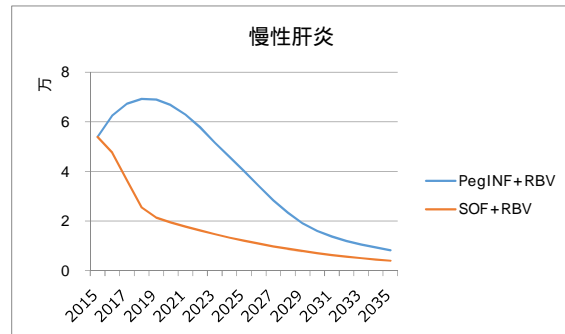
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

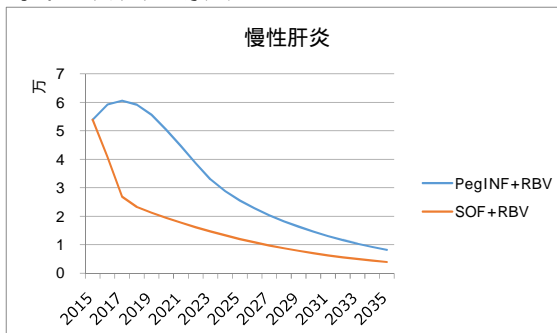
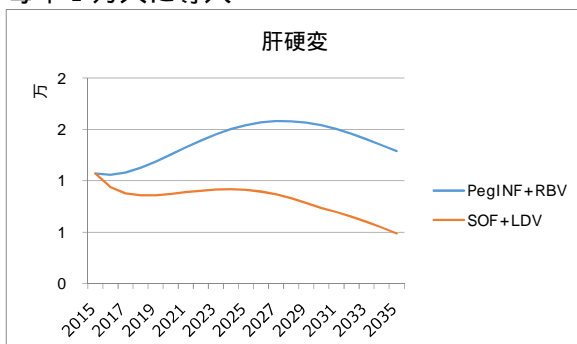
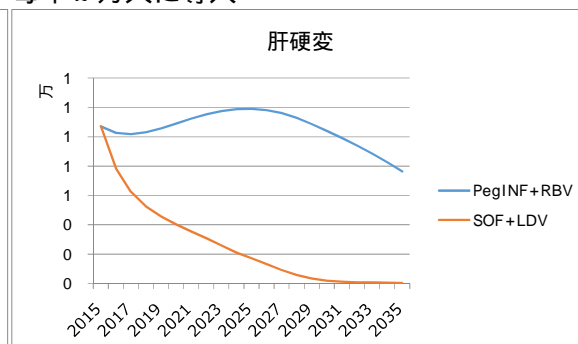


図7 肝硬変患者数

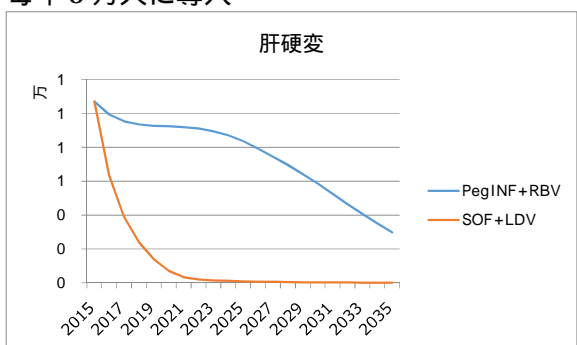
毎年1万人に導入



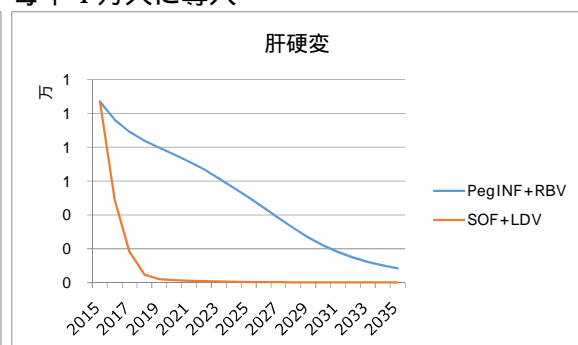
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

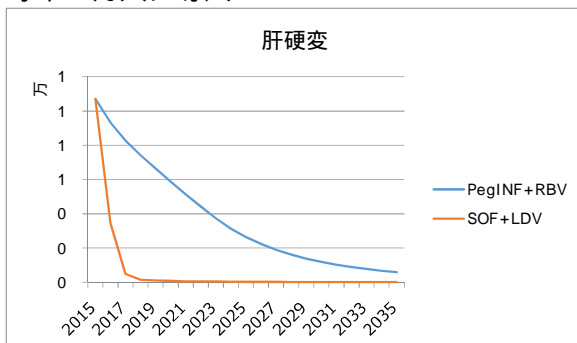
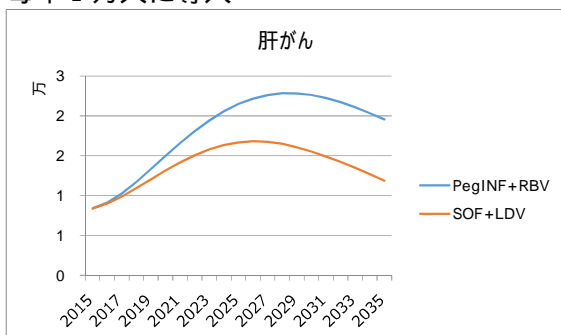
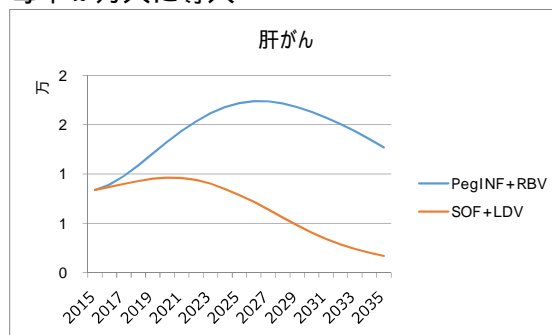


図8 肝がん患者数

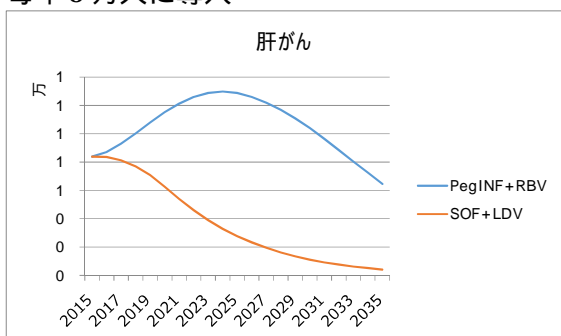
毎年1万人に導入



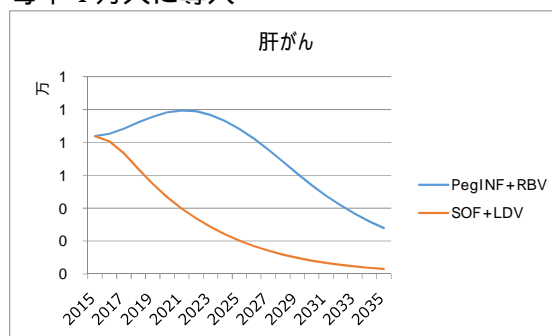
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

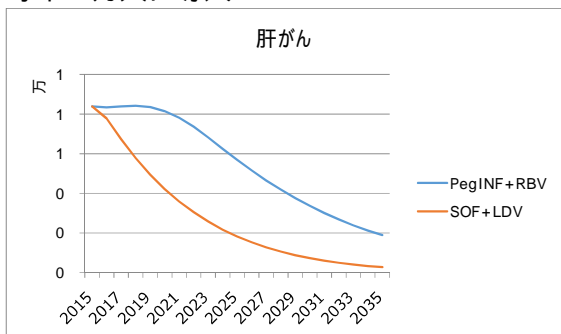
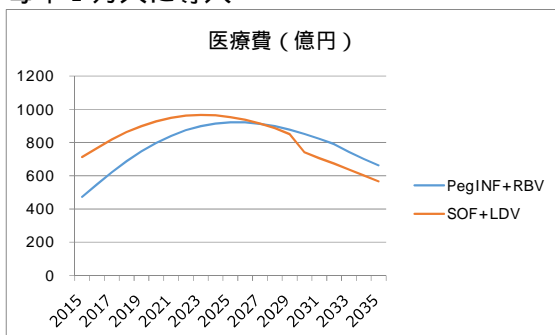
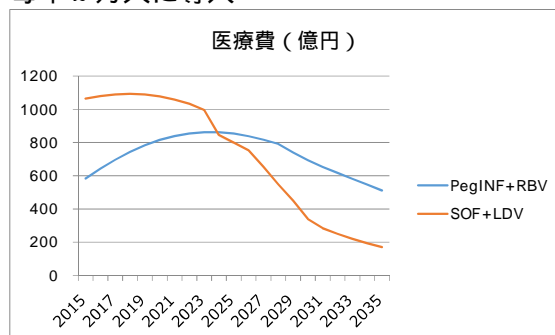


図9 医療費（単年度）

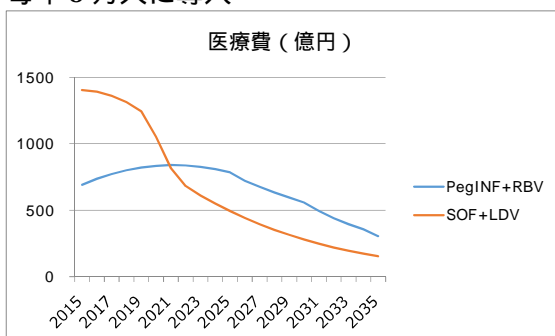
毎年1万人に導入



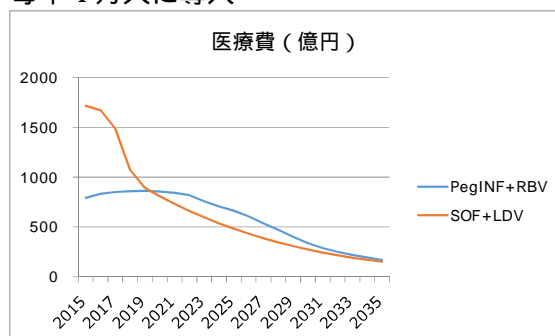
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

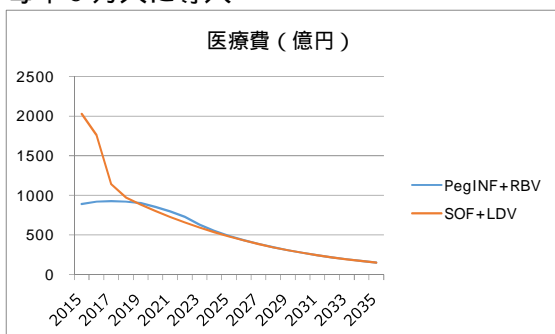
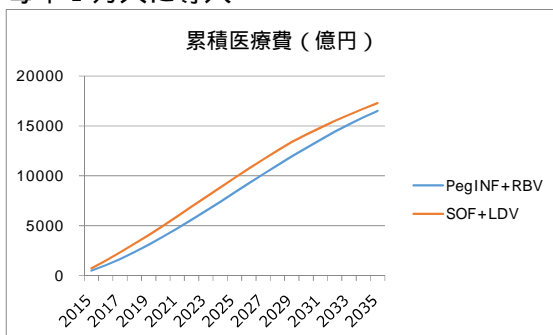
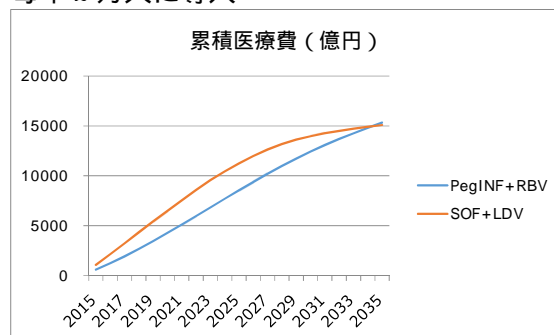


図 10 医療費（累積）

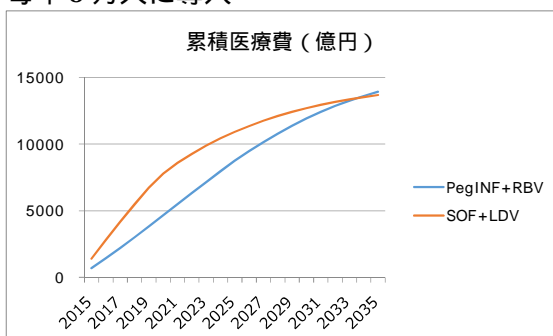
毎年 1 万人に導入



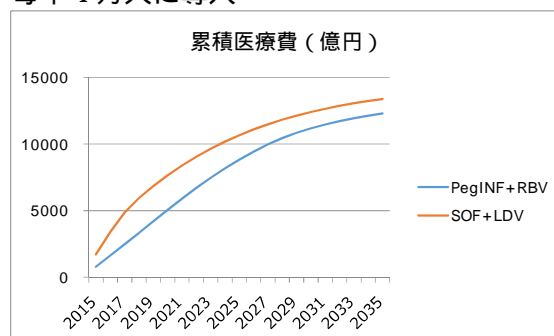
毎年 2 万人に導入



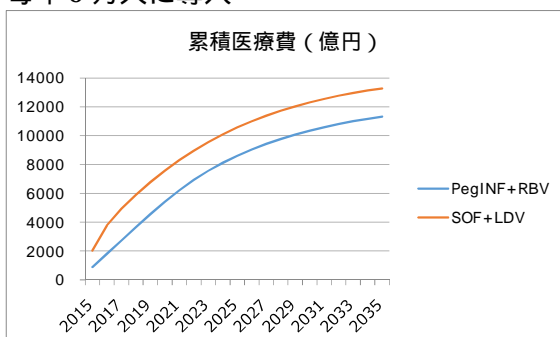
毎年 3 万人に導入



毎年 4 万人に導入



毎年 5 万人に導入



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yatsunami 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.	Hepatology Res.	May 20. (in press)		2015
Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsunami H.	Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study.	Hepatology Res.	May 7. (in press)		2015
Matsumoto A, Yatsunami 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.	Hepatology Res.	Dec;45(12)	1195-202	2015
Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsunami H.	Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma.	Intern Med.	54(7)	771-5	2015
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, Yatsunami 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

慢性肝臓病の患者さんの
病態と生活、QOL、生産性損失に関するアンケート調査

厚生労働省 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】班 研究代表者 平尾 智広
お問合せ先 担当者：平尾 智広 電話(代表)：087 - 891 - 2133
(国立大学法人 香川大学医学部 人間社会環境医学講座公衆衛生学)

慢性肝疾患に罹患しておられる皆様へ

今回の私たちの研究に関心をお持ちくださったことを深く感謝申し上げます。

この調査では、ウイルス性肝炎をはじめとする慢性肝疾患を患っておられる患者さんに、病気の状態と生活の状況、QOL、及び、肝疾患による生産性の損失をお尋ねし、患者さんが、治療によりどのように生活、QOLなどが改善されるのかを明らかにしたいと考えています。

私たちの研究班では、ウイルス性肝炎に関する対策の医療経済評価を担当しており、これまでにB型肝炎のワクチン接種、C型肝炎の検診、C型肝炎の治療について費用対効果を明らかにして来ました。本アンケート調査の結果を分析することにより、検診や治療によるQOLの改善、生産性の回復などが明らかになり、個々の患者さんのみならず、我が国全体への効果を知ることが期待されます。国としての肝炎対策に反映させることで、肝臓病患者さんには、今よりもより良い毎日を送っていただくことを切に願っております。

アンケートは10ページに及び、ご負担をおかけいたしますが、趣旨をご理解の上、本アンケート調査にご協力いただければ幸いです。

平尾 智広

- ・本アンケート調査は、患者会の会員に皆様に、ご協力をお願いしております。
- ・本アンケートは無記名（名前を書かない）アンケート調査です。
- ・秘密の保護には万全を期していますので、ありのままを記入してください。
- ・分からない質問や、答えにくい質問には、お答えいただく必要はありません。
- ・記入に当たっては特に説明がない限り、あてはまる番号1つに○をつけてください。
- ・本アンケートを記入するにあたって、質問事項を一読されてから記入されることをお勧めします。
- ・回答が終了されましたら、返信用の封筒に質問紙を入れて投函してください。

研究事業名： 厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業

研究課題名：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

調査責任施設： 国立大学法人 香川大学医学部

部 署： 人間社会環境医学講座 公衆衛生学

調査責任者： 平尾 智広

お問合せ先： 担当 平尾 智広 電話(代表)：087 - 891 - 2133

(国立大学法人 香川大学医学部 人間社会環境医学講座公衆衛生学)

調 査 期 間：平成27年2月10日～平成27年3月31日

(当日消印有効)

問 7 . 1 回の通院にかかる交通費（片道）はどのくらいですか。

1. 1000 円未満
2. 1000～2000 円未満
3. 2000～5000 円未満
4. 5000 円以上

問 8 . 1 回の受診で受付から会計を済ませるまでの、病院での拘束時間はどのくらいですか。

1. 2 時間以内
2. 2～4 時間未満
3. 4～6 時間未満
4. 6 時間以上

問 9 . 肝硬変が原因でお腹に水（腹水）が溜まっていると言われたことがありますか。

1. ある
2. ない
3. わからない

問 10 . 肝性脳症（肝臓の状態がよくないことが原因で脳の機能が一時的に低下した状態）で、意識をなくしたことがありますか。

1. ある
2. ない
3. わからない

問 11 . A l b (アルブミン)の値はいくらですか。

1. 4.0 g/dl 以上
2. 3.5 g/dl 以上 4.0 g/dl 未満
3. 3.0 g/dl 以上 3.5 g/dl 未満
4. 3.0 g/dl 未満
5. わからない

次ページへ続きます

問 12 . 現在の治療は通院ですか , それとも入院ですか。

1. 通院
2. 入院
3. どちらでもない

問 13 . 過去 1 年間で何回入院しましたか。

1. 1 回
2. 2 回
3. 3 回以上
4. 入院していない

問 14 . 最近の通院頻度はどのくらいですか。

1. 1 週間に 1 回以上
2. 2 週間に 1 回程度
3. 1 か月に 1 回程度
4. 2 か月に 1 回程度
5. 3 か月に 1 回程度
6. 半年に 1 回程度
7. 1 年に 1 回程度
8. 通院していない

問 15 . 以下の質問について、あなたの今日の健康状態を最もよく表しているものを1つ選択し、を付けてください。

歩いて移動するとき、どの程度不便を感じていますか。

1. 不便ではない
2. 少し不便
3. 中程度
4. かなり不便
5. 歩き回ることができない

自分で身体を洗ったり着替えをするなど、身の回りのことをするのに、どの程度問題がありますか。

1. 問題はない
2. 少しある
3. 中程度
4. かなりある
5. 身の回りのことができない

普段の活動（仕事、勉強、家族・余暇活動など）を行うのに、どの程度問題がありますか。

1. 問題はない
2. 少しある
3. 中程度
4. かなりある
5. 活動できない

痛みや不快感は、どの程度ありますか。

1. ない
2. 少しある
3. 中程度
4. かなりある
5. 極度の痛みや不快感がある

不安やふさぎ込みは、どの程度ありますか。

1. ない
2. 少しある
3. 中程度
4. かなりある
5. 極度の不安やふさぎ込みがある

次ページへ続きます

B 仕事の生産性及び活動の障害について、お尋ねします。

以下の質問は、健康上の問題があなたの仕事や日常の諸活動に及ぼす影響について伺うものです。ここでいう健康上の問題とは、身体および精神的な問題や症状を指します。指示どおり空欄をうめるか、数字に を付けてください。

問 1. 現在、お勤めしていますか？（報酬を伴う仕事をしている）

1. はい 2. いいえ

（「いいえ」の場合は、「いいえ」に をつけ、問 6 にお進みください。）

以下の質問は過去 7 日間について問う質問です。今日を含めずにお考えください。

問 2. 過去 7 日間、肝臓の病気により、何時間ぐらい仕事を休みましたか？

肝臓の病気が原因で体調が悪くて休んだ時間、遅刻・早退をした時間などは全て含めてください。

_____時間

問 3. 過去 7 日間、休日や祝日を含めて、肝臓の病気以外の理由で何時間ぐらい仕事を休みましたか？

_____時間

問 4. 過去 7 日間、実際に働いたのは何時間ですか？

_____時間（「0 時間」の場合は、問 6 にお進みください。）

問 5. 過去 7 日間、仕事をしている間、肝臓の病気がどれくらい生産性に影響を及ぼしましたか？

仕事の量や種類が制限されたり、やりたかった仕事が思ったほど達成できなかったり、普段通り注意深く仕事ができなかったりした日の事などを思い出してください。もし、仕事に対する肝臓の病気の問題の影響が少ししかなかった場合は、小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は、大きい数字をお選びください。

仕事をしている間、肝臓の病気がどれくらい生産性に影響を及ぼしたかのみお考えください。

肝臓の病気は仕事に影響を及ぼさなかった	_____	肝臓の病気は完全に仕事の妨げになった
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

数字を で囲む

問 6. 過去 7 日間、肝臓の病気がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしましたか？

日常の諸活動とはあなたが普段こなしている家事、買い物、育児、運動、勉強などの活動を指します。活動の量や種類が制限されたり、やりたかった事が思ったほどできなかったりした日の事などを思い出してください。もし、日常の諸活動に対する健康上の問題の影響が少ししかなかった場合は、小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は、大きい数字をお選びください。

肝臓の病気がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしたかのみお考えください。

肝臓の病気は日常の諸活動に影響を及ぼさなかった	_____	肝臓の病気は完全に日常の諸活動の妨げになった
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

数字を で囲む

次ページへ続きます

C あなたの健康状態について、お尋ねします。

以下のそれぞれの質問について、いちばんよくあてはまるものに 印 をつけてください。

問 1 . 全体的にみて、過去 1 ヶ月間のあなたの健康状態はいかがでしたか。

- 1 . 最高に良い
- 2 . とても良い
- 3 . 良い
- 4 . あまり良くない
- 5 . 良くない
- 6 . ぜんぜん良くない

問 2 . 過去 1 ヶ月間に、体を使う日常活動（歩いたり階段を昇ったりなど）をすることが身体的な理由でどのくらい妨げられましたか。

- 1 . ぜんぜん、妨げられなかった
- 2 . わずかに妨げられた
- 3 . 少し妨げられた
- 4 . かなり、妨げられた
- 5 . 体を使う日常活動ができなかった

問 3 . 過去 1 ヶ月間に、いつもの仕事（家事も含みます）をすることが、身体的な理由でどのくらい妨げられましたか。

- 1 . ぜんぜん、妨げられなかった
- 2 . わずかに妨げられた
- 3 . 少し妨げられた
- 4 . かなり、妨げられた
- 5 . いつもの仕事ができなかった

問 4 . 過去 1 ヶ月間に、体の痛みはどのくらいありましたか。

- 1 . ぜんぜんなかった
- 2 . かすかな痛み
- 3 . 軽い痛み
- 4 . 中くらいの痛み
- 5 . 強い痛み
- 6 . 非常に激しい痛み

問 5 . 過去 1 ヶ月間、どのくらい元気でしたか。

- 1 . 非常に元気だった
- 2 . かなり元気だった
- 3 . 少し元気だった
- 4 . わずかに元気だった
- 5 . ぜんぜん元気でなかった

問 6 . 過去 1 ヶ月間に、家族や友人とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。

- 1 . ぜんぜん、妨げられなかった
- 2 . わずかに妨げられた
- 3 . 少し妨げられた
- 4 . かなり、妨げられた
- 5 . つきあいができなかった

問 7 . 過去 1 ヶ月間に、心理的な問題（不安を感じたり、気分が落ち込んだり、イライラしたり）に、どのくらい悩まされましたか。

- 1 . ぜんぜん悩まなかった
- 2 . わずかに悩まされた
- 3 . 少し悩まされた
- 4 . かなり、悩まされた
- 5 . 非常に悩まされた

問 8 . 過去 1 ヶ月間に、日常行う活動（仕事、学校、家事などのふだんの行動）が、心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。

- 1 . ぜんぜん、妨げられなかった
- 2 . わずかに、妨げられた
- 3 . 少し、妨げられた
- 4 . かなり、妨げられた
- 5 . 日常行う活動ができなかった

次ページへ続きます

過去 2 週間の間に、以下のようなことがどのくらいありましたか？

当てはまるものを一つ選んで をつけてください。

(記入例)	常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
例．病院の説明でわかりにくいと思うことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

	常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
1 おなかが張った感じがして困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
2 疲労感やだるさを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
3 身体の痛みを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
4 日中に眠気を覚えたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
5 おなかの痛みを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
6 日常活動の中で息切れがひどかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
7 思うように食べられなかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
8 力が出なくて困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
9 重いものを持ち運ぶのが大変だったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
10 不安な気持ちになったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
11 元気がないと感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
12 幸せではないと感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
13 頭がぼやっとしていると感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

		常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
14	食事制限でうんざりしたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
15	イライラしたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
16	夜眠れずに困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
17	おなかの不快感で悩まされたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
18	自分の肝臓病のため家族に迷惑がかかっているのではと気になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
19	気分の浮き沈みがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
20	夜寝つきにくかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
21	手や足がつって痛かったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
22	今の症状がこの先悪化するのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
23	唾が出にくいいため口の中が渴いたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
24	憂鬱になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
25	自分の状態がもっと悪くなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
26	集中するのに苦労したことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
27	身体のかゆみで悩まされたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
28	病気がこれ以上よくなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
29	もし肝移植をしなければならなくなった場合肝臓がもらえないのでは、と不安になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7