

令和3年度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研究事業)
心房細動アブレーション治療の標準化・適正化のための全例登録調査研究
(19FA1601) 分担研究報告書

日本における心房細動アブレーション治療の費用対効果評価

分担研究者 森脇健介 立命館大学 総合科学技術研究機構 准教授

研究要旨

診療上・医療政策上の意思決定を支援するべく、日本の公的医療費支払者の立場から、心房細動に対する保存的薬物療法 (BSC) と比較したアブレーション治療 (AB) の費用対効果を評価した。心房細動患者の予後を表す状態遷移モデルを構築し、J-ROAD など利用可能なデータソースを活用することにより、リスク、治療効果、費用、QOL といった各種パラメータを推定した。基本分析の結果、基本分析の結果、BSC 群と比較した AB 群の増分費用と増分効果はそれぞれ、-389 万円、0.136QALY となり、BSC 群と比較して AB 群は Dominant (優位) であった。確率的感度分析の結果、AB 群の増分費用効果比 (ICER) が閾値 500 万円/QALY を満たす確率は、94.3%と推定された。一方、決定論的感度分析の結果、BSC 群のフォローアップ費用の設定が約 9.6 万円/月末満となる場合、アブレーションの費用対効果が不良となることが示された。日本の公的医療の視点から、アブレーション治療は BSC に比して、費用対効果の面で優れる可能性が示唆された。一方で、パラメータ設定に不確実性があり、フォローアップ費用の群間差の検証が必要である。

A. 研究目的

社会人口の高齢化・高度医療技術の導入を背景に国民医療費膨張の問題に直面する我が国の医療システムにおいて、診断・予防・治療をはじめとするこれからの循環器疾患のマネジメントには、医学的効果や患者の QOL だけでなく、費用対効果の視点を組み入れることが非常に重要となる。近年、欧米諸国を中心に、心房細動アブレーション治療についての医療経済評価の事例集積が進んでおり、費用対効果に関するエビデンスが臨床上あるいは医療政策上の意思決定に活用されるに至っている。本研究では、

日本の公的医療費支払者の立場から、心房細動アブレーションの費用効果分析を実施した。

B. 研究方法

B-1. モデル構造

モデルベースの費用効果分析を実施し、日本人心房細動患者に対するカテーテルアブレーション (AB) 治療の費用対効果を評価した。比較対照技術は BSC (Best Supportive Care、薬物治療を中心とした保存的療法) を想定した。AB 群と BSC 群の長期的な費用と QALY (Quality Adjusted Life Year) を推計するために、状態遷移

モデルを構築した (図1)。

モデルにおいて仮想コホート患者はABまたはBSCを受けた後にフォローアップ診療を受けるものとして、毎月、設定された確率値に従い、HF悪化入院あるいは死亡のイベントを経験することとした。HF悪化入院を経験した場合、追加的な入院医療費が発生し、QOL値の低下を経験することとした。また、死亡時には終末期治療の費用が発生すると仮定した。

B-2. リスクの設定

死亡確率、HF悪化による入院確率のデータはABとBSCを比較したCABANA試験より推定した。データの利用可能性から、全生存 (OS) は6か月時点でのPP解析、入院イベントフリー生存 (EFS) はITT解析に基づく Kaplan-Meier 曲線を利用した。

Web plot digitizerを用いて Kaplan-Meier 曲線の座標情報を抽出し、No at riskの情報をを用いて、Guyotらの方法により疑似患者データを作成した。生存時間データに標準的なパラメトリック関数をあてはめ、視覚的、統計学的な観点から、ワイブル関数をベストカーブとして選定した (図2)。BSC群の生存曲線は、AB群の生存曲線を臨床試験で報告されたハザード比で補正することにより推定した (表1)。ただし、ハザード比は臨床試験の期間内のみに適応され、以降のハザードは両群で同じ (ハザード比=1) とした。

なお、臨床試験の期間を超えた生存曲線の外挿にあたり、日本人の生命表を用いて、年齢に依存した死亡ハザードの上昇を考慮した。本研究における一連の統計解析やシミュレーションにはTreeAge

Pro 200、Stata 17、R Studioを用いた。

B-3. QOLの設定

心房細動患者のベースラインのQOL値とHF悪化入院時のQOL値の低下は公表文献より推定した (表1)。具体的には、タフツ大学が運営するCEA registryにて”Atrial fibrillation”と”Heart failure”に関するutility/disutilityを検索し、抽出されたレコードの集計値をもとに推定した。

なお、HF患者に対するテレモニタリングの先行研究より、ベースラインのQOL値は0.67、HF入院時のQOL値減少は0.1と推定されており、本研究での設定と類似していることを確認した。

B-4. 費用の設定

AB治療とBSCの医療費は、J-ROADに基づく統計解析により推定した (表1)。J-ROAD データベースの対象期間は、2012/4/1-2018/3/31とし、主病名、入院契機病名、医療資源最大病名、医療資源を2番目に投入した病名がI48.0、I48.1、I48.2、I48.9である患者 (アブレーション実施例: 69,694件、非実施例: 49,762件) を抽出した。一般化線形モデル (恒等関数・ガンマ分布) を用いて、入院医療費の統計解析を実施し、ABとBSCの1件あたりの医療費を推定した。

AB群とBSC群のフォローアップ医療費と終末期医療費は、JMDC claims databaseを用いた統計解析により推定した。具体的には、心房細動に関連する傷病名が入院の契機となった患者でアブレーションの実施例と非実施例を特定し、入院後12

カ月間の月間医療費を単純集計した。また、死亡前24か月間の医療費を単純集計し、死亡前3か月間の合計医療費の平均を終末期医療費とみなした。

B-5. 基本分析

CABANA試験の対象患者を参考に、仮想コホート患者の年齢は68歳、男性割合は62.7%とした(表1)。32年間のシミュレーションを実施し、両群の費用、QALYを推定した。長期的な費用とQALYに対して、年率2%の割引率を適用した。

B-6. 感度分析

パラメータがもつ不確実性の影響を定量的に評価するために、決定論的感度分析と確率論的感度分析を実施した。パラメータの変動範囲と確率分布は、95%信頼区間をもとに設定した(表1)。

決定論的感度分析の結果、増分費用効果比(ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio)が負の値となる場合、増分准便益(INMB: Incremental Net Monetary Benefit、ICERを比の形から差の形に変換した費用対効果の代替指標で、0を超えると費用対効果が良好であることを意味する)を用いて要約を行った。

1,000回の2次モンテカルロシミュレーションによる確率的感度分析を実施し、ICERの確率分布を推定した。分析結果をもとに費用効果受容曲線を構築し、所定の閾値においてアブレーション治療が費用対効果に優れる確率を試算した。

C. 研究結果

C-1. 基本分析

シミュレーションの結果、再入院の発生数の平均は、AB群で1.022件/人、BSC群で1.186件/人であった。生涯費用の累積を比較したところ、BSC群に比してAB群が低い結果となった(図3、表2)。

基本分析の結果、BSC群と比較したAB群の増分費用と増分効果はそれぞれ、1,389万円、0.136QALYとなり、BSC群と比較してAB群はDominant(優位)であった(図4、表3)。

C-2. 感度分析

パラメータ不確実性の影響を決定論的感度分析で評価したところ、結果に与える影響が相対的に大きいパラメータはフォローアップ医療費に関するものであった(図5)。なお、費用対効果の良否が逆転する条件を探索した結果、BSCのフォローアップ費用が約9.6万円未満となる場合、アブレーションの費用対効果が不良となることが示された(図5)。

確率的感度分析により、AB群のICERの確率分布の推計を行った結果、ABのICERが閾値500万円、1,000万円/QALYを満たす確率は、それぞれ、94.3%、96.7%と推定された(図6、図7)。

D. 考察

日本の公的医療費支払者の立場から実施した費用効果分析によると、アブレーション治療はBSCに比して、効果が大きく、費用が少ない結果となり、費用対効果の点で優れる可能性が示唆された。

感度分析によると、モデルに入力した多くのパラメータについて、結果に与える影響は限定的であることが示されたが、BSC群

のフォローアップ費用の設定に依存して、AB群の費用対効果の結論が変化することが明らかとなった。

本研究では、各群のフォローアップ費用はJMDC claims databaseのレセプトデータを用いて、心房細動で入院したアブレーション実施例と非実施例の経時的な医療費の単純集計をもとに推定を行っている。レセプトデータはリアルワールドにおける医療資源の消費を解析できる利点がある一方で、下記のように様々な制約が存在することに留意する必要がある。

- アブレーション実施例と非実施例の間の比較可能性が必ずしも担保されない。
- 75歳以上のデータが含まれない。
- 健保組合離脱者は追跡できない。
- 対象疾患や診療行為の定義の妥当性を検証する必要がある。

アブレーションの実施により将来的なフォローアップにかかる費用はBSC群に比して少なくなることが想定されるが、両群の長期的な医療資源の消費については、さらなる研究が必要と考えられた。

E. 結論

日本の公的医療の視点から、アブレーション治療はBSCに比して、費用対効果の面で優れる可能性が示唆された。一方で、パラメータ設定に不確実性があり、フォローアップ費用の群間差の検証が必要である。

F. 健康危険情報

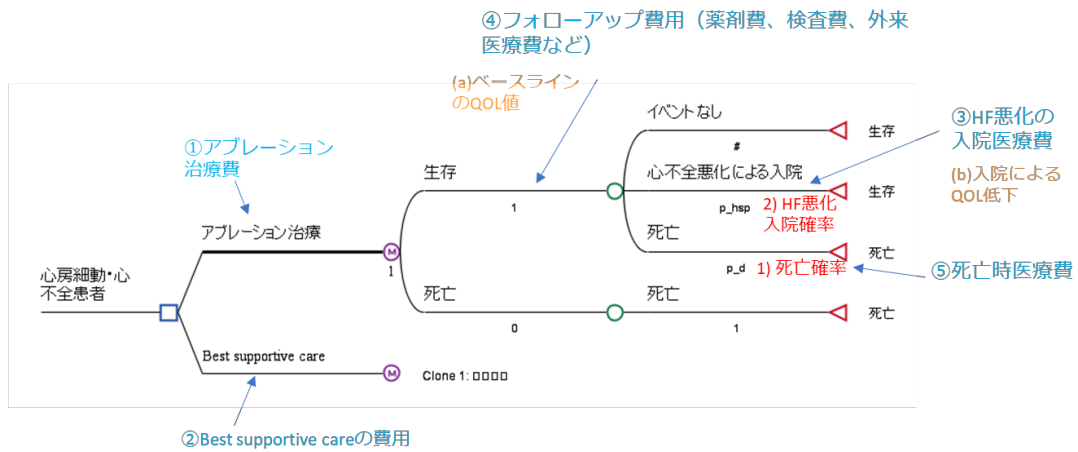
該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



- アブレーション群と薬物治療群の長期的な費用とQALYをマルコフモデルにより推計
- 患者は毎月、**設定された確率値**に従い、1) **死亡**と2) **HF悪化入院**のイベントを経験する
- QOL : (a)**ベースラインのQOL値**と(b)**入院イベントにともなうQOL低下**が設定された
- 費用 : ①**アブレーション治療費 (円/件)**、②**BSC治療費 (円/件)**、③**HF悪化の入院医療費 (円/件)**、④**フォローアップ費用 (円/件)**、⑤**死亡時医療費 (円/件)**

図 1. モデル構造

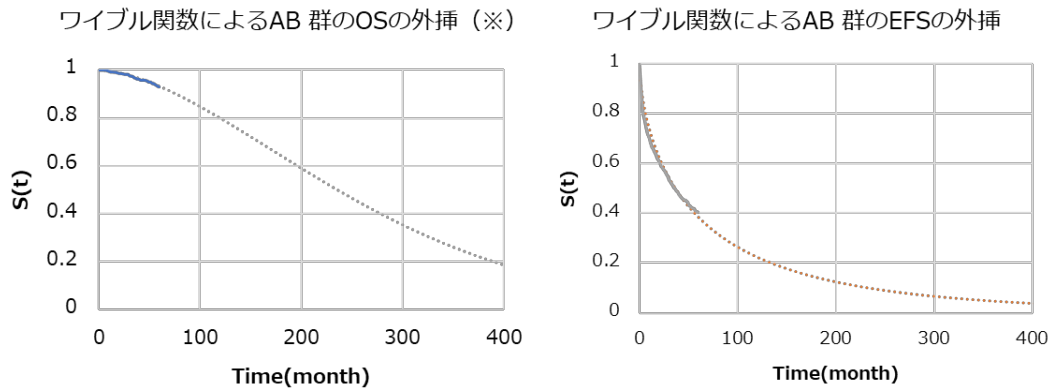


図 2. CABANA 試験におけるアブレーション群の生存曲線の外挿

※長期 OS の外挿では、生命表を用いて年齢依存のハザード上昇を考慮した。

表 1. パラメータ設定

	点推定	変動範囲	分布	データ源	
治療効果					
死亡のハザード比 (vs BSC)	0.69	0.47	1.01	Log normal	CABANA
HF 再発入院のハザード比 (vs BSC)	0.83	0.74	0.93	Log normal	CABANA
効果継続期間 (年)	5	5	32	-	Gao L, et al
費用(円)					
AB 治療費(/件)	2,301,064	2,283,126	2,319,002	Gamma	J-ROAD
BSC 治療費(/件)	906,655	899,067	914,243	Gamma	J-ROAD
AB フォローアップ費用(/月)	90,574	80,331	100,817	Gamma	JMDC
BSC フォローアップ費用(/月)	138,350	85,533	191,166	Gamma	JMDC
HF 再入院医療費(/件)	552,683	90,250	2,129,490	Gamma	JMDC
終末期医療費(/件)	2,313,432	2,011,471	2,615,393	Gamma	JMDC
QOL 値					
ベースライン QOL 値	0.690	0.350	0.892	Beta	CEA-Registry
HF 再入院の Disutility	-0.08	-0.21	-0.00	Triangle	CEA-Registry
基本設定					
開始年齢(歳)	68	-	-	-	CABANA
男性割合(%)	62.7	-	-	-	CABANA

割引率

0.02

0

0.04

-

-

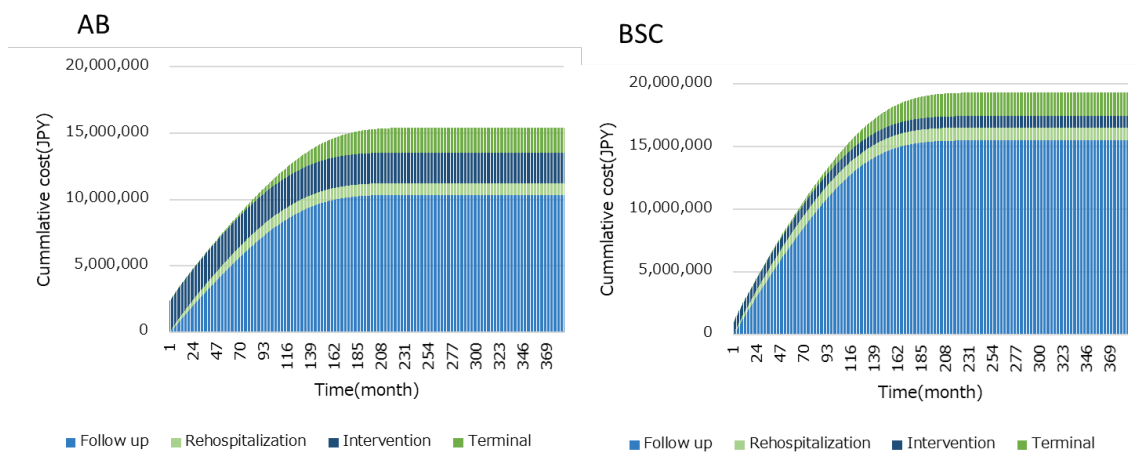


図 3. 生涯医療費の累積比較

表 2. 項目別の費用集計

	介入費用 (円)	フォローアップ費用 (円)	再入院医療費 (円)	終末期医療費 (円)
BSC 群	906,655	15,488,362	1,033,388	1,885,689
AB 群	2,301,064	10,351,808	890,089	1,876,746

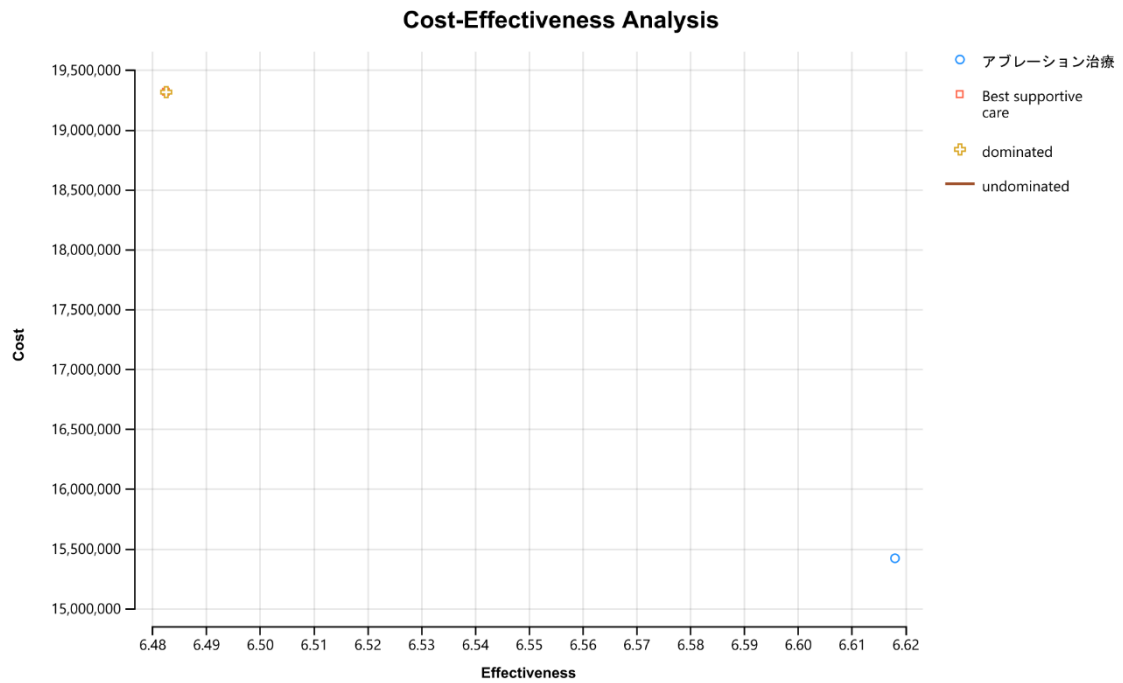


図 4. 基本分析の結果

表 3. 基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
BSC 群	6.483	-	19,314,094	-	-
AB 群	6.618	0.136	15,419,707	-3,894,387	Dominant

**BSCのFU費用が約9.6万円未満となる場合、
アブレーションの費用対効果が不良となる**

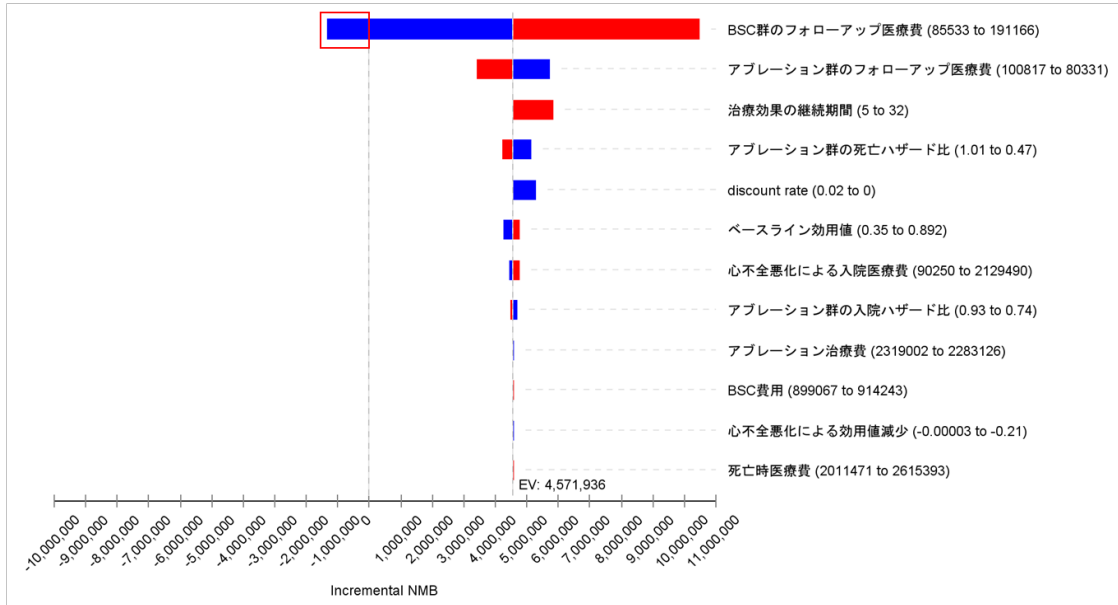


図 5. 決定論的感度分析の結果

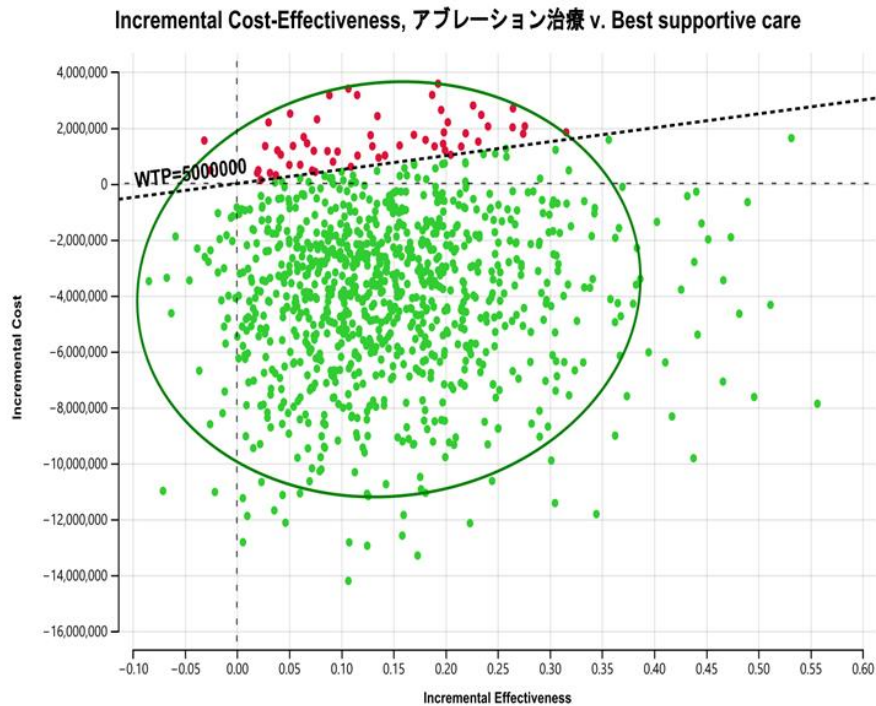


図 6. 確率的感度分析の結果

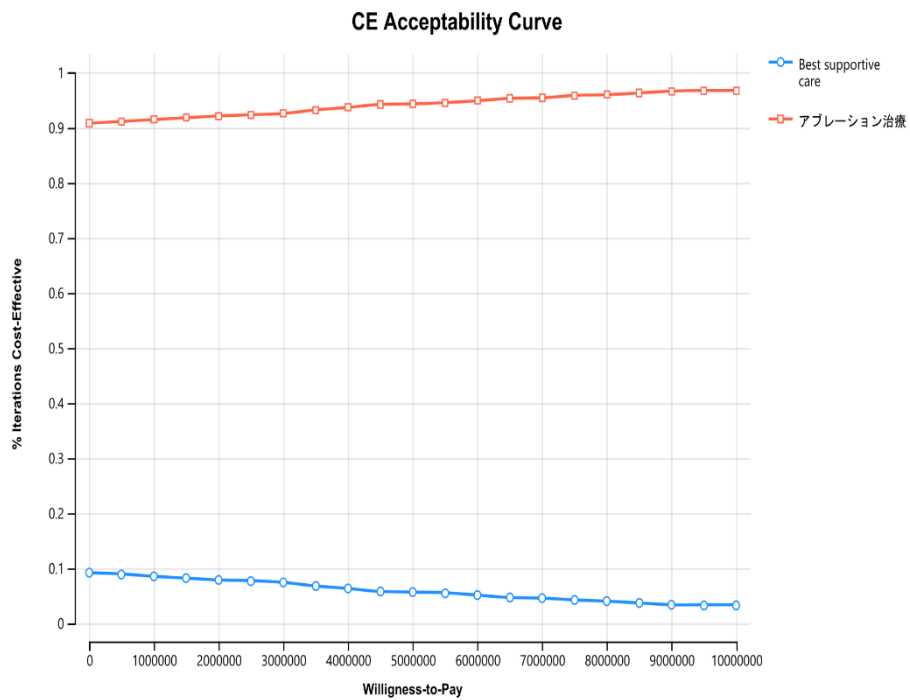


図 7. 費用効果受容曲線

※横軸が ICER の閾値を表し、縦軸は当該技術の ICER が所与の閾値を満たす確率を表す。