未破裂脳動脈瘤のコイル塞栓術適応に関する医療経済学的な考察

上野 俊昭

Cost-effectiveness Analysis of Coil Embolization Treatment for Unruptured Cerebral Aneurysm

Toshiaki UENO, M.D., Ph.D.

Division of Neurological and Neuro-endovascular Surgery, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

Summary: The purpose of this study was to determine an optimal treatment strategy between coil embolization and non-surgical treatment for unruptured cerebral aneurysm from a cost-effectiveness point of view. With a Markov model and Monte-Carlo simulation, we compared coil embolization with non-surgical treatment in patients with an unruptured cerebral aneurysm. We varied the patient age range between 50 and 85 years with an interval of 5 years. We also varied the rupture rate of aneurysm between 0.5% and 3.5% per year with an interval of 0.5%. A simulation cycle was repeated until 99.9% of the patients changed to a dead status. To analyze the impact on costs and quality-adjusted life-year (QALY), a threshold of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was set to 5,000,000 yen and 3,000,000 yen, respectively, representing the standard criteria of Japan and United Kingdom. With an estimated aneurysmal rupture rate of 1.0%, 1.5%, and 2.0% per year, coil embolization was more cost-effective in male patients under 68, 74, and 78 years age and female patients under 71, 77, and 81 years of age, respectively. Assuming that the utility health value of non-surgical patients with a rupture rate of 1.0% per year decreases from 1 to 0.95, coil embolization was more cost-effective in male patients under 79 years and in female patients under 81 years.

Key words:

- cerebral aneurysm
- Markov model
- cost-effective
- QALY
- ICER

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 47: 248-254, 2019

はじめに

未破裂脳動脈瘤の治療方針に関して本邦における治療ガイドライン¹²⁾は存在するものの、エビデンスレベルの高い臨床試験に基づくものではなく、未確定な要素が少なくない。しかし、未破裂脳動脈瘤に対する治療介入と経過観察の得失をランダム化比較試験によって判定しようとするの

は現実的ではないだろう。

そこで本研究では、コホートモデルを構築してシミュレーションにより、さまざまな条件下における治療介入と経過観察の比較を行う。未破裂脳動脈瘤の根治的な治療には開頭クリッピング術とコイル塞栓術とがある。本研究ではコイル塞栓術と経過観察を医療経済学的な手法を用いて比較する。

Fig. 1 A decision tree of the Markov model with Monte Carlo simulation used in the present study. The patients in the non-surgical group were classified as follows: [Unruptured], [Ruptured], or [Dead] (starting from [Unruptured]). The patients in the coil embolization group were classified as follows: [Pre-coiling], [Post-coiling], or [Dead] (starting from [Pre-coiling]). One cycle of the Markov model was set at one year and was repeated until the status in 99.9% patients changed to dead. The patients in the non-surgical group had subarachnoid hemorrhage (SAH) by pre-determined probability (aneurysmal rupture rate per year), and the modified Rankin scale (mRS) of the patients at discharge was determined based on a previous report¹⁵⁾. The post-surgical status of the coil embolization group was also determined based on a previous report⁷⁾, incorporating the procedural complication rates. The mRS of the patients were carried over to the next simulation cycle. pRupture, rupture rate of cerebral aneurysm per year; pDeathBackground, age and gender-specific mortality rate; SAH_mRS[6], mortality rate due to subarachnoid hemorrhage; pCoiling_mRS[6], procedural mortality rate of coil embolization. SAH_mRS[0–5], pCoiling_mRS[0–5], pSAH_mRS[6]

方 法

未破裂脳動脈瘤の治療介入(コイル塞栓術)と経過観察との間での患者の得失を費用対効果の観点から比較するために、マルコフモデルを構築した(**Fig. 1**)。マルコフモデルとは、特定の患者集団がとり得る複数の状態とその状態間の移行確率を定義したものである。モデルに基づいて長期間にわたる患者状態の推移を数学的に計算することによって、患者の予後とそれに応じた費用や効果を推計できる¹⁶⁾。

本研究のマルコフモデルにおける年間死亡率は、性別年齢別死亡率¹⁰⁾を基本値として、これに患者状態の modified Rankin Scale(mRS)に応じた死亡の相対リスクを掛け合わ

せて調整した死亡率を用いた。また、介護費用も mRS に応じて設定した。これらの数値は、篠原ら¹⁵⁾の報告をもとに設定した(**Table 1**)。動脈瘤の破裂やコイル塞栓術後の合併症による健康状態の悪化は mRS によって加味されているが、いったん決められた mRS はサイクルを繰り返しても変わらない、つまり健康状態の改善は考慮しないこととした。

コイル塞栓術を行う際の医療費は、過去の報告¹⁵⁾²⁰⁾を参考にした。未破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術に関しては、合併症による増分として篠原ら¹⁵⁾が mRS 別に推計した急性期脳卒中における包括入院医療費を考慮に入れつつ、全体の平均値は過去に報告されている入院費用の平均

Table 1 Input data for Markov model and Monte Carlo simulation

mRS	0	1	2	3	4	5	6
Utility for health status	1	0.83	0.67	0.45	0.24	0.09	0
Relative risk of death	1.0	1.0	1.2	1.8	2.3	4.0	—
Annual expenses of nursing-care (Yen)	0	486,000	706,000	1,749,000	3,042,000	3,443,000	0
Hospitalization expenses for unruptured aneurysms (Yen)	2,473,597	2,712,357	2,875,177	3,037,997	3,200,817	3,363,237	2,807,647
Hospitalization expenses for subarachnoid hemorrhage (Yen)	3,101,543	3,340,303	3,503,123	3,665,943	3,828,763	3,991,183	3,435,593
On discharge after coil embolization for unruptured aneurysms	0.917	0.045	0.018	0.007	0.008	0.002	0.003
On discharge after subarachnoid hemorrhage	0.2452	0.118	0.0546	0.0427	0.0705	0.0687	0.4

Note: Values on discharge after coil embolization and subarachnoid hemorrhage represent the ratio of patients' modified Rankin Scale (mRS) at discharge, setting the total ratio to 1.

Fig. 2 Quality-adjusted life-years (QALYs). The patient A and B underwent interventional treatment and non-surgical treatment (observation), respectively. The quality of lives in both the patients deteriorated gradually, and they died within 5 years. The QALYs of patient A and B are presented with surface areas below the solid and dotted lines. The QALY of patient A: $1.0 \times 2 + 0.8 \times 1 + 0.5 \times 2 = 3.8$ years, and the QALY of patient B: $1.0 \times 1 + 0.3 \times 4 = 2.2$ years. Although the life years of the patients A and B were equal, the QALY of patient A was greater by 1.6 years than that of patient B.

値²⁰⁾と等しくなるように設定した。破裂動脈瘤の入院治療費についても、くも膜下出血(破裂動脈瘤)の入院費用の平均値²⁰⁾を退院時 mRS の分布に応じて配分して設定した(**Table 1**)。

分析は、医療費・介護費用の視点から、マルコフモデルによって両群の生涯における費用と質調整生存年(quality-adjusted life-years: QALYs)を推計した。QALYs とは、生存年に効用値を掛け合わせることで求められる(**Fig.**

2)。効用値は完全な健康状態を「1」、死亡を「0」として、その中間にさまざまな障害・疾病状態を位置づける¹⁸⁾。患者の健康状態は mRS で表現されているが、QALYs の算出に必要な mRS ごとの効用値は能登らの報告¹³⁾をもとに設定した。

次に、増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)を算出した。本モデルにおいては、ICER は以下の式で表される²⁾。

$$\text{ICER} = \frac{\text{増分費用}}{\text{増分効果}} = \frac{\text{コイル塞栓術群の費用} - \text{経過観察群の費用}}{\text{コイル塞栓術群の QALYs} - \text{経過観察群の QALYs}}$$

両群の費用対効果を判定する基準は、ICER の閾値、すなわち QALYs を 1 年延ばすためにかかる費用の上限を超えるか否かとなる。この ICER の閾値を自発的最大限度支払い額(willingness-to-pay: WTP)と呼ぶ。本分析では、WTP を 500 万円/QALY と設定して評価した。

また、年齢および動脈瘤破裂率を変化させて両群の費用対効果の変動を純金銭便益(net monetary benefit: NMB)により比較した。NMB は効果を金額に換算し(1 QALY = WTP)、実際のコスト(治療費と介護費用)を差し引くことで算出される指標で、NMB の高いほうが費用対効果ありと判断される。ICER で判定するのも NMB で判定するのも数学的には同等である²⁾。

マルコフモデル構築および費用対効果分析は、TreeAge Pro 2017(TreeAge Software, Inc., USA)を用いて行った。

結 果

男性 70 歳、動脈瘤破裂率 1%/年という条件で分析すると、コイル塞栓術群と経過観察群の QALYs、費用はそれぞれ 14.56 年と 14.21 年、3,405,779.0 円と 985,713.5 円と

Fig. 3 Quality-adjusted life-year (QALY) in a 70-year-old male patient who had a cerebral aneurysm with an estimated 1.0% rupture rate per year. The solid triangle (▲) and the solid square (■) represent QALYs and the medical cost of non-surgical treatment and interventional treatment, respectively, in a 70-year-old male patient having a cerebral aneurysm with an estimated 1.0% rupture rate per year. If the patient undergoing interventional treatment is represented by point A instead of the solid square (■), the QALYs are added with lesser cost as compared to the non-surgical treatment. Point B represents reduced QALY with higher cost, which is not acceptable. The point C and the solid square (■) represent added QALY with higher cost. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of point C is below the threshold ICER set as a willing-to-pay (WTP) index, which is acceptable from the cost-effectiveness point of view. However, the ICER of the solid square (■), which is the case in the present study, is above the threshold of ICER, signifying that this treatment option is not cost-effective.

なった(**Fig. 3**). つまり、コイル塞栓術によって QALYs が 0.35 年延びるが、そのためには 2,420,065.5 円余分な費用が必要になるという結果だった。ICER は、 $ICER = \frac{3,405,779.0 - 985,713.5}{14.56 - 14.21} \div 691 \text{ 万円/QALYs}$ となり WTP を超えた。すなわち、コイル塞栓術は QALYs を延ばすのではあるが、費用対効果の視点から経過観察が推奨されるという結果になった。

これは 1 つの初期条件下のみの分析なので、全体としての傾向を俯瞰するために下記のように条件を変えつつ分析を行った。まず、男性患者・女性患者それぞれにおいて動脈瘤の年間破裂率は 1% で固定し、年齢を 50 歳から 85 歳まで 5 歳ずつ変化させつつ両群の NMB を算出すると、**Fig. 4** のようになった。男性では 67.6 歳以下、女性では 70.1 歳以下でコイル塞栓術が推奨されることが示された。

Fig. 4 The cost-effectiveness impacted by patient age for coil embolization of a cerebral aneurysm with 1.0% rupture rate per year. The horizontal and vertical axes represent the patient age and the net monetary benefit (NMB), respectively. A higher NMB implies higher cost-effectiveness.

初期条件の動脈瘤の年間破裂率は固定して年齢を 50 歳から 85 歳まで変化させる上記の分析において、さらに初期条件の動脈瘤の年間破裂率を 0.5% から 3.5% まで 0.5% ずつ変えて分析を繰り返して、各破裂率における境界年齢をまとめた(**Fig. 5**)。境界線より上の領域はコイル塞栓術が推奨され、下の領域は経過観察が推奨された。たとえば、男性で年間破裂率 1.5% であれば 74.5 歳まではコイル塞栓術が推奨されて、女性で年間破裂率 2.0% であれば 81.7 歳までコイル塞栓術が推奨されるという結果であった。

動脈瘤が発見された患者の中には、くも膜下出血になるかもしれないという不安を抱えて抑うつ状態に陥り、意欲の低下・焦り・不眠などが生じて日常生活の質が低下することもしばしばある²¹⁾。過去の報告⁵⁾⁸⁾では、未破裂脳動脈瘤が発見された患者の効用値は、動脈瘤の大きさにもよるが、平均して「0.95」と仮定して分析されている。患者側からすれば、動脈瘤が大きく破裂しやすいといわれると

Fig. 5 The cost-effectiveness margin determined by patient age and rupture rate per year. The horizontal and vertical axes represent the patient age and the rupture rate per year, respectively. The solid and dotted lines represent the cost-effectiveness curve expressed as a function of patient age and rupture rate per year in male and female patients, respectively. The area above the solid and dotted lines represents higher cost-effectiveness of coil embolization as compared to non-surgical observation in each condition. The threshold of ICER was set at 5,000,000 yen.

不安はさらに強くなると予想されるので、本研究では動脈瘤破裂率が0%では効用値「1」、1%で「0.95」として、「効用値=1-0.05×破裂率」で表されると仮定した。脳動脈瘤があると診断された場合の効用値の低下を考慮に入れると、各破裂率における境界年齢は **Fig. 6** のようになった。 **Fig. 5** と同じく、境界線より上の領域はコイル塞栓術が推奨され、下の領域は経過観察が推奨されることを意味するので、コイル塞栓術が推奨される領域が大きく増大した。つまり、患者が不安になることにより、結果的に治療適応が拡大されることが示された。

ここまでの分析は、WTPを日本において容認されている500万円としているが、英国 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) で容認されている20,000ポンド(ここでは300万円とする)をWTPとして分析を行うと **Fig. 7** のようになった。コイル塞栓術が推奨される領域は大きく減少して、多くの場合経過観察が推奨されるという結果になった。

考 察

未破裂脳動脈瘤の治療に関して費用対効果を検討した報告¹⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁷⁾は散見されるが、わが国における最近の治療成績・入院費用データを用いて、患者の年齢と動脈瘤の破裂

Fig. 6 The cost-effectiveness margin with a condition that the utility value of health status in the non-surgical group was reduced from 1 to 0.95 on an average. The horizontal and vertical axes represent the patient age and the rupture rate per year, respectively. The solid and dotted lines represent the cost-effectiveness margins with a condition that the utility values of health status in the non-surgical group were 1 and 0.95, respectively. The area above the solid and the dotted lines represents higher cost-effectiveness of coil embolization as compared to non-surgical observation in each condition. The threshold of ICER was set to 5,000,000 yen. In a male patient with cerebral aneurysm with a 1.0% rupture rate per year, the age-threshold to recommend coil embolization was changed from 67.6 to 78.7 years in the case that the utility value of health status was reduced to 0.95. In a female patient, the age-threshold to recommend coil embolization was changed from 70.1 to 80.9 years.

率の2つの要素を同時に考慮して有益性の境界を明らかにした報告は見当たらない。

本研究において臨床アウトカム指標として用いたQALYsは、臨床家にはまだまだ馴染みのない用語かもしれないが、近年よくいわれる健康寿命を数的に表現したものと考えるのがわかりやすい⁷⁾。世界各国の経済評価のガイドラインをみても、そのガイドラインが何らかのアウトカム尺度を推奨している場合は、QALYは必ず推奨アウトカムに含まれている⁶⁾。

臨床アウトカム指標としてQALYsを採用した場合、どのように費用対効果の折り合いをつけるべきかの判断基準の1つがICERの境界値(WTP)と定義される数字である。QALYsと同様に、費用対効果の判定基準として広く受け入れられている概念である²⁾⁶⁾。費用対効果を評価するといっても、経済評価のみを優先しているということ

Fig. 7 Cost-effectiveness margins determined by age and rupture rate per year with a condition that the ICER was set to 5,000,000 and 3,000,000 yen. The horizontal and vertical axes represent the patient age and the rupture rate per year, respectively. The solid and dotted lines represent the cost-effectiveness margins with a condition that the ICER was set to 5,000,000 and 3,000,000 yen, respectively. The area above the solid and dotted lines represents better cost-effectiveness of coil embolization as compared to non-surgical observation in each condition.

はなく、社会的公平性を追求して医療費用資源を公平に社会に再分配することに資すると考えられている²⁾⁶⁾⁷⁾。

当然ながら、ICERの境界値(WTP)は、国の経済状況や国民の経済観念により変化し得る。すなわち、絶対値は存在しない⁶⁾。英国NICEによる医療技術評価では2万ポンド/QALY(約300万円)、米国では5万ドル/QALY(約550万円)が目安とされている⁶⁾。いずれの場合も確固たる理論的根拠に基づいて導き出された数字ではない。日本の場合、本研究でも採用した500万円/QALYが用いられることが多い。英国NICEの2万ポンド/QALYをWTPとして採用すれば、コイル塞栓術と経過観察の境界は変化して、多くの患者でコイル塞栓術は推奨されない治療となるのは、注目すべきであろう。

最新版の脳卒中治療ガイドライン¹²⁾では、原則として大きさ5-7 mm以上の未破裂脳動脈瘤が治療の検討対象になる。さらに、実臨床での未破裂脳動脈瘤のコイル塞栓術の現状¹⁴⁾をみると、3-5 mm径の動脈瘤が約30%を占める。実臨床においては、本研究における分析からは治療の費用対効果が高いとはいえない症例にも積極的に治療介入がなされている可能性がある。経過観察群での効用値の平均が患者の不安などの要因により「0.95」まで下がるとした場

合を判定基準にすると、実臨床で行われている未破裂脳動脈瘤の治療は容認されることになるが、いたずらに患者の不安を煽って本来は有効性が低いにもかかわらず結果的に治療適応とすることは避けなくてはならない。

本研究のような費用対効果分析においては、入力条件やモデルの構造によって分析結果が左右されるのも事実である。たとえば、脳動脈瘤の破裂率は年齢が独立因子、つまり同じ大きさでも年齢が高いほうがより破れやすいという報告³⁾¹⁹⁾があるが、本研究においてはこの点は考慮に入っていない。また、動脈瘤が自然に増大する可能性も考慮していない。治療費に関しては、急性期治療の後の回復期リハビリテーション病院での費用は考慮されていない。再治療や再発による治療費増加やmRS低下の可能性については考慮していない。また、コイル塞栓術では技術の進歩が著しいが、新規の治療器材が導入されることによる治療費増大の可能性について本研究では考慮していない。

最後に、本研究では開頭クリッピング術についての評価は行っていない。未破裂脳動脈瘤に対する治療に関する包括的な評価を下すことは本研究の目的ではない。

ま と め

実臨床においてコイル塞栓術によって治療介入されている症例は、費用対効果分析からは有益性が低いと判断されるものが多く含まれていると推測される。患者の不安を煽ることなく、患者の年齢、性別および動脈瘤の推定破裂率に基づいた適切な方針選択を目指すべきであろう。本研究のような費用対効果分析は、その一助になると考えている。

著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了している。本論文の発表に関して開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Aoki N, Kitahara T, Fukui T, *et al*: Management of unruptured intracranial aneurysm in Japan: a Markovian decision analysis with utility measurements based on the Glasgow Outcome Scale. *Med Decis Making* 18: 357-364, 1998
- 2) 福田 敬, 白岩 健, 池田俊也, ほか: 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. *保健医療科学* 62: 625-640, 2013
- 3) Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, *et al*: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 13: 59-66, 2014
- 4) Johnston SC, Gress DR, Kahn JG: Which unruptured cerebral aneurysms should be treated? A cost-utility analysis. *Neurology* 52: 1806-1815, 1999
- 5) Kallmes DF, Kallmes MH, Cloft HJ, *et al*: Guglielmi detachable coil embolization for unruptured aneurysms in nonsurgical candidates: a cost-effectiveness exploration. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 167-176, 1998

- 6) 鎌江伊三夫：医療経済学的手法による医療技術評価を考える〈4〉—QALYとICERを読み解く。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 43: 686-692, 2012
- 7) 鎌江伊三夫(監訳)：ヘルスケアサイエンスのための医療経済学用語集。医薬出版センター，2011
- 8) King JT Jr, Glick HA, Mason TJ, *et al*: Elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg* 83: 403-412, 1995
- 9) 小林祥泰(編)：脳卒中データバンク 2015。中山書店，東京，2015
- 10) 厚生労働省：平成 27 年人口動態統計月報年計(概数)の概況。2015, pp 1-56
- 11) Li LM, Bulters DO, Kirillos RW: A mathematical model of utility for single screening of asymptomatic unruptured intracranial aneurysms at the age of 50 years. *Acta Neurochir (Wien)* 154: 1145-1152, 2012
- 12) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会(編)：脳卒中治療ガイドライン 2015。協和企画，東京，2015
- 13) 能登真一，柳 久子，戸村成男：脳卒中の障害状態についての効用値の評価—評点尺度法と時間得失法による検討。日本公衛誌 49: 1205-1216, 2002
- 14) Shigematsu T, Fujinaka T, Yoshimine T, *et al*: Endovascular therapy for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms: JR-NET and JR-NET2 findings. *Stroke* 44: 2735-2742, 2013
- 15) 篠原幸人，小林 慎，梅田俊也：脳梗塞急性期治療における医療経済分析—プラセボ対照ファスジル臨床試験を利用して。脳卒中 29: 22-28, 2007
- 16) Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 13: 322-338, 1993
- 17) Takao H, Nojo T: Treatment of unruptured intracranial aneurysms: decision and cost-effectiveness analysis. *Radiology* 244: 755-766, 2007
- 18) 田村 誠，野崎真実，福田 敬：QALYsの効用値算出方法に関する実証研究。医療経済研究 3: 87-103, 1996
- 19) Tominari S, Morita A, Ishibashi T, *et al*: Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol* 77: 1050-1059, 2015
- 20) 上野俊昭，内藤雄一郎，中込忠好：脳動脈瘤治療の入院医療費—コイル塞栓術とクリッピング術との比較。脳卒中の外科 40: 19-23, 2012
- 21) van der Schaaf IC, Brilstra EH, Rinkel GJ, *et al*: Quality of life, anxiety, and depression in patients with an untreated intracranial aneurysm or arteriovenous malformation. *Stroke* 33: 440-443, 2002