

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：33111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790585

研究課題名(和文) 関節リウマチに対する生物学的製剤を用いた治療戦略の医療経済評価研究

研究課題名(英文) Health economic evaluation of treatment strategies with biologic agents for rheumatoid arthritis

研究代表者

森脇 健介 (MORIWAKI, KENSUKE)

新潟医療福祉大学・公私立大学の部局等・講師

研究者番号：10514862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：我が国において関節リウマチ(RA)の医療経済評価を実施すること視野に入れ、以下の基礎的な研究を行った。(1) RAの医療経済評価・臨床研究の体系的なレビューをもとに、我が国のRA診療を反映した分析モデルの構造を検討した。また、モデルのパラメータ推定に必要となるQOL、費用、治療の有効性などに関する国内データの利用可能性を明らかにした。(2) 横断調査データの基づきRAの疾患活動性とQOL、費用との関連について統計学的解析を行うことにより、医療経済評価に際して必要となるマッピングモデルの構築を行った。

研究成果の概要(英文)：In view of health economic evaluations of rheumatoid arthritis in Japan, following studies were conducted: (1) A model structure which reflects clinical practice in Japan was considered through a systematic review of published articles. Also availability of data for the estimation of model parameter such as QOL, cost, and clinical efficacy was examined. (2) Based on data derived from a cross sectional survey, the relation between RA disease activity and QOL or cost were analyzed. Also mapping models used for health economic evaluation were developed.

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

### 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチの進行は、運動機能障害をきたし肢体不自由につながることから、生活の質(QOL)や生命予後の悪化といった臨床的側面だけでなく、治療や介助に要する費用や労働・余暇時間の損失(生産性の損失)などの経済的側面においても負担が大きいものと考えられる。

関節リウマチに対する薬物療法は進行抑制や寛解導入をはかる上で有効なアプローチであり、抗リウマチ薬であるメトレキサート(MTX)に加え、近年では多様な生物学的製剤が利用可能となり、早期治療の重要性が指摘されるようになってきている。しかしながら、一般に生物学的製剤は高価であるため、人口の高齢化や高度医療技術の導入に伴う医療費膨張の問題に直面した我が国において、診断・治療を含めたこれからの関節リウマチの疾病管理には、医学的效果や患者 QOL だけでなく、費用対効果の視点を組み入れることが求められる。具体的には、費用対効果の観点から望ましい薬物治療の開始基準や複数の治療法間での相対的な費用対効果の優劣について定量的・科学的に評価することが非常に重要となる。

欧米では、こうした関節リウマチ治療についての医療経済評価が数多く実施されており、医療政策上の意思決定に積極的に活用されている。一方、我が国において、関節リウマチ治療の費用対効果について検討した事例は限定的であり、臨床・費用データの利用可能性などの問題を背景に、この種の研究は立ち遅れている状況にある。

### 2. 研究の目的

本研究では我が国において関節リウマチ治療の費用対効果を評価することを視野に入れ、以下の取り組みを行った。

(1) 国内外の医療経済評価・臨床研究についての体系的なレビューをもとに、我が国の関節リウマチ診療を反映した分析モデルの構造を検討する。これにより、関節リウマチ治療の医療経済評価を行うために必要となる QOL、臨床指標、費用に関する国内データの利用可能性を明らかにする。

(2) 臨床データの収集・解析を通じて、実地臨床における医療資源の消費パターンなどのデータを収集する。また、RA の疾患活動性と QOL、費用との関連について統計学的解析を行う。これにより、医療経済評価に際して必要なパラメータ推定値等を得る。

### 3. 研究の方法

(1) 分析モデルおよびデータ利用可能性の検討: Pubmed 等文献データベースを用いて、国

内外で報告されている関節リウマチ領域の医療経済評価・臨床研究について体系的なレビューを行った上で、日本での生物学的製剤による治療パターンや関節リウマチの疫学的特徴を反映した分析モデルおよび利用可能なデータに関する検討を行った。

(2) 横断的調査による RA 患者の医療費、QOL データに関する解析: 新潟県立リウマチセンターに通院する RA 患者 112 名(日帰り入院含む)を対象に EQ-5D と SF-36(自己記入式の QOL 調査表)を用いた患者 QOL の調査を行った。また診療録から年齢、性、疾患活動性(DAS28、SDAI、CDAI)、治療方法に関するデータ、調査月のレセプトから医療費データを抽出し、医療経済評価を進める上で必要となる解析を行った。調査に先立ち関係機関の倫理審査委員会の承認を得て、データ収集に際しては文書による説明を行い研究協力の同意を得た上でを行った。

### 4. 研究成果

(1) 主たるモデルの検討: 文献レビューの結果、主たるモデルとして英国 NICE でのガイドランス中の分析でも利用実績のある The Birmingham Rheumatoid Arthritis Model (BRAM) という離散イベントシミュレーションモデルの構造を参考にすることが望ましいと考えられた(図 1)。同種のモデル分析では、ある治療のもとでの疾患活動性(例: HAQ)の改善率、ある治療の継続期間、中止の場合の疾患活動性の上昇率、疾患活動性の年間上昇率などをパラメータ化し、臨床試験、疫学研究から推定値を設定している。医療経済評価ではモデルを用いてシミュレートした仮想患者の疾患活動性の変動から、効用値の変化に換算し質調整生存年数(Quality Adjusted Life Year: QALY)を計算することができる。また、入院イベント等の件数に換算し医療費を推計することにより、多様な介入間で増分費用効果比(Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER=増分費用/増分 QALY)を計算、比較することが可能となっている。したがって今後、同種のモデルを利用し日本の立場から分析を行うためには、(i) ~ のようなパラメータ値の推定、(ii) 疾患活動性と効用値の換算モデルの構築、(iii) 臨床イベントの医療費の設定を行う必要があると考えられる。(i)については現状で推定可能なパラメータは非常に限定的であり、今後の日本における臨床試験、疫学研究報告の蓄積に応じてアップデートすることが必要である。(ii)については、本研究において探索的なモデル構築を試みた。(iii)については標準的な診療パターンに基づき診療報酬体系のもとで費用設定を行う等の推定が可能である。

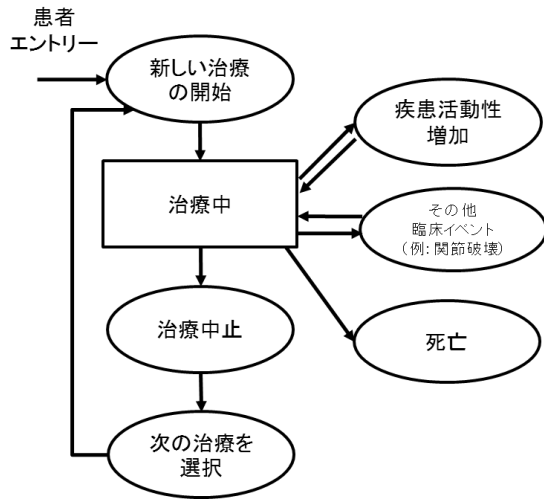


図1 .RAにおける医療経済評価モデルの構造例

(2)サブモデルの検討：RAの病態推移の副次的なモデルとしてRA患者（ステロイド薬使用あり）における骨折モデルの構築を行った。各種骨折発生の推定式はすでに公表されている日本の骨粗鬆症骨折の数理モデルをベースに、関節リウマチでステロイド治療を受ける場合の骨折リスク増加（RR）を考慮することにより構築した（図2）。

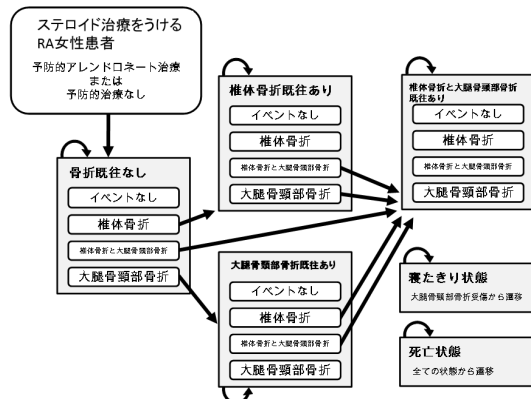


図2 .RA患者における脆弱性骨折の状態遷移モデル

当該モデルで推定される10年間の大腿骨頸部骨折の発生確率をFRAXによる予測値と比較したところ、両者は比較的近い値を示しており、ある程度の妥当性を有することが示唆された。次に、RA患者（ステロイド薬使用あり）におけるアレンドロネートによる骨折予防治療の費用対効果を実治療との比較のもと示唆的な検討を行った。65歳、骨密度YAM70%の場合、予防治療による増分費用と増分QALYはそれぞれ、\$1,255、0.026QALYと推計され、ICERは\$48,260/QALYと推定された（表1）。また70歳、75歳ではICERは\$32,473/QALY、\$20,255/QALYとなり、より高齢の集団において費用対効果が良好であることが示唆される（表1）。

また、確率的感度分析の結果、ICERの許容ラインを\$60,000/QALYとした場合に、ICERが許容ラインを満たす確率は、65歳、70歳、75歳において、それぞれ、66.2%、92.7%、99.9%と推定された（図3）。以上より、ステロイド薬を使用するRA日本人患者に対する骨折予防治療は費用対効果に優れると考えられる。

表1 .RAにおける骨折予防治療の費用対効果

	費用 (\$)	QALYs	費用 (\$)	QALY	ICER (\$ per QALY)
65歳					
予防治療なし	88,266	7.608	-	-	-
予防治療あり	89,521	7.634	1,255	0.026	48,260
70歳					
予防治療なし	86,434	7.021	-	-	-
予防治療あり	87,473	7.053	1,039	0.032	32,473
75歳					
予防治療なし	82,538	6.446	-	-	-
予防治療あり	83,368	6.487	830	0.041	20,255

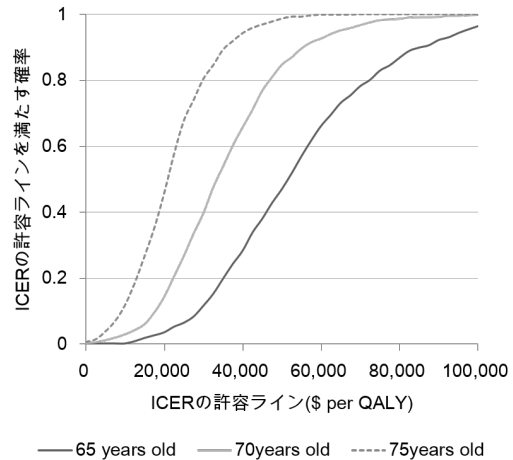


図3 .費用効果受容曲線

(3)RA疾患活動性とQOL、医療費との関連：患者の基本情報は表2に要約される。

表2 .患者の基本情報

項目	要約値
性別	
男性	28(25.0%)
女性	84(75.0%)
年齢(平均±SD)	60.7±11.1
疾患活動性	
寛解 (SDAI ≤ 3.3)	38(33.9%)
低疾患活動性 (3.3 < SDAI ≤ 11)	49(43.6%)
中等度疾患活動性 (11 < SDAI ≤ 26)	25(22.3%)
治療方法	
生物学的製剤 (MTX以外のDMARDs併用あり)	24(21.4%)
MTX (MTX以外のDMARDs併用あり)	28(25.0%)
生物学的製剤+MTX (MTX以外のDMARDs併用あり)	41(36.6%)
MTX以外のDMARDs	19(17.0%)

SDAIが低度・中等度の状態では寛解状態に比して、EQ-5D、VASスコアが有意に低いことが示された（図4）。

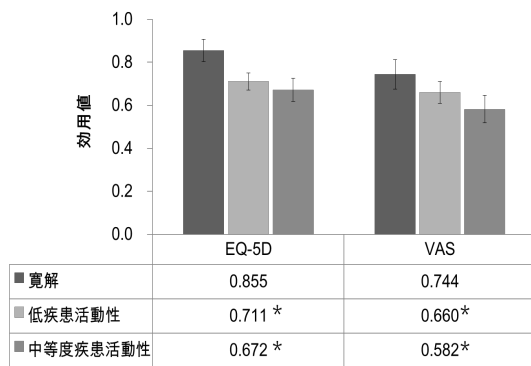


図4 .疾患活動性と効用値( エラーバーは 95% 信頼 区間 を示す、 \* p<0.05 v.s. 寛解 , Bonferroni 補正による t - 検定 )

また、RA 患者の SF-36 による QOL スコアはすべての項目において国民標準値に比して有意に低いことが示された( 図5 )。

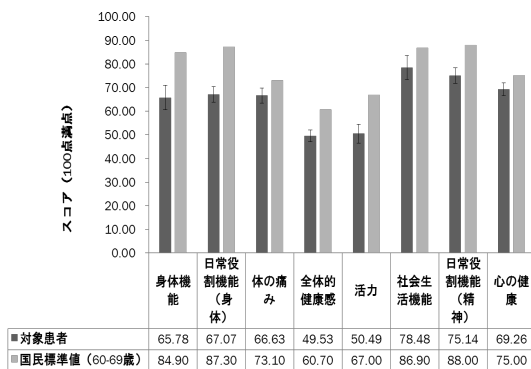


図5 . SF-36 の下位尺度スコアの比較 ( エラーバーは 95% 信頼 区間 を示す )

多変量解析の結果、加齢と SDAI の上昇が効用値の低下に有意に関連することが示唆され( 表3 )、身体的機能( PF )、体の痛み( BP )、全体的健康感( GH )が効用値の規定因子として重要であることが示唆された( 表4 )。

表3 . 効用値と年齢、性、SDAI、治療法との関連

説明変数	係数	標準誤差	P値	95%信頼区間	
				下側	上側
性別	0.041	0.031	0.193	-0.021	0.102
年齢	-0.003	0.001	0.039*	-0.005	0.000
SDAI(対数)	-0.067	0.010	0.000*	-0.087	-0.047
MTXの有無	0.011	0.028	0.711	-0.046	0.067
生物学的製剤の有無	-0.009	0.027	0.730	-0.063	0.044
切片	1.001	0.089	0.000	0.824	1.178

N=112, F値=9.88 (p<0.001), R<sup>2</sup>=0.318, 調整R<sup>2</sup>=0.286, RootMSE=0.140

表4 .RA 患者における効用値の規定因子の検討

説明変数	係数	標準誤差	P値	95%信頼区間	
				下側	上側
身体的機能(PF)	0.001	0.001	0.022*	0.000	0.003
体の痛み(BP)	0.002	0.001	0.006*	0.001	0.004
日常役割機能(RP)	0.001	0.001	0.264	-0.001	0.002
全体的健康感(GH)	0.002	0.001	0.008*	0.001	0.004
活力(VT)	-0.001	0.001	0.350	-0.003	0.001
社会生活機能(SF)	0.001	0.001	0.250	-0.001	0.002
日常役割機能(RE)	0.000	0.001	0.805	-0.001	0.002
心の健康(MH)	0.001	0.001	0.311	-0.001	0.003
切片	0.262	0.051	0.000	0.161	0.362

N=112, F値=18.7 (p<0.001), R<sup>2</sup>=0.592, 調整R<sup>2</sup>=0.560, RootMSE=0.110

なお、疾患活動性のレベルと1ヶ月医療費との間に関連は認められず、生物学的製剤使用の有無など治療法の種類と関連することが示された。

以上より、本研究対象となった RA 患者の QOL は国民標準値と比較して低い状態にあるが、寛解状態の患者では国民標準値と同程度である。効用値は治療法間での差は認められなかったが、加齢と疾患活動性の増悪により低減することが定量的に示されることから、治療による疾患活動性のコントロールが効用値維持に重要であると考えられる。

(4) RA 患者における SF-36 スコアから EQ-5D スコアへのマッピング:

包括的なプロファイル型尺度としてよく用いられる SF-36 のスコアから、EQ-5D 効用値に変換する探索的なモデル構築を試みた。EQ-5D 効用値を目的変数とした線形回帰モデルを構築し、モデルの適合度や予測精度の観点から比較を行った。すなわち、SF-36 の 8 つのスコアを説明変数とするモデル、モデル + 交互作用、二乗項を含めたモデル、モデル + 臨床的特徴を含むモデル、モデル + 交互作用、二乗項を含めたモデル。なお、モデル、の構築においてステップワイズ法に基づく変数選択を行った。4 つのモデルの AIC (赤池情報量基準) は以下の通りであった; モデル : -165.8, モデル : -165.8, モデル : -195.0, モデル : -200.4, モデル : -197.4。モデル (S-DAI、GH、MH、PF、RP、5 つの二乗項、12 の交互作用項からなる) が最も低い AIC の値を示し、検討した複数のモデルの中で最も適合度がよいと考えられた (R<sup>2</sup>=0.767, Adjusted R<sup>2</sup>=0.709)。また、臨床的特徴を含まないモデル (GH、MH、PF、RP、5 つの二乗項、15 の交互作用項からなる) の場合でも、モデル と近い適合度を示した (R<sup>2</sup>=0.764, Adjusted R<sup>2</sup>=0.699)。

(5) RA 疾患活動性から EQ-5D スコアへのマッピング:

RA の医療経済評価では病態推移を、疾患活動性の変化を指標としてモデル化することが一般的である。その際、疾患活動性から効用値あるいは費用を予測、換算することにより、長期的な QALY、費用の推定を行う。このため、疾患活動性と効用値、費用との換算モデル式

を構築することが重要であり、この点につき検討を行った。DAS28 と 1 ヶ月医療費の相関係数は 0.071 (95%CI : - 0.121 ~ 0.259) となり、疾患活動性と 1 ヶ月医療費との間に相関は認められなかった。DAS28 スコアと EQ-5D 効用値との相関係数は - 0.51 (95%CI : - 0.638 ~ - 0.353) と弱い相関を認めた。本データに基づき構築された効用値と疾患活動性の換算式は以下の通りである：EQ-5D 効用値 = 0.990 - 0.0867 × DAS28 (R<sup>2</sup> = 0.253)。症例数の制限等の限界はあるものの(4)、(5)で構築されたモデル式は、日常診療でこれまでに得られた SF-36 スコア、あるいは疾患活動性スコアから EQ-5D 効用値へのマッピングを可能とするものであり、今後十分な症例数のもとアップデートすることにより、RA 治療の医療経済評価を支援するツールとなりうる。

## 5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 4 件)

Moriwaki K, Noto S, Yanagisawa S, Ito S, Toujo T. Development and validation of a health economic model for corticosteroid-induced osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis in Japan. ISPOR 5th Asia-Pacific Conference (2012 年 09 月 2 ~ 4 日). Taipei, Taiwan.

Moriwaki K, Noto S, Yanagisawa S, Inoue H. Cost-effectiveness of alendronate therapy for corticosteroid-induced osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis in Japan. ISPOR 15th Annual European Congress (2012 年 11 月 5 ~ 8 日). Berlin, Germany.

Moriwaki K, Ito S, Kobayashi D, Noto S, Yanagisawa S, Toujou T, Murasawa A. Predicting EQ-5D Utility Scores from SF-36 Scores in Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. ISPOR 16th Annual European Congress (2013 年 11 月 2 ~ 6 日). Dublin, Ireland.

森脇健介, 伊藤 聡, 小林 大介, 能登 真一, 村澤 章, 東條 猛. 関節リウマチ治療の医療経済評価のための基盤データの構築 - 疾患活動性と健康関連 QOL に関する探索的解析 -. 第 25 回 中部リウマチ学会(2013 年 9 月 6 ~ 7 日). 金沢.

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

森脇 健介 (MORIWAKI, Kensuke)

新潟医療福祉大学・医療経営管理学部・講師

研究者番号 : 1 0 5 1 4 8 6 2