

変形性膝関節症の保存的薬物療法に対する 防已黄耆湯の薬剤経済分析

濃沼政美*, 白神 誠

日本大学薬学部

Pharmacoeconomic Analysis on Boiogito in Conservative Drug Therapy for Knee Osteoarthritis

Masayoshi Koinuma*, Makoto Shiragami

College of Pharmacy, Nihon University

[Received February 27, 2006]
[Accepted May 22, 2006]

We conducted a pharmacoeconomic analysis on the treatment of knee osteoarthritis (K-OA) in which we compared the use of Boiogito and oral NSAIDs. The outcome criterion used for the analysis was the numbers (and %) of patients achieving the endpoint for K-OA treatment. The probability of effectiveness was predicted by calculating the number of patients achieving the endpoint or treatment goal for each treatment group, (TJ-20 (Boiogito, Tsumura) group, TJ 20 plus NSAIDs group and NSAIDs group). We conducted the analysis from the point of view of the payer. The cost of each treatment regimen was calculated for an eight-week period using cost effectiveness models based on medical service fee scores (revised in April, 2004). By calculating costs in this way, we obtained the numbers of patients achieving the treatment goals and probability of effectiveness in the three treatment groups. The probability of effectiveness for the TJ-20, TJ 20 plus NSAIDs, and NSAIDs groups were 17 of 31 patients (54.8%), 21 of 33 patients (63.6%) and 10 of 20 patients (50.0%) respectively, showing that the highest probability of effectiveness was in the TJ 20 plus NSAIDs group. The results of the cost effectiveness analysis showed that the treatment costs necessary for one patient to achieve the treatment goal for K-OA with TJ-20, TJ 20 plus NSAIDs, and NSAIDs were ¥22,002, ¥29,248 and ¥23,610, respectively. Treatment using TJ-20 alone was thus the most inexpensive.

Key words — cost-effectiveness-analysis, Boiogito, knee osteoarthritis, NSAIDs, outcome study, multivariate analysis

目 的

変形性膝関節症(Knee Osteoarthritis: 以下, K-OA と略す)は, 関節軟骨を中心とした膝関節の構成体が徐々に退行性変性を来とし, 疼痛, 腫脹, 変形などが生じる疾患である¹⁾. Lawrence らが米国で実施した調査²⁾(1998)によれば, 21万人の米国人が変形性膝関節症に罹患しているとされている. 一方, 川村らの調査³⁾(1995)によればわが国で整形外科を受診した変形性膝関節症の約63%が膝病変であり, 1日における初診総数は2975人, 1年間に90万人が新たにK-OAに罹患しているものと推測されている. 40歳以上の日本人の20%以上に何らかの臨床症状

がみられ, 特に日本人女性は, 他の先進国と比べ加齢に伴い急激に発症頻度が高くなるとされており⁴⁾, 患者に与える障害ばかりでなく高齢化につれて医療費への影響も大きくなるものと予測される. K-OAの治療は, 形態異常などの力学的異常が発生に大きく関与している場合には骨切り術, 末期で症状の著しい症例には人工関節置換術が行われているが, 大多数においては非薬物治療および保存的薬物療法(非ステロイド性消炎鎮痛剤(以下, NSAIDsと略す)の内服投与, ヒアルロン酸やステロイドの関節内注入)が適応とされている. 保存的薬物療法の中心的存在を示すものについては, 2000年に欧州リウマチ学会(EULAR)がK-OA治療のガイドライン作成のために行った研究⁵⁾においては, 各国のK-OAに対する

* 千葉県船橋市習志野台7-7-1; 7-7-1, Narashinodai, Funabashi-shi, Chiba, 274-8555 Japan

臨床研究の約53%がNSAIDsに対するものであったことなどから、NSAIDsであることに相違ない⁶⁾とされている。また、その他の保存的薬物療法としてはヒアルロン酸の関節内注入が、安全性が高くわが国でも広く用いられている。しかしながら、継続的に関節内注入療法を行った場合、その習慣的使用によりK-OAの自然経過を逆に早める可能性も否定できないという報告⁷⁾もあり、長期にわたる継続使用には注意を要する。さらには、2005年のArrich JらのSystematic Review⁸⁾によれば、現在公表されるすべての根拠からいえば、ヒアルロン酸関節内注入療法は臨床的に効果的ではなく、逆に有害事象のリスク増加に関連している可能性が示唆されている。

一方、わが国の東洋医学の分野においては、古くより関節痛に対する漢方薬を用いた治療報告が存在し、複数の臨床研究が実施されている。これら漢方薬の中でも「防己黄耆湯」はK-OAの治療に対し、安全性が高く長期投与が可能な薬剤として頻用されており⁹⁻¹¹⁾、そのエキス剤に対し関節痛の他にも腎炎、ネフローゼ、妊娠腎、陰囊水腫、肥満症、よう、せつ、筋炎、浮腫、皮膚病、多汗症、月経不順に対して健康保険の適用が認められている¹²⁾。防己黄耆湯は漢方の古典である「金匱要略」に記載されている防己と黄耆を主薬とする方剤であり、随証治療としては虚証・湿証向けの処方とされている。過去に著者らは、防己黄耆湯等の虚証向けの方剤は比較的随証治療を考慮せずとも治療効果を得やすいことを示し、西洋薬を比較対照とした薬剤経済分析の対象として相応しい漢方薬のひとつであることを明らかにした^{13,14)}。

そこで本研究では漢方治療の新たなEvidenceの構築を目的に、過去の臨床研究を対象にNSAIDs内服療法を対照とした防己黄耆湯の費用対効果についてSecondary analysisを実施することにより、薬剤経済学的な視点から漢方薬の評価を行うこととした。

方 法

1. 解析対象研究

変形性膝関節症に対する防己黄耆湯とNSAIDsの比較研究は、過去に12施設による多施設共同研究が実施されている。この研究報告は野口らにより「水腫を伴う変形性膝関節症に対する防己黄耆湯の効果」として2004年に公表¹⁵⁾された。

そこでわれわれは、本公表論文を解析対象研究として位置づけ、薬剤経済学的な見地でデータ解析を試みることにした。なお、公表論文からでは把握困難である症例毎の患者背景や来院時の臨床所見および問診票に記載された患者の自覚症状等の情報について、直接論文を執筆した研究者から解析に必要な症例データの提供を受けた。ただし、倫理面および個人情報保護への配慮から、提供

される情報に関しては個人の特定が不可能なコード化したデータとした。また、提供を受けたデータの使用は、本研究に携わる研究者のみとした。なお、本研究は日本大学薬学部倫理審査委員会において研究内容についての承認を得た。

研究の対象患者は、2002年2月から2003年1月までに参加医療機関に外来受診中「①歩行時に膝関節の疼痛を有し、一次性K-OAと診断されている。②膝関節跳動で水腫が認められる。③X線所見でStageⅢ(北大分類)以下。④投薬前4週間にステロイド投与・ヒアルロン酸関節注を受けていない。」をいずれも満たす者が対象となった。

投与薬剤は漢方群・NSAIDs群・漢方+NSAIDs併用群の3群に交互割り付けされ、漢方群(以下、TJ-20群と略す)はツムラ防己黄耆湯エキス顆粒7.5gを1日3回に分けて経口投与、NSAIDs群は担当医の判断で選択された医療用NSAIDsを添付文書の用法用量に従い経口投与された。また、漢方+NSAIDs併用群(以下、併用群と略す)はツムラ防己黄耆湯エキス顆粒7.5g1日3回と担当医の判断で選択された医療用NSAIDsを併用した。対象症例数は、TJ-20群・併用群・NSAIDs群の順に31・33・20例の計84症例であった。なお、投与開始前の背景については、年齢・性別・X線病期分類・現症状持続期間・既往歴有無・合併症有無・前治療薬有無・前併用療法に関して有意差は認められなかった。

臨床症状の評価は、投与前に比べた投与8週後(中止時)の医師による臨床所見(膝蓋骨跳動・膝関節軟部腫脹・局所熱感)の症状別改善度を3段階改善・2段階改善・1段階改善・不変・悪化の5水準で評価した上で、投与薬剤群の群間比較が行われた。なお、投与開始前の臨床症状の評価はTJ-20群・併用群・NSAIDs群の3群間で有意差は認められなかった。

野口らの研究結果(症状別改善度)をTable 1に示す。

2. 分析の立場

分析は支払者の立場とした。

3. 治療効果確率(エンドポイント到達率)の推定

1) アウトカム尺度の定義

治療目標として「K-OAの自覚症状の改善」をK-OA治療のエンドポイントと仮定し、このエンドポイントへ到達した患者数(および割合)を本薬剤経済分析におけるアウトカム尺度とすることとした。

2) 症状変数の設定

解析対象症例におけるK-OAの臨床症状の指標としては、診療録に記載のあった膝蓋骨跳動・膝関節軟部腫脹・局所熱感等の医師の所見による変数と、患者の問診票に記載された痛みや活動しやすさ等の自覚所見による変数の2種類の変数が存在する。そこで本薬剤経済分析

Table 1. 各薬剤の変形性膝関節症に対する症状別改善度

臨床所見 (投与8週後)	投与群	n	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化	Wilcoxon検定	Kruskal-Wallis検定
膝蓋骨跳動	TJ-20	25	0 (0.0%)	8 (32.0%)	12 (48.0%)	3 (12.0%)	2 (8.0%)	p=0.110 p=0.002	p=0.112
	TJ-20・ NSAIDs併用	28	3 (10.7%)	9 (32.1%)	15 (53.6%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)		
	NSAIDs	19	0 (0.0%)	3 (15.8%)	8 (42.1%)	6 (31.6%)	2 (10.5%)		
膝関節 軟部腫脹	TJ-20	25	0 (0.0%)	4 (16.0%)	12 (48.0%)	8 (32.0%)	1 (4.0%)	p=0.161 p=0.004	p=0.106
	TJ-20・ NSAIDs併用	28	1 (3.6%)	8 (28.6%)	12 (42.9%)	7 (25.0%)	0 (0.0%)		
	NSAIDs	19	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (42.1%)	11 (57.9%)	0 (0.0%)		
局所熱感	TJ-20	25	0 (0.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	18 (72.0%)	1 (4.0%)	p=0.040 p=0.014	p=0.876
	TJ-20・ NSAIDs併用	28	1 (3.6%)	0 (0.0%)	15 (53.6%)	12 (42.9%)	0 (0.0%)		
	NSAIDs	19	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (21.1%)	15 (78.9%)	0 (0.0%)		

野口 蒸治, 首藤 孝夫, 永田 見生, 水腫を伴う変形性膝関節症に対する防己黄耆湯の効果, 整形・災害外科[金原出版株式会社], 47(8), P999-1005, 2004. (出典を改変し、許可を得た上で転載)

では、「K-OA の自覚症状の改善」を K-OA 治療のエンドポイントと仮定したため、患者の問診票に記載された自覚所見からエンドポイント設定のための症状変数を選択した。

得られた問診票のデータは、0～10cm の Visual analogue scale 値(以下、VAS 値と略す)「歩行時痛・階段昇降痛・正座痛・身体を動かす難しさ・行事参加への積極性・最近の気分」・4段階順序尺度「疲れる感じ・下肢の重い感じ」の計8項目であった。さらにこれらの変数における評価の役割は異なるものと考えられたことから、各変数の臨床的意義について解釈を行うために8項目の相関について多変量解析(主成分分析)を行うことにより、治療のエンドポイントを仮定する上で妥当と考えられる変数を選定することとした。ただし、4段階順序尺度である「疲れる感じ」と「下肢の重い感じ」に関しては Likert 法に従い、VAS 値との尺度の統一を行った。なお、解析に用いたデータは投与開始前の84名分の症例データとした。

3) 主成分分析

8項目の投与開始前の問診票データから、各項目の平均値±標準偏差を算出した。次に相関係数行列から主成分分析を実施し、主成分の因子負荷量を求め、散布図を作成し各成分の関係についての解釈を行った¹⁶⁾。そして、K-OA 治療のエンドポイントを仮定する上で必要と考えられる変数項目の選定を行った。なお、統計解析ソフトは JMP IN[®] 5.12(SAS Institute Japan)を用いた。

4) K-OA 治療のエンドポイントの仮定と効果確率の算出

主成分分析の解釈により選出した症状変数のうち、少なくとも半数以上の症状変数において、VAS が投与8週後に50%以上改善することを、「K-OA の自覚症状の改善」と仮定した上で、治療によりこの仮定に到達した症例をエンドポイントに到達した症例とした。そして、対象患者84名分の症例データに対して本仮定を適応し、3群(TJ-20群・併用群・NSAIDs 群)において評価を行い、効果確率の算出を行った。なお、脱落症例はエンドポイント未到達症例として解析を行った。

5) 定義したアウトカムと医師の臨床所見との関連性
エンドポイント到達症例と未到達症例の2水準を説明変数、投与8週後の臨床所見(膝蓋骨跳動・膝関節軟部腫張・局所熱感)の症状別改善度(3段階改善・2段階改善・1段階改善・不変・悪化)の5水準を目的変数とし、Wilcoxon の順位和検定を行い、定義したアウトカムと医師による臨床所見との関連性について検討した。なお、有意水準は0.05とした。

4. 費用モデル

費用の算出は原則として診療報酬点数を基に行

い、2004年4月改訂の診療報酬点数表ならびに薬価基準を用いた。費用算定のモデルケースとしては外来診療の施設は診療所とし、処方せんは薬局(処方せん受付4000回以下/月・集中度70%以下：調剤基本料49点)において調剤されることを前提として算出した。なお、薬局の前提条件は、研究者の属する研究機関において、過去に薬局を対象とした全国調査を実施した際、最も頻度が高いことが示されたことから本モデルに用いることとした。分析対象期間は、通常の保存的薬物療法では一生にわたるコントロールが必要となるが、本モデルでは解析対象研究の治療期間が8週間であったため、8週間を分析対象期間として取り扱うこととした。患者は4週間毎に1回の割合で受診し、その都度薬剤の処方を受けることを前提とした。モデルの対象薬剤は3群とし、TJ-20群は防已黄耆湯エキス顆粒(株ツムラ、TJ-20)7.5g/毎食前分3を投与したものとした。また、NSAIDs 群は、解析対象研究において最も処方頻度の高かった薬剤がソレトン[®]錠(日本ケミファ(株))(ザルトプロフェン)80mgであったことから、ソレトン[®]錠3錠/毎食後分3を投与したものとした。そして、併用群は防已黄耆湯エキス顆粒(株ツムラ、TJ-20)7.5g/毎食前分3とソレトン錠[®]3錠/毎食後分3を投与したものとして、各群の治療費用を算出した。なお、参考としてわが国で汎用される NSAIDs の一種であるロキソニン錠[®](三共(株))を使用した際における費用を(参)として表中に記した(Table 2)。

なお、検査・画像診断・処置に要する費用については、設定した治療モデルが8週間と短いこと、また、医療施設や患者の状態により不確定要因が多く、標準化しにくいものと考えたため、治療費モデルの前提条件には含めないこととした。

5. 費用効果分析

1) ベースライン分析

3群それぞれの効果確率とモデル患者1人あたりの治療費から、各治療により改善したモデル患者(K-OA 治療のエンドポイントに到達した患者)1人を得るために必要な治療費を算出した。

2) 感度分析

感度分析①

ベースライン分析では、少なくとも半数以上の症状変数において、VAS が投与8週後に50%以上改善することを「K-OA の自覚症状の改善」と仮定した。そこで感度分析では、VAS が投与8週後に20%および70%以上改善することに変化させ各群の効果確率を感度20・感度70と仮定し、算出した。それぞれの解析におけるモデル患者1人あたりの治療費から、各治療によりエンドポイントへ到達した患者1人を得るために必要な治療費を算出した。

Table 2. 変形性膝関節症の保存的薬物療法における治療費モデル(患者1人あたり)
(患者1人あたり)

K-OA保存的治療8週モデル (再診患者が4週毎に計2回通院)		内訳		併用群		NSAIDs群	
基本費用							
診療点数 (診療所)	外来診療料	再診料: 81点 × 2回	192点	192点	192点		
	投薬 (院外)	処方料: 42点 × 2回 処方せん料: 69点 × 2回	222点	222点	222点		
調剤点数 (薬局: 処方せん受付4000回 以下/月・集中率70%以下)	調剤技術料 (除く薬剤料)	調剤基本料: 39点 × 2回 調剤料: 80点 × 2回※ ※併用群は2剤のため、 80点 × 2剤 × 2回 薬歴管理料: 17 × 2回	272点	432点	272点		
	点数合計 診療・調剤費用(円)……a		686点 6,860円	846点 8,460円	686点 6,860円		
薬剤料(円)………b	薬価	・防已黄耆湯エキス顆粒 (ツムラ- TJ-20) 7.5g/3 × 食前 92.8(円/day) × 56日 ・ソレトニ錠® 80mg 3錠/3 × 食後 88.3 (円/day) × 56日 (参)NSAIDsをロキソニンとした場合: ロキソニン® 60mg 3錠/3 × 食後 75.6 (円/day) × 56日	5,197円	10,142円 (参) 9,431円	4,945円 (参) 4,234円		
治療費用(円) ……c=a+b			12,057円	18,602円 (参) 17,981円	11,805円 (参) 11,340円		
感度分析②							
併用胃粘膜保護剤費用……d		・マーズレンS1.5g/3 × 食後 28.7 (円/day) × 56日	—	1,607円 × 0.17※ =273円	1,607円 × 0.17※ =273円		
治療費用(円) ……e=c+d			12,057円	18,875円	12,078円		

※解析対象研究において17%の患者が併用

参考資料: 診療点数早見表[医科・老人医科]平成16年4月版: 医学通信社
保険薬局業務指針[調剤報酬点数表] 2004年版: 薬事日報社

感度分析②

解析対象研究では、NSAIDs 投与症例 (NSAIDs 群との併用群を含む) において 17.0% の症例 (9/53) で NSAIDs による消化管粘膜障害予防のために胃粘膜保護剤の併用が行われており、その 3 分の 2 の症例においてマーズレン S[®] (寿製薬(株)) が併用されていた。このため NSAIDs 群と併用群はマーズレン S[®] 1.5g/毎食後分 3 を 17.0% の症例で投与されることを前提に、これを加算した上で患者 1 人あたりの治療費用の算出を行った。この費用をもとに、各治療によりエンドポイントに到達した患者 1 人を得るために必要な治療費を算出した。

3) 増分費用効果分析

ベースラインにおける効果確率とモデル患者 1 人あたりの治療費 (基本費用) を基に、増分費用効果比 (incremental cost effectiveness ratio: ICER) を求め各治療法の比較を行った。比較対照は、現在広く行われている治療が NSAIDs であることから、TJ-20、または TJ-20 と NSAIDs の併用へ治療法を変更する際の増分費用効果を得るため、I) NSAIDs 群 vs TJ-20 群、II) NSAIDs 群 vs 併用群とした。

結 果

1. エンドポイントの定義

問診票における薬剤投与前の 8 項目の VAS データは、歩行時痛 4.38 ± 2.23 、階段昇降痛 5.28 ± 2.28 、正座痛 7.45 ± 3.04 、身体を動かす難しさ 2.90 ± 2.50 、行事参加への積極性 3.17 ± 3.01 、最近の気分 3.99 ± 2.47 、疲れ

る感じ 4.73 ± 3.41 、下肢の重い感じ 5.20 ± 3.72 であった。また、主成分分析の結果、第 1 主成分は歩行時痛 0.68、階段昇降痛 0.63、正座痛 0.42、身体を動かす難しさ 0.80、行事参加への積極性 0.76、最近の気分 0.72、疲れの感じ 0.63、下肢の重い感じ 0.58 となり、これらは K-OA に及ぼす各変数の総合的な指標と捉えられた。

また、第 2 主成分については、歩行時痛 0.28、階段昇降痛 0.27、正座痛 0.68、身体を動かす難しさ 0.10、と 4 変数が正の値を示し、行事参加への積極性 -0.20、最近の気分 -0.29、疲れの感じ -0.52、下肢の重い感じ -0.06 の 4 変数が負の値を示した。この主成分分析の解釈から、第 2 主成分において最大値の正座痛と最小値の疲れの感じの関連性は低いものと考えられたため、正負の関係による分類は妥当であるとした。そして正の 4 変数は、K-OA に関してあくまでも身体的なスコアと解釈し、負の 4 変数は精神的なスコアと解釈した (Fig. 1)。

K-OA 治療のエンドポイントを仮定する上で必要な症状変数としては、精神的スコアは、身体的スコア次ぐ 2 次的な役割を果たす変数であると考えられ、純粋な K-OA 治療のエンドポイントではないと考えたため、仮定上の症状変数から除外することとした。そこで、身体的スコアである歩行時痛、階段昇降痛、正座痛、身体を動かす難しさの 4 変数を K-OA 治療のエンドポイントを仮定するための症状変数に選出した (Fig. 2)。

この結果、エンドポイントは、身体的スコア 4 変数 (歩行時痛・階段昇降痛・正座痛・身体を動かす難しさ) 2 変数以上において、VAS が投与 8 週後に 50% 以上改善することと仮定された (Fig. 3)。

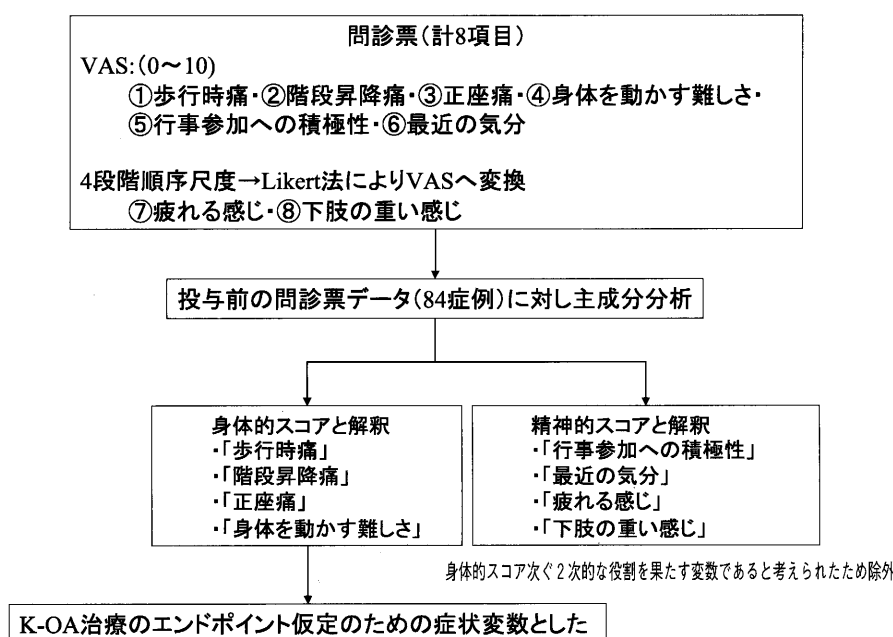


Fig. 1. エンドポイントの仮定に用いる症状変数の選出

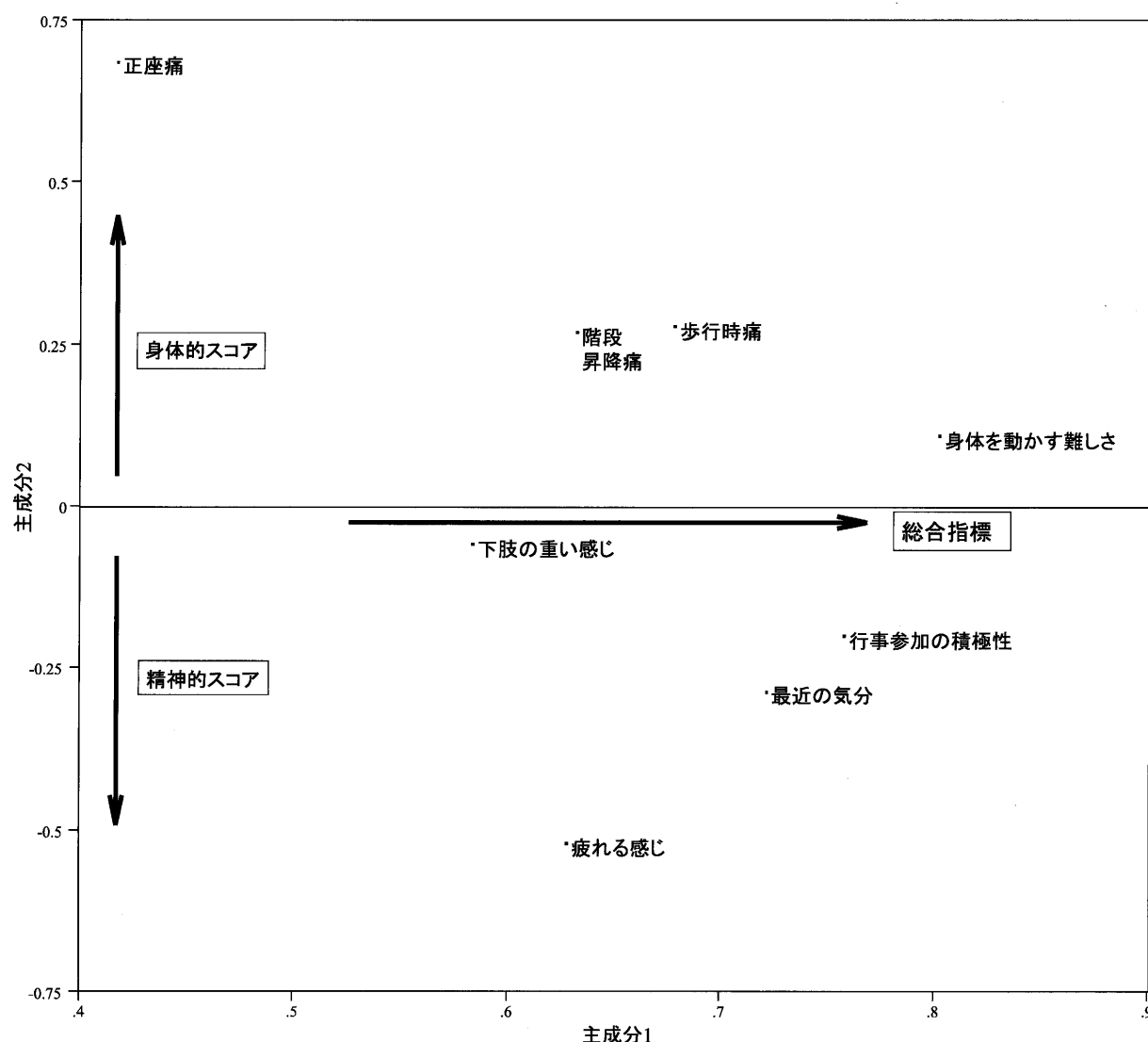


Fig. 2. K-OA 患者の問診票から抽出したデータに関する因子負荷量の散布図

次に Wilcoxon の順位和検定により、定義に基づくアウトカム尺度と医師による臨床所見との関連性について解析した結果、 p 値は膝蓋骨跳動(0.0147)・膝関節軟部腫張(0.0542)・局所熱感(0.0888)であり、有意であったものは膝蓋骨跳動のみであった。これは、エンドポイントに到達した症例ほど医師の所見による改善度が高いことを示し、医師による臨床所見のうち膝蓋骨跳動が最も定義したアウトカム尺度との関連性が高いことが示された。また、統計学的有意ではないものの、膝関節軟部腫張は膝蓋骨跳動の次に関連性のある所見であることが示された。

2. ベースライン分析

対象患者の症例データに対して仮定したエンドポイントを適応し、TJ-20群・併用群・NSAIDs 群の3群においてそれぞれのエンドポイントへ到達した症例数および効

果確率を求めたところ、17/31例(54.8%)・21/33例(63.6%)・10/20例(50.0%)であった(Fig. 4)。費用効果分析の結果、TJ-20群・併用群・NSAIDs 群の3群の治療により改善した患者(K-OA 治療のエンドポイントに到達した患者)1人を得るために必要な治療費は、22,002円・29,248円・23,610円であった(Table 3)。

3. 感度分析

VAS が投与8週後に20%および70%以上改善することに変化させ、それぞれのエンドポイントへ到達した症例数および効果確率を求めたところ、感度20はTJ-20群・併用群・NSAIDs 群それぞれ21/31例(67.7%)・24/33例(72.7%)・13/20例(65.0%)、感度70は13/31例(41.9%)・17/33例(51.5%)・7/13例(35.0%)であった。費用効果分析に、効果確率に感度20を用いた場合は17,809円・25,588円・18,162円であり、感度70を用いた

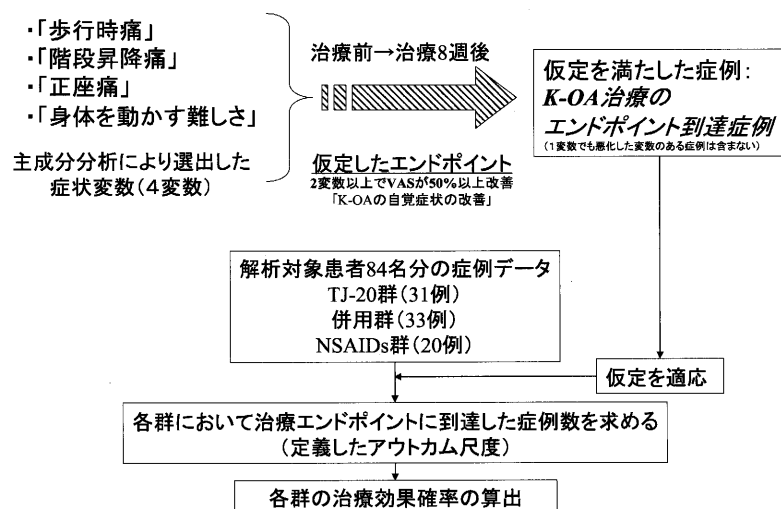


Fig. 3. K-OA 治療における効果確率算出の手順

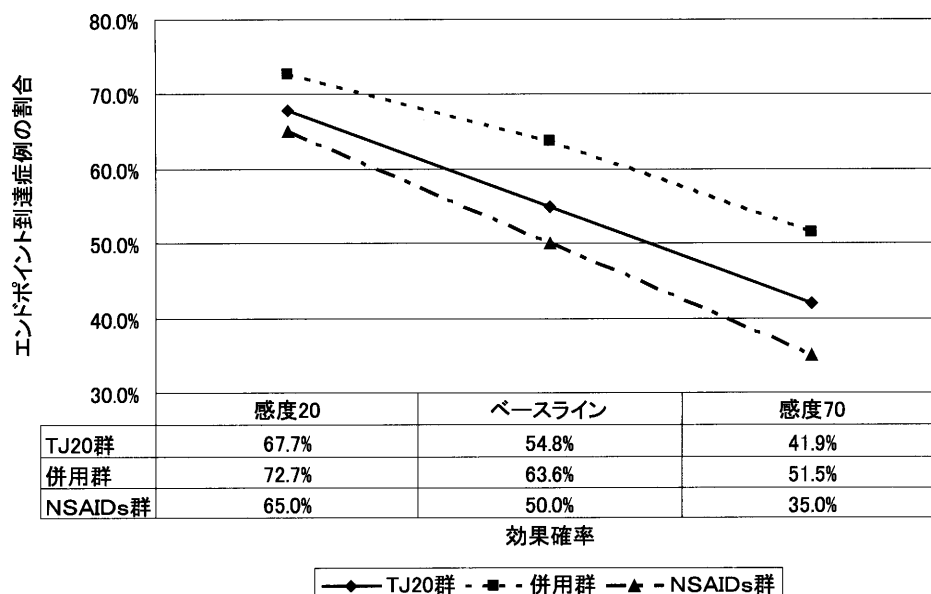


Fig. 4. 各薬剤群における治療エンドポイント到達症例の割合

感度20: 定義した症状変数のうち半数(2変数)以上の項目でVASが20%以上改善した症例をエンドポイント到達症例とした場合の効果確率

感度70: 定義した症状変数のうち半数(2変数)以上の項目でVASが70%以上改善した症例をエンドポイント到達症例とした場合の効果確率

場合は28,776円・36,120円・33,729円であった。

また、感度分析②として併用群・NSAIDs群に胃粘膜保護剤費用を含め解析した結果は、22,002円・29,678円・24,156円であった。

4. 増分・費用効果分析

NSAIDsからTJ-20に変更する場合、エンドポイント

到達追加症例1例を得るためには、5,250円、またNSAIDsから併用に変更する場合には49,978円の増分費用が生じることがわかった(Table 4)。

Table 3. 費用効果分析
(治療目標に到達した患者1人を得るために必要な治療費)

K-OA保存的治療8週モデル		治療費(円)/効果確率(%) × 100		
分析	内訳	TJ-20群	併用群	NSAIDs群
ベースライン分析	効果確率:ベースライン 治療費:基本費用	22,002円	29,248円	23,610円
感度分析①	効果確率:感度20・70 治療費:基本費用	感度20	17,809円	25,588円
		感度70	28,776円	36,120円
感度分析②	効果確率:ベースライン 治療費:併用胃粘膜保護剤費用加算	22,002円	29,678円	24,156円

Table 4. 増分費用効果分析
(治療目標追加症例1例を得るための増分費用(ICER))

K-OA保存的治療8週モデル		1症例あたり	
治療法の比較	増分費用(基本費用)	増分効果(ベースライン)	ICER
NSAIDs群vsTJ-20群	252円	4.8%	5,250円
NSAIDs群vs併用群	6,797円	13.6%	49,978円

考 察

薬剤経済分析では原則として、生存年延長などの最終的な健康改善などの真の結果(プライマリーエンドポイント)がアウトカムとして用いられ、臨床症状の改善度や臨床検査値の改善など健康を間接的に示す中間的な結果は最終的な健康状態を示しているとはいえないため経済評価の指標には用いられない^{17,18)}。しかしながら、K-OAは患者の生存年数に直接的な影響を与えるとは考えにくいこと、治療として痛みのコントロールが生涯継続される可能性が高いこと、また、患者の自覚症状の改善が治療に最優先されることを考慮すれば、K-OAの自覚症状の改善といった中間的な結果(サロゲートエンドポイント)をプライマリーエンドポイントに代用できるものと本経済分析では解釈した。変形性膝関節症等の関節炎の痛みと機能性についての有効性判断の指標は、国際的には、Western Ontario Mac Master University Osteoarthritis Index(WOMAC)やACR コアセット¹⁹⁾等が用いられている。ACR コアセットとは慢性関節リウマチにおける総合的な効果判定基準であり、一定期間内に関節の痛みや活動性など複数のスコア(VAS等の症状変数)が50%以上改善したものを著効(ACR50)と定義し、これらが改善した症例数から効果確率を算出することにより求められる慢性関節リウマチ治療の総合的な臨床指標である。

そこで本研究ではACR コアセットにおける効果判定基準を参考とした、K-OA治療のエンドポイントを仮定し、エンドポイントに到達した症例数を求めることにより、各治療における効果確率を算出した。その結果、ベ-

ースライン分析・感度分析を含めた3パターンの効果確率を得ることが出来た。この3パターンの効果確率について、TJ-20群・併用群・NSAIDs群の3群を比較したところ、すべてにおいて併用群の効果確率が最も高かった。これは種々の疼痛因子をもつK-OAにおいて、シクロオキシゲナーゼ活性阻害をいうNSAIDsの主作用に加え、防已黄耆湯に含まれる黄耆や朮の利尿作用や防已や生姜の鎮痛作用などが複雑に影響したことが原因であろうかと考えられる。この結果から内服NSAIDsに、TJ-20を併用することが最もK-OAの自覚症状を改善させる患者を得ることが可能であると考えられた。また、すべてにおいてTJ-20群よりもNSAIDs群の方が、効果確率が低いという結果が得られた。冒頭にも述べたように、世界的にみてもK-OAの保存的薬物療法の中心はNSAIDsであるとされ、その治療効果には一定の評価が得られている。一方、漢方薬に関してはいくつかのK-OAに対する治療効果に関する報告が存在するものの、報告の質・量の点からNSAIDsに及ぶ評価は未だ得られていないのが現状である。それにも関わらずTJ-20群の治療効果がNSAIDs群に優れていたのは、実際に漢方薬の効果が高かったという事実に加え、解析対象研究の患者選択基準が、「膝関節跳動で水腫が認められるK-OA患者」に限定されていたことが原因の一つにあるとも考えられた。随証治療において防已黄耆湯は色白で筋肉軟らかく水ぶとりの体質で疲れやすく、汗が多く、小便不利で下肢に浮腫をきたす患者を目標とされる。このことから防已黄耆湯の証に適合した湿証体質の患者のみが研究対象とされたことで、NSAIDsよりも高い治療効果が認められたものとも考えられた。ただし、その差はベースラインに

において TJ-20 群 54.8%, NASIDs 群 50.0% と 4.8 ポイントであり, TJ20 群と NASIDs 群の 2 群間の有効性に, 大きな違いはないものと考えられた。

定義したアウトカムと医師による臨床所見との関連性について解析した結果, 医師の臨床所見のうち膝蓋骨跳動が最も定義に基づくアウトカムとの関連性が高く, 膝関節軟部腫張がそれに次ぎ関連性のあることが示された。今回は患者の自覚所見に準じたエンドポイントの定義が妥当と考え, 問診票から得られた変数を用いることとしたものである。このことから膝蓋骨跳動や膝関節軟部腫張等の医師の臨床所見は, 患者の自覚所見に比較的關係性が高い変数であると考えられ, 今後 K-OA に関する臨床研究を実施する際には, この点に留意し調査を実施することが好ましいものと思われた。

費用効果分析の結果, TJ-20 群・併用群・NSAIDs 群の 3 群の治療によりエンドポイントに到達した患者 1 人を得るために必要な治療費は, ベースライン分析・感度分析①(感度 20・感度 70)・感度分析②, いずれの分析においても TJ-20 群が低いことが示された。このことから K-OA に対し, 特に水腫を伴う患者に関しては, TJ-20 を単独で用いることが最も費用対効果が高い治療が実施できることが示された。また, この費用は TJ-20 群・NSAIDs 群・併用群の順に高くなる傾向にあった。

増分費用効果分析の結果, ICER は NSAIDs から TJ-20 に変更する場合は 5,250 円, NSAIDs から併用に変更する場合は 49,978 円であった。一般的に K-OA の保存的薬物療法には, 漢方薬よりも NSAIDs が多く用いられていることから, NSAIDs を通常治療と捉えた場合, 漢方薬をさらに併用することにより治療効果を得る確率は向上するが, その場合約 50,000 円の追加投資を行わなければエンドポイントに到達する患者 1 名を得ることが出来ないことが示された。これらの研究結果から, 水腫を伴う K-OA 患者に対し費用対効果が高い治療を実施するには, 原則として漢方薬である TJ-20 を単独で使用し, さらに高い改善効果を期待する場合に関しては疼痛時に NSAIDs を頓服するなどの治療法が推奨できるものではないかと考えられた。

一般的な K-OA の治療費には, 保存的薬物療法の費用以外に, 外科的処置費用や外用剤, 理学療法等の費用が追加される。しかし, 本経済分析では, 保存的薬物療法に焦点を絞ることにより, 単純な費用要因でモデルを作成することとした。その理由としては, 現在わが国の保険医療体制においては, 薬剤費や診療報酬体系の改訂が日常的に行われているため, 論文としてこれらの要因を常に最新の状態を保たせることは不可能であると考えたこと, また, 病院の経営者等が意志決定者である場合は, 当該病院で用いられる NSAIDs や胃粘膜保護剤の費用を用い経済分析をすることが前提とされたと考えたためで

ある。このような背景から, あえてモデルを単純化することにより, 種々の意志決定者が今後, おのおのの立場で経済分析を実施する際に, 当該薬剤の薬価や診療費をあてはめることにより, その立場における結果を導き出しやすいよう配慮を行った。

今日, EBM (Evidence Based Medicine: 科学的根拠に基づいた医療) の実践が求められるようになって久しいが, わが国の伝統医学として古来より用いられている漢方薬においてもそれは例外ではない。このため漢方薬の有用性を科学的に評価するために, 生物統計学や薬剤経済学的手法を用いた報告²⁰⁻²³⁾も複数みられるようになった。このような Evidence は, 有効性の高い治療法を選択する際や費用対効果の優れた治療法を選択する際に重要な判断基準となり得る。一般に質の高い Evidence を得るためには, 無作為化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) の実施が求められる。しかし, 漢方薬においては, 独特の味や香りを保持し, 試験生薬と識別不能でかつ薬効のないプラセボを作ることが技術的に極めて難しいこと, また, 漢方特有の治療大系の中で重要な「証」と無作為割り付けの取り扱いに問題があることなど, 臨床試験の実施には多くの制約が存在し, Evidence が多く集積されているとは言いがたい現状にある。しかしながら, 折笠らは漢方薬独自の新しい臨床試験デザインとして「N-of-1 trials」という研究デザインを考案²⁴⁾し, 現在, いくつかの臨床試験がこの手法に基づき実施されている。また, 最近の著者らの研究においても, Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (2002) において, Evidence レベルが最も高い 1a に属する RCT の Meta-analysis を実践することにより漢方薬の有用性を証明²⁵⁾するなど, 新たな手法を用いた Evidence も徐々に構築されつつある。これらのことから, 今後医療における漢方薬の位置づけをさらに明確化の上でも, 積極的に生物統計学や薬剤経済学的手法を用いた評価を行い, 新たな Evidence を集積することが, 非常に重要な役割を果たすものと考えられる。

謝辞 本研究を実施するにあたり, 変形性関節症の外科的治療に関するご意見を賜りました社団育成社佐々木病院副院長・整形外科部長 石川大樹先生に心より感謝いたします。また, 統計解析手法においてご指導を賜りました元・東京理科大学工学部教授 芳賀敏郎先生および Office SQC 葛谷和義氏をはじめとする多変量解析勉強会のメンバーに心より感謝いたします。そして漢方薬の経済評価に関しまして貴重なご助言をいただきました, 社団伝統医学研究会あきば病院院長 秋葉哲生先生, 医療法人翠十字社都中央病院 針生雄吉先生にお礼申し上げます。

最後に本研究の実施において, 貴重な研究データを惜しみなく提供していただいた久留米大学医学部整形外科学教室主任教授 永田見生先生に深くお礼申し上げます。

なお, 本研究は日本漢方生薬製剤協会研究助成により実施された。

引用文献

- 1) “今日の診療プレミアム” Vol.14 DVD-ROM 版(C) IGAKU-SHOIN, Tokyo, 2005.
- 2) R.C. Lawrence, C.G. Helmick, F.C. Arnett, R.A. Deyo, D.T. Felson, E.H. Giannini, S.P. Heyse, R. Hirsch, M. C. Hochberg, G.G. Hunder, M.H. Liang, S.R. Pillemer, V.D. Steen, F. Wolfe, Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States, *Arthritis Rheum*, **41**, 778-799 (1998).
- 3) 川村秀哉, 杉岡洋一, 広田良夫, 井上一, 黒坂昌弘, 緒方公介, 新名正由, 藤井克之, 変形性膝関節症の疫学患者数推定と患者調査結果の検討, 整形外科と災害外科, **44**, 12-15 (1995).
- 4) “変形性関節症の診かたと治療”, 井上一編, 医学書院, 東京, 1994, pp. 4-5.
- 5) A. Pendleton, N. Arden, M. Dougados, M. Doherty, B. Bannwarth, J.W. Bijlsma, F. Cluzeau, C. Cooper, P.A. Dieppe, K.P. Gunther, H.J. Hauselmann, G. Herrero-Beaumont, P.M. Kaklamani, B. Leeb, M. Lequesne, S. Lohmander, B. Mazieres, E.M. Mola, K. Pavelka, U. Serni, B. Swoboda, A.A. Verbruggen, G. Weseloh, I. Z. Gorska, EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT), *Ann Rheum Dis*, **59**, 936-944 (2000).
- 6) 玉井健介, 変形性関節症の保存的治療二つの潮流, *J. Nippon Med. Sch.*, **69**, 509 (2002).
- 7) 石田哲也, 変形性膝関節症に対する習慣的ヒアルロン酸の関節内注入によるレントゲン所見の変化, 臨床リウマチ, **11**, 109-112 (1999).
- 8) J. Arrich, F. Piribauer, P. Mad, D. Schmid, K. Klau-shofer, M. Mullner, Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis, *CMAJ*, **172**, 1039-1043 (2005).
- 9) 稲木一元, 変形性膝関節症の漢方治療概論, 現代東洋医学, **9**, 11 (1988).
- 10) 首藤孝夫, 変形性膝関節症の漢方治療 防已黄耆湯加味, 漢方医学, **29**, 65-70 (2005).
- 11) 下手公一, 山下一也, 萬谷直樹, 小林祥泰, 変形性膝関節症に対する防已黄耆湯と桂枝加苓朮附湯併用治療の試み, 和漢医薬学雑誌, **19**, 148-152 (2002).
- 12) ツムラ防已黄耆湯エキス顆粒(医療用)医療用医薬品添付文書(2005年4月改訂).
- 13) 濃沼政美, 亀井美和子, 白神誠, 最近の臨床漢方論文の研究デザインおよび研究対象の解析—漢方薬の薬剤経済分析を目的として—, 社会薬学, **23**, 85-88 (2004).
- 14) M. Koinuma, M. Kamei, K. Matsumoto, M. Yagi, M. Shiragami, Feasibility study for the pharmacoeconomic analysis of Kampo medicines, *Kampo Medicine*, **56**, 813-822 (2005).
- 15) 野口蒸治, 首藤孝夫, 永田見生, 水腫を伴う変形性膝関節症に対する防已黄耆湯の効果, 整形・災害外科, **47**, 999-1005 (2004).
- 16) 廣野元久, 林俊克, “JMP による多変量データの活用術”, 海文堂, 東京, 2004, pp. 77-128.
- 17) M.F. Drummond, B.O' Brien, G.L. Stoddart, Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second Oxford University Press, 1997.
- 18) 白神誠, “使える薬剤経済学入門”, エルゼビア・ジャパン, 東京, 2004, pp. 56-62.
- 19) American College of Rheumatology(ACR), *Arthritis Rheum*, **36**, 729 (1993).
- 20) 赤瀬朋秀, 秋葉哲生, 井齋偉矢, 鈴木重紀, かぜ症候群における薬剤費の薬剤疫学及び経済学的検討漢方薬と西洋薬の経済性における比較研究, 日本東洋医学雑誌, **50**, 655-663 (2000).
- 21) 坂巻弘之, 老年期症候群と漢方—老人病院などにおける医療経済学と漢方薬, 漢方と最新治療, **10**, 338-342 (2001).
- 22) 針生雄吉, 杜都中央病院の高齢者医療における漢方薬治療の経済的効果及び臨床的効果について, 漢方の臨床, **50**, 1547-1550 (2003).
- 23) 秋葉哲生, 漢方医学におけるEBM(Evidence-based medicine)の現状, 慶應医学, **80**, 125-129 (2003).
- 24) 折笠秀樹, 高齢者医療における漢方の意義と役割—漢方治療のEBM, *Geriatric Medicine* 老年医学, **40**, 747-752 (2002).
- 25) M. Koinuma, H. Narikawa, M. Kamei, M. Shiragami, Meta-analysis on the usefulness in postpartum control by Kyukichoketsuin with Methylergometrine Maleate as control, *Kampo Medicine*, **57**, 45-55 (2006).