

## C型肝炎治療後の長期フォローアップに関する費用効果分析

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：**C型肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩と普及により、高率で体内からのウイルス排除が可能になった。一方で、ウイルス学的著効（Sustained Virological Response：SVR）達成後も肝がん発生リスクが指摘されており、長期間にわたってフォローアップを行うことが推奨されている。そこで、C型慢性肝炎及びC型肝硬変治療後の肝がんサーベイランス継続について費用効果分析を行うこととした。SVR達成患者の仮想コホートを慢性肝炎・代償性肝硬変・非代償性肝硬変の3つの状態に分け、肝がん（早期）、肝がん（進行期）、死亡に遷移するマルコフモデルの状態遷移図を構築した。先行研究などから得られる遷移確率・費用・QOL値、サーベイランス効果として報告されているハザード比を用いてモデル分析を実施した。分析の結果、増分費用効果比は約650万円/QALYから約135万円/QALYの間をとるのではないかと考えられた。一元感度分析の結果、C型慢性肝炎で抗ウイルス療法が実施されSVR達成後の状態の発がん率及び死亡率がICERに大きく影響を与えること示唆された。

### A. 研究目的

近年、C型肝炎に対する抗ウイルス療法は進歩し95%以上の方がウイルス学的著効（Sustained Virological Response：SVR）を達成できるようになった。抗ウイルス療法後のSVR達成例では肝発がんリスクが低下することが知られるようになってきた。一方で、SVR達成後の肝発がんリスクが一定程度残っていることが報告されている<sup>1)</sup>。そのため、SVR達成例に対しても継続的な肝がんサーベイランスを行うことが推奨されている。

肝がん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がん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<sup>2)</sup>。また、肝硬変例に対する肝がんサーベイランス効果をみたメタアナリシスの結果<sup>3)</sup>において、肝がんサーベイランスの継続は肝がんの早期発見、生存率向上に寄与していると報告されている。

国内におけるSVR達成例に対する肝がん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達成後の肝がん

サーベイランスの有無について費用効果分析を実施し医療経済評価を検討することとした。

### B. 研究方法

C型肝炎およびC型肝硬変の抗ウイルス療法後にSVRを達成した仮想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肝がんサーベイランスを評価対象技術、サーベイランスなしを比較対照技術として費用効果分析を行うこととした。アウトカム指標は増分費用効果比（Incremental Cost Effectiveness Ratio：ICER）及び増分生存年とした。ICERの効果指標には、生存年数とQOL（Quality of Life）を考慮した質調整生存年（Quality-Adjusted Life Years：QALY）を用いることとした。

対象集団の自然経過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・肝がんに関する国内ガイドライン<sup>1) 4) 5)</sup>、専門医の意見を参考に状態遷移図の作

成を行った。モデル開始年齢は抗ウイルス療法を受ける人の平均的な年齢を考慮して65歳と仮定し、肝炎治療医療費助成制度の助成申請数をもとに各状態の初期確率を設定した。1サイクルは1年とし、割引は中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン<sup>6)</sup>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。

### 1. マルコフモデル

図1に自然経過の状態遷移図を示す。

マルコフモデル(サーベイランスなし)

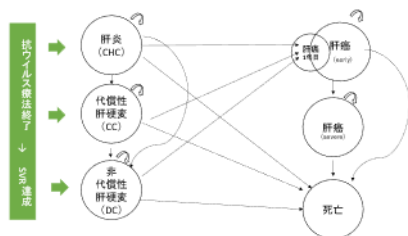


図1：状態遷移図

SVR達成後の仮想患者コホートは、肝炎(CHC)・代償性肝硬変(CC)・非代償性肝硬変(DC)の3つからモデルに入り、肝がん(早期1年目)・肝がん(早期)・肝がん(進行期)・死亡へ進行するモデルを構築した。

### 2. 遷移確率・費用・QOL値の設定

基本分析で用いた各パラメータを表1・2・3に示す。

初期確率		Ref.
慢性肝炎 (CHC)	0.80	R4 肝炎治療医療費助成申請数
代償性肝硬変 (CC)	0.16	
非代償性肝硬変 (DC)	0.04	
遷移確率		
CHC から CC へ	0	Kaneko S. 2022
CHC から DC へ	0	
CHC から HCC (1年目) へ	0.0067	
CHC から肝関連死へ	age	R3 簡易生命表を採用
CC から CHC へ戻る	0	Kaneko S. 2022
CC から DC へ	0.006	Igarashi A. 2019
CC から HCC (1年目) へ	0.0323	Kaneko S. 2022

CC から死亡へ	0.05	肝硬変ガイドライン
DC から CC へ戻る	0.41	Atsukawa 2022
DC から HCC (1年目) へ	0.05	肝硬変ガイドライン
DC から死亡へ	0.030	
HCC (早期) から HCC (進行期) へ	0.193	肝がん白書 2022
HCC (早期) から死亡へ	0.021	
HCC (進行期) から死亡へ	0.055	

表1：初期確率と遷移確率

QOL 値		Ref.
C型慢性肝炎 (CHC)	0.864	Sugimori
代償性肝硬変 (CC)	0.774	H. 2022 (60代)
非代償性肝硬変 (DC)	0.665	
肝がん (early)	0.838	Kaishima
肝がん (severe)	0.751	T. 2018

表2：QOL値

初期費用	(JPY)	Ref.
C型慢性肝炎 (CHC) まで	3,080,000	肝がん白書 2022
代償性肝硬変 (CC) まで	4,620,000	
非代償性肝硬変 (DC) まで	5,140,000	
年間医療費		
C型慢性肝炎 (CHC)	47,030	Igarashi A. 2019
代償性肝硬変 (CC)	68,902	
非代償性肝硬変 (DC)	958,755	
肝がん (1年目)	500,000	肝がん白書 2022 より外科のみを想定
肝がん (早期)※2年目以降再発なし	0	assume
肝がん (進行期)	2,206,614	Igarashi A. 2019
サーベイランス費用		
サーベイランス (1回)	26,210	R4 診療報酬点数表
画像診断※肝がん初発以降 (1回)	10,100	

表3：費用

### 3. サーベイランス効果のハザード比

本研究ではサーベイランスによる効果として報告されているハザード比を基本分析で用いた遷移確率を乗じて算出することとした。

分析1として、Sohn, W. らの報告<sup>1)</sup>のハザード比(表4)を用いた。

CHC における肝がん検出	6.03
肝硬変における肝がん検出	4.50
CHC における肝関連死抑制	0.63
肝硬変における肝関連死抑制	0.55

表 4 : ハザード比 (Sohn, W. 2022)

分析 2 としてメタアナリシス<sup>2)</sup>で統合された値(表 5)を用いた。

肝硬変における肝がん検出	1.86
肝硬変における全死亡抑制	0.67

表 5 : ハザード比 (Singal, 2022)

### C. 研究結果

分析 1 の結果、ICER は 6, 493, 434 円/QALY で、増分生存年は 2.54 年であった。不確実性を考慮するため一元感度分析を実施した結果を図 2 に示す。

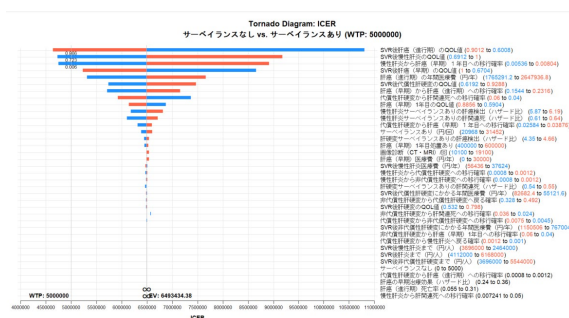


図 2 : 一元感度分析 (分析 1)

影響の大きかったパラメータは上位から順に「肝がん(進行期)の QOL 値」、「CHC の QOL 値」、「CHC から肝がん(早期 1 年目)への遷移確率」であった。

分析 2 の結果、ICER は 1, 349, 285 円/QALY で、増分生存年は 4.1 年であった。一元感度分析の結果を図 3 に示す。

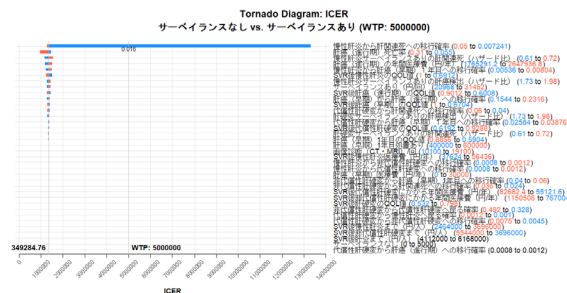


図 3 : 一元感度分析 (分析 2)

結果に大きく影響を与えるパラメータは「CHC から死亡への遷移確率」であった。

### D. 考察

本研究ではサーベイランスによる効果として報告されているハザード比を基本分析で用いた遷移確率と乗じ、肝がんサーベイランスを実施した場合の遷移確率を変化させることで、費用対効果の検討を行った。分析 1 と 2 の結果をみると、採用するハザード比により ICER が異なる値をとるものの、日本で費用効果分析に用いられる基準値の範囲内に入っていた。

#### 1. ICER の解釈

分析 1 において ICER は約 650 万円/QALY で、分析 2 では約 135 万/QALY であった。国内における費用対効果制度で用いられている基準値を 500 万円/QALY とすると、分析 1 では費用対効果に優れるとは言えない可能性がある。他方、抗がん剤などの配慮が必要な評価対象技術を考慮する場合の基準値は 750 万円/QALY とされている。本研究は肝がん検出および発生リスク抑制のハザード比を係数としている観点から、750 万円/QALY を基準として解釈できる可能性もある。

基本分析に用いるパラメータ及びハザード比の採用については、さらに精査を行い、ICER がとり得る値を頑健にする必要がある。

#### 2. QOL 値の妥当性

分析 1 の一元感度分析の結果、影響の大

きいパラメータに QOL 値が示された。QOL 値はもともと不確実性が高いパラメータであるため、感度分析から除外して解釈するという考え方もある。

本研究における QOL 値は発がん前の状態では Sugimori らの報告<sup>7)</sup>を採用し、発がん後は Kaishima らの報告<sup>8)</sup>をインプットした。これらの報告はいずれも国内の調査結果であるが、非 SVR 例の QOL 値であるため、妥当性を検証する必要がある。また、Sugimori らの報告<sup>7)</sup>は EQ-5D-5L、Kaishima らの報告<sup>8)</sup>は EQ-5D-3L を用いている。

先行研究においては、SVR は 1 つの状態として独立し QOL 値に 1 に近い値のものが多く採用されてきた。本研究では、SVR 後であっても肝臓の繊維化状況が考慮されておらず、必ずしも臨床像を反映しているとは言えないと考えたが、各状態の QOL 値として採用できるデータが得られなかったため、非 SVR の報告を採用することとした。

増分効果に大きく影響を与えている可能性があるため、採用の妥当性についてさらに検討する必要がある。

### 3. 脱落率とシナリオ分析

本研究では肝がんサーベイランスの脱落率を考慮せず、100%継続受診することを想定している。しかし、実臨床では一定の割合で脱落が発生する。脱落率をシミュレーションに含めると、増分費用・増分効果ともに減少することが予想される。

基本分析の結果が定まった際には、脱落率を考慮し、CHC の中でもフォーカスすべき対象集団の絞り込みについてシナリオ分析を検討したい。

## E. 結論

分析 1 において ICER は約 650 万円/QALY で、分析 2 では約 135 万/QALY であったため、この間の値をとると予想される。本分析に採用しているパラメータのなかでも特にハザード比、QOL 値についてさらなる精査が必要

である。

## 参考文献

1. 肝炎診療ガイドライン作成委員会(編). (2023年1月). C型肝炎治療ガイドライン(第8.2版). 日本肝臓学会
2. Sohn, W., D. Kang, M. Kang, E. Guallar, J. Cho and Y. H. Paik (2022). "Impact of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance on the prognosis in patients with chronic liver disease." *Clin Mol Hepatol* 28(4): 851-863.
3. Singal, A. G., E. Zhang, M. Narasimman, N. E. Rich, A. K. Waljee, Y. Hoshida, J. D. Yang, M. Reig, G. Cabibbo, P. Nahon, N. D. Parikh and J. A. Marrero (2022). "HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis." *J Hepatol* 77(1): 128-139.
4. 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)
5. 日本肝臓学会. (2015年). 肝がん白書(平成27年度). 日本肝臓学会
6. 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第3版
7. Sugimori, H., M. Hirao, A. Igarashi, H. Yatsunami, S. Ikeda, N. Masaki, H. Yotsuyanagi, T. Yoda, T. Odajima, T. Takura and T. Hirao (2022). "Health state utilities of patients with hepatitis B and C and hepatitis-related conditions in Japan." *Sci Rep* 12(1): 17139.
8. Kaishima, T., T. Akita, M. Ohisa, K. Sakamune, A. Kurisu, A. Sugiyama, H. Aikata, K. Chayama and J. Tanaka (2018). "Cost-effectiveness analyses

of anti-hepatitis C virus treatments using quality of life scoring among patients with chronic liver disease in Hiroshima prefecture, Japan." Hepatol Res 48(7): 509-520.

**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**

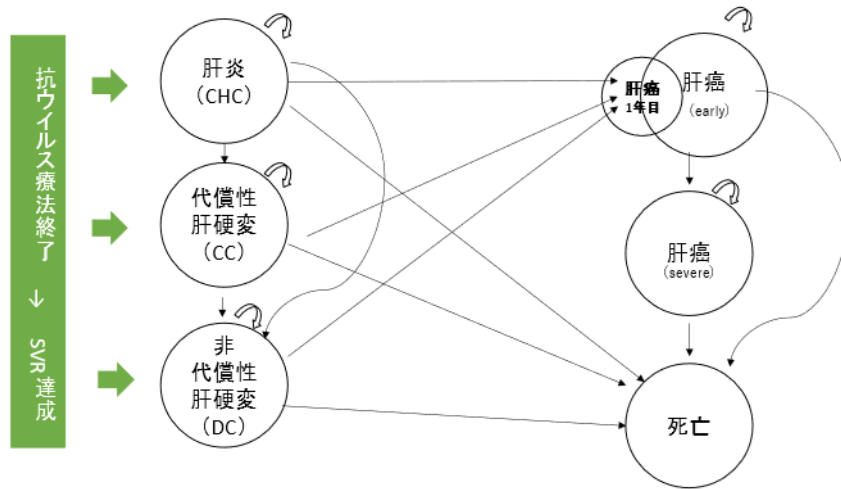
なし

**3. その他**

なし

図 1 : 状態遷移図

マルコフモデル(サーベイランスなし)



5

図 2 : 一元感度分析 (分析 1)

