

ウイルス性肝炎治療後の長期フォローアップに関する経済評価

研究分担者：後藤 励 慶應義塾大学 大学院 経営管理研究科 教授
研究協力者：沢口 絵美子 慶應義塾大学 大学院 健康マネジメント研究科

研究要旨：我が国においてはこれまでウイルス性肝炎のスクリーニングや抗ウイルス療法の効果に対する費用効果分析は行われてきたものの、治療後の長期フォローアップに関する経済評価を行った研究成果は乏しい。そこで、ウイルス性肝炎治療後のサーベイランスと受診継続に対する費用効果分析を行うこととした。令和4年度はC型肝炎については治療後における肝癌サーベイランスの費用対効果を検討することとした。費用効果分析に向けて、モデルの構築とデータ収集を行った。

A. 研究目的

ウイルス性肝炎（C型肝炎、B型肝炎）は国内最大級の感染症といわれ、慢性化すると肝硬変・肝癌といった重篤な疾患の原因となるため、積極的なスクリーニングが行われている。近年、我が国では新規感染は減少し、持続感染者は少なくなりつつある一方で、感染を知らないまま、あるいは感染を知らずに受診しない患者が存在する。ウイルス性肝炎の治療目標はウイルス排除だが、治療によりウイルスを排除した後も肝発癌リスクが報告されており、継続した肝癌サーベイランスが必要とされている。

これまで、日本においてはウイルス性肝炎のスクリーニングや抗ウイルス薬の効果に対する費用効果分析は行われてきたものの、治療後の長期フォローアップに関する経済評価を行った研究成果は乏しい。そこで、ウイルス性肝炎治療後のサーベイランスと受診継続に対する費用効果分析を行うこととした。

令和4年度はC型肝炎に焦点を当て、C型肝炎の治療後における肝癌サーベイランスの費用対効果を検討することとした。

HCVに感染すると約7割が慢性化し肝硬変・肝癌に進展するリスクがある。抗ウイルス療法によりHCVは排除可能になり、治療により発癌率は低下するものの、

Sustained Virological Response (SVR) 達成後の肝発癌リスクが報告されている¹⁾。そのため、SVR達成例に対して継続的な肝癌サーベイランスを行うことが推奨されている。韓国の報告では、肝癌サーベイランスの定期的な実施により重症化を予防することで肝癌罹患及び肝関連死を減らす可能性があるという報告がある²⁾。

このように、肝癌サーベイランスが効果的だというエビデンスが一定程度見られるが、サーベイランスを実際に行う際にはその費用対効果が重要である。

国内におけるSVR達成例に対するサーベイランスの費用効果分析を行った研究はまだない。そこで、SVR達成後の肝癌サーベイランス継続の費用効果分析を実施し検討することとした。

B. 研究方法

C型肝炎およびC型肝炎肝硬変の抗ウイルス療法後にSVRを達成した患者コホートに対し、分析期間を生涯として、公的資金支払者の立場からサーベイランス有無について増分費用効果比（Incremental Cost Effectiveness Ratio :ICER）をアウトカムとして、費用効果分析を行うこととした。効果指標は、生存年数とQOL(quality of life)の両方を考慮したQALY(quality-

adjusted life years)を用いた。

対象者の自然史を表現するためにマルコフモデルを構築した。マルコフモデルの構築に際しては先行研究およびC型肝炎、肝硬変・肝癌に関する国内ガイドライン^{1,3,4)}を参考に行った。割引は国内ガイドラインに従い、費用・効果ともに2%とすることとした。ソフトウェアはTreeAge Pro 2022, Williamstown, MAを用いた。表1に費用効果分析の枠組みを示す。

評価対象技術	肝癌サーベイランス (SVR達成例に対する年2回のエコー、血液検査、健康指導など)
対象集団	SVR達成患者 (サーベイランスあり)
比較対象	SVR達成患者 (サーベイランスなし・脱落)
評価方法	モデル分析 (マルコフモデル)
分析の立場	公的医療費支払者の立場
アウトカム指標	増分費用効果比 (incremental cost effectiveness ratio: ICER)
分析期間	SVR後 (65歳) ~ 生涯
割引	費用、効果とも2%

表1：費用効果分析の枠組み

C. 研究結果

C型肝炎治療後の長期フォローアップに関して費用効果分析に向けて、モデルの構築と分析に必要なデータ収集を行った。

1. マルコフモデル

マルコフモデルのSVR達成後におけるStateは肝炎・肝硬変・肝癌・肝関連死の4つを設定することとした (図1・2)。

マルコフモデル

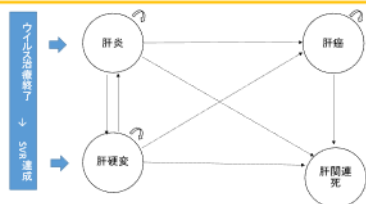


図1：マルコフモデル

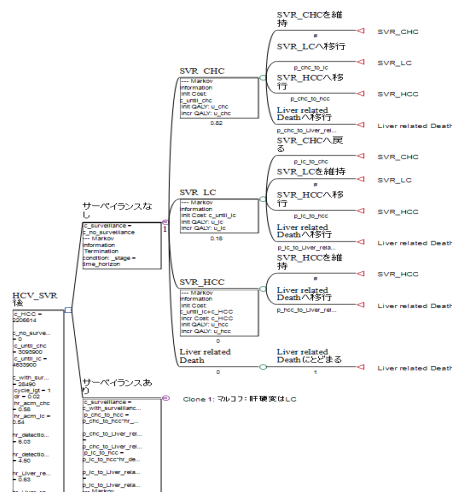


図2：TreeAgeにおけるマルコフモデル

2. 遷移確率

基本分析で用いる各State間の遷移確率を表1に示した。サーベイランスによる効果はSohn, Wらの報告¹⁾におけるハザード比と基本分析で用いた遷移確率を乗して算出することとした (表2)。

遷移確率の設定

変数	基本分析	Reference
肝炎→肝癌	0.0017	Tada.2021 60代男女平均
肝炎→肝癌	0.0062	Tada.2021 60代男女平均
肝硬変→肝炎	0.1032	Tada.2021 60代男女平均
肝硬変→肝癌	0.0250	Tada.2021 60代男女平均
肝炎→肝関連死	0.013	Tada.2016 5年目まで
肝硬変→肝関連死	0.000	Tada.2016 5年目まで

サーベイランスによる効果	HR	Reference
肝炎における肝癌検出	6.03	Sohn, W. 2022
肝硬変における肝癌検出	4.05	Sohn, W. 2022
肝炎における肝関連死亡	0.63	Sohn, W. 2022
肝硬変における肝関連死亡	0.54	Sohn, W. 2022

表2：遷移確率の設定

遷移確率として使用を検討中の主な文献を次に示す。

Sohn, W., et al. Clin Mol Hepatol 28(4): 851-863. ¹⁾

Tada, T., et al. JGH Open 6(7): 462-469. ⁴⁾

Tada, T., et al. Liver Int 36(6): 817-826. ⁵⁾

3. 費用と QOL 値

費用は先行研究の項目を参考にして、2022 年時点の診療報酬点数をインプットすることとした。QOL 値と遷移確率は先行研究から引用しモデルにインプットする。

4. 肝癌罹患率及び肝関連死亡率、自然死の設定

肝癌罹患率及び肝関連死亡率は先行研究より適切なものを選定し、経時的な変化が反映できるようにインプットすることとした。

自然死の設定は、令和 3 年簡易生命表を用いることとした。

5. ICER

パラメータの設定状況により ICER は負の値 (Dominant) で示されたり、あるいは Dominated で示されたりため、現時点で ICER は算出できていない。

D. 考察

1. モデルの妥当性

先行研究において、C 型肝炎のマルコフモデルは SVR を単独 State として QOL 値が設定されているものが多くみられるが、本研究では臨床研究の報告を踏まえて肝予備脳を考慮したモデルを独自で構築した (図 3・4)。

マルコフモデルの検討

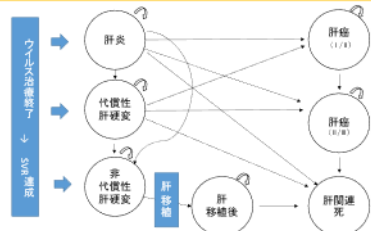


図 3 : マルコフモデルの検討①

マルコフモデルの検討

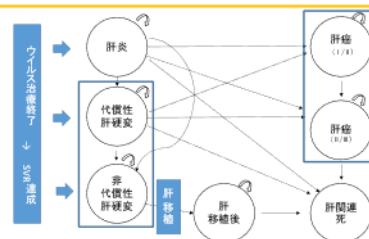


図 4 : マルコフモデルの検討②

本モデルの妥当性については、シミュレーション結果と肝臓専門医の意見を踏まえて再検討が必要である。

2. インプットするパラメータの妥当性

インプットする各パラメータは先行研究より、構築したマルコフモデルに合致するものを選択することとした。これについてもシミュレーション結果と専門医の意見を踏まえて調整が必要である。

3. 肝癌発生率

肝癌発生率の設定が本研究の結果に及ぼす影響が高いと考えられるため、先行研究からデータを用いるにあたっては肝臓専門医と協議のうえ慎重に設定する必要がある。現状、SVR 達成例に関する肝癌発生率を検討した研究では、インターフェロン (INF) 治療によるものが多いものの、ここ数年で INF フリー治療による予後をみた臨床成績が報告されている。そのため、最新の情報を注視しつつ、肝臓専門医の意見をきいて妥当性の高い数値を用いてシミュレーションを行う必要がある。

E. 結論

現時点で明確な ICER が得られていないため、C 型肝炎治療後の肝癌サーベイランスの費用対効果は不明である。さらなるシミュレーションの精緻化が必要である。

参考文献

1. C型肝炎診療ガイドライン作成委員会 (編). (2022年5月). C型肝炎治療ガイドライン (第8.1版). 日本肝臓学会
2. Sohn W, Kang D, Kang M, Guallar E, Cho J, Paik YH. Impact of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance on the prognosis in patients with chronic liver disease. Clin Mol Hepatol. 2022;28(4):851-863.
3. 日本消化器病学会・日本肝臓学会. 肝硬変診療ガイドライン 2020 (改訂第3版)
4. 日本肝臓学会. (2015年). 肝がん白書 (平成27年度). 日本肝臓学会
5. Tada T, Kumada T, Matono T, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response: The impact of a hepatologist on surveillance. JGH Open. 2022;6(7):462-469.
6. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. Liver Int. 2016;36(6):817-826.

F. 政策提言および実務活動

なし

G. 研究発表

1. 発表論文
なし
2. 学会発表
なし

3. その他

なし

H. 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