

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
「成人眼科検診による眼科疾患の重症化予防効果
及び医療経済学的評価のための研究」

総括研究報告書
「成人眼科検診による眼科疾患の重症化予防効果
及び医療経済学的評価のための研究」

| | | |
|-------|-------|--|
| 研究代表者 | 山田 昌和 | 杏林大学医学部眼科学教室・教授 |
| 研究分担者 | 平塚 義宗 | 順天堂大学医学部眼科学講座・前任准教授 |
| 研究分担者 | 川崎 良 | 大阪大学医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学) 視覚情報制御学寄附講座・寄附講座教授 |
| 研究分担者 | 横山 徹爾 | 国立保健医療科学院生涯健康研究部・部長 |
| 研究分担者 | 田村 寛 | 京都大学国際高等教育院附属データ科学 イノベーション教育研究センター・特定教授 |
| 研究分担者 | 中野 匡 | 東京慈恵会医科大学眼科学講座・教授 |
| 研究分担者 | 高野 繁 | 公益社団法人日本眼科医会・顧問 |
| 研究分担者 | 後藤 励 | 慶應義塾大学大学院経営管理研究科・教授 |

【研究要旨】

視覚障害の有病率は高齢者で高くなることから、健康寿命の延伸のためにも視覚の維持は重要であり、慢性眼疾患を早期に発見するための効率的な成人眼科検診プログラムの確立が必要と考えられる。本研究は成人眼科検診の医療経済学的評価を行い、十分な医学的効果と費用対効果の高い検診方式を提示することを目的とした。

視覚障害の原因となる主要疾患である緑内障、黄斑変性、糖尿病網膜症、白内障について個別にマルコフモデルを作成し、分析を行った。更に 4 疾患の検診モデルを統合し、眼底検査によるスクリーニングで複数の疾患を発見する統合モデルを作成した。40 歳から 70 歳まで 5 年に 1 回の眼底検査というベースケースでは、主要 4 疾患（緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、白内障）に関して費用対効果の評価が大きく分かれたが、4 疾患を併せた統合モデルでは、ICER は 1, 883, 516 円/QALY と費用対効果の閾値内であり、16.2%の失明抑制効果が見込まれた。検診間隔を 1 年に 1 回にするか、眼底検査に光干渉断層計 (OCT) 検査を付加することで ICER を大きく変えずに更に高い失明減少効果を期待できると考えられた。成人眼科検診全体では十分な視覚障害予防効果があり、医療経済学的にも許容される範囲内であると考えられた。

A. 研究目的

本邦の視覚障害の原因の1位は緑内障、2位は糖尿病網膜症であり、加齢黄斑変性と白内障などが続く。これらの疾患は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。また、このうち白内障は手術によって視機能を回復することができるが、それ以外の疾患では進行の抑制、残存した視機能の維持が治療の目標となる。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あるいは遅延させ、日常生活機能の損失を最小限に抑えることが重要となる。今後の視覚障害対策として大きく、一次予防、二次予防、新規医療介入の開発および普及の3つが考えられるが、私たちは二次予防である成人眼科検診による早期発見・早期介入が特に重要と考えて検討を行ってきた。

研究者らは平成28年度-30年度の厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)・「成人眼科検診の有用性、実施可能性に関する研究」において特定健診を契機に眼科医療機関を受診した1360例を対象として詳細な包括的眼科検査を行った。その結果として、緑内障175例(12.9%)、白内障(視機能に影響するもの)56例(4.1%)、網膜疾患として黄斑変性16例(1.2%)、糖尿病網膜症13例(1.0%)、などが発見され、全体で330例(24.3%)が有所見者であった。この研究で診断された眼疾患のうち、最も有病率が高いのは緑内障であったが、このうち既に緑内障と診断され医学的管理を受けていたのは21%に過ぎず、大多数は初めて発見された例であった。

このように成人眼科検診が緑内障や網膜疾患、白内障など慢性眼疾患の発見の契機になることが示されたが、現状では眼科に特化した成人検診の仕組みを持つ自治体はごく少数である。

また成人眼科検診を実施している自治体でも各々が独自の形式で施行していること、ターゲット人口に対する受診率が低いこと、精密検査結果の把握など事後評価が十分になされていないことなどの問題点がある。従って、現状の眼科検診では事後の医療介入によって眼疾患の重症化が抑制され、失明者の減少に繋がっているかは明らかでなく、医療経済学的な検討も十分になされていない。

一方、特定健診は我が国で公的に施行されている最大の健診であり、全国平均の受診率は53%となっている。特定健診には「詳細な健診項目」として眼底検査があり、眼底検査には全身の動脈硬化、高血圧性変化を評価する以外に、緑内障、糖尿病網膜症、黄斑変性などの慢性眼疾患を発見する機能も有すると考えられる。実際に、自治体によっては「詳細な健診項目」としての眼底検査以外に、独自の基準で眼底検査を行って、眼の検診の機会としている自治体もある。受診率の高い特定検診の機会に眼底検査を同時に実施することで慢性眼疾患の早期発見の機会として、重症化を予防できる可能性があると考えられた。

今回の研究では眼科検診で発見された慢性眼疾患に医療介入を加えた場合の効果をマルコフモデルにより検討し、成人眼科検診の医学的効果と費用対効果を評価することにした。眼科検診に緑内障などの眼疾患の重症化を予防し、中途失明を減少する医学的効果がどの程度期待できるか、ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio) を指標とした費用対効果が担保されるかについて検討した。昨年度は緑内障に関する解析を行い、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、白内障についてはモデルを作成する際に必要なパラメータの検討を行った。本年度は糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、白内障についてモデルを用いた医療経済学的評価を行い、更に緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、白

内障の4つの主要疾患を統合したモデルを作成して、成人眼科検診としての総合的な費用対効果と医学的効果について分析した。

視覚障害の有病率は高齢者で高くなることから、健康寿命の延伸のためにも視覚の維持は必須と考えられる。慢性眼疾患を早期に発見するための効率的な成人眼科検診プログラムの確立が必要と考えられるが、その医学的効果、費用対効果が担保されることが重要と考えられる。本研究は成人眼科検診の医療経済学的評価を行い、十分な効果と費用対効果の高い検診方式を提示することを目的とした。

B. 研究方法

成人眼科検診の医療経済学的効果と医学的効果（失明者を減少する効果）を明らかにするために、決断分析マルコフモデル（decision-analytic Markov model）を作成して費用対効果評価を行った。モデル作成、分析には TreeAge Pro 2017 を用いた。

視覚障害の原因となる主要疾患である緑内障、黄斑変性、糖尿病網膜症、白内障について個別にマルコフモデルを作成し、分析を行った。更に4疾患の検診モデルを統合し、眼底検査によるスクリーニングで複数の疾患を発見する統合モデルを作成した。各疾患別のモデルデザイン、仮想コホートの設定、各パラメータの設定については、緑内障については令和元年度の後藤の分担研究報告書、加齢黄斑変性については令和2年度の田村の分担研究報告書、糖尿病網膜症は令和2年度の川崎の分担研究報告書、白内障は令和2年度の平塚の分担研究報告書に詳述されている。また統合モデルについては令和2年度の後藤の分担研究報告書に詳細に記載してあるので、ここでは要点だけを記載する。なお、使用したパラメータは可能な限り日本人を対象とした臨床研究から得られたデータを利用し、該当がない場合は海外のデータを利用した。

眼科検診を実施する場合（検診群）としない場合（非検診群（現行群））の2つの strategy を想定した。正常な人が眼疾患を発症し、徐々に視機能障害が進展し、ついには失明するという状態変化をマルコフモデルでシミュレーションした。ベースケース分析では成人眼科検診のスケジュールは、40歳から5年に1度の頻度で74歳まで行う（最後の検診時の年齢は70歳）とした。この検診対象年齢は特定健診に合わせたものである。ベースケース分析における眼科検診の検査内容は、眼底写真撮影であり、眼科医が判読することを想定した。また一部の疾患モデルにおいては光干渉断層計（OCT）検査や人工知能（AI）診断についても検討を行った。

費用効用分析では40歳の仮想コホートを最長90歳（中途死亡あり）までシミュレーションし、終了時における1人当たりの累積費用と QALY（quality adjusted life years）を計算した。費用と QALY は1年当たり2%の割引を適用した。累積費用と QALY から ICER を算出した。費用効果的と判断する閾値は、日本人の支払い意思額（WTP: willingness to pay）である500万円/QALY を用いた。その他のアウトカムとして、失明者数、平均失明期間、患者数、診断者数、平均治療期間を計算した。

ベースケース分析の結果への個々のパラメータの影響を調べ、結果の頑健性を評価するために、パラメータをそれぞれ動かして一元感度分析を行った。

また、最適な検診スケジュールを検討するために、検診開始年齢、検診終了年齢、検診間隔を変えてシミュレーションを行い、各検診スケジュールにおける ICER と失明者抑制率を算出した。検診プログラムの検診開始年齢、検診間隔、検診終了年齢、検診間隔と ICER および失明者抑制率の関係性についてもそれぞれ検討した。

なお、分担研究者の横山は、国保データベース（KDB）システム（平成24～令和元年度）に基

づいて特定健診における眼底検査の実施率の推移を調査し、特に平成30年度からの特定健診第3期からの変化に着目して検討した。分担研究者の高野らは、眼底検査を中心とした成人眼科検診の意義について小冊子を作成し、眼科検診の意義を自治体や保険者に提示することで自治体の保健行政、施策を考えるうえでの情報提供を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、厚生労働省、文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、倫理審査委員会の承認を得たうえで行った。今回の研究内容は倫理審査委員会の承認は不要と考えられるが、データソースとして用いた先行研究については倫理指針に従い、医療法人社団信濃会・信濃坂クリニック治験審査委員会、杏林大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認を受けている(承認番号1034および744)。

C. 研究結果

ベースケース分析(40歳から5年に1度の頻度で74歳まで(最終検診年齢70歳)行う)での各疾患別のICERと失明抑制率を表1に示す。緑内障ではICER 3,257,215円/QALY、失明抑制率は12.3%、加齢黄斑変性で9,276,666円/QALY、失明抑制率は40.7%、糖尿病網膜症で49,124,214円/QALY、失明抑制率1.4%、白内障で472,533円/QALY、失明抑制率は76.9%となった。費用対効果の閾値を500万円/QALYとすると成人眼科検診は緑内障と白内障に関しては費用対効果的である一方、加齢黄斑変性と糖尿病網膜症では閾値を超え、感度分析でもICERが500万円/QALY以下になることはなかった。

このようにベースケース分析において、4疾患を個別に対象とした場合には費用対効果の評価が大きく分かれたが、眼底検査による眼科検診

ではこれら4疾患をすべて同時にスクリーニングすることが可能である。4疾患を併せた統合モデルでは、ベースケースのICERは1,883,516円/QALY、失明抑制率は16.2%であり、ICERは費用対効果の閾値内であった。

成人眼科検診の医学的効果の指標とした失明抑制率に関しては、疾患別にみると糖尿病網膜症の1.4%から白内障の76.9%まで幅広い値をとったが、統合モデルのベースケースでは16.2%となり、成人を対象とした眼科検診は一定の失明予防効果があることが示された。

成人眼科検診の対象となる疾患は好発年齢や自然予後が異なっており、最適な検診スケジュールは疾患によって異なると考えられる。検診開始年齢、検診終了年齢、検診間隔を変えてシミュレーションを行い、各検診スケジュールにおけるICERと失明者抑制率を算出した。失明減少率が最大となる検診プログラムを疾患別と統合モデルで表2に示す。疾患によって最適な検診開始年齢、検診間隔、検診終了年齢は異なっているが、ICERに関しては加齢黄斑変性でベースケースと比べて高い値になり、糖尿病網膜症で低い値になったが、緑内障と白内障では大きな変動はみられず、統合モデルのICERも1,920,668円/QALYとベースケースとほぼ同じ値になった。その一方で失明減少率は緑内障で67.2%、黄斑変性で84.4と大きく上昇し、統合モデルでも54.4%とベースケースよりも大幅に上昇していた。失明減少率が高いプログラムは統合モデルでは40歳開始で70歳まで毎年検診を行うプログラムであった。

なお、加齢黄斑変性と糖尿病網膜症に関してはAI自動診断についても評価を行ったが、現時点では不明の点が多く、積極的に導入を支持する結果は得られなかった。ただし、糖尿病網膜症に関しては「十分な普及率と丁寧な受診勧奨、フォローアップによる受診率向上」を前提条件とした場合、AI自動診断は現状よりも費用効果的である可能性が示された。また、緑内障に関しては検

診スケジュールがベースケースのままであっても
検診項目として OCT 検査を加えると、ICER は
3,369,956 円/QALY で若干増加するものの、失明抑
制率は 26.2%と大きく上昇することがわかった。

以上のように 4 疾患を個別に対象とした場合
には費用対効果の評価が大きく分かれたが、4 疾
患を併せた統合モデルの ICER は費用対効果の
閾値内であった。一元感度分析の結果でも全 217
のパラメータにおいて、ICER が 300 万円を超え
るものではなく、ベースケース分析の結果へ及ぼ
すパラメータの不確実性の影響は小さいと考え
られた。眼科検診では複数の対象疾患を単一の
検査でスクリーニングできるために、加齢黄斑変
性や糖尿病網膜症など単一では費用対効果が担
保されない疾患への検診介入も総体として見る
と費用対効果の面で許容される結果となった。

特定健診に併せて実施される眼底検査の現状
について、国保データベース (KDB) システム (平
成 24~令和元年度)に基づいて推移を調査した。
なお、これらには「詳細な健診」以外に国保保険
者が独自に実施した眼底検査も含まれている。
眼底検査の実施率は平成 24 年度の 11.7%から
平成 29 年度の 13.5%と平成 24~29 年度にかけ
てはゆるやかに上昇していたが、平成 30 年度に
は 4.1 ポイント急上昇して 17.6%となり、特に、
男性および高年齢で上昇率が大きかった。令和
元年度も 18.0%となっていた。平成 30 年度の
急上昇は特定健診の第 3 期における詳細な健診
項目に関する判定基準の改定によるものと推察
された。

D. 考按

成人眼科検診の費用対効果をマルコフモデル
を用いたシミュレーションで検討した。費用対
効果の閾値 (500 万円/QALY) と比較した場合、
成人眼科検診は緑内障と白内障に関しては費用
対効果的である一方、加齢黄斑変性と糖尿病網
膜症では閾値を超え、感度分析でも ICER が 500

万円/QALY 以下にはならなかった。加齢黄斑変
性に関しては疾患自体の自然予後が不良であり、
抗 VEGF 薬を中心とした治療による視力改善効
果が限定的であることが影響していると考えら
れた。糖尿病網膜症に関しては、今回基準とし
た現状群では、特定健診で糖尿病の有無をスク
リーニングし、糖尿病網膜症のハイリスク集団
に対象を絞り込んで糖尿病網膜症スクリーニン
グを行っており、非糖尿病患者を含んだ全員に
糖尿病網膜症のスクリーニングを行うことは検
診間隔を 5 年と長くとっても費用効果的とはな
らないことを示している。2018 年度以降の第三
期特定健康診査において、糖尿病及び糖尿病の
疑いがあるものに対して糖尿病網膜症のスクリ
ーニングができるようになったことの意義は大き
く、その仕組みを十分に活用していくことが
重要であることが示された。

なお、加齢黄斑変性と糖尿病網膜症に関しては
AI 自動診断についても評価を行ったが、現時点
では不明の点が多く、積極的に導入を支持する
結果は得られなかった。ただし、糖尿病網膜症
に関しては「十分な普及率と丁寧な受診勧奨、
フォローアップによる受診率向上」を前提条件
とした場合、AI 自動診断は現状よりも費用効果
的である可能性が示された。今後、我が国にお
いて AI 自動診断システムを使った糖尿病網膜
症をはじめとする検診・診断支援の導入の費用
加算について具体的な可能性を示したと考える。

このようにベースケース分析において、4 疾患
を個別に対象とした場合には費用対効果の評価
が大きく分かれたが、眼底検査による眼科検診
ではこれら 4 疾患をすべて同時にスクリーニン
グすることが可能である。4 疾患を併せた統合
モデルでは、ICER は 1,883,516 円/QALY であり、
費用対効果の閾値内であった。一元感度分析の
結果でも ICER が 300 万円を超えることはなく、
ベースケース分析の結果へ及ぼすパラメータの
不確実性の影響は小さいと考えられた。検診の

対象疾患を複数にすることによって加齢黄斑変性や糖尿病網膜症など単一では費用対効果が担保されない疾患への検診介入も総体として見ると費用対効果の面で許容されると考えられた。

今回のベースケースで検討した検診方法は眼底写真を撮影し、眼科専門医が読影を行う方式であり、現在でも一部の自治体で行われている方式である。また、検診の開始は40歳で5年毎、70歳までという検診スケジュールを設定した。このシナリオにおいて累積失明者数は検診群において非検診群より16.2%減少することが見込まれた。眼科検診による失明減少効果をより高めるためには、検診方法の精度の向上と検診スケジュールの設定の2つが考えられる。

検診開始年齢や間隔、検診終了年齢を変化させ、検診プログラムを検討したところ、検診プログラムによって検診の費用対効果や失明予防効果は大きく変化することがわかった。また、最適な検診スケジュールは疾患によって異なっており、これは疾患の好発年齢や自然予後が異なるためと考えられた。統合モデルの結果で見ると、ICERの範囲は1,565,494円/QALYから2,341,562円/QALYで、失明抑制率は0.7%から54.4%であった。このことは、プログラムの選択は、費用対効果にはあまり大きな影響を及ぼさないが、失明抑制率に関しては大きな影響があることを示している。40歳から70歳まで毎年検診を行う場合、ICERは約192万円/QALYとベースケースよりわずかに増加するが、失明抑制率が54.4%となり、高い失明抑制効果が得られることが分かった。若い年齢から高齢まで1年毎に検診すると医学的効果（失明減少率）が高くなるのは当然とも言えるが、可能であれば1年に1回の眼科検診の機会が望ましいと考えられた。

検診の効果を向上させるためにもう1つ考えられるのは、検査の追加による検診精度の向上である。このことは緑内障スクリーニングにおけるOCT検査の導入で示すことができた。緑内

障に関する検診の評価でベースケースのICER3,257,215円/QALY、失明抑制率12.3%と比較して眼底写真+OCTのICERは3,369,956円/QALYで、失明抑制率は26.2%と大きく増加した。ICERに大きな違いがない上に失明抑制率を14%程度増加できることから眼底写真+OCTが優れた検診方法であることがわかった。このことは緑内障のスクリーニングとしての眼底検査の感度は55%と他の眼疾患に比べて低いためと考えられる。OCTを付加すると感度は83%まで上昇することもわかっており、成人眼科検診の精度向上にはOCT検査の付加が有用と考えられた。設備や検者の問題はあるが、緑内障の有病率が高いこともあり、失明予防の観点からは眼底写真だけでなくOCTを加えた眼科検診が望ましいと考えられた。

今回の検討の範囲では比較的若い年代(40歳)からできるだけ頻回(できれば1年に1回)に介入する検診プログラムが費用対効果と失明抑制効果の双方から優れていることが示された。ただし、感度の高い検診方法(OCTなど)を導入すると検診間隔を拡げても同等の費用対効果と失明減少率を確保できる可能性もある。

本邦の視覚障害の主要原因の多くは加齢性変性疾患であり、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、白内障が主要なものである。成人眼科検診の医学的効果と費用対効果について検討を行った結果、成人眼科検診全体では十分な視覚障害予防効果があり、医療経済学的にも許容される範囲内であると考えられた。

結論

成人眼科検診の医療経済学的評価を行った。40歳から70歳まで5年に1回の眼底検査というベースケースでは、主要4疾患(緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、白内障)に関して費用対効果の評価が大きく分かれたが、4疾患を併せた統合モデルでは、ICERは1,883,516円

/QALY と費用対効果の閾値内であり、16.2%の失明抑制効果が見込まれた。検診間隔を1年に1回にするか、眼底検査にOCT検査を付加することでICERを大きく変えずに更に高い失明減少効果を期待できると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Hiratsuka Y, Yokoyama T, Yamada M. Higher participation rate for specific health checkups concerning simultaneous ophthalmic checkups. *J Epidemiol.* 2020 May 30. doi: 10.2188/jea.JE20200052. Online ahead of print.

Kawashima M, Yamada M, Shigeyasu C, Suwaki K, Uchino M, Hiratsuka Y, Yokoi N, Tsubota K. Association of systemic comorbidities with dry eye diseases. *J Clin Med* 2020;9:2040 doi:10.3390/jcm9072040

Yamada M, Nakano T, Matsuda H, Kim SW, Takagi Y. Cost-effectiveness and budget impact analysis of a patient visit support system for blindness reduction in Japanese patients with glaucoma. *J Med Econ.* 2020;11:1293-1301. doi: 10.1080/13696998.2020.1804392.

Shigeyasu C, Yamada M, Yokoi N, Kawashima M, Suwaki K, Uchino M, Hiratsuka Y, Tsubota K. Characteristics and Utility of Fluorescein Breakup Patterns among Dry Eyes in Clinic-Based Setting. *Diagnostics* 2020;10, 711.

Yamada M, Hiratsuka Y, Nakano T, Watanabe T, Tamura H, Kawasaki R, Yokoyama T,

Takano S. Detection of Glaucoma and Other Vision-threatening Ocular Diseases in the Population Recruited at Specific Health Checkups in Japan. *Clin Epidemiol* 2020;12:1381-1388

Yaginuma S, Konno K, Shigeyasu C, Yamada M. Tear protein analysis in patients with primary acquired nasolacrimal duct obstruction treated with lacrimal passage intubation. *Jpn J Ophthalmol* 2021;65:409-415.

2. 学会発表

山田昌和. 視機能低下による不具合は多岐にわたる. シンポジウム、人生100年時代の眼科医療、第74回日本臨床眼科学会、東京、2020/10/16

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

表 1. ベースケース分析での ICER と失明抑制率：対象疾患別と統合モデル

| | 検診開始年齢 | 検診間隔 | 検診終了年齢 | ICER | 失明抑制率 |
|--------|--------|-------|--------|-------------------|-------|
| 緑内障 | 40 | 5年に1回 | 70 | 3,257,215 円/QALY | 12.3% |
| 加齢黄斑変性 | 40 | 5年に1回 | 70 | 9,276,666 円/QALY | 40.7% |
| 糖尿病網膜症 | 40 | 5年に1回 | 70 | 49,124,214 円/QALY | 1.4% |
| 白内障 | 40 | 5年に1回 | 70 | 472,533 円/QALY | 76.9% |
| 統合モデル | 40 | 5年に1回 | 70 | 1,883,516 円/QALY | 16.2% |

表 2. 失明減少率が最大の検診スケジュールと ICER：対象疾患別と統合モデル

| | 検診開始年齢 | 検診間隔 | 検診終了年齢 | ICER | 失明抑制率 |
|--------|--------|-------|--------|-------------------|-------|
| 緑内障 | 40 | 毎年 | 70 | 3,259,498 円/QALY | 67.2% |
| 加齢黄斑変性 | 40 | 毎年 | 90 | 13,110,851 円/QALY | 84.4% |
| 糖尿病網膜症 | 50 | 4年に1回 | 70 | 19,074,566 円/QALY | 3.7% |
| 白内障 | 50 | 2年に1回 | 70 | 450,908 円/QALY | 100% |
| 統合モデル | 40 | 毎年 | 70 | 1,920,668 円/QALY | 54.4% |