

個別 3

糖尿病網膜症スクリーニング実施の費用-効用分析 - 決断分析による検討 -

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
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助教授
石橋達朗 九州大学医学部眼科助教授

研究要旨 糖尿病網膜症スクリーニングの費用対効果を、網膜症治療モデルを開発し決断分析によって費用効果分析（費用効用分析）を行い検討した。その結果質調整生存年（QALY: quality adjusted life year）は、スクリーニング非実施、5年毎のスクリーニング、2年毎のスクリーニング、1年毎のスクリーニング、6か月毎のスクリーニングがそれぞれ 28.3591, 28.4762, 28.5010, 28.5104, 28.5151 と、スクリーニング間隔が短くなるに伴い増加した。費用も質調整生存年と同様にスクリーニング実施間隔が短くなるに従い増大した。増分費用効果比（千円/QALY）は、5年毎が非実施に対し 495.1, 2年毎が5年毎に対し 736.6 と、5年毎と2年毎は費用対効果が優れていた。1年毎も2年毎に対し 2338.0 と容認できる範囲であった。しかし6か月毎は1年毎に対し 9230.3 と高額となり、他のスクリーニング実施間隔に比較して費用対効果が劣る結果となった。

A. 研究目的

糖尿病網膜症対策として継続的な眼科管理が有効であることは、エビデンスとして質の高いレベルの臨床研究で明らかとなっている¹⁾。つまり糖尿病患者に対し網膜症スクリーニングを実施し、視力障害へ移行する高危険群を早期に発見し早期に光凝固術を行うことによって網膜症進展の抑制が期待できる。これは患者にとってみれば視力障害に伴う quality of life (QOL) の低下を防止することにつながる。

ではこの網膜症スクリーニングの実施間隔はどれくらいが適切であろうか。現在日本糖尿病学会は1年に1回の定期的な眼科受診を推奨している²⁾。しかしながらこの受診間隔はどちらかと言えば経験に基づくものであり、必ずしも明確な根拠はなく、特に効率性の面からはほとんど検討されてはいない。

そこで本研究では決断分析（decision analysis）によって費用効果分析（費用効用分析）を行い、スクリーニングの実施間隔につい

での費用対効果を検討した。

B. 方法

平成10年度の本研究で開発した糖尿病網膜症のシミュレーションモデルを利用して、新たに網膜症治療モデルを開発した³⁾。図1と表1はこの網膜症治療モデルの基本構造である。

表1に示す糖尿病網膜症の発症率と進展率は、前回のモデルと同様にアメリカで実施されたコホート研究である WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) の結果を参考として計算した^{4,5)}。光凝固術と硝子体手術の予後は、ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) のデータから算出した⁶⁾。網膜症対策の効果の指標としては質調整生存年（QALY: quality adjusted life year）を使用し、費用は九州大学医学部附属病院眼科外来および入院のレセプトと、診療報酬点数表から概算した。

この網膜症治療モデルを元にして、6か月毎、1年毎、2年毎、5年毎のスクリーニング実施

間隔と、スクリーニング非実施の合わせて 5 つの選択肢を持つ判断樹 (decision tree) を作成し、決断分析によって費用効用分析を行った。対象は網膜症のない 40 歳男性の 2 型糖尿病患者として 50 年間のシミュレーションを行い、費用 (円)、効果 (QALY)、平均費用効果比 (円/QALY)、増分費用 (円)、増分効果 (QALY)、増分費用効果比 (円/QALY) を算出した。また効果と費用については年率 5% の割引をした値も計算した。

なおシミュレーションモデルの開発には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) を使用した。

C. 結果

費用はスクリーニング非実施 305.7 千円、5 年毎のスクリーニング実施 363.7 千円、2 年毎のスクリーニング実施 382.0 千円、1 年毎のスクリーニング実施 403.9 千円、6 か月毎のスクリーニング実施 447.3 千円と計算された (表 2)。質調整生存年数はスクリーニング非実施 28.3591QALY、5 年毎のスクリーニング実施 28.4762QALY、2 年毎 28.5010QALY、1 年毎 28.5104QALY、6 か月毎 28.5151QALY であった。つまり費用も効果もスクリーニングの実施によって増加し、その値はスクリーニング間隔が短いほど大きくなった。増分費用効果比は 5 年毎のスクリーニング実施がスクリーニング非実施に対して 495.1 千円/QALY、2 年毎のスクリーニング実施が 5 年毎に対して 736.6 千円/QALY、1 年毎が 2 年毎に対して 2338.0 千円/QALY、6 か月毎が 1 年毎に対して 9230.3 千円/QALY となった。

費用と効果の両方を年率 5% で割引いた場合の結果が表 3 である。割引しない場合と比較して、費用と効果の値はともに小さくなったが、増分費用効果比は逆に大きな値となった。

D. 考察

スクリーニングの有効性を証明するためには、標的とする疾病を早期に発見し早期に治療を開始した場合が自覚症状出現後に治療を開始した場合と比較して、予後を改善させることを示さなければならない。糖尿病網膜症スクリーニングでいえば、スクリーニング実施によりどれだけ視力障害の発生を防ぐか、あるいは視力障害に伴う QOL の低下をどれだけ防止するかを検討する必要がある。したがってシミュレーションモデルの開発においては、網膜症の診断精度と、光凝固術や硝子体手術といった治療効果をどのように設定するかがポイントとなる。

すでに海外では本研究と同様に、シミュレーションモデルを用いて網膜症スクリーニングの費用対効果が検討されている (今年度報告書の別論文を参照)。しかし従来の論文では、モデルの開発において診断精度に重点が置かれ、治療効果についてはあまり配慮がなされていないようである。これは医療制度が違う海外では、わが国のように比較的簡単に眼科医を直接受診することが難しいために、研究目的が一般医 (家庭医) の管理方法の検討、すなわち診断精度を問題としていることが多いのがその理由のひとつであろう。しかし糖尿病患者の管理方法として定期的な眼科医受診が推奨されている現在のわが国においては、診断精度も重要ではあるが、効率的な受診間隔の設定の方が関心が高い。また治療効果は治療技術の発展により今後も変化しやすい。そのため今回のモデルでは、眼科医への受診間隔と治療効果を制御しやすくした。

今回検討した受診間隔は、6 か月毎、1 年毎、2 年毎、5 年毎で、眼科受診時に非増殖性網膜症が発見された際にはその後は 6 か月毎に眼科を受診するといったように、比較的現実の受診状況に近い設定とした。治療効果は網膜症に対する眼科的な早期介入について良質のエビ

デンスを提供している ETDRS のデータを用いた。つまり ETDRS における早期介入群の光凝固術後の予後をスクリーニングによって発見された例の予後とし、自覚症状出現後に眼科受診する例の予後はその 2 倍の速度で悪化すると仮定した。これは介入による相対危険度減少率が 50%であることを意味しており、ETDRS の結果である相対危険減少率 40~50%に準じた設定である。ただしこの治療効果については、1991 年に発表されている論文を利用しているため、その後の医療技術の進歩を考慮すると治療効果はもっと向上している可能性が高い。また ETDRS は RCT(randomized controlled trial)なので、対象者の特性がわが国の糖尿病患者とは違っている。この外的妥当性の問題も今回の結果の解釈の際には注意すべきである。

今回のシミュレーションでは、最も QALY が良かった 6 か月毎のスクリーニング実施でさえも非実施と比較して 0.1560 増加しただけに留まった。この値は一昨年の報告の 0.98 に比べると小さく、従来他の研究と比較しても少ない。これは従来研究では今回の設定と比較して、スクリーニング非実施の際の視力障害への移行率が高いのである。比較的医療制度が整備されているわが国では前述のように眼科医へのアクセスが良い。したがってスクリーニングを実施して厳格な眼科管理を受けなくても、ある程度のレベルの眼科治療を受けることは可能であり、以前に想定されていたほど非スクリーニング例の予後は悪くないと考えた方が妥当である。したがってわが国の状況を考えた場合には、積極的な眼科管理と通常の管理との比較ということで、今回の結果はむしろ現在の状況に即したものとなっていると思われる。

費用については今回はレセプトを利用したために、直接医療費のみとなっており支払い機関である保険者の立場での評価である。したがって網膜症の発見と治療に対する費用が中心

であり、硝子体手術後以降、特に視力障害者に対するリハビリを含めた費用等については算入していない。この視力障害者に対する費用をどう処理するかによって結果は違ったものとなる。

費用対効果を示す増分費用効果比は、5 年毎のスクリーニング実施が約 50 万円/QALY であり、2 年毎にスクリーニング間隔を短くしても 70 万円/QALY 強と、5 年毎と 2 年毎は費用対効果が優れた介入であることが示された。次の 1 年毎のスクリーニングも 200 万円/QALY を超えはするものの、この程度の額であれば多くの人は容認するであろう。問題はその次の 6 か月毎のスクリーニングである。確かに効果はあるもののそれを達成するために必要とする追加費用は急増する。5%で割り引いた結果をみると他の選択肢と比較しての割高感はいっそう強い。1 年毎のスクリーニングでも非増殖性網膜症を確実に 6 か月毎に経過観察すれば十分だという意見も十分に納得できるものである。

さて一昨年のモデルで指摘した問題点である「網膜症進展率が日本人でのデータに基づいていない」、「糖尿病患者における死亡の相対危険の補正が不十分」、「網膜症進展率を血糖レベルで補正していない」、「効用値の根拠が明確ではない」については、今回も十分に解決できなかった³⁾。網膜症進展率については EDTRS に相当するような良質の臨床研究があれば、今回のモデルに利用することが可能だが、昨年度の本研究でも報告したように、国内においてはこのテーマについての RCT の論文はない。「糖尿病患者における死亡の相対危険」と「網膜症進展率の血糖レベルでの補正」については、結果への影響が大きいと考えられるため、関連するデータの再検討を行いモデルに組み込む必要がある。

今回のシミュレーション結果はあくまで平均的な糖尿病患者での結果と解釈すべきであり、高血糖持続患者と血糖コントロールが良好

な患者,あるいは高齢者と若年者といったように,患者のリスクの違いによる費用対効果の比較は今後の検討課題である。

E. まとめ

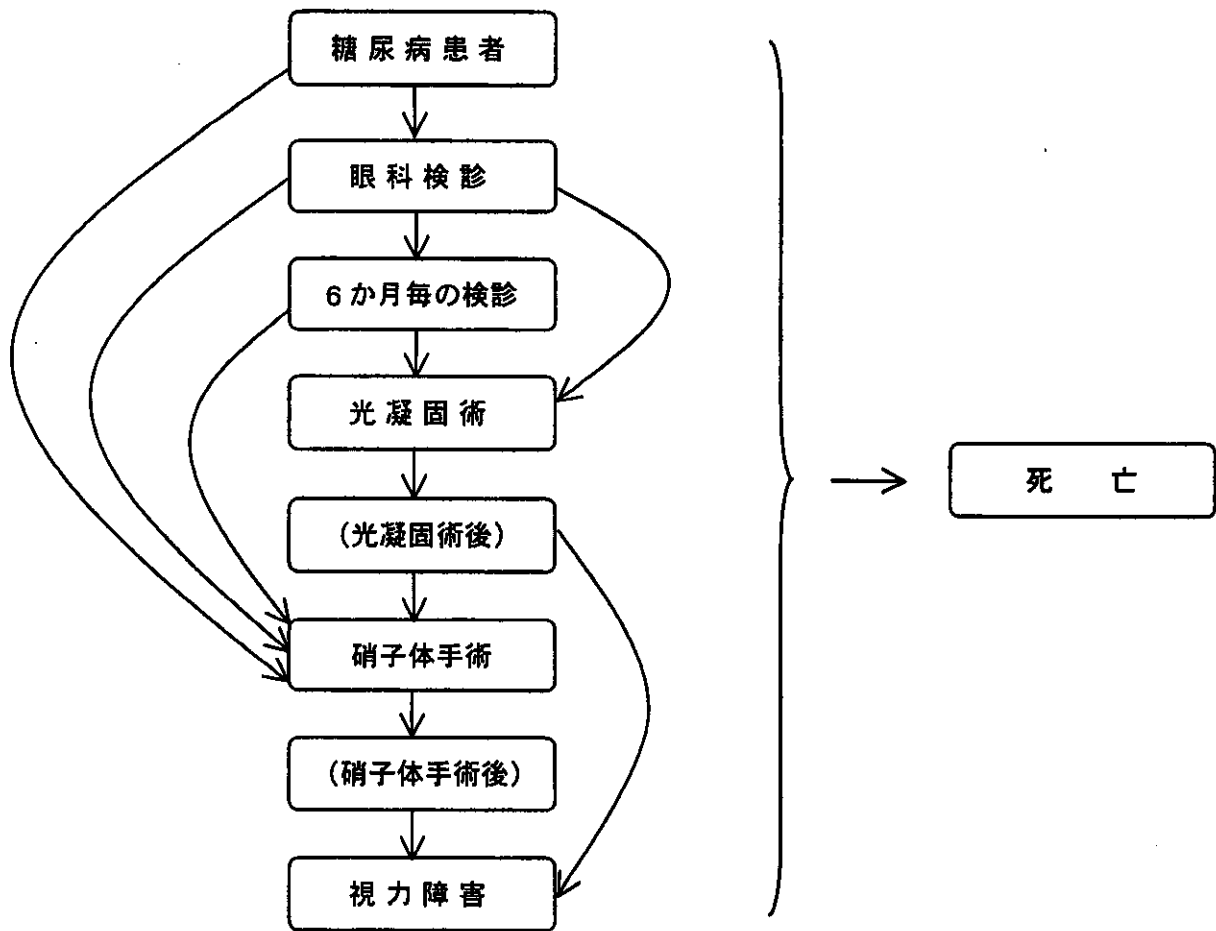
決断分析によって費用効果分析を行い糖尿病網膜症スクリーニングの効率性について検討した。その結果スクリーニングの実施間隔が短くなるに伴い費用と質調整生存年は増加した。増分費用効果比の結果からは,5年毎と2年毎は費用対効果が優れており1年毎も容認できる範囲の金額であった。しかし6か月毎は高額となり他の実施間隔に比較して費用対効果が劣っていた。

文献

- 1) 大澤 功 他:糖尿病網膜症に対する介入効果—臨床研究によりどこまでわかっているか?—。平成11年度厚生科学総合研究費補助金健康科学総合研究事業研究報告書「疾病管理による保健サービスの経済的評価」:138-145, 2000
- 2) 日本糖尿病学会編:糖尿病治療ガイド。文光堂, 1999
- 3) 大澤 功, 久繁哲徳:糖尿病網膜症スクリ

- 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—。平成11年度厚生科学総合研究費補助金健康科学総合研究事業研究報告書「疾病管理による保健サービスの経済的評価」:68-75, 1999
- 4) 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
- 5) Klein R et al.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XI. The incidence of diabetic macular edema. Ophthalmology 96: 1501-1510, 1989
- 6) ETDRS Research Group: Photocoagulation for diabetic diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 9. Ophthalmology 98 (Suppl. 5): 766-785, 1991
- 7) 国民衛生の動向1997年。厚生の指標 44: 443, 1997
- 8) Eastman RC et al.: Model of complications of NIDDM. Diabetes Care 20: 725-734, 1997

図 1



- (1) 糖尿病患者に対し眼科検診(スクリーニング)を実施する. スクリーニング非実施とスクリーニング間隔 6 か月, 1 年, 2 年, 5 年の合計 5 通りの選択肢間で比較する.
- (2) 眼科検診にて非増殖性網膜症が発見された場合は, その後 6 か月毎に眼科検診を受ける.
- (3) 眼科検診にて増殖性網膜症もしくは黄斑浮腫といった視力障害へ進展する高危険群が発見された場合は, 外来にて光凝固術を行う.
- (4) 光凝固術実施後は進展が止まる場合もあるが一部は悪化し硝子体手術(入院)もしくは直接視力障害へと至る.
- (5) 硝子体手術後も進展が防止できる場合もあるが一部は視力障害となる.
- (6) スクリーニング非受診, あるいはスクリーニングを受診したが偽陰性(false negative)と判定された場合は, 自覚症状が出現した後に眼科を受診する. この場合その時点ですでに高危険群となっているため, 外来にて光凝固術となる. しかしスクリーニングで発見された場合と比較して予後は悪い(表 1).

表 1

Important assumptions

1. 年間死亡率

厚生省第 18 回生命表 (1995)[7]

2 型糖尿病患者の相対死亡危険 2.75[8]

2. 糖尿病網膜症は両眼で同様に進行

3. 眼科医によるスクリーニングの感度 0.95, 特異度 1.00

4. 各健康状態の utility

高度視力障害: 0.60

死亡: 0.00

他の健康状態: 1.00

5. 糖尿病網膜症の移行率

	Duration (years)	Hazard rate (per
未発症→非増殖性	0-4	0.093
	5-9	0.098
	10-14	0.119
	15+	0.180
非増殖性→増殖性	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

6. 術後の予後(治療効果)

スクリーニング発見例における光凝固術後の硝子体手術への移行率: 0.0044 (per year)

スクリーニング発見例における光凝固術後の視力障害への移行率: 0.0035 (per year)

自覚症状が出現し受診した例の光凝固術後の硝子体手術と視力障害への移行率はスクリーニング群の 2 倍(スクリーニング発見群の相対危険度減少は 50%)

硝子体手術後の視力障害への移行率: 0.0976 (per year)

治療効果は術後死亡時まで同様に継続

7. 費用

スクリーニング: ¥4,640

精密検査: ¥4,000

光凝固術(外来, 両側): ¥220,640

硝子体手術(入院, 両側): ¥1,696,500

表 2

Base case results (not discounted)

	Co (yen*)	Ef (QALY)	Avg Co/Ef (yen*/QALY)	Inc Co (yen*)	Inc Ef (QALY)	Inc Co/Ef (yen*/QALY)
no screening	305.7	28.3591	10.8			
5-yr interval	363.7	28.4762	12.8	58.0	0.1171	495.1
2-yr interval	382.0	28.5010	13.4	18.3	0.0248	736.6
1-yr-interval	403.9	28.5104	14.2	22.0	0.0094	2338.0
6-mo-interval	447.3	28.5151	15.7	43.4	0.0047	9230.3

Co: costs, Ef: effectiveness, Avg: average, Co/Ef: cost-effectiveness ratio, Inc: incremental
yen*: 1000yen, QALY: quality-adjusted life years

表 3

Base case results (5% discounted)

	Co (yen*)	Ef (QALY)	Avg Co/Ef (yen*/QALY)	Inc Co (yen*)	Inc Ef (QALY)	Inc Co/Ef (yen*/QALY)
no screening	119.2	17.4212	6.8			
5-yr interval	154.0	17.4511	8.8	34.8	0.0299	1165.2
2-yr interval	168.3	17.4574	9.6	14.3	0.0063	2261.9
1-yr-interval	184.9	17.4598	10.6	16.5	0.0024	6886.9
6-mo-interval	217.5	17.4610	12.5	32.7	0.0012	27443.5

Co: costs, Ef: effectiveness, Avg: average, Co/Ef: cost-effectiveness ratio, Inc: incremental
yen*: 1000yen, QALY: quality-adjusted life years

糖尿病網膜症対策の医療経済的評価
 - 従来の研究の検討 -

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
 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助教授
 石橋達朗 九州大学医学部眼科助教授

研究要旨 糖尿病網膜症対策の医療経済的評価が現在までにどのように実施されているかを、医学文献データベースの MEDLINE と医療経済データベースの NHS EED を使用し、関連する論文を検索収集し検討した。その結果以下の点が確認できた。(1) 網膜症スクリーニング実施の費用対効果は極めて優れている。しかしスクリーニングの対象の設定については議論が必要である。(2) 網膜症スクリーニング以外の網膜症対策の医療経済的評価は十分でない。(3) 費用の算出方法と評価の視点は研究間で一致していない。したがって研究間の比較やわが国での利用の際には注意が必要である。(4) わが国での医療政策決定のためには、わが国の実情に即した費用効果分析が必要である。

A. 研究目的

医療を適切に評価するためには単に効果 (effectiveness) の検討だけでは不十分であり、費用に見合うだけの効果があるかどうかという費用対効果 (cost effectiveness) の検討も必要である。特に医療政策決定のような意思決定の際には、この効率性 (efficiency) が重要となってくる。

さて昨年度の本研究では、糖尿病網膜症対策の効果を検討するために、その有効性を評価した臨床研究を検索収集し批判的に吟味した結果、「網膜症未発症時期からの継続的な眼科管理」、「1 型糖尿病に対する厳格な血糖管理」、「2 型糖尿病に対する厳格な血圧コントロール」、「1 型糖尿病における ACE 阻害剤 (angiotensin converting enzyme inhibitor) 服用」は、良質のエビデンスでその有効性が報告されていることを示した¹⁾。そこで今年度は効果の次の段階である効率性の評価を行うために、糖尿病網膜症対策の医療経済的評価が現在までにどのように実施されているかを明らかにする。

B. 方法

糖尿病網膜症に対する介入の医療経済的評価に関する研究をデータベースを用いて検索収集し、評価の対象となった介入方法、糖尿病型、研究デザイン、評価の指標等について比較検討した。また網膜症対策の最終的な目的は視力障害発生の予防と視力障害に伴う QOL (quality of life) 低下の防止であるため、視力障害の発生や QOL といった true endpoint (真のエンドポイント) を指標とした論文についてさらに検討を加えた。

使用したデータベースは代表的な医学文献データベースである MEDLINE と、医療経済に関するデータベースである National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED) である。MEDLINE は名古屋大学附属図書館の OVID (Ovid Technologies, CD-ROM 版) システムを使用し、1966 年以降 2000 年 12 月時点までに登録されている論文を対象に検索した。NHS EED は York University, NHS Centre for Reviews and Dissemination のホームページ (<http://nhserd.york.ac.uk/nhsdhp.htm>) 上で公開されているものを使用し、2001 年 1 月 16 日までに登録されているデータを対象とした。

C. 結果

(1) 検索結果 (表 1)

MEDLINE では表 1 に示す検索式で検索を実施した結果 191 件がヒットした。この中でまずタイトルと抄録から今回の研究目的には該当しないと判断できた論文を除外した。次に経済的評価を実施してはいるものの評価の対象が主として糖尿病全体であり網膜症についての記載が乏しい論文を除外した。また過去の研究を紹介しているにすぎない総説論文も除外した。その結果 22 件の論文が残った。

NHS EED では、[(diabetes and retinopathy) or diabetic retinopathy] で検索したところ 12 件がヒットした。次にタイトルと抄録から該当すると思われる論文に絞り込んだが、これらはすべて MEDLINE の結果と重複していた。したがって最終的に 22 件の論文について実際に文献を入手し評価を実施した。

(2) 検索収集した論文の概要 (表 2)

今回検索収集した論文中 21 件が経済評価の対象として網膜症の早期発見早期治療すなわち網膜症スクリーニングを、1 件がインスリン強化療法による厳格な血糖管理を扱っていた。ただし網膜症スクリーニングの検討では、初期の論文ではスクリーニング実施そのものの経済的評価を実施していたが、その後はスクリーニングの間隔や対象者の設定、スクリーニング方法の検討といったようにその内容は変化してきている。対象となった糖尿病型は、1 型と 2 型の両方を扱った論文が 4 件、1 型のみが 5 件、2 型のみが 5 件で、残りの 8 件には記載がなかった。

評価方法は、費用便益分析 (cost benefit analysis: CBA) が 3 件、費用効果分析 (cost effectiveness analysis: CEA) が 17 件、費用効用分析 (cost utility analysis: CUA) が 2 件であった。効果 (帰結 outcome) の指標としては、費用便益分析では当然ながら費用を、費用効用分析では 2 件ともに QALY (quality adjusted life-year) を用いていた。費用効果分析では person-years-sight saved, year sight gain, vision year gained と論文によ

って表現方法が違うが、網膜症による視力障害をどれだけ防止できるか、すなわち視力障害のない期間を介入によってどれだけ獲得できるかを観察人年で示している論文が 8 件で、他はスクリーニングによって発見される網膜症件数、治療対象患者数、生存年数等であった。

算出した費用の範囲は、直接費用のみが 18 件、間接費用まで算出した論文が 4 件であった。評価の視点は、保険者や政府といった支払者 (支払機関) の立場が 13 件、社会的立場が 10 件であった (重複あり)。

結論としては網膜症スクリーニングの実施自体は、費用節約的 (cost saving: 利益が費用を上回る) もしくは費用効果的 (cost effective: 費用対効果が優れている) としていた。しかしスクリーニングの間隔や対象については、条件によっては必ずしも効率的ではないことを指摘する論文があった。インスリン強化療法による血糖管理は費用節約的であった。

(3) true endpoint を指標とした研究 (表 3)

視力障害の発生や QALY といった網膜症対策の true endpoint で評価した研究は 12 件で、分析手法としては、シミュレーションモデルで評価した決断分析 (decision analysis) が 11 件、実際に臨床試験を実施した際に発生した費用を算出した piggyback study が 1 件であった。決断分析では基本構造として 10 件が Markov model を用いてモデルを作成しており、1 件については記載が不十分なため不明であった。

結果の割引は 12 件中 11 件が実施していた。その中で 2 件は費用のみを割引し、他の 9 件は費用と効果の両方を割引していた。割引率は 5% を採用している論文が多かったが、感度分析を行い割引率の違いによる検討を実施してある論文もあった。

D. 考察

今回収集した論文では、評価の対象となった介入方法のほとんどが網膜症スクリーニングであった。これは昨年度の報告において有効性が確認された「網膜症未発症時期からの継続的

な眼科管理」に相当するものである。この介入方法については経済評価においても、網膜症未発症者に対するスクリーニング実施は費用節約的（費用を上回る節約効果がある）もしくは費用効果的（費用対効果が優れている）という結論で一致していた。むしろ最近の議論はスクリーニング実施そのものからスクリーニングの間隔や対象者（1型か2型、年齢等）をどのように設定すべきかという問題に移ってきている。Vijanらが指摘しているように、対象の設定によってはスクリーニングの実施は効率的と言えないことがあり、この問題については今後さらに議論が必要である²⁾。

昨年度の本研究で有効性が確認された他の3点である「1型糖尿病に対する厳格な血糖管理」、「2型糖尿病に対する厳格な血圧コントロール」、「1型糖尿病におけるACE阻害剤服用」に関しても、DCCTやUKPDS等のデータを利用した医療経済的評価を実施した論文がすでに発表されている³⁻⁵⁾。しかしこれらの論文では糖尿病全体に及ぼす経済的影響については論じられていても、網膜症単独についてはあまり詳しく記載されていない。今回の検索式でも「2型糖尿病に対する厳格な血圧コントロール」の経済評価を実施した論文がヒットしたが、網膜症についての記載が不十分であったためにその後の検討からは除外した。

また昨年度の本研究において有効性は期待できるが根拠が不十分とした「2型糖尿病に対する厳格な血糖管理」に関しては、Kumamoto Studyを利用したWakeらの論文がヒットした。彼らによればインスリン強化療法は網膜症対策として費用節約的であった⁶⁾。

ところで経済的評価では、費用の算出方法や評価の視点が統一されていないことが以前からしばしば指摘されている。今回の結果でも費用に関しては、直接費用のみ算出した研究から間接費用まで算出した研究まで様々であり、さらに直接費用といっても直接医療費だけでなく直接非医療費まで算出してある研究もあれば患者時間費用まで含んだ研究もあったように、その範囲は一致していなかった。ま

たそれに伴い評価の視点も支払者と社会的立場のふたつに分かれていた。このようなことから研究結果を比較する際には、単に数値のみを鵜呑みにするのではなくその算出方法や評価の視点にも十分に注意を払う必要がある。

さて費用対効果を検討する際にはpiggyback studyや決断分析といった研究手法がしばしば利用される。しかしpiggyback studyは実際に実施された臨床試験のデータに基づくという優れた面を持つてはいるものの、逆にそれは外的妥当性が弱くなるという欠点につながってしまう。したがって医療政策決定のための効率性の検討では、現在のところシミュレーションモデルを利用した決断分析に頼るのが合理的と言える。今回true endpointを指標として用いた研究では12件中11件がこの決断分析によって解析を行っていた。しかしこの中で6件が同じ著者もしくはその著者グループによる研究であり、ここで使用されたモデルは基本的にほぼ同一である可能性が高い。

最近Klonoff DCらは糖尿病管理における17の介入について過去に発表された経済的評価の論文を検討し、失明予防のための網膜症管理は胎児奇形や流早産予防のための妊娠前からの管理とともに費用節約的な介入として最も費用対効果が優れているランクに位置づけている⁷⁾。前述のように今回の検討でも網膜症スクリーニングは費用対効果が極めて優れていることが確認された。ただスクリーニング以外の網膜症対策の費用対効果についてはまだまだ研究が不十分であり不明な点が多い。また費用や実施可能な医療内容は医療制度に依存する部分が大きいので、医療制度が違う他国で実施された経済評価をわが国での意思決定にそのまま利用することは過大評価や過少評価につながる危険がある。そもそも糖尿病の頻度や網膜症の頻度自体も国や民族によって違う可能性が高い。このように費用、効果のいずれの面から考えても、今後わが国の実情に即した医療経済的評価を実施する必要があると言える。

E. まとめ

糖尿病網膜症対策の医療経済的評価を実施してある論文を検索収集し評価した結果は以下のとおりである。

- (1) 網膜症スクリーニング実施の費用対効果は極めて優れている。しかしスクリーニングの対象の設定については議論が必要である。
- (2) 網膜症スクリーニング以外の網膜症対策の医療経済的評価は十分でない。
- (3) 費用の算出方法と評価の視点は研究間で一致していない。したがって研究間の比較やわが国での利用の際には注意が必要である。
- (4) わが国での医療政策決定のためには、わが国の実情に即した費用効果分析が必要である。

本文文献

- 1) 大澤 功 他：糖尿病網膜症に対する介入効果－臨床研究によりどこまでわかっているか？－。平成11年度厚生科学総合研究費補助金健康科学総合研究事業研究報告書「疾病管理による保健サービスの経済的評価」：138-145, 2000
- 2) Vijan S et al. : Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 283: 889-896, 2000 (表文献2と同じ)
- 3) Anonymous: Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complication Trial. JAMA 276: 1409-1415, 1996.
- 4) Anonymous: Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. BMJ 317: 720-726, 1998
- 5) Gray A et al. : Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomized controlled trial (UKPDS 41). BMJ 320: 1373-1378, 2000
- 6) Wake N et al. : Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2

diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. Diab Res Clin Prac 48: 201-210, 2000 (表文献3と同じ)

7) Klonoff DC et al. : An economic analysis of interventions for diabetes. Diabetes Care 23: 390-404, 2000

表文献

- [1] James M et al. : Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. BMJ 320: 1627-1631, 2000
- [2] Vijan S et al. : Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 283: 889-896, 2000 (本文文献2と同じ)
- [3] Wake N et al. : Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. Diab Res Clin Prac 48: 201-210, 2000 (本文文献6と同じ)
- [4] Palmer AJ et al. : The cost-effectiveness of different management strategies for type I diabetes: a Swiss perspective. Diabetologia 43: 13-26, 2000
- [5] Porta M et al. : Comparison of the cost-effectiveness of three approaches to screening for and treating sight-threatening diabetic retinopathy. Diabetes & Metabolism 25: 44-53, 1999
- [6] Crijs H et al. : Continuous computer simulation analysis of the cost-effectiveness of screening and treating diabetic retinopathy. Int J Technol Assess Health Care 15: 198-209, 1999
- [7] Martin JD et al. : The cost-effectiveness of a retinal photography screening program for preventing diabetic retinopathy in the First Nations diabetic population in British Columbia, Canada. Int J Circumpolar Health 57 Suppl 1: 379-382, 1998

- [8] Burnett S et al. : The implementation of prompted retinal screening for diabetic eye disease by accredited optometrists in an inner-city district of North London: a quality of care study. *Diabetic Medicine* 15 Suppl 3: S38-43, 1998
- [9] Matz H et al. : Cost-benefit analysis of the diabetic eye disease. *Ophthalmologica* 210: 348-353, 1996
- [10] Javitt JC et al. : Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 124: 164-169, 1996
- [11] Javitt JC et al. : Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government: implications for health-care reform. *Diabetes Care* 17: 909-917, 1994
- [12] Fendrick AM et al. : Cost-effectiveness of the screening and treatment of diabetic retinopathy: what are the costs of underutilization? *Int J Technol Assess Health Care* 8: 694-707, 1992
- [13] Lairson DR et al. : Cost-effectiveness of alternative methods for diabetic retinopathy screening. *Diabetes Care* 15: 1369-1377, 1992
- [14] Sculpher MJ et al. : Screening for diabetic retinopathy: a relative cost-effectiveness analysis of alternative modalities and strategies. *Health Economics* 1: 39-51, 1992
- [15] Drummond MF et al. : Assessing the costs and benefits of medical research: the diabetic retinopathy study. *Soc Sci Med* 9: 973-981, 1992
- [16] Sculpher MJ et al. : A relative cost-effectiveness analysis of different methods of screening for diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine* 8: 644-650, 1991
- [17] Javitt JC et al. : Detecting and treating retinopathy: financial and visual savings associated with improved implementation of current guidance. *Ophthalmology* 98: 1565-1574, 1991
- [18] Dasbach EJ et al. : Cost-effectiveness of strategies for detecting diabetic retinopathy. *Medical Care* 29: 20-39, 1991
- [19] Javitt JC et al. : Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. A health policy model. *Ophthalmology* 97: 483-495, 1990
- [20] Javitt JC et al. : Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetics. *Ophthalmology* 96: 255-264, 1989
- [21] Foulds WS et al. : Diabetic retinopathy in the West of Scotland: its detection and prevalence, and the cost-effectiveness of a proposed screening programme. *Health Bulletin* 41: 318-326, 1983
- [22] Savokainen EA et al. : Diabetic retinopathy: need and demand for photocoagulation and its cost-effectiveness: evaluation based on services in the United Kingdom. *Diabetologia* 23: 138-140, 1982

表1 MEDLINEでの検索式と検索結果

Database: Medline <1966 to December 2000>	
1. exp diabetes mellitus, non- insulin- dependent/ or Diabetes mellitus/	70,763
2. diabet\$.mp.	164,536
3. 1 or 2	164,536
4. exp eye diseases/ or "eye".mp.	281,062
5. 3 and 4	14,089
6. exp Blindness/	11,145
7. 3 and 6	610
8. exp diabetic retinopathy/ or "diabetic retinopathy".mp.	10,624
9. 5 or 7 or 8	14,553
10. exp "costs and cost analysis"/ or exp economics/ or "cost".mp.	200,087
11. 9 and 10	191

表2 検索収集した論文の概要

著者	評価した介入	糖尿病型	評価方法	効果の指標	費用の種類	評価の視点	文献番号
James M et al., 2000	網膜症スクリーニング	記載なし	CEA	case detected	直接費用(直接医療費)	支払者	1
Vijan S et al., 2000	網膜症スクリーニング	2型	CUA	QALY gained	直接費用(直接医療費) 他の費用については明確でない	支払者 (baseline case) 社会 (sensitivity analysis)	2
Wake N et al., 2000	血糖管理 (インスリン強化療法)	2型	CEA	person of specific treatment for ophthalmic complications	直接費用(直接医療費)	支払者	3
Palmer AJ et al., 2000	網膜症スクリーニング	1型	CEA	life expectancy gained	直接費用(直接医療費)	支払者	4
Porta M et al., 1999	網膜症スクリーニング	1, 2型	CEA	screening performed, person treated	直接費用(直接医療費, 直接非医療費, 患者時間費用)	社会	5
Crijns H et al., 1999	網膜症スクリーニング	1, 2型	CEA	year sight gain	直接費用(直接医療費) 間接費用(生産性の損失)	社会	6
Martin JD et al., 1998	網膜症スクリーニング	記載なし	CEA	patient screened	直接費用(直接医療費, 直接非医療費)	社会	7
Burnett S et al., 1998	網膜症スクリーニング	記載なし	CEA	case screened	直接費用(直接医療費)	支払者	8
Matz H et al., 1996	網膜症スクリーニング	1, 2型	CBA	費用	直接費用(直接医療費, 視覚障害者に要する費用)	支払者	9
Javitt JC et al., 1996	網膜症スクリーニング	2型	CUA	QALY gained	直接費用(直接医療費)	支払者	10
Javitt JC et al., 1994	網膜症スクリーニング	2型	CEA	person-years-sight saved	直接費用(直接医療費)	支払者	11
Fendrick AM et al., 1992	網膜症スクリーニング	1型	CEA	person-years of sight saved	直接費用(直接医療費) 間接費用(生産性の損失)	社会	12
Lairson DR et al., 1992	網膜症スクリーニング	記載なし	CEA	patient screened	直接費用(直接医療費, 直接非医療費, 患者時間費用)	社会	13
Sculpher MJ et al., 1992	網膜症スクリーニング	2型	CEA	true positive case detected	直接費用(直接医療費, 直接非医療費, 患者時間費用)	社会	14
Drummond MF et al., 1992	網膜症スクリーニング	記載なし	CEA	vision year gained	直接費用(直接医療費, 患者時間費用) 間接費用(生産性の損失)	社会	15
Sculpher MJ et al., 1991	網膜症スクリーニング	記載なし	CEA	true positive case detected	直接費用(直接医療費, 直接非医療費, 患者時間費用)	社会	16
Javitt JC et al., 1991	網膜症スクリーニング	1型	CEA	person-years-sight saved	直接費用(直接医療費)	支払者	17
Dasbach EJ et al., 1991	網膜症スクリーニング	1, 2型	CEA	sight years gained	直接費用(直接医療費, 視覚障害のリハビリを含む)	支払者	18
Javitt JC et al., 1990	網膜症スクリーニング	1型	CEA	person year of vision saved	直接費用(直接医療費)	支払者	19
Javitt JC et al., 1989	網膜症スクリーニング	1型	CEA	person year of vision saved	直接費用(直接医療費)	支払者	20
Foulds WS et al., 1983	網膜症スクリーニング	記載なし	CBA	費用	直接費用(直接医療費) 間接費用(生産性の損失)	社会	21
Savokainen EA et al., 1982	網膜症スクリーニング	記載なし	CBA	費用	直接費用(直接医療費)	支払者	22

CBA: cost benefit analysis, CEA: cost effectiveness analysis, CUA: cost utility analysis, QALY: quality adjusted life-year

表3 true endpointを指標とした研究

著者	分析手法	割引	文献番号
Vijan S et al., 2000	decision analysis (Markov model)	3%	2
Wake N et al., 2000	piggyback study	3, 5%	3
Palmer AJ et al., 2000	decision analysis (Markov model)	3, 5, 6%	4
Crijns H et al., 1999	decision analysis (Markov model)	5%	6
Javitt JC et al., 1996	decision analysis (Markov model)	5%	10
Javitt JC et al., 1994	decision analysis (Markov model)	5%	11
Fendrick AM et al., 1992	decision analysis (Markov model)	費用のみ5%	12
Drummond MF et al., 1992	decision analysis (simple tree?)	5%	15
Javitt JC et al., 1991	decision analysis (Markov model)	費用のみ5%	17
Dasbach EJ et al., 1991	decision analysis (Markov model)	5%	18
Javitt JC et al., 1990	decision analysis (Markov model)	5%?	19
Javitt JC et al., 1989	decision analysis (Markov model)	×	20

糖尿病性腎症スクリーニングの経済的評価
 - 早期腎症の ACE 阻害剤治療 -

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
 研究協力者 片山貴文 徳島大学医学部衛生学助手
 大石まり子 国立京都病院 WHO 糖尿病協力センター

研究要旨 糖尿病性腎症は、末期腎不全の第一要因であり、社会的負担の高い疾患である。したがって、糖尿病性腎症の予防は、健康だけではなく医療費の点から見ても、極めて重要な保健医療の課題と考えられる。腎症の発症や進展予防については、明確な根拠が確立しており、積極的な血糖コントロールとともに、早期発見と早期治療が有効である。そこで今回は、微量アルブミン尿を対象としたスクリーニングと、それに引き続く ACE 阻害剤による治療について、臨床的有効性と経済的効率について検討を行なった。比較代替案としては、高血圧の者と顕性蛋白尿で降圧剤を使用する場合を設定した。経済的評価は社会の立場を用い、追跡期間を 95 歳までとした。費用と効果は年率 5% で割り引いた。スクリーニングの開始年齢を 40 歳とした場合、生存年を 1 年延長するのに要する費用は、3 ヶ月ごと、6 ヶ月ごと、1 年ごと実施する場合がそれぞれ、-193 万円、-218 万円、-230 万円であった。生活の質を調整した生存年を 1 年延長するのに要する費用は、-220 万円、-248 万円、-262 万円であった。生涯にわたり患者一人あたりで節約される費用は、割引を実施しない場合で 85.8 万円～90.8 万円、割引いた場合で 24.6 万円～28.0 万円であった。スクリーニングの開始年齢や、実施回数、スクリーニングの精度を変化させても費用節約であった。

A. 研究目的

糖尿病の主要な合併症の一つである糖尿病性腎症は、微量アルブミン尿を呈する早期腎症から、顕性蛋白尿、腎不全を経て、やがて腎透析に至る。とくに末期腎不全の腎透析患者は、その 5 年生存率が 50% 程度ときわめて低く、心血管系の合併症も高い¹⁾。糖尿病性腎症による新規透析導入患者は、平成 8 年には約 9,500 人であり、年々増加傾向にある²⁾。しかも、糖尿病性腎症は末期腎不全の第一要因となっている。

こうした健康障害とともに、その治療管理の負担も極めて多く、例えば、人工透析に要する医療費は年間 643 万円と高額であり、他の代替案である腎臓移植も同様である。したがって、糖

尿病性腎症の予防は、健康だけではなく医療費の点から見ても、極めて重要な保健医療の課題と考えられる。

腎症の発症や進展予防については、明確な根拠が確立しており、積極的な血糖コントロールとともに、早期発見と早期治療が有効である³⁻¹⁴⁾。そこで今回は、これらの研究成果に基づき、微量アルブミン尿症を対象としたスクリーニングと、それに引き続く ACE 阻害剤による治療について、臨床的有効性と経済的効率について検討を行なった。

B. 研究方法

1) 基礎的条件

本研究では、基礎的解析として表 1

に示した条件を設定した。スクリーニング対象者は 40 歳の合併症のない糖尿病患者とし、微量アルブミン尿症が発見され次第、血圧にかかわらず全員に ACE 阻害剤による降圧治療を実施するとした。スクリーニングは定性的微量アルブミン検査法を用い、検査陽性者に対して、確定診断としてアルブミン定量検査を実施するとした。スクリーニングの期間は、微量アルブミン尿が発見されるまでの間、あるいは顕性蛋白尿に進展するまでとし、3 ヶ月ごと実施、6 ヶ月ごと実施、および 1 年ごと実施の 3 条件を用いた。比較代替案は、現在の一般的な診療を想定した。すなわち、高血圧のある者と顕性蛋白尿に対して降圧療法を実施し、そのための蛋白尿を発見するルーチン検査を行なう場合とした。

微量アルブミン尿における ACE 阻害剤の効果は、わが国でもいくつかの研究が実施されているものの、顕性蛋白尿への移行率が推定できないため、Ahmad ら¹³⁾の研究を用いた。ただし、微量アルブミン尿より以前に高血圧を有する者は、すでに ACE 阻害剤などを使用していると考えられる。したがって、この時期に治療を開始することで利益が得られるのは、正常血圧であった一部の者に限られる。そこで我々は、微量アルブミン尿で降圧剤を使用していない者の割合を調査し、顕性蛋白尿への進展率の補正を行なった。

2) シミュレーションモデル

生涯にわたる利益を評価するために、追跡期間を 95 歳までに設定して、マルコフモデルに基づくシミュレーションモデルを構築した。モデルは、腎障害のない正常期、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、末期腎障害、死亡の 5 状態を用いた。合併症の発症率、合併症発

症後の進展率、死亡率については、可能な限り日本人の疫学データに基づいて設定した¹⁵⁻¹⁹⁾。以上の方法に基づいて設定した数値を表 2 に示した。

スクリーニングの感度・特異度は、日本で実施された研究に基づいて、メタアナリシスによる統計的統合を実施して設定した²⁰⁻³⁰⁾。

3) 費用

本研究では、糖尿病に要する費用を直接費用と間接費用に分けて把握した。直接費用では、治療・管理に要する費用は診療報酬録を用いた。治療費以外の患者や家族が払った直接費用は、調査票を用いて把握した。間接費用では、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について、同様に調査票を用いて把握した。(表 3)

スクリーニング費用については、平成 11 年 8 月版の薬価基準に基づき、標準的な検査を実施した場合を想定した。

4) 経済的評価

経済的評価は社会的立場²⁰⁾から分析した。健康結果の指標は、生存年および生活の質を調整した生存年 (quality-adjusted life years, QALY) を用いた³¹⁾。

経済的評価では、費用-効果分析と費用-効用分析を用いた³¹⁾。現在価値を評価するために、費用および効果の両者について 5% の割引を行った。また、最適なスクリーニングの実施回数を評価するために、限界分析³¹⁾を実施した。

生活の質は、調査票を用いて Visual Analogue Scale と EuroQol により把握した。それぞれの換算式^{32, 33)}により効用値を計算した後、両者を平均して単一の数値とした。(表 3)

5) 感度分析

基礎的条件を変更した場合の経済的効率を明らかにするため、年齢、割引率、スクリーニングのカットオフ・ポイント、感度・特異度、スクリーニングのコンプライアンスを変化させた場合について検討した。

C. 研究結果

1) スクリーニングの有効性と経済的効率

割引を実施しない場合のスクリーニングの効果と費用を表4に示した。生存年とQALYは、スクリーニングを実施しなかった場合が最も短く、3ヶ月ごと実施した場合が最も長かった。総費用は、1年ごと実施した場合が最も安価で、3ヶ月ごと実施した場合が最も高額であった。

スクリーニングの経済的効率を表5に示した。割引を実施した場合、経済的効率が最も優れていたのは1年ごと実施した場合で、最も劣っていたのは3ヶ月ごと実施した場合であった。ただし生存年の延長は、3ヶ月ごと実施した場合が最も長かった。また、いずれの場合も費用節約であった。

3) 感度分析

スクリーニングの開始年齢を変化させた場合を表5に、割引率を変化させた場合を表6に示した。いずれの条件においても費用節約であり、スクリーニングの実施は、生存年の延長と総費用の減少をもたらした。スクリーニングの感度・特異度を95%の信頼限界の範囲内で変化させた場合を表7に示した。感度・特異度の変化に対して、経済的効率は比較的影響されなかった。スクリーニングのコンプライアンスを変化させた場合を図1、図2に示した。コンプライアンスが極端に低下しない

限り、経済的効率はほとんど変化しなかった。患者一人あたり節約される費用は、コンプライアンスの低下に伴ない、直線的に低下した。

4) 限界分析

経済的な側面から最適なスクリーニング実施回数を評価するために、限界分析を実施した結果を表8に示した。実施回数を増加させる程、経済的効率が悪化した。

D. 考察

糖尿病性腎症は、末期腎不全の第一原因であり、しかもその医療費も高額であるため、その予防対策は、保健医療政策上の重要な問題となっている。今回は、明確な根拠を持つ予防対策である腎症スクリーニングについて、経済的評価を実施した。その結果、スクリーニングにより、生存年の延長と生活の質の改善が認められ、また費用が節約されることが示された。患者1人当たりの費用節約は、割引を実施しない場合で86万円(3ヵ月毎)~91万円(1年毎)、5%の割引を実施した場合で25万円(3ヶ月毎)~28万円(1年毎)であった。糖尿病患者を218万人²⁾として単純に掛け合わせると、一笑涯では、割引を実施しない場合で1兆9千億円、割引を実施した場合で5千億円が節約されると推定される。

最適なスクリーニングの実施回数については、今回の限界分析の結果によると、6ヶ月ごと実施する場合が中程度の根拠、3ヶ月ごとの実施は弱い根拠を示した³⁶⁾。ただし、最適な頻度については临床上の明確な根拠が確立していないため、今後、十分な検討が求められる。

こうしたスクリーニングの経済的評価は、1型糖尿病を中心に行なわれて

きており、Kiberd ら¹⁹⁾の評価では、\$27,041/QALYであった(割引率5%)。その中で、ACE阻害剤による治療により顕性蛋白尿への移行を少なくとも1.6年以上遅らせることが出来なければ、スクリーニングは費用効果的ではないと指摘されている。一方、Rodby ら³⁴⁾は、顕性蛋白尿期にACE阻害剤の治療をした場合について分析を行なっている。その結果、1型では患者一人あたりの直接費用は\$32,550の費用節約(31年間)、2型では\$9,900(12年間)であることが認められている。また間接費用では、1型では\$84,390、2型では\$45,730の費用節約であった(割引率5%)。

Golan ら³⁵⁾は、全ての2型糖尿病患者をACE阻害剤の治療をする戦略を含め、今回の研究と同様の検討を行なっている。その結果、微量アルブミン尿スクリーニングは、他の戦略(蛋白尿のルーチン検査、全員治療)と比べて最も安価であることが認められている。患者一人あたり\$4,580の費用節約で、経済的効率は-\$22,900/QALYであった(50歳、割引率3%)。

今回の結果は、RodbyやGolanらの結果とよく対応していた。なお今回の解析では、微量アルブミン尿症の段階から積極的にACE阻害剤を用いた際の利益として、顕性蛋白尿の進展抑制のみを考慮し、末期腎障害の予防効果や、糖尿病性腎症を発症する以前の腎機能保護作用については考慮しなかった。Lewis ら¹⁰⁾は、1型糖尿病において顕性蛋白尿から末期腎障害への進展抑制効果があることを報告している¹⁰⁾が、2型糖尿病で同様の効果がみられるか不明である。ただし、Cordonnier ら¹¹⁾の研究では、高血圧を伴う2型糖尿病の顕性蛋白尿を含む患者集団において、腎間質病変で進展抑制がみられたと報

告している。今回は、こうした情報を評価モデルに加えていないが、今後研究により明確な根拠が確立すれば、その予防効果を組み入れることが可能となる。

E. 文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の実況 (1992年12月31日現在)、透析会誌 27, 1-20, 1994
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向, 47(9), 2000
- 3) Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom.: Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 311: 973-977, 1995
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998
- 5) UK Prospective Diabetes Study Group.: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-720, 1998
- 6) The Microalbuminuria Captopril Study Group.: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 587-593, 1996
- 7) Viberti G et al.: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *European*

- Microalbuminuria Captopril Study Group. JAMA 271: 275-279, 1994
- 8) The EUCLID Study Group.: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet 349: 1787-1792, 1997
- 9) Laffel LMB et al : The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group, Am J Med 99: 497-504, 1995
- 10) Lewis EJ et al: The effect of angiotensin -converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 329: 1456-1462, 1993
- 11) Cordonnier DJ : Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. J Am Soc Nephrol 10: 1253-1263, 1999
- 12) Ravid M et al : Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial : Ann Intern Med 128 : 982-988, 1998
- 13) Ahmad J et al : Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria : Diabetes Care 20(10) : 1576-1581, 1997
- 14) Sano T et al : Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study : Diabet Med 13(2): 120-124, 1996
- 15) Shichiri M et al : Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients, Diabetes Care 23, suppl. 2 : B21-B29, 2000
- 16) 七里元亮 : 血糖値の最適制御と細小血管合併症, 日本内科学会雑誌 86 (9) : 1565-1577, 1997
- 17) 佐々木陽, 他 : 15年間にわたるインスリン非依存糖尿病(NIDDM)の追跡調査 (1) 糖尿病患者の生命予後と死因の変化, 糖尿病 39 (1) : 25-30, 1996
- 18) 佐々木陽 他 : 15年間にわたるインスリン非依存糖尿病(NIDDM)の追跡調査 (2) 糖尿病患者の生命予後に関する因子, 糖尿病 39 (4) : 247-253, 1996
- 19) Kiberd BA, Kailash K Jindal : Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients : an economic evaluation, BMJ 311, 1595-1599, 1995
- 20) 後藤峰弘 他 : 糖尿病外来における微量アルブミン尿の簡易測定試験紙によるスクリーニング, 臨床検査 38(1) : 115-118, 1994
- 21) 小田桐玲子 他 : 尿中微量アルブミン簡易測定法(ED002)の検討, 東京女子医科大学雑誌 59(2) : 91-95, 1989
- 22) 富岡幸生 他 : 尿中微量アルブミン簡易測定法の有用性について, 香川県内科医会誌 29 : 45-47, 1992