



## 骨髓非破壊的前処置を用いた非血縁者間臍帯血移植（臍帯血ミニ移植）の医療経済解析

東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科 助教

湯地 晃一郎

私は、前職の虎の門病院で骨髓非破壊的前処置を用いた非血縁者間臍帯血移植（ミニ移植）に従事してまいりました。本日はこちらの医療経済解析について発表させていただきます。

### 【ポスター 1】

緒言です。

臍帯血移植は、HLA 適合ドナーを有さない難治性血液疾患に対する根治的治療術であり、臓器障害を有する高齢の患者さんにも施行可能な同種移植です。この両者の利点を備えた臍帯血ミニ移植を、2001 年より虎の門病院で開発し施行してまいりました。臍帯血移植は、赤ちゃんのへその緒の血液を使った移植であり、ドナーに負担を要さず、すぐに移植ができるという利点を有します。ところが欠点は、非常に細胞数が少ないため生着が遅れ、頻回の輸血、また、感染予防、抗生素等の支持療法が必要であるという点です。このため移植関連の費用は膨大となります。

ところが、ミニ移植は、一般的に通常の骨髓移植（フル移植）と比べますと、治療関連毒性が軽度であり、血縁者、ご兄弟や骨髓バンクをドナーとして用いた場合には医療費が少なくなるということが、過去に報告されています。

フル移植の医療経済解析というものは行われていましたが、今まで、この臍帯血とミニ移植の両者の利点を兼ね備えた臍帯血ミニ移植の医療経済解析については行われておらず、移植関連費用というものは不明でした。これから高齢化社会を迎え、高齢の患者さんの血液疾患が増え、医療費がこれから爆発的に増加して、医療資源の有効活用の必要がある我が国において、検討すべき課題であります。

### ポスター 1

#### 緒言

- 臍帯血移植は、HLA適合ドナーを有さない難治性血液疾患患者に対する根治的治療術である。また骨髓非破壊的移植術（ミニ移植）は、輸血障害を有する高齢患者にも施行可能な同種移植である。骨髓非破壊的臍帯血移植（臍帯血ミニ移植、P-UCBTR）は、これら双方の利点を有する。
- 臍帯血移植は、生着が遅れ頻回の輸血・支持療法が必要であり、移植関連費用が膨大になる可能性がある。一方ミニ移植は、従来の造血幹細胞移植と同等の治療効果が期待できかつ移植関連毒性が軽度であることが報告されている。
- 骨髄破壊的移植術（フル移植）の医療経済解析は行われているが、現在迄臍帯血ミニ移植の医療経済解析は行われておらず、移植関連費用は不明であった。
- 高齢化社会を迎えた我が国において医療費は爆発的に増加しており、医療資源の有効活用の必要があるが、現在まで先端医療の現場で、医療の効率化が検討されるることは少なかった。

### 【ポスター 2】

目的です。

臍帯血ミニ移植に要する費用を算定し、医療費に関する因子についての解析を行

いました。

対象患者は、2002年から2004年に虎の門病院で臍帯血移植を行なった46例であります。患者年齢の中央値は57歳と非常に高齢でした。疾患は、急性白血病並びに悪性リンパ腫が多数を占めました。また、病期ですが、非寛解化学療法でよい状態に入らなかつた例（治療抵抗例）が大多数を占め、通常の化学療法を行なつても1年内に亡くなることが予想される患者群です。

移植前処置はFlu/Mel/TBIというミニ移植のレジメンを用いておりまし、免疫抑制剤はcyclosporineを用いてあります。また、費用算定ですが、化学療法を行なつた直後に臍帯血移植を行なつた患者さんが多数を占めておりましたので、費用算定につきましては、化学療法を行なつて回復し、その後、回復した時点から退院までの入院期間中の診療報酬点数を用いております。

### 【ポスター3】

患者背景については、非常に高齢の患者さんです。白血病並びにリンパ腫の患者さんが大多数を占め、病期についてはハイリスクの患者さんが多かったです。

### 【ポスター4】

移植の前処置についてですけれども、Flu/Mel/TBIというレジメンを用いておりまして、HLAの適合度は多くが6分の4適合度でした。

### ポスター2

#### 目的・患者背景

- ・臍帯血ミニ移植に要する費用を算定し、医療費に関与する因子についての解析を行つた。
- ・対象患者は2002年から2004年に国家公務員共済組合連合会にて臍帯血ミニ移植を受けた46例。
- ・患者年齢中央値は57歳(20-70)。疾患はAML11例、NHL10例、ALL8例。病期は非寛解・治療抵抗例が大多数を占めた。
- ・移植前処置はFlu/Mel/TBIレジメンを用い、免疫抑制剤はcyclosporine 3mg/kg単独を用いた。
- ・費用算定は前回化学療法回復後から退院までの入院期間中の診療報酬点数を用いた。

### ポスター3

#### 患者背景

	No. of Patients (n=46)	%
Age median (range)	57 (20-70)	
Sex M/F	25 / 21	54 / 46
Disease		
AML	11	24
MDS	5	11
CML	1	2
NHL	10	22
ATL	6	13
S/M	3	6
MM/PCL	2	4
ALL	8	17
Risk		
Standard	33	72
High*	13	28

\*Standard: SAA, Acute Leukemia in CR0. \*High: Otherwise

### ポスター4

#### 移植背景

	No. of Pts (n=46)	%
Conditioning		
Flu125/Mel140/TBI	3	7
Flu125/Mel140/TBI4	3	7
Flu125/Mel80/TEMI	34	74
Flu125/Mel140	1	2
Mel100	1	2
Flu125/Bul6/TBI8	4	9
GVHD Prophylaxis		
CSP 3mg/kg	42	91
CSP 1mg/kg	4	9
HLA desirability		
6/6	1	2
5/6	5	11
4/6	40	87
Sex matched/Unmatched	19 / 27	41 / 59

## 【ポスター 5】

また、感染予防に用いる薬剤、並びに輸血についての情報をまとめました。

通常同種移植（他人からの移植）を行なう場合には、抗生剤の予防的投与を行ないます。これには、抗細菌薬のオゼックス、また抗真菌薬のジフルカン、そして抗ウイルス薬のアストリック、また、カリニ肺炎予防薬のバクタを用いますけれども、これらの予防薬剤の投与費用は、膨大になります。

また、予防薬剤を投与してありますても、患者さんは発熱し敗血症を往々にして起こすわけですが、その場合は、経口薬から静注薬の方に薬剤の切り替えを行ないます。そうしますと、費用が高くなっています。

また、移植後は、血球が生着するまで、頻回の輸血が必要になります。この費用が、赤血球 2 単位が 2 万円程度、血小板の輸血は 10 単位で 9 万円近く、また、DIC 等々をきたした場合には FFP を投与しますけれども、FFP も 3 万円近くと、非常に輸血の費用が膨大になってまいります。

また、移植して 5 日目あるいは 2 日目から、白血球を増やす薬として G-CSF を、白血球が生着後まで用いるのですが、こちらの費用も 3 万 5,000 円、6 万円と非常に高額です。

## ポスター 5

### 感染予防薬剤及び輸血費用

オゼックス (TFLX) 150mg / T = ¥136.1	1 日 ¥400.3
ジフルカン (FLCZ) 100mg / Cap = ¥1,454.4	1 日 ¥2,908.8
アストリック (ACV) 250mg / P = ¥109.66	1 日 ¥209.6
バクタ (SMX/TMP) / T = ¥103.8	1 日 ¥207.6
静注用モザン (CAZ) 1g / V = ¥1,300	1 日 ¥5,400
静注用ジフルカン (FLCZ) 100mg / V = ¥5,000.00	1 日 ¥11,720
静注用ジビラクス (ACV) 250mg / V = ¥5,842.00	1 日 ¥17,400
G-CSF 3ml タンデム (G-CSF) 500mg / V = ¥14,580.00	1 日 ¥14,580
濃厚赤血球 2 単位	¥22,440
血小板 10 単位	¥85,680
血小板混合液 5 単位	¥27,500
濃厚球コロニーモーダ因子 (G-CSF) ノードロシン	1 日 ¥34,839
濃厚球コロニーモーダ因子 (G-CSF) グラン	1 日 ¥61,380

## 【ポスター 6】

結果について次に述べたいと思います。

まず、解析しました入院患者さんの入院期間は、中央値が 171 日。31 日で亡くなった方から 428 日までが範囲です。30 日以内に早期死亡された例については、今回の解析には不適切と考え、含めておりません。移植日から退院までの日数は 148 日となっています。

費用は、中央値が 841 万円となっておりまして、範囲は 476 万円から 1,700 万円という膨大なものに上りました。このうちの内訳ですけれども、主な項目について示しましたが、点滴静注薬が 300 万円強と、最も割合を占めています。また、輸血量が非常に多くなってまいりまして、輸血の金額が 220 万円になりました。経口薬につい

## ポスター 6

### 費用内訳

median (range)

Length of hospital stay, days	171 (31-428)
Days after transplantation	148 (15-311)
Cost, ¥	
Total	¥841,600 (476,000-1,724,000)
Pharmacy, oral	¥405,000 (403,000-2,974,000)
Pharmacy, intravenous	¥3,299,000 (1,886,000-2,757,700)
Blood bank	¥2,258,000 (641,000-7,930,000)

\*Costs are rounded to nearest ¥1,000.

### 移植費用に影響を与える因子

	Relative Hazard (95% CI)	P-value
Second hematopoietic stem cell transplantation	1.41 1.35-1.71 <0.001	
Infection	1.39 1.14-1.60 0.001	
Disease Risk	1.45 1.19-1.75 <0.001	

ては 40 万円です。他の費用は、検査代、並びに無菌治療加算と呼ばれるような費用で占められております。

このような費用分析ができたのですけれども、移植費用に影響を与える因子が何かということで解析を行ないました。単変量解析を行なった後に有意差が出たものを多変量解析したところ、2 回目の移植を受けた患者、また、感染症を合併した患者、非常に病期が進んでいる患者については、移植費用が高額になるということが示されました。

この他、移植費用ではなく予後に影響を与える因子は、年齢であるとか、あるいは HLA 適合度とか、あるいは前処置が影響を与えるというように過去の報告では報告されていますけれども、こちらの解析では、移植費用には影響を与えませんでした。

### 【ポスター 7】

結果です。

もう一度まとめますが、入院期間の総レセプト請求額は 840 万円、84 万点で、注射薬が高額を占め、入院基本料・特定入院料は 22 % を占めました。

そして、薬剤費用と関連する項目ですが、生着までの日数が 22 日であり、この期間は G-CSF の投与が必要でありました。血小板の生着までの期間が 50 日であったことから、非常に血小板の輸血量が多くなりました。輸血量は赤血球が 24 単位で、血小板 240 単位。即ち、9 万円掛ける 24 倍という金額になっておりまして、FFP は 28 単位、G-CSF 投与日数は常駐が 30 日という結果になっております。

移植費用に影響を与える要因としては、先ほど述べた通りです。

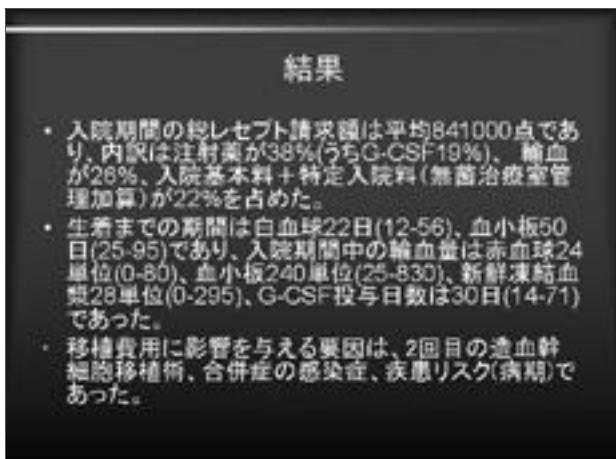
### 【ポスター 8】

考察です。

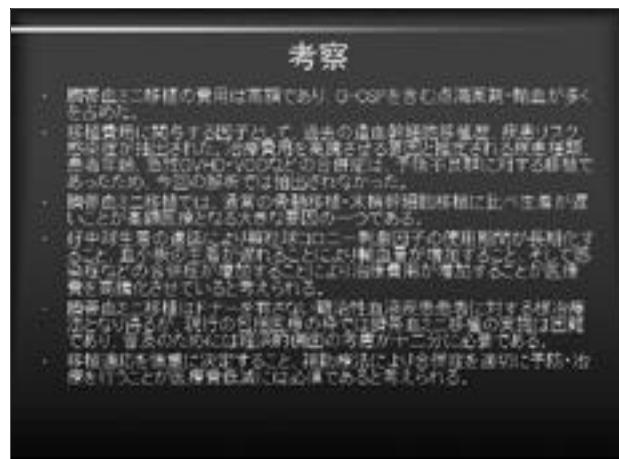
臍帯血移植の費用は非常に高額でありまして、G-CSF を含む点滴薬剤並びに輸血が非常に多くを占めました。

また、移植費用に関連する要因としましては、過去の造血幹細胞の移植歴、過去に自己移植等の移植を受けた例について予後不良であり、疾患リスクで、病気が進んだ

ポスター 7



ポスター 8



例については費用が高額となること、また、感染症を起こした例については、抗生剤の点滴常駐が必要となるために、高額になるということが示されました。

他の治療費用を高騰させる要因と推定される疾患種類や患者年齢、あるいは急性GVHD、VODなどの致命的な高額な薬剤の投与を要するような合併症については、今回の解析では、高額とするような要因としては抽出されませんでした。

臍帯血ミニ移植では、通常の骨髄移植・末梢幹細胞移植に比べ、生着が遅いこと、また薬剤の投与を多数要することが高額医療となる大きな原因の一つであると考えられます。この考察としましては、好中球生着の遅延によってG-CSFの使用期間が長期化すること、また、血小板の生着が通常の移植より遅れることにより、輸血量が非常に膨大となること、そして感染症の合併症等が増加することにより治療費用が増加することが、医療費の高騰化の原因であると考えられます。

最初に述べましたが、臍帯血ミニ移植は、ドナーを有さない、通常の化学療法では100%死くなってしまうような難治性の血液疾患に対する根治療法として、患者さんの福音となり得る治療ですけれども、現行の包括医療の枠では臍帯血移植の実施は困難で、普及のためには経済的側面の考慮が充分に必要あります。私ども実はこの時期には、移植適用というのを厳密に決定せずに、通常の化学療法で予後不良な群に対して移植を行なっていたのですけれども、今後はこのような移植費用に与える要因を考えつつ、移植適用を慎重に決定し、補助療法によって合併症を適切に予防し、あるいは治療を行っていくことが、医療費の低減に必須であると考えました。

### 【ポスター9】

まとめです。

臍帯血ミニ移植の費用に関する解析を行いました。臍帯血ミニ移植の費用は800万円強と高額となり、点滴薬剤や輸血が多くを占めました。臍帯血移植は通常の同種移植よりも生着が遅く、合併症が多く、補助療法、薬剤等々を多く要することが原因であると考えられます。臍帯血移植はドナーを有さない難治性血液疾患患者に対する根治療法となり得ますけれども、経済的側面の考慮が充分に必要であり、今後は慎重な移植適用の決定、また費用低減のための試みが必要であると考えられます。

### ポスター9

まとめ

- ・臍帯血ミニ移植の費用に関する解析を行った。
- ・臍帯血ミニ移植の費用は高額であり、点滴薬剤・輸血が多くを占めた。臍帯血ミニ移植は通常の同種移植に比べ生着が遅く、合併症も多いことから補助療法を要することが原因である。
- ・臍帯血ミニ移植はドナーを有さない難治性血液疾患患者に対する根治療法となり得るが、現行の包括医療の枠では臍帯血ミニ移植の実施は困難であり、普及のためには経済的側面の考慮が十二分に必要である。
- ・移植適用を慎重に決定すること、補助療法により合併症を適切に予防・治療を行うことが医療費低減には必須である。

## 質疑応答

座長： 大変高額な治療法ではございますけれども、従来の治療法ではなかなか厳しい患者さんにとっては福音になるものですから、その辺りの医療費の適正化を目指して背景因子を詳細に解析された、なかなか力作の仕事だと思います。私から2、3質問させていただきますが、トータルコストが400から1,700这样一个で出ておりますけれども、月額でいくと、中央値と最高と最低はどちら辺の数字になりますでしょうか。

湯地： 白血球生着までの 30 日間に関しては、高額薬剤の G-CSF は全員入っており、輸血についても、週 2 回から 3 回は血小板輸血を行なっておりますので、一日あたり、100 単位の輸血が入っています。この 1 カ月間のレセプト点数を解析すると、最低でも 30 万点とか 40 万点で、最高点数になると、血小板を連日入れ、FFP も連日入れ、ということになり、80 万点とか 90 万点とかが最も高くなるでしょうか。中央値は 30 ~ 40 …

座長： 40万点あたりですか。

湯地： 30～40万点というところですね。

座長： 1点10円ですので、だいたい400万円ですね。8万点というのは、今のレセプト審査のいわゆる高額の専門部会でやるのは80万円で線を切ってありますので、かなり高い金額であります。それで、先生の目指しているのは、背景因子その他を見て、医療費の適正化という点で適用を絞り込むということであり、特に高齢者を中心におやりになってるわけです。その辺り、例えば、合併症で腎臓病がある、あるいは心臓循環器、あるいは糖尿病があるという患者さんとそうでない方を、もちろんその原因疾患の血液疾患の重症度にもよりますが、その辺り厳密に評価をして、適用の絞り込みによって、今後医療費の適正化という点では効果は期待できるのでしょうか？

湯地： おっしゃる通りで、今おっしゃられたような疾患に関しては、移植関連死亡となる可能性が極めて高いです。糖尿病については大丈夫な場合が多いですが、透析患者については、前処置のサイクロスボリンというのが非常に腎毒性がある薬でして、もうその時点で移植適用がないというように判断されます。我々は透析しながら移植を一例行なった経験もございますが、通常腎障害がある患者については、移植は適応外です。心血管系に関しましては、バイパスグラフトとかペースメーカーが入っている患者でなければ、内服薬だけの場合には移植可能です。今回、かなり予後が不良な患者さんについて解析を行なったのですが、スタンダードリスク群患者で解析した場合に、他疾患の合併症等で、

適用が絞り込めるのではないかと思っております。

座長： 有り難うございます。まあ、これは公費負担でいくわけでは必ずしもないので、例えば透析などの場合も、国民皆保険でやっているイギリスの場合は年齢を明確に切ってしまって、それから上に関しては自己負担が一定額ある保険でやりなさいというようになっていますが、日本では実はそこまでまだ行っていない。

医療費の適正化の仕組みとしては、例えば透析の場合で年間 500 万円かかるわけですので、それから考えると、今日お示しいただいたモデルというのは、その症例の適用を絞り込んでいくという形が一つの方法です。もう一つは年齢制限を設けていくという方法だと思います。ただ、日本ではなかなか年齢制限というのが、制度上を含めてやりにくくということになると、今日お示しいただいたような、例えば透析導入の場合に、どういうケースは入れるけれどもこれは入れないという辺りのコンセンサスを取っていくのも一つの手法かなと思います。ここでは血液疾患ということでのモデルでお示しいただきましたが、医療費低減の中で・・・低減と言うよりも適正化の中で、高額の医療費をどう適正化していくかというロールモデルとしては、このような形での詳細な費用の分析の他に、バックグラウンド解析というのは、私はかなり有用性が高いのではないかと思いました。同様に、月額が 100 万円以上かかっているようなケースに関しても、同じような手法で解析をする。やはり、闇雲に治療している部分がひょっとしたらあるかもしれない。

私が一番聞きたいのは、最初やっていた頃を振り返ってみて、あれは果たして良かったのだろうかというのを自問自答していただいて、どのようにお考えになられるかということです。

湯地： 今回生存率は示しませんでしたが、臍帯血ミニ移植の 3 年生存率というのは、30 % 弱です。先ほど申し上げましたが、たぶん移植をしなければ 0 % の患者群に対して行なってありますので、そういう意味では行なった価値は充分にあると思っているのですが、移植関連毒性で早期に落としてしまった患者さんについては、移植しなければ、辛い思いをせずに、もうちょっと長生きできたわけですので、その辺の、一人一人の適用を考えるということは重要であると思います。しかし絶対後悔していないかと言うと、助かった群の方がいらっしゃいますので、そういう意味では充分意義はあったと思います。

座長： 臨床家として、本当に正直なコメントをいただいて、次のまた展望が拓けるのではないかと思います。少なくとも、何もしなければ 0 % が、30 % という数字が出たというのは、非常に意味が大きいわけで、その辺りを今後いかに適正化するかというところが、知恵の絞り方ではないかと思います。