

連載

臨床経済学の基礎(11)

筑波大学大学院人間総合科学研究科 ヒューマン・ケア科学専攻
保健医療政策学分野 教授 (社会医学系)

大久保一郎

前回、社会的に受け入れられる増分費用効果比、つまり費用効果比の閾値のようなものについて、海外の論文を紹介して解説を行った。結論から言うと、閾値は絶対的なものではなく相対的なものであり、その値は1 QALY 当たり600から700万円程度が妥当なものと説明した。実際に臨床経済的研究を重ねていくと、この値から大小を問わず大きくかけ離れた結果を得た時は、その後の分析にあまり神経を使わなくてもよいが、この値に接近した場合は、さらにより慎重な解析が求められることになる。

それは何故かという、臨床経済学的研究においては効果や費用の推計を行うために、多くの種類のデータを使用することになるが、残念ながらそれらすべてが完璧で信頼性の高いデータとは限らないからである。使用するデータの引用先は学術論文や政府の公的な資料等が中心となるが、必要とするデータそのものが全くない、または存在しない場合も頻繁にある。その時は「専門家の意見 (expert opinion)」として、想定される常識の範囲内の数値で、最も確からしいものを利用する。また学術論文であっても、RCTによるものから症例報告的なものまで、データの質は様々である。このような状況において、閾値に近い結果が出た場合は、この結果をそのまま信用しても良いのか、この結果は頑健性があるのか等々、不安になるものである。ましてや、その結果が政策等に反映される可能性がある場合は、その責任も大きいので、より慎重に考えたい。もし専門家の意見として得たある種のデータを、異なった数値にしたら結果はどのように変化するか。増分費用効果比は大きく変化するか、ほとんど変わらないのか。また大きく変化したとしても、同じ方向へ変化するか、それとも逆方向 (閾値を跨ぐような場合) に変わるのか等、気になるものである。後者の場合、「効率的である。」と判断された結論とは逆に、「効率的ではない。」となる可能性がある。また、複数のプログラムを比較している時は、効率性の順位が逆転することにもなる。

このような場合、臨床経済学研究では、感度分析

(Sensitivity Analysis) を実施することで対応する。これは最も確からしいと思われるデータを使用して行なった最初の結果 (Base Case) が、どの程度頑健性があるものかを知るものである。実際には最初に使用したデータを変化させて、増分費用効果比がどのように変化するか、そして最初の結果から得られた結論に、どの程度影響が及ぶのかを調べるのである。この感度分析は、Base Caseの結果如何を問わず、臨床経済的研究には必須の手順であり、これを行なわないと学術論文として掲載されないことが多い。今回はこの感度分析について解説する。

感度分析には一元感度分析と多元感度分析がある。前者はデータの1つを変化させるものであり、それ以外のデータは変化させない。後者は複数のデータを同時に変化させるものである。

1. 一元感度分析

1種類のデータのみを変化させ、費用効果比を再計算するものである。もちろんそのデータと一定の法則に従って同時に変化する他のデータ (一方の数値が決まると機械的にもう一方の数値が決定されるようなもの) がある場合には、それも変化させる必要がある。変化させる範囲は、通常考えられる最も低い値から最も高い値であり、それぞれの値を基に費用効果比を計算する。学術論文から引用されたデータの場合には、検索された複数の論文の中で示されたデータの最小値と最大値をとることが多い (もちろんその論文の内容を評価して、使用するに足りる信頼性のあるデータであることが前提である)。そして最小値で再計算した場合の費用効果比と、最大値での費用効果比を示すことになる。真の費用効果比はこの間のどこかにあることになる。

一定の幅を有した費用効果比が表されるが、最も悪い費用効果比が、閾値 (1 QALY 当たり600-700万円) を超えない場合は、評価対象とするプログラムは「費用効果的とある。」と、ある程度自信を持って結論付けることができる。同様に最も良い費用効果比が閾値を越える場合は、「費用効果的でない。」

ということになる。このように閾値を跨がない場合は単純であるが、感度分析による費用効果比の範囲内に閾値が存在する場合は、Base Case から導かれる結論の頑健性は弱いことになる。この場合は、このデータが結論に影響を及ぼす極めて重要なものであることが明確になったので、今後このデータに関してより信頼性の高いデータを探すか、またはこのデータを収集するために別の研究を行なうことが必要となる。

賢明な読者はお気づきかも知れないが、この感度分析から逆に、費用効果的であるための条件を導くこともできる。例えばある検診の費用が10,000円から15,000円の幅があり、その平均値が12,000円だったとする。Base Case はこの12,000円を使用し「費用効果的でない。」となり、そして感度分析では費用効果比の範囲は閾値を含まないものとなった。結論はかなりの自信を持って、「費用効果的でなく、この検診を導入する意義は低い。」となった。しかし、ここで研究をとめるのではなく、閾値と同じ費用効果比を得るための検診費用を逆に求めることができる。もしこの値が5,000円であれば、将来的には検診費用が5,000円で実施できる技術革新や実施体制の整備が求められる。そしてこの5,000円が非現実的であれば、この検診を諦めるという判断が現実的な選択である。

同様にあるプログラムで閾値以下の費用効果比を得るためには、効果側の最低水準を求めることもできる。例えば「このプログラムでは、罹患率50%以下、死亡率70%以下、生存年数の延長6月以上が、効果として期待されないと、費用効果的と判断することはできない。」といったことである。

一元感度分析の1例を図1（著者らが行った高齢者のインフルエンザワクチンの費用効果分の一部）で示す。費用効果比の幅が非常に広いものから、殆どないものまで一目で理解できる。これにより、今後の研究活動においてどのデータ収集に力を入れるべきか、その優先順位を決めることができる。最も優先順位の高いデータは閾値を含む幅の広いもの、そして逆は閾値から離れていて幅の狭いものである。一般的に前者は効果側の、後者は費用側のデータであることが多い。以前に、費用効果分析では、費用の測定より効果の測定が重要でまた容易でないことを述べたが、この感度分析からもそのことが理解できる。

2. 多元感度分析

多元感度分析は複数のデータを同時に変化させるものである。上記の一元感度分析は人の手でも可能であるが、多元感度分析は無数の組み合わせの中から、一定の組み合わせのデータを選択して入力する必要があるため、コンピュータを駆使する必要がある。現在モンテカルロ法による推計が一般的であるので、それを解説する。

それぞれのデータの範囲には、常識的に考えられる最小値と最大値の幅が存在する。そして想定される一定の分布がある。例えば、その幅の間で数値が同様の確率で発生するもの、または正規分布のように平均値で最も発生確率が高いものも、左右に歪んだもの等々ある。すべてのデータには、一定の仮説の下にどのような分布になるかが決められる。

次にその分布の中でランダムに数値を選択する。10種類のデータがあれば、それぞれ1つずつ、合計

図1 一元感度分析の結果（高齢者におけるインフルエンザ予防接種の費用効果分析）

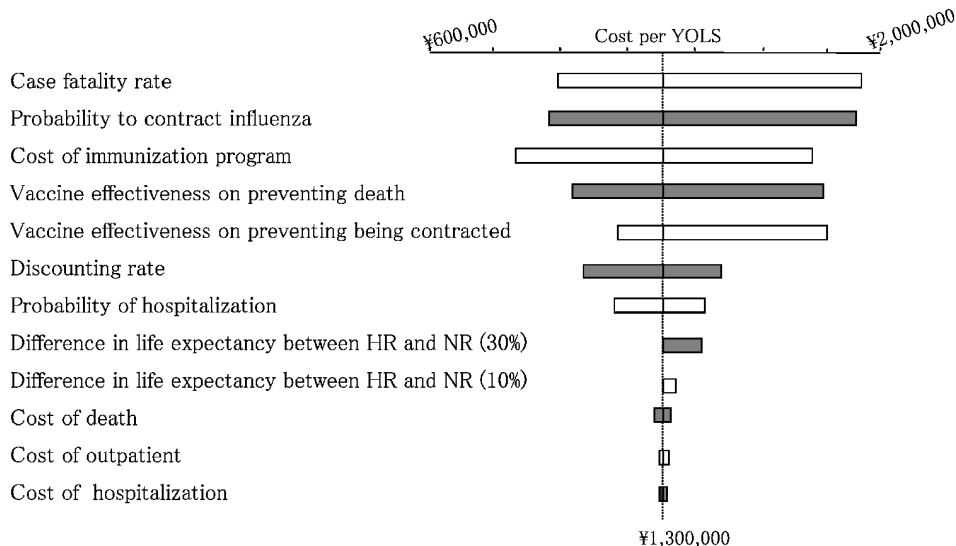
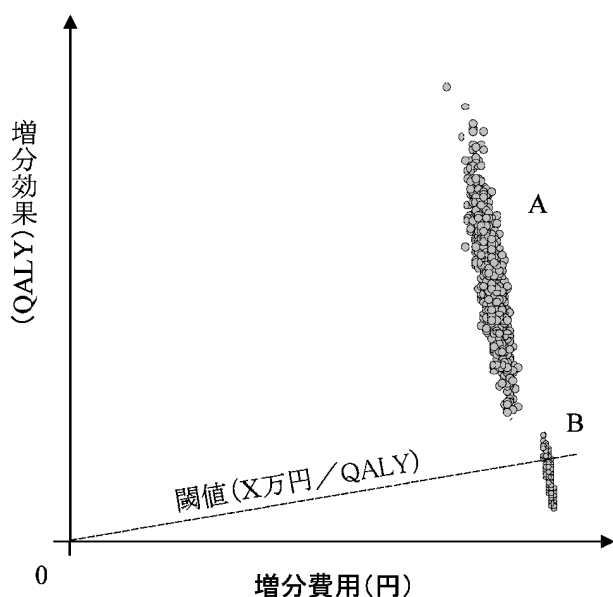


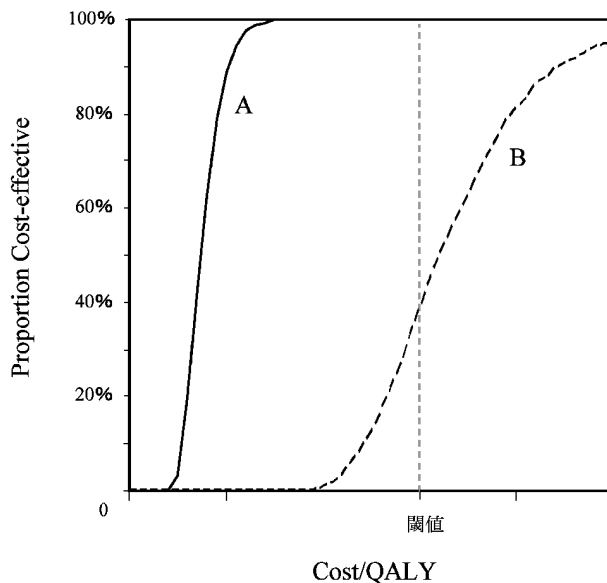
図2 確率論的推定の結果 (モンテカルロ・シミュレーション1,000回)



10個の数値が選択される。これが1つのデータセットなり、費用と効果が計算され、これに伴って費用効果比が算出される。これを通常1,000回繰り返す。すると、図2のような分布図が作成される。この分布が広範囲に広がっている場合と狭い範囲に集中している場合では、後者の方がBase Caseの費用効果比の頑健性は高いこととなる。さらに、この分布図に閾値のラインを引くと、どの程度の割合(1,000回のうち何回)で閾値より低いのか高いのかが視覚的にも把握することができる。閾値を跨っていない割合が高ければ、Base Caseの結論(費用効果的に優れているか否か)の頑健性、信頼性が高いこととなる。

また、図2で示されたデータを使って、費用効果比を横軸に縦軸にして累積相対度数をとると、図3のような曲線が描ける。これを受容曲線(Acceptability Curve)という。この種の分析方法では、必ず行なうものである。これは1,000個の費用効果比

図3 確率論的推定の結果: Acceptability curve.



の中で、閾値以下となる確率がどの程度あるかを把握するものである。当然であるが閾値以下であれば受容する(Accept)ことになり、その受入れ可能性(Acceptability)を示すものである。複数の比較すべきプログラムそれぞれでこの曲線を描くと、一目でどれが優れているか否かが把握できる。図3ではAの方が優れている。

3. おわりに

今回感度分析について2つの方法を示したが、モンテカルロ法を用いた多元感度分析はBase Caseを設定せずに、最初からこれを実施することが多い。そして費用効果比の最大値、最小値、95%幅、平均値、中央値を表示する。その意味では感度分析と言うことは不適切かもしれない。そのため、これを確率論的推計法(Probabilistic Estimation)といい、Base Caseを設定して感度分析を行なう従来の方法を、決定論的推計法(Deterministic Estimation)といて、区別することがある。