

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 26～28 年度 総合研究報告書

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. B型肝炎ウイルスの再活性化対策の財政インパクトに関する検討 13  
赤沢 学、八橋 弘、今井 志乃ぶ、右田 清志、山名 隼人、  
木村 恭輔、小林 公三郎、此村 恵子
2. 肝炎診療のコスト算出に関する研究 16  
池田 俊也、小林 美亜
3. C型肝炎ウイルス治療の医療経済評価～線維化ステージによる 21  
自然歴モデルの構築とモデル構造の違いによる費用対効果分析結果へ  
の影響、および、治療開始タイミングの費用対効果の検討～  
石田 博、須賀 万智、末永 利一郎
4. C型肝炎ウイルス治療の医療経済評価 38  
～最新のエビデンスに基づくモデルの精緻化の検討～  
須賀 万智
5. ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化と 43  
医療経済評価  
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
6. C型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する 53  
積極的スクリーニングの医療経済評価に関する先行研究のレビュー  
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分析モデルに関する研究  
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  
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛

7. 肝硬変の疾病費用 (Cost of Illness) に関する研究 長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛	73
8. 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 正木 尚彦	77
9. HCV 薬剤耐性と DAAs の治療法の選択 八橋 弘	79
10. ウイルス性肝炎患者の効用値推定に関する研究 平尾 智広、杉森 裕樹、佐藤 敏彦、依田 健志、米澤 敦子	82
11. ウイルス性肝炎による生産性損失の推定 佐藤 敏彦、平尾 智広	95
12. 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	100
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧</b>	<b>113</b>
<b>資料</b>	<b>117</b>

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26～28年度 総合研究報告

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  
 米澤敦子 NPO 法人 東京肝臓友の会  
 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  
 木村 恭輔 明治薬科大学  
 小林公三郎 明治薬科大学  
 此村恵子 明治薬科大学  
 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<sup>1,2)</sup>。

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)

関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化対策の費用対効果を検討するために、既存の情報源を使った予備的検討を行った。具体的には、(1)日本人を対象にした関節リウマチ治療とHBV再活性化に関する文献レビュー、(2)独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品副作用データベース」(PMDA/JADER)を用いた症例検討、(3)レセプト情報を用いたリウマチ患者における劇症肝炎の同定を行った。

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。本年度は評価尺度 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)

- ・自然歴モデルの再構築
- 自然歴モデルとして従来、構築したCHC

モデルでは、その推移病態を慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、死亡とした。一方、線維化ステージを考慮した F モデルでは、METAVIR 等による慢性肝炎の線維化ステージに基づき、慢性肝炎を F0→F1→F2→F3 と遷移する病態とし、F3 から肝硬変(F4)と遷移するモデルとした。

#### ・治療モデルの構築

自然歴モデルを基にした治療モデルでは、効果指標を SVR とし、それによりその後の線維化の進展はなく、また、肝細胞癌の発症が抑制されることとした。治療モデルにおける病態毎の費用、QOL 値については先行研究のデータを用いた。

これらのモデルについて、妥当性と影響の検証を行った。

#### ・費用対効果の分析

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 型肝炎新薬の財政負担の推定 (平尾、五十嵐、依田)

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 型肝炎慢性肝炎、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)

C 型肝炎慢性肝炎、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文献調査を実施した。さらに、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、C型肝炎に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果について、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臓発症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BV-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

#### ・自然歴モデルの再構築

自然歴モデルとして従来、構築したCHCモデルでは、その推移病態を慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、

死亡とした。一方、線維化ステージを考慮したFモデルでは、METAVIR等による慢性肝炎の線維化ステージに基づき、慢性肝炎をF0→F1→F2→F3と遷移する病態とし、F3から肝硬変(F4)と遷移するモデルとした。

#### ・治療モデルの構築

自然歴モデルを基にした治療モデルでは、効果指標をSVRとして、それによりその後の線維化の進展はなく、また、肝細胞癌の発症が抑制されることとした。治療モデルにおける病態毎の費用、QOL値については先行研究のデータを用いた。

これらのモデルについて、妥当性と影響の検証を行った。

#### ・費用対効果の分析

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 型肝炎新薬の財政負担の推定

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」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。「レジバ

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 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 (D20<sub>y</sub>) 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) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res* Oct;44(10):E267-72.2014
- 2) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* Nov;21(11)762-8 2014
- 3) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. 2014. *Hepatol Res* Jun 24. PMID: 24961662 2014
- 4) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi H. Elevated serum levels of WFA+  $\alpha$ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology*. Nov;60(5)1563-70 2014
- 5) Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsushashi H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. May;2(3) 349-355 2014
- 6) S K Bae, S Abiru, Y Kamohara, S Hashimoto, M Otani, A Saeki, S Nagaoka, K Yamasaki, A Komori, M Ito, H Fujioka, H Yatsushashi. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report. *Internal Medicine*. Vol. 54 No. 7 771-775 2015
- 7) Yatsushashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatol Res*. May 20.(in press) 2015
- 8) Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsushashi H. Hepatic flares promote rapid

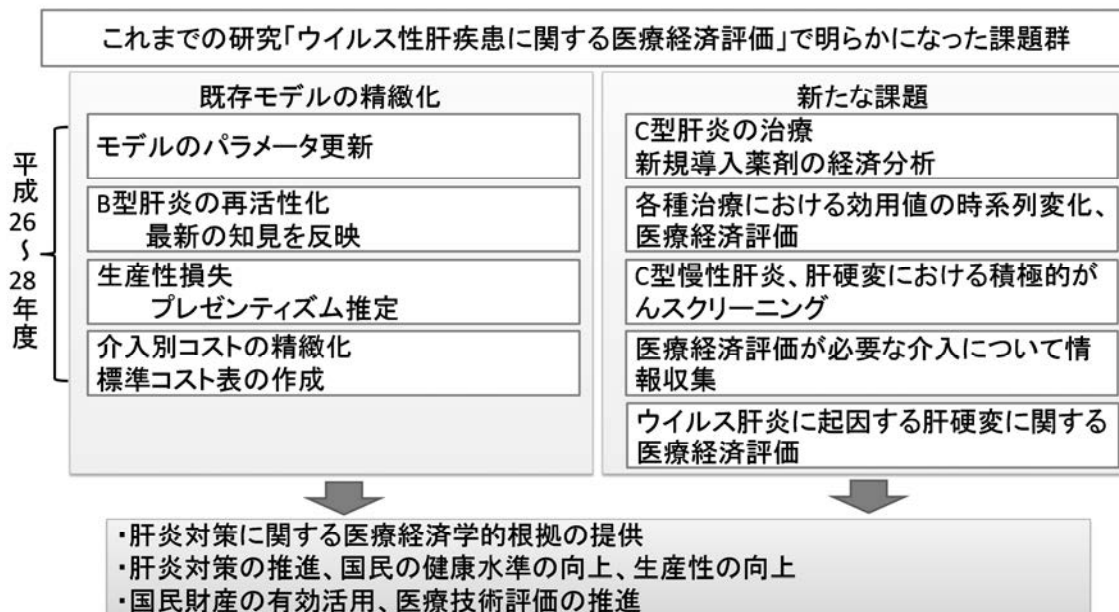


- decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res.* May 7. (in press)2015
- 9) Matsumoto A, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E. Factors associated with the effect of interferon- $\alpha$  sequential therapy in order to discontinue nucleos(t)ide analogue treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* Dec;45(12) 1195-202 2015
- 10) Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsuhashi H. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma. *Intern Med.* 54(7) 771-5 2015
- 11) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 10(6):e0129053 2015
- 12) 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.
- 13) Hashimoto S, Yatsuhashi 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) Akazawa M, Igarashi A, Yotsuyanagi H, Hirao T. Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation. 17th ISPOR Amsterdam 2014
- 2) 依田健志、五十嵐中、小林美亜、池田俊也、平尾智広. 我が国のウイルス性肝炎関連疾患にかかる医療費の分析. 第52回日本医療・病院管理学会 東京 2014
- 3) 依田健志、横山勝教、頼木麻里絵、鈴木裕美、平尾智広 肝疾患診療連携拠点病院におけるB型肝炎診療の実際について. 第73回日本公衆衛生学会総会 宇都宮 2014
- 4) 木村恭輔、赤沢学. リウマチ治療における肝機能増悪リスクの薬剤疫学的検討. 日本薬学会第135年会 神戸 2015
- 5) 依田健志、平尾智広 我が国のウイルス性肝炎における各病態間の年間移行確率と医療費の分析. 第85回日本衛生学会学術総会 和歌山 2015
- 6) 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
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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.
- 10) 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"> <li>モデルのパラメータ更新</li> <li>B型肝炎の再活性化 最新の知見を反映</li> <li>生産性損失 プレゼンティズム推定</li> <li>介入別コストの精緻化 標準コスト表の作成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>パラメータ更新のための情報収集</li> <li>最新データによる分析</li> <li>調査準備(調査票作成、対象選定、倫理委員会)</li> <li>各種介入の医療費の推定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療経済モデルの構築と推計</li> <li>B型肝炎再活性化のデータ</li> <li>生産性損失(プレゼンティズム)の算出</li> <li>介入コストの精緻化</li> </ul>	
2. 新たな課題			
<ul style="list-style-type: none"> <li>C型肝炎の治療 新規導入薬剤の経済分析</li> <li>各種治療における効用値の時系列変化、医療経済評価</li> <li>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</li> <li>医療経済評価が必要な介入について情報収集</li> <li>ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>情報収集と初期分析</li> <li>調査準備(調査票作成、施設選定、倫理委員会)</li> <li>情報収集</li> <li>情報収集と吟味</li> <li>2年次(27年度)より追加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>C型肝炎新規導入薬の費用対効果分析</li> <li>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</li> <li>スクリーニングの費用対効果分析の実施</li> <li>肝硬変に関する疫学情報の収集、COIの推定</li> </ul>	

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26～28年度 総合研究報告

B型肝炎ウイルスの再活性化対策の財政インパクトに関する検討

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）  
研究協力者 木村 恭輔（明治薬科大学）  
研究協力者 小林 公三郎（明治薬科大学）  
研究協力者 此村 恵子（明治薬科大学）

#### 研究要旨

B型肝炎ウイルスの再活性化対策の財政インパクトを検討するために、平成26年度～28年度に実施した各種調査並びに診療情報データベースを使った推定結果を基に、対象患者数、再活性化の予防対策にかかる費用、再活性化によって肝炎発症時の治療費用について、算出した。その結果、再活性化対策が必要と考えられる患者数は年間46.3万人、それにかかる再活性化対策費用は、年間最大10.5億円になると見積もることが出来た。

#### A. 研究目的

B型肝炎ウイルスの再活性化対策の費用対効果は、予防対策にかかる費用、対象者数、並びに発生時の健康被害（治療費も含む）によって決まる。そのため、平成26年度より実際に対策が必要と考えられる免疫療法・化学療法を行う患者集団、対策にかかる費用の推計、再活性化発症リスクに関する情報を各種調査結果や診療情報データベース等をもちいて検討してきた。本報告書では、それらの結果をまとめて、B型肝炎ウイルスの再活性化対策の財政インパクトについて評価を行った。

#### B. 研究方法

B型肝炎の再活性化対策が必要な患者集団については、リウマチ患者、悪性リンパ腫患者（リツキシマブ使用）、固形がん患者、造血器細胞移植患者、臓器移植患者に分けて推計を行った（平成25年度分担研究報告書）。予防対策費用に関しては、各種検査（HBsAg検査、HBcAb検査、HBV-DNA検査）や核酸アナログ製剤投与に関して、国立病院機構の診療情報データベースから求めた実際の実施実態をもとに年間にかか

る費用を算出した。再活性化発症患者数に関しては、Mochidaら（J Gastroenterol. 2016）が実施した全国調査による発症リスク、発症者数を参考にした。

#### C. 研究結果

免疫療法・化学療法を行う患者集団については、リウマチ患者で生物学的製剤の治療対象者は年間23.2万人、リツキシマブ・ステロイド療法を受ける悪性リンパ腫患者は年間1.4万人、全身化学療法をうける固形がん患者は年間21.0万人、造血細胞移植患者と臓器移植患者は合計で0.7万人と推定された（合計46.3万人）。また、国立病院機構の143病院で治療を受けたリウマチ患者の実データをもとに、肝炎検査や核酸アナログ投与の実施頻度を掛け合わせた場合、再活性化対策費用は年間2.5億円～10.5億円と推定された（表1）。また、Mochidaらの報告によると免疫療法を受けている患者でB型肝炎再活性化による肝障害患者は4年間（2010/1～2013/12）で50症例であった。これらの患者の肝炎による入院費用を考慮すると、更なる追加費用がかかるものと思われた（1例あたりの入院費用を20

万円とした場合、追加費用は約一千万円)。

#### D. 考察

B型肝炎の再活性化に関連する費用は、予防と治療を含めて年間最大10.5億円と見積もることが出来た。ただし、この推定は肝炎が悪化して入院治療が必要な場合並びに肝炎重症化によって死亡した場合の費用などは含んでいない。また、診療情報データベースの結果とカルテ調査の結果を比較した結果、HBV-DNA値が上昇し、再活性化が生じたときのモニタリング費用や核酸アナログ投与による治療にかかる費用は、予防対策のために実施した場合と区別できない。そのため、今回の推定では、予防対策と治療にかかる費用を区別することなく関連費用として推計した。今後は、カルテ調査を含めて、予防対策費用と肝炎治療費用に関する詳細な情報を収集した上で、より詳細な検討が必要となる。

#### E. 参考文献

1. 赤沢学、四柳宏、五十嵐中、内田茂治. B型肝炎の再活性化対策の費用分析 <平成25年度分担研究報告書 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
2. 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. Akazawa M, Igarashi A, Yotsuyanagi H, Hirao T. Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation, ISPOR 17th Annual European Congress, 2014/11, Amsterdam, The Netherlands
2. 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
3. 木村恭輔、赤沢学. リウマチ治療における肝機能増悪リスクの薬剤疫学的検討、日本薬学会第135年会、2015/3、神戸
4. 木村恭輔、赤沢学. レセプトデータを用いた関節リウマチ治療薬の肝機能障害リスク評価、第36回日本臨床薬理学会学術総会、2015/12、東京
5. 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 肝炎検査並びに核酸アナログ投与にかかる費用

対象患者数 (合計 46.3 万人)	検査や投与費用 (1回 or 月費用)	実施頻度 (国立病院機構から)	合計金額 (最小～最大)
リウマチ患者 (23.2 万人)	HBsAg 検査 (117 円/回)	0.87～1.24 回/人	4,713 万円～ 6,717 万円
悪性リンパ腫患者 (1.4 万人)	HBcAb 検査 (145 円/回)	0.35～0.59 回/人	2,350 万円～ 3,961 万円
固形がん患者 (21.0 万人)	HBV-DNA 検査 (287 円/回)	0.24～0.48 回/人	3,189 万円～ 6,378 万円
移植患者 (0.7 万人)	核酸アナログ投与 (31,854 円/月)	0.01～0.06 月/人	14,748 万円～ 88,490 万円

注) HBV-DNA 検査実施や核酸アナログ投与は、診療情報データベースからは、再活性化が起こった患者に対する治療なのか、予防対策として実施しているのか区別できないため、全て再活性化対策に必要な費用として算定した。



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

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、各病態における医療費の算出を試みた。

研究方法：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：2014年4月～2016年3月のデータを用いて行った研究では、「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り、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た。

#### A. 研究目的

肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果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。

平成26年度と平成27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

平成28年度は、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平成26年度研究では2008年1月～2014年6月としたが、平成27年度研究と28年度研究ではそれぞれ2014年4月～2015年6月、2014年4月～2016年3月と、診療報酬改定をまたがない

期間とした。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。

分析の方法は年々改善を行っており、以下、28年度研究での方法を示す。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

表2に、平成28年度研究における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 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  
総合研究報告書

C型肝炎ウイルス治療の医療経済評価  
～線維化ステージによる自然歴モデルの構築とモデル構造の違いによる費用対効果分析結果への影響、および、治療開始タイミングの費用対効果の検討～

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：慢性肝炎を一つの病態とした従来の慢性肝炎の自然歴モデルから線維化ステージ（F0～F4）を考慮した自然歴モデルを構築し、以下の検討を行った。

- (1) 線維化ステージを考慮した自然歴モデルの妥当性の検証  
Thin HH らの線維化進展モデルを基盤に国内のコホート研究により線維化ステージの遷移確率を調整したモデルで国内のコホート研究の生存曲線について検討を行ったところ、線維化進展の遷移確率を感染からの期間、Genotype 1 型の割合、輸血歴、飲酒歴、薬物静注静注歴の割合からなる多変量遷移確率モデルで近似した結果が得られた。
- (2) 線維化進展モデルと従来モデルとの比較における費用対効果分析結果への影響の評価  
線維化進展モデルと従来の慢性肝炎を一つの病態としてのみ考慮するモデルとの2つの効果と費用の異なる抗ウイルス療法に対する費用対効果分析の比較で、効果（SVR）差が小さく、また、費用差が大きくなるほど、影響は大きいことが示された。
- (3) 線維化ステージでの治療開始のタイミングにおける費用対効果の検討  
線維化ステージの異なる治療開始タイミングにおける費用対効果を3種の抗ウイルス薬：Sofosbuvir/ Ledipasvir (SOF/LDV) 療法、Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir (OPR) 療法、Daclatasvir/ Asunaprevir (DA) 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、(1)で用いた多変量遷移確率モデルと感染後20年以上における遷移確率モデルのいずれでも3つの抗ウイルス療法において、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型肝炎ウイルス（HCV）治療の進展はめざましく、従来から難治性と言われていた Genotype 1 型にもほぼ 100%の持続的

ウイルス陰性反応（SVR）が得られる薬剤が導入されている。しかし、これらの薬剤の費用は高額であることからその費用対効果についての検討は重要であり、また、様々な視点での検討を行うためにはより精緻な

汎用的なモデルが求められる。すなわち、線維化ステージにより肝細胞癌の発症率が異なり、また、治療による線維化の退縮などの効果が反映されるモデルが重要と考えられる。

そこで、平成 26 年～28 年の研究においては、線維化進展モデルを構築し、その妥当性を検証するとともに、慢性肝炎の線維化ステージを考慮せずに一つの健康状態として扱った従来モデル (CH モデル) と線維化進展モデル (F モデル) の費用対効果分析結果への影響を確認し、また、線維化モデルの活用事例として線維化ステージ別の治療開始タイミングによる費用対効果の検討を行った。

#### (1) 線維化ステージを考慮した自然歴モデルの妥当性の検証

##### B. 研究方法

###### 1. 線維化モデルの構築

慢性肝炎の線維化進展ステージについて METAVIR による F0～F4 (肝硬変) の分類をもとにし、F0 から F1 への進展 (F01)、以下、F1 から F2 (F12)、F2 から F3 (F23)、F3 から F4 (F34) への進展に分離した自然歴モデル (F モデル) を構築した。(図 1) これらの線維化ステージ間の遷移確率には、Thein HH らのメタ解析による結果<sup>(1)</sup>をもとに、その中の固定値および、多変量モデル値での検討を行った。(表 1) また、慢性肝炎、肝硬変 (非代償性肝硬変を含む) から肝細胞癌発症率については、線維化ステージ別の遷移確率を得るため、Yoshida H らの研究結果<sup>(2)</sup>を用いた。そのほかの自然歴モデルにおける病態の遷移確率 (非代償性肝硬変、肝細胞癌の死亡率等) について

は、平成 23～25 年度厚労科研費研究<sup>(3)</sup>における確率を採用した。

###### 2. 自然歴モデルの調整と妥当性の検証

1 で構築したモデルについての慢性肝炎の線維化ステージの進展速度は 1 年間の進展確率 (遷移確率) として、Thein HH らのメタ解析により求めたが、固定値は全ての研究報告における統合値であり、適用するコホートの特性 (感染期間や Genotype, 感染源など) が大きく異なる場合には、適正とは言えない。そのため、同様に Thein らが提案した多変量モデルにより、より適切なコホート特性に合致させたモデルの構築が可能かを検討した。すなわち、Ikeda K. らの国内のコホート研究<sup>(4)</sup>のうち、初期コホート状態(平均年齢: 49 才、男性率: 66%, 線維化ステージ割合 F0 : 0%, F1: 11.0%, F2: 53.7%, F3: 35.3%, 輸血歴: 39.5%, 過量飲酒者: 18%)から肝硬変 (F4) の累積発症率をもとに多変量モデルの HCV 感染期間、genotype1 型、薬物静脈注射歴の割合など、未知の変数についてある一定の範囲内で調整して、最も近似した発症率となるように探索的に求めた。

その多変量モデルで得られた遷移確率を用いた F モデルにより Kasahara A. らのコホート(平均年齢: 54 才 男性割合: 61%, 線維化ステージ割合: F0: 3.5%, F1: 32.8%, F2: 15.6%, F3: 36.3%, F4: 11.8%)の生存率<sup>(5)</sup>について類似した結果が得られるかの検証を固定値の F モデル、および、従来の CH モデルと比較することで行った。

###### C. 研究結果

Ikeda K らのコホート<sup>(4)</sup>研究をもとにした多変量モデルを構築するために、未知の HCV 感染期間、genotype 1 型の割合、薬物

静脈注射 (IDU) の割合の順で調整を行い、HCC 感染機間 : 27.5 年、Genotype 1 型 : 0.8、IDU の割合 : 0.05 とした場合に多変量モデルの遷移確率による F モデルは、オリジナルのコホート曲線と曲線下面積が最も近似したが、固定値の遷移確率による F モデルは大きくずれていた。また、同様に従来の CH モデルでは慢性肝炎による肝硬変の発症率を 0.024 とした場合に最も近似したことから、これらを CH モデルの慢性肝炎→肝硬変の遷移確率として用いた。(図 2)

それらのモデルを Kasahara A らのコホートの生存曲線に適用した結果を図 3 に示す。CH モデルでは肝細胞癌の慢性肝炎からの年間発症率を適用するコホートの線維化ステージの割合で調整した場合と、Yoshida H らの研究における年間発症率をそのまま既定値として適用したもので 12 年間の曲線下面積を比較した。(表 2)

多変量モデルによる遷移確率を用いた F モデルは、CH モデルに比較して、10 年生存率および 12 年間の生存曲線下面積が最も近似した結果であった。また、CH モデルでは、HCC の発症率をコホートの F ステージの割合で調整したものがより近似した結果となった。

#### D. 考察

慢性肝炎の自然歴モデルについては、従来、慢性肝炎をひとくくりとした CH モデルを用いてきたが、長期の炎症により線維化が進行すること、線維化ステージによって肝細胞癌の発症率が異なるなど、対象集団の線維化ステージの構成比率の違いにより集団全体の予後が異なることが考えられ、それらを反映する F モデルは臨床的に受け

入れ易いと考えられる。一方、その線維化の進展速度 (遷移確率) については、Theirらの研究から、感染からの期間や輸血歴、飲酒歴、Genotype I 型などの割合によって異なることが示され、それらを反映することでより正確な予後予測が得られるかの妥当性の検証は重要と考えられる<sup>(6)</sup>。

今回、慢性肝炎から肝硬変の遷移を多変量モデルにより推定した進展速度 (遷移確率) を用いた F モデルにより異なる集団の生存曲線を推定し、従来の CH モデルよりも近似した結果が得られたことは、集団の特性を加味できる多変量モデルによる F モデルの有用性を示唆したものと考えられた。

現状では線維化ステージを決めるための肝生検は肝障害の成因の判断など限定的な活用になっており、全ての患者の線維化ステージを把握することは困難と考えられるが、線維化ステージの評価は AST to platelet ratio index (APRI)<sup>(7)</sup>や FIB-4<sup>(8)</sup>などにより、ある程度の精度で類推することかは可能でありそれらをもとに今回のモデルは活用可能と考えられた。

(2) 従来モデルと線維化進展モデルの違いにおける費用対効果分析における結果への影響の検討

#### B. 研究方法

##### 1. 費用対効果モデルの構築

(1)で構築した自然歴モデルを基盤として抗ウイルス薬による効果を重畳した費用対効果モデルを構築した。(図 4) その際に、モデルの前提として、治療効果は持続的ウイルス陰性反応 (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 の線維化退縮が一定の確率で生じるとした<sup>9)</sup>。また、非 SVR の患者の予後は、無治療と同じ予後とした。

## 2. モデルパラメータ

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。(表 3)

## 3. 費用対効果分析結果への影響の検討

前述の Ikeda K らの研究における患者特性を用いて、効果の異なる 2 つの抗ウイルス療法薬 A (効果高、費用高) と B (効果低、費用低) について、効果差、1 日あたりの費用差と費用対効果における増分費用対効果比 (ICER) への影響の度合いを検討した。

尚、薬剤投与は 12 週間を想定した。また、分析の視点は保険支払者の立場とし、割引率を年 2%、分析期間は生涯とした。

## C. 研究結果

図 5 に 2 つの薬剤の効果 (SVR) 差 (X 軸) および、2 薬剤の 1 日あたりの薬価差毎の CH モデルの ICER と F モデルの ICER の絶対差を Y 軸に示した。

SVR 差が小さくなるほど、また、薬価差が大きくなるほど、ICER の差が大きくなることが示された。また、この差は HCC の発症率の仮定が大きく影響し、HCC 発症率が線維化ステージの割合によって調整された場合 (HCC 発症率 F 依存)、ICER 差が小さくなり、CH モデルと F モデルの違いによる ICER 影響の一つの大きな要因と考えられた。

図 6 に 2 薬剤の SVR 差が 0.05、および価格差が 2 万円である場合の確率的感度分析における各々のモデル別の増分費用 (Y 軸: 万円) と増分効果 (X 軸: QALY) の 1 試行毎のプロット (各 1 万回の試行) を散布図

として示す。ICER が 500 万円/QALY を費用対効果の善し悪しの閾値とした場合、その中に入る割合は F モデルでは 69.5% に対して、CH モデルでは HCC 発症率が線維化ステージによって調整された場合に 54.2%、非調整の場合に 36.7% と影響が大きいことが示された。

## D. 考察

従来の CH モデルと F モデルにもとづく費用対効果モデルの結果に与える影響を、異なる効果および費用の 2 つの仮想薬剤を想定し検証した。その結果、SVR 差が小さくなるほど、また、価格差が大きくなるほど、2 つの薬剤の増分費用対効果比 (ICER) の差が大きくなった。すなわち、効果差の比較的少ない状況では、モデル構造の選択は重要であり、適切な精緻化が重要と考えられた<sup>10)</sup>。

その際、同じ CH モデルで対象コホートの線維化ステージの割合で調整した肝細胞癌発症率と既定の発症率とを有するモデルを比較すると前者と F モデルの ICER の差が後者と F モデルの ICER の差よりも小さくなることから、肝細胞癌の線維化ステージ別の発症率の扱いが C 型肝炎治療モデルにおいては重要な事項と考えられた。

## (3) 線維化ステージでの治療開始のタイミングにおける費用対効果の検討

## B. 研究方法

### 1. 比較する治療戦略

線維化ステージによる治療開始のタイミングを F0 から全て治療 (TA)、F1 以上で治療 (F1S)、以下、F2、F3、F4 となったタイミングで治療開始とするものを各々、F2S、F3S、F4S とした。それに無治療

(NoRx) も加え検討を行った。(図 7)

## 2. 費用対効果モデル

(2)で構築した費用対効果モデルで、自然歴モデルでの線維化の進展速度(遷移確率)を求めた多変量モデルと Thein HH らの HCV 感染から 20 年以上の患者での研究の統合値(D20y)によるものを用いた。(表 1)

## 3. モデルの前提

・慢性肝炎の線維化ステージについては、肝生検や超音波検査、検査結果などから既知とした。

・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。

・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。

## 4. 抗ウイルス療法の効果と薬剤費用

薬剤費については平成 28 年度薬価をもとにし、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。(表 3)<sup>(11-14)</sup>

## 5. 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%、線維化ステージ割合:F0 36.7%, F1 20.9%, F2 16.3%, F3 17.2%, F4 8.8%)を対象とした<sup>(13)</sup>。分析の視点は保険支払者の立場とし、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) 閾値は 500 万円/QALY とした。

## C. 研究結果

### 1) 基本解析結果

### 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。(図 8)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、費用対効果では、TA が最も QALY が高く効果的となった。(図 9) TA と F1S 間の 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。(図 9(2))

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 9(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 10)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、割引率などが影響する結果となった。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<sup>(15)</sup>、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）では費用削減につながることを示唆さ

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* 2008;48(2):418-31.

- [2] Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Annals of internal medicine*. 1999;131(3):174-81.
- [3].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.
- [4] 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.
- [5] Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, et al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(2):148-56.
- [6] Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value in health* 2012;15(6):843-50.
- [7] Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cardenas E, Sanchez-Avila F, Vargas-Vorackova F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Annals of hepatology*. 2008;7(4):350-7.
- [8] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
- [9] 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.
- [10] Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value in health* 2012;15(6):804-11.
- [11] 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.
- [12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 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

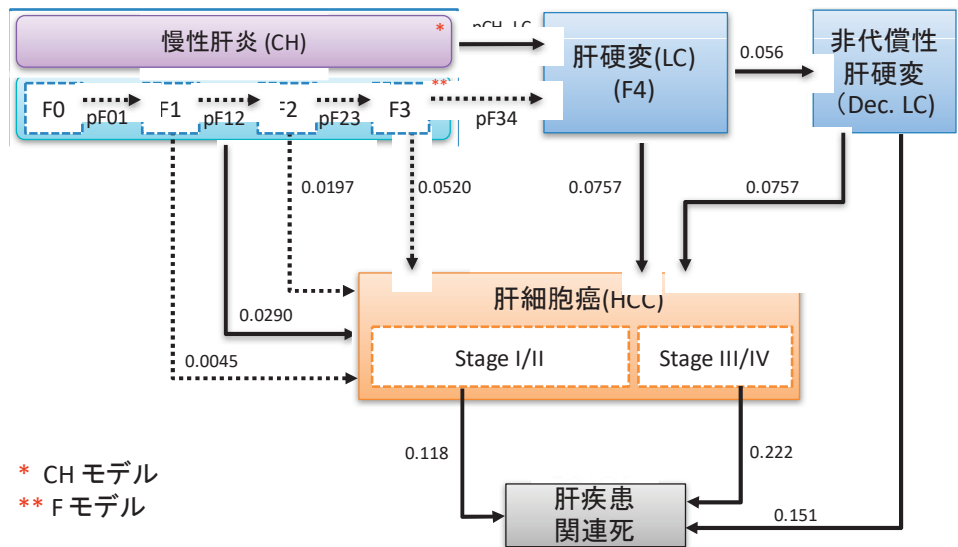
1) C型慢性肝炎の抗ウイルス療法の費用対効果に対する自然歴モデルの違いによる影響についての検討. 第20回日本医療情報学会春季学術大会 (松江, 2016)

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 線維化進展モデル



CH モデル：慢性肝炎を一つの病態とした従来モデル F モデル：慢性肝炎の線維化進展を入れたモデル  
矢印の数値は、遷移確率を示す。肝細胞癌の発症率については Yoshida H(Ref. 2)らの無治療患者の発症率を適用している。

表1 線維化進展の遷移確率

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	0.077	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{感染期間}^*) + (0.3247 \times \text{研究デザイン}^{**}) + (0.5063 \times \text{男性割合}) + (0.4839 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$
F1→F2	0.085	0.074	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{感染期間}) + (0.8001 \times \text{大量飲酒者割合})]$
F2→F3	0.12	0.089	$\exp[-1.6038 + (0.0172 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.05939 \times \text{感染期間}) + (0.4539 \times \text{大量飲酒者割合})]$
F3→F4	0.116	0.088	$\exp[-2.2898 + (0.01689 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.03694 \times \text{感染期間}) + (0.5963 \times \text{薬物注射割合}) + (1.1682 \times \text{輸血感染割合}) - (0.4652 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$

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

図2 慢性肝炎の線維化ステージ (F0~F3) の構成割合が既知のコホートにおける肝硬変の累積発症率から見たモデル比較

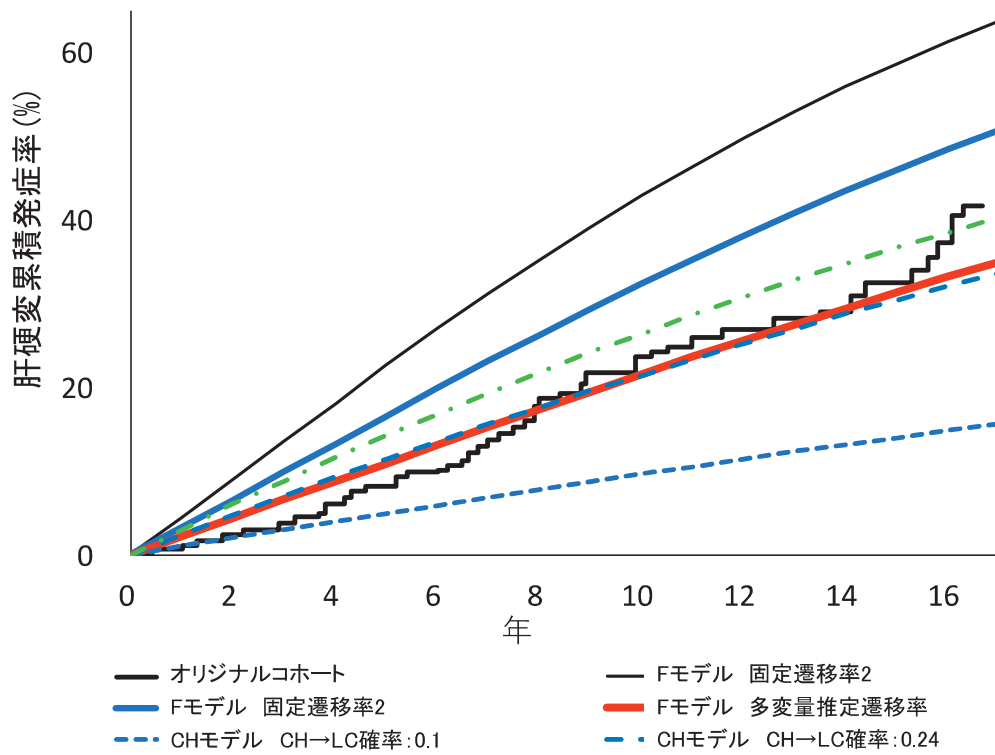


図3 自然歴モデルの妥当性検証：生存曲線への適用

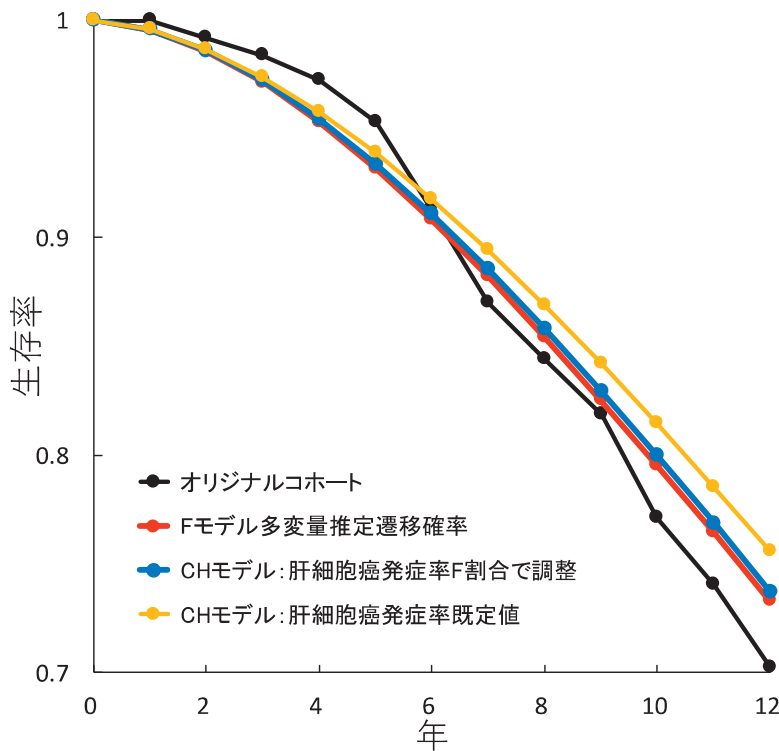


表2 モデルによる生存曲線下面積の比較

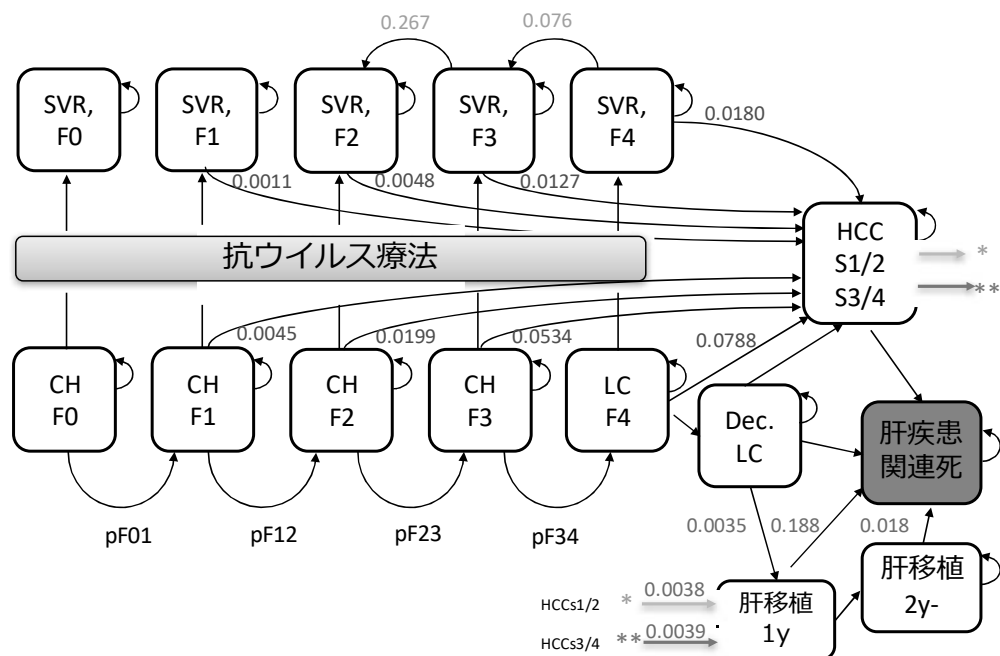
生存率	オリジナル コホート	F モデル	CH モデル HCC 発生率 規定値*	CHモデル HCC発症率 F 分布 で調整**
5年	0.953	0.932	0.939	0.934
10年	0.771	0.795	0.814	0.800
曲線下面積***	<b>10.71</b>	<b>10.73</b>	<b>10.85</b>	<b>10.76</b>

\* Yoshida H らの論文(PMID: 10428733)の慢性肝炎全体の肝細胞癌発症率/年を適用

\*\*上記の Yoshida H らの論文を基にコホートの線維化ステージの構成割合から肝細胞癌発症率/年を調整

\*\*\* 追跡開始～12 年間における生存曲線の曲線下面積.

図4 治療効果モデル



SVR, F1～SVR,F4 までの肝細胞癌発症率は、非 SVR に於ける肝細胞癌発症率に対して、SVR の抑制効果を加えた数値を示す。移植に関連した数値は、平成 23～25 年度の研究報告による。

表3 費用対効果モデルパラメータ

	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)	*	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)	5
→ 肝移植	0.0038	(0.0027 - 0.0042)	*	肝移植 (2年目以降)	191.2	(95- 287)	5
→ 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)	*	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)	*	薬剤費	387.4		
→ 死亡 (2年目以降)	0.0181	(0.012 - 0.025)	*	受診+検査費用	8.2		
				DA(24週)	242.1		
SVR状態からの肝細胞癌発症のハザード比				薬剤費	228.4		
慢性肝炎 (F0 ~F3)	0.24	(0.12-0.36)	3	受診+検査費用	13.7		
肝硬変 (F4)	0.23	(0.12-0.36)	3				
線維化退縮率				効用値*			
F4→F3	0.076	(0.05-0.10)	4	慢性肝炎(CH)	0.821	(0.78 - 0.85)	*
F3→F2	0.267	(0.1-0.4)	4	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

1. Ikeda K. (PMID: 9672166 Ref.4)
2. Yoshida H.(PMID:10428733 Ref. 2)
3. Morgan RL(PMID:23460056 Ref.16)
4. Younossi ZM(PMID:25619871 Ref.9)
5. Ishida K (PMID:16995468 Ref.17)



図5 モデルの違いによる ICER への影響

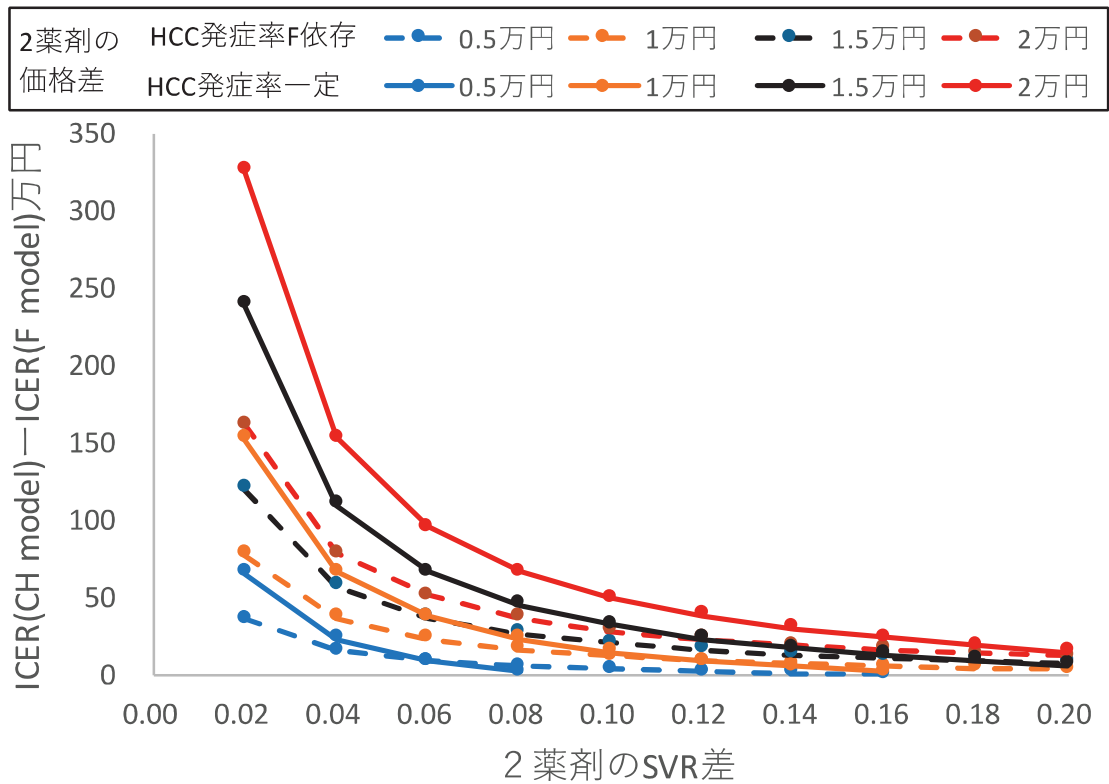


図6 SVR 差 0.05+薬価差 2 万円/日における費用対効果分布のモデル差

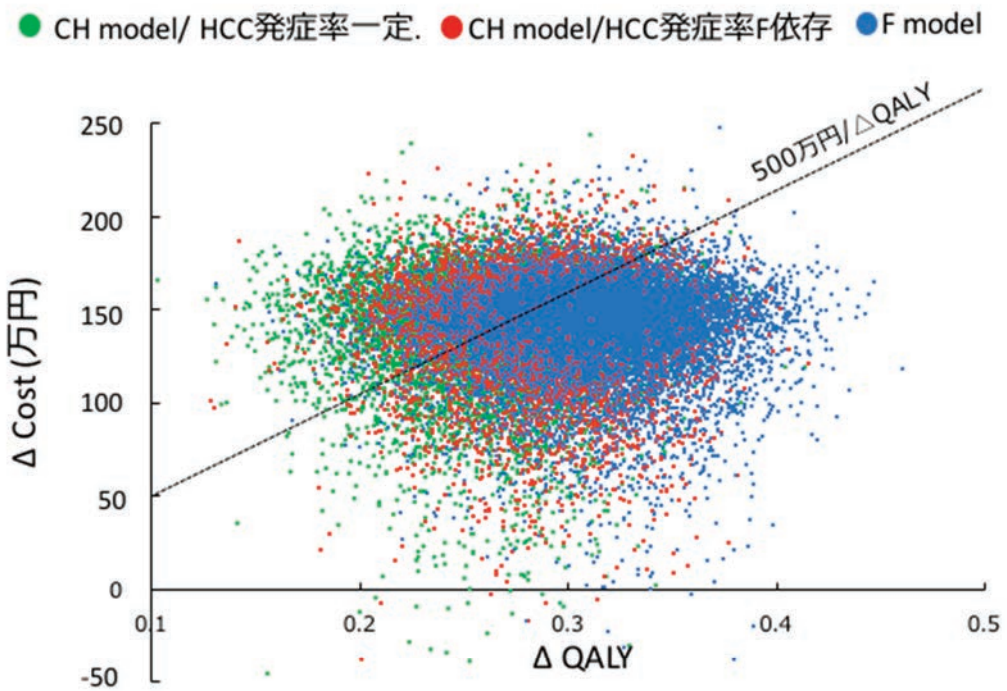




図 7 遷移ステージ化別治療戦略

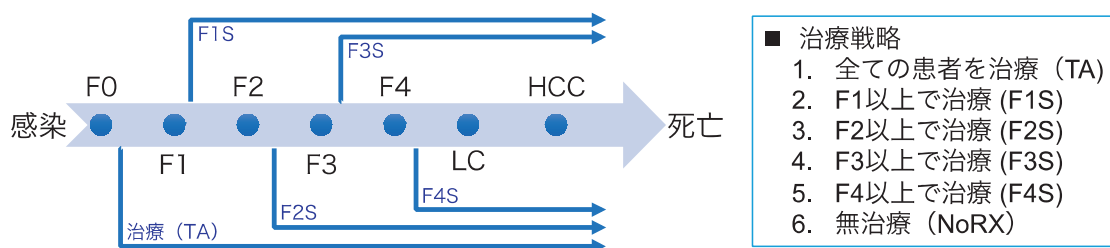
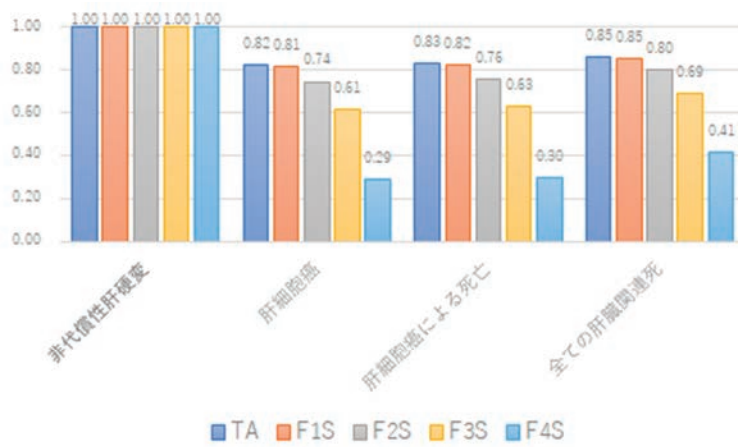


表 4 治療薬剤の国内第3相試験の概略

	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 Kao JH (Liver (J Gastroenterol Int. 2016 ;3):954 Hepatol. 62. 2016;31:14-22) PMID:26683763 PMID : 26252875 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 8. 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

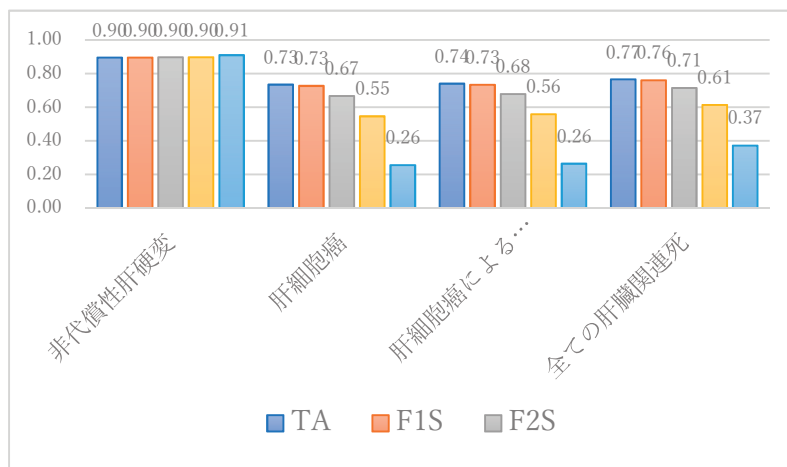
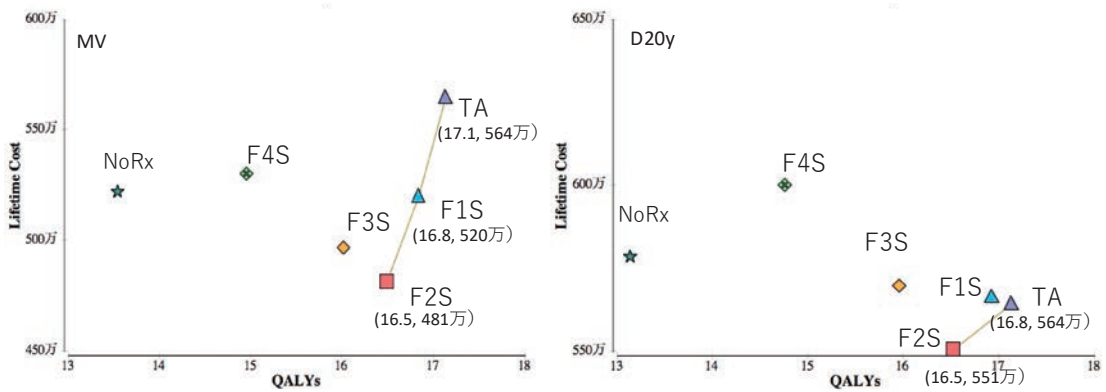
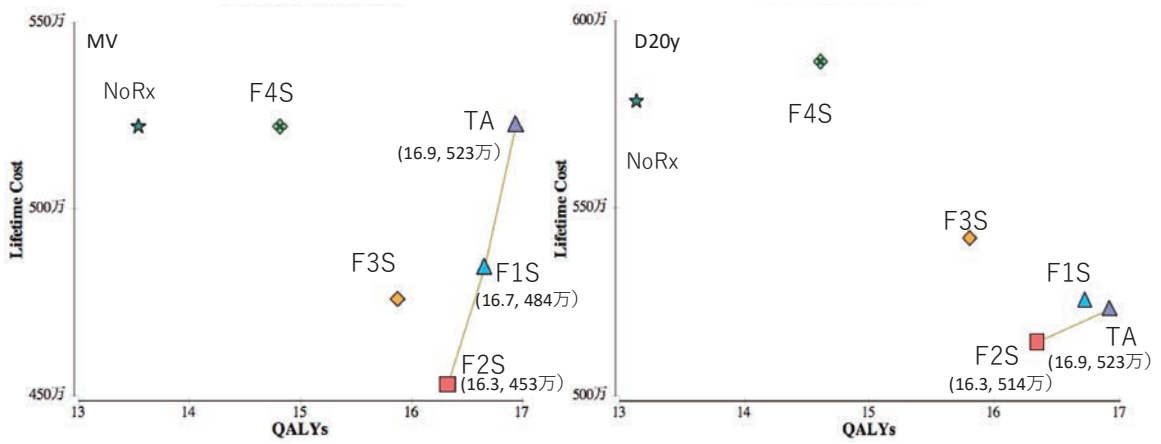


図9 線維化進展モデル、治療法別の費用対効果

(1) SOF/LDV 療法



(2) OPR 療法



(3) DA 療法

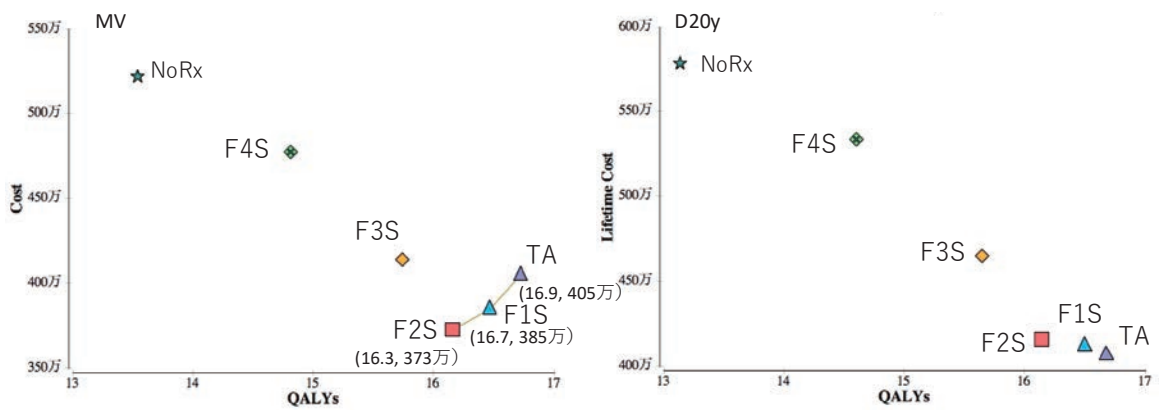
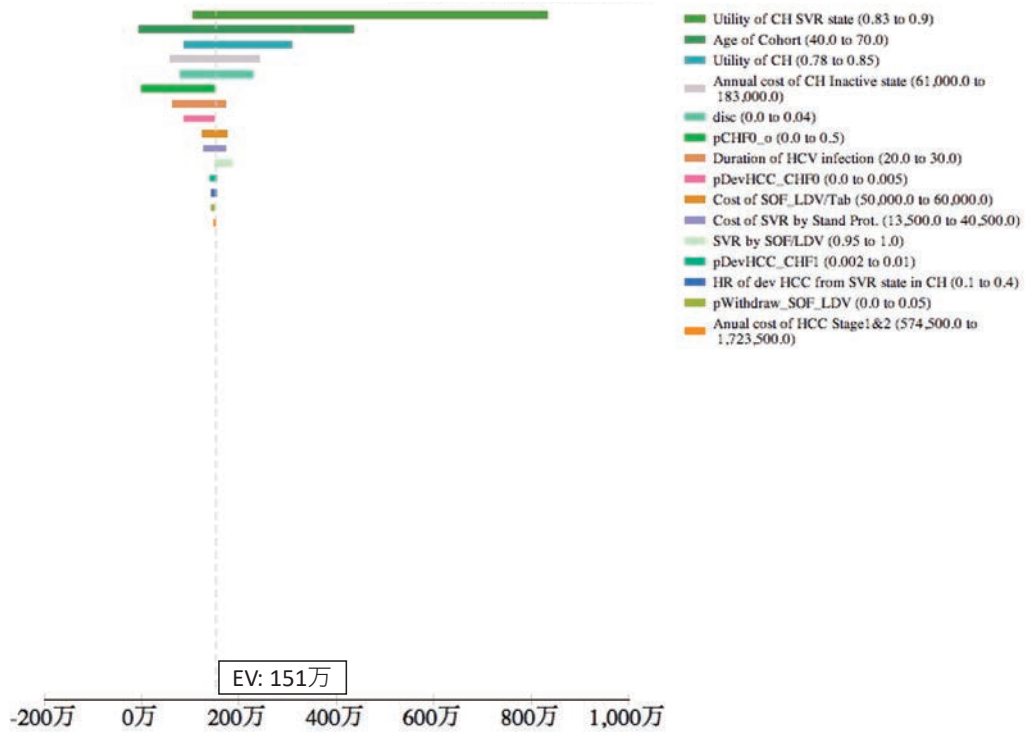


図 10 TA および F1S 間のトルネード分析 (SOF/LDV)



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

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

研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

研究要旨：C型肝炎ウイルス（HCV）治療はインターフェロンフリー治療薬が相次いで開発され、その高額な治療費ゆえに、効果と費用のバランスを推計する医療経済評価が求められている。平成 23～25 年度厚労科研費研究より開発した HCV 感染者の自然歴モデルについて、モデルの精緻化を図るため、文献データベースで日本の HCV 感染者の情報を調査した。既存の情報は精緻な推計を行うには十分とは言えず、今後さらに、疫学研究の推進とエビデンスの構築に取り組む必要がある。

A. 研究目的

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

平成 23～25 年度厚労科研費「ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究」より開発した HCV 感染者の自然歴モデルについて、モデルの精緻化を図るため、文献データベースで日本の HCV 感染者の情報を調査した。

B. 研究方法

平成 26 年度；

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

平成 27 年度；

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

平成 28 年度；

平成 27 年度に開発した自然歴モデルに関して、推計に必要な情報を得るため、PubMed と医中誌 Web を用いて、日本の HCV 感染者に関する最近 5 年間の研究報告をレビューした。

C. 研究結果

平成 26 年度；

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

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

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

から、Thein らのメタアナリシスの結果を適用することになった。

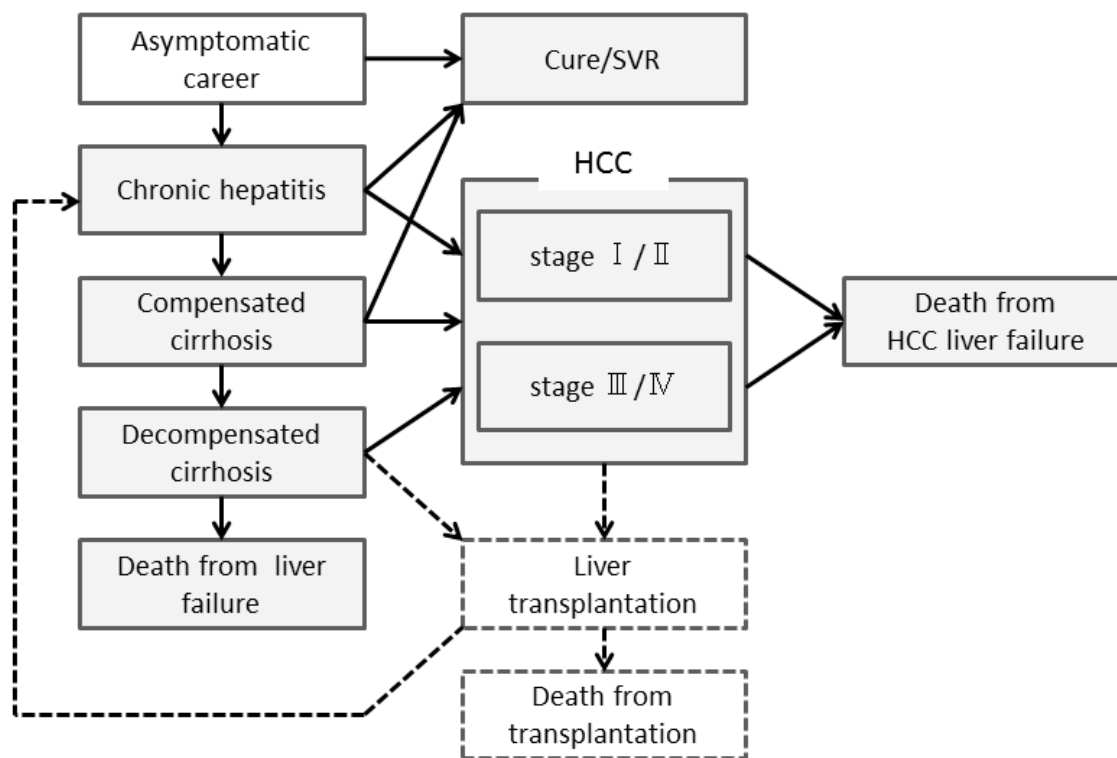


図1 HCV感染者の自然歴モデル

平成 27 年度：

Thein らのメタアナリシスの結果を適用したモデル 3 種類を比較した結果、既存のコホート研究の結果に最も近い推計値を得られたのは年間推移確率を多項回帰式に置き換えた「多変量モデル」であった（詳細は石田らの分担研究報告書を参照のこと）。このモデルを用いた推計には、ベース集団に関する情報として、①線維化ステージ、②性（男性の割合）、③感染期間または感染時の年齢、④ジェノタイプ（1 型の割合）、⑤感染経路（輸血の割合、薬物注射の割合）、⑥飲酒習慣（大量飲酒者の割合）が必要であり、これら 6 項目に関する日本の HCV 感染者の情報を収集することになった。

平成 28 年度：

日本の HCV 感染者に関する最近 5 年間の研究報告のうち、推計に必要な全 6 項目

を記載しているものは見つからなかった。いずれか 1 項目以上を記載しているものは 8 件（研究としては 6 件）あった（表 2）。しかし、感染期間、感染経路を記載した研究は見つからず、項目ごとに収集したとしても、推計に必要な情報を文献から得られなかった。現時点では、尤もらしい数値を当てはめ、感度分析で妥当性を確認するのが最も現実的な方法であろうと判断された。

#### D. 考察

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

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



の構築に取り組む必要がある。

表 1 日本の HCV 感染者の年齢別病態推移に関する研究報告

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

表 2 日本の HCV 感染者に関する最近 5 年間の研究報告

研究名	対象	ステージ	ジェノタイプ	飲酒習慣	文献
IFN データベース 注 1	2009-2013 年 登録患者 n=15267 男性 50.4% (7693/15267) ≤64 歳 70.3% (10729/15267)	Fib-4index 非公表	1 型 64.9% (9689/14940)	—	Sato I, Hepatol Res 2015
大垣・高松・松戸 3 病院	1991-2013 年 受診患者 n=5515 平均 62-67 歳 男性 53.3% (2938/5515)	—	1970 年以降 生まれでは、 1 型 <50% 1969 年以前 生まれでは、 高齢ほど低率 (グラフのみ)	—	Toyoda H, Epidemiol Infect 2014
大阪肝臓 フォーラム (1)	2002-2008 年 IFN 治療患者 n=2600 平均 55-59 歳 男性 47.9% (1246/2600)	F0-2 84.2% (1561/1853) F3/4 15.8% (292/1853)	1 型 77.1% (2004/797)	—	Oze T, Clin Gastroenterol Hepatol 2014
大阪肝臓 フォーラム (2)	2004-2009 年 IFN 治療患者 n=809 平均 55-61 歳 男性 33.3% (269/809)	F0 10.4% (61/587) F1 61.1% (359/587) F2 20.6% (121/587) F3 6.1% (36/587) F4 1.7% (10/587)	1 型 69.0% (550/797)	—	Harada N, J Gastroenterol 2013
武蔵野赤十字病院 (1)	1992-2010 年 IFN 治療患者 n=1818 57.1±12.0 歳 男性 45.8%	F1/2 76.1% F3/4 23.9%	1 型 68.0%	50g/日≤を除外 (人数不明)	Asahina Y, Hepatology 2013
武蔵野赤十字病院 (2)	1992-2008 年 IFN 治療患者	F0 1.3% F1 39.7%	1 型 69.9%	50g/日≤を除外	Asahina Y, Hepatology

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

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

#### E. 参考文献

1. Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C: a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat.* 2000 Jul;7(4):268-75. PubMed PMID: 10886535
2. Yatsunami H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 May;15 Suppl:E111-6. PubMed PMID: 10921392.
3. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):418-31. PubMed PMID: 18563841
4. Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M, Masaki N. Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database. *Hepatology Res.* 2015 Aug;45(8):829-386. PubMed PMID: 25196978.
5. Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, Shimada N, Tanaka J. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. *Epidemiol Infect.* 2014 Dec;142(12):2624-8. PubMed PMID: 24598252.
6. Oze T, Hiramatsu N, Yakushiji T, Miyazaki M, Yamada A, et.al.. Post-treatment levels of  $\alpha$ -fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul;12(7):1186-95. PubMed PMID: 24321207.
7. Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, et.al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol.* 2013 Apr;48(4):535-43. PubMed PMID:

- 22976932.
8. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, et.al.  $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1253-62. PubMed PMID: 23564522.
  9. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, et.al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):518-27. PubMed PMID: 20683951.
  10. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, et.al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):964-73. PubMed PMID: 22991257.
  11. Joshita S, Umemura T, Katsuyama Y, Ichikawa Y, Kimura T, et.al . Association of IL28B gene polymorphism with development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hum Immunol*. 2012 Mar;73(3):298-300. PubMed PMID: 22245236.

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし

『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（H26-肝政-一般-03）」「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」  
総合研究報告書

ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化と医療経済評価

分担研究者	杉森裕樹	大東文化大学	スポーツ・健康科学部	健康科学科	教授
分担研究者	八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター	臨床研究センター	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、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「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

わが国においては、ウイルス性肝炎は国内最大級の感染症である。HTA（Health Technology Assessment）等による医療経済的な検討はマクロ的な経済評価では十分ではあるが、個々の肝炎治療介入の評価には不向きである。

本研究班の前身である平成22～24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」（研究代表者 平尾智広）で

は、英国NICEのガイドラインルールに準拠しながら、EQ-5D5Lによる肝炎病態ステージごとの効用値を推計した。病態のうち、外来患者から得難い重症ステージ（肝細胞がん（I/II）、肝細胞がん（III/IV）、肝移植後）の病態では肝炎専門医を respondent とする推計値を得た。しかしながら、同ガイドラインで「健康関連QOLや、その変化は、患者から直接測定する必要」（G 5.3.3）があり、精緻な病態ステージごとの効用値の推計には、原則的に患者本人を respondent とすべきである。

また、近年、肝炎治療法の大きな進歩があ

り、「C型肝炎治療ガイドライン第3.2版」では、第一選択治療としては、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+ソフィブプレビル3剤治療が推奨されているが、平成25年12月より第二世代3剤治療法が適用され、平成26年9月よりインターフェロン「フリー」療法として、経口薬ダクラタシルとアスナプレビルが新しい保険適用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とは健康関連QOLが異なる可能性が指摘されている。(Kinder M 2009; Marcellin P et al 2011)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。

## B. 研究方法

1年目においては、インターフェロン療法を含む治療介入前後における、患者をrespondentとするEuro-QOL5D5L (EQ-5D)、Chronic liver disease questionnaires (CLDQ)、SF8等にもとづく医療経済的評価を来年度以降に時系列的に行うために、調査票を作成した。また、付随する調査フィールド選定や倫理審査委員会承認等の調査準備を行った。

2年目においては、本年度は、昨年度に作成したアンケート調査票〔Euro-QOL5D5L (EQ-5D5L)、Chronic liver disease questionnaires (CLDQ)、SF8〕を使用して、治療前 (baseline) 時点の結果を中間報告として集計した。

最終年度である3年目においては、アンケート調査票〔Euro-QOL5D5L (EQ-5D5L)、Chronic liver disease questionnaires (CLDQ)、SF8〕の回収結果を使用した、治療前 (baseline) 以降の経時的変化についての結果報告した。

## C. 研究結果

1年目は事前準備を進め、協力体制を構築した。実施期間 (アンケート実施期間: 2015年6月1日 ~ 2017年3月31日)、実施場所 (調査責任施設: 大東文化大学スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域予防医学、調査協力施設: 国立病院機構長崎医療センター、国立病院機構東広島医療センター、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構信州上田医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構東名古屋病院、国立病院機構嬉野医療センター、国立病院機構愛媛医療センター、国立病院機構東京病院、国立病院機構岩国医療センター、国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター、国立病院機構熊本医療センター、国立病院機構別府医療センター、国立病院機構まつもと医療センター松本病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療研究センター病院、国立国際医療研究センター国府台病院、東京大学附属病院、帝京大学附属病院)、対象・目標症例数の設定 (上記医療機関に通院中で抗ウイルス療法を受ける予定の成人C型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とする成人。)、評価項目 (方法): Euro-QOL 5D5L (EQ5D5L)、CLDQ、SF8等からなるアンケート調査を治療前、治療開始12週後、24週後、36週後、48週後の5ポイントで行う。

倫理面への配慮の設定: 大東文化大学スポーツ・健康科学研究科研究倫理審査委員会の承認 (K14-010) を得た。なお本研究全体は香川大学倫理委員会にて包括的に承認を得た。本研究では、EQ5D5Lに加え、包括的QOL尺度であるSF8および慢性肝疾患に限定した疾患特異的QOL尺度であるCLDQ (Younossi 1999; 同日本語版: 柿坂・田中ら 2007)を含めた調査票を作成した。包括的なSF8に比べ、CLDQは肝炎患者が治療中に経験する繊細 (sensitive) であるが臨床的に重要な効用値の時系列的変化の検知に対応可能である。(Bayliss MS, 1998)を行った。

2年目においては、配布および回収され始めている昨年度に作成したアンケート調査票〔Euro-QOL5D5L (EQ-5D5L)、



Chronic liver disease questionnaires (CLDQ)、SF8) を使用して、治療前 (baseline) 時点の結果を中間報告として集計した。

最終年度においては、回収したアンケート調査票 [Euro-QOL5D5L (EQ-5D5L)、Chronic liver disease questionnaires (CLDQ)、SF8) を用いて、治療前 (baseline) 以降の継時的変化についての後述のように結果報告を行った。最終年度結果報告：アンケート調査票については 500 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 79.0%) 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 アスピビル」、「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「ソブグビム リバビル」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。

「ソブグビム ソブグビム」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。

## 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。

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

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

・「C 型肝炎は飲み薬で治す時代へ」

・「C 肝画期的新薬登場!!! ソバルディとハーボニー」

・「95%から 100%の著効率と言われる画期的な飲み薬」等 (患者団体ホームページより)

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

しかしながら、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「ソブグビム ソブグビム」の治療は効用値の改善効果が大きく、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「ソブグビム リバビル」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
<b>C型肝炎の病名</b>			
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
<b>肝細胞癌と診断されたことがありますか</b>			
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
<b>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</b>			
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
<b>過去1年以内のC型肝炎の検査や治療の為の通院頻度</b>			
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
<b>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</b>			
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
<b>今まで受けたインターフェロン治療の治療回数</b>			
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
<b>最後の(直近の)インターフェロン治療はいつ</b>			
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
<b>最後の(直近の)インターフェロン治療の治療期間</b>			
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
<b>治療法の薬剤名</b>			
ソホスブビル/ リバビリン	51 (48.1%)	55 (51.9%)	106
レジバスビル/ ソホスブビル	60 (40.3%)	89 (59.7%)	149
ダクラタビル/ 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

	N	1回目		2回目		3回目		4回目		2-1回目		3-1回目		4-1回目					
		Mean	±S.D.	Mean	±S.D.	Mean	±S.D.	Mean	±S.D.	Mean	±S.D.	p.value <sup>†</sup>	Mean	±S.D.	p.value <sup>†</sup>	Mean	±S.D.	p.value <sup>†</sup>	
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/リハビリン	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/リハビリン	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/リハビリン	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/リハビリン	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/リハビリン	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/リハビリン	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/リハビリン	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/リハビリン	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

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先行研究のレビュー

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

研究要旨

【目的】 C型慢性肝炎、肝硬変患者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文献調査を実施した。

【方法】 PubMed を用いた検索では、検索式を(("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh])とした。また、医中誌 web を用いた検索では、検索式を((((肝炎-C 型/TH) or (肝硬変/TH)) and (集団検診/TH) and (費用効果分析/TH or 費用効用分析/TH))) and (DT=2010:2015))) and (PT=原著論文)とした。

【結果】 PubMed において 44 文献がヒットし、タイトルと抄録の内容から 6 文献を選択し、分析した。AFP によるスクリーニングが費用効果的とする研究の他、CT と AFP によるスクリーニングが費用効果的であるとする研究結果もみられた。

【考察・まとめ】 先行研究ではマルコフモデルが多く用いられていた。今後、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進めるにあたって、AFP の他、超音波検査や CT、MRI 等といった検査毎の特性を考慮する必要がある。

A. 研究目的

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文献調査を実施し、先行研究で用いられている分析モデルやパラメータの他、各研究で報告されている増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER) 等を明らかにした。

B. 研究方法

PubMed を用いた検索では、検索式を、(("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh])、検索対象期間は1995年から2014年とした。また、医中誌 web を用いた検索では、検索式を((((肝炎-C 型/TH) or (肝硬変/TH)) and (集団検診/TH) and (費用効果分析/TH

or 費用効用分析/TH))) and (DT=2010:2015))) and (PT=原著論文)とした。

高リスク群に対する積極的スクリーニングの経済評価に関する先行研究のうち、特にC型慢性肝炎、肝硬変患者を対象としたスクリーニングの費用効果分析に関する研究論文を中心に取り上げた。

### C. 研究結果

PubMed を用いた検索では 44 文献がヒットし、タイトル、抄録の内容から 6 文献を選択し、分析を行った。なお、医中誌web による検索では、ヒットがなかった。

#### 【文献 1】

マルコフモデルを用いて、70 歳以下の代償性肝硬変患者集団を対象とした肝細胞癌サーベイランスの有効性と費用対効果を評価。肝硬変患者をその原因に基づいてアルコール性肝疾患、HBV、HCV とそれらの混合に区分。スクリーニング方法として、血清  $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP) と超音波検査 (Ultrasound: US) を設定、実施間隔を 6 ヶ月あるいは 12 ヶ月としたパターン別にシミュレーションを実施。モデルのサイクルは 1 ヶ月、割引率は年 3.5%。分析の視点は UKNHS。

肝硬変患者に対する肝細胞癌スクリーニングは効果的であり、特に半年毎の超音波検査と AFP 検査の効果が高い。費用を考慮した場合、1QALY あたり 30,000 ポンドを閾値とすると半年毎の AFP 検査が最も費用効果的と結論。

#### 【文献 2】

40 歳の慢性 C 型肝炎患者と代償性肝硬変患者に対して、腹部超音波検査あるいは CT と血清  $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP) によるスクリーニングを実施するモデルを用いて解析。モデルのサイクルは 1 ヶ月、割引率は年 3%。

ICER が 50,000\$/QALY 未満となったなかでは、AFP を半年毎+US を毎年実施 (US12AFP6) する方法で、質調整生存年数の延長が最も得られると推計。AFP を半年毎+CT を毎年実施 (CT12AFP6) は費用効果的かもしれないと結論。

#### 【文献 3】

マルコフモデルを用いて、50 歳の肝硬変患者集団を想定し、スクリーニングの効果を評価。スクリーニングパターンとして、(1)1 年毎 US、(2)半年毎 US、(3)半年毎 US +AFP、(4)1 年毎 CT、(5)半年毎 CT、(6)1 年毎 MRI を設定。分析の視点は health system。

肝硬変患者に対する半年毎の超音波検査による肝細胞癌サーベイランスの実施は、臨床上的アウトカムを向上させ、費用もリーズナブルであると結論。

#### 【文献 4】

マルコフモデルを使用。慢性 C 型肝炎患者 10,000 人のコホートを設定。既存のサーベイランス手法の他、複数の比較対象手法を想定して分析。

132 人に 1 年毎のフィブロスキャンを実施することで、1 人の肝細胞癌患者を診断することができ、1QALY 獲得あたりの ICER は 6,557.06 ポンドと推計。

#### 【文献 5】

マルコフモデルを用いて、HCV に関連した肝硬変患者を対象とした複数のストラテジーの臨床上的効果と、費用対効果を検討。45 歳の代償性肝硬変患者のコホートを設定。ストラテジーとして、(1)小～中程度の肝細胞癌を切除した後のサーベイランス、(2)死体肝移植後のサーベイランス、(3)生体肝移植後のサーベイランスを設定。サーベイランスとして、半年毎の AFP 測定と超音波検査の実施を想定。

自然史に比して、いずれのストラテジー

でも余命の延長が見込まれ、またいずれもコストは1QALY獲得あたり51,000ドルを下回った。

#### 【文献6】

50歳の慢性C型肝炎による肝硬変患者の集団を設定したマルコフモデルを使用。スクリーニングストラテジーとして、(1)半年毎AFP、(2)US+AFP、(3)CT+AFP、(4)MRI+AFPを設定。

CTとAFPによるスクリーニングが最も費用効果的であると結論。

#### D. 考察

先行研究ではマルコフモデルが多く用いられていたが、モデルで設定されているステージは一定ではなかった。また、スクリーニングで実施する検査としてAFPの他、超音波検査やCT、MRIなどが想定されていた。

我が国におけるC型肝炎、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あたっては、こうした先行研究で用いられた分析モデルを踏まえ、検査毎の特性を考慮する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Thompson CJ et al.: Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Br J Cancer*. 8; 98(7): 1166-1175. 2008.
- 2) Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 19(11):1159-1172. 2004.
- 3) Andersson KL, Salomon JA, Goldie

SJ, Chung RT: Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 6(12): 1418- 1424. 2008.

- 4) Canavan C, Eisenburg J, Meng L, Corey K, Hur C: Ultrasound elastography for fibrosis surveillance is cost effective in patients with chronic hepatitis C virus in the UK. *Dig Dis Sci*. 58(9):2691- 2704. 2013.
- 5) Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U.: Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 3(1): 75-84. 2005.
- 6) Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB.: Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol*. 98(3): 679- 690. 2003.

#### 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

(参考文献1)

Thompson Coon J et al.: Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. Br J Cancer. 8; 98(7): 1166-1175. 2008.

分析対象	70歳以下の代償性肝硬変患者集団				
群の設定	1) アルコール性肝疾患 2) HBV 3) HCV 4) 上記の混合				
分析モデル	マルコフモデル				
対象コスト	検査費、医療費				
検診	AFP、超音波検査				
結果					
	Cost	QALYs	Incremental analysis		
HCV	(pounds)		Cost	QALYs	ICER
No surveillance	27,600	8.087			
Annual AFP	29,500	8.172	1,900	0.085	22,200
Annual US	29,700	8.172		Extendedly dominated	
Annual US+US	30,300	8.193		Extendedly dominated	
6-month AFP	30,600	8.212	1,100	0.040	27,600
6-month US	31,000	8.213		Extendedly dominated	
6-month AFP+US	31,600	8.232	1,000	0.020	50,400



(参考文献 2)

Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 19(11):1159-1172. 2004.

Cost-effectiveness of strategies for hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated cirrhosis

Strategy	Lifetime cost (\$)	Additional cost (\$)	Expected QALY	QALY gained	Expected LY	LY gained	Incremental CE ratio (\$/QALY)	Incremental CE ratio (\$/LY)
Base case								
No screen	46,232	0	6.269	0	8.634	0	—	—
US12AFP12	53,145	6913	6.569	0.300	8.965	0.331	23,043	20,885
US12AFP6	54,733	1588	6.617	0.048	9.021	0.056	33,083	28,357
US6AFP6	57,168	2435	6.650	0.033	9.080	0.036	73,789	67,639
After inclusion of CT screening strategies <sup>2</sup>								
No screen	46,232	0	6.269	0	8.634	0	—	—
US12AFP12	53,145	6913	6.569	0.300	8.965	0.331	23,043	20,885
CT12AFP12	53,655	510	6.583	0.014	8.983	0.018	36,429	28,333
US12AFP6	54,733	1078	6.617	0.034	9.021	0.038	31,706	28,368
CT12AFP6	55,147	414	6.625	0.008	9.031	0.010	51,750	41,400
US6AFP6	57,168	2021	6.650	0.025	9.080	0.026	80,840	77,731
CT6AFP6	58,232	1064	6.610	0.011	9.093	0.013	96,727	81,846

<sup>1</sup>Incremental CE ratios are calculated by dividing incremental cost (\$) over incremental outcome (QALYs). Each incremental value is determined by subtracting the value of the strategy of the next less effective strategy (as measured by QALYs gained) from that of the strategy under consideration. The incremental CE ratio of the least efficacious screening strategy (US and AFP every 12months) is calculated against the no screening strategy.

<sup>2</sup>CT screening: screening strategies with triphasic abdominal CT and AFP and compared against each other as well as against strategies using US.

US12AFP6, US at 12-month intervals and AFP levels at 6-month intervals; US6AFP6, US and AFP levels at 6-month intervals; US12AFP12, US and AFP levels at 12-month intervals; QALY, quality-adjusted life-year; US, abdominal ultrasonography; AFP, serum alpha-foetoprotein level.

(参考文献 3)

Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT : Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 6(12): 1418- 1424. 2008.

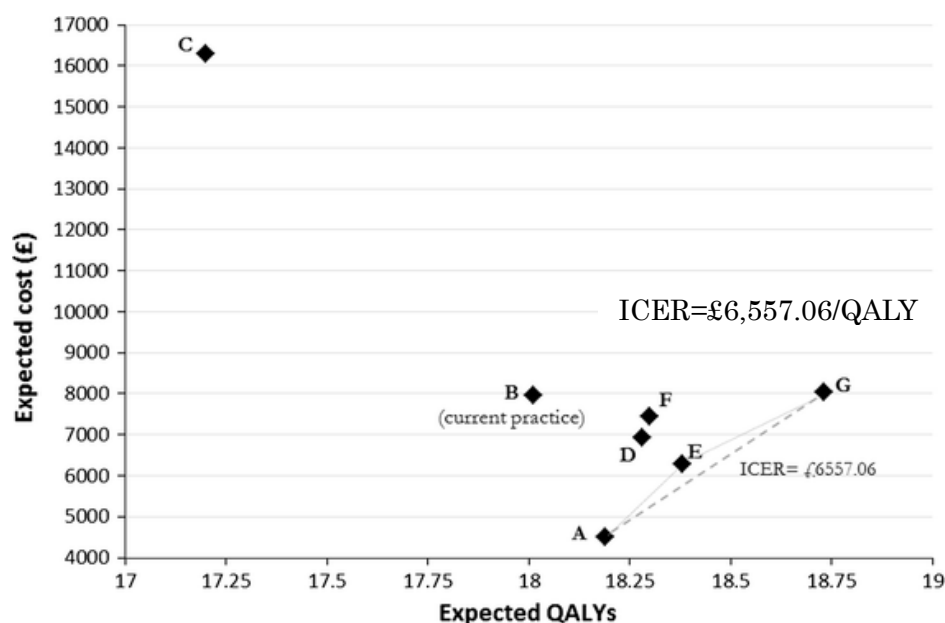
分析対象	50歳の肝硬変患者集団		
群の設定	1) 1年毎 US 2) 半年毎 US 3) 半年毎 US+AFP 4) 1年毎 CT 5) 半年毎 CT 6) 1年毎 MRI		
分析モデル	マルコフモデル		
対象コスト	検査費、医療費		
検診	AFP、超音波検査、CT、MRI		
結果			
	QALE	Cost (USD)	ICER
No Surveillance	5.97	26,170	
Annual US	6.35	34,161	21,200
Annual CT	6.41	39,087	a
Annual MRI	6.42	45,830	a
Semiannual US	6.45	37,272	30,700
Semiannual AFP/US	6.48	39,552	73,500
Semiannual CT	6.50	45,185	331,800

a: Annual CT and MRI are dominated by semiannual US, which is both a more effective and less costly strategy.

(参考文献 4)

Canavan C, Eisenburg J, Meng L, Corey K, Hur C : Ultrasound elastography for fibrosis surveillance is cost effective in patients with chronic hepatitis C virus in the UK.. Dig Dis Sci. 58(9):2691- 2704. 2013.

A	Natural history: investigations only conducted after patients have become symptomatic; no biopsy surveillance of fibrosis stage or HCC screening.
B	Current UK surveillance and screening: intermittent biopsy of patients with chronic HCV without cirrhosis to monitor fibrosis stage, followed by USS and AFP screening for HCC at 6-month intervals once cirrhosis has been diagnosed.
C	Annual biopsy of patients with chronic HCV without cirrhosis as surveillance of fibrosis stage, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis has been diagnosed.
D	Management pattern following current UK surveillance and screening, replacing intermittent biopsy with fibroscan surveillance of fibrosis stage. Biopsy is used to confirm any diagnosis of cirrhosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is confirmed.
E	Management pattern following current UK surveillance and screening, replacing intermittent biopsy with fibroscan. Fibroscan is considered to be the definitive investigation with HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is diagnosed.
F	Annual fibroscan of patients with chronic HCV without cirrhosis as surveillance of fibrosis stage, with confirmation biopsy for a cirrhosis diagnosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is confirmed.
G	Annual fibroscan as a definitive investigation for surveillance of patients with chronic HCV for development of cirrhosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is diagnosed.



Cost-effectiveness plane measuring benefit in terms of quality-adjusted life years (QALYs) for all strategies (A–G) comparing fibroscan and biopsy for monitoring fibrosis progression in patients with chronic HCV. Dominated strategies are B, C, D, F; E is an extendedly dominated strategy; strategies A and G are on the cost-effective frontier.

(参考文献 5)

Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U.: Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 3(1): 75-84. 2005.

分析対象	45歳の代償性肝硬変患者集団
分析モデル	マルコフモデル
対象コスト	検査費、医療費
検診	AFP、超音波検査、CT
結果	

	Natural history	Surveillance / Resection	Surveillance / CLT	Surveillance / LDLT
QALYs / person	14.754	15.243	17.334	18.561
Cost / person	\$53,200	\$63,500	\$173,500	\$245,400
Incremental QALYs / person compared to				
Natural History		0.489	2.579	3.807
Surveillance / Resection			2.091	-
Surveillance / CLT				1.227
Incremental cost / QALYs compared to				
Natural History		\$26,100	\$46,700	\$50,400
Surveillance / Resection			\$51,400	-
Surveillance / CLT				\$58,400

- 1) Surveillance/Resection: Surveillance followed by resection of small or medium HCC in patients with compensated cirrhosis.
- 2) Surveillance/CLT: Surveillance followed by CLT listing for small or medium HCC and compensated or decompensated cirrhosis, as well as decompensated cirrhosis without HCC.
- 3) Surveillance/LDLT: Surveillance followed by LDLT for small or medium HCC and compensated or decompensated cirrhosis, as well as decompensated cirrhosis without HCC.

CLT: cadaveric liver transplantation

LDLT: living donor liver transplantation

(参考文献 6)

Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB.: Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. Am J Gastroenterol. 98(3): 679- 690. 2003.

分析対象	50歳の肝硬変患者集団
分析モデル	マルコフモデル
対象コスト	検査費、医療費
検診結果	AFP、超音波検査、CT、MRI

	Total Cost	Total Effectiveness	Incremental Cost	Incremental Effectiveness	ICER
No Screening	190,655	5.268			
US + AFP	196,660	5.493	6,005	0.225	26,689
AFP	196,709	5.481	49	-0.012	Dominated
CT + AFP	197,291	5.531	631	0.038	16,605
MRI + AFP	198,707	5.543	1, 416	0.012	118,000

Costs (2000 U.S. dollars) and effectiveness (QALYs) are reported per patients.

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分析モデルに関する研究

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

研究要旨

- 【目的】C型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とした肝臓に関する積極的スクリーニングの医療経済評価に用いる分析モデルを検討した。
- 【方法】積極的スクリーニングモデルの検討にあたり、研究班のこれまでの研究成果と、日本肝臓学会の肝臓診療ガイドライン2013年版を参照した。
- 【結果】HCVキャリアから肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝臓に至る病態の遷移過程において、肝炎患者に対しては年2回のサーベイランス、代償性肝硬変患者と非代償性肝硬変患者には年4回のサーベイランスを実施するモデルとした。
- 【考察・まとめ】国は肝炎ウイルス検査により陽性判定となった者を対象としたフォローアップ体制を構築している。AFPやPIVKA-IIを用いたスクリーニング検査を考慮して医療経済評価を行う必要がある。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

積極的スクリーニングモデルの検討にあたり、研究班のこれまでの研究成果<sup>1)</sup>と、日本肝臓学会の肝臓診療ガイドライン2013年版<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>に基づいた。

C. 研究結果

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



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

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

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

ことは、この他にも報告されている<sup>6、7)</sup>。

本研究班で構築されたC型慢性肝炎から肝癌、死亡に至る病態遷移モデルを参照し、HCVキャリアから肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌に至る病態の遷移過程において、肝炎患者に対しては年2回のサーベイランス、代償性肝硬変患者と非代償性肝硬変患者には年4回のサーベイランスを実施する分析モデル案とした（図1）。

#### D. 考察

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

#### 参考文献

- 1) 平尾智広：厚生労働科学研究費補助金難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）「ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究」平成23年～25年度総合研究報告書。2014.
- 2) 一般社団法人日本肝臓学会：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2013年版。金原出版。東京。2013.
- 3) 厚生労働省：ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業の実施について。[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansen\\_shou09/pdf/141203-01.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansen_shou09/pdf/141203-01.pdf)
- 4) 小野寺博義、鶴飼克明、鈴木雅貴：肝癌スクリーニングにおける腫瘍マーカーと超音波検査の診断精度。消化器集団検診。36(6)：650-4。1998.

- 5) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology*. 21(3): 650-5. 1995.
- 6) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Disease progression and hepatocellular 22 carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 28(6): 930-8. 1998.
- 7) Tateyama M, Yatsuhashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal

levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 46(1): 92-100. 2011.

E. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 肝癌サーベイランス分析モデル

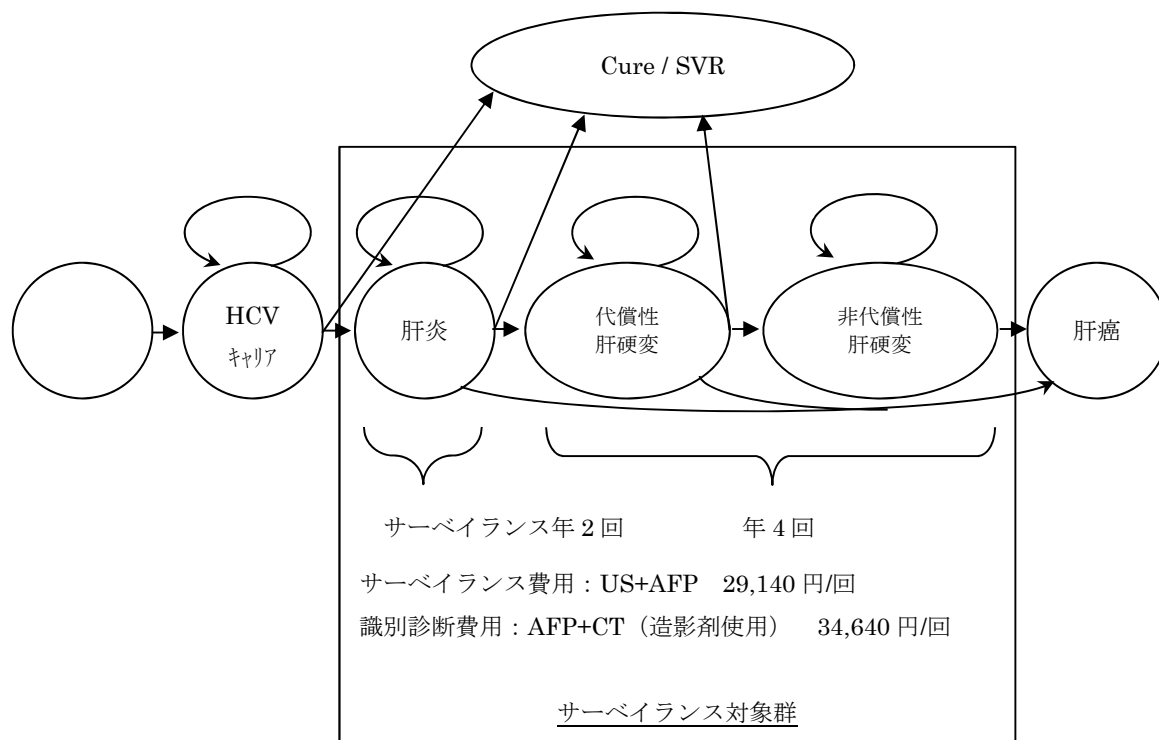


表 1 ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業における定期検査項目とその診療報酬点数  
(単位：点)

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

CT 撮影について造影剤を使用した場合は、500 点を所定点数に加算

磁気共鳴コンピューター断層撮影 (MRI 撮影) (一連につき)

- 1 3 テスラ以上の機器による場合 1,600 点
- 2 1.5 テスラ以上 3 テスラ未満の機器による場合 1,330 点
- 3 1 又は 2 以外の場合 920 点

MRI 撮影について造影剤を使用した場合は、250 点を所定点数に加算

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
（分担）研究報告書

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<sup>1)</sup>。肝臓がん診療ガイドライン 2013 年版<sup>2)</sup>（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<sup>2)</sup>。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ーカー検査を行うことが提案されている。腫瘍マーカー検査項目には、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<sup>2)</sup>と、研究班のこれまでの研究成果<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>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.](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansen/shou09/pdf/141203-01.pdf)

[mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansen/shou09/pdf/141203-01.pdf](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
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

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臓死亡率)

単位：円 / 割引率：3%

肝臓死亡率	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

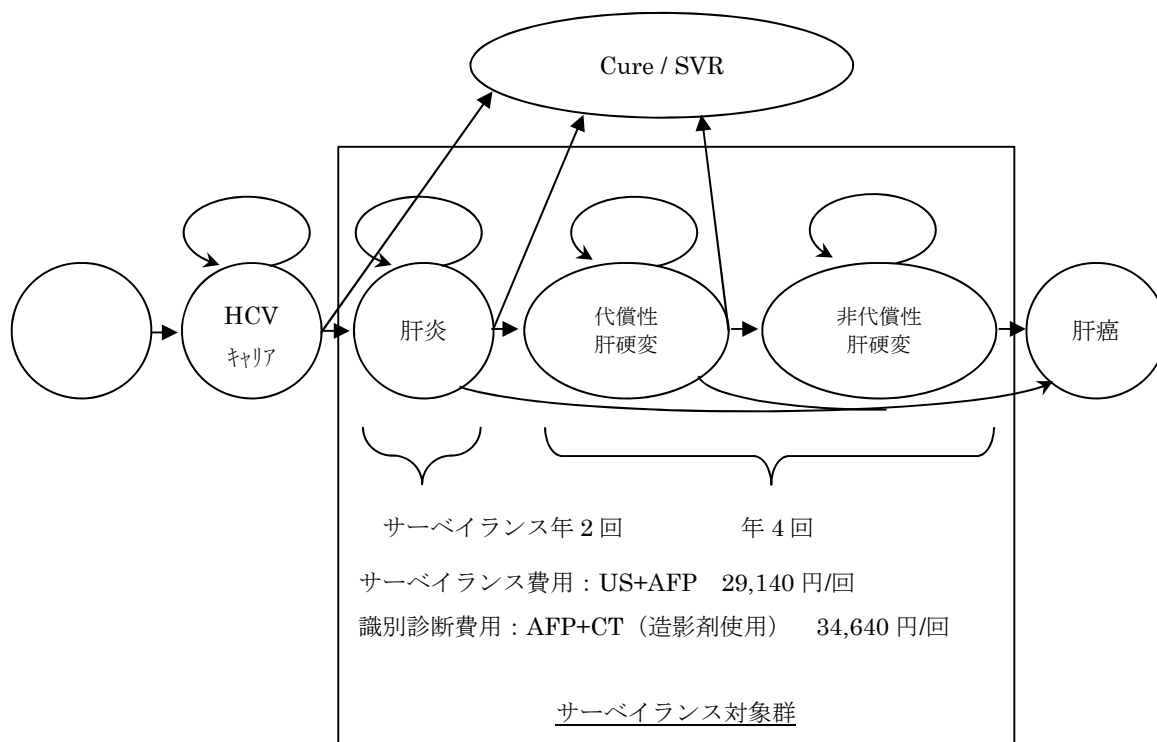


図1 肝癌サーベイランス分析モデル

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2,081億円で減少していた。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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。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<sup>3-6)</sup>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

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)

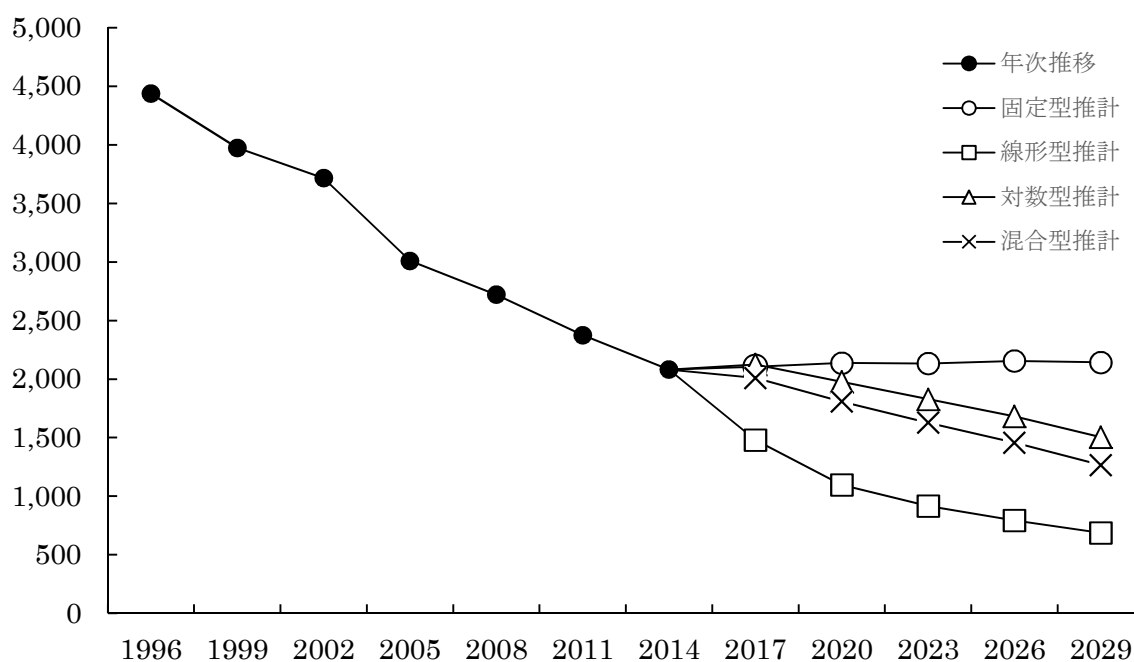


表1. COI 推計結果 (単位：億円)

	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 26～28 年度分担総合研究報告書

研究分担者：正木尚彦 国立国際医療研究センター

肝炎・免疫研究センター肝炎情報センター長（平成 26, 27 年度）

センター病院中央検査部門 臨床検査室医長（平成 28 年度）

**研究要旨：**B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果に関するエビデンスを確認するために、文献検索を行った。最新のメタアナリシスによると、インターフェロン  $\alpha$  治療は肝発がんリスクを有意に低下させるが、全死亡・非代償性肝硬変への進展への抑制効果はなかった。一方、核酸アナログ製剤は肝発がん・全死亡・非代償性肝硬変への進展のリスクすべてを有意に低下させた。核酸アナログ製剤による全死亡抑制効果は非代償性肝硬変においても確認された。以上から、B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法は合併症抑制効果を有しており、特に、核酸アナログ製剤治療は積極的に導入されるべきであることが確認された。

## はじめに

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）平尾班では、ウイルス肝炎対策における医療経済評価を行うことにより国の施策の妥当性を検証し、その施行を正当化するエビデンスを創出することを主たる目的としている。本研究班の分担研究者の大半が公衆衛生、疫学の専門家であることから、近年の急速な肝炎治療の進歩に即応した研究を遂行するためには肝炎治療に精通した臨床家の参画が必須である。研究分担者は平成 20 年度以来、肝炎情報センター長として全国の肝炎診療レベルの均てん化に務めてきたことから、その経験を活かし、インターフェロンフリー治療を受けた C 型肝炎患者の QOL 調査票の作成、および、いまだウイルス排除が困難な B 型肝炎疾患に対する最新のエビデンス収集、研究班への情報提供を行うことを求められた。

### 1. インターフェロンフリー治療を受けた C 型肝炎患者の QOL 調査票の作成：

初年度はこの QOL 調査を担当する杉森裕樹分担研究者（大東文化大学）に八橋 弘分担研究者（長崎医療センター）とともに協力し、QOL 調査票の原案作成、倫理委員会申請手続きに関する助言等を行った。研究課題名「ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化と医療経済評価」は 2015 年 6 月 15 日付で国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得た（NCGM-G-001807-00）。国立国際医療研究センター病院と国府台病院で経口剤治療を受ける C 型肝炎患者への QOL 調査票の配布を 2015 年 6 月～12 月に行い、開始時、12 週目（終了時）、24 週目（終了 3 ヶ月目）、36 週目（終了 6 ヶ月目）、48 週目（終了 9 ヶ月目）の計 5 回に渡り、無記名での QOL

調査を 2017 年 1 月まで実施した。総数 44 名の患者の協力を得た。

## 2. B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果に関するエビデンス収集：

平成 27 年度には、現行の B 型肝炎抗ウイルス療法が B 型肝炎硬変患者における各種合併症の発現を抑制し得たか否かについての情報収集を行った。その詳細は平成 27 年度分担研究報告書に譲るが、最新のメタアナリシスによると、インターフェロン  $\alpha$  治療は肝発がんリスクを有意に低下させるが、全死亡・非代償性肝硬変への進展への抑制効果はなかった。一方、核酸アナログ製剤は肝発がん・全死亡・非代償性肝硬変への進展のリスクすべてを有意に低下させた。核酸アナログ製剤による全死亡抑制効果は非代償性肝硬変においても確認された。以上から、B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法は合併症抑制効果を有しており、特に、核酸アナログ製剤治療は積極的に導入されるべきであることが確認された。

## 3. B 型肝炎慢性肝疾患に対する最新治療と今後の展望に関するエビデンス収集：

平成 28 年度には、B 型肝炎疾患に対する抗ウイルス療法に関する最新の話題、ならびに今後の展望についての情報収集を行った。その詳細は平成 28 年度分担研究報告書に譲るが、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 が一般的であるものの、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 2016 年 12 月に承認されたことで、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。

## おわりに

わが国では新規肝細胞癌の成因として C 型肝炎の比率が漸減しているにもかかわらず、B 型肝炎の比率はこの 20 年間 15%程度と全く変化していない。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。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。

わが国は世界に冠たる肝炎対策を推進してきた実績があり、これを基にした詳細な医療経済評価の成果はきわめて大きなインパクトを与えるエビデンスとなり得る。

## <知的財産権の出願・登録状況>

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## HCV 薬剤耐性と DAAs の治療法の選択

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

わが国において使用可能な 4 種類のインターフェロンフリー治療法の特徴をまとめた。治療期間が 12 週間か 24 週間か、HCV1 型か 2 型か、HCV1 型でも 1a にも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、薬剤耐性である Y93 変異と L31 変異の有無と SVR 率、Ca 拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者ごとにどの治療法が可能なのか、望ましいのかを判断する必要がある。

### A. 研究目的

DAA とは Direct Acting Antivirals の略称である。C 型肝炎ウイルスは肝細胞のなかで増殖するためには HCV 自身が作る以下の 3 種類の蛋白質が必要である。①NS3: HCV の蛋白質を適切に切断するプロテアーゼ、②NS5A: HCV 複製過程の複合体形成で主役を演じる、③NS5B: HCV の RNA 複製を司るポリメラーゼ。DAA はこれらの 3 種類の HCV 蛋白質のいずれかの活性をピンポイントに阻害することで増殖を止める HCV に対して特異的な新規治療薬である。DAA はそのターゲットにより①NS3 阻害剤（アスナプレビル、パリタプレビル）、②NS5A 阻害剤（ダクラタスビル、レジパスビル、オムニタスビル）③NS5B 阻害剤（ソホスブビル）の 3 クラスに分類され、それぞれ HCV が増殖するうえで重要なステップを特異的に抑えることで効果を発揮する。これらの DAA の抗ウイルス効果はいずれも極めて強いが、最大の問題点は薬剤耐性であり、DAA を単

剤で使用するとわずか数日で HCV は遺伝子の変異を来し DAA が効かない耐性ウイルスに変化する。その為、DAA は単剤で用いることはなく、Peg-IFN・RBV と同時に使う 3 剤併用療法か、あるいは DAA 同士を組み合わせる必要がある。本報告書では HCV 薬剤耐性について論文的考察をおこなうとともに、DAAs の治療法の選択に関する考察をおこなった。

### B. 研究方法

HCV 薬剤耐性について論文的考察をおこなうとともに、DAAs の治療法の選択に関する考察をおこなった。

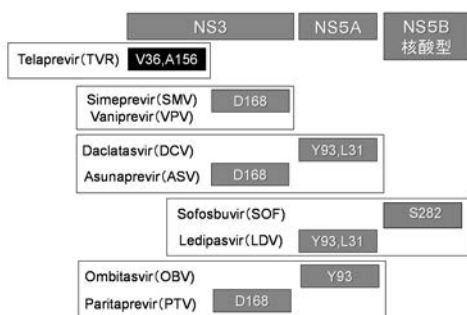
### C. 結果と考察

#### C-1. HCV 薬剤耐性変異の問題

DAA の治療効果を大きく減弱させる遺伝子多型（薬剤耐性変異）として、プロテアーゼ阻害剤であるアスナプレビルとパリタプレビルでは NS3-4A 領域 168 番目のアミノ酸

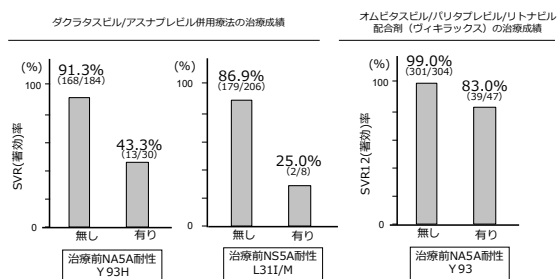
変異 (D168A/E/V) <sup>1)</sup>、NS5A阻害剤であるダクラタスビル、レジパスビル、オムビタスビルではNS5A領域31番目および91番目のアミノ酸変異 (L31M/VとY93H) が<sup>2)</sup>、ソホスブビルではNS5Bの282番目のアミノ酸変異 (S282T) が知られている (図1) <sup>3)</sup>。

図1. DAAs治療で問題となる主な耐性ウイルス変異部位 (八橋作図)



ダクラタスビル/アスナプレビルの国内第3相試験によるとダイレクトシーケンス法によるHCV薬剤耐性変異の検討では、Y93H変異は14.0% (30/214)、L31M/V変異は3.7% (8/214) の頻度で治療前から存在したと報告されている。また治療効果との関係については、治療前のY93変異無し例でのSVR24は91.3% (168/184)、Y93H変異有り例でのSVR24は43.3% (13/30)、治療前のL31M/V変異無し例でのSVR24は86.9% (179/206)、L31M/V変異有り例でのSVR24は25.0% (2/8) と報告され、Y93Hの変異とL31M/V変異の有無でSVR24は大きく異なっていた (図2)。

図2. 治療前薬剤耐性ウイルス変異と治療効果



これらの結果を踏まえて、日本肝臓学会の

C型肝炎治療ガイドラインのRecommendationには、ダクラタスビル/アスナプレビル治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、いずれかの変異があれば、原則としてダクラタスビル/アスナプレビル併用は選択肢としない、と明記されている<sup>4)</sup>。

ヴィキラックスの国内第3相試験によると、治療効果はNS5A領域にY93変異があると低下することが確認されている。治療開始時NS5A領域のY93変異がない症例では99.0% (301/304)のSVR12率であったが、Y93変異がある症例では83.0% (39/47)と報告されている (図2)。一方、NS3領域のD168、またNS5A領域のL31のアミノ酸変異の治療開始時における有無は治療効果には関係せず、NS3領域、NS5A領域のアミノ酸においても治療効果に関する変異は認めなかった。より高いSVR率を目指す為には、ヴィキラックスで治療を行う前には極力Y93変異を測定し、変異がないことを確認することが推奨されている<sup>4)</sup>。

なお、ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法、ヴィキラックスともに、治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウイルスが出現することが報告されている。このような多剤耐性ウイルスは、今後の抗ウイルス治療に重大な影響を及ぼす可能性があるため、極力、多剤耐性ウイルスを出現させないことが重要であり、その観点からは、1回の抗ウイルス治療でC型肝炎患者からHCVを駆除する必要がある。

## C-2. 各種インターフェロンフリー治療の使い分け

2016年11月の時点で、わが国において使用可能な4種類のインターフェロンフリー治療法の特徴をまとめたものが表1である。治療期間が12週間か24週間か、HCV1型



か2型か、HCV1型でも1aにも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、Y93変異とL31変異の有無とSVR率、Ca拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者ごとにどの治療法が可能なのか、望ましいのかを判断する必要がある。

表1.各種インターフェロンフリー治療法の使い分け

	治療期間	HCV2型	HCV1型	重度の腎機能低下例	Y93変異あり例	L31変異あり例	Ca拮抗剤の使用
ソホスビル/ソホスビル	12週間	○	×(適応外)	×(禁忌)			
ダクラタスビル/アスナプレビル	24週間	×(適応外)	○	使用可能(透析例での本剤での報告あり)	SVR率低下	SVR率低下	
レジパスビル/ソホスビル(ハーボニー)	12週間	×(適応外)	○	×(禁忌)	SVR率に影響しない	SVR率に影響しない	
オムビタスビル/ソホスビル/ソホスビル(ウィネボックス)	12週間	×(適応外)	○	使用可能	SVR率低下	SVR率に影響しない	重篤な副作用報告あり

補足として、レジパスビル/ソホスビル配合剤(ハーボニー)治療ではY93変異あり例でもSVR率に影響しないという成績はNS5A阻害剤の未治療例でのデータであり、NS5A阻害剤の既治療例でのY93変異の影響については確認されていないこと、また血液透析患者に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法の有効性、安全性についてわが国から最近報告されたことを追記する5)。

## E. 結論

わが国において使用可能な4種類のインターフェロンフリー治療法の特徴をまとめた。治療期間が12週間か24週間か、HCV1型か2型か、HCV1型でも1aにも有効か、重度の腎機能低下例にも使用可能か、薬剤耐性であるY93変異とL31変異の有無とSVR率、Ca拮抗剤の影響の有無などを確認することで、個々の患者ごとにどの治療法が可能なのか、望ましいのかを判断する必要がある。

## 文献

- 1) McPhee F, Friborg J, Levine S, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3670-81.
- 2) Fridell RA, Qiu D, Wang C, et al. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 3641-50.
- 3) Han B, Mo H, Wong KA. In vitro analyses of HCV NS5B S282T mutants in multiple HCV genotypes show low levels of reduced susceptibility to sofosbuvir, no crossresistance to other classes of direct-acting antivirals, and hypersensitivity to ribavirin. *Hepatology* 2012;56:711A-2A.
- 4) 日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン(第4.1版)2015年12月
- 5) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2016 Jan 14.

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

ウイルス性肝炎患者の効用値推定に関する研究

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

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

EQ-5D は「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 項目について 3 水準で回答するものであるが (EQ-5D-3L)、近年 5 水準で回答する新バージョン (EQ-5D-5L) が開発され、日本語版についてもスコアリングの検証が行われている<sup>2)</sup>。ウイルス性

肝炎関連疾患については、厚生労働科学研究で行われたものがあり、測定手法として EQ-5D-3L 等が用いられている<sup>3)</sup>。

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

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



## B. 研究方法

### 1) 調査対象

対象は、日本肝臓病患者団体協議会に加盟する患者会のうち、本研究の趣旨を説明し賛同を得た 17 団体の会員である。

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

### 2) 調査の内容

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

### 3) 分析方法

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

### 倫理的配慮

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

## C. 研究結果

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

### 1) EQ-5D-5L (表 3,4 図 1,2)

非活動性慢性肝炎、活動性慢性肝炎、肝

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

### 2) SF-8 (表 5~8)

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

### 3) CLDQ (表 9,16)

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

### 4) 指標の関係

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

## D. 考察

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

可能と考えられていることから、今後は EQ-5D-5L によって求めた指標に置き換えることも考慮すべきである。

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

#### E. 参考文献

- 1) Brooks R with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72
- 2) 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 能登真一, 福田敬, 齋藤信也, 下妻晃二郎. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. 保健医療科学 2015 Vol.64 No.1 p.47-55
- 3) 厚生労働科学研究費厚生労働科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (肝炎関係研究分野) ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究平成 25 年度 総合研究報告書
- 4) Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1037-44.
- 5) Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1045-53.
- 6) Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development

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

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

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

知的所有権の取得など特許許可

なし

実用新案登録

なし

表1 B型肝炎

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

表2 C型肝炎

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

## EQ-5D-5L

表 3、図 1 B型肝炎

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

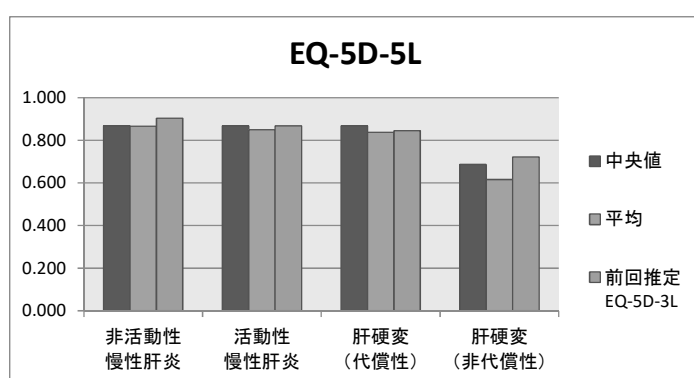
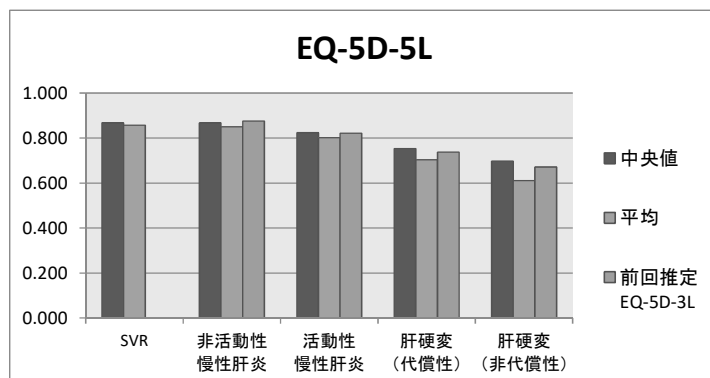


表 4、図 2 C型肝炎

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



## SF-8

表5 B型肝炎 PCS 身体的健康のサマリースコア

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

表6 B型肝炎 MCS 精神的健康のサマリースコア

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

表7 C型肝炎 PCS 身体的健康のサマリースコア

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

表8 MCS 精神的健康のサマリースコア

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

## CLDQ

表 9 B型肝炎 全体

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

表 10 B型肝炎 AS Abdominal symptoms

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

表 11 B型肝炎 FA Fatigue

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

表 12 B型肝炎 SS Systemic symptoms

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

表 13 B型肝炎 AC Activity

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

表 14 B型肝炎 EF Emotional function

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

表 15 B型肝炎 WO Worry

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



表 16 C型肝炎 全体

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

表 17 C型肝炎 AS Abdominal symptoms

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

表 18 C型肝炎 FA Fatigue

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

表 19 C型肝炎 SS Systemic symptoms

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

表 20 C型肝炎 AC Activity

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

表 21 C型肝炎 EF Emotional function

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

表 22 C型肝炎 WO Worry

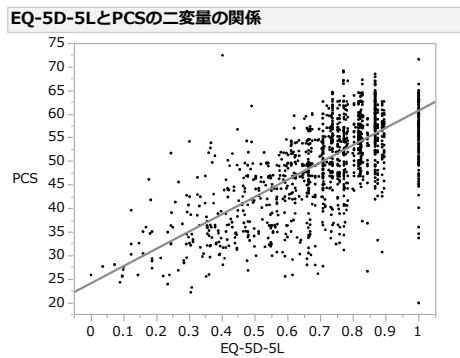
	N	中央値	平均	標準偏差	下側95%	上側95%
SVR	151	5.600	5.428	1.370	5.208	5.648
非活動性慢性肝炎	35	5.400	5.103	1.296	4.657	5.548
活動性慢性肝炎	678	5.000	4.742	1.533	4.627	4.858
肝硬変 (代償性)	188	3.800	3.835	1.560	3.611	4.060
肝硬変 (非代償性)	52	3.400	3.542	1.628	3.089	3.996
肝がん	150	3.800	3.791	1.612	3.531	4.051
その他	3	3.600	4.200	1.778	-0.216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

指標の関係

表 23 相関係数

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

図3 EQ-5D-5L と SF-8 PCS



—直線のあてはめ

直線のあてはめ

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

あてはめの要約

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

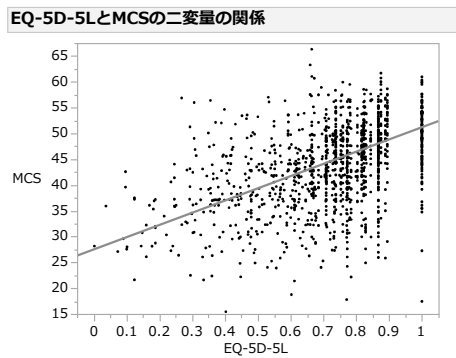
分散分析

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

パラメータ推定値

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

図4 EQ-5D-5L と SF-8 MCS



—直線のあてはめ

直線のあてはめ

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

あてはめの要約

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

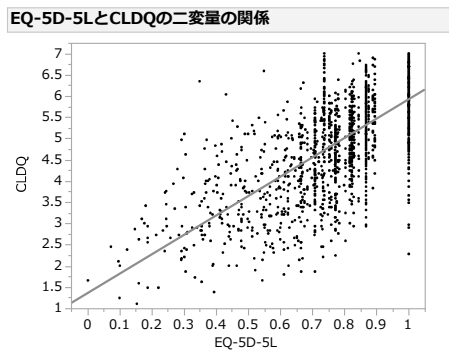
分散分析

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

パラメータ推定値

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

図5 EQ-5D-5L と CLDQ



—直線のあてはめ

直線のあてはめ

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

あてはめの要約

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

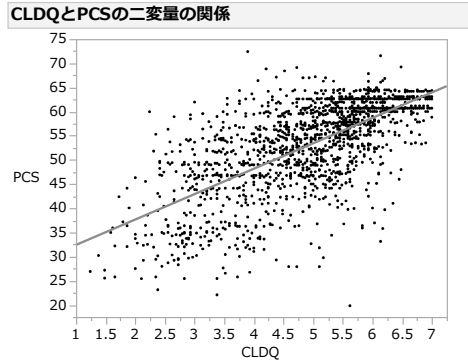
分散分析

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

パラメータ推定値

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

図 6 CLDQ と SF-8 PCS



— 直線のあてはめ

直線のあてはめ

$$PCS = 27.182949 + 5.2536628 * CLDQ$$

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

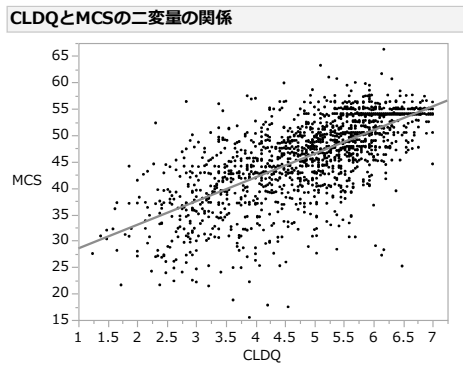
分散分析

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

パラメータ推定値

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

図 7 CLDQ と SF-8 MCS



— 直線のあてはめ

直線のあてはめ

$$MCS = 24.045392 + 4.4859611 * CLDQ$$

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

分散分析

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

パラメータ推定値

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

## 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 <sup>2)</sup>
fluminent hepatitis	劇症肝炎	-0.111	専門医EQ5D 5 L平均値 <sup>2)</sup>

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 <sup>1)</sup>
chronic hepatitis	慢性肝炎（活動性）	0.850	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 <sup>1)</sup>
compensated cirrhosis	肝硬変（代償性）	0.838	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 <sup>1)</sup>
decompensated ciirrhosis	肝硬変（非代償性）	0.616	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 <sup>1)</sup>
HCC	HCC 肝がん（外来患者）	0.776	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 <sup>1)</sup>
	HCC 肝がん（専門医）	0.657	専門医EQ5D 5 L平均値 <sup>2)</sup> 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 <sup>2)</sup>
	HCC(stage III/IV) 肝細胞がん（III/IV）	0.428	専門医EQ5D 5 L平均値 <sup>2)</sup>
	post liver trnasplantation	肝移植後	0.651

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 <sup>1)</sup>
chronic hepatitis	慢性肝炎（活動性）	0.802	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 <sup>1)</sup>
compensated cirrhosis	肝硬変（代償性）	0.703	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 <sup>1)</sup>
decompensated ciirrhosis	肝硬変（非代償性）	0.611	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 <sup>1)</sup>
HCC	肝がん	0.696	患者調査EQ5D 5 L全年齢平均値 <sup>1)</sup>
	HCC 肝がん（専門医）	0.657	専門医EQ5D 5 L平均値 <sup>2)</sup> 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 <sup>2)</sup>
	HCC(stage III/IV) 肝細胞がん（III/IV）	0.428	専門医EQ5D 5 L平均値 <sup>2)</sup>
	post liver trnasplantation	肝移植後	0.651

- 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%）。

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

ウイルス性肝炎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）  
研究分担者 平尾 智広（香川大学医学部）

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。

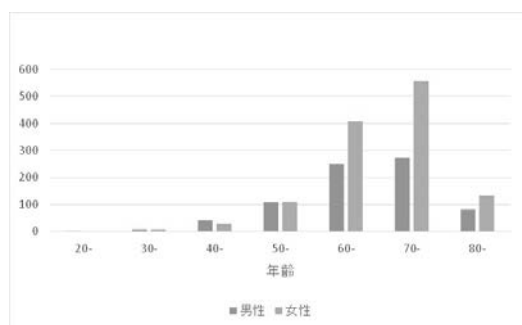


図 1-1. 性・年齢分布(患者会)

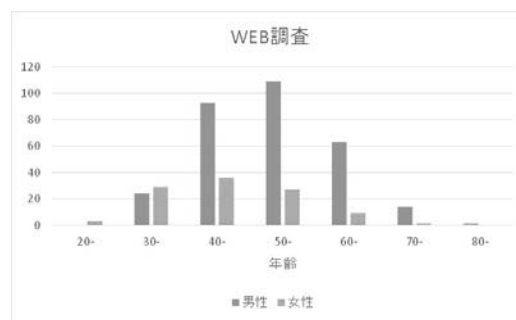


図 1-2. 性・年齢分布(WEB)

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。

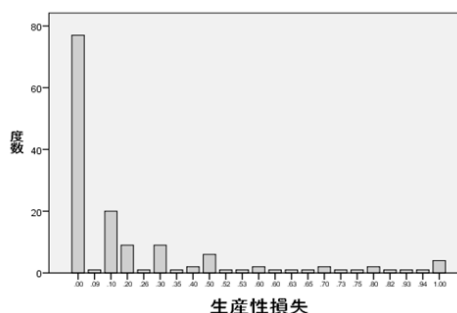


図 2. 活動性慢性肝炎患者の生産性損失の分布



## 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

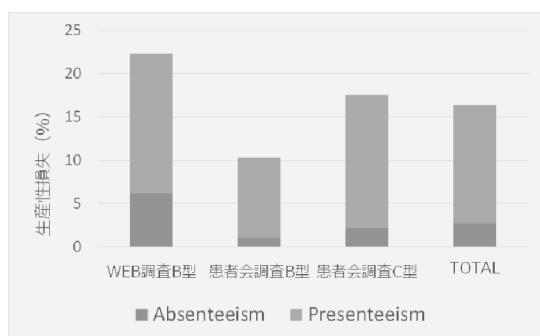


図3. 各調査データによる活動性慢性肝炎の生産性損失(70歳未満、男女)

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。

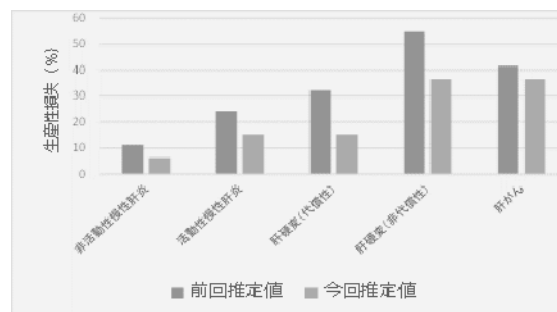


図4. 前回(平成25年度調査)との比較

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](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

## 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

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<sup>1,2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

## 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](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 carrier (AC)	Cure	0.005	0.0025	0.01
	CH	0.0605	0.03025	0.121
Chronic hepatitis (CH)	Cure	0.00001	-	-
	CLC	0.019	0.0095	0.038
	HCC	0.029	0.015	0.044
Compensated cirrhosis (CLC)	Cure	0	-	-
	DLC	0.056	0.028	0.112
	HCC	0.056	0.028	0.112
Decompensated cirrhosis (DLC)	HCC	0.056	0.028	0.112
	Death	0.151	0.0755	0.302
HCC, stage 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

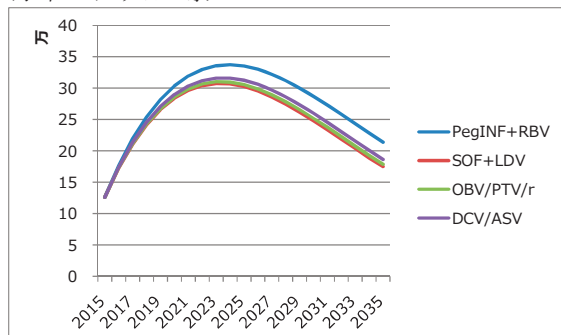
	薬剤費(一日当たり)			日数	薬剤計	医療費計
	新薬	PegINF	RBV			
PegINF+RBV(GT1)		4372.4286	2320.4	336	2,248,790	2,567,788
PegINF+RBV(GT2)		4372.4286	2320.4	168	1,124,395	1,443,393
DCV/ASV	13597.7			168	2,284,414	2,603,412
SOF+RBV	42239.6		2320.4	84	3,743,040	4,062,038
SOF/LDV	54796.9			84	4,602,940	4,921,938
OBV/PTV/r	46115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

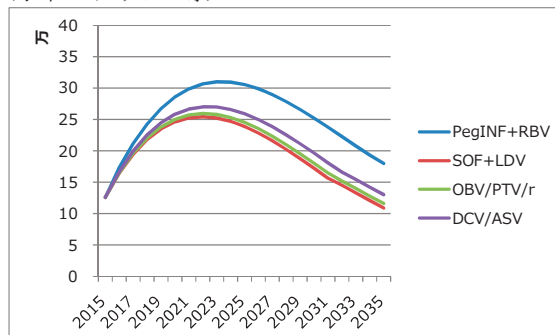
GT1 PegINF+RBV、SOF+LDV、OBV/PTV/r、DCV/ASV

図1 慢性肝炎患者数 (C型肝炎)

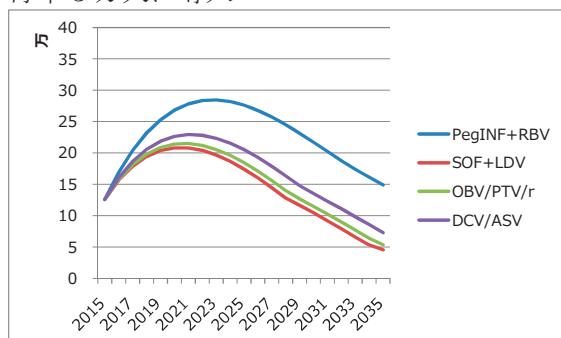
毎年1万人に導入



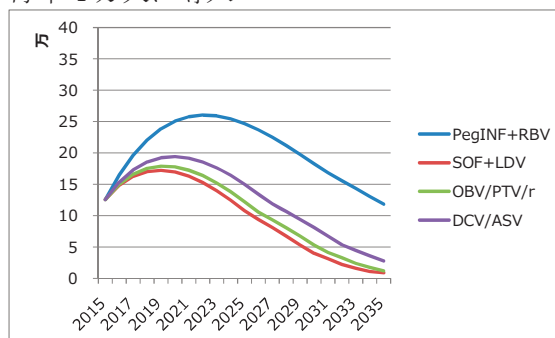
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

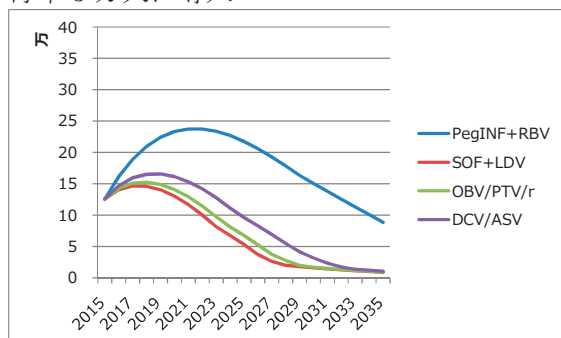
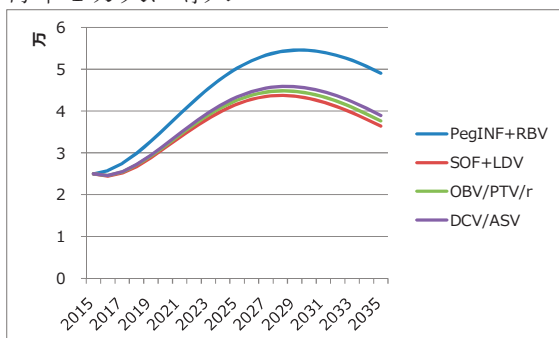


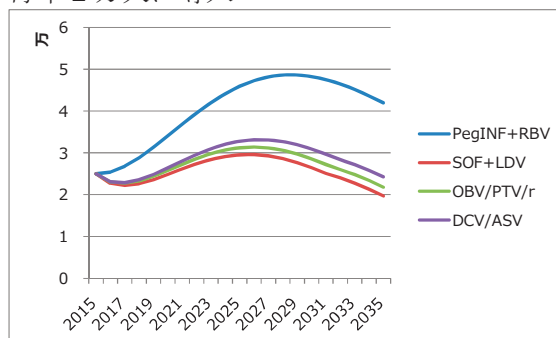


図2 肝硬変患者数（C型肝炎関連）

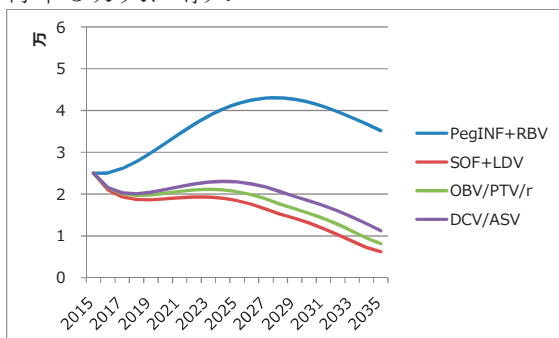
毎年1万人に導入



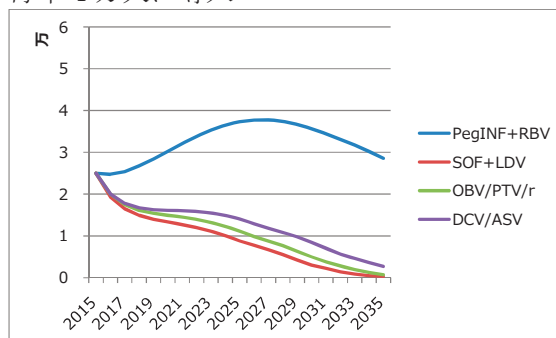
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

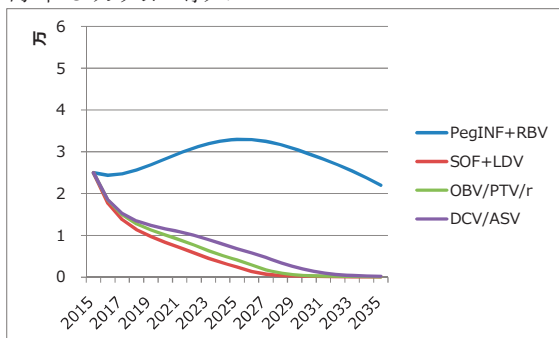
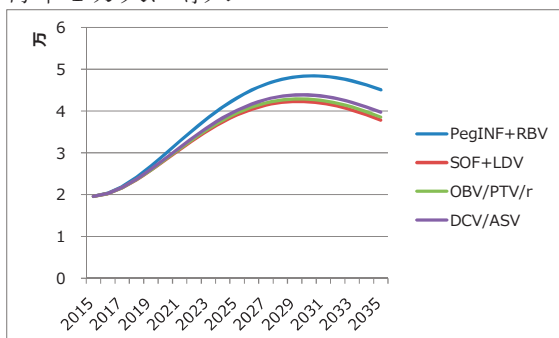
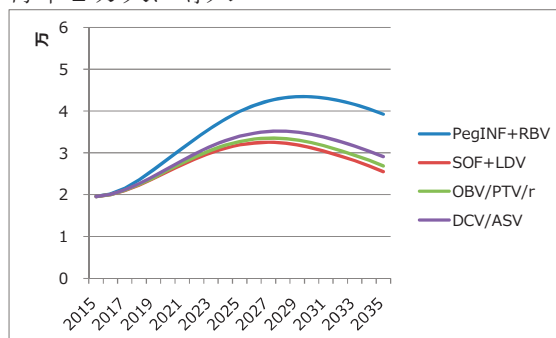


図3 肝がん患者数（C型肝炎関連）

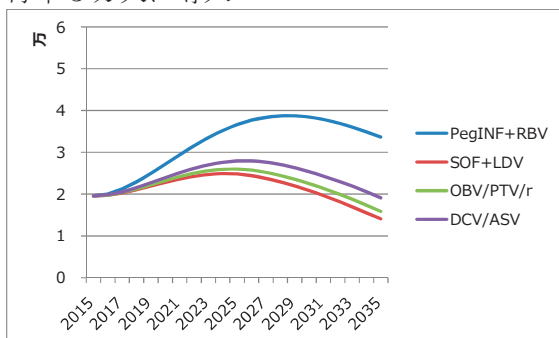
毎年1万人に導入



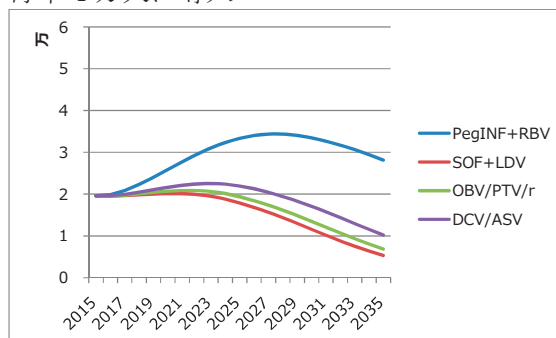
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

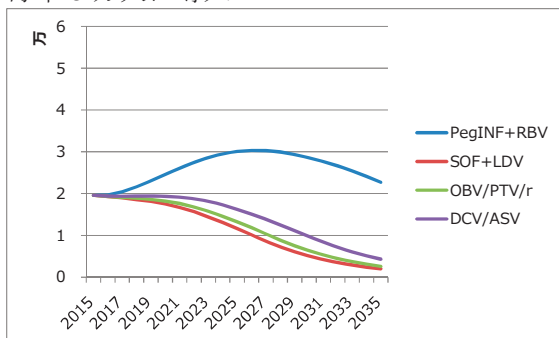
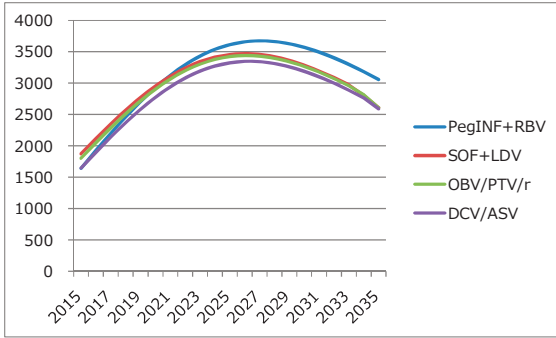
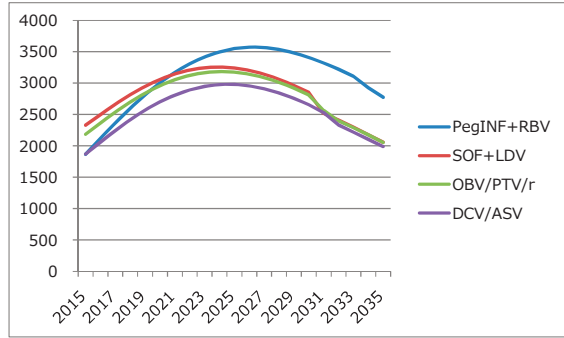


図4 C型肝炎関連医療費（単年度） 単位：億円

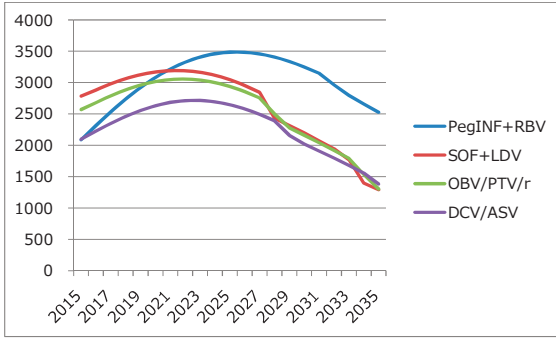
毎年1万人に導入



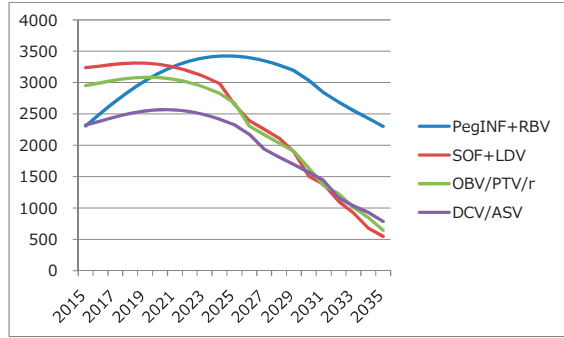
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

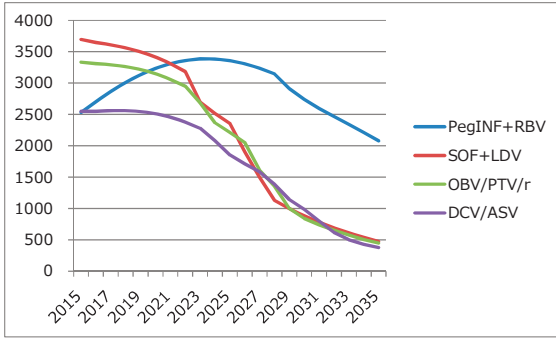
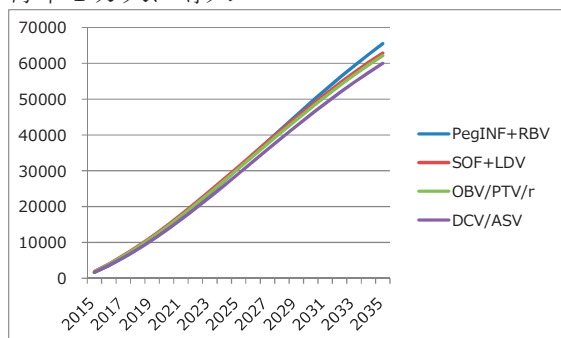
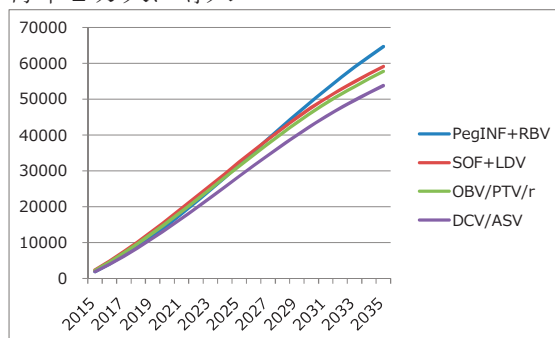


図5 C型肝炎関連医療費（累積） 単位：億円

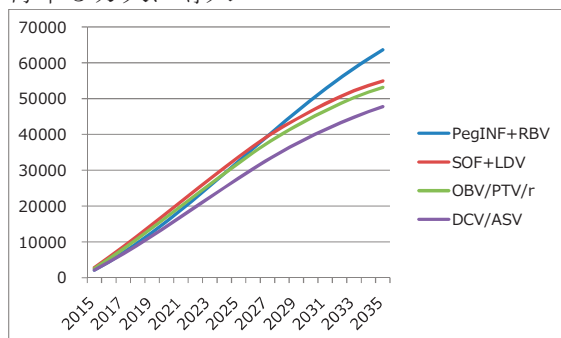
毎年1万人に導入



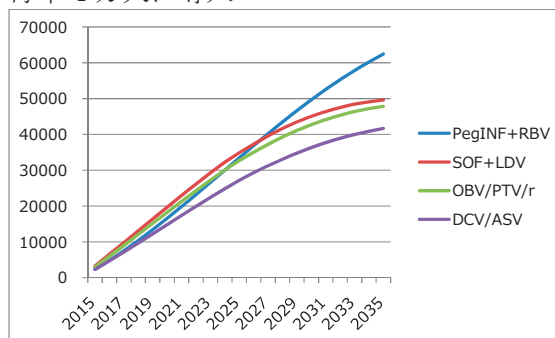
毎年2万人に導入



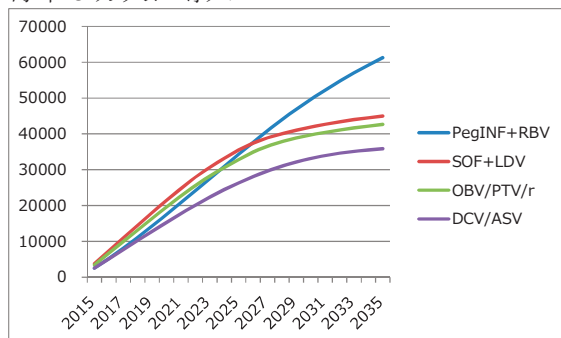
毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



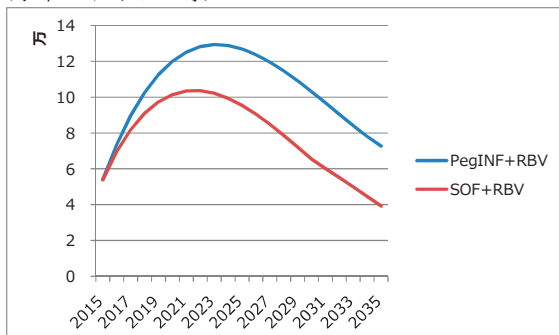
毎年5万人に導入



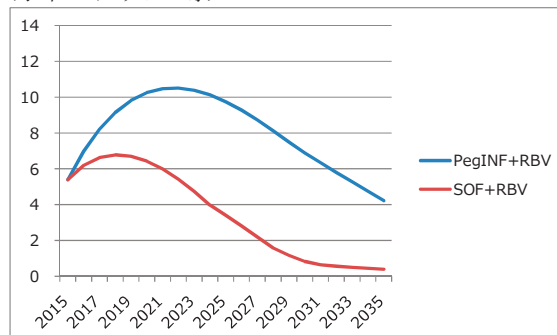
GT2 PegINF+RBV、SOF+RBV

図6 慢性肝炎患者数 (C型肝炎)

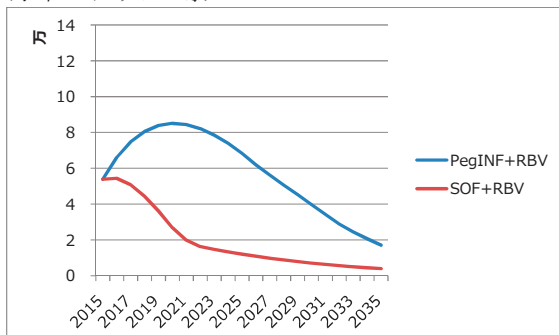
毎年1万人に導入



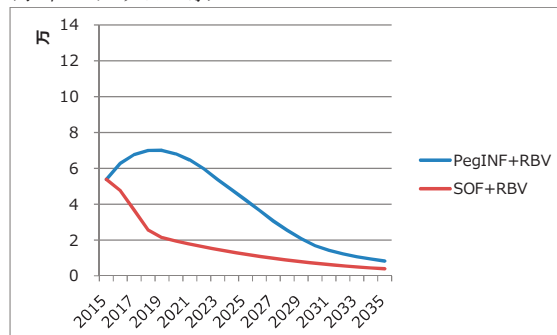
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

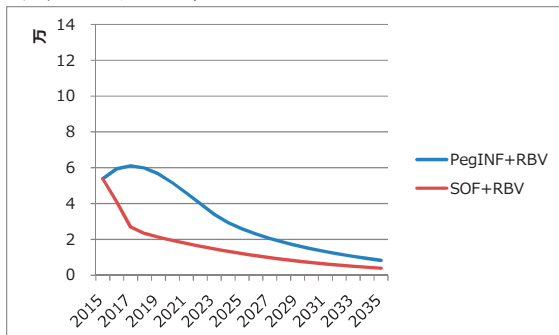
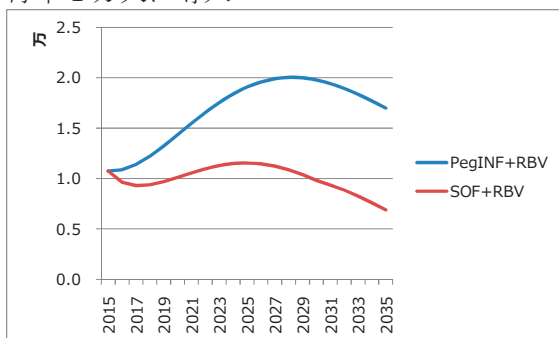
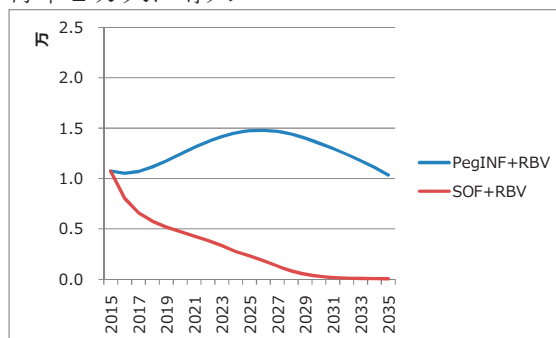


図7 肝硬変患者数（C型肝炎関連）

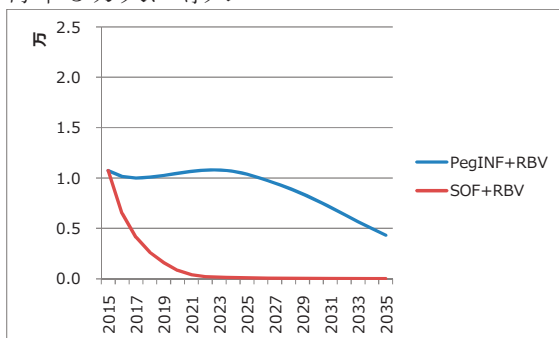
毎年1万人に導入



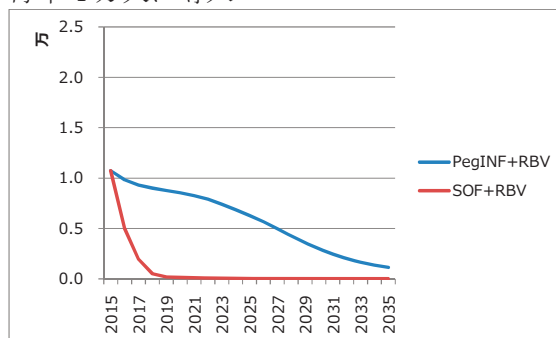
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

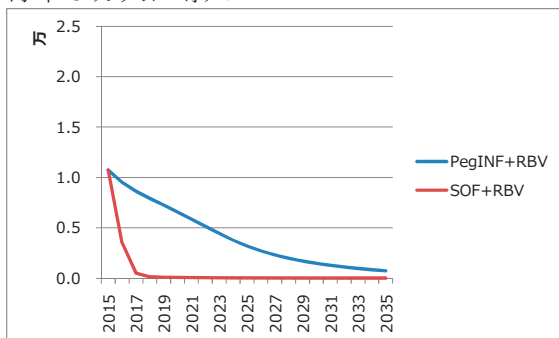
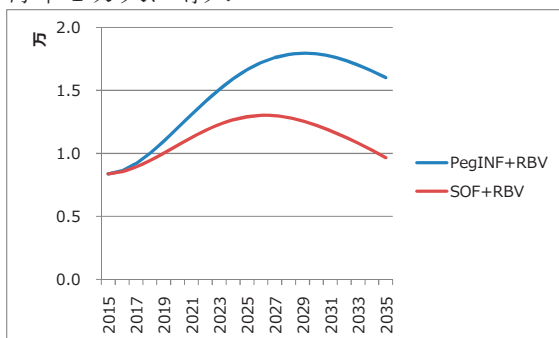
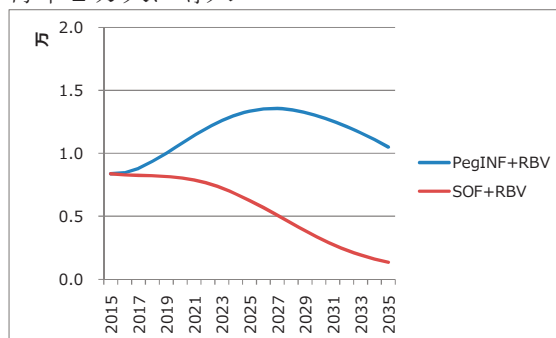


図8 肝がん患者数（C型肝炎関連）

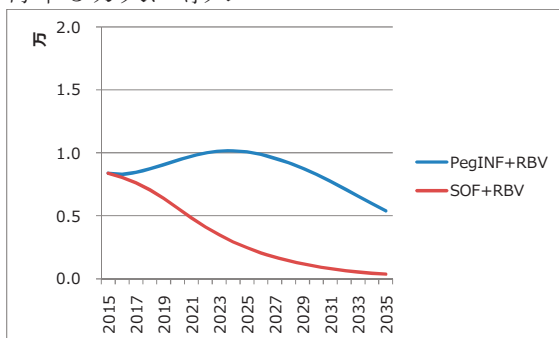
毎年1万人に導入



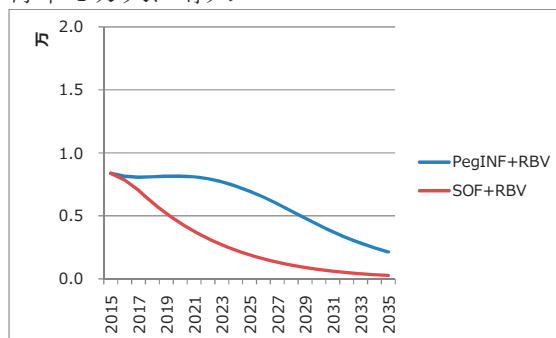
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

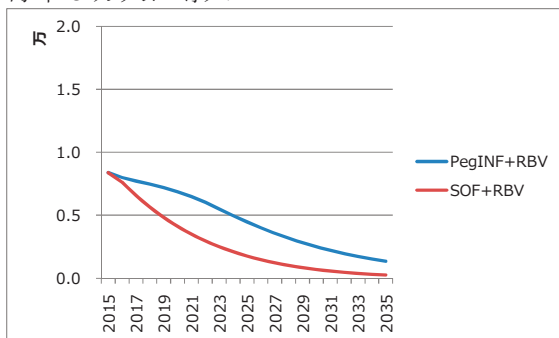
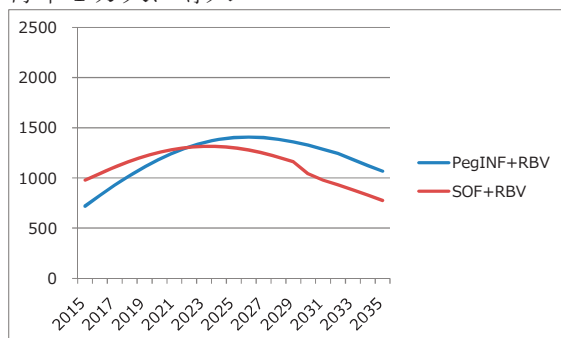


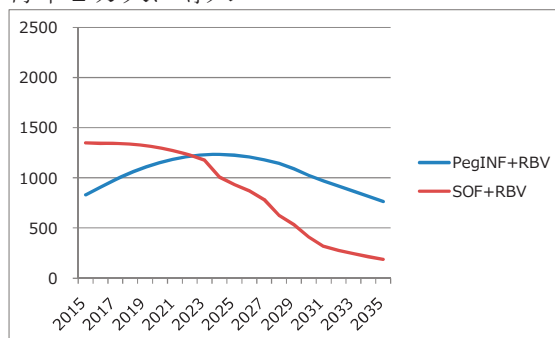


図9 C型肝炎関連医療費（単年度） 単位：億円

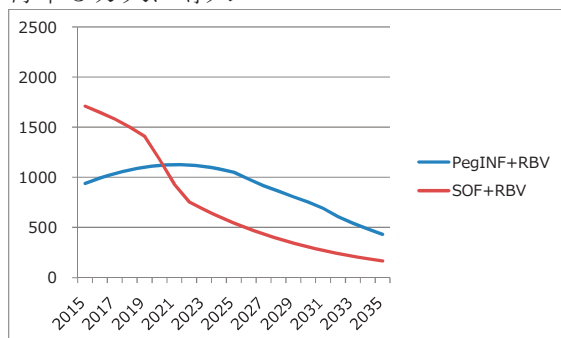
毎年1万人に導入



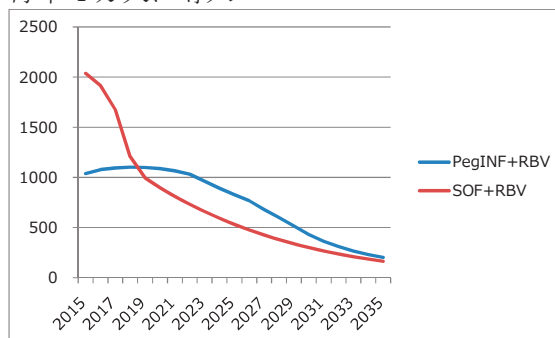
毎年2万人に導入



毎年3万人に導入



毎年4万人に導入



毎年5万人に導入

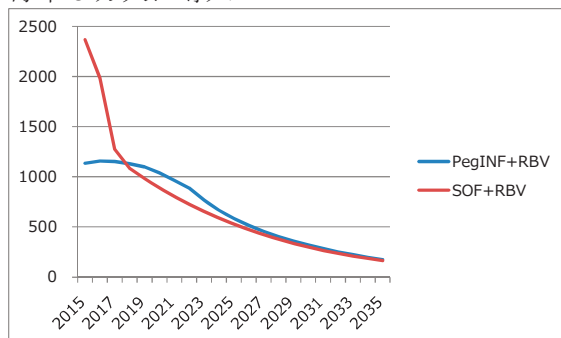
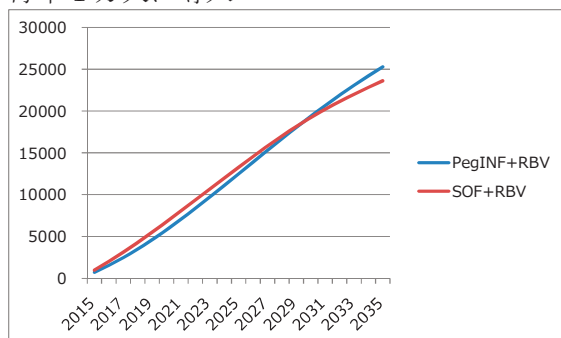
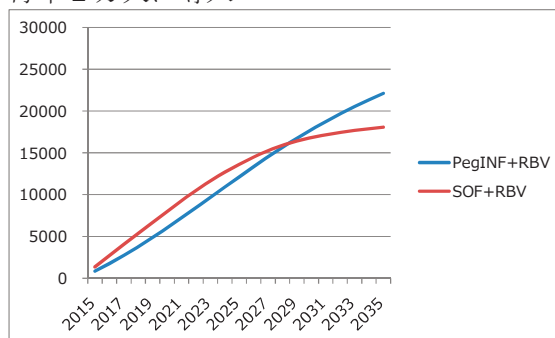


図 10 C型肝炎関連医療費（累積） 単位：億円

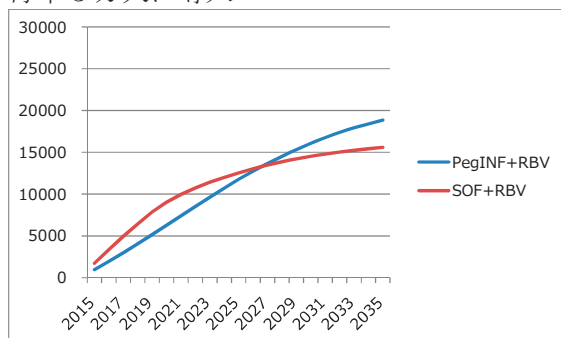
毎年 1 万人に導入



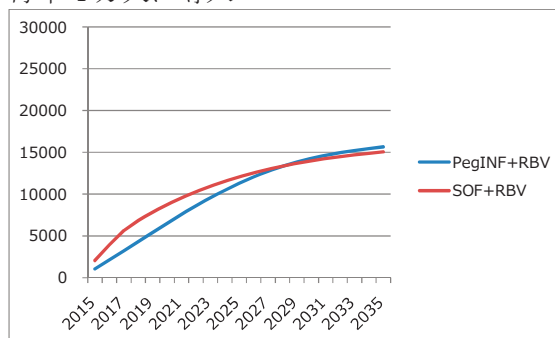
毎年 2 万人に導入



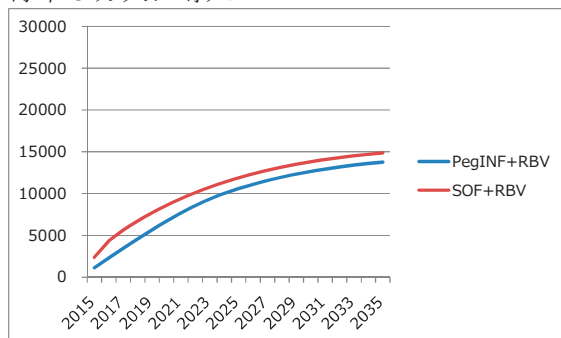
毎年 3 万人に導入



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
Bae SK, <u>Yatsushashi H</u> , Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H.	Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club.	Hepatol Res	Oct;4 4(10) :E	267-7 2	2014
Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, <u>Yatsushashi H</u> , Mizokami M.	Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial.	J Viral Hepat	Nov; 21(11)	762-8	2014
Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, <u>Yatsushashi H</u> , Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S.	Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. 2014.	Hepatol Res	Jun 24.	PMI D: 2496 1662	2014
Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, <u>Yatsushashi H</u> .	Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients.	Hepatology	Nov; 60(5)	1563- 70	2014

Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, <u>Yatsushashi H</u> , Fujiyama S, Imawari M.	Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study.	Mol Clin Oncol	May; 2(3)	349-355	2014
S K Bae, S Abiru, Y Kamohara, S Hashimoto, M Otani, A Saeki, S Nagaoka, K Yamasaki, A Komori, M Ito, H Fujioka, <u>H Yatsushashi</u> .	Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report.	Internal Medicine	Vol. 54 No. 7	771-775	2015
Yatsushashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M.	Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection.	Hepatol Res.	May 20. (in press)		2015
Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsushashi H.	Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study.	Hepatol Res.	May 7. (in press)		2015
Matsumoto A, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E.	Factors associated with the effect of interferon- $\alpha$ sequential therapy in order to discontinue nucleos(t)ide analogue treatment in patients with chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	Dec;4 5(12)	1195-202	2015
Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsushashi H.	Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma.	Intern Med.	54(7)	771-5	2015

Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi H.	Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response.	PLoS One.	10(6):e0129053		2015
Hashimoto S, Yatsuhashi 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Akazawa M</u> , Igarashi A, Yotsuyanagi H, <u>Hirao T</u> .	Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation	17th ISPOR	Amsterdam		2014
依田健志、五十嵐中、小林美亜、 <u>池田俊也</u> 、 <u>平尾智広</u>	我が国のウイルス性肝炎関連疾患にかかる医療費の分析	第 52 回日本医療・病院管理学会	東京		2014
依田健志、横山勝教、頼木麻里絵、鈴木裕美、 <u>平尾智広</u>	肝疾患診療連携拠点病院における B 型肝炎診療の実際について	第 73 回日本公衆衛生学会総会	宇都宮		2014
木村恭輔、 <u>赤沢学</u>	リウマチ治療における肝機能増悪リスクの薬剤疫学的検討	日本薬学会第 135 年会	神戸		2015
依田健志、 <u>平尾智広</u>	我が国のウイルス性肝炎における各病態間の年間移行確率と医療費の分析	第 85 回日本衛生学会学術総会	和歌山		2015

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		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, Yatsunami H	Retrospective survey for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies for rheumatoid with administrative data	ISPOR 19th Annual European Congress	Vienna, 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

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

厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業

【我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究】班 研究代表者 平尾 智広  
お問合せ先 担当者：平尾 智広 電話(代表)：087-891-2133  
(国立大学法人 香川大学医学部 人間社会環境医学講座公衆衛生学)



## 慢性肝疾患に罹患しておられる皆様へ

今回の私たちの研究に関心をお持ちくださったことを深く感謝申し上げます。

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

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

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

平尾 智広

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

研究事業名： 厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業

研究課題名：我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究

調査責任施設： 国立大学法人 香川大学医学部

部 署： 人間社会環境医学講座 公衆衛生学

調査責任者： 平尾 智広

お問合せ先： 担当 平尾 智広 電話(代表)：087-891-2133

(国立大学法人 香川大学医学部 人間社会環境医学講座公衆衛生学)

調 査 期 間：平成27年2月10日～平成27年3月31日

(当日消印有効)

A あなた自身、及び肝臓の病気について、お尋ねします。

以下の質問について、当てはまる番号に○を付けてください。

問 1. あなたの性別を教えてください。

1. 男性                  2. 女性

問 2. あなたの年齢を教えてください。

1. 10代                  2. 20代                  3. 30代                  4. 40代                  5. 50代  
6. 60代                  7. 70代                  8. 80代                  9. 90代以上

問 3. あなたの職業を教えてください。

1. 会社員                  2. 自営業                  3. パート・アルバイト  
4. 専業主婦・主夫        5. 学生                  6. 無職                  7. その他

問 4. あなたの病名は何と呼ばれていますか。

1. 慢性肝炎  
2. 肝硬変  
3. 肝がん  
4. キャリアー  
5. SVR（C型慢性肝炎でウイルス駆除例）  
6. 脂肪肝  
7. その他（                  ）

問 5. あなたの肝臓病の原因は何と呼ばれていますか。

1. B型ウイルス感染  
2. C型ウイルス感染  
3. 生活習慣（食事、飲酒）  
4. その他（                  ）

問 6. 1回の通院にかかる移動時間（片道）はどのくらいですか。

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

問 7. 1 回の通院にかかる交通費（片道）はどのくらいですか。

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

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

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

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

1. ある
2. ない
3. わからない

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

1. ある
2. ない
3. わからない

問 11. A l b (アルブミン) の値はいくらですか。

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

次ページへ続きます

問 12. 現在の治療は通院ですか，それとも入院ですか。

1. 通院
2. 入院
3. どちらでもない

問 13. 過去 1 年間で何回入院しましたか。

1. 1 回
2. 2 回
3. 3 回以上
4. 入院していない

問 14. 最近の通院頻度はどのくらいですか。

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

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

歩いて移動するとき、どの程度不便を感じていますか。

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

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

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

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

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

痛みや不快感は、どの程度ありますか。

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

不安やふさぎ込みは、どの程度ありますか。

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

次ページへ続きます

## B 仕事の生産性及び活動の障害について、お尋ねします。

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

問 1. 現在、お勤めしていますか？（報酬を伴う仕事をしている）

1. はい      2. いいえ

（「いいえ」の場合は、「いいえ」に○をつけ、問 6 にお進みください。）

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

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

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

\_\_\_\_\_ 時間

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

\_\_\_\_\_ 時間

問 4. 過去 7 日間、実際に働いたのは何時間ですか？

\_\_\_\_\_ 時間（「0 時間」の場合は、問 6 にお進みください。）



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

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

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

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

数字を○で囲む

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

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

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

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

数字を○で囲む

次ページへ続きます

## C あなたの健康状態について、お尋ねします。

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

問 1. 全体的にみて、過去1ヶ月間のあなたの健康状態はいかがでしたか。

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

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

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

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

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

問 4. 過去1ヶ月間に、体の痛みはどのくらいありましたか。

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

問 5. 過去1ヶ月間、どのくらい元気でしたか。

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

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

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

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

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

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

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

次ページへ続きます

過去 2 週間の間に、以下のようなことがどのくらいありましたか？

当てはまるものを一つ選んで○をつけてください。

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

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

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

アンケートは終了です。ご協力ありがとうございました。

## 主治医の先生方へのお願い

本アンケート調査にご協力いただける患者さんの、C型肝炎に対する治療の薬剤名、予定の治療期間について本用紙への記入をお願いします。該当する薬剤名の番号、予定の治療期間の番号に○の記入をお願いします。

### 治療法の薬剤名

1. ソホスブビル/リバビリン
2. レジパスビル/ソホスブビル
3. ダクラタスビル/アスナプレビル
4. バニプレビル/ペグインターフェロン+リバビリン
5. シメプレビル/ペグインターフェロン+リバビリン
6. テラプレビル/ペグインターフェロン+リバビリン
7. ペグインターフェロン+リバビリン
8. ペグインターフェロン単独
9. 従来型 IFN 治療
10. その他 (具体的に )

### 予定の治療期間

1. 12 週間
2. 24 週間
3. 48 週間
4. その他 (具体的に )

記入済の本用紙は、アンケート用紙、封筒などともに患者さんにお渡してください。  
本用紙は、患者さんが記入されたアンケートの 1 回目か 2 回目の用紙とともに回収させていただきます。

# C型肝炎患者さんの 病態と生活に関するアンケート調査

研究事業名：厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

研究課題名：「我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究  
（H26-肝政-一般-03）」（平尾班）

研究代表者 国立大学法人香川大学医学部人間社会環境医学講座公衆衛生学  
教授 平尾 智広

## お問合せ先（代表）

厚労科研平尾班分担研究者 調査担当：大東文化大学大学院スポーツ・健康科  
学研究科健康情報科学領域予防医学専攻 教授 杉森 裕樹 電話(代表)：  
0493-31-1558

（アンケート受取代行 バイオコミュニケーションズ㈱ 電話：045-470-0005（担当：柴山・加部・待寺）



はじめに、今回の私たちの研究にご協力していただけることを深く感謝申し上げます。この研究では、C型肝炎を患っておられる患者さんに、病気の状態と生活の状況をお尋ねした上で、その結果をまとめて集計、分析を行い、C型肝炎患者さんが、治療によりどのように生活が改善されるのかを明らかにしたいと考えています。C型肝炎の治療は長期間を要し、治療が終わった後も長期の観察が必要とされます。治療期間と、経過観察期間の患者さんの状況を詳しく把握するため、本アンケートは治療前と治療を開始してから12, 24, 36, 48週後にご回答していただく必要があります。ご負担をおかけすることを大変心苦しく思っております。しかし、一人ひとりのC型肝炎患者さんが、このアンケートにお答えいただくことで、今まであまり注目されていなかった、治療による体調や精神的な状態の変化を少しでも明らかにしたいと思っております。

本アンケート調査結果を国としてのC型肝炎対策に反映させることで、C型肝炎患者さんには、今よりもより良い毎日を送っていただくことを切に願っております。

平尾 智広  
杉森 裕樹

## 本アンケート全般に関する説明

- 本アンケート調査は、C型肝炎の患者さんに、ご協力をお願いしております。
- 本アンケートは、いつでも中断・撤回することができます。
- 本アンケートは無記名（名前を書かない）アンケート調査です。封筒とアンケート用紙には番号を振っておりますが、これは 5 回の時期に分けて繰り返しお答えいただいたアンケートを同一の方のものと認識するためのものであり、決して個人を特定するものではありません。
- 秘密の保護には万全を期していますので、ありのままを記入してください。
- 分からない質問や、答えにくい質問には、お答えいただく必要はありません。
- 記入に当たっては特に説明がない限り、あてはまるもの 1 つに  をつけてください。正解や誤答はありませんので、あなたの個人的な体験や経験、感想に基づいてお答えください。
- 本アンケートを記入するにあたって、質問事項を一読されてから記入されるようお願いします。
- 本アンケートにお答えいただきましたら、返送用封筒にお入れいただき、大東文化大学 杉森裕樹までご返送ください。

（アンケート受取代行はバイオコミュニケーションズ㈱を指定しております。）

研究事業名：厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

研究課題名：「我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究  
（H26-肝政-一般-03）」

分 担 研  
究：

「ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化と医療経済評価」

調査責任施設：大東文化大学スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域予防医学

調査協力施設：国立病院機構長崎医療センター、国立病院機構東広島医療センター、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構信州上田医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構東名古屋病院、国立病院機構嬉野医療センター、国立病院機構愛媛医療センター、国立病院機構東京病院、国立病院機構岩国医療センター、国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター、国立病院機構熊本医療センター、国立病院機構別府医療センター、国立病院機構まつもと医療センター松本病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療研究センター病院、国立国際医療研究センター国府台病院、東京大学附属病院、帝京大学附属病院

調査責任者：杉森 裕樹

お問合せ先：担当 杉森 裕樹 電話(代表)：0493-31-1558

(大東文化大学大学院スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域 予  
防医学専攻 教授)

解析担当：杉森 裕樹

調査期間：平成27年4月（承認日）～平成28年3月 調査票回収方法：すべての調査票のご記入後、同封の返信用封筒にて郵送をお願いします。

## 質問票に関する説明

質問票は下記の5回分が入っています。それぞれのタイミング（治療前と治療を開始してから12, 24, 36, 48週後）で質問票を記入し、同封の封筒にてポストに投函くださいますようお願いいたします。

	アンケートの名称	アンケート用紙
1回目	治療開始前	白色
2回目	治療開始から12週後（約3ヵ月後）	緑色
3回目	治療開始から24週後（約6ヵ月後）	黄色
4回目	治療開始から36週後（約9ヵ月後）	ピンク色
5回目	治療開始から48週後（約1年後）	水色

## アンケート回答スケジュール

2015 年(平成 27 年)

4 月							5 月							6 月							
日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	
			1	2	3	4						1	2			1	2	3	4	5	6
5	6	7	8	9	10	11	3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	
12	13	14	15	16	17	18	10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	
19	20	21	22	23	24	25	17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	
26	27	28	29	30			24	25	26	27	28	29	30	28	29	30					
							31														

7 月							8 月							9 月							
日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	
			1	2	3	4							1			1	2	3	4	5	
5	6	7	8	9	10	11	2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	
12	13	14	15	16	17	18	9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	
19	20	21	22	23	24	25	16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	
26	27	28	29	30	31		23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30				
							30	31													

10 月							11 月							12 月							
日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	
				1	2	3	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	5	
4	5	6	7	8	9	10	8	9	10	11	12	13	14	6	7	8	9	10	11	12	
11	12	13	14	15	16	17	15	16	17	18	19	20	21	13	14	15	16	17	18	19	
18	19	20	21	22	23	24	22	23	24	25	26	27	28	20	21	22	23	24	25	26	
25	26	27	28	29	30	31	29	30						27	28	29	30	31			

2016 年(平成 28 年)

1 月							2 月							3 月							
日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	
					1	2			1	2	3	4	5	6			1	2	3	4	5
3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	6	7	8	9	10	11	12	
10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	13	14	15	16	17	18	19	
17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	20	21	22	23	24	25	26	
24	25	26	27	28	29	30	28	29						27	28	29	30	31			
31																					

4 月							5 月							6 月							
日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	
					1	2	1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4	
3	4	5	6	7	8	9	8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11	
10	11	12	13	14	15	16	15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18	
17	18	19	20	21	22	23	22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25	
24	25	26	27	28	29	30	29	30	31					26	27	28	29	30			

7 月							8 月							9 月							
日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	
					1	2			1	2	3	4	5	6					1	2	3
3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10	
10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17	
17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24	
24	25	26	27	28	29	30	28	29	30	31				25	26	27	28	29	30		
31																					

10 月							11 月							12 月							
日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土	
						1			1	2	3	4	5					1	2	3	
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10	
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17	
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	18	19	20	21	22	23	24	
23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30				25	26	27	28	29	30	31	
30	31																				

アンケート1回目

治療開始前にお答えください



問 A-7-2. 過去 1 年以内の C 型肝炎の検査や治療の為の通院頻度はどのくらいですか

- |                                            |                                         |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1. 1 週間に 1 回かそれ以上 | <input type="checkbox"/> 2. 2 週間に 1 回程度 |
| <input type="checkbox"/> 3. 1 か月に 1 回程度    | <input type="checkbox"/> 4. 2 か月に 1 回程度 |
| <input type="checkbox"/> 5. 3 か月に 1 回程度    | <input type="checkbox"/> 6. 半年に 1 回程度   |
| <input type="checkbox"/> 7. 1 年に 1 回程度     | <input type="checkbox"/> 8. 通院していない     |

問 A-7-3. あなたは今までに C 型肝炎に対するインターフェロン治療を受けたことがありますか

1. インターフェロン治療を受けたことがある
2. インターフェロン治療を受けたことがない
3. わからない

問 A-7-4. 問 A-7-3 でインターフェロン治療を受けたことがあると答えた方にお尋ねします

問 A-7-4-1. 今まで受けたインターフェロン治療の治療回数を教えてください

1. 1 回                      2. 2 回                      3. 3 回以上
4. わからない

問 A-7-4-2. 最後の（直近の）インターフェロン治療はいつ受けましたか

1. 1 年以内                      2. 1～3 年前                      3. 3～5 年前
4. 5～10 年前                      5. 10 年以上前                      6. わからない

問 A-7-4-3. 最後の（直近の）インターフェロン治療の治療期間を教えてください

1. 6 か月以内                      2. 6 か月～1 年                      3. 1～2 年
4. 2 年以上                      5. わからない

次ページへ続きます



問 A-8. 各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角（□）1つに✓印をつけてください。

問 A-8-1. 移動の程度

- 1. 歩き回るのに問題はない
- 2. 歩き回るのに少し問題がある
- 3. 歩き回るのに中程度の問題がある
- 4. 歩き回るのにかなり問題がある
- 5. 歩き回ることができない

問 A-8-2. 身の回りの管理

- 1. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
- 2. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
- 3. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
- 4. 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
- 5. 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

問 A-8-3. ふだんの活動（例：仕事、勉強、家族・余暇活動）

- 1. ふだんの活動を行うのに問題はない
- 2. ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- 3. ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- 4. ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- 5. ふだんの活動を行うことができない

問 A-8-4. 痛み / 不快感

- 1. 痛みや不快感はない
- 2. 少し痛みや不快感がある
- 3. 中程度の痛みや不快感がある
- 4. かなりの痛みや不快感がある
- 5. 極度の痛みや不快感がある

問 A-8-5. 不安 / ふさぎ込み

- 1. 不安でもふさぎ込んでもいない
- 2. 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
- 3. 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- 4. かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 5. 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

問 A-8-6. 自由記載欄（ご自由にご記入ください）

[ ]

次ページへ続きます

## B あなたの健康状態について、お尋ねします。

このアンケートはあなたがご自分の健康をどのように考えているかをおうかがいするものです。あなたが毎日をどのように感じ、日常の活動をどのくらい自由にできるかを知るうえで参考になります。お手数をおかけしますが、何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

問 B-1 以下のそれぞれの質問について、いちばんよくあてはまるものに○印をつけてください。

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

最高に 良い	とても 良い	良い	あまり 良くない	良くない	ぜんぜん 良くない
1	2	3	4	5	6

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

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

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

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

問 B-1-4. 過去1ヶ月間に、体の痛みはどのくらいありましたか。

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

問 B-1-5. 過去1ヶ月間、どのくらい元気でしたか。

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

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

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

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

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

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

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

次ページへ続きます

問 B-2. 過去 2 週間の間に、以下のようなことがどのくらいありましたか？

当てはまるものを一つ選んで○をつけてください。

(記入例)	常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
例. 新しくなった病院の受付はわかりにくいと思うことがどのくらいありましたか？	1	○ 2	3	4	5	6	7

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

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

ご協力ありがとうございました。

本調査票は同封の返信用封筒に入れて、本調査用紙および返信用封筒にも無記名の状態でご郵送ください。

3回目（24週）、4回目（36週）、5回目（48週）は、2回目（12週）と同じ内容