

(Low VA)、(1・2) 失明 Blindness、(1・3) 死亡 Death の1・3パターンを想定した。モデル開始時(40歳)の仮想コホートには有病率に従った糖尿病罹患患者(IGT含む)と単純網膜症罹患患者が存在するとした。40歳時点での糖尿病罹患患者は医療管理下に置かれている者とそうでない者を想定し、IGTと単純網膜症罹患患者は全員が医療管理下に置かれていないと仮定した。コホートは罹患率に応じて糖尿病とそれに続く糖尿病網膜症を発症し、各患者は1サイクル毎に遷移確率に従って状態の悪化・維持が決定する。非検診群の疾患発見の契機は、糖尿病合併症のスクリーニングの一環としての眼科検診、特定検診での眼底写真撮影、偶然受診と重症化受診の4種類があり、検診群ではこれらに検診受診を追加した5種類の受診方法を設定した。糖尿病合併症スクリーニングは糖尿病の治療を受けている者が1年に1度眼科を受診することを想定した。糖尿病は特定検診によって発見されるとした。特定検診時の眼底写真は、前年度特定検診で糖尿病と診断された場合、特定検診に追加して眼底写真撮影が行われることとした。偶然受診は、自覚症状のない患者が糖尿病網膜症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た。具体的には老視罹患当初または状態悪化当初に一定の割合で眼科を受診するとした。重症化受診では視力が0.2未満になった場合、自覚症状により眼科を受診すると設定した。視力0.2未満はhigh-risk PDRとCSME(Low VA)が該当するとした。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、検診終了はサイクルエンドである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。NPDR、Severe NPDRは定期的な経過観察を行うとして、それぞれ年1回、年3回の眼科検査を設定した。PDRとhigh-risk PDRでは定期的な眼科検診に加えて汎網膜レーザー光凝固pan retinal laser photocoagulationや増殖硝子体網膜症手術vitrectomyを実施するとした。CSMEは各状態から罹患率に従って発症し、局所網膜レーザー光凝固focal retinal laser photocoagulationや抗VEGF薬やトリウムシノロンアセトニド等の硝子体内注射vitreal injection(VI)、硝子体茎頭微鏡下離断術vitrectomyが実施されるとした。手術や注射後は合併症や再手術のイベントを各確率に従って検討した。

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疫学研究資料を利用した。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。

検診法の感度と特異度

特定検診での眼底写真によるスクリーニングは一般的に眼科医が写真を判定するのではなく内科医が判読している場合が多いので、本モデルでも眼底写真によるスクリーニングは内科医が判定を行うとした。しかしこのような検診は事後評価が報告されることが稀で、内科医が判定する場合の感度・特異度データを得ることが難しい。このため専門家(眼科医)の意見から数値を設定した。眼検診は眼底写真を眼科医が判読することを想定し、感度・特異度は無散

瞳カメラで撮影した眼底写真を判読した場合の値を文献から抽出した。

糖尿病罹患率

糖尿病罹患率は国民健康・栄養調査（厚労省・2009年）より糖尿病が強く疑われる人および糖尿病の可能性を否定できない人の割合より以下の式を用いて算出した。

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

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

使用した糖尿病有病率はHbA1c値5.6%以上のデータを対象としているため、発症者は特定の割合で境界型と糖尿病型に分類した。糖尿病型に分類された場合、糖尿病患者がとりうるHbA1c値の分布に従ってHbA1c値を与えた。境界型の場合はHbA1c値5.8%とした。境界型に分類された者は遷移確率に従って状態維持または糖尿病型・正常に移行するとした。

40歳での糖尿病有病率は算出した罹患率より計算し、糖尿病型と境界型を設定した。糖尿病型の場合糖尿病の治療をすでに受けている者とそうでない者を想定し、境界型は医療管理下に置かれていないとした。

糖尿病網膜症罹患率

糖尿病網膜症の罹患率は久山スタディのデータを用いた。網膜症罹患率は糖尿病罹患期間別から導出される値とHbA1c値別から導かれる値の両方を比較して低値を利用した。

40歳での糖尿病網膜症罹患率は有病率より算出した罹患率より計算し、医療管理下

に置かれていない単純網膜症に該当するとした。

糖尿病が医療管理下に置かれている場合、糖尿病網膜症の発症リスクが低減するとして一定割合を差し引いた値を用いた。

検診受診率

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。

特定検診受診率は毎年厚労省からの報告がありこのデータを使用した。また特定検診で異常を検出した後に医療機関を受診する割合や糖尿病治療を受ける割合、糖尿病合併症スクリーニングの一環としての眼科受診割合は2002年に厚労省が実施した糖尿病実態調査から抽出した。

偶然受診は現状では様々な経緯が考えられるが、モデルでは受診のきっかけとして「老視有病者」または「糖尿病網膜症進行により状態悪化した場合」に一定確率で眼科を受診するとした。日本の老視有病率は40歳以上において43.8%と報告があり、老視罹患率は年間3%と見積もった。このうち、老視の矯正のために20%が眼科を受診して糖尿病網膜症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罹患初年度のみとして、それ以降の偶然受診は設定なしとした。また老視の罹患にかかわらず、状態がPDRやCSME (high VA)に悪化した場合、すなわち「糖尿病網膜症進行により状態悪化した場合」の初年度のみ20%が眼科を受診するとした。

糖尿病網膜症がさらに進行して high-risk

PDR や CSME (low VA)になった場合は100%が眼科を受診し、治療を受けることとした。

脱落

糖尿病や糖尿病網膜症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。本モデルでは糖尿病治療下におかれた糖尿病患者と重症化受診の対象とならない糖尿病網膜症患者のうち年間10%が治療から脱落するとした。脱落した者は各種受診方法によって治療に復帰するとした。

自然予後

糖尿病網膜症の症状の進行は、文献から抽出した遷移確率によって決定した。ただし文献値は対象者の大部分が糖尿病の治療を受けているため、糖尿病医療管理下に置かれている場合はそのまま用いることができるが、自然予後としては低く見積もられている可能性がある。そこで自然予後には糖尿病治療によるリスク低減を考慮して導出した値を用いた。

CSME の発症は糖尿病網膜症の状態に関わりなく発症するとし網膜症の各状態で黄斑浮腫罹患率を適用した。

治療

治療は黄斑浮腫を発症するまたは増殖網膜症になるまでは経過観察のみとして定期的な眼科検診を想定した。黄斑浮腫を発症し、眼科の治療を受けている場合、治療初年度は光凝固単独または光凝固に加え硝子体内注射が行われるとした。初年度に単独

の光凝固の実施があり、治療が奏効した者のうち一定割合が安定化網膜症に移行し、その他は発症前の状態または発症前の状態から進行した状態に戻るとした。治療の奏効は視力 0.5 以上となる割合とした。光凝固が奏効しない場合、次年度光凝固と硝子体内注射の治療を受けるとした。同様に、光凝固と硝子体内注射の治療を受ける場合も治療が奏効した者のうち一定割合が安定化網膜症に移行して、その他は発症前またはそれよりも進行した状態に戻るとした。この場合の治療奏効の目安も視力 0.5 以上となることとした。治療が奏効しなかった場合で黄斑浮腫が進行している場合、硝子体茎頭微鏡下離断術が実施されるとした。手術奏効した場合、安定化網膜症か黄斑浮腫発症前の状態またはそれよりも悪化した状態に移行するとした。治療の合併症は硝子体内注射と硝子体茎頭微鏡下離断術を実施した場合に眼内炎の発症を検討した（治療実施年のみ）。

増殖網膜症まで進展し、眼科の治療を受けている場合、光凝固が実施されるとした。ただし黄斑浮腫を発症している場合には黄斑浮腫の治療を優先して行うとした。光凝固が奏効した場合安定化網膜症に移行し、奏効しなかった場合は手術確率に従って増殖硝子体網膜症手術を行うとした。光凝固の奏効は視力 0.5 以上となった場合とした。手術が奏効した場合、安定化網膜症に移行し、奏効しなかった場合は 3 回まで手術が実施されるとした。治療の合併症は手術実施年での眼内炎と網膜剥離の発症を検討した。

費用

モデルで使用した費用は直接医療費とした。検診費用や糖尿病網膜症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、合併症手術費用は専門家の見積もりを使用した。特定検診受診費用と糖尿病確定の精密検査費用、糖尿病の年間治療費は考慮しないものとした。ただし特定検診追加検査として眼底検査を受ける場合の費用は計算に含めた。

効用値

正常者と糖尿病罹患者の効用値は 1 とした。糖尿病網膜症の効用値は糖尿病による効用値の低下が考慮されているデータが多く、視力を基にしたデータが少ないので、白内障患者を対象とした QOL 研究のデータを用いた。このデータは視力と効用値が結びついているので、糖尿病網膜症の各状態に視力を割り振り、この視力を用いて効用値を導出した (表 2)。ただし視力 0.5 以上の良好な視力の場合、白内障患者のデータでは効用を過小評価している可能性があるため、カナダでの糖尿病網膜症患者に対する QOL 研究データを用いた。

費用効果分析

ベースケース分析

二つの strategy 間の費用対効果を比較するため増分費用対効果 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) を算出した。ICER は以下の式を用いて算出した。

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

検診プログラム

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 を算出した。

感度分析 Sensitivity analysis

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。感度分析を行うにあたってパラメータの取りうる値は表 1 に示した。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 を行って、受診率と Incremental Net Monetary Benefit (INMB) の関係性を検討した。パラメータや仮想コホート中の個人のアウトカム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 5 万人の仮想コホートのアウトカムを算出した。

完全情報の期待価値 (EVPI)

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 θ 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

ベースケース分析

ベースケース分析の結果を表 3 に示す。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、5 万人のシミュレーションにおいて糖尿病網膜症の罹患者数は 5324 人であり、そのうち検診を行うことによって確定される糖尿病網膜症患者が非検診群の 4398 人から検診群の 4781 人へ 383 人 (+7.2%) 増加し、また確定契機の 27.2% (1301 人) が検診によるものとなった。重症化してからの受診は 259 人 (5.89%) から 136 人 (2.84%) へと半減し失明者数は 47 人から 41 人へ 12.8% 減少した (表 3, 図 2)。

非検診群と検診群を比較した場合、増加費用は 5,147 円で、増加効用は 0.0054 であり、ICER は 944,981 円/QALY であった (表 5)。ICER の上限の目安である willingness to pay (WTP) は日本では 500 万円/QALY といわれているので、本モデルにおける検診は十分に費用効果的であることが示された。

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 は検診群で最小値

-50,041,774 円/QALY (50,460) となり、79,537,292 円/QALY (40,980) で最大となった。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は正の値だが、検診プログラムによっては増分効用が負の値を取り ICER が負となる場合がある。検討した全 130 件のプログラムを累積失明者数が非検診群の人数未満で ICER が 500 万円/QALY を下回るプログラム (70 件)、累積失明者数が非検診群の人数以上で ICER は WTP 以下 (40 件)、ICER > WTP (15 件)、ICER < 0 (5 件) の 4 つのパターンに分類して検診開始年齢と検診終了年齢、検診間隔の傾向をそれぞれ調べたところ、 $0 < \text{ICER} \leq \text{WTP}$ とするには検診開始年齢の設定を 50 歳から 60 歳とし、検診終了を 80 歳くらいに設定した方がいいことが示された。また累積失明者数を非検診群よりも低くするためには検診間隔を短くすることが必要であることがわかった (図 3)。

感度分析

87 個のパラメータにおいて One-way SA を行った。結果を図 4 と表 6 に示す。ICER は非検診群をベースとして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糖尿病医療管理下での網膜症発症・進行リスクの低下で、次に影響の大きいものは眼検診での精密検査受診率であった。すべてのパラメータにおいて増分費用や増分効用が負の値をとることはなく、また最も大きな影響をもたらす糖尿病医療管理下での網膜症発症・進行リスクの低下率でも変動の上限が 500 万円/QALY 以内であることが示され、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 Two-way sensitive analysis 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 INMB を計算した。検診受診率と精密検査受診率による INMB の変化をプロットすると、INMB は両受診率が高くなると高値になることが示された(図 5) 検診介入の費用対効果において受診率の増加が重要であることが示唆された。

非検診群において偶然受診率が 20%から 50%に上昇した場合、増分効用は正の値 (0.0030QALY)、増分費用が負の値 (-834.8 円) となり、偶然受診率の向上に必要な費用が十分少ない場合、受診率増加は選択されるべき strategy であることが示された。また脱落率の減少は非検診群において効用を増加させ、費用を減少させるので、偶然受診率の上昇と同様に選択されるべき strategy であることがわかった。

Probabilistic sensitivity analysis, PSA (図 6) から求められた受容性曲線 cost-effectiveness acceptability curve (図 7) から、非検診群に比した際の検診群の 500 万円/QALY での確率は 76.25%、選択確率が 50%以上となる WTP は 200 万円/QALY であった。

完全情報の期待価値 expected value of perfect information

PSA において計算された EVPI は一人当たり 10,173 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 171 億円、5 年で 783 億円であった。

D. 考案と結論

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 (糖尿病網膜症有病率、失明率、年間手術件数) 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 歳以上の糖尿病患者に占める糖尿病網膜症患者の有病率は 20.1%、失明率は 0.0257%、CSME に実施される硝子体茎頭顕微鏡下離断術の年間手術件数は 31,326 件と見積もられ、妥当なシミュレーションが行われていると判断した。すなわち、糖尿病患者に占める糖尿病網膜症患者の有病率のメタアナリシスではアジア人のそれは 19.92%という報告があり、モデルの値とほぼ一致する。失明率も日本眼科医会の研究報告で 0.02% (2007 年) でありモデルの値と一致する。CSME に対して実施される硝子体茎頭顕微鏡下離断術は厚労省の 2010 年社会医療診療行為別調査より概算すると年間 43104 件となり、これも大体一致する。以上からモデルの非検診群は現行の糖尿病網膜症の状態を反映したシミュレーションがなされていると判断した。

ベースケース分析では検診介入による失明者数の低下の効果は累積失明者で 12.8% の減少失明予防という検診の効果が示された。さらに検診介入が 500 万円/QALY を大きく下回る値をとり、今回のモデルに基づく糖尿病網膜症検診プログラムが費用対効用に優れることが示された。

最適な検診プログラムの検討で検診開始・終了年齢と検診間隔を変動させてのべ

130 パターンの計算を行ったところ、ICER は-5000 万円/QALY から 8000 万円/QALY と幅広い値をとり、プログラム選択の重要性が示唆された。ICER が WTP 以下の値となり、かつ失明予防効果が得られるようなプログラムは検診開始年齢の設定を 50 歳から 60 歳とし、検診終了は 80 歳くらいで、検診間隔を 5 年に 1 度を上限としてそれよりも短くすることが必要であることが示された。検診開始年齢が 50 歳から 60 歳と比較的高齢なのは糖尿病網膜症の平均発症年齢がモデルでは 67 歳であることと、非検診群で特定検診による眼底検査を検討した結果だと考えられる。特定検診は 40 歳から 74 歳までが対象で毎年実施されており、眼底検査は前年度の特定検診で血糖、脂質、血圧及び肥満の全てについて、基準値を超えておりかつ、医師が必要と認めた場合実施される。検診開始年齢が高齢になると眼検診による発見者は減少するが、特定検診や糖尿病の合併症スクリーニングによる発見者が増加して減少分を補填していることが示された。ただし血糖とその他の基準値との間の関係性は明確ではないので、モデルでは前年度の特定検診で糖尿病と特定された場合眼底検査を実施するとしている。そのため眼底検査の対象者は過剰に計上されており、この相殺の効果も過大評価している可能性がある。検診終了時期を高齢にし、検診期間を長くしても費用対効果に優れる理由は重症化受診者数が終了年齢と負の相関関係にあるためだと考えられる。そのため検診期間の増加によって費用は増加するが、重症化の予防効果が大きいので費用対効果に優れると考えられる。検診間隔が短い方が優れたプログラムであるという

結果も検診終了年齢同様に早期発見の効果があり、失明者数の減少に寄与するためだと考えられる。

感度分析では糖尿病医療管理下での網膜症発症・進行リスクの低下が最も大きな影響を与えるパラメータであることが示されたが、検討した変動幅では ICER は WTP 以下でありモデルの頑健性が示された。網膜症の発症・進行リスクの低下は血糖コントロールが良好な場合を想定し、感度分析では 0%から 50%までの値を検討した。リスク低下率が小さくなるほど ICER は高値となるが、0%としても 4,078,080 円/QALY と WTP=500 万円/QALY を下回った。日本人の 2 型糖尿病患者で強化療法と従来療法を比較した Kumamoto Study やイギリスの UKPDS では網膜症発症率や進展リスクの低下率は 30%程度であり、ベースケース値とほぼ同値であるが、モデルでの設定は血糖コントロールの有無による網膜症発症・進行リスクの低下率なので実際の数値は不明であり、更なる研究が必要である。ただしリスク低下率が 0%であっても ICER は WTP 以下であるので、検診介入の効果は示された。

眼検診の精密検査受診率は 2 番目に影響の大きいパラメータであり、受診率が低くなると ICER は高値となった。検診受診率と精密検査受診率の Two-way sensitive analysis では両受診率が増加すると INMB 値が高くなることから (図 5)、眼検診実施時には受診率上昇への働きかけが重要な事項であることが示唆された。同様に偶然受診の増加と脱落率の減少は眼検診の実施がない場合に費用対効果の観点からも推進され

るべき課題であることが示唆されたが、このシミュレーションには受診率増加や脱落率減少を実現するための費用は検討されていない。費用対効用の観点から許容される費用の検討は今後の課題となると考えられる。

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用の観点から選択される確率は 76.25% であり、パラメータの不確実性を考慮しても非検診よりも検診介入が支持されることが示唆された。population EVPI は検診群が費用対効果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 783 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さらなる調査・研究は支持されることがわかった。

まとめ

糖尿病網膜症による視覚障害を減少させる目的で眼検診を実施することは、費用効果的であることがマルコフモデルを用いた費用効果分析から示された。費用対効果に優れ、失明予防効果の見込める検診方法は 50-60 歳代で検診を開始し、検診間隔は 5 年に 1 度よりも密に行い、80 歳代まで検診期間を設けるというプログラムであった。パラメータの不確実性は分析の結果あまり大きな影響を与えないことがわかったが、不確実性減少のための更なる調査は費用対効用の観点から許容されることが示唆された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Larizza MF, Fenwick EK, Hodgson LA, Kawasaki R, Audehm R, Wang JJ, Wong TY, Lamoureux EL. Partnering with pathology collection services: A new vision for diabetic retinopathy screening in Australia. Medical Journal of Australia 2013 Feb 4;198(2):97-9.

(2) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). Ophthalmology 2012 Nov 19. doi:pil: S0161-6420(12)00813-5.

(3) Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H, Yamashita H, Katayama S, for the Japan Diabetes Complication Study Group. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study (JDACS). Diabetes Care In press Accepted March 13, 2013.

(4) Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamata C, Tanaka S, Horikawa C,

- Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, Sone H, for the Japan Diabetes Complications Study Group. Fruit Intake and Incident Retinopathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Nutritional Analysis in the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Epidemiology*. 2013 Mar;24(2):204-11.
- (5) Bhargava M, Cheung CY, Sabanayagam C, Kawasaki R, Harper CA, Lamoureux EL, Leng CW, Ee A, Hamzah H, Ho M, Wong W, Wong TY. Accuracy of diabetic retinopathy screening by trained non-physician graders using non-mydriatic fundus camera. *Singapore Med J*. 2012 Nov;53(11):715-9.
- (6) Fenwick E, Rees G, Pesudovs K, Dirani M, Kawasaki R, Wong TY, Lamoureux E. Social and emotional impact of diabetic retinopathy: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40:27-38.
- (7) Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Kawasaki R, Jenkins AJ, Shaw J, Robinson C, Wang JJ. Serum apolipoproteins are associated with systemic and retinal microvascular function in people with diabetes. *Diabetes* 2012;61:1785-1792.
- (8) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group (Includes Kawasaki R). Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2012;35:1150-7.
- (9) Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BEK, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Mohan R, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY, for the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35:556-64.
- (10) Ono R, Higashi T, Takahashi O, Tokuda Y, Shimbo T, Endo T, Hinohara S, Fukui T, Fukuhara S. Sex differences in the change in health-related quality of life associated with low back pain. *Quality of Life Research* 2012; 21: 1705-11.
- (11) Katano S, Nakamura Y, Nakamura A, Suzukamo Y, Murakami Y, Tanaka T, Okayama A, Miura K, Okamura T, Fukuhara S, Ueshima H. Relationship between health-related quality of life and clustering of metabolic syndrome

diagnostic components. Quality of Life Research 2012; 21: 1165-70.

(12) Hayashino Y, Utsugi-Ozaki M, Feldman MD, Fukuhara S. Hope modified the association between distress and incidence of self-perceived medical errors among practicing physicians: prospective cohort study. PLoS One 2012; 7: e35585.

2. 著書

(1) Kawasaki R, Wong TY. Retinal Vascular Imaging for Cardiovascular Risk Prediction. Ed. Yogesan K, Goldschmidt L, Cuadros J. Digital teleretinal Screening. Part 1, Pages 77-89. Springer Berlin Heidelberg, 2012. [ISBN 978-3-642-25810-7]

3. 学会発表

(1) Sugano A, Tanabe Y, Saito K, Homma K, Kawasaki R, Kato T, Kayama T, Yamashita H. 5-year changes in refractive error in the Funagata Study, Japan. ARVO Annual Meeting Fort Lauderdale FL, USA, May 2012.

(2) Ding J, Ikram KM, Xie J, Klein R, Klein B, Cotch MF, Wang JJ, Mitchell P, Witteman J, Vingerling J, Shaw JS, Yamashita H, Kato T, Kawasaki R, Sharrett AR, Wong TY. Retinal vessel caliber and risk of hypertension: a systematic review and individual participant meta-analysis. ARVO Annual Meeting Fort Lauderdale FL, USA, May 2012.

(3) Sasaki M, Kawasaki R, Wong TY, Tsubota K, Ozawa Y. Associations between early signs of age-related macular degeneration (AMD) and the second eye involvement in patients with unilateral AMD. ARVO Annual Meeting Fort Lauderdale FL, USA, May 2012.

(4) Xie J, Selvarajah S, Kawasaki R, Nicolaou TE, Sanmugasundram S, Wang JJ, Wong TY, Lamoureux E. How much does glycated hemoglobin A1c explain the risk of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes? The Diabetes Management Project (DMP). ARVO Annual Meeting Fort Lauderdale FL, USA, May 2012.

(5) Lamoureux EL, Sasongko MB, Blyth N, Wang JJ, MacIsaac R, Kawasaki R, Wong TY. The Relationship of Diabetic Nephropathy to Retinopathy and Macular Edema in Type 2 Diabetes: The Diabetes Management Project. ARVO Annual Meeting Fort Lauderdale FL, USA, May 2012.

(6) Yanagi M, Abbott RD, Takahashi I, Kawasaki R, Yokoyama T, Fujiwara S, Akahoshi M, Neriishi K, Wang JJ, Kiuchi Y. Association between retinal vessel diameter and smoking: Findings from atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, Japan. The 27th Annual Congress of the Asian Pacific Academy of Ophthalmology APAO/SOE Busan 2012

- (7) Kawasaki R, International collaborative meta-studies of diabetic retinopathy: Observational studies. The 18th Annual Congress of the Japanese Society of Ophthalmic Diabetology. Fukuoka, Japan November 2-3, 2012.
- (8) Kawasaki R, Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). The Fukuda Award/Awardee Lecture. Fukuoka, Japan November 2-3, 2012.
- (9) Kawasaki R, Study design in ophthalmologic study: How to report study results. Instruction course, The 66th Congress of Japan Clinical Ophthalmology. Kyoto, Japan. October 25-28, 2012.
- (10) Kawasaki R, Updates in epidemiological studies of diabetic retinopathy. Instruction course, The 66th Congress of Japan Clinical Ophthalmology. Kyoto, Japan. October 25-28, 2012.
- (11) Kawasaki R, Screening for Diabetic Retinopathy: Should now be routinely performed in Asian countries? Controversial issues in ocular epidemiology in Asia. The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress 2012, April 13-16, Busan, Korea.

G. 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 モデルパラメータ

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	88.38%	-	-
	糖尿病 (境界型含む)	11.5%	±50%	Triangular
	非医療管理下の糖尿病患者の割合	60.71%	47.92% -73.51%	Triangular
	糖尿病網膜症	0.122%	±50%	Triangular
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				
糖尿病罹患率 (境界型含む)	40-44	0.78%	±50%	Triangular
	45-54	1.32%	±50%	Triangular
	55-64	1.64%	±50%	Triangular
	65-90	0.44%	±50%	Triangular
糖尿病における境界型の割合	40-49	67.53%	±50%	Triangular
	50-59	64.48%	±50%	Triangular
	60-69	58.87%	±50%	Triangular
	70-90	60.90%	±50%	Triangular
HbA1c 値の分布				
40-49	HbA1c			
	6.1-7.0	75.00%	-	-
	7.0-8.0	17.86%	-	-
	8.0-	7.14%	-	-
糖尿網膜症罹患率				
罹患期間 [年]	1-5	0.98%	±50%	Triangular
	5-10	1.70%	±50%	Triangular
	10-	2.81%	±50%	Triangular
HbA1c [%]	<6.0	0.58%	±50%	Triangular
	6.0-7.0	1.39%	±50%	Triangular
	7.0-8.0	3.15%	±50%	Triangular
	8.0-	6.52%	±50%	Triangular
死亡率				
		2009 年	-	-

自然予後

糖尿病（境界型）→糖尿病（糖尿病型） or 正常	14.4%	8.54% - 20.2%	Triangular	
境界型から移行（糖尿病への移行割合）	46.67%	35.38% - 57.96%	Triangular	
	非血糖管理	血糖管理		
NPDR→Severe NPDR	10.41%	7.29%	6.44% - 8.24%	Triangular
Severe NPDR→PDR	23.69%	16.59%	4.6% - 28.6%	Triangular
PDR→High-risk PDR	24.7%	17.29%	15.06% - 19.52%	Triangular
CSME (High VA)→CSME (Low VA)	34.99%	24.50%	12.4% - 36.5%	Triangular
CSME 罹患率	7.76%	5.43%	0.196% - 10.7%	Triangular
糖尿病治療による網膜症発症と進展リスクの減少率	30%	0% - 50%	Triangular	
Severe NPDR 以上での CSME 罹患の増加率	1 倍	1 倍 - 2 倍	Triangular	

受診率

検診	60.0%	30.0% - 100.0%	Triangular
精密検査	80.0%	30.0% - 100.0%	Triangular
特定検診(糖尿病発見)	41.3%	±50%	Triangular
精密検査(糖尿病)	69.3%	65.7% - 72.9%	Triangular
糖尿病治療を受ける割合	65.7%	61.4% - 70.1%	Triangular
糖尿病医療管理下での眼科検診	37%	18.5% - 55.5%	Triangular
特定検診（眼底写真）	41.3%	±50%	Triangular
精密検査（網膜症）	69.3%	65.7% - 72.9%	Triangular
偶然（検診以外）	20%	10% - 50%	Triangular
老視罹患率	3%	1% - 5%	Triangular
重症化受診			
CSME(Low VA)と high-risk PDR	100.00%	-	-
脱落（糖尿病治療）	10%	0% - 30%	Triangular
脱落（眼科治療）	10%	0% - 30%	Triangular

感度・特異度

検診感度	眼底写真(特定検診:内科医判定)	60%	±50%	Triangular
	眼底写真(眼検診:眼科医判定)	84.5%	60.8% - 95.0%	Triangular
検診特異度	眼底写真(特定検診:内科医判定)	80%	40% - 100%	Triangular
	眼底写真(眼検診:眼科医判定)	96.6%	92.9% - 98.3%	Triangular

費用			
検診費用	3,000 円	±50%	Triangular
特定検診 (眼底検査)	1,000 円	±50%	Triangular
精密検査費用	8,540 円	±50%	Triangular
検査費用 (年間)			
軽度 (視力 \geq 1.0)	6,530 円	±50%	Triangular
中等度 (視力 0.2-1.0)	39,000 円	±50%	Triangular
重度 (視力 0.1-0.2)	103,080 円	±50%	Triangular
安定化網膜症 (視力 \geq 0.5)	6,530 円	±50%	Triangular
安定化網膜症 (視力 $<$ 0.4)	13,000 円	±50%	Triangular
失明 (視力 $<$ 0.1)	6,530 円	±50%	Triangular
網膜光凝固 (特殊)	362,000 円/回	±50%	Triangular
網膜光凝固 (通常)	224,000 円/回	±50%	Triangular
硝子体内注射	11,600 円/回	±50%	Triangular
硝子体茎頭顕微鏡下離断術	799,400 円	±50%	Triangular
増殖硝子体網膜症手術	1,097,200 円	±50%	Triangular
合併症			
眼内炎	2,105,500 円	±50%	Triangular
網膜剥離	1,681,120 円	±50%	Triangular
割引率	3.00%	0.00% - 5.00%	-

治療

単純と非増殖網膜症	経過観察	-	-
黄斑浮腫			
(視力良好/視力不良)	罹患年度		
治療実施確率	1	20% / 100%	-
	2	50% / 100%	-
	4	100%	-
治療初年度に光凝固とそれ以外 の治療を実施する割合	50% / 100%	0% - 100% /-	Triangular
光凝固試行回数 (年間)	2 / 1	1 - 5	Triangular
光凝固奏効確率	23.6% / -	15.66% - 31.54% / -	Triangular
光凝固非奏功確率	16.7% / -	8.72% - 24.68% / -	Triangular
硝子体内注射奏効確率	44.9% / 39.3%	35.93% - 53.87% / 30.77% - 47.90%	Triangular

注射回数(年間)	7 / 10	2 - 12 / 6-12	Triangular
眼内炎発症確率(/回)	0.0101%	0.00% - 0.0241%	Triangular
硝子体内注射非奏効確率(=手術適応)	7.69%	1.22% - 14.18%	Triangular
硝子体手術で失明する確率	6.15% / 6.15%	0.312% - 12.00%	Triangular
眼内炎発症確率	0.0261%	0.00677% - 0.0454%	Triangular
増殖網膜症			
増殖網膜症/増殖網膜症(high-risk)	罹患年度		
治療実施確率	1	20% / 100%	-
	2	50% / 100%	-
	4	100%	-
光凝固奏効確率	84% / 38.46%	75.47% - 92.53% / 19.76% - 57.16%	Triangular
硝子体手術実施確率	6.01% / 23.43%	0.00% - 14.52% / 4.39% - 42.48%	Triangular
	手術回数		
手術奏効確率	1	90% / 80%	80% - 100% / 70% - 100%
	2	80% / 70%	70% - 90% / 60% - 80%
	3	70% / 60%	50% - 80% / 50% - 70%
手術合併症			
眼内炎発症確率	0.0261%	0.007% - 0.045%	Triangular
網膜剥離発症確率	2.63%	0.00% - 6.23%	Triangular

表2 本研究で使用した病期別の視力と効用値、および範囲

効用値	視力	効用値	範囲 (感度分析)	確率分布
正常・糖尿病	≥1.0	1.00	-	-
単純網膜症	≥1.0	0.98	0.96 - 0.99	Triangular
非増殖網膜症	<0.8	0.85	0.82 - 0.89	Triangular
増殖網膜症	<0.4	0.553	0.442 - 0.665	Triangular
増殖網膜症 (high-risk)	<0.2	0.419	0.177 - 0.660	Triangular
黄斑浮腫	<0.4	0.553	0.442 - 0.665	Triangular
黄斑浮腫(low)	<0.2	0.419	0.177 - 0.660	Triangular
安定化網膜症	≥0.5	0.94	0.92 - 0.96	Triangular
安定化網膜症	<0.4	0.553	0.442 - 0.665	Triangular
失明	<0.1	0.350	0.000 - 0.768	Triangular

表3：5万人シミュレーション結果（90歳までの累積）

	(A) 検診群	(B) 非検診群	(A)-(B)
糖尿病網膜症罹患者数	5324人 (100%)	5324人 (100%)	-
確定数	4781人 (89.8%)	4398人 (82.6%)	+383人 (+7.2%)
確定契機			
検診受診	1301人 (27.2%)	-	+1301人 (+27.2%)
糖尿病診療における現行の合併症検診	1690人 (35.3%)	1967人 (44.7%)	-277人 (-9.4%)
特定検診	1202人 (25.1%)	1618人 (36.8%)	-416人 (-11.7%)
偶然受診	452人 (9.45%)	554人 (12.6%)	-102人 (-3.2%)
重症化受診	136人 (2.84%)	259人 (5.89%)	-123人 (-3.0%)
失明者数	41人	47人	-6人
失明率（分母：罹患者）	0.770%	0.883%	-0.113% (-12.8%)
失明率（分母：確定者）	0.858%	1.069%	-0.211% (-19.7%)

表4：5万人シミュレーション結果（40歳以上人口）

	(A)' 検診群	(B)' 非検診群	(A)' - (B)'
糖尿病罹患者数	16,155,385 人	16,155,385 人	-
糖尿病網膜症罹患者数	3,240,182 人 (20.1%)	3,240,182 人 (20.1%)	-
失明者数	14,969 人	17,913 人	-2944 人 (-16.4%)
失明率（分母：40歳以上人口）	0.0215%	0.0257%	-0.0042% (-16.3%)
ロービジョン率（分母：40歳以上人口）	1.57%	1.64%	-0.08% (-4.59%)

表5 ベースケース分析

	費用/円	増分費用/円	効用/QALY	増分効用/ QALY	ICER/円/QALY
検診群	71,539	+5,147	23.4370	+0.0054	944,981
非検診群	66,392	-	23.4316	-	-

表 6 One-way sensitivity analysis (上位 15 項目の抜粋)

	ICER (円/QALY)	
	下限値	上限値
糖尿病治療による網膜症の危険低下	861436.0	4078079.9
眼検診精密検査受診率	811438.4	2517488.6
脱落 (眼科治療)	944980.7	1989356.5
眼検診費用	431930.6	1458030.9
Severe NPDR から PDR への遷移確率	944980.7	1891218.1
特定検診受診率	663741.6	1526220.2
High-risk PDR での光凝固回数	107151.5	944980.7
割引率	555598.3	1346925.2
CSME 罹患率	861106.2	1602679.8
糖尿病罹患率	642753.2	1371809.9
40 歳での糖尿病有病率	620459.2	1306949.7
感度 (眼検診)	812825.0	1437714.5
糖尿病網膜症罹患率 (糖尿病罹患年数)	944980.7	1508483.0
PDR での光凝固回数	944980.7	1491243.3
感度 (特定検診・眼底検査)	650503.8	1132834.3