

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服政策研究事業

我が国のウイルス性肝炎対策に資する
医療経済評価に関する研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平尾 智広

平成 29 (2017) 年 3 月

目 次

I. 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

II. 分担研究報告書

1. 質問票調査に基づくウイルス性肝炎罹患による生産性損失の推定 11
佐藤 敏彦
2. 診療情報に基づく B 型肝炎ウイルス再活性化の予防対策に
関する実態調査 19
赤沢 学、八橋 弘、今井 志乃ぶ、右田 清志、山名 隼人
3. 肝炎診療のコスト算出に関する研究 28
池田 俊也、小林 美亜
4. C 型肝炎ウイルス治療の医療経済評価 37
～Genotype 1 型 C 型慢性肝炎の異なる線維化レベルにおける
抗ウイルス療法の治療開始戦略の費用対効果～
石田 博、須賀 万智、末永 利一郎
5. C 型肝炎ウイルス治療の医療経済評価 47
～ベース集団の条件設定に関する検討～
須賀 万智
6. C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法による効用値の改善に
関する検討 51
杉森 裕樹、八橋 弘、正木 尚彦、四柳 宏、田中 篤、平尾 智広
池田 俊也、五十嵐 中、依田 健志、田倉 智之、小田嶋 剛、牛山蓮美
7. C 型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する 71
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

8. 肝硬変の疾病費用（Cost of Illness）に関する研究 長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛	77
9. B型慢性肝疾患に対する最新治療と今後の展望 正木 尚彦	81
10. DAAs 治療後の肝発癌について 八橋 弘	85
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	89
III. 研究成果の刊行に関する一覧	103
資料	105

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である。

モデルのパラメータについて、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。前回推定から診療報酬改定、一部制度の変更があったものにつき、最新のものに更新を行った。B型肝炎の再活性化について、年間発生率は約 2/100 人年と推定され（3 人/159.8 年＝0.0188）、先行する報告（J Gastroenterol 2016）と同程度であった。生産性損失について、WPAI を用いた調査により、慢性肝炎（活動性）6.3%、慢性肝炎（非活動性）15.2%、肝硬変（代償性）15.2%、肝硬変（非代償性）36.5%、肝臓がん 36.5%と推定された。また、損失の 80%がプレゼンティズム、20%がアブセンティズムであった。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、早期の線維化ステージを含む全ての線維化ステージにおいて治療を開始する方が、F2 や F3 といった線維化ステージの進んだ段階から治療を開始するよりも費用対効果の面からも妥当性のあるものと考えられた。また新薬の財政負担について推定を行った。

C型肝炎に治療中における効用値の時系列変化について、IFN フリー等による抗ウイルス療法を受けている HCV 肝炎患者では、疲れや不安感などが有意に向上していることにより、身体的にも精神的にも QOL が改善していることが示唆された。

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、積極的スクリーニング実施に伴う ICER は閾値である 5,000,000 円を超えず、費用対効果に優れていると考えられた。

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、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。

研究分担者

正木尚彦	国立国際医療研究センター病院 中央検査部門
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
長谷川友紀	東邦大学医学部
池田俊也	国際医療福祉大学薬学部
石田 博	山口大学医学部
杉森裕樹	大東文化大学・スポーツ・健康科学部
須賀万智	東京慈恵会医科大学環境保健医学講座
赤沢 学	明治薬科大学公衆衛生・疫学

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
小田嶋剛	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
牛山蓮美	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	福島県立医科大学
今井志乃ぶ	国立病院機構本部総合研究センター
山名隼人	東京大学
小林美亜	千葉大学医学部附属病院
末永利一郎	山口赤十字病院

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

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(2011/04~2015/03)を用いて、リウマチの診断がある(ICD-10 codes: M059\$, M060\$, M068\$, and M069\$)、生物学的製剤(leflunomide, Tofacitinib, Tacrolimus, Mizoribine, Azathioprine, Infliximab, Etanercept, Tocilizumab, Adalimumab, Abatacept, Golimumab, Certolizumab, Pegol, Rituximab, Ustekinumab, Secukinumab)and/or MTX (Methotrexate) (週1回製剤)の投与がある、HBV-DNA 検査が定期的に複数回行われている(1年に4回以上)、エンテカビルorテノホビルの投与があるという条件を使って対象患者を抽出した。更に、長崎医療センターでカルテ調査を実施して、B型肝炎の再活性化対策のガイドラインと照らし合わせて、再活性化の発生頻度を算出した。

予防対策の実施状況については、診療情報データベースを使って、MTX並びに生物学的製剤の開始時をそれぞれインデクスとして、HBs 抗原検査、HBc 抗体検査、HBV-DNA 検査、核酸アナログ製剤(エンテカビル)の投与並びに肝炎による入院について調査した。

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。最終年度はこれらのデータをもとに、病態別の生産性損失推定値を確定させた。

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~2016年3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。

各病態は、一定のルールにより、11種類の病態と肝炎治療後に一ヶ月あたりの医療費を算出した。各病態における肝炎の関連する診療以外の費用(非関連医療費)は、厚生労働省「平成26年度国民医療費」における性・年齢階級別平均医療費を用いて病態ごとに推計した。これらを減ずることにより、各病態における「増分費用」を算出することとした。

2) 新たな課題

2-1 C型肝炎の標準的治療(石田、須賀)

METAVIR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)と遷移するモデルを構築し、それをもとにシミュレーションを行った。分析の視点は保険支払者の立場とし直接の医療費のみを費用対象とし、割引率を年2%、シミュレーション期間は生涯とした。費用対効果の良悪の増分費用対効果比(ICER)の閾値は500万/QALYとした。

C型肝炎に対する高額の新薬について財政負担の推定を行った。従来の治療薬としてPegINF+RBVを、新薬としてGT1では、SOF+LDV、OBV/PTV/r、DCV/ASVを、GT2ではSOF+RBVを対象とした。

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行った。

・実施期間：平成 27 年 6 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。

スコア化した健康関連 QOL 指標

(EQ5D-5L、SF-8、CLDQ)の改善の評価について、反復測定分散分析とその後の検定の Tukey-Kramer 法(Repeated measures ANOVA with post-hoc Tukey-Kramer test)による単変量解析を行った(有意水準 $p < 0.05$)。さらにデータマイニング手法を用いて、性別や IFN の時期などを説明(独立)変数、EQ5D-5L、SF-8、CLDQ スコアの増減を目的(従属)変数としてデータマイニングの二分岐方式を用いて決定木作成による解析を行った。

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(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。

積極的スクリーニング群の肝炎ステージの患者には年 2 回分の積極的スクリーニング費用、代償性肝硬変、非代償性肝硬変ステージの患者には年 4 回分の積極的スクリーニング費用をそれぞれ計上した。積極的スクリーニング群の肝臓死亡率は、非実施群に比して 37%低下し、積極的スクリーニング群の肝臓発症率は、非実施群に比して 1.37 倍になるとそれぞれ仮定した。割引率は 3%とした。なお、割引率を 2%~5%に変化させた感度分析と、積極的スクリーニング群における肝臓死亡率を 10%~90%に変化させた感度分析をそれぞれ実施した。

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(正木、八橋)

今後、医療経済評価が必要な領域と考えられる、B型肝炎に対する研究開発中の治療戦略について、C型肝炎に対する DAAs 治療後の肝臓発症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)

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。

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。前回推定から診療報酬改定、一部制度の変更があったものにつき、最新のものに更新を行った。

1-2 B型肝炎の再活性化

国立病院機構 143 施設では、対象期間にリウマチの診断がある患者は 173,925 症例であった。そのうち年 4 回以上の HBV-DNA 検査がある、もしくは年 4 回未満でもエンテカテノホビルの投与がある患者は 2,154 症例であった。また、長崎医療センターでは、リウマチの診断がある患者 3,454 症例のうち年 4 回以上の検査がある患者は 95 症例、年 4 回未満でもエンテカテノホビルの投与がある患者は 8 症例であった。カルテ調査は、この 103 例を対象に実施した。

生物学的製剤等の投与がありかつ、年 4 回以上の HBV-DNA 検査がある症例を「既往感染でモニタリング中」の症例と想定した場合、診療情報データベースからは 47 症例が抽出されたが、実際にはキャリア 9 症例 (19%) その他 3 症例 (6%) が含まれ、既往感染は 35 症例 (74.5%、95%CL: 59.7~86.1%) であった。また、再活性化の判断は DNA 検査だけでなく医師の診断をもとに評価した結果、3 例が再活性化ありと認められ、全例において核酸アナログが投与されていた。カルテに記載されている投与期間を追跡期間とした場合、その年間発生率は約 2/100 人年と推定された (3 人/159.8 年=0.0188)。これは、Mochida らの報告 (J Gastroenterol 2016) と同程度であった。

予防対策の実態について、MTX 使用は 6,379 症例 (内、がん診断なしが 5,539 症例、がん診断ありが 840 症例)、生物学的製剤使用は 6,126 症例 (内、がん診断なしが 5,667 症例、がん診断ありが 459 症例) であった。HBs 抗原検査、HBc 抗体検査、

HBV-DNA 検査の実施頻度、核酸アナログ製剤 (エンテカビル) 投与、肝炎による入院は生物学的製剤使用、がん診断ありの患者に多い傾向であった。

更に、それらの検査等の実情を反映させて、予防対策 (検査や核酸アナログ製剤) にかかる費用と肝炎による入院の費用を比較した。実際にかかった費用 (単価に実施回数を掛け合わせた費用) を実施者数で割った 1 人あたりの医療費は、10.1 万円~10.8 万円であった。一方、実際に肝炎が契機で入院した場合の医療費は 1 人あたり 9.3 万円~15.2 万円であり、予防にかかる費用は治療にかかる費用と比べ安価~同程度であった。

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

調査結果を吟味し、以下のように推定値を決定した。

- 慢性肝炎 (活動性) 6.3%
- 慢性肝炎 (非活動性) 15.2%
- 肝硬変 (代償性) 15.2%
- 肝硬変 (非代償性) 36.5%
- 肝臓がん 36.5%

また、慢性肝炎による生産性損失のうち、80%がプレゼンティズム、20%がアブセンティズムであった。

1-4 コストの精緻化

「慢性肝炎 (その他・不明)」の患者数が最も多く 22,596 名であり、ひと月あたりの医療費は非関連医療費を含む場合は 51990.7 円、非関連医療費を除く場合は 37754.8 円であった。B 型劇症肝炎を以外で 1 か月当たりの医療費が最も高額であったのは、肝移植の 1864913.0 円 (非関連医療費を除く場合は 1849831.1 円) であった。

2) 新たな課題

2-1 C型肝炎の標準的治療

SOF/LDV 療法の基本解析では、全ての

患者を治療する TA では、無治療 (NoRx) と比較し、肝細胞癌の発症、および、肝細胞癌での死亡を 83%抑制し、以下、F1S～F4S での肝細胞癌発症の抑制率は各々、81%、74%、61%、29%と推定された。それによる死亡率は各々、82%、76%、63%、30%と抑制され、費用対効果は、TA が最も高かった。TA と F1S の ICER は MV で 151 万円/QALY、D20y で 23 万円/QALY であった。NoRx、F4S、F3S は F2S に比べ効果が低く、生涯医療費が高い結果 (劣位) であった。

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

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

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

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

C 型肝炎に対する高額の新薬に関する財政負担について、GT1 では慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者数の抑制効果は、SOF+LDV が最も大きく、OBV/PTV/r、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、OBV/PTV/r、PegINF+RBV、DCV+ASV の順位に多く、DCV+ASV が最も少なかった。SOF+LDV、OBV/PTV/r、と PegINF+RBV は、2023 年～25 年ころ逆転すると考えられた。

GT2 では慢性肝炎、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と考えられた。

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

SF-8 の General health perceptions、Vitality、Mental Health、CLDQ の Fatigue、Emotional Function、Worry、Total score で有意に高い結果を示した。「ソホブビル/リバビリン」では CLDQ の Worry で 1 回目と比較して有意に高い結果を示した。「ゾパズビル/ソホブビル」では、1 回目と比較して、SF-8 の General health perceptions、Mental Health、CLDQ の Fatigue、Emotional Function、Worry、Activity、Total score で有意に高い結果を示した。

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

増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER) は 1QALY あたり 1,932,539 円 (生産性損失を含めない)、3,546,891 円 (生産性損失を含める) であった。割引率を変化させた感度分析の結果、ICER は生産性損失を含めない場合、1,931,361 円 (割引率 2%) ~1,935,148 円 (割引率 5%) であり、生産性損失を含めた場合、3,401,322 円 (割引率 2%) ~3,828,047 円 (割引率 5%) であった。

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型肝炎について、様々な作用機序を有する新規薬剤の開発が進められているが、実地への導入にはさらなる検討が必要である。C型肝炎におけるDAAs治療導入後の肝がん発生について、文献では、IFN治療時よりも発癌率が2倍以上上昇するという報告や腫瘍血管増殖因子であるVEGFの濃度がDAAs治療中に4倍上昇するという報告が見られたが、エビデンスが少なく、注意深い観察が必要である。

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、国立病院機構の診療情報データベースは、国内で使用可能な他のデータベースと比較した場合、連結可能という特徴を持つため、診療録に戻って内容を確認することが可能であった。しかし、HBV-DNA検査や核酸アナログ製剤の投与が、予防対策として実施されているのか、再活性化による治療として実施されているのかは区別出来ないため、この結果の解釈には注意が必要である。また院外で調剤された場合が把握できず、保険者をもつレセプト情報などと比較することで、外部妥当性の評価を行いたいのが望ましい。

生産性の損失について、Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) による調査結果を検討し生産性損失の推定を行った。実際のデータはバラツキが大きく、経済分析には感度分析が必要であると考えられた。

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。ただし、レセプト上から病態を把握できないケースも多く、診療録等の情報を併用した検証が必要と考えられた。

C型肝炎の標準的治療について、慢性肝炎の線維化ステージによる治療開始のタイミングに関する費用対効果については、海外での検討はあるものの、我が国における検討はこれまで見られていない。今回の検討で、早期の線維化ステージを含む全ての線維化ステージにおいて治療を開始する方が、F2やF3といった線維化ステージの進んだ段階から治療を開始するよりも費用対効果の面からも妥当性のあるものと考えられた。特にSOF/LDV治療のような高額な治療薬であっても、費用対効果は良好であり、進展速度の速い条件（D20y）によっては費用削減につながることを示唆された。

C型肝炎に治療中における効用値の時系列変化について、本調査は、IFNフリー等

による抗ウイルス療法を受けている HCV 肝炎患者を対象とした、わが国はじめての検討である。時系列比較解析結果より疲れや不安感などが有意に向上していることにより、身体的にも精神的にも QOL が改善していることが示唆された。

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、積極的スクリーニング実施に伴う ICER は閾値である 5,000,000 円を超えず、費用対効果に優れていると考えられた。

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、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。

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) 平尾智広. ウイルス性肝炎の医療経済評価. 産業医学ジャーナル 39(6):49-52、2016.
- 2) Hashimoto S, Yatsunashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S,

Kugiyama Y, Nagata K, Nakamura M, Migita K, Nakao K. Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment. PLoS One. 2016 Sep 8;11(9):e0163644

学会発表

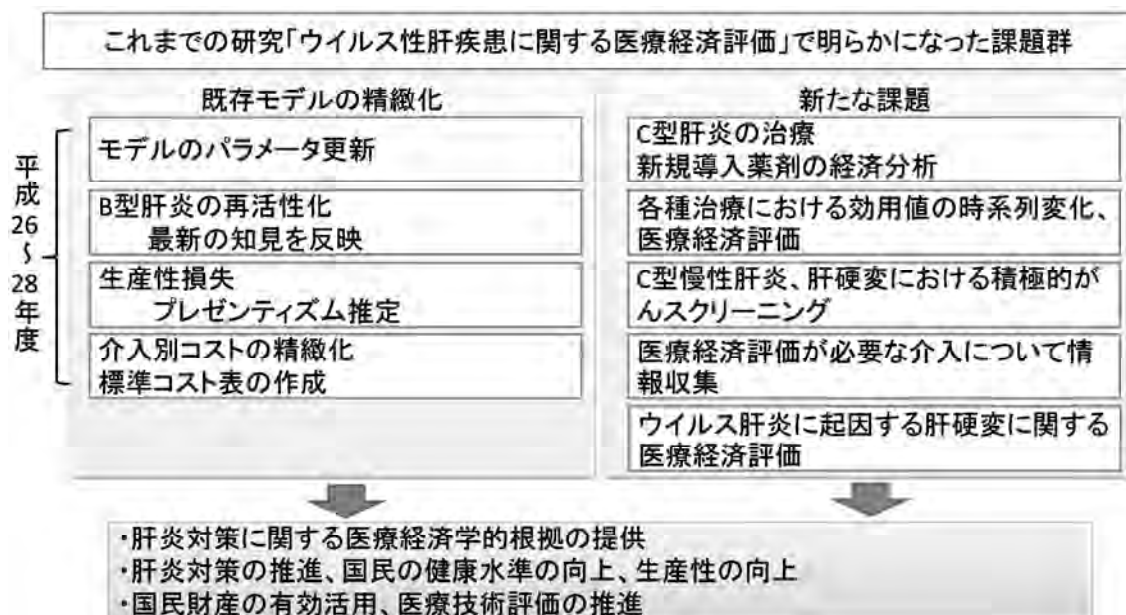
- 1) Ishida Haku, Ikai Hiroshi, Suenaga Riichiro, Suka Machi, Hirao Tomohiro. The impact of the difference in natural history models on the cost-effectiveness of antiviral agents for patients with genotype 1 chronic hepatitis C ISPOR 19th Annual European Congress Vienna, Austria October, 2016.10.29~11.02
- 2) C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法の費用対効果に対する自然歴モデルの違いによる影響についての検討. 第 20 回日本医療情報学会春季学術大会（松江, 2016）
- 3) Impact of the difference in natural history models on the cost-effectiveness of antiviral agents for patients with genotype 1 chronic hepatitis C. ISPOR 19th Annual European Congress (Vienna, Austria, 2016)
- 4) 北澤健文、松本邦愛、藤田茂、瀬戸加奈子、平尾智広、長谷川友紀：肝硬変の疾病費用（Cost of Illness）の推計. 第 18 回日本医療マネジメント学会学術総会. 福岡. 2016. 04.
- 5) Kitazawa T, Matsumoto K, Hirao T, Hasegawa T: Cost of illness of liver cirrhosis in Japan -a time trend and future projections-. 33rd International scientific meeting on quality and safety in health care (ISQua). Tokyo. JAPAN. 2016. 10

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（最終年次）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)	最終年次(H28年度) 3. 費用効果分析
<ul style="list-style-type: none"> モデルのパラメータ更新 B型肝炎の再活性化 最新の知見を反映 生産性損失 プレゼンティズム推定 介入別コストの精緻化 標準コスト表の作成 	<ul style="list-style-type: none"> パラメータ更新のための情報収集 最新データによる分析 調査準備(調査票作成、対象選定、倫理委員会) 各種介入の医療費の推定 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	
2. 新たな課題			
<ul style="list-style-type: none"> C型肝炎の治療 新規導入薬剤の経済分析 各種治療における効用値の時系列変化、医療経済評価 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 医療経済評価が必要な介入について情報収集 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価 	<ul style="list-style-type: none"> 情報収集と初期分析 調査準備(調査票作成、施設選定、倫理委員会) 情報収集 情報収集と吟味 2年次(27年度)より追加 	<ul style="list-style-type: none"> 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 肝硬変に関する疫学情報の収集、COIの推定 	

平成 28 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

質問票調査に基づくウイルス性肝炎罹患による生産性損失の推定

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が、その取り扱いや推計方法については現状では必ずしも統一されていない。平成 27 年度の本研究では、幾つかある生産性損失の測定ツールのうち、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)の推定を行ったが、同一の病態ステージにおいても個々人の生産性損失に大きなばらつきがあることがわかった。そこで、本年の研究では、平成 27 年度の研究で使用したデータを用い、性、年齢階級、ウイルスの型別の生産性損失の推定が行えるか等を検討した上で、わが国における、ウイルス性肝炎罹患による全生産性損失の推定に用いるパラメータを決定することを目的とした。その結果、得られたデータの個々のバラツキは性、年齢、疾患ステージ、ウイルス型が同一でも大きく、生産性損失の推定に用いるパラメータは疾患ステージの違いのみで決定されるものとした。得られたパラメータは前回推定値と大きな差異は認められないと考えられた。

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が、その取り扱いや推計方法については現状では必ずしも統一されていない。平成 27 年度の本研究では、幾つかある生産性損失の測定ツールのうち、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)の推定を行ったが、同一の病態ステージにおいても個々人の生産性損失に大きなばらつきがあることがわかった。本年の研究では、平成 27 年度の研究で使用したデータを再検討し、ウイルス性肝炎罹患による生産性損失を推定するために必要な生産性損失に関するパラメータ（各病態ステージ毎の%生産性損失）を決定することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

平成 27 年に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 種類の調査で得られたデータを用いた。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、同じく平成 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、治療に関する項目と WPAI の計 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.肝臓疾患の仕事での生産性への影響（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。

$$\begin{aligned} \% \text{ absenteeism} &= Q2 / (Q2 + Q4) \times 100 = A \\ \% \text{ presenteeism} &= Q5 / 10 \times 100 = P \\ \% \text{ overall work impairment} &= A + (1 - A) \times P \end{aligned}$$

3. 新たに検討した内容

疾患ステージ毎に性、年齢、B/C 型別の%生産性損失のパラメータを設定することが可能かどうかを検討した。前回は 60 歳未満を対象としたが、今回は 70 歳未満とした。

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。

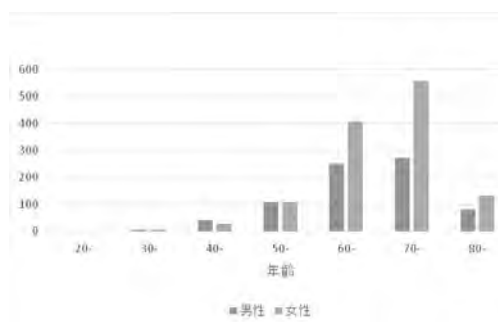


図 1-1. 性・年齢分布(患者会)

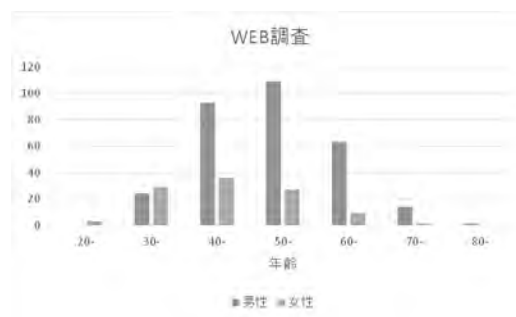


図 1-2. 性・年齢分布(WEB)

WEB 調査は全 533 名中、70 歳未満が 514 名（男性 289 名女性 104 名）とほとんどを占めたが、患者会は WEB 調査に比較し、高齢者が多く、70 歳未満は 2088 名中 962 名（男性 409 名女性 553 名）と半分以下であった。次にそれぞれの調査における 70 歳未満の肝疾患病名別の職業分布を以下に示す

表 1. 疾患ステージ別・職業別人数（70 歳未満）

上段: WEB 調査データ (B 型のみ)

下段: 患者会データ (B 型および C 型)

	病名							
	活動性慢性肝炎	肝硬変代償性	肝硬変非代償性	肝がん	非活動性慢性肝炎	SVR	脂肪肝	その他
会社員	87	4	6	3	92	2	46	42
自営業	24	4	0	0	15	0	3	8
パート・アルバイト	17	1	0	0	18	0	4	9
専業主婦・主夫	12	0	1	1	14	0	3	7
無職	17	4	1	6	23	0	5	14
その他	11	1	0	0	4	0	2	2
計	168	14	8	10	166	2	64	82

	病名							
	活動性慢性肝炎	肝硬変代償性	肝硬変非代償性	肝がん	非活動性慢性肝炎	SVR	脂肪肝	その他
会社員	111	23	0	20	17	18	0	1
自営業	46	10	4	9	10	5	0	1
パート・アルバイト	71	11	1	7	6	15	0	0
専業主婦・主夫	189	48	9	17	18	36	0	5
無職	88	29	15	38	12	18	0	3
その他	30	6	1	8	8	3	0	0
計	535	127	30	99	71	95	0	10

両調査とも回答者の多くは「活動性慢性肝炎」あるいは「非活動性慢性肝炎」であった。

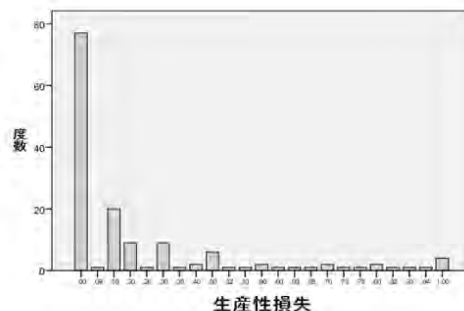


図 2. 活動性慢性肝炎患者の生産性損失の分布

2. 個人毎の生産性損失のばらつき

活動性慢性肝炎の半数以上が%生産性損失は0である一方、100%と回答する人もおり、同一疾患ステージにおいても、生産性損失の値はバラツキが極めて大きいことがわかった。B/C型、年齢、性による影響を考慮したパラメータ設定を検討したが、バラツキが大きく、またサンプル数の少ないため、一定の傾向を得ることはできなかった(付録参照)。従って、B/C型、年齢、性別のパラメータ設定はせずに、活動性慢性肝炎の生産性損失を決定し、それを基準として、他の疾患ステージの生産性損失を決定することとした。

3. 活動性慢性肝炎の生産性損失

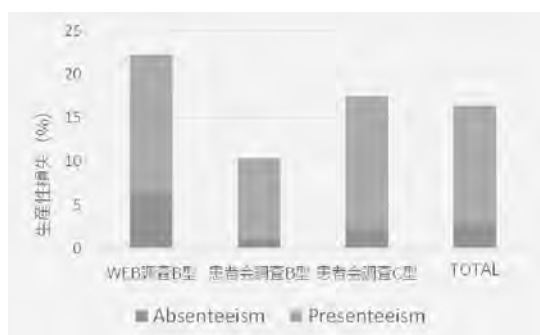


図3. 各調査データによる活動性慢性肝炎の生産性損失 (70歳未満、男女)

図3に患者会調査およびWEB調査による活動性慢性肝炎の%生産性損失の平均値を示した。WEB調査と患者会調査の間でも2倍程度の差異が認められたが、昨年度の報告書で述べたように重症度の高い者がWEB調査により多く含まれていたことによる可能性があると考えられた。今回の目的は、各疾患ステージの生産性損失の日本全体の「平均値」を出すことであるので、両者をまとめた値である15.2%を採用することとした。同様に非活動性慢性肝炎のそれを6.3%とした。

4. 他の疾患ステージの値の決定

疾患ステージ毎のサンプル数が豊富であった前回の調査で得られた疾患ステージ毎の生産性損失の比と他の研究、調査の知見から、活動性慢性肝炎と代償性肝硬変を同一に、非代償性肝硬変と肝がんを同一に、そして、前者2つと後者2つの非を1:2.4とした。これに基づき、各疾患ステージの生産性損失を表2のように定めた。

表2. 各疾患ステージの生産性損失

疾患ステージ	比	生産性損失(%)
非活動性慢性肝炎		6.3
活動性慢性肝炎	1	15.2
肝硬変(代償性)	1	15.2
肝硬変(非代償性)	2.4	36.5
肝がん	2.4	36.5

D. 考察

本年の研究の目的は各疾患ステージの(平均)生産性損失を決定することであった。2つのデータセット、即ち、患者会調査データとWEB調査データの間には、年齢等、対象者プロフィールの違いがあったが、性、年齢等を一致させても差異が認められ、これは疾患の重症度のばらつきによる可能性があると思われた。また、今回使用したWPAIを含む生産性損失の測定ツールはいずれも自己申告によるものであり、個人の主観のばらつきも大きいことから個々の値そのものに過大な評価をするべきでなく、総体として捉えるべきと考える。

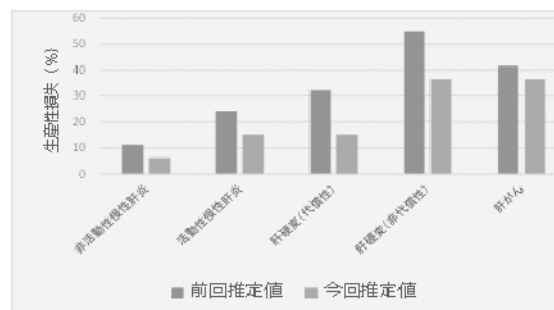


図4. 前回(平成25年度調査)との比較

平成 25 年度の調査において、2 項目の質問からなる簡易調査から生産性損失を推定する試みを行っている。今回は、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、比較可能な値を算出することを試みた。また、同時に、生産性損失の性、年齢別のパラメータを出すべきかの検討を行ったが、性差、年齢差よりも同一グループ内のばらつきが極めて大きいことから、全体の生産性損失の算定において、性、年齢、B/C 型の違いは考慮しないこととした。

その結果、図 4 に示すように今回の推定値は前回推定値と比較し、疾患ステージにより 20~40%低い値となった。肝炎罹患による全生産性損失は上記の各パラメータを疫学モデルに代入して計算されるが、個々の患者のバラツキが大きいことから、幅広い感度分析が必要であり、得られた生産性損失の推定値には、このような大きな不確実性の存在を十分理解したうえでの解釈が必要である。

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 70 歳未満 (昨年度との違い)、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. 性、年齢階級、B/C 型別に各疾患ステージ毎の生産性損失の推定値の算出を試みたが、回答のバラツキは大きく、また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た。
4. 決定した値は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が、個々の患者のバラツキが大きいこと

から、幅広い感度分析が必要である。

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, Shikiar 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
- [6] 福田 敬、白岩 健、池田俊也他. 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. *保健医療科学* 2013 62(6):625-640

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. 患者会調査
(1)慢性活動性肝炎

B型慢性活動性肝炎(男)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	2	.050	-.585	.685
	40-49	19	.133	.017	.248
	50-59	23	.136	.017	.255
	60-69	16	.094	.008	.180
	TOTAL	60	.121	.061	.180
absen	30-39	2	.000	.000	.000
	40-49	19	.037	-.041	.114
	50-59	23	.012	-.006	.029
	60-69	16	.000	.000	.000
	TOTAL	60	.016	-.008	.040
presen	30-39	2	.050	-.585	.685
	40-49	19	.111	.021	.200
	50-59	23	.130	.014	.247
	60-69	16	.094	.008	.180
	TOTAL	60	.112	.057	.166

C型慢性活動性肝炎(男)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	2	.400	-4.683	5.483
	40-49	4	.500	.110	.890
	50-59	18	.165	.035	.296
	60-69	38	.097	.029	.165
	TOTAL			.153	.088
absen	30-39	2	.000	.000	.000
	40-49	4	.000	.000	.000
	50-59	18	.016	-.008	.040
	60-69	38	.025	-.001	.052
	TOTAL	62	.020	.003	.038
presen	30-39	2	.400	-4.682	5.482
	40-49	4	.400	.017	.783
	50-59	18	.145	.031	.259
	60-69	38	.100	.033	.167
	TOTAL	62	.143	.083	.203

B型慢性活動性肝炎(女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	3	.000	.000	.000
	40-49	9	.056	-.073	.184
	50-59	13	.054	.001	.107
	60-69	5	.100	-.115	.315
	TOTAL	30	.057	.010	.103
absen	30-39	3	.000	.000	.000
	40-49	9	.000	.000	.000
	50-59	13	.000	.000	.000
	60-69	5	.000	.000	.000
	TOTAL	30	.000	.000	.000
presen	30-39	3	.000	.000	.000
	40-49	9	.056	-.073	.184
	50-59	13	.054	.001	.107
	60-69	5	.100	-.115	.315
	TOTAL	30	.057	.010	.103

C型慢性活動性肝炎(女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39				
	40-49	3	.000	.000	.000
	50-59	14	.143	.035	.251
	60-69	29	.217	.098	.335
	TOTAL	46	.180	.099	.261
absen	30-39				
	40-49	3	.000	.000	.000
	50-59	14	.023	-.009	.055
	60-69	29	.029	-.018	.076
	TOTAL	46	.025	-.005	.056
presen	30-39				
	40-49	3	.000	.000	.000
	50-59	14	.129	.034	.223
	60-69	29	.231	.126	.335
	TOTAL	46	.173	.116	.270

B型慢性活動性肝炎(男女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	5	.020	-.036	.076
	40-49	29	.104	.022	.186
	50-59	36	.106	.029	.183
	60-69	21	.095	.023	.168
	TOTAL	91	.098	.056	.140
absen	30-39	5	.000	.000	.000
	40-49	29	.024	-.025	.074
	50-59	36	.008	-.004	.019
	60-69	21	.000	.000	.000
	TOTAL	91	.011	-.005	.027
presen	30-39	5	.020	-.036	.076
	40-49	29	.090	.023	.157
	50-59	36	.103	.027	.178
	60-69	21	.095	.023	.168
	TOTAL	91	.092	.053	.131

C型慢性活動性肝炎(男女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	2	.400	-4.683	5.483
	40-49	7	.263	.010	.515
	50-59	32	.160	.079	.241
	60-69	67	.147	.085	.210
	TOTAL	108	.164	.116	.212
absen	30-39	2	.000	.000	.000
	40-49	7	.000	.000	.000
	50-59	32	.019	.001	.036
	60-69	67	.026	.002	.050
	TOTAL	108	.022	.006	.037
presen	30-39	2	.400	-4.682	5.482
	40-49	7	.233	.006	.461
	50-59	32	.139	.068	.210
	60-69	67	.161	.101	.221
	TOTAL	108	.153	.118	.209

1. 患者会調査

(2)慢性非活動性肝炎

B型慢性非活動性肝炎(男)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	0			
	40-49	3	.000	.000	.000
	50-59	6	.150	-.096	.396
	60-69	5	.040	-.071	.151
	TOTAL	14	.079	-.018	.175
absen	30-39	0			
	40-49	3	.000	.000	.000
	50-59	6	.000	.000	.000
	60-69	5	.040	-.071	.151
	TOTAL	14	.014	-.017	.045
presen	30-39	0			
	40-49	3	.000	.000	.000
	50-59	6	.150	-.096	.396
	60-69	5	.000	.000	.000
	TOTAL	14	.064	-.031	.159

C型慢性非活動性肝炎(男)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	0			
	40-49	0			
	50-59	1	.200		
	60-69	3	.000	.000	.000
	TOTAL	4	.050	-.109	.209
absen	30-39	0			
	40-49	0			
	50-59	1	.000		
	60-69	3	.000	.000	.000
	TOTAL	4	.000	.000	.000
presen	30-39	0			
	40-49	0			
	50-59	1	.200		
	60-69	3	.000	.000	.000
	TOTAL	4	.050	-.109	.209

B型慢性非活動性肝炎(女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	1	.000		
	40-49	3	.133	-.440	.707
	50-59	5	.000	.000	.000
	60-69	1	.000		
	TOTAL	10	.040	-.051	.131
absen	30-39	1	.000		
	40-49	3	.000	.000	.000
	50-59	5	.000	.000	.000
	60-69	1	.000		
	TOTAL	10	.000	.000	.000
presen	30-39	1	.000		
	40-49	3	.133	-.440	.707
	50-59	5	.000	.000	.000
	60-69	1	.000		
	TOTAL	10	.040	-.050	.130

C型慢性非活動性肝炎(女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	0			
	40-49	2	.000	.000	.000
	50-59	2	.100	-1.171	1.371
	60-69	2	.000	.000	.000
	TOTAL	6	.033	-.052	.119
absen	30-39	0			
	40-49	0	.000	.000	.000
	50-59	0	.000	.000	.000
	60-69	0	.000	.000	.000
	TOTAL	0	.000	.000	.000
presen	30-39	0			
	40-49	2	.000	.000	.000
	50-59	2	.100	-1.171	1.371
	60-69	2	.000	.000	.000
	TOTAL	6	.033	-.052	.119

B型慢性非活動性肝炎(男女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	1	.000	-.036	.076
	40-49	7	.057	.022	.186
	50-59	11	.082	.029	.183
	60-69	6	.033	.023	.168
	TOTAL	25	.060	.056	.140
absen	30-39	1	.000	.000	.000
	40-49	7	.000	-.025	.074
	50-59	11	.000	-.004	.019
	60-69	6	.033	.000	.000
	TOTAL	25	.008	-.005	.027
presen	30-39	1	.000	-.036	.076
	40-49	7	.057	.023	.157
	50-59	11	.082	.027	.178
	60-69	6	.000	.023	.168
	TOTAL	25	.052	.053	.131

C型慢性非活動性肝炎(男女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	0			
	40-49	2	.000	.000	.000
	50-59	3	.133	-.154	.420
	60-69	5	.000	.000	.000
	TOTAL	10	.040	-.020	.100
absen	30-39	0			
	40-49	2	.000	.000	.000
	50-59	3	.000	.000	.000
	60-69	5	.000	.000	.000
	TOTAL	10	.000	.000	.000
presen	30-39	0			
	40-49	2	.000	.000	.000
	50-59	3	.133	-.154	.420
	60-69	5	.000	.000	.000
	TOTAL	10	.040	-.020	.100

2. WEB調査

B型慢性活動性肝炎(男)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	10	.181	-.034	.397
	40-49	40	.246	.151	.341
	50-59	29	.248	.127	.370
	60-69	13	.131	-.016	.278
	TOTAL	92	.223	.162	.285
absen	30-39	10	.059	-.054	.172
	40-49	40	.046	.006	.085
	50-59	29	.092	.023	.161
	60-69	13	.081	-.039	.201
	TOTAL	92	.067	.034	.099
presen	30-39	10	.170	-.032	.372
	40-49	40	.215	.126	.304
	50-59	29	.176	.065	.287
	60-69	13	.069	-.018	.156
	TOTAL	92	.177	.121	.233

B型慢性非活動性肝炎(男)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	6	.050	-.038	.138
	40-49	26	.067	.005	.129
	50-59	33	.110	.038	.183
	60-69	8	.122	-.134	.378
	TOTAL	73	.091	.046	.136
absen	30-39	6	.000	.000	.000
	40-49	26	.034	-.015	.082
	50-59	33	.041	-.007	.089
	60-69	8	.094	-.128	.315
	TOTAL	73	.041	.007	.074
presen	30-39	6	.050	-.038	.138
	40-49	26	.035	.000	.069
	50-59	33	.076	.020	.131
	60-69	8	.075	-.072	.222
	TOTAL	73	.059	.028	.089

B型慢性活動性肝炎(女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	5	.120	-.102	.342
	40-49	13	.124	-.048	.295
	50-59	7	.171	-.033	.376
	60-69	1	.000	.	.
	TOTAL	26	.131	.035	.227
absen	30-39	5	.000	.000	.000
	40-49	13	.052	-.029	.132
	50-59	7	.071	-.103	.246
	60-69	1	.000	.	.
	TOTAL	26	.045	-.009	.099
presen	30-39	5	.120	-.102	.342
	40-49	13	.108	-.043	.259
	50-59	7	.100	-.060	.260
	60-69	1	.000	.	.
	TOTAL	26	.104	.020	.187

B型慢性非活動性肝炎(女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	5	.140	-.027	.307
	40-49	7	.000	.000	.000
	50-59	5	.000	.000	.000
	60-69	1	.100	.	.
	TOTAL	18	.044	-.001	.090
absen	30-39	5	.000	.000	.000
	40-49	7	.000	.000	.000
	50-59	5	.000	.000	.000
	60-69	1	.000	.	.
	TOTAL	18	.000	.000	.000
presen	30-39	5	.140	-.027	.307
	40-49	7	.000	.000	.000
	50-59	5	.000	.000	.000
	60-69	1	.100	.	.
	TOTAL	18	.044	-.001	.090

B型慢性活動性肝炎(男女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	15	.161	.016	.306
	40-49	53	.216	.134	.298
	50-59	36	.233	.132	.335
	60-69	14	.122	-.014	.258
	TOTAL	118	.203	.151	.255
absen	30-39	15	.039	-.032	.111
	40-49	53	.047	.013	.081
	50-59	36	.088	.027	.149
	60-69	14	.075	-.035	.186
	TOTAL	118	.062	.034	.090
presen	30-39	15	.153	.016	.290
	40-49	53	.189	.113	.264
	50-59	36	.161	.069	.253
	60-69	14	.064	-.016	.145
	TOTAL	118	.161	.114	.208

B型慢性非活動性肝炎(男女)

	AGE	n	AVE	95%CI	
overall	30-39	11	.091	.015	.167
	40-49	33	.053	.004	.102
	50-59	38	.096	.032	.159
	60-69	9	.119	-.101	.340
	TOTAL	91	.082	.045	.119
absen	30-39	11	.000	.000	.000
	40-49	33	.027	-.011	.065
	50-59	38	.035	-.006	.077
	60-69	9	.083	-.109	.276
	TOTAL	91	.033	.006	.059
presen	30-39	11	.091	.015	.167
	40-49	33	.027	.000	.054
	50-59	38	.066	.017	.114
	60-69	9	.078	-.048	.204
	TOTAL	91	.056	.030	.082

生産損失	
非活動性慢性肝炎	0.063
活動性肝炎	0.152
肝硬変代償性	0.152
肝硬変非代償性	0.365
肝がん	0.365

生産性損失 一人当たり月額

	非活動性慢性肝炎	活動性肝炎	肝硬変代償性	肝硬変非代償性	肝がん
男女計	¥19,152	¥46,208	¥46,208	¥110,960	¥110,960
～19歳	¥10,823	¥26,114	¥26,114	¥62,707	¥62,707
20～24歳	¥12,663	¥30,552	¥30,552	¥73,365	¥73,365
25～29歳	¥14,774	¥35,644	¥35,644	¥85,593	¥85,593
30～34歳	¥16,871	¥40,706	¥40,706	¥97,747	¥97,747
35～39歳	¥18,812	¥45,387	¥45,387	¥108,989	¥108,989
40～44歳	¥20,777	¥50,130	¥50,130	¥120,377	¥120,377
45～49歳	¥22,787	¥54,978	¥54,978	¥132,021	¥132,021
50～54歳	¥23,846	¥57,532	¥57,532	¥138,153	¥138,153
55～59歳	¥22,970	¥55,419	¥55,419	¥133,079	¥133,079
60～64歳	¥17,199	¥41,496	¥41,496	¥99,645	¥99,645
65～69歳	¥15,996	¥38,593	¥38,593	¥92,674	¥92,674
70歳～	¥16,254	¥39,216	¥39,216	¥94,170	¥94,170

生産性損失 一人当たり日額

	非活動性慢性肝炎	活動性肝炎	肝硬変代償性	肝硬変非代償性	肝がん
男女計	¥638	¥1,540	¥1,540	¥3,699	¥3,699
～19歳	¥361	¥870	¥870	¥2,090	¥2,090
20～24歳	¥422	¥1,018	¥1,018	¥2,446	¥2,446
25～29歳	¥492	¥1,188	¥1,188	¥2,853	¥2,853
30～34歳	¥562	¥1,357	¥1,357	¥3,258	¥3,258
35～39歳	¥627	¥1,513	¥1,513	¥3,633	¥3,633
40～44歳	¥693	¥1,671	¥1,671	¥4,013	¥4,013
45～49歳	¥760	¥1,833	¥1,833	¥4,401	¥4,401
50～54歳	¥795	¥1,918	¥1,918	¥4,605	¥4,605
55～59歳	¥766	¥1,847	¥1,847	¥4,436	¥4,436
60～64歳	¥573	¥1,383	¥1,383	¥3,322	¥3,322
65～69歳	¥533	¥1,286	¥1,286	¥3,089	¥3,089
70歳～	¥542	¥1,307	¥1,307	¥3,139	¥3,139

平成27年賃金構造基本統計調査

第1表 年齢階級別きまって支給する現金給与額、所定内給与額及び年間賞与その他特別給与額

	歳	年	時間	時間	決まって支給する現金給与額		所定内給与額
					千円	千円	
男女計		42.3	12.1	164	13	333.3	304
～19歳		19.1	0.9	169	12	189	171.8
20～24歳		23	2.2	166	14	225.2	201
25～29歳		27.5	4.5	164	17	267.2	234.5
30～34歳		32.5	7.1	164	17	303.5	267.8
35～39歳		37.6	9.9	164	16	334.3	298.6
40～44歳		42.5	13.1	165	14	363.6	329.8
45～49歳		47.4	15.9	164	13	392.5	361.7
50～54歳		52.4	18.6	164	11	405	378.5
55～59歳		57.4	20.6	164	10	387.5	364.6
60～64歳		62.3	18	164	8	287	273
65～69歳		66.9	15.6	166	7	264.9	253.9
70歳～		73.4	19.4	168	5	266	258

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究

平成28年度 分担研究報告

診療情報に基づくB型肝炎ウイルス再活性化の予防対策に関する実態調査

分担研究者 赤沢 学（明治薬科大学）
分担研究者 八橋 弘（長崎医療センター）
研究協力者 今井志乃ぶ（国立病院機構本部総合研究センター）
研究協力者 右田 清志（福島県立医科大学）
研究協力者 山名 隼人（東京大学）

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

国立病院機構（143病院）の診療情報データベース（2011/04～2015/03）を用いて、リウマチの診断がある（ICD-10 codes: M059\$, M060\$, M068\$, and M069\$）、生物学的製剤（leflunomide, Tofacitinib, Tacrolimus, Mizoribine, Azathioprine, Infliximab, Etanercept, Tocilizumab,

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

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

D. 考 察

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

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

E. 参考文献

1. Mochida S, Nakao M, Nakayama N,

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

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 診療情報データベースによる検査等の実施状況

a) MXT 投与開始をインデックスとした場合

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

b) 生物学的製剤投与開始をインデックスとした場合

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

表2 予防対策並びに肝炎治療費の比較（1人あたりの医療費）

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

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

図1 B型肝炎の再活性化対策のガイドライン

<免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン>

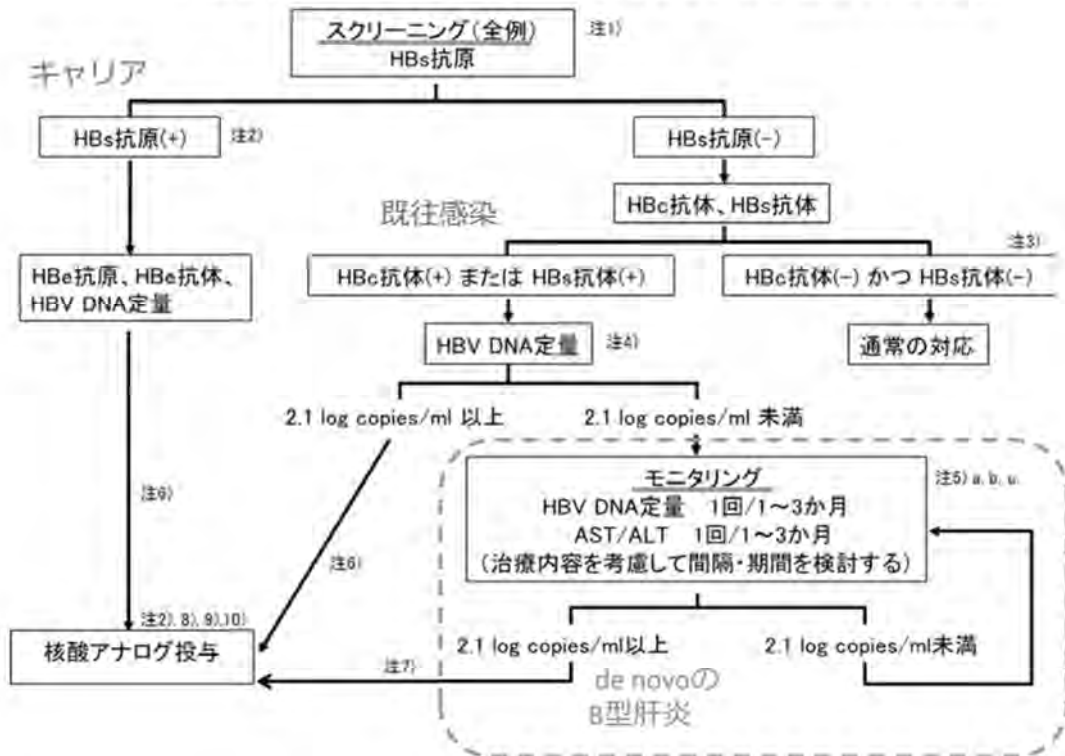
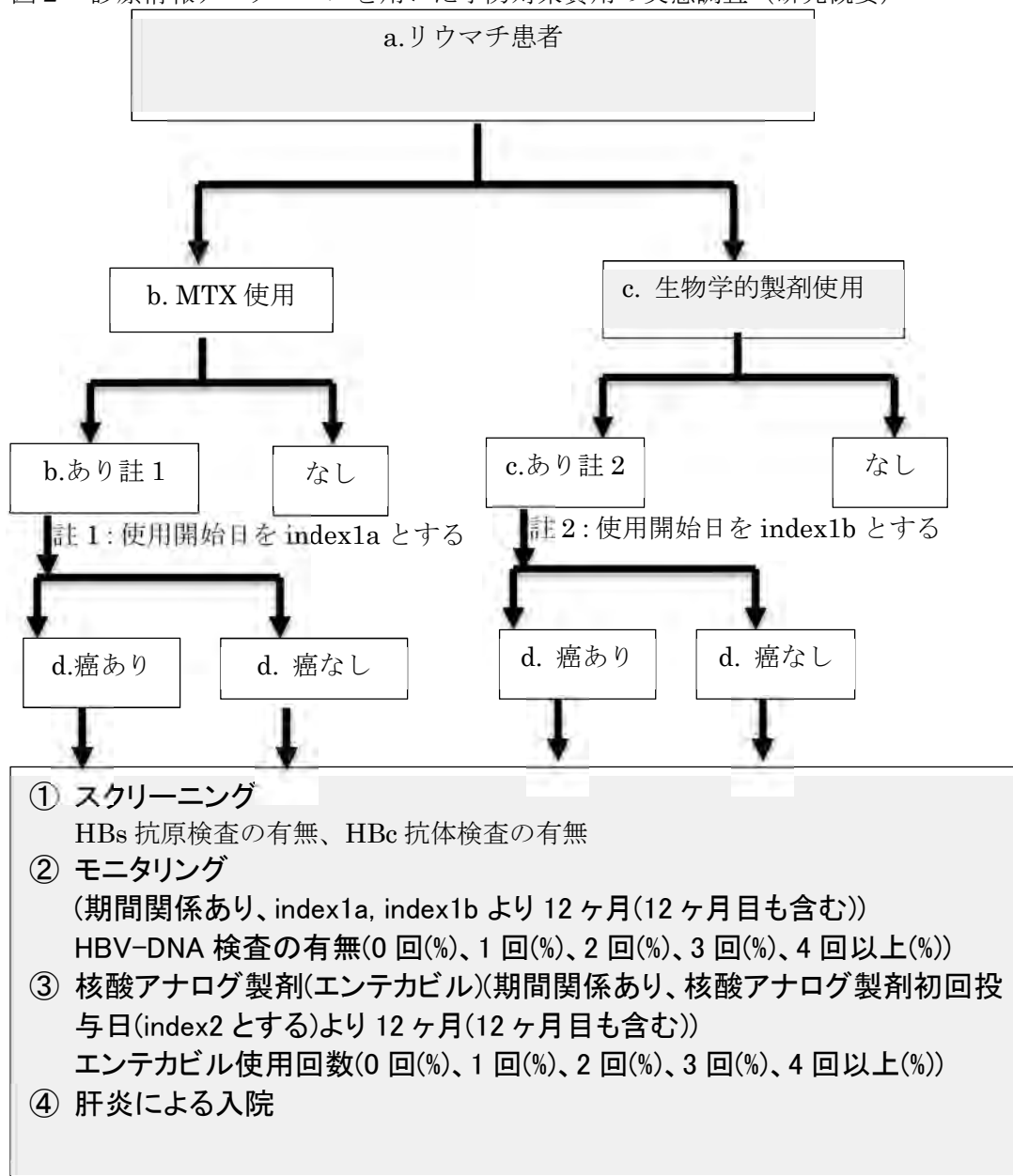


図2 診療情報データベースを用いた予防対策費用の実態調査 (研究概要)



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

図3 長崎医療センターにおけるカルテ調査結果

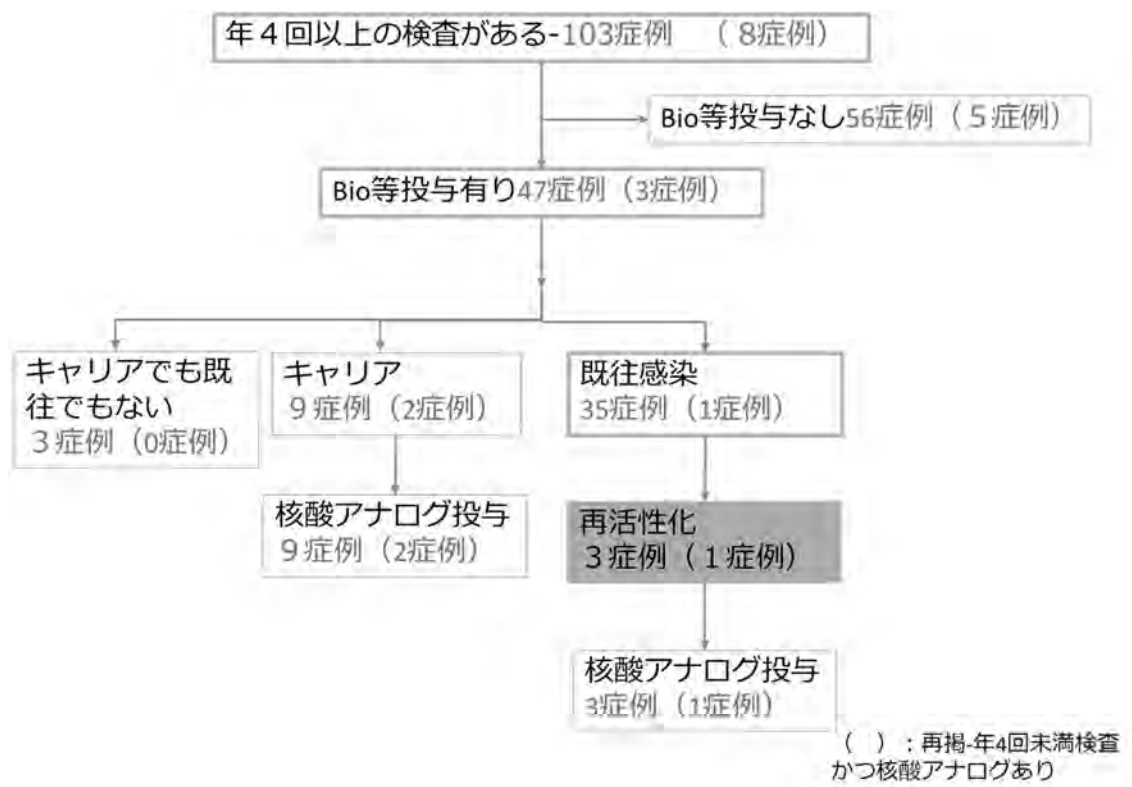


図4 予防対策並びに肝炎治療費の比較（1人あたりの医療費）

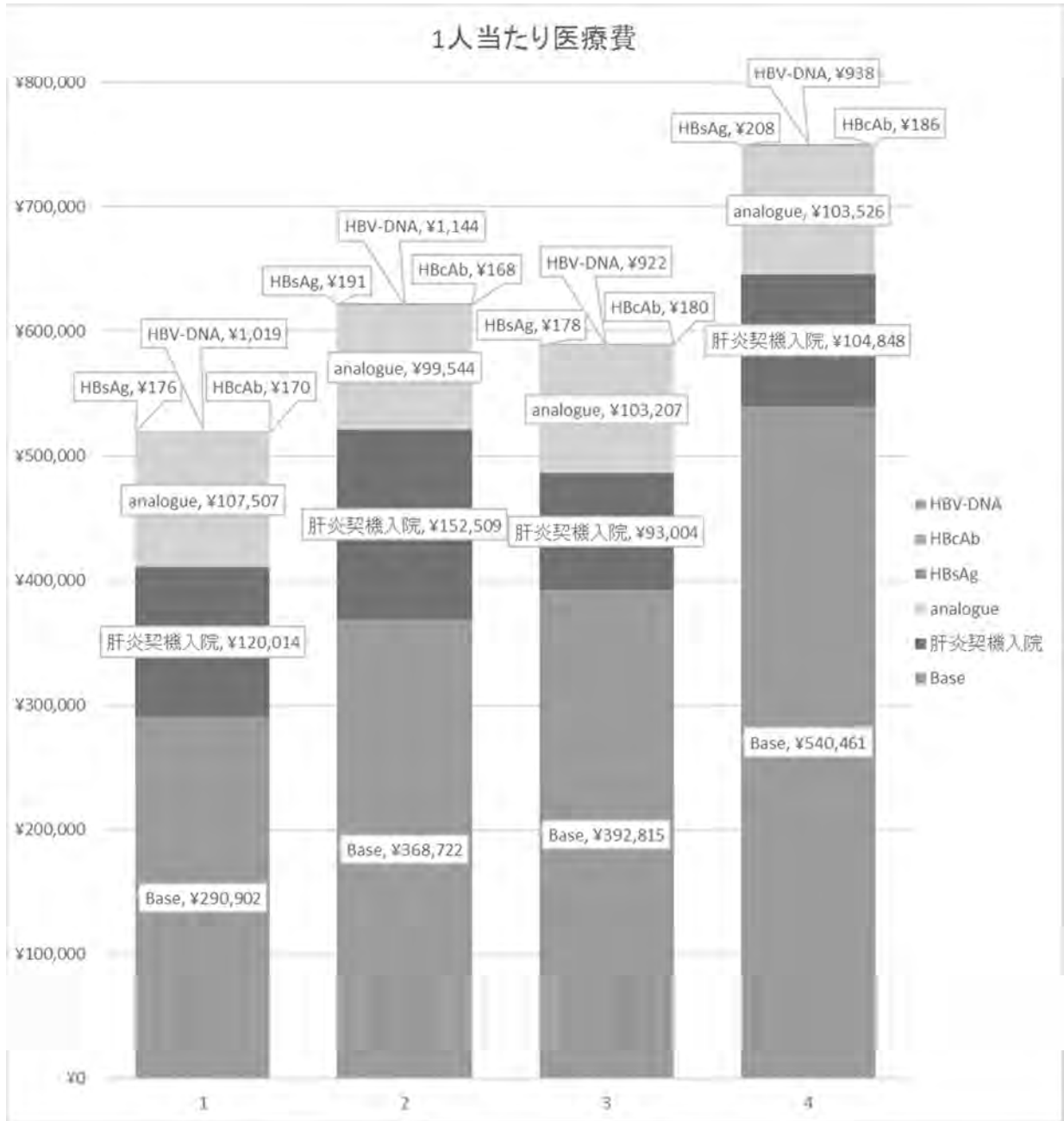


表2のデータより作図

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）
研究協力者 小林美亜（千葉大学医学部附属病院特命教授）

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て、肝炎に関する各病態を「B型肝炎あり」「C型肝炎あり」「その他・不明」に分類するとともに、肝炎の関連する診療以外の費用を除くために、国民医療費における性・年齢階級別平均医療費を減じて、各病態における「増分費用」を算出することにより、実診療を反映した医療費の算出を試みた。

研究方法：2014年4月～2016年3月のレセプトデータベース（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）から、疾患名、治療行為、薬剤名等に基づいて、肝炎に関連する11種類の病態を把握し、非関連医療費を含む場合と除く場合の平均医療費を算出した。

結果：「慢性肝炎（その他・不明）」の患者数が最も多く22,596名であり、ひと月あたりの医療費は非関連医療費を含む場合は51990.7円、非関連医療費を除く場合は37754.8円であった。B型劇症肝炎を以外で1か月当たりの医療費が最も高額であったのは、肝移植の1864913.0円（非関連医療費を除く場合は1849831.1円）であった。

結論：算出方法等に一定の限界はあるが、レセプトデータから実診療の医療費の算出を行うことが可能であった。肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果の推計のための有用な情報として活用可能と考えられる。

A. 研究目的

肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果の推計においてはその基礎的情報として、各病態に対応した医療費の算出が必須である。

この医療費の算出において、これまで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り、医療機関におけるレセプト調査を行ったりしたものなどが報告されている。しかし、これらの方法論の場合、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考えられる。

昨年度の当該研究では、保険者から収集されたレセプトデータを用いることで、実診療を反映した医療費の算出が可能である

ことを示したが、肝炎の関連する診療以外の「非関連費用」が含まれているという問題があった。そこで今回は、同様にレセプトデータを用い、肝炎に関する各病態を「B型肝炎あり」「C型肝炎あり」「その他」と分類した実診療に基づく医療費の算出を行うとともに、肝炎の関連する診療以外の費用を除くために、国民医療費における性・年齢階級別平均医療費を減じて、各病態における「増分費用」を算出することとした。

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～2016年3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。

各病態は、表1に示したルールに基づくとともに、表1の(3)～(11)については、B型肝炎あり、C型肝炎あり、その他あり(なしも含む)のカテゴリに区分して把握し、10種類の病態と肝炎治療後に一ヶ月あたりの医療費を算出した。B型肝炎とC型肝炎が両方ある場合は、「その他」とした。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。

医療費の集計に際しては、表1の(1)～(11)のいずれかの疾患が出現したところから開始とし(優先順位を加味)、治療期間の終わりは、当該レセプトの出現最新月とした。B型劇症肝炎については、罹患後12か月(12か月分の医療費)と12か月に満たないもの(在籍期間分の医療費)の2パターンで集計した。また治療期間に優先順位の高い他の疾患と診断され、治療期間が分断される場合、治療期間はまとめて集計した。例えば、肝不全1(2014年4月から2014年12月)、C型肝炎(2015年1月から2015年3月)、肝不全2(2015年4月から2016年3月)の場合、肝不全の治療期間は(肝不全1+肝不全2)とした。なお、レセプトが発生していない月は、0点として取り扱った。

各病態における肝炎の関連する診療以外の費用(非関連医療費)は、厚生労働省「平成26年度国民医療費」における性・年齢階級別平均医療費を用いて病態ごとに推計した。これらを減ずることにより、各病態における「増分費用」を算出することとし

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。

C. 研究結果

抽出に用いた病態別の患者の母数は表2-1～3に示した。健康保険組合より収集したデータ特性により、65歳以上の高齢者は少ない傾向にあった。

各病態の患者数、ひと月あたりのレセプト点数、治療期間、年齢は表3に示した。病態別の一ヶ月医療費(非関連医療費を含む場合と除く場合)を表4に示した、なお、B型激症肝炎のみ12か月在籍ありの患者に限定した上で年間医療費を算出した。B型かC型かを特定できた患者数の関係から、「慢性肝炎」と「肝炎治療後」のみについて、B型肝炎あり、C型肝炎あり、その他・不明の3群に分けて医療費を算出した。

慢性肝炎のその他・不明の患者数が最も多く22,596名であり、ひと月あたりの医療費は非関連医療費を含む場合は51990.7円、非関連医療費を除く場合は37754.8円であった。B型劇症肝炎を以外で1か月当たりの医療費が最も高額であったのは、肝移植の1864913.0円(非関連医療費を除く場合は1849831.1円)であった。

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る。したがって、より網羅的な情報源になりうる。

ただし、B型肝炎かC型肝炎かをレセプト上から把握できない患者も多かった。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。さらに、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。

今回、肝炎の関連する診療以外の費用については、肝炎とは関連のない疾患をレセプトごとに特定することは困難であることから、「国民医療費」における性・年齢階級別平均医療費を非関連医療費と見なしたが、その手法については今後さらに検討が必要である。

E. 結論

算出方法等に一定の限界はあるが、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。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、バニプレビル、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、ソホスブビル 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) 非代償性肝硬変（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
(11) 肝炎治療後	B型肝炎またはC型肝炎の治療後を対象と（薬剤処方月の最終処方月の翌月以降、在籍終了までとし、最終処方月の翌月以降少なくとも3か月は在籍がある人を対象）

表2-1 病態別患者数

年齢階級	(1) B型肝炎		(2) C型肝炎		(3)慢性肝炎 (B型肝炎あり)		(3)慢性肝炎 (C型肝炎あり)		(3)慢性肝炎 (その他あり (なしも含む))			
	計	男性	女性	計	男性	女性	計	男性	女性	計	男性	女性
00-04歳	0	0	0	0	0	0	0	0	0	112	55	57
05-09歳	0	0	0	0	1	0	1	0	0	116	57	59
10-14歳	1	1	0	0	1	0	0	0	0	126	67	59
15-19歳	7	7	0	3	4	2	1	0	0	332	204	128
20-24歳	28	21	7	10	5	6	1	1	0	647	465	182
25-29歳	96	85	11	23	8	12	6	2	3	1,061	788	273
30-34歳	200	153	47	42	19	22	6	15	4	1,557	1,141	416
35-39歳	277	207	70	76	39	42	17	25	13	2,323	1,685	638
40-44歳	326	236	90	102	61	58	23	32	14	3,277	2,336	941
45-49歳	316	230	86	155	59	95	24	37	13	3,442	2,351	1,091
50-54歳	265	178	87	233	75	134	29	47	15	3,560	2,240	1,320
55-59歳	202	137	65	175	60	99	22	51	18	2,886	1,750	1,136
60-64歳	117	74	43	137	50	68	11	42	24	2,006	1,207	799
65-69歳	41	26	15	53	18	22	5	18	8	793	439	354
70-74歳	14	9	5	27	6	9	5	13	7	358	155	203

表 2 - 2 病態別患者数

年齢階級	(4) 代償性肝硬変		(5) 非代償性肝硬変		(6) 肝がん		(7) 肝移植		(8) 肝移植後				
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性			
00-04歳	21	11	10	98	953	657	296	23	10	13	139	60	79
05-09歳	0	0	0	3	2	1	1	9	4	5	53	23	30
10-14歳	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	14	5	9
15-19歳	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	7	2	5
20-24歳	1	0	1	0	4	2	2	2	0	2	3	0	3
25-29歳	0	0	0	2	5	4	1	0	0	0	6	1	5
30-34歳	0	0	0	2	9	3	6	0	0	0	8	3	5
35-39歳	1	0	1	2	15	9	6	1	0	1	7	4	3
40-44歳	1	0	1	8	38	22	16	2	1	1	10	6	4
45-49歳	0	0	0	4	66	44	22	0	0	0	10	6	4
50-54歳	5	3	2	10	91	54	37	4	3	1	6	4	2
55-59歳	4	2	2	15	142	104	38	1	1	0	7	3	4
60-64歳	2	1	1	12	203	160	43	1	0	1	7	3	4
65-69歳	4	4	0	20	192	146	46	1	1	0	1	0	1
70-74歳	3	1	2	8	116	73	43	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	10	69	35	34	0	0	0	0	0	0

表2-3 病態別患者数

年齢階級	(9) 肝不全		(10) B型劇症肝炎		(11)肝炎治療後 (B型肝炎あり)		(11)肝炎治療後 (C型肝炎あり)		(11)肝炎治療後 (その他あり (なしも含む))						
	計	男性	女性	計	男性	女性	計	男性	女性	計	男性	女性			
	2,689	1,539	1,150	6	4	2	103	69	34	543	292	251	77	52	25
00-04歳	101	54	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
05-09歳	102	65	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14歳	118	62	56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19歳	120	61	59	0	0	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0
20-24歳	153	91	62	1	1	0	4	3	1	6	3	3	1	1	0
25-29歳	200	127	73	3	2	1	12	8	4	11	6	5	5	4	1
30-34歳	198	117	81	0	0	0	13	10	3	18	9	9	6	3	3
35-39歳	253	149	104	0	0	0	17	13	4	43	27	16	10	8	2
40-44歳	301	161	140	0	0	0	13	7	6	53	32	21	14	9	5
45-49歳	254	150	104	0	0	0	14	5	9	87	52	35	7	5	2
50-54歳	273	155	118	0	0	0	9	8	1	123	63	60	17	13	4
55-59歳	254	154	100	0	0	0	9	5	4	97	56	41	8	6	2
60-64歳	207	121	86	0	0	0	8	7	1	66	30	36	8	2	6
65-69歳	87	40	47	1	1	0	3	2	1	23	8	15	1	1	0
70-74歳	68	32	36	1	0	1	1	1	0	13	4	9	0	0	0

表3 病態別のひと月あたりのレセプト点数、治療期間、年齢

項目	分類	患者数	ひと月あたりのレセプト点数 (ただしB型劇症肝炎のみ集計方法が異なる)				治療期間 (何か月その状態であったか)				年齢			
			平均	最大	最小	中央値	平均	最大	最小	中央値	平均	最大	最小	中央値
(1) B型肝炎	-	1,890	11,356	326,813	1,219	5,847	17.31	24	1	22	44.90	74	12	45
(2) C型肝炎	-	1,036	123,943	618,646	2,687	51,359	5.07	24	1	4	50.83	74	17	52
(3) 慢性肝炎	B型肝炎あり	407	10,017	308,328	72	3,008	10.94	24	1	8	48.78	73	1	50
	C型肝炎あり	290	7,128	328,193	226	2,662	11.02	24	1	9	51.21	74	21	52
	その他あり (なしも含む)	22,596	5,199	766,454	28	2,080	10.67	24	1	8	45.96	75	0	47
(4) 代償性肝硬変	B型肝炎あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	C型肝炎あり	11	8,939	64,190	1,169	3,254	4.82	9	1	5	57.55	67	46	59
	その他あり (なしも含む)	10	31,053	87,488	1,415	15,556	5.50	21	1	1.5	45.10	61	17	47
(5) 非代償性肝硬変 (黄疸、腹水、脳症等)	B型肝炎あり	17	16,827	57,213	1,169	8,351	8.88	24	1	4	55.24	72	33	58
	C型肝炎あり	54	16,761	101,713	776	7,672	12.78	24	1	12.5	54.43	71	30	55
	その他あり (なしも含む)	168	24,669	366,117	100	10,747	11.13	24	1	10	51.83	74	0	55
(6) 肝がん	B型肝炎あり	188	14,962	100,357	36	4,432	9.89	24	1	6	53.43	74	21	55
	C型肝炎あり	224	19,762	132,119	480	11,935	12.67	24	1	13	59.79	75	32	61
	その他あり (なしも含む)	541	18,266	217,821	124	6,627	9.50	24	1	7	54.51	74	3	56
(7) 肝移植	B型肝炎あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	C型肝炎あり	2	195,168	300,274	90,062	195,168	9.00	12	6	9	36.00	36	36	36
	その他あり (なしも含む)	21	185,665	812,238	66,187	126,242	9.90	12	3	12	21.81	62	0	11
(8) 肝移植後	B型肝炎あり	20	14,767	29,803	5,089	15,472	13.85	24	1	20.5	26.80	57	0	27
	C型肝炎あり	9	27,730	78,778	5,470	17,343	12.00	23	2	12	48.89	64	36	53
	その他あり (なしも含む)	110	22,634	238,051	458	11,297	17.06	24	1	22	16.16	59	0	6
(9) 肝不全	B型肝炎あり	99	22,742	300,059	264	8,194	5.28	24	1	3	46.03	73	0	49
	C型肝炎あり	71	17,726	133,949	425	7,799	8.73	24	1	5	55.37	73	9	59
	その他あり (なしも含む)	2,519	17,849	697,454	73	3,699	3.70	24	1	1	38.57	75	0	40
(10) B型劇症肝炎*	12か月在籍あり	3	204,609	238,057	181,678	194,091	12.00	12	12	12	25.00	29	20	26
	12か月在籍なし	3	129,591	218,126	30,829	139,817	4.33	7	2	4	55.67	72	26	69
(11) 肝炎治療後	B型肝炎あり	103	5,799	94,819	10	1,511	9.91	23	3	9	42.89	73	21	42
	C型肝炎あり	543	3,284	52,866	0	1,993	9.07	23	3	8	50.52	73	17	51
	その他あり (なしも含む)	77	2,296	42,716	34	471	7.12	22	3	4	46.00	66	22	46

表 4 病態別の一ヶ月医療費（非関連医療費を含む場合と除く場合）
 ※ B 型急性肝炎のみ年間医療費を算出

	患者数	一ヶ月医療費 (非関連医療費含む)	一ヶ月医療費 (非関連医療費除く)
(1) B 型肝炎治療中	1890	113557.5	100916.7
(2) C 型肝炎治療中	1036	1239426.0	1222496.9
(3) 慢性肝炎	B 型肝炎あり	100169.0	84545.3
	C 型肝炎あり	71283.3	53722.2
	その他・不明	51990.7	37754.8
(4) 代償性肝硬変	21	194694.8	176217.8
(5) 非代償性肝硬変	239	223247.7	203092.3
(6) 肝がん	953	179657.3	158576.3
(7) 肝移植	23	1864913.0	1849831.1
(8) 肝移植後	139	218319.7	203757.1
(9) 肝不全	2689	180263.5	166207.2
(10) 肝炎治療後	B 型肝炎あり	57986.9	45555.9
	C 型肝炎あり	32838.4	16217.9
	その他・不明	22956.3	9684.8

	患者数	年間医療費 (非関連医療費含む)	年間医療費 (非関連医療費除く)
(11) B 型劇症肝炎	3	2046086.7	1967253.6

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

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

研究分担者 石田 博（山口大学大学院医学系研究科 医療情報判断学 教授）
須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）
研究協力者 末永 利一郎（山口赤十字病院）

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

A. 研究目的

C型慢性肝炎（HepC）に対する抗ウイルス療法では近年の治療薬の進歩により、難治性のGenotype 1型でもほぼ100%の持続的ウイルス陰性反応（SVR）が得られるようになった。しかし、治療薬は非常に高額であり、その費用対効果の検討は重要である。

HepCのような長期経過の費用対効果の推定では、病態推移を考慮したMarkovモデルによる自然歴モデルを基に行われることが多い。また、HepCは線維化の進展で肝細胞癌の遷移確率が異なり、また、治療効果でSVRになった場合には、線維化の

退縮も期待されることから、近年、その線維化を考慮した自然歴モデルによる費用対効果の検討が報告されることが多くなった。

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

B. 研究方法

1) 費用対効果モデル

昨年までに構築したモデルは、慢性肝炎

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

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

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

2) モデルの前提

以下のようなモデルの前提を置いた。

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

3) モデルシミュレーション

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

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

(ICER) の閾値は 500 万/QALY とした。

C. 研究結果

1) 基本解析結果

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

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

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

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

2) 感度分析

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

E. 参考文献

- [1] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2008;48(2):418-31.
- [2] Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *Journal of hepatology*. 1998;28(6):930-8.
- [3] Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(6):544-63.
- [4] 平尾智宏. 厚生労働省科学研究補助金ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究 (平成 23~25 年度総合研究報告書). 2014.
- [5] Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(6):645-53.
- [6] Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/

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

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

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

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

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

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

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

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

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

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

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

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし

2. 実用新案登録 なし

図1 遷移モデル図

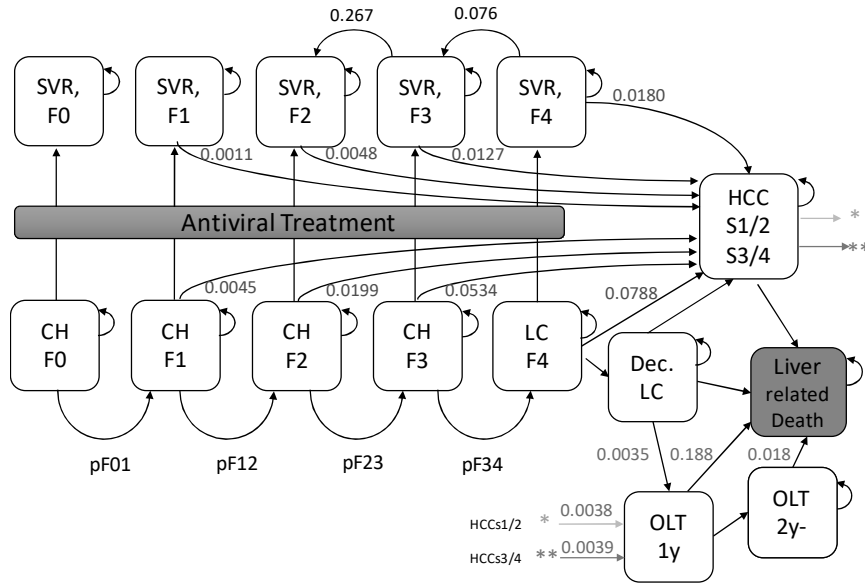


図2 遷移ステージ化別治療戦略

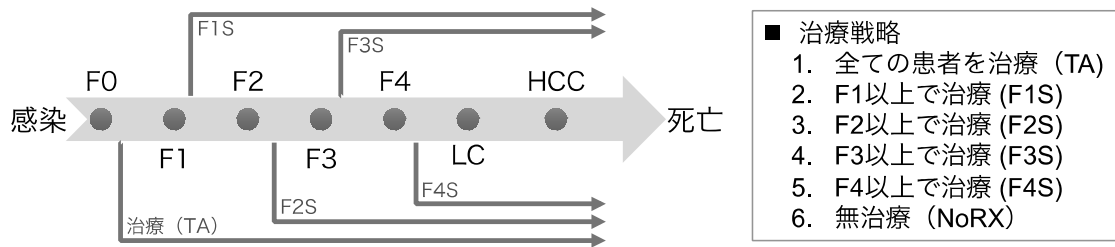


表1. Fステージの年間進展率

線維化ステージ	固定値モデル (HCV感染期間>20年)	多変量モデル	
		Thein HHらのモデル	Ikeda K ⁵
F0→F1	0.077 (0.067, 0.088)	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{感染期間}^*) + (0.3247 \times \text{研究デザイン}^{**}) + (0.5063 \times \text{男性割合}) + (0.4839 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$	0.031
F1→F2	0.074 (0.064, 0.086)	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{感染期間}) + (0.8001 \times \text{大量飲酒者割合})]$	0.046
F2→F3	0.089 (0.077, 0.103)	$\exp[-1.6038+(0.0172 \times \text{HCV感染年齢})-(0.05939 \times \text{感染期間}) + (0.4539 \times \text{大量飲酒者割合})]$	0.071
F3→F4	0.088 (0.075, 0.104)	$\exp[-2.2898+(0.01689 \times \text{HCV感染年齢})-(0.03694 \times \text{感染期間}) + (0.5963 \times \text{薬物注射割合}) + (1.1682 \times \text{輸血感染割合}) - (0.4652 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$	0.068

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

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

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

表2：モデルパラメータ

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

*厚生労働省科学研究補助金 ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究 (平成23~25年度総合研究報告書)

**標準的診療モデル

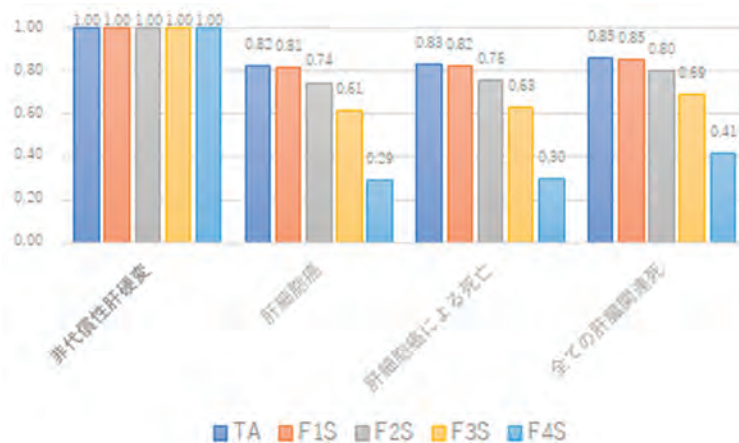
- Ikeda K. (PMID: 9672166 Ref.4)
- Yoshida H.(PMID:10428733 Ref. 2)
- 日本肝癌研究会 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告ならびに平成21年度の死亡統計から推計
- 日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告 移植 46(6) 524-536
- Morgan RL(PMID:23460056 Ref.11)
- Younossi ZM(PMID:25619871 Ref.3)
- Ishida K (PMID:16995468 Ref.12)

表 3 治療薬剤の効果概略（国内第3相試験より）

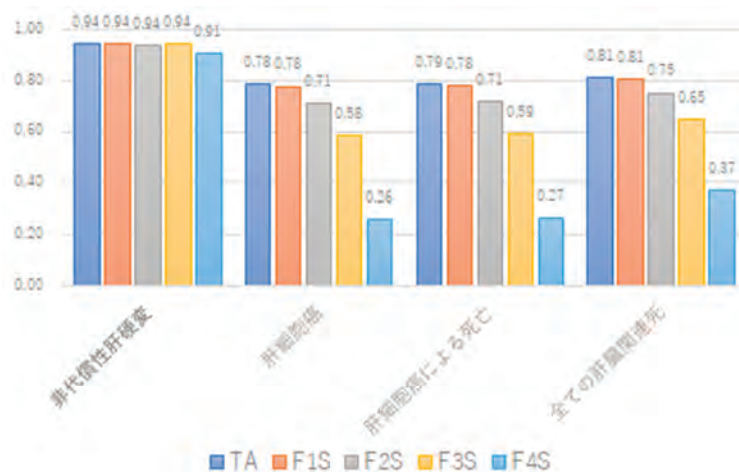
	SOF/LDV				OBV+PTV+r						DCV+ASV			
	Mizokami M (Lancet Infect Dis. 2015;15:645-53) PMID : 25863559				Kumada H GIFT-I (Hepatology. 2015;62:1037-46) PMID : 26147154						Kumada H (J Gastroenterol Hepatol. 2016;31:14-22) PMID : 26252875		Kao JH (Liver Int. 2016 ;3):954-62. PMID:26683763 Global Phase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

図 2. 治療効果による病態進展率の抑制率

(1) SOF/LDV 治療



(2) OPR 療法



(3) DA 療法

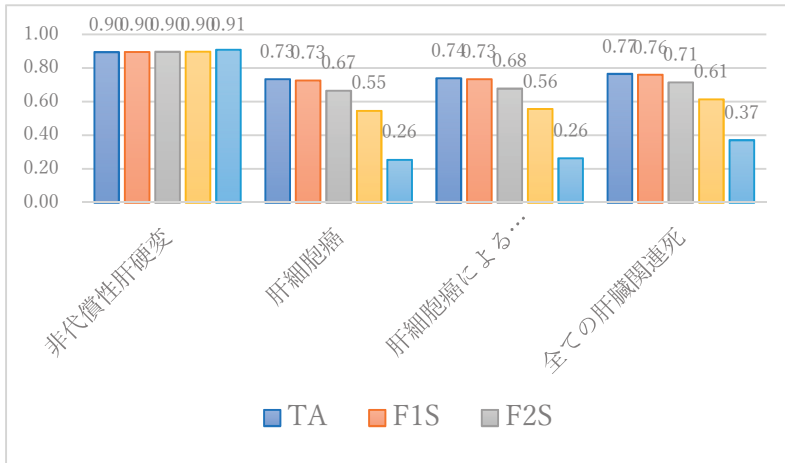
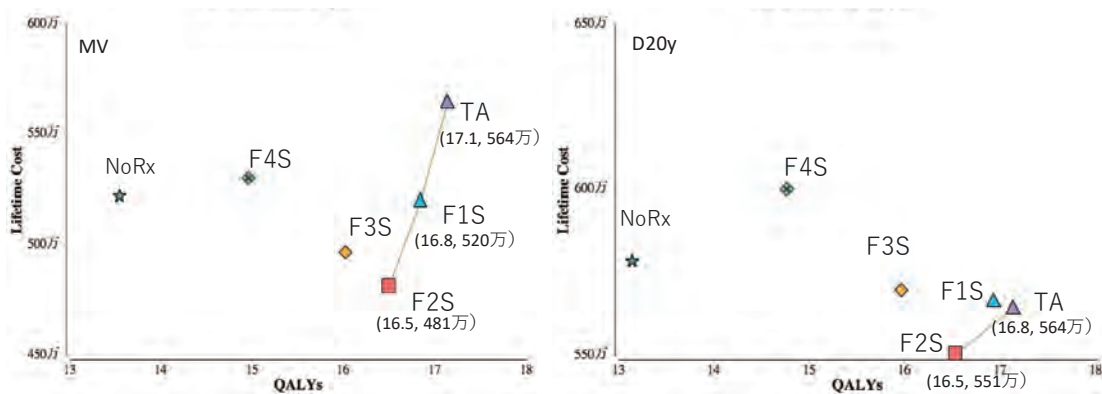
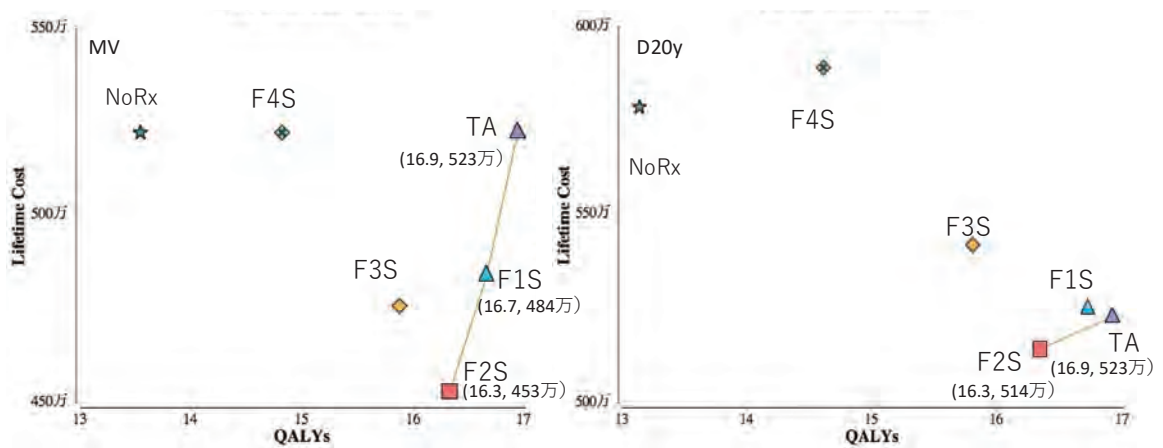


図3 線維化進展モデル、治療法別の費用対効果

(1) SOF/LDV 療法



(2) OPR 療法



(3) DA 療法

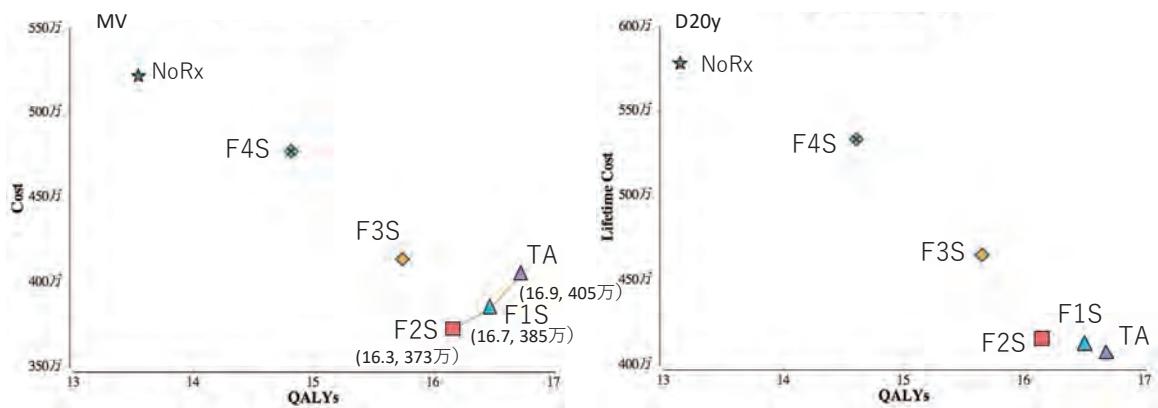
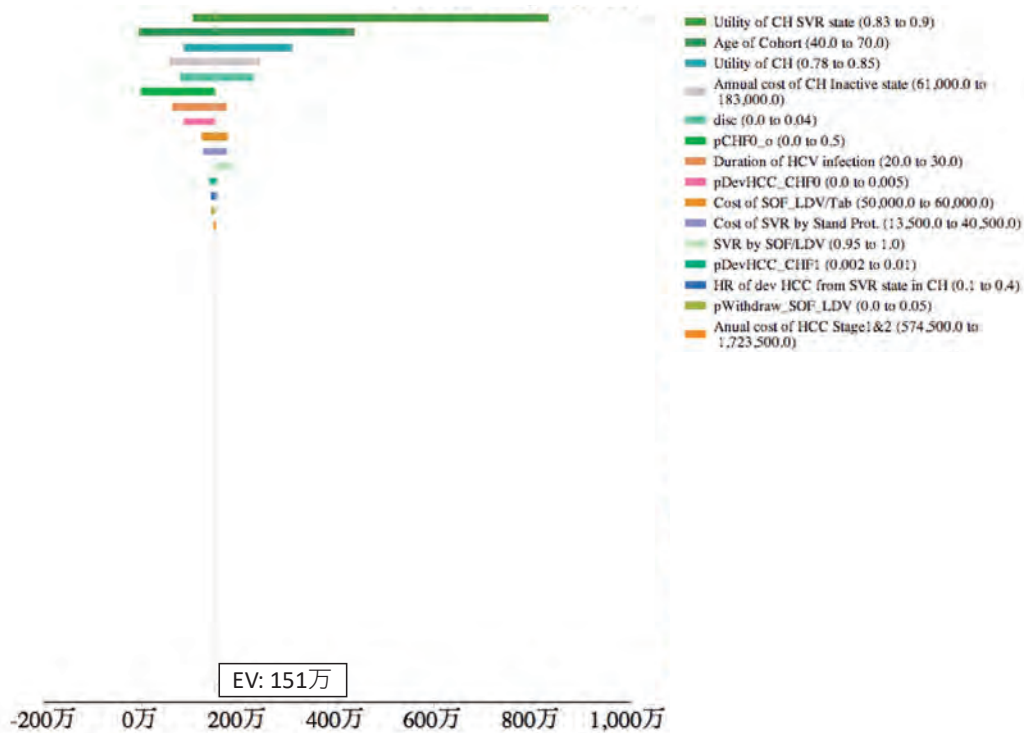


図4 感度分析：TA および F1S 間のトルネード分析（SOF/LDV）



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

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

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

4. 平尾智宏. 厚生労働省科学研究補助金 ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究（平成23～25年度総合研究報告書）. 2014.

5. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(6):645-53.

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

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

C型肝炎ウイルス治療の医療経済評価
～ベース集団の条件設定に関する検討～

研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

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

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

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

図1 HCV感染者の自然歴モデルにおける線維化ステージの年間推移確率の設定

線維化ステージ	固定値1モデル (全研究)	固定値2モデル (HCV感染期間>20年)	多変量モデル
F0→F1	0.117 (0.104, 0.130)	0.077 (0.067, 0.88)	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{感染期間}^*) + (0.3247 \times \text{研究デザイン}^{**}) + (0.5063 \times \text{男性割合}) + (0.4839 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$
F1→F2	0.085 (0.075, 0.096)	0.074 (0.064, 0.086)	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{感染期間}) + (0.8001 \times \text{大量飲酒者割合})]$
F2→F3	0.120 (0.109, 0.133)	0.089 (0.077, 0.103)	$\exp[-1.6038 + (0.0172 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.05939 \times \text{感染期間}) + (0.4539 \times \text{大量飲酒者割合})]$
F3→F4	0.116 (0.104, 0.129)	0.088 (0.075, 0.104)	$\exp[-2.2898 + (0.01689 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.03694 \times \text{感染期間}) + (0.5963 \times \text{薬物注射割合}) + (1.1682 \times \text{輸血感染割合}) - (0.4652 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$

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

表1 日本のHCV感染者に関する最近5年間の研究報告

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

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

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

ポイントをまとめると、

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

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

D. 考察

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

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

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

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

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

E. 参考文献

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

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし

『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型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法による効用値の改善に関する検討

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・臨床研究センター長			
分担研究者	正木尚彦	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院 中央検査部門	臨床検査室	医長	
研究協力者	四柳 宏	東京大学医学部	感染症内科		教授
研究協力者	田中 篤	帝京大学医学部	内科学講座		教授
分担研究者	平尾智広	香川大学医学部	公衆衛生学		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	准教授
研究協力者	依田健志	香川大学	医学部	公衆衛生学	講師
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	関東甲信越ブロック血液センター		
研究協力者	牛山蓮美	大東文化大学	スポーツ・健康科学部	健康科学科	

研究要旨：国立病院機構病院や大学病院を受診したC型肝炎患者を respondent として、EQ5D-5L、SF-8、CLDQにより治療介入前後（baseline、治療開始12週後、24週後、36週後、48週後の5ポイント）における効用値の統計解析および本年度のためデータマイニングによる補助的な分析を検討した。1～4回目までに欠損の無いデータを用いて1回目と比較したQOLスコアは、SF-8のGeneral health perceptions、Vitality、Mental Health、CLDQのFatigue、Emotional Function、Worry、Total scoreで有意に高い結果を示し、身体的にも精神的にも効用値が改善していることが示唆された。また「レジパスビル/ソホブビル」での治療は、「ソホブビル/リバビリン」よりも効用値の改善が大きく、治療法として有用であることが示唆された。今後、IFNフリーの抗ウイルス療法を用いることによりHCV肝炎患者のQOL改善、医療経済的な効果への寄与することが望まれる。

A. 研究目的

近年、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎の治療法の大きな進歩があり、平成28年1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。

そこで QOL 改善と医療経済評価を行うために必須なパラメータである疾病や病態毎の効用値を推定し、また治療における継時的な変化を調査する必要がある。効用値の評価は健康関連 QOL アンケート調査 (Euro-QOL 5D、CLDQ、SF-8) を用いて行う。

本研究では C 型慢性肝炎に対して、抗ウイルス療法を受けること、その結果ウイルスが排除されることにより効用値がどの程度改善・変化するかを時系列的に明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究は全国の国立病院機構に属する協力施設 (病院) に通院中で、抗ウイルス療法を受ける予定の C 型慢性肝炎患者 (以下、HCV 肝炎患者) を対象に、担当医より口頭による説明を行い、研究への同意を得られた HCV 肝炎患者にアンケートを配布した。この中からアンケートを回収できた患者を研究対象者とした。研究同意への説明の際、研究の途中でも不利益なく本人の意思で自由に中断する事が出来る事を伝え、また分からない質問や回答しにくい質問に関しては未回答でも可とした。アンケートの回収は配布時に同封した封筒に入れ研究対象者本人から郵送してもらい回収した。アンケートについては治療開始前 (1 回目) をベースラインとし、治療開始後 12 週経過後 (2 回目)、24 週 (3 回目)、36 週 (4 回目) を中間、48 週経過後を最終回収 (5 回目) とした。アンケートの配布および調査については 2015 年 6 月 1 日より開始した (2017 年 3 月 31 日調査終了予定)。〈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〉

アンケートは、Euro-QOL 5D5L (EQ5D-5L)、SF-8、CLDQ からなる健康関連 QOL アンケート調査とし、1 回目のみ性別・年代・職業などの個人属性についての質問を加えた。EQ5D-5L、SF-8、CLDQ については回答結果を用いて規定の方式で

スコアを算出した。

アンケートの収集結果については個人属性などの情報およびスコア化した健康関連 QOL 指標 (EQ5D-5L、SF-8、CLDQ) の 1 回目のベースラインデータについては記述統計を行った。QOL 指標改善の評価について、複数回の回答結果を用いて反復測定分散分析とその後の検定の Tukey-Kramer 法 (Repeated measures ANOVA with post-hoc Tukey-Kramer test) による単変量解析を行った (有意水準 $p < 0.05$)。

統計解析については統計ソフト SAS (Ver.9.4, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いて行った。

さらに、本年度はデータマイニングによる補助的な分析も行った。一般的に、線形モデルが前提の統計解析では解析が困難なデータについてはデータマイニングによる追加解析が有用である。データマイニングは非線形システム (モデル) において決定木を作成し、最適に近い解を明快に提示することができるのが特徴である。決定木とはルール (決まった約束事もしくは目的変数) を決め、そのルールを決めた回数もしくは個数 (目的変数の数など) 分枝、分岐数 (二分岐、多分岐) を決定して作成された分岐により木のように作成され、従属している変数など効率的に抽出できる。決定木の長所としては物理的意味解釈が容易、有用で少数の変数でモデル構成が可能、予測モデルとして活用でき、短時間で解析ができることであり、短所としては、生成ルールでは網羅性に欠け、真の最適値の保証はされず、変数の数が多くなると解析時間が一気に増大することである。

本検討ではそのデータマイニング手法に従い、性別や IFN の時期などを説明 (独立) 変数、EQ5D-5L、SF-8、CLDQ スコアの増減を目的 (従属) 変数としてデータマイニングの二分岐方式を用いて決定木作成による解析を行った。

本研究の倫理配慮として、調査をするにあたり、アンケート調査は個人情報を含まず無記名にて実施し、アンケート調査結果については連結不可能匿名化されたデータとして受領した上で解析を行った。また大東文化大学スポーツ・健康科学部研究倫理審査委員会の承認 (K-14-010:平成 27 年 2

月3日承認)を受けている。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。

C. 研究結果

アンケート調査票については700部配布し、そのうち2016年11月7日時点での1回目(ベースライン)回収は395件(回収率56.4%)であった。

1) ベースラインデータ

使用薬剤別に分けた個人属性情報、健康関連QOLスコアのベースラインデータを表1～表3に示す。

SF-8、EQ5D-5L、CLDQにおいてもベースラインにおいては大きな差は見られなかった。

2) 時系列比較解析(1～4回目)

1～4回までのデータがそろっており、かつQOLアンケート項目に欠損が無いデータについては、各QOL指標での単変量解析結果を表4に示す。

1回目と比較した結果、SF-8のGeneral health perceptions、Vitality、Mental Health、CLDQのFatigue、Emotional Function、Worry、Total scoreで有意に高い結果を示した。

3) 薬剤別時系列比較解析(1～3回目)

1～3回までのデータがそろっており、かつQOLアンケート項目に欠損が無いデータについては、各QOL指標での単変量解析結果を表5、表6に示す。「ダクタスビムアスプレビル」、「その他」についてはデータ人数不足により除いた。

治療薬剤別で確認すると「ソスグビムリハビリ」ではCLDQのWorryでのみ1回目と比較して有意に高い結果を示した。

「レジパスビムソスグビム」では、1回目と比較した結果、SF-8のGeneral health perceptions、Mental Health、CLDQのFatigue、Emotional Function、Worry、Activity、Total scoreで有意に高い結果を

示した。

4) データマイニングによる決定木

データマイニングによる決定木作成による解析結果を図に示した。

D. 考察

本調査は、IFNフリー等による抗ウイルス療法を受けているHCV肝炎患者を対象として、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である。

時系列比較解析結果より疲れや不安感などが有意に向上していることにより、身体的にも精神的にもQOLが改善していることが示唆された。

また薬剤別に比較してみると「レジパスビムソスグビム」の治療は効用値の改善が大きく、治療法として有用であることが示唆された。しかしながら「ソスグビムリハビリ」による治療、また有意差を示していない他項目においてもベースラインより向上しているように見えることから、IFNフリーによる抗ウイルス療法が効果を見せていることが推測される。

今後は検査結果など治療効果の判定やIFN治療時との効用値の比較をすることで、よりIFNフリー治療の効果を確認していくことが肝要である。

本研究によりIFNフリーの抗ウイルス療法を用いることによるHCV肝炎患者のQOL改善、医療経済的な効果へ寄与することが望まれる。

E. 研究発表

なし

F. 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

表1. 個人属性 (ベースライン)

	男性	女性	合計
	N= 166	N= 228	394
年齢			
20代	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1
30代	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9
40代	10 (52.6%)	9 (47.4%)	19
50代	35 (49.3%)	36 (50.7%)	71
60代	53 (43.8%)	68 (56.2%)	121
70代	51 (38.6%)	81 (61.4%)	132
80代	13 (32.5%)	27 (67.5%)	40
90代以上	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1
合計	166 (42.1%)	228 (57.9%)	394
職業			
会社員	29 (58.0%)	21 (42.0%)	50
会社役員	16 (84.2%)	3 (15.8%)	19
自営業	36 (57.1%)	27 (42.9%)	63
パート・アルバイト	7 (20.0%)	28 (80.0%)	35
専業主婦・主夫	0 (0.0%)	72 (100.0%)	72
無職	48 (50.5%)	47 (49.5%)	95
定年後	22 (57.9%)	16 (42.1%)	38
その他	7 (50.0%)	7 (50.0%)	14
合計	165 (42.7%)	221 (57.3%)	386

表2. 属性データ (ベースライン)

	男性	女性	合計
C型肝炎の病名			
慢性肝炎	120 (39.5%)	184 (60.5%)	304
肝硬変	21 (60.0%)	14 (40.0%)	35
わからない	21 (48.8%)	22 (51.2%)	43
合計	162 (42.4%)	220 (57.6%)	382
肝細胞癌と診断されたことがありますか			
ある	14 (58.3%)	10 (41.7%)	24
ない	135 (40.7%)	197 (59.3%)	332
わからない	16 (50.0%)	16 (50.0%)	32
合計	165 (42.5%)	223 (57.5%)	388
過去1年間以内にC型肝炎の検査や治療の目的で入院したこと			
入院したことがある	20 (42.6%)	27 (57.4%)	47
入院していない	144 (42.0%)	199 (58.0%)	343
合計	164 (42.1%)	226 (57.9%)	390
過去1年以内のC型肝炎の検査や治療の為の通院頻度			
1週間に1回かそれ以上	16 (48.5%)	17 (51.5%)	33
2週間に1回程度	9 (34.6%)	17 (65.4%)	26
1か月に1回程度	41 (45.6%)	49 (54.4%)	90
2か月に1回程度	29 (40.3%)	43 (59.7%)	72
3か月に1回程度	55 (41.4%)	78 (58.6%)	133
半年に1回程度	8 (42.1%)	11 (57.9%)	19
1年に1回程度	4 (40.0%)	6 (60.0%)	10
合計	162 (42.3%)	221 (57.7%)	383
今までにC型肝炎に対するインターフェロン治療を受けたこと			
治療を受けたことがある	74 (46.8%)	84 (53.2%)	158
治療を受けたことがない	91 (39.2%)	141 (60.8%)	232
わからない	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3
合計	166 (42.2%)	227 (57.8%)	393
今まで受けたインターフェロン治療の治療回数			
1回	37 (43.5%)	48 (56.5%)	85
2回	20 (47.6%)	22 (52.4%)	42
3回以上	14 (51.9%)	13 (48.1%)	27
わからない	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6
合計	74 (46.3%)	86 (53.8%)	160
最後の(直近の)インターフェロン治療はいつ			
1年以内	7 (58.3%)	5 (41.7%)	12
1~3年前	11 (44.0%)	14 (56.0%)	25
3~5年前	8 (42.1%)	11 (57.9%)	19
5~10年前	22 (43.1%)	29 (56.9%)	51
10年以上前	24 (48.0%)	26 (52.0%)	50
わからない	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3
合計	74 (46.3%)	86 (53.8%)	160
最後の(直近の)インターフェロン治療の治療期間			
6か月以内	37 (53.6%)	32 (46.4%)	69
6か月~1年	20 (41.7%)	28 (58.3%)	48
1~2年	6 (28.6%)	15 (71.4%)	21
2年以上	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7
わからない	8 (66.7%)	4 (33.3%)	12
合計	73 (46.5%)	84 (53.5%)	157
治療法の薬剤名			
ソホスビル/ リバビリン	51 (48.1%)	55 (51.9%)	106
レジパスビル/ ソホスビル	60 (40.3%)	89 (59.7%)	149
ダクラタスビル/ アスナプレビル	2 (18.2%)	9 (81.8%)	11
その他	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1
合計	113 (42.3%)	154 (57.7%)	267

表3. SF-8、EQ5D-5L、CLDQ スコアデータ (ベースライン)

	男性			女性			合計		
	N	Mean	±S.D.	N	Mean	±S.D.	N	Mean	±S.D.
SF-8									
General health perceptions (GH)	164	49.86	±5.75	225	50.12	±6.06	389	49.87	±5.81
Physical functioning (PF)	164	49.73	±5.09	224	49.36	±5.88	388	49.61	±5.58
Role physical (RP)	164	49.49	±6.39	223	49.51	±5.93	387	49.55	±6.03
Bodily pain (BP)	164	53.69	±8.29	224	53.51	±7.98	388	53.53	±8.08
Vitality (VT)	163	50.94	±5.69	226	51.26	±5.82	389	51.01	±5.74
Social functioning (SF)	164	48.62	±7.87	227	49.66	±7.37	391	49.26	±7.59
Mental health (MH)	163	51.03	±6.67	226	50.73	±6.01	389	50.84	±6.28
Role emotional (RE)	163	49.47	±6.92	227	50.27	±5.08	390	49.98	±5.97
Physical Component Summary (PCS)	161	49.57	±6.11	215	49.36	±6.24	376	49.45	±6.11
Mental Component Summary (MCS)	161	49.02	±7.02	215	49.62	±5.96	376	49.34	±6.37
EQ5D-5L									
Score	166	0.911	±0.143	222	0.921	±0.118	388	0.917	±0.130
CLDQ									
Fatigue	165	5.20	±1.10	227	5.21	±1.06	392	5.20	±1.07
Emotional function	166	5.24	±1.32	229	5.26	±1.19	395	5.26	±1.24
Worry	163	5.14	±1.29	225	5.32	±1.26	388	5.25	±1.25
Abdominal symptoms	166	5.79	±1.09	229	5.81	±1.09	395	5.80	±1.10
Activity	166	5.72	±1.18	229	5.69	±1.04	395	5.71	±1.10
Systemic symptoms	166	5.34	±1.12	229	5.36	±1.04	395	5.39	±1.05
Total Score	166	5.11	±1.06	229	5.16	±0.93	395	5.15	±0.97

表4. SF-8、EQ5D-5L、CLDQ スコア解析

	1回目	2回目	3回目	4回目	2-1回目	3-1回目	4-1回目	
	N	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	p_value †	p_value †	p_value †	
SF-8								
General health perceptions (GH)	112	50.42 ±6.14	51.28 ±7.02	51.89 ±7.18	52.47 ±6.18	N.S	N.S	0.0165 *
Physical functioning (PF)	112	49.60 ±5.39	49.35 ±6.47	49.39 ±6.39	49.58 ±5.46	N.S	N.S	N.S
Role physical (RP)	112	49.36 ±6.73	49.27 ±7.21	49.40 ±6.65	49.33 ±6.90	N.S	N.S	N.S
Bodily pain (BP)	112	52.95 ±7.91	54.05 ±7.77	53.63 ±8.67	54.28 ±7.87	N.S	N.S	N.S
Vitality (VT)	112	50.73 ±5.85	51.51 ±6.70	51.69 ±7.05	52.55 ±5.93	N.S	N.S	0.0177 *
Social functioning (SF)	112	48.51 ±8.12	48.27 ±8.85	49.17 ±8.79	48.83 ±7.92	N.S	N.S	N.S
Mental health (MH)	112	51.02 ±5.71	52.17 ±6.33	52.29 ±6.57	53.05 ±5.70	N.S	N.S	0.0062 **
Role emotional (RE)	112	49.29 ±7.29	49.79 ±7.63	49.67 ±7.20	50.02 ±7.17	N.S	N.S	N.S
Physical Component Summary (PCS)	112	49.36 ±6.16	49.43 ±6.12	49.48 ±6.74	49.66 ±6.15	N.S	N.S	N.S
Mental Component Summary (MCS)	112	49.03 ±6.41	49.84 ±7.31	50.16 ±6.63	50.66 ±6.24	N.S	N.S	N.S
EQ5D-5L								
Score	128	0.913 ±0.140	0.914 ±0.133	0.910 ±0.141	0.920 ±0.137	N.S	N.S	N.S
CLDQ								
Fatigue	131	5.21 ±1.17	5.40 ±1.12	5.41 ±1.08	5.41 ±1.05	N.S	0.0478 *	0.0431 *
Emotional function	131	5.36 ±1.18	5.59 ±1.19	5.49 ±1.20	5.66 ±1.08	N.S	N.S	<.0001 **
Worry	131	5.21 ±1.23	5.74 ±1.11	5.82 ±1.09	5.82 ±1.15	<.0001 **	<.0001 **	<.0001 **
Abdominal symptoms	131	5.84 ±1.09	5.80 ±1.05	5.85 ±1.05	5.81 ±1.16	N.S	N.S	N.S
Activity	131	5.80 ±1.03	5.89 ±1.11	5.92 ±0.94	5.92 ±0.93	N.S	N.S	N.S
Systemic symptoms	131	5.43 ±0.96	5.44 ±1.04	5.51 ±0.89	5.57 ±0.92	N.S	N.S	N.S
Total Score	131	5.21 ±0.91	5.42 ±0.88	5.42 ±0.86	5.47 ±0.85	0.0065 **	0.0056 **	0.0002 **

†: Repeated measures ANOVA posthoc Tukey-Kramer test

表5. 薬剤群別による SF-8 スコア解析

	N	1回目		2回目		3回目		2-1回目	3-1回目	3-2回目
		Mean	±S.D.	Mean	±S.D.	Mean	±S.D.	p_value †	p_value †	p_value †
General health perceptions (GH)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	51.35	±5.90	50.14	±7.80	52.22	±7.03	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	51.00	±6.15	52.57	±6.27	52.72	±6.14	N.S	0.0456 *	N.S
ALL	138	51.12	±6.05	51.75	±6.90	52.55	±6.43	N.S	N.S	N.S
Physical functioning (PF)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	49.67	±5.24	48.15	±7.53	50.02	±5.42	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	50.25	±5.18	50.93	±4.77	50.17	±6.17	N.S	N.S	N.S
ALL	138	50.05	±5.19	49.99	±5.98	50.12	±5.91	N.S	N.S	N.S
Role physical (RP)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	50.05	±5.42	48.54	±7.80	49.70	±6.21	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	50.40	±5.52	50.89	±5.01	50.30	±6.48	N.S	N.S	N.S
ALL	138	50.29	±5.47	50.09	±6.18	50.09	±6.37	N.S	N.S	N.S
Bodily pain (BP)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	54.21	±7.34	54.73	±7.67	54.48	±7.95	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	53.24	±8.31	54.52	±7.45	54.42	±8.09	N.S	N.S	N.S
ALL	138	53.57	±7.98	54.59	±7.50	54.44	±8.01	N.S	N.S	N.S
Vitality (VT)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	50.53	±7.01	50.87	±7.74	51.54	±7.51	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	51.64	±5.85	52.24	±5.53	52.62	±5.87	N.S	N.S	N.S
ALL	138	51.26	±6.26	51.77	±6.37	52.25	±6.47	N.S	N.S	N.S
Social functioning (SF)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	49.05	±8.47	47.59	±9.67	48.89	±9.66	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	49.94	±6.57	50.48	±6.77	51.14	±7.23	N.S	N.S	N.S
ALL	138	49.64	±7.25	49.49	±7.96	50.37	±8.17	N.S	N.S	N.S
Mental health (MH)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	50.99	±6.42	51.50	±7.89	51.74	±7.42	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	51.31	±5.69	53.48	±5.52	52.89	±6.16	0.0021 **	0.0349 *	N.S
ALL	138	51.20	±5.93	52.80	±6.46	52.50	±6.61	0.0132 *	N.S	N.S
Role emotional (RE)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	49.57	±7.48	48.90	±9.61	49.07	±8.36	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	50.28	±5.54	51.04	±5.25	50.72	±6.73	N.S	N.S	N.S
ALL	138	50.04	±6.25	50.31	±7.08	50.16	±7.34	N.S	N.S	N.S
Physical Component Summary (PCS)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	50.23	±5.85	48.92	±6.40	50.46	±6.03	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	50.07	±6.30	50.59	±5.09	50.30	±6.36	N.S	N.S	N.S
ALL	138	50.13	±6.13	50.02	±5.60	50.35	±6.23	N.S	N.S	N.S
Mental Component Summary (MCS)										
ソホスブビル/ リバビリン	47	48.89	±7.44	49.05	±9.47	49.17	±8.04	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスブビル	91	49.80	±5.45	51.17	±5.44	51.20	±5.96	N.S	N.S	N.S
ALL	138	49.49	±6.19	50.45	±7.11	50.51	±6.78	N.S	N.S	N.S

†: Repeated measures ANOVA posthoc Tukey-Kramer test

表6. 薬剤群別による EQ5D-5L と CLDQ スコア解析

	N	1回目	2回目	3回目	2-1回目	3-1回目	3-2回目
		Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	p value †	p value †	p value †
EQ5D-5L							
ソホスフビル/ リバビリン	53	0.913 ±0.123	0.912 ±0.133	0.911 ±0.136	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスフビル	97	0.927 ±0.116	0.929 ±0.131	0.932 ±0.121	N.S	N.S	N.S
ALL	150	0.922 ±0.118	0.923 ±0.131	0.924 ±0.126	N.S	N.S	N.S
CLDQ							
Fatigue							
ソホスフビル/ リバビリン	57	5.30 ±1.11	5.24 ±1.27	5.55 ±1.05	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスフビル	99	5.33 ±1.13	5.59 ±1.01	5.41 ±1.04	0.0058 **	N.S	N.S
ALL	156	5.32 ±1.12	5.46 ±1.12	5.46 ±1.04	N.S	N.S	N.S
Emotional function							
ソホスフビル/ リバビリン	57	5.51 ±1.07	5.55 ±1.21	5.55 ±1.20	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスフビル	99	5.49 ±1.19	5.76 ±1.21	5.64 ±1.08	0.0049 **	N.S	N.S
ALL	156	5.49 ±1.15	5.68 ±1.21	5.61 ±1.12	N.S	N.S	N.S
Worry							
ソホスフビル/ リバビリン	57	5.22 ±1.26	5.72 ±1.12	5.61 ±1.26	0.0093 **	0.0488 *	
レジパスビル/ ソホスフビル	99	5.34 ±1.36	5.94 ±1.01	5.94 ±1.01	<.0001 **	<.0001 **	
ALL	156	5.30 ±1.32	5.86 ±1.06	5.82 ±1.12	<.0001 **	<.0001 **	
Abdominal symptoms							
ソホスフビル/ リバビリン	57	6.05 ±0.79	5.92 ±1.09	5.97 ±1.11	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスフビル	99	5.98 ±1.02	5.97 ±0.97	5.93 ±1.02	N.S	N.S	N.S
ALL	156	6.01 ±0.94	5.95 ±1.01	5.95 ±1.05	N.S	N.S	N.S
Activity							
ソホスフビル/ リバビリン	57	5.91 ±0.90	5.79 ±1.09	5.90 ±0.96	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスフビル	99	5.91 ±1.00	6.16 ±0.92	6.01 ±0.90	0.0049 **	N.S	N.S
ALL	156	5.91 ±0.96	6.03 ±1.00	5.97 ±0.92	N.S	N.S	N.S
Systemic symptoms							
ソホスフビル/ リバビリン	57	5.42 ±0.99	5.43 ±1.01	5.62 ±0.85	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスフビル	99	5.59 ±0.98	5.73 ±0.98	5.61 ±0.94	N.S	N.S	N.S
ALL	156	5.53 ±0.99	5.62 ±1.00	5.61 ±0.90	N.S	N.S	N.S
Total Score							
ソホスフビル/ リバビリン	57	5.30 ±0.85	5.38 ±0.94	5.45 ±0.86	N.S	N.S	N.S
レジパスビル/ ソホスフビル	99	5.34 ±0.90	5.62 ±0.83	5.51 ±0.79	<.0001 **	0.0183 *	N.S
ALL	156	5.33 ±0.88	5.53 ±0.87	5.49 ±0.81	0.002 **	0.0166 *	N.S

†: Repeated measures ANOVA posthoc Tukey-Kramer test

図1. データマイニング解析

CLDQ 0合計score (Q1~Q29)の増減Tree

過去2週間のQOL

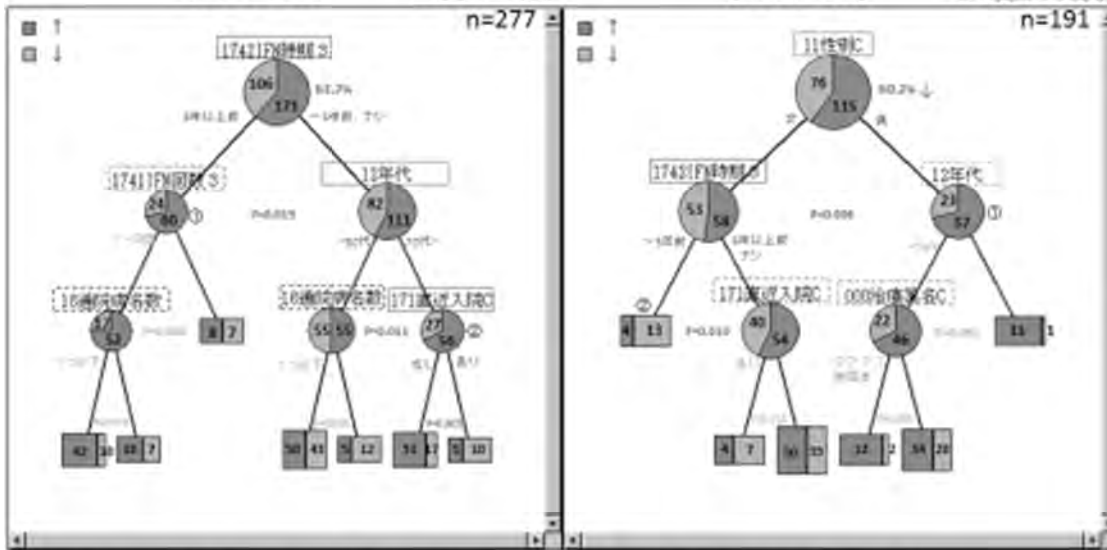
- C型肝炎治療歴 (in治療含む)
- (は性別、年代、職業)
- (は今回治療の薬剤名)
- (はC型肝炎以外の通院病名数)
- 肝硬変・肝がんの診断有無
- (はP>0.05の分岐変数を表示します)

(0W→12W)

(0W変数のみ使用)

(0W→24W)

(0W変数のみ使用)



- ①5年以上前にin治療した集団の方が全体的に改善割合が強い
- ②in治療なし、5年以内の経験者でかつ70代以上の高齢で、遠近入院が主の集団で全体的に改善割合が強い

- ①24週では、男性の方が全体的に改善割合が強い
- ②特に女性の5年以内in治療者の全体的に改善割合が強い

11

CLDQ 1疲労score (Q2,Q4,Q8,Q11,Q13)の増減Tree

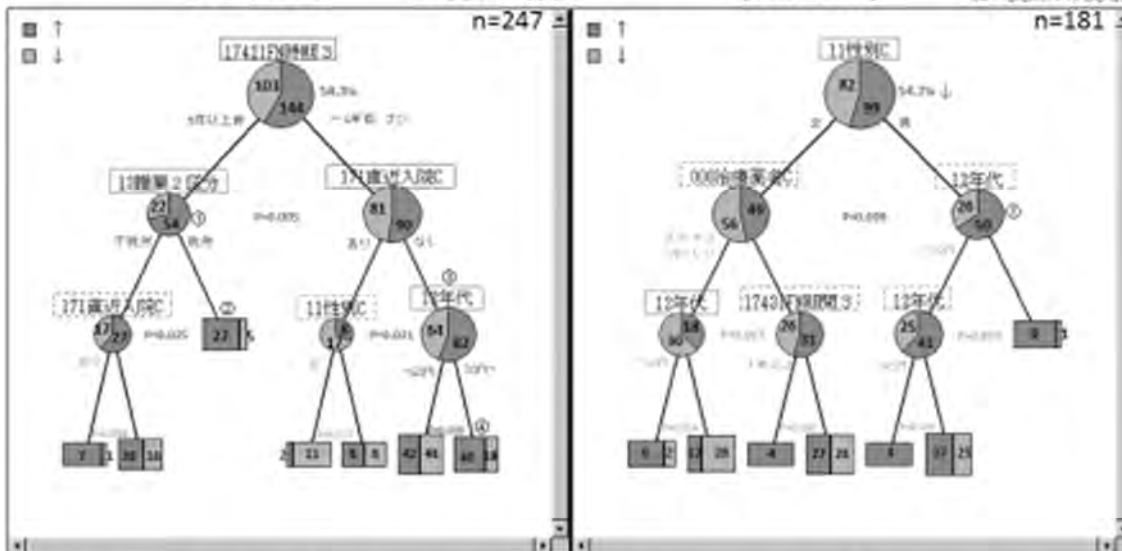
過去2週間のQOL

(0W→12W)

(0W変数のみ使用)

(0W→24W)

(0W変数のみ使用)

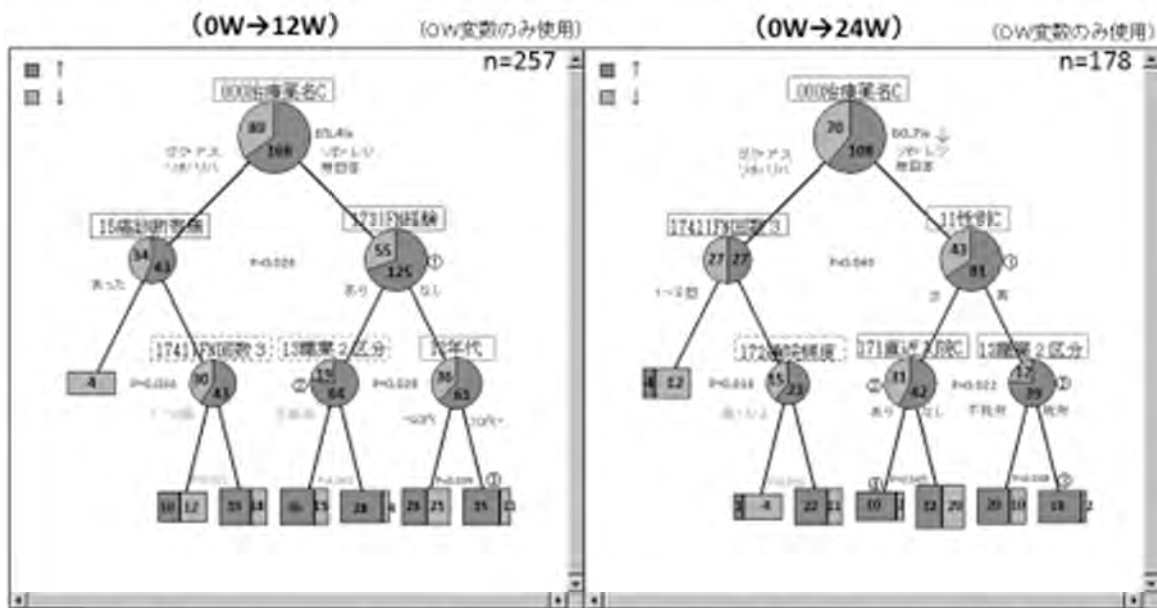


- ①5年以上前にin治療した集団の方が疲労改善割合が強い
- ②更に疲労者集団では改善者の割合が多くなる
- ③in治療なし、5年以内の経験者集団では遠近入院が主で疲労改善割合が強い
- ④更に70代以上の高齢者で改善者の割合が多くなる

- ①24週では、性別のみ有意差ありであり、男性の方が全体的に改善割合が強い

12

CLDQ 2感情機能score (Q10,12,15,16,19,20,24,26) の増減 Tree 過去2週間のQOL

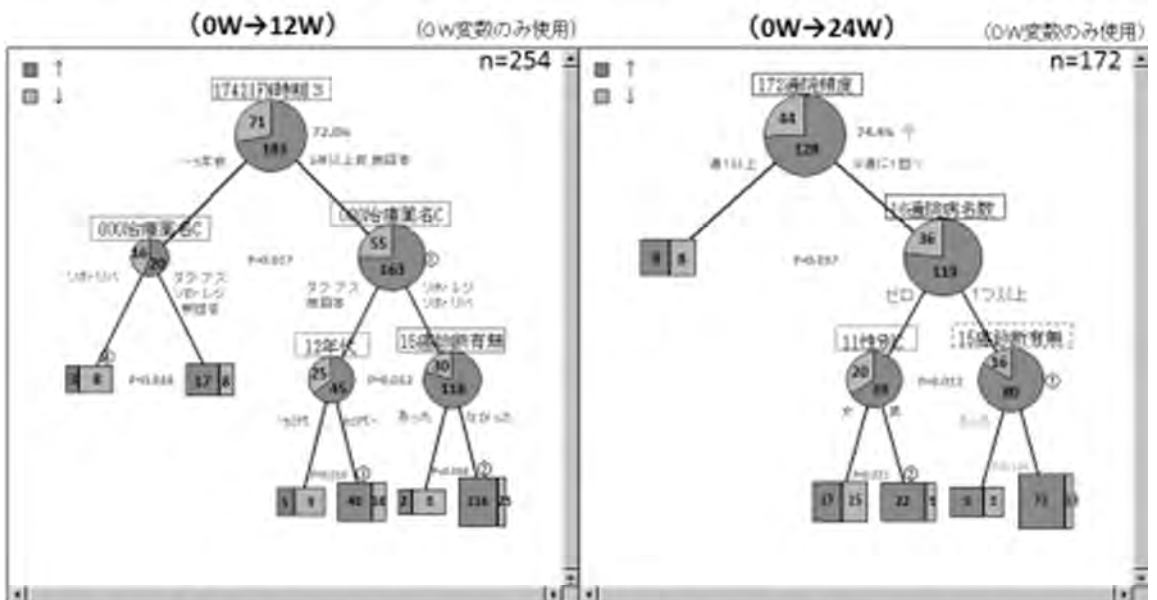


- ①ハイポニー雇用/療日者の方が感情oalの改善率が低い
- ②更にrma経験者で改善率が少くなる
- ③rma経験なしでは、sof以上の高齢者集団で、改善者の割合が多くなる

- ①24週でもハイポニー雇用/療日者の集団の方が感情oalの改善率が低い
- ②この場合、男性の方が女性より改善者の割合が多くなる
- ③更に、就労者している男性で改善率が少くなる
- ④女性では退院入院があった集団の方が改善者の割合が低い

13

CLDQ 3心配score (Q18,22,25,28,29) の増減 Tree 過去2週間のQOL



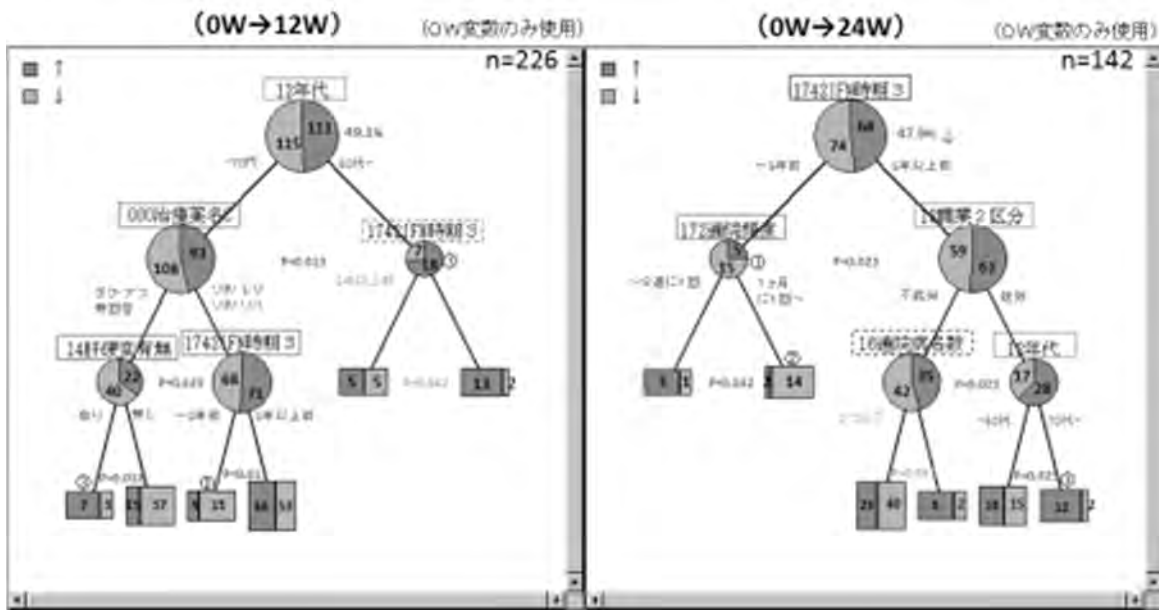
- ①5年以上前にrmaを経験した/療日者の集団の方が心配oalが改善者が多い
- ②かつsor雇用者で強制的ななかった集団で、更に改善者の割合が多くなる
- ③sor以外の雇用者でも、sof以上の高齢者では改善者の割合が多くなる
- ④5年以上前のrma経験者では、sor/rixa雇用者へ心配oal低下率割合が増える

- ①24週では過去1年の年代程度が傾向ではなく、年代以外の年代での傾向がある集団で、心配oalの改善者の割合が多い
- ②年代以外の傾向が無い場合、男性の方が女性より改善者の割合が多くなる

14

CLDQ 4腹部症状score (Q1,5,17) の増減Tree

過去2週間のQOL



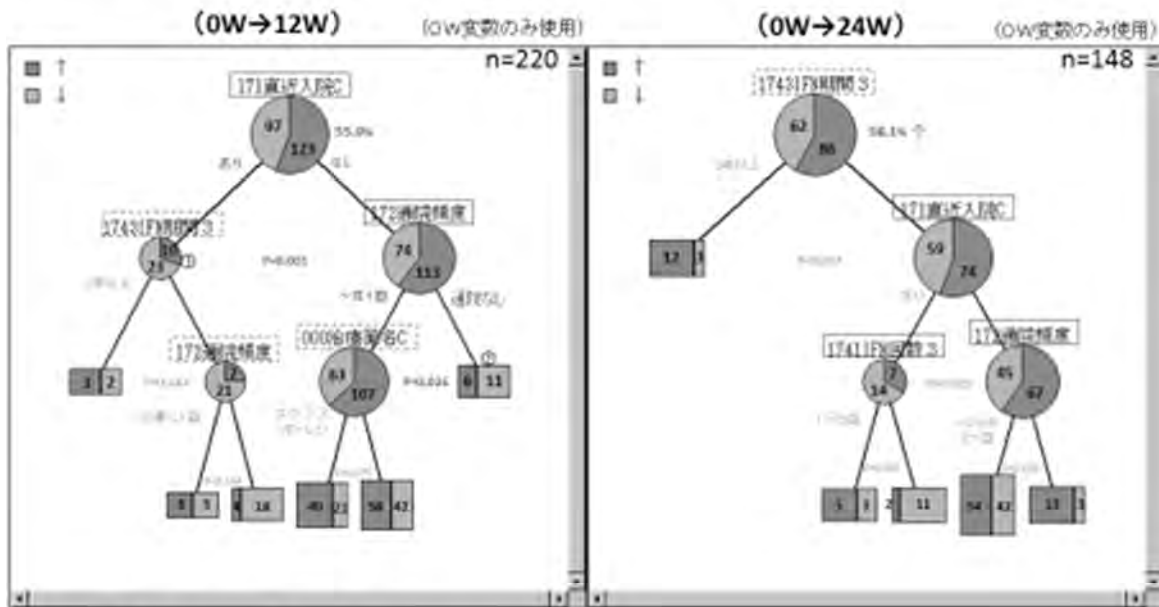
- ① 腹部QoLでは、60代以上の高齢者小集団で改善者が多い
- ② 60歳未満sari服用者で5年以内にinc6種小集団での腹部QoL低下が目立つ
- ③ sari以外の服用者では、併用薬ありの小集団の腹部QoLの改善者割合が多い

- ① 24週では、5年以内にinc6種した小集団での腹部QoLの低下者が多い
- ② 更に過去1年の併用薬種類が月1〜年1回や通院していない集団では増減が多くなる
- ③ 5年以上前にinc6種し、就労中の70歳以上の小集団での腹部QoLの改善者が多い

15

CLDQ 5活動score (Q7,9,14) の増減Tree

過去2週間のQOL

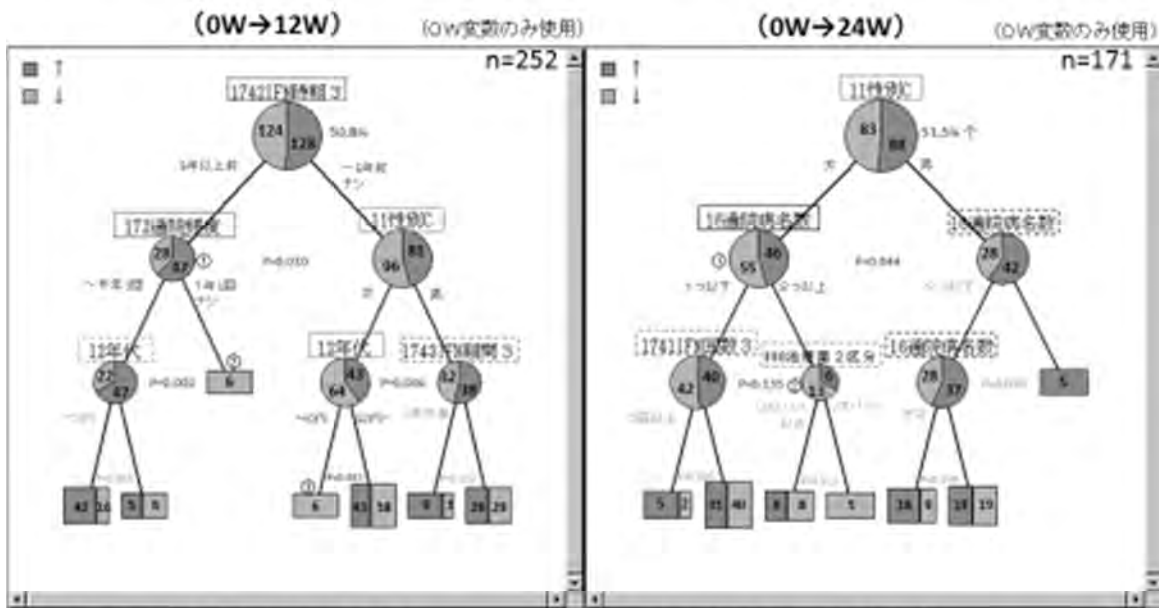


- ① 直近入院アリ小集団で活動QoLの低下者が多い
- ② 直近入院ナシ小集団では、併用薬ありの方が活動QoLの低下者が多い

16

CLDQ 6 全身症状score (Q3,6,21,23,27) の増減Tree

過去2週間のQOL



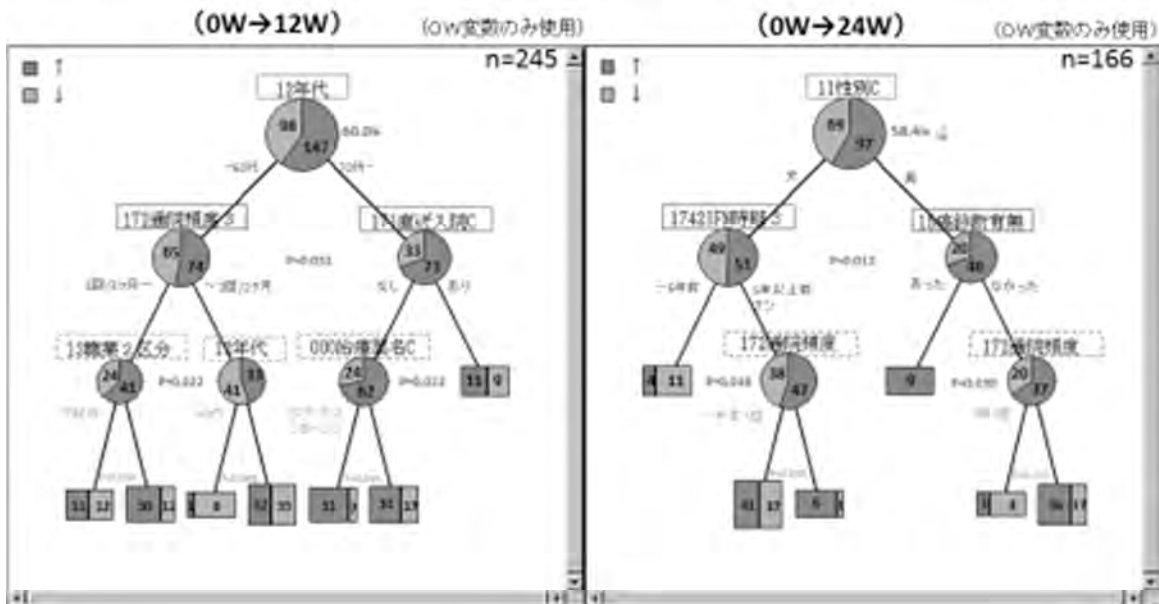
①mkg療時期が5年以上経過後、全身aqlの改善率が低い
 ②その中で肝臓病歴頻度の少ないナシ集団は全身aql低下
 ③mkg療時期が5年以内/ナシ集団では40歳未満の女性全員が全身aql低下

①24wでは、女性の方が全身aql低下者割合が多い
 ②その中で、肝臓以外の適応病名が2つ以上ある集団は全身aql低下者割合が増える。

17

SF8 合計score (Q1~Q8) の増減Tree

過去1ヶ月のQOL

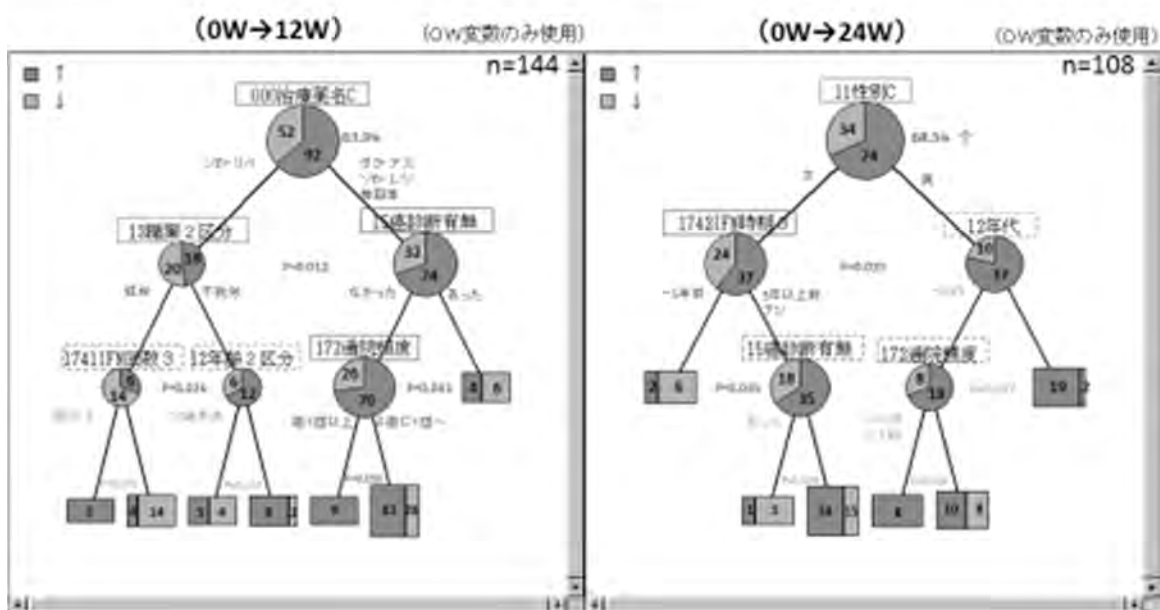


18

SF8 Q1 scoreの増減Tree

全体的にみて、あなたの健康状態はいかがでしたか？

過去1ヶ月のQOL

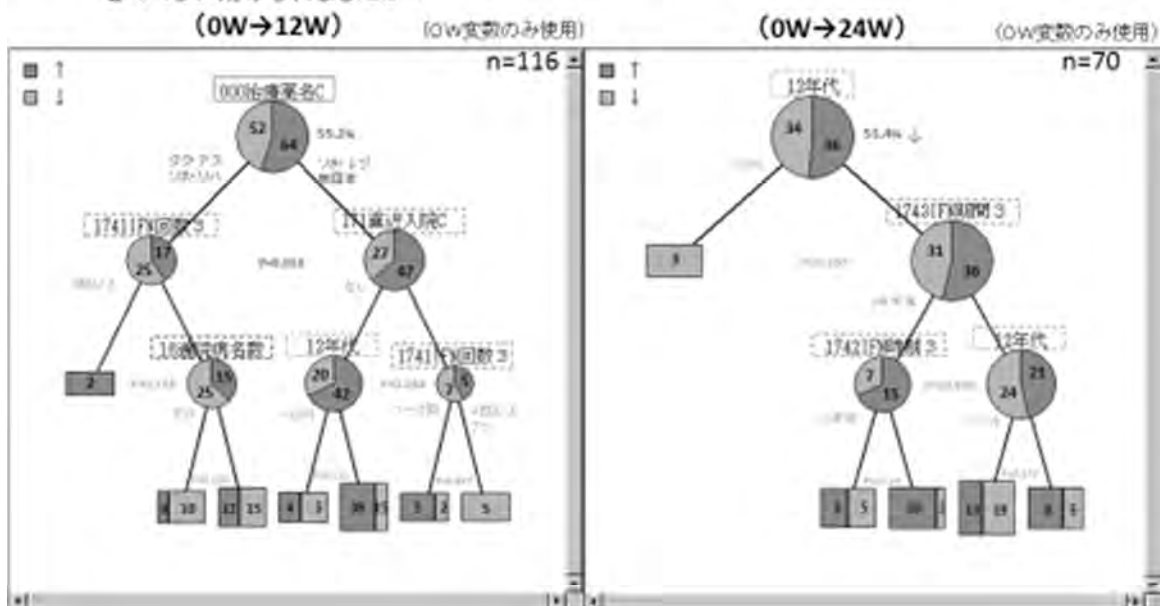


19

SF8 Q2 scoreの増減Tree

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、身体的理由でどのくらい妨げられましたか？

過去1ヶ月のQOL

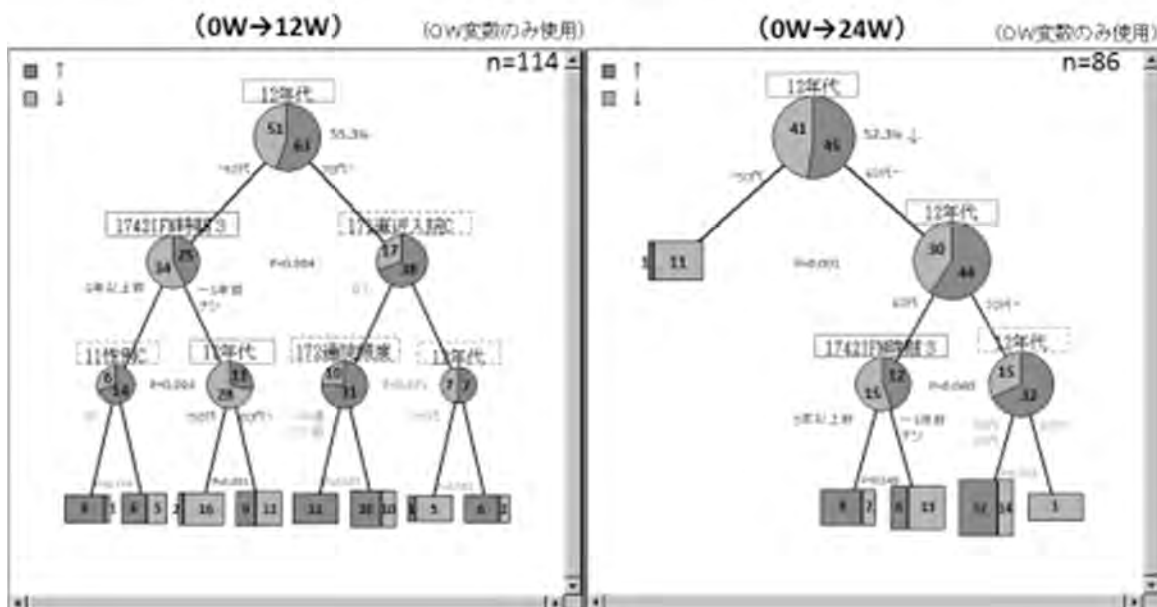


20

SF8 Q3 scoreの増減

過去1ヶ月のQOL

いつもの仕事(家事も含みます)をすることが、身体的理由でどのくらい妨げられましたか？

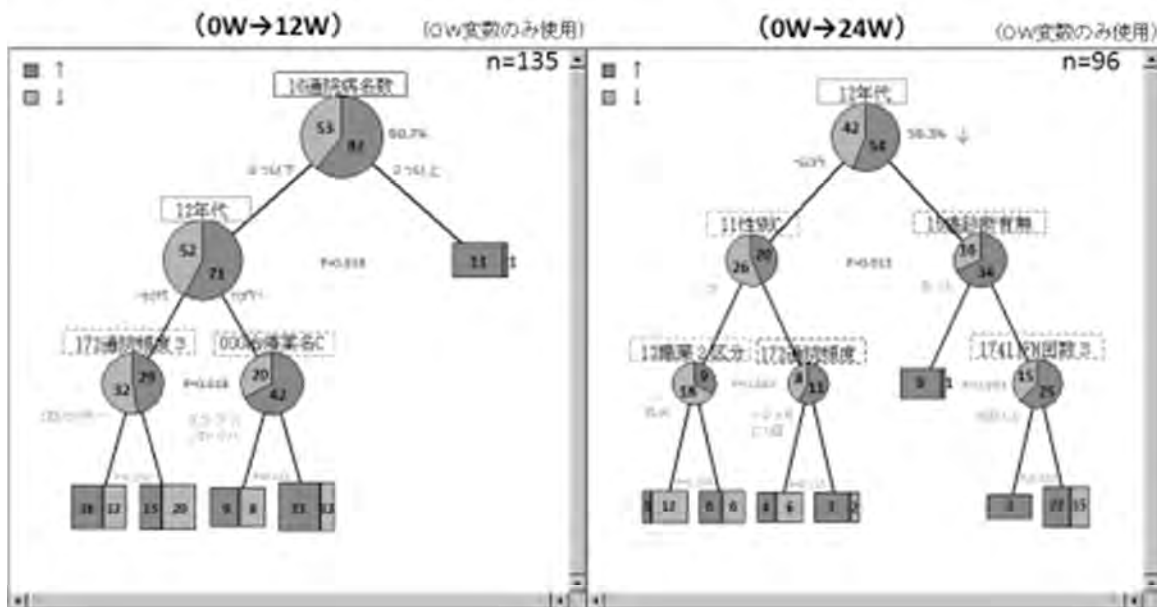


21

SF8 Q4 scoreの増減

過去1ヶ月のQOL

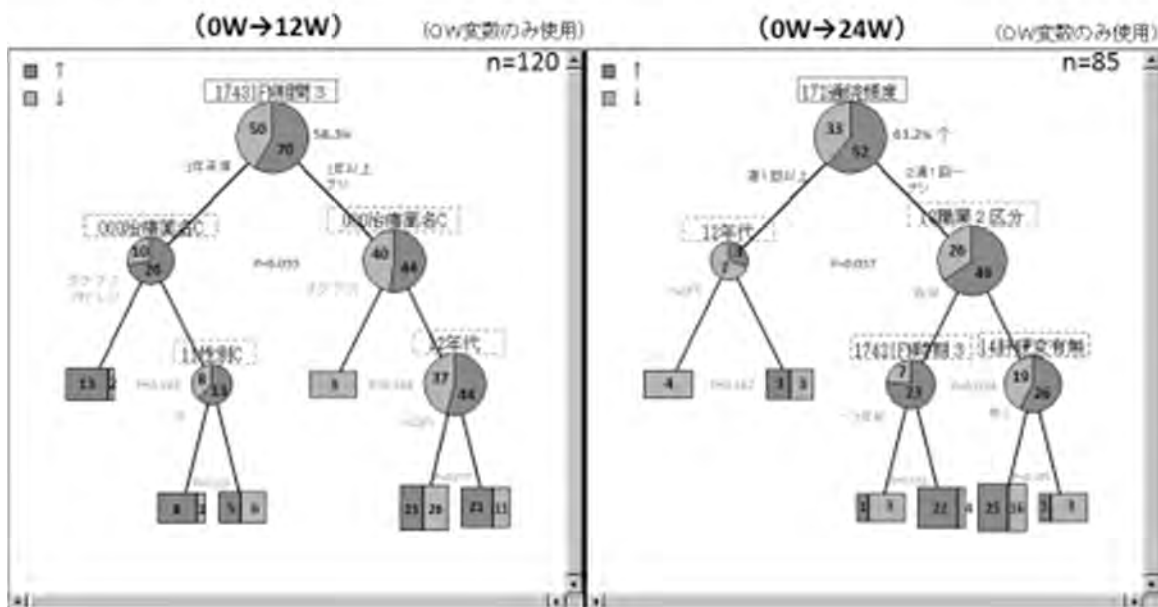
体の痛みはどのくらいありましたか？



22

SF8 Q5 scoreの増減
どのくらい元気でしたか？

過去1ヶ月のQOL

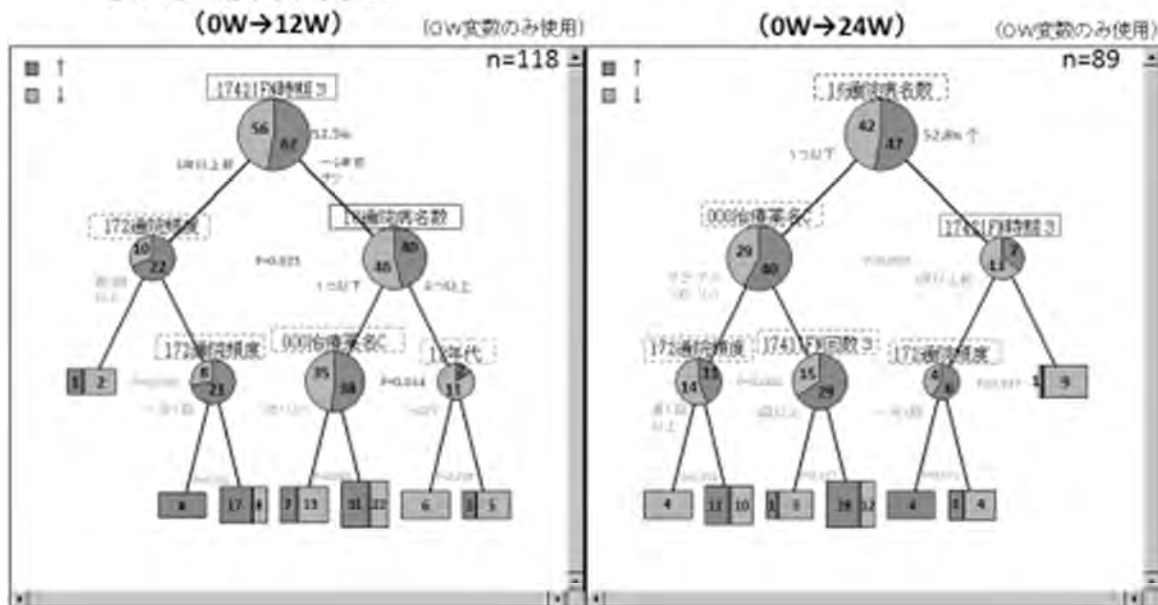


23

SF8 Q6 scoreの増減

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理由で、どのくらい妨げられましたか？

過去1ヶ月のQOL

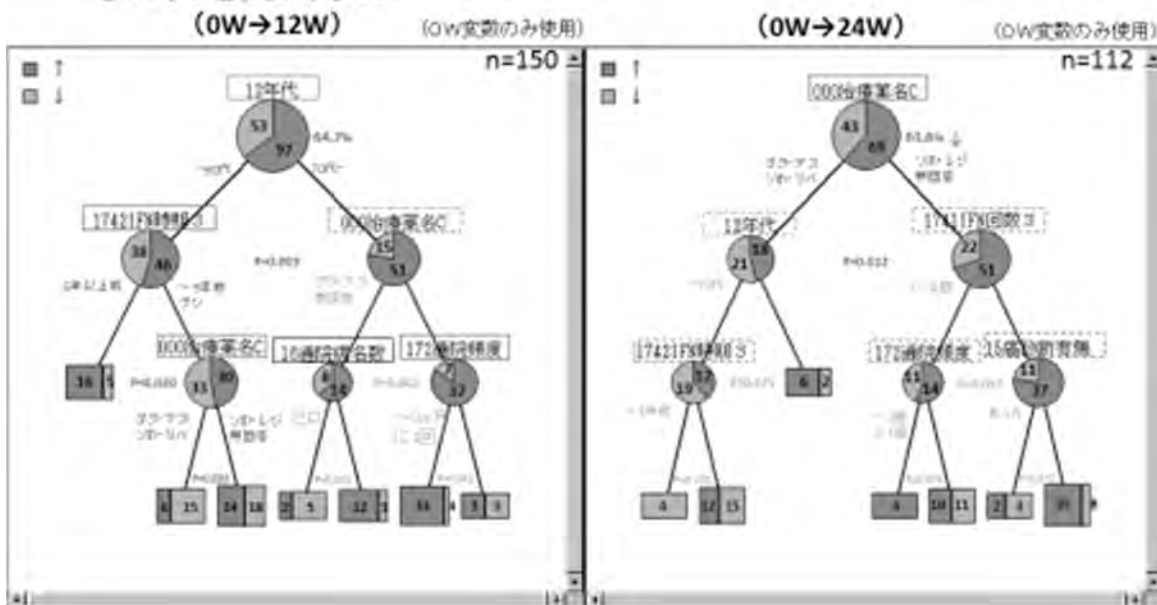


24

SF8 Q7 scoreの増減

過去1ヶ月のQOL

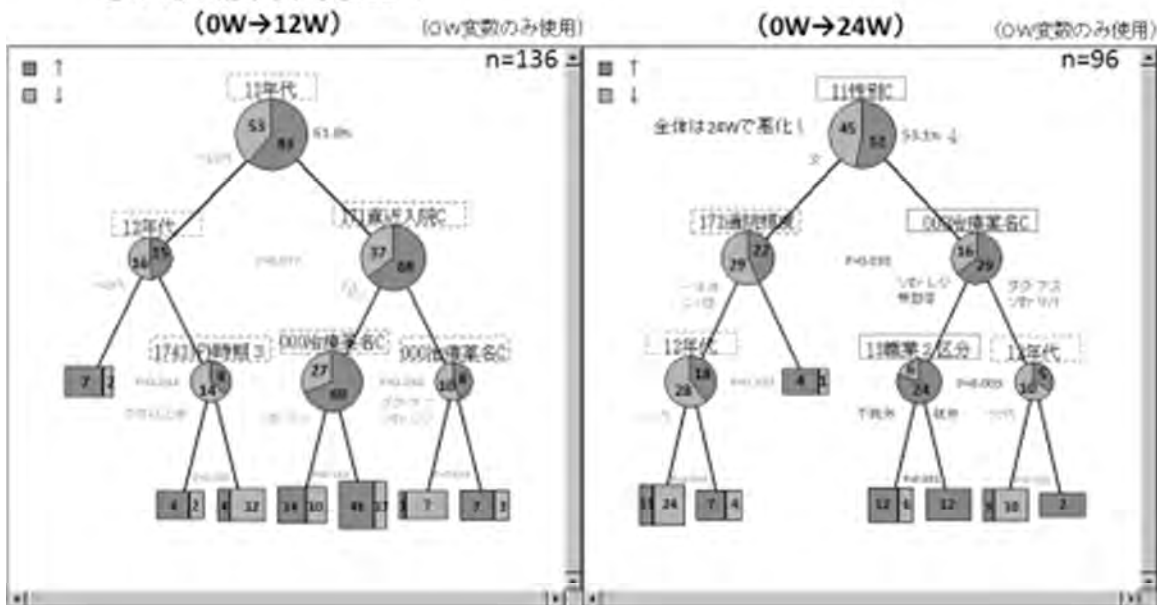
心理的な問題(不安を感じたり、気分が落ち込んだり、イライラしたり)に、どのくらい悩まされましたか？



SF8 Q8 scoreの増減

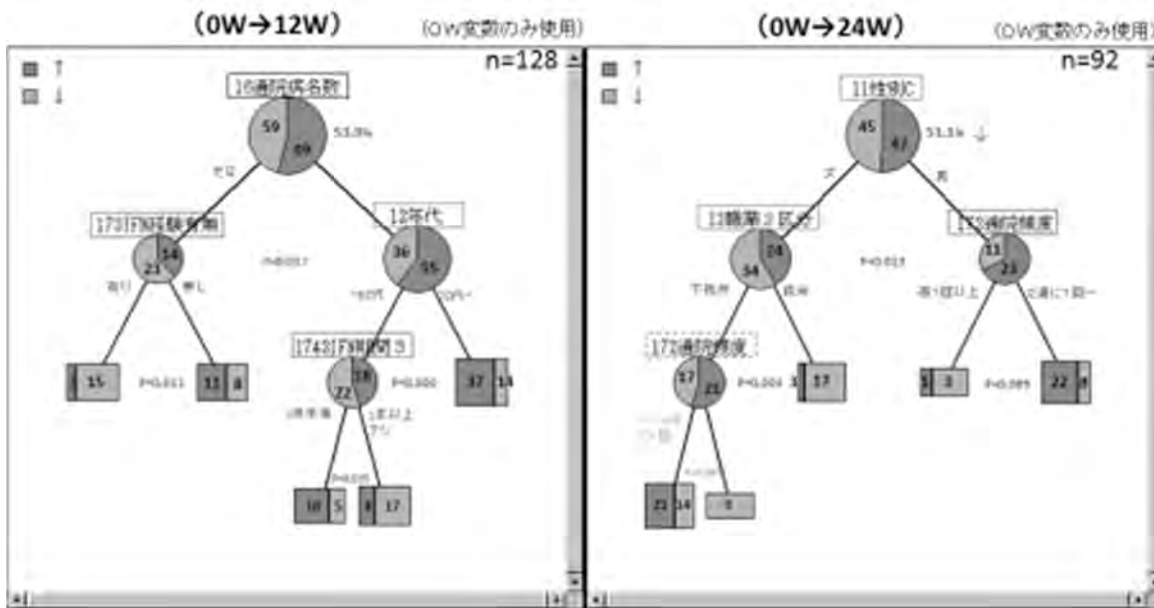
過去1ヶ月のQOL

日常行う活動(仕事、学校、家事など普段の行動)が、心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか？



EQD5合計score (Q1~Q5)の増減Tree

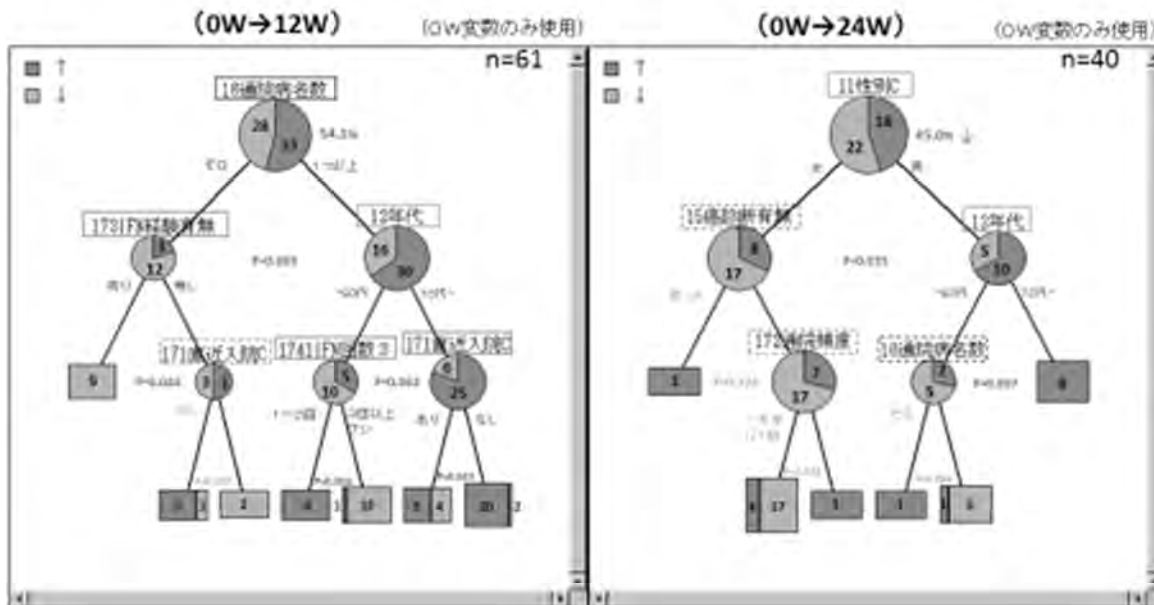
今日のQOL



27

EQD5 Q1.移動scoreの増減Tree

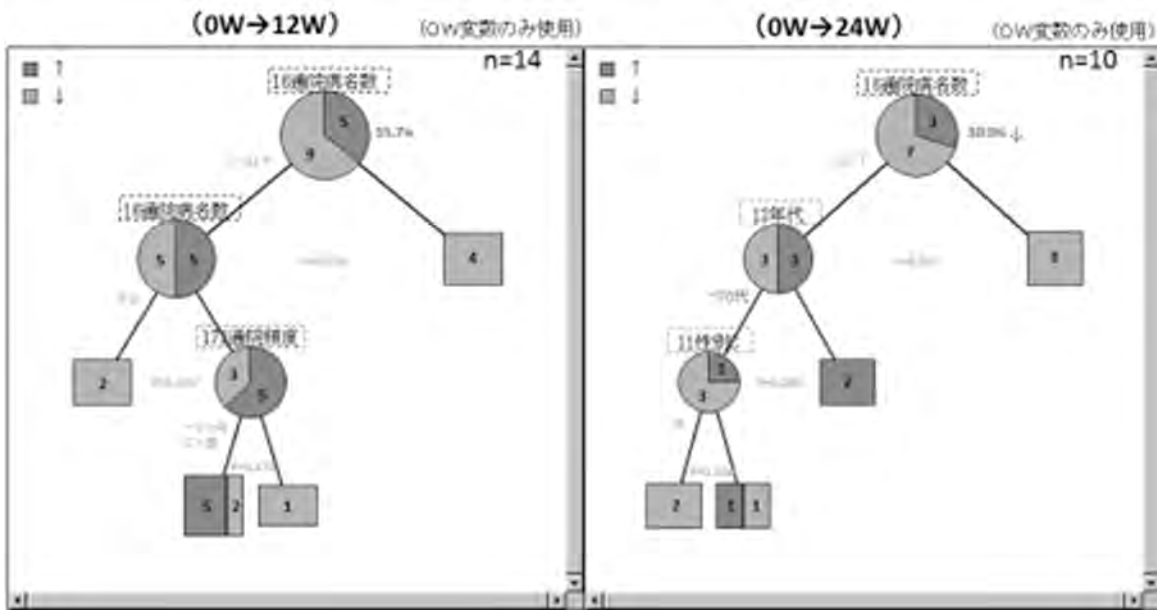
今日のQOL



28

EQD5 Q2.身の回りscoreの増減Tree

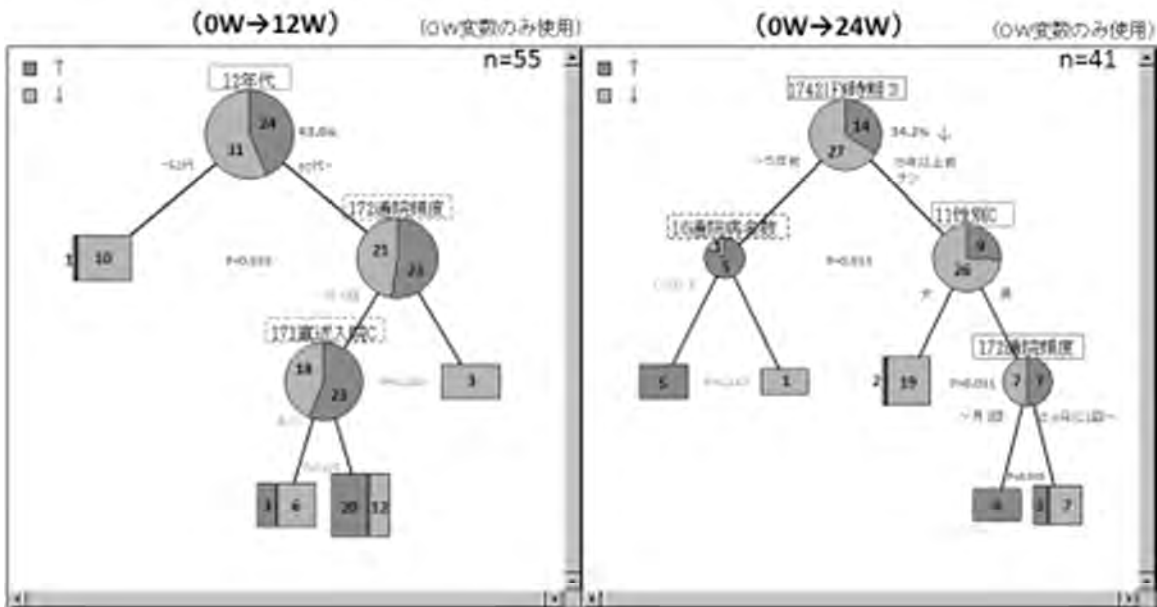
今日のQOL



29

EQD5 Q3.活動scoreの増減Tree

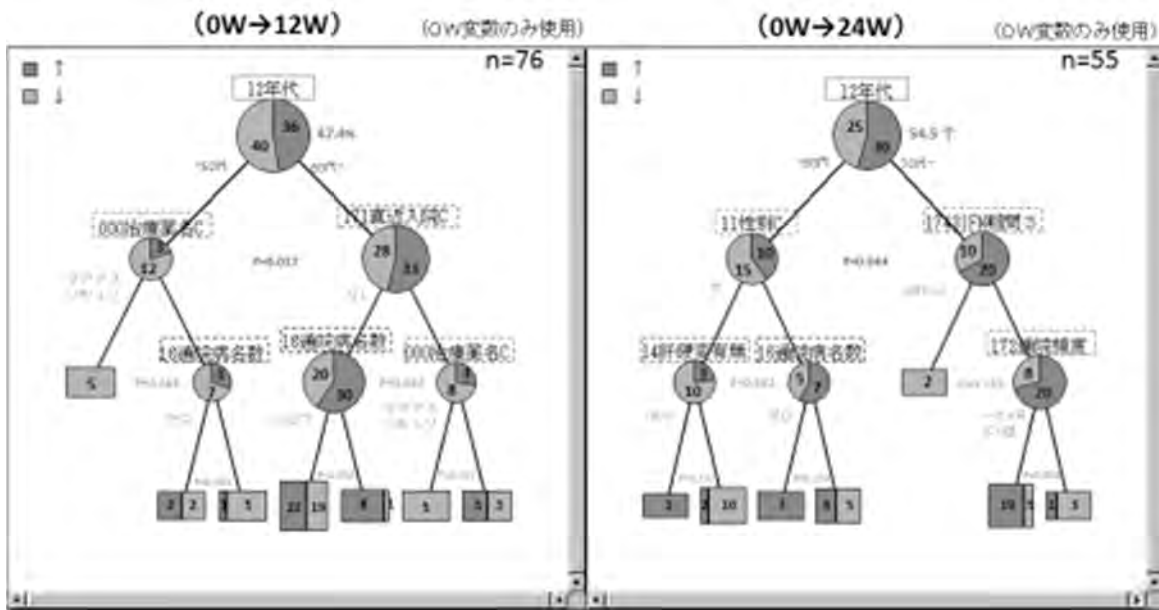
今日のQOL



30

EQD5 Q4. 痛みscoreの増減Tree

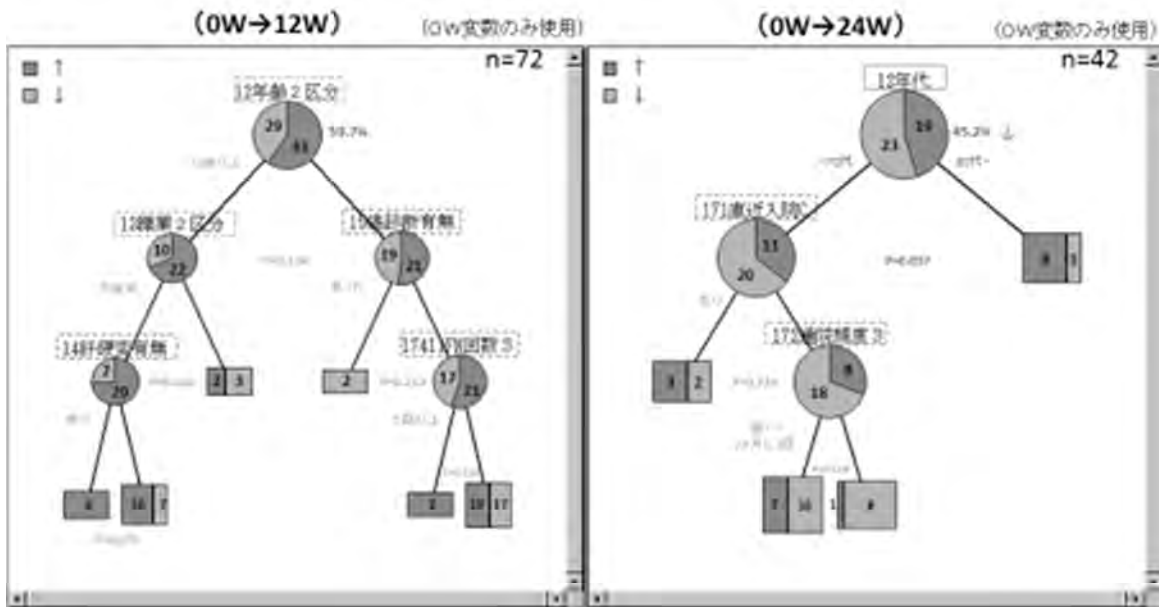
今日のQOL



31

EQD5 Q5. 不安scoreの増減Tree

今日のQOL



32

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】定期的な肝臓に対するスクリーニングによって、早期に肝臓がんが検出され、根治的な治療につながる可能性が指摘されている。本研究では肝臓がん C 型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とした肝臓がんに関する積極的スクリーニングの医療経済評価を行った。

【方法】分析モデルの構築にあたっては、肝臓がん診療ガイドライン 2013 年版（日本肝臓学会）が推奨する積極的スクリーニングモデルと、研究班でこれまでに構築した治療モデルを参照した。

HCV キャリアから肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝臓がん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。

【結果】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経済評価を行ったところ、割引率を 3%とした場合の増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER）は 1QALY あたり 1,932,539 円（生産性損失を含めない）、3,546,891 円（生産性損失を含める）であった。

【考察・まとめ】C 型肝炎高リスク群に対する積極的スクリーニングの経済評価の結果、積極的スクリーニング実施に伴う ICER は閾値である 5,000,000 円を超えなかった。

A. 研究目的

肝臓がんに対する定期的なスクリーニングによって、早期に肝臓がんが検出され、根治的な治療につながる可能性が指摘されている¹⁾。肝臓がん診療ガイドライン 2013 年版²⁾（日本肝臓学会）では、C 型慢性肝炎患者、B 型慢性肝炎患者等が肝臓がんの定期的スクリーニングの対象として推奨されている。

スクリーニング方法は、超音波検査の他、

腫瘍マーカーの測定であり、特に肝硬変症例等の超高危険群では dynamic CT または dynamic MRI の併用が推奨されている²⁾。スクリーニング間隔は、超高危険群（B 型肝硬変、C 型肝硬変患者）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（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患者）に対して 6 カ月に 1 回の超音波検査と腫瘍マカ

一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には、AFP、AFP-L3 分画及び PIVKA-II が含まれる。

本研究では、C 型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とした肝癌に関する積極的スクリーニングの医療経済評価を行った。

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、肝癌診療ガイドライン²⁾と、研究班のこれまでの研究成果³⁾を参照し、積極的スクリーニング群と非実施群における群間比較を行うモデルを構築した。なお、両群の HCV 自然史の構造は同一とした。

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⁴⁾に基づいた。

積極的スクリーニング群の肝炎ステージの患者には年 2 回分の積極的スクリーニング費用、代償性肝硬変、非代償性肝硬変ステージの患者には年 4 回分の積極的スクリーニング費用をそれぞれ計上した。

先行研究⁵⁾に基づき、積極的スクリーニング群の肝癌死亡率は、非実施群に比して 37% 低下し、積極的スクリーニング群の肝癌発症率は、非実施群に比して 1.37 倍になるとそれぞれ仮定した。

割引率は 3% とした。なお、割引率を 2% ~ 5% に変化させた感度分析と、積極的スクリーニング群における肝癌死亡率を 10% ~ 90% に変化させた感度分析をそれぞれ実施した。

C. 研究結果

1) 積極的スクリーニングに伴うコスト

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に示されている

検査項目（表 1）に基づき、スクリーニング費用を算出した。すなわち、高リスク群を対象とした積極的スクリーニング費用は、超音波検査と AFP 測定を行うとして 29,190 円/回、高リスク群を対象とした鑑別診断費用は、AFP 測定と CT 検査を行うとして 34,640 円/回とした。分析モデルでは、この単価を用い、積極的スクリーニング群の肝炎ステージの患者には年 2 回分の積極的スクリーニング費用、代償性肝硬変、非代償性肝硬変ステージの患者には年 4 回分の積極的スクリーニング費用をそれぞれ計上した。

2) 分析モデル

これまでに本研究班が構築した 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）。

3) 積極的スクリーニングの医療経済評価

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経済評価を行ったところ、増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER）は 1QALY あたり 1,932,539 円（生産性損失を含めない）、3,546,891 円（生産性損失を含める）であった。

割引率を変化させた感度分析の結果、ICER は生産性損失を含めない場合、1,931,361 円（割引率 2%）~ 1,935,148 円（割引率 5%）であり、生産性損失を含めた場合、3,401,322 円（割引率 2%）~ 3,828,047 円（割引率 5%）であった（表 2）。

積極的スクリーニング群における肝癌死亡率を変化させた感度分析の結果、ICERは生産性損失を含めない場合、1,954,365円(肝癌死亡率10%)～1,974,569円(肝癌死亡率90%)であり、生産性損失を含めた場合、3,267,931円(肝癌死亡率10%)～3,660,098円(肝癌死亡率90%)であった(表3)。

D. 考察

C型肝炎高リスク群に対する積極的スクリーニングの経済評価の結果、積極的スクリーニング実施に伴うICERは閾値である5,000,000円を超えなかった。

参考文献

- 1) Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma : a cost effectiveness analysis. Gut. 48 (2) : 251-9.
- 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) 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.
- 4) 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/kekkaku-kansen/shou09/pdf/141203-01.pdf>.
- 5) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY.: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular

carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 130 (7) : 417-22.

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

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
	γ-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 (I) 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 3

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

表 2. ICER (感度分析：割引率)

単位：円

割引率	生産性損失なし	生産性損失あり
2%	1,931,361	3,401,322
3%	1,932,539	3,546,891
4%	1,933,808	3,689,696
5%	1,935,148	3,828,047

表 3. ICER (感度分析：非実施群に対する積極的スクリーニング群の肝癌死亡率)

単位：円 / 割引率：3%

肝癌死亡率	生産性損失なし	生産性損失あり
10%	1,954,365	3,267,931
20%	1,944,920	3,328,107
30%	1,938,456	3,385,109
40%	1,934,302	3,438,443
50%	1,932,142	3,487,965
60%	1,932,065	3,533,803
70%	1,934,898	3,576,400
80%	1,943,719	3,616,891
90%	1,974,569	3,660,098

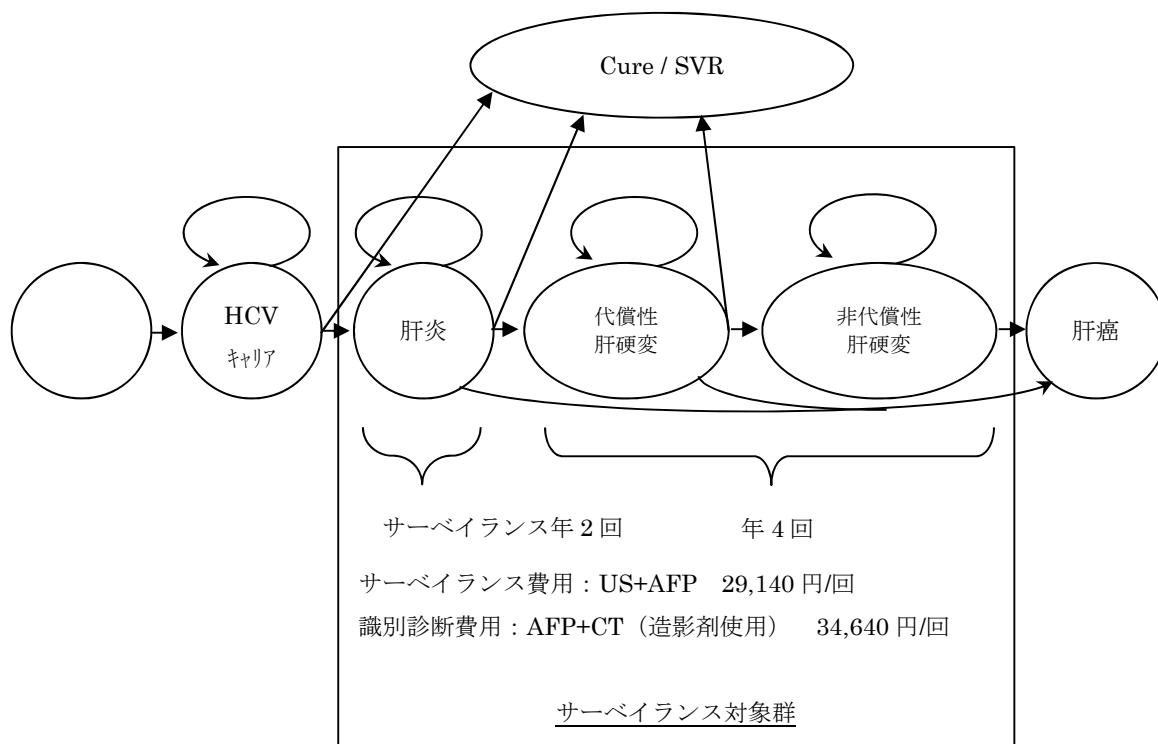


図1 肝臓サーベイランス分析モデル

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

future projections. BMC Health Serv
Res. 15: 453. 2015.

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 北澤健文、松本邦愛、藤田茂、瀬戸加奈子、平尾智広、長谷川友紀：肝硬変の疾病費用（Cost of Illness）の推計. 第 18 回日本医療マネジメント学会学術総会. 福岡. 2016. 04.

2) Kitazawa T, Matsumoto K, Hirao T, Hasegawa T: Cost of illness of liver cirrhosis in Japan -a time trend and future projections-. 33rd International scientific meeting on quality and safety in health care (ISQua). Tokyo. JAPAN. 2016. 10

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 COI 将来推計（億円）

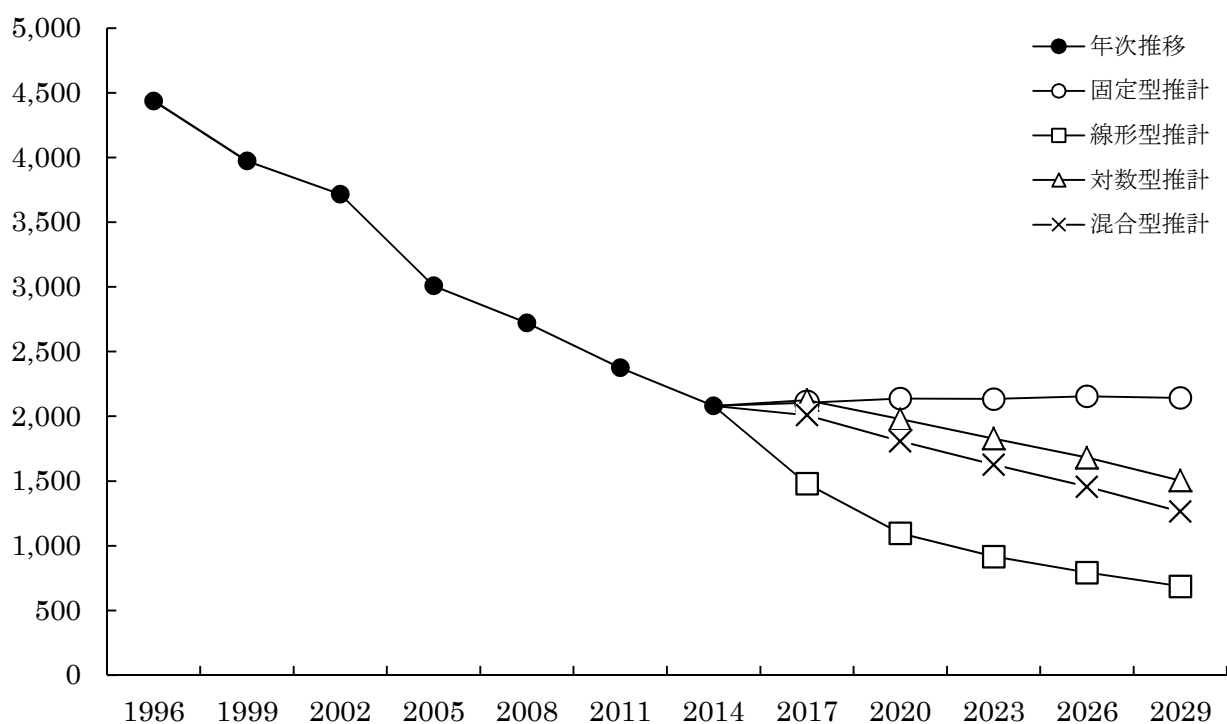


表1. COI 推計結果（単位：億円）

	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 28 年度分担研究報告書

B 型慢性肝疾患に対する最新治療と今後の展望

研究分担者：正木尚彦 国立国際医療研究センター病院 中央検査部門

研究要旨：B 型肝炎に対する抗ウイルス療法に関する最新の話、ならびに今後の展望についての情報収集を行った。現行の治療では核酸アナログ製剤、ペグインターフェロン $\alpha 2a$ が一般的であるが、両者のシークエンシャル療法、あるいは同時投与の試みがなされていること、さらには有害事象の少ない TAF (tenofovir alafenamide) が上市されたことで、薬剤アドヒアランスおよび奏効率の向上が期待される。現在さまざまな作用機序を有する新規薬剤の開発が海外で進められており、臨床治験第 II b 相まで到達しているものもある。HBV cccDNA の排除は動物実験レベルでは試みられているものの、ヒトへの応用にはさらなる検討が必要である。

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。ところで、インターフェロン・フリーの経口剤治療が導入された C 型慢性肝疾患ではウイルス排除率が 95%以上と著明に改善されているのに対し、B 型慢性肝疾患では核酸アナログ製剤、インターフェロン製剤で各々の特性があるものの、いまだに完全なウイルス排除は困難な状況である。今年度は、本症に対する治療の最前線と今後の展望についての知見をまとめ

1. 現行の抗ウイルス療法の現状と限界：

2000 年以降、ラミブジン、アデホビル、エンテカビルと臨床応用され、2014 年からはテノホビルが承認され、最新の日本肝臓学会ガイドラインでは注射薬としてのペグインターフェロン $\alpha 2a$ と経口剤としてのエンテカビル、テノホビルが推奨されている。われわれの行った患者向けアンケート調査では、多種多様な有害事象を有するインターフェロン製剤における患者満足度は約 30%にとどまり³⁾、2011 年に上市されたペグインターフェロン $\alpha 2a$ 48 週投与の複合評価（HBe セロコンバージョン & HBV DNA 5.0 Logcopies/mL 未満 & ALT 正常化）による有効率も 19.5%と必ずしも満足すべきものではなかった（臨床治験データ）。一方の核酸アナログ製剤では、患者満足度は約 70%ときわめて高かったが、内服中止の目途が立たない、薬剤の費用が高い、耐性

ウイルス出現の可能性、等に起因する不安の訴えは 30~60%に認められた³⁾。このような現状の中、保険診療範囲内で最大限の効果を上げるべくさまざまな工夫をしているところであるが、特に、日本肝臓学会が 4つ目のゴールとして掲げている HBs 抗原の排除を目指す治療法として、核酸アナログ~ペグインターフェロン $\alpha 2a$ のシークエンシャル療法が有望と考えられる。Li らは、エンテカビルの 2 年以上内服にもかかわらず HBe 抗原が持続陽性であった B 型肝炎患者をペグインターフェロン $\alpha 2a$ 48 週間 add-on の有無で 2 群に分け、その 48 週後の抗ウイルス効果を比較したところ、add-on (+)群における HBe 抗原セロコンバージョン率、HBs 抗原低下量は 44%、 -0.9 LogIU/mL で、add-on (-)群の 6%、 -0.05 LogIU/mL と比較してその抗ウイルス効果が有意に ($P<0.001$) 優れていたと報告している⁴⁾。また、Marcellin らは、テノホビル/ペグインターフェロン $\alpha 2a$ 同時併用群における HBs 抗原消失効果を各々の単独投与群と比較する前向き研究を実施し、9.1%、0%、2.8%と併用群が有意に優れていたと報告した⁵⁾。現在、核酸アナログ製剤とペグインターフェロン $\alpha 2a$ 製剤を組み合わせたさまざまな治療法に関する臨床研究が進行中であり、その結果が大いに期待される。

2. あらたな核酸アナログ製剤の上市：

さて、テノホビルはそもそも内服しても腸管からほとんど吸収されないため、disoproxil fumarate が付加された製剤として上市されたが、血漿中でかなりの分解を受けるため、肝臓内、リンパ節内における

活性型テノホビルはその一部分に過ぎないという欠点があった。エンテカビルの 5 mg に比べてテノホビルが 300 mg と高用量を要した理由である。そのため、初期のアデホビルに比して腎機能障害や低リン血症の頻度は少なくなったとはいえ、有害事象が存在した。特に、HIV・HBV 共感染者で HAART 療法を受けている患者において注意喚起がなされてきた。これらの欠点を克服するために開発されたのが TAF (tenofovir alafenamide) で、わが国でも 2016 年 12 月に製造承認が下り 2017 年から処方可能になっている。TAF は腸管から良好に吸収され、血漿中でも分解されず組織に移行し活性型テノホビルへ変換されるため、投与量も十二分の一の低用量 (25mg) で同等の抗ウイルス活性が期待しうる。2016 年 11 月のアメリカ肝臓学会では製造元のギリアド・サイエンズ社から多くの演題が発表され、HBV DNA 低下や HBs 消失に及ぼす効果はテノホビルと TAF に有意差はないものの、腎機能障害や骨密度低下等の有害事象出現頻度は TAF で有意に低下することが報告された。

3. 今後の B 型慢性肝疾患治療の展望：

中国から発表された HBV レセプター (NTCP) をターゲットとした新規治療法を始め、HBV 感染阻害剤、HBV mRNA を破壊する試み、T 細胞による自然免疫を賦活化するワクチン開発、そして究極のターゲットである肝細胞核内に存在する ccc DNA を破壊する試み、等についての臨床試験が矢継ぎ早に進められている。これらのうち、HBV 感染阻害剤として Mycludex B

(第Ⅱa相)、HBV mRNA を破壊する siRNA (ARC-520 ; 第Ⅱb相)、自然免疫調節ワクチンとしての TLR-7 アゴニスト (GS-9620 ; 第Ⅱ相) などが先行しており、今後の進展が大いに期待される。HBV cccDNA を破壊する試みもゲノム編集技術の進歩と相俟って動物実験レベルではなされているが、ヒトへの応用にはまだまだハードルが高いと言わざるを得ない。図1に2016年11月のアメリカ肝臓学会のワークショップで公表された今後のHBV治療薬パイプラインを示す。

4. 世界の動向

全世界でみるとウイルス肝炎は蔓延している状況が持続しており、不安定な社会情勢や貧困、インフラ整備の立ち後れも相俟って一国の努力のみでは改善の緒が見出し得ないという現実がある。WHO は 2030 Agenda として、2030年までに段階的にウイルス肝炎を制圧する目標を設定し公表している⁶⁾。B型・C型肝炎合わせた新規感染者を2020年までに30%減少、2030年までに90%減少させ、死亡者を2020年までに10%減少、2030年までに65%減少させるとしている。特に、B型肝炎については具体的な数字を提示してワクチン3回接種完遂率、母児感染阻止率、正診率、治療導入率を向上させるとしている。さらにこれに要する年間経費を見積もっており、2021年には41億米ドルへ上昇し、2026年の52億米ドルをピークとして、2031年には35億米ドルへ減少するというシナリオである(図2)。特に、B型肝炎対策に巨額の経費が必要であることが見て取れるが、将来の

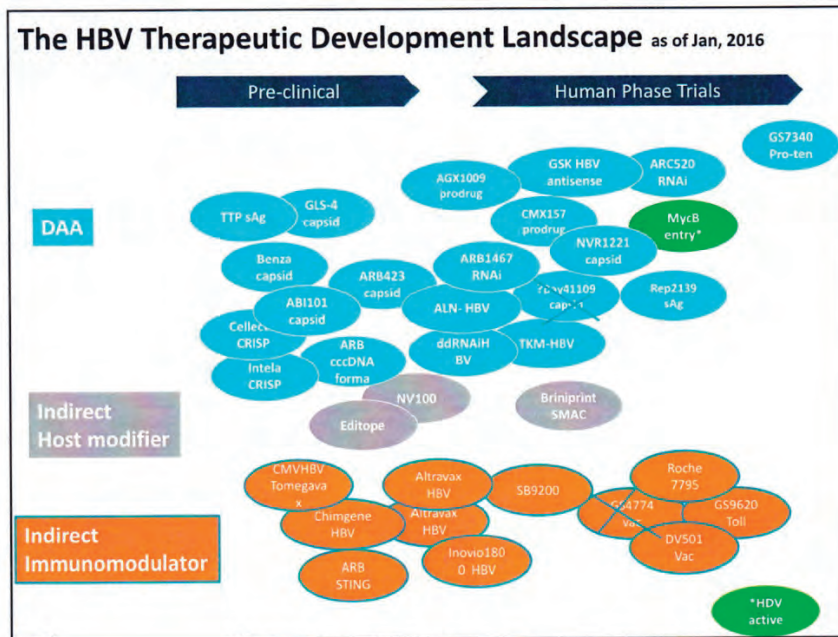
コストダウンに寄与する要因として、B型肝炎における新規感染者の減少と完治を目指した治療法の導入による検査費と治療費の大幅な減少を挙げている。

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. 山極洋子、正木尚彦. 厚生労働科学研究費補助金(B型肝炎創薬実用化等研究事業)「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究(研究代表者:正木尚彦)」分担研究「B型肝炎に対する新しい治療法の開発のためのアンケート調査」平成26年度分担研究報告書、2015年3月.
4. Li GJ, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 59(7): 4121-8. 2015.
5. Marcellin P, et al. Combination of

tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α 2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 150: 134-44, 2016.

6. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (Accessed on October 18, 2016)



EMW01 (AASLD2016) Hepatitis B: Treatment Targets and New Drugs in the Pipeline (Block TM, Zoulim F)

図1 HBV 治療薬のパイプライン (AASLD2016, Boston)

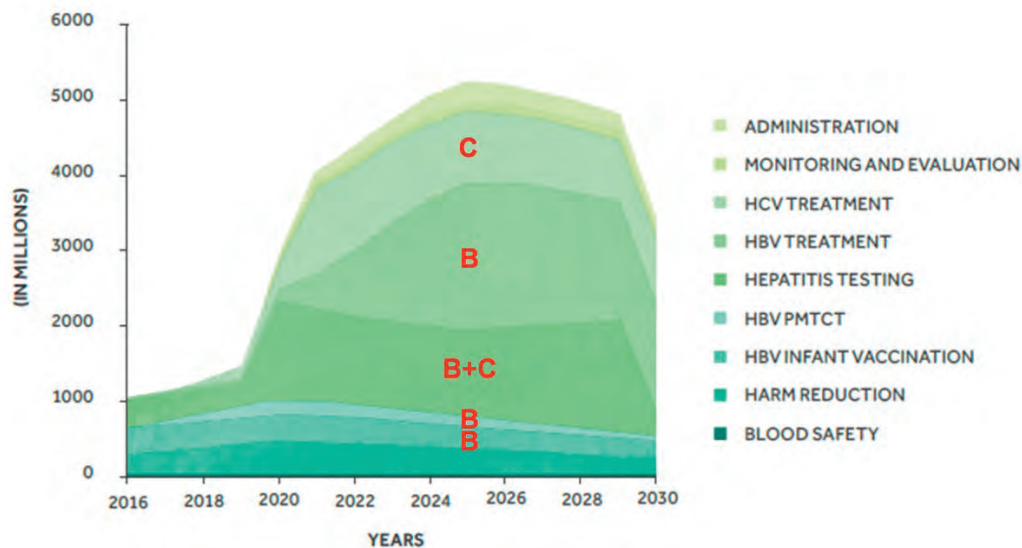


図2 ウイルス肝炎対策に全世界で必要な年間経費の見通し (WHO 推定; 2016-2030 年; US\$million)

DAA治療後の肝発癌について

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

近年の開発されたHCVに特異的な抗ウイルス剤（Direct acting Antiviral Agents :DAA）を用いた内服薬のみの治療では、従来IFNをベースとした治療法ではウイルス駆除が困難であった高齢者や肝硬変症例においても高い確率でHCV駆除が期待でき、C型肝炎患者全体の発癌率はさらに低下することが期待される。しかし、その一方で、肝癌発生リスクの高い者高齢者や肝硬変患者でのウイルス駆除成功例の絶対数が増加することから、ウイルス駆除後の肝癌発生例の絶対数は今後増加することが予想される。

現時点では DAA 治療導入後の観察期間が短いことから報告が限られるが、DAA 治療後の肝発癌について文献的考察をおこなった。IFN 治療時よりも発癌率が 2 倍以上上昇するという報告や腫瘍血管増殖因子である VEGF の濃度が DAA 治療中に 4 倍上昇するという報告が見られた。DAA 治療後の発がんについては、エビデンスが少なく未だ不明な点も多いも、現時点では、DAA 治療後は、IFN 治療の時よりも注意深く患者を経過観察する必要がある。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は血液を介して感染し、B型肝炎と異なり、どの時期に感染しても、容易に遷延化、慢性化する。我が国でのHCV持続感染者は約150万人存在すると推定されている。C型慢性肝炎の自然経過は、感染初期には極軽度の炎症が持続し、十数年を経過した後、次第に急速に活動性が強くなり、進展例では50歳前後で肝硬変に、60歳以後に肝癌を併発する。わが国の肝癌の約70%はHCV感染に関連している。C型慢性肝炎患者が、経過観察中に自然にウイルスが排除されることは極めて稀である。一方、

インターフェロン（IFN）治療によってHCVが駆除された例（Sustained Viral Response: SVR）では、その後の肝癌発生率が低下すること、肝疾患関連死亡率が低下することが確認されている。

今まではIFNがC型肝炎治療の主流であったが、近年の開発されたHCVに特異的な抗ウイルス剤（Direct acting Antiviral Agents: DAA）を用いた内服薬のみの治療では、従来IFNをベースとした治療法ではウイルス駆除が困難であった高齢者や肝硬変症例においても高い確率でHCV駆除が期待でき、C型肝炎患者全体の発癌率はさらに低

下することが期待される。しかし、その一方で、肝癌発生リスクの高い者高齢者や肝硬変患者でのウイルス駆除成功例の絶対数が増加することから、ウイルス駆除後の肝癌発生例の絶対数は今後増加することが予想される。

現時点ではDAA治療導入後の観察期間が短いことから、報告が限られるが、DAA治療後の肝発癌について文献的に考察した。

B. 研究方法

C型慢性肝炎に対するIFN治療後、DAA治療後の肝発癌に関する論文を解析した。

C. 結果と考察

C-1. IFN治療後の肝発癌

IFNをベースにした治療によってHCVが駆除された例でも、肝発癌の頻度は低くなるものの、癌化する例が散見される。HCV駆除後の発癌例の特徴として、1) 高齢であること、2) 男性、3) 飲酒者、4) 脂肪肝合併例、5) 肝線維化進展例、6) 血小板数低下、7) AFP高値例 8) M2BPGi高値例などが報告されている^{1,2)}。

HCV駆除後の肝発癌に年齢が関与していることを、IFN治療後の肝癌発生状況を年齢層別に前向きに観察をおこなうことで明らかにしたのがAsahinaらである³⁾。65歳以後にIFN治療でウイルスが駆除されSVR判定された症例は65歳未満の症例に比較するとその後の肝癌発生例が少ないこと、すなわち高齢のC型慢性肝炎患者は若年者に比較してSVR後の発癌抑止効果が弱いことを初めて指摘し報告した。

C-2. DAA治療後の肝発癌

今までの報告は、IFN治療後のSVR例で

の検討であり、DAA治療後のSVR例でも同様のことが想定されるものの、IFNとDAAとはウイルスの排除の仕方、治療期間も異なることから、SVR後の発癌リスクやリスクマーカーについてはエビデンスに基づいて再考する必要がある。現時点ではDAA治療導入後の観察期間が短いことから、報告が限られるが、そのような中でToyodaらは、IFN治療とDAA治療をおこなった症例を年齢と肝硬変の有無別に肝癌発生率を報告した⁴⁾。

1990年から2012年の期間にIFN治療でSVRを達成した578例と2014年から2015年にかけてDAAによるIFNフリー療法によってSVRを達成した413例のC型肝炎患者での2群間比較である(表1) 65歳以上の患者の割合と肝硬変を有する患者は、IFN群に比してIFNフリー群で頻度が高かった(両方とも、 $p < 0.0001$)。El-Serag⁵⁾らによって報告されたIFN治療後の年間肝癌発生率と比較検討できるように患者の年齢に基づいて計算すると、IFNベースの療法によってSVRを達成した患者での年間肝癌発生率は0.28~0.35%であった。一方、IFNフリー療法でSVRを達成した患者のSVR後の年間肝癌発生率は0.62-0.85%であったことから、IFNフリー群ではIFN群に比較してSVR後の肝癌の年間発生率が2倍以上高い可能性があるとしてToyodaらは報告している。HCV駆除後の肝癌発生には、年齢および肝硬変以外の要因が関与している可能性があり、IFN群とIFNフリー群ではHCV駆除のメカニズムが両治療法で異なること、また患者背景因子も異なることから、それらの因子も肝癌発生率に影響を及ぼす可能性が考えられる。

最近、C型肝炎治療前後のVEGF濃度の

変化を報告した興味深い結果がイタリアから報告されたが、それによると腫瘍血管増殖因子である VEGF が DAAs 治療中に 4 倍に上昇したという⁶⁾。肝癌治療後に DAAs 治療をおこなった場合に、肝癌の再発が予想以上

に高いことを報告した論文も散見されるが⁷⁻⁹⁾、DAAs 投与中の VEGF の上昇は、DAAs 治療そのものが肝癌を促進する可能性があることを示唆する所見である。

背景因子	既報告の年間発癌率 (%)文献10	患者数 (%)		年間肝癌患者数の推定		推定年間肝癌発生率 (%)		
		IFN治療 (N=578)	IFN-free 治療 (N=413)	IFN治療 (N=578)	IFN-free 治療 (N=413)	IFN-based (N=578)	IFN-free (N=413)	
年齢	<45	0.077	160(27.7)	7(1.7)	0.12	0.01		
	45-54	0.213	168(29.0)	16(3.9)	0.36	0.03	0.35	0.85
	55-64	0.529	201(34.8)	59(14.3)	1.06	0.31	(2.01/578)	(3.50/413)
	65+	0.953	49(8.5)	331(80.1)	0.47	3.15		
肝硬変	無し	0.159	522(90.3)	257(62.2)	0.83	0.41	0.28	0.62
	有り	1.393	56(9.7)	156(37.8)	0.78	2.17	(1.61/578)	(2.58/413)

表1. IFN治療、IFNフリー治療例でSVRに至った患者の背景因子と推定年間肝癌発生率 (文献9を参考に著者作成)

D. 結論

DAAs 治療後の発がんについては、エビデンスが少ないことから未だ不明な点も多いも、現時点では、DAAs 治療後は、IFN 治療の時よりも注意深く患者を経過観察する必要がある。

参考文献

- 1) 八橋弘. C型肝炎の自然経過と治療介入—HCV 排除の達成で肝発癌は本当に減少するのか? 日消誌 111(9), 1754-1764, 2014
- 2) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, et.al: 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 12:10(6): e0129053. Epub 2015 Jun 12.

3) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 52: 518–527. 2010.

4) Toyoda H, Kumada T, Tada T. Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV. Hepatology 2016;64(5)1818-1819

5) El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, et.al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in veterans with HCV-infection. Hepatology

2016;64(1):130-7.

6) Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, et al. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment PLoS One. 2016; 11(12): e0167934.

7) Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. J Hepatol. 2016 Apr 12.

8) Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A,

Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol. 2016 Jun 24.

9) Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. J Hepatol. 2016 Jun 16.

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。治療薬は、従来のものとしてPegINF+RBV、新薬としてGT1ではSOF+LDV、OBV/PTV/r、DCV/ASVを、GT2ではSOF+RBVを対象とした。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。治療薬は、従来のものとしてPegINF+RBVを、新薬としてGT1ではSOF+LDV、OBV/PTV/r、DCV/ASVを、GT2ではSOF+RBVを対象とした。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、OBV/PTV/r、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、OBV/PTV/r、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、OBV/PTV/r、PegINF+RBV、DCV+ASVの順位に多く、DCV+ASVが最も少なかった。SOF+LDV、OBV/PTV/r、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

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

実用新案登録
なし

知的所有権の取得など特許許可
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 career (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 I / II	Death	0.118	0.059	0.236
HCC, stage III / IV	Death	0.222	0.111	0.444
Percentage of stage III / IV		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

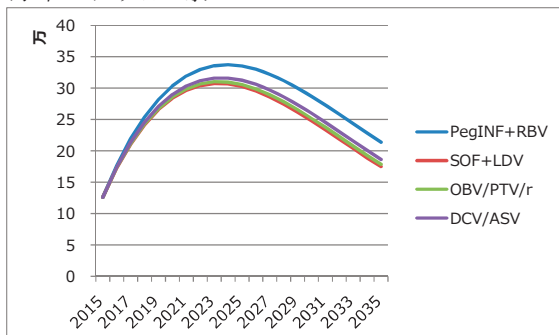
	薬剤費（一日当たり）			日数	薬剤計	医療費計
	新薬	PegINF	RBV			
PegINF+RBV(GT1)		4372.4286	2320.4	336	2,248,790	2,567,788
PegINF+RBV(GT2)		4372.4286	2320.4	168	1,124,395	1,443,393
DCV/ASV	13597.7			168	2,284,414	2,603,412
SOF+RBV	42239.6		2320.4	84	3,743,040	4,062,038
SOF/LDV	54796.9			84	4,602,940	4,921,938
OBV/PTV/r	46115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

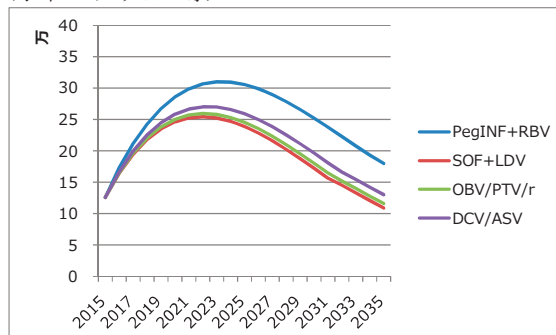
GT1 PegINF+RBV、SOF+LDV、OBV/PTV/r、DCV/ASV

図1 慢性肝炎患者数 (C型肝炎)

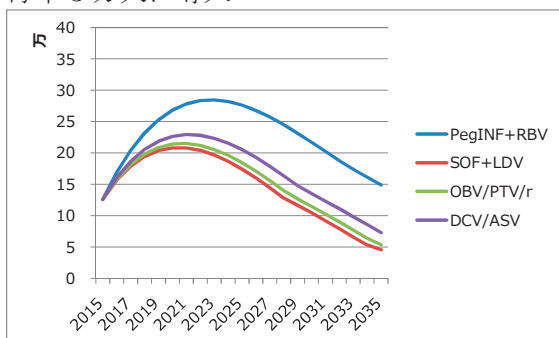
毎年1万人に導入



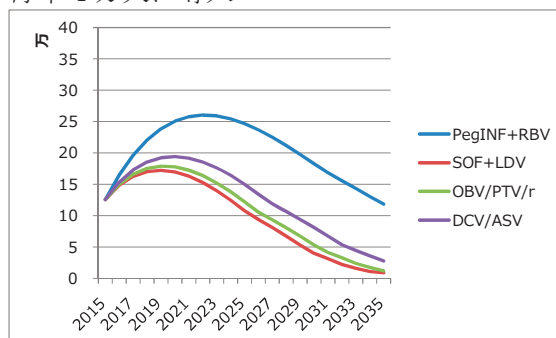
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

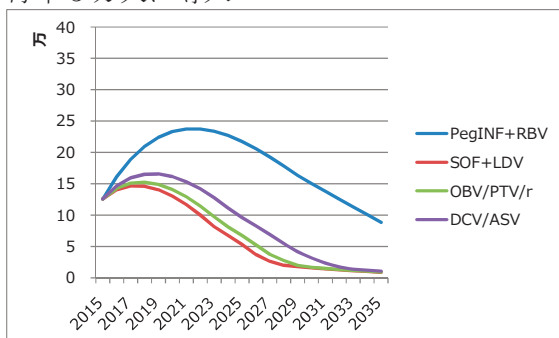
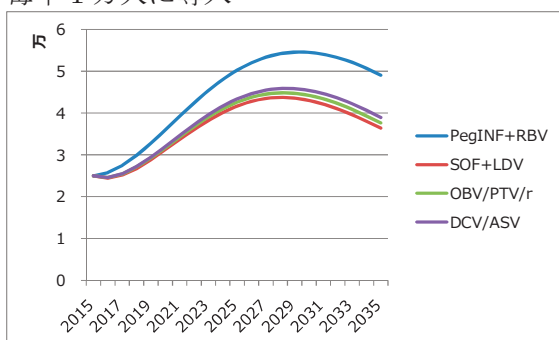
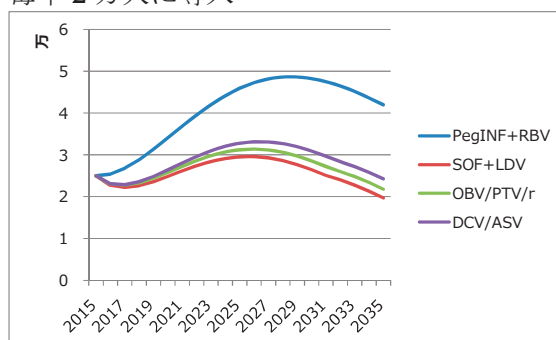


図2 肝硬変患者数（C型肝炎関連）

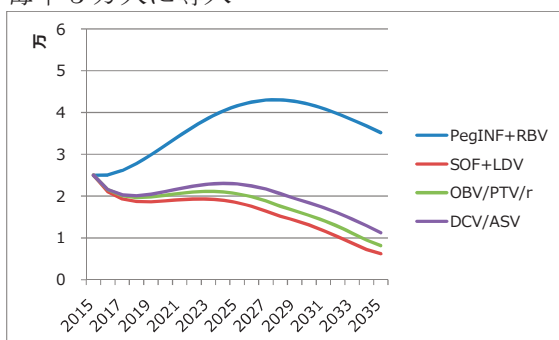
毎年1万人に導入



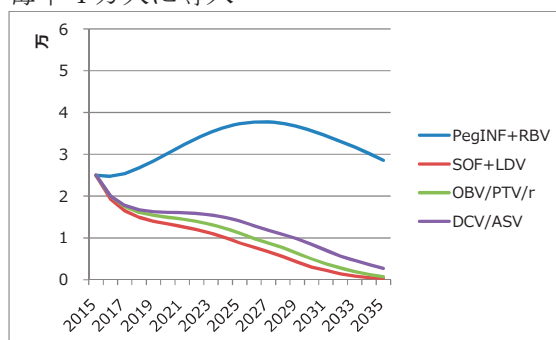
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

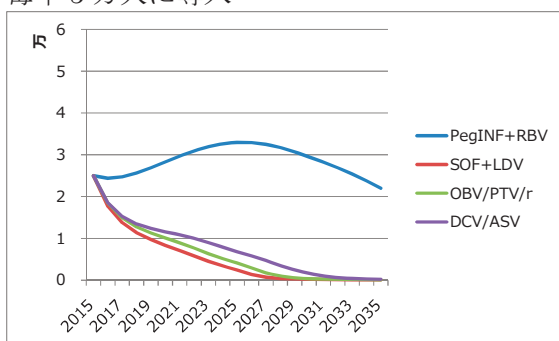
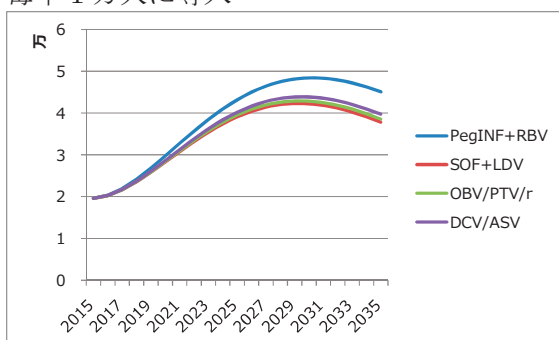
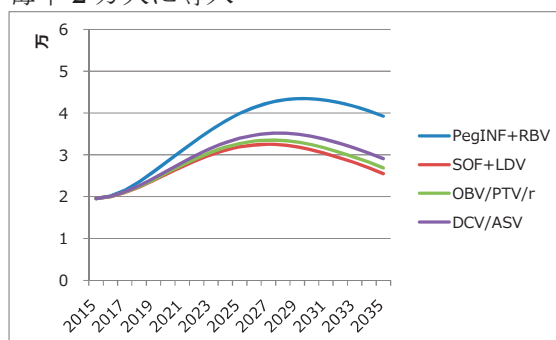


図3 肝がん患者数（C型肝炎関連）

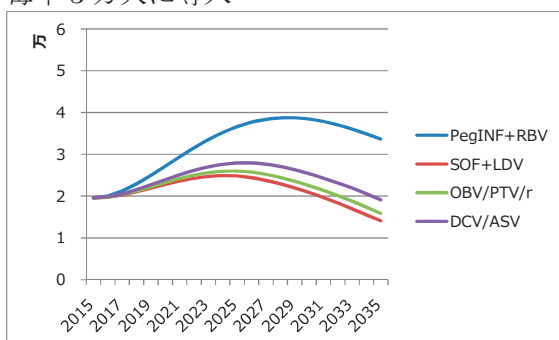
毎年1万人に導入



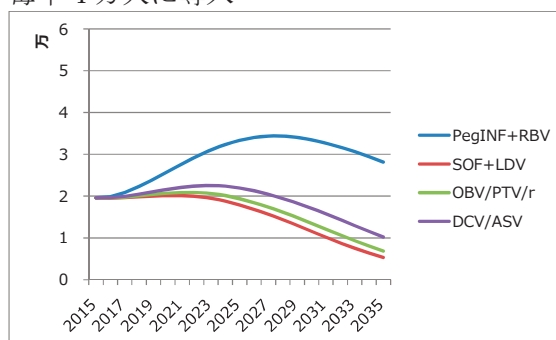
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

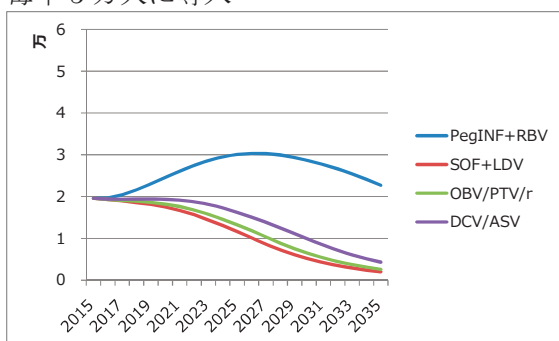
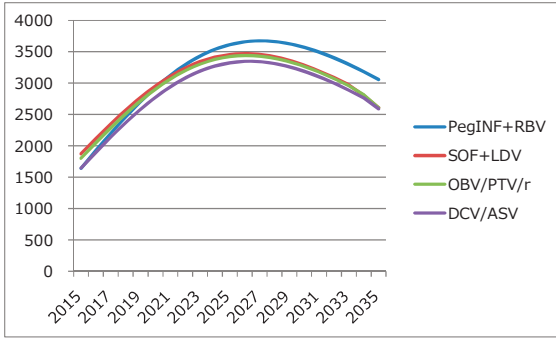
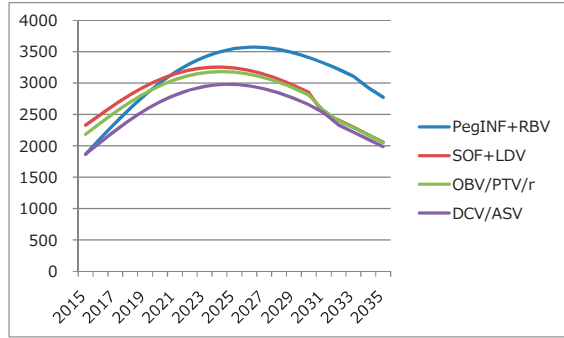


図4 C型肝炎関連医療費（単年度） 単位：億円

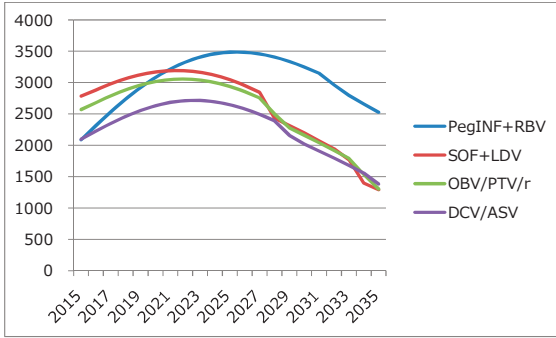
毎年1万人に導入



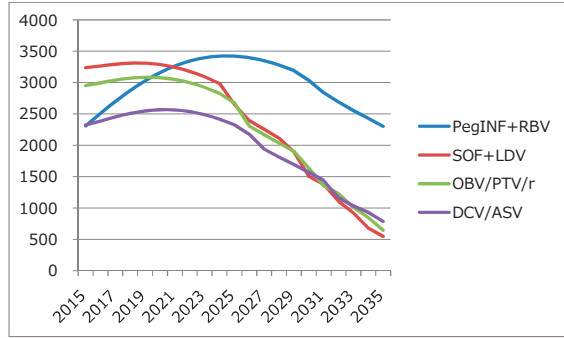
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

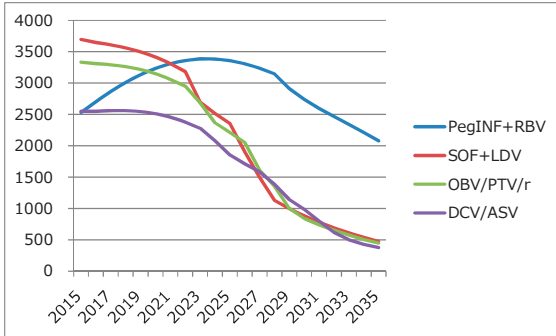
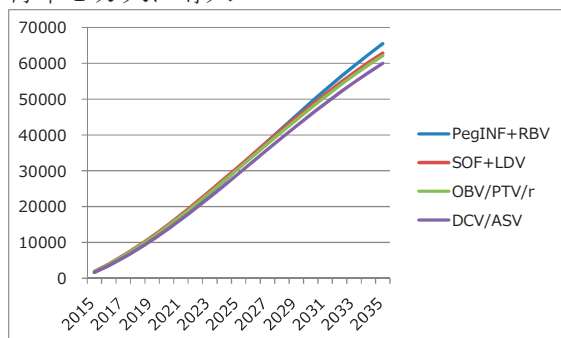
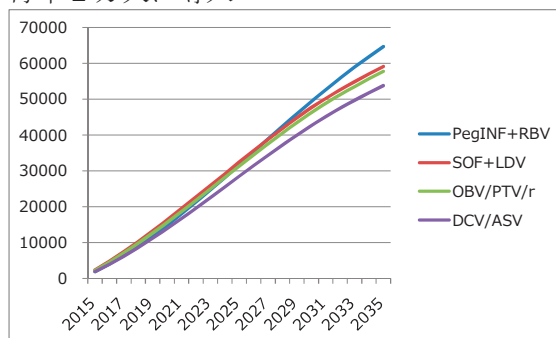


図5 C型肝炎関連医療費（累積） 単位：億円

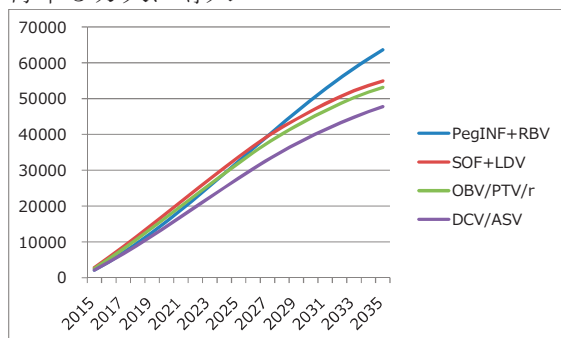
毎年1万人に導入



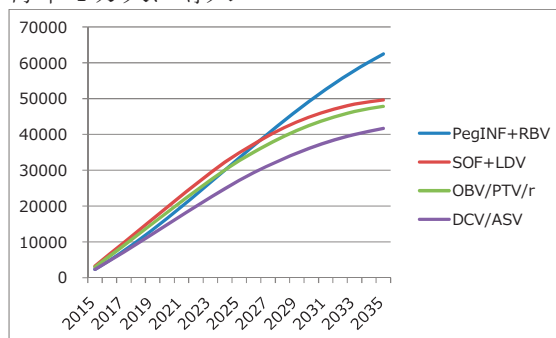
毎年2万人に導入



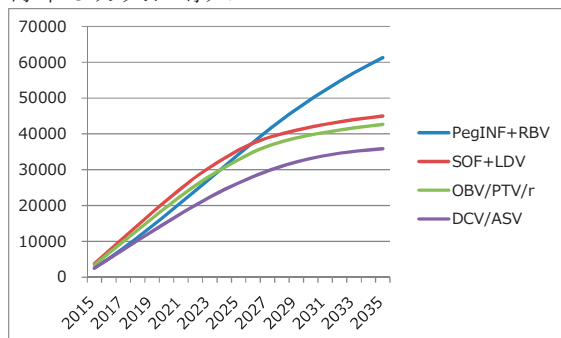
毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



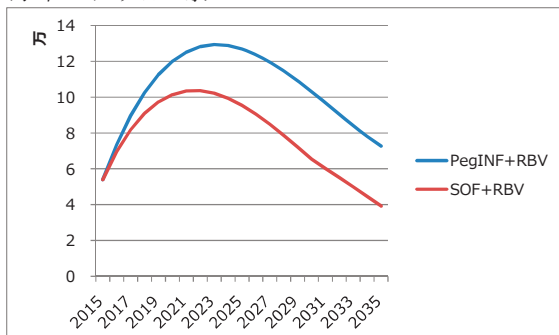
毎年5万人に導入



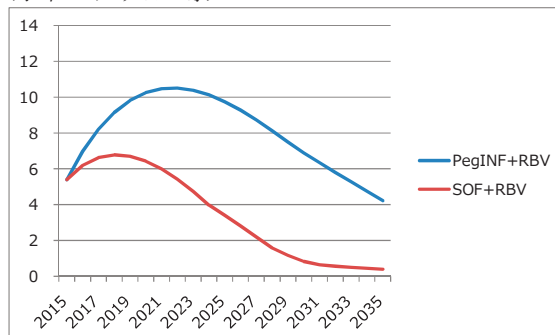
GT2 PegINF+RBV、SOF+RBV

図6 慢性肝炎患者数 (C型肝炎)

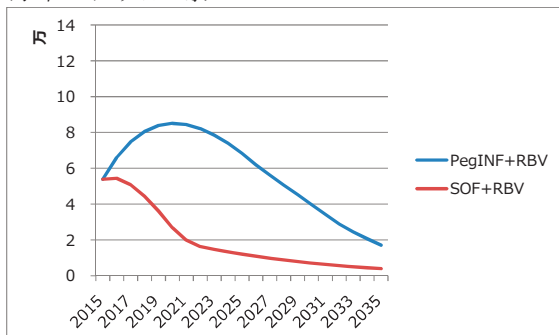
毎年1万人に導入



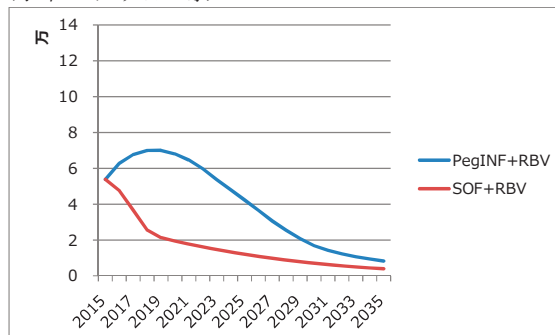
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

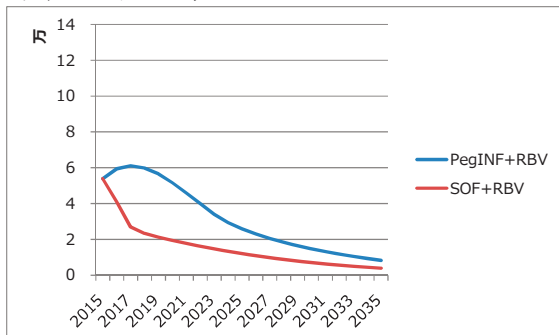
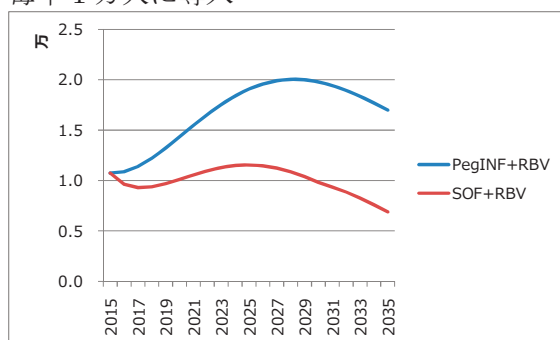
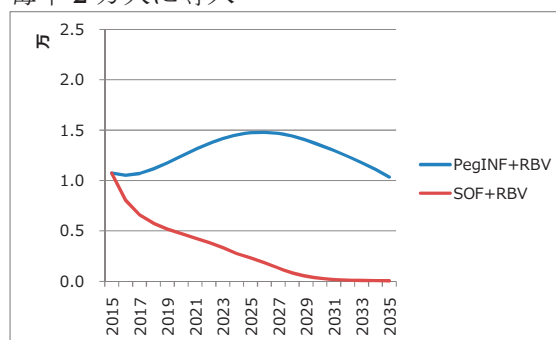


図7 肝硬変患者数（C型肝炎関連）

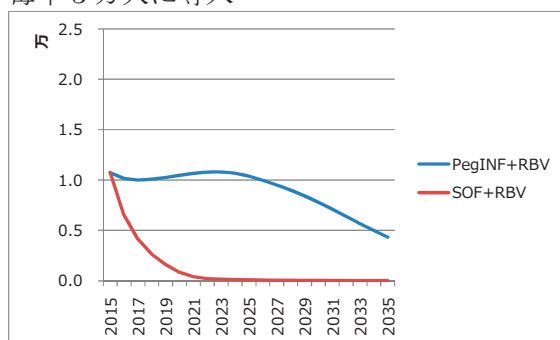
毎年1万人に導入



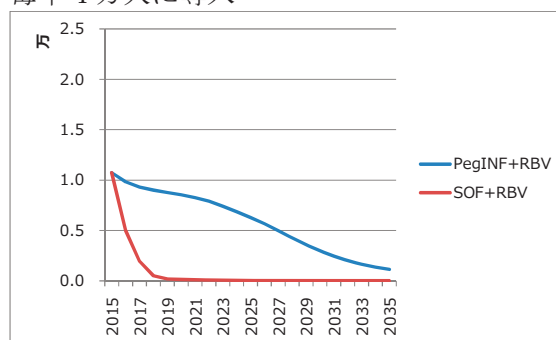
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

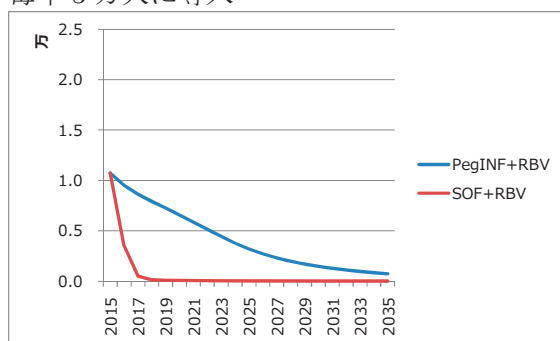
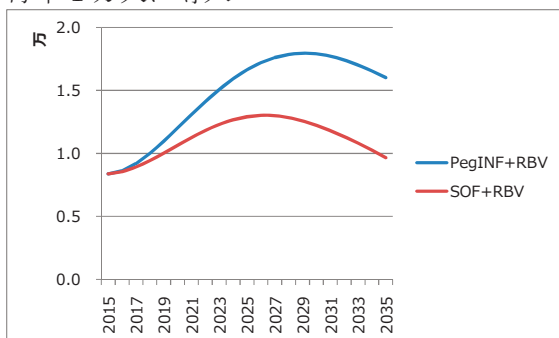
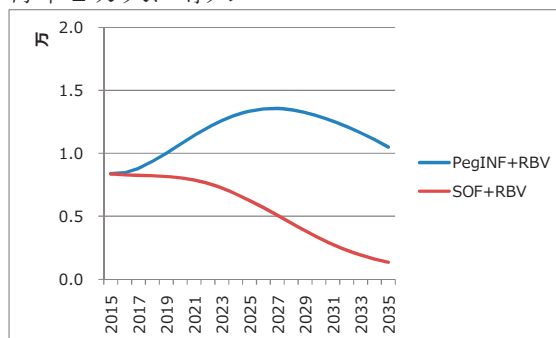


図8 肝がん患者数（C型肝炎関連）

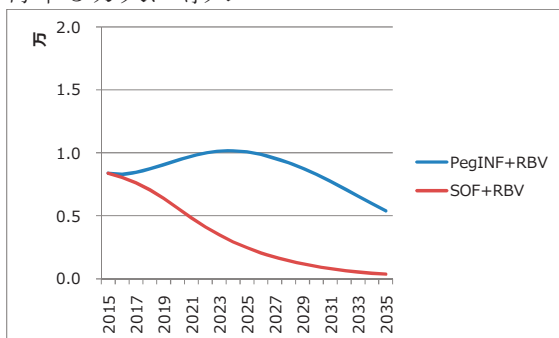
毎年1万人に導入



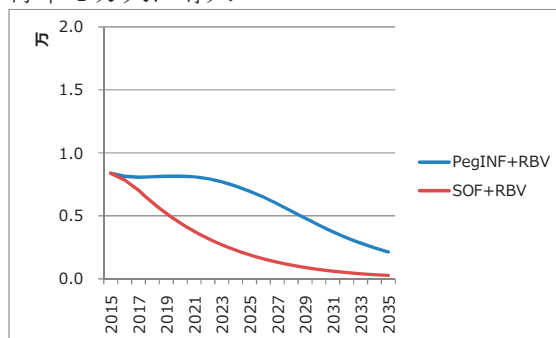
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

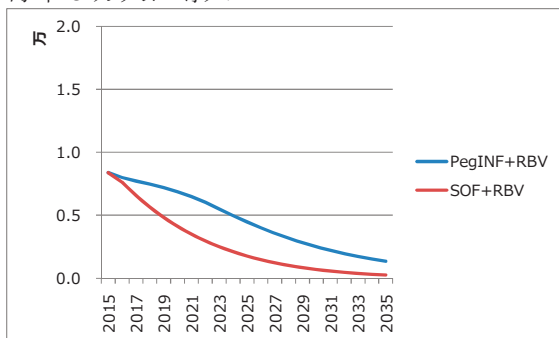
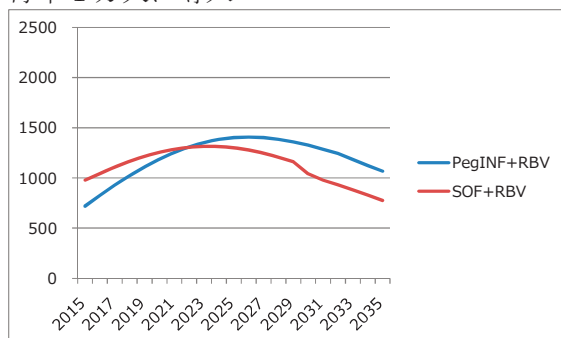
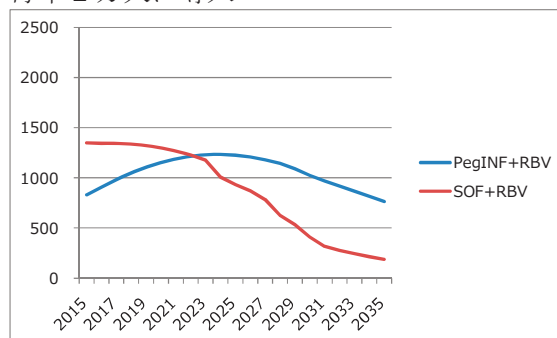


図9 C型肝炎関連医療費（単年度） 単位：億円

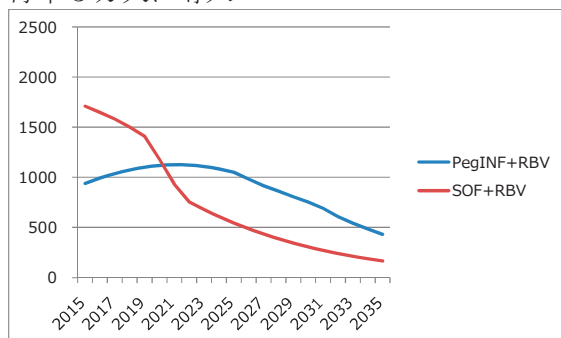
毎年1万人に導入



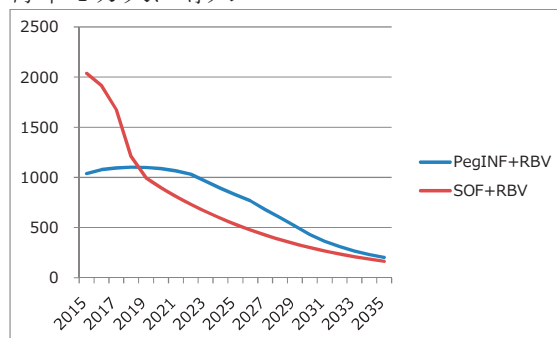
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

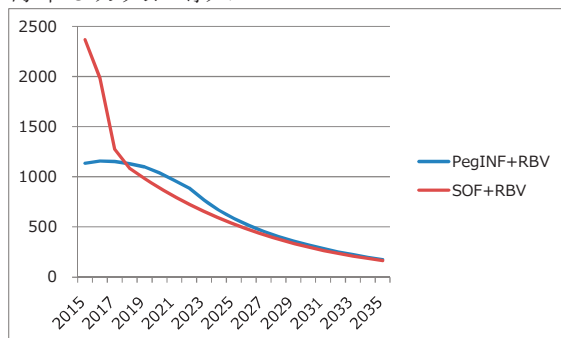
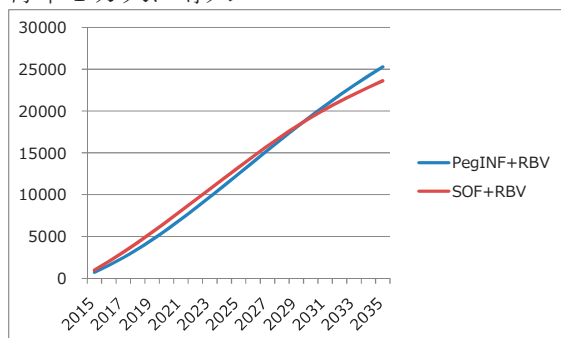
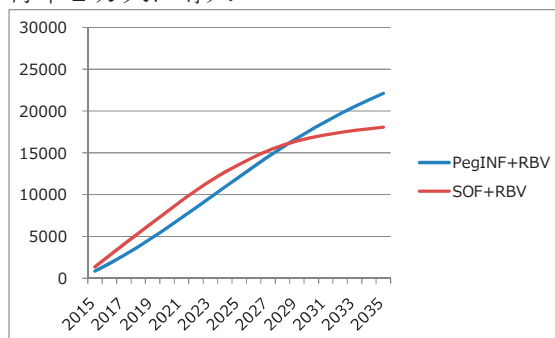


図 10 C型肝炎関連医療費（累積） 単位：億円

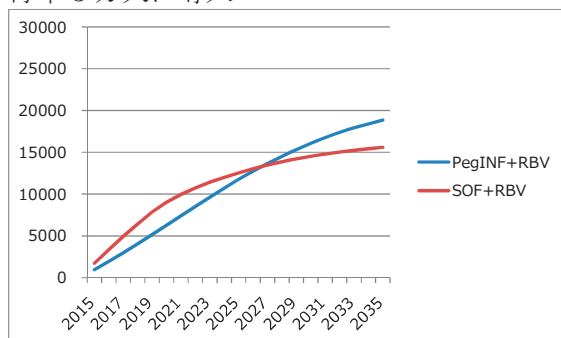
毎年 1 万人に導入



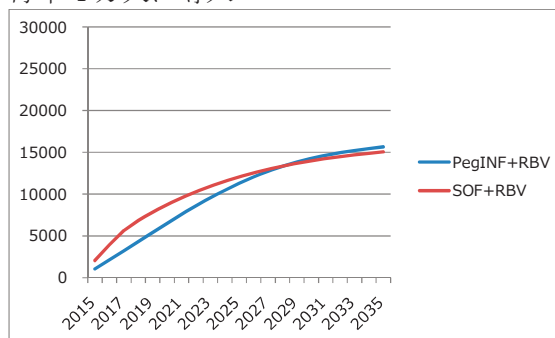
毎年 2 万人に導入



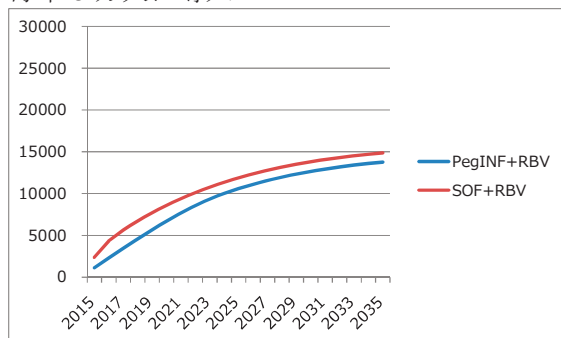
毎年 3 万人に導入



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
Hashimoto S, Yatsushashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K, Nakamura M, Migita K, Nakao K.	Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment.	PLoS One.	Sep 28;11(9):e0163644		2016
平尾智広	ウイルス性肝炎の医療経済評価	産業医学ジャーナル	39 (6)	49-52	2016

学会発表

Ishida Haku, Ikai Hiroshi, Suenaga Riichiro, Suka Machi, Hirao Tomohiro.	The impact of the difference in natural history models on the cost-effectiveness of antiviral agents for patients with genotype 1 chronic hepatitis C	ISPOR 19th Annual European Congress	Vien na, Austria		2016
Kitazawa T, Matsumoto K, Hirao T, Hasegawa T	Cost of illness of liver cirrhosis in Japan -a time trend and future projections	33rd ISQua	Tokyo. JAPAN		2016
北澤健文、松本邦愛、藤田茂、瀬戸加奈子、平尾智広、長谷川友紀	肝硬変の疾病費用（Cost of Illness）の推計	第18回日本医療マネジメント学会学術総会	福岡		2016
Imai S, Yamana H, Akazawa M, Fushimi K, Migita K, Yatsushashi H	Retrospective survey for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies for rheumatoid with administrative data	ISPOR 19th Annual European Congress	Vien na, Austria		2016
石田博	C型慢性肝炎の抗ウイルス療法の費用対効果に対する自然歴モデルの違いによる影響についての検討	第20回日本医療情報学会春季学術大会	松江		2016
小林公三郎、此村恵子、赤沢学	関節リウマチ患者におけるB型肝炎ウイルス再活性化の予防対策に関する予備的検討	日本薬学会第136年会	横浜		2016

ウイルス性肝炎関連疾患の効用値

B型肝炎（急性）		効用値	データ元
acute hepatitis	急性肝炎	0.529	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾
fluminent hepatitis	劇症肝炎	-0.111	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾

B型肝炎（慢性）		効用値	データ元
aymptomatic hepatitis	慢性肝炎（非活動性）	0.866	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
chronic hepatitis	慢性肝炎（活動性）	0.850	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
compensated cirrhosis	肝硬変（代償性）	0.838	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
decompensated ciirrhosis	肝硬変（非代償性）	0.616	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
HCC	HCC 肝がん（外来患者）	0.776	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
	HCC 肝がん（専門医）	0.657	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾ に基づく推定効用値
	HCC(stage I/II) 肝細胞がん（I/II）	0.675	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾
	HCC(stage III/IV) 肝細胞がん（III/IV）	0.428	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾
post liver tmasplantation	肝移植後	0.651	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾

C型肝炎		効用値	データ元
aymptomatic hepatitis	慢性肝炎（非活動性）	0.849	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
chronic hepatitis	慢性肝炎（活動性）	0.802	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
compensated cirrhosis	肝硬変（代償性）	0.703	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
decompensated ciirrhosis	肝硬変（非代償性）	0.611	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
HCC	肝がん	0.696	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 ¹⁾
	HCC 肝がん（専門医）	0.657	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾ に基づく推定効用値
	HCC(stage I/II) 肝細胞がん（I/II）	0.675	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾
	HCC(stage III/IV) 肝細胞がん（III/IV）	0.428	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾
post liver tmasplantation	肝移植後	0.651	専門医EQ5D 5 L平均値 ²⁾

- 1) 平尾智広、杉森裕樹、佐藤敏彦、依田健志、米澤敦子. 平成 27 年度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」
- 2) 杉森裕樹、池田俊也、早坂信哉、田倉智之、小田嶋剛. 平成 24 年度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）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、分担研究報告書「肝炎の効用値に関する研究」

がんのステージを分けずに解析を行う場合には、専門医による推定効用値の軽症ケース 0.675 と重症ケース 0.428 を、患者数で重み付ける。（肝がん研究会 I/II 92.6%、III/IV 7.4%）。

ウイルス性肝炎関連疾患の生産性損失

生産損失	
非活動性慢性肝炎	0.063
活動性肝炎	0.152
肝硬変代償性	0.152
肝硬変非代償性	0.365
肝がん	0.365

生産性損失 一人当たり月額

	非活動性慢性肝炎	活動性肝炎	肝硬変代償性	肝硬変非代償性	肝がん
男女計	¥19,152	¥46,208	¥46,208	¥110,960	¥110,960
～19歳	¥10,823	¥26,114	¥26,114	¥62,707	¥62,707
20～24歳	¥12,663	¥30,552	¥30,552	¥73,365	¥73,365
25～29歳	¥14,774	¥35,644	¥35,644	¥85,593	¥85,593
30～34歳	¥16,871	¥40,706	¥40,706	¥97,747	¥97,747
35～39歳	¥18,812	¥45,387	¥45,387	¥108,989	¥108,989
40～44歳	¥20,777	¥50,130	¥50,130	¥120,377	¥120,377
45～49歳	¥22,787	¥54,978	¥54,978	¥132,021	¥132,021
50～54歳	¥23,846	¥57,532	¥57,532	¥138,153	¥138,153
55～59歳	¥22,970	¥55,419	¥55,419	¥133,079	¥133,079
60～64歳	¥17,199	¥41,496	¥41,496	¥99,645	¥99,645
65～69歳	¥15,996	¥38,593	¥38,593	¥92,674	¥92,674
70歳～	¥16,254	¥39,216	¥39,216	¥94,170	¥94,170

生産性損失 一人当たり日額

	非活動性慢性肝炎	活動性肝炎	肝硬変代償性	肝硬変非代償性	肝がん
男女計	¥638	¥1,540	¥1,540	¥3,699	¥3,699
～19歳	¥361	¥870	¥870	¥2,090	¥2,090
20～24歳	¥422	¥1,018	¥1,018	¥2,446	¥2,446
25～29歳	¥492	¥1,188	¥1,188	¥2,853	¥2,853
30～34歳	¥562	¥1,357	¥1,357	¥3,258	¥3,258
35～39歳	¥627	¥1,513	¥1,513	¥3,633	¥3,633
40～44歳	¥693	¥1,671	¥1,671	¥4,013	¥4,013
45～49歳	¥760	¥1,833	¥1,833	¥4,401	¥4,401
50～54歳	¥795	¥1,918	¥1,918	¥4,605	¥4,605
55～59歳	¥766	¥1,847	¥1,847	¥4,436	¥4,436
60～64歳	¥573	¥1,383	¥1,383	¥3,322	¥3,322
65～69歳	¥533	¥1,286	¥1,286	¥3,089	¥3,089
70歳～	¥542	¥1,307	¥1,307	¥3,139	¥3,139