

C型慢性肝炎に対する戦略的インターフェロン療法に関する社会経済的評価

最近の調査によれば、我が国における肝臓癌による死亡者数は27,765人に達し、この20年間では2.6倍に増加しています。死亡者数がこのように急激に増加した最大の原因は、C型肝炎ウイルス関連の肝臓癌症例数の増加のためです。肝臓癌を防止するためには、その原因となっているC型慢性肝炎を治療することが重要ですが、現状ではその有効な治療法はインターフェロンの投与のみです。

しかしインターフェロン療法は、患者一人当たりにつき120万円から400万円の医療費を必要とし、大変高額な治療法です。日本人のC型肝炎ウイルス感染者は現在100万人を超えるとされていますので、これらの患者全てにインターフェロン療法を行なった場合、一人当たりにつき120万円と考えても、単純計算で1兆2,000億円の費用がかかることになります。

近年我が国においては、国民医療費の上昇が著しく、このため限りある資源をいかに有効かつ効率的に使い、医療費を節約するかが社会的に重要な問題となっています。従って、C型肝炎に対するインターフェロン療法のような高額医療の対費用効果を明らかにすることは、極めて重要な課題であると思います。

そこで本日は、C型肝炎に対するインターフェロン療法の臨床経済研究の現状について、文献的に検討し、さらに現時点で最適と考えられる治療戦略を設定し、それに基づいた対費用効果の算定を試みましたので、ご報告します。

それではまず、C型肝炎に対するインターフェロン療法の臨床経済研究の現状についてご説明します。

スライド1のように我々は、日本及びアメリカの医学文献データベースを用いて、1996年の9月までに出版されたインターフェロン療法の臨床経済研究論文を検索しました。その結果、論文は、日本では1編、欧米では3編の計4編のみでした。

次に、各文献の内容について詳細な検討を行いました(スライド2)。いずれの文献においても、C型肝炎に対するインターフェロン療法の対費用効果の高さが示されていましたが、本日は日本のもののみを紹介します。ただ各文献ともいくつかの問題点がありまして、時間の都合上、主に日本の論文に対するコメントを述べさせていただきます。

日本の論文については、インターフェロン療法を行なう方が行なわない方に比べて、1兆円の医療費が削減で

スライド1

C型肝炎に対するインターフェロン療法の臨床経済研究の現状

- 1996年9月までに出版されたC型肝炎のインターフェロン療法の臨床経済研究論文数・・・4編(日本では1編、欧米では3編)

「日本及び米国の医学文献データベース(医学中央雑誌、MEDLINE)
PharmacoEconomics誌及びPharmacoEconomics誌 Outcome Newsより」



森口 尚史 先生
財団法人 医療経済研究機構
調査部長

スライド2

表1 C型肝炎に対するIFN療法の医療費削減効果

	IFN α 2a	IFN α	IFN β
臨床対象50万人(1人あたり)			
医療費削減効果(1人あたり)			
IFN療法を行わなかった場合の医療費	6.2兆円 (1,240万円)	6.2兆円 (1,240万円)	6.2兆円 (1,240万円)
C型肝炎に対するIFN療法を行った場合の医療費	5.2兆円 (1,040万円)	6.0兆円 (1,200万円)	7.4兆円 (1,480万円)
	1.0兆円の削減 (200万円の削減)	0.2兆円の削減 (40万円の削減)	1.2兆円の増損 (240万円の増損)

(臨床医薬第9巻12号 1993年所収)
注: 1993年当時の診療報酬を基に算定されている。

スライド3

表3 厚生省難治性の肝炎研究班会議による効果判定基準

<効果判定基準>
(1993年2月現在)

- 1) 著効: 投与終了後、6ヶ月以内にGPTが正常化し、その後6ヶ月間以上、正常値が持続した例
- 2) 有効: 投与終了後、6ヶ月以内GPTが正常上限値の2倍以下に改善し、その後6ヶ月間以上正常上限値の2倍以下を維持した例
- 3) 悪化: 投与終了後、6ヶ月間の経過で、投与前に比して、GPTが明らかに増悪した例
- 4) 不変: 上記1)～3)に属さない例

スライド4

C型慢性肝炎の治療に関する新知見

(1) C型肝炎ウイルスの血清ウイルス量・遺伝子型の違いにより治療効果に差が生じる。

(2) インターフェロン投与前に治療効果をかなり確実に予測できるようになった。

きるということになっていますが、この論文ではC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の著効率を30%としている点が最も問題であると思われます。この著効率は厚生省の難治性肝炎の調査研究班の治療分委会が出した効果判定基準(スライド3)をもとに、肝臓病専門医のヒアリングを踏まえて述べられたものですが、判定基準はウイルスの消失ではなく、中間指標のGPTを指標にしていて、直接的なウイルスの消失ではない点が、最近問題視されています。

C型慢性肝炎の場合、ウイルスが残存していれば、インターフェロン投与の中止後に、一定期間の後にまた再現してくる例が報告されています。従ってこの表に示されるような著効例でも、ウイルスが消失しなかったものの中から、将来肝臓癌が出てくる可能性が十分に考えられます。この点を考慮すれば、判定基準を見直して、本論文で示されている30%という著効率を改めて検討し直した上で、試算をやり直す必要があるのではないかなと思います。

最近ではC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法に関してはスライド4のようなことが判明しています。

まず1番目についてですが、C型肝炎ウイルスの遺伝子型は主に1a、1b、2a、2bに分類されています。この中で1b型は日本のC型肝炎ウイルスの70%を占め、治療効果は10~40%程度ですが、残りの30%は2型で、この治療効果は60~90%となっています。

2番目、インターフェロンが効きにくいC型肝炎ウイルスの遺伝子型1bの患者については、現在ではウイルスの遺伝子の変異をインターフェロンの投与前に調べることにより、インターフェロン療法が有効か否かを的確に予測できるようになりました。具体的には、C型肝炎ウイルスの遺伝子の中にあるNS5Aと呼ばれる部分の違いが、インターフェロン効果と密接に関連していて、この遺伝子が変化しているC型肝炎ウイルスにはインターフェロンがよく効いて、変化していないウイルスには全く効かないことが報告されています。

我々は以上を踏まえて、C型肝炎に関するインターフェロン療法についての、現時点における最適治療戦略を設定しました。

スライド5に示したように、全てのC型慢性肝炎患者に対して、まず治療前に遺伝子タイプとNS5Aの配列を調べます。その次に、遺伝子型の2a、2bの患者については、全てインターフェロンを行なって、効きにくいとされている1bの患者についてはNS5Aの配列を調べて、全く効かない野生型には行わず、1個から3個の変異がある中間型と、4個以上の変異がある変異型には治療をする。こういう戦略をたてました。

次にこの治療戦略に従い、我が国の患者に対してインターフェロン療法を施行した群と、未治療群の総医

スライド5

<治療戦略>

全てのC型慢性肝炎患者に対して・・・

(a) : 治療前に遺伝子型、NS5Aの配列を調べる

(b) : C型肝炎ウイルスの遺伝子型の2a、2bの患者については全てインターフェロン治療を行い、効きにくい1bの患者についてはNS5Aの配列を調べ、全く効かない「野生型」には行わず、NS5A²²⁰⁹⁻²²¹⁸配列に1~3個の変異がある「中間型」とNS5A²²⁰⁹⁻²²¹⁸配列に4個~11個の変異がある「変異型」に治療する。

療費を試算し、比較検討を行ないました。ちなみに現在までに、一定の治療戦略に従ってインターフェロン療法を行なった場合の対費用効果に関する研究は、国際的にも国内的にも全く報告されていません。

方法について述べます(スライド6)。まず治療対象者についてですが、現在日本人のC型慢性肝炎のウイルスの感染者は、先ほど申したように100万人ですが、この100万人について本治療戦略に基づいてインターフェロン療法を行なった場合と、療法を行わない場合の総医療費を試算し、比較研究を行ないました。資料は多施設のデータを用いて計算しました。

C型慢性肝炎患者は、肝硬変さらには肝臓癌へとどんどん進展していきますが、このモデルを作成しました(スライド7)。肝炎患者の60%はそのままで、30年後に死亡されます。肝炎患者の38%は7.3年で肝硬変に移行して、その後7.3年で死亡されます。肝硬変の患者の85%が7.5年で癌になって、その後3.5年で死亡されるという、こういう自然経過のモデルを作成しました。

次に(スライド8)インターフェロン療法以外のC型慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌の治療に関する医療費(平均)を多施設の検討で行ないました。C型慢性肝炎では年間60万円かかります。肝硬変では年間180万円、肝臓癌では年間660万円の治療費が一人当たりにつきかかります。

インターフェロン療法に関する医療費について(スライド9)は、一番安いものを用いたとして、大体122万円、診療費等を合わせると35万円ですから157万円かかるわけです。

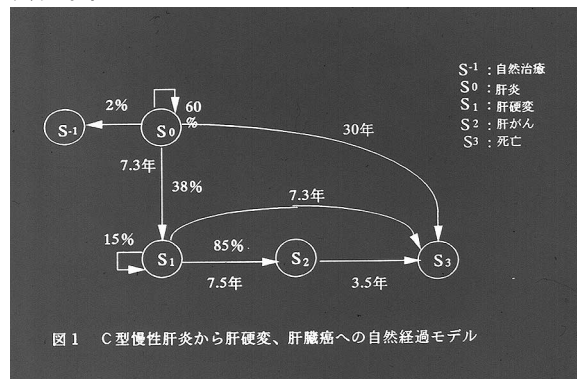
100万人のC型慢性肝炎患者に対して、本治療戦略に基づいて療法を施行した場合の総医療費を試算するに当り、これまでに我々が収集した多施設におけるデータをベースにスライド10のような仮定をおいて試算しました。

スライド6

方法

<治療対象者>
 現在、日本人のC型慢性肝炎ウイルス感染者は100万人といわれている。この100万人について最適治療戦略に従いインターフェロンα療法を行つた場合と、インターフェロンα療法を行わない場合(通常の治療を行つた場合)の総医療費を試算し、比較検討を行った。資料は虎ノ門病院消化器科から提供されたものを用い、総医療費は平成6年度の診療報酬制度をベースに試算した。

スライド7



スライド8

<インターフェロン療法以外のC型慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌の治療に関する医療費(平均)について>

都内の病院数カ所のデータより

- 1、C型慢性肝炎：年間60万円(薬剤費、検査費)
- 2、肝硬変：年間180万円(薬剤費、検査費、食道静脈瘤硬化療法、手術費、入院費)
- 3、肝臓癌：年間660万円(薬剤費、検査費、肝切除術、抗癌剤注入療法、経皮エタノール注入療法、入院費)と試算した。

スライド9

<インターフェロン療法に要する医療費(平均)について>

薬剤費としては、最も安価なインターフェロンα-2aを用いた場合1クール当たり122万円となる。入院を含めた診療に要する費用(入院費、検査費、指導管理費など)はインターフェロンα-2aを用い、2週間入院(連日投与)、その後3回22週間外来投与の場合、35万円であった。

スライド 10

総医療費を試算する際の仮定
(多施設におけるデータより)

- ・治療前に遺伝子タイプ、NS5Aの配列を調べる。ただし本研究ではこの検査にかかる費用は考慮しなかった。
- ・現在、C型肝炎ウイルスの遺伝子型は1a、1b、2a、2bに分類されている。C型肝炎ウイルスの遺伝子型の2a、2bの患者（C型慢性肝炎患者の30%）については全てインターフェロン療法を行う。この著効率（ウイルス消失期待率）は60~90%と推定した。
- 効きにくい1b型の患者（C型慢性肝炎患者の70%）についてはNS5Aの配列を調べ、効果がほとんど期待できない「野生型」には行わず、NS5A²²⁰⁹⁻²²¹⁸配列に1~3個の変異がある「中間型」とNS5A²²⁰⁹⁻²²¹⁸配列に4個~11個の変異がある「変異型」に治療を行う。

スライド 11

- ・1b型の内訳をみると、多施設での検討結果では25%が「変異型」、35%が「中間型」、40%が「野生型」とされている。したがって本研究では1b型の60%にインターフェロン療法を行うという仮定をおいて試算した。
- なお、1b型かつ「変異型」の著効率（ウイルス消失期待率）は100%であり、1b型かつ「中間型」の著効率（ウイルス消失期待率）は約20%である。したがって「変異型」+「中間型」の著効率（ウイルス消失期待率）は現時点では約32%と算定した。
- ・Nested RT-PCRに基づき、インターフェロン療法後6ヶ月にわたりHCV-RNA（ウイルス）が血清中に存在しないものを著効とした。
- ・最適治療戦略に従いインターフェロン療法が行われた患者のうち著効が得られた者については、以降の医療費は一切必要ないものとして試算した。また、著効が得られなかった者についてもインターフェロン療法が肝臓癌を予防するとの報告もみられているが、今回は先に述べたモデルに従い肝臓疾患が進行し、医療費がかかっていくとして試算した。
- ・本試算においては、直接医療費のみを試算し、間接医療費については考慮しなかった。

スライド 12

結果

インターフェロン療法を行わず、従来行われていた治療を行なった場合の総医療費の試算

1、慢性肝炎（60万人、平均生存年数 30年）
肝炎治療に要する年間医療費を60万円とし、年割引率を5%とすると、30年間に要する総医療費（一人当たり）は968万円となる。
968万円×60万人=5.8兆円・・・(A)

2、肝硬変（5.7万人、慢性肝炎から7.3年で発症、平均生存年数 7.3年）
肝炎治療に要する年間医療費を60万円とし、年割引率を5%とすると、7.3年間に要する総医療費（一人当たり）は333万円となる。
肝硬変治療に要する年間医療費を180万円とし、年割引率を5%とすると、7.3年間に要する総医療費（一人当たり）844万円
(333+844)万円×5.7万人=0.7兆円
・・・(B)

まず治療前に、先ほど申しましたように遺伝子タイプとNS5Aの配列を調べる。その次に、遺伝子型の1a、1b、2a、2bに分類されているうちの2a、2bの患者については全部インターフェロンを行なうことにする。この著効率は60~90%と推定される。まずそういうことになります。で、次に効きにくい1b型の患者についてはNS5Aの配列を調べて、効果が殆ど期待できない野生型には行わず、5A配列に1個から3個の変異がある中間型と4個以上の変異がある変異型には治療を行なうということにします。

多施設の検討の結果、スライド11のように、1b型の内訳を見ると25%が変異型で35%が中間型、40%が野生型とされています。従って本研究では、1b型の60%にインターフェロン療法を行なうという仮定をおいて試算しました。なお、1b型かつ変異型の著効率は100%であって、1b型かつ中間型の著効率は20%程度です。従って、変異型プラス中間型の著効率は現時点では32%程度として算定しました。

次にRT-PCRに基づいて、インターフェロン療法後6ヶ月に亘り、ウイルスが血清中に存在しないものを我々は著効と考えています。本治療戦略に基づいてインターフェロン療法が行なわれた患者のうちで、著効が得られたものについては、以後の医療費は一切必要ないものとして試算しています。また著効が得られなかったものについては、先ほど説明したモデルに従って、肝臓疾患が進行して医療費がかかっていくと考えました。

本試算においては直接医療費のみを計算し、間接医療費に関してはこのたびは計算していません。

スライド12、13は結果です。

インターフェロン療法を行わず、今までの治療法を行なった場合の医療費の試算を述べます。先ほどの自然経過のモデルに従っていくと、慢性肝炎は100万人中60万人ですから、この方々は30年間生存されますが、肝炎治療に関する年間医療費は60万円で、年割引率を5%として現在価格に変換すると、30年間に要する総医療費は一人当たり968万円、60万人で5.8兆円となります。以下同様にして肝硬変の患者さんについては0.7兆円、肝臓癌の患者さんは7.7兆円ですので、この総医療費は14.2兆円となります。一人当たりの医療費は従って1.420万円となります。

スライド 13

3、肝臓癌（32.3万人、慢性肝炎から7.3年で肝硬変が発症、さらに7.5年で肝臓癌を発症、平均生存年数 3.5年）

肝炎治療に要する年間医療費を60万円とし、年割引率を5%とすると、7.3年間に要する総医療費（一人当たり）は333万円となる。

肝硬変治療に要する年間医療費を180万円とし、年割引率を5%とすると、7.5年間に要する総医療費（一人当たり）は893万円となる。

肝臓癌に要する年間医療費を660万円とし、年割引率を5%とすると、3.5年間に要する総医療費（一人当たり）は1180万円となる。
(333+893+1180)万円×32.3万人=7.7兆円・・・(C)

4、総医療費
医療費の総計は1.42兆円{(A)+(B)+(C)}と算定された。
なお一人当たりの医療費は1.420万円と算定された。

スライド 14

最も安価なインターフェロン α -2aを用いて、最適治療戦略に基づいてインターフェロン療法を施行した場合の総医療費の試算

- ・インターフェロン α -2a(80バイアル、720MU)を2週間入院(連日投与)その後週3回22週間外来投与する。
- 1、C型肝炎ウイルスの遺伝子型の2a,2bの患者はC型肝炎患者の30%だから患者数は30万人となる。
 - ・著効率(ウイルス消失期待率)が60%の場合(無効率は40%)
 - a. 無効に伴い行われる治療に要する医療費は1420万円であるから
 $1420万円 \times 12万人 = 1.7兆円$
 - b. 薬剤費122万円に診療費35万円を加えると157万円となるから
 $157万円 \times 30万人 = 0.5兆円$
 - c. 医療費の総計は
 $1.7兆円 + 0.47兆円 = 2.2兆円 \dots \dots A$

スライド 15

- ・著効率(ウイルス消失期待率)が90%の場合(無効率は10%)
 - 無効に伴い行われる治療に要する医療費は1420万円であるから
 $1420万円 \times 30万人 = 0.4兆円$
 - 薬剤費122万円に診療費35万円を加えると157万円となるから
 $157万円 \times 30万人 = 0.5兆円$
 - 医療費の総計は
 $0.4兆円 + 0.5兆円 = 0.9兆円 \dots \dots < B >$

次に最も安いインターフェロン α -2aを用いて、治療戦略に基づいてインターフェロン療法を施行した場合の総医療費の試算を示します(スライド14)

インターフェロン α -2aを、2週間入院で連日投与して、その後週3回22週間外来投与した場合の試算です。まずC型肝炎ウイルス遺伝子型の2a、2bの患者については30%程度ですから、患者数は100万人の30%で30万人となります。著効率を60%とした場合は2.2兆円となります。同様にして著効率90%の場合は0.9兆円となります(スライド15)

1b型の60%にはインターフェロンの療法を行なうと先ほど申しましたが、この1b型の患者は70%ですから70万人となりますが、そのうちの42万人に治療を行なうわけです。変異型と中間型の著効率が32%ですので、32%を基準として27~37%で感度を分析すると、著効率が27%の場合は5.1兆円になりますし、37%の場合は4.5兆円になります。

従って、最も安いインターフェロンを用いて、治療戦略に基づいて100万人のC型肝炎患者にインターフェロン療法を施行した場合の総医療費は、9.4兆円から11.3兆円となることがわかりました。

先ほど申しましたように、100万人の患者さん全てに今までの治療法でやった場合は14.2兆円となりますから、本治療戦略に基づくインターフェロン療法は、2.9兆円から4.8兆円の医療費削減効果をもたらすことが判明したわけです。

今後治療技術の進歩により、C型肝炎に対するインターフェロン療法についての治療戦略の開発がどんどん進んで、患者に対して闇雲にインターフェロンを行なうのではなく、適正使用の観点から、本研究で示したような治療戦略に基づいて、有効性の期待できる患者を中心とした投与が行なわれるようになっていけば、経済性も大きく上がるということが、本研究の結果より明らかになったわけです。

私共は今後も他施設共同研究ネットワークをさらに強化していき、C型肝炎に対するインターフェロン療法の質の高いデータを収集し、それをベースにしてより精密な経済分析を行なっていこうと考えております。

質疑応答

Q： 今の森口先生のご研究というのは、臨床経済学、あるいは薬剤の経済評価（ファーマコエコノミクス）あるいはコスト・オブ・イルネスと言われるように、分野的に名称がまだ確定していませんけれども、共通している概念は、限られた医療資源 - それをいかに有効に使うかという点だと思えますね。

で、先生は今回このモデルをお作りになられておられますけれども、実際のところ、今現在このモデルの不足分、あるいは改善点というのはもうお考えになっておられますでしょうか。

A： まずモデルにつきましては、虎ノ門病院それから東京医科歯科大学の第2内科消化器グループ関連病院のデータをベースに作成したモデルで、30年間の症例をもとにしてデータベースを構築しました。C型慢性肝炎になった患者さんが、その後どうなっていくかということのモデルです。

モデルに関しては改善点はもうこれ以上ないかなと思えますけれども、インターフェロンをやった後に、どのくらいその人が肝臓癌にならないかということの、長期予後に関するデータというのはまだまだ不十分です。ランダムイズドトライアルのメタアナリシス等が、まだ国際的にもそれほど出ていないという現状でございます。

そのへんのデータの整備がまず不可欠でして、それをもとにして、より精緻な経済分析をやっていくことが必要だと思っています。