

病費用の推計が望まれる。あるいは、費用対効果評価の対象として選定された医薬品・医療材料・医療技術に関連する直接医療費をオーダーメイドにて逐一推計する運用体制が適切であるとも考えられる。

Appendix. 評価対象文献の一覧

1. 角谷千恵子. アレルギー 2003; 52(1): 7-14.
2. 角谷千恵子. アレルギー 2006; 55(5): 554-565.
3. 平井俊策. 医学と薬学 2000; 44(4): 729-740.
4. 高田昌宏. 医学と薬学 2008; 60(2): 211-215.
5. 舟橋恵子. 医学と薬学 2009; 61(3): 337-343.
6. 足岡秀樹. 医薬ジャーナル 2009; 45(7): 173-180.
7. 井上幸恵. 医薬ジャーナル 2009; 45(8): 111-116.
8. 坂巻弘之. 医薬ジャーナル 2011; 47(1): 117-125.
9. 高橋武. 医薬品相互作用研究 2007; 31(1): 9-14.
10. 高橋則男. 医薬品相互作用研究 2007; 31(1): 15-20.
11. 狩野健一. 医療 1995; 49(7): 564-567.
12. 足立香代子. 栄養学雑誌 2000; 58(1): 15-22.
13. 羽生泰樹. Gastroenterological Endoscopy 2006; 48(1): 12-22.
14. 小須田茂. 核医学 1999; 36(7): 715-723.
15. 林克己. 核医学 2005; 42(2): 87-95.
16. 鈴木康仁. 金沢医科大学雑誌 1996; 21(2): 149-155.
17. 石井邦英. 肝臓 1998; 39(2): 68-72.
18. 寺田喜平. 感染症学雑誌 2000; 74(12): 1012-1017.
19. 原祐一. 感染症学雑誌 2001; 75(3): 181-185.
20. 加地正英. 感染症学雑誌 2001; 75(6): 460-463.
21. 菅原民枝. 感染症学雑誌 2006; 80(3): 212-219.
22. 菅原民枝. 感染症学雑誌 2007; 81(5): 555-561.
23. 大日康史. 感染症学雑誌 2010; 84(2): 159-164.
24. 針生雄吉. 漢方の臨床 2003; 50(11): 1547-1550.
25. 井上武宏. 癌と化学療法 1998; 25(1): 13-19.
26. 田中克己. 癌と化学療法 2003; 30(1): 73-80.
27. OkuboIchiro. 癌と化学療法 2005; 32(3): 351-363.
28. 西村周三. 癌と化学療法 2007; 34(4): 589-595.
29. 野村久祥. 癌と化学療法 2007; 34(7): 1091-1094.
30. 戸村和希. 癌と化学療法 2007; 34(11): 1807-1813.
31. 石丸博雅. 癌と化学療法 2008; 35(4): 619-623.
32. 佐藤淳也. 癌と化学療法 2009; 36(7): 1125-1129.
33. MiyazakiYoshiko. 癌と化学療法 2009; 36(8): 1299-1309.

34. 伊勢雄也. 癌と化学療法 2009; 36(13): 2599-2603.
35. 栗原竜也. 癌と化学療法 2010; 37(4): 659-664.
36. 宇都宮純平. 癌と化学療法 2010; 37(10): 1893-1896.
37. 稲毛俊介. 癌と化学療法 2010; 37(11): 2093-2100.
38. 木山輝郎. 癌の臨床 2004; 50(3): 187-190.
39. 吉川邦生. 京都府立医科大学雑誌 1983; 92(2): 227-241.
40. 吉山崇. 結核 2000; 75(11): 629-640.
41. 木村もりよ. 厚生指標 2004; 51(5): 17-21.
42. 朝日健太郎. 厚生指標 2008; 55(10): 17-24.
43. 荒川一郎. 厚生指標 2009; 56(10): 1-6.
44. 馬場みちえ. 厚生指標 2010; 57(13): 21-26.
45. 山崎琢士. 産業医科大学雑誌 2002; 24(2): 161-176.
46. 武藤孝司. 産業医学ジャーナル 2002; 25(4): 16-21.
47. 今野良. 産婦人科治療 2008; 97(5): 530-542.
48. 羽生泰樹. 実験治療 2001; (661): 49-52.
49. 池田俊也. 実験治療 2001; (662): 59-62.
50. 池田俊也. 実験治療 2007; (688): 42-46.
51. 山中昇. 小児科臨床 2008; 61(11): 2221-2232.
52. 神谷齊. 小児科臨床 2008; 61(11): 2233-2241.
53. 中村真潮. 心臓 2007; 39(11): 975-983.
54. 清水俊彦. 診療と新薬 2001; 38(9): 787-799.
55. 藤田悟. 診療と新薬 2008; 45(4): 367-376.
56. 鎌江伊三夫. 新薬と臨床 2005; 54(11): 1444-1461.
57. 池上直己. 精神医学研究所業績集 2003; (39): 91-101.
58. 三野善央. 精神神経学雑誌 2009; 111(3): 245-249.
59. 富士武史. 総合臨床 2005; 54(11): 2988-2997.
60. 池田俊也. 糖尿病 2010; 53(7): 469-475.
61. 西原亨. 新潟医学会雑誌 1991; 105(12): 798-804.
62. 中村潤一郎. 新潟医学会雑誌 2008; 122(3): 128-137.
63. 飯沼武. 日本医学放射線学会雑誌 1988; 48(11): 1342-1348.
64. 飯野四郎. 日本医事新報 1998; (3870): 10-15.
65. 池田俊也. 日本医事新報 2004; (4176): 25-29.
66. 佐藤眞一. 日本衛生学雑誌 2004; 59(3): 335-341.
67. 藤野志朗. 日本化学療法学会雑誌 1996; 44(10): 776-785.
68. 長谷川廣文. 日本化学療法学会雑誌 1999; 47(3): 161-171.
69. 鎌江伊三夫. 日本化学療法学会雑誌 1999; 47(4): 205-213.
70. 砂川慶介. 日本化学療法学会雑誌 2006; 54(2): 111-124.
71. 野村憲一. 日本化学療法学会雑誌 2008; 56(6): 631-633.

72. 大橋博和. 日本胸部外科学会雑誌 1994; 42(2): 222-227.
73. 児玉憲. 日本外科学会雑誌 2007; 108(3): 107-112.
74. 渋谷健司. 日本公衆衛生雑誌 2000; 47(12): 1018-1028.
75. 有川量崇. 日本歯科医療管理学会雑誌 2003; 38(2): 118-125.
76. 神谷齊. 日本小児科学会雑誌 2006; 110(9): 1214-1221.
77. 中川修一. 日本泌尿器科学会雑誌 1997; 88(10): 892-899.
78. 相澤卓. 日本泌尿器科学会雑誌 2002; 93(7): 736-742.
79. 藤川慶太. 日本泌尿器科学会雑誌 2003; 94(4): 503-512.
80. Ichihashi T. *Industrial Health* 2007; 45(1): 32-36.
81. Inoue H. *Japanese Circulation Journal* 2001; 65(9): 765-768.
82. Kaminota M. *The Keio Journal of Medicine* 2001; 50(2): 100-108.
83. Cai L. *Kobe Journal of Medical Sciences* 2006; 52(40606): 97-109.
84. Nakamura J. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2008; 215(1): 33-42.
85. Hayashi K. *Annals of Nuclear Medicine* 2005; 19(5): 393-398.
86. Nagata S. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2002; 20(6): 350-357.
87. Ding H. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2008; 26(1): 34-41.
88. Tsutani K. *Internal Medicine* 2007; 46(4): 157-162.
89. Saito I. *Hypertension Research* 2008; 31(7): 1373-1383.
90. Shiroiwa T. *International Journal of Clinical Oncology* 2010; 15(3): 256-262.
91. Ishida H. *Hepatology Research* 2004; 28(3): 125-136.
92. 田中栄一. 薬理と治療 2011; 39(11): 967-979.
93. 江面美祐紀. 臨床精神薬理 2011; 14(10): 1667-1677.
94. 柳靖雄. 日本眼科学会雑誌 2011; 115(9): 825-831.
95. 谷口由紀. 日本レーザー医学会誌 2011; 32(2): 125-128.
96. Malagoni AM. *Circulation Journal* 2011; 75(9): 2128-2134.
97. 須賀万智. 厚生指標 2011; 58(8): 15-22.
98. 池田俊也. 薬剤疫学 2011; 16(1): 1-9.
99. Noro Mahito. *Circulation Journal* 2011; 75(8): 1860-1866.
100. ECCERT. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2011; 55(4): 333-342.
101. 高橋康幸. 日本放射線技師会雑誌 2006; 53(3): 217-219.
102. 高橋康幸. 日本放射線技術学会雑誌 2005; 61(6): 847-851.
103. 羽生泰樹. 日本臨床 2000; 58(9): 1881-1885.
104. 羽生泰樹. 日本臨床 2007; 65(5): 951-955.
105. 大浦武彦. 日本老年医学会雑誌 2004; 41(1): 82-91.
106. 田倉智之. *Neurological Surgery* 2010; 38(7): 629-637.
107. 中村浩明. 肺癌 1999; 39(3): 251-260.
108. 朝倉和浩. 肺癌 1999; 39(4): 381-388.
109. 阪尾敬. *Hip Joint* 2003; 29(0): 466-468.

110. 濱島ちさと. 病院管理 1997; 34(4): 347-355.
111. 鈴木譲二. 病院管理 2000; 37(2): 135-144.
112. 渡辺励. 病院管理 2002; 39(3): 175-187.
113. 中迫幸男. 広島医学 2006; 59(3): 253-257.
114. 齊藤郁夫. Progress in Medicine 2007; 27(1): 153-160.
115. 河島秀昭. 北海道勤労者医療協会医学雑誌 2010; 32(0): 21-25.
116. 山浦克典. 薬学雑誌 2003; 123(10): 887-891.
117. 坂巻弘之. 薬学雑誌 2004; 124(4): 207-216.
118. Miyagawa T. 薬学雑誌 2006; 126(1): 51-59.
119. 橋口正行. 薬学雑誌 2008; 128(4): 585-594.
120. 東田有智. 薬学雑誌 2010; 130(4): 593-603.
121. 田巻祐一郎. 薬学雑誌 2010; 130(6): 805-820.
122. Nakao S. 薬学雑誌 2010; 130(10): 1347-1352.
123. Tamayama K. 薬学雑誌 2010; 130(12): 1725-1736.
124. 小川京子. 薬理と治療 1995; 23(8): 2181-2189.
125. 久繁哲徳. 薬理と治療 1997; 25(8): 2203-2212.
126. 片山貴文. 薬理と治療 1999; 27(4): 747-758.
127. 矢野文月. Radioisotopes 2007; 56(2): 65-76.
128. 渡邊修. リハビリテーション医学 2003; 40(9): 581-586.
129. 岡本隆嗣. リハビリテーション医学 2004; 41(10): 678-685.
130. 渡邊修. リハビリテーション医学 2004; 41(11): 761-767.
131. 藤島清太郎. 臨牀と研究 2002; 79(7): 1251-1258.
132. 森秀樹. 臨牀と研究 2002; 79(8): 1437-1442.
133. 大園誠一郎. 臨牀と研究 2006; 83(6): 949-953.
134. 上村佳子. 臨床婦人科産科 2008; 62(2): 209-216.
135. 阪本靖郎. 消化器集団検診 1984; (62): 20-28.
136. 吉川邦生. 消化器集団検診 1984; (62): 74-84.
137. 飯沼武. 消化器集団検診 1988; (79): 94-100.
138. 菅原伸之. 消化器集団検診 1989; (82): 65-70.
139. 辻一郎. 消化器集団検診 1997; 35(1): 45-52.
140. 島田剛延. 消化器集団検診 1997; 35(6): 779-788.
141. 羽生泰樹. 消化器科 2005; 40(3): 286-290.
142. 鎌江伊三夫. 臨床医薬 2001; 17(3): 393-404.
143. 齊藤郁夫. 臨床医薬 2003; 19(7): 777-788.
144. 飯沼武. 日本磁気共鳴医学会雑誌 1994; 14(7): 340-349.
145. 丹野亮. THE BONE 2009; 23(2): 185-191.
146. 北尾武. 健康医学 2003; 18(1): 42-44.
147. 道脇幸博. 老年歯科医学 2003; 17(3): 275-280.

148. 丹野亮. リウマチ科 2007; 38(3): 258-265.
149. 松島洋之. Diabetes Frontier 2008; 19(3): 387-391.
150. 緒方亮二. 日本透析医学会雑誌 2008; 41(12): 837-842.
151. 大日康史. 日本マス・スクリーニング学会誌 2007; 17(3): 27-34.
152. 吉永正夫. 肥満研究 2009; 15(3): 286-290.
153. 内田美保. 環境感染 2004; 19(3): 378-382.
154. 飯島佐知子. 環境感染 2006; 21(2): 103-108.
155. 大貫幸二. 日本乳癌検診学会誌 1997; 6(2): 145-151.
156. 飯沼武. 日本乳癌検診学会誌 1999; 8(1): 23-30.
157. 栗山進一. 日本乳癌検診学会誌 2007; 16(1): 93-98.
158. 田中清. Osteoporosis Japan 2005; 13(2): 394-396.
159. 田中清. Osteoporosis Japan 2007; 15(4): 695-699.
160. 池田俊也. Helicobacter Research 2000; 4(6): 563-567.
161. 森本剛. 日本呼吸器学会雑誌 2002; 40(1): 17-25.
162. 正木忠彦. 日本臨床外科学会雑誌 2008; 69(12): 3061-3068.
163. 内山哲之. 日本臨床外科学会雑誌 2009; 70(3): 639-644.
164. 亀井美和子. 臨床精神薬理 2009; 12(4): 703-709.
165. 中原直博. 臨床精神薬理 2010; 13(4): 775-785.
166. 野口奈佳恵. 医療と社会 1998; 8(1): 41-51.
167. 菅原民枝. 医療と社会 2006; 15(3): 13-21.
168. 大日康史. 医療と社会 2006; 16(2): 157-165.
169. 稲葉淳一. 日本エイズ学会誌 2002; 4(1): 27-36.
170. Inoue. 医療薬学 2005; 31(4): 261-269.
171. 手良向聡. 薬剤疫学 2002; 7(1): 1-11.
172. 白岩健. 薬剤疫学 2007; 12(Suppl.): S54-S55.
173. 安田浩美. 薬剤疫学 2009; 14(2): 61-68.
174. 飯沼武. 日本がん検診・診断学会誌 2004; 11(2): 98-104.
175. 後藤励. 医療経済研究 2005; 17(0): 21-41.
176. 能登真一. 医療経済研究 2006; 18(1): 57-66.
177. 福永英史. 医療経済研究 2008; 19(3): 211-232.
178. 村田達教. 医療経済研究 2010; 22(1): 31-44.
179. 須賀万智. 総合健診 2009; 36(6): 445-451.
180. 大久保一郎. 臨床研究・生物統計研究会誌 2004; 24(1): 6月12日.
181. Tadao I. 医薬品情報学 2004; 6(1): 51-58.
182. 高橋努. 医薬品情報学 2009; 11(2): 96-101.
183. 池田俊也. 医療マネジメント学会雑誌 2005; 6(3): 538-543.
184. 田中清. 骨粗鬆症治療 2008; 7(3): 250-255.
185. 相良英憲. 日本病院薬剤師会雑誌 2005; 41(6): 727-730.

186. Tanno M. *Modern Rheumatology* 2006; 16(2): 77-84.
187. Fukui T. *General Medicine* 2006; 7(2): 61-69.
188. Inomata T. *Circulation Journal* 2003; 68(1): 35-40.
189. Inoue T. *Circulation Journal* 2006; 70(4): 453-458.
190. Amemiya S. *Circulation Journal* 2009; 73(7): 1263-1270.
191. Ohnuki K. *Cancer Science* 2006; 97(11): 1242-1247.
192. Mobaraki A. *Cancer Science* 2010; 101(8): 1834-1839.
193. Saito I. *JMAJ: Japan Medical Association Journal* 2005; 48(12): 574-585.
194. 池田俊也. *日本医療マネジメント学会雑誌* 2008; 8(4): 521-525.
195. 山崎真平. *日本予防医学会雑誌* 2009; 4(3): 29-34.
196. 安田浩美. *日本医療・病院管理学会誌* 2010; 47(1): 9-16.
197. 羽生泰樹. *消化器内科* 2010; 50(3): 222-225.
198. 荒川長也. *診療と新薬* 2011; 48(6): 570-575.
199. Fujiike K. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2011; 55(3): 268-276.
200. 石川正恒. *脳* 2011; 14(2): 154-158.
201. 堀正二. *Pharma Medica* 2011; 29(4): 151-164.
202. Yakushijin Y. *International Journal of Clinical Oncology* 2011; 16(2): 118-124.
203. 内倉健. *薬学雑誌* 2011; 131(4): 571-580.
204. 西基. *北海道医報* 2011; (1111): 26-27.
205. 井上裕智. *医療経済研究* 2011; 22(2): 141-157.
206. 八森淳. *老年精神医学雑誌* 2011; 22(増刊 D): 121-125.

2. 病態推移モデル作成のためのデータ(糖尿病)

(1) 糖尿病病態推移モデル構築について

糖尿病は、網膜症・腎症・神経障害といった細小血管障害や、脳卒中・心筋梗塞などの大血管障害など複数の合併症が並行して進展する複雑な病態と考えることができる。糖尿病の病態推移モデルを構築するためには、こうした複数の合併症進展をモデル化することが必要となる。糖尿病の病態推移モデル構築は他の疾患のモデル構築と比較して、困難な部類に分類されると考えられるが、その困難さの理由は主として2つ挙げられる。

一点目は技術的な問題である。慢性疾患を対象とした医療経済評価では、しばしばマルコフモデルを使ったコホートシミュレーションが用いられるが、糖尿病は複数の合併症の進展をモデル化するため、マルコフモデルによるコホートシミュレーションを使ってモデル化しようとすると、非常に多くのマルコフステーツ(状態像)が必要となる。そのため、糖尿病の病態推移モデル構築においては、見かけの構造はマルコフモデルであるが、実際の病態推移シミュレーションは、コホートレベルではなく個人レベルのシミュレーション(1st-order モンテカルロシミュレーションと呼ばれることもある)が実施される。個人レベルのシミュレーションでは、コホートシミュレーションよりもきめの細かいシミュレーションを実施することができるが、モデル構築に求められる技術水準は、コホートシミュレーションよりもはるかに高く、構築のための時間もより長く要する。

二点目の理由は、病態推移モデル構築のために必要となるデータの問題である。糖尿病の病態推移モデルを構築するためには、各合併症の発生率(状態間推移確率)が必要であるが、複数の合併症を扱う糖尿病では、必然的に必要となる確率パラメータの数も多くなる。また量的問題と同時に、その入手困難性も大きな問題として挙げることができる。糖尿病の病態進展モデルを構築する上で、最も重要なパラメータは、ベースラインの推移確率と、治療等による血糖値・血圧などの検査値の変化が、合併症の推移確率に与える影響力の大きさである。例えば、HbA1c が10%のとき「網膜症なし」から「非増殖性網膜症」への年間推移確率が5%だった場合、HbA1c を7%に下げると年間推移確率は何%になるか、という情報である。この情報を得るためには、対照群を設定した長期的な比較試験が必要となるが、このような臨床試験は、海外での試験を含めでも多くはない。

以上のように、糖尿病の病態推移モデル構築には、モデル構築における技術的問題と、データ収集上の問題があるが、これらの障害を乗り越え、近年多くのモデルが開発されている。本稿では、糖尿病病態推移モデルのルーツとも言える2つの代表的なモデルを紹介する。

(2) 代表的な糖尿病病態推移モデル

1) イーストマンモデル

イーストマンモデルは、Richard Eastman らにより1997年に発表された糖尿病病態推移モデルである^{1), 2)}(図表 65)。複数の糖尿病合併症の進展と血糖値等による進展率の変化を取り入

れた初めてのモデルであり、糖尿病の病態推移モデル構築に取り組む研究者が、一度は参考にするといってもよい古典的なモデルである。

イーストマンモデルでは、モンテカルロシミュレーションによって糖尿病患者の長期予後を推計する。細小血管障害（網膜症、腎症、神経障害）の状態間の年間推移確率や、循環器系疾患（CVD）発生率、死亡率などが、様々な疫学研究を基に設定されており、モンテカルロシミュレーションにより1年ごとの各合併症の進展や、CVD・死亡の発生有無が推計される。たとえば網膜症は、「網膜症なし」、「非増殖性網膜症」、「増殖性網膜症」、「黄斑浮腫」、「失明」の5つの状態像に分類されており、毎年、現在の状態から次の状態（例えば、「網膜症なし」から「非増殖性網膜症」）への進展有無が推計される。

血糖値の変化が合併症進展率に与える影響は、Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）という大規模臨床試験の結果を利用して推計している。DCCTは1型糖尿病に対する介入試験であるが、血糖値による合併症の進展抑制効果は、1型も2型も同様であるとの前提がおかれている。

イーストマンモデルを紹介した論文では、新規糖尿病患者に対する標準療法と包括療法の経済評価が示されている。この分析では、75歳までの新規糖尿病患者に標準療法を用いた場合と包括療法を用いた場合（HbA1cはそれぞれ10%と7.2%）の95歳までの期待費用と期待生存年、QALYが計算されている。

その結果、包括療法により、新規糖尿病患者の生涯における各合併症発生リスクが大きく低減されることが推計されている。

医療費に関しては、糖尿病治療医療費と心疾患治療医療費は増加するが、各細小血管合併症（網膜症・腎症・神経障害）関連医療費はいずれも減少し、最終的に包括療法により新規糖尿病患者一人当たり13,922ドルの医療費増加となる。しかし包括療法により0.87QALYsの延長が期待されるため、増分費用対効果比（ICER）は16,002ドルとなることから、包括療法の費用対効果はよいと評価されている。

2) UKPDS アウトカムズモデル

糖尿病の病態推移モデルを構築するためには、血糖値や血圧の変化が推移確率に与える影響を定量化することが必要であり、そのためには対照群の設定された長期的な比較臨床試験結果が必要であることは前述のとおりである。イーストマンモデルで使用されたDCCTが代表的な1型糖尿病に対する大規模臨床試験であるのに対して、United Kingdom Prospective Diabetes Study（UKPDS）は、2型糖尿病に対する最も有名な大規模臨床試験のひとつである。UKPDSからは非常に多くの研究成果が報告されていることでも有名である。その成果のひとつとして、UKPDSアウトカムズモデルの開発がある³⁾。

UKPDSアウトカムズモデルは、UKPDSから得られた臨床データを基に開発された2型糖尿病の各合併症発現予測のための回帰式を用いて、2型糖尿病患者の長期予後を推計できるようにしたモデルである（図表66）。

イーストマンモデルと異なり、UKPDSアウトカムズモデルでは、各合併症の状態間推移を推計するのではなく、各合併症における死亡以外の最悪なイベント（網膜症なら失明、腎症なら腎

不全、神経障害なら切断など)の発生有無(初発のみ)を推計する。UKPDS アウトカムズモデルの特徴のひとつに、HbA1c、血圧、総コレステロール値、HDL コレステロール値、喫煙有無などの初期条件の時系列変化を推計できる回帰式が含まれていることがある。これらの回帰式により、初期条件として設定された値の毎年の変化を推計することができ、またそれらの値を用いて、各合併症の発生有無の推計を行うこともできる。

UKPDS アウトカムズモデルは、各合併症の最悪のイベントだけが推計対象であることや、初発イベントしか推計できないことなど、いくつかの限界点もあるが、すべての回帰式が、UKPDS という単一の大規模臨床試験から得られているため回帰式間の整合性が高く、また継続的に発表される UKPDS のサブ解析を利用したモデルのアップデートも期待される。

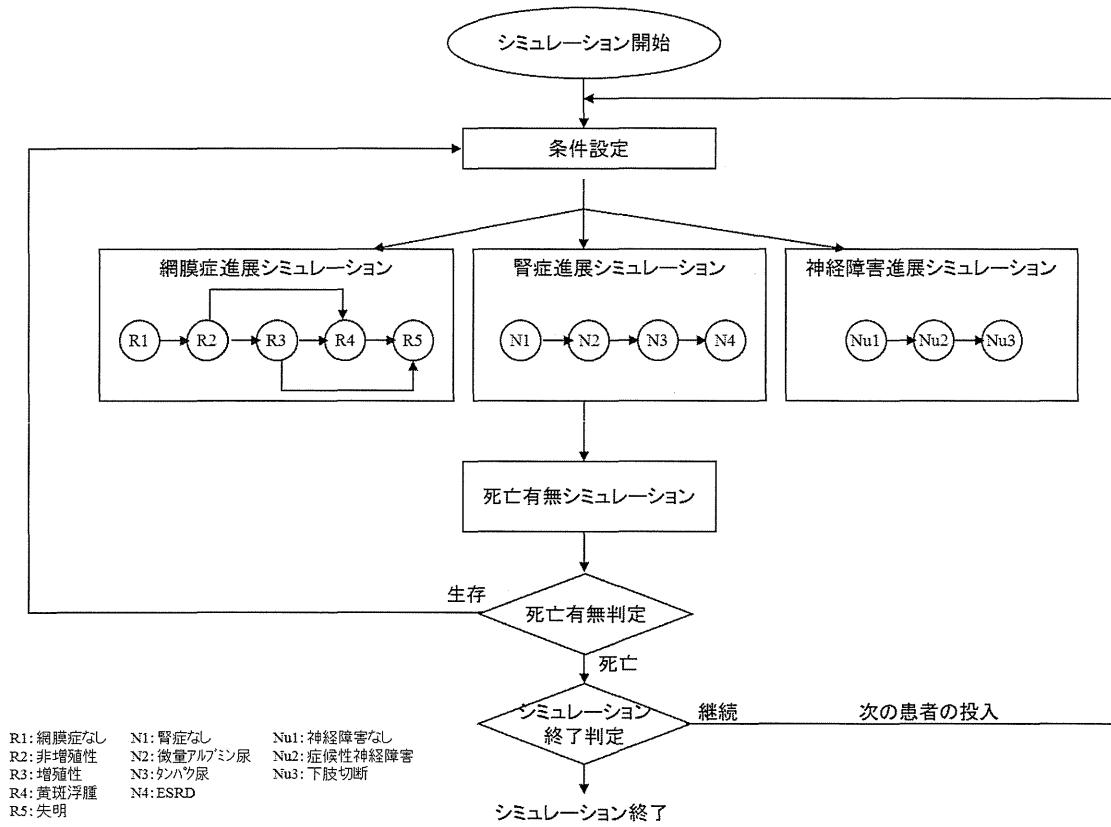
UKPDS アウトカムズモデルの発表論文中に、UKPDS の結果を UKPDS アウトカムズモデルを使って生涯に拡大推計した結果が示されている。UKPDS の試験期間内(中央値 10.3 年)で従来療法と強化療法の差は、期待生存年で 0.12 年、QALY で 0.10QALY であったが、UKPDS アウトカムズモデルによる生涯シミュレーションではその差はそれぞれ 0.37 年、0.27QALY と拡大しており、生涯において患者の受ける便益がより大きく評価されていた。

(3) 糖尿病病態推移モデルのためのデータ

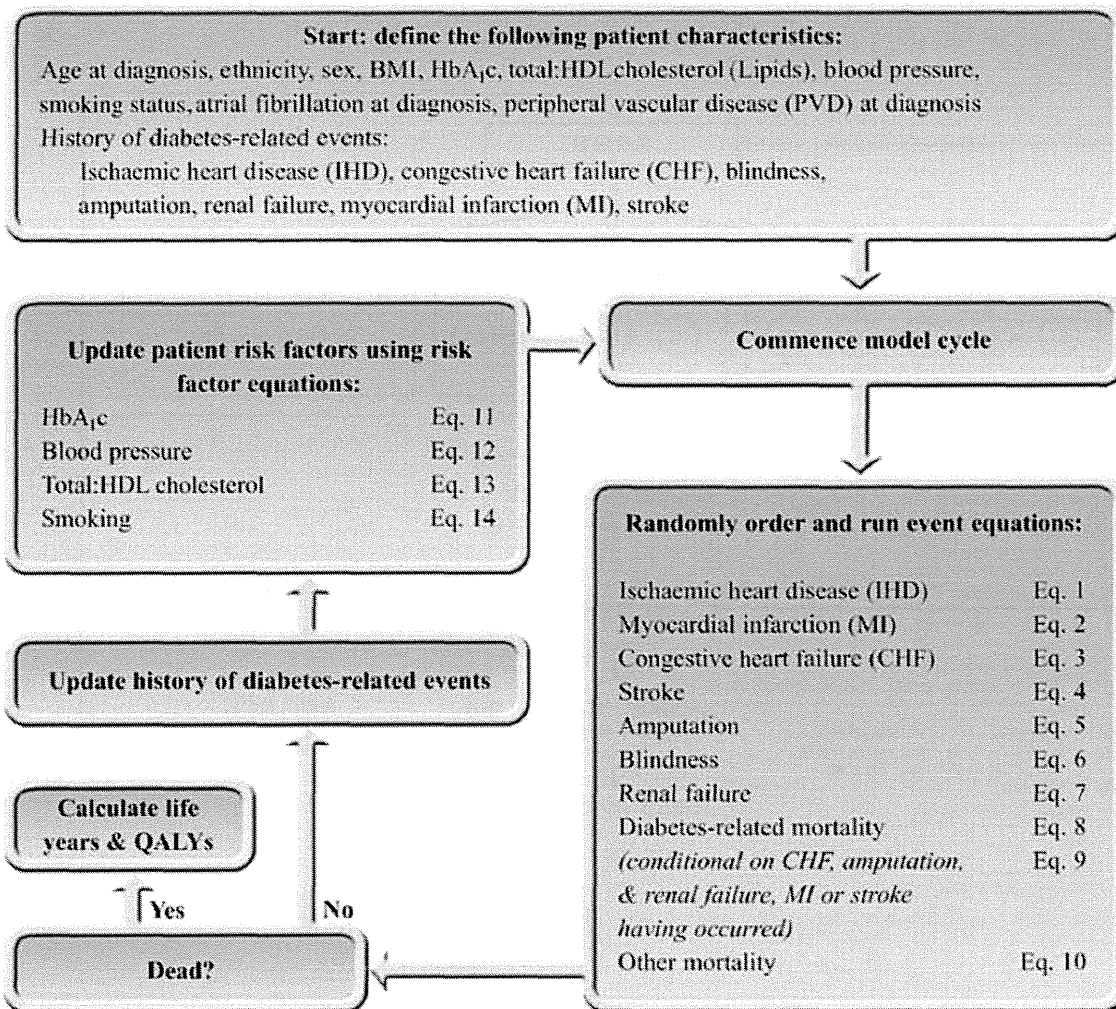
イーストマンモデルと UKPDS アウトカムズモデルという 2 つの代表的な糖尿病病態推移モデルを紹介した。最近ではさらに多くの糖尿病病態推移モデルが開発されつつあるが、いずれのモデルも何らかの形でイーストマンモデルと UKPDS アウトカムズモデルを参照していることが多い。

糖尿病の病態推移モデルを構築する上で最も重要な作業は、血糖値や血圧などの検査値と合併症の推移確率の関係性をどのように確立するかである。これにはベースラインの合併症推移確率と血糖値や血圧の変化がベースラインの合併症推移確率に与える変化により構築する方法(イーストマンモデル)と血糖値や検査値など検査値から直接推移確率を推計する回帰式を利用する方法(UKPDS アウトカムズモデル)の 2 種類がある。日本人を対象にした糖尿病病態推移モデル構築のためには、これらの情報を日本人を対象とした調査・研究に基づき確立することが望ましい。しかしながら現実的には日本人データのみによりこれらの情報を確立することは短期的には困難であると考えられるため、一定の期間は海外の知見を利用せざるを得ないと思われるが、その場合には、合併症進展率や血糖値・検査値の影響、虚血性疾患の疫学的プロファイルなど、日本人と欧米人との人種差を十分に考慮する必要がある。人種差の影響を考慮せず、海外で開発された糖尿病病態推移モデルをそのまま使って日本人を対象としたシミュレーションを行うことは適切ではない。今後、わが国における最新のエビデンスを集約した、日本独自の糖尿病病態推移モデルの開発が行われることが期待される。

図表 65 イーストマンモデルの処理フロー



図表 66 UKPDS アウトカムズモデルの処理フロー



参考文献

- 1) Eastman RC, et al. Model of complications of NIDDM. I. Model construction and assumptions. Diabetes Care. 1997;20(5):725-734.
- 2) Eastman RC, et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. Diabetes Care. 1997;20(5):735-744.
- 3) Clarke PM, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). Diabetologia. 2004;47(10):1747-1759.

3. 効用値測定ツールについて(EQ-5D-5L)

費用効果分析に用いる QALY の算出のためには、様々な健康状態に対してその効用値を求める必要がある。効用値は健康関連 QOL の一つとして知られているが、ある健康状態（あるいは疾病の特定の水準）に関する選好、もしくは価値のことである。効用値は 1 を完全に健康な状態、0 を死とする 1~0 で示される基数的な尺度であり、患者個人あるいはその代理人から測定される。効用値を算出するための理論的な背景としては、1940 年代に発表された、不確実性の下で実施される意思決定とされる von Neumann and Morgenstern の期待効用理論が用いられる。

効用値の測定方法には大きく分けて直接法と間接法がある。前者には基準的賭け法 (Standard Gamble method : SG) や時間得失法 (Time Trade-Off method : TTO) があり、いずれも臨床研究において幅広く用いられている。先の von Neumann and Morgenstern の期待効用理論に基づいているのは SG だけであるが、SG には一般市民にとって設問を理解することが難しいという問題がある。それに代わるものとして TTO が保健医療分野での意思決定の手法の一つとして開発されたが、現在では SG よりも TTO を用いて効用値を測定する方が主流となっている。しかしながらこれら直接法による効用値の測定は、例え TTO であっても対象者によって質問自体を理解することが難しく測定にも時間を要するというデメリットがある。一方、間接法はこの直接法のデメリットを補う目的で開発されており、その簡便さから現在では直接法に代わって広く普及している。

ここでは、間接法の測定ツールを中心に、その海外での使用状況と国内での使用可能なツールの整理、さらに今後活用が期待される EQ-5D-5L の開発状況についてまとめる。

(1) 海外の使用状況

海外で費用効果分析などの臨床経済学的な研究が盛んに実施されていることは周知のことであるが、そこではどのように効用値を測定したのか。Rasanen ら¹⁾は 1966 年以降 2004 年までに掲載された医学論文を対象に効用値の測定手法を調べた。それによると、70 論文が特定され、効用値の測定方法が明らかとなった。その内訳は間接法が 76%、直接法が 24%であった。間接法のうち、EuroQol 5 Dimension (EQ-5D) を使用したものは 37 論文あり、全体の 47%を占めていた。また Greenberg ら²⁾も費用効用分析を実施した論文を対象に、QALY を算出するために効用値をどのように測定したかについて調べている。この研究によれば、2002 年から 2007 年までに公表された 1,149 本の論文の中で 3,860 の健康状態に対する効用値が示されていた。このうち、実際に効用値を測定していたものが 832 件あり、さらに測定ツールが特定できたものは 483 件あった。これらの内訳は EQ-5D ; 341 件、Health Utilities Index (HUI) ; 28 件、Short Form 6 Dimension (SF-6D) ; 27 件、Quality of Well-Being (QWB) ; 23 件であった。経年で見ると、図表 67 のように EQ-5D と SF-6D の割合が増加していることがわかるが、とくに EQ-5D のシェアの広さが確認できる。

図表 67 費用効用分析で使用された効用値測定ツールの割合

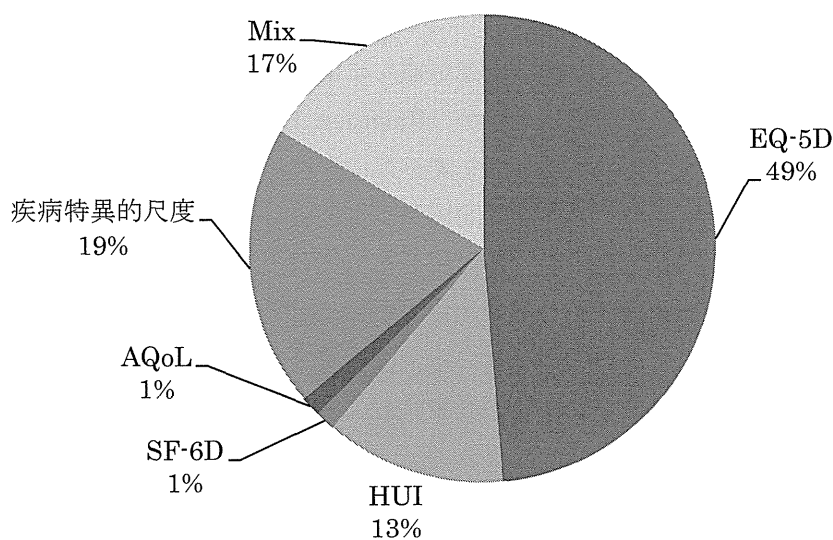
	2002-2003 (n=99)	2004-2005 (n=170)	2006-2007 (n=214)
EQ-5D	58.6	72.4	74.8
HUI	9.1	3.5	6.1
SF-6D	1.0	4.1	8.9
QWB	15.2	3.5	0.9
Other	16.2	16.5	9.4

数値は%

さらに、これら効用値の測定方法は使用された国ごとに異なっており、EQ-5Dに関してイギリスでは75%以上を占めるのに対して、アメリカやカナダでは35~50%程度となっている。さらに医療技術評価機関での使用状況も一部明らかになっており、イギリスのNICEで2005年から2008年までに公表されたTechnology Appraisalの中では、図表68に示すように、EQ-5Dが49%ともっとも多く、次いでHUI（13%）となっている³⁾。その一方で疾病特異尺度である測定ツールも一定の割合を占めていることがわかる。

以上のように、海外で効用値を測定するためのツールとしては圧倒的にEQ-5Dが多く、その割合はむしろ増加傾向にあると言える。

図表 68 NICE の Technology Appraisal の中で使用された効用値測定ツールの割合



(2) 国内で使用可能なツール

一方、国内に目を向けると、上記に示した効用値測定ツールのうち、日本語に翻訳され国内で使用可能なものはEQ-5D、HUIの2つである（平成25年3月現在）。このうち、EQ-5Dに関し

ては各 Dimension の選択肢が 3 つのレベルのもの (EQ-5D-3L) が使用されているが、選択肢が 5 つのレベルに増加するもの (EQ-5D-5L) が現在、開発中である。また SF-6D については、SF-36 の一部の質問項目をコンバートする形式のため日本語版はすでに存在しているが、効用値を算出する計算式が開発されている最中である (平成 25 年 3 月現在)。

これらの測定ツールの特徴を図表 69 にまとめる。いずれも一長一短はあるが、今後は EQ-5D-3L の欠点を補う形で開発された EQ-5D-5L の使用が普及していくと予想される。

図表 69 国内で使用可能な効用値測定ツールの特徴

	測定可能な健康状態の数	効用値の範囲	利点および欠点
EQ-5D-3L	245	-0.11~1	簡便で最も汎用されている 高い値で感度が悪い (天井効果)
EQ-5D-5L	3,127	開発中	EQ-5D-3L の欠点を補完 各国共通の計算式で効用値を決定 感度が良い
HUI	972,000	-0.36~1	効用値はカナダ国民を対象とした調査から算出
SF-6D	9,000	開発中 0.30~1 (UK 版)	高い値で感度が良いが 低い値で感度が悪い (床効果)

(3) EQ-5D-5L の開発状況

EQ-5D-5L の日本語版はすでに EuroQol グループとの翻訳の確認作業が済み、質問票が完成している。残る作業は効用値の換算表であるタリフを作成することである。EuroQol グループはこのタリフ作成のために EQ Valuation Technology (EQ-VT) と呼ばれるソフトを開発した。これは世界共通の方法でタリフ作成のための基礎的なデータ収集を行い、それを EuroQol グループがデータを集約することで、各国のアルゴリズム開発を援助することが目的となっている。

EQ-VT で収集されるデータは、TTO と Discrete Choice Examination (離散選択法 ; DCE) の 2 種類の方法によって測定される。シナリオは EQ-5D-5L を用いてあらかじめ定められた健康状態がランダムに提示されるシステムとなっており、TTO では 10 通りの健康状態 (10 ブロック)、DCE では 7 ペアの健康状態 (28 ブロック) を評価する。このソフトのメリットは世界共通の方法によって、タリフ作成のための基礎的データが収集できるということの他に、対象者への理解が促進されにくかった TTO でのデータ収集を容易にした点にある。とくに TTO は Lead-Time TTO が用いられており、「死よりも悪い (Worse Than Death ; WTD) 健康状態」に対する測定の感度を高めているところがポイントである。

さらに EuroQol グループは各国での調査に当たって、サンプル数 (1,000 以上) やフィールドの地域性など統一した条件を提示しており、世界共通の方法によるデータ収集を徹底させている。

このためのワークショップも開催され、今後、日本でもこの EQ-VT を用いたタリフ作成のための基礎的データ収集の作業がスタートする予定である。

図表 70 EQ-VT における Lead-Time TTO

51324032001 - EQ-SD VALUATION STUDY

Which is better, life A, life B, or are they about the same?

A

Full health

10 years

A & B are about the same

B

Full health

10 years

10 years

Reset

unable to walk
moderate problems washing or dressing myself
unable to do my usual activities
extreme pain or discomfort
extremely anxious or depressed

Logout

English (US)

Study Hotline
+1 (866) 338-4894

Logged in as:
INV GB US

Group ID:
Default site (001)

If you are experiencing difficulties with this website and need further assistance, please click here

図表 71 EQ-VT における DCE

251427422062 - EQ-SD Valuation study

Which is better, state A or state B?

A

- unable to walk about
- severe problems washing or dressing myself
- severe problems doing my usual activities
- severe pain or discomfort
- not anxious or depressed

B

- moderate problems in walking about
- slight problems washing or dressing myself
- severe problems doing my usual activities
- severe pain or discomfort
- slightly anxious or depressed

Logout

English (UK)

Study Hotline
+1 (866) 338-4894

Logged in as:
Group ID:

ENG_OFFLINE_TEST

If you are experiencing difficulties with this website and need further assistance, please click here

【文献】

- 1) Rasanen P. et al. (2006). Use of quality-adjusted life years for the estimation of effectiveness of health care: A systematic literature review. *Int J Technol Assess Health Care* 22: 235-241.
- 2) Greenberg D. et al. (2009). Preferences for preferences: Trends in utility weights assessment in cost-utility analysis. *ISPOR 12th Annual European Congress*.
- 3) Jonathan C. et al. (2011). Utility values in National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Technology Appraisals. *Value Health* 14: 102-109.

4. 経済性の判断基準について(WTP/QALY)

(1) 背景

費用効果分析の結果は QALY(Quality-adjusted life year, 質調整生存年)をアウトカム指標とした ICER(Incremental cost-effectiveness ratio, 増分費用効果比)を用いてあらわすことが多い。QALY をアウトカム指標とした ICER は「完全な健康状態で 1 年間生存するのに追加的にいくらかかるか」ということをあらわしている。しかし、問題となるのは一体いくら以下ならば費用対効果に優れているのかその閾値(threshold)がはっきりしないことである。閾値の値としてイギリスでは 20,000 から 30,000 ポンド、アメリカでは 50,000 から 100,000 ドルがしばしば参照される値であるが、日本国内ではコンセンサスが得られていない。そのため、医療経済評価を行ってもその結果の解釈が困難な場合も少なくない。

日本では白岩ら(Health Econ. 2010;19(4):422-37)が 1QALY あたりの支払い意思額(Willingness-to-pay: WTP)を測定し、500 万円から 600 万円程度と提案しているが、致死的な疾患を想定した調査であり、より一般化した大規模な調査が望まれている。

また、もう一つの課題として、諸外国の多くの医療経済評価ガイドラインでは、すべての QALY を等しく平等に扱うことが原則とされている。このような考え方は、「"A QALY is a QALY" is a QALY」(=すべての 1QALY を同じ 1QALY として取り扱うのが QALY である)としてしばしばあらわされるが、このような考え方は直感的に必ずしも受け入れられるとは限らない。

多様な健康状態を 1 次元の QALY という尺度に落としているのが QALY であり、そこでは種々の健康状態に関する情報が捨てられてしまっている可能性がある。もちろん数量化を行うためには単純化する作業は不可欠であるが、一方で実際に意思決定を行っていく際には種々の情報も考慮する必要があるだろう。そこで、本研究では 1QALY に対する WTP に影響を与える要因についても検討を行った。

(2) 方法

1) 質問票の概要

本調査においては、EQ-5D によって健康状態を記述した。使用した健康状態は付録 1 の 10 通りである。これらの健康状態を使用して、付録 2 の 4 つのシナリオにおける WTP を測定した。(1)は治療であり、ある健康状態から完全な健康状態に回復するのに支払う WTP をたずねている。(2)は終末期の状態であり、ある健康状態で一定の期間を延命するのに支払う WTP を調べている。(3)は一時的な健康状態の回復である。(1)が一時的な健康状態の悪化を防ぎもとの完全な健康状態に戻るための WTP を調査しているのに対して、(3)では、健康状態が悪化している状況から、一時的に完全な健康状態に回復する(が、一定期間後は元の悪化した健康状態に戻る)WTP をたずねている。健康状態の一時的な損失を回避するための WTP と健康状態の一時的な利得を獲得するための WTP の差である。(4)は自分が高齢になったときの WTP である。

健康状態が悪化(あるいは改善)する期間は、介入によって獲得できる健康量が 0.2QALY あるいは 0.4QALY となるように設定した。以上の組み合わせのうち、調査対象としたのは下記の 40 通りである。

No	scenario	severity	EQ-5D	health status	QOL 値	QALY	Duration
1	(1) treatment	mild	11121	1	0.769	0.2	10
2				0.4		21	
3			11212	2	0.750	0.2	10
4				0.4		19	
5			12213	3	0.637	0.2	7
6				0.4		13	
7		moderate	22222	4	0.536	0.2	5
8				0.4		10	
9			11323	5	0.519	0.2	5
10				0.4		10	
11			21331	6	0.443	0.2	4
12				0.4		9	
13		severe	23322	7	0.386	0.2	4
14				0.4		8	
15			22332	8	0.328	0.2	4
16				0.4		7	
17			32311	9	0.239	0.2	3
18				0.4		6	
19	(2) life-threatening	full health	11111	0	1.000	0.2	2
20						0.4	5
21		mild	11121	1	0.769	0.2	3
22						0.4	6
23		moderate	22222	4	0.536	0.2	4
24						0.4	9
25		severe	23322	7	0.386	0.2	6
26						0.4	12
27			22332	8	0.328	0.2	7
28						0.4	15
29	(3) temporal health gain	mild	11121	1	0.769	0.2	10
30						0.4	21
31		moderate	22222	4	0.536	0.2	5
32						0.4	10

33							
34		severe	22332	8	0.328	0.2	4
<hr/>							
35						0.4	7
36		mild	11121	1	0.769	0.2	3
37	(4) health gain					0.4	6
38	of elder people	moderate	22222	4	0.536	0.2	4
39						0.4	9
40		severe	22332	8	0.328	0.2	7
						0.4	15

2) 調査対象者

本調査はインターネットパネルを用いた調査を行った。パネルから性別・年齢で層別に 6000 人の有効回答数を目標に無作為抽出し、40 パターンのうちから 2 パターンをランダムに割り付けた。よって、1 パターンあたりの期待回答数は 300 である。

3) WTP の調査方法

WTP の調査は二段階二項選択法に基づいた。提示した金額は下表の通りである。提示額はランダムに回答者に割り付けた。また、提示した額に 2 度とも「支払わない」とした回答者には、WTP は 0 円かどうかを重ねてたずねた。

パターン	提示額	回答	2 回目提示額
1	20 万円	No	10 万円
		Yes	40 万円
2	40 万円	No	20 万円
		Yes	80 万円
3	80 万円	No	40 万円
		Yes	160 万円
4	160 万円	No	80 万円
		Yes	320 万円
5	320 万円	No	160 万円
		Yes	480 万円
6	480 万円	No	320 万円
		Yes	600 万円

4) 統計解析方法

ノンパラメトリック法(Turnbull 法)を用いて、受諾曲線を推定し、その曲線下面積から WTP を算出した。また、共編量との関係を検討する際にはパラメトリック法(ワイブル法)を用いた。

(3) 結果

1) 人口動態学的背景要因

	(N=6722)	percentage
Age		
20<= <30	1335	19.9%
30<= <40	1348	20.1%
40<= <50	1341	20.0%
50<= <60	1354	20.1%
60<=	1344	20.0%
Sex		
Male	3345	49.8%
Female	3377	50.2%
Region		
Hokkaido/Tohoku	693	10.3%
Kanto	2687	40.0%
Chubu	999	14.9%
Kansai	1286	19.1%
Chugoku	340	5.1%
Shikoku	183	2.7%
Kyushu	534	7.9%
Household income (JPY 10,000)		
<100	210	3.1%
100<= <200	382	5.7%
200<= <400	1605	23.9%
400<= <600	1830	27.2%
600<= <1000	1896	28.2%
1000<= <1500	574	8.5%
1500<= <2000	125	1.9%
<2000	100	1.5%
Employment		
Full-time worker	3055	45.5%
Part-time worker	1082	16.1%
Self employment	545	8.1%