

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19367

研究課題名（和文）難病法改正による炎症性腸疾患治療法選択の変化と医療費構造の解明

研究課題名（英文）Paradigm shift of biological therapy for patients with inflammatory bowel disease after revision of the law on intractable and rare diseases in Japan

研究代表者

齋藤 翔太 (Saito, Shota)

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：60739465

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では大規模レセプトデータベースを用いて難病法改正が及ぼした炎症性腸疾患治療法選択の変化を明らかにした。診断時年齢は生物学的製剤治療と関連は認められなかったが、女性は男性に比べて生物学的製剤治療導入のハザード比が有意に高かった。2018年以降に診断された患者における生物学的製剤治療の導入ハザードは2.03であり、有意に高かった。本研究結果から難病法改正後においてクローン病に対して生物学的製剤治療の導入が積極的に行われていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患治療では積極的な生物学製剤治療によって病勢進行前に症状を抑え込む治療が主流になりつつあるが、難病法の改正が生物学的製剤治療の導入に与えた影響は未解明である。本研究では難病法の改正は患者の治療選択において改悪にはなっていないことが考えられた。また、この10年で生物学的製剤治療はより積極的に行われているようになったことが明らかになった。生物学的製剤治療によって長期の寛解維持が可能となり、その恩恵は大きい。一方で、その医療経済への影響は大きく、本研究結果はバイオシミラーへの置き換えを推進する根拠となり得る。

研究成果の概要（英文）：We clarified that the change of treatment change for patients with inflammatory bowel disease using a claim database after the revision of the law on intractable and rare diseases in Japan. There was no statistically difference in patient age or diagnosis year between 2015 and 2017. However, there were statistically significant between male and female, and diagnosis year after 2018. The results of our study indicated that the rate of biological therapies have been increasing after revision of the law on intractable and rare diseases in Japan.

研究分野：医療経済学

キーワード：炎症性腸疾患 レセプトデータベース 生物学的製剤

1. 研究開始当初の背景

(1) 炎症性腸疾患であるクローン病と潰瘍性大腸炎は慢性的な炎症症状の寛解導入および寛解維持を目的に治療が行われる。20歳前後の若年層に好発するため、長期間の病勢経過の中で症状に応じて適切な治療法の選択を行い、患者 QOL を高めることが重要である。

(2) 本邦の炎症性腸疾患の患者数は 21 万人を超え、増加の一途を辿っている。炎症性腸疾患は難病指定されており、多くの患者が公的な医療費助成の支援のもとで継続的な治療を受けている。

(3) 2015 年 1 月より難病患者への医療費助成制度が変更となり、軽症者は原則助成対象から外れることとなった。医療費助成を受けることができる疾患の数が拡大された一方で、軽症者が制度の枠外に置かれて実態がつかみにくくなり、症状の悪化や急変時の対応の遅れが懸念されている。

(4) 炎症性腸疾患は一旦症状が落ち着いても再燃時には速やかな寛解導入のためにより強力な治療の切り替えが必要となる。(図 1) 複数の高額な分子標的薬が診療ガイドラインで推奨されているが、助成の対象外となった患者は自己負担が増すため、治療法選択の幅を狭めてしまうことが危惧されている。

(5) 現在の炎症性腸疾患の治療では有効性の高い複数の分子標的薬が保険収載され、治療の選択肢が増えている。その反面、分子標的薬は従来の治療と比較してどれも高額であり、適切な資源配分が非常に重要である治療の 1 つである。難病法の改正が及ぼした治療選択への影響とその医療費構造の変化から炎症性腸疾患に対して、医療費適正化を加味した支援の見直しの必要性を議論することが求められている。

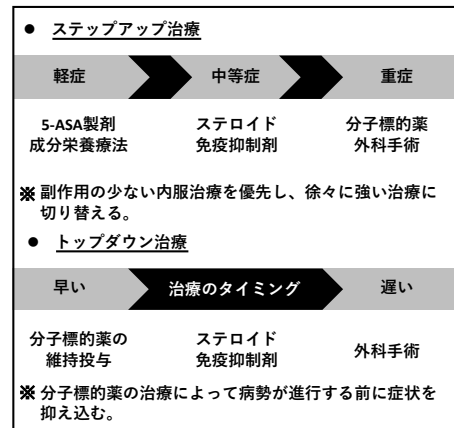


図1 炎症性腸疾患の治療方法

2. 研究の目的

(1) 本研究では、大規模レセプトデータベースを活用した時系列的なビッグデータ解析から難病法改正が及ぼした炎症性腸疾患治療法選択の変化と医療費構造を解明する。

3. 研究の方法

(1) 解析に使用するレセプトデータベース

本研究では JMDC Claims Database を使用する¹。本データベースは健康保険組合を対象としたレセプトデータを加入者ごとに時系列に統合した本邦最大規模のレセプトデータベースであり、累積母集団数は約 1400 万人 (2022 年 2 月時点) である。本解析には入院、外来、調剤のレセプトデータをもとに炎症性腸疾患の診断ならびに生物学的製剤の導入イベントを定義した。

(2) 炎症性腸疾患患者の定義

レセプトデータには病名情報が含まれており、ICD-10 コードをもとに炎症性腸疾患治療を受けた患者の識別が可能である。確定診断年月の定義は以下の 3 つの条件を満たす最も早い年月とした。

- ① 入院または外来レセプトに炎症性腸疾患の病名コードが登録されている。
- ② 病名コードが登録されている年月に大腸内視鏡検査の診療行為が実施されている。
- ③ 病名コードが登録されている年月より過去 6 ヶ月以内に炎症性腸疾患の治療で使用される薬剤の処方を受けていない。

(3) アウトカムの定義

確定診断年月以降で生物学的製剤の処方がされた最も早い年月を生物学的製剤導入イベントと定義した。追跡期間は最大 2 年間とし、追跡期間が 2 年に満たない患者は打ち切りデータとした。また、2 年以上の追跡期間がある患者については 2 年時点で追跡を打ち切り、本解析では確定診断から 2 年以内の生物学的製剤導入ハザードをアウトカムとした。

(4)統計解析

Cox 比例ハザードモデルを用いて、診断年と生物学的製剤治療の導入イベントのハザード比とその 95%信頼区間を推定した。診断年をもとに3つの群に層別化(2014年以前、2015年～2017年、2018年以降)し、共変量には性別と年齢を採用した。ハザード比における有意水準は5%とした。

4. 研究成果

(1)組み込み患者数

表1にクローン病の組み込み基準に該当した患者数を示す。807人がクローン病の組み込み基準に該当した。これらの患者における診断時年齢の平均値はそれぞれ男性34.0歳、女性30.7歳であった。

表1. 組み込み基準に該当した診断年別患者数

診断年	男性	女性	合計
2014年以前	28	85	113
2015年～2017年	60	154	214
2018年以降	149	331	480
合計	237	570	807

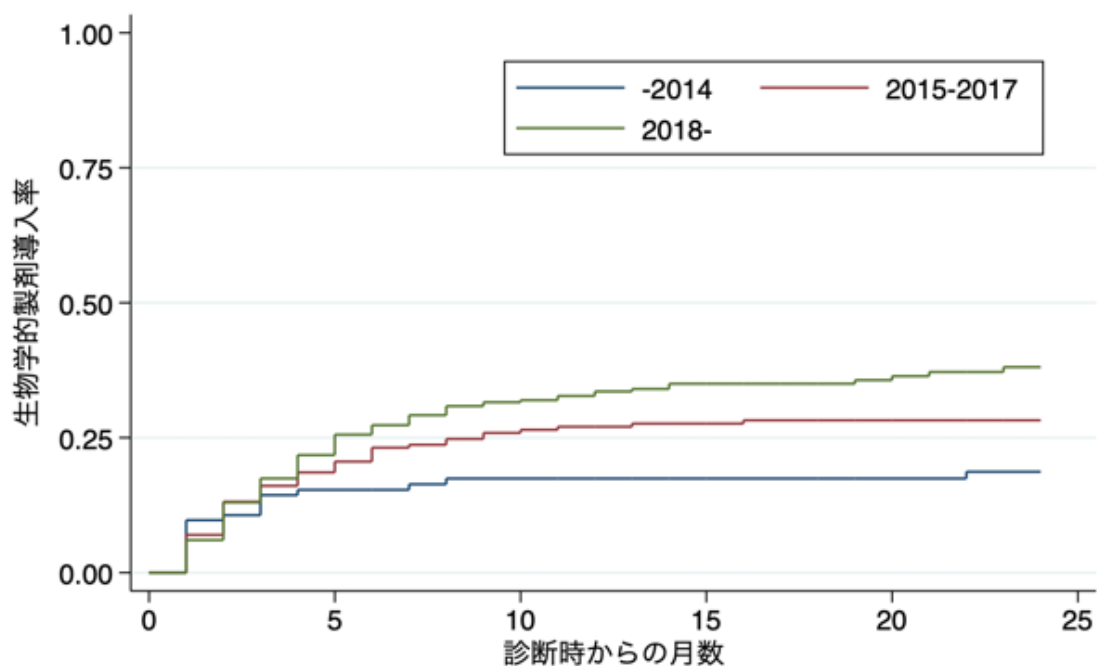
(2)クローン病に対する生物学的製剤治療の導入ハザード

表2にクローン病に対する生物学的製剤治療導入のハザード比、図1に Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ示す。診断時年齢は生物学的製剤治療と関連は認められなかったが、女性は男性に比べて生物学的製剤治療導入のハザード比が有意に高かった。また、2014年以前に診断された患者と比較し、2015年～2017年で診断を受けた患者における生物学的製剤治療の導入ハザードは1.55と高い傾向を示したが、統計的有意は認められなかった。2018年以降に診断された患者における生物学的製剤治療の導入ハザードは2.03であり、有意に高かった。

表2. Cox 比例ハザードモデルによる解析結果

	変数	ハザード比	95%信頼区間	P 値
診断時年齢	30歳未満	Reference	1	
	30歳以上	1.08	0.83 — 1.41	0.573
性別	男性	Reference	1	
	女性	1.55	1.13 — 2.13	0.007
診断年	2014年以前	Reference	1	
	2015年～2017年	1.55	0.93 — 2.58	0.092
	2018年以降	2.03	1.27 — 3.25	0.003

図 1. カプランマイヤー曲線



(3)限界点

炎症性腸疾患治療における生物学的製剤導入の判断は炎症の重症度や合併症の有無によって判断される。レセプトデータには臨床的な炎症反応などの検査結果は含まれていないため、共変量としてそれらの交絡因子を含むことができない。そのため、高次元傾向スコア分析による統計解析手法によりこれらの限界点の克服を試みたが、組み込み基準に該当した患者数が十分ではなく実施に至らなかった。

(4)考察と結論

本研究結果から難病法改正後に生物学製剤治療の導入が控えられている傾向は見られなかった。生物学製剤治療の寛解維持療法は健康状態の良い患者であっても医療費助成の「高額かつ長期」区分の対象とあり、定額負担で治療を継続可能である。したがって、このような配慮から難病法改正は炎症性腸疾患患者にとって改悪にはなっていないと考えられる。

(5)まとめ

炎症性腸疾患における治療には複数の生物学的製剤が保険適用されており、患者にとって治療の選択肢が増えた恩恵は大きい。一方で、近年のレセプトデータから生物学的製剤が積極的に炎症性腸疾患の治療に使用されるようになってきていることが示唆された。今後は医療経済の観点からバイオシミラーの普及による医療費適正化が望まれる。

<引用文献>

1. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims database sourced from health insurance societies. J Gen Fam Med. 2021 Feb 14;22(3):118-127. doi: 10.1002/jgf2.422. PMID: 33977008; PMCID: PMC8090843.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Thi Thanh Tran Huyen, Saito Shota, Noto Shinichi, Suzuki Kenji	4. 巻 2
2. 論文標題 Quality of Life and Eligibility for Specific Financial Assistance for Medical Expenses: A Cross-Sectional Web-Based Survey among Patients with Inflammatory Bowel Disease in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Disorders	6. 最初と最後の頁 123 ~ 133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/gidisord2020012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Saito Shota, Tran Huyen Thi Thanh, Qi Ruan, Suzuki Kenji, Takiguchi Toru, Ishigami Kazuo, Noto Shinichi, Ohde Sachiko, Takahashi Osamu	4. 巻 21
2. 論文標題 Psychological impact of the state of emergency over COVID-19 for non-permanent workers: a Nationwide follow-up study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Public Health	6. 最初と最後の頁 334
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12889-021-10401-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------