

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24530239

研究課題名(和文) 高血圧治療における費用効用分析 - 国民医療費の低下を目指して -

研究課題名(英文) Cost-Effectiveness Analysis of the Hypertension Treatment; pursuing cost reduction of national health expenditure

研究代表者

佐藤 美帆 (SATO, MIHO)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・大学院非常勤講師

研究者番号：70579622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：日本人の国民病とも言える高血圧は、その合併症も含めると日本の医療費増大の一因と考えられ、そのうちの約10%と言われる原発性アルドステロン症(PA)は外科的治療により根治可能である。これらを積極的に診断し治療することは社会経済効果が大きいと考え、本研究ではそれらの診断から治療、起こりうる合併症をマルコフモデルを用いてシミュレーションし、費用対効果分析を行った。

研究成果の概要(英文)：Approximately 10% of cases of hypertension in Japan are caused by primary aldosteronism (PA), amounting to about 4 million patients in total. Primary aldosteronism due to unilateral aldosterone hypersecretion is potentially curable by adrenalectomy. The clinical benefits of identifying and treating PA have been reported internationally, but its cost-effectiveness is unclear. We examined whether diagnosing and treating hidden PA in hypertensive population was cost-effective compared with suboptimal treatment. We established a Markov decision model based on plausible clinical pathways and prognoses of PA. The result was cost-effective, but our findings were sensitive to the outcomes of screening and treatment, and the costs of continuous or periodic medication for hypertension and the treatment of stroke and its complications.

研究分野：医療経済学

キーワード：費用対効果 原発性アルドステロン症 副腎静脈サンプリング

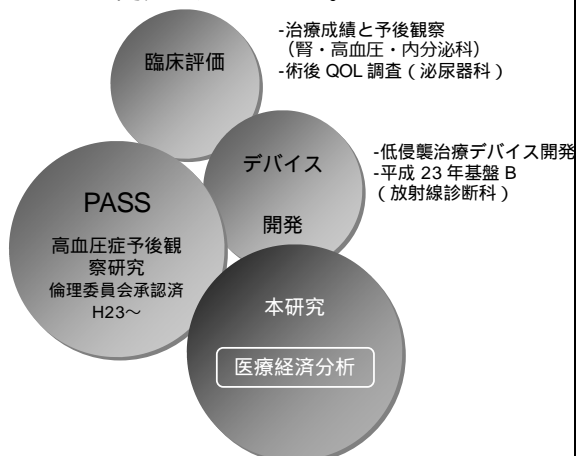
## 1. 研究開始当初の背景

日本における高血圧症の罹患率は極めて高く、総人口の約 30%にもものぼる 4000 万人とされている。その高い罹患率が、国民医療費の高騰を招いていることは、平成 17 年厚生労働省調べによる高血圧性疾患の国民医療費、18,922 億円というデータからも明らかである。他のすべての疾患の内約 7%を占め、最も高い医療費を示している。高血圧の治療は薬物による降圧治療が主であるが、脳卒中、心筋梗塞、慢性腎不全、心房細動など、多くの重篤な合併症発症の原因となり、医療費を引き上げる要因を多く含んでいるのも事実である[1-2]。

しかし、その高血圧症の中でも、合併症発生リスクが通常の高血圧よりも 2 - 4 倍高いが、適切な治療を行えば、寛解も期待される原発性アルドステロン症が約 400 万人潜んでいると考えられている [3]。これらの治療しうる 10%の高血圧症患者を、積極的スクリーニング検査により見つけ出し、適切な治療を行うことは、国民医療費の高騰を抑える一助になりうる。また原発性アルドステロン症由来の高血圧症患者の罹患年齢は、他の 90%の高血圧症(主に本態性高血圧症)の罹患年齢より低く、20 代、30 代での高血圧症治療は、社会経済的な不利益を被る可能性も大いに考えられる。

### (1) 研究の学術的背景 (図 1)

東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科では、平成 22 年度末から高血圧患者 1 万人を対象とした大規模スタディ(原発性アルドステロン症仙台スタディ:PASS)を行っている。スタディの目的は、高血圧患者 4000 万人の中に、治療可能とされる原発性アルドステロン症が 400 万人潜んでおり、それらを積極的に探し治療していくというものである。すでに、エントリーが開始され、6 ヶ月毎に、投薬内容、血漿アルドステロン濃度、血漿レニン活性、血液・尿中電解質、腎機能、外来での随時血圧と脈拍、副腎手術適応の有無、各調査時点での転帰をフォローアップしている。また、原発性アルドステロン症の積極的介入治療に関して、連携研究者が低侵襲根治術用デバイスの開発を進めている。



## 図 1 研究体制

これまで当分野においては、内分泌学、および放射線診断学的見地からの研究実績を重ねてきた[4-6]。しかしこれらの検査および治療が広く一般的に適用されるには、これらのスクリーニング検査、治療にかかる費用、および長期的な効果(生存年数)といった包括的な評価が必要不可欠である。

### 【参考文献】

- [1] Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Satoh T, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Monden T, and Mori M. Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion. J Clin Endocrinol Metab 96. 2512-2518. 2011.
- [2] Milliez P, Girerd X, Plouin FP, Blacher J, Safar ME, and Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 45. 1243-1248. 2005
- [3] Omura M, Saito T, Saito J, Soyama A, and Nishikawa T. Hypertension secondary to primary aldosteronism. Nippon Rinsho 62-3. 521-525. 2004.
- [4] Satoh F, Abe T, Tanemoto M, Nakamura M, Abe M, Arai Y, Suzuki T, Sasano H, Ishibashi T, and Ito S. Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling. Hypertens Res 30. 1083-1095. 2007.
- [5] Ishibashi T, Satoh F, Yamada T, Sato A, Matsushashi T, and Takase K. Primary aldosteronism: a pictorial essay. Abdom Imaging 32. 504-514. 2007.
- [6] Ishidoya S, Ito A, Sakai K, Satoh M, Chiba Y, Sato F, and Arai Y. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. J Urol 174. 40-43. 2005.

## 2. 研究の目的

原発性アルドステロン症の積極的診断・治療の長期的な評価を行うため、費用と効果に着目した長期的なアウトカムの評価を行う。

具体的には、関連学会の提唱する原発性アルドステロン症の診断ガイドラインに基づき、全高血圧患者に対し、原発性アルドステロン症の積極的診断を行った場合とそれを行わない従来の降圧治療を行った場合を比較するマルコフ・デシジョンモデルを構築し、その費用対効果分析を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) モデルの作成 (図 2)

高血圧治療の長期的な予後を比較検討するため、マルコフ・デシジョンモデルの構築を行った。診断モデルは、積極的診断・治療と従来型の治療を比較するようデシジョンノードで分け、積極的診断・治療

においては PASS と日本高血圧学会編纂の高血圧治療ガイドライン 2009 に基づき、レニン・アルドステロン比の測定、負荷試験、CT および副腎静脈サンプリングのフローに従いツリーを構築する。予後の健康状態の遷移については、マルコフ・ディジョンモデルを起点とし考える病態推移を示す。ただし、予備実験における合併症の扱いは、確率データがすでに発表されている脳卒中のみとした[7]。

【参考文献】

[7] Sukor N, Kogovsek C, Gordon, RD, Robson D, and Stowasser M. Improved Quality of Life, Blood Pressure, and Biochemical Status Following Laparoscopic Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 95. 1360-1364. 2010.

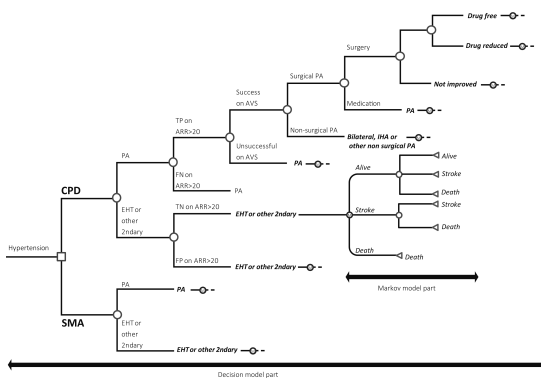


図2 マルコフ・ディジョンモデル

(2)入力値の計測

図2のモデルに入力する、費用、および確率の計測を行う。この時、分析の指標となる仮想対象は50-59 男性とし、費用、効果ともに年率3%の割引率を適用する。

費用

PASS の患者データから、原発性アルドステロン症と診断された日からの医療費調査をおこなった。大まかな項目としては、負荷試験のための外来受診費用、CT および副腎静脈サンプリングのための検査入院費用、腹腔鏡下副腎部分切除術のための入院費用に加え、薬剤費用に関して別途調査をおこなった。また、手術適応とならなかった2次性高血圧患者の医療費、本態性高血圧患者の医療費についても、院内データを用いて調査をおこなった。分析に用いる費用は社会的立場からの分析とするため、保険点数に10を乗じたものとする。

確率値

PASS の患者データ、および文献データより確率値の算出及び抽出を行った。

また、効果の定義は生存年数としたため、国内統計、及び文献から高血圧患者、合併症としてモデルに組み込んだ脳卒中の死亡率を用いた。また、原発性アルドステロン症の死亡率に関しては、当初 PASS のデータを用いて算出する予定であったが、生存率調査において調査期間が十分ではなく、今回は高血

圧患者全体の平均余命を用いた。

(3)費用効用分析

分析の結果は、増分費用と増分効果を用いて行った。比較対象よりも高費用でありながら効果が小さい場合、比較対象に対して劣位となり、また比較対象と低費用でありながら効果が大きい場合には有意となる。また、国際的に同様の分析研究において指標とされている増分費用対効果比 (Incremental Cost Effectiveness Ratio : ICER) に関しては、日本におけるしきい値が定義されていないため、算出のみ行う。

(4)感度分析

分析に用いた入力値には、単施設調査におけるもの、また海外文献によるものも含まれ、そのデータは検査や手技の実施状況によって異なることが予測される。それらの入力値の変動によって、(3)における結果が変動するかを観察するものが感度分析である。まずはじめに、分析に用いた入力値パラメータを用いて、1次元感度分析を行う。次に、今回仮想対象とした50歳代男性について、年齢・性別を変えたときの増分費用対効果比の変動をシナリオ感度分析において観察する。これらのパラメータの変化が、増分費用、増分効果、増分費用対効果比に与える影響の程度を分析し検討する。

4. 研究成果

(1)結果

増分費用、増分効果、および ICER

全高血圧患者に対し、原発性アルドステロン症の積極的診断・治療を行った場合、それを行わない場合に比べ、患者一人あたり約6万円の生涯医療費が増加し、約4.68日生存期間が増加することがわかった。この ICER は約500万円であった。

感度分析

シナリオ感度分析の結果、増分費用に関しては男女ともに年齢に応じて上昇することがわかった。また、増分効果に関しても年齢とともに上昇するが、男女の差が年齢増加に伴い少なくなり、80歳代では70歳代より減少し、男女の差がなくなることが示された(図3)。

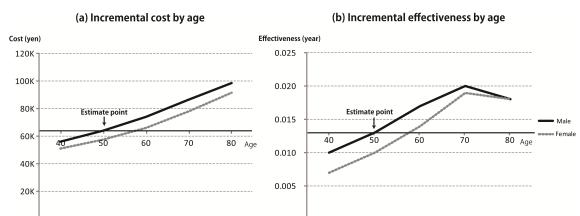


図3 シナリオ感度分析の結果

一次元感度分析では、入力値である原発性アルドステロン症以外の2次性高血圧や本態性高血圧の医療費、合併症である脳卒中の治療後フォローアップ医療費により、の結

果は大きく変動し、それらが一定金額を超えれば、積極的診断・治療の増分費用は負の値となることがわかった。(図4)

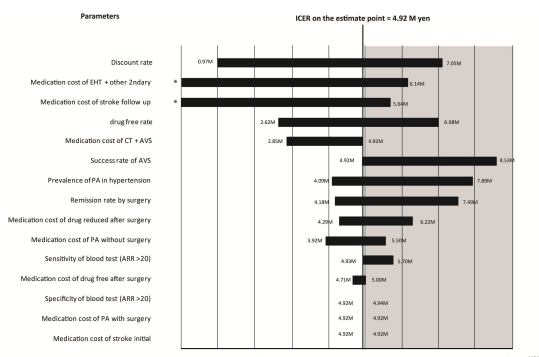


図4 一次元感度分析の結果

## (2)考察

これらの結果から、全高血圧患者に対し、原発性アルドステロン症の積極的診断・治療を行うことは、患者一人あたりの生涯医療費を増加させるものの、わずかながら生存年数を延長させることがわかった。

費用対効果分析において、評価する手技や治療法において、費用と効果が上回った場合、ICER が指定する閾値以下であれば、費用対効果に優れると判断することが可能であるが、現在日本ではこれらのしきい値が存在しないため、ICERにおける評価は困難である。

また、シナリオ感度分析の結果から、本診断・治療は、年齢の低い対象に行う方がより増分費用がすくなく、生存年数が長くなるという結果も得られた。一次元感度分析においては、入力値を統計学的、または臨床知見からの変動範囲内で変動させたところ、ICERは大きく変動し、特に原発性アルドステロン症以外の2次性高血圧や本態性高血圧の医療費、合併症である脳卒中の治療後フォローアップ医療費においては上記の入力値が、一定金額を超えれば、積極的診断・治療の増分費用は負の値となる、つまり本診断・治療が費用削減型(生涯医療費が減り、生存年数が増加する)の手技となることが明らかになった。

これらの結果は、モデルを用いたシミュレーション結果ではあるが、臨床の専門知識を有する研究者と医療技術評価を行う研究者が連携し、より現実的なモデルの構築と、信頼性の高い入力値を入手することにより、費用と効果を加味した包括的な、または長期的な診断法や治療技術の評価を行うことは非常に有用であると考えられる。

## 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 3 件)

Different expression of 11 $\beta$ -hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenomas and

macroadenomas. Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJ, Morimoto R, Iwakura Y, Kudo M, Seiji K, Takase K, Arai Y, Gomez-Sanchez CE, Ito S, Sasano H, Satoh F. Hypertension. 2014

Aug;64(2):438-44. (査読有り)

PCP4: a regulator of aldosterone synthesis in human adrenocortical tissues. Felizola SJ, Nakamura Y, Ono Y, Kitamura K, Kikuchi K, Onodera Y, Ise K, Takase K, Sugawara A, Hattangady N, Rainey WE, Satoh F, Sasano H. J Mol Endocrinol. 2014 Feb 24;52(2):159-67. (査読有り)

Isoform-specific monoclonal antibodies against 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/iso merase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. Doi M, Satoh F, Maekawa T, Nakamura Y, Fustin JM, Tainaka M, Hotta Y, Takahashi Y, Morimoto R, Takase K, Ito S, Sasano H, Okamura H. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Feb;99(2):E257-62. (査読有り)

〔学会発表〕(計 4 件)

Miho Sato. Cost-Effectiveness Analysis of Primary Aldosteronism Screening in Japan. 9th World Congress on Health Economics. July 11th, 2013. Australia (Sydney).

K. Takase, K. Seiji, M. Tsuda, H. Ota, S. Takahashi. Adrenal venous sampling revisited -Crucial role in the management of primary aldosteronism patients-. March 1st, 2012. European Society of Radiology. Austria (Vienna).

K. Takase, K. Seiji, M. Tsuda, H. Ota, S. Takahashi. What Radiologists Should know and Do for Adrenal Hypertension -Disease Concept, Diagnostic Imaging, Venous Sampling and Interventional Radiological Treatment. Radiological Society of North America. November 25, 2012. USA(Chicago).

佐藤 美帆. 日本における原発性アルドステロン症のスクリーニングに関する医療経済分析. 第35回日本高血圧学会総会. 2012年9月20日. ウェスティンナゴヤジャッスル(名古屋).

〔図書〕(計 1 件)

AVSの手技. 原発性アルドステロン症診断のための副腎静脈採血(AVS)のコツと判断法. 伊藤貞嘉, 西川哲男, 高瀬圭. 2012. 31-35頁. メディカルレビュー社.

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 美帆 (SATO, Miho)

東北大学大学院・医学系研究科・大学院非常勤講師  
研究者番号：70579622

(2)研究分担者

柿原 浩明 ( KAKIHARA, hiroaki )  
京都大学大学院・薬学研究科・教授  
研究者番号：20351314

(3)連携研究者

高瀬 圭 ( TAKASE, Kei )  
東北大学・大学病院・教授  
研究者番号：60361094

清治 和将 ( SEIJI, Kazumasa )  
東北大学・大学病院・講師  
研究者番号：50400247

森本 玲 ( MORIMOTO, Ryo )  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号：30547394