

表2 入院の目的

糖尿病の型	全体	1型糖尿病	2型糖尿病	その他の型
n	280	28	245	7
教育	34 (12.1%)	3 (10.7%)	31 (12.7%)	0
血糖管理	193 (68.9%)	17 (60.7%)	172 (70.2%)	4 (57.1%)
検査	67 (23.9%)	7 (25.0%)	59 (24.1%)	1 (14.3%)
腎症治療	25 (8.9%)	3 (10.7%)	22 (9.0%)	0
透析導入	9 (3.2%)	3 (10.7%)	5 (2.0%)	1 (14.3%)
足病変	21 (7.5%)	2 (7.1%)	20 (8.2%)	0
ASO	11 (3.9%)	1 (3.6%)	10 (4.1%)	0
感染	24 (8.6%)	4 (14.3%)	20 (8.2%)	0
高血糖性昏睡	3 (1.1%)	2 (7.1%)	1 (0.4%)	0

表3 糖尿病病型と入院医療費およびその内訳

(単位：円)

	全体	1型糖尿病	2型糖尿病	その他の型
n	280	27	245	7
入院日数(日)	32.7±17.8	36.0±20.2	32.1±17.5	41±17.5
投薬	45465±144222	34056±33282	46258±153521	65270±52625
注射	55083±156729	101979±191452	50266±154340	49481±58572
処置	38199±188908	75942±192248	33717±190239	54964±140319
手術	38083±176169	37810±98330	37253±183913	73649±154939
検査	130854±91906	157516±113907	128013±90006	134219±56433
画像検査	22387±37430	25608±45361	22210±36788	19354±32429
その他	19626±14530	29524±13458	18329±14285	24467±12306
入院料	418267±221021	469651±319307	410109±207777	511551±221511
入院医療費	756719±653693	934239±857890	732750±631519	943984±497227
1日当たり医療費	22596±8469	25102±10726	22333±8269	22680±4675

表4 年齢別にみた2型糖尿病の入院医療費

年齢	～44歳	45～54歳	55～64歳	65～74歳	75～84歳	85歳～
n	22	42	70	59	25	6
入院日数（日）	28.6±12.2	31.4±21.3	32.7±17.0	35.0±20.5	33.0±12.7	31.3±12.1
入院費（円）	593031 ± 302014	705821 ± 757862	696850 ± 393815	899560 ± 933560	795185 ± 487277	649985 ± 296713
1日当たり医療費 （円）	21137 ± 6669	21968 ± 9882	21916 ± 6913	23093 ± 8119	25267 ± 12385	20684 ± 2431

表5 治療法別の糖尿病入院医療費

	非薬物治療	SU薬	インスリン治療
n	48	38	132
入院日数 (日)	26.8±11.6	27.6±9.0	37.0±20.4
投薬 (円)	27551±36739	23893±20265	61366±205816
注射 (円)	17037±61508	16266±54525	92010±209345
処置 (円)	8798±45801	859±2556	66419±246027
手術 (円)	14051±42738	48641±145276	51453±237157
検査 (円)	114334±59256	96719±26574	148072±112033
画像 (円)	18245±33512	13596±29100	25342±41712
その他 (円)	7920±7047	12577±7579	26462±13289
入院料 (円)	339861±129453	360309±114519	48604±264642
入院費 (円)	557155±306468	572899±241687	916884±804130
1日あたり医療費 (円)	20569±5694	21109±7028	23985±10069

表6 入院目的別の糖尿病入院医療費

【 1型糖尿病 】

	n (人)	入院日数 (日)	入院医療費 (円)	1日あたり医療費 (円)
教育	3	32.3±15.9	616836±263473	19918±2899
血糖管理	17	26.5±11.2	5793002±221101	23273±7881
検査	7	47.0±33.0	1293266±1085102	28973±11214
腎症治療	3	34.0±7.0	926627±140781	27865±3683
透析導入	3	65.0±30.0	2696696±1579683	40811±21983
足病変	2	20.5±9.2	734310±45679	39268±15380
ASO	1	14	702010	50144
感染	4	27.7±3.6	689337±265639	24313±6477
高血糖性昏睡	2	33.5±10.6	681760±192757	20466±725

【 2型糖尿病 】

	n (人)	入院日数 (日)	入院医療費 (円)	1日あたり医療費 (円)
教育	31	24.4±11.0	573192±291810	23640±9325
血糖管理	172	32.3±18.4	688534±575605	21182±7100
検査	59	35.8±19.1	860100±697331	23668±8586
腎症治療	22	40.0±27.0	1071482±1081301	25040±6524
透析導入	5	43.0±14.9	1390358±538674	32157±6967
足病変	20	47.0±32.0	1458117±1391205	28736±12918
ASO	10	34.2±9.0	966594±641443	27651±13599
感染	20	42.0±28.0	1154145±1159769	25423±9694
高血糖性昏睡	1	17	1340280	78870

表7 合併症の数と内訳別にみた2型糖尿病入院医療費

[合併症=1種類]	n	入院日数(日)	入院医療費(円)	1日あたり医療費
網膜症	2	21.0±19.8	400565±318544	21463±5067
腎症	9	32.0±14.7	509188±224820	16818±4005
神経障害	20	27.5±8.8	619198±245950	23965±13670
高血圧	11	29.5±13.2	607732±330395	19993±3404
高脂血症	7	22.4±6.7	488987±76849	23777±9889
心血管障害	1	22	379970	17271
ASO	1	32	597610	18675

平均 20816円

[合併症=2種類]				
網膜+腎	4	35.0±17.5	714052±397114	20122±2441
網膜+神経	17	31.2±16.0	662240±320241	21447±5586
腎+神経	9	44.0±16.0	902670±316861	20826±2454
網膜+高血圧	1	39	694870	17817
腎+高血圧	1	30	587010	19567
腎+高脂血	3	27.6±6.5	491680±79209	18233±1848

平均 19668円

[合併症=3種類]				
網膜+腎+神経	19	44.0±34.0	1083500±1119576	23607±6666
網膜+腎+高血圧	2	34.0±1.4	577005±18858	16997±1261
網膜+腎+高脂血	2	26.5±4.9	507005±19410	19402±2891
網膜+神経+高血圧	2	45.0±23.3	1144335±887595	23752±7491
網膜+神経+高脂血	3	44.0±21.8	890390±208506	23218±8488
腎+神経+高血圧	3	21.7±9.2	396930±138963	19044±2868
腎+神経+高脂血	2	23.0±2.8	445010±35341	19400±849
腎+神経+脳	1	30	1156180	38539
腎+神経+心	1	40	1275530	31888
網膜+高血圧+高脂血	2	27.5±2.1	661205±213228	23815±5916
神経+高血圧+高脂血	3	27.0±7.9	423080±103432	15830±1717
高血圧+高脂血+脳	1	14	313840	22417

平均 23159円

[合併症=4種類]				
網膜+腎+神経+高血圧	22	37.0±17.6	974413±671268	25452±7224
網膜+腎+神経+高脂血	3	32.0±9.8	617220±197039	19260±2465
網膜+腎+神経+脳	1	42	734720	17493
網膜+腎+神経+心	3	48.0±19.1	996887±143737	22699±7733

平均 21226円

[合併症=5種類]				
網膜+腎+神経+高血圧+高脂血	12	33.8±13.9	810097±428152	23773±4452
網膜+腎+神経+高血圧+脳	2	23.5±4.9	676480±444996	27400±13164
網膜+腎+神経+高血圧+心	2	61+33	3086515±3083092	43276±27467

平均 31483円

(網膜：網膜症、腎：腎症、神経：神経障害、高脂血：高脂血症、脳：脳血管障害、心：心血管障害)

インスリン非依存性糖尿病の合併症予防に関する  
強化インスリン療法の効果と経済的効率

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学講座教授  
研究協力者 岸川秀樹 熊本大学医学部代謝内科学教室講師  
片山貴文 徳島大学医学部衛生学講座助手  
坂東 浩 徳島大学医学部第一内科学教室助手

研究要旨 N I D D Mに対する強化療法の臨床的有効性と経済的効率の評価を実施した。その結果、強化インスリン療法は、世界に先駆けてわが国で実施された無作為化比較試験によりその臨床的有効性が認められていることが明かとなった。また、生涯に渡る長期的な予後を見ると、強化インスリン療法は通常療法に比べて生存年が1.3年長く、しかも生活の質で調整した生存年（QALY）でも1.9年優れていることが推定された。一方、費用は3400万円削減できることが認められた。したがって、強化インスリン療法は、通常療法に比べて優勢（dominant）であった（ちなみに、強化インスリン療法の費用-効果比はマイナス1532万円/生存年、費用-効用比はマイナス737万円/QALYであった）。感度分析により、この結果の安定性が認められた。

目的

急速な高齢化社会を迎えるわが国では、生活習慣病あるいは老人病に対応できる効果的な保健医療の提供とともに、それにともない高騰する保健医療費の適正化が緊急の課題となっている。糖尿病は、わが国でも主要な生活習慣病の一つであり、それに対する対策は、国民の健康と福祉を考える上で重要なターゲットである<sup>1)</sup>。

現在、保健医療の対策を考える上で、国際的には根拠に基づく保健医療（evidence-based healthcare, EBH）<sup>2)</sup>が標準的な接近法となっている。その鍵となるのは臨床的有効性と経済的効率性に関する根拠である。なかでも、地域全体を視野に入れ、特定の疾病に焦点を当てた接近法、すなわち疾病マネジメント（経営管理, disease management）が注目

されている<sup>3)</sup>。

そこで、今回は、糖尿病の疾病経営管理の中核となる、N I D D M（II型糖尿病）の合併症予防に焦点を当て、その臨床的効果と経済的効率について評価を実施した。とくに、N I D D Mの合併症予防については、世界に先駆けてわが国で無作為化比較試験（randomized controlled trial, R C T）が実施されているため<sup>4)</sup>、質の高い根拠に基づいた評価が可能と考えられる。

方法

N I D D Mに対する治療法として、強化インスリン療法と通常療法を設定し、生涯に渡る費用と効果を比較検討し、経済的効率の評価を行った。研究の実施に当たっては、以下のような具体的方法を用いた。

### 1) N I D D M の治療戦略の効果評価

コンピュータ文献検索および用手検索により、N I D D M に対する強化インスリン療法と通常療法の合併症予防の効果に関する情報を把握した。その結果、R C T による評価として、わが国で実施された K u m a m o t o s t u d y <sup>4)</sup>、および英国の U K P D S <sup>5)</sup> の 2 つが把握できた。今回は、わが国での合併症予防を検討するため、前者の情報をを用いることとした。ただし、この研究の健康結果は、合併症の発生が指標として用いられているが、生存率を含めた合併症の予後については把握されていないため、関連する情報については、同様の文献検索により収集検討を行った。

### 2) N I D D M の生活の質の評価

医療による健康改善の利益を総合的に評価するためには、合併症の発生率、生存率などの効果 (effectiveness) の情報だけでなく、健康の価値評価となる生活の質 (quality of life) ないし効用 (utility) を評価することが不可欠となる<sup>6)</sup>。そこで、2 地域における N I D D M 患者 278 名を対象として質問紙調査を実施した。生活の質としては EuroQol <sup>6, 7)</sup> を、また効用については時間得失<sup>8)</sup> の項目を用いた。有効回答数 (率) は 250 (90%) であった。有効回答者の平均年齢は 62.0、男性の割合は 63.3% であった。

### 3) N I D D M の治療戦略の費用

上記治療と管理に要する費用について、直接費用および間接費用<sup>9)</sup> など、経済学的な立場から把握を行った。直接費用については、地域における医療機関を対象として質問票調査を実施した。治療費については診療報酬を用いた。その他の患者・家族が支払う直接費用については、患者に対する生活の質および費用調査により把握を行った。また、間接費

用については、同様に、患者を対象とした調査により、疾患による本人の休業時間費用、介護に要する費用、患者を支援する家族の時間費用などを把握した。

### 4) 最適治療戦略の選択

N I D D M の最適治療の選択には、臨床的有効性と経済的効率の両側面から、総合的な評価が必要となる。

臨床的有効性については、生涯に渡る予後の評価が必要となるため、マルコフモデルによるシミュレーションモデルを設定した。なお、I D D M を対象とした米国 D C C T の経済的評価モデル<sup>10)</sup> と対応できるように、評価指標としては生存年数および生活の質を調整した生存年 (quality adjusted life years, QALYs) <sup>11)</sup> を用いた。

経済的評価には、費用-効果分析 (cost-effectiveness analysis) および費用-効用分析 (cost-utility analysis) を用いた<sup>12)</sup>。分析の立場は、社会の立場<sup>13)</sup> とした。費用および効果ともに、現在の価値を評価するために割引<sup>14)</sup> を行った。割引率としては 5% を用いた。また、感度分析として、年齢別および割引率別の費用-効果、費用-効用比の比較検討を実施した。

## 結果

### 1) N I D D M の生活の質

N I D D M の患者の生活の質 (効用) を表 1 に示した。合併症の無い場合は 0.74 であり、網膜症が 0.63、腎障害が 0.64、神経障害が 0.61 であった。

また、5 次元の生活の質の障害 (なんらかの障害) では、表 2 に示すように、合併症なしでは、いずれの次元でも障害の割合は低いことが認められた。生活の質の次元では、痛み・不快の訴えが最も高く、不安・ふさぎ込み、日常生活の障害がそれに次いでいた。



## 2) N I D D Mの費用

N I D D Mの費用（合併症なしの場合）を表3に示した。年間の直接費用は69万円であり、医療費が83%を占めていた。間接費用は39万円であり、その内、休業の時間費用が73を占めていた。合併症の存在により費用は増加し、合併症無しの約3倍になっていることが認められた。なかでも、A S Oの場合は610万円、網膜症（失明）の場合は1180万円におよんでいた。

## 3) N I D D M合併症予防の効果と費用

N I D D Mに対する強化インスリン療法と通常療法を実施した場合の効果と費用を表4に示した。40歳の患者を8年間追跡生涯追跡した場合、生存年では、両者ともに7.7年であった。生活の質で重み付けしたQALYでは、前者が5.8年と、後者の5.7年に比べて少し延長していた。一方、総費用は、強化インスリン療法が224万円であり、通常療法の302万円に比べて少なかった。

生涯追跡した場合、生存年では、強化インスリン療法が27.8年と通常療法の26.5年に比べて長かった。また、QALYでは、前者が21.5年、後者が16.4年と同様の差が認められた。一方、生涯に渡る総費用は、強化インスリン療法が1065万円であり、通常療法の4511万に比べて少なかった。

## 4) N I D D M治療の効率

上記の結果から分かるように、通常療法と比較して、強化インスリン療法は、効果および費用ともに優れていた（優勢であった）。ちなみに、増分費用－効果比、増分費用－効用比を表5に示した。8年間および生涯の追跡で、一年生存年を延長する、あるいは一年QALYを延長するのに要する費用は、いずれも負であった。

## 5) 感度分析

年齢を変化させた場合の強化インスリン療法の効率を表7に示した。年齢が高くなるにつれて、費用－効果および費用－効用比ともに、程度は小さくなるものの、いずれも負であった。一方、割引率を変化させた場合は、表8に示すように、割引率が高くなるほど、負の程度が大きくなることが認められた。以上のように、感度分析によっても、強化インスリン療法の優勢は継続して認められた。

## 考察

疾病マネジメント<sup>3)</sup>による医療評価と医療政策への利用は、現在、最も重要な研究課題の一つとして国際的に注目され、諸外国（とくに米国、欧州）では、慢性疾患である糖尿病、喘息などを始めとして30以上疾病の評価が試みられている。わが国では、こうした評価はほとんど実施されておらず、今後、緊急に対応すべき課題と考えられる。

糖尿病の領域で、疾病マネジメントに関連して重要な成果が認められたのは、I D D M（I型糖尿病）に関する米国D C C T研究<sup>9)</sup>の成果である。一連の研究結果により、I D D Mに対する強化インスリン療法が、さまざまな合併症の発生率を低下させることが認められた。しかもその結果に基づく経済的評価<sup>8)</sup>では、表8に示すように、費用－効用比は260万円と効率的な治療戦略であることが明らかにされている。

今回、わが国のR C T<sup>4)</sup>に基づく、N I D D Mに対する効果と効率の評価では、上記のD C C Tの調査研究と同様な結果が得られた。生存年延長では、D C C Tでは強化療法が5.1年生存年を延長させ、今回の結果では1.3年生存年を延長させることが推定された。この違いは、出発基盤の年齢が20年近く異なるためと考えられる。また、費用－効用比では、D C C Tでは正となり、健康改善が認められるが、それにともない費用も増加していた。しかしながら、今回のN I D D Mの結果は、

費用-効用比は負となり、健康改善が認められ、しかも費用が減少することが認められた。したがって、強化インスリン療法は、極めて効率的な予防法であると言える。

I D D Mとの比較においては、分析方法、対象疾患、医療内容、医療費など比較可能性に問題はあるため、厳密な比較は困難であるが、これらの違いを考慮しても、N I D D Mに対する強化療法は、効率的な医療と考えられる。また、英国のUK P D S<sup>5)</sup>では、インスリンあるいはS U剤に係わらず、強化療法が効果的であることが認められた。その意味では、S U剤を含めた評価を行い、糖尿病の疾病マネジメントの戦略を作ることが求められる。

#### まとめ

N I D D Mに対する強化療法の臨床的有効性と経済的効率の評価を実施した。その結果、強化インスリン療法は、世界に先駆けてわが国で実施されたR C Tによりその臨床的有効性が認められていることが明かとなった。また、生涯に渡る長期的な予後を見ると、強化インスリン療法は通常療法に比べて生存年が長く、しかも生活の質で重み付けした生存年でも優れていることが推定された。さらに、経済的評価の結果では費用の減少も認められ、強化インスリン療法は、通常療法に比べて優勢な予防であることが示された。

#### 文献

- 1) 久繁哲徳：糖尿病の予防と治療の臨床経済学，内分泌・糖尿病科，2:16-23,1996
- 2) Muir Gray JA: Evidence-based health care, Churchill Livingstone, 1997 (久繁哲徳，監訳：根拠に基づく保健医療，オーシー

シー，1999)

- 3) Epstein RS, McGlynn MG: Disease management, What is it? Dis Manage Health Outcomes, 1:3-10,1997
- 4) Okubo Y, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study, Diab Res Clin Pract, 28:103-117,1995
- 5) United Kingdom Prospective Diabetes Study: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes, Lancet, 352:837-853,1998
- 6) 久繁哲徳：最新医療経済学入門，医学通信社，東京，1997
- 7) Hisashige A, et al: Description and valuation of health-related quality of life among the general public in Japan, J Invest Med, 45:123-129,1998
- 8) DCCT Research Group: Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complication trial, JAMA, 276:1409-1415, 1996
- 9) DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and prognosis of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus, NEJM, 329:977-986, 1993

表1 N I D D Mの生活の質

状態	効用値
合併症なし	0.74
網膜症	0.63
腎障害	0.64
神経障害	0.61

効用測定：T T O  
(死亡0, 健康1)

表2 生活の質の障害 (EuroQoI)

次元	合併症なし	網膜症	腎障害	神経障害
移動	7.0 %	30.3 %	31.8 %	34.6 %
身の回り	2.8	8.2	11.1	9.0
日常生活	5.6	25.6	30.2	32.1
痛み・不快	21.1	47.7	41.3	27.8
不安・ふさぎ	12.7	33.3	33.3	30.8

割合：なんらかの障害を認めるもの

表3 N I D D Mの費用  
(合併症なし)

項目	万円/年
<b>直接費用</b>	
医療費	57.5
通院	1.2
自己支払	10.2
小計	68.9
<b>間接費用</b>	
通院時間	8.0
介護	2.5
休業	28.3
小計	38.8

表4 N I D D Mの強化インスリン療法と通常療法の費用と効果

治療法	生存年		QALY		費用(万円)	
	8年間	生涯	8年間	生涯	8年間	生涯
強化インスリン療法	7.67	27.8	5.75	21.5	224	1065
通常療法	7.67	26.5	5.68	19.6	302	4511

年齢：40歳, QALY:生活の質を調整した生存年

表5 NIDDMの強化インスリン療法の増分費用-効果  
および費用-効用(40歳)

指標	8年間	生涯
費用-効果比(万円/生存年)	-4399	-1532
費用-効用比(万円/QALY)	-906	-737

QALY:生活の質を調整した生存年, 割引率:費用および効果とも5%

表6 NIDDMの強化インスリン療法の増分費用-効果および  
費用-効用(年齢別比較)

指標	40歳	50歳	60歳
費用-効果比(万円/生存年)	-1532	-1244	-956
費用-効用比(万円/QALY)	-737	-634	-502

QALY:生活の質を調整した生存年, 割引率:費用および効果とも5%

表7 NIDDMの強化インスリン療法の増分費用-効果および  
費用-効用の感度分析(割引率)(40歳)

指標	3%	5%	7%
費用-効果比(万円/生存年)	-1187	-1532	-2695
費用-効用比(万円/QALY)	-668	-737	-1089

QALY:生活の質を調整した生存年, 割引率:費用および効果とも5%

表8 強化インスリン療法の  
経済的効率

糖尿病	費用-効用比 (万円/QALY)
NIDDM	-668
IDDM*	260

割引率3%

QALY:生活の質を調整した生存年

1ドル=130円として換算

\*DCCCT(米国)の経済的評価

## 事例 6

### 糖尿病網膜症スクリーニング実施の糖尿病患者の QOL(quality of life)に与える影響 - 決断分析によるQALY (quality adjusted life year)を指標とした評価 -

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学講座教授  
研究協力者 大澤 功 名古屋大学総合保健体育科学センター

研究要旨 糖尿病網膜症は高率に視力障害をきたし患者のQOL(quality of life)を低下させるが、無症状時期に発見し治療すれば視力障害への進展を防ぐことが期待できる。そのため糖尿病患者には定期的な検診(網膜症スクリーニング)が勧められている。しかしQOLに対する効果を定量化し評価することは難しい。そこでシミュレーションモデルによって網膜症スクリーニングを実施した場合と実施しない場合の質調整生存年(QALY: quality adjusted life year)を計算し、糖尿病患者のQOLに対する長期的な効果を検討した。その結果2年毎、1年毎、半年毎のスクリーニング実施およびスクリーニング非実施は、それぞれQALYが27.62年、27.69年、27.73年、26.75年と計算され、シミュレーションモデルによってスクリーニング実施による糖尿病患者のQOL低下の防止効果を推定することができた。

#### 目的

糖尿病網膜症は放置しておくとも高率に視力障害に至る。事実わが国における中途失明原因の約20%は糖尿病網膜症であり、今後糖尿病患者数の増加に伴いその罹病者数はさらに増加することが危惧されている<sup>1)</sup>。また糖尿病網膜症によってもたらされる後天性の視力障害は、就業を制限し日常生活に多くの支障をきたすため患者のQOL(quality of life)を著しく低下させる。このように糖尿病網膜症は患者自身にとって大きな損失となるばかりでなく社会的にも多大な損失につながり、その対策はわが国の健康政策上重要な課題となっている。

ところで糖尿病網膜症による視力障害に対しては、従来より硝子体手術や光凝固術等に

よる治療が行われてきた。近年技術的進歩により以前に比較してその治療成績は向上してきてはいるものの、残念ながら自覚症状出現後の治療には限界がある。そのため無症状時期に視力障害の高危険群を発見し治療することによって、視力障害への進展を防止することが期待され、いくつかの臨床研究が光凝固術による視力障害への進展防止効果を報告していることから、糖尿病患者に対しては定期的な眼科受診が勧められている<sup>2)</sup>。しかしながらこのような医療行為の介入が、糖尿病患者のQOL低下の防止に長期的な観点から見て実際にどれだけ効果があるかについてはよくわかっていない。これは個々の患者のQOLの評価が難しいこと、糖尿病合併症の評価には時間がかかること、すでに治療効果が明かな

医療行為に対する無作為化比較試験は倫理的に困難なことがその主な理由である。

そこで本研究では糖尿病網膜症進展のモデルをつくり決断分析 (decision analysis) により患者のQOLからみた網膜症スクリーニング実施効果の定量化を試みた。なお本研究では、対象を近年患者数の増加が指摘されている中高年に多い2型糖尿病 (NIDDM: non insulin dependent diabetes mellitus) とし1型糖尿病は除外する。

## 方法

### 1) 糖尿病網膜症進展のモデルの開発

代表的な医学文献データベースであるMEDLINEを利用して糖尿病網膜症の自然史を示す疫学研究を検索する。今回のモデルは日本人を対象とするためにわが国での代表的な医学研究のデータベースである医学中央雑誌も利用する。次に得られたデータから網膜症の各段階への移行確率を計算し、決断分析用のパソコン用ソフトであるDecision Maker 7.05 (New England Medical Center, Boston, MA) を用いて網膜症モデルを開発する。なおモデルの基本構造は図1に示すマルコフモデル (state transition model) を使用する。

### 2) 決断分析による検討

開発した網膜症モデルを利用し、眼科医による2年に1回の網膜症スクリーニング、1年に1回のスクリーニング、半年に1回のスクリーニング、スクリーニング非実施の4つの選択肢を持つ判断樹 (decision tree) を作成する (図2)。次にそれぞれの選択肢における質調整生存年 (QALY: quality adjusted life year) の期待値を算出し比較検討する。さらに網膜症スクリーニングのような長期にわたる介入の検討では時間選好 (time preference) も考慮に入れる必要があるので年率5%で割り引いたQALYも計算し検討する。なお今回の決断分析の対象は網膜症のない40才男性

の2型糖尿病患者とする。

## 結果

### 1) 糖尿病網膜症進展のモデルの開発

MEDLINE (1966-1999 Feb, Ovid) で以下のよう  
に検索を行った。

1. exp Diabetic retinopathy/	9068
2. exp Prognosis/	219304
3. exp Cohort studies/	322268
4. exp Prospective studies/	102606
5. 2 or 3 or 4	493736
6. 1 and 5	1423
7. limit 6 to (human and abstracts)	1007
8. limit 7 to review articles	26
9. 7 not 8	981

対象となる論文が多いのでさらにaim journalに絞って159件を検討した。その結果4年間にわたって地域における糖尿病患者を追跡したコホート研究であるWESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) が、モデルの開発に適していると考えられた。なおMEDLINEでは日本人を対象とした適切な研究を見つけることができなかった。

次に医学中央雑誌 (CD-ROM版, 1987-1998) で以下のように検索した。

検索式: 糖尿病網膜症 (KW) or 糖尿病性網膜症 (KW) or 糖尿病性網膜症 (TH) and 予後 (KW) or 予後 (TH) or コホート研究 (KW) or コホート研究 (KW) or 前向き調査 (KW) or 計画調査 (TH)

その結果1987年から1998年の間で129件が検索されたが、そのほとんどが光凝固術や硝子体手術の治療効果を検討した研究であった。これは検索の対象が1987年以降ということで、すでに光凝固術や硝子体手術がかなり普及した後であり網膜症の自然史を示すようなデータの収集が困難となっていたためと思われた。しかしこの中から7年間にわたって追跡した研究1件が見つかり、さらにこの論文の引用文献に記載してあった論文を含め合計4編の

論文が日本人の網膜症の自然史を示す研究と考えられた3, 4, 5, 6)。残念ながらこれらの論文は調査開始時の基本データが不足しているためにモデルの利用には適さないと判断された。

したがって今回は一連のWESDRの論文から糖尿病の罹病期間別に網膜症と黄斑浮腫の進展のデータが記載されている2編の論文を参考にして網膜症の移行確率を計算し、モデルに利用した7, 8) (表1)。他にモデルに必要な数値として、各年齢における年間死亡率は厚生省第18回生命表(1995)を使用し、糖尿病患者における死亡の相対危険度は2.75と設定した9, 10)。

以上の数値を図1に示す糖尿病網膜症未発症、非増殖性網膜症、増殖性網膜症または黄斑浮腫(視力障害の高危険群)、高度視力障害、死亡の5段階の健康状態を持つマルコフモデルに入力し、糖尿病網膜症の累積罹患率を計算した(図3)。累積罹患率は糖尿病罹病期間とともに増加し、5年で36.7%、10年で59.5%、20年で84.5%に達し、それ以降はほぼ同率で推移した。増殖性網膜症または黄斑浮腫、視力障害も同様に時間の経過とともに累積罹患率は増加し35年から40年でプラトーに達した。

## 2) 決断分析による検討

各健康状態の効用値(utility)を、網膜症未発症1.00、非増殖性網膜症0.99、増殖性網膜症または黄斑浮腫0.90、高度視力障害0.60、死亡0.00、スクリーニング実施による増殖性網膜症または黄斑浮腫の治療後0.95と設定しQALYの計算に使用した。スクリーニング検査の感度は0.95、特異度は0.95とした。治療効果としては、視力障害への移行が増殖性網膜症では光凝固術により90%抑制され黄斑浮腫では50%抑制されるとし、未治療群に対する相対的効果は術後死亡時まで継続すると仮定した11)。

その結果、QALYはスクリーニング非実施が26.75年、2年毎のスクリーニングが27.62年、1年毎のスクリーニングが27.69年、半年毎のスクリーニングが27.73年と算出された(表2)。つまりスクリーニングの実施によってQALYは増加し、スクリーニング間隔が短いほどQALYが延長することが示された。5%割引で計算した場合も同様の結果を示したが、増分は2年毎のスクリーニングが非実施群に対して0.25年、1年毎が2年毎に対して0.02年、半年毎が1年毎に対して0.01年と、割引をしていない時の増分に比較して小さくなった(表3)。

## 考察

本研究には以下のような問題点がある。

1) 網膜症進展率が日本人でのデータに基づいていない

年間の死亡率は日本人でのデータを使用した。網膜症モデルで最も重要な網膜症の進展率は日本人での適切なデータが入手できなかったためにアメリカで実施された疫学研究を利用した。このデータの対象者は当然ながら日本人とは民族的にまったく違い、肥満者も多く(平均BMIが29.6)、日本人を対象としたモデルに使用するには必ずしも適していない。日本人での自然史に近いデータとして、初診時に網膜症を認めない糖尿病患者では、福田は5年後26.7%、10年後50.0%、小嶋らは5年後35.7%、三原は3年後32%、秋澤らは3年後23.5%、5年後45.6%、7年後55.9%に網膜症が発生すると報告している3, 4, 5, 6)。今回のモデルでの網膜症の累積罹患率は3年後24.1%、5年後36.7%、7年後47.2%、10年後59.5%であり、日本人でのデータに比較的近い数字が得られた。しかし視力障害高危険群および視力障害への進展率は不明な点が多くさらに調査を進めたい。

2) 糖尿病患者における死亡の相対危険の補正が不十分

糖尿病患者は非糖尿病患者に比較して致命率が高いとされているが相対危険の正確な値はわかっていない。糖尿病には種々の合併症をはじめとして多くの病態があるためにその評価はむずかしい。今回のモデルでは一様に相対危険を2.75と設定したが、合併症の有無や年齢によって相対危険が違うとした方が妥当である。モデルが複雑化するために今回は一定の値を使用した。今後は状態によって補正をすることを考えている。なお今回のモデルでは糖尿病患者の期待生存年数（life expectancy：40歳男性の余命）は28.69年となり、非糖尿病患者（相対危険を1.00として計算）の37.62年と比較してその差は8.93年であった。一般に糖尿病患者は非糖尿病患者に比較して約10年寿命が短いと言われていることから、2.75という値は比較的妥当な値と思われる。

### 3) 網膜症進展率を血糖レベルで補正していない

モデルの進展率はWESDRの対象患者であるHbA1cが平均10.2%の集団での平均的な値である。血糖レベルが高いほど進展率は高くなると考えられているので、特定の患者を対象として決断分析をする場合には進展率をその患者の血糖レベルに合わせて補正する必要がある。

### 4) 効用値の根拠が明確ではない

本来決断分析を実施する場合には、対象とする患者に対し効用値の測定をしなければいけないが、本研究では経験的な値を用いて検討をおこなった。感度分析（図4）に示すように、高度視力障害に対する主観的価値が高い場合（効用値が高い：視力障害をあまり負担と感じない）は、選択肢間のQALYの差は小さく、主観的価値が低い場合（効用値が低い：視力障害を嫌だと感じる）は、QALYの差が大きくなるといったように、高度視力障害に対する効用値によって獲得できるQALYは大きく左右される。糖尿病患者は自らの健康状態

の効用値を健常者が考えているほど低いと感じておらず、糖尿病患者を対象とした他の決断分析でも合併症のない糖尿病の効用値を1.0と設定していたことから、今回の決断分析では網膜症未発症の効用値を1.0とした<sup>12,13)</sup>。しかし健常者を対象として網膜症スクリーニングを含めた糖尿病患者管理システム全体の評価を行う場合には、効用値を1.0以下にするべきである。今後集団を対象として評価を行うためにはある程度コンセンサスが得られる効用値を用いるのが望ましく、日本人での妥当な値はどの程度かを調査する必要がある。

### 結論

決断分析により従来の臨床研究では検討が難しかった医療行為の長期にわたる患者のQOLへの効果の定量化を試みた。その結果網膜症スクリーニングの実施によって視力障害への進展を抑制しQALYが増加することが示された。本研究は考察に示したように問題点をいくつか指摘できるが、このような研究手法は限られた資源を適正に配分するための医療政策を決定するにあたって貴重な資料を提供できると思われる。今後モデルの妥当性をさらに検討し、経済的な評価も試みたいと考えている。

### 文献

- 1) 中江公裕 他：わが国における視覚障害の現況。厚生指標 38(7)：13-22, 1991
- 2) American Diabetes Association: Diabetic retinopathy. Diabetes Care 22: S70-73, 1999
- 3) 秋澤尉子 他：糖尿病網膜症7年間の追跡調査（第1報）。積極的治療を行った一般病院での予後。臨眼 48：1411-1415, 1994
- 4) 福田雅俊：糖尿病性網膜症の予後－管理のための基礎調査成績－。日眼会誌 76：184-193, 1972



- 5) 小嶋一晃, 齊藤 裕: 糖尿病性網膜症の natural history からみた光凝固の効果. 眼科 27: 227-234, 1985
- 6) 三原俊彦: 糖尿病性網膜症の疫学 - われわれの調査成績から -. 眼科 29: 291-295, 1987
- 7) Klein R et al.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: X. Four year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol 107: 244-249, 1989
- 8) Klein R et al.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XI. The incidence of diabetic macular edema. Ophthalmology 96: 1501-1510, 1989
- 9) 国民衛生の動向1997年. 厚生指標 44: 443, 1997
- 10) Eastman RC et al.: Model of complications of NIDDM. Diabetes Care 20: 725-734, 1997
- 11) Aiello LP et al.: Diabetic retinopathy. Diabetes Care 21: 143-156, 1998
- 12) 大沢 功 他: 効用 (utility) 測定による糖尿病状態の QOL (quality of life) 評価 (第1報). 糖尿病 in press, 1999
- 13) Eckman MH et al.: Foot infections in diabetic patients. Decision and cost-effectiveness analyses. JAMA 273: 712-720, 1995

表 1 各健康状態の移行率

	Duration (years)	Hazard rate (per year)
未発症→非増殖性網膜症	0-4	0.093
	5-9	0.098
	10-14	0.119
	15+	0.180
非増殖性→増殖性網膜症	0-4	0.017
	5-14	0.016
	15+	0.025
非増殖性→黄斑浮腫	0-4	0.014
	5-8	0.030
	9-12	0.018
	13+	0.026
増殖性網膜症→高度視力障害		0.088
黄斑浮腫→高度視力障害		0.050

表 2 Base case results (not discounted)

	Effectiveness (QALY)	QALY gain * (QALY)	Incremental E ** (QALY)
no screening	26.75		
2-yr interval	27.62	+0.88	(+0.88)
1-yr interval	27.69	+0.95	+0.07
6-mo interval	27.73	+0.98	+0.04

\* vs. no screening

\*\* vs. next effective strategy

QALY: quality adjusted life year

表 3 Base case results (5% discounted)

	Effectiveness (QALY)	QALY gain * (QALY)	Incremental E ** (QALY)
no screening	13.88		
2-yr interval	14.13	+0.25	(+0.25)
1-yr interval	14.15	+0.27	+0.02
6-mo interval	14.17	+0.29	+0.01

\* vs. no screening

\*\* vs. next effective strategy

QALY: quality adjusted life year

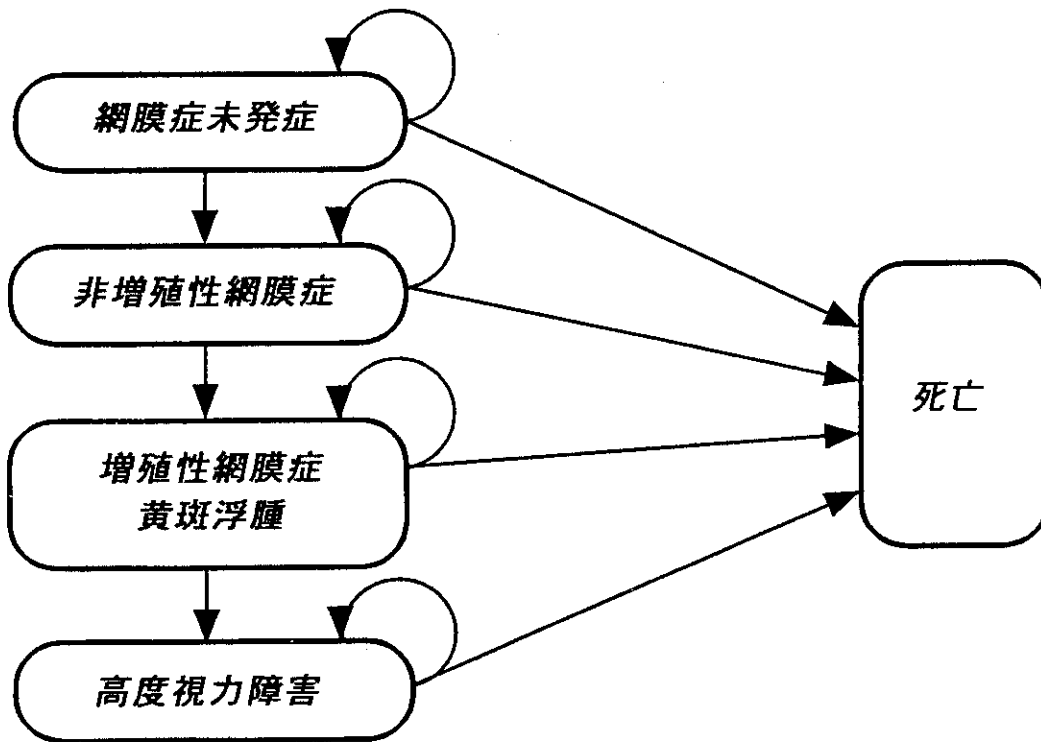


図1 マルコフモデル

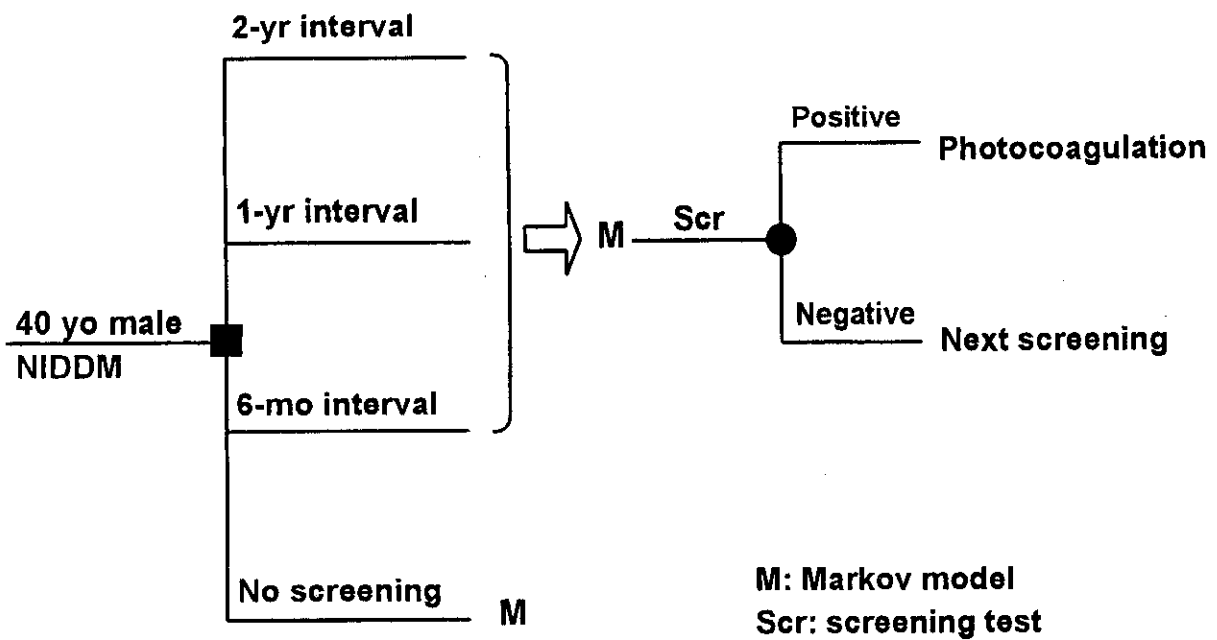


図2 Decision tree

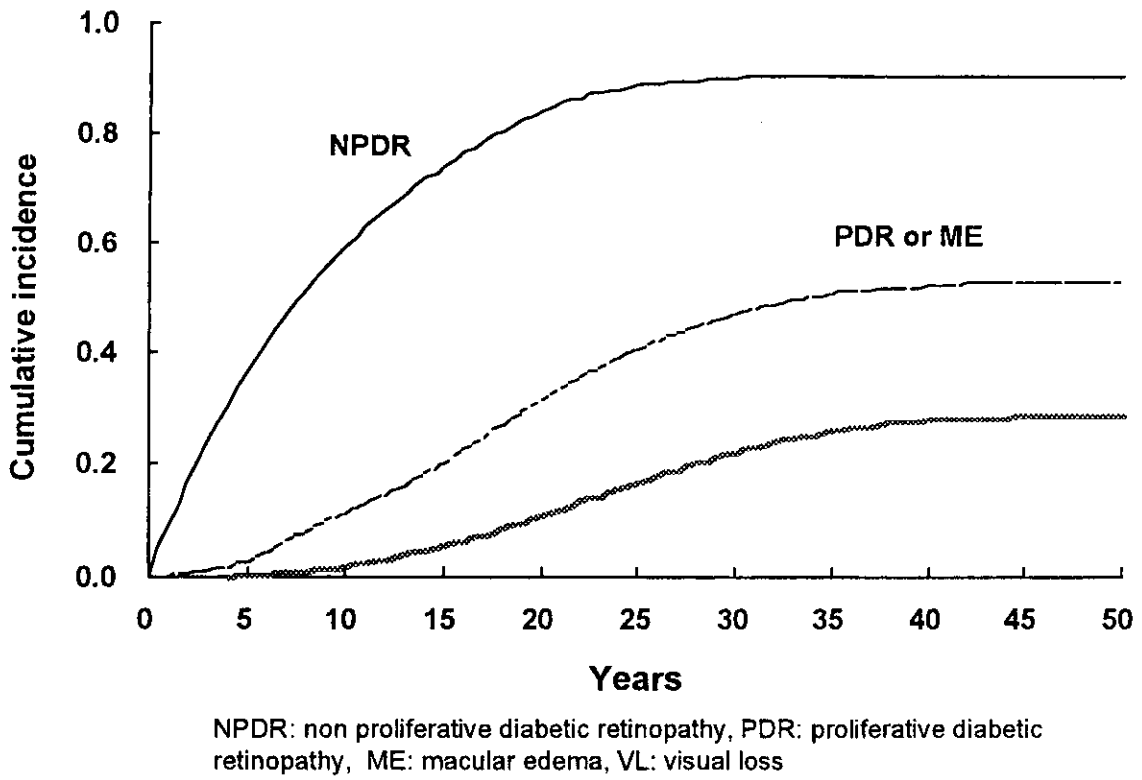


図3 糖尿病網膜症の累積罹患率

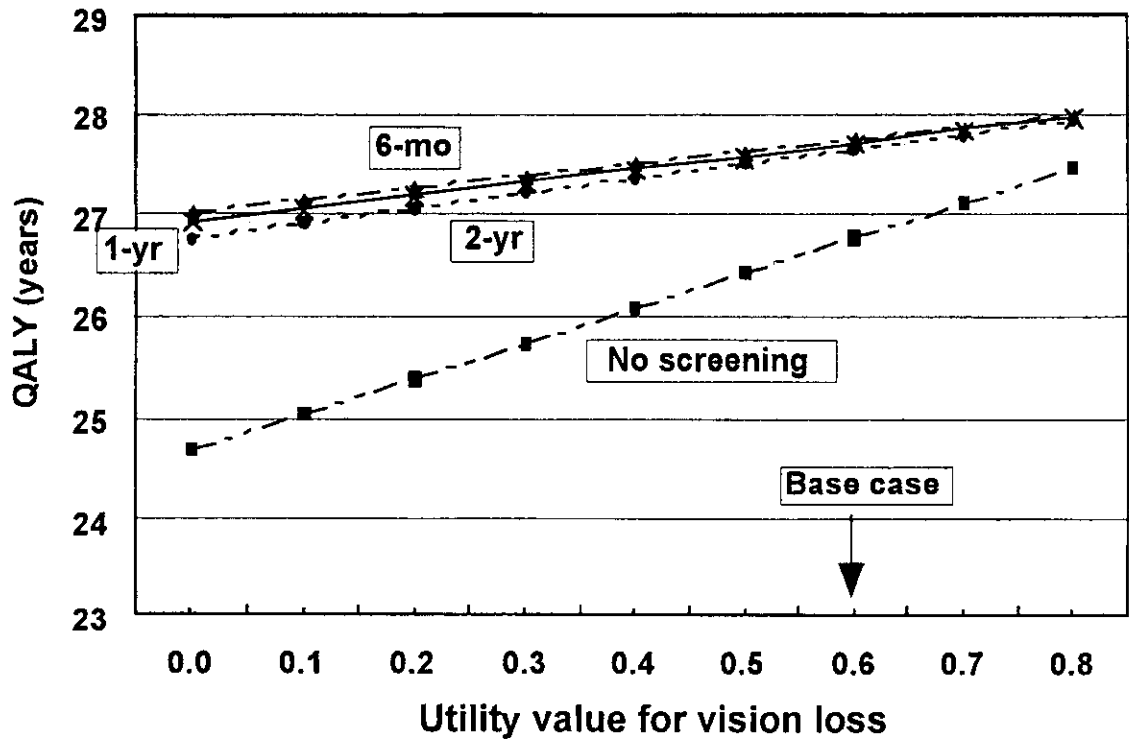


図4 感度分析