

C型肝炎検診の費用効果分析

アサヒ ケンタロウ オオクボ イチロウ
朝日 健太郎*1 大久保 一郎*2

目的 無症候性キャリアに対するC型肝炎検診の経済評価を、マルコフモデルで構築した自然史や、現在標準的なインターフェロン（Interferon, IFN）治療や有効率を反映したモデルに基づく費用効果分析により実施した。

方法 無症候性キャリアを含む40歳の集団に、C型肝炎検診を実施した場合（検診群）とC型肝炎検診を実施しなかった場合（非検診群）のそれぞれについて、70歳まで追跡するモデルを構築した。モデルに組み込むパラメーターは文献報告等から推計した。検診群、非検診群のそれぞれについて、獲得生存年数（Years of life saved, YOLS）としての効果と、直接医療費としての費用を算出し、増分費用効果比（Incremental cost effectiveness ratio, ICER）を求めた。また、パラメーターの不確実性による結果の影響を検証するために、年間治療費用、IFN治療費用、自然史における年間推移確率やIFN有効率等に関して、一元感度分析を行った。

結果 検診群は非検診群と比較して、集団千人当たりYOLSで3.44年優り、費用は検診群で718万円高くなり、検診により1年寿命を延長するために必要な費用としてのICERは209万円となった。また、一元感度分析の結果、ICERの上限は費用対効果の解釈の閾値とした600万円を超えることはなかった。

結論 C型肝炎検診の費用効果分析を一定の仮説に基づいたモデルを設定して実施した。その結果、本検診は費用対効果の観点から行う価値があるものと解釈された。また、感度分析の結果より、この結論の頑健性も高いことが示唆された。

キーワード C型肝炎検診、費用効果分析、無症候性キャリア、マルコフモデル

緒言

わが国における肝がんによる死亡者数は、1975年以降、増加の一途をたどっており、厚生労働省の人口動態統計¹⁾によれば、肝及び肝内胆管の悪性新生物による死亡は、2006年で33,662人と年間3万人を上回り、人口10万対の死亡率も26.7人となっている。

わが国における肝がんの最大の要因はC型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus, 以下HCV）であり、肝がん死亡者の約8割がHCV感染に

由来していることが明らかになっている²⁾。

慢性肝炎から肝硬変、さらに肝がんへと進行していくHCVキャリアは臨床的にすでに慢性肝疾患として認識されている症候性キャリアと、無症候性キャリアに分類される³⁾。一般に、無症候性キャリアとは、血中HCV RNAが陽性であっても肝機能 特にAST（aspartate aminotransferase）ALT（alanine aminotransferase）ともに6カ月または12カ月以上持続正常である者、と規定されている場合が多い⁴⁾。換言すれば、HCVマーカーの測定がなければ血液検査

* 1 筑波大学大学院人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻保健医療政策学分野大学院生 * 2 同教授

上は健常例とみなされる例と考えることができる⁵⁾。この無症候性キャリアの数は疫学的統計により100万人以上存在すると推定されている⁶⁾。

HCV 持続感染が将来の肝がん発生の大きな危険因子であること、感染に気が付かないまま社会に潜在する無症候性キャリアが相当数いることなどが明らかとなり、政府管掌健康保険の生活習慣病予防健診事業などとともに、平成14年度から老人保健事業としてのC型肝炎検診が導入された。これは、肝炎の病態が進展し始める40歳以降の年齢層を対象に、40歳から70歳までの5歳刻みの年齢が対象の節目検診と、過去に肝機能異常を指摘されたことがある場合等、いわゆるハイリスクな者が対象の節目外検診で構成されている。当初5年計画の予定であったが、平成19年度にも節目検診として40歳になる者を対象に実施されてきた。

このC型肝炎検診によって、HCV キャリアでも特に自覚症状がなく、血液検査で異常値が認められない無症候性キャリアは早期発見され、その後、医療管理下でのインターフェロン治療により、肝硬変への進展や肝がんによる死亡リスクを減らすことが可能となった。

また、HCV による病気進行の抑制や死亡リスクの軽減だけでなく、早期段階で、予防として支出することによって、将来の医療費の発生を未然に防ぎ、結果的に削減できる可能性も期待されている。特に、医療の技術革新や人口の高齢化による医療費高騰を背景に、限りある資源としての財源の有効利用がますます重要な課題となりつつある現在、この点は注目に値する。

しかしながら、C型肝炎検診の受診者の大多数は非感染者である。つまり、無症候性キャリアを発見するために要する検診費用は大きく、また、非感染者はこの検診から利益を得ることはできない。また、C型肝炎検診により発見された無症候性キャリアは、医学的管理下で定期的に検査や観察を行うための費用が発生するが、全員が重篤な肝硬変や肝がんに進展するとは限らない。さらに、近年、飛躍的な進歩を遂げたとはいえ、インターフェロン治療により完治する割合は100%ではなく、例え完治しない場合

であっても、完治する場合と同様に高額なインターフェロン治療薬の費用が必要となる。

C型肝炎検診による利益は費用を正当化できるのであろうか。この課題に対し、効果と費用の両面から分析を行ったわが国における臨床経済学的研究がこれまでに報告されているが⁷⁾⁸⁾、比較的、単純な自然史モデルに基づいた研究に限られている。また、いずれも現在標準的なインターフェロン治療が用いられる以前の研究であり、C型肝炎ウィルスの遺伝子型の分類方法やウィルス量の違いにより治療方法や有効率が異なる点も反映されていない。外国では、慢性疾患のモデルに使用されることが多いマルコフモデルを自然史に用い、ジェノタイプにより異なるインターフェロン治療や有効率を反映させた費用効用分析を行っている⁹⁾が、「肝移植」が自然史モデルとして設定されている点や、モデルで使用されているジェノタイプによる患者分布、インターフェロン治療の有効率、治療費などのパラメーターはわが国のものとは異なる。

よって、本研究では、マルコフモデルによる自然史やジェノタイプやウィルス量に応じたインターフェロン治療やその有効率等を踏まえたモデルにより、改めて無症候性キャリアを含む40歳の平均的な集団に対するC型肝炎検診の費用対効果を評価することを目的とした。

方 法

(1) 研究デザイン

本来であればC型肝炎検診を受ける集団と受けない集団に分ける無作為対照試験を実施し、それぞれの集団の費用と効果を経時的に調査分析すべきであるが、時間と費用の制限から現実には困難である。よって、今回は、40歳の無症候性キャリアを含む平均的な集団（HCV キャリア率：0.5%）を想定し、この集団に対して、C型肝炎検診を受ける集団（以下、検診群）と受けない集団（以下、非検診群）のそれぞれについて費用と効果を判断樹モデルとマルコフモデルによる数学的モデルに基づき、社会的立場からのモデル分析を試みた。なお、自然史を含

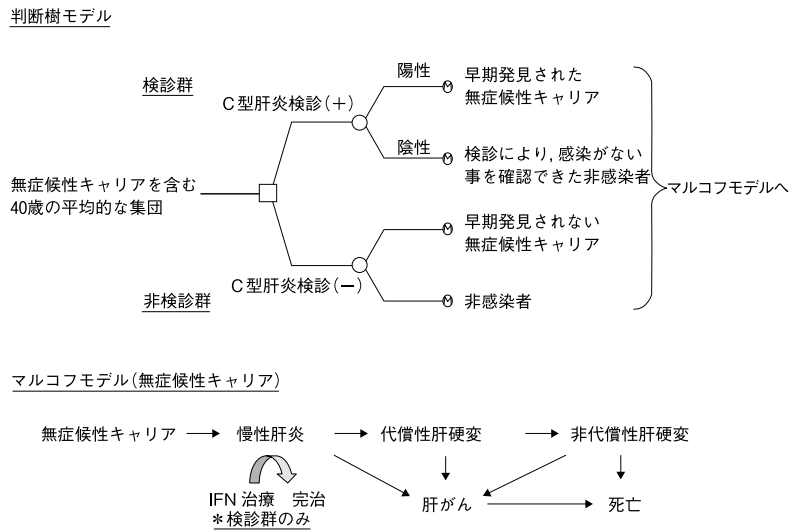
め、モデルを構築するに当たっては、臨床の専門家の意見も参考にした。分析には、TreeAge Pro 2007 Suite (release 1.6)を用いた。

本研究では、図1に示したような判断樹モデルとマルコフモデルを設定した。つまり、検診群の無症候性キャリアは、C型肝炎検診によって感染事実を知った段階から医学的管理下に置かれる。その後、無症候性キャリアは慢性肝炎になった段階で、「C型慢性肝炎治療ガイドライン」¹⁰⁾に応じたジェノタイプとウィルス量別のインターフェロン治療を受ける。この治療ガイドラインを参考に、高ウィルス症例では、ペグイントロンとレボトルの併用療法を受けることとし、投与期間はジェノタイプ1型で48週間、ジェノタイプ2型で24週間とした。低ウィルス症例については、ジェノタイプ1型、ジェノタイプ2型ともペガシスによる48週間の単独投与治療を受けることとした。なお、インターフェロン治療を受けた結果、完治しない場合にはその後も医療管理下に置かれながらも疾患が進行していく。ここで、インターフェロン治療終了後の長期予後に関しては様々な研究報告があり¹¹⁾⁻¹³⁾、長期に経過した症例がどのような経過をたどるのかについては今後の研究報告をもって判断していく必要があるが、本研究では他の先行研究¹⁴⁾¹⁵⁾と同様に、いったん著効を達成した患者では再発することはないと仮定した。

一方、非検診群の無症候性キャリアは検診を受けないために早期発見されことなく病態が進行していくが、慢性肝炎や代償性肝硬変になっても、無症状であることも多いといわれている¹⁶⁾。よって、非検診群では、非代償性肝硬変もしくは肝がんになった段階で医学的管理下に置かれるモデルとした。

また、両群とも非感染者や感染者でもインターフェロン治療により完治した場合は、HCV感染以外の原因による死亡率に従って死亡していくモデルとした。

図1 構築したモデルの概要



マルコフモデルは、40歳からスタートし、リバビリン併用療法の年齢上限と考えられている70歳¹⁶⁾まで30年間のモデルとした。

(2) 各種パラメーター

モデルで必要となるパラメーターは、各種文献などから特定あるいは推定した¹⁷⁾⁻²⁵⁾。モデルに組み込んだ各パラメーターの項目とその値は表1に示した。

なお、C型肝炎に関する臨床経済分析の多くでマルコフモデルによる自然史が用いられているが、モデルで使用する年間推移確率を推定するにあたり、人種差の影響を配慮した報告は少ない。ところが、実際には肝線維化の進展には多くの要因が関与している可能性は否定できないと言われており²⁶⁾²⁷⁾、近年、肝硬変や肝がんに進展しやすい遺伝的要因が日本人に存在する可能性を示唆する結果も報告されている²⁸⁾。本研究では、人種差に配慮し、日本人HCVキャリアを対象とした研究を参考に、モデルで使用する年間推移確率を推定した。ただし、日本人HCVキャリアを対象とした研究がない場合に

は、海外での研究報告を参考にした。また、追跡したHCVキャリアにインターフェロン治療を過去に経験したことがある患者やインターフェロン治療中の患者が含まれている場合は、インターフェロン治療の影響が否定できないため、年間推移確率を推定するための研究対象から除外した。

HCV感染以外の原因による死亡率は、厚生労働省による「死因簡単分類表」のデータを用いて、各年齢階級別に、総死亡率からHCV感染が原因として考えられる分類名くC型ウイルス肝炎、肝及び肝内胆管の悪性新生物、肝硬変

(アルコール性を除く)の死亡率を除いた値を用いた。

(3) 費用

直接医療費としてモデルに組み込んだ項目およびその推定費用は表2に示した²⁹⁾⁻³⁵⁾。

なお、精密検査として含める項目は、大阪府肝炎がん対策委員会標準治療評価部会が作成したHCVキャリア精密検査の手引きの資料を参考にし、精密検査に要する費用は初診料や判断料を含めて、平成18年度の診療報酬点数表から算定した。

また、病期ごとの年間医療費は、複数地域にある複数医療機関から十分な患者数の費用データを集計し、統計学的な手法によって平均値および95%信頼区間を踏まえて求めるのが最も望ましいが、十分なデータが入手できなかった。唯一、井上らが単一の医療機関を対象に調査して各病期の年間医療費を報告している³⁶⁾が、各医療機関によるばらつきも予想されるため、この報告値を用いることは差し控えた。本研究では、標準的な治療方法や検査方法を構築し、それに基づいて算出された値を用いた。

インターフェロン治療に要する治療薬費用は、患者の体重を60kgとして、平成19年度の薬価基準を参考に、それぞれの薬剤の添付資料に基づいて使用された場合の費用とした。

表1 モデルで用いたパラメーター

パラメーター項目	ベースケース値 (%)	参考文献
ジェノタイプ、ウイルス量別の割合		
ジェノタイプ1型/高ウイルス量	60	17)
ジェノタイプ1型/低ウイルス量	10	
ジェノタイプ2型/高ウイルス量	20	
ジェノタイプ2型/低ウイルス量	10	
インターフェロン治療における有効率		
ペグイントロンとレベトール48週間併用療法	50	18)
ペガシス48週間単独投与	60	19)
ペグイントロンとレベトール24週間併用療法	88.4	18)
年間推移確率(年率)		
無症候性キャリアから慢性肝炎	6.6	20)
慢性肝炎から代償性肝硬変	2.5	21)
慢性肝炎から肝がん	2.0	21)
代償性肝硬変から非代償性肝硬変	4.8	22)
代償性肝硬変から肝がん	8.3	23)
非代償性肝硬変から肝がん	7.7	24)
非代償性肝硬変から死亡	6.5	22)
肝がんから死亡	16.9	25)
HCV感染以外を原因とする死亡率		
40~44歳	0.1238	1)
45~49歳	0.1956	
50~54歳	0.3091	
55~59歳	0.4501	
60~64歳	0.6725	
65~69歳	0.9990	
70~74歳	1.6678	

表2 モデルで用いた費用データ

費用項目	ベースケース費用 (円)	参考文献
検診費用	3 000	29)
精密検査費用		
検診群	24 000	30)
非検診群	29 000	
病期ごとの年間医療費		
無症候性キャリア	63 000	32)
慢性肝炎	232 000	33)
代償性肝硬変	316 000	
非代償性肝硬変	1 439 000	
肝がん	3 932 000	
肝がん	3 932 000	32)
インターフェロン治療薬費用		
ペグイントロンとレベトール48週間併用療法	2 572 000	34)
ペグイントロンとレベトール24週間併用療法	1 286 000	
ペガシス48週間単独投与	1 365 000	35)
ペガシス48週間単独投与	1 365 000	19)35)

結 果

(1) 効果(分母)に関して

生存年は、1人当たり平均で、検診群では19.89831年であり、非検診群では19.89488年であった。

この差が検診を受けたことによる、効果としての生存年の延長(以下、YOLS)であり、千人の集団として考えると、3.44年延長することになる。

(2) 費用(分子)に関して

1人当たりの医療費は、検診群では25,826円、非検診群では18,648円であった。千人の集団として考えると、医療費は検診群で25,826,133円、非検診群で18,647,557円となり、検診群で7,178,575円高くなった。

医療費の費用の内訳を千人の集団でみると、病期での治療費(精密検査費用を含む)は検診群で16,212,835円、非検診群で18,647,557円となり、非検診群で2,434,722円高くなった。また、検診群のみに必要となる検診費用とインターフェロン治療費用は、それぞれ3,000,000円と6,613,298円であった。

(3) 増分費用効果比(以下、ICER)

増分効果と増分費用から算出されるICERは、1 YOLS 当たり2,089,974円となった。

感 度 分 析

(1) 感度分析の対象項目およびその幅

本研究のパラメーターの多くは、2次資料や
表3 一元感度分析の結果

	ICER (円/YOLS)
ベースケースのICER	2 089 974
【ベースケースのICERからの変動幅が大きかった項目】	
年間推移確率	
「無症候性キャリア」から「慢性肝炎」(B:6.6%)	
L:4.62%	3 045 353
U:8.58%	1 556 179
「慢性肝炎」から「肝がん」(B:2.0%)	
L:1.4%	3 065 234
U:2.6%	1 447 741
インターフェロン治療の有効率	
ペグインターフェロンとレボテール48週間併用療法(B:50%)	
L:35%	3 220 417
U:65%	1 255 804
ペグインターフェロンとレボテール24週間併用療法(B:88.4%)	
L:61.88%	2 710 899
U:100%	1 851 776
年間医療費	
肝がん(B:3,932,000円)	
L:2,752,400円	2 892 323
U:5,111,600円	1 287 625
割引率(B:3%)	
0%	694 270
5%	3 499 396
感染率(B:0.5%)	
0.1%	5 583 660
1.0%	1 653 263

注 B:ベースケースで用いた値, L:下限値(ベースケース値の-30%), U:上限値(ベースケース値の+30%)

その組み合わせにより推計した値であり、不確実性を伴う。よって、一度に1変数を基本値として設定した値を現実的に十分と思われる範囲で変化させる一元感度分析により、分析対象のプログラム間の優劣に逆転がないかを検証した。

1変数を基本値として変動させる項目には、インターフェロン治療の有効率、自然史における年間推移確率および費用を対象とした。基本値を変化させる範囲については明確な基準が定まっているわけではないが、±30%の幅を用いた。その他、割引率は0%と5%とした場合、感染率は0.1%と1.0%とした場合についても検証を行った。

(2) 感度分析の結果

感度分析の対象とした項目を±30%の範囲で変動させた場合のICERは、1,255,804円から3,220,417円の間に収まった。その他、割引率のICERが0%で694,270円、5%で3,499,396円となり、感染率のICERは0.1%で5,583,660円、1.0%で1,653,263円となった。なお、ICERの変動幅が特に大きかった項目、割引率、感染率に関する感度分析の結果は表3に示した。

考 察

無症候性キャリアを含む40歳の平均的集団に対するC型肝炎検診の費用効果分析を、一定の仮説に基づいた数学的モデルに基づき実施した。

分析の結果、検診の効果としてのYOLSは、集団千人当たりで3.44年となり、検診による延命効果があることが示された。これは検診群が慢性肝炎の段階でインターフェロン治療の効果によるものであり、もしインターフェロン治療の効果が低下した場合には、YOLSは今回の推計よりも小さくなる。

一方、費用は、検診群では非検診群と比べて、千人当たり718万円高くな

り、直接医療費としての費用を削減することはできないという結果となった。その理由は、検診群において、検診費用(300万円)や、その後のインターフェロン治療で必要となる治療薬費用(661万円)の合計(961万円)が、非検診群に比べて節約できた各病期で要する医療費分(244万円)が上回ったからである。

また、ICERは1 YOLS 当たり209万円となった。この値は「検診により1年間寿命を延ばすために必要な費用」を意味している。一般的に、費用効果分析の結果は、新しい医療技術の導入によって1人の生存を1年延ばすために追加的に社会がいくらまで支払う意思があるのか、という閾値を設定し、この閾値と、研究から得られたICERを比較することによって解釈される。このICERの閾値は、研究者や行政によっても様々な解釈が存在し、必ずしも明確に定まっているわけではない。わが国でもこの閾値に関する公式な見解はないが、600万円程度であろうとの報告がある³⁷⁾。医薬品に対する経済評価の結果を意思決定に用いているイギリスでも一定の閾値を定めているわけではないが、検証の結果をみれば、一部の例外はあるものの、NICE(国立最適医療研究所)におけるICERの閾値は30,000ポンド/QALYであると報告されている³⁸⁾。同様に、オーストラリアでは明確な基準は公表されていないが、ICERが39,083オーストラリアドル/YOLSを超えた薬剤では保険収載が拒否されたものが少なくなかった、と報告されており³⁹⁾、先進諸国における行政上の判断でも、ほぼ同様の値が用いられていると考えられる。よって、この600万円を閾値とすれば、本研究で得られたICERはこれを下回っているため、費用対効果の観点から導入する価値があるものと解釈される。また、感度分析の結果からも、いずれのパラメーターを変化させた場合でもICERの上限が600万を上回ることではなく、この解釈に対する頑健性も高いものと思われた。

本研究では、40歳の平均的な集団における無症候性キャリアの割合を0.5%とした。HCV抗体陽性率でみると、2000年時点における年齢

に換算して集計した結果によれば、30~39歳で0.8%、20~29歳で0.2%、16~19歳で0.1%であり⁴⁰⁾、40歳の平均的な集団における無症候性キャリアの割合も年々低くなることが予想される。さらに、感染には地域差があり、平成18年度の老人保健法のC型肝炎検診(節目検診)⁴¹⁾では、最も高い佐賀県(2.2%)と低い沖縄県(0.2%)には開きがある。本研究で実施した感度分析の結果から、40歳の平均的な集団における無症候性キャリアの割合が0.1%だった場合のICERは560万円程度となった。この値は目安としたICERの600万円に近いので、費用対効果の観点からは、0.1%以下の地域におけるC型肝炎検診の実施は慎重にすべきであり、全国で統一した方法で実施するのではなく、感染率に応じた方法も検討する必要があると思われる。

次に、本研究における限界と、それらを踏まえた今後の課題を述べる。

第1に、本研究で構築した自然史モデルに関する限界である。本研究では、専門家の意見も参考に自然史モデルを設定しており、常識の範囲内と考えられる。しかしながら、HCVに感染した時期を特定するのが難しい点、同じ医師が同じ医療機関で長期間患者を追跡することが難しい点などを理由に、HCVキャリアの自然史は完全に解明されている訳ではない⁴²⁾⁴³⁾。特に、無症候性キャリアを長期間フォローした研究は少なく、その自然史はよく知られていない⁴⁴⁾。よって、今後、自然史に関する新たな知見等が得られた場合には、自然史モデルを再構築した分析が必要であることは言うまでもない。また、肝線維化は50歳前後から数年間で急速に進行し、60歳前後で発がんする例は少なくないとの報告もあり⁴⁵⁾、年齢が肝疾患の進展速度に影響を与える可能性も示唆されている⁴⁶⁾。今回の研究では、年間遷移確率は年齢層によらず一律に当てはめたが、これを年齢層別に設定することによって、より緻密な分析につながるものと思われる。

第2に、本研究では、早期から医学的管理下におかれる検診群のメリットを慢性肝炎でのイ

インターフェロン治療の享受に限定している点である。実際には、インターフェロン治療の他、例えば代償性肝硬変での肝底療法も肝がんの発症を遅らせるとの報告もある⁴⁷⁾。また、非検診群では肝がんになると全員が自覚症状により治療を受けるモデルとしているが、実際には肝がんであっても自覚症状がない場合があり、肝がんとなった全員が即治療を開始するとは限らない。つまり、早期から医学的管理下に置かれ、定期的に検査、観察されている検診群であるからこそ、早期肝がんでの治療が可能となり、それによって生存率が違ってくる可能性は十分に考えられる。今回は十分なデータが得られなかったためにこのような検診群のメリットをモデルに反映させていないが、厳密に評価するためには、これらを考慮したモデルが必要である。

最後に、本研究では、効果の指標を YOLS としているため、検診や治療、各病態に伴う生活の質を考慮していない点が挙げられる。検診により無症候性キャリアであることを告知されることによる精神心理的負荷による影響や、生活の質がインターフェロン治療により低下すると報告があり⁴⁸⁾、また、外国における C 型肝炎検診の費用効用分析では、最も重要なパラメーターとして、感染告知による生活の質の低下を挙げている⁴⁹⁾。生存年に生活の質を考慮した分析（費用効用分析）を行うためには、それぞれの病期や状況における生活の質としての効用値が必要となるが、現状、十分なデータは報告されていない。この効用値を得ることは容易ではないが、これらが明らかになることによって、今後の研究の発展につながることも期待される。

本研究は第66回日本公衆衛生学会総会において発表した内容をまとめたものである。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部．平成17年人口動態統計．
- 2) 八橋弘，石橋大海，矢野右人．C型肝炎の自然経過：なぜ日本の肝がんが多いのか．大山シンポジウム記録刊行会編．ウィルス肝炎からの発症とその予防．東京：アークメディア，2006；63-9．
- 3) 安田清美．一般診療の場での無症候性キャリアと既感染 HCV 抗体陽性者との鑑別．日本臨床 増刊号 ウィルス型肝炎（上）．大阪：日本臨床社，2004；62（7）：391-5．
- 4) 岡上武，坂本真一，安居幸一郎．無症候性キャリアについて．田中慧，小原道法編．最新アプローチ C型肝炎．東京：メジカルビュー社，1994；170-5．
- 5) 安田清美．HCV 無症候性キャリア 経過と対応．臨床医 2002；28（1）：26-7．
- 6) 田中純子，吉澤浩司．HCV 抗体スクリーニングの成果とキャリア数の推計．飯野四郎編．C型肝炎の最新ガイド ウィルス遺伝子からインターフェロン療法まで．東京：南江堂，1994；33-9．
- 7) 石塚正敏．C型肝炎検診スクリーニング事業の保健経済的評価．日本公衆衛生雑誌 1999；46（6）：447-65．
- 8) 大久保一郎．職場における肝炎対策の経済評価．厚生労働省労働衛生課編．職場とウィルス肝炎 - B型・C型肝炎の正しい理解と対処のために - ．産業医学振興財団，2002；73-84．
- 9) Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med* 2001；111（8）：614-21．
- 10) 熊田博光．B型及びC型肝炎ウィルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究．平成17（2005）年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）（主任研究者：熊田博光）
- 11) Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. *The Multivirc Group. Gastroenterology* 1999；116（2）：378-86．
- 12) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995；346：1051-5．
- 13) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol* 1999；30（4）：653-9．
- 14) Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, et al. Cost-Effectiveness of 6 and 12 Months of Interferon-Therapy for Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997；127：866-74．
- 15) Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, et al. Cost-effectiveness of Treatment for Chronic Hepatitis C Infection in an Evolving Patient Population. *JAMA* 2003；290（2）：228-37．
- 16) 日本肝臓学会編．慢性肝炎の治療ガイド 2006．東京：文光堂，2006；23．
- 17) 中外製薬ホームページ．Peg-interferon Product

- for HCV therapy Peg-Interferon -2a. (http://www.chugai-pharm.co.jp/html/meeting/pdf/041220_e_2.pdf) 2007.12.12.
- 18) 瀬崎ひとみ, 熊田博光. PEG-Intron とレベトールの併用療法. 肝胆膵 2006; 52(1): 41-6.
 - 19) ペガシス [添付文書]. 東京: 中外製薬(株); 2007年1月改訂(第6版).
 - 20) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43(4): 599-605.
 - 21) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998; 28(6): 930-8.
 - 22) Imaseki F, Yokosuka O, Fukai K, et al. Lower incidence of hepatic failure than hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Liver Internatol* 2005; 25: 772-8.
 - 23) Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J Med Virol* 2006; 78(4): 459-65.
 - 24) Solà R, Alvarez MA, Ballesté B, et al. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver Int* 2006; 26(1): 62-72.
 - 25) 日本肝がん研究会 肝がん追跡調査委員会編. 第17回全国原発性肝がん追跡調査報告. 京都: 日本肝がん研究会事務局; 2006.
 - 26) Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): S35-46.
 - 27) Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349(9055): 825-32.
 - 28) Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Hepatol* 2003; 39(3): 457-8.
 - 29) 厚生労働省老健局老人保健課. 平成19年度保健事業費負担等国庫負担(補助)金交付基準単価(案)について(事務連絡別添). 平成19年3月12日(水).
 - 30) 大阪府肝炎肝がん対策委員会標準治療評価部会. 検診等で発見されたC型肝炎ウイルスキャリア精密検査の手引き(医療機関用). 2004年8月作成. (http://www.mc.pref.osaka.jp/ocr/health/hcv/hcv_seiken.pdf) 2008.3.12.
 - 31) 医学通信社編集部編. 診療報酬早見表2006年4月/2007年4月増補版. 東京: 医学通信社. 2006.
 - 32) 飯野四郎, 安田清美, 小林慎, 他. C型慢性肝炎に対するIFN療法の費用効用分析. *日本医事新報* 1998; 3870: 10-5.
 - 33) 日野啓輔, 石田博, 井上祐二, 他. QOLからみた肝細胞癌の治療選択と医療経済. *肝胆膵* 2006; 53(5): 661-7.
 - 34) ベグイントロン [添付文書]. 東京: シェリング・ブラウ; 2007年2月改訂(第4版).
 - 35) 新日本法規. 薬価基準(平成19年4月版). 名古屋: 新日本法規出版. 2007.
 - 36) 井上祐二, 石田博, 手良向聡, 他. C型肝炎ウイルス感染症の各病態における年間医療費の推定. *医療情報学* 2001; 21(suppl.): 330-1.
 - 37) 大日康史, 菅原民枝. 1QALY獲得に対する最大支払い意思額に関する研究. *医療と社会*. 2006; 16(2): 157-65.
 - 38) Kmietowicz Z. Reform of NICE needed to boost its credibility. *BMJ* 2001; 323(7325): 1324.
 - 39) 池田俊也, 小野塚修二. 医薬品の価格算定と薬剤経済学. 医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ. 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所. 2004; 19.
 - 40) 厚生労働省. C型肝炎について(一般的なQ&A). 平成18年3月改訂(改訂第6版).
 - 41) 厚生労働省ホームページ. 平成18年度肝炎ウイルス検診等の実績について (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1003-1.html>) 2007.12.10.
 - 42) Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349(9055): 825-32.
 - 43) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, et al. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 2003; 70(3): 378-86.
 - 44) 進藤道子, 奥野忠雄. 無症候性HCVキャリアの概念とその臨床ウイルス学および病理学的特徴. *日本臨床 ウイルス性肝炎* 2004a; 62(7): 376-80.
 - 45) 八橋弘, 石橋大海, 矢野右人. C型肝炎の自然経過: なぜ日本の肝がんが多いのか. 大山シンポジウム記録刊行会編. ウイルス肝炎からの発癌とその予防. 東京: アークメディア, 2006; 63-9.
 - 46) 建石良介, 吉田晴彦, 小俣政男. C型慢性肝炎より肝硬変への進展様式. *日本臨床 ウイルス性肝炎* 2004; 62(7): 585-9.
 - 47) Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 1999; 86(4): 589-95.
 - 48) Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, et al. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(3): 643-51.
 - 49) Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med* 2001; 111(8): 614-21.