

表 1

HRT日誌 日付	CEE0.3125mg	CEE0.625mg	MPA2.5mg	カルテ番号 ()				出血量
				朝	夕	朝	夕	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								

薬を内服したときに、その日付と内服した薬の欄に○をつけてください。
出血量の欄には毎日0～3のいずれかを御記入ください。

- 0 : 出血なし
- 1 : 少量出血 (ほとんど生理用パットの交換を必要としなかった程度)
- 2 : 中等量出血 (1と3の間)
- 3 : 多量出血 (生理用パットを1日に数回交換した場合)

表 2. 症例の背景

症例	年齢	閉経年齢	閉経後年数	身長 (cm)	体重	BMI	FSH(mIU/ml)	E2(pg/ml)	内膜厚 (mm)
1.1	51	49	2	152	58	25	90.5	11	3.5
1.2	62	50	12	155	56	23	98.5	0	1
1.3	50	47	3	153	45	19	140.4	4.8	1.3
1.4	61	53	8	153	48	21	187.3	1.7	1.5
1.5	56	50	6	150	49	22	132.5	0.8	1.1
2.1	52	50	2	160	56	22	175.3	4.3	0.8
2.2	60	50	10	152	50	22	99.9	4.7	2.2
2.3	55	50	5	158	60	24	56.4	1.2	0
2.4	66	52	14	155	49	20	122.9	2	1.3
2.5	52	50	2	153	54	23	102.9	2.7	3.5
2.6	59	50	9	155	52	22	57.3	4.4	1.2
2.7	54	51	3	150	54	24	53.3	4.5	3.5
3.1	65	52	13	157	75	30	91	0	0
3.2	53	48	5	154	52	22	72	0	6.4
3.3	56	53	3	149	44	20	118.6	2.6	1.8
3.4	50	47	3	150	38	17	128.7	0	3.1
3.5	55	42	13	150	59	26	142	9.7	1.1
3.6	57	52	5	164	65	24	81.3	0	1.4
3.7	59	50	9	154	52	22	101.8	0	1
4.1	53	50	3	156	49	20	83.8	0	1.4
4.2	67	51	16	151	52	23	168.2	1	4.9
4.3	55	50	5	157	52	21	114.6	0.1	0.7
4.4	57	48	9	151	50	22	364.3	11.4	1.8
4.5	72	53	19	150	52	23	126.5	10.5	3.1
4.6	57	49	8	149	55	25	101.3	1.4	0.5

症例 1.1~1.5: 低用量 HRT 群, 2.1~2.7: 通常量 HRT 群, 3.1~3.7: エストリオール 2mg/day 群,
4.1~4.6: エストリオール 4mg/day 群

表 3. 各群の背景

	低用量HRT群 (n=5)	通常量HRT群 (n=7)	エストロオール2mg群 (n=7)	エストロオール4mg群 (n=6)
年齢	56.0±5.5	56.9±5.1	56.4±4.8	60.2±7.5
閉経年齢	49.8±2.2	50.4±0.8	49.1±3.8	50.2±1.7
閉経後年数	6.2±4.0	6.4±4.6	7.3±4.4	10.0±6.3
身長(cm)	152.6±1.8	154.7±3.5	154.0±5.3	152.3±3.3
体重(kg)	51.2±5.5	53.6±3.7	55.0±12.5	51.7±2.1
BMI	22.0±2.2	22.4±1.4	23.0±4.2	22.3±1.8
FSH(mIU/ml)	129.8±38.6	95.4±44.5	105.1±25.7	159.8±104.2
E2(pg/ml)	3.7±4.5	3.4±1.4	1.8±3.6	4.1±5.4
内膜厚(mm)	1.7±1.0	1.8±1.3	2.1±2.1	2.1±1.7

表 4. FSH(mIU/ml) の変化

症例	HRT前	12W	24W	36W	48W	60W	72W
1.1	90.5	111.7	60.5	81.2	66.2	86	転居
1.2	98.5	41.4	46.6	43	46.4		
1.3	140.4	97	87.7	83.7	79.1		
1.4	183.7		94.6		104.5		91.7
1.5	132.5	69.6	76.8		84.6		
2.1	175.3	70.6	80.8		84.9		
2.2	99.9	20.7	33.5	56.8	42W 中止		
2.3	56.4	17.9	12.1	34W 中止			
2.4	122.9	22.8	21.5		18.1		24.6
2.5	102.9	29.8	30.1	37.8	41.1		
2.6	57.3	14.4	18.6				
2.7	53.3	24.4					
3.1	91	64.8	67.6	80.5	80.1		80.1
3.2	72	79	76.3		72.3	71.8	
3.3	118.6		92.2	97.3	95.2	94.3	107.1
3.4	128.7	75.1	82.9	82.5	79.2	48W 中止	
3.5	142	93.4	81.8	102.1	77.2		
3.6	81.3	69.6	61.4		66.9		
3.7	101.8	31.5	36.4				
4.1	83.8	31.3	32.6	30.7	35.1		38.8
4.2	168.2	74.8	88.1	82.4	81.5	82.8	
4.3	114.6		93.1		85.8		
4.4	364.3	100.5	99		104.7		
4.5	126.5	52	27.4	28W 中止			
4.6	101.3	10W 中止					

表 5. E2(pg/ml) の変化

症例	HRT 前	12W	24W	36W	48W	60W	72W
1.1	11	42.8	38.1	62.3	49.7	27.6	転居
1.2	0	46.8	76.2	76.2	72		
1.3	4.8	45.2	53.3	40.4	30.7		
1.4	1.7		64.9		66.2		85.4
1.5	0.8	67	104.2		49.4		
2.1	4.3	80.9	53.2		70.8		
2.2	4.7	67	38.9	72.4	42W 中止		
2.3	1.2	48.6	84.3	34W 中止			
2.4	2	140.1	108.9		106.8		103.1
2.5	2.7	48.2	123	43.4	49.7		
2.6	4.4	102.5	87.8				
2.7	4.5	109.7					
3.1	0	17.7	17.2	15.9	13.4		1.9
3.2	0	15.9	0		0	1.7	
3.3	2.6		12.3	15.4	5.1	5.3	0
3.4	0	16.1	10.3	0	12.2	48W 中止	
3.5	9.7	7.3	18.2	0.9	13.5		
3.6	0	21.1	11		0		
3.7	0	12.8	0				
4.1	0	27.5	8.1	24.2	11.3		13
4.2	1	20.1	23	14.5	9.9	32.6	
4.3	0.1		14.2		14.7		
4.4	11.4	37.9	20.7		14.1		
4.5	10.5	10	25.6	28W 中止			
4.6	1.4	10W 中止					

群と通常量 HRT 群では HRT の前後で大きな変化は認められなかった。エストリオール 2mg 群の症例 3.4 とエストリオール 4mg 群の症例 4.5 では子宮内膜の著明な肥厚化を認めたため、投薬を中止した(表 6)。この 2 例では投薬中止により、子宮内膜厚は再び減少した。

6. 低用量 HRT 群では出血をほとんど認めなかったが、通常量 HRT 群では頻回かつ多量の出血を認める例があった。これらの出血は貧血に至る程度のもではなかったが、

表 6. 子宮内膜厚 (mm) の変化

症例	HRT 前	12W	24W	36W	48W	60W	72W
1.1	3.5	3.5	5	2.7	3.8	1.8	2.6
1.2	1	2.1	1.5	2.3	1.5		
1.3	1.3	2	1.4	2.5	1		
1.4	1.5		2.6		2.3		2.1
1.5	1.1	3.3	0.9		1.1		
2.1	0.8	2.9	1.3		2.3		
2.2	2.2	6.2	4.8		42W 中止		
2.3	0	3.3	4	34W 中止			
2.4	1.3	2.2	2		3.4		2.6
2.5	3.5	2.5	2.2	3.9	1.9		
2.6	1.2	3.1	4.3				
2.7	3.5	3					
3.1	0	2.1	6.5	3.3	3.2		5.6
3.2	6.4	4.2	3.8	7	2.2	4.7	
3.3	1.8		2.9	2	4.1		1.8
3.4	3.1	11	13	12	15	48W 中止	
3.5	1.1	5.2	6.5	3.7	4.6		
3.6	1.4	1.3	2.6		1		
3.7	1	7.7	9.4				
4.1	1.4	2.9	4.4	4.7	3.6		3.1
4.2	4.9	4.2	4.3	6.4	9.4	7.3	
4.3	0.7		2.3		2.4		
4.4	1.8	4.7	3.1		3.2		
4.5	3.1	12	16	28W 中止			
4.6	0.5	10W 中止					

症例 2.2 と 2.3 の 2 例で患者から HRT の中止を希望した主因と考えられた。エストリオール群では全く出血をみないことの方が多かったものの、子宮内膜の肥厚化した症例 3.4, 4.5 では服薬中止前から多めの出血が見られるようになっていた。この 2 例ではエストリオール内服の中止により、徐々に止血に至った。症例 4.6 でも出血の急激な出現により、服薬を中止した(表 7)。

表 7. 出血スコアの推移

症例	0W~11W	12W~23W	24W~35W	36W~47W	48W~59W	60W~71W
1.1	13	0	0	0	0	0
1.2	0	0	1	1		
1.3	3	0	0	0		
1.4	0	0	0	0	0	0
1.5	0	0	0	0		
2.1	9	4	19	4		
2.2	45	34	25	42W 中止		
2.3	68	110	34W 中止			
2.4	7	0	0	0	0	0
2.5	0	0	0	0		
2.6	116	94				
2.7	49					
3.1	0	0	0	0	0	0
3.2	0	1	0	0	0	
3.3	0	0	0	0	0	0
3.4	0	0	0	1	48W 中止	
3.5	0	0	0	0		
3.6	0	0	0	0		
3.7	0	0				
4.1	0	0	0	0	0	0
4.2	0	0	0	0	0	
4.3	0	0	0	0		
4.4	0	0	0	0		
4.5	1	0	28W 中止			
4.6	10W 中止					

出血スコア：HIRT 日誌（表 1）の日々の「出血量」の欄に記入された数値を 12 週間分合計したもの。

7. 子宮内膜組織所見は、症例 4.5 の 24 週のもののみ、明らかな hyperplastic な像を示したが、他は atrophic な像を呈していた。悪性所見を示したものはなかった。

8. その他、血液検査結果や自覚所見上で HRT によると思われる合併症や副作用の発生はなかった。

D. 考察

1. 低用量 HRT 群では、治療開始後 12 週以内に性器出血を起こすことがあるものの、その頻度・量ともに少なく、12 週以降はほとんど起こらなくなる。また、子宮内膜の肥厚を生じにくく、コンプライアンスと安全性の点から本邦高齢女性に対する HRT として施行しやすいものであることが示された。

1. 通常量 HRT 群には治療開始後早期からの比較的多量の性器出血の連続により、治療中止にいたる症例があった。欧米女性に対して標準的な本法を、本邦女性の標準的 HRT としてそのまま適用することは困難と考えられた。

3. エストリオール 2mg, 4mg 群では性器出血をほとんど認めない症例が多かった反面、治療開始後 12 週で子宮内膜厚が 10mm を越えていく症例と、10 週以前に出血の増量を認めた症例を経験した。

E. 結論

本邦閉経女性に対して HRT を施行する際に、性器出血の発生を最小にとどめることのできる最適な投与薬剤、投与方法及び投与量の策定をはかるために、投与様式の異なる HRT 施行中の対象女性の性器出血の状態、子宮内膜組織所見、経膈超音波法による子宮内膜厚と血中ホルモンレベルの相互関係を解析した。

本研究により、低用量 HRT 群では治療開始後 12 週以内に性器出血を起こすことがあるもののその頻度・量ともに少なく、12 週以降はほとんど起こらなくなることと、子宮内膜の肥厚を生じにくいことが示され、コンプライアンスと安全性の点から本邦高齢女性に対する HRT として最も施行しやすいものであると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kuroda K, Kamei Y, Kozuma S, Kikuchi A, Fujii T, Unno N, Baba K, Taketani Y. Cephalopagus conjoined twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):293.

2) Kuroda K, Kamei Y, Kozuma S, Kikuchi A, Fujii T, Unno N, Baba K, Taketani Y. Prenatal evaluation of cephalopagus conjoined twins by means of three-dimensional ultrasound at 13 weeks of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):264-6.

3) Kanai T, Fujii T, Kozuma S, Yamashita T, Miki A, Kikuchi A, Taketani Y. Soluble

HLA-G influences the release of cytokines from allogeneic peripheral blood mononuclear cells in culture. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(2):195-200.

4) Wang Y, Yano T, Kikuchi A, Yano N, Matsumi H, Ando K, Kasai Y, Watanabe M, Okagaki R, Osuga Y, Taketani Y. Comparison of the effects of add-back therapy with various natural oestrogens on bone metabolism in rats administered a long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist. *J Endocrinol.* 2000;165(2):467-73.

5) Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Pregnancy rates after laparoscopic treatment. Differences related to tubal status and presence of endometriosis. *J Reprod Med.* 45(2):89-93, 2000

2. 学会発表

1) 大内尉義、細井孝之、佐久間一郎、大藏健義、佐藤貴一郎、井上聡、武谷雄二. 閉経後女性のホルモン補充療法に関する医師の意識調査. 第42回日本老年医学会(仙台) 2000.6.15-17, 日本老年医学会雑誌 37 : 130

2) 大藏 健義、大内尉義、細井孝之、佐久間一郎、佐藤貴一郎、井上聡、武谷雄二、熊坂高弘. ホルモン補充療法に関する一般女性の意識調査. 第15回日本更年期医学会学術集会(札幌) 2000.10.14-15.プログラム・要旨集 p.136

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

分担研究報告書

ホルモン補充療法の対費用効果に関する検討

—骨粗鬆症による大腿骨頸部骨折の予防効果に関する経済評価モデル分析—

分担研究者 佐藤貴一郎 国際医療福祉大学医療福祉学部医療経営管理学科教授

【研究要旨】 わが国は高齢社会を長寿社会とすることを目標にしている。このことは世界のトップレベルにある平均寿命を単に維持・延長することではなく、「健やかな老い」により少しでも健常に近い生活の質を社会的に支えることに他ならない。その観点から現在、高齢者医療やケアに関連して寝たきり老人をつくり出さないことに大きな関心が集まっている。一方、ホルモン補充療法(HRT)が閉経後の女性の骨量増加・維持効果を持つことについてはすでに内外の臨床研究実績が豊富に蓄積されつつある。HRT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、高齢期女性のQOLの維持向上に貢献する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て社会的に大いに貢献することが期待される。本研究は、HRTの対費用効果を明らかにすることを目的として、まずHRTの骨粗鬆症に対する医学的特性を反映したアセスメント・モデルを構築・改訂した。その結果、大腿骨骨折の発症やそれに続く各病態ごとの患者数からHRTの有用性が確認された。さらに、医療経済学的な分析としてコストエフェクティブネス分析を行い従来わが国で中心的に行われてきた治療法に比べ、ホルモン補充療法が費用・効果的であることを明らかにした。

A. 研究目的

「健やかな老い」なしに、長寿社会の実現は望めない。それは少しでも高齢者が健常に近い生活の質を維持できることで得られ、社会的に支えることが医療・福祉サービスの役割に他ならない。高齢者の要介護度に応じて、在宅ケアを中心として地域社会でのケア・サービスを提供するシステムが平成12年4月に介護保険制度として発足したが、現在、高齢者医療やケアに関連して寝たきり老人をつくり出さないことが一層重要視されている。

ホルモン補充療法(HRT)が更年期障害に有効であることは広く知るところとなり、さらに閉経後の女性の骨量増加・維持効果を持つことについても臨床研究や費用・効果に関する研究実績で明らかにされつつある。HRTが骨粗鬆症による大腿骨頸部骨折の発症を予防し、要介護高齢者や寝たきりの減少につながることは、高齢期女性のQOLの維持向上に貢献すると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て社会的に大いに貢献すると期待されているが、わが国では臨床の場や人々の十分な認識が得られていないことは本研究事業の調査によって明らかにされた。

高齢社会の本格化を迎え、社会的資源の有効利用、効率的配分が求められ、増大が予測される保健・医療・福祉分野に関して一層実現が要請されている。したがって、医学の進歩を背景とした各種治療法の選択には医学的規準のみならず、経済的な規準が考慮さ

れ、臨床経済学や医療経済学が寄与する領域でもある。

本研究はこうしたわが国の実態を踏まえ、HRTが高齢女性の治療法として対費用効果の面で有効であること、したがってわが国の医療費や介護費用という面で効率的資源配分につながることを評価することが目的である。言い換えれば、HRTがこれまでわが国で広く行われてきた治療法に比べ、HRTに費用効果分析 (Cost-Effectiveness Analysis) を適用して医療経済学的に評価することである。評価の対象としては「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・モデルを開発し分析を行った。その主な理由は、臨床研究実績が示すようにHRTのさまざまな成果のうちでも、骨粗鬆症にたいする治療は大腿骨頸部骨折を経て「寝たきり」状態を中心とする保健・医療・介護の諸側面との関係が強いということにある。

B. 研究方法(*)

1. 分析対象と条件設定

自然閉経後の女性骨粗鬆症患者に対するHRT効果の測定を目的として、次の条件を設定した。

① HRT治療群と非HRT治療群との比較

治療プログラムの評価に関して、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、55歳、無症候性骨粗鬆症患者10万人のコーホート集団を初期条件とした。ホルモン補充療法の特性上、特に骨粗鬆症に対する治療は骨塩量が急速に低下する閉経直後からの開始が効果的であるという従来の研究実績に依拠したが、本研究事業全体の位置づけから主要研究である血管機能に関する研究の対象年齢と対応させ、また藤原らによるわが国の骨粗鬆症有病率が50歳台で7%という疫学調査による研究¹⁾や小坂谷らの腰椎骨密度の変化に関する研究²⁾を踏まえて、治療開始年齢を55歳閉経後女性とした。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、また効果の発現も異なることから、臨床における最適開始年齢に関する研究成果を待つことを含めて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、骨粗鬆症患者が寝たきり老人になる最大の医学的エピソードは「大腿骨頸部骨折」であり、健常者から突然骨折が発生することよりも、既に骨粗鬆症域にありながら無自覚のまま日常生活を送るなかで、骨折の発生と治療が行われるケースが多いことを多くの実態調査や臨床研究が示してい

ることによる。

③治療内容・効果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、自然閉経後の原発性骨粗鬆患者に CEE 剤を 0.625mg 投与することを標準レジュメンとしている。投与期間は HRT の副作用とコンプライアンスといった特性から 5～7 年程度とされるが、5 年を基準とし、後述するように感度分析で 10 年とした。

HRT (対 YAM70%) 群の治療に投与した CEE 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、年率 3.20% (標準偏差 1.95%) の増加効果が得られるとしたが、水沼³⁾、曾田⁴⁾、Christiansen ら⁵⁾の研究実績にもとづき投与開始後 2 年間のみとし、投与期間の残りの期間はその BMD レベルを維持し、投薬終了後 5 年間で「基準値」の減少コースに戻るとした⁶⁾。

(*) 平成 11 年度研究において構築を試みた経済評価のための HRT アセスメント・モデルを臨床実績研究と対応させて改訂的に開発したため 11 年度報告書と一部記述に重複を伴う。

非 HRT 群は無治療群と、従来からわが国で特に骨粗鬆症の標準的な薬物療法である活性型ビタミン D3 であるアルファカルシドールカプセル 1 μ g/日の投与する群とした (VD 群)。これまでの VD の効果についての研究では、腰椎骨密度の増加に働く場合と減少を抑制する効果の両面が見られ、総じて後者の効果を示す症例が多い。ここでは現時点で最新の成果である折茂らの実績値 -0.89% を骨量変化率とし、投与期間を通じて変わらないと仮定した。この VD による変化率は BMD 増加効果ではなく、減少抑制効果といえる。また効果は加齢とともに低下すると考えられるが、実績データが得られなかったことにより、不変とした仮定は結果として HRT にとって相対的に厳しい条件を課したと判断される。

病態別患者数推計のためのモデルによるシミュレーション期間はわが国女子の平均寿命が約 85 歳で、55 歳の平均余命が 30.82 (平成 11 年簡易生命表) であることを考慮して 90 歳までの 35 年間とした。

2. 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・エフェクティブネス分析 (以下 CEA) を中心に HRT の経済評価に関する研究実績は欧米に少なくない。Tosteson らの分析⁷⁾や、Weinstein⁸⁾、Jonsson⁹⁾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、これをベースにモデルを構築して CEA を行っているが、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、この関数を適用する事はできない。また、わが国での調査データの利用可能性の問題から同様な関数の特定化や関数改訂は実現しなかった。そこで、この risk function の日本型に代替す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・維持がもたらせるが、効果は通常腰椎の BMD で論じられていることから、骨粗鬆症における年齢と腰椎 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¹⁰⁾。

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 55 歳の BMD 値を 0.834 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、大腿骨頸部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 ($y=0.19+0.642x$)¹¹⁾。

(3) 大腿骨骨折の確率

大腿骨頸部骨折の 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寝たきり老人の原因の第 2 位を占めることから骨折の予防が重視され、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¹²⁾。

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 パーセントイルの 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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

$$(y=8707.7\exp(-21.640x))$$

(4) アセスメントモデル

以上の結果を踏まえて、わが国閉経後女性の骨量減少に伴う大腿骨頸部骨折リスクを内生化した HRT 効果に関するアセスメントモデルを構築した。大腿骨頸部骨折以降の各病態への移行確率は文献調査により特定化し、経済評価分析のベースとなる医学的特性を反映しているのが特徴である。その構造は図 1 に示す通りであるが、シミュレーショ

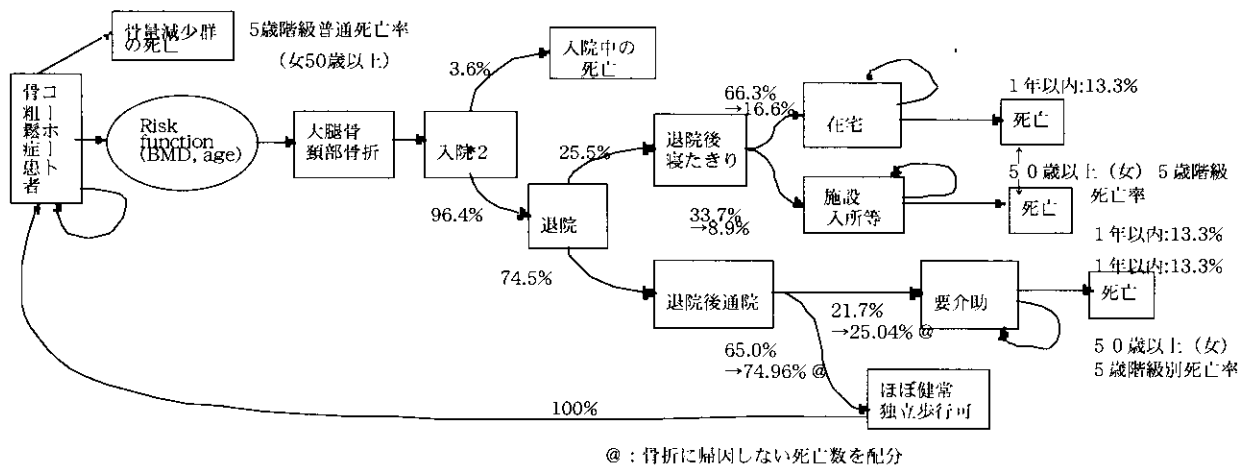


図1. 骨粗鬆症HRTアセスメントモデルの構造

ンにより HRT 群と非 HRT 群すなわち、CEE 投与群と VD 群、および無治療群それぞれの大腿骨骨折の発症や、それに続く各病態の患者数を推計することが可能である。各群について、コーホートの初期条件のうち腰椎 BMD 水準と、その加齢による減少コースおよび投与期間 (5 年と 10 年) が異なる他はモデルの基本的なフローは同一であり、因果系列は次の通りである。

まず、55 歳腰椎 BMD の対 YAM70% 値を初期状態とする骨粗鬆症患者コーホートを出発点として、リスクファンクション・セクターで、加齢により減少する骨量値および HRT による骨量増加・維持効果、VD による骨量減少抑制効果、無治療による骨量減少を経て算出される骨折確率にもとづき大腿骨頸部骨折発症患者数が求められる。骨折患者は全員入院治療を受けるが、骨折が直接の原因で死亡 (3.6%) する以外は 1 年以内に退院する。退院後に通院可能な患者 (74.5%) はさらにその約 2/3 が年内に独立歩行が可能な「ほぼ健常」状態に快復し、初期状態に戻る。1/3 は介助が必要な状態になる。一方、退院後「寝たきり」状態になる患者は在宅治療 (66.3%) を続けるか、より重篤な状態で「施設入所」等が必要な状態 (33.7%) を続けることになる。非骨折の初期状態および、上の各病態に留まる患者は各年齢の普通死亡率にもとづく死亡によっても減少する。なお、これら文中およびモデル構造図中の推移確率は七田らの研究成果による¹⁵⁾。

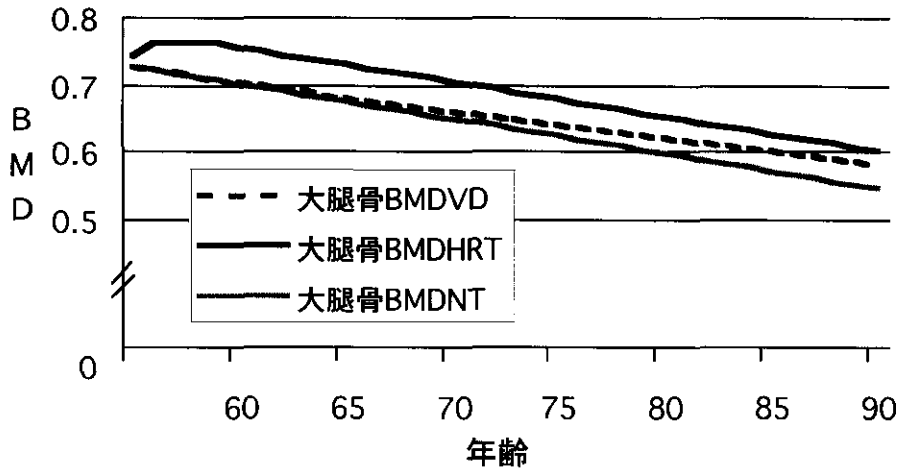
C. 研究結果

1. モデル分析の結果

図2は55歳からHRTによる5年間の治療を行った場合の大腿骨BMDの推移を非HRT群と比較している。無治療群では55歳のBMD対YAM70%値0.73からスタートし、65歳で0.67、75歳で0.62、85歳では0.57と直線的に減少を続ける。VD群も同じBMDでスタートした後、それぞれ、0.68、0.64、0.60と減少抑制効果が発揮される。それに対しHRT群では、55歳で0.74、56歳で0.76に増加し、その後投与期

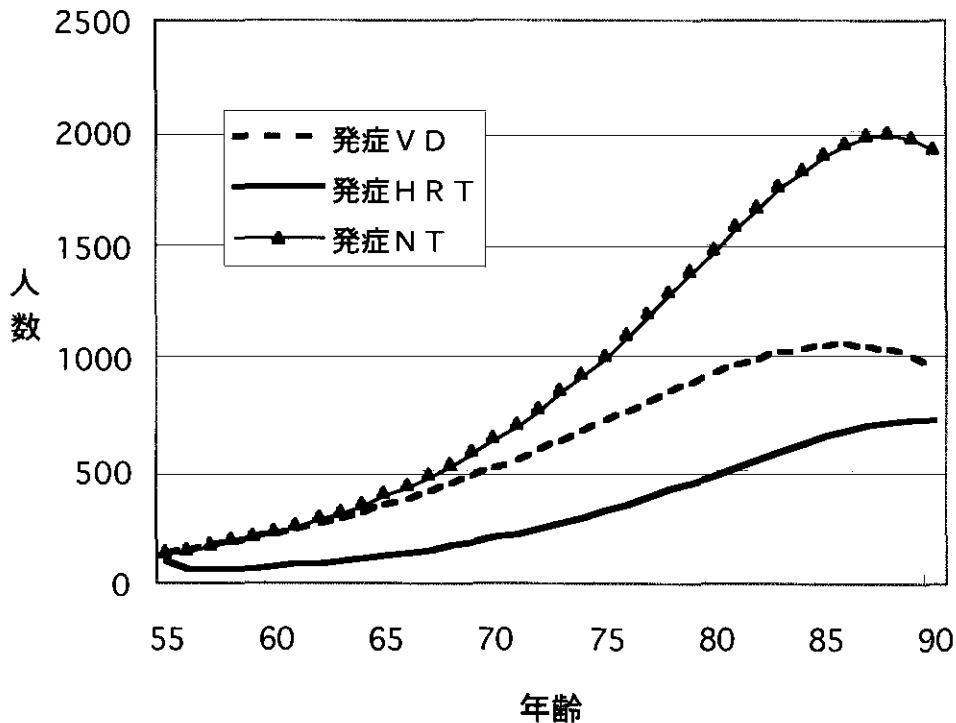
間 59 歳までその水準を維持できる。投与を止めた後 5 年間で非 HRT 群と平行するコースに復帰することにより、75 歳で 0.68、85 歳でも 0.63 と非 HRT 群より高い水準となり、無治療群に較べ 10 年間の減少遅延効果が生まれる。

図 2 : 大腿骨 BMD



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、3 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 HRT 効果により、65 歳以下では年間 100 人以下にとどまる。その間非 HRT 群では

図 3 : 大腿骨骨折発症患者数



無治療群で 130 人程度から 350 人程度まで、VD 群では 300 人程度まで増加する。65 歳から 90 歳までは HRT 群は発症遅れの形で進み緩やかに 700 人程度に至るが、VD 群では 965 人、無治療群では 2000 人弱と大きな差となる。図 4 は分析期間中の累積患

者数を示し、HRT 群が 5,000 人弱にとどまるのに比べ、VD 群では、9,500 人で約 2 倍、無治療群では 15,000 人と約 3 倍に達する。

図 4：大腿骨骨折累積患者数

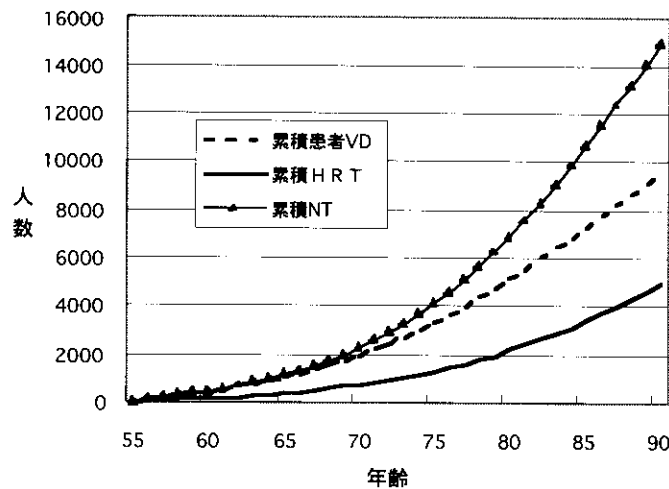
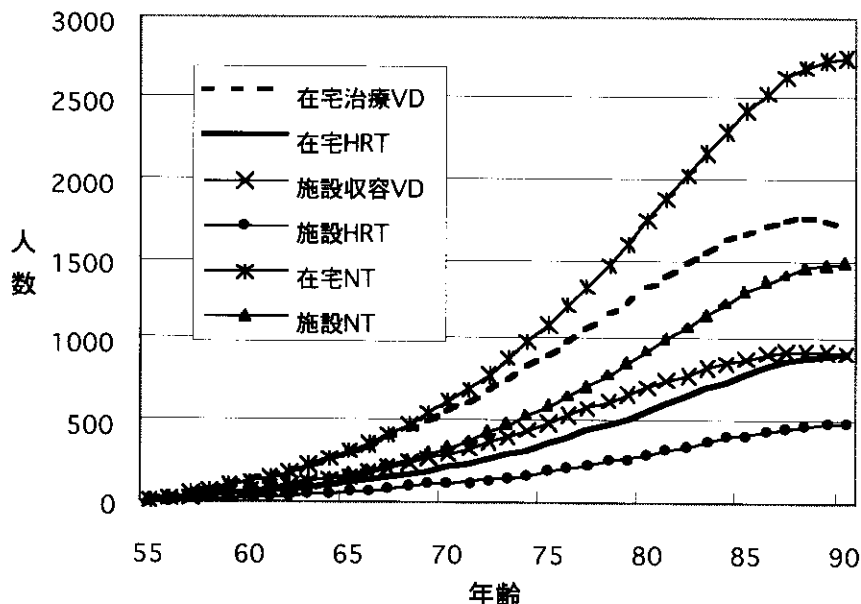


図 5 は退院後の病態のうち、いわゆる寝たきり状態の在宅と施設収容の 2 ケースを対比したものである。ともに受け入れ・収容能力を制約条件として考慮したものではなく、必要患者数を表している。

図 5：病態別（寝たきり）患者数



在宅患者は HRT 群では緩やかなペースで増加しピーク時でも 1,000 人を超えないが、VD 群では 1,700 人、無治療群では 2,700 人を超える。より重篤な施設要収容患者数は同じく HRT 群では 500 人を超えず、VD 群で 900 人強、無治療群では 1,500 人弱と約 3 倍となった。

2. 感度分析

このアセスメント・モデルによる分析の一環として変量の不確実性の影響を評価する

ために感度分析を行った。主要な変数としてHRTの骨密度増加効果と投与期間を取り上げた。

骨密度増加に関しては、基準ケースで採用した年率3.20%から1SD減じた1.25%とし、投与期間についてはやはり副作用やコンプライアンスを考慮した上限を想定して基準ケースの2倍10年とした。

まず、骨密度増加効果を-1SD減じたケースでは大腿骨骨折患者発症者数は65歳以下では年間100~120人程度にとどまり、65歳から90歳までは標準ケースと同様発症遅れの形で進み緩やかに700人程度に至り、VD群や無治療群との差は基準ケースと大きく変わらない。次に、投与期間のみを10年にしたケースでは骨密度増加・減少遅延効果が一層大きくなり、骨折発症者はピーク時でも420人程度で、累積患者数も3,000人程度にとどまる。患者数に限れば、投与期間を2倍にすると1.7倍の効果が期待できる。また、投与期間10年で増加効果を-1SD減じた場合にも基準ケースとほぼ同じ効果が得られた。

こうして、いずれのケースもHRTによる骨密度増加および減少の遅延効果に応じた患者減少効果が得られたことからモデルの安定性は十分高いといえる。

3. 骨粗鬆症に関するHRTの費用算定

3. 1 直接費用

本アセスメント・モデルで想定されている各状態において発生する直接医療費は、①骨粗鬆症患者に対する薬物療法の費用、②大腿骨頸部骨折の治療に関わる費用(手術を含む入院費用)および③大腿骨頸部骨折患者の退院後に発生する費用である。

(1) 骨粗鬆症患者に対する薬物療法の費用

HRT治療群、非HRT治療群(VD群)各群の薬物療法の費用は、白木¹⁶⁾による骨粗鬆症治療薬の年間医療費の推計での仮定に従い、薬剤費の他、脊椎レントゲン撮影(年1回)、腰椎骨密度測定(年3回)、一般生化学検査(年3回)、HRT(エストロゲン+黄体ホルモン)については癌検診(年2回の乳がん・子宮体癌)を実施するものとし、そこでの費用の推計値を利用することにした。ただし、薬剤費については、HRT治療で投与されるCEE剤0.625mg、VD群については、アルファカルシドールカプセル1 μ gの薬価を用いた(2000年4月時点)。

また、薬物療法による副作用の治療等にかかる費用も考慮した。HRTにおいては血栓塞栓症の発症確率は小さいものの、そのリスクを完全には否定できない。HRTにより発症する可能性のある血栓塞栓症は、後天性でありHRT中止によりリスクは消失することから、本研究においては、急性期治療により治癒可能な静脈血栓塞栓症と仮定し、標準的な静脈血栓塞栓症の検査および治療方法^{17),18),19),20),21)}をもとに、2000年4月改定社会保険診療報酬点数表および薬価基準に従い、一人当たり年間費用は、246,560円とした。HRT使用患者の血栓塞栓症発症リスク増加の割合は、海外の疫学調査報告^{22), 23)}。

^{24), 25)}により、年間10,000人当たり1~3人前後と見積もられることから、HRTによる年間血栓塞栓症発症患者数を10,000人当たり2人と仮定した。また、血栓塞栓症発症によりHRTは中止され、これに伴い以後のHRT費用は発生しないものとした。なお、HRT中止により骨折率の増加が考えられるが、10万人のコーホートにおける年間血栓塞栓症発症患者数20人に対し骨折患者発生率は1人未満と推計され、無視できるものとした。

(2) 大腿骨頸部骨折治療の費用

大腿骨頸部骨折の治療については、その骨折のタイプによって治療法・手術法もさまざまであるが、今井ら²⁶⁾によれば大腿骨転子部骨折例では、手術方法による入院日数、医療費の有意差は認められないとある。そこで、ここでは、今井ら²⁶⁾および関口ら²⁷⁾の大腿骨頸部骨折して入院加療した症例の調査結果に基づき、大腿骨頸部骨折の入院期間は60日、手術料を含む入院費用は151万円と仮定した。

(3) 大腿骨頸部骨折患者退院後に発生する費用

大腿骨頸部骨折での入院治療後、退院してから患者のとり得るコースとしては次の3つが想定し得る。①退院しても寝たきりの状態のまま、在宅あるいは施設で介護を要する生活を送るケース ②退院後通院となるが、日常生活において何らかの介助を必要とするケース ③退院後通院はするが、独立歩行が可能でほぼ健常者と同様の生活が送れるようになる の3ケースで、先のアセスメント・モデルに対応している。

退院後、寝たきりの場合においても、通院の場合においても共通して発生する費用には骨粗鬆症等に対する薬物療法の費用がある。これについては、専門家の意見を参考にして、年間約10万円と仮定した。

上記①(寝たきり)および②(介助を要する通院)のケースでは、10万円の他に当然、介護の費用がかかる。いわゆる直接非医療費である。介護の費用については、2000年4月に導入された介護保険制度、その始動に向けて提示された介護保険制度における在宅・施設サービスの支給限度額・報酬額に依拠することにした。それには、本モデルで想定している介護あるいは介助を必要としている状態が、介護保険制度下での要介護度のどのランクに相当するかを決定しなくてはならない。そこで、本モデルで想定している退院後の各状態、すなわち、通院(要介助)、寝たきり(在宅介護)、寝たきり(施設介護)が介護保険制度の要介護度のどのランクに相当するか専門医に意見を求めた。その結果、本モデル上での通院(要介助)は「要支援」、寝たきり(在宅介護)は「要介護1~2」、寝たきり(施設介護)は「要介護3」との回答が得られた。

したがって、通院(要介助)における介護費用は、介護保険制度における居宅サービスの「要支援」の平均利用額(地域差を勘案した全国平均の値)を用いることとした²⁸⁾。また、寝たきり(在宅介護)については、「要介護1」ないし「要介護2」ということであるので、林²⁹⁾に示されている在宅サービス「要介護1」および「要介護2」の対象

者数で、介護保険制度下での「要介護1」および「要介護2」の居宅サービス平均利用額を加重平均したものを本分析での寝たきり（在宅介護）の介護費用とした²⁸⁾。

一方、寝たきり（施設介護）については、林²⁹⁾において骨折が原因の寝たきり高齢者は要介護3と仮定され、その患者が施設に入所した場合の費用は年間365万7,665円（10,021円/日×365日）と推計しているのので、それを利用することにした。

以上の項目別直接費用は、表1に示す通りである。

表1. 直接費用

費用項目	金額	
HRT費用	74,064円/年	注1)
活性型ビタミンD3（アルファカルシドール）費用	90,462円/年	注1)
大腿骨頸部骨折治療費（手術料を含む）	151万円/60日	
骨折治療退院後治療費	10万円/年	
介護費用		
通院（要介助）	74万8,800円/年	注2)
寝たきり（在宅介護）	213万8,184円/年	注3)
寝たきり（施設介護）	365万7,665円/年	注4)
HRTに伴う血栓塞栓症治療費用	24万6,560円/年	注5)

注1) 文献16)より（ただし、薬価を除く）、注2) 文献28)より、注3) 文献28)および文献29)より、注4) 文献29)より、注5) 文献17)–21)より

3. 2 間接費用

医療経済学的には、医療行為には直接結びつかない費用も発生する。疾病やその治療のために患者やその家族の労働時間が失われたり、あるいは制限されたりすることによって生じる生産損失がある。さらに、患者が死亡した場合には死亡の費用も発生する。本分析においては、大腿骨頸部骨折による入院治療の2ヶ月間および退院後に寝たきりあるいは日常生活において何らかの介助が必要になった場合に発生する患者の生産損失および死亡の費用を間接費として推計することにした。

生産損失、死亡の費用は患者の年齢によって差があると考えられ、また、何歳までの生産性を仮定するかが問題となるが、少子・高齢化の進展に伴い生涯現役社会が議論され、あるいは働ける限りはずっと働きたいと希望する人も増えている現状を考慮して、70歳未満までの稼得能力を仮定した。そして、労働省政策調査部「賃金センサス」³⁰⁾にもとづき計算される女性の年齢別年間平均収入を労働大臣官房政策調査部「高齢者就業の実態」³¹⁾より得られる女性の年齢別就業率で調整したものを年間の生産性として

生産損失を推計した。

「賃金センサス」から直接得られるデータから算出される女性の年齢階級別の平均年間収入(きまって支給する現金給与額+年間賞与その他特別給与額)について、各階級内に線形補間を施して各年齢別の平均収入を推計し、それに年齢別就業率を乗じたものを年間の生産性とした。また、死亡の費用は、その人が死亡しなかったならば69歳までに稼得したであろう生涯所得と考え、上記年齢別生産損失額より算出した。

3. 3割引現在価値

長期にわたって費用が発生する場合、将来の費用は割り引いて現在価値にする必要がある。そこで問題になるのが割引率の決定であるが、本分析では年率5%をベースラインとして、他に感度分析として3%および7%のケースを推計することにした。

4. 骨粗鬆症に関するHRTのコスト・エフェクティブネス分析

コスト・エフェクティブネス分析(CEA)では、治療効果の指標に関し、最終的な結果(アウトカム)としての延命年数が広く用いられているが、ここでは、最終的な結果(生存年数)にも大きく影響すると考えられる大腿骨頸部骨折について、その累積患者数を効果指標として、HRTのCEAを行った。

アセスメント・モデルによるシミュレーションの結果得られた、大腿骨頸部骨折累積患者数(以下骨折患者数)、累積費用および無治療群、VD群を対照としたHRT群の大腿骨頸部骨折回避数(以下骨折回避数)、増分費用/効果比(大腿骨頸部骨折を回避するのに必要な費用)を表2に示す。

表2. 大腿骨頸部骨折累積患者数、累積費用および増分費用・効果比
(10万人当り、費用の割引率=5%)

治療群	患者数と費用(35年間)		無治療との比較			VDとの比較		
	大腿骨頸部骨折患者(人)	累積費用(100万円)	大腿骨頸部骨折回避数(人)	累積費用差額(100万円)	増分費用/効果比(100万円)	大腿骨頸部骨折回避数(人)	累積費用差額(100万円)	増分費用/効果比(100万円)
HRT群(5年投与)	5,269	102,481	10,447	-5,033	-0.5	4,691	-122,583	-26.1
HRT群(10年投与)	3,196	118,839	12,521	11,325	0.9	6,765	-106,225	-15.7
VD群	9,960	225,064	5,757	117,550	20.4			
無治療群	15,717	107,514						

年齢55歳時点で大腿骨骨密度が若年成人平均値(YAM)の70%である原発性骨粗鬆症10万人の女性コーホートにおけるHRT5年投与群、VD群および無治療群の35年間の

累積骨折患者数は、それぞれ 5,269 人、9,960 人および 15,717 人である。一方、その間の累積費用は、それぞれ 1,024 億 8,100 万円、2,250 億円 6,400 万円および 1,075 億 1,400 万円である。

HRT 群は、無治療群に比べ、患者数は 10,447 人少なく、累積費用は 50 億 3,300 万円低い。また、VD 群と比較してみると、患者数では 4,691 人少なく、累積費用は 1,225 億 8,300 万円低くなる。

一方、VD 群は無治療群に比べて、患者数は 5,757 人少なくなり、累積費用は 1,175 億 5,000 万円増加する。

当該コーホート 10 万人当り 35 年間で、無治療群を対照とした HRT 群の骨折回避数は 10,447 人であり、増分費用/効果比は -50 万円である。VD 群を対照とした場合の HRT 群の骨折回避数は 4,691 人、増分/効果比は -2,610 万円となる。一方、VD 群の無治療群に対する骨折回避数は 5,757 人、増分費用/効果比は 2,040 万円である。

以上、非 HRT 群(無治療群ならびに VD 群)と比較した HRT 群の増分費用/効果比はマイナスであり、HRT 群の非 HRT 群に対する優位性(費用・効果的であること)は明らかで、HRT は骨折患者の発生を顕著に低下させ、費用削減効果のあることが確認された。

なお、HRT の骨密度増加効果と投与期間、割引率に関して感度分析を行ったが、HRT の優位性を示す結果に違いはみられなかった。

5. Qaly 推計の試みとコスト・エフェクティブネス分析

ついで、CEA の一環としてアセスメント・モデル分析の結果をもとに生命表関数により、HRT5 年群、同 10 年群、活性型ビタミン D3 投与群、および無治療群について 55 歳平均余命と Qaly を推計した。

もともと骨粗鬆症の HRT は骨粗鬆症に起因する大腿骨頸部骨折を予防することにより日常生活動作から寝たきり状態による QOL の著しい低下とそれにとまなう費用の増加を抑制することが目的である。骨粗鬆症に関連する QOL は治療・介護の面から重視され、臨床データに基づく研究がなされているが、QOL を規定する因子は疾病や身体・心理機能だけでなく、家族環境、雇用・所得など社会的・経済的状況が重要な因子とされている。最近堀内³²⁾、山本³³⁾らが紹介しているように骨粗鬆症の QOL を評価するための OPAQ (Osteoporosis Assessment Questionnaire) や QualEFFO (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) といった評価質問表が欧米を中心に適用され、項目間の相関関係が明らかにされつつある。また、わが国でも日本骨代謝学会が「骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表」を作成し調査を実施している。

Qaly の推計では性質上、病態ごとの QOL レベルを示す指標をウエートとして生存年数を調整することになるが、わが国の骨粗鬆症に関する QOL 評価に関する研究成果は今後期待しなくてはならない。そこで、QOL が社会的な状況を反映することを承知