

学 位 論 文 題 名

アデノシンデアミナーゼ欠損症に対する
遺伝子治療の医療経済学的解析

学位論文内容の要旨

目的

遺伝子治療は、遺伝性疾患だけでなく致死的で患者数の多い癌やエイズにも適用が試みられており、今後高血圧症や糖尿病等の一般的疾患に対しても幅広い応用が期待されている。このため、臨床的な効果だけでなく社会経済的な影響が多大なものと予想され、遺伝子治療に関する経済分析や社会的影響などを含む技術評価（テクノロジーアセスメント）が重要となる。アデノシンデアミナーゼ（adenosine deaminase:ADA）欠損症は、重症複合免疫不全の症状を呈する致死性の疾患である。根治療法のひとつとして遺伝子治療があり、治療が成功している唯一の疾患でもある。本研究では、ADA欠損症に対する遺伝子治療の経済的評価を初めて試みることを目的として、代替治療である骨髄移植と比較して検討を加えた。

対象と方法

ADA欠損症患者は国内ではこれまでに9名報告されており、現在4名が生存している。そのうちHLA一致の血縁骨髄ドナーが確保できなかった全3症例、すなわち遺伝子治療1症例、骨髄移植2症例を解析対象とした。費用分析では、入院診療費用は遺伝子導入または骨髄の移植のために入院した期間中の各患者の月別診療報酬点数に基づいて推計した。遺伝子導入に関連する費用は診療報酬点数表に記載がないため、使用製剤、材料、物品等の購入価格に基づいて計算しその分を加算して推計した。従って、遺伝子治療の総費用は診療報酬点数表に記載がある診療内容の保険適用分と記載がない診療内容の適用外分との合計から計算した。骨髄移植は保険適用分について計算した。費用効果分析では、患者および治療のモデル像を設定し、費用をモデル像に対応させて入院診療費用とフォローアップ費用から算出し、効果を期待値の考え方をを用いて20歳までの期待生存年と定義し、これらの費用と効果からbaselineにおける費用効果比（Cost-Effectiveness Ratio: CER）を求め、遺伝子治療と骨髄移植を比較した。得られた結果の信頼性を高めるために 1)早期死亡率 2)入院日数 3)ADA遺伝子の導入回数 4)フォローアップ費用 5)割引率の影響に関して感度分析をおこない、結果に与える影響を検討した。

結果

費用分析の結果から、入院診療の総費用は遺伝子治療症例が1,887万円、骨髄移植が

それぞれ739万円、1,054万円と推計された。遺伝子治療では月別医療費は遺伝子導入を実施した月に高くなり、それ以外は低かった。累積医療費は治療期間前半で急に増加したが、遺伝子導入により免疫状態が改善された後半は緩い増加であった。骨髄移植では月別医療費は骨髄を移植した月のみ高くなりそれ以外の月は毎月ほぼ同じ費用を要し、それに対応して累積医療費は一定に増加した。遺伝子治療と骨髄移植の総費用における各項目の割合を比較すると、入院費用は遺伝子治療では33%、骨髄移植ではそれぞれ47%、58%となり、3症例ともかなりの割合を示した。投薬費用では骨髄移植は30%以上を占めたが、遺伝子治療は6%であったが、診断検査費用では遺伝子治療は13%を占め、骨髄移植よりかなり多かった。費用効果分析の結果から、baseline値では遺伝子治療が134.1万円/期待生存年、骨髄移植が123.5万円/期待生存年となり、その差は10.6万円/期待生存年となった。感度分析の結果：1)早期死亡率では遺伝子治療の成功率が87%以上で遺伝子治療が有利になり、骨髄移植の成功率が48%以上で骨髄移植が有利になること、2)骨髄移植の入院日数が14ヵ月の長さ以上になると骨髄移植が不利になること、3)遺伝子導入の回数が10回を下回ると遺伝子治療が有利になること、4)フォローアップ費用が月3万円以上大きくなると骨髄移植が不利になること、5)割引率は結果に大きな影響を与えないことが示された。

考察

費用分析から、遺伝子治療では遺伝子導入に関連する費用が多いことが示された。これは11回の遺伝子導入により治療期間が長びき入院費用が嵩んだためと考えられた。次に診断検査費用が骨髄移植症例に比してかなり多く、投薬費用は少ないことが明らかになった。遺伝子治療の普及を考える上では医療費の3割を占める入院費用を抑制する必要がある。入院日数と入院費から月当たりの入院費を試算すると40万円となり、もし待機期間を短縮し在宅療養を採用することで入院期間を6ヵ月間短縮できるとすれば、削減費用が240万円となり、入院と在宅療養を十分に管理することの重要性が示された。また遺伝子治療の治療数の蓄積によって病態の把握が容易になり診断検査の費用も抑制できる可能性が考えられる。

費用効果分析から、遺伝子治療と骨髄移植のCERの差は大きくならないことが示された。これは遺伝子治療の総医療費は高額になるが期待生存年が比較的長くなり、一方骨髄移植の総医療費は遺伝子治療の6割程度であるが期待生存年が遺伝子治療の7割程度の長さであったことによる。遺伝子導入回数は医療費に大きな影響を及ぼすので、今後は費用と効果の観点から必要にして十分な導入回数が検討されなければならない。またフォローアップ費用では退院後の病状がよくなければ治療費が多くなり、さらに通院、介護、親の労働損失費用などの間接費用も要し、費用便益の観点からはかなり不利になる。本研究は、初めて遺伝子治療の経済的評価を試みた研究であるが、今後の治療の実用化に向けた方向性を考える上で大きな意義があり、遺伝子治療の発展には技術向上と同時に医療経済学的な分析も不可欠であることが示された。

結語

医療費の高騰と医療技術の高度化を背景に限られた医療資源の有効利用が求められ、

社会医学分野における経済分析は重要性を増している。本研究の結果は、ADA欠損症に対する遺伝子治療の費用構造を解明したばかりでなく、遺伝子治療が最先端医療から一般医療へと普及するための諸条件を呈示した。さらに萌芽期における遺伝子治療の経済評価の基礎的資料を得ることができた。今後、これらの結果を活用することにより、最先端医療に関するテクノロジーアセスメントの一層の研究が期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 田 博 美

副 査 教 授 櫻 井 恒太郎

副 査 教 授 岸 玲 子

学 位 論 文 題 名

アデノシンデアミナーゼ欠損症に対する 遺伝子治療の医療経済学的解析

本論文では、アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症に対する遺伝子治療の経済的評価を初めて試みることを目的として、相当する骨髄移植と比較して検討を加えた。HLA一致の血縁骨髄ドナーを確保できなかったが生存している全3症例、すなわち遺伝子治療1症例、骨髄移植2症例を解析対象とした。費用分析では、入院診療費用は遺伝子導入または骨髄の移植のために入院した期間中の各患者の月別診療報酬点数に基づいて計算した。遺伝子導入に関連する費用は診療報酬点数表に記載がないため、使用製剤、材料、物品等の購入価格に基づいて計算しその分を加算して推計した。従って、遺伝子治療の総費用は診療報酬点数表に記載がある診療内容の保険適用分と記載がない診療内容の適用外分との合計から計算した。骨髄移植は保険適用分について計算した。費用効果分析では、患者および治療のモデル像を設定し、費用をモデル像に対応させて入院診療費用とフォローアップ費用から算出し、効果を期待値の考え方を用いて20歳までの期待生存年と定義し、これらの費用と効果からbaselineにおける費用効果比

（Cost-Effectiveness Ratio: CER）を求め、遺伝子治療と骨髄移植を比較した。得られた結果の信頼性を評価するため感度分析により結果に与える影響を検討した。費用分析の結果から、入院診療の総費用は遺伝子治療症例が1,887万円、骨髄移植がそれぞれ739万円、1,054万円と推計された。遺伝子治療では月別医療費は遺伝子導入を実施した月に高くなり、それ以外は低かった。累積医療費は治療期間前半で急に増加したが、遺伝子導入により免疫状態が改善された後半は緩い増加であった。骨髄移植では月別医療費は骨髄を移植した月のみ高くなりそれ以外の月は毎月ほぼ同じ費用を要し、それに対応して累積医療費は一定に増加した。遺伝子治療と骨髄移植の総費用における各項目の割合を比較すると、入院費用は遺伝子治療では33%、骨髄移植ではそれぞれ47%、58%となり、3症例ともかなりの割合を示した。投薬費用では骨髄移植は30%以上を占めたが、遺伝子治療は6%であったが、診断検査費用では遺伝子治療は13%を占め、骨髄移植よりかなり多かった。費用効果分析の結果から、baseline値では遺伝子治療が134.1万

円/期待生存年、骨髄移植が123.5万円/期待生存年となり、その差は10.6万円/期待生存年にすぎなかった。感度分析の結果：1) 早期死亡率では遺伝子治療の成功率が87%以上で遺伝子治療が有利になり、骨髄移植の成功率が48%以上で骨髄移植が有利になること、2) 骨髄移植の入院日数が14ヵ月間の長さ以上になると骨髄移植が不利になること、3) 遺伝子導入の回数が10回を下回ると遺伝子治療が有利になること、4) フォローアップ費用が月3万円以上大きくなると骨髄移植が不利になること、5) 割引率は結果に大きな影響を与えないことが示された。以上の結果から、遺伝子治療では遺伝子導入に関連する費用が多いことが示された。これは11回の遺伝子導入により治療期間が長びき入院費用が高んだためと考えられた。入院と在宅療養を十分に管理することの重要性が示された。費用効果分析から、遺伝子治療と骨髄移植のCERは大差ないことが示された。これは遺伝子治療の総医療費は高額になるが期待生存年が比較的長くなり、一方骨髄移植の総医療費は遺伝子治療の6割程度であるが期待生存年が遺伝子治療の7割程度の長さであったことによる。遺伝子導入回数は医療費に大きな影響を及ぼすので、今後は費用と効果の観点から必要にして十分な導入回数が検討される必要がある。またフォローアップ費用では退院後の病状がよくなければ治療費が多くなり、さらに通院、介護、親の労働損失費用などの間接費用も要し、費用便益の観点からはかなり不利になる。本研究は、初めて遺伝子治療の経済的評価を試みた研究であるが、今後の治療の実用化に向けた方向性を考える上で大きな意義があり、遺伝子治療の発展には技術向上と同時に医療経済学的な分析も不可欠であることが示された。審査にあたって主査の藤田博美教授から社会医学的見地から分析の意義について、副査の櫻井恒太郎教授から間接費用や効用値の評価、期待生存年を20歳までとした妥当性、他疾患のCERとの大小関係などに関して、次いで副査の岸玲子教授から代替治療のHLA一致の骨髄移植症例、症例数の稀少性、医療機関の種類による差、時間の要素の扱い方などに関して質問があった。申請者は、研究結果と文献引用からいずれの質問に対しても適切な回答をした。

この論文は、最先端医療の遺伝子治療に対する経済的評価に果敢に取り組み、ADA欠損症の遺伝子治療に関する費用構造を解明したばかりでなく、遺伝子治療が最先端医療から一般医療へと普及するための諸条件を呈示したことで高く評価された。今後これらの結果を活用するばかりでなく、他の最先端医療に関するテクノロジーアセスメントの一層の研究が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。