

	なかむら じゅんいちろう
氏 名	中村 潤一郎
学 位	博 士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第233号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Economic impact of extended treatment with peginterferon α -2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders (ペグインターフェロン α -2a及びリバビリンによるC型慢性肝炎の治療におけるウイルス学的反応遅延症例に対する延長治療の経済的影響)
論文審査委員	主査 教授 藤 井 雅 寛 副査 教授 青 柳 豊 副査 教授 赤 澤 宏 平

博士論文の要旨

【目的】

C型慢性肝炎に対するウイルス排除を目的とした治療については、ペグインターフェロンとリバビリンによる併用療法の有効性が示され、国際的に標準治療として確立されている。その一方、高額な治療となるため、費用対効果を示す十分な論拠が求められる。従来、ウイルス陰性化遅延症例は持続ウイルス陰性化（以下 SVR とする）が十分でないと考えられてきたが、近年、一定の条件を満たす場合は、治療を 24 週間延長することで SVR 率が有意に向上するという報告がなされている。本研究の目的は、併用療法におけるウイルス陰性化遅延症例に対する延長治療について、マルコフモデルを用いて費用対効果を検証することである。

【方法】

まず、C型慢性肝炎の自然史について、慢性肝炎、治癒後、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植、死の病態からなるマルコフモデルを構築した。病態間の遷移確率、SVR 率は Medline による文献検索を行い、算出した。各病態における医療費は直接医療費のみを計算した。医療費のうち外来医療費については、肝移植を除き、検査、処方等をモデル化することで推計し、代償性肝硬変、肝細胞癌及び肝移植については、入院治療も想定した。代償性肝硬変及び肝細胞癌の入院費用は 2006 年度に新潟大学医歯学総合病院に入院した実症例のデータから求め、肝移植の入院及び外来費用は文献から得た。

次に、引用した臨床比較試験の結果を基に、ウイルス陰性化遅延症例を治療開始後 12 週時点ではウイルスが陰性化しないが、24 週時点では陰性化する症例と定義した。また、治療については、Genotype 1 の C 型慢性肝炎に罹患しているインターフェロン治療歴のない 43 歳男性に対して、ペグインターフェロン α -2a を 180 μ g/week 及びリバビリン 800mg/day を併用することとし、治療中止率、治療薬の減量も考慮した。

費用対効果分析にあたり、ウイルス陰性化遅延症例に対する標準の48週治療と24週延長した72週治療について、30サイクル（1サイクル＝1年）後の費用（生涯医療費）及び効果（期待余命）を比較した。期待余命については、生活の質で重み付けした質調整生存年（QALY）も併せて算出した。費用と効果については、将来の価値は現在よりも下落するという考えから一定率で割引くことが推奨されているため、年率3%割引いた。また、結果の安定性、妥当性を示すため、感度分析を行った。感度分析は遷移確率及びSVR率の95%信頼区間、医療費の-50～+50%及び割引率0～5%の範囲で行った。

解析にはTreeAge Pro 2006 (TreeAge Software, Williamstown, MA, USA)を使用した。

【結果】

期待余命は標準治療で15.99年に対し、延長治療では16.40年と0.41年延長する可能性が示された。QALYは標準治療において14.80QALYに対し、延長治療では15.35QALYと0.55QALY延長すると算出された。また、生涯医療費については、標準治療で71559ドルに対し、延長治療では69438ドルと約3%削減され、延長治療は費用及び効果ともに優れていることが示唆された。感度分析においても、延長治療は標準治療との比較でQALYが延長し、生涯医療費は減少することが示され、費用対効果の優位性は不変であった。

【考察】

米国国立衛生研究所及び米国肝臓学会議においては、Genotype 1に対するリバビリンは1000～1200mg/day使用することが推奨されている。本研究では引用した臨床比較試験をふまえて、リバビリンは800mg/day使用することとした。このリバビリンの使用量の相違がSVR率にどのような影響を与えるかは明らかでないが、最近報告されたペグインターフェロン α -2bとリバビリン1000～1400mg/day併用する臨床試験においても、延長治療の有効性が示された。そこで、このリバビリンを1000～1400mg/day使用した報告を基に再解析したところ、この場合も延長治療の費用対効果における優位性が立証できたため、リバビリンの量は費用対効果に影響しないことが示された。

我々のモデルでは、例えば1000人のGenotype 1症例を仮定した場合、ウイルス陰性化遅延症例は218人と推計された。従来のペグインターフェロン、リバビリンの併用療法における費用対効果分析では、治療開始後12週時点で一定のウイルス学的反応を示さない症例は、それ以降治療を継続してもSVRがほとんど見込めないため、治療を中止することとされていた。すなわち、この218例に対して12週までに費やされた医療費は、費用対効果の面からは無駄な費用になっていた。しかし、我々の結果からは、12週時点でウイルスが陽性であっても、24週で陰性化する症例については、治療期間を延長することで医療費が無駄になる症例数を減らし、かつ治療を延長しても生涯医療費は減少し得ることが示唆された。すなわち、費用対効果の面からは、治療中止の判断は治療開始後24週としてよいと考えた。

(論文審査の要旨)

申請者はC型慢性肝炎症例に対するペグインターフェロンとリバビリンの併用療法において、ウイルス陰性化が遅延する症例に対する延長併用療法の費用対効果について検討した。

平均43歳男性に対する標準併用療法(48週治療)と延長併用療法(72週治療)について、30年後の期待余命、QALY(質調整後期待余命)および生涯医療費を、C型慢性肝炎の自然史に基づいたマルコフモデルを用いて推計し、2つを比較した。

延長併用療法群は標準併用療法群と比較し、期待余命が0.41年(16.40-15.99)、QALYが0.55QALY(15.35-14.80)延長することが示された。延長併用療法群の生涯医療費は平均69,438ドルと標準併用療法より約3%減少し、費用対効果に優れていた。モデルに投入したパラメータを変動させても費用対効果の優位性は不変であった。

[考察]ウイルス陰性化遅延症例については、標準併用療法の費用対効果は低いとされてきた。しかし、本研究により、薬剤投与期間を延長することで費用対効果を改善させうることが示唆された。この点に本研究の学位論文としての価値を認めた。