

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：32653

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670544

研究課題名(和文)うつ病の標準的な薬物療法における費用対効果に関する研究

研究課題名(英文) Research on cost-effectiveness in standard treatment for major depressive disorder

研究代表者

山田 和男 (Yamada, Kazuo)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：70255553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、うつ病の辺縁疾患である月経前不快気分障害(PMDD)患者の質調整生存年(QALY)の喪失と、PMDDに対する薬物療法の費用対効果を調査することを目的とした。PMDD患者のQALYの予測損失は約0.2年と計算された。薬物療法によるQALYの予測改善は、約0.2年と計算された。薬物療法のQALYあたりの費用対効果は823,000円と算出されたことより、薬物療法はPMDDに対して費用対効果が高い治療法であると考えられた。費用対効果受容曲線解析では、QALYあたりの支払意欲が400万円を超える場合はエスシタロプラムが、200万円以下の場合はセルトラリンが、より優れている傾向があった。

研究成果の概要(英文)：This research aimed to examine the loss of the quality adjusted life years (QALYs) in patients with premenstrual dysphoric disorder (PMDD), which is classified as a depressive disorder, and to investigate the cost-effectiveness of pharmacotherapy for PMDD. It was calculated that the expected mean loss of QALYs was about 0.2 years. Pharmacotherapy produced an improvement of approximately 0.2 QALYs. It was thought that the pharmacotherapy was cost-effective for the treatment of PMDD, since the cost-effectiveness of pharmacotherapy was calculated to be 823,000 yen per QALY. A cost-effectiveness acceptability curve analysis indicated that escitalopram tended to be superior to sertraline when willingness to pay per QALY was over 4,000,000 yen, whereas sertraline was superior when willingness to pay was below 2,000,000 yen.

研究分野：精神医学

キーワード：月経前不快気分障害(PMDD) EQ-5D 質調整生存年(QALY) 生活の質(QOL) 直接コスト 増分費用対効果(ICER) 費用対効果受容曲線(CEAC) 支払意思額

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 厚生労働省の調査によれば、わが国における他の気分障害を含めた大うつ病性障害(うつ病)の患者数は100万人におよび、うつ病の疾病費用(間接費用を含む)は年間3兆900億円にもおよぶと推定されている。

(2) うつ病の薬物療法に関しては、多くの治療エビデンスがあり、国内外において複数の治療ガイドラインが公開されている。これらのガイドラインの多くは、うつ病に対する初期治療(第一選択薬)としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの新規抗うつ薬による単剤治療を、初期治療に失敗した場合には、アリピプラゾールをはじめとした非定型抗精神病薬やミルタザピンの追加投与(増強療法)を推奨している。これらの治療により、多くのうつ病患者において、精神症状の改善を認めることが知られているが、これらの治療法に対する医療経済的な検討に関する研究結果は乏しい。

(3) 医療行為の中で行われている種々の方法に要するコストとその効果の面を調査し、その費用対効果を考えることは、今後の社会の利益を考えた場合に大きな意義を持ちうると考えられた。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究は、うつ病に対する標準的な薬物療法の医療経済的な有用性を調査することを目的としていた。精神医学領域においては、さまざまな精神疾患に対するさまざまな介入法に関して、精神症状の改善などの効果面については、多くの検討がなされているものの、費用面に関する情報について十分な収集を行い、費用対効果を検討することは、ほとんど行われていなかった。本研究は、うつ病に対する標準的な薬物療法における費用対効果に関する情報を提供することによって、国民や政府が社会資源の配分について検討することを可能にすることを目的としていた。

(2) しかし、研究期間中に、うつ病症例のデータが予定をはるかに下回る数しか集まらなかったことより、費用対効果に関する解析を行うことができなかった。そこで、うつ病の辺縁疾患であり、同じ抑うつ障害群(DSM-5)の中でも比較的多くの症例のデータが集積した月経前不快気分障害(premenstrual dysphoric disorder: PMDD)の患者を対象を変更して、研究を継続した。

## 3. 研究の方法

(1) 第一の研究の対象は、DSM-TRのPMDDの診断用基準案のAからCを満たす、

未治療の女性患者のうち、18歳以上で、月経周期における症状出現/QOL低下パターンと、月経終了直後(卵胞期)ならびに月経前の最も症状が重篤な時期(黄体期後半、月経直前)のEQ-5Dのデータの双方が揃っていた66例の女性患者である。

EQ-5Dと月経周期における症状出現/QOL低下パターンの双方のデータから算出した、全月経周期におけるEQ-5D得点の平均値をもって、当該患者における平均質調整生存年(QALY)値とした。

統計解析には、SPSS ver.22を用いた。

(2) 第二の研究の対象は、第一の研究の対象患者のうち、薬物治療開始前と薬物治療開始3月経周期後(3ヶ月後)における平均QALY値のデータの双方が揃っていた49例である。うち43例は、薬物治療開始6月経周期後(6ヶ月後)における平均QALY値のデータも揃っていた。

治療前と、治療3および6ヶ月後における平均QALY値の比較には、t-検定を用いた。

平均QALY値の改善度と治療に要した直接コストより、PMDDを薬物治療することによる社会的効用を計算した。

(3) 第三の研究の対象は、第二の研究の対象患者のうち、6月経周期の間、薬剤を変更することなく、セルトラリン(18例)またはエシタロプラム(13例)によって治療が継続された31例である。

Monte Carlo simulationを用いた解析により、2つの治療薬剤(セルトラリンとエシタロプラム)における費用対効果平面を描出した。さらに、費用対効果平面より、費用対効果受容曲線(CEAC)を描出した。

## 4. 研究成果

(1) 66例の平均年齢は $31.9 \pm 7.2$ (平均 $\pm$ 標準偏差)歳(18-48歳)であった。月経前の最も症状が重篤な時期の平均EQ-5D得点は $0.409 \pm 0.223$ (-0.111-0.692)であった。EQ-5D得点と症状出現/QOL低下パターンより算出された、PMDD患者の全月経周期におけるEQ-5D得点の平均値(=平均QALY値)は $0.795 \pm 0.120$ (0.362-0.949)であった。

すなわち、PMDDの患者の平均QALYの損失は、未治療であるならば、約0.2年であると予測できた。また、Shiroiwa(2016)によれば、30歳代の日本人女性の平均EQ-5D得点は0.933であった[1]ことより、PMDDを治療しないことにより、平均的な同年代の日本人女性と比較して約0.14年(0.933-0.795)のQALYの損失を認めると予測できた。仮にPMDDの罹病期間を20年

間とすれば、一生涯の合計では約3年分のQALYの損失を認めるという計算となる。

これまでに、うつ病をはじめとしたさまざまな精神疾患患者におけるEQ-5D得点の低下が報告されてきた〔2, 3〕が、PMDD患者のEQ-5D得点の低下は、うつ病のそれに匹敵していた。

(2) 49例の平均年齢は $32.2 \pm 6.9$ 歳(18-47歳)であった。薬物治療前のEQ-5D得点と症状出現/QOL低下パターンより算出された、PMDD患者の全月経周期におけるEQ-5D得点の平均値(=平均QALY値)は $0.789 \pm 0.121(0.362 - 0.949)$ であった。

薬物治療開始3月経周期後(3ヶ月後)、49例中20例は、月経前のPMDDの症状が寛解していた。月経前の最も症状が重篤な時期の平均EQ-5D得点は $0.821 \pm 0.178(0.323 - 1.000)$ であった。EQ-5D得点と症状出現/QOL低下パターンより算出された、PMDD患者の全月経周期におけるEQ-5D得点の平均値(=平均QALY値)は $0.967 \pm 0.070(0.712 - 1.000)$ であった(図1)。すなわち、薬物療法によって、薬物治療前と比較して、平均 $0.178 \pm 0.122$ のEQ-5D得点の改善を認めた( $t=-10.21, df=48, p<0.001$ )。3ヶ月間にかかった平均直接コストは、 $43,362 \pm 11,149$ 円/患者(20,530-68,690円/患者)であった。

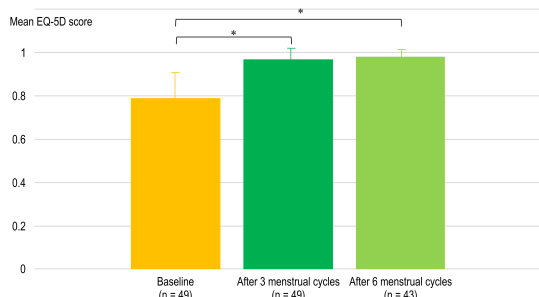


図1：PMDD患者の全月経周期におけるEQ-5D得点の平均値(=平均QALY値)

薬物治療開始3月経周期後と6月経周期後(6ヶ月後)の間に、6例が脱落した。

薬物治療開始6月経周期後、43例中24例は、月経前のPMDDの症状が寛解していた。月経前の最も症状が重篤な時期の平均EQ-5D得点は $0.882 \pm 0.151(0.533 - 1.000)$ であった。EQ-5D得点と症状出現/QOL低下パターンより算出された、PMDD患者の全月経周期におけるEQ-5D得点の平均値(=平均QALY値)は $0.979 \pm 0.054(0.742 - 1.000)$ であった(図1)。すなわち、薬物療法によって、薬物治療前と比較して、平均 $0.190 \pm 0.124$ のEQ-5D得点の改善を認めた( $t=-10.05, df=42, p<0.001$ )。

6ヶ月間にかかった平均直接コストは、 $78,190 \pm 21,297$ 円/患者(39,890-120,690円/患者)であった。

以上の結果より、PMDD患者に対して薬物療法を行うことにより、薬物治療開始前と比較して、3月経周期後においては0.178の、6月経周期後においては0.190の、全月経周期における平均EQ-5D得点の改善を、それぞれ認めた。すなわち、薬物療法によるQALYの予測改善は、約0.2年と計算された。それに対して、1年あたりの平均直接コストは、156,380円/患者であった。すなわち、年間約156,000円の直接コストにより、PMDD患者のQALYは、約0.2年分の改善を認めたと考えられたことより、PMDDを薬物治療することによる社会的効用は、823,000円/QALYと計算された。英国NICEの規定〔4〕によれば、1QALYあたりの費用対効果の閾値は20,000~30,000英ポンド(2,600,000~3,900,000円; 1英ポンド=130円と換算)であることから、薬物療法はPMDDに対して費用対効果が高い治療法であると考えられた。

(3) セルトラリン投与群(18例)のEQ-5D得点の改善の平均は0.179、平均直接コストは66,613円、エスシタロプラム投与群(13例)のEQ-5D得点の改善の平均は0.192、平均直接コストは82,428円であった。Monte Carlo simulationにより得られた5,000組のcostとeffectについて平面上に描出した費用対効果平面を図2に示す。

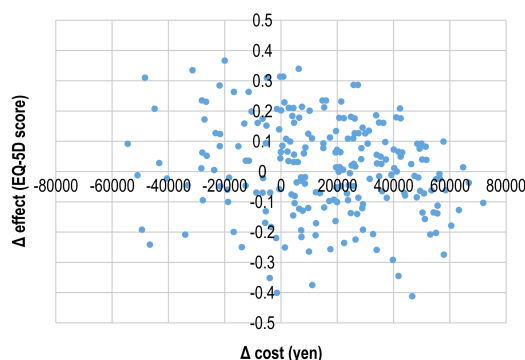


図2：2つの治療薬剤(セルトラリンとエスシタロプラム)における費用対効果平面

さらに、これらのペアから、増分費用対効果(ICER)を描出した、セルトラリンを対照としたエスシタロプラムのCEACを図3に示す。

CEACの結果によれば、1QALYあたりの支払意欲が400万円を超える場合はエスシタロプラムが、200万円以下の場合セルトラリンが、より優れている傾向があった。すなわち、支払意欲が十分に高ければ、セル

トラリンよりもエスシタロプラムによる治療の方が優れていると考えられた。

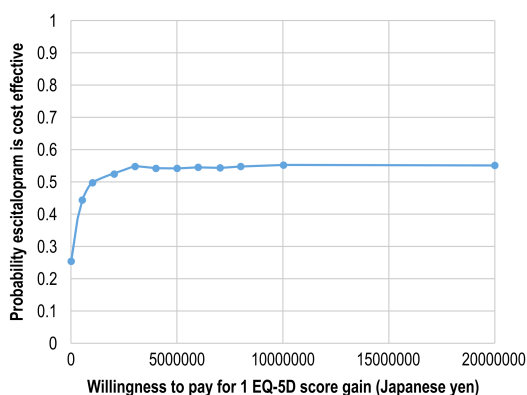


図3：セルトラリンを対照としたエスシタロプラムの費用対効果受容曲線（CEAC）

<引用文献>

1. Shiroiwa T, et al.: Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. Quality of Life Research 25: 707-719, 2016.
2. Subramaniam M, et al.: Impact of psychiatric disorders and chronic physical conditions on health-related quality of life: Singapore Mental Health Study. Journal of Affective Disorders 147: 325-330, 2013.
3. Saarni SI, et al.: Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. British Journal of Psychiatry 190: 326-332, 2007.
4. Appleby J, et al.: NICE's cost effectiveness threshold. BMJ 335: 358-359, 2007.

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 0件)  
(投稿中)

〔学会発表〕(計 0件)  
(発表準備中)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田和男 (YAMADA, Kazuo)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：7025553

(2)研究分担者

なし ( )

研究者番号：

(3)連携研究者

なし ( )

研究者番号：

(4)研究協力者

鎌形英一郎 (KAMAGATA, Eiichiro)