

201224035A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 昌和

平成 25 年(2013)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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 昌和

平成25年（2013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. 糖尿病網膜症を対象とした成人眼検診プログラムの臨床疫学、  
医療経済学的評価

福原 俊一

研究協力者:川崎 良

2. 加齢性黄斑変性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

村上 晶

研究協力者:田村 寛、後藤 励

3. 地域住民を対象としたコホート研究

平塚 義宗

研究協力者:小野 浩一

## 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

### 研究分担者

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 上席主任研究員

村上 晶 順天堂大学医学部眼科学 教授

### 研究協力者

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 京都大学医学部附属病院診療報酬センター・眼科 助教

後藤 励 京都大学白眉センター・経済学研究科 准教授

中野 匡 慈恵会医科大学眼科学 講師

川崎 良 山形大学医学部 公衆衛生学講座 助教

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

### 研究要旨

病的近視を対象とした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、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病的近視について検討した。さらにこれまでに個別に検討してきた視覚障害の主要原因疾患である5疾患（白内障、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、変性近視）を成人眼検診でスクリーニングする場合を統合モデルとし、その医学的効果、費用対効果について検討した。

病的近視では、眼検診介入によって24%の失明予防効果が示されたが、ICERは1,024万円/QALYとWTPを上回る数値となり病的近視への検診介入が費用対効果に優れていない

ことが示された。リスク群として高度近視者のみを対象としてスクリーニングする場合には、ICERは500万円/QALY程度にまで低下した。

統合モデルではICERが108万円/QALYから168万円/QALY程度となり、WTP（500万円/QALY）を下回る値をとり費用対効果に優れること、40歳以上の失明率が36.4%減少し、失明予防効果が大きいことが示された。費用効果と失明予防の観点から最適な検診プログラムは、40歳から開始し、70歳以降まで5年に1度よりも頻回に行うとよいことが示された。モデルに関与するパラメータ数は非常に多いが、それらの不確実性を考慮しても成人眼検診の有用性は支持された。

以上から、成人を対象とした眼検診プログラムは費用対効果に優れ、失明者減少効果も大きいことが示された。成人眼検診プログラムは今後の視覚障害対策に組み込まれていくべき重要課題であると考えられた。

#### A. 研究目的

本年度はまず、病的近視を対象とした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、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病的近視について検討した。

さらにこれまでに個別に検討してきた視覚障害の原因疾患である5つの疾患（白内障、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、変性近視）を成人眼検診で1度にスクリーニングする場合（統合モデル）の費用対効果についても検討した。現実の成人眼検診においては視覚障害の主要原因疾患をほぼ同じ検査内容でスクリーニングできると考えられるため、統合モデルの評価は成人眼検診プログラム全体の評価に相当するものである。

#### B. 研究方法

##### 病的近視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。

マルコフモデルは検診群と非検診群で同様で、状態は正常、高度近視（屈折-6D未満/より強いVA:  $\geq 1.0$ ）、病的近視、失明、死亡の5つを想定した。病的近視は近視性黄斑症、分離症、視神経症の3種類が高度近視から発症するとして、良い眼の視力・視野によって失明を含め5段階のstateを設定した。近視性黄斑症は mild(VA: 0.8-1.0)、moderate(VA: 0.4-0.7)、severe1(VA: 0.2-0.3、CNV発症)、severe2(VA: 0.1、CNVの治療効果なし)、失明(VA:  $<0.1$ )、分離症では mild(VA: 0.8-1.0)、moderate(VA: 0.4-0.7)、severe1(VA: 0.2-0.3、中心窩分離発症)、severe2(VA: 0.1、黄斑円孔を伴った網膜剥離発症)、失明(VA:  $<0.1$ )、視神経症は mild( $-6\text{dB} \leq \text{MD} < 0\text{dB}$ )、moderate( $-12\text{dB} \leq \text{MD} < -6\text{dB}$ )、severe1( $-20\text{dB} < \text{MD} < -12\text{dB}$ )、severe2( $-25\text{dB} \leq \text{MD} \leq -20\text{dB}$ )、失明( $\text{MD} < -25\text{dB}$ )とした。

医療管理下におかれていない 3 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 歳の集団には屈折の分布に従って -6D 未満の高度近視者（病的近視非罹患患者）とそれ以外の正常者が存在するとした。高度近視者は罹患率に応じて近視性黄斑症、分離症、視神経症のいずれかを発症し、各患者は 1 サイクル (=1 年) 毎に遷移確率または状態に応じた MD スロープ値を加算した MD 値によって状態の悪化・維持が決定するとした。2 眼目に発症する病的近視の病型は 1 眼目と同じと仮定した。非検診群の疾患発見の契機は、偶然受診と重症化受診の 2 種類で、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病的近視とは関連のない眼疾患により眼科を受診して発見されることを想定し、重症化受診では自覚症状により眼科を受診すると設定した。重症化受診は近視性黄斑症では片眼または両眼での CNV 発症 (severe1)、分離症では片眼または両眼で黄斑円孔を伴った網膜剥離発症 (severe2) した場合、視神経症では良い眼の視野が -20dB 以下 (severe2) 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 歳までとした。発見された患者は医療管理下におかれ、各状態に適した治療が実施されるとした。近視性黄斑症では CNV 発症前 (moderate) まで、分離症では中心窩分離の発症前 (moderate) まででは定期的な経過観察を

行うとして、視力状態に応じて年 2-3 回の眼科検査を設定した。CNV 発症時 (severe1) は定期的な眼科検診に加えて、硝子体内注射、PDT を実施するとした。分離症において中心窩分離や黄斑円孔を伴った網膜剥離を発症した場合 (severe1,2)、定期的な眼科検診に加えて硝子体手術を実施するとした。視神経症は定期検査に加えて点眼薬が処方され、薬剤の奏功確率によって 1 剤から 3 剤まで点眼薬が増加していくとした。

#### 統合モデルのデザイン

これまで研究班で個別に検討してきた 5 つの疾患（白内障、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、病的近視）それぞれのマルコフモデルを 1 つのマルコフモデルに統合して再モデル化することは複雑であるため困難である。このため統合するにあたって次に示すような単純化を行った。現実では様々な眼疾患の併発が考えられるが、モデルでは白内障とその他 4 つの疾患の重複罹患（白内障と緑内障など）は認めるが、白内障以外の 4 つの疾患間での重複罹患（緑内障と加齢黄斑変性や病的近視と糖尿病網膜症など）は考慮しないとした。重複する疾患は 1 人につき 2 つまでとし、失明の原因となる疾患はいずれか 1 つとした。これまで検討してきた 5 疾患のマルコフモデルでは 1 疾患罹患者と 2 疾患重複罹患者の割合を算出することができないので、各モデルで使用した罹患率を用いて新たに有病割合のマルコフモデルを作成して概算した。有病割合のマルコフモデルは 1 万人を対象に、モデル開始を 40 歳として 90 歳まで行い、ベースケースでは 50 歳開始で 90 歳まで 5 年に 1 回実施するという検診プログラ

ムを用いて各罹患者の割合を見積もった。

また有病割合のマルコフモデルとは別に正常者のみでシミュレーション終了まで眼疾患を発症しないと仮定した1万人のマルコフモデルも作成し、モデル開始を40歳として90歳まで行い、有病割合のマルコフモデルと同様の検診プログラムにおいて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を算出した。費用とQALYは1年当たり3%の割引を適用した。

#### 高度近視モデルパラメータ

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を適用した。

眼検診は屈折と眼底写真によって判定するとした。屈折検査では-6D未満の高度近視すべてを陽性として、病的近視未発症の場合は高リスク群として年1回の経過観察を実施するとした。そのため、屈折検査を含めたスクリーニングの感度・特異度は1とした。

病的近視は高度近視(-6D未満/より強い)のみから発症するとした。近視性黄斑症、視神経症の高度近視からの片眼発症確率は文献から抽出した。分離症は発症確率を算出できるような文献が乏しいが、後部強膜ぶどう腫有病者のうち分離症有病者が10%という報告があるので次式より分離症の罹患率を概算した。

近視性黄斑症の罹患率×10%+視神経症

の罹患率×10%

片眼が発症しており2眼目が未発症の場合、未発症眼は病的近視の高リスク眼として罹患率の増加を検討した。近視性黄斑症では片眼CNV発症以降のもう片眼の近視性黄斑症の発症・進展リスクは5.7倍増加するとした。視神経症発症眼と未発症眼、分離症発症眼と未発症眼では未発症眼の発症リスクの文献はなかったが、発症リスクが高くなると考えられるので、近視性黄斑症の発症・進展リスクの数値を用いた。

眼疾患発見を目的とした成人眼検診は例が少なく、検診・精密検査受診率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、モデルでは老視有病者または病的近視の進行により状態悪化した場合、一定確率で眼科を受診するとした。日本の老視有病率は40歳以上において43.8%との報告があるので、老視罹患率は年間3%と見積もった。この内矯正のために20%が眼科を受診して病的近視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 mild と moderate では老視罹患初年度のみ、severe1 では老視罹患初年度と状態変化2年目までで、視神経症の severe1 のみで老視非罹患でも状態変化初年度は適用するとした。

病的近視初期の状態は患者が自覚できるような症状が乏しいため、治療継続の動機が薄く、治療からの脱落があることが知られている。本モデルでは病的近視リスク群の高度近視もスクリーニングで陽性となり経過観察が行われるとしているので、この段階での脱落は特に多いことが予測される。



そのため高度近視の経過観察群では年 50% の脱落を設定し、それ以外の状態では 5% の脱落を想定した。ただし近視性黄斑症では良い眼が moderate 以上の悪化、または悪い眼が CNV 発症以降(severe1)、分離症では片眼または両眼手術後、視神経症では悪い眼が-20dB 以上の悪化状態となった場合脱落は想定しないとした。また重症化受診で発見された場合も脱落は考慮しないこととした。

病的近視の各症状における状態の進展は、文献から抽出した遷移確率によって決定した。ただし視神経症では MD スロープ値を前サイクルの MD 値に加えることで MD 値を算出し、その MD と各 stage の MD 値の区分によって維持・進展を決定した。MD スロープ値は近視性視神経症の文献が乏しいため、緑内障のデータから抽出し、視神経症発症当初の MD 値は-3dB とした。

近視性黄斑症では CNV 発症以前 (mild, moderate) は経過観察のみとして定期的な眼科検診を想定した。CNV を発症した場合 (severe1)、1 年間の硝子体内注射が行われるとした。硝子体内注射が奏効しない (血管造影で dye leakage) 場合、PDT が 1 回施行されるとした。CNV は発症場所によって予後が異なるため、中心窩下で生じた場合と傍中心窩の場合とを区別した。中心窩下 CNV は CNV 発症のうち 8 割とした。硝子体内注射または PDT が奏効し、CNV が完全に消失した場合、中心窩下 CNV では moderate へ、傍中心窩では高度近視群 (VA:  $\geq 1.0$ ) に移行し、この状態を維持するとした。治療は奏効したが CNV が消失しない場合、治療後に ChRA の進展により状態が悪化するとした。硝子体内注射や PDT も奏功

しなかった場合は severe2 (CNV 治療効果なしという状態) に進行し、ChRA 進展率に従い失明に向かうとした。

分離症の治療では、severe1 (中心窩分離) または severe2 (黄斑円孔を伴った網膜剥離) に進展するまでは年 2-3 回の経過観察のみとした。状態が Severe まで進展した場合は硝子体茎頭微鏡下離断術 (severe1) や増殖硝子体網膜症手術 (severe2) を実施するとし、各状態での術後視力を文献から抽出し、術後予後を決定した。術後 1 年以内に黄斑円孔が閉塞しない場合、再手術を想定した。

視神経症は定期検査時に点眼薬が処方され、薬剤の奏功確率によって 1 剤から 3 剤まで点眼薬が増加するとした。視神経症では視野悪化の緩やかな非進行群と進行の速い進行群の 2 つに分類して検討し、進行群では点眼薬が奏効した場合、MD スロープ値が減少し、それにより進展が減速するとした。点眼薬が奏効しない場合の MD スロープ値は自然予後の値を用いた。非進行群では点眼薬の奏効にかかわらず、自然予後の MD スロープ値を維持すると仮定した。点眼薬 3 剤でも非奏効になった場合は 3 剤の処方を維持したまま視野悪化は自然予後に従うとした。ただし 3 剤目の処方を受けてから 5 年までの間に脱落や非奏効にならなかった場合、その後の薬剤治療は常に奏効するとした。

モデルで使用した費用は直接医療費とした。検診費用や病的近視と確定するための精密検査費用、進行状態における年間検査費用、各種治療費用はレセプトデータをもとに専門家の見積もりを使用した。

正常者の効用値は 1、高度近視では 0.98

とした。病的近視の効用値はデータが乏しいため近視性黄斑症と分離症の効用値は AMD の視力別 TTO データを用いた。視神経症の効用値は緑内障の効用値を用いた。ただし-20dB 以下と-25dB 未満 (=失明) は抽出できなかったため、AMD データと白内障患者を対象とした QOL 研究のデータをそれぞれ用いた。病的近視の各状態と効用値の割り振りを表 1 に示す。

効用値は視力の良い方の眼で対応させた。ただし、良い眼と悪い眼に視力差 (視野状態の差) が生じる場合は得られる効用値が 20%減少するとした。

#### 統合モデルパラメータ

使用したすべてのパラメータは 5 つの疾患のマルコフモデルで使用したパラメータを使用した。

#### 病的近視の費用効用分析

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。

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

またマルコフコホート分析を行って年齢別の失明率の変遷を見積もった。

最適な検診プログラムを得るために、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 One-way

sensitive analysis (One-way SA)を行った。パラメータの取りうる値は表 1 に示した。またパラメータや 3 万人の各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 3 万人の結果を算出した。

#### 統合モデルの費用効用分析

統合モデルでは 5 つの疾患それぞれのマルコフモデルから算出されたベースケースや検診プログラム、one-way SA、PSA の各計算結果の費用・効用をもとに 1 疾患あたりの費用の増加分と効用の減少分を見積もり、有病率のマルコフモデルから概算した各疾患の割合をかけることで一人あたりの費用・効用を検診群と非検診群のそれぞれで算出し、ICER の見積もりを行った。概算に用いた式を以下に示す。計算に用いた費用と効用はすべて一人あたりの値とした。

1 疾患あたりの費用の増加分の式 (検診群)

(疾患 A モデルでの検診群費用 - 正常者費用) ÷ 疾患 A モデルでの疾患 A の罹患割合

1 疾患あたりの費用の増加分の式 (非検診群)

疾患 A モデルでの非検診群費用 ÷ 疾患 A モデルでの疾患 A の罹患割合

1 疾患あたりの効用の減少分

(正常者効用値 - 疾患 A モデルでの検診群 or 非検診群効用値) ÷ 疾患 A モデルでの疾患 A の罹患割合

統合モデルでの 1 人あたりの費用 (検診群)

正常者費用 + 疾患 A の有病割合 × 疾患 A の費用増加分 + 疾患 A と B 重複罹患の有病

割合×(疾患 A の費用増加分+疾患 B の費用増加分)

統合モデルでの 1 人あたりの費用 (非検診群)

疾患 A の有病割合×疾患 A の費用増加分+疾患 A と B 重複罹患の有病割合×(疾患 A の費用増加分+疾患 B の費用増加分)  
統合モデルでの 1 人あたりの効用

正常者効用値-疾患 A の有病割合×疾患 A の効用減少分-疾患 A と B 重複罹患の有病割合×(疾患 A の効用減少分 or 疾患 B の効用減少分)

正常者費用と効用は 50 年のシミュレーション期間中に眼疾患を全く発症しなかった場合の値で、正常者効用が 1 つの値なのに対して、正常者費用には各モデルでの精密検査費用と特異度の違いにより 4 パターンあり、ICER の算出ではその中で一番値の大きいもの(normal cost high)と小さいもの(normal cost low)を利用した 2 ケースを計算した。

重複疾患の場合の費用の増加や効用値の減少分は実際に重複モデルを構築しなければ詳細な値はわからないが、既存の 1 疾患モデルの値から近似できると仮定すると、費用増加分は 2 つの疾患の費用増加分の加算、効用の減少分は 2 つの疾患の効用減少分のうちのどちらかと考えられる。そこで効用の減少分については減少分が大きい疾患の値を利用する場合(utility high)と、逆に小さい減少分(utility low)を利用する場合、2 つの平均値を利用する場合(utility average)の 3 パターンを検討し、それぞれにおいて ICER の算出をおこなった。以上から ICER は 1 つのパラメータセットにつき 6 つを見

積もった。

統合モデルにおいて失明原因の疾患は 1 つと仮定しているため、年齢別失明率は既存の 1 疾患モデルのマルコフコホート分析の結果を加算して算出した。

最適な検診プログラムを得るために、既存の 1 疾患モデルの検診プログラムの計算結果と有病率モデルと正常者モデルで検診開始年齢、検診終了年齢、検診間隔を表 1 に示した範囲で動かした結果を用いて、ICER と失明者数を算出した。

ベースケース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 One-way SA を行った。パラメータの取りうる値は 1 疾患モデルで利用した値を用いて、1 疾患モデルの One-way SA データと有病率モデル、正常者モデルで新たに算出した値を用いて ICER を算出した。また検診受診率と精密検査受診率では同様の方法で Two-way SA も行った。

パラメータや各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。使用する確率分布はすべて 1 疾患モデルで利用したもので、1 疾患モデルでの PSA データと、有病率モデルと正常者モデルの PSA データを用いて算出した。使用した PSA データのサンプリングはすべてにおいて 1 万回行った。

完全情報の期待価値(EVPI, 病的近視のみ)

パラメータのもつ不確実性は費用対効果的に最適な strategy を決断させ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)の純便益を算出することができ、EVPI は完全

情報の純便益(NMB)から最適な strategy の純便益を引くことで得られる。

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

前項は  $WTP = \lambda$  においてパラメータセット  $\theta$  で計算される strategy  $a$  の純便益の期待値で、後ろの項は純便益  $B_a$  の最大値を表す。

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

### 病的近視モデル

#### 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。非検診群と検診群を比較した場合、増加費用は 11,781 円で、増加効用は 0.0012 であり、ICER は 10,240,310 円/QALY であった。ICER の上限である willingness to pay (WTP) は日本では 500 万円/QALY といわれているので、病的近視への眼検診介入は費用効果的ではないことが示された。マルコフコホート分析から(年齢別)失明率を比較したところ、検診介入で 23.6%減少することがわかった(図 2)。

#### 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 5,326,111 円/QALY (50,7,60) となり、106,965,120 円/QALY (70,1,90) で最大となった。すべての検診プロ

グラムで非検診群に対する検診群の増分費用と増分効用値は正の値だが ICER が WTP を下回るような検診プログラムはなかった。

### 感度分析

84 個のパラメータにおいて One-way SA を行った。結果を表 3 と図 3 に示す。モデルにおいてもっとも影響の大きいパラメータは視神経症の自然予後(進行群)でその次に影響の大きいものは視神経症の罹患率であった。影響の大きいパラメータの上位 10 位のうち視神経症にかかわるパラメータは 7 つあり、視神経症のモデルに与える影響が大きいことが示された。視神経症以外の上位 10 位に入るパラメータは脱落率と視力差による効用値の減少率、精密検査受診率であった。

表 1 のパラメータの幅で動かした場合に ICER が変化しなかったパラメータは 28 個あり、そのうち 25 個は近視性黄斑症関連のパラメータであった。近視性黄斑症の関連パラメータは全 38 個で 66% がモデルに寄与しないことが示された。

視神経症がベースケース値の約 2 倍となる場合に ICER が WTP 以下になることを除いて、その他のパラメータで ICER が WTP 以下になることはなかった。

PSA から求められた受容性曲線(cost-effectiveness acceptability curve)から、WTP が 500 万円/QALY において検診群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、47.19% となった(図 4, 5)。確率が 50% 以上となるのは WTP が 12,600,000 円となった場合であった。

## 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 44,048 円であった。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 1 年当たり 740 億円と 5 年で 3389 億円であった。

## 統合モデル

### ベースケース分析

ベースケース分析の結果を表 4 に示す。非検診群と検診群を比較した場合、増加費用と増加効用はすべてのケースにおいて正の値であり、ICER が最小値となるのは正常者の検診費用が低値 (normal cost low) と重複疾患時の効用減少分を高値でとる (utility high) 場合で 1,076,282 円/QALY であった。最高値は正常者の検診費用を高く見積もり (normal cost high) 効用減少分を低値でとる (utility low) 場合で 1,676,082 円/QALY となり、検討した 6 つのケースすべてにおいて WTP を下回り、成人眼検診介入が費用対効果に優れることが示された。また年齢別失明率の変遷では 40 歳以上人口において検診介入により失明者が 36.4% 減少することがわかり (図 6)、成人眼検診介入が費用対効果に優れ、大きな失明予防効果も見込めることが示された。

### 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。検診間隔  $m$  は  $m$  年に 1 度の検診を表し

ている。ICER の計算方法にかかわらずすべての検診プログラムで非検診群に対する検診群の増分費用と増分効用値は正の値をとり、WTP を下回る値となった (表 5)。累積失明者数は 1 疾患モデルでの各検診プログラムに対応した数値をそれぞれ加算して見積もり、非検診群に対する検診群での失明者減少率を概算したところ、すべての検診プログラムで失明減少効果が見られ、最大の減少率は (40, 1, 90) で 65.8%、最小は (70, 6, 80) で 3.7% であった。検討した 130 パターンの検診プログラムにおける ICER (normal cost high vs utility high) と失明減少率を検診開始年齢と検診間隔、検診終了年齢のそれぞれの項目においてプロットしたところ、検診開始年齢は 70 歳以外であれば ICER は低く値に差異がないが、失明減少率は 40 歳開始が最も高いため検診の早期開始が重要であることが示された (図 7. a)。検診間隔では検診が頻回となると ICER が高くなるが、失明減少率も増大する傾向が見られた。毎年検診の ICER は WTP 以下なので失明減少率を考慮すると毎年検診が最適だが、この場合極端に ICER が高くなる。40 歳検診開始の 40 パターンで失明減少率のグラフ (図 7. b) を作成すると毎年検診から 4 年に 1 度までは失明減少率にあまり変化が見られないので、ICER とのバランスを考慮すると 4 年に 1 度の検診間隔が妥当だと示された。検診終了年齢は高齢になるに従って ICER は増加するが、失明減少率は年齢による変化があまり見られなかった。40 歳検診開始の 40 パターンに限定すると ICER の傾向は同じだが失明減少率は 60 歳終了が低く、その他はあまり変化が見られないので検診終了年齢の設定は

70歳以降が良いことが分かった(図7.c)。以上から ICER と失明減少率を考慮した場合の最適な検診プログラムは40歳開始、4年に1度、終了は70歳以降であることが示された。

#### 感度分析

既存の1疾患モデルにおいて使用したパラメータ272個についてOne-way SAを行った。結果を表6と図8に示す。すべてのパラメータにおいて増分費用と増分効用は正の値であり、ICERがWTPを上回ることはなくモデルの頑健性が示された。ICERの見積りの違いにかかわらずモデルにおいてもっとも影響の大きいパラメータは偶然受診率であった。検討したパラメータには検診受診率のような各モデルに共通するパラメータと治療費用などの各疾患固有のパラメータがあり、影響の大きいパラメータ上位50項目のうちAMD関連のパラメータが30%から34%を占めており、次に多いのが白内障関連のパラメータで50個のうち28%から32%を占めていた(図9)。一方で共通パラメータや緑内障、糖尿病網膜症、病的近視関連のパラメータの占有率は低かった。ただし共通パラメータや各疾患関連パラメータはその総数がそれぞれ異なるので、各総数で50位に入った個数の割合をそれぞれ算出すると共通パラメータの半数以上が50位以内に入ることが分かった。このことから受診率などの共通パラメータやAMD、白内障関連のパラメータが費用効果分析において重要となることが示唆された。

検診受診率と精密検査受診率のtwo-way SAでは両受診率が高くなると失明減少効果が高く見込まれることが示された(図10)。

ICERは重複疾患時の効用減少分の取り方によって違いが見られたが、検診受診率や精密検査受診率が5%以上であればWTP以下の数値となり、失明減少効果を考慮すると高い受診率が望まれることが示唆された。

PSAから求められた受容性曲線(cost-effectiveness acceptability curve)から、WTPが500万円/QALYにおいて検診群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、58.16%から65.46%となり(図11,12)、パラメータの不確実性を考慮しても検診介入が支持されることが示唆された。また確率が50%以上となるのはWTPが10万円/QALYから18万円/QALYとなった場合であった。

#### D. 考察

##### 病的近視

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課されている。そこでモデルの妥当性を検証するために、報告されているデータ(病的近視有病率、ロービジョン率、失明率)の数値とモデルで算出される非検診群の結果を比較した。

シミュレーション結果から非検診群における40歳以上の病的近視(近視性網膜症)の有病率は2.16%、ロービジョン率は0.224%、失明率は0.042%と見積もられた。

有病率、ロービジョン率、失明率ともに日本眼科医会の研究報告では1.74%、0.23%、0.02%(2007年)なのでモデルの値とほぼ一致する。以上からモデルの非検診群は現行を全く正確にはないが、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、検診介入によって24%の失明予防効果が示されたが、ICER

は WTP を上回る数値となり病的近視への検診介入が費用対効果に優れていないことが示された。大きな要因として本モデルの対象としている人々が高度近視者に限定されていないことがあげられる。モデルでは病的近視は高度近視からのみ発症するとし、また一般に近視の進行は 24-25 歳程度で止まるとされているので、高齢になってもモデル開始時 (40 歳) に入力した数値より高度近視が増加することはない。そのため高度近視でない約 9 割の人は病的近視のスクリーニングを行ってもそのスクリーニング費用は常に無駄になってしまう。この正常者へのスクリーニング費用は検診群の 1 人当たりにかかる費用の 37% を占めており、もしシミュレーションの集団を高度近視のみに限定した場合、ICER は 5,206,692 円へと低下する。しかし病的近視リスク群として高度近視者のみを集めることにスクリーニングが必要となるので、この数値は現実的ではない。

高度近視の人がメガネやコンタクトレンズによる矯正を行っていることを利用して、スクリーニングを矯正のために眼科に訪れた時 (矯正時の眼科受診率は年間 30% として計算) に眼底写真・眼底検査を行うとして費用対効果を算出すると、高度近視でない人がスクリーニング対象となることなく ICER は 5,162,436 円と減少する。この方法でのスクリーニング対象の年齢を 40 歳以上から 50 歳以上に変更すると 4,156,686 円、50 歳から 60 歳までとすると 3,228,185 円となり費用対効果に優れることが示され、屈折矯正時の眼科受診でのスクリーニングの有用性が示唆された。

One-way SA では視神経症関連パラメー

タの影響が大きく、一方で近視性黄斑症関連のパラメータはほぼモデルに影響しないことが示された。これは早期発見・早期治療でもっとも効果が大きいのが視神経症であり、近視性黄斑症はその反対であるためだと考えられる。視神経症では検診による早期発見により点眼治療を早く始めることができ、視野悪化のスピードを遅くすることができるため、検診介入は失明者数の減少をもたらす、獲得効用値が多くなる。実際シミュレーションにおいて検診介入により減少する失明者はすべて視神経症であった。近視性黄斑症では近視性 CNV を発症するまでは経過観察で進行を遅らせるための治療はない。またモデルでは近視性 CNV を発症した場合、視力低下が深刻となるため発症者すべてが医療管理下に置かれるものとした。そのため近視性 CNV の治療効果は検診介入の有無にかかわらず一定であり、モデルへの寄与が小さいと考えられる。ただし傍中心窩 CNV では視力の低下が重症でない場合があると考えられるので、重症化受診の対象から除くとすると近視性黄斑症のモデルへの寄与度が上昇すると考えられ、検診介入による費用対効果も変化すると思われる。分離症関連のパラメータもモデルに与える影響が少ないが、これは分離症の発症数が少ないことが大きな要因として考えられる。また現行の 3 万人のシミュレーション人数では分離症由来の失明者が発生しないことから分離症においてシミュレーション人数が十分ではないことが示されている。しかし分離症由来の失明者が出現するのはシミュレーション人数が 100 万人となったときで、計算時間を考慮するとこの人数でのシミュレーションは現実的

ではない。以上から、本モデルには問題点  
がいくつかありさらなる検討が必要なこ  
とが分かった。

PSA の結果から WTP が 500 万円/QALY  
において検診群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47.19%で  
あり、不確実性の影響が大きいことが示唆  
された。

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 500 万円  
/QALY のとき検診群において約 3400 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。

#### 統合モデル

これまで検討してきた 5 つの疾患モデル  
(白内障、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄  
斑変性、病的近視)のデータを使用して、5  
つの疾患が同時に存在する集団における検  
診介入の費用対効果を検討した。各疾患モ  
デルは罹患率や治療方法などを細かく組み  
込んだモデルでこれらを統合して 1 つのモ  
デルを構築することは複雑で困難であるた  
め、シミュレーション期間中に全く疾患に  
罹患しない正常者との比較から各疾患に罹  
患した場合の費用の増加分と効用の減少分  
をそれぞれ算出し、単一疾患罹患、2 疾患  
罹患(重複罹患)を想定して統合モデルに  
おける 1 人当たりの費用と効用を概算した。

問題となるのは重複罹患の場合の費用と  
効用の取り扱いで、費用は 2 疾患の費用増  
加分の単純な足し算としたがこの場合検査

費用などの 2 疾患で共通する部分は過剰に  
見積もることとなる。また 1 疾患が眼科で  
発見された場合もう 1 疾患も自動的に発見  
されると考えられるが、その効果も考慮し  
ていない。そのほかにも実際の重複罹患者  
の効用値や 3 疾患以上の罹患者の割合、特  
定疾患における他疾患の罹患者率の増加など  
の検討すべき課題を簡略化のために考慮し  
なかった。このようにモデルには多くの制  
約が課されているが、妥当性を検証するた  
めに報告されているデータ(失明率)の数  
値とモデルで算出される非検診群の結果を  
比較した。シミュレーション結果から非検  
診群における失明率は 0.215%で、白内障、  
緑内障、糖尿病網膜症、病的近視、加齢黄  
斑変性に起因する失明率は 0.13%と報告さ  
れているのでモデルではやや高い見積もり  
であることが分かった。原因として考えら  
れるのは緑内障での失明の定義で、他疾患  
では視力 0.1 未満を失明と定義するところ  
を緑内障では視力ではなく MD 値が-25dB  
以下を失明と定義した。視力と視野(MD  
値)との明確な関係式は確立していないが、  
MD ≤ -25dB の失明定義は失明者を過剰に  
見積もることが緑内障の 1 疾患モデルでも  
示唆されている。5 疾患のうち緑内障は失  
明原因疾患の 1 位であり、この影響が大き  
く出ることによって文献値よりも高い失明  
率になったものと考えられる。緑内障を除  
く 4 つの疾患での失明率はシミュレーショ  
ンから 0.090%と見積もられ、報告値は  
0.06%なのでだいたい一致する値となり、  
緑内障ではやや過剰に失明者を見積もつて  
いるが、非検診群は現行をほぼ妥当に反映  
していると考えられた。

ベースケース分析では ICER 概算の 6 つ



のケースのすべてにおいて検診介入が 500 万円/QALY を下回る値をとり、費用対効用に優れることが示された。また検診介入によって 40 歳以上の失明率が 36.4%減少し、失明予防効果が大きいことが示された。1 疾患モデルでのベースケース値は白内障が 30 万円/QALY、緑内障が 470 万円/QALY、糖尿病網膜症が 90 万円/QALY、加齢黄斑変性で 2750 万円/QALY、病的近視が 1020 万円/QALY と見積もられており、疾患によって検診介入は費用対効果に優れる場合とそうでない場合があることが示された。これらの疾患のうち最も有病率が高いのが白内障で 40 歳以上の 30%程度、次が糖尿病網膜症と緑内障で約 5%、加齢黄斑変性と病的近視は 1%程度であることが知られている。有病率の低さは検診の費用対効果を悪化させる要因の 1 つとして考えられるが、検診の対象疾患を複数にすることによって病的近視や加齢黄斑変性などの有病者が少ない疾患への検診介入が費用対効果に優れるものとなることが示された。

検診介入による 40 歳以上の失明減少率は各疾患モデルで白内障が 24%、緑内障が 45%、糖尿病網膜症が 16%、加齢黄斑変性が 41%、病的近視が 24%となっており、それぞれの疾患で検診介入による失明者の減少効果が見込めることが示されている。現行では糖尿病網膜症には糖尿病患者への眼底スクリーニングや特定健診での追加検査としての眼底写真撮影があるので検診介入による減少率がやや低くなつたと考えられるが、その他の疾患では減少率が大きく、統合モデルにおいて失明減少率への各疾患の寄与率はそれぞれ 1.1%、71%、5.4%、13%、9.8%となっており、病的近視と加齢黄斑変

性の 2 つの低い有病率の疾患を検診対象疾患として組み込むことの重要性が示された。

最適な検診プログラムの検討では検診開始・終了年齢と検診間隔を変動させて 130 パターンの見積もりを行ったところ、どのプログラムでも費用対効果に優れ、失明予防効果が得られるが、40 歳に検診を開始して、5 年に 1 度よりは頻回に 70 歳以降まで検診を定期的に行うと最適であることが示唆された。特に検診開始年齢は 40 歳から 60 歳までは ICER の変動はないが失明予防効果は開始年齢が高齢になるに従って減少していくので、早期検診の重要性が示された。

感度分析ではすべてのパラメータの変動値において ICER は WTP を下回りモデルの頑健性が示された。最も影響の大きいパラメータは偶然受診率であったが、モデルでの偶然受診は自覚症状のない患者が 5 疾患と関連のない眼疾患により眼科を受診することで失明に至る眼疾患が発見されることを想定しており、5 疾患と関連のない眼疾患の有病率を見積もることは困難なので、この受診率を老視による眼鏡作製のための受診と仮定して設定した。そのため自主的な眼科受診が増加すれば検診介入の費用対効果が悪くなるのは自明であり、妥当な結果だと考えられる。また各疾患固有のパラメータのうち加齢黄斑変性と白内障関連のパラメータの影響が大きいことが示されたが、加齢黄斑変性は疾患固有の費用増加分が検診介入において著しく増加するので費用面での寄与が他疾患よりも大きいことが考えられ、白内障は有病率の高さと費用対効果が圧倒的に優れることに起因すると考えられる。

Two-way SA の検討から検診の受診率と検診で陽性になった場合のその後の眼科受診率（精密検査受診率）は5%を下回ると検診介入の費用対効果が悪くなり、受診率の増加は失明減少率の増加との関連性が高いことが示された。現在成人眼検診を導入している自治体は全国で2%弱であり、そのうち公表されている受診率では数%というところも見受けられる。眼検診を費用効果的にするには受診率の増加が必須であることがシミュレーションから明らかとなり、眼検診の導入・実施に際しては受診促進が重要な課題であることが示唆された。

PSA から求められた受容性曲線 (cost-effectiveness acceptability curve) から、WTP が500万円/QALYにおいて検診群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、58.16%から65.46%となり (図11, 12)、パラメータの不確実性を考慮しても検診介入が支持されることが示唆された。

#### E. 結論

病的近視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、検診介入により失明予防効果が見込めるが費用対効果にはあまり優れないことが示唆された。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、今後病的近視に関する更なる知見の蓄積が望まれる。

失明原因の上位5疾患（白内障、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、病的近視）を1つの成人眼検診でスクリーニングした

場合をこれまで疾患ごとに行ってきたモデルの計算値を基に概算したところ、検診介入は費用対効果に優れ、また失明予防効果が見込めることが示唆された。費用効果と失明予防の観点から最適な検診プログラムは、40歳の早期から開始し、70歳以降まで5年に1度よりも頻回に行うとよいことが示された。また検診受診率は低下すると検診の費用対効果が悪化するため受診率向上のための働きかけが重要であることが示された。モデルに関与するパラメータ数は非常に多いが、それらの不確実性を考慮しても分析結果に大きな影響を与えないことが分かった。

以上から、成人を対象とした眼検診プログラムは費用対効果に優れ、失明者減少効果も大きいことが示された。成人眼検診プログラムは今後の視覚障害対策に組み込まれていくべき重要課題であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 村上晶、山岸直矢、平塚義宗、山田昌和、櫻井充. これからの医療政策と眼科の評価. 日眼会誌 116(8):833-837, 2012
2. 山田昌和、阿久根陽子、平塚義宗. 成人眼検診プログラムの効用分析. 日本の眼科 83(8):1042-1048, 2012
3. 川島素子、阿久根陽子、山田昌和. 公的な成人眼検診の実施状況. 日本の眼科 83(8):1036-1040, 2012
4. 山田昌和. 高齢社会における視覚障害

とその予防. 高齢者の視覚障害とその  
ケア. 小口芳久編、37-45、長寿科学振  
興財団、2012

5. 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(3):293-298.
6. 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*. 2012 ;29:339-49.
7. Mizuno Y, Yamada M, Shigeyasu C, The Dry Eye Survey Group of National Hospital Organization of Japan. Annual Direct Cost of Dry Eye in Japan. *J Clin Ophthalmol* 6:755-760, 2012
8. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of Functioning Human Corneal Endothelial Cell Line with High Growth Potential. *PLoS ONE* 2012;7:e29677.
9. Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu C. Impact of dry eye on work productivity. *Clin Econom Outcome Res* 4:307-312, 2012
10. Kaido M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, Shimazaki J, Tagawa Y, Hara Y, Chikama T, Tsubota K. The relationship between visual performance and clinical ocular manifestations in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 154:499-511, 2012

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
<b>初期状態</b>				
40 歳	正常	96.37%	-	-
	高度近視 (屈折-6D より強い)	3.63%	2.99% - 4.27%	Triangular
<b>モデル終了年齢</b>				
		90 歳	-	-
<b>検診開始年齢</b>				
		50 歳	40、50、60、70 歳	-
<b>検診終了年齢</b>				
		90 歳	60、70、80、90 歳	-
<b>検診間隔</b>				
		5 年	1-10 年	-
<b>遷移確率</b>				
近視性黄斑症	M1 to M3	1.13%	0% - 2.38%	Triangular
	M3 to M4	2.48%	1.04% - 3.92%	Triangular
	M4 to M5	2.04%	0% - 6.42%	Triangular
分離症	M1 to mild	0.24%	0.12% - 0.47%	-
	Mild to moderate	29.70%	1.38% - 58.02%	-
	Moderate to severe1	29.70%	1.38% - 58.02%	-
	Severe1 to severe2	29.70%	1.38% - 58.02%	-
視神経症	M1 to mild	1.21%	0.24% - 2.18%	-
	進行群の割合	71.7%	63.6% - 79.7%	Triangular
<b>発症時 MD 値</b>				
		-3dB	0 - -8dB	Triangular
MD slope	進行群	-0.9dB/year	-0.5 - -1.48	Triangular
	非進行群	-0.14dB/year	-0.02 - -0.26	Triangular
<b>Fellow_eye risk</b>				
		5.7 倍	1-10	Triangular
<b>死亡率</b>		2009 年死亡率		