

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790567

研究課題名(和文) 睡眠呼吸障害のスクリーニング・治療における費用対効果の検討

研究課題名(英文) Cost-effectiveness of screening and treatment for sleep-disordered breathing

研究代表者

竹上 未紗 (TAKEGAMI, Misa)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター・研究員

研究者番号：50456860

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時無呼吸症候群を中心とした睡眠呼吸障害(SDB)は、交通事故や産業事故などに加え、循環器系疾患の発生リスクを増大させることから、二次予防の面で非常に重要な疾患である。しかしながら、症状を自覚していない患者に対し、積極的に診断・治療することについては議論がある。本研究では、SDBのスクリーニングによる患者の早期発見・治療が、交通事故や将来の循環器系疾患の発症の減少といった社会的にもたらす効果を、マルコフモデルを用いた費用対効果分析により検討した。SDBのスクリーニングを実施することは、イギリスのNICEで取り入れられている医療技術の基準を用いて評価した場合、費用対効果が高いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Sleep-disordered breathing (SDB), including obstructive sleep apnea increase the risk of cardiovascular disease. Moreover, because it may lead to motor vehicle and public transportation accidents. SDB is therefore considered a problem requiring attention from both clinical and public health perspectives. However, there is controversy regarding the value of treatment for SDB patients free of symptoms. Using a Markov model, we examined the cost-effectiveness of screening for SDB in Japan. SDB screening was found to be cost-effective in the simulations, if society is willing to pay between 20,000 pound sterling and 30,000 pound sterling per 1 Quality-adjusted life year (QALY), which is the threshold used by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：医療経済学 費用対効果 スクリーニング 睡眠呼吸障害 睡眠時無呼吸症候群

1. 研究開始当初の背景

睡眠時無呼吸症候群を中心とした睡眠呼吸障害 (Sleep-disordered breathing: SDB) は、近年の疫学調査から成人男性、女性ともに高い有病割合であることが報告されている。近年、SDB による交通事故や産業事故などが深刻な社会問題として注目されている。また、SDB は個人の社会生活にも影響を及ぼしていることも報告されている。さらに、高血圧、不整脈、心筋梗塞、脳卒中などの循環器系疾患の発生リスクを増大させており、二次予防が必要な疾患である。これらの点で、SDB は public health において非常に重要な疾患であるといえる。

SDB は、効果の高い治療が確立されている。しかし、重度の SDB においても、積極的に診察を受け治療している患者が少ない。眠気などの症状がない患者が多く、地域や職域では症状のない患者を発見することは難しい状況がある。SDB の診断基準に採用されているポリソムノグラフィー (polysomnography: PSG)、代替の診断法である睡眠時のパルスオキシメトリなどの検査は、どちらも測定に一晚必要であり、時間的・経済的な負担が大きく、地域や職域などで全例にこれらの検査を施行することは、現実的に困難であることは自明である。このような状況にあって、無症状、あるいは軽度の症状しか有さない地域住民や職場における従業員の全員を検診し、SDB を見つけ出すことは、社会的にも意義があると考えられる。

研究代表者は、職域にて某企業の全職員を対象に調査を行った。その結果、SDB は日本においても、諸外国で公表されている有病割合とほぼ同じくらい高いことが明らかとなった[6]。同時に、重度の SDB である対象が医療機関を受診していない現状が明らかとなった。これは海外でも問題となっている。そのため、地域や職域を対象としたスクリーニングが必要であると考え、簡易に実施可能なスクリーニングツールを開発し、検証した。

しかしながら、症状のない患者を見つけ、治療することに対しては議論がある。実際に、将来のリスクを考え、スクリーニング・治療を実施するかどうかを判断材料には、将来のリスクだけではなく、それらにかかる検査費用、治療費、その効果などを合わせて考慮する必要がある。

海外では、睡眠時無呼吸症候群の治療として、有効性が示されている経鼻的持続的陽圧呼吸治療 (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) の費用対効果の研究、診断の際に用いる機器の費用対効果の研究がなされている。しかしながら、前者においては、効用値が少人数を対象として調査されていること、後者においては、診断から患者発見までの費用対効果としているため、その後の治療効果についての言及がされていないことなどの問題がある。そこで、長期にわたる費用対効果を検討するための、費用と効用値

の測定が必要である。また、国内外ともに、職域、あるいは地域を対象にスクリーニングの費用対効果を検討した研究はない。これらのことから、本疾患をスクリーニングし、治療した場合の費用対効果を検討することは重要な意義がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、SDB のスクリーニングによる患者の早期発見・治療が、交通事故や将来の循環器系疾患の発症の減少といった社会的にもたらす効果を費用対効果分析により検討することである。

3. 研究の方法

(1) 分析に使用するシミュレーション・モデルの策定

SDB の患者の健康状態は経時的に診断や治療の影響を受け推移する。そのため、本研究では、移行確率の概念をモデルに取り込んでいるマルコフモデルを作成した。対象者は、SDB の予測システム (Four Item - Screener for Sleep Apnea Syndrome: FISSAS) を用いてスクリーニングされることとした (Takegami M, et al. Sleep, 2009)。FISSAS は性別、血圧、Body mass index、鼾 (自己報告) を用いた簡便な SDB の予測システムで、2~18 点の値をとる。シミュレーション・モデルにおいて、スクリーニングは 2 つのストラテジーを設定した。Strategy1 は、FISSAS の 2 つのカットオフ値を用いてリスクが低い群、中くらいの群、高い群に分け、低リスク群は rule out (疾患の可能性を除外)、中リスク群はその後パルスオキシメトリ検査を受けて判定、高リスク群は、確定診断である PSG 検査や CPAP 治療の圧を決める検査を受けることとした (感度 0.95, 特異度 0.84)。Strategy2 は、FISSAS のカットオフ値 1 つを用いて、リスクが高い群は確定診断へ、リスクが低い群は rule out されるものとした (感度 0.95, 特異度 0.61)。対象者はスクリーニングを実施されたのち、治療が必要な対象者は治療を受け、その後一定の確率に従って、①SDB もしくはその他の理由による死亡、②心血管疾患発症、③脳卒中発症、④自動車事故のいずれかの状態になる。生存している患者は 1 年ごとに、疾患および年齢特異的な死亡率に従い死亡するという経過をたどることとした。SDB と診断され、CPAP 治療を受けた患者は、一定の確率で治療から脱落することをモデルに組み込んだ。年間割引率は 3% とした。

(2) モデルのパラメタ (移行確率) の文献的集積

マルコフモデルで用いる SDB の有病割合、治療脱落率、心血管疾患、脳卒中の発症・死亡率、およびそれぞれの状態における効用値

は、既存の文献より収集した。モデルで用いたパラメータ、効用値を表1に示す。年齢特異的な死亡率は、厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課により提供されている平成24年の簡易生命表を用いた。

表1 マルコフモデルで使用したパラメータ

		引用元
相対リスク		
SDB(未治療時)		
心血管疾患	2.8	Marin JM, et al. Lancet, 2005
脳卒中	1.7	Yaggi HK, et al. N Eng J Med, 2005
自動車事故	3.0	Pietzsch, et al. Sleep, 2011
確率パラメータ		
SDB有病割合(重症)	0.066	Nakayama-Ashida Y, et al. Sleep, 2008
SDB治療不適応/拒否	0.102	George CF. Thorax, 2001
SDB治療の脱落率	0.044	McArdle N, et al. Am J Respir Crit Care Med, 1999
心血管疾患発症率/年		上田一雄. 日循協誌, 1992
30-49yrs	0.0007	
50-59yrs	0.0019	
60-69yrs	0.0021	
70yrs-	0.0030	
心血管疾患死亡率/年	0.0002	Okamura T, et al. J Clin Epi, 2004
脳卒中発症率/年		Imano H, et al. Stroke 2009
30-49yrs	0.0017	
50-59yrs	0.0040	
60yrs-	0.0061	
脳卒中死亡率/年	0.0004	Okamura T, et al. J Clin Epi, 2004
自動車事故の発生率/年	0.0066	自動車保険の概況(平成24年度)
自動車事故による死亡率/年	0.0053	自動車保険の概況(平成24年度)
効用値		
SDB(未治療時)	0.84	Sullivan PW, et al. Med Decis Making, 2006
SDB(治療時)	0.93	Sullivan PW, et al. Med Decis Making, 2006
心血管疾患	0.86	Pietzsch, et al. Sleep, 2011
脳卒中	0.84	Pietzsch, et al. Sleep, 2011
自動車事故	0.96	Nyman JA, et al. Med Decis Making, 2008

(3) 費用対効果分析に用いる費用の調査
 複数の健康保険組合の協力を得て構築されている診療報酬請求書データを、使用許可を得て解析した。2009年10月～2010年9月の診療報酬請求書データのうち、30歳以上の対象を母集団とした。母集団の人数は368,732人、そのうち男性は50.8%であった。

年齢構成は、30代が43.2%、40代が29.0%、50代が18.2%、60歳以上が9.6%であった。母集団より新規に睡眠無呼吸症候群の診断・治療を開始した患者を抽出した。新規患者の定義は、過去1年に当疾患の診断および治療を受けてないこととした。この診療報酬請求のデータを用いて、SDB、心血管疾患、脳卒中の診断・治療にかかる費用を推定した。自動車事故による費用は、損害保険料率算出機構が政府機関に提出している自動車保険の概況(平成24年度)のデータを用いた。

(4) 費用対効果分析

基本分析では、重度のSDB(AHI ≥ 30)を有する50歳の男性1,000人の仮想コホートを対象に、2種類のスクリーニング方法を実施する場合とスクリーニングを実施しない場合、あわせて3つの場合それぞれにおける生涯医療費とQALYの期待値を1,000回の2次モンテカルロシミュレーションにより推定した。

マルコフモデルに組み込まれたパラメータ(リスク比、費用、効用値)の推定値は不確実性を伴う。こうした不確実性の影響を評価するため、確率的感度分析を実施した。2次モンテカルロシミュレーションの結果として得られる費用とQALYデータセットから費用効果受容曲線を作成し、3つの代替の相対的な費用対効果を確率的に評価した。

4. 研究成果

1) 費用の算出

レセプトより、算出した費用と表2に示す。

表2 マルコフモデルで使用した費用

	費用(円)	算出/引用元
SDBのスクリーニング		
FISSAS	0	—
パルスオキシメトリ追加	3,000	診療報酬点数
SDBの確定診断	82,000	診療報酬点数/レセプトデータ
SDBの治療(CPAP)	15,300	診療報酬点数/レセプトデータ
心血管疾患の診断・治療	1,630,087	レセプトデータ2年分
脳卒中の診断・治療	1,521,117	レセプトデータ2年分
自動車事故による損害・治療	275,250	自動車保険の概況(平成24年度)

2) 費用対効果分析

① 基本分析:

重度のSDB(Apnea-Hypopnea index ≥ 30)を有する50歳の男性1,000人の仮想コホートを対象とした基本分析の結果を表3に示す。Strategy1は、スクリーニングを実施しない場合に比べて増分費用が266,740円、増分効

果は 0.125 QALY、ICER は 2,129,915 円 / QALY であった。一方、Strategy2 を実施した場合は、スクリーニングを実施しない場合に比べて、増分費用が 322,974 円、増分効果は 0.126 QALY であり、ICER は 2,554,558 円 / QALY であった。

表 3 SDB スクリーニングの費用対効果

	費用	効用値	ICER
スクリーニングなし	284,592	19.48	ref.
Strategy1 *	551,332	19.60	2,129,915
Strategy2 **	607,565	19.60	2,554,558

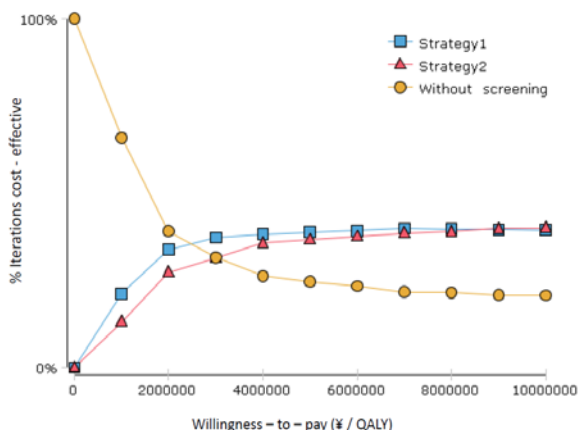
* Strategy1: 2つのカットオフ値を用いてリスクが低い群、中くらいの群、高い群に分け、低リスク群は rule out、中リスク群はその後パルスオキシメトリ検査を受けて判定、高リスク群は、確定診断である PSG 検査や CPAP 治療の圧を決める検査を受ける

** Strategy2: 1つのカットオフ値を用いて、リスクが高い群は確定診断へ、リスクが低い群は rule out される

② 確率的感度分析:

マルコフモデルに組み込まれたパラメータ (リスク比、費用、効用値) の不確実性の影響を評価するために確率的感度分析を実施した。2 次モンテカルロシミュレーションの結果として得られる費用と QALY データセットから作成された費用効果受容曲線を図に示す。SDB のスクリーニングの実施における 1QALY 増分あたりの追加費用の閾値を 500 万円と設定した場合、Strategy1 がもっとも費用対効果が高かった。しかしながら、Strategy1 と Strategy2 は費用対効果に大きな違いはなかった。

図 費用効果受容曲線



(3) 限界

本研究で用いたモデルは、SDB と診断されると死亡するまで CPAP 治療を継続するという前提になっているが、この前提が現実

にないものであるか検証する必要がある。また、現在のモデルでは、心血管疾患や脳卒中を一度起こしたことによる次回発症のリスク増加や効用値への影響がモデルの中で考慮されていない。今後、これらを考慮したより詳細な検討が必要である。

日本では SDB 患者を長期間追跡した観察した疫学研究がなく、SDB 患者の治療脱落率、SDB 患者の心血管疾患、脳卒中の発症リスク、自動車事故の発生リスクなどの情報がなかった。そのため、本研究で作成したモデルではすべて海外のデータを用いている。効用値においても同様であり、本研究の分析で用いたモデルのパラメータが日本人に適しているかは不明である。今後、日本の SDB 患者を対象とした長期間の追跡研究が必要である。効用値については、SDB 患者に限らず、心血管疾患、脳卒中といった疾患においては、日本人を代表するサンプルを用いた大規模な調査を実施し、効用値を推定する研究が必要である。

(4) 結論

SDB のスクリーニングの費用対効果を検討した。その結果、SDB のスクリーニングを実施することは、イギリスの NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) で取り入れられている医療技術の評価基準を用いて評価した場合、費用対効果が高いことが示唆された。ただし、SDB 患者における心血管疾患、脳卒中の発症リスク、治療によるリスクの低下などのデータは日本人を対象とした研究がなく欧米のデータを用いている。日本人と欧米人ではこれらの疾患の発症率は大きく違うことから結果の解釈には注意を要する。今後、SDB 患者の予後に関するエビデンスの集積が望まれるとともに、どのような集団に優先的に SDB のスクリーニングを実施すべきかの検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Takegami M, Yamazaki S, Greenhill A, Chang H, Fukuhara S. Work Performance Assessed by a Newly Developed Japanese Version of the Work Limitation Questionnaire in a General Japanese Adult Population. Journal of Occupational Health (in press) (査読有)
2. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Predicting Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories for a Japanese Urban Population, and Comparison with the Framingham Risk

Score: The Suita Study. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (in press) (査読有)

3. Toyama Y, Chin K, Chihara Y, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Association between sleep apnea, sleep duration and serum lipid profile in an urban male working population in Japan. Chest 2013;143(3):720-8. (査読有)

4. Nakamura F, Hayashino Y, Nishiuchi T, Kakudate N, Takegami M, Yamamoto Y, Yamazaki S, Fukuhara S. Contribution of out-of-hospital factors to a reduction in cardiac arrest mortality due to witnessed ventricular fibrillation or tachycardia. Resuscitation 2013;84(6):747-51. (査読有)

5. Yoshimura C, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Relationships of Decreased Lung Function with Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea in Japanese Males. Internal Medicine 2012;51(17):2291-7. (査読有)

6. Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi K, Sumi K, Nakamura T, Nakayama-Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, Mishima M, Kadotani H. Differences in relationships among sleep apnoea, glucose level, sleep duration and sleepiness between persons with and without type 2 diabetes. Journal of Sleep Research 2012;21(4):410-8. (査読有)

7. Otani K[†], Takegami M[†], Fukumori N, Sekiguchi M, Onishi Y, Yamazaki S, Ono R, Otoshi K, Hayashino Y, Fukuhara S, Kikuchi S, Konno S, the LOHAS Research Group. (†Equal contributors.) Locomotor dysfunction and risk of cardiovascular disease, quality of life, medical cost: design of the Locomotive Syndrome and Health outcome in Aizu Cohort Study (LOHAS) and baseline characteristics of the study population. Journal of Orthopaedic Science 2012;17(3):261-71. (査読有)

〔学会発表〕(計1件)

1. 竹上未紗, 渡邊至, 小林 貴, 中井陸運, 西村邦宏, 小久保喜弘, 宮本恵宏. LDL / HDL コレステロール比は虚血性心疾患の発症を予測するか. 第24回日本疫学会学術総会, 仙台, 2014年 (査読有)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹上 未紗 (TAKEGAMI Misa)

国立循環器病研究センター・研究開発基盤
センター・研究員

研究者番号: 50456860