

厚生省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究者 佐藤貴一郎 国際医療福祉大学教授

ホルモン補充両方の対費用効果に関する検討
－ 経済評価のためのアセスメントモデルの構築 －

研究要旨 高齢社会を迎え、高齢者医療やケアの問題が社会的関心事である。なかでも、寝たきり老人の問題は深刻である。閉経を機に急激に減少するエストロゲンを補充するホルモン補充療法は、骨量の増加・維持効果をもつことが内外の臨床研究によって明らかにされつつある。この効果が骨粗鬆症による大腿骨骨折の発症を予防し、寝たきりの減少につながることは、同時に医療コストやケア・コストの軽減をもたらす経済性を発揮し、さらに中高年女性の健康増進・維持を通じてQOLの維持向上に貢献する。本研究は、こうしたホルモン補充療法の対費用効果を明らかにすることが目的であるが、今年度においては、骨粗鬆症を対象に経済評価分析のベースとなる医学的特性を反映したアセスメントモデルを構築し、非HRT群とHRT群それぞれの大腿骨骨折の発症やそれに続く各病態ごとの患者数を推計することによりホルモン補充療法の有効性を明らかにした。

A. 研究目的

平成12年4月「介護保険制度」のスタートに象徴されるように、高齢者医療はケアのあり方と連動して機能することが求められている。その背景に一貫しているのは21世紀を目前に、現在の社会が直面している資源制約のなかで、保健・医療・福祉にかかわる資源の効率的な配分をいかに実現するか、またその費用負担をいかに公平にするかという問題である。一般に医療における技術進歩はめざましく長寿社会の実現が期待されて久しいが、わが国の実態は一様ではない。昨年度の本研究で明らかにされたように医学的に成果が期待される、あるいは先進諸国では普及段階にあるホルモン補充療法（以下HRT）について必ずしも臨床面での認知度が高くない、認識にばらつきがある。原因のひとつには高齢者医療に対する専

門分化したいわゆる縦割りシステムにあるが、ひとつにはHRTの医学的に期待される成果と予防効果を含めた社会・経済効果、すなわち医療資源がいかに効率的に配分されるか、したがって、いかに医療費やケアにかかる負担が軽減され、しかも高齢者の生活の質（QOL）の維持・改善がもたらされるかの情報が十分に提供されていないことによると考えられる。

本研究は、昨年度の研究で確認されたHRTに関する効果を評価する意義と可能性を踏まえて、わが国の具体的な事象・症例に関して評価のためのモデルを構築することにある。特に、本年度は「骨粗鬆症」を取り上げて、経済評価の前提となる医学的特性にそって病態別患者数を推計するためのシステム・モデルを開発した。その主な理由は、HRTの様々な成果のうちでも、大腿骨骨折を経て「寝た

きり老人」を中心とする保健・医療・介護の経済評価に直結するというところにある。

B. 研究方法

(1) 分析の視点

医学あるいは臨床研究の分野では近年、特定の診断・治療プログラムないしはその手段として用いられる薬剤・機器の有効性を評価するためにEBM (Evidence-Based Medicine)の考え方や手法が確立・普及しつつある。本研究においても分析方法や接近方法について基本的な理念は変わらない。但し、分析の視点が経済評価に軸をおき、対象とする治療プログラムの有効性ととともに、普及・浸透と関連する、いわゆる推進策など広い意味での政策分析的な視点も重要な要素であることから、EBH (Evidence-Based Healthcare)に準拠するものと考えの方が妥当である。¹⁾

したがって、モデルの構築に当たっては、以下海外・国内を問わず、現存する資料・文献から得られる情報を最大限活用することとした。そして、当然のことながら対象となる疾患や患者の特性、およびHRTの特性に注目したモデルを設計した。²⁾

(2) 分析対象と条件設定

本モデル分析の直接的目標は、閉経直後の女性に対するHRT効果の測定である。そのために、ここでは次の条件を設定した。

①HRT治療群と非HRT治療群との比較治療プログラムの評価にあたっては、

一般的に治療プログラムのアウトカムに関する比較で有効性や有用性が論じられる。ここでは、わが国の骨粗鬆症患者に対する従来の非HRT治療群をHRT治療群に(完全に)置き換えた場合を想定して、両群の病態別患者数とその変化を推計し、比較することとした。

②対象患者

モデル分析の対象として、女性、50歳、無症候性骨粗鬆症患者10万人のコーホート集団を対象とした。その理由は、まず今回の研究全体が高齢女性の健康維持を志向するものであることから女性に限定した。ついでホルモン補充療法の特性上、骨粗鬆症のみならず更年期障害に対する治療は、中高年女性のうち骨塩量が急速に低下する閉経直後が最も効果的であるという、従来の多くの研究実績に依拠したものである。50歳という年齢を分析の出発点に選んだ理由も同じで、自然閉経後の退行期骨粗鬆症患者を想定したことに他ならない。但し、治療開始年齢については実際の臨床ではさまざまであり、また効果の発現も対応して異なってくるはずである。本研究プロジェクトにおける関連研究として行われている臨床における最適開始年齢に関する研究成果も含めて、後述するように今後の課題としたい。

無症候性骨粗鬆症患者コーホートを分析の出発点としたのは、骨粗鬆患者が寝たきり老人になる最大の医学的エピソードは「大腿骨骨折」であり、健常者から突然骨折が発生することよりも、既に骨粗鬆症の基準を満たしていながら無自覚の

まま日常生活を送り、骨折とその治療によってはじめて疾患として認定されるケースが多いことをほとんどの実態調査や臨床研究が示していることによる。また、10万人コホートを対象にしたのは、第1に、今回の分析が特定の患者を無作為抽出して対象とする臨床研究でも治験データに基づくものでもないことから、第2に今後の研究において課題とされる生存率など生命表分析や、高齢者あるいは骨粗鬆症患者のQOLあるいはQALYSやDALYとの関連性を意識した利便性によるからである。

③治療内容とシミュレーション期間

ここでのHRTは、他の関連研究同様自然閉経後の退行期骨粗鬆症患者にプレマリンを0.625mg投与することを標準レジメンとしている。投与期間は薬剤や治療の医学的特性からは7年程度とされるが、実際の臨床ではより長期にわたると想定されることから15年間とした。さらに病態別患者数の推計にかかわるモデルによるシミュレーション期間はTostesonらの分析³⁾と同様50年とし、50歳から100歳までを分析対象期間とした。

なお、非HRT群の治療内容は従来からわが国で、特に骨粗鬆症やそれに起因する骨折患者の多くが受療する整形外科領域を中心とする標準的な薬物療法であるビタミンDやカルシトニンなどを想定している。詳細は次期の病態別費用推定時に標準レジメンを特定化することとする。

C. 研究結果

1. HRTアセスメント・モデルの構築

骨粗鬆症や大腿骨骨折に関する研究はわが国でも近年盛んに行われており、HRTの有効性にも進展しつつあるが、コスト・イフェクティブネス（以下CEA）分析を中心にHRTの経済評価分析やQOL分析を陽表的に取り上げた優れた研究実績は欧米に少なくない。先に触れたTostesonらの分析や、Weinstein⁴⁾、Jonsson⁵⁾らの研究が代表的であろう。

これらの分析は、大腿骨骨折を軸に病態変化を追跡するモデル分析を行っており、マルコフ型やシミュレーションモデル型であるが、共通する特徴はいずれも疫学調査に基づいていることである。Jonssonらの研究はスウェーデンの1都市における骨量や骨折の発症にかかわる疫学データから大腿骨骨折の risk function を特定化し、これをベースにシミュレーションモデルを構築しCEAを行っている。Risk function は骨量と年齢を独立変数とした Logit モデルであるが、欧米人と日本人の骨格の差やライフスタイルの差などから骨折の発症率は大きく異なり、日本人での発症率が低いことが知られているように、この関数をそのまま適用する事はできない。一方、わが国においても特定の病院での骨折患者を追跡した研究が発表されていて、一種の疫学データとして利用可能性を検討したが、情報提供基盤が未成熟でアクセスできず、同様な関数の特定化、日本人に適用する関数改訂は実現しなかった。長寿社会実現を目標に掲げる「健康日本21」構想でようやく疫学研究の重要性を第1義的に

重視するとのことであり、今後のいわゆるデータウェアの整備に期待せざるを得ない。

今回、日本型 risk function に替わるものとして次の一連の探索的な接近を行った。

(1) 年齢階級別骨粗鬆症腰椎BMD

骨量は年齢とともに変化し閉経後、すなわち年齢階層では50歳以上で急速に減少することは骨の生成・消失メカニズムから明らかにされている。これに対しHRT投与によって増加・維持がもたせられるが、その効果は通常腰椎のBMDで論じられている。

また、大腿骨の測定自体臨床で通常に行われているほど普及していないということから、骨粗鬆症における年齢とBMDの関係は日本骨代謝学会の診断基準

(1996年度改訂版)の女性腰椎骨密度基準値(DPX)に依った。⁶⁾

この基準に依ればすべての部位および測定機種でYAM(Young Adult Means)の70%値を骨粗鬆症判定のcut off 値にするのが妥当とされている。そこで、モデル分析の出発年齢50歳のBMD値を0.840(基準値の75~79歳に相当)とし、以下加齢とともにこの基準表に沿って減少するとした。ただ、基準表では単調減少せず80~89歳の階級で若干増加している。基準値がコーホートによるものでないため、カルシウム摂取や運動量等ライフスタイルの違いが背景にあること、およびこの年齢階級ではサンプル数が急激に減少していることから単調減少となるよう補正を加えた。

(2) 腰椎BMDの大腿骨BMDへの変換
本モデルでは、大腿骨の骨折を軸に各病態が展開するので、上で得られた骨粗鬆症腰椎BMDを大腿骨BMDに変換する必要がある。これまでの研究から国内外を問わず、両者に強い相関が認められている。日本人を対象とした研究では唯一長屋らの統計式が統計的な処理に耐えると判断して採用した($y=0.19+0.642x$)。⁷⁾

(3) 大腿骨骨折の確率

本研究の risk function に相当する中心部分は(2)で得られた大腿骨BMDに対応する骨折確率の導出である。大腿骨頸部骨折はわが国の寝たきりの原因の第2位を占めることから骨折の予防を重視し、全国の骨折に関する実態調査が、折茂を代表とする厚生省研究班によって実施され、結果がまとめられている。⁸⁾

また、欧米では既に疫学・症例研究において骨折発症患者のBMD測定を行い骨折閾値を算出している。日本人については藤原らが1991年90パーセンタイルのBMDを0.578と発表しており、骨折危険閾値が骨折のハイリスクグループをスクリーニングするための有用な指標であることを示した。⁹⁾

ここでは、串田らの性、年齢をマッチさせた骨折群-非骨折群の骨量の研究から、骨折者の大腿骨BMDと骨折相対頻度を利用して骨折確率に関する統計式を推計した。¹⁰⁾

$$(y=48.22\exp(-12.429x))$$

(4) アセスメントモデル

以上の結果を踏まえて、わが国の骨量減少に伴う大腿骨頸部骨折の risk

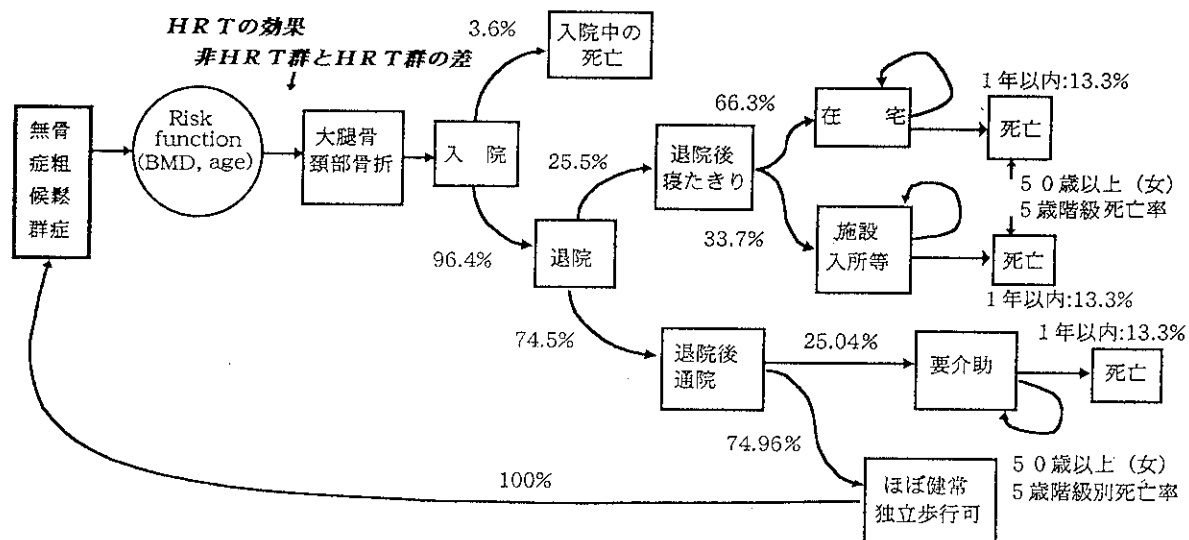


図1. 骨粗鬆症患者におけるHRTのフローモデル

functionに相当するものとし、大腿骨頸部骨折以降の各病態への移行確率を文献調査により特定化して、図1にモデルの構造を示すシミュレーションモデルを構築した。図中の推移確率は七田らの研究成果による。¹¹⁾

2. モデルによるHRT効果分析の結果

(1) HRT効果に関する仮定

先に触れたようにモデルによるHRTの効果分析は、50歳閉経女性で無症候性骨粗鬆症患者10万人のコーホートに対し、HRTを実施した場合（HRT群）としない場合（非HRT群）を比較することにより行われる。

ここで、HRTの医学的効果は次の2点で記述される。第1の効果は水沼により明らかにされたが、エストラゲン療法による骨密度増加作用は投与開始後数年以内に限られ、以後はほとんど骨量の維持作用しか示さなくなるというものである。¹²⁾

特に増加作用は投与開始2年間に顕著であり、以後は微増であることから、モデ

ルでは投与する65歳までの残りの期間は効果を抑えて増加率ゼロと仮定した。今回の研究で、HRT療法に用いたプレマリン剤については、曾田らによる腰椎骨塩量の変化に関する測定結果を用い最初の2年間の増加率を年率3.20%とした。¹³⁾

第2の効果は水沼も触れているようにエストロゲンの効果は永続的なものではなく、投与を止めれば急激な骨量の減少が起こることである。この点についてChristiasenにより投与直後に無治療（ここでの非HRT群）の骨量減少コースと平行した減少コースに戻るという結果が発表されている。¹⁴⁾

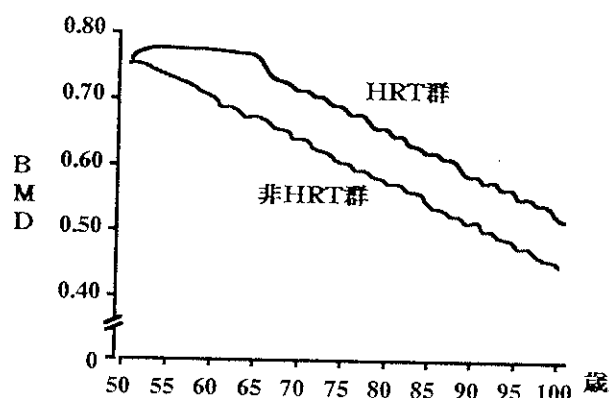
(2) モデル分析の結果

B. での条件に加え、こうしたプレマリン投与の骨量増加効果に関する仮定を加えたモデルの操作により、以下非HRT群に比較してHRT群ではいかに効果が発現するかが得られたが、その主要な結果を以下取り上げる。

図2は先の骨量増加効果2点の結果が大

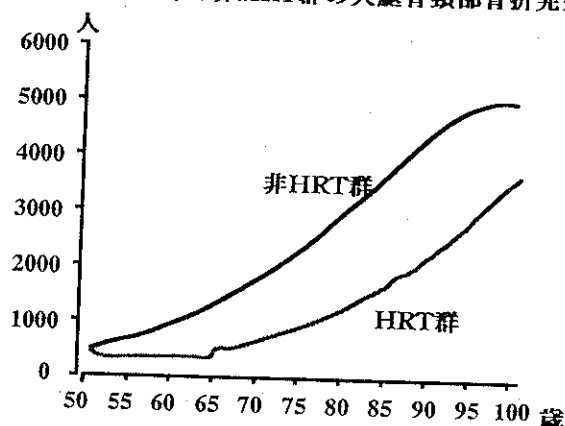
腿骨BMDの推移として両者の差に表れていることを示している。非HRT群で50歳のBMDが0.73からスタートし、65歳で0.65、75歳で0.60、85歳では0.54と減少を続ける。それに対しHRT群では、50歳で0.75、51歳で0.76に増加し、その後投与期間65歳まで0.76の水準を維持できる。投与を止めた後は非HRT群と平行する形、すなわち投与期間分（15年間）遅れて減少し、75歳で0.68、85歳で0.63と0.1ポイント弱の差を保つ。

図2. HRT群と非HRT群の大腿骨骨量 (BMD)の推移



このBMD水準の差の結果、当然の帰結として大腿骨骨折患者発症者数に差が出る。図3に示すように、両群ともBMDの減少にともない発症者数が増加するが、HRT群では投与期間中のHRT効果により、年間350人程度にとどまる。その間非HRT群では530人程度から1350人程度まで増加する。65歳から95歳まではHRT群は発症遅れの形で進む。非HRT群が95歳前後で増加率が逡減するのは、無症候性患者でとどまっている患者が減少することに依り、コーホート集団を対象とする特徴のあらわれである。

図3 HRT群と非HRT群の大腿骨頸部骨折発生数



加齢とともに骨折発症が変化するのに対応して図4の無症候性患者の減少にも差が生じる。前の2ケースと同様、非HRT群では単調な傾向で減少するが、HRT群ではHRT効果により50歳の10万人から65歳で9万7千人と15年間で3千人の緩やかな減少を示す。減少は抑えられた発症に、わずか（3.6%）であるが骨折入院中の死亡が加わるが、退院後の通院治療でほぼ健常状態に戻る患者によって相殺されている。このメカニズムは非HRT群も同じであるが、発症が抑えられない分、減少が大きく65歳では9万3千人に減少し、85歳で7万人を割り込み、HRT群の8万7千人と差が拡大する。この両曲線は無症候性骨粗鬆症患者の生存率曲線に相当する。

図4 HRT群と非HRT群の無症候性骨粗鬆症患者数

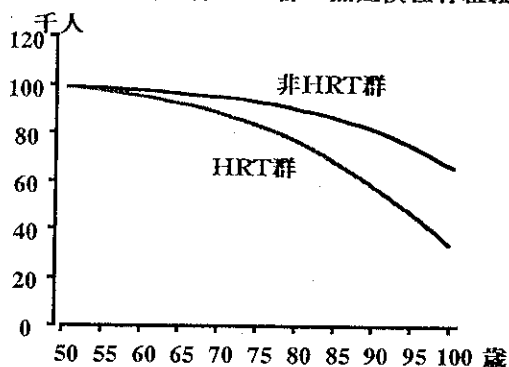
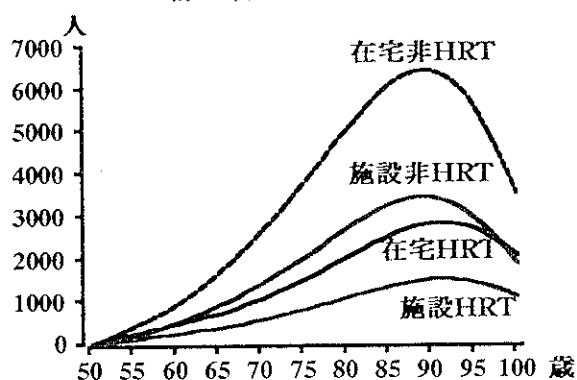


図5は退院後の病態のうち、いわゆる寝たきりの2ケースを対比したものである。ここでの在宅治療と施設収容はともに現在の社会的受け入れ状況が続くと仮定したもので、受け入れ・収容能力を制約条件として考慮したものではない。社会的状況に加えて、一般には在宅治療よりも、施設収容患者のほうが身体的障害が大きいと考えるべきであろう。¹¹⁾

図5 在宅者と施設療養者におけるHRT群と非HRT群の寝たきり患者数



非HRT群では在宅が60歳で千人台に80歳では5,000人を超えるまでに増加し、90歳で6,400人でピークを迎えて減少に転ずるのはやはりコーホートを対象にしているからである。ピークを迎える点は在宅・施設のケース、および非HRT・HRT群に共通する。HRT群の在宅は70歳で千人を超える緩やかなペースで増加し、ピーク時でも3,000人を超えず、非HRT群の施設収容をほとんどの期間で超えないことが注目される。非HRT群の施設収容患者は65歳位で1,000人、75歳で2,000人と倍増し、80歳と後期高齢期に入り3,000人と増加し、90歳近くで、3,500人弱のピークを迎える。HRT群では90歳前後の1,500人のピークレベルまで緩やかに増加し、減少に転ずる。

この寝たきり状態で注意すべきはまず、在宅・施設収容とも非HRT群に比べHRT群では絶対数で大きく下回る効果があるのである。次に両群とも後期高齢期にピークを迎える増加傾向を示しているが、非HRT群では絶対数での増加が大きい分、現実の社会状況に置き換えたときやはり受け入れ・収容能力の制約の壁にぶつかることが懸念される。いずれにしても非HRT群は社会的費用負担をより大きく強いることになり、HRT効果の発現が要請されてしかるべきである。

D. 考察

以上の分析結果からHRTの経済評価にいたる一段階として、医学的特性に沿ったアセスメント・モデルの有用性が確認された。そこで次段階の研究内容との関係を考慮すると、以下のように整理されよう。

第1に対費用効果の側面では、まず、各病態別に非HRT群・HRT群それぞれについて標準的なレジュメンにもとづく治療費や在宅・施設介護費といった直接費を算定し、加えて、これにかかわる家族の遺失所得（機会費用）を算定する必要がある。その結果、今回得られたHRTによる大腿骨骨折を減少させることに起因するアウトカムあたりのコストを比較し、CEAの成果に結びつく。その際、HRTに付随する副作用ないしはそれを抑える療法のコストも含めることはいうまでもない。また、平成12年度よりスタートする介護保険制度における要介護認定度とこれに対応する介護サービス・介護報酬に

依拠したコストの算定が今後必要とされる。次いで、HRTの開始年齢と、至適投与量との関連性の問題がある。今年度のモデル分析では、閉経直後の投与を仮定したが、現実には無症候性骨粗鬆症では受療を促進する何らかのヘルス・プロモーション活動による動機付けと行動変容が不可欠となろう。そうであれば、HRT開始年齢と対応する投与量によってHRT効果の有効性を割り引く形で評価することも必要であろう。医師と患者のHRTへの取り組みについては、本研究プロジェクトにおける医師や患者のHRT意識調査結果の利用や、Ankjaer-Jensenらの投薬に対するコンプライアンスの研究、さらには、social marketingの視点も関連しよう。^{15), 16)}

第2に、QOLをアウトカムとするCEAの研究としてはHRTに関するCheungらのQaly/Costに関する分析があげられるが、17) Jonssonらは大腿骨骨折にともなう諸障害についてウェイトづけやスコア化を検討している。QOLを論じる際の中心的な問題といえ、わが国においてもこの種の研究が学会ベースで着手されたことから、その成果の公表を待ちたい¹⁸⁾。

E. 結論

本研究で構築したモデルについて、HRT効果の主要因で外生変数であるBMD上昇率を標準ケースである投与最初の2年間3.2%に対して5%から10%の間で変化させる感度分析を行ったが、HRT上昇効果に対応する変化が表現されるというシステムの安定性が証明された。

したがって、分析結果で示したように、閉経直後の無症候性骨粗鬆症患者へのHRTは、閉経によるBMD減少を抑制し、遅延させる効果を持つことから、寝たきり老人の主たるリスク要因である大腿骨骨折の発症を減少させること、そして無症候性の骨粗鬆症患者が対象であることから、骨折から寝たきりにいたるパスを予防する効果が認められた。このことは、高齢者の医療費を軽減する効果やケア費用の軽減という直接効果、そして在宅ケアの社会的負担を軽減するだけでなく、施設収容の社会的受容負担の軽減につながる経済性が期待できる。

さらには、骨折・寝たきりという身体的活動性を大きく損なう事象を回避できることはQOLの維持・向上という有効性(effectiveness)を発揮することが期待できる。

<参考文献>

- 1) J.A.Muir Gray, Evidence-based Healthcare, Churchill Livingstone, 1997
- 2) 佐藤貴一郎、「ホルモン補充療法の対効果費に関する検討」、P.3、図2参照、平成10年度 長寿科学総合研究事業研究報告書「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合的研究」
- 3) A.Tosteson, et al, Cost Effectiveness of Screening Perimenopausal White Women for Osteoporosis: Bone Densitometry and Hormone Replacement Hormone Replacement Therapy, Diagnosis and Treatment, 1990
- 4) Weinstein M et al : Cost-Effectiveness of Hormone Replacement Therapy in Menopause,

- Obsterical and Gynecological Survey Vol.38, No.8
- 5) Jonsson B et al : Cost –effectiveness of Fracture Prevention in Established Osteoporosis, Osteoporosis Int (1995) 5
- 6) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会、「原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996年度改訂版)」
- 7) 長屋重幸 他、「骨塩定量における検査精度の検討と測定部位の妥当性について」、聖隷三方原病院雑誌、第1巻第1号
- 8) 厚生省骨粗鬆症の予防に関する総合研究班、「大腿骨頸部骨折全国頻度調査」、日本医事新報No.3707 (平成7.5.13)
- 9) 藤原敏弘他、「骨粗鬆症の予防と治療－骨塩量からみた大腿骨頸部骨折予防の可能性－」、日災医会誌 39,1991
- 10) 串田一博、山梨晃裕、「骨折に関する諸因子：骨折と骨量 (大腿骨頸部骨折と骨量)、THE BONE 1995.6 vol.9 No.2
- 11) 七田恵子他：大腿骨頸部骨折患者の追跡調査－生存率と身体的活動性,日本老年医学会雑誌,25巻6号 (1988:1)
- 12) 水沼英樹：長期エストロゲン療法とカルシウム代謝,Osteoporosis Japan Vol.3,No.2,1995
- 13) 曾田雅之他：退行期骨粗鬆症に対するエストロゲンとビタミンDの骨塩減少抑制効果に関する研究,日本産科婦人科学会雑誌 Vol.45, No.2, 1993
- 14) Christiansen C, et al : Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy, The Lancet 28, 1981
- 15) 大内尉義他：閉経後女性に対するホルモン補充療法に関する医師の意識調査、長寿科学総合研究事業 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合研究報告書、平成11年度
- 16) Ankjaer-Jensen A et al :Prevention of Osteoporosis : Cost-effectiveness of Different Pharmaceutical Treatments, Osteoporosis Int (1996) 6
- 17) Cheung A et al : A cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy in the menopause, The Medical Journal of Australia Vol. 156, 1992
- 18) 高橋榮明他：骨粗鬆症患者QOL評価質問表 (1999年度版)、日本骨代謝学会骨粗鬆症患者QOL評価検討委員会、1999

F. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし