

3. 医療経済評価研究のためのレセプトデータを用いた費用データ分析の方法

1) 婦人系癌（乳癌、子宮頸癌、卵巣癌）

～ 乳がん、子宮頸がん、卵巣がん症例の抗癌薬治療による副作用への対応費用推計と、死亡前医療の考察 ～

【背景】

費用効果分析において、費用を現実のデータから求めたいと考える、いわゆる「リアルワールドデータ」の活用が期待され、診療報酬データの活用はその一つである。

最近では分子標的薬をはじめとする、様々な新規抗癌薬の開発が目覚ましい一方、それらは一般に高額なことが多く、費用対効果分析の研究・課題対象の重要なテーマの一つである。抗癌薬に関する費用対効果分析のモデルを作成する場合を考えると、「抗癌薬治療による医療費」という大きな枠組みのほか、いくつかの状態における医療費の推計の必要性が考えられる。

例えば、再発乳がんに対するペルツズマブ追加治療の臨床試験 (CLEOPATRA) を基に、NICE では独自の費用対効果分析を行っている¹⁾。この報告は医療費支払い者の立場で分析を行い、医療費として診察や検査のほか、いくつかの有害事象・合併症に伴う追加医療費や、薬剤の効果が見られなくなった場合の死亡前の緩和医療 (best supportive care) の費用などがモデルに投入されている。これらの費用の推計は臨床試験とは別の調査から推計されたもの活用しモデルに当てはめている。

今回の研究では、抗癌薬治療の費用のほか、それに伴うと考えられる有害事象・合併症に係る医療費、そして死亡前のいわゆる終末期医療の探索を試みる。また、それらの推計が他への流用可能性がどれくらいあるのかを検討する。

また、データの活用の促進、解析過程の公開を目的とし、今回の解析で用いたスクリプトも添付する。

1) Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2 positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer: A Single Technology Appraisal

【方法】

株式会社日本医療データセンターが有する 2005 年 1 月から 2014 年 8 月の健保レセプトデータベースを用いた。データはすべて匿名化され、日本医療データセンターにより解析等に有用な情報が付加された状態での提供が受けられている。

本解析では主に二つの解析を、乳がん、子宮頸がん、卵巣がんの症例を同定し、同様の解析を行った。複数の疾患で同様の手法で行い、その結果を比較することで、推計値の疾患・治療間での流用可能性を検討した。

一つは抗癌薬治療を抽出し、それに付随する有害事象を特定し、医療費との関連を解析した。

症例の同定には、傷病名を用いた。またこれらの症例における抗癌薬の使用を検索し、抗癌薬治療期間を同定し、その間の医療費、イベントの発生を検索した。

医療費は、病名に関連するレセプトを同定しそれらの月ごとの集計を行った。本解析では一貫して 1 か月ごとの医療費を算出している。医療費は必ずしも毎月発生せず、例えば 1 月に外来受診し、3 か月分の処方を受ければ、順調であれば次回は 4 月の受診となり、1 月の医療費は正確には 3 か月分の医療費となる。症例により、また症状によりその診療パターンは異なるため、本来の医療費というのはその平均的なものになると考えられる。しかし、本研究では何らかの有害事象やイベントによる医療費の増減に興味があるため、平均すると抽出が困難となることが考えられる。これらの意図や限界を考慮し、本研究では、抗癌薬治療期間中であり、診療期間は症例ごとにランダムに決定されることを仮定し、最終的にモデル解析をすることで 1 か月ごとの医療費の推計を行った。

医療費は、抗癌薬が比較的高額であると考えられ、それによる違いが十分に考えられる。そのため、抗癌薬の薬剤費を集計し、抗癌薬の薬剤費を減じた医療費を計算した。また、最終の医療費解析では、抗癌薬の薬剤費を減じた医療費を目的変数としたモデルを作成し、抗癌薬を除く医療費として推計を示している。

また、有害事象について、すべてを調査することができないため、いくつか、医療費に少なからず影響すると考えたものを同定し、それらをフラグした。有害事象については、有害事象の分類を参考に作成した。http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20140920.pdf
最終的に、イベントとして、手術もしくは放射線治療の有無、入院日数、貧血に対する輸血の有無、発熱性好中球減少の有無、播種性血管内凝固の有無、血栓性血小板減少性紫斑病の有無、口唇口内炎の有無、下痢の有無、アナフィラキシーの有無、スティーブンス・ジョンソン症候群の有無、うつ病の有無、急性腎不全の有無、爪囲炎の有無を検索した。(コード等の詳細はスクリプトを参照)

これらの因子が医療費に影響すると考え、抗癌薬の薬剤費を減じた医療費を目的変数とする

線形回帰モデルを作成した。各因子のうち、発生症例数が一桁以下の因子はモデルの安定性に影響すると考え、本解析の因子からは除外した。医療費は症例によってネストすることで平均が得られると考え、ランダム切片を仮定した混合線形モデルとした。

もう一つは症例の死亡前の治療内容の集計を行った。本解析では、抗癌薬治療症例の死亡の数か月前に、どのような医療が現実に行われているのかを解析した。このため前解析で検討された症例のうち、死亡情報のある症例を同定し、それらの症例の死亡前3か月のレセプトを検索し、死亡3か月以内に行われた抗癌薬の処方、手術あるいは放射線治療、輸血の実施、そして心肺蘇生の実施を検索した。

解析方法およびコードの詳細は、スクリプトも参照いただける。結果内にスクリプトの主な参照箇所を併記した。なお、乳がん、子宮頸がん、卵巣がんの病名等の検索コードを変更する等以外は3つで同様のスクリプトであり、乳がん解析用のスクリプトのみを記載し、すべて乳がん用のスクリプトの参照箇所を示している。

データは、Microsoft SQL Server に格納し、解析は R を用いた。それらに用いたスクリプトを、章末に添付する。

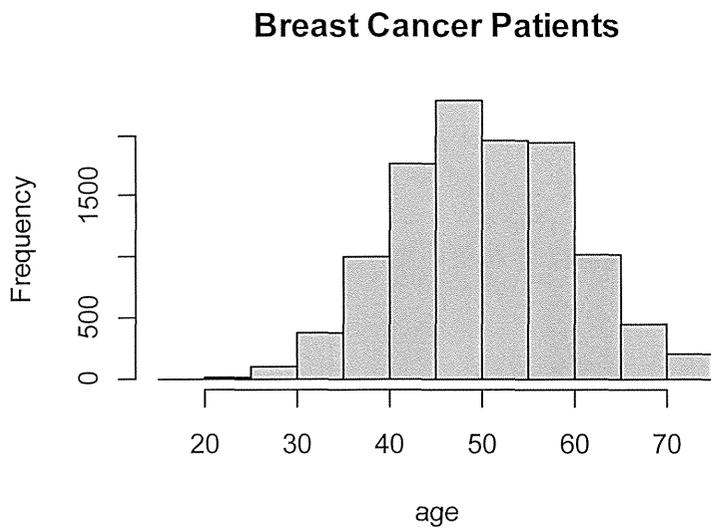
【結果 1】 乳がんの症例の解析

● 抗癌薬治療期間の医療費

ICD-10 コード C50（乳房の悪性新生物）により同定できた症例数は 11139 症例であった。

..... S-①

これらの症例の、もっとも古くに診断された時点における年齢を計算したところ、平均年齢 50.7±9.3 であった。年齢の分布は次のヒストグラムに表示する。



図表 1-1 乳がん症例の年齢分布

..... R-①

これらの症例に使用された抗癌薬の一覧を抽出した

..... S-②

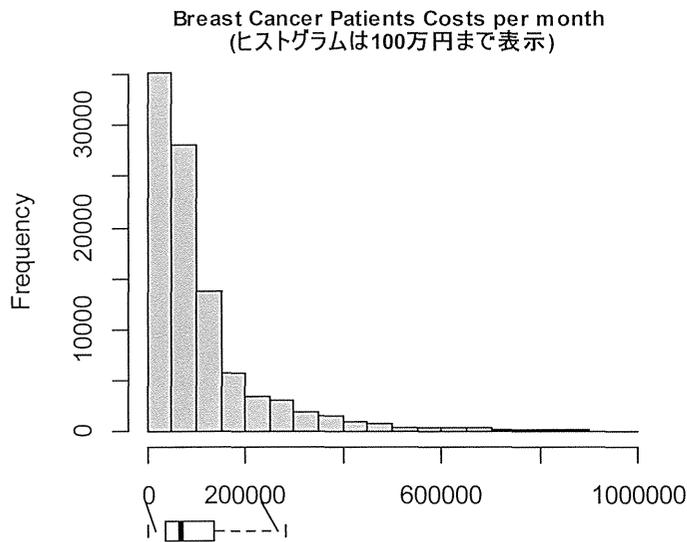
図表 1-2 乳がんの病名に関連したレセプト内で使用された抗癌薬の一覧

成分名	薬価基準コード上7桁	成分名	薬価基準コード上7桁
アナストロゾール	コード不明	ダウノルビシン塩酸塩	4235401
トレミフェンクエン酸塩	コード不明	ドキシソルビシン塩酸塩	4235402
ビンブラスチン硫酸塩	コード不明	ピラルビシン塩酸塩	4235403
フルオロウラシル	コード不明	エピルビシン塩酸塩	4235404
リユープロレリン酢酸塩	コード不明	イダルビシン塩酸塩	4235405
エピルビシン塩酸塩	コード不明	アムルビシン塩酸塩	4235406
カルボプラチン	コード不明	ゲムツズマブオゾガマイシン	4239400
タモキシフェンクエン酸塩	コード不明	エトポシド	4240001
テガフル・ウラシル	コード不明	ピンクリスチン硫酸塩	4240400
ドキシフルリジン	コード不明	ビンブラスチン硫酸塩	4240401
ドセタキセル	コード不明	ビンデシン硫酸塩	4240402
トラスツズマブ	コード不明	エトポシド	4240403
パクリタキセル	コード不明	イリノテカン塩酸塩	4240404
エチニルエストラジオール	2474001	ドセタキセル	4240405
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	2478002	パクリタキセル	4240406
ゴセレリン酢酸塩	2499406	ビノレルビン酒石酸塩	4240407
リユープロレリン酢酸塩	2499407	ノギテカン塩酸塩	4240408
シクロホスファミド	4211002	パクリタキセル	4240409
シクロホスファミド	4211401	タモキシフェンクエン酸塩	4291003
イホスファミド	4211402	トレミフェンクエン酸塩	4291007
ブスルファン	4213400	塩酸ファドロゾール	4291008
メルファラン	4219002	アナストロゾール	4291010
テモゾロミド	4219004	イマチニブメシル酸塩	4291011
ニムスチン塩酸塩	4219400	エキセメスタン	4291012
ダカルバジン	4219401	ゲフィチニブ	4291013
ラニムスチン	4219402	レトロゾール	4291015
メルファラン	4219403	エルロチニブ塩酸塩	4291016
メトトレキサート	4222001	ソラフェニブトシル酸塩	4291017
メトトレキサート	4222400	スニチニブリンゴ酸塩	4291018
カルモフル	4223001	ダサチニブ	4291020
テガフル	4223002	ニロチニブ塩酸塩	4291021
フルオロウラシル	4223003	ラパチニブトシル酸塩	4291022
ドキシフルリジン	4223004	エベロリムス	4291023
カペシタビン	4223005	クリゾチニブ	4291026
フルオロウラシル	4223401	パゾパニブ塩酸塩	4291028
フルオロウラシル	4223701	シスプラチン	4291401
シタラビン	4224401	ミトキサントロン塩酸塩	4291402
エノシタビン	4224402	カルボプラチン	4291403
ゲムシタビン塩酸塩	4224403	ネダプラチン	4291405
ヒドロキシカルバミド	4229001	トラスツズマブ	4291406
テガフル・ウラシル	4229100	リツキシマブ	4291407
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	4229101	オキサリプラチン	4291410
フルダラビンリン酸エステル	4229400	ボルテゾミブ	4291412
ペメトレキセドナトリウム	4229401	ベバシズマブ	4291413
マイトマイシンC	4231400	セツキシマブ	4291415
アクチノマイシンD	4233400	ミリプラチン	4291416
ブレオマイシン塩酸塩	4234400	パニツムマブ	4291417
ブレオマイシン硫酸塩	4234700	アザシチジン	4291419
アクリルビシン塩酸塩	4235400	エリブリンメシル酸塩	4291420
		フルベストラント	4291421

成分名	薬価基準コード上7桁	成分名	薬価基準コード上7桁
ペルツズマブ	4291424	ポリフィマーナトリウム	4299403
トラスツズマブ エムタンシン	4291426		

さらに、これらいずれかの抗癌薬を使用している症例に限定し、抗癌薬の使用開始から最終使用までの治療期間の医療費および有害事象等のイベントを集計し、解析した。この抗癌薬使用に関する解析に投入された症例数は 6558 例であった。

乳がん症例の抗がん剤治療期間中、1 か月ごとの医療費をヒストグラムに示す。

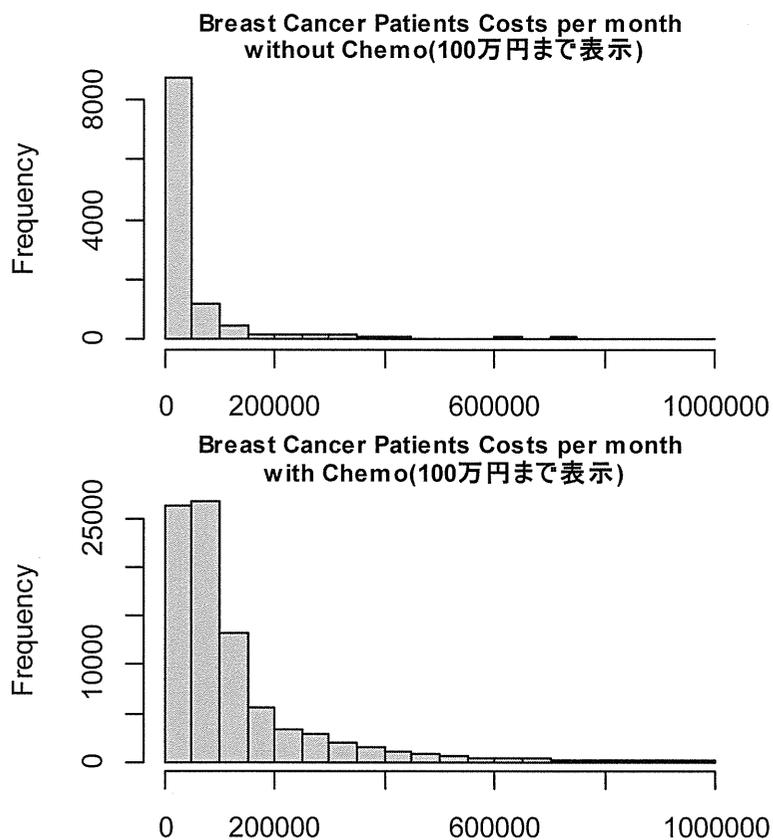


図表 1 - 3 乳がん症例の 1 か月医療費

..... R-②

ヒストグラムは、月 100 万円までを表示し、医療費の分布は箱髭図で示している。よく知られているように、左に偏る分布となっている。

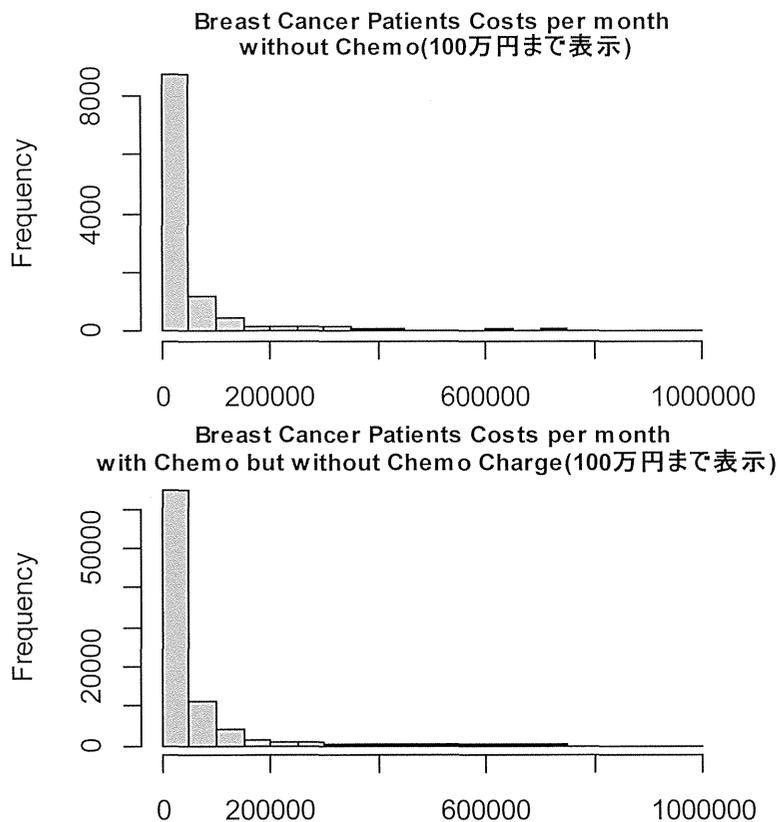
抗癌薬の使用の有無により分けて医療費をヒストグラムにする。



図表 1-4 乳がん症例の 1 か月医療費、抗癌薬使用の有無別

..... R-③

続いて、これらの症例についての抗癌薬を除いた医療費を表示する。



図表 1-5 乳がん症例の抗癌薬費を除く 1 か月医療費、抗癌薬使用の有無別

..... R-④

これにより、抗癌薬を用いるかどうかは、抗癌薬の薬剤費以外ではそれほど大きな差はないように見える。

抗癌薬の治療中に発生した、本解析で仮定した有害事象とイベントを示す。

図表 1-6 抗癌薬使用中のイベント

(6558 症例中、1 症例全期間通じての各項目の有無)

有害事象・イベント	経験症例数
手術もしくは放治	2851
入院	2290
貧血	108
発熱性好中球減少	1140
播種性血管内凝固	159
血栓性血小板減少性紫斑病	8
口唇口内炎	1135
下痢	77
アナフィラキシー	24
スティーブンス・ジョンソン症候群	0
うつ病	5
急性腎不全	15
爪囲炎	0

..... S-④

これらが医療費に影響すると考え、抗癌薬の薬剤費を減じた医療費を目的変数とする症例によってネストしたランダム切片を仮定した混合線形回帰モデルを作成した。

..... R-⑤

図表 1 - 7 抗癌薬の薬剤費を除いた医療費を目的変数とする医療費への影響の解析回帰モデルの結果

	係数	有意確率
切片	30966.5	***
入院	30090.5	***
抗癌薬使用	-4269.1	***
手術もしくは放治	200115.4	***
貧血	178147.9	***
発熱性好中球減少	18306.8	***
播種性血管内凝固	38184.5	***
口唇口内炎	8266.9	***
下痢	-285.5	
アナフィラキシー	28114.2	**
急性腎不全	258047.6	***

この結果をそのまま採用すると、医療費は月約 3 万円、入院 1 日につき 3 万円、手術で 20 万円、発熱性好中球減少症を併発すると約 1.8 万円の増加、他同様の結果となる。抗癌薬の使用により医療費がマイナスとなっているが、先述のように、抗癌薬の純粋な医療費を計算すると、処方料の減算や DPC による包括支払などがあるため医療費がマイナスに算出されることがあり、その影響と考えられる。

●死亡前の医療を探る

本解析では、抗癌薬治療症例の死亡前の 3 か月のレセプトを検索した。

この集計では、123 人が解析対象となった。

これらの症例に対し死亡の 3 か月以内に 25%で緩和ケアが実施されている一方、100%の症例で、死亡 3 か月以内に抗癌薬が処方されていた。また 26.8%の症例で手術あるいは放射線治療、20.3%の症例で輸血を実施、5.7%では心肺蘇生が試みられている。

ただし、この集計は乳がんの症例に対しての死亡前の解析であり、これらの処置・投薬が乳がんに対して行われたのか、併存する疾病や偶発的事故に対して行われたのかまでは探索できていない。それでもなお、これらのデータの結果を見る限りでは、いわゆる Best Supportive Care の実施に比べ、できるだけの治療を最後まで継続している実態を反映している可能性がうかがえる。

..... S-⑤

【結果2】 子宮頸がんの症例の解析

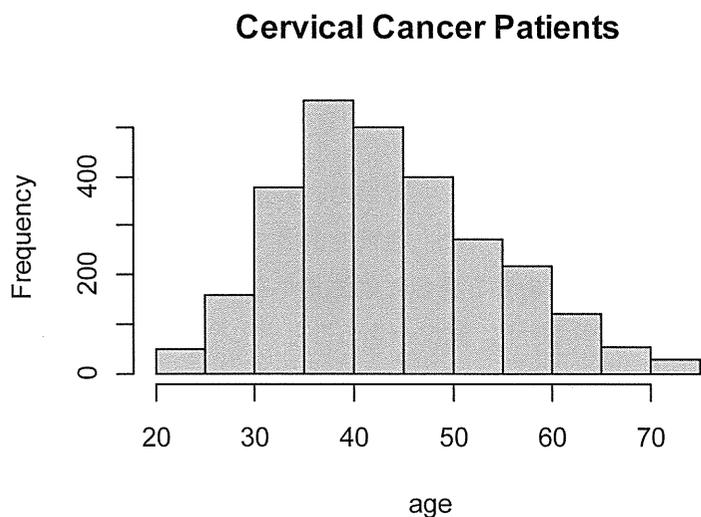
解析方法は【結果1】乳がん症例の解析と同じ方法で行っており、病名の絞り込み等を変更することで、同様の解析を行っている。このためスクリプトの参照は乳がんのものを示している。

●抗がん薬治療期間の医療費

ICD-10 コード C53（子宮頸部の悪性新生物）により同定できた症例数は 2725 症例であった。

..... S-①

これらの症例の、もっとも古くに診断された時点における年齢を計算したところ、平均年齢 43.9 ± 10.3 であった。年齢の分布は次のヒストグラムに表示する。



図表 2-1 子宮頸がん症例の年齢分布

..... R-①

これらの症例に使用された抗がん薬の一覧を抽出した

..... S-②

図表 2-2 子宮頸がんの病名に関連したレセプト内で使用された抗癌薬の一覧

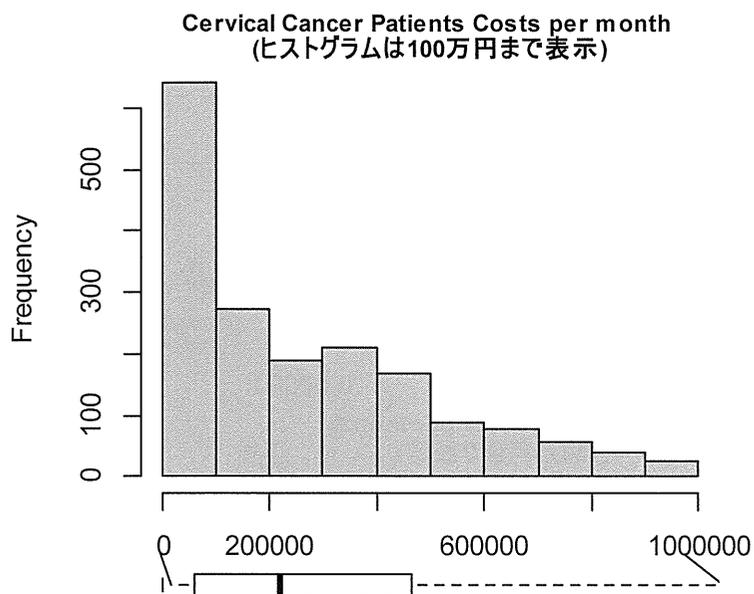
成分名	code7	成分名	code7
カルボプラチン	NULL	アムルビシン塩酸塩	4235406
テガフル・ウラシル	NULL	エトポシド	4240001
ドセタキセル	NULL	ピンクリスチン硫酸塩	4240400
ゴセレリン酢酸塩	2499406	エトポシド	4240403
リュープロレリン酢酸塩	2499407	イリノテカン塩酸塩	4240404
シクロホスファミド	4211002	ドセタキセル	4240405
シクロホスファミド	4211401	パクリタキセル	4240406
イホスファミド	4211402	ノギテカン塩酸塩	4240408
メルファラン	4219002	パクリタキセル	4240409
フルオロウラシル	4223003	タモキシフェンクエン酸塩	4291003
ドキシフルリジン	4223004	トレミフェンクエン酸塩	4291007
フルオロウラシル	4223401	アナストロゾール	4291010
ゲムシタピン塩酸塩	4224403	エキセメスタン	4291012
ヒドロキシカルバミド	4229001	ゲフィチニブ	4291013
テガフル・ウラシル	4229100	レトロゾール	4291015
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	4229101	シスプラチン	4291401
ペメトレキセドナトリウム	4229401	カルボプラチン	4291403
マイトマイシンC	4231400	ネダプラチン	4291405
プレオマイシン塩酸塩	4234400	トラスツズマブ	4291406
ドキシソルビシン塩酸塩	4235402	リツキシマブ	4291407
ピラルビシン塩酸塩	4235403	オキサリプラチン	4291410
エピルビシン塩酸塩	4235404	ボルテゾミブ	4291412

この結果から、例えば「トラスツズマブ」は乳がん、胃がんへの適応のみであり、子宮頸がんの症例に対する投与薬剤ではない。このように、症例を病名で絞ったとしても、重複癌を抱える症例が見られ、治療実態の解析をする場合には注意が必要になる。ただし、本解析では敢えてこれらを細かく除く処理はせず、概況を見ることとした。

さらに、これらいずれかの抗癌薬を使用している症例に限定し、抗癌薬の使用開始から最終使用までの治療期間の医療費および有害事象等のイベントを集計し、解析した。この抗癌薬使用に関する解析に投入された症例数は 281 例であった。

..... S-③

子宮頸がん症例の抗がん剤治療期間中、1 か月ごとの医療費をヒストグラムに示す。

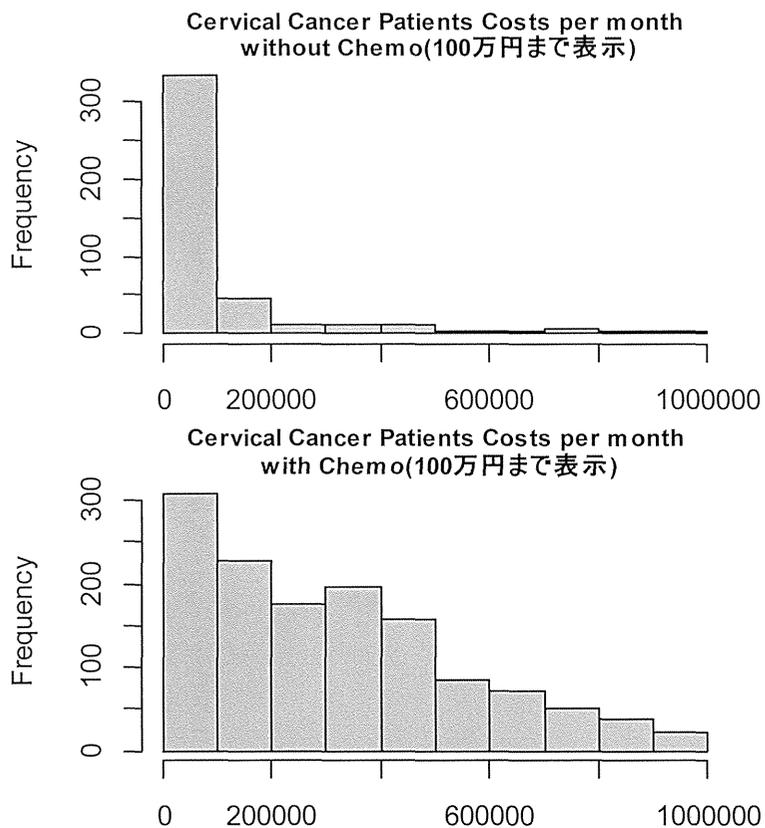


図表 2 - 3 子宮頸がん症例の 1 か月医療費

..... R-②

ヒストグラムは、月 100 万円までを表示し、医療費の分布は箱髭図で示している。よく知られているように、左に偏る分布となっている。

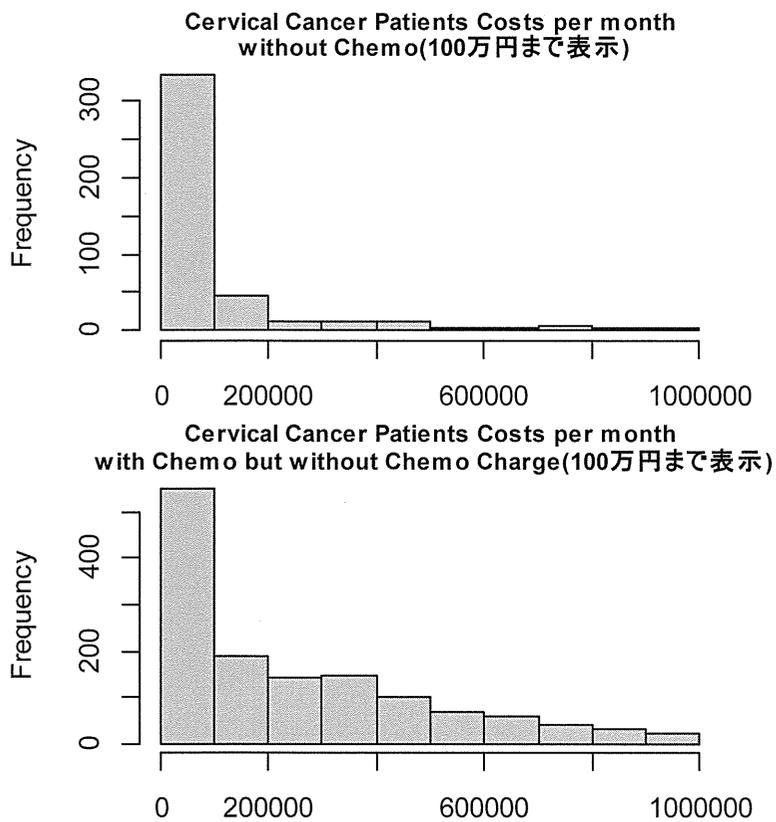
抗癌薬の使用の有無により分けて医療費をヒストグラムにする。



図表 2-4 子宮頸がん症例の1か月医療費、抗癌薬使用の有無別

..... R-③

続いて、これらの症例についての抗癌薬を除いた医療費を表示する。



図表 2-5 乳がん症例の抗癌薬費を除く 1 か月医療費、抗癌薬使用の有無別

..... R-④

これにより、抗癌薬を用いるかどうかは、抗癌薬の薬剤費以外では医療費の差は小さくなったように見える。

抗癌薬の治療中に発生した、本解析で仮定した有害事象とイベントを示す。

図表 2-6 抗癌薬使用中のイベント

(281 症例中、1 症例全期間通じての各項目の有無)

有害事象・イベント	経験症例数
手術もしくは放治	153
入院	237
貧血	35
発熱性好中球減少	97
播種性血管内凝固	25
血栓性血小板減少性紫斑病	1
口唇口内炎	26
下痢	6
アナフィラキシー	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0
うつ病	0
急性腎不全	3
爪囲炎	0

..... S-④

これらが医療費に影響すると考え、抗癌薬の薬剤費を減じた医療費を目的変数とする症例によってネストしたランダム切片を仮定した混合線形回帰モデルを作成した。

..... R-⑤

図表 2-7 抗癌薬の薬剤費を除いた医療費を目的変数とする医療費への影響の解析回帰モデルの結果

	係数	有意確率
切片	65234.6	***
入院	29487	***
抗癌薬使用	14706.9	
手術もしくは放治	249123.5	***
貧血	97032.1	***
発熱性好中球減少	-14931.8	
播種性血管内凝固	18552.6	
口唇口内炎	-18369.6	

この結果をそのまま採用すると、医療費は月約 6 万円、入院 1 日につき 3 万円、手術で 25 万円、貧血による輸血では約 10 万円の増加の結果となる。

●死亡前の医療を探る

本解析では、抗癌薬治療症例の死亡前の 3 か月のレセプトを検索した。

この集計では、7 人のみが解析対象となった。

これらの症例に対し死亡の 3 か月以内に 42.9%で緩和ケアが実施されている一方、100%の症例で、死亡 3 か月以内に抗癌薬が処方されていた。また 14.2%の症例で手術あるいは放射線治療、42.9%の症例で輸血を実施されていた。肺蘇生が実施された症例はなかった。

ただし、この集計は子宮頸がんの症例に対しての死亡前の解析であり、これらの処置・投薬が乳がんに対して行われたのか、併存する疾病や偶発的事故に対して行われたのかまでは探索できていない。それでもなお、これらのデータの結果を見る限りでは、いわゆる Best Supportive Care の実施に比べ、できるだけの治療を最後まで継続している実態を反映している可能性がうかがえる。

..... S-⑤

【結果3】 卵巣がんの症例の解析

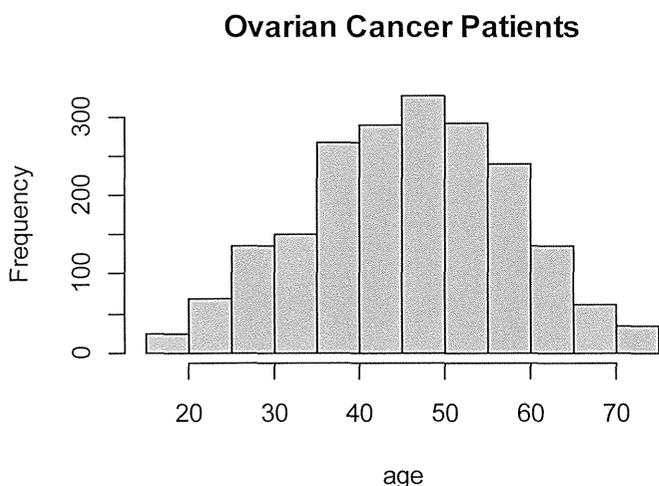
解析方法は【結果 1】乳がん症例の解析と同じ方法で行っており、病名の絞り込み等を変更することで、同様の解析を行っている。このためスクリプトの参照は乳がんのものを示している。

●抗がん薬治療期間の医療費

ICD-10 コード C56 (卵巣の悪性新生物) により同定できた症例数は 2032 症例であった。

..... S-①

これらの症例の、もっとも古くに診断された時点における年齢を計算したところ、平均年齢 46.2±11.8 であった。年齢の分布は次のヒストグラムに表示する。



図表 3-1 卵巣がん症例の年齢分布

..... R-①

これらの症例に使用された抗がん薬の一覧を抽出した

..... S-②

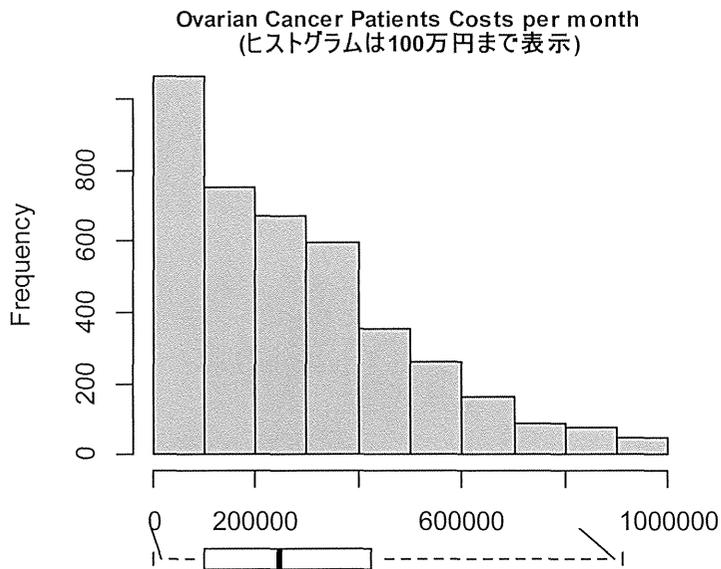
図表 3-2 卵巣がんの病名に関連したレセプト内で使用された抗癌薬の一覧

成分名	code7
パクリタキセル	NULL
メドロキシプロゲステロン 酢酸エステル	2478002
ゴセレリン酢酸塩	2499406
リュープロレリン酢酸塩	2499407
シクロホスファミド	4211401
イホスファミド	4211402
メトトレキサート	4222400
フルオロウラシル	4223003
ドキシフルリジン	4223004
カペシタビン	4223005
フルオロウラシル	4223401
シタラビン	4224401
ゲムシタビン塩酸塩	4224403
ヒドロキシカルバミド	4229001
テガフル・ギメラシル・オ テラシルカリウム	4229101
マイトマイシンC	4231400
ブレオマイシン塩酸塩	4234400
アクラルビシン塩酸塩	4235400
ドキシソルビシン塩酸塩	4235402
ピラルビシン塩酸塩	4235403
エピルビシン塩酸塩	4235404
エトポシド	4240001
ビンクリスチン硫酸塩	4240400
エトポシド	4240403
イリノテカン塩酸塩	4240404
ドセタキセル	4240405
パクリタキセル	4240406
ノギテカン塩酸塩	4240408
タモキシフェンクエン酸塩	4291003
トレミフェンクエン酸塩	4291007
アナストロゾール	4291010
レトロゾール	4291015
ソラフェニブトシル酸塩	4291017
シスプラチン	4291401
カルボプラチン	4291403
ネダプラチン	4291405
トラスツズマブ	4291406
リツキシマブ	4291407
オキサリプラチン	4291410
ベバシズマブ	4291413
セツキシマブ	4291415
パニツムマブ	4291417
アザシチジン	4291419

さらに、これらいずれかの抗癌薬を使用している症例に限定し、抗癌薬の使用開始から最終使用までの治療期間の医療費および有害事象等のイベントを集計し、解析した。この抗癌薬使用に関する解析に投入された症例数は 514 例であった。

..... S-③

卵巣がん症例の抗がん剤治療期間中、1 か月ごとの医療費をヒストグラムに示す。



図表 3 - 3 卵巣がん症例の 1 か月医療費

..... R-②

ヒストグラムは、月 100 万円までを表示し、医療費の分布は箱髭図で示している。よく知られているように、左に偏る分布となっている。