

図4 R & Dの情報システム

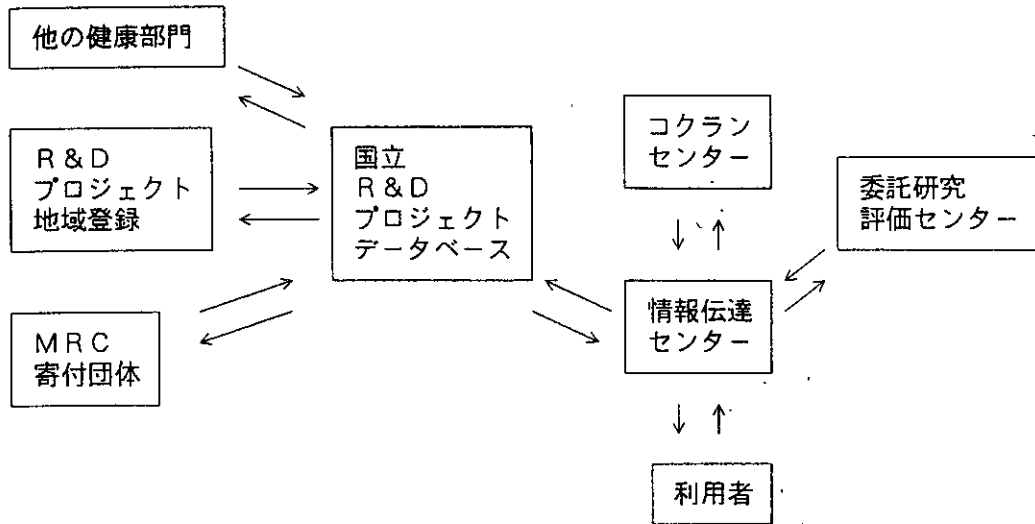
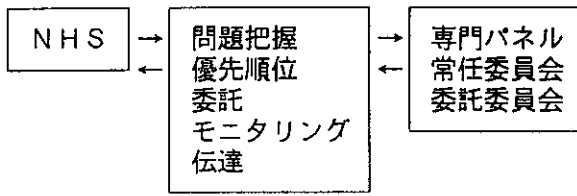


図5 HTAプログラムの実行



C型肝硬変のインターフェロン療法の経済的評価

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学講座教授
片山貴文 徳島大学医学部衛生学講座助手
西口修平 大阪市立大学医学部第三内科学講師

研究要旨 わが国の癌死亡の上位を占めている肝癌の死亡率は、近年増加している。肝癌のほとんどは、C型慢性肝疾患に起因しているが、現在、その治療法としてインターフェロン療法が標準的な治療法として用いられている。そこで、C型肝硬変のインターフェロン療法について、臨床的有効性と経済的効率の評価を、わが国の無作為化比較試験に基づき実施した。その結果、生涯に渡る長期的な予後を見ると、インターフェロ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、経済的評価の結果から、インターフェロン療法は経済的効率が優れていることが認められ、その採用と適切な利用については強い根拠があることが推定された。

目的

わが国における癌の死亡の中で、肝癌は男性で3番目、女性で6番目に位置している。前者においては年齢調整死亡率は急速に増加しており、後者においても近年増加傾向にある。わが国の肝癌は、そのほとんどが慢性肝疾患に、さらに慢性肝疾患の大半がC型肝炎に起因することが指摘されている^{1,2)}。したがって、C型肝炎の予防とともに、C型肝炎から肝硬変および肝癌への進展を防ぐことは、保健医療の重要な課題と考えられる。

C型肝炎の治療法としては、1970年代から1980年代にかけてステロイド・ホルモン療法が試みられていたが、1980年代の後半からインターフェロン療法が開始され、現在、標準的な治療法として広く利用されている¹⁻⁴⁾。しかしながら、C型肝炎のインターフェロン療法については、有効性が極めて限定的であるにも係わらず、費用が高額となるため、そ

の利用については大きな論議を呼んだ^{5,6)}。というのも、一般経済が停滞する中で、医療費は高騰を続けており、効果的で効率的な医療の選択と利用が社会的な焦点となっているからである。

こうした点から、国際的にこの治療法について経済的評価がいくつか試みられており^{5,6)}、その結果、比較的効率が優れていることが示唆された。ただし、それらは中間的指標（トランスアミナーゼ、HCVなど）を用いた推定であり、最終的健康結果（肝癌の死亡や肝硬変の重症化など）については、明確な根拠は未確立である。

一方、わが国では、1992年、C型肝炎治療についてインターフェロンが保険収載されたが、その適応は慢性活動性肝炎に限定されている。しかしながら、近年、C型慢性肝炎のみならず肝硬変において、インターフェロン療法により、肝癌の発生が抑制されることが

報告されるようになった^{11, 12)}。慢性肝炎と肝硬変は、C型肝炎の連続した病態の一つであり、必ずしも明確な境界があるわけではない。したがって、C型肝炎のインターフェロン療法¹³⁾の臨床的有効性と経済的効率を評価することは重要な意味があると考えられる。そこで、C型肝炎のインターフェロン療法の経済的評価を実施した。

方法

C型肝炎のインターフェロン療法について、通常療法を対照として、生涯に渡る費用と効果を比較検討し、経済的効率の評価^{12, 13)}を行った。研究の実施に当っては、以下のような具体的方法を用いた。

1) インターフェロン療法の効果

コンピュータ文献検索および用手検索により、C型肝炎に対するインターフェロン療法と通常療法の肝癌予防の効果に関する情報を把握した。その結果、無作為化比較試験(RCT)による評価として、Nishiguchiらの報告⁷⁾が唯一把握できた。また、関連する情報がいくつか認められたが^{10, 8-11)}、いずれも研究設計としては、後ろ向きのコホート研究に該当するものであった。そこで、研究設計上質の高い、上記のRCTを基準に、さらに追加情報を著者から入手した。なお、追跡期間については8年間とし、それ以降の予後については、文献検索により情報の把握を行い、シミュレーションを行った。

2) C型肝炎の生活の質の評価

治療による健康改善の利益を総合的に評価するためには、肝癌の発生率、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^{12, 13)}。そこで、C型肝炎患者を対象として質問紙および面接調査を

実施した。生活の質としては一般的健康像(general profile)¹²⁾を、また効用については時間得失¹²⁾の項目を用いた。

3) C型肝炎の治療の費用

C型肝炎の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など、経済学的な立場^{12, 13)}から把握を行った。直接費用については、上記RCTの対象となったC型肝炎患者、とともに他のC型肝炎患者を対象としてレセプトおよび質問紙調査を実施した。なお、医療費については診療報酬を用いた。また、患者・家族が支払う直接費用、および間接費用については、上記の質問紙調査により情報を把握した。

4) インターフェロン療法の効果と効率

C型肝炎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、RCTの追跡調査による実際の情報とともに、それ以降の生涯に渡る予後についてはマルコフ・モデルによるシミュレーションを実施した。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)^{12, 13)}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^{12, 13)}。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^{12, 13)}を行った。割引率としては5%を用いた。また、感度分析を、年齢および割引率、効果、費用などを変数として、多角的に実施した。

結果

1) C型肝炎の生活の質

C型肝炎の生活の質(効用)を表1に示した。チャイルドAでは、効用値は0.68であ

り、Bの0.54、Cの0.47へと、重症化するにつれて値は低下した。また、肝癌の効用値は0.53であり、チャイルドBとCとの間に位置していた。

2) C型肝硬変治療の費用と効果

保険診療費以外の直接費用および間接費用を表2に示した。保険診療以外で疾患と関連する費用は14万円/年であった。また、間接費用は、240万円/年であり、その主なものは疾患による休業の時間費用であった。これらは、平均外来医療費の約3倍、入院医療費の約1/3に及んでいた。

C型肝硬変治療の費用と効果を表3に示した。生涯に渡る費用は、インターフェロン療法が5485万円と、通常療法の4590万円に比べて少し高いことが認められた。一方、健康改善では、期待生存年はインターフェロン療法が15年と通常療法の9年に比べて長く、QALY（生活の質を調整した生存年）でも、インターフェロン療法が10年、通常療法が5年と大きな差が認められた。

3) C型肝硬変治療の効率

通常療法と比較したインターフェロン療法の増分費用-効果比、増分費用-効用比を表4に示した。一年生存年を延長するのに要する費用は49万円、一年健康な生存年（QALY）を延長するのに要する費用は62万円であった。これらの指標は、従来の効率性の暫定基準（強い根拠：300万円/QALY以下、中等度の根拠：1500万円/QALY以上）比較して、明らかに低かった。

3) 感度分析

年齢を変化させた場合のインターフェロン療法の効率は、年齢が40歳から60歳へと高くなるにつれて、費用-効果および費用-効用比とも低下し、それぞれ49万円、62万円から、-23万円、-28万円となった。60歳では、費

用が低下するとともに効果（効用）が増加することを意味し、優勢であることが認められた。一方、割引率を変化させた場合、割引率が高くなるほど、いずれの指標も低下し効率性が増加することが認められた。

考察

癌の医療費は、1980年代から1990年代の20年間に2.7倍増加し、現在（1994年）、1.8兆円、総医療費の8%におよんでいる。疾患別では循環器、消化器につき第三番目に位置している¹⁴⁾。しかも、こうした癌への投資にもかかわらず、癌の死亡率（年齢調整）はこの数十年実質的に変化が認められず、癌に対する戦争（War on Cancer）に勝利は未だ認められていないと指摘され、大きな論議が巻き起こった。

その意味では、癌に対する膨大な医療費の投入に対する、社会的な見返り（pay back）を十分に評価することが求められる。とくに肝癌の予後は、5年生存率が3%程度と極めて不良であり、しかもこの十数年ほとんど変化は認められていない。その意味では、肝癌については、予防から治療を含めた総合的戦略の検討が求められている。

今回、C型肝硬変のインターフェロン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、世界に先駆けてわが国で初めて実施されたRCT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、インターフェロ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、経済的評価の結果から、インターフェロン療法は経済的効率が優れていることが認められ、その採用と適切な利用については強い根拠¹⁵⁾があることが推定された。なお、米国におけるC型慢性肝炎のインターフェロン α 治療⁶⁾でも2-530万円/LYであることが報告され

ており、今回の結果とよく対応していることが認められた。

一般的に、癌医療の経済的評価は、国際的にもまだまだ限られている¹⁶⁾。その中でも肝癌医療の経済的評価は、MEDLINEで検索してもこの10年間に10件程度近く過ぎない。それらの報告の内、治療については、肝移植、放射線療法、動注化学療法の検討が行われている。しかしながら、本格的な評価は極めて限られている。こうした背景としては、基礎となる予後が不良であり、しかもRCTによる有効性評価がほとんど実施されていないためと考えられる。

今回の評価は、B型肝炎に対するワクチンと免疫グロブリン療法を除いては、極めてまれな評価と考えられる。また、従来のC型肝炎の評価と異なり、最終的な健康結果（肝癌、全死亡率など）の明確な根拠に基づき評価を行っている。さらに、生活の質（効用）を併せて評価している。その意味では、わが国で初めて、C型肝炎患者の本格的な経済的評価が実施されと言えよう。したがって、今後、臨床の場におけるこれらの評価を、学際的な協力の下で積極的に進め、臨床政策および医療政策の支援情報として用いることが重要な課題と考えられる。

まとめ

C型肝炎硬変のインターフェロン療法について、臨床的有効性と経済的効率の評価を、わが国の無作為化比較試験に基づき実施した。その結果、生涯に渡る長期的な予後を見ると、インターフェロ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、経済的評価の結果から、インターフェロン療法は経済的効率が優れていることが認められ、その採用と適切な利用については強い根拠があることが推定された。

文献

- 1) 今村雅俊, 他: INFによるC型慢性肝炎からの発癌抑止, 治療学, 33:309-311, 1999
- 2) 西口修平, 他: 肝細胞癌の発症・再発予防(1), INF, 最新内科学体系, プロGRESS9, 中山書店, 東京, 200-204, 1997
- 3) Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM: The treatment of chronic viral hepatitis, NEJM, 336:347-356, 1997
- 4) NIH Consensus Development Conference: Panel statement; management of hepatitis C, Hepatology, 26(3 Suppl 1): 2s-10s, 1997
- 5) Kim WR, et al: Cost-effectiveness of 6- and 12-months of interferon- α therapy for chronic hepatitis C, Ann Intern Med, 127:866-874, 1997
- 6) Bennett WG, et al: Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon- α 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C, Ann Intern Med, 127:855-865, 1997
- 7) Nishiguchi S, et al: Randomized trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis, Lancet, 346:1051-1055, 1995
- 8) Mazzella G, et al: Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis, J Hepatol, 24:141-147, 1996
- 9) Fattovich G, et al: Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C, J Hepatol, 27:201-205, 1997
- 10) Benvegún L, et al: Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of

patients with viral hepatitis, *Cancer*,
82:901-909, 1998

11) International Interferon- α
Hepatocellular Carcinoma Study Group:
Effect of interferon- α on progression
of cirrhosis to hepatocellular carcinoma
: a retrospective cohort study, *Lancet*,
351:1535-1539, 1998

12) 久繁哲徳：最新医療経済学入門，医学通
信社，1997

13) ドラモンドら編著：久繁哲徳，西村周三，
監訳，臨床経済学，篠原出版，東京，1990
(第2版を翻訳中)

14) 厚生省大臣官房統計情報部：平成8年度

国民医療費，厚生省統計協会，東京，1996

15) Laupacis A, et al: How attractive
does a new technology have to be to
warrant adoption and utilization?
Tentative guidelines for using clinical
and economic evaluation, *CMAJ*, 146:473-
481, 1992

16) Smith TJ, et al: Efficacy and cost-
effectiveness of cancer treatment,
Rational allocation of resources based
on decision analysis, *J Nat Can Inst*,
85:1460-1474, 1993

表1 C型肝硬変の生活の質
(効用値)

肝硬変	効用値
チャイルドA	0.68
チャイルドB	0.54
チャイルドC	0.47
肝癌	0.53

効用値(TTO) : 死亡0, 健康1

表2 C型肝硬変の治療の費用(診療費以外)

費用項目	年間平均費用
直接費用(診療費以外)	万円
患者・家族の治療関連費用	13.62
間接費用	万円
通院の時間費用	30.41
介護等の時間費用	39.45
休業の時間費用	169.89
小計	239.75
総計	253.37

表3 C型肝硬変のインターフェロン療法の費用と効果

治療法	費用 (万円)	期待生存年 (年)	期待QALYs (年)
INF療法	5485	15.20	9.86
通常療法	4590	8.98	5.30

QALYs (Quality Adjusted Life Years) : 生活の質を調整した生存年

表4 C型肝硬変のインターフェロン療法の
費用-効果比, 費用-効用比
(追跡期間: 40歳-生涯)

指標	万円
費用/生存年延長	49.0
費用/QALY	62.4

割引: 費用, 効果ともに5%
QALYs (Quality Adjusted Life Years)
: 生活の質を調整した生存年

冠動脈疾患予防の経済的評価

— コレステロール低下療法 —

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学講座教授
片山貴文 徳島大学医学部衛生学講座助手

研究要旨 冠動脈疾患の予防対策の一つであるコレステロール低下療法について、経済的評価を実施した。対象薬剤としてはHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた。経済的評価は、無作為化比較試験に基づき、後ろ向きに費用-効果分析を実施した。分析の立場としては、支払い機関の立場を用いた。基準分析として、高コレステロール血症患者(血清総コレステロール値275mg/dL)で、虚血性心疾患を発症していない50歳の男女を対象者とした。分析結果については、費用・効果ともに5%で割り引いた。何もしない場合に対する費用-効果比は、50歳男性および女性が、それぞれ420-480万円/生存年、750-860万円/生存年であった。年齢、性、危険因子の有無、割引率について感度分析を実施した結果、上記の分析結果については、比較的安定していることが認められた。これらの結果は、コレステロール低下療法の冠動脈疾患予防は、男性の場合比較的効率は高く、利用については検討に値する対策と考えられた。一方、女性の場合は、比較的効率が低く、予防の対象と範囲について慎重な検討が必要と考えられた。

目的

わが国の心疾患死亡率は、国際的には低いレベルに位置しており、年齢調整死亡率では男性が横ばい、女性では漸減傾向にある¹⁾。しかしながら、心疾患の粗死亡率は、悪性新生物に次いでおり、高齢化にともなって急速に増加している²⁾。しかも、慢性的な経過をたどるため社会的負担はさらに増加する。したがって、心疾患に対する対策は、極めて重要な位置を占めている。

心疾患の予防対策としては、危険要因への介入が中心となる^{3, 4)}。例えば、喫煙、高血圧、肥満、糖尿病、高コレステロール血症などがその例である。高コレステロール血症は、

重要な危険要因であるが、その強度は必ずしも高くない。ただし、高コレステロール血症に対するコレステロール低下療法の効果は比較的高いため、経済的評価が国際的に広く実施されてきている⁵⁻⁷⁾。とくに、HMG-CoA還元酵素阻害薬は、1次予防および2次予防において心疾患死亡率が減少するだけでなく、総死亡率も減少することが示されている^{8, 10)}。

そこで今回は、わが国において、冠動脈疾患の予防対策として、コレステロール低下療法(HMG-CoA還元酵素阻害薬)を取り挙げ、臨床的有効性の評価とともに、経済的効率について検討を行うこととした。

方法

高コレステロール血症患者に対するコレステロール低下療法の経済的評価を実施した。コレステロールの低下薬としては、コレステロールの低下作用が強く、副作用も比較的少ないHMG-CoA還元酵素阻害薬を対象とした¹¹⁾。なお、HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、現在広く利用されているプラバスタチンと、新しく開発されたフルバスタチンを用いた。

経済的評価は、プラバスタチン(1日10mg)とフルバスタチン(1日30mg)の無作為比較試験(RCT)の結果¹²⁾に基づき、後ろ向きに費用-効果分析を実施した^{13, 14)}。評価の比較対照としては、コレステロール低下薬を使用しない場合(何もしない場合)を用いた。経済的評価の分析の立場としては、支払い機関の立場とした^{13, 14)}。健康結果の指標としては期待生存年を用い、経済的効率の指標としては費用-効果比(生存年を1年延長するのに要する費用)を用いた。経済的評価に際しては、費用・効果ともに割引率5%を用い現在価値に割り引いた^{13, 14)}。

経済的分析に際しては、効果の指標として最終的な健康結果である期待生存年を用いた。その算出に際しては、マルコフ・モデル(図1)を設定し、長期間に渡る冠動脈疾患の発生と死亡を評価した。なお、狭心症および心筋梗塞の発症率と、高コレステロール血症からの心疾患による死亡率については、フラミンガム研究に基づくワイブル関数を使用した¹⁵⁾。なお、狭心症からの心筋梗塞の発症率、狭心症の死亡率、心筋梗塞の急性期死亡率、心筋梗塞の慢性期死亡率については、わが国で行われた追跡調査データを文献検索(MEDLINEおよび医学中央雑誌)により把握し、メタアナリシスにより統合評価した¹⁶⁾。

経済的評価の基準分析として、50歳の男女、治療前のTC値275mg/dL、HDL-C値を55mg/dLと設定した。また、高血圧、喫煙率、糖尿病の合併率については、それぞれ性・年齢別の日

本人の平均値を使用した28-30)。シミュレーションの追跡期間は、生涯(治療開始年齢から85歳まで)とした。

費用としては、直接費用として使用薬剤費とともに、狭心症、および心筋梗塞に伴う検査・治療費を把握した。なお、コレステロール低下薬の費用については、プラバスタチン(10mg錠)、フルバスタチン(30mg錠)の薬価187.0円を用いた。

経済的評価の分析結果の意義と安定性を検討するために、その構成要素である費用と効果の値を変化させて感度分析を行った^{13, 14)}。主な変数として、年齢、治療開始前TC値、虚血性心疾患の危険因子の有無、TC/HDL-C比の低下率、遵守率、薬剤価格、割引率を取り挙げて検討を行った。最後に、こうした因子の変動を総合的に評価するために、モンテカルロ・シミュレーションを実施し、95%信頼限界を推定した¹⁷⁾。

結果

1) コレステロール低下療法の効果と費用

高コレステロール血症に対するコレステロール低下療法の生涯にわたる効果と費用は(何もしない場合と比較し)、プラバスタチンの場合、50歳男性、生存年延長は0.45年、費用増加は128万円であった。フルバスタチンの場合は、生存年延長は0.51年、費用増加は122万円であった。一方、50歳女性では、プラバスタチンの場合、生存年延長は0.33年、費用増加は160万円、フルバスタチンの場合、生存年延長は0.37年、費用増加は154万円であった。

2) コレステロール低下療法の経済的効率

何もしない場合を基準とした平均費用-効果比を表1に示した。50歳男性の場合、生存年を1年延長するのに要する費用は、プラバスタチンが489万円、フルバスタチンが422万円であった。一方、50歳女性の場合、プラバ

スタチンが858万円/生存年、フルバスタチンが752万円/生存年であった。なお、プラバスタチンを基準としたフルバスタチンの増分費用-効果比は、50歳男性で-128万円/生存年、50歳女性で-178万円/生存年であった。

3) コレステロール低下薬の経済的効率の感度分析

年齢別の費用-効果比を図2に示した。男性の場合、最も効率が高かったのは46歳で、プラバスタチンで480万円/生存年、フルバスタチンで416万円/生存年であった。最も効率が低いのは70歳で、プラバスタチンで1,081万円/生存年、フルバスタチンで938万円/生存年であった。女性の場合、最も効率が高かったのは48歳で、プラバスタチンで854万円/生存年、フルバスタチンで749万円/生存年であった。最も効率が低いのは70歳で、プラバスタチンで2,087万円/生存年、フルバスタチンで1,843万円/生存年であった。

治療開始前のTC値別の費用-効果比では、治療開始前TC値が220mg/dLから320mg/dLまで増加するのに従い、費用-効果比は低下し、効率は上昇した。虚血性心疾患の危険因子別の費用-効果比では、男性の場合、最も効率が高かったのは、危険因子が3つある場合、最も効率が低かったのは、危険因子のない場合であった。

薬剤の効果(TC/HDL-C値の低下率)については、薬剤の効果が上昇するに従い、費用-効果比は低下し、効率が上昇した。遵守率については、遵守率の低下に従い費用-効果比は増加し、効率は低下した。薬剤の価格については、薬剤の価格と費用-効果比との間に直線的な関連が認められた。薬剤価格が10円引き下げられた場合、男性では費用-効果比がおよそ30万円低下した。一方、女性の場合は、10円の引き下げに対して費用-効果比がおよそ50万円低下した。

割引率については、費用のみ割引き(5%)、効果を割引かない場合が最も効率が高かった。また、費用・効果ともに割引いた場合、割引率の増加とともに費用-効果比は増加し、効率は低下した。

モンテカルロ・シミュレーションによる費用-効果比の95%信頼限界を表1に示した。男性の場合、費用-効果比の95%信頼限界は、プラバスタチンが410万円-606万円/生存年、フルバスタチンが336万円-569万円/生存年の範囲であった。一方、50歳女性の場合は、プラバスタチンが751万円-1000万円/生存年、フルバスタチンが655万円-882万円/生存年の範囲であった。

考 察

今回の評価により、冠動脈疾患予防のHMG-CoA還元酵素阻害薬の経済的効率は、50歳男性および女性が、それぞれ420-480万円/生存年、750-860万円/生存年であることが示された。現在提案されている効率性の基準¹⁹⁾(利用の強力な根拠:200万円/QALYs以下、利用の中等度の根拠:200万円-1000万円/QALYs、利用の弱い根拠:1,000万円/QALYs以上、1カナダドル100円換算、QALYs:生活の質で調整した生存年)を参考にすると、この結果は、男性の場合比較的効率は高く、利用については検討に値する対策と考えられた。一方、女性の場合は、比較的効率が低く、予防の対象と範囲について慎重な検討が必要と考えられた。

HMG-CoA還元酵素阻害薬の経済的評価に関する諸外国の報告では、男性において、費用-効果比は、ロバスタチンの場合600万円-800万円、シンバスタチンの場合500万円-700万円であることが示されている^{6, 20)}。これらの経済的評価の結果は、社会文化的背景、対象患者の背景因子の違いなどにより大きく影響されるため、単純に比較はできないが、今回のわが国における分析結果とよく一致し

ていた。

なお、今回の分析には、以下に示すような問題点が残されているため、さらに今後の検討が必要と考えられる。第一は、経済的評価の立場の問題である。今回は支払い機関の立場により評価を行ったが、本来は、総合的な社会的立場による評価が望ましい^{13, 14)}。その際は、直接費用だけでなく、労働損失などの間接費用についての同定と評価が不可欠となる。ただし、間接費用を含めた場合、心疾患の発症などの労働損失は、コレステロール低下療法に有利に影響するものと予想されるため、今回の分析は、コレステロール低下療法の費用を過小評価しているものと考えられる。

第二は、経済的評価の方法の問題である。今回の評価方法としては、費用-効果分析を用いた。しかしながら、健康結果については、生存年の延長だけでなく、その質的な側面も総合評価することが必要と考えられる。したがって、生活の質(効用)を評価して、費用-効用分析を実施することが望ましい。ただし、コレステロール低下療法については、国際的にみても、こうした評価はほとんど実施されておらず、今後の検討課題として残されている。なお、費用-効用分析^{13, 14)}を実施した場合、コレステロール低下療法により、心疾患などの合併症の発症が減少するため、今回の分析は効果については過小評価しているものと考えられる。

第三は、比較代替案の問題である。今回は高コレステロール血症の治療法のうち、中心的な役割を果たしている薬物療法を評価対象とした。しかしながら、高コレステロール血症の治療法としては、食事療法や運動療法が比較代替案として挙げられる^{20, 21)}。しかし、これらの介入は、コレステロール低下療法と比較して明確な健康改善の根拠が十分に確立されていないため、今後さらに検討が必要と考えられる。

まとめ

冠動脈疾患の予防対策の一つであるコレステロール低下療法について、経済的評価を実施した。対象薬剤としてはHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた。その結果、費用-効果比は、50歳男性および女性が、それぞれ420-480万円/生存年、750-860万円/生存年であった。年齢、性、危険因子の有無、割引率について感度分析を実施した結果、上記の分析結果は比較的安定していることが認められた。これらの結果は、コレステロール低下療法の冠動脈疾患予防は、男性の場合比較的効率は高く、利用については検討に値する対策と考えられた。一方、女性の場合は、比較的効率が低く、予防の対象と範囲について慎重な検討が必要と考えられた。

文献

- 1) 上島弘嗣：1.疫学と成因2.日本人における危険因子の特徴，日本内科学雑誌，79：9-14，1990
- 2) 参木保至，李野浩司：虚血性心疾患の疫学と危険因子，Medicina，32：682-683，1995
- 3) NHS Centre for Reviews and Dissemination: Cholesterol and coronary heart disease, Effect Health Care, 4(1):1-16, 1998
- 4) Belsey J.: Lipid-lowering in coronary heart disease, Gravel, 1(1):1-8, 1998
- 5) Goldman L, et al: Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease, JAMA, 265: 1145-1151, 1991
- 6) Hay JW, et al: An economic evaluation of lovastatin for cholesterol lowering and coronary artery disease reduction, Am J Cardiol, 67:789-796, 1991

- 7) Martens LL, et al: Cost effectiveness of cholesterol-lowering therapy in the Netherlands, *Am J Med*, 87:54S-58S, 1989
- 8) Glick H, et al: A model for evaluating the cost-effectiveness of cholesterol-lowering treatment, *Int J Technol Assess in Health Care*, 8:719-734, 1992
- 9) Sheherd J, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, *NEJM*, 333:1301-1307, 1995
- 10) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease, *Lancet*, 344:1383-1389, 1994
- 11) 前田孝夫, 湯川 進 : 高コレステロール血症の治療の実際, *Medical Practice*, 10 : 2425-2428, 1993.
- 12) Flavastatin研究会 : 高脂血症患者におけるFluvastatin(XU62-320)の臨床的有効性の検討—プラバスタチンを対照薬とした第II層二重盲検比較試験成績—, *臨床医薬*, 11 : 1679-1726, 1995.
- 13) Gold MR et al: Cost-effectiveness in health and medicine, Oxford Univ Press, NY, 1996
- 14) Drummond MF, et al: Methods for the economic evaluation of health care programmes, Oxford Univ Press, Oxford, 1987 (久繁哲徳, 西村周三 監訳 : 臨床経済学, 篠原出版, 東京, 1990)
- 15) Anderson KM, et al: An updated coronary risk profile, *Circulation*, 83: 356-362, 1991
- 16) Laird NM, Mosteller F: Some statistical methods for combining experimental results, *Int J Technol Assess in Health Care*, 6:5-30, 1990
- 17) Gamerman D: Markov Chain Monte Carlo, Text in statistical science series, Chapman & Hall, NY, 1997
- 18) Laupacis A, et al: How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? *Can Med Assoc J*, 146:473-481, 1992
- 19) Tompson D, Oster G: Cost-effectiveness of drug therapy for hypercholesterolaemia, *Pharmacoeconomics*, 2:34-42, 1992
- 20) Cagguila AW, et al: Cholesterol-lowering intervention program : effect of the step I diet in community office practices, *Arch Intern Med*, 156:1205-1213, 1996
- 21) Plans PP: Cost-effectiveness of dietary treatment of hypercholesterolemia in Spain, *Pub Health*, 111:33-40, 1997

表1 コレステロール低下治療の費用—効果比

治療薬	費用—効果比 (95%信頼限界) (万円/生存年)	
男性		
プラバスタチン	489	(410 - 606)
フルバスタチン	422	(336 - 569)
女性		
プラバスタチン	858	(751 - 1000)
フルバスタチン	752	(655 - 882)

年齢：50歳

割引率：費用および効果ともに5%

信頼限界：モンテカルロ・シミュレーションによる

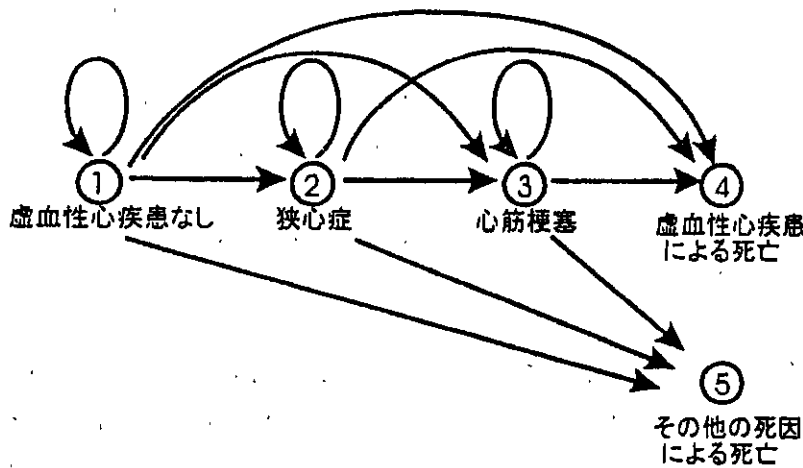


図1 高コレステロール血症治療の評価のためのマルコフモデル
(心筋梗塞の急性期死亡は、(1)→(4)および(2)→(4)に含めた)

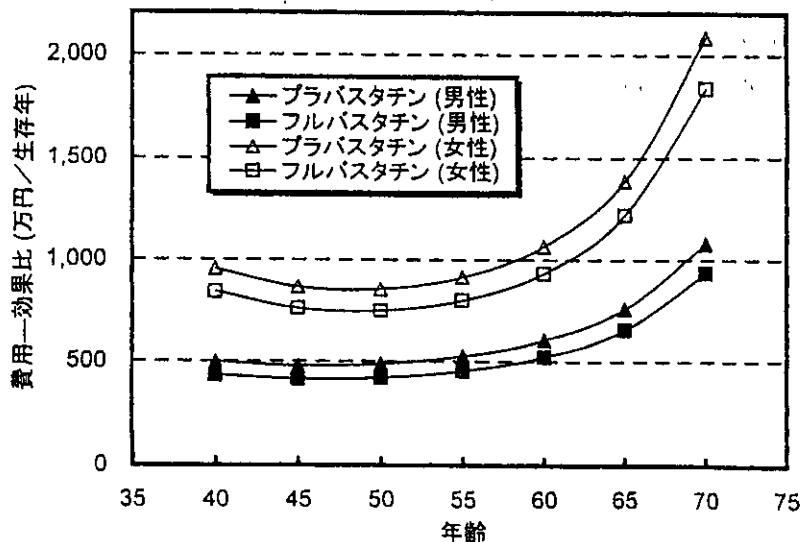


図2 コレステロール低下薬の年齢別費用—効果比
割引率・費用および効果ともに5%

事例 3

心臓移植による健康改善とその経済的効率 —生活の質から見た予測的評価—

研究協力者	久繁哲徳	徳島大学医学部衛生学講座教授
	片山貴文	徳島大学医学部衛生学講座助手
	八田光弘	東京女子医科大循環器外科講師
	小柳 仁	東京女子医科大循環器外科教授
	高島成二	大阪大学医学部第一内科学講師
	堀 正二	大阪大学医学部第一内科学教授

研究要旨 わが国においては、臓器移植法案の成立にともない、臓器移植の適用が増加することが予測される。そこで、心臓移植が社会資源の効率的な利用をもたらすかどうかを検討するために、その経済的効率について予測的評価を実施した。その結果、心臓移植は、通常療法に比べて期待生存年が長く、しかも生活の質が改善されるなど、臨床的に優れていることが推定された。また、経済的評価の結果から、心臓移植適応者を対象とした場合、心臓移植の増分費用－効果比は、1生存年延長当り、追跡期間8年では264万円、生涯では136万円であった。費用－効用比は、1 QALY 延長当り、追跡期間8年では238万円、生涯では121万円であった。これらの結果から、心臓移植は既存の治療に比べて、生活の質を含めた健康改善、さらにそれに基づく経済的効率が優れていることが推定された。

目的

わが国においては、臓器移植法案の成立にともない臓器移植の適用が増加することが予想される。ただし、臓器移植は、その導入および普及に際しては、健康改善に対する安全性、有効性の確立が不可欠である。また、脳死の判断を含めた生命倫理的問題についても、国民的な合意を形成することが必要となる。しかしながら、そうした、臓器移植は代表的な高度医療技術であり費用も高額であるため、限られた社会的資源の効率的利用についても、十分に評価することが重要な課題となる^{1,2)}。

国際的には、心臓を始めとして、肝臓、腎臓の終末的段階の疾患に対して、臓器移植は

幅広く利用されており、もはや実験的な段階を越えて確立した医療技術の一つと考えられ、その利用については国民的な合意が確立している^{1,2)}。しかも、臓器移植の経済的効率は比較的優れていることが報告されている^{3,4)}。

しかしながら、わが国においては医療技術に対する臨床の有効性とそれに基づく経済的効率に関する評価は、ほとんど実施されていない。臓器移植についても同様であり、今後の検討が求められている。

昨年度は、心臓移植の予測的経済的評価について評価枠組みの検討を行った。その結果、経済的評価の実施が可能であること、さらにを実施し、その経済的効率は比較的上位に位置することが示唆された⁵⁾。本年度は、

心臓移植の経済的効率に関して、健康面では生活の質を評価指標に、また費用面では直接費用と間接費用を総合的に組み込み評価を実施したいと考えた。

方法

経済的評価の前提として、心臓移植の臨床的有効性の根拠が求められるが、すでに諸外国においては、既存の通常療法に比べて、生存率を始めとする予後が優れていることが報告されている^{6,7)}。

わが国においては、こうした情報は欠如しているため、次善の情報として、日本人の心疾患患者で、海外で心臓移植を受けた症例と、心臓移植の適応症例と考えられる症例の予後を比較することとした。心臓移植患者については、海外渡航心臓移植患者のデータ⁷⁾を用いた。予後推定の不確実性を検討するために、米国における3万人の移植者の5年を越える追跡データ⁸⁾を用い、感度分析 (sensitivity analysis)^{9,10)}を行った。なお、今回の分析では、基礎分析として、年齢を30歳に設定した。一方、心臓移植を受けない通常療法の患者の予後については、大阪大学心臓移植適応症例検討会の分析結果⁷⁾、とくにAランク (心臓移植適応) の患者を比較対象とした。

経済的効率を評価するために、上記の結果に基づき後ろ向きの評価を行った。研究設計としては、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^{9,10)}。立場は社会の立場を用いた。

健康結果の指標としては生存年数およびQALY (生活の質を調整した生存年)^{9,10)}を用いた。QALYを算出するために、心臓移植前後の生活の質 (効用, utility) の評価を行った。生活の質については、EuroQol^{11,12)}を用いた。対象者は、心臓移植を受けた患者8名を用いた。有効回答率は100%であった。ただし、効用の測定には、EuroQolの

評点尺度法 (視覚アナログ尺度, VAS) を用いているが、死亡を0とする修正を行っている。

分析期間は、生存率の観察期間である8年間とともに、その結果を80歳まで外挿した場合の2種類を設定した。前者では観察した生存率曲線により期待生存年数を算出し、後者の場合は、9年目以降に一般人口の生命表を追加して用い期待生存年数を算出した。

また、費用については、直接費用とともに間接費用^{9,10)}のそれぞれの項目について評価を行った。直接費用の内、臓器移植に要する費用については、従来^{7,13)}の推定値を用いた。また、移植前後の費用については、患者調査を実施し、診療費用 (診療報酬を利用)、通院交通費、自己支払医療費などを把握した。また、間接費用では、患者および家族の時間費用を把握した。

なお、生存年および費用ともに、現在価値^{9,10)}を把握するために、基本として年5%の割引を行った。

結果

1) 心臓移植の効果

心臓移植者の移植前後の生活の質を表1に示した。生活の質の障害 (軽度および重度) では、移植前では、不安や鬱状態が強く、移動や日常生活に障害がある者の割合は87%を越えていた。一方、移植後はほとんどこうした障害は認められなかった。また、効用 (健康1, 死亡0) では、移植前が0.13であるのに比べ、移植後は0.86と著大な改善が認められた。

心臓移植と通常療法の臨床的効果の比較結果を表2に示した。追跡期間8年間 (割引なし) では、心臓移植の期待生存年は6.63年と、通常療法の1.64年に比べて、4.99年長くなると推定された。また、生涯にわたり追跡すると (割引なし)、両者の間の期待生存年の差は、21.24年に延長することが推定された。

なお、期待生存年について5%の割引を行うと、心臓移植と通常療法の生存年の差は、追跡期間8年間では4.26年、生涯では9.32年であった。

生活の質を調整した生存年(QALY)の比較結果を表2に示した。追跡期間8年間(割引なし)では、心臓移植の期待QALYsは、5.71年と、通常療法の0.21年に比べて、5.49年長くなると推定された。また、生涯にわたり追跡すると(割引なし)、両者の間の期待QALYsの差は、23.84年に延長することが推定された。なお、期待QALYsについて5%の割引を行うと、心臓移植と通常療法の生存年の差は、追跡期間8年間では4.72年、生涯では10.44年であった。

2) 心臓移植の費用

心臓移植の費用は、表4に示すように、ドナー側で124万円、レシピエント側で608万円と推定されている。また、心臓移植前後の費用(年間)を表5に示した。移植前では、治療管理費用を中心とする直接費用が700万円、患者および家族の労働時間の損失など時間費用を中心とする間接費用が567万円であった。一方、移植後では、直接費用が184万円、間接費用が178万円となり、移植前の3分の一であった。

3) 心臓移植の経済的効率

通常療法と比較した心臓移植の増分費用-効果比(費用、効果ともに割引率5%)を表6に示した。追跡期間8年では、費用-効果比は、1生存年延長当たり264万円であった。また生涯では、136万円であった。また、増分費用-効用比(費用、効果ともに割引率5%)は、追跡期間8年では、1QALY延長当たり238万円であった。また生涯では121万円であった。こうした経済的効率の結果については、予後、費用、割引率などの感度分析の結果でも、比較的安定していた。

効率的に望ましい医療の基準として、1QALY延長当たり200-300万円以下、望ましくない医療は1000-1500万円以上が提案されているが、この基準と比べると、心臓移植は効率的に優れていると考えられる。

考察

心臓を始めとする臓器移植は、1980年代以前は予後が不良であったが、1980年代の外科的技術の進展、新しい強力な免疫抑制剤の導入、適切な患者選択法の改善により、効果的な治療方法として急速に確立した^{5,6)}。心臓移植は、現在、米国および西欧を中心として国際的に広く普及している。

わが国では脳死に関する社会的合意が形成されず、臓器移植に関する生命倫理および法的整備が整っていなかったため、心臓移植は検討課題として論議が継続されていた。しかし、1997年に臓器移植法が成立し¹⁴⁾、さまざまな障害が存在するものの、今後、心臓移植が普及することが予測される。

心臓移植は効果的な高度医療技術であり、移植を受けたものはその80%近くが健康を回復し、仕事にも復帰することが可能とも言われている²⁾。しかしながら、その費用は3000万円(1年次)近くにおよぶため³⁾、適用、費用負担などについて十分な検討が求められる。心臓移植に関する経済的評価は、まだ本格的に行われていないが、過去の報告⁴⁾によると、1生存年延長当たり約300万円であり、比較的効率が優れていると考えられる。

今回のわが国における心臓移植の予測的な経済的評価の結果でも、8年間の観察期間では、1生存年延長当たり264万円、1QALY延長当たり238万円であり、上記の分析結果と同様な値を示していた。さらに、生涯に渡り予測を拡大する場合は、それぞれ、136万円、121万円にまで低下し、極めて効率的であることが予測された。

ただし、今回の分析にはいくつかの問題点

が存在する。第一は、心臓移植の生存率は極めて限られた情報に基づいていることである。ただし、海外の比較的大規模なデータも考慮した感度分析でも、経済的効率には大きな変化は認められなかったため、比較的结果は安定したものと思われる。

第二に、費用については、移植だけでなく、その後の直接費用および間接費用に関連する項目を系統的に把握、評価することを試みている。ただし、標本数が極めて限られているため、分析に使用した推定値には大きな変動が予想される。感度分析を行って、この点を検討した結果、分析結果には必ずしも大きな影響を及ぼさないと考えられた。

第三は、生活の質について効用値を用いているが、測定法として評点尺度を用いているため、妥当性に問題が残される^{9, 10)}。また、標本数も少数であり再現性についても考慮が必要である。これらの問題についても感度分析を行い、その影響を検討しているが、分析結果には必ずしも大きな影響を及ぼさないと考えられた。

ただ、いずれの点についても、さらにより正確な情報の把握、分析が必要と考えられ、今後の検討課題としたい。

まとめ

心臓移植の経済的効率について予測的評価を実施した。その結果、心臓移植適応者に対する心臓移植は、通常療法に比べて期待生存年が長く、しかも生活の質の改善が期待され、臨床的に優れていることが推定された。また、経済的評価の結果から、短期間および長期間のいずれの追跡期間でも、心臓移植の経済的効率が優れていることが推定された。さらに今後厳密な評価により妥当性・信頼性を確立することが求められる。

文献

1) Michel BC, et al: Assessing the

benefits of transplant services,

Bailliere's Clin Gastroenterol, 8:411-423, 1994

2) Stiller CR: High-tech medicine and the control of health care costs, Am J Med, 84:475-478, 1988

3) Evans RW: Socioeconomic aspects of heart transplantation, Curr Opin Cardiol, 10:169-179, 1995

4) Evans RW: Cost-effectiveness analysis of transplantation, Surg Clin North Am, 66:603-616, 1986

5) 久繁哲徳, 他: 心臓移植の費用-効果の予測的評価, 平成9年度厚生科学: 免疫・アレルギー等研究事業(臓器移植部門), 238-241, 1998

6) 日本胸部外科学会臓器移植問題特別委員会: 心臓移植・肺移植, 第2版, 金芳堂, 東京, 1992

7) 日本胸部外科学会臓器移植問題特別委員会: 心臓移植・肺移植, 第3版, 金芳堂, 東京, 1997

8) Hunt SA: Current state of cardiac transplantation, JAMA, 280:1692-1698, 1998

9) 久繁哲徳: 最新医療経済学入門, 医学通信社, 東京, 1997

10) ドラモンドら: 久繁哲徳, 西村周三, 監訳, 臨床経済学, 篠原出版, 東京, 1990

11) 寺岡慧, 他: 多臓器提供に関する費用についての研究, 平成9年度厚生科学: 免疫・アレルギー等研究事業(臓器移植部門), 232-237, 1998

12) Kind P, et al: Practical and methodological issues in the development of the EuroQol, Med Sociol, 5:219-253, 1994

13) Hisashige A, et al: Description and valuation of health-related quality of life among the general public in Japan

by the EuroQol, J Invest Med, 45:123-129,
1998

14) 中山研一, 福間誠之, 編: 臓器移植ハン
ドブック, 日本評論者, 東京, 1998

表1 心臓移植前後の生活の質 (N=8)

項目	移植前	移植後
生活の質の障害*	%	%
移動	87.5	0.0
身の回り管理	37.5	0.0
日常生活	87.5	0.0
痛み/不快	50.0	0.0
不安/うつ	100.0	0.0
効用 (VAS**)	0.13	0.86

* 障害：軽度および重度の障害

**VAS：視覚アナログ尺度：健康1，死亡0

表2 心臓移植による期待生存年と期待QALY
(心臓移植適応者との比較：追跡期間：30歳患者，8年間)

治療法	期待生存年		期待QALY	
	割引なし	割引5%	割引なし	割引5%
心臓移植	6.63	5.70	5.71	4.91
通常療法	1.64	1.44	0.21	0.19
増分効果	4.99	4.26	5.49	4.72

QALY：生活の質を調整した生存年

表3 心臓移植による期待生存年と期待QALY
(心臓移植適応者との比較：追跡期間：30歳患者，生涯)

治療法	期待生存年		期待QALY	
	割引なし	割引5%	割引なし	割引5%
心臓移植	28.88	12.64	24.84	10.87
通常療法	7.64	3.31	0.99	0.43
増分効果	21.24	9.32	23.84	10.44

QALY：生活の質を調整した生存年

表4 心臓移植の費用

項目	費用
ドナー	124 万円
レシピエント	608

表5 心臓移植前後の管理費用（年間）

時期	直接費用	間接費用
移植前	700 万円	567 万円
移植後	184	178

表6 心臓移植の経済的効率（心臓移植適応者，30歳）

追跡期間	費用－効果比 (万円/生存年)	費用－効用比 (万円/QALY)
8年間	263.95	238.39
生涯	135.66	121.18

割引：費用・効果ともに5%