

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22750

研究課題名（和文）費用対効果分析の実用上の問題点に対する統計学理論による解決策の検討

研究課題名（英文）Exploration of statistical methods for improving cost-effectiveness analysis

研究代表者

赤澤 宏平（Kohei, Akazawa）

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号：10175771

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、これまでの費用対効果分析(CEA)のいくつかの問題点に対して、その解決策を統計学的理論に基づき導き出すことを目的とする。研究成果として次のことを得た。(1)マルコフモデルの潜在的な統計学的な問題を実データを用いて発掘した。nサイクルまでの情報が次の(n+1)サイクルには反映されない問題に対して、乳癌の臨床試験データを用いて定式化した。(2)遷移確率推定のための生存時間モデルを改良した。遷移確率はハザード関数により推定されるが、Partitioned survival modelを用いて各サイクル固有のハザード関数の推定法を導いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

限られた医療資源の中で、真に必要な医療サービスをどのように展開していくのかを客観的に評価する必要がある。一定の医療サービス効果（生存率A%や有効率B%の上乗せなど）を得るために必要な費用はどれくらいかを推定する際に、費用対効果分析(Cost Effective Analysis; 以降ではCEA)が頻用されている。新薬の薬価を決める際にも重要な指標となっているが、現行のCEAでは正しい推定結果を得ることができない可能性が示された。より正確なCEAを行い国民医療費を適正に配分するために、CEAの改良が必要不可欠である。本研究成果はその基礎的な理論を構築したものであり、この点に社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to elucidate the problems of current cost-effectiveness analysis (CEA) and to explore the solutions from a statistical view of point. The results obtained from this study are as follows: (1) Some potential causes which induce biases and ambiguity for results of CEA were detected from real clinical dataset: a dataset of randomized controlled trial of breast cancer showed that the transition probabilities from n-cycle to (n+1)-cycle in Morkov model used in CEA are not constant. Therefore, the current CEA based on Morkov model has the possibility of misleading results and alternative models instead of Morkov model should be suggested. (2) To overcome the problem of (1), this study improved more comprehensive semi-parametric model to estimate accurate transition probability for each n-cycle state.

研究分野：医療統計学

キーワード：費用対効果分析 マルコフモデル 生存時間モデル

1. 研究開始当初の背景

限られた医療資源の中で、真に必要な医療サービスをどのように展開していくのかを客観的に評価する必要がある。ひとつの評価手法として、費用対効果分析 (Cost Effective Analysis; 以降ではCEA)が頻用されている。しかしながら、現在のCEA手法は理論的なあいまいさを残しており、その改善により精度の高いCEAが可能となる。

2. 研究の目的

これまでのCEAのいくつかの問題点に対して、その解決策を統計学的理論に基づき導き出すことを目的とする。問題点として、次の3点を取り上げる：1)従来のマルコフモデルでは遷移確率が定数、2)遷移確率推定におけるTime-to-Eventデータ回帰モデルの適用上の問題、3)感度分析での誤差分布当てはめにおける問題

3. 研究の方法

(1)統計学的な理論による解決策を検討するために、実臨床データでのCEAの事例をいくつか用意して、それらから得られた推定値の特性を検討する。具体的には、以下の臨床データ解析事例に基づき、マルコフモデルの遷移確率、Time-to-Eventデータの多変量回帰モデルの改良、および、CEAのパラメータにおける揺らぎ(分布)に関する諸性質を検討する。

(2)上述で得られた知見に基づき、統計学的な理論と組み合わせて問題点の解決策を検討する。サイクルの経過とともに遷移確率が変動するパターンを定量化してそれをCEAに考慮する方法を考案する。Time-to-Eventデータの多変量回帰モデルに関しては、データの特性に適合する柔軟なモデルを考案する。感度分析での誤差分布に関しては、正規分布以外にポアソン分布、ベータ分布などいくつかの分布を仮定したシミュレーションを実行する。

(3)臨床に役立つCEAのいくつかを実際に行ってみる。

4. 研究成果

(1)サイクルの推移に伴う遷移確率の挙動

原発性乳癌患者が乳房切除を受けた後、CEAでのサイクルを1年としてフォローアップを行うマルコフモデルを考える。切除後に無再発が何サイクルか続いて、その後、ある時点で再発が確認されホルモン療法を行い、有効でない場合に化学療法を行うことを想定している。遷移確率 P_i は $(i-1)$ 番目のサイクルでは状態 S_j (j は切除後無再発、再発ホルモン療法、再発化学療法)にあるという条件の下で、 i 番目のサイクルで次の状態 $S_{(j+1)}$ に遷移する条件付き確率である。Time-to-Eventデータ解析(このことを本報告書では生存時間解析とよぶ)では、ハザード関数(サイクル i)であり、統計学的にはハザード関数の挙動を検討する。その結果、サイクル経過時間を連続時間と仮定して、ハザード関数の挙動を最適に表現するモデルとして Weibull モデルを用いることとした。

$$P(t)=1-\exp[-(t-1)^\alpha - t]$$

ただし、 $P(t)$ はハザード関数、 α と t はそれぞれ、Weibullモデルの位置パラメータと形状パラメータであり、これらの推定値は、併用群では $\alpha=0.005$, $t=1.43$, 単独群では $\alpha=0.0077$, $t=1.56$ であった。これらは、単調増加関数で、単独群の増加率がより大きいグラフとなる。これらの結果から、通常の臨床疫学や臨床試験データの解析では、ハザード比という群間での相対死亡リスク評価指標が使われるが、今回の研究では、ハザード関数そのものをパラメトリックモデルとノンパラメトリック手法により推定しその経時的変化を確認した。

(2)遷移確率推定のための生存時間解析モデルの改良

Coxの比例ハザードモデル

$$h(t|Z)=h_0(t)\cdot\exp(Z\beta)$$

ただし、 t は時間、 Z は共変量(臨床的な予後変数)ベクトル、 β は Z の各共変量の回帰係数ベクトル、 $h(t|Z)$ は共変量 Z が与えられた下での時間 t におけるハザード、 $h_0(t)$ はベースラインハザード関数である。本研究では、本研究目的に対する解決策として折れ線ハザードモデルを提唱した。このモデルでは、 Z がひとつの共変量で臨床進行期の場合、

$$h(t|Z)=h_0(t)\cdot\exp(\beta_1\times Z+\beta_2\times[(Z-1)+|Z-1|]/2+\beta_3\times[(Z-2)+|Z-2|]/2)$$

ただし、関数 $|X|$ は X の絶対値、とすることにより、線形モデルよりも柔軟なモデルを構築できる。

(3)感度分析における誤差分布の影響評価

CEAにおいて、コスト、効用値、遷移確率などにゆらぎ(ばらつき)がある時、CEAで得られたICER(Incremental Cost-Effectiveness Ratio: 増分費用効果比)がどれくらい揺らぐのかを示すために感度分析が行われる。これまでの感度分析では、これらのゆらぎの誤差分布は正規分布を仮定している。

本研究では、これらのパラメータ間での相関を0から0.8まで変動させ、正規分布以外にベータ分布を仮定してモンテカルロシミュレーションを行うプログラムをPythonで構築した。プログラミングの妥当性と信頼性を検証しながらシミュレーションを継続中である。

(4) CEAの実践

本研究の問題点を解決する理論的な考察に基づき、実際のCEAへの応用を試みた。

(1) HER-2陰性の乳がん患者に対する術前化学療法単独と(術前化学療法+ゾレドロン酸)併用群の費用対効果分析 (Nakazawa K., et. al. 2019)

本研究に対応したマルコフモデルに基づき、遷移確率の経時的な変動をワイブルモデルにより推定してCEAを実行した。パラメトリックモデルの適合性には問題があることを示唆することとなり、本研究の問題点発掘に寄与する研究である。効用値を算出する際に、Hayashi M., et. al. 2019の論文を引用してより正確な推定をおこなった。

(2) 再発乳癌患者の治療法決定におけるBRCA1/2変異遺伝子検査の費用対効果分析 (Saito S., et. al. 2019)

再発乳癌患者にオラパリブを投与するか否かを決定する際の効果予測遺伝子BRCA1/2変異遺伝子検査の費用対効果分析である。遷移確率の経時的な変化を指数モデルで推定し、それらの結果をCEAに組み入れた解析となっている。

(3) 境界型糖尿病から1型糖尿病への移行を予防するための従来からの生活指導と薬物療法での予防効果ならびに生涯医療費を加味した費用対効果分析

日本の糖尿病治療においては、境界型糖尿病患者が1型糖尿病に移行することを予防する療法として、生活指導のみが行われている。本研究では、欧米で行われている薬物治療による予防がその後の生涯医療を加味してどれくらいの費用対効果があるかを検討した。現在、論文は投稿中であるが、そのコスト算定に用いた資料がFujihara K., et. al. 2021である。

(4) 咀嚼回数の行動変容が生活習慣病の予防に寄与するという前提で行った費用対効果分析

咀嚼回数が多ければ多いほど、栄養学的に生活習慣病の予防につながるとされている。本研究では、シャープ株式会社と共同開発した「BiteScan」という製品を使って、咀嚼回数をストレスなく正確に計測して咀嚼回数とBMIや体重の増減との関連を調べた(Uehara F., et. al. 2022, Yoshimura S., et. al. 2022)。これらの臨床試験から得られた結果に基づき、遷移確率や効用値を推定し費用対効果分析を行った。論文は投稿中である。

<引用文献>

Fujihara K, Yamada Harada M, Matsubayashi Y, Kitazawa M, Yamamoto M, Yaguchi Y, Seida H, Kodama S, Akazawa K, Sone H. Accuracy of Japanese claims data in identifying diabetes related complications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021; 30(5): 594-601.

Hayashi M, Nakazawa K, Hasegawa Y, Horiguchi J, Miura D, Ishikawa T, Takao S, Kim SJ, Yamagami K, Miyashita M, Konishi M, Shigeoka Y, Suzuki M, Taguchi T, Kubota T, Tanino H, Yamada K, Narui K, Kimura K, Akazawa K, Kohno N; JONIE STUDY GROUP. Risk Analysis for Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients Receiving FEC100 Treatment. *Anticancer Res.* 2019; 39(8): 4305-4314.

Ito Y, Miyashiro I, Ishikawa T, Akazawa K, Fukui K, Katai H, Nunobe S, Oda I, Isobe Y, Tsujitani S, Ono H, Tanabe S, Fukagawa T, Suzuki S, Kakeji Y, Sasako M, Bilchik A, Fujita M; Registration Committee of the Japanese Gastric Cancer Association. Determinant factors on differences in survival for gastric cancer between the US and Japan using nationwide databases. *J Epidemiol.* 2021; 31(4): 241-248.

Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, Hirooka M, Imai Y, Aso K, Kitano M, Kumada T, Izumi N, Sumino Y, Ogawa C, Akazawa K. B-Mode Ultrasonography versus Contrast-Enhanced Ultrasonography for Surveillance of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial. *Liver Cancer.* 2019; 8(4): 271-280.

Nakazawa K, Saito S, Nagahashi M, Yamada A, Toyama A, Akazawa K.
Cost-Effectiveness Analysis of Neoadjuvant Chemotherapy with Zoledronic Acid
for HER2-Negative Breast Cancer in Japan: The JONIE1 Study. *Health*. 2019; 11:
1017-1027.

Saito S, Nakazawa K, Nagahashi M, Ishikawa T, Akazawa K
Cost-effectiveness of BRCA1/2 mutation profiling to target olaparib use in
patients with metastatic breast cancer. *Personalized Med*. 2019; 16(6): 439-
448.

Uehara F, Hori K, Hasegawa Y, Yoshimura S, Hori S, Kitamura M, Akazawa K, Ono
T. Impact of masticatory behaviors measured with wearable device on metabolic
syndrome: Cross-sectional study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022; doi:
10.2196/30789.

Yoshimura S, Hori K, Uehara F, Hori S, Yamaga Y, Hasegawa Y, Akazawa K, Ono
T. Relationship between body mass index and masticatory factors evaluated
with a wearable device. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 4117. doi: 10.1038/s41598-022-
08084-5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ito Yuri, Miyashiro Isao, Ishikawa Takashi, Akazawa Kohei, Fukui Keisuke, Katai Hitoshi, Nunobe Souya, Oda Ichiro, Isobe Yoh, Tsujitani Shunichi, Ono Hiroyuki, Tanabe Satoshi, Fukagawa Takeo, Suzuki Satoshi, Kakeji Yoshihiro, Sasako Mitsuru, Bilchik Anton, Fujita Manabu	4. 巻 31
2. 論文標題 Determinant Factors on Differences in Survival for Gastric Cancer Between the United States and Japan Using Nationwide Databases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 241 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.je20190351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wen Denggui, Wen Junpeng, Zou Wendi, Yang Yi, Wen Xiaoduo, Chen Yuetong, Akazawa Kohei, Geng Cuizhi, Shan Baoen	4. 巻 10
2. 論文標題 Site-Specific Variation in Familial Cancer as Suggested by Family History, Multiple Primary Cancer, Age at Onset, and Sex Ratio Associated With Upper, Middle, and Lower Third Esophageal and Gastric Cardia Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.579379	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakazawa Kyoko, Ishikawa Takashi, Toyama Akira, Wakai Toshifumi, Akazawa Kohei	4. 巻 11
2. 論文標題 Prediction of Postoperative Infection for Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery: Findings from Electronic Health Records	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology Insights	6. 最初と最後の頁 36 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/gastroent11020007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ouchi K, Watanabe M, Tomiyama C, Nikaido T, Oh Z, Hirano T, Akazawa K, Mandai N.	4. 巻 17
2. 論文標題 Emotional Effects on Factors Associated with Chronic Low Back Pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pain Res.	6. 最初と最後の頁 3343-3353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JPR.S223190.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Saito S, Nakazawa K, Nagahashi M, Ishikawa T, Akazawa K.	4. 巻 16(6)
2. 論文標題 Cost-effectiveness of BRCA1/2 mutation profiling to target olaparib use in patients with metastatic breast cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Per Med. 2019 Nov;16(6):439-448.	6. 最初と最後の頁 439-448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/pme-2018-0141.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nunobe S, Oda I, Ishikawa T, Akazawa K, Katai H, Isobe Y, Miyashiro I, Tsujitani S, Ono H, Tanabe S, Fukagawa T, Suzuki S, Kakeji Y	4. 巻 23(2)
2. 論文標題 Surgical Outcomes of Elderly Patients With Stage I Gastric Cancer From the Nationwide Registry of the Japanese Gastric Cancer Association	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 328-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-019-01000-3.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石川 卓 (Ishikawa Takashi) (70586940)	新潟大学・医歯学総合病院・准教授 (13101)	
研究分担者	齋藤 翔太 (Saito Shota) (60739465)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (13101)	
研究分担者	中澤 香子 (Nakazawa Kyoko) (40816964)	新潟大学・医歯学総合病院・客員研究員 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------