

データセット（本解析で利用したもののみ表示）

### データベース JMDCP

#### P2\_患者情報

加入者ID JMDCが患者ごとに一意に割り付けたコード  
加入者生年月 患者の生年月  
加入者性別 患者の性別（男性、女性）  
離脱年月 当該健保を離脱した年月、在籍中は null  
離脱理由 資格喪失事由

#### P3\_レセプト情報

レセID JMDCがレセプトごとに一意に割り付けたコード  
加入者ID JMDCが患者ごとに一意に割り付けたコード  
レセ種別 レセプトの種類(入院、DPC、入院外、調剤)  
診療年月 診療した年月  
医療施設ID JMDCが医療施設に一意に割り付けたコード  
診療実日数 レセプトに記載のある診療実日数  
総点数 レセプトあたりの医療費（単位：点）

#### P6\_傷病情報

レセID JMDCがレセプトごとに一意に割り付けたコード  
加入者ID JMDCが患者ごとに一意に割り付けたコード  
レセ種別 レセプトの種類(入院、DPC、入院外、調剤)  
診療年月 診療した年月  
医療施設ID JMDCが医療施設に一意に割り付けたコード  
ICD10大分類コード 国際疾病分類の大分類コード  
ICD10大分類名 国際疾病分類の大分類名  
ICD10中分類コード 国際疾病分類の中分類コード  
ICD10中分類名 国際疾病分類の中分類名  
ICD10小分類コード 国際疾病分類の小分類コード  
ICD10小分類名 国際疾病分類の小分類名  
ICD10細分類コード 国際疾病分類の細分類コード  
ICD10細分類名 国際疾病分類の細分類名  
疑いフラグ その傷病に疑いの記載がある場合のフラグ（疑い：1、確定：0）

## SQL スクリプト

```
use [JMDCP]
go
-- パーキンソン病 G20% 症例を同定
-- 初診（もっとも古い）診療時の年齢を計算

select
  b.*
, c.[加入者生年月]
, ROUND(
    (CAST(CONCAT(b.[最古診療], '01') as float)
    -CAST(CONCAT(c.[加入者生年月], '01') as float))
    /10000, 0, 1) as first_age
, c.[加入者性別]
, c.[離脱年月]
, case when c.[離脱理由] = 3 then 1 else 0 end as end_death
, ROUND(
    (CAST(CONCAT(b.[最新診療], '01') as float)
    -CAST(CONCAT(b.[最古診療], '01') as float))
    /10000, 0, 1) as dataperiod

into pt1
from (
select
  a.[加入者 I D]
, MIN(a.[診療年月]) as 最古診療
, MAX(a.[診療年月]) as 最新診療
from [dbo].[P6_傷病情報] as a
  where a.[ICD10 小分類コード] = 'G20'
        and a.[疑いフラグ] = 0
  group by a.[加入者 I D]) as b
left join [dbo].[P2_患者情報] as c
  on (b.[加入者 I D] = c.加入者 I D)

/* データ確認用
select first_age, count(1) from pt1
group by first_age
order by first_age

select * from pt1
select count(1) from pt1 S-①
*/

-- 診療に関する年齢分布
-- 各診療時の年齢を計算し 1 人 1 か月の診療・調剤・入院は
-- 1 としてカウントして、診療の数をみてる

select
  b.*
, c.[加入者生年月]
, ROUND(
    (CAST(CONCAT(b.[診療年月], '01') as float)
    -CAST(CONCAT(c.[加入者生年月], '01') as float))
    /10000, 0, 1) as treat_age

into pt2
from (
select
distinct
  a.[加入者 I D]
, a.[診療年月]
from [dbo].[P6_傷病情報] as a
  where a.[ICD10 小分類コード] = 'G20'
        and a.[疑いフラグ] = 0
  ) as b
left join [dbo].[P2_患者情報] as c
  on (b.[加入者 I D] = c.加入者 I D)

-- 次に、疾患に関連するレセを同定しておく
-- 入院・外来（院内）は傷病名とリンクさせて、単純に検索
-- 調剤は、この傷病名に関連する調剤を検索
-- 傷病名は、レセ種別として D P C、入院、入院外のみ存在
select
```

```

[加入者 I D]
,[レセ ID]
,[診療年月]
,[医療施設 I D]
,[レセ種別]
into #ptt1
from [dbo].[P6_傷病情報] as a
where [ICD10 小分類コード] like 'G20'
group by
[加入者 I D]
,[レセ ID]
,[診療年月]
,[医療施設 I D]
,[レセ種別]

-- 上で同定された診療に関連すると考えられる調剤を同定
select
[加入者 I D]
,[レセ ID]
,[レセ種別]
,[診療年月]
,[医療施設 I D]
into #ptt2
from [dbo].[P3_レセプト情報] as a
where exists (select 1 from #ptt1 as b
              where a.[加入者 I D] = b.[加入者 I D]
                 and a.[診療年月] = b.[診療年月]
                 and a.[医療施設 I D] = b.[医療施設 I D]
              )
and [レセ種別] = '調剤'

-- 今回の解析で対象となるレセをレセ ID でまとめておく
select [レセ ID],[加入者 I D],[診療年月],[レセ種別] into #ptt3 from #ptt1
union
select [レセ ID],[加入者 I D],[診療年月],[レセ種別] from #ptt2

drop table #ptt1
drop table #ptt2

-- パーキンソン病の医療費がどのようなものかを知るため
-- ある程度治療が継続している症例のみに絞り、集計をする
-- 3年以上の診療がある症例のみを特定
select * into #ptt4 from dbo.[pt1] where [datapertod] >=3

-- データ確認用 select * from #ptt4

-- これらの症例の医療費を1年ごとに集計する
-- ただし、年間に3か月以下の診療は解析から除外する

select
d.*
,f.[最古診療]
,f.[最新診療]
,case
when round(f.[最古診療]/100, 0, 1) = d.[診療年]
and [最古診療] % 100 >= 10 then 0
when round(f.[最古診療]/100, 0, 1) = d.[診療年]
and [最古診療] % 100 < 10 then 13- ([最古診療] % 100)
when round(f.[最新診療]/100, 0, 1) = d.[診療年]
and [最新診療] % 100 <= 3 then 0
when round(f.[最新診療]/100, 0, 1) = d.[診療年]
and [最新診療] % 100 > 3 then [最新診療] % 100
else 12
end as fg1
into #ptt5
from(
select
a.[加入者 I D]
,sum(a.[総点数]) * 10 as cost
,round(a.[診療年月]/100, 0, 1) as 診療年
,0 as 入院日数
from [dbo].[P3_レセプト情報] as a
where exists (select 1 from #ptt3 as b
              where a.[レセ ID] = b.[レセ ID])
and exists (select 1 from #ptt4 as c
            where a.[加入者 I D] = c.[加入者 I D])
group by a.[加入者 I D], round([診療年月]/100, 0, 1)
) as d

```

```

left join pt1 as f
on d.[加入者 I D] = f.[加入者 I D]

-- データ確認用 select * from #ptt5 order by [加入者 I D], [診療年]

-- 入院の日数を計算

SELECT
a.[加入者 I D]
,round(a.[診療年月]/100, 0, 1) as 診療年
,sum(a.[診療実日数]) as stay
into #stay
from [dbo].[P3_レセプト情報] as a
where [レセ種別] in('DPC', '入院')
and exists (select 1 from #ptt3 as b
            where a.[レセ ID] = b.[レセ ID])
and exists (select 1 from #ptt4 as c
            where a.加入者 I D = c.[加入者 I D])
group by
a.[加入者 I D]
,round(a.[診療年月]/100, 0, 1)

-- レセ上、実日数が重複でカウントされ実日数日を超えるケースがあるが、
-- その場合は 365 日とみなす
update a
set [入院日数] = case when b.[stay] > 365 then 365 else b.stay end
from #ptt5 as a
inner join #stay as b
on a.[加入者 I D] = b.[加入者 I D]
and a.[診療年] = b.[診療年]

drop table #stay

-- データ確認用 select * from #ptt5 order by [加入者 I D], [診療年]

-- 医療費解析用のテーブル作成

select
[加入者 I D]
,[診療年]
,round(cast([cost] as float) / [fg1], 1) as month_cost --1 か月の平均医療費
,round(cast([入院日数] as float)/ 12, 1) as month_stay --1 か月の平均入院日数
into pt3
from #ptt5
where fg1 > 3
order by [加入者 I D], [診療年]

-- 医療費の経年変化を例示して見るために、15 例ほどサンプリングする
-- ただし、粗集計には入院は非常に大きな影響を及ぼすため、入院のないものを選ぶ
select
[加入者 I D]
,[診療年]
,month_cost
into pt4
from pt3
where [加入者 I D] in
(select top 15 [加入者 I D] from pt3
group by [加入者 I D]
having sum([month_stay]) = 0
order by NEWID())

```

## R スクリプト

```
#必要なライブラリをあらかじめインストールする
# install.packages("RODBC")
# install.packages("lme4")
# install.packages("lmerTest")

options(scipen=100)
#ODBC 接続ライブラリの読み込み
library(RODBC)

#あらかじめ設定している接続を用いる
db = odbcConnect("JMDCP")

pt1 = sqlQuery(db, "select first_age from pt1")

#サマリー R-①
summary(pt1$first_age)
sd(pt1$first_age)

#初診時年齢分布をヒストグラムで表示 R-②
windows(height=3, width=4, pointsize=10)
hist(pt1$first_age, col="gray", xlab="age", xlim=c(0,80), main="Age of Parkinson disease patients (初診時)")

pt2 = sqlQuery(db, "select treat_age from pt2")

#診察時年齢分布をヒストグラムで表示 R-③
windows(height=3, width=4, pointsize=10)
hist(pt2$treat_age, col="gray", xlab="age", xlim=c(0,80), main="Age of Parkinson disease patients (診察時)")

#医療費の経年変化を見るためのデータを読みます
#pt3 と pt4 が抽出とそのサンプリングのため順番が逆です

#15 例のサンプリングデータ
pt4 = sqlQuery(db, "select * from pt4")

library(ggplot2)

#症例ごとに、経年変化を折れ線グラフで表示 R-④
ggplot(data=pt4, aes(x=診療年, y=month_cost, fill=加入者ID)) +
  geom_line() + guides(fill=FALSE) + theme_bw() +
  scale_x_continuous(breaks=seq(2005, 2014, by=1))

#医療費解析データを読みます
pt3 = sqlQuery(db, "select * from pt3")

#マルチレベル回帰モデルを作成するためのライブラリを読み込みます
library(lme4)
library(lmerTest)

#2005 年を 1 とする year という変数を作成します
pt3$year <- pt3$診療年 - 2004

res_p <- lmer(month_cost ~ month_stay + year + (1 | 加入者ID), data= pt3)
summary(res_p)
# R-⑤
```

### 3) 大腿骨置換

#### 人工股関節置換術の医療費の推定

##### 1. 背景

人工股関節置換術とは、変形性股関節症、大腿骨骨頭壊死、関節リウマチなどの疾患によって損傷した股関節部の骨や軟骨を取り除き、金属やプラスチック等で構成される人工股関節に置き換える治療法であり、痛みの除去や歩行能力の改善が期待される。我が国での手術件数は増加傾向にあり、年間約 47,000 例に実施されている。英国 NICE では人工股関節置換術の技術評価を実施しており、人工股関節置換術は末期の股関節炎患者を対象とし、10 年間でのインプラントの（予測）再置換率が 5%の場合に推奨されるとのガイダンスを発行している。人工股関節置換術の医療経済評価では一般に、図 1 に示すマルコフモデルが用いられる (Fitzpatrick et al.1998)。本モデルでは、人工股関節置換術後の患者の予後を 4 つの健康状態に区分している；①人工股関節置換術が成功した状態、②何らかの原因により人工股関節の再置換術を要した状態、③人工股関節の再置換術が成功した状態、④死亡。本モデルによる分析に必要なパラメータは、確率パラメータ、QOL 値パラメータ、費用パラメータの 3 つに大別され、費用パラメータとして、人工関節置換術の医療費（手術費用、インプラント費用、入院費用）とフォローアップ医療費の推定が必要である。本検討では、人工股関節置換術の医療経済評価を日本の立場から実施する上で必要となる人工関節置換術の医療費について、レセプトデータベースを用いた推計を試みた。

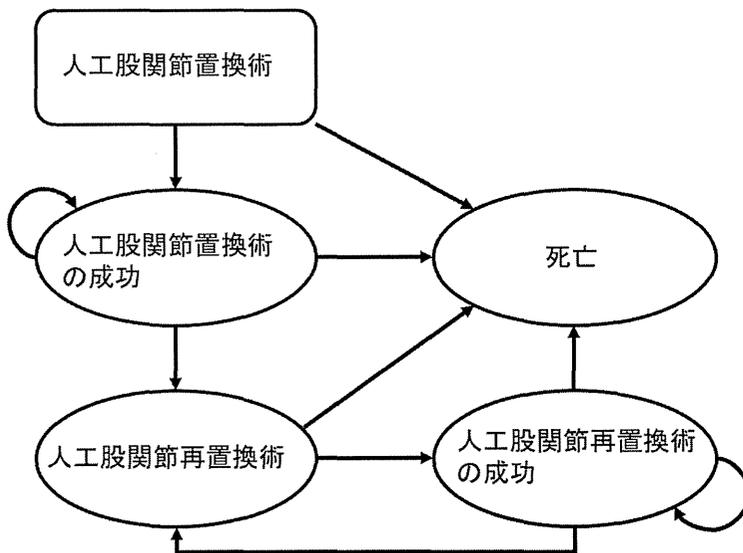


図 1. 人工股関節置換術のマルコフモデル (Fitzpatrick et al.1998)

## 2. 方法

株式会社日本医療データセンター（JMDC）のレセプトデータベースを利用し、診療報酬情報提供サービスの医科診療行為マスタの診療行為コード①150050410：人工関節置換術（股）、②150256010：人工関節再置換術（股）をもつ症例を対象として探索的解析を行った。

## 3. 結果

人工股関節置換術のため入院したレセプトデータは 1067 件であり、患者の実人数は 945 名であった。人工股関節置換術を 1 回経験した患者は 824 名（87.2%）、2 回経験した患者は 120 名（12.7%）、3 回経験した患者は 1 名（0.1%）であった。平均年齢は 55.5 歳、平均入院日数は 31.8 日、入院レセプト点数の平均は 234,781 点であった（表 1）。1067 例のうち女性は 817 例（76.6%）、男性は 250 例（23.4%）であり、女性の症例の方が多（表 2）。1067 件のうち再置換の症例は 53 例（5.0%）であった（表 3）。

表 1. 全症例の要約統計量

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
年齢	1067	55.5	8.3	21	74
入院日数	1067	31.8	22.4	3	228
レセプト点数	1067	234781	77933	126841	1313561

表 2. 女性例・男性例の内訳

	Freq.	Percent	Cum.
女性	817	76.57	76.57
男性	250	23.43	100
Total	1,067	100	

表 3. 初回例・再置換例の内訳

	Freq.	Percent	Cum.
初回例	1,014	95.03	95.03
再置換例	53	4.97	100
Total	1,067	100	

女性例と男性例で要約統計量を比較したところ、女性例は男性例に比して入院時年齢が高く、

入院日数が長くなる傾向にあるが、レセプト点数に大きな差は認められない（表 4）。性別・年齢層別の入院日数、レセプト点数はそれぞれ表 5、6 の通り要約される。

表 4. 女性例・男性例別の要約統計量

		Mean	Std. Err.	[95% Conf.	Interval]
年齢					
	男性	52.6	0.6	51.4	53.9
	女性	56.4	0.3	55.8	56.9
入院日数					
	男性	29.2	1.3	26.6	31.7
	女性	32.6	0.8	31.0	34.2
レセプト点数					
	男性	229980	5945	218315	241646
	女性	236250	2530	231286	241214

表 5. 性別・年齢層別の入院日数

年齢層	男性例			女性例					
	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]
-39	32.9	6.2	20.8 45.0	33.8	10.8	12.7 55.0			
40-44	27.5	3.0	21.6 33.4	28.0	3.3	21.6 34.4			
45-49	25.5	2.6	20.4 30.6	32.5	2.7	27.1 37.8			
50-54	28.6	1.5	25.6 31.7	30.0	1.3	27.5 32.5			
55-59	30.7	3.2	24.4 37.0	32.9	1.5	29.9 35.8			
60-64	29.6	2.1	25.6 33.7	32.3	1.6	29.2 35.4			
65-69	24.4	2.4	19.7 29.1	34.3	2.8	28.7 39.9			
70-74	15.0	8.0	-0.7 30.7	44.3	5.9	32.7 56.0			

表 6. 性別・年齢層別のレセプト点数

年齢層	男性例			女性例					
	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]
-39	263541	33795	197229 329852	245048	26588	192876 297219			
40-44	245901	25912	195056 296746	232336	11052	210651 254022			
45-49	211970	6408	199396 224544	237672	8523	220948 254396			
50-54	227308	8106	211403 243213	234595	5114	224561 244629			
55-59	230442	12376	206158 254726	235330	3982	227516 243144			
60-64	225046	5123	214993 235099	231882	5215	221648 242115			
65-69	209455	6956	195806 223103	245289	13764	218282 272296			
70-74	182166	22427	138160 226171	248927	13783	221883 275972			

初回例と再置換例で要約統計量を比較したところ、入院時年齢に大きな差は認めないものの、再置換例は初回例に比して入院日数が延長し（約 21.2 日の差）、レセプト点数が大きくなること（48938 点の差）が確認された（表 7）。性別・年齢層別の入院日数、レセプト点数はそれぞれ表 8, 9 の通り要約される。

表 7. 初回例・再置換例別の要約統計量

	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]
年齢			
初回例	55.4	0.3	54.9 55.9
再置換例	56.6	1.2	54.2 59.0
入院日数			
初回例	30.7	0.7	29.4 32.1
再置換例	51.9	4.4	43.2 60.6
レセプト点数			
初回例	232350	2378	227684 237016
再置換例	281288	14067	253687 308890

表 8. 初回・再置換例別・年齢層別の入院日数

年齢層	初回例				再置換例				
	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]
-39	30.4	4.8	21.1 39.7	95.0	63.0	-28.6 218.6			
40-44	27.3	2.6	22.2 32.5	38.0	9.0	20.3 55.7			
45-49	29.0	2.0	25.0 33.0	57.2	11.7	34.2 80.1			
50-54	29.6	1.1	27.4 31.7	35.0	4.0	27.2 42.8			
55-59	31.1	1.3	28.5 33.7	55.2	7.1	41.2 69.2			
60-64	30.6	1.1	28.4 32.9	56.4	15.3	26.3 86.4			
65-69	32.0	2.5	27.2 36.8	42.0	9.0	24.3 59.7			
70-74	41.8	6.3	29.4 54.2	51.8	13.8	24.8 78.8			

表 9. 初回・再置換例別・年齢層別のレセプト点数

年齢層	初回例				再置換例				
	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	Mean	Std. Err.	[95% Conf. Interval]
-39	252915	25858	202177 303653	382413	139462	108762 656064			
40-44	236282	10892	214910 257653	225197	22892	180279 270114			
45-49	225622	6198	213460 237783	315760	39360	238528 392992			
50-54	232090	4412	223432 240748	262742	33309	197383 328101			
55-59	231637	4048	223695 239579	279771	19818	240884 318658			
60-64	227104	3518	220202 234007	304582	56029	194642 414521			
65-69	237623	11701	214664 260583	256923	39286	179835 334010			
70-74	246238	14599	217592 274885	245048	34697	176966 313130			

入院時年齢、入院日数、レセプト点数の関連は図 2 の散布図に示される。なお、変数間の相関係数は、年齢・入院日数間で 0.0549、年齢・レセプト点数間で-0.0418、入院日数・レセプト点数間で 0.8128 であり、入院日数とレセプト点数間の正の相関関係が示唆された。

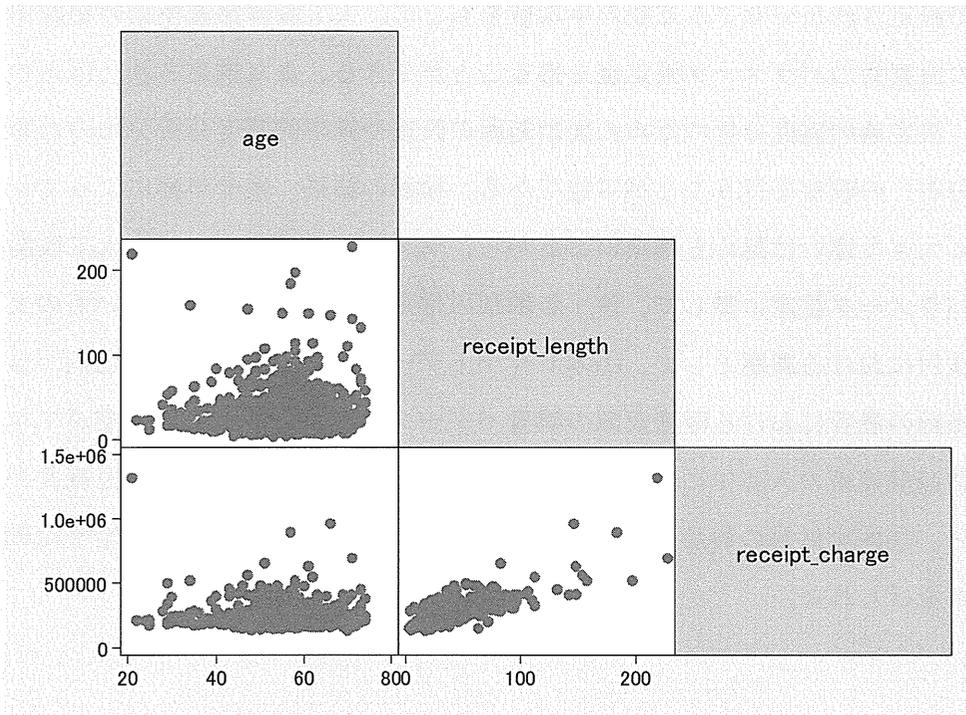


図 2. 入院時年齢、入院日数、レセプト点数の関連

age=年齢、receipt\_length=入院日数、receipt\_charge=レセプト点数

#### 4. まとめ

探索的な検討の結果、人工股関節置換術の平均入院日数およびレセプト点数の平均値は、初回例で 30.7 日、232350 点、再置換例では 51.9 日、281288 点であり、両者に差があることが示唆された。本検討で推定されたレセプト点数の平均値をもとに、人工股関節置換術の初回例の医療費、再置換例の医療費のパラメータ推定値を得ることができる。また推定されたばらつき指標の値をもとに、決定論的感度分析のための変動範囲の設定や確率的感度分析分布のための確率分布（ガンマ分布）の設定を行うことが可能である。検討の結果、性や年齢によってレセプト点数の平均値に大きな違いは認められないことから、マルコフモデルにおける人工股関節置換術の医療費のパラメータ設定に際して、性・年齢別の推定値は必ずしも必要ないものと考えられた。今回の検討における課題として、①本レセプトデータには 75 歳以上の症例が含まれないため、より高齢の患者における医療資源の消費パターンを反映した上での推定ができないこと、②人工股関節置換術の入院中に発生した併存疾患に対する治療など非関連医療費の切り分けが難しいこと、③医療材料の製品名が含まれないため、製品別の医療費の推定や比較ができないことなどが挙げられた。

## 4. 医療経済評価研究の標準化に向けたガイドライン実践マニュアルの検討

### 1) QOL 値の調査

【費用対効果評価における医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン】

マニュアル

#### 6 アウトカム指標の選択

---

ガイドライン

---

##### 6.2.1

医療経済評価を行うために、新たに日本国内で QOL 値を収集する際には、国内データに基づき開発されたスコアリングアルゴリズムの存在するインデックス型尺度の使用を推奨する。

QOL 値を測定法としては、直接法と間接法に大別される。直接法には、基準賭け (Standard Gamble : SG) 法、時間得失 (Time Trade Off : TTO) 法があり、QOL 値を測定するための標準的手法である。しかし、近年では、対象者に質問紙により健康状態を調査し、その回答を QOL 値に換算する間接法が用いられることが多い。代表的な尺度として、EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)-3L (Level)、EQ-5D-5L、HUI (Health Utilities Index)、SF-6D (Short Form 6 Dimension)等があげられる。

本ガイドラインでは、新規にデータを収集する場合には、後者の間接法を用いてデータを収集することを推奨している。ただし、例えば比較的短期で症状の重い有害事象の発現時における QOL 値など実際の対象者に調査をすることが困難であるような場合には、仮想的なシナリオに基づいた直接法による測定を否定しているわけではない。

QOL 値が測定できる尺度のうち、『国内データに基づき開発されたスコアリングアルゴリズムの存在する』ものは EQ-5D(3L/5L)と SF-6D である。

EQ-5D は、対象者が「移動の程度」「身の回りの管理」「普段の活動」「痛み／不快感」「不安／ふさぎこみ」の 5 項目をそれぞれ 3 水準(3L)あるいは 5 水準(5L)で評価し、あらかじめ作成された換算表(タリフ)を用いることにより、

---

---

QOL 値に換算するものである。現時点では、3L と 5L がともに使用可能となっているが、特段の理由が無い場合は、EQ-5D-5L の使用を推奨する。EQ-5D-5L のスコアリング法については下記の文献を参照のこと。

池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 能登真一, 福田敬, 齋藤信也, 下妻晃二郎. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. 保健医療科学 2015;64(1): 47-55

また、EQ-5D-5L の各健康状態と QOL 値を対応させた value set は下記で公開されている。

<http://www.niph.go.jp/journal/data/64-1/supplement.xls>

EQ-5D の使用に当たっては開発元の元である EuroQol 本部の許諾を得る必要がある。

<http://www.euroqol.org/register-to-use-eq-5d.html>

SF-6D は、現在最も汎用的に使用されている QOL 尺度である SF-36 の回答から QOL 値を算出するために、イギリスのシェフィールド大学のグループが開発したものである。日本語版の value set 自体は現在のところ非公表であり、SF-36 の回答を iHope International 株式会社に依頼して QOL 値に換算してもらう必要がある(有料)。

<https://www.sf-36.jp/index.html>

SF-6D については、6D 部分のみの質問票を用いて調査することは推奨されていない。また、測定できる最も悪い健康状態の QOL 値が 0 よりかなり大きいことが指摘されており、そのような対象者に調査を実施する際には注意を要する。

なお、既存の QOL 値を用いて、医療経済評価を実施する場合には、6.2.1 の推奨の対象外であるが、その場合でも可能な範囲で 6.2.1 の規定に合致する QOL 値を使用することが望ましい。

---

---

### 6.2.2

6.2 に該当するデータが存在しない場合、その他の患者報告アウトカム (PRO) から QOL 値へマッピングしたものを使用してもよい

QOL 値は原則として EQ-5D 等の選好に基づく尺度を用いて測定を行うべきである。しかし、医療経済評価に使用できる適切な QOL 値が存在しない場合、『その他の患者報告アウトカム (PRO) から QOL 値へマッピングしたものを使用してもよい』。研究の多くは、QOL 値を目的変数、スコアや回答を説明変数とした単純な線形回帰によるモデル構築を行ったものである。一部の研究では、交互作用項や二乗項、社会的背景を含めた複雑なモデルの構築をあわせて行った事例もあるが、単純なモデルに比して性能に大きな差はないとされている。いずれにしても、マッピング法を用いる場合は、その分析手法やその妥当性を詳細に説明すべきである、

また、海外で構築されたマッピング関数をそのまま国内で収集されたデータに当てはめることは基本的には推奨されない。

---

### 6.3.2

医療関係者による代理回答は、対象者本人の回答と乖離する可能性があるため、慎重な配慮が必要である。

看護師やリハスタッフによる代理人回答を許容できるという報告があるものの、患者本人による回答と医療関係者による代理回答に乖離が生じる可能性は否定できない。疾患の特性や当該疾患領域で代理人回答と本人回答との関連をみた先行研究等を考慮し、調査実施することの適切さについて十分に検討すべきである。代理回答で調査を実施することの適切性が十分に評価できないが、他の手段がなくやむを得ない場合は、感度分析の対象とするなど、結果の頑健性を確認することが望ましい。

QOL 値は死亡を 0、完全な健康状態を 1 と定義しているが、当該疾患のない健常人の QOL 値を測定しても、集団で平均すると 1 にはならない。当該疾患が存在しなくても、完全な健康状態ではないためである。例えば年齢が高くなるにつれて、加齢による健康状態の悪化から一般集団の QOL 値は低下していくことは知られている。

例えば、ある疾患治療する医療技術の評価を考える。このときに、医療技術の介入により疾患から快復したとすると、その健康状態の QOL 値を測定すれば 1 にはならない。それでは、その健康状態の QOL 値として、実測された 1 より低い値を使用すべきかどうかについては議論が分かれる。

例えば、障害を持っている人がある疾患に罹患した状況を考えてみると、その場合、快復したとしても QOL 値を実測すれば一般の人々よりも低い値にしか戻らない。「計算上は」、障害を持つ人よりも一般の人の治療を優先する方が、より大きな QALY を獲得できる。このようなことは double jeopardy(二重の苦しみ)と呼ばれ、QALY を使用する際の課題として指摘されることもあった。

多くの医療経済評価においては、あくまで集団の「平均的な」QOL 値を使用するため、例えば障害を持った人のみのサブ解析を実施して、治療優先順位を低くするよう分析を実施することは想定しにくいし、そのような解析は実施すべきではない。しかし、当該疾患とは無関係な疾患や障害等により評価対象となる集団の QOL 値が低下していると考えられる場合は、その集団における実測値ではなく、一般集団を対象に測定した標準値あるいは(そのような情報が無い場合は)完全な健康状態を仮定して 1 を使用すべきである。

また、年齢についても、当該疾患のない健康状態において、年齢階級を反映させた標準値を用いると、高齢者に対して介入する医療技術の費用対効果が見かけ上悪化する可能性もある。そのような現象を回避することが、医療の公正さの観点から重要であると考えられる場合には、全年齢階級を平均した標準値あるいは完全な健康状態を仮定した 1 を使用すべきである。

## 2) 間接比較

平成 26 年度 分担研究報告書

ベイズ流ネットワークメタアナリシスを利用した慢性 B 型肝炎治療薬の効果比較

研究分担者 赤沢学 (明治薬科大学薬学部・教授)

研究協力者 宅本悠希 (明治薬科大学薬学部・学生)

### 研究要旨

目的：慢性 B 型肝炎の治療ガイドラインでは複数の核酸アナログ製剤による長期投与が推奨されている。しかし、適切な薬剤選択に役立つ直接比較研究は少ない。そこでネットワークメタアナリシス(NMA)により、各種薬剤の相対的な効果について比較検討した。

方法：主要データベースを用いてシステマティックレビューを行った、選択基準として、①国内外の慢性 B 型肝炎患者を対象とした臨床試験;②日本で採用されている核酸アナログ製剤の内、日本で採用されているラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)、テノホビル(TDF)のいずれかを含む;③HBV 陰性化率、HBe 抗原消失、ALT 正常化、HBe 抗原セロコンバージョンのいずれかをエンドポイントとするものの 3 つを設定した。解析方法には直接比較のない複数の薬剤を含めるため、従来メタアナリシスの拡張版であるベイズ流の NMA を利用し、比較可能性を検討の後、慢性 HBV 患者の病状ごとに層別解析を行なった。また、解析方法の検証のために直接比較試験のみでの解析も行なった。

結果：システマティックレビューにより 53 の臨床試験を選択した。初回投与時で慢性 B 型肝炎患者への主要エンドポイントとして投与開始から 48 週目(52 週目も含む)の HBV 陰性化率を比較した結果、NMA による相対オッズ比は ETV に対して LAM: 0.32 (0.19-0.54)、ADV: 0.13 (0.06-0.30)、LAM+ADV: 0.53 (0.22-1.49)、TDF: 2.30 (1.35-4.01)、ETV+TDF: 1.88 (0.82-4.35) となった。

結論：ベイズ流 NMA による解析結果は、HBV の治療ガイドラインにおける薬剤評価とおおむね一致する結果となった。今後は結果に影響の及ぼす可能性のある共変数の探索などによるバイアスの除去を通して、NMA と直接比較試験の解析結果をより適切に評価したい。

## A：研究目的

B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）の持続感染者は世界で約4億人存在すると推定されている。そのうち日本での感染者率は約1%と推定されており、出産時ないし乳幼児期においてHBVに感染すると、9割以上の症例は持続感染に移行する。持続感染者の約9割は若年期に非活動性キャリアとなり、病状は安定化するが、残りの1割では、ウイルスの活動性が持続して慢性肝炎の状態が続き、率約2%で肝硬変へ移行し、肝硬変まで病期が進行すれば、年率5-8%で肝細胞癌が発症する。このようにHBVは慢性化すると長期的な経過を経て非可逆的に肝細胞障害を誘起させ、加えて自然治癒率は年率1%と極めて低いとされる。しかし、HBV持続感染による慢性肝不全ならびに肝細胞癌発症については明らかなリスク因子が存在し、抗ウイルス療法によってリスク因子を消失させ、病期の進展リスクを低減させることが可能である。したがって、出来る限り早期から抗ウイルス薬によりHBVの活動性及び肝線維化進展の抑制を図ることが大切である [54]。

現在日本で適応を受けている抗ウイルス薬は核酸アナログ製剤と分類されるラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)、テノホビル(TDF)の4剤であり、慢性B型肝炎の治療ガイドライン(第2版)では初回投与時の薬剤選択としてPeg-IFNもしくは核酸アナログ製剤(ETV or TDF)、肝硬変が軽度にも見られる場合は初回から核酸アナログ製剤(ETV or TDF)の投与が推奨されている。一方、治療効果不良時の薬剤選択としては主に複数の核酸アナログ製剤による長期投与、中でも現在の治療法に加えてTDFを投与する併用療法が推奨されている。しかし、現在は適切な核酸アナログを選択するのに役立つ直接比較試験は少なく、日本で慢性B型肝炎治療の適応を受けている全ての核酸アナログ製剤を定量的に評価した文献も少ないため、適切な薬剤選択に必要なエビデンスが未だ十分ではないとされている。

上記のような背景から本研究では2つのリサーチクエスチョン(RQ)を立てた。RQ1:初回投与時にはどの薬剤を投与することが望ましいか、RQ2:薬剤耐性が生じ、現在の治療が不応時にはどの薬剤を投与するのが望ましいか。この2つのRQを解決するために、ベイズ流を利用したネットワークメタアナリシス(NMA)により、日本で発売されている核酸アナログ製剤の相対的な効果について評価した。

## B：研究方法

### (1) 検索文献

PuBMed、医中誌を用いてシステマティックレビューを行なった(施行日:平成 26 年 10 月)。選択基準は、①国内外の成人における慢性 B 型肝炎患者を対象とした臨床試験、②日本で採用されている核酸アナログ製剤の内、ラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)、テノホビル(TDF)のいずれかを含む、③HBV 陰性化率、HBe 抗原消失、ALT 正常化、HBe 抗原セロコンバージョンのいずれかをエンドポイントとするもの、④英語もしくは日本語で利用できるものとした。また、除外基準として、①HIV、HAV、HCV のいずれかを併発している患者を含むもの、②若年の HBV 患者を対象としているもの、③非代償性肝硬変罹患患者とした。更に、エンドポイントについては、次のように考えた。慢性 B 型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療方針は肝硬変の進展抑制および肝細胞の癌化抑制とされている。これに最も影響のある因子としては HBe 抗原の陰性化であり、それに関連する因子として HBV-DNA 陰性率、ALT 正常化率、HBe 抗原消失率及び、HBe 抗原セロコンバージョン率が挙げられる。そのため慢性 B 型肝炎ガイドラインでは長期目標として HBe 抗原陰性化、短期目標として HBV-DNA 陰性率、ALT 正常化率、HBe 抗原消失率及び、HBe 抗原セロコンバージョン率を挙げている。そのため、本研究では評価項目として短期目標とされる 4 つの項目を採用した。

### (2) 比較可能性の検討

今回の解析では各論文における研究対象者の年齢及び HBV-RNA 量を比較し、比較可能性を検討した。年齢が 25 歳以下の若年層を含む患者群や、HBV-RNA 量が中央値  $4.0\log_{10}\text{co/ml}$  以下の患者群は解析結果に影響を与えうると考えられた。また、HBe 抗原陽性率の値及び薬剤耐性は結果大きく影響を与える恐れが考えられたため、HBe 抗原陽性率は高値(50%以上)と低値(50%未満)で分類、更に薬剤耐性については、HBV 未治療または核酸アナログ薬剤耐性無しの患者群(50%未満)と薬剤耐性有り(LAM 耐性有り)の患者群(50%以上)とで分け、層別による解析を採用した。加えて、エンドポイントに関しても同一期間投与後の治療効果を評価している文献を分類した。

上記の検討を踏まえて、各 RQ に応じた対象患者の層別を行った。RQ1 には、薬剤耐性無し

及び HBe 抗原陽性患者の試験を選択した。また、RQ2 には、LAM 耐性及び HBe 抗原陽性患者の試験を選択した。

### (3) 解析方法

システマティックレビューにより解析対象とされた文献から、投与日数に応じて分類したエンドポイントのデータを各々統合し、メタアナリシスを行うことを試みた。しかし、採用可能な直接比較試験が限られているため、直接のネットワークの無い複数の異なる試験を間接的に比較することができる NMA を採用した。これは医療技術評価における意思決定を行うための指標として近年広く受け入れられている方法である。また、NMA はベイズ流の解析を採用した。ベイズ流の解析はマルコフ連鎖モンテカルロ法(MCMC: Markov Chain Monte Carlo)シミュレーションを利用したもので、これにより複数の薬剤を同時に評価し、薬剤ごとの治療効果を順番付けることが出来るため、治療選択の決定を補完する解析結果が算出可能である。ベイズ流の解析による NMA の手法は ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) のタスクフォースによって作成された方法論に基づいて行った [55-56]。また、薬剤耐性が生じている患者群に LAM の効果は著しく減少してしまうため、対照群として LAM 投与を起用している試験はほとんど無い。したがって、層別解析における無治療及び薬剤耐性の無いグループおよび耐性のあるグループで ETV を対照群とした。その他の詳細は以下のとおりである [57]。

- ① 解析に利用したソフトウェア：OpenBUGS version3.23 (MRC Biostatistics Unit)
- ② 治療群：ETV、ADV、ADV+LAM、TDF、ETV+ADV、ETV+TDF 投与群
- ③ 主要エンドポイント：治療群と対照群間の 48 週目(52 週目を含む)の HBV 陰性化率及び ALT 正常化率における相対オッズ比 (95%信用区間\*)
- ④ 副次的エンドポイント：治療群と対照群間の 48 週目(52 週目を含む)の Hbe 抗原消失率及び Hbe 抗原セロコンバージョン率、96 週目の HBV 陰性化率及び ALT 正常化率における相対オッズ比 (95%信用区間\*)
- ⑤ WinBUGS における解析定義：thin=1、 sampling=200000、 burn-in=50000、