

学位番号甲第 491 号

学位申請者 : は が よう いち
羽 賀 洋 一

主 論 文 : Comparison of direct costs for allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors and umbilical cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan

(日本の小児急性リンパ性白血病における非血縁骨髄移植と非血縁臍帯血移植の直接費用の比較)

著 者 : Yoichi Haga, Kunichika Matsumoto, Akira Ohara, Tsutomu Saji,
Tomonori Hasegawa

公 表 誌 : Journal of the Medical Society of Toho University 60 (2) : 76-84,
2013

論文内容の要旨 :

【はじめに】小児急性リンパ性白血病 (ALL) は治療法の進歩により、現在では5年無病生存率が75~80%となった。治療の中心は抗がん剤による化学療法であるが、ハイリスク例には骨髄移植が行われ、小児 ALL 患者の20%が移植医療をうけている。骨髄移植には、①同朋間の同種骨髄移植 (以下 Sib-BMT)、②非血縁者間の同種骨髄移植 (以下 U-BMT)、③非血縁者間の臍帯血移植 (以下 U-CBT) 等がある。実際のドナー選択には、HLA 適合度、生着率、移植までの時間等が考慮される。コストについては、国民皆保険制度のため自己負担は限定され、日本では治療法選択にあたって重要視されていなかった。移植方法の選択順位は、Sib-BMT、U-BMT、U-CBT の順である。このうち Sib-BMT では、同朋ドナーが必要であり、治療が可能な症例は限定されている。近年、U-CBT の治療成績が向上し、U-BMT とほぼ同等の効果が期待できるとの報告がなされている。治療成績に大きな差がない場合には、治療を受けるまでの期間、Quality Of Life、治療コストなどが治療法選択にあたって考慮されると予想される。コスト比較には、実際の診療報酬支払額に基づく方法と、一定のモデルに基づき行う方法がある。

前者では、支持療法、合併症に対する治療内容に施設差が生じるという問題点がある。本研究では、U-BMT と U-CBT のコスト比較を行うために、国内外文献の批判的吟味を通じて標準的患者モデルを開発し、使用薬剤を統一したうえで、合併症による移植コストへの影響を検討した。

【方法】 移植費用を算出する期間は、日本では退院時期は移植後約 100 日を目途とすることから、移植前 15 日から移植後 100 日までの全 116 日間のコスト(直接費用)比較を行った。コストの積算根拠には、2010 年の診療報酬を用いて直接費用の比較を行った。公開されたクリニカルパスや文献を参考に、前処置と合併症予防の期間と治療法、移植中のイベント発生日・発生頻度・発生期間を仮定することにより患者モデルを開発した。年齢と体重により薬剤量が異なるため、年齢別に 1~4 歳、5~9 歳、10~14 歳の 3 群のサブグループを設定した。移植中の合併症としては、重症細菌感染症、重症真菌感染症、CMV 感染症、ヘルペスウイルス感染症、生着不全、Sinusoidal obstruction syndrome(SOS)、急性 GVHD (aGVHD) の 7 つを想定した。移植前処置は 15 日前からとし、TBI+VP16+CPA を用い、中心静脈カテーテルの留置は共通の処置とした。

更に、感度分析として、各年代の U-BMT と U-CBT の合併症の各項目すべての最低値、中央値、最高値をあてはめ、それぞれのコストを算出し、得られた結果の堅牢性を検討した。

【結果】 平均移植費用は U-BMT 10.3 百万円(8.5-12.0)、U-CBT 10.9 百万円(9.3-12.6)、1 日当り費用は、それぞれ 87,600 円と 94,200 円であった。U-CBT は U-BMT よりも 76 万円(7.4%)高額となる結果であった。全費用の約 85% は、合併症に影響されない入院費と薬剤費によるものであり、合併症に生じる医療費は全費用の 16.5%(U-CBT)、15.3%(U-BMT)であった。年齢別では、年齢が増すにつれて総費用が増大し、総費用に占める薬剤・注射費用の割合が増加する傾向が認められた。これは、年齢・体重により薬剤量が決められることが原因として考えられる。合併症に対する医療費は、生着不全を除き U-BMT、U-CBT とともに等しく、年齢が増すにつれて費用が増大する傾向を認めた。前者は生着不全に際して、U-CBT では好中球数の回復が遅いため、後者は年齢・体重により薬剤量が決められることが原因として考えられる。感度分析では、1~4 歳、5~9 歳で、常に U-BMT が U-CBT を下回った。10~14 歳では U-BMT の最高値と U-CBT の最低値は約 12.2 百万円とほぼ同額であった。

【考察】 本研究では、これは先行研究の結果と同様であるが、本研究で得られた U-CBT の費用は、先行研究の報告の約半額であり、最近の治療技術の進歩、効率化が反映されていると考える。本研究で得た結果は、標準的モデルを想定した積み上げ式の費用であり、患者の実際の診療報酬点数を集計したものではないため、用いられる医療行為、薬剤が実際と異なるという限界はある。しかしながら、モデルを用いた分析では、支持療法を標準化し、また、患者の重症度は合併症発生率確率を明らかにし、感度分析を行った。年齢によるサブグループの違いでは、年齢別では、年齢が増すにつれて費用が増大する傾向にあった。これは、各年代すべて同じ合併症の発生率と仮定したため、年齢・体重に比例した投薬・注射の金額が反映されたものと考えられる。

【結語】 患者モデルを作成し、U-CBT は U-BMT における前処置から移植後 100 日までの計 116 日間の直接医療費を算出した。U-CBT は U-BMT に比べ、約 7.4%高額であった。両者の治療成績はほぼ等しくなっており、治療法の選択にあたっては、医療費の他、移植までのコーディネイト機関などを考慮して決定すべきである。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 491 号	氏 名	羽 賀 洋 一
論文審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	森 田 峰 人
	副 査	盛 田 俊 介
	副 査	西 脇 祐 司
	副 査	中 野 弘 一
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>1. 提示された研究内容の概略</p> <p>【研究背景】小児急性リンパ性白血病（ALL）は治療方法の進歩により、現在では5年無病生存率が75～80%となった。この一方、コストについては、国民皆保険制度のため自己負担は限定され、日本では治療法選択にあたって重要視されていなかった。このような中で、近年、臍帯血幹細胞移植（U-CBT）の治療成績が向上し、骨髄幹細胞移植（U-BMT）とほぼ同等の効果が期待できるとの報告がなされており、治療コストも治療法選択の大きな要因となる。本研究では、U-BMT と U-CBT のコスト比較を行うために、国内外文献の批判的吟味を通じて標準的患者モデルを開発し、使用薬剤を統一したうえで、合併症による移植コストへの影響を検討した。【方法】移植費用を算出する期間を移植前 15 日から移植後 100 日までの全 116 日間と設定し、コスト(直接費用)比較を行った。また、年齢と体重により薬剤量が異なるため、年齢別に 1～4 歳、5～9 歳、10～14 歳の 3 群のサブグループを設定した。更に、感度分析として、各年代の U-BMT と U-CBT の合併症の各項目すべての最低値、中央値、最高値をあてはめ、それぞれのコストを算出し、得られた結果の堅牢性を検討した。【結果】平均移植費用は U-BMT 10.3 百万円(8.5-12.0)、U-CBT 10.9 百万円(9.3-12.6)であった。全費用の約 85%は、合併症に影響されない入院費と薬剤費によるものであり、合併症に生じる医療費は全費用の 16.5%(U-CBT)、15.3%(U-BMT)であった。年齢別では、年齢が増すにつれて総費用が増大し、総費用に占める薬剤・注射費用の割合が増加する傾向が認められた。合併症に対する医療費は、生着不全を除き U-BMT、U-CBT ともに等しく、年齢が増すにつれて費用が増大した。感度分析で得られた結果の堅牢性を確認した。【考察】本研究では、これは先行研究の結果と同様であるが、本研究で得られた U-CBT の費用は、先行研究の報告の約半額であり、最近の治療技術の進歩、効率化が反映されていると考える。一方、年齢によるサブグループの違いでは、年齢別では、年齢が増すにつれて費用が増大する傾向にあった。これは、各年代すべて同じ合併症の発生率と仮定したため、年齢・体重に比例した投薬・注射の金額が反映されたものと考えられる。【結語】患者モデルを作成し、U-CBT は U-BMT における前処置から移植後 100 日までの計 116 日間の直接医療費を算出し、U-CBT は U-BMT に比べ、約 7.4%高額であることを指摘した。</p>		

2. 質疑応答

質問：モデルに使用したクリニカルパス（CP）はどのように作成、或は入手したか？ 応答：CPはガイドラインで推奨されている治療を実際に病院で行うにあたっての工程表である。公開されているCPを利用した。

質問：引用した文献に記された項目の信頼性をどのように検証したか。網羅的文献検索はなされたか？ 応答：網羅的検索を実施したが、該当する文献がごく少数であった。設定したモデルに準拠した臨床研究の結果を引用した。

質問：移植前15日、移植後100日と評価期間を設定した根拠は？ 応答：前処置の影響が想定される2週間と早期GVHD発症のピーク時期である100日までを観察期間とした。これ以後までの期間を設定する、graft failure後の再移植例が多くなり、研究目的を離脱する。

質問：標準モデルを設定し、これに準拠した医療を行った場合の成績と治療費を比較しているの有意差を検定する手法ではないと理解してよいか？ 応答：有意差検定は、母集団からのサンプルしたデータについて、そのデータを基に母集団に差があるかを判断する手法である。モデルに基づく手法では用いない。代わりに、モデルから得た結果の堅牢性(robustness)を確認する手法として、この研究では、『感度分析』を行った。

質問：感度分析の変数は論文では2項であるが、本日の研究内容の紹介では4項が提示された。 応答：どちらの場合も、結果は同様であり、モデルから得た結果は堅牢であると判断してよい。論文では、2項のみの記載とした。

質問：結論として骨髄幹細胞と臍帯血幹細胞の優劣は如何なるものか？ 応答：本研究での結果以外に、実際には骨髄幹細胞移植でバンク等への支払いが発生し、経済的負担は概ね同等である。HLA適合度が低くても移植が可能であること、移植までの待機期間が短いこと、生体ドナーに侵襲を加える必要がないこと、等を考慮し、臍帯血幹細胞移植が若干優勢であるとの印象を持っている。

質問：研究の新規性はいずれか？ 応答：本研究は、実際に運用されている小児急性リンパ球性白血病のCPをモデルとして既報の治療成績を外挿することにより骨髄幹細胞移植と臍帯血幹細胞移植の経済的優位性を検討したものであり、従前の報告をみない独創的なものと考えている。結果として骨髄幹細胞移植に僅差の経済的優位性を指摘したが、臍帯血幹細胞移植では治療成績の向上が顕著であり、最新のデータ、本邦でのデータを用いて、今後、類似するモデルによる仮想検証を蓄積する必要性を指摘したい。

3. 審議

実際に運用されている小児急性リンパ球性白血病のCPをモデルとして既報の治療成績を外挿することにより骨髄幹細胞移植と臍帯血幹細胞移植の経済的優位性を検討した価値ある研究であり、学位授与に相当する。