

201122044A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

成人を対象とした眼検診プログラムの  
臨床疫学、医療経済学的評価

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 昌和

平成24年（2012年）5月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

成人を対象とした眼検診プログラムの  
臨床疫学、医療経済学的評価

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 昌和

平成24年（2012年）5月

# 目次

## I. 総括研究報告書

成人を対象とした眼検診プログラムの臨床疫学、医療経済学的評価  
山田 昌和

## II. 分担研究報告書

1. 視覚障害の疾病負担に関する研究  
福原 俊一
2. 地域住民を対象としたコホート研究  
平塚 義宗
3. 成人眼検診の実施状況に関する全国調査  
村上 晶  
川島 素子（研究協力者）

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業

総括研究報告書

成人を対象とした眼検診プログラムの臨床疫学、医療経済学的評価

研究代表者 山田 昌和

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター視覚研究部・部長

研究要旨

視覚障害の原因疾患は上位から挙げると緑内障、糖尿病網膜症、変性近視、加齢黄斑変性、白内障であり、この5つで全体の3/4を占める。これらの眼疾患はほとんどが中高年に発症し、疾病の初期段階では自覚症状に乏しい慢性進行性の加齢性・変性疾患である。視覚障害対策には眼検診による早期発見が重要な役割を果たすと期待されるが、現在の公的な成人眼検診はごく一部の自治体で行われているに過ぎず、対象年齢や検診間隔、検診内容がさまざまに不統一であり、その評価が確立していない。

本研究は、成人を対象とした眼検診を行った場合の効果を臨床疫学、医療経済学の視点から評価することを目的とする。このために、1) 視覚障害の原因となる疾患の有病率、罹患率を年代別、性別に明らかにするための地域住民を対象としたコホート研究、2) 視覚障害の程度別の効用値、日常生活機能の評価を行い、視覚障害の疾病負担を評価する研究、3) 眼検診で発見された眼疾患に医療介入を加えた場合の効果を主要疾患別に評価し、総体としての成人眼検診の効果や費用-効用を検討するための研究を行った。

本年度は緑内障を対象として成人眼検診の効果を実用モデルで評価した。実用モデルによる費用効用分析を行ったところ、ベースケースのICERは4,737,785円/QALYと許容範囲であり、緑内障による失明者数を49.4%減少できることが示された。ただし、検診プログラムによってはICERの閾値である600万円/QALYを超える場合もあり、検診プログラムの選定が重要と考えられた。適切な検診プログラムを、失明者減少(検診の効果)と費用対効果(医療経済学的指標)の両方の観点から検討すると、40歳あるいは50歳開始で70歳終了、2年に1度実施するというプログラムが最適と考えられた。本モデルはパラメータの不確実性を含んでおり、その不確実性を解消するためには緑内障に関する更なる調査・臨床研究が必要であるが、その費用は費用対効果の観点から支持されると考えられた。

研究分担者・所属機関名及び所属期間における役職名

福原 俊一・京都大学医学部医療疫学 教授

平塚 義宗・国立保健医療科学院  
上席主任研究官

村上 晶・順天堂大学医学部眼科学 教授

研究協力者・所属機関名及び所属期間における役職名

小野 浩一・順天堂江東高齢者医療センター  
眼科 准教授

大野 京子・東京医科歯科大学医学部視覚  
応答調節学 准教授

田村 寛・京都大学医学部眼科学 助教  
後藤 励・甲南大学経済学部経済学科  
准教授

中野 匡・慈恵会医科大学眼科学 講師

川崎 良・Centre for Eye Research  
Australia 研究員

阿久根 陽子・国立病院機構東京医療センター  
臨床研究センター  
研究員

川島 素子・国立病院機構東京医療センター  
臨床研究センター 研究員

水野 嘉信・国立病院機構東京医療センター  
眼科 医員

重安 千花・国立病院機構東京医療センター  
眼科 医員

負担も今後増大すると予想される。視覚障害の主要な原因疾患の多くは加齢性・変性疾患であり、治療の目標は視機能の現状維持におかれる。従って、これらの加齢性・変性眼疾患を早期に発見する検診プログラムの開発が今後の視覚障害者の増加、視覚障害による疾病負担の増加を抑制することに繋がると考えられる。しかしながら、成人を対象とした眼検診プログラムの医学的根拠や費用対効果は確立されていない。

本研究は、成人を対象とした眼検診を行った場合の効果を臨床疫学、医療経済学の視点から評価することを目的とした。このために、1) 視覚障害の原因となる疾患の有病率、罹患率を年代別、性別に明らかにするための地域住民を対象としたコホート研究、2) 視覚障害の程度別(日本の視覚障害者等級別と米国・WHO基準別)の効用値、日常生活機能の評価を行い、視覚障害の疾病負担を評価する研究、3) 眼検診で発見された眼疾患に医療介入を加えた場合の効果を主要疾患別に評価し、総体としての成人眼検診の効果や費用-効用を検討するための研究を行った。1) の疫学研究で得られた主要眼疾患の有病率データと2) の研究で得られた視覚障害による疾病負担データを用い、検診により減ずることができる視覚障害の疾病負担を医療経済学的な指標を用いて評価する。感度分析を行うことで成人眼検診の開始年齢、検診間隔、検診内容を変えた場合の費用-効用の変化を分析し、検診プログラムの最適化を行うことが目的である。1) 地域住民を対象としたコホート研究については平塚の分担研究報告を、2) 視覚障害の疾病負担を評価する研究については福原の分担研究報告に詳

#### A. 研究目的

本邦には2007年の時点で164万人の視覚障害者(有病率1.3%)がいると推定され、今後の社会の高齢化に伴って視覚障害の有病者数は2030年には200万人に達すると予測されている。本邦の視覚障害に伴う疾病負担の換算額は年間8兆8千億円にのぼることも報告されており、視覚障害に伴う疾病

述されている。

視覚障害の原因疾患は上位から挙げると緑内障、糖尿病網膜症、変性近視、加齢黄斑変性、白内障であり、この5つで全体の3/4を占める。これらの眼疾患はほとんどが中高年に発症し、加齢が関連するものが多い。また疾病の初期段階では自覚症状に乏しく、徐々に進行していく。視覚障害対策には眼検診による早期発見が重要な役割を果たすと期待されるが、現在の公的な成人眼検診はごく一部の自治体で行われているに過ぎず、対象年齢や検診間隔、検診内容がさまざま不統一であり、事後評価も十分になされていない。公的な成人眼検診の現状については村上の分担研究報告に詳述されている。

本年度は緑内障を対象として成人眼検診の効果をマルコフモデルで評価した。40歳をスタートラインとし、スクリーニング方法や検診の開始年齢、検診間隔、検診終了年齢を変化させた場合の成人眼検診の効果と費用対効果を緑内障について検討した。さらに感度分析を行い、モデルに大きな影響を及ぼす因子の特定や使用パラメータの不確実性を考慮した費用対効果を検討した。

## B. 研究方法

### マルコフモデルのデザイン

検診効果の見積もりには、長期間の繰り返しイベントをモデル化するのに優れたマルコフモデルを用いた。モデル作成、分析にはTreeAge Pro 2009 Suite (Release 1.0)を用いた。図1にモデルの概略を示す。モデルは決断樹とマルコフモデルからなり、決断樹(図1.a)では成人眼検診を実施する場合(検診群)としない場合(非検診群)を

設定し、非検診群は現行を反映したものとした。さらに検診群では緑内障スクリーニングの方法として眼底写真を内科医が判定した場合と(検診群・眼底・内科医)と眼科医が判定した場合(検診群・眼底・眼科医)の2つを設定し、計3つのstrategyを比較した。マルコフモデル(図1.b)は3つのstrategyで同様で、状態は視野障害の指標であるMD値で区分けした正常、軽度、中等度、重度、失明、死亡の6つを想定した。医療管理下におかれていない1万人(すべて40歳)を90歳までシミュレーションし、シミュレーション期間(50年間)における1人当たりの累積費用とQALY(Quality Adjusted Life Years)を算出した。費用とQALYは1年当たり3%の割引を適用した。

モデル開始時の40歳の集団には、有病率に従った軽度の未発見緑内障罹患者が存在するとした。その他の非罹患者は年齢に応じた罹患率に従って緑内障を発症し、状態の維持・悪化は1サイクル(=1年)毎に状態に応じたMDスロープ値を加算したMD値によって決定するとした。非検診群(現行)の緑内障発見の契機として、偶然受診と重症化受診の2種類があり、検診群ではこれらに検診での受診勧奨を追加した3種類の受診機会を設定した。偶然受診は、自覚症状のない患者が緑内障とは関連のない眼疾患により眼科を受診して緑内障が発見されることを想定し、重症化受診ではMD値が-20dB以下になった場合、自覚症状により眼科を受診するとした。ベースケースでの検診プログラムは50歳開始で5年に1度実施し、検診終了はモデル終了である90歳とした。発見された患者は医療管理下におかれ、点眼1剤の薬物療法から治療が

始まり、進行の有無に応じて3剤まで点眼治療が追加されるとした。点眼3剤まで到達した患者は手術確率に従って緑内障手術（濾過手術）を実施し、手術後は短期・長期合併症や再手術のイベントを各々の確率に従って検討した。

#### モデルパラメータ

モデルに使用したパラメータを表1に示す。使用したパラメータは可能な限り日本人を対象とした臨床研究データを利用し、該当がない場合は海外のデータを利用した。パラメータの範囲は95% CI、ベース値から±50%値などとした。また確率分布は三角分布と一様分布をパラメータに応じて適用した。

眼科医が判読する眼底写真での緑内障スクリーニングの感度・特異度は文献から抽出した数値を用いた。人間ドックなどの総合検診では眼底写真を内科医が判読している場合が多いため、内科医が判定を行った場合もシミュレーションした。内科医が判定した場合の感度・特異度データを臨床研究データから得ることが困難であったので、専門家（眼科医）の意見から数値を設定した。

罹患率は多治見スタディの緑内障年代別有病率より以下の式を用いて算出した。

$$q_j = 1 - \left(1 - \frac{P_j - P_{j-1}}{1 - P_{j-1}}\right)^{\frac{1}{i}}$$

年齢 $j$ の罹患率 $q_j$ は有病率 $P_j$ と年齢 $i$  ( $j > i$ )の有病率 $P_{j-1}$ から算出できる。

対象とした病型は開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障、続発緑内障で、これらを合計した有病率を用いた（ただし疑い例は除く）。多治見スタディでは40歳以上の有病率し

か利用できないため40歳代の罹患率は算出できない。このため40歳代の罹患率は50歳代と同値と仮定した。また40歳時の有病率は40歳代の有病率より計算した。40歳での罹患率はすべて軽度に該当するとした。MD値は非罹患患者で0dB、40歳時点での軽度の緑内障患者は-3dBと設定した。

眼疾患発見を目的とした成人眼検診は臨床研究報告がほとんどなく、検診受診率・精密検査受診率などのデータが乏しいため、ベースケースでは適当な値を定め、感度分析を行うことでモデルへの影響を検討した。

偶然受診は現状では様々な経緯が考えられるが、モデルでは老視・屈折異常の有病者または緑内障進行により緑内障のstageが悪化した場合に一定確率で眼科を受診するとした。日本の老視・屈折異常有病率は40歳以上において43.8%との報告があるので、罹患率を年間3%と見積もり、このうち20%が眼科を受診して偶然に緑内障が発見されると仮定した。ただしこの受診確率が適用されるのは老視・屈折異常罹患初年度のみ（緑内障重度の場合は次年度まで）として、それ以降の偶然受診は設定しないこととした。また老視の罹患にかかわらず、緑内障のstageが中等度から重度に悪化した場合の初年度には20%が眼科を受診するとした。

緑内障は初期の状態では患者が自覚する症状に乏しいため、治療継続の動機が薄く、治療からの脱落は大きな問題として知られている。モデルでは治療下におかれた軽度の緑内障患者のうち年間5%が脱落するとした。脱落した者は検診受診、偶然受診、重症化受診によって再発見された場合に治療に復帰するとした。



緑内障の進行は病型や個人によりさまざままで、進行速度が緩慢な患者（非進行群）と比較的急速な患者（進行群）が存在する。視神経障害進行の多様性をモデルに反映させるために、進行群と非進行群の割合を文献より抽出し、その割合に従って緑内障罹患時に進行群と非進行群に振り分けた。一度特定の群に振り分けられた者は、別の群に移行しないとされた。

MD スロープ値（年間あたりの視野障害進行を dB/年で表したものは進行群において自然予後（未治療時）、薬物療法時、手術後の値を文献から抽出した。薬物療法では非奏効確率に従って治療が奏効しない状態を設定した。非奏効の場合の MD スロープ値は自然予後の値を採用し、治療において点眼薬剤を 1 剤追加するとした。ただし点眼 3 剤の治療を行っている者が薬物療法非奏効になった場合は手術対象者とした。手術対象者の MD スロープは重度のみ文献から抽出した値を用い、軽度・中等度では自然予後の値を用いた。手術は濾過手術を想定し、初回手術確率は文献から抽出した再手術率を参考に年間 20%と仮定した。また術後の合併症は短期合併症として一過性高眼圧などによる視野悪化、長期合併症として眼内炎を想定した。短期合併症は術後 1 年まで、長期合併症は術後の経過年数に関わらず適用し、合併症を発症した場合には視野障害が大幅に増悪するとして、MD 値を -6dB 加算することとした。

非進行群についても進行群同様の治療過程の設定があるが、さまざまな状況での MD スロープ値の差はないものとし、文献から抽出した自然予後の値を全ての状態に適用した。

モデルで使用した費用は直接医療費とした。検診費用や緑内障と確定するための精密検査費用、重症度別の年間検査費用、手術費用、合併症手術費用はレセプトデータを一部利用して、専門家の意見より概算した。薬物療法費用はβ遮断点眼薬（0.5%マレイン酸チモロール製剤）1 剤の年間費用に、処方薬剤数を乗じた値とした。

正常者の効用値は 1 とした。軽度、中等度、重度の効用値は緑内障患者を対象とした効用研究のデータを用いた。失明時の効用値は白内障患者を対象とした効用研究のデータを利用した。

#### 費用効用分析

strategy の費用対効用を評価するために、表 1 のベースケース分析の値を用いて Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) を算出した。ICER は以下の式を用いて算出した。

$$ICER = \frac{Cost_{strategy1} - Cost_{strategy2}}{QALY_{strategy1} - QALY_{strategy2}}$$

最適な検診プロトコールを得るために、検診開始年齢、検診終了年齢、検診間隔を表 1 に示した範囲で動かして、ICER と失明者数を算出した。

ベースケース分析の決断結果への個々のパラメータの影響を調べるために、表 1 に示した範囲でパラメータをそれぞれ動かして One-way Sensitive Analysis (One-way SA) を行った。また検診受診率と精密検査受診率の 2 つのパラメータにおいては Two-way Sensitive Analysis (Two-way SA) を行って、受診率と ICER、失明者数の関係性を検討した。

パラメータや 1 万人コホート中の個人の

結果における不確実性を考慮するために Probabilistic Sensitivity Analysis(PSA)を行った。表 1 に示した確率分布からサンプリングを 1 万回実施し、得られた各データセットにおいて 1 万人の結果を算出した。

パラメータのもつ不確実性は費用対効用に優れた strategy を決断しない可能性を引き起こす。PSA では入力パラメータの不確実性が無くなった状態 (完全情報) の純便益 (NMB) を算出することができ、EVPI(Expected Value of Perfect Information) は次式で得られる。

$$EVPI = E_{\theta} \max_a B_a(\theta, \lambda) - \max_a E_{\theta} B_a(\theta, \lambda)$$

前項は willingness to pay (WTP) =  $\lambda$  においてパラメータセット  $\theta$  で計算される strategy  $a$  (最適な strategy) の純便益の期待値で、後ろの項は純便益  $B_a$  の最大値で完全情報の純便益を表す。WTP は 600 万円/QALY として計算した。EVPI は決断を確かなものにするために必要な追加研究費用とみなすことができる。

## C. 結果

### ベースケース分析

ベースケース分析の結果を表 2 に示す。検診群と非検診群を比較した場合、検診群・眼底・内科医と検診群・眼底・眼科医の増加費用は 20,934 円と 21,845 円で、増加効用は 0.0039 と 0.0046 であった。ICER はそれぞれ 5,315,816 円/QALY と 4,737,785 円/QALY で、ICER の上限である WTP は日本では 600 万円/QALY といわれているので、検診群の 2 つの strategy の費用対効果は許容範囲であることが示された。

また検診群の緑内障による失明者数は非検診群のものよりもそれぞれ 39.2% と 49.4% 減少することがわかり、緑内障による失明を検診によって大きく減少できることが示された (図 2)。内科医が眼底写真を判定した場合と比較して眼科医が判定した場合では費用と効用双方の増加が見られたが、ICER は 1,353,923 円/QALY となり、累積失明者数は 8.6% 減少した。

### 検診プログラム

検診開始年齢、検診終了年齢、検診間隔を表 1 に示した範囲でそれぞれ変動させて、対非検診群の検診群の ICER を算出した。以下における  $(l, m, n)$  はそれぞれ (検診開始年齢、検診間隔、検診終了年齢) を示している。ICER の最小値は検診群・眼底・内科医と検診群・眼底・眼科医で 3,138,333 円/QALY (50,10,60) と 2,470,557 円/QALY (50,10,60)、最大値は 15,348,423 円/QALY (70,1,90) と 13,398,501 円/QALY (70,1,90) となった。非検診群に対する検診群ではどの検診プログラムでも増分費用と増分効用は正の値だがプログラムによっては WTP を超えるものもあり、費用対効果の面で適切な検診時期を選定することの重要性が示された。

検診プログラムの最適化のために検診プログラムと ICER、累積失明者数をそれぞれ比較したところ、検診開始年齢と検診終了年齢は早い方が費用対効用に優れるが、失明者数は終了年齢が早い方場合増加することが示された (図 3)。ICER の上限を 600 万円/QALY、累積死亡者数の上限を 20 人 (非検診群では 63 人) とした場合選択される検

診プログラムを表 3 に挙げた。検診開始年齢は 40 歳か 50 歳で、検診間隔は 5 年に 1 度よりも頻回（ただし毎年は含まない）、検診終了年齢は 50 歳検診開始で 60 歳終了が選択されないことを除けば幅広い年齢が選択された。最も累積失明者数が少ないプログラムは検診群・眼底・内科医で 50 歳開始、70 歳終了、2 年に 1 度、検診群・眼底・眼科医で 40 歳開始、70 歳終了、2 年に 1 度であった。

#### 感度分析

43 個のパラメータにおいて One-way SA を行った。結果を表 4 と図 4 に示す。ICER は非検診群に対する各検診群の値をそれぞれ算出した。モデルにおいてもっとも影響の大きいパラメータは緑内障進行群の自然予後で、次に影響の大きいものは失明時の効用値であり、その他に精密検査受診率、重度の効用値、罹患率、偶然受診率の ICER が WTP を超える値となった。それ以外のパラメータはモデルへの影響が小さいことがわかり、モデルの頑健性が示された。

検診受診率と精密検査受診率の 2 つのパラメータにおいては Two-way SA を行った。各受診率はベースケースの値に加えて 1%、5%、10%、100%において非検診群に対する検診群の ICER を計算した。図 5 に示すシミュレーション結果から検診受診率が低いほど ICER は低値になるが、累積失明者数は受診率の低下と共に上昇することがわかった。ICER を 600 万円/QALY 以下にするためには精密検査受診率を 6 割以上とするか、あるいは精密検査受診率が検診受診率を下回らないことが必要と考えられた。

PSA から求められた受容性曲線

(cost-effectiveness acceptability curve)から、WTP が 600 万円/QALY において検診群の 2 つの strategy が非検診群に対して費用対効果の観点から選択される確率は、37.18%（眼底・内科医）、49.48%（眼底・眼科医）となった（図 6、7）。検診群の 2 つの strategy を比較した場合では内科医よりも眼科医が選択される確率は WTP=0 円/QALY で 55.40%、600 万円/QALY で 80.22%となり、眼科医が眼底写真を判定することの優位性が示された。

#### 完全情報の期待価値

PSA において計算された EVPI は非検診群と比較して一人当たり 33,796 円（内科医）と 29,456 円（眼科医）であった。population EVPI は 40 歳人口を 168 万人（2009 年）として、割引率 3%で計算したところ眼底・内科医と眼底・眼科医でそれぞれ 1 年当たり 567 億円と 494 億円、5 年で 2600 億円と 2266 億円であった。

#### D. 考察

緑内障治療における眼圧下降の有効性は CNTGS (Collaborative normal tension glaucoma study) や AGIS (The advanced glaucoma intervention study)などの大規模臨床研究によって証明されているが、未だ視野障害率と眼圧下降の関係式は明らかになっていない。このため治療において最も重要とされ、データも蓄積されている眼圧下降（率）をモデルに組み込むことは容易ではない。また緑内障ではかなりの進行がないと自覚症状がないことが知られており、-20dB においても半数しか日常生活に不便を感じないとの報告もある。このため緑内

障に罹患していても視神経障害が中等度程度までは QOL を評価する指標である効用値の低下がほとんど現れない。緑内障の治療方法が薬物療法、レーザー療法、手術療法など多岐にわたることもモデル化を困難にする要因である。日本を含めいくつかの先進諸国では緑内障が失明原因の1位にも関わらず、費用効用分析の研究が少ないのは緑内障の持つ複雑な特性のためであるといえる。

本研究のモデルでは視神経障害の進行を視野検査で得られる MD スロープ値を用いることで表した。このため障害の程度や治療の効果などを MD 値で設定しているが、緑内障の進行を MD 値のみで表現することはリスクがあることが知られている。MD 値が白内障などの緑内障以外の疾患も反映するためである。特に緑内障の手術療法である濾過手術後は白内障進行が増加するなど MD 値の低下を緑内障の進行と単純に見なすことが困難なケースがある。Health Technology Assessment の緑内障スクリーニングにおける費用効用分析においてもこの危険性が述べられている。このほかにもモデル化に際して治療方法の単純化などのさまざまな制約があるのでモデルの妥当性を検証するために、報告されている本邦データ（有病率、失明率、緑内障発見者数、偶然受診での発見率）の数値と今回のモデルで算出される結果を比較した。

シミュレーション結果から非検診群（現行を反映したもの）における 40 歳以上の有病率は 3.7%、失明率は 0.123% と見積もられた。またモデル終了時までの累積緑内障確定率は 37.2% で、偶然受診によって発見される割合は累積で 57.3% であった。日本

における緑内障有病率は多治見スタディより 40 歳以上で 5.0% であり、失明率は日本眼科医会の研究報告より 0.07%（2007 年）である。また、緑内障確定率と偶然受診による確定率は日本眼科医会による患者調査からそれぞれ約 30% と 63% と報告されている。モデルでの有病率が多治見スタディより低いのは年齢別人口で調整しているため、各年齢層が等しい割合で存在すると仮定した場合、モデルの有病率は 4.5% となる。モデルでの失明率がやや高い原因の 1 つはモデルの失明定義（MD 値で -25dB 以下）によるものと考えられる。また、現行は非検診群と同様と見なしているが、現実には特定健診のオプションとして施行されている眼底写真検査や人間ドックなどの総合検診などの機会によって緑内障が発見されるケースがあり、このことも実際の数値とモデルの見積りの相違を導く要因と考えられる。緑内障確定率や偶然受診による緑内障確定率はモデルの数値が 40 歳から 90 歳までの累積値であることなどから現状とほぼ適合していると思なすことができる。以上からモデルの非検診群は現行を全く正確にはではないが、ほぼ妥当に反映していると考えられた。

ベースケース分析ではスクリーニング方法にかかわらず、検診介入は 600 万円/QALY を下回る値をとり費用対効果が許容範囲内であることが示された。また眼検診によって緑内障による失明者数は減少し、検診の失明予防効果も明らかとなった。ただし感度分析の結果は検診プログラムの内容と進行群の自然予後、（失明の）効用値、受診率の設定が検診介入の決断に大きな影響をもたらすことを示している。

成人眼検診の開始年齢については、シミュレーション結果から早期年齢（40歳）の検診開始が費用対効果に優れることが示された。開始年齢、終了年齢については、費用対効果の観点に限定すると、最も優れた検診プログラムは、早期開始、早期終了であった。しかし一方、失明者減少という効果の観点から検診プログラムを評価すると早期開始は失明者を減少させる効果が高いが、早期検診終了は失明予防効果の減弱を示した。同様に、受診率の Two-way SA では検診受診率が低い方が ICER 低値となり、費用対効果の観点で評価すると高い検診受診率は選択されないが、失明者減少の観点で評価すると検診受診者数が多い方が失明予防効果は大きくなることが示された。このように、検診においては効果を重視した場合と費用対効果を重視した場合は、選択されるプログラムが異なる場合がある。いずれを重視するかは難しい側面を有するが、効果（失明者減少）が最大に担保され、費用対効果が許容範囲内に収まるプログラムが公衆衛生の観点からは望ましいものと考えられた。

偶然受診率の感度分析では、検診介入がない場合においても偶然受診率を上昇させることによって ICER $>0$  となり、また失明を減少させる効果があることがわかった。たとえば、偶然受診率が 20%から 50%となり、その他のパラメータがベースケース値をとる場合、ICER は 2,476,855 円/QALY となり、緑内障による累積失明者数が 24.2%減少した。この計算には偶然受診を増加させるための費用（啓蒙活動費など）は考慮されていないが、もしその増分費用が検診費用と比較してそれほど大きくなければ、

検診介入と同程度の効果、費用対効果があることを示唆している。モデルでの偶然受診率は主に老視・屈折異常罹患者が眼鏡を作製する目的で眼科を受診することを想定しているため、眼鏡作成時の眼科受診を促す働きかけは効果、費用対効果の両面で検診介入と同様に重要であることが示唆された。

One-way SA では緑内障進行群の自然予後と失明時の効用値以外のパラメータの影響はあまり小さくなく、検診群が費用対効果の面で選択される結果が変化することはなかった。影響の大きい 2 つのパラメータに関しては緑内障進行群の自然予後が  $-0.5\text{dB/year}$  以下の場合、失明時の効用値が 0.875 以上のとき WTP を上回り選択に大きな影響を与える。しかしこれらの値はパラメータ範囲のデータが乏しいために任意に与えた値であり、適切な値とは思われない。実際、失明時の効用値の 0.875 は非現実的な値である。緑内障進行群の自然予後に関しては、緑内障の病型による進行の差や進行群の定義などの知見を蓄積することが必要であり、これにより結果の不確実性は減少すると考えられる。

PSA の結果から WTP が 600 万円/QALY において検診群の 2 つの strategy が非検診群に対して費用対効果の観点から選択される確率は 37.18%（内科医）と 49.48%（眼科医）であり、不確実性の影響が大きいことが示唆された。眼底・眼科医は眼底・内科医と比較した場合 WTP が 0 円/QALY でも選択される可能性が 55.40%であるため、眼検診を内科医判定の眼底写真で実施している場合は眼科医判定にすることが費用対効果の面で勧奨される。

population EVPIは検診群が費用対効用の面で選択される確率を100%にするために容認されるコストであり、WTPが600万円/QALYのとき検診群の2つのstrategyにおいて約2000億円(5年間)であった。この金額は成人を対象とした大規模疫学調査にかかる費用よりも十分高いと考えられるので、モデルにおける不確実性を解消するための更なる調査・研究は支持されることがわかった。

#### E. 結論

緑内障における成人眼検診の効果、費用対効果を日本の臨床データをもとにマルコフモデルを構築して評価したところ、検診介入が効果と費用対効果に優れることが示唆された。失明者減少(検診の効果)と費用対効果(医療経済学的指標)の両方の観点から検診プログラムを検討すると、40歳あるいは50歳開始で70歳終了、2年に1度実施するというプログラムがWTP=600万円/QALY以内となり、かつ緑内障による失明が最も少なくなることが示された。パラメータの不確実性は分析結果に大きな影響を与えるが、不確実性を解消するための調査・研究費用は費用対効果の面で支持されており、今後緑内障に関する更なる知見の蓄積が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hiratsuka Y, Yamada M, Murakami A, Okada AA, Yamashita H, Ohashi Y, Yamagishi N, Tamura H, Fukuhara S, Takura T; Eye Care Comparative Effectiveness Research Team (ECCERT). Cost-effectiveness of cataract surgery in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55:333-342.
2. Fujiike K, Mizuno Y, Hiratsuka Y, Yamada M, the Strabismus Surgery Study Group. Quality of Life and Cost-Utility Assessment of Strabismus Surgery in Adults. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55:268-276.
3. Shigeyasu C, Yamada M, Nakamura N, Mizuno Y, Sato T, Yaguchi T. Keratomycosis caused by *Aspergillus viridinutans*: an *Aspergillus fumigatus* resembling mold presenting distinct clinical and antifungal susceptibility patterns. *Med Mycol*. (in press)
4. Shigeyasu C, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N, Yamada M. Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. *Cornea*. 2012;31:293-298.
5. Fukuda M, Yamada M, Kinoshita S, Inatomi T, Ohashi Y, et al. Comparison of Corneal and Aqueous Humor Penetration of Moxifloxacin, Gatifloxacin and Levofloxacin during Keratoplasty. *Adv Ther*. Online First, 13 April, 2012
6. Mizuno Y, Yamada M, Shigeyasu C, The Dry Eye Survey Group of National Hospital Organization of Japan. The Annual Direct Cost of Dry Eye in Japan. *J Clin Ophthalmol*, (in press)

7. 山田昌和、水野嘉信、重安千花. ドライアイが日常生活に及ぼす影響. インターネットアンケート調査より. 診療と新薬 2012;49:243-251.
  8. 藤池佳子、松家清栄、勝田智子、水野嘉信、山田昌和. 成人の弱視患者の眼科受診動機について. 眼臨紀要 2012;5:326-330.
  9. 山田昌和. 点眼液によるドライアイの治療. 日眼会誌 2011;115:105-106.
  10. 山田昌和. 外来の「めぐすり」. 日本の眼科 2011;82:614-618.
  11. 平塚義宗、山田昌和、村上晶、山下英俊、大橋裕一. 医療における費用効果分析と白内障手術. 日眼会誌 2011;115:730-734.
  12. 水野嘉信、山田昌和. ドライアイとQOL. 眼科 2011;53:1559-1566.
2. 学会発表
1. 山田昌和、阿久根陽子、平塚義宗. マルコフモデルを用いた白内障検診プログラムの効用分析. 第115回日本眼科学会総会、東京、2011.5
  2. 藤池佳子、勝田智子、松家清栄、水野嘉信、山田昌和. 成人の弱視患者の受診動機について. 第67回日本弱視斜視学会、京都、2011.7
  3. 山田昌和、平塚義宗、Eye Care Comparative Effectiveness Research Team (ECCERT). マルコフモデルを用いた白内障手術の効用分析. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.10
  4. 平塚義宗、山田昌和、Eye Care Comparative Effectiveness Research Team (ECCERT)日本における白内障手術の費用対効果. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.10
  5. 水野嘉信、山田昌和、重安千花、三宅養三、国立病院機構感覚器ネットワーク. 白内障の3年間前向きコホート多施設共同研究: 視力、QOL、転倒のリスクについて. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.10
  6. 山田昌和. シンポジウム、眼科医療からみたEBMのウソ、ホント. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.10
  7. 平塚義宗、川崎良、小野浩一、山田昌和、山下英俊. インストラクションコース、眼科医のための「数字力」養成講座 2. 第65回日本臨床眼科学会、東京、2011.10
  8. 山田昌和. シンポジウム. IT眼症とドライアイ. 第59回日本職業・災害医学会、東京、2011.11
  9. 山田昌和. ドライアイの疾病負担: QOLと経済負担. ビジョンケアセミナー2011、東京、2011.11
  10. 水野嘉信、山田昌和、重安千花. WLQ-Jを用いたドライアイのPresenteeismの評価. 第36回日本角膜学会、東京、2012.2.23
  11. 山田昌和. 視覚障害の疾病負担(社会的コスト). シンポジウム、第116回日本眼科学会総会、東京、2012.4
  12. 山田昌和、阿久根陽子、平塚義宗. 成人眼検診プログラムの実施状況に関する全国調査. 第116回日本眼科学会総会、東京、2012.4
  13. 中野匡、山田昌和、平塚義宗、阿久根陽子、常岡寛. マルコフモデルを用いた緑内障検診プログラムの効用分析. 第116回日本眼科学会総会、東京、2012.4
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし

表 1. Parameters for Markov model

モデルパラメータ	条件	ベースケース値	範囲(感度分析)	確率分布
初期状態				
40 歳	正常	99.783%	-	-
	(MD 値)	0.00dB	-	-
	軽度	0.217%	±50%	Triangular
	(MD 値)	-3.00dB	-1.00 - -6.00	Uniform
モデル終了年齢		90 歳	-	-
検診開始年齢		50 歳	40、50、60、70 歳	-
検診終了年齢		90 歳	60、70、80、90 歳	-
検診間隔		5 年	1-10 年	-
	年齢			
罹患率	40-49	0.077%	±50%	Triangular
	50-59	0.077%	±50%	Triangular
	60-69	0.352%	±50%	Triangular
	70-79	0.461%	±50%	Triangular
	≥80	0.097%	±50%	Triangular
死亡率		2009 年死亡率	-	-
受診率				
検診受診		60.00%	30.00% - 100.00%	Triangular
偶然受診		20.00%	10.00% - 50.00%	
老視罹患率		3.00%	1.00% - 5.00%	
重症化受診	MD ≤ -20dB	100.00%	-	-
精密検査受診		80.00%	30.00% - 100.00%	Triangular
脱落		5.00%	0.00% - 10.00%	Triangular



感度・特異度				
検診感度	眼底写真(内科医判定)	50.0%	30.0% - 80.0%	Triangular
	眼底写真(眼科医判定)	69.4%	50.0% - 80.0%	Triangular
検診特異度	眼底写真(内科医判定)	80.0%	50.0% - 100.0%	Triangular
	眼底写真(眼科医判定)	87.5%	80.0% - 95.0%	Triangular
効用値				
正常	MD=0dB	1.00	-	-
軽度	-6dB ≤ MD < 0dB	0.918	0.910 - 0.957	Triangular
中等度	-12dB ≤ MD < -6dB	0.910	0.875 - 0.918	Triangular
重度	-25dB < MD < -12dB	0.875	0.834 - 0.910	Triangular
失明	MD ≤ -25dB	0.53	0.350 - 0.875	Triangular
費用				
検診費用	眼底写真	3,000 円	±50%	Triangular
精密検査費用		13,900 円	±50%	Triangular
検査費用(年間)	軽度	27,580 円	±50%	Triangular
	中等度	38,920 円	±50%	Triangular
	重度・失明	61,630 円	±50%	Triangular
薬物療法費用(1剤)		11,425 円	±50%	Triangular
手術費用		700,000	±50%	Triangular
合併症費用		800,000	±50%	Triangular
割引率		3.00%	0.00% - 5.00%	-

<b>治療</b>				
自然予後	進行群	-0.9dB/year	-0.5 - -1.48	Triangular
	非進行群	-0.14dB/year	-0.02 - -0.26	Triangular
進行群の割合		71.7%	63.6% - 79.7%	Triangular
薬物療法奏効の視力予後	進行群	-0.34dB/year	-0.18 - -0.5	Triangular
	非進行群	-0.14dB/year	-0.02 - -0.26	Triangular
薬物療法非奏効確率		23.28%	21.66% - 24.90%	Triangular
薬物療法非奏効の視力予後	進行群			
	1,2 剤	-0.9dB/year	-0.5 - -1.48	Triangular
	3 剤(軽度・中等度)	-0.9dB/year	-0.5 - -1.48	Triangular
	3 剤(重度)	-1.48dB/year	-1.03 - -1.93	Triangular
	非進行群	-0.14dB/year	-0.02 - -0.26	Triangular
手術実施確率	初回手術	20.0%	10.0% - 30.0%	Triangular
	再手術	27.9%	20.0% - 40.0%	Triangular
手術後の視力予後	進行群	-0.44dB/year	-0.24 - -0.64	Triangular
	非進行群	-0.14dB/year	-0.02 - -0.26	Triangular
<b>合併症発症確率</b>				
短期合併症	術後初年度のみ	6.30%	2.07% - 10.5%	Triangular
長期合併症	術後	0.60%	0.048% - 1.16%	Triangular
合併症発症時の視力予後		-6dB 進行	-3 - -9	Triangular

表 2. Base-case analysis (1 万人シミュレーション)

	検診群・眼底・	検診群・眼底・	非検診群
	内科医	眼科医	
費用(円/人)	33,229	34,139	12,294
増分費用(対非検診群)	20,934	21,845	-
増分費用(対検診群・眼底・内科医)	-	911	-
効用(QALY)	23.5286	23.5292	23.5246
増分効用(対非検診群)	0.0039	0.0046	-
増分効用(対検診群・眼底・内科医)	-	0.0007	-
ICER(対非検診群)	5,315,816	4,737,785	-
ICER(対検診群・眼底・内科医)	-	1,353,923	-
総罹患者数(人)	865.5	865.5	865.5
緑内障確定者数(人)	600.1	662.0	322.0
確定契機			
検診受診(人)	408.3	500.0	-
偶然受診(人)	136.6	123.5	184.7
重症化受診(人)	55.2	38.5	137.4
失明者数(人)	38.3	31.9	63.0

表3. ICERが600万円/QALY以下で累積失明者数が20以下の検診プログラム(vs 非検診群)

検診群	検診プログラム		ICER (円/QALY)	累積失明者数 (人)
	(検診開始時期、検診 間隔、検診終了年齢)			
検診群・眼底・内科医	50,2,70		5,613,124	20
検診群・眼底・眼科医	40,2,60		4,476,857	14
	40,4,60		3,201,836	20
	40,2,70		5,322,503	8
	40,3,70		4,820,680	12
	40,4,70		3,795,957	14
	40,3,80		5,412,779	11
	40,4,80		4,569,224	14
	40,3,90		5,600,041	11
	40,4,90		4,673,099	14
	50,2,70		4,620,221	16
	50,2,80		5,583,230	16
	50,2,90		5,841,116	16