

201224035B

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 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

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22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 山田 昌和

平成25年（2013年）5月

目次

I. 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業

総合研究報告書

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

成人を対象とした眼検診の効果を臨床疫学、医療経済学の視点から評価することを目的に、1) 全国自治体を対象とした成人眼検診の現状の全国調査、2) 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、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。

全国 1747 自治体を対象とした成人眼検診の実施状況に関するアンケート調査では 1132 自治体 (64.8%) から回答が得られた。広く住民を対象とした独自の眼検診を行っているのは 22 自治体 (1.9%) であり、人間ドック補助などを含めても 42 自治体 (3.7%) に限られていた。

地域住民を対象としたコホート研究では、福島県南会津郡南会津町及び只見町において 3 年間にわたり住民眼検診を実施して 3000 名以上の基本データを構築することができた。失明とロービジョンそれぞれの有病割合は 0.07% (95%CI 0.01-0.24) と 3.95% (3.28-4.70) であり、多くの眼疾患の有病率と網膜血管径に関するベースラインデータが示された。

成人眼検診で失明原因の上位 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) をスクリーニングした場合の医学的効果と費用対効果をマルコフモデルで検討した。ベースケース分析での検診介入の ICER は 107 万-168 万円/QALY と WTP の閾値である 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。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のがよいと考えられた。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。

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

病負担も今後増大すると予想される。

本邦の視覚障害の原因の 1 位は緑内障、2 位が糖尿病網膜症であり、変性近視、加齢黄斑変性、白内障を含めた上位 5 疾患で全体の 75%を占めている。これらの疾患はいずれも好発年齢が中高年以降であり、初期には自覚症状が少なく、徐々に進行する慢性疾患という点で共通している。このうち

手術などの医療介入で明確に視機能が改善するのは白内障だけで、それ以外の疾患では進行抑制、残存した視機能の維持が治療目標となるのが現状である。従って、重篤な視覚障害に至る前に疾病を発見し、治療によって進行を防止、遅延し、QOLの損失を最小限に抑えることが重要となる。今後、増加が予想される視覚障害への対策として、一次予防、二次予防、効果的な医療介入の開発および普及の3者が考えられるが、二次予防である眼検診による早期発見・早期介入が特に重要と考えられる。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) 全国自治体を対象とした成人眼検診の現状の全国調査、2) 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、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。疫学研究や臨床研究で得られた主要眼疾患の有病率、罹患率などのデータを用い、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した。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った。

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。そこで、緑内障、糖尿病網膜症、変性近視、加齢黄斑変性、白内障の5大疾患を対象とし疾患別に検診効果をマルコフモデルにより評価した。マルコフモデルでは、40歳の眼疾患を有さない健常者をスタートラインとして想定し、検診の開始年齢や検診間隔を変化させることで成人眼検診を実施した場合の費用対効用を検討した。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用を検討した。5つの疾患別の検討結果の詳細はこれまでの報告書に既に述べてあり、ここでは5疾患を統合したモデルについて主に述べる。

1：成人眼検診の実施状況に関する全国調査

B. 研究方法

調査の対象は、東京23特別区を含む全国市町村、全1747自治体とした。調査時期は平成23年7月から9月である。

調査方法は、全自治体に成人眼検診に関する調査票を送付し、郵送で回答を回収する方法をとった。調査項目は、成人眼検診実施の有無、実施している自治体ではその実施状況（対象者、対象年齢、実施方法、検査項目など）、事後評価の方法などであり、実施していない自治体には眼検診予定の有無と導入の契機となるものを質問した。（倫理面への配慮）

本調査は個人を対象としたものではなく、

自治体に対する調査票を用いた調査研究である。対象者に対する不利益、危険性はないものと考えられる。

C. 研究結果

全 1747 自治体のうち 1132 自治体から回答が回収され、回答率は 64.8%であった。

このうち成人眼検診実施と回答した自治体は 185 (16.3%) あった。しかし、回答内をみると、特定健診の際にオプションで施行される眼底写真検査を「眼検診」としてしている自治体が 30、眼検診の内容が不明である自治体が 10 あり、特定健診の際に（現行ではオプションになっている）眼底写真検査を受診者全員に行うものが 103 自治体であった（図 1）。特定健診で受診者全員に眼底写真検査を行っている 103 自治体のうち、60 自治体では眼科医が判定を行っていたが、43 自治体では眼科医以外が判定を行っていた。特定健診以外に独自の眼検診の仕組みを施行しているのは、42 自治体（3.7%）であった。

独自の成人眼検診を実施している 42 自治体のうち、20 の自治体では検診希望者に対して受診費用の補助を行う形式を取っていた（人間ドック：11、眼検診：9）。最終的に、住民検診として成人眼検診を実施しているのは 22 自治体（1.9%）であった。22 自治体の地域分布は、東京都：12、愛知県：3、長野県：2、岐阜県：2、石川県：1、香川県：1、福岡県：1 であった。

22 自治体の住民眼検診の内容であるが、多くは全住民を対象としていたが、対象者を国保加入者に限定しているものが 3 自治体であった。検診の場所は、多くは対象者に受診券を配布して眼科医療機関で検査を

実施していたが、集団検診会場を設けて実施している自治体も 3 あった。また、検診の対象年齢は開始年齢、間隔、終了年齢がさまざまに幅が大きかった（図 2）。

眼検診の検査項目として、眼底検査はほぼ全自治体で実施されていたが、細隙灯顕微鏡検査を含む検診は 14 自治体（64%）、視力・屈折検査を含む検診は 9 自治体（41%）にとどまった（図 3）。検診費用（自己負担額）は、無料から 1500 円までの間で、中央値は 500 円であった。

眼検診の事後評価として、受診率は 73%、初回分の評価内容は 86% で把握されていたが、最終的な診断名を把握しているのは 36% にとどまった（図 4）。眼検診の初回評価では、「緑内障の疑い」「白内障の疑い」など確定診断がつかないケースが多数例あるため、実際に医療介入を要したかどうかは正確に把握されていないことになる。統計資料の有無については、受診者数や異常なしの数はほとんどの自治体で資料とされていたが、有所見者の数や発見された疾病の分類については 60% 前後の率であった。事後評価、統計資料の方法が統一されていないため、地域間の比較は困難と思われた。

眼検診を実施していないと回答した 947 の自治体に、実施予定の有無を聞いた設問では、実施予定があると回答したのはわずか 2 自治体であり、どちらとも言えない（58 自治体）を含めても全体の 6% 程度にとどまった（図 5）。

どのような条件が揃えば眼検診が導入されるか、導入の契機について聞いた設問では、法制化が 84%、国からの補助金が 69% と高い数値を示し、やはり国からの働きかけが driven force として必要なようであった。

ただし、医学的な有用性、医療経済学的な有用性という項目でも半数弱が契機となると回答しており、検診の有用性を重視する姿勢も伺うことができた（図6）。

D. 考察

全国 1747 自治体を対象として成人眼検診の実施状況に関するアンケート調査を行った。1132 自治体（64.8%）から回答が得られ、185 自治体（16.3%）が成人眼検診を実施と回答したが、ほとんどは特定健診の際の眼底写真撮影であった。独自の眼検診を行っているのは、人間ドックの受診補助などを含むと 42 自治体（3.7%）、広く住民を対象とした眼検診に限ると 22 自治体（1.9%）となった。

施行されている成人眼検診の内容は、対象や年齢、検査項目などに幅があり、統一されていなかった。また、眼検診の事後評価として、受診率は 73%、初回分の評価内容は 86% で把握されていたが、最終的な診断名を把握しているのは 36% にとどまった。事後評価が受診率と初回分の評価内容による場合、「緑内障の疑い」「白内障の疑い」など確定診断がつかないケースが多数例あるため、実際に医療介入を要したかどうかは正確に把握されないことになる。結果として、有所見者が多くなってしまい、検診の意義について疑問を持つコメントもみられた。また、今回の調査では設問に含まれていないが、受診率は概ね高くないようであった。眼検診が機能するためには、ある程度の受診率が確保されること、事後評価として医療介入が必要な有病者率を把握することが必要と考えられた。

英国やオーストラリアなど、医薬品の認

可や医療介入の保険適応に際して費用対効果のデータを求める国が増加しており、我が国でも検討の俎上に上がるようになってきている。検診に関しても、英国の Health Technology Assessment（HTA）は検診の有用性の基準として以下の 5 つの基準を示している。

1. 対象となる疾患が重要であること
2. 対象疾患の有病率、自然予後がわかっていること
3. 簡便、安全、廉価な検診方法があること
4. 対象疾患に有効な治療法が存在すること
5. 検診の効果と費用対効果が示されていること

特定健診やがん検診など日本の公的検診の多くは、5 番目の基準、検診の効果と費用対効果が不明確なまま施行されているのが現状である。公的な成人眼検診を考える上でも、HTA が示す基準は重要と考えられる。視覚器疾患の検診は、他の検診と同様に 1 から 4 までの基準は満たすと考えられるが、5. 検診の効果と費用対効果については十分な根拠が確立されていない。

成人眼検診を実施していない自治体に、導入の契機となるものを問うたところ、法制化や補助金が高い回答率を示したが、医学的・医療経済学的有用性も重視されていることが明らかとなった。医療資源や保健・医療に投入できる財源は限られており、成人眼検診の効果と費用対効果を担保することは重要な課題と考えられた。

（小括）

全国 1747 自治体を対象とした成人眼検診の実施状況に関するアンケート調査について述べた。1132 自治体（64.8%）から回

答が得られたが、広く住民を対象とした独自の眼検診を行っているのは 22 自治体 (1.9%) であり、人間ドック補助などを含めても 42 自治体 (3.7%) に限られていた。

2 : 地域住民を対象としたコホート研究

B. 研究方法

福島県南会津郡は、面積 2,342mm² で神奈川県とほぼ同じ広さを有する地域であり、総人口は 32,913 人 (男性 15,951 名、女性 16,962 名)、65 歳以上の住民の割合である高齢者率は 33.8% である。山林の面積が 93% であり、すべての地域が豪雪地域、あるいは特別豪雪地域に指定されている山間部である。2007 年 4 月の時点で存在する医療機関は、病院 1 カ所、有床診療所 1 カ所、無床診療所 11 カ所という医療過疎地域でもあり、人口の出入りが少ない。

福島県立医大整形外科講座は、2004 年からこの地域において運動器に関する疫学研究を実施してきた。2008 年から京都大学医学研究科医療疫学分野が研究協力を行い、2009 年から順天堂大学眼科学教室も参画を開始し、この運動器健診の枠組みの中で、眼科検診を実施している。眼科検診は、例年 4 月～6 月に実施される一般住民健診である特定健康診査に合わせて行われる。検診場所は、地区の集会施設や地区の集会施設や公民館などであり、40～82 歳を対象としている。2004 年から実施されている整形外科の疫学調査については既に多くの報告があり、腰部脊柱管狭窄と QOL の関連などが示されている。2009 年から実施されている眼科検診の目的は、視覚障害の主要な原因となる疾患や状態の有病割合や罹患率を

年代別、性別に明かにし、発症に関連する因子を検討することにある。本研究は、福島県立医科大学倫理委員会及び順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

対象は福島県南会津郡に属する南会津町及び只見町に居住し特定健康診査、特定保健指導 (以後、総合健診) を受診した 40 歳～82 歳までの住民であり、調査期間は 2009 年 4 月～6 月、2010 年 4 月～6 月、および 2012 年 4 月～6 月である。研究デザインは前向きコホート研究である。検診内容は視力検査、前眼部病変の有無確認と写真撮影による眼底検査である。失明割合、ロービジョン割合に関しては 2012 年に眼科検診を受診した 3,016 名を対象とした。眼疾患の有無に関しては、2009 年に眼科検診を受診した 3,283 名を対象とした。眼底写真は連結不可能匿名化された状況で、順天堂東京江東高齢者医療センター画像解析室において IVAN ソフトウェアを用いて推定網膜中心動脈径 (Central Retinal Artery Equivalent: CRAE)・推定網膜中心静脈径 (Central Retinal Vein Equivalent: CRVE) を測定し、その比率 (Arterioles-to-Venules Ratio: AVR) を計算した。統計学的独立性を保つため、鮮明な眼底写真が撮影できた 1 眼のみを解析に利用し、解析可能であった 2,974 名を対象に解析を実施した。解析方法は横断的解析であり、統計解析には STATA 12 software (STATA Corp; College Station, TX, USA) を使用した。

(倫理面への配慮)

個人識別情報を含むデータは福島県立医大整形外科学教室において厳重に保管され、解析用データセットは、個人識別情報を含まないデータで作成されている。

本研究は、福島県立医科大学倫理委員会及び順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 結果

1. 失明割合

WHO 定義（よく見える方の眼の現視力が 20/400 以下）による失明割合は 3,016 名中 2 名で 0.07%（95%信頼区間：0.01-0.24）、米国定義（よく見える方の眼の矯正視力が 0.1 以下）では 3,016 名中 3 名で 0.1%（0.02-0.29）であった。

2. ロービジョン割合

WHO 定義（よく見える方の眼の現視力が 20/400 を越えるが 20/60 未満）によるロービジョン割合は 3,016 名中 119 名で 3.95%（3.28-4.70）、米国定義（よく見える方の眼の矯正視力が 0.1 を越えるが 0.5 未満）では 3,016 名中 103 名で 3.42%（2.80-4.13）であった。

3. 眼瞼下垂の有病割合

眼瞼下垂の定義は、眼瞼の下縁が瞳孔にかかっているものとした。対象は眼科検診を受診した 3,283 名。少なくとも片眼に眼瞼下垂を認めた割合は、6.9%（6.1-7.8）、両眼とも眼瞼下垂を認めた割合は 4.9%（4.2-5.7）であった。また、眼瞼の下縁が瞳孔の中心を超えるものの割合は 0.3%であった。一方、少なくとも片眼に皮膚弛緩症を認める割合は 2.1%、両眼にとも認めた割合は 1.8%であった。眼瞼下垂の有病割合は 70 代までは年齢とともに増加する傾向があった。

4. 網膜静脈閉塞症の有病割合

対象は 2009 年に眼底検査を実施したもののうち、読影が可能であった 2,351 名。

全例、網膜中心静脈分枝閉塞症であり、有病割合は 0.6%（0.29-0.91）であった。受診者の年齢、性別、収縮期血圧、拡張期血圧、Body Mass Index（BMI）、高比重リポタンパク（HDL）、低比重リポタンパク（LDL）、中性脂肪（TG）、高血圧の有無、糖尿病の有無、脳血管障害・心疾患の有無、喫煙歴の有無との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

5. 緑内障例の有病割合

視神経乳頭陥凹の状態から判断した緑内障例の有病割合は、4.1%（3.5-4.9）であった。

6. 前房容積の記述統計

対象は 2010 年にペンタカム®（オクルス社）を使用して前眼部検査を実施し、前房容積を測定できた 2,665 名。平均容積は 129.1 ± 35.2 （ mm^3 ）であり、前房深度との間には有意な相関が認められたが（ $r=0.78$, $p<0.0001$ ）、決定係数は 0.61 であった。閉塞隅角と考えられる前房容量が 100mm^3 未満の症例数は 558 例で、20.9%であった。

7. 翼状片の有病割合

少なくとも片眼に翼状片を認めた際の翼状片有病割合は 4.4%（3.6-5.3）で、両眼に翼状片を認めた際の有病割合は 1.6%（1.1-2.1）であった。翼状片の有無と関連因子の影響を調整したロジスティック回帰分析の結果では、年齢においては翼状片を認める群においては片眼、両眼ともにオッズ比が 1.36 倍（1.04-1.78）ならびに 1.78 倍（1.10-2.89）という結果であり、有意な関連が認められた。その他、性別、屋外作業歴、喫煙歴においては有意な関連は認められなかった。屋外作業

歴は 1.22 (0.77-2.28) と 1.43 (0.69-2.94) と増加は示したが有意差はないという結果であった。

8. 推定網膜中心動脈径 (CRAE) の分布

網膜動脈径の代表値である CRAE は平均値が 141.68 μ m、標準偏差 18.5 μ m、中間値 141.48 μ m であった。分布は下図の通り男女ともに正規分布していた (図 7)。また、正規性をみる Quantile-Quantile plot では、各点の並びが一直線上に整列し強い正規性が認められた。

9. 推定網膜静脈径 (CRVE) の分布

網膜静脈径の代表値である CRVE は平均値が 208.58 μ m、標準偏差 26.5 μ m、中間値 207.918 μ m であった (図 8)。分布は下図の通り、男女ともに正規分布していた。正規性をみる Quantile-Quantile plot では、網膜動脈径同様、各点の並びが一直線上に整列し強い正規性が認められた。

10. 網膜動静脈比 (AVR) の割合の分布

網膜動静脈比である AVR は平均値が 0.683、標準偏差 0.08、中間値 0.683 であった (図 9)。分布は下図の通り男女ともに正規分布していた。正規性をみる Quantile-Quantile plot では、各点の並びが一直線上に整列し並び強い正規性が認められた。

以上により CRAE、CRVE、AVR とともに正規分布する変数として扱ってよいことが確認された。

11. 網膜血管径と関連する因子

CRAE は男性群 (1,228 例) の平均が 139.66 \pm 18.7 μ m、女性群 (1,720 例) の平均が 143.09 \pm 18.3 μ m であり、男性群が有意に狭細化していた ($p<0.001$, t-test)。

血管径に対する年齢と性別の交絡関係

をコントロールするために重回帰分析を行った。CRAE に関しては、性別のみ有意に関連し (回帰係数-3.44, $p<0.001$)、年齢の影響を除去した上で男性において動脈径は有意に狭細化していることが分かった。また、CRVE に関しては年齢のみ有意に関連し (回帰係数-0.13, $p=0.009$)、性別の影響を除去した上で、年齢が 1 歳上がると静脈径は 0.13 μ m 狭細化していることが分かった。

12. 推定網膜中心動脈径と推定網膜中心静脈径の関連

図 10 のように男性・女性ともに CRAE と CRVE は相関し (相関係数=0.61)、CRAE が太い人ほど CRVE も太く、逆に CRAE が細い人ほど CRVE も細いという傾向が認められた。

13. 網膜血管径と関連要因

表 1 に示すように高血圧患者では動脈径 (CRAE) が有意に狭細化していることを定量的に確認することができた (高血圧あり 139.60 μ m, 高血圧なし 142.95 μ m)。また、飲酒歴があると、動脈径が有意に細くなっているという傾向が認められた (飲酒歴あり 140.89 μ m, 飲酒歴なし 143.53 μ m)。

D. 考察

2009 年から 2012 年の期間における 3 回の疫学調査の結果によって多くのことが明らかになった。米国基準の失明割合では 0.1% (3 名)、ロービジョン割合は 3.42% (103 名) という結果であり、2006 年に報告された岐阜県多治見市での結果である失明割合 0.14%、ロービジョン割合 0.98% に比べると、ロービジョン割合が高い結果となつて

いる。多治見スタディに比べて住民の平均年齢が高い（本研究 69 歳 vs 多治見 58 歳）ことがその原因と考えられる。南会津町と只見町の年齢構成比は、それぞれ 75 歳以上 22.1%、26.4%、65 歳以上 35.8%、42.2%、15~64 歳 52.8%、47.2%、0~14 歳 11.4%、10.6%となっている（2013 年 1 月）である。一方、全国の年齢構成比は 2010 年の統計で 65 歳以上 22.8%、15~64 歳 63.3%、0~14 歳 13.1%であり、本研究の対象地域である福島県西部は高齢化率が非常に高い地域であるということがわかる。眼疾患は高齢者に発症する割合が高いので、高齢者を対象とする研究を行うにはサンプル数確保のうえでも適した地域といえよう。しかし、研究結果の外的妥当性には注意が必要であり、その評価においては年齢調整等実施する必要がある。

眼瞼下垂は上眼瞼を挙上する眼瞼挙筋や瞼板筋の老化による弛緩で十分な開眼が困難になることである。眼球の後部を支持する脂肪組織の老化性萎縮も伴うことで眼球そのものが後退することも一因となる。加齢性の疾患のため両眼性が多い。一方の皮膚弛緩症は、眼瞼皮膚の老化性変化のために皮膚の緊張が低下し、上眼瞼の皮膚が下方へ垂れ下がる状態であり、垂れ下がった皮膚の下端が、眼瞼の下端を超える場合もある。いずれの状態でも、瞳孔に眼瞼や皮膚の下端がかかれば、暗視感や視力障害を起す。白内障のように老人性の疾患かつ両眼性であるため、今後人口の高齢化に伴いその有病割合は増加することが明らかである。また、美容的な意味においても、治療を希望する人は多い。今回の調査では、有病割合が 7%であることが明らかになっ

た。40 歳以上の 14 人に 1 人が眼瞼下垂であるということであり、今後視覚障害に対する対策を検討していく上で無視できない問題であることが分かった。

網膜静脈閉塞症は、高血圧や動脈硬化などの基礎疾患を有する高齢者に多い眼底出血を来す疾患の代表である。出血領域から網膜中心静脈閉塞症（CRVO）と網膜中心静脈分枝閉塞症（BRVO）に分けられる。九州の久山町研究では、有病割合が 2.1%（BRVO: 2.0%, CRVO: 0.2%）、山形県舟形町では 0.5%と報告されているが、本調査では 0.6%という結果となった。

緑内障は、現在日本の失明原因の首位であり、その有病割合は 40 歳以上の 6%程度である。一般に緑内障のスクリーニングに用いられるのが視神経乳頭陥凹の状態であり、その状態から緑内障が推測されれば、視野検査を実施し確定診断に進む。本調査では、緑内障疑いの有病割合は 4%程度であった。また、前房容量からみた閉塞隅角（前房容量 < 100mm³）の有病割合は 20.9%であった。

翼状片は角膜の 3 時および 9 時の輪部から血管を伴った楔型の隆起した結膜組織が進行性に侵入する疾患である。原因は不明であるが、赤道部で多く極地ではまれなこと、屋外労働者に多く発生するなど、紫外線被曝との関係が強いといわれている。本態は、紫外線のような慢性の刺激に反応した結膜下の線維芽細胞の異常増殖と考えられている。初期は無症状だが、進行すると乱視のために視力が低下する。瞳孔縁にかかれば著明な視力低下を招き、手術が必要となる。また、充血が目立つことで美容的な意味あいからも治療を希望する人は多い。

本研究では、日本の北部における翼状片の有病割合は4.4%であった。翼状片の有病割合については過去に沖縄の久米島における研究が報告されておりその有病割合は31%であった。本研究実施地域(北緯37度)と同様の緯度である南緯37度に存在するオーストラリアのビクトリア地区における有病割合は3%という報告がある。翼状片の有病割合は、年齢に比して高くなり、10歳ごとに1.8倍上昇するが、性別、屋外作業歴、喫煙歴との関連はないという結果であった。

従来の網膜血管変化の評価、すなわちKeith-Wagner分類、Scheie分類等の古典的評価法を用いた眼底評価についてはその限界が指摘されている。例えば、未治療の高血圧症患者の80%以上にはKeith-Wagner分類でのI度以上のなんらかの所見が認められるが、そのうち90%以上がI度かII度の軽症例であったとの報告がある。別の言い方をすれば、未治療の高血圧患者のほとんどが眼底に異常所見を認めるがその大部分は軽症であり、高血圧に伴う重度の変化は現在ではほとんど見られなくなったといえる。従来の網膜血管径の評価は、眼底写真を使用し判定者が主観的に行ってきた。局所性細動脈狭細化や血中反射亢進、動静脈の交叉現象などは、熟練した眼科医師が評価を行うことで「なし / 軽度 / 重症」程度の判定は一定の再現性をもって実現されてきた。しかしながら、そこに主観や判定者の癖がある程度介在していたことは否定できない。さらに再現性や判定者間の一致率が低い場合があること、系統だった指導、訓練、評価がなされていないとの批判もある。

ウィスコンシン大学が Atherosclerosis Risk in Community Study における眼底写真評価のために開発した網膜血管解析ソフト (IVAN ソフトウェア) は、従来主観が介在していた評価を客観的に実施することを可能にした。このソフトの測定方法は、視神経乳頭縁から 0.5~1 視神経乳頭径離れた領域を通過するすべての血管径の計測を行い、それらのデータを基にして理論式を使って推定網膜中心動脈径 (Central Retinal Artery Equivalent: CRAE)、推定網膜中心静脈径 (Central Retinal Vein Equivalent: CRVE) を算出する。また、その比率 (Arterioles-to-Venules Ratio: AVR) も計算可能となる。この方法は一般的な眼底写真を使用でき、測定は半自動で行われるため再現性が高い。現在までに高血圧や網膜細動脈に伴う変化を捉えることが出来るだけでなく、糖尿病や肥満、メタボリックシンドロームとの関わりなど幅広い全身疾患との関連が報告されている。本法により高い再現性をもって網膜血管径の評価が可能となったのである。

今回の研究の結果、CRAE、CRVE、AVR すべてが正規分布する変数として扱うことが可能であるということが確認できた。これは、今後データの統計解析を行う上での制約が減り、パラメトリックな解析方法を使用出来るという点で非常に有利である。

今回の結果では、AVR は平均値が 0.68 という結果であった。一般に正常人網膜動静脈比は 3:2 (AVR にすると 0.67) と言われるが、全く同じ値となった。結果の妥当性の高さを示しているものと考えられる。また、今後 10 年間に冠動脈疾患を発症予測スコアであるフラミンガムスコアと網膜血管

径との関連は認められなかった。

川崎らの報告によると、CRAE と高血圧および血圧値との関係は、高血圧有病者は血圧正常者に比べ CRAE が有意に細く（平均 $3\mu\text{m}$ 、95%信頼区間: $0.6\text{-}5.6\mu\text{m}$ ）、血圧値が 10mmHg 上昇するにつけ CRAE で $2.8\mu\text{m}$ 細くなっていた。また、メタボリック症候群者は非該当者と比べ有意に CRVE が太いことが示されている（平均差: $4.69\mu\text{m}$ 、95%信頼区間: $1.20\text{-}8.19\mu\text{m}$ ）。また、CRVE が約 10%拡張するにつけ肥満である危険が約 40%高まっていた（オッズ比 1.39, 95%信頼区間: $1.13\text{-}1.71$ ）。今後は、これらの影響も含めた関連因子解析を行う必要がある。また、今後、特定健康診査・特定保健指導データ、QOL 関連データ、運動器検診データ等と統合することで網膜血管径と多くの因子との関連を明かにしていきたいと考えている。具体的には、網膜血管径に影響を与える因子解析（横断研究・コホート研究）、メタボリック症候群と網膜静脈閉塞症の関連（横断研究・コホート研究）、網膜血管径と他の全身疾患発症との関連（横断研究・コホート研究）、網膜血管と死亡の関連（コホート研究）などを検討している。

（小括）

3 年間の調査において前眼部・後眼部・視力というベースラインデータの収集を終了することができた。今後は、前向きコホート研究として、種々の眼疾患の発症率やリスク要因についての検討を行っていく予定である。

本コホート研究の意義としては、視覚障害関連では、過去最大規模であること、（眼底検査では、久山スタディ（福岡）1,500 名、

舟形スタディ（山形）1,800 名程度）、現地との協力関係が強固であり、眼科関連の情報だけではなく、今後、特定健診結果や、レセプトを利用した医療費情報、要介護認定情報などを利用したトータルな意味での健康アウトカム情報等、多くの医療情報へのアクセスも可能となっている点が挙げられる。

現在注目されているロコモティブ症候群と視覚障害の関連などについても研究を行っていく予定である。

3：成人眼検診の医学的効果、費用対効果に関する研究（統合モデルによる眼検診全体の評価）

B. 研究方法

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。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。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とその検討結果については各々の詳細を記載した平成 22 年・24 年度の報告書を参照されたい。

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過ぎて困難である。このため統合にあたって以下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。

疾患別モデルの費用効用分析

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。

各疾患別の strategy の費用対効用を評価するために、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、検診間隔を一定の範囲で動かして、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。ま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。

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 つと仮定しているの、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 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。

C. 結果

疾患別の成人眼検診のマルコフモデル分析の概要

表 2 に疾患別の成人眼検診のマルコフモデル分析の結果の概要を示す。医学的効果として失明者の減少効果をみると緑内障で 49%と最大の効果が期待される一方で、白内障に関しては 1%と少なく、現状でも白内障による失明者は少ないこともあり眼検診の効果は小さかった。他の 3 疾患に関しては 13-37%と一定の医学的効果が期待できることが示唆された。一方で、費用対効果の指標である ICER では、白内障が 299,365 円/QALY ときわめて良好な値を示し、糖尿病網膜症も 944,981 円/QALY と良好な値を示す一方で、緑内障は 4,737,785 円/QALY と WTP の閾値ぎりぎり程度の値を示した。また、加齢黄斑変性と変性近視に関しては WTP の閾値を大きく超える結果となり、これらの疾患単独を目標とした眼検診は費用対効果的でないことが示唆された。

各疾患ごとに検診の意義は異なり、また好発年齢や進行速度が異なることから、最適な検診開始年齢、間隔、終了年齢も様々となった。

統合モデルのベースケース分析

ベースケース分析の結果を表 3 に示す。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 11)、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 4)。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12.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12.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12.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5と図13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の見積りも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。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位まで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14)。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15,16)、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

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、 $MD \leq -25dB$ 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っているが、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95万円/QALY、加齢黄斑変性が2,750万円/QALY、病的近視が1,024万円/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