



## マネージドケアデータベースを用いた薬剤経済評価：慢性閉塞性肺疾患（COPD）における吸入ステロイド薬の早期治療効果

ノースカロライナ大学公衆衛生大学院医療政策管理学 研究員

赤沢 学

まず、私は平成 15 年度の若手研究者海外留学助成をいただきまして、ノースカロライナ大学に 4 年間留学させていただきました。今回はその博士論文の一部を発表させていただきますと思います。

### 【ポスター 1】

慢性閉塞性肺疾患、COPD と言わせていただきますけれども、こちらは年齢と共に徐々に肺機能が低下していくという慢性疾患です。内外の治療ガイドラインでは、重症度や症状に合わせて薬物療法を選択する。特に吸入ステロイド剤に関しましては、既存の気管支拡張剤等で十分なコントロールが得られない患者に対しまして、追加で治療を行なうよう勧告されております。ただ一方では、吸入ステロイド剤を積極的に使うことにより、急性増悪のリスクとか、死亡率を低下させるという報告もございますので、今回は吸入ステロイド剤の投与開始のタイミングに着目しまして、その治療と医療サービス利用、並びに医療費の関係について研究をおこないました。

尚、オブザベーションデータと言いますか、二次的データを使っている関係上、やはり薬物選択に起因するバイアスを考慮する必要があります。そこで今回は、propensity score と言われる方法、並びに、時系列データを用いた fixed-effects model の 2 つを比較検討しましたので、それを合わせて報告いたします。

### 【ポスター 2】

まず、本研究はアメリカのマネージドケアの医療費支払いデータベースを使いました。

ポスター 1

**目的**

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療ガイドラインでは、重症度や症状にあわせて薬物療法を選択するよう求められている。本研究では、吸入ステロイド薬の早期治療効果を急性増悪の予防ならびに医療費削減の観点から評価を行った。

なお、薬物選択に起因するバイアスを減らすために propensity score ならびに fixed-effects model を用いた研究を比較検討した。

ポスター 2



これは、例えば患者が、外来治療、または治療薬を処方してもらう、もしくは入院によって治療を受けた場合、それぞれの機関から、クレームと言いますかレセプトという形で、マネージドケア会社の方に請求なり報告が行きます。そして、データ管理会社というものが第三者として存在しておりまして、こちらでデータを整理するなり、もしくは患者の個人情報を取り除いた形で、二次的に研究利用するといったものを今回使っております。

### 【ポスター 3】

このマネージドケアのデータベースですが、延べ約 37 万人の個人情報がございませう。その 9 年間分のデータを使いました。

このデータベースは、日本と違いまして医療保険システムが色々複雑ですので、いつからいつまでマネージドケアの保険に加入したかという情報が、分母を特定する上で非常に大切になります。あとは入院時の利用サービス、外来時の利用サービス、また、薬剤利用という個別のファイルがありますので、任意にふられた患者 ID を使いまして、各データファイルをリンクさせて今回の研究に使いました。

対象患者ですが、COPD 患者は ICD-9 CM コードを用いて特定しております。ただやはり ICD-9 だけでは非常に心許ないところもございませうので、気管支拡張薬を必ず使っている患者、また、COPD は年齢によって発生率が高くなりますので、40 歳以上の患者に限定して今回は解析を行ないました。

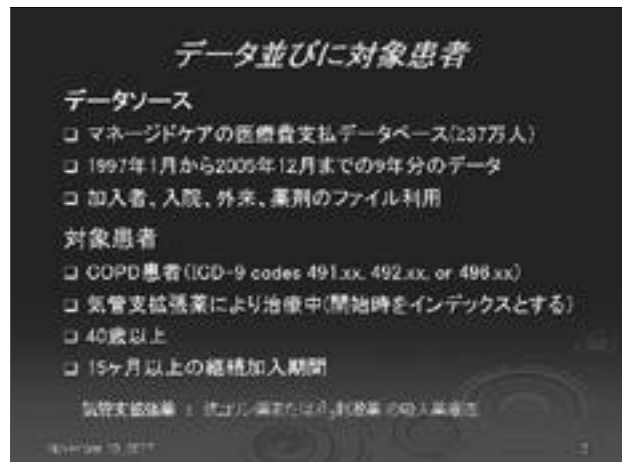
最後に、先ほどの保険にカバーされている期間というのがかなり重要になりますので、今回は最低 15 カ月間このマネージドケアの保険をお持ちの方のみを含んでおります。

### 【ポスター 4】

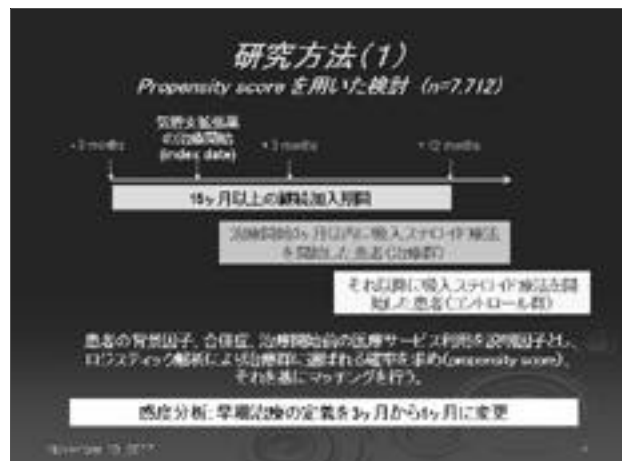
一つ目の研究方法。Propensity score を用いた検討ですけれども、まず、気管支拡張薬の治療開始時をインデックスとしました。

このインデックスから 3 カ月以内に吸入ステロイド剤を開始した患者を治療群、それ以降に吸入ステロイド剤を開始したも

ポスター 3



ポスター 4



のをコントロール群として、吸入ステロイド剤を早期にした場合とそれ以後に開始した場合はどうかという比較検討を行なっております。追跡期間中吸入ステロイド剤を全く使っていない患者は、今回の検討からは除いております。

ただ、やはり、患者背景と言いますか、重症度と治療効果というのは必ず関連しておりますので、患者の背景因子、合併症、あと治療開始前の医療サービス利用というものを指標として、ロジスティック解析を用いて、治療群に選ばれるというか、治療群にアサインされる確率を求め(これを propensity score と言います)、そのスコアを基に2つの群をマッチングさせて検討を行なっています。

アメリカの方では、オブザベーションスタディで、比較的よく使われている手法であり、propensity score が同じということは治療群に割り振られる確率が同じであるということで、ランダムな割付を擬似的に作り出しているというような状況です。

更に、今回3カ月というものを早期治療として定義しましたけれども、基本的に特に大きな臨床的な意味合いはありませんので、3カ月から1カ月に変更した場合どういふふうに変化がかわるかということ、感度分析という形で確認しました。

#### 【ポスター5】

まず一つ目の結果で、急性増悪のリスクです。

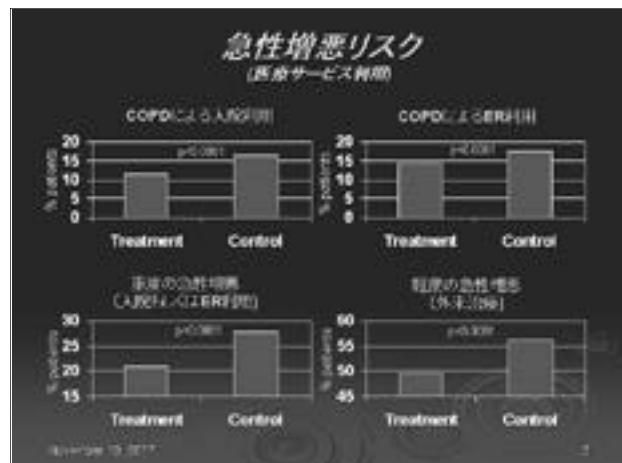
これはクレームデータと言いますかレセプトデータになりますので、臨床データはありません。ですから、医療サービスの利用、例えばCOPDによる入院があったかないか、COPDによりエマージェンシー・デパートメント(ER)を利用したかどうか、またそれらを組み合わせた

指標を重度の急性増悪と定義しております。もう一つは、急性増悪が起こった場合、COPDの患者は、抗生物質ですとか経口ステロイド剤で一時的に症状を抑えるという治療を行います。従いまして、そのレスキュートリートメント(治療)を共なった外来治療があったかどうか。まあ、これは入院やエマージェンシー・デパートメント利用と比べますと軽度ということで、軽度の急性増悪として定義しました。実際にこれらは比較的多くの論文で使われているのですが、臨床的に、例えば肺機能がどうかということとはちょっと違う指標です。ただ、いずれの指標を用いまして、今回治療を早めに開始した投与群に関しまして、有意にリスクを減らすことができたという結果が示されました。

#### 【ポスター6】

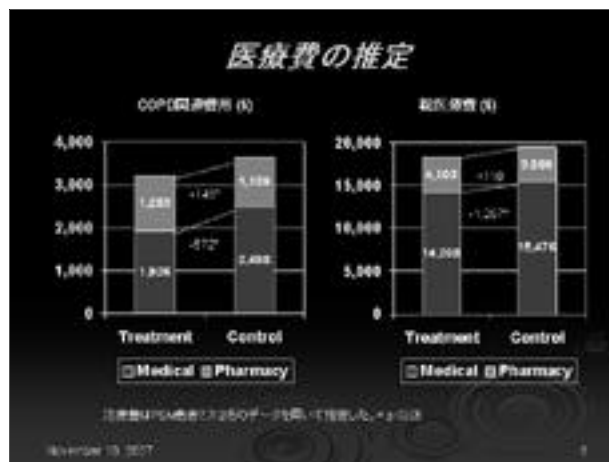
次は医療費です。今回は1年間の医療費ということでまとめさせていただいております。

ポスター5



濃いグレーがメディカルコストです。これは入院、外来治療、その他、医師に掛かった費用等を含んでおります。薄いグレーが薬剤費用になっております。左側が COPD の関連費用、右側が、ICD-9 コードに関係なく全ての費用を含んでおります。投与を早く開始した群が、投与を遅く開始した群に比べますと、年間約 500US ドル程度低いという結果が出ております。ただやはり、投与を早く始めた群は、逆に薬剤費の方が高くなる。当然たくさん薬剤を使うということです。トータルでは、同等もしくは若干医療費を削減できたというような結果です。COPD の関連費用のメディカルコストが低いのは、急性増悪のリスクを減らすことができたことに関連していると思っております。総医療費、つまり COPD にかかわらず全ての費用を含んだものに関しましても、ほぼ同様の傾向が見られました。

ポスター 6



【ポスター 7】

2 番目の研究は、Fixed-effects model という方法を使っております。

これはどういう方法かといいますと、気管支拡張薬の開始時期、これを同じようにインデックスとしまして、クレームデータを 1 カ月毎のデータとして再構築しております。吸入ステロイド剤が投与開始されるまでの時間をコントロール期、吸入ステロイド剤を投与した後の時間を治療期といたしました。つまり、個人の中でコントロール期と治療期がございますので、その前後でどのような費用の変化があったかということを測定しております。

この方法の一つのメリットは、クレームデータですと臨床データがないものですから、データの中で観測されないファクターがかなりございます。しかしこの方法ですと個人間の比較ができるものですから、時系列的に変化しないファクター・・・例えば、COPD の危険因子の一つである喫煙のヒストリーですとか、または長年に慢性疾患がどうであったかということ、測定期間中に変化がなければ、それは前後の比較で相殺されますので、測定しなくても一応コントロールできるという理論でやっております。ただ、合併症・・・例えば

ポスター 7



喘息を発生したとか、COPD によくある心不全を発生した、もしくは、先ほどの急性増悪があった時にレスキュー薬剤を使ったかどうかというのは、時間によってかなり変わる因子ですので、それらは測定してコントロールしております。

複雑なモデルですけれども、式としましては、最初の部分が時間の変化をコントロールするファクターで、次の部分が吸入ステロイド剤の効果を測定するファクター、3番目の部分が、年齢と吸入ステロイド剤使用のインターアクションを入れまして、年齢別の効果を見ました。最後が時間によって変化するファクターをコントロールするという式になっております。

単純なサマリーですけれども、この式の中から、4 というものと、あと 5 - 6 × 時間という治療を開始したかどうかというファクターと、いつ治療を開始したかという2つのファクターで、吸入ステロイド剤の効果を見られるモデルになっております。

【ポスター 8】

こちらは COPD 関連費用の結果です。

4、いわゆる吸入ステロイド剤を使ったかどうかというものは、ネガティブで、- 12 です。かつ、5 - 6、つまりいつ使ったらいいかというのも - 5 です。マイナスということは早く使えば早く使うほど医療費を削減できるという結果ですので、1カ月目であれば、この12と5

ポスター 8

	Medication		Medication + Pharmacy	
	Coefficient	(95% CI)	Coefficient	(95% CI)
COPD 関連費用				
P4 (ICS)	12.06	(52.89)	54.60	(52.89)
P5 (Inhaled ICS)	-42.34	(8.80) **	-43.82	(6.88) **
P6 (Inhaled corticosteroid + long-acting beta2-agonist)	-37.71	(8.31) **	-32.45	(8.32) **
P5 - P6	-4.54	(5.59)	-4.42	(5.59)
First one year costs	-98.72	(40.72)	20.30	(40.63)
追加費用				
P4 (ICS)	-14.52	(25.88)	55.65	(25.75)
P5 (Inhaled ICS)	-49.69	(7.24) **	-32.32	(7.25) **
P6 (Inhaled corticosteroid + long-acting beta2-agonist)	-45.32	(8.70) **	-41.34	(8.75) **
P5 - P6	-3.87	(5.87)	-3.18	(5.88)
First one year costs	-87.59	(40.58)	22.88	(40.20)

を足して、月々17ドルは医療費を削減できるというような見方ができます。

ですので、1年間この吸入ステロイド剤を早く使った場合に、約500USドルの費用が削減できるという結果が得られております。総医療費、いわゆる全てを含んだものも同様の結果でした。

ただ、薬剤費を考慮しますと、どうしても薬剤を開始した時の薬剤費というものはインパクトがかなり大きいものですから、実はサインが逆転してありまして、今回有意な差は無かったのですけれども、薬剤費を含めた医療費全体としては上がっております。そのため、今後は、薬剤を投与して費用が増加した分、臨床効果から見てどうかという費用対効果の検討を進めまして、それらの結果を加味して論文発表していきたいと考えております。

【ポスター 9】

最後、まとめになります。

アメリカのマネージドケアは、比較的若い人、健康な人がカバーされている保険です。COPD というのは高齢者に多い病気なものですから、今回の結果の一般化という

ことで考えますと、若くて健康な方が多いということで、多少はその辺を注意しなければいけないということと、もう一つは、クレームデータは臨床データがないものですから、例えば患者の臨床症状ですとか、もしくは今回の急性増悪のようなアウトカムのいずれもが医療のサービス利用という指標しか使えないということがございますので、その辺と実際の臨床データがう

まくつながるかどうかというものを、注意して見ていく必要があると思います。

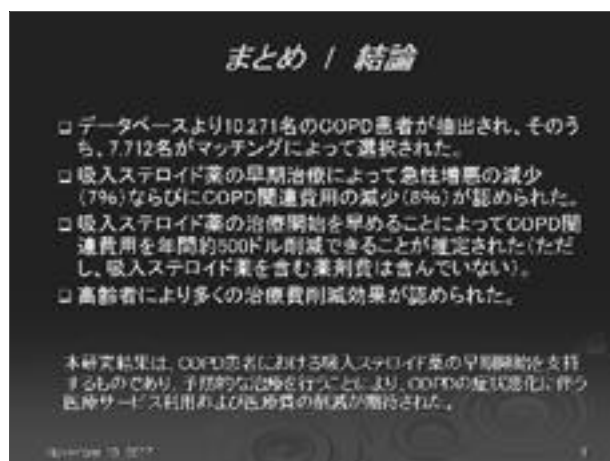
そういう欠点と言いますかりミテーションを考慮しましても、今回データベースを用いた検討によって、まず1万人以上のCOPDの患者が選択されまして、マッチングによって約7,700人の患者を用いた検討を行いました。吸入ステロイド剤を早めに使うことによって、少なくとも急性増悪のリスクを減らすことができ、また、薬剤費を除く医療費も削減できるという結果が得られました。ただ、薬剤費を加味した場合に、その増加分の意味合いというものが今後重要な検討課題になると思いますので、費用対効果ということを考えながら、今後検討する必要があると思います。

あと、今回はスペースの関係で発表できなかったのですが、高齢者に関しましては非常に吸入ステロイド剤の効果がよく出ております。高齢者を対象にした場合は吸入ステロイド剤を使うことによって薬剤費も含めた医療費を削減できるような結果も出ておりますので、そういう年齢によった層別解析が今後もっと必要になると思います。

今回の検討で、COPD患者におけるステロイド剤の早期開始を支持するようなデータが得られました。これは予防的な治療を行なうことにより、COPDの症状悪化もしくはそれに伴う医療サービスの利用というものを防げるのではないかという結果が出ておりますので、今後ガイドラインを改訂するなり作っていく段階で、何かのお役に立てればと思っております。

最後になりますけれども、今回留学という貴重な経験ができたのは、ファイザーヘルスリサーチ振興財団からいただいた助成金のおかげです。この経験を生かし、このようなデータベースを使った研究を今後も進めていきたいと思っております。

## ポスター9



## 質疑応答

**会場：** 比較的長期間の観察期間ですが、そういった時代効果と言いますか、今回 propensity score を用いてマッチングしていますが、その辺の治療開始時というのは、何か調整なさっていらっしゃいますか。

**赤沢：** 治療開始した年度と、あと月ですね、それを説明因子として一応調整しております。治療のシステムが変わりますし、急性増悪というのは季節によって、例えば冬は増加する傾向もございますので、その辺はやはり入れさせていただいております。

**座長：** 最後に座長からコメントですが、私は今、IT 戦略本部の医療評価委員をやっておりますが、昨日も開かれた委員会で、レセプトデータを、今回お示ししていただいたような形のリサーチに使っていかうという方向が、もうかなり検討されております。アメリカの場合ですと、メディケード、メディケア等、様々なコホートは異なりますが、国内のはレセプトで一本化される可能性が高いのです。こういった非常に優れた研究スキルの方々が増えてきて、片方で今申し上げたレセプトデータというプラットフォームが整備されますと、飛躍的に臨床疫学的なアプローチが進むのではないかと思います。それが最終的に、最後に先生おっしゃったガイドラインをさらに向上させていくと思いますので、是非この方面の研究が大いに進んで欲しいと思っております。