

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	高林 信能
論文題目	<b>Cost-Effectiveness of Proton Pump Inhibitor Co-Therapy in Patients Taking Aspirin for Secondary Prevention of Ischemic Stroke</b> (脳梗塞の再発予防のためにアスピリンを服薬する上部消化管潰瘍既往のある患者におけるプロトンポンプ阻害薬併用の費用効果分析)		
(論文内容の要旨) 背景：低用量アスピリン（以下、ASA）は、脳梗塞の再発予防に効果的な薬剤であるが、その薬理作用の面から脳出血のリスクを増加させるだけでなく、上部消化管出血や腹部不快感といった消化器症状をもたらす。プロトンポンプ阻害薬（以下、PPI）をASAに併用することは、ASAによるこれら消化器症状を予防できることが知られている。しかし、ASAの併用が費用対効果に優れた治療であるかは、心筋梗塞や急性冠症候群の患者を対象に研究されてきたが、脳梗塞患者では明らかではない。  方法：上部消化管潰瘍及び脳梗塞の既往がある患者を対象にASAのみを服薬する群（monotherapy）とASAにPPIを併用した群（co-therapy）を、マルコフモデルを用いて比較した。マルコフモデルには、ASAの副作用である脳出血と消化管出血を含め、更にASAの服薬率も含めた。モデルの開始年齢は55歳とし、分析期間は30サイクル（1サイクル1年間）とした。高用量のPPIは上部消化管出血が発生した時に使用され、それ以外の健康状態では、低用量のPPIが使用されることとした。費用は直接費用のみとし、2013年に換算した。立場は支払者とした。主要なアウトカムは生存年、増分費用効果比（以下、ICER）、及びASAが処方されていない無治療の期間とした。質調整生存年（以下、QALYs）は、日本での報告が限られていること、及び再発後の脳梗塞患者のQALYsを過大評価する可能性があることから、算出しなかった。支払い意思額（以下、WTP）は5,000,000円とした。割引率は、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に従い年率2%を費用と生存年に適用した。感度分析は、一元感度分析、二元感度分析、及び確率的感度分析を行った。感度分析におけるパラメーターの変動域は、ASAによる腹部症状に対するPPIの効果は0-1（効果なし-効果あり）、費用は50-150%、割引率は0-4%とし、その他のパラメーターは95%信頼区間に基づいて設定した。二元感度分析のパラメーターは、ASAの服薬率とASAによる腹部症状に対するPPIの効果を用いた。確率的感度分析は、10,000回シミュレーションし、relative riskとodds ratioにはlog-normal分布、ASAによる腹部症状に対するPPIの効果にはtriangular分布、費用にはγ分布を用いて分析した。また、後発医薬品の値段を用いたシナリオ及び開始年齢を70歳としたシナリオについても解析した。  結果：Monotherapyの期待生存年は15.932年、co-therapyの期待生存年は16.005年であった。その違いは0.073年（26.6日間）であった。ASAの服薬期間は、monotherapyに比べco-therapyで558.5日間長かった。この期間の違いから1000人年あたり脳梗塞の再発を30.3回抑制したと考えられる。Monotherapyに比べ、co-therapyのICERは1生存年あたり1,191,665円であ			

り、WTPの5,000,000円以下であったことから、co-therapyはmonotherapyに比べ費用対効果に優れていた。後発医薬品の値段では、co-therapyは優位（dominant）であった。一元感度分析の結果、WTPが5,000,000円では、co-therapyはmonotherapyに比べ、いずれのパラメーターを変動させても費用対効果に優れていた。二元感度分析の結果、WTPが5,000,000円ではco-therapyがmonotherapyに比べ費用対効果に優れていた。確率的感度分析の結果、co-therapyがmonotherapyに比べ費用対効果に優れていたのは、WTPが1,952,000円以上の場合であり、WTPが5,000,000円では、co-therapyは89.74%の確率でmonotherapyに比べ費用対効果に優れていた。Monotherapyの生存年がco-therapyを上回る確率は、0.08%であった。

結論：脳梗塞の再発予防のためにASAを服薬する患者に対しPPIを併用することは、ASAの単独治療に比べて費用対効果に優れた治療であった。また、PPIの併用はASAの服薬期間を延ばし、脳梗塞の再発をより抑制することにつながる。

(論文審査の結果の要旨)

人口の高齢化やイノベーションの進展による医療の高度化により、国民医療費は年々増加していることから、限られた資源利用の意思決定に関連する要因を系統的に検討するために費用対効果の考えが近年、重視されつつある。

低用量アスピリン（以下、ASA）は、抗血小板作用から脳梗塞や急性冠症候群の再発予防のための治療の一つとなっているが、脳梗塞に係わる医療費は約1兆円であり、脳梗塞の再発を予防することの社会的影響は大きい。

申請者は、上部消化管潰瘍及び脳梗塞の既往がある患者を対象にASAのみを服薬する群と、ASAの副作用である上部消化管出血及び腹部不快症状を抑制するプロトンポンプ阻害薬（以下、PPI）とASAを併用した群の費用効果分析をおこなった。その結果、PPIとASAを併用した群は、ASAのみを服薬した群に比べ、費用対効果が優れていた。これは感度分析の結果においても変わらなかった。本研究は、支払い意思額の設定方法等の研究の限界があるものの、ASAの副作用（脳出血、上部消化管出血、腹部不快症状）だけでなく、服薬率が検討されていること、また、日本のデータのみを用いて分析されていることから、日本の医療環境を適切に反映したものと考えられる。

以上の研究は、脳梗塞の再発予防におけるASAとPPIの費用対効果の解明に貢献した。また、本研究は、脳梗塞の再発予防への貢献だけでなく、先駆的な事例として日本における医療技術評価の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（社会健康医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成27年9月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降