

<第1段階：予防フェーズ>

<第2段階：治療フェーズ>

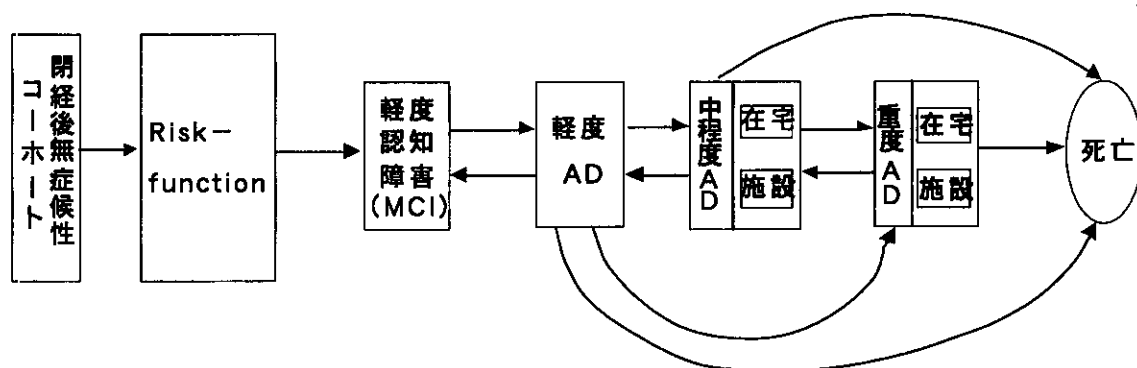


図1. 高齢女性のアルツハイマー型痴呆に対するHRTのアセスメントモデルの概要

AD に対する HRT 経済評価のアウトカムについてはまず AD 発症率の低下、そして AD 発症率の低下を起因とする AD 患者発症 1 人当たり医療・介護費ならびに Qalys (質調整生存年) である。アセスメントモデルはこれらを効果指標とする費用効果分析 (CEA) の有効な手段となる。

モデルの出発点は「閉経後 AD 無症候性コーホート (女性)」を想定する。年齢の初期値は AD が一般に 65 歳から発症し、加齢とともに罹患者が増加する傾向にあること、および予防効果の観点から 60 歳ないしは 65 歳とする。最終的には操作モデル上でシミュレーション分析により、対費用効果上最適な HRT の開始時期を確認することになる。HRT と比較するのは無治療ないしは従来の療法とする。

ただし、従来の治療はわが国では抗痴呆薬塩酸ドネペジル登場以前はいずれも対症療法で予防効果を考慮すると実質的には無治療を想定するのと同様といえる。また、HRT の効果は予防・治療にわたっていることと、塩酸ドネペジル自体もまだ臨床研究、経済評価研究の途上にあると考えられ、HRT 同様まだわが国の臨床実態を反映しているとはいえず、ここで塩酸ドネペジルを対照薬剤とするのは適切ではないと考える。

ついで第 1 段階の「予防フェーズ」は無治療 (自然予後) 群の AD 発症および HRT 群による発症の抑止・遅延効果に関するものが中心である。但し、AD が直接発症するわけではなく、痴呆への移行確率が年率 12~15% (3 年間で 40%) と高いことが明らかになっている軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; 以下 MCI) について接近出来ることが望ましい<sup>8)</sup>。

いずれにせよ医学的な発症メカニズムや因果関係が明確でないため、直接フォロー出来ず、疫学調査による発症率を性・年齢、社会的環境要因によって統計的に推定することになり、次の段階の病態推移とあわせてハザードモデルなど何らかの Risk-function を推定する。米国の研究例では Demographic な要因として、年齢教育レベル、人種、APOE-e4、BMI、既 HRT の有無、Estrone レベル、Estradiol レベル、地域を変量として AD の発症や罹患が論じられている<sup>11)</sup>。なかでも Canadian Study (既出) は大

規模なプロジェクトで性、年齢階層、地域別に罹患率を推定しており、この成果にもとづく費用分析も行われている<sup>16)</sup>。また、1984年から1993年までに公表された罹患率についてはメタ分析もされている<sup>17)</sup>。

第2段階の「治療フェーズ」では無治療群、HRT群、それぞれAD発症後の病態推移とケアや治療の対応がクリティカルなポイントとなる。AD病態別罹患率や推移確率については疫学調査と治験データを用いて海外での研究事例がいくつかあげられる。薬物治療を含めた多くのADに関する研究において、認知機能レベルを示すMini-Mental State Examination (MMSE) スコアを測定基準として病態分類し、病態進行モデル分析や、費用分析を行っている。ErnstらはMMSEスコアレベルを説明変数として回帰モデルにより中程度から重症患者についての在宅治療が大きな費用削減効果をもつことを導いている<sup>18)</sup>。JonssonらはスウェーデンのプロジェクトにおいてMMSEスコアにより病態を4段階に分け、相互の推移確率を算出してマルコフモデルにより認知機能の低下を予防することにより大きな費用削減効果が得られることを示した<sup>19)</sup>。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の一つであるRivastigmineの費用分析では、Fennらは英国のデータを用い、Hauberらはカナダでの治験データを用いた分析で、MMSEスコアにより分類した上、病態推移に関してCox比例ハザードモデルを適用し、病態の進行を遅らせる効果として削減費用を算定している<sup>20,21)</sup>。一瀬らのわが国のHRT長期投与についての二重盲検試験において、やはりMMSEスコアや長谷川式知能診査スケール(HDS)や改訂版を用いている<sup>22)</sup>。

一方、NeumannやFosterらは塩酸ドネペジルの治験データを用いて(無治療を対照療法として)、ADの重症度について臨床試験のエンドポイントであるClinical Dementia Rating (以下、CDR)をもとに病態を分類して、病態の進行をマルコフモデルによりモデル化してCEAを行っている<sup>23,24)</sup>。この分析をわが国の治験データに当てはめたのが池田らによる経済評価である<sup>9)</sup>。

なお、経済評価モデルとして費用に大きく関係するのは、ケア施設を利用するか否かであるためモデル化において陽表的に扱う必要がある。

#### D. 考察

高齢女性に有病率が高いとされるアルツハイマー型痴呆は閉経後の女性ホルモン、エストロゲンの急激な低下や欠落と関係が深いと考えられている。そこで、ADの予防と治療の両面から「ホルモン補充療法」の有効性が期待されている。本研究は現時点での海外の臨床・疫学調査研究の成果を重視して予防効果に重点をおき、治療効果と2段階で対費用効果の面から有用性を評価するものである。その目的のために、まず経済評価を前提とするアセスメントモデルの可能性を検討した。概念モデルとしては可能であるが、実証するための操作モデル構築にはいくつかの必要事項や課題が抽出された。わが国では少なからず臨床・疫学研究からの成果とデータが必要である。

①わが国のADや軽度認知障害(MCI)について無治療および本研究の直接的対象であ

る HRT それぞれ total な発症率や demographic な要因別の発症率・罹患率を必要とする。但し、わが国の臨床研究の実態や利用可能な疫学的な成果が少ないというわが国の特徴から困難が予想される。本研究中に現在進行中の新たな研究成果に期待するか、池田らの塩酸ドネペジルに関する経済評価同様、エキスパート・オピニオンを含めて海外の研究成果に理論的・専門的評価を加えてわが国に適用せざるを得ない可能性は否めない。

② AD の病態の進行にともなう推移確率についても全く同じ状況にある。

③ AD の病態進行にともなう QOL レベルの把握について、在宅・施設利用ともに全く同じ状況にある。

④ 予防フェーズに HRT、治療フェーズに塩酸ドネペジルのような抗痴呆薬の投与という 2 段階の薬物療法の妥当性、あるいは HRT・抗痴呆薬を重複投与する診療実態の妥当性については医学的基準からの判断が必要である。HRT にしろ塩酸ドネペジルにしろ投与開始、終了時期も医学的基準に依存するが、シミュレーションや感度分析で対費用効果を確認することが出来る。

⑤ 現在、高齢者の痴呆はその多くの部分が介護保険の適用に委ねられていると考えられが、介護保険によるケアと精神・薬物治療の範囲を明確にする必要がある。その上でケアと治療の連携も明確になる。

⑥ AD の進行に対応した重症度と MMSE や CDR、さらに本研究で研究対象となっている林らの「高齢者総合機能評価」(comprehensive geriatric assessment ; CGA) といった基準について、ひとつには測定基準間の対応関係や変換可能性の問題がある。基準が統一、標準化されていない現状では基準間の対応関係や変換が各種先行研究成果の弾力的な利用を可能とする。いまひとつはこれら測定基準とわが国の介護保険による要介護度(認定)への変換可能性の問題がある。AD は高齢者に特異的に発生し、しかも進行性の慢性疾患に類するため予防効果や治療効果は長期的な成果として評価すべきである。

## E. 結論

わが国では初めて変性性痴呆に対する有効な薬物療法として 1999 年塩酸ドネペジルが登場し、アセチルコリン分解酵素阻害剤が現在 AD の治療薬として実用化の道が開かれた。しかしながら認知・記憶障害などの初期・軽度の臨床症状には有効であるが、あくまで対症療法であり、AD の病態の進行を阻止することはできないことが明らかにされている。

$\alpha$ -トコフェロール(ビタミン E)や HRT も AD の病態進行を抑え臨床経過を変える可能性のある薬物としてすでに臨床的に用いられてきたが、最近の大規模治験の結果は満足のいくものではないとされ、現在 AD の病因を解明するとともに、根治性のある治療法を確立することを目的として多くの研究が世界的に進行している<sup>25)</sup>。

本論は HRT の有効性を評価することを目的としているが、AD については病態進行

を阻止する治療薬よりむしろ閉経後女性の更年期障害や骨粗鬆症の予防的治療と合わせた効果に着目している。HRT そのものの AD に対する臨床効果が確定していない現在、CEA に役立つ EBM 実績データの出現を期待しつつ、操作可能なアセスメントモデルの構築の段階に進むことが求められる。

#### <参考文献>

- 1) 厚生省監修、平成 11 年版厚生白書、p197 図 2-1-1、ぎょうせい、1999
- 2) 谷向 知、痴呆、寝たきりの予防と治療 4 : p100, 長寿科学振興財団、2001
- 3) 今井幸充・北村世都、アルツハイマー病の疫学、臨床精神医学、28 : 951-962、1999
- 4) 今井幸充・北村世都、アルツハイマー病の疫学、CURRENT THERAPY 18(4); 11-16, 2000
- 5) 本間昭、老年期痴呆の疫学、老年精神医学雑誌 10 : 895-900、1999
- 6) Canadian study of Health and Aging Working Group, Canadian study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. CAN MED ASSOC J 1994; F150(6)
- 7) Fratiglioni L., et al., Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population : relationship with age , sex and education. Neurology 1991; 41: 1886-92
- 8) 宇野正蔵、アルツハイマー病の薬物療法、老年精神医学雑誌、vol. 11 No. 8 p890-897, 2000
- 9) 池田他、抗痴呆薬ドナペジルの経済評価、医療と社会、vol.10 No.3、p27-37、2000
- 10) Katzman,R., et al. The epidemiology of dementia and Alzheimer disease. In: Alzheimer disease. ed. by Terry, R. D., Katzman, R., Bick, K. L., Raven Press, New York, 1994. pp 105-122
- 11) Manly. J. et al. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. NEUROLOGY 54 (2 of 2) ; pp833-837,2000
- 12) Tang.M-X, et al., Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 348:429-432,1996
- 13) Giacobini,E.. Aging, Alzheimer's disease, and estrogen therapy, Experimental Gerontology 33 (8): 865-869,1998
- 14) 大内尉義、高齢者と薬物 ホルモン補充療法、寝たきりの予防と治療 4 : p200, 長寿科学振興財団、2001
- 15) 大蔵健義、性ステロイドと脳機能、日本産婦人科学会雑誌 50 633-344、1998
- 16) Hux. M. J. et al., Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring, CMAJ Sept. 8, 1998; 159(5), pp457-465
- 17) Corrada. M. et al., Sources of Variability in Prevalence Rates of Alzheimer's Disease, IJE vol.24, No.5, 1995 pp. 1000-1005

- 18) Ernst. R.L, et al. Cognitive Function and the Costs of Alzheimer Disease. ARCH NEUROL Vol. 54 June 1997, pp. 687-693
- 19) Jonsson L et al. Costs of Mini Mental State Examination-Related Cognitive Impairment, Pharmacoeconomics 1999 Oct.16(4) 409-416
- 20) Fenn. P. et al., Estimating Long Term Cost Savings from Treatment of Alzheimer's Disease:A Modeling Approach, Pharmacoeconomics 1999 Aug. 16(2) 165-174
- 21) ÅjHauber. A. B., et al., Potential Savings in the Cost of Caring for Alzheimer's DiseaseÅF Treatment with Rivastigmine, Pharmacoeconomics 2000 Apr. 17(4) 351-360
- 22) 一瀬邦弘、大蔵健義他、女性アルツハイマー型痴呆に対するエストロゲン治療の試み、Dementia 9 : 273-260, 1995
- 23) Neumann.J. et al., Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease, NEUROLOGY 52 (1of2) 1999; 1138-1145
- 24) Foster. R. H. et al. Donepezil : Pharmacoeconomic Implications of Therapy, Pharmacoeconomics 1999 ; 16(1) 99-114
- 25) 新倉貴子他、臨床応用に向けたアルツハイマー病研究. 19 (11) : p2265、2001

## E. 結論

### 1. 論文発表

- 1) 佐藤貴一郎、赤澤とし子. ホルモン補充療法の対費用効果に関する検討ー経済評価のためのアセスメント・モデルの構築ー. 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. pp250-256, 大内尉義監修、メディカルレビュー社・東京, 2001
- 2) 佐藤貴一郎、赤澤とし子. 医療経済学からみたホルモン補充療法の意義. 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. pp275-280, 大内尉義監修、メディカルレビュー社・東京, 2001
- 8) 佐藤貴一郎. 医療福祉施設の種類と特徴. 医療・福祉経営管理入門. pp24-29、国際医療福祉大学医療福祉学部医療経営管理学科編、国際医療福祉大学出版会・東京, 2001

### 2. 学会発表

- 1) 大内尉義, 佐久間一郎, 大蔵健義, 井上聡, 佐藤貴一郎, 武谷雄二. ホルモン補充療法に対する一般女性の意識 長寿科学総合研究によるアンケート調査結果. 第43回日本老年医学会学術集会, 2001.6.13-15, 大阪(日老医誌 38(suppl); 122, 2001)
- 2) 大内尉義, 細井孝之, 佐久間一郎, 大蔵健義, 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
- 3) 大蔵 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

G. 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

<研究協力者 島津 望（流通科学大学）、赤澤とし子（那須大学）>

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 【書籍】

1. 武谷雄二、大内尉義、大藏健義、佐久間一郎、佐藤貴一郎、他。「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン」、厚生省長寿科学総合研究事業 大内尉義班 編、メディカルレビュー社、東京、2001年
2. 佐藤貴一郎. 医療福祉施設の種類と特徴. 医療・福祉経営管理入門. pp24-29、国際医療福祉大学医療福祉学部医療経営管理学科編、国際医療福祉大学出版会・東京、2001

### 【原著】

- 1) Hayashi T, Ito I, Endo H, Kano H, Iguchi A. Estriol (E3) replacement improves endothelial function and bone mineral density for two years in octogenarian women. *J Am Geriatr Soc* (in press)
- 2) Kumar NT, Hayashi T, Sumi D, Kano H, Matsui-Hirai H, Iguchi A. A novel  $\beta$  adrenergic receptor antagonist with NO releasing action retards the progression of severe atherosclerosis induced by high-cholesterol diet with chronic NO synthase inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* (in press)
- 3) Nomura H, Hayashi T, Esaki T, Kanda S, Kano H, Hattori A, Iguchi A. Standardization of plasma brain natriuretic peptide concentration in elderly Japanese- relation to latent renal dysfunction and ischemic heart diseases. *J Am Geriatric Soc* (in press)
- 4) Kano H, Hayashi T, Sumi D, Matsui-Hirai H, Tsunekawa T, Endo H, Iguchi A. Estriol retards and stabilizes atherosclerosis through an NO-mediated system. *Life Science* (in press)
- 5) Sakuma I, Liu MY, Sato A, Hayashi T, Iguchi A, Kitabatake A, Hattori Y. Endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries of middle-aged rats: influence of oestrogen. *Br J Pharmacol* 135(1): 48-54, 2002
- 6) Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause*. 2002; 9(1):58-64.
- 7) Hosoda T, Nakajima H, Honjo H. Estrogen protects neuronal cells from amyloid  $\beta$ -induced apoptotic cell death. *Neuroreport* 12(9); 1965-1970
- 8) MingYue Liu, Yuichi Hattori, Mitsuhiro Fukao, Atsushi Sato, Ichiro Sakuma, Morio Kanno: Alterations in EDHF-mediated hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries of female rats in long-term deficiency of oestrogen and during oestrus cycle. *Br J Pharmacol* 132(5): 1035-1046, 2001
- 9) Umeda M, Ichikawa S, Kanda T, Sumino H, Kobayashi I. Hormone replacement therapy increases plasma level of angiotensin II in postmenopausal hypertensive women. *Am J*

Hypertens. 2001, 14: 206-211.

10 ) Watanabe H, Tran Q, Takeuchi M, Fukao M, Liu M, Kanno M, Hayashi T, Iguchi A, Seto M, Ohashi K. Myosin light chain kinase regulates endothelial calcium entry and endothelium-dependent vasodilatation. FASEB J. 15; 282-284, 2001



20010281

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。