

血糖状態が安定した2型糖尿病患者の最適なHbA1c検査の 測定間隔について — 費用効果モデルによる検討

聖路加国際大学公衆衛生大学院

准教授 大出 幸子

(共同研究者)

神戸薬科大学

准教授 森脇 健介

聖路加国際大学公衆衛生大学院

講師 林 邦好

聖路加国際大学公衆衛生大学院

教授 高橋 理

はじめに

2型糖尿病患者は、2017年現在で4億2,500万人といわれており、世界的にさらなる増加が懸念されている。わが国においても他国と変わらず増加傾向にあり、最新の厚生労働省によると316万6,000人で、さらに1,000万人超の予備軍がいるといわれている。2型糖尿病は、生涯の薬剤治療、定期的通院を余儀なくされる重大な疾患であり、様々な合併症を予防するためにも定期的なHbA1c検査などを用いた血糖値のモニタリングは重要であるが、どの程度の頻度でモニタリングすべきかについては研究が進んでいない。現行の欧米のガイドラインでは、血糖値が薬剤治療によって安定している患者に対して、HbA1cの検査は、6ヶ月に1度が適当と推奨されている。日本のガイドラインでは、明確に測定間隔の推奨は名言されていないが、HbA1c値自体が、およそ2～3ヶ月間サイクルの血糖状態を平均した値であることから、臨床的に3ヶ月に1度程度が一般的な検査間隔である。これらのガイドラインは、エキスパートオピニオンに頼るものであり、HbA1c検査の特性に着目した分析結果を考慮した提言ではない。我々はこれまでに、HbA1c検査がどの程度誤差(Noise)を含み、またどの程度真の上昇(Signal)が見込まれるのかについて、薬剤治療によって血糖状態が安定した患者のHbA1c値を線形混合モデルにあてはめて経時的に分析する研究を行い、2018年にDiabetes Research and Clinical Practiceに論文として発表した⁽¹⁾。この研究では、HbA1c検査の特性に着目し、真の上昇(Signal)が誤差(Noise)を超えるまでにかかった時間を最適な検査間隔であると定義して、検査頻度を提言した。この分析の結果、血糖値が薬剤治療によって安定している患者に対しては、1年に1度の検査の実施でよいことが明らかになった。しかしながら、この研究は、あくまでもHbA1c検査の特性にのみ着目した結果であり、治療にかかる費用や患者のQOL値に関しては考慮にいたした分析ではない。検査結果には、真陽性、真陰性のほかに、偽陽性、偽陰性という状態がある。偽陽性となれば、2型糖尿病を持たないのに、陽性と振り分けられることで、不必要に患者のQOL値が低下し、また必要のない治療費が費やされる。また、偽陰性となれば、2型糖尿病を持している

にも関わらず、陰性と振り分けられることで、糖尿病の治療が遅れ、心血管イベントなどの合併症を発症する確率が上昇し、結果として必要な治療費が上昇と考えられる。最適な検査の間隔を算出するには、これらすべての起こりうる一連のシナリオを考慮し、患者のQOL値および治療費、合併症発症率や死亡率などを統合的に検討することが必要である。本研究の目的は、薬剤治療によって血糖値が安定した2型糖尿病患者を対象に、どのくらいの頻度でHbA1c検査を実施すべきかについて費用効果モデル（マルコフモデル）を用いて、増分費用効果比（ICER）を算出し検討することである。日本で多く実施されている「3ヶ月に1度」、欧米のガイドラインで定められている「6ヶ月に1度」、2018年に我々がDiabetes Research and Clinical Practiceに論文発表した「1年に1度」、という3つの検査間隔を比較する。糖尿病患者による合併症の発生率や治療費は、これまでの文献から算出し、血糖状態が薬剤治療で安定している患者にHbA1c検査を行う際のシミュレーションを可能な限り日本データを用いて行う。

表1:マルコフモデルに用いたパラメーター一覧

分類	項目	Point estimate	推定分布	分布パラメーター	引用文献
費用	治療診費用（円）	8,540	Gamma	$\alpha=27.3, \lambda=1/292$	
	糖尿病年間治療費/3ヶ月(円)	277,056/3	Gamma	$\alpha=84146, \lambda=1/3$	1)
	糖尿病関連合併症医療費/3ヶ月(円)	606,638/3	Gamma	$\alpha=26540, \lambda=1/22$	1)
	偽陽性者の糖尿病年間治療費-薬物治療なし/3ヶ月(円)	106,800/3	Gamma	$\alpha=1752, \lambda=1/60$	1)
	割引率	0.02	—	—	
Utility	健常人の効用値	1	—	—	2)
	合併症無し糖尿病の効用値	0.785	—	—	2)
	糖尿病合併症ありの効用値	0.638	—	—	2)
死亡率 合併症発生率	健常人の死亡率	Ref	LogNormal	生命表	
	合併症あり糖尿病患者の死亡率(RR)	5.61	LogNormal	Log (mean) = 1.65, SE = 0.08	3)
	治療なし糖尿病患者の死亡率(RR)	2.61	LogNormal	Log (mean) = 0.95, SE = 0.14	3)
	治療あり糖尿病患者の合併症発生率（分布はRR）	0.79	LogNormal	Log (mean) = -0.23, SE = 0.09	4)
	年間の合併症発生率	0.014	LogNormal	$\alpha=2.27, \beta=160.3$	5)
HbA1c 検査特性	真陽性	3ヶ月毎検査	ほぼ0%	—	6)
		6ヶ月毎検査	ほぼ0%	—	6)
		1年毎検査	0.17%	—	6)
	真陰性	3ヶ月毎検査	86.9 %	—	6)
		6ヶ月毎検査	85.5 %	—	6)
		1年毎検査	83.8%	—	6)
	偽陽性	3ヶ月毎検査	13.1%	—	6)
		6ヶ月毎検査	14.5%	—	6)
		1年毎検査	15.8%	—	6)
	偽陰性	3ヶ月毎検査	ほぼ0%	—	6)
		6ヶ月毎検査	ほぼ0%	—	6)
		1年毎検査	0.3%	—	6)

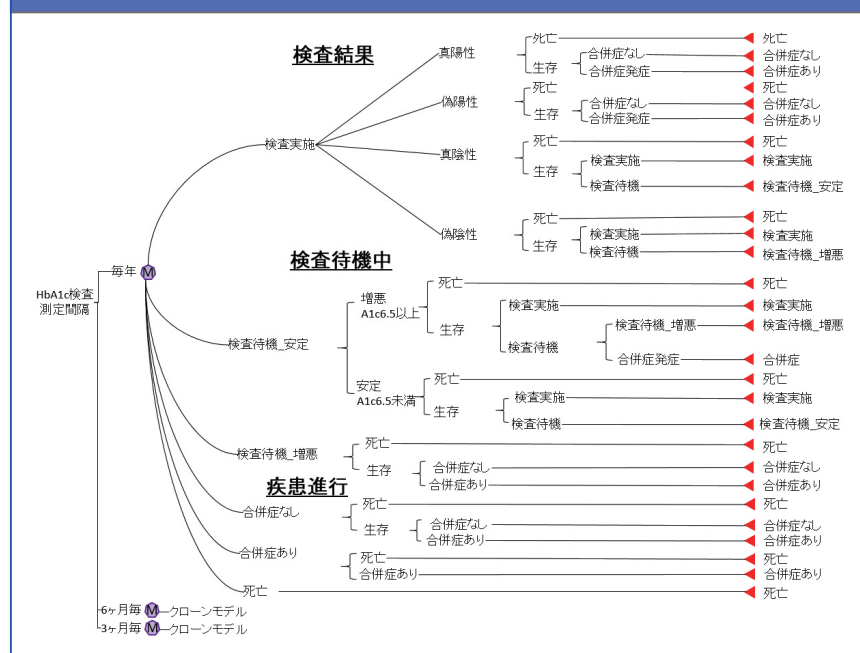
費用のパラメーター：1回あたりの薬剤治療によって血糖値が安定した2型糖尿病患者のHbA1c検査を含む検査費用は、専門医の助言を踏まえて、再診料、医学管理料、検査料、処方箋料を積み上げて、8,540円とした。合併症のある2型糖尿病の治療費は、福田ら(2017)⁽²⁾による報告を用いた。また糖尿病関連合併症にかかわる費用の値を、福田ら⁽²⁾の報告の中にある各合併症の発生率で治療費を重み付けして1つの値に集約した。各費用パラメーターの割引率は、年間2%とした。

合併症発生率および死亡率のパラメーター：合併症発生率と死亡率は、先行研究より引用した。Rawshaniら⁽³⁾によると薬剤コントロールを適切に行っている2型糖尿病患者の死亡率は、健常者と差異がないことを発表しており、本研究においても合併症を発症していない場合は厚生労働省が発表している生命表を用いた。2型糖尿病患者における年間の合併症は、McAlpineら⁽⁴⁾らの報告より1.4%とした。Holmanら⁽⁵⁾より、メトフォルミン薬によって治療されている糖尿病患者の、合併症発症率は0.79倍に減少するシナリオもツリーに組み込んだ。糖尿病関連の心血管イベントは、2型糖尿病患者は糖尿病を有しない者に比べて2.61倍とのPreisら⁽⁶⁾より報告があることからこれを採用し、合併症を発症した2型糖尿病患者の死亡率は、Cusickら⁽⁷⁾より、糖尿病合併症を有する者は、有さないものに比べて、ハザード比で2倍のリスクであるとのことから、5.22倍とした。

QOLのパラメーター：Clarkら⁽⁸⁾の報告より、2型糖尿病患者に関わる合併症を有しない患者のQOL値を0.785とした。2型糖尿病患者合併症を有するQOL値は、福田ら⁽²⁾の報告にある各合併症の発生率で、先行研究で報告されているQOL値⁽⁸⁻¹¹⁾を重み付けし、0.532とした。

ツリーの構造：マルコフモデルのツリー構造を図1に示す。ツリーは、検査結果、測定間隔、疾患進行の3つのパートで構成されている。マルコフモデルの時間のサイクルは3ヶ月とした。検査結果は、まず2型糖尿病患者の検査結果が真陽性、偽陽性、真陰性、偽陰性と枝分かれする（HbA1c値の陽性は6.5%以上と定義）。真陽性、偽陽性群に振り分けられると検査実施の枝へは戻らず、疾患進行状態へ推移する。真陰性、偽陰性に振り分けられたら、自然発生的な死亡以外は、検査実施、または検査待機の枝に分かれる。測定間隔（検査待機中）のパートでは、検査結果の状態を引き継ぎ、偽陰性の場合、増悪状態での検査待機となるため、合併症の発生率や死亡率が安定状態による検査待機よりも高い。安定状態による検査待機の枝であっても、2型糖尿病が時間とともに増悪する可能性があるため、合併症の可能性や増悪状態での検査待機に移行するように設定した。疾患進行のパートでは、合併症の進行と死亡率の確率をそれぞれ組み入れた。2型糖尿病には様々な合併症があるが、ここではモデルを簡素化するために合併症の発症率、および合併症を有した2型糖尿病患者の死亡率を計算する際の合併症は頻度で重みを付けした値に集約した。費用、死亡率、合併症発生率について表1にあるように分布を推定し、モンテカルロシミュレーション（1,000回）を実施し、確率論的ICERの推定値を算出した。

図 1



結 果

薬剤治療によって血糖値が安定した2型糖尿病患者を対象に、HbA1c検査のどのくらいの頻度でHbA1c検査を実施すべきかについて、「3ヶ月に1度」、「6ヶ月に1度」、「1年に1度」、という3通りを費用効果モデル(マルコフモデル)を用いて比較したところ、「3ヶ月に1度」は劣位となり、「6ヶ月に1度」に比べて「1年に1度」は、ICERが¥8220/QALYと、「1年に1度」HbA1c検査を実施する間隔がもっとも費用対効果がよいという結果になった。

考 察

我々が検索する限り、本研究が初めて薬剤治療によって血糖値が安定した2型糖尿病患者を対象に行われるHbA1c検査の測定間隔を、検査結果による偽陽性や偽陰性に患者が振り分けられた際の不利益やそれぞれの状態の患者のQOL値、2型糖尿病患者の疾患進行もすべて考慮に入れて、統合的に費用対効果分析を行った初めての研究である。分析の結果、日本で多く実施されている「3ヶ月に1度」は劣位となり、欧米のガイドラインで定められている「6ヶ月に1度」と比較すると「1年に1度」のほうが費用対効果がよいという結果であった。薬剤治療によって血糖値が安定した2型糖尿病患者は1年に1度のHbA1c検査測定で十分であることがわかった。日本で多く実施されている「3ヶ月に1度」では費用対効果の悪い過剰治療となりうる可能性があり、せめて、わが国においても欧米のガイドラインも選択肢の一つかもしれない。患者背景を考慮した測定間隔のガイドラインの策定が必要であると考えている。

要 約

OBJECTIVES: To determine the optimal HbA1c test interval strategy among type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with stable glycemic control. **Method:** Markov model was built to study the optimal glycemic monitoring among T2DM patients with stable glycemic control. In the Markov model, different HbA1c test intervals were compared to evaluate costs per quality-adjusted life year (QALY) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). We compared every 3 months intervals (current Japanese strategy), every six months (US and UK recommendations) and annual monitoring, which were reported in the previous study. All model parameters including screening and treatment costs, complication and mortality rates and utilities were also drawn from published studies. The willingness-to-pay threshold in cost-effectiveness analysis was set to US \$50,000/QALY. **Result:** Based on our analysis, annual interval was most cost-effective to monitor T2DM patients with stable glycemic control. Three months interval was dominated. ICER for annual interval was \$76.66/QALY compared to 6 months interval. **Conclusion:** Once patients achieve stable glycemic control at their HbA1c goal, annual interval for HbA1c monitoring is adequate. Current practice may contribute to substantial over-testing.

文 献

1. Ohde S, et al. HbA1c monitoring interval in patients on treatment for stable type 2 diabetes. A ten-year retrospective, open cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jan;135:166-171.
2. Fukuda H, et al. The Effects of Diagnostic Definitions in Claims Data on Healthcare Cost Estimates: Evidence from a Large-Scale Panel Data Analysis of Diabetes Care in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2016 Oct;34 (10) :1005-14.
3. Rawshani A, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379 (7) :633-644.
4. McAlpine RR, et al. The annual incidence of diabetic complications in a population of patients with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005 Mar;22 (3) :348-52.
5. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359 (15) :1577-89.
6. Preis SR, et al. Trends in All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality among Women and Men with and without Diabetes in the Framingham Heart Study, 1950-2005. *Circulation.* 2009 April 7; 119(13) : 1728–1735
7. Cusick M, et al. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and

type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):617-25.

8. Clarke P, et al. Estimating utility values for health states of type2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS62) . *MedDecis Making* 2002;22:340–9.
9. Fenwick EK, et al. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type1 and type2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:677–84.
10. Wasserfallen JB, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1594–9.
11. Bagust A, et al. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2005;14:217–30.