

非ホジキンリンパ腫治療における リツキシマブ投与患者の予後に関する実証分析

今 野 広 紀¹⁾

I. はじめに

近年、わが国では悪性リンパ腫の患者数が増加している。2012年11月には、悪性リンパ腫の治療を受ける男性が、抗がん剤「リツキシマブ」の副作用によってB型肝炎ウイルスを発症し、死亡した事案で患者遺族が大阪大学医学部付属病院を提訴したことが報道された。しかし、この事案は悪性リンパ腫の患者の多くが、リツキシマブによる治療を標準的に受けていることの結果の1つであることを表している。

医療は不確実性を伴うサービスであるが、その標準化はプロセスの標準化を促進させることと同義である。しかし、プロセスの標準化がアウトカムの均霑化を保証するものとは限らない。そこに含まれる経済学的含意とは、不確実性を伴う医療サービスにおいてリスクは必然であるが、その程度を事前に明らかにできれば、医師も患者も賢明な判断の下に行動を選択できるということである。

加えて、近年、超高齢社会への到達に伴う医療保険財政の逼迫にあって、「医療の標準化」は「医療費適正化」の1つと位置づけられている。すなわち、同一疾患で、同程度の重症度の患者に対して、大きく異なる診療行為が投じられることは、EBM（根拠に基づく医療：Evidence based Medicine）の現代医療に沿うものとはならず、

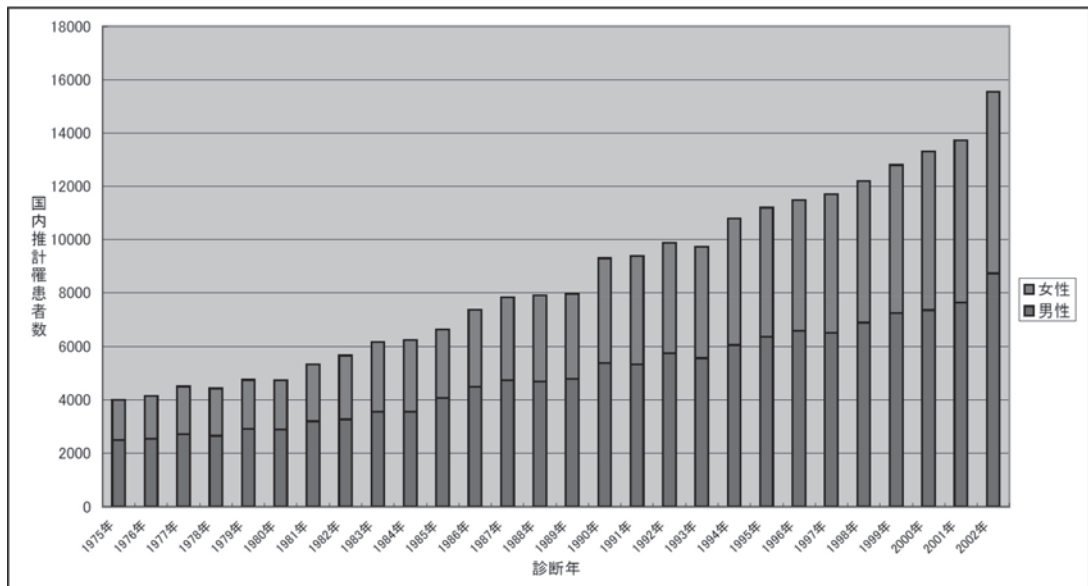
医療の効率化の阻害要因となる可能性がある。2004年よりわが国で導入が始まった入院医療費支払い方式、DPC（診断群分類）の眼目はそこにあった。

しかしながら、診療行為を通じた人体への介入が医療サービスの特性であり、そこに付随する不確実性の高さは治療内容によって大きな差がある。定型化された診療行為が投じられ、結果の安全性の高い場合がある一方で、予測は可能であっても標準的な結果を導くことができない場合もある。それではこのとき、経済学的に、投じた診療行為が効率的でなかった、或いは費用対効果がよくないと批判することに、どれほどの意味があるのであろうか。不確実性を認め、治療の「標準化の限界」を理解することも必要となるのではないだろうか。

本稿では、悪性リンパ腫の治療を症例として、定型化された診療行為と結果の標準化の実態、そして標準化の限界を明らかにすることを目的とする。現在のわが国の入院医療費支払い方式では、医療費単価の設定にあたり、一定の診療行為とそこで考慮すべき副傷病が挙げられているが、実際の診療データの結果はそれに沿うものであるかを遡及的に検討する。診療単価と在院日数を組み合わせた制度設計ではありながら、その詳細は診療報酬改定の度に見直しを重ねられる。厚生労働省が規定する制度設計に対して、実際の臨床現場での結果を照合、検証することの価値は小さくないであろう。

悪性リンパ腫の患者数は1980年以降、増加の一途を辿り、男性患者数は実に3倍、女性は4倍

¹⁾ 国際医療福祉大学医療福祉学部, Correspondence to E-mail:kono@iuhw.ac.jp



《図1 地域がん登録全国統計による悪性リンパ腫の国内罹患患者数》

出典：国立がんセンターがん対策情報センター

に達している。悪性リンパ腫は、白血病と多発性骨髄腫に並ぶ、3大血液腫瘍の1つであり、リンパ節や脾臓を初めとする全身のリンパ組織から発生する悪性新生物である。細胞組織の特徴によって「ホジキンリンパ腫」と「非ホジキンリンパ腫」に分類され、その約9割を「非ホジキンリンパ腫」が占めている。首やわきの下、足のつけ根などのリンパ節各部に病変が生じ、好発年齢は60歳代である。また、非ホジキンリンパ腫は、その由来するリンパ球により「Bリンパ球腫」と「Tリンパ球腫」に分類される。

このように、複数の細分類される悪性リンパ腫であるが、その治療方法は「化学療法」と「放射線療法」が主となる。化学療法については、2002年に保険適用されたモノクローナル抗体製剤「リツキシマブ」の登場によって治療方法が大きく変わった²⁾。それは、多種多様な悪性リンパ腫の多

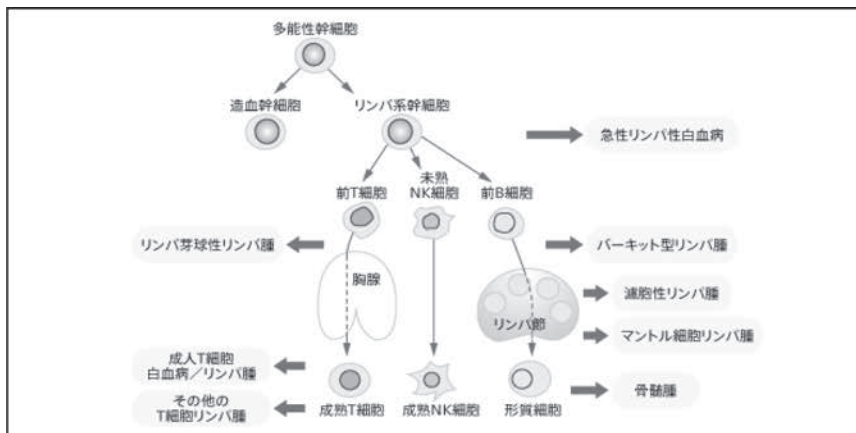
くは、リツキシマブとプレドニン等4種類の抗がん剤を混合して投与する「R-CHOP療法」が標準的治療法として有効とされたことである（CHOP療法での反応性が不良の場合にはCHASE療法等のサルベージ療法という化学療法が存在する³⁾）。

リツキシマブは、Bリンパ球表面に発現するCD20抗原に特異的に結合した後に効果を発揮する薬剤で、R-CHOP療法ではリツキシマブに加え、アルキル化剤「シクロホスファミド水和物」、副腎皮質ステロイド薬「プレドニゾロン」、抗悪性腫瘍ビンカアルカロイド「ビンクリスチン硫酸塩」、アントラサイクリン系抗生物質「ドキシソルビシン塩酸塩」の4つの医薬品を同時に投与する。

その使用に際しては、投与後にアナフィラキシー様症状、腫瘍崩壊症候群、SJS（スティーブンス・ジョンソン症候群）による死亡例が報告されており、「緊急時に十分に措置できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師

²⁾ Specks U, Fervenza FC, *et al* (2001), Machii T, Hotta T, *et al* (2005), Mizorogi F, Tobinai K, *et al* (2006)

³⁾ Keogh KA, Wylam ME, *et al* (2005), Ogura M, Tobinai K, *et al* (2006)



《図2 リンパ球の分化と悪性リンパ腫の種類》

出典：株式会社エビデンス社「がんサポート情報センター」

《表1 非ホジキンリンパ腫の悪性度》

悪性度	B細胞性	T (NKを含む) 細胞性
低悪性度／慢性(年余に亘る経過)	小細胞性, MALT, 濾胞性 (グレード 1/2/3a)	菌状息肉症
高悪性度 (月単位の経過)	形質細胞腫 / 骨髄腫, マンテル細胞, 濾胞性 (グレード 3b), 瀰漫性大細胞型	抹消T細胞性, 血管免疫芽球型, NK/ T細胞性鼻型, 未分化大細胞型
高々悪性度／急性(週単位の経過)	リンパ芽球型, バーキット (非定型含む)	リンパ芽球型, 成人T細胞性

出典：株式会社エビデンス社「がんサポート情報センター」

に、本剤の有効性・危険性を十分に聞き・尋ね、同意してから受けなければならない」とされている⁴⁾。

非ホジキンリンパ腫は主に8種類に分類され、濾胞（ろほう）性リンパ腫は、病気の進行が比較的遅いタイプに分類され、年単位でゆっくりとした経過をたどることが多い。瀰漫（びまん）性大細胞型B細胞性リンパ腫は中悪性度のリンパ腫で、日本人に最も多く、悪性リンパ腫の35%を占める。末梢T細胞性リンパ腫も中悪性度悪性のリンパ腫であり、T細胞性・NK細胞性のグループに分類され、皮膚にできるリンパ腫として非常に珍しい疾患である。皮膚悪性リンパ腫は、皮膚病変を初発症状とする非ホジキンリンパ腫である。皮膚原発T細胞リンパ腫の中で最も頻度が高

い型に菌状息肉腫がある。

このように、非ホジキンリンパ腫には多種多様なものが含まれるが、モノクローナル抗体製剤リツキシマブを中心とするR-CHOP療法の効果はどのように評価できるであろうか。R-CHOP療法の臨床上的効果については、Cox Proportional Hazards ModelやSurvival Analysisによって生存期間や予後を評価する文献は少なくない⁵⁾。しかし、本稿のように相対的に分析対象数が多く、18もの医療機関で行われた当該療法について遡及的に評価、検討した論文は少ない。なぜなら、医学系論文においては、常に有用性、画期的の高い治療方法の結果を論文によって紹介することが目的とされ、現在、標準的に行われている治療方

4) 全薬工業株式会社「リツキシマブ使用ガイド」

5) Eriksson P (2005), Stasi R, Stipa E, et al (2006), Brihaye B, Aouba A, et al (2007)

法に関する臨床評価は必ずしも目的となっていないためである。

他方、経済学領域では医療経済学を専門とする研究者でも治療方法に関する臨床評価を行う研究者は川淵(2012)などに留まり、わが国では少ないのが現状である。その大きな理由は、①個票データの入手が困難であること、②医療費や患者の趨勢的動向を検討する関心はあるものの、個別の疾患についての関心や知識を有する者が少ないことが挙げられる。

わが国で医療費の個票データを扱う先駆的研究は、鴛田ら(2000)に端を発したといっても過言ではない。国民健康保険加入者データの約5,000万件のデータから患者の受診行動を分析したものであり、現在の大規模データ時代の医療に関わる先駆けであった。しかし、その後、一部に特定の疾患の患者に関する医療費格差や受診行動を切り口とした研究はあるものの、具体的な患者像を特定して治療方法に関する臨床評価を行う研究者は見受けられなかった。これはいずれも上記の2つの理由が要因として考えられる。

本稿では画期性、有用性が高いとされる当該療法の患者の予後とそれに影響を与える要因について、入院診療(「診断群分類別医療費包括支払方式(DPC)」)データから遡及的に検討する。Health Economics分野において、実際の診療データによって臨床評価を事後的に行うことには意義があるといえよう。

II. 研究目的

悪性リンパ腫の約90%を占める非ホジキンリンパ腫の治療方法は、リツキシマブと4種類の抗がん剤を混合して投与するR-CHOP療法と、リツキシマブ等を使わない化学療法が存在する。本稿では、それらの治療を受けた患者の予後が、そうでない患者に比してどのように異なり、どのような影響を受けるか検討する。すなわち、これは非ホジキンリンパ腫の治療方法を用いて「医療の

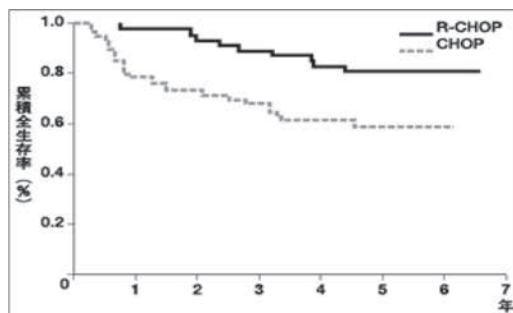
標準化の限界」を明らかにすることである。

悪性リンパ腫の治療は、2000年に入って大きく転換した。特に非ホジキンリンパ腫では、The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project(1993)の結果を受けて2002年にわが国で保険適用されたリツキシマブの登場によって、過去の標準治療が塗り替えられたほどである。リツキシマブは非ホジキンリンパ腫の中でも低悪性度のものに優れた効果を示すとされ、発売当初は低悪性度リンパ腫への投与が中心であったが、その効果の高さから中・高悪性度の非ホジキンリンパ腫にも投与されるようになった。

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project(1993)によれば、「2002年、フランスの研究グループがCHOPに該当する4種類の薬剤通りツキシマブを併用する「R-CHOP療法」を行い、優れた成績を発表した。

臨床試験は、未治療かつ進行期にある高齢者の「瀰漫性大細胞型・B細胞性非ホジキンリンパ腫」(悪性度の高いリンパ腫)が対象とされた。5～7年(中央値5年)の追跡が行われた結果、低リスク群における全生存率は、CHOP療法の62%に対してR-CHOP療法では80%を示し、大変優れた成績であった。高リスク患者の全生存率についても、CHOP療法の39%に対してR-CHOP療法は48%と優れた結果を得た(図3)。」とある。

本稿では、診断群分類別医療費包括支払方式(DPC)データから、リツキシマブ投与の患者群と非リツキシマブ投与の患者群を対比し、患者の予後とそれに影響を与える要因について遡及的に検討する。リツキシマブ投与の患者群の予後データを明らかにすることで、第一次接近的ではあるものの、リツキシマブの標準的医療における有効性や、その限界となるリスク要因について明らかになることが期待される。



《図3 中・高悪性度の非ホジキンリンパ腫に対するR-CHOP療法の生存確率》

出典：The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993)

Ⅲ. 研究方法

本稿では、「NPO 法人日本 DPC 協議会」から国際医療福祉大学に提供された診断群分類別医療費包括支払方式（DPC）対象病院のデータを使用する。対象者として、2004年4月から2008年12月までの診断群分類別医療費包括支払方式（DPC）請求対象患者を対象とする。また、「様式1ファイル」集計済み入院データと、「E/Fファイル」1日あたり入院患者データを使用する。

それぞれのファイルには数多くのデータ項目が存在するが、本稿で使用するデータ項目は、患者識別ID、入院日、退院日、在院日数、年齢、退院時転帰、主傷病名、入院時併存症、入院時合併症、レセプト電算コード、診断群分類コード（ICD-10）、化学療法実施の有無である。

分析対象データは「様式1」のデータでは、主要診断群分類（MDC）コードで「130030：非ホジキンリンパ腫」となるが、使用する患者データは、1患者1入院データとカウントした場合に1,365件確認された。本稿では、その中で93.3%に相当するICD-10コード件数の上位4疾患（計1,314件）、すなわち、C85「非ホジキンリンパ腫のその他及び詳細不明」、C83「濾胞性非ホジキンリンパ腫」、C82「瀰漫性非ホジキンリンパ腫」、C84「末梢性および皮膚T細胞リンパ腫」の患者に研究対象を絞ることとした。それらの基礎統計

については表2を参照されたい。

これは、非ホジキンリンパ腫の亜型分類として患者の80～85%を占めるB細胞由来型の症例がC83「濾胞性非ホジキンリンパ腫」、C82「瀰漫性非ホジキンリンパ腫」に該当すること、亜型分類不可能な症例がC85「非ホジキンリンパ腫のその他及び詳細不明」に該当することに鑑みれば、標本のサンプルセレクションに一定の妥当性があると考えられる。

DPC請求コード分類としては、対象患者は主傷病名が「非ホジキンリンパ腫（130030）」で、「手術なし」「手術・処置等1」なし「手術・処置等2」ありの患者となり、「化学療法あり、放射線療法なし」（130030xx99x30x）（130030xx99x31x）、及び、「リツキシマブ」（130030xx99x 4 xx）の患者が対象となる（表3）。本稿では、患者をリツキシマブ投与群と非リツキシマブ投与群に分けて分析を行う箇所があるが、それはこのDPC請求コード分類を元に行っている。

また、「入院時併存症」の有無は、その種類によって患者の予後に影響があると考えられるため、DPC請求上、規定される副傷病名、すなわち肺炎と敗血症については個別に分析することとした。その他に予後に影響を与え得ると推測される副傷病名については、記述統計の結果、分析の必要性を検討している。

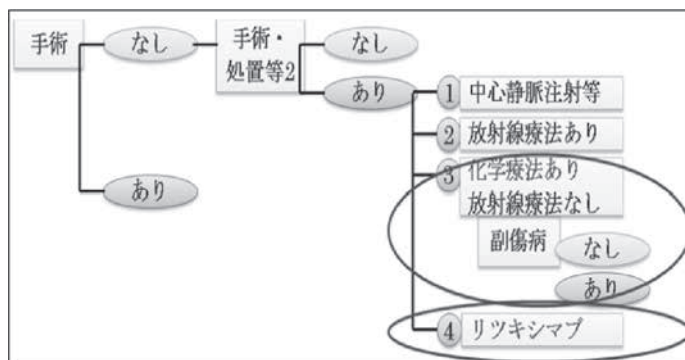
本稿では、これらの集計の結果、回帰分析によって患者の予後とそれに影響を与える要因を推定

《表2 主傷病名「非ホジキンリンパ腫」のうち、研究対象としたICDコード上位4疾患の基礎統計》⁶⁾

MDCコード ICD-10	主傷病名	n	年齢			在院日数		
			平均	中央値	標準偏差	平均	中央値	標準偏差
130030	【全体】非ホジキンリンパ腫	1,365	66.55	69.0	14.10	18.59	15.0	17.22
C85	非ホジキンリンパ腫のその他及び 詳細不明	793	66.89	69.0	14.32	17.78	15.0	16.43
C83	濾胞性非ホジキンリンパ腫	345	67.09	69.0	13.55	20.65	18.0	16.63
C82	瀰漫性非ホジキンリンパ腫	122	63.39	64.0	12.36	18.93	13.5	19.24
C84	末梢性および皮膚T細胞リンパ腫	54	70.93	72.5	10.42	22.76	10.0	27.62

出典：使用データより筆者作成

《表3 非ホジキンリンパ腫（MDCコード：130030）の樹形図》（2006年度版）



出典：医学通信社編集部（2006）DPC点数早見表より筆者作成

し、結果の頑健性を担保すべく、Survival Analysisによる在院確率分析を行う。医学系論文において一般的に行われるCox Proportional Hazards Modelは、予後因子の生存期間を取るのではなく、相対的死亡確率（ハザード比）を表すため、本稿のような在院確率を求めることによって、治療方法の評価を行う選択肢とはならない。非ホジキンリンパ腫でリツキシマブを含む化学療法適用となる入院患者は、抗がん剤の初回投与であるケースが少なくなく、治療開始から終了までを診療エピソードと捉えれば、入院期間はその初期の一部に過ぎない患者像に鑑みて、治療法に対する生存確率を求めることは適当ではないと判断した。

本稿において、予後の代替変数とする在院日数に影響を与える説明変数として、「真菌症」、「肺炎」、「化学療法に伴う好中球減少症」を採用した。これは、後述する記述統計の結果に加え、医学的要因を考慮し、判断されたものである。医学的要因とは、真菌症や肺炎といった感染症と、好中球減少症のように著しい免疫力の低下は、データ上でみられた嘔気や食道炎等の副傷病に比して、在院日数に影響を与える可能性が極めて高いと判断したためである。推定式は、以下の通りである。

被説明変数を在院日数（対数）として在院日数

の契機となった傷病名「最も医療資源を投入した傷病名」の主に3つがあるが、本稿では「主傷病名」を根拠としてデータの抽出を行った。

6) DPC請求データの傷病名には、「主傷病名」「入院

に対する副傷病の影響を推定する。

$$\log D_i = a + \beta_1 M_i + \beta_2 N_i + \beta_3 P_i + \varepsilon_i$$

被説明変数 D_i は在院日数（対数）であり，説明変数となる M_i は真菌症の有無（真菌症である場合に 1 とセット）， N_i は化学療法に伴う好中球減少症の有無（化学療法に伴う好中球減少症である場合に 1 とセット）， P_i は肺炎の有無（肺炎である場合に 1 とセット）をコントロールするダミー変数であり， ε_i は誤差項である。なお，在院日数を対数化しているのは，在院日数の正規性を確保するためである。

次に，Survival Analysis によって真菌症，化学療法に伴う好中球減少症，肺炎の有無によって患者の在院確率がどのように変わるのか，回帰分析の結果に頑健性を与えるべく，行うこととする。患者全体と 3 つの副傷病を有する患者を 3 群に分け，それぞれの投与開始日から 1 日ごとに患者の退院までの診療エピソードを作成した。在院確率を求める段階では，週ごとに集計を行い，その確率を求めた。ただし，3 つの副傷病のうち，複数の疾患に罹患している場合には，それぞれの患者群に含めて確率を求めることとしているため，患者数全体と 3 群のそれは必ずしも一致しない。

本稿での在院確率は，その確率を生存確率とした場合，Kaplan-Meier 法で下式のように求めることができる。症例数 n ，観察された死亡症例の生存時間を，

$$t_1 < t_2 < \dots < t_k, \text{ ただし, } k \leq n,$$

と表す。 $t_j (j=1, \dots, k)$ における死亡症例数を d_j ，観察期間 t_j 以上， t_{j+1} 未満での打ち切り症例数を m_j とする。 t_j の直前でのリスク集合（ t_j の直前で観察可能で，かつ event の発生していない症例の集まり）における症例数を n_j と表す。

このとき，時間 t における生存率の推定値 $F(t)$ は，

$$F(t) = \prod_{j: t_j \leq t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right)$$

これは， t 以下 t_j の死亡時間の j について，

$\left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right)$ をすべて乗ずることを意味する。

Survival Analysis で求める event 確率を患者の生死とした場合，同一調査時点で特定の群の患者の生死を捕えることは，生存確率を求めることになり，それは患者数を生存者数で除して求められる。データが調査期間上で切断されることによって生死が不明の患者については，調査時点では（死亡であることが断定できないため）「生存」と理解して生存率に含めることになる。この結果，各期間の生存関数は確率の積によって求められる（累積生存確率）ことになり，生存率を示す線グラフは階段状となって，その確率を示すことになる。

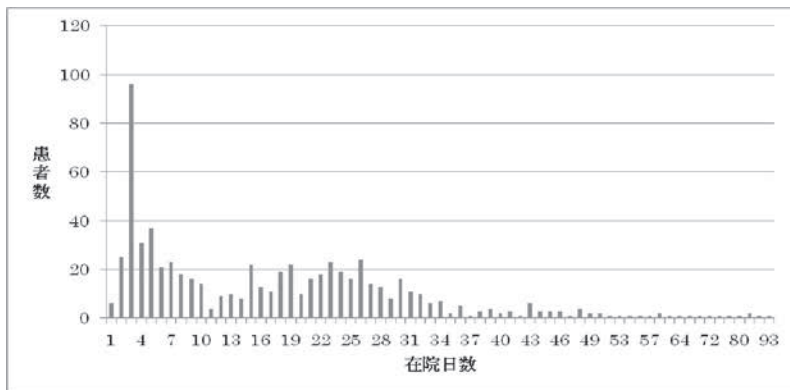
このように求められた確率は，本稿の分析では生存確率ではなく，event を「退院」としているため，図に示される確率曲線は「在院確率」を示すことになり，週ごとに階段状のグラフによって示されることとなる。

IV. 研究結果

非ホジキンリンパ腫患者の予後を明らかにする上で，その在院日数の分布はどのようになっているだろうか。図 4 には，リツキシマブの投与患者の在院日数分布が示される。平均在院日数は 17.57 日，最頻値は 3 日となっている。平均在院日数が約 18 日であるのに対し，最小値は 1 日，最大値は 93 日と在院日数にばらつきがあることがわかった（詳細は表 2 参照）。

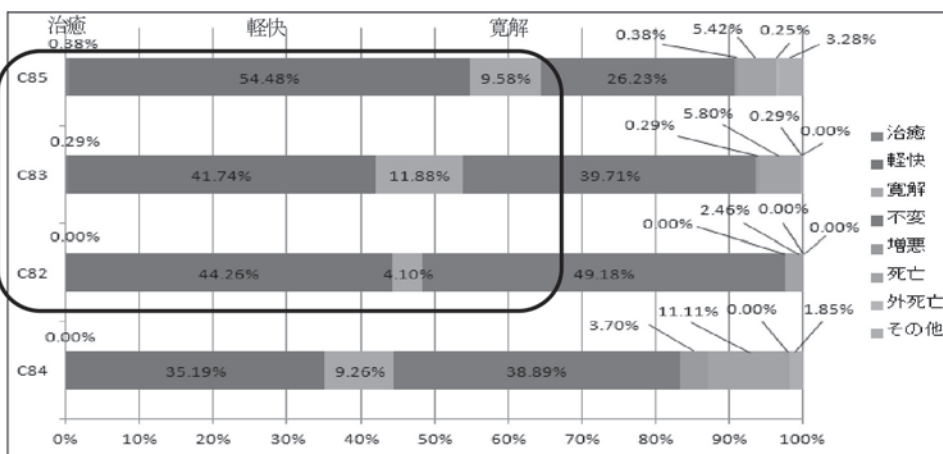
この在院日数のばらつきを 1 つのリツキシマブの投与患者の予後を表すものと考えたとき，患者の予後は転帰にも表れていることが推測される。そこで，ICD-10 の 3 桁コードで抽出された件数の多い上位 4 疾患別の転帰をみることにした。

図 5 では，非ホジキンリンパ腫を ICD-10 の 3 桁コードで抽出し，件数の上位 4 つの疾患の転帰の割合を示した。「治癒から寛解まで」を予後良



《図4 リツキシマブの投与患者の在院日数分布》

出典：DPC データより筆者作成



《図5 リツキシマブの投与患者の転帰構成比》

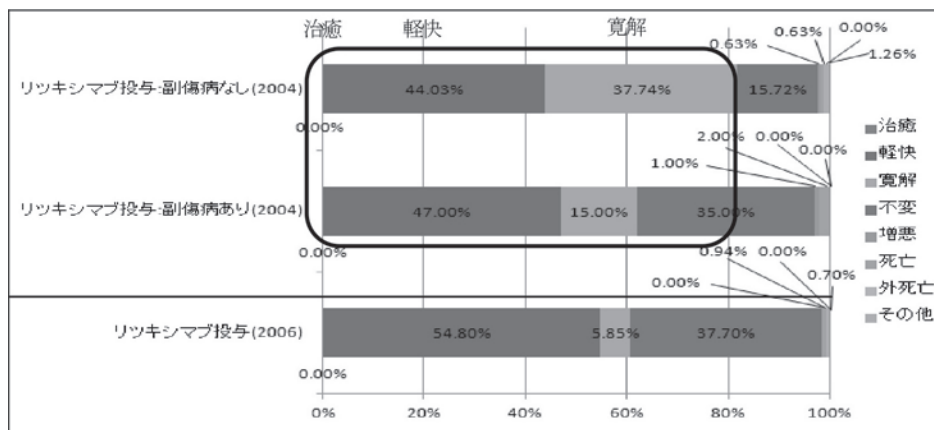
出典：DPC データより筆者作成

好とすると、C85「非ホジキンリンパ腫のその他及び詳細不明」、C83「濾胞性非ホジキンリンパ腫」、C82「瀰漫性非ホジキンリンパ腫」は比較的予後が良好と言える。C84「末梢性および皮膚T細胞リンパ腫」については軽快、寛解の割合が低く、増悪、死亡の割合が高く、相対的に予後が悪いことがわかる。

なお、転帰において「治癒」が極端に少ない結果が示されている。これは本稿で分析対象とする、非ホジキンリンパ腫でリツキシマブを含む化学療法適用となる入院患者の入院目的が、抗がん剤の初回投与であるケースが多く、退院時では治療が

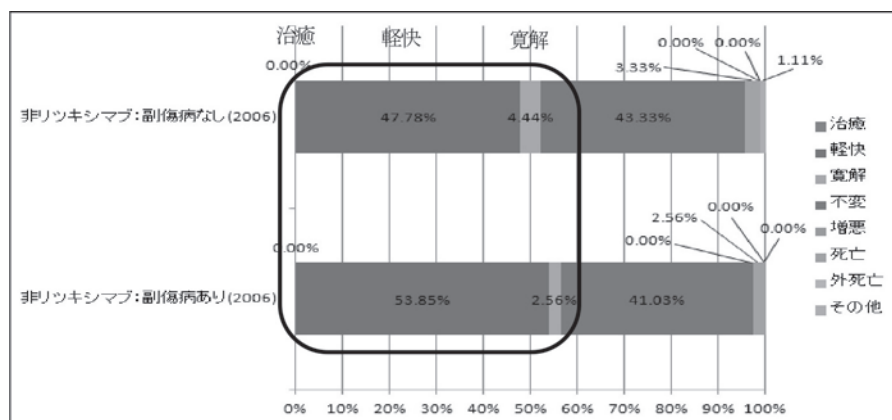
終了していないために転帰が「治癒」との記載にならないと説明できる。

これらの転帰は、受けた治療内容によって当然異なることが考えられるため、次に「リツキシマブの投与患者群」と「非リツキシマブ投与患者群」の2群に分け、患者の転帰をみることにした。図6は、リツキシマブ投与患者群で、「副傷病なし」と「副傷病あり」の患者の転帰の構成比を示したものである。「治癒から寛解まで」を予後良好と評価すると、リツキシマブ投与の患者群の転帰は60%以上の患者が良好の経過を辿っていることがわかる。



《図6 リツキシマブ投与患者群の転帰構成比》

出典：DPC データより筆者作成



《図7 非リツキシマブ投与患者群の転帰構成比》

出典：DPC データより筆者作成

図7は、非リツキシマブ投与患者群で「化学療法あり、放射線療法なし」の、「副傷病なし」と「副傷病あり」の患者の転帰の構成比を示したものである。リツキシマブ投与患者群に対し、非リツキシマブ投与患者群で良好な経過を辿っている患者は約55%に留まることがわかる。このデータを見ると、リツキシマブ投与患者群の方が、非リツキシマブ投与患者群よりも予後は良好といえる。

「リツキシマブの投与患者群」と「非リツキシマブ投与患者群」の2群には、それぞれDPC診療報酬請求上、副傷病として「肺炎」と「敗血症」が規定されている。非ホジキンリンパ腫は複数の

抗がん剤を投与しているため、その他にも様々な依存症や合併症が考えられ、それらはリツキシマブ投与患者の予後に影響を与えていることが考えられる。

そこで、表4において、副傷病のある患者について、リツキシマブ投与患者群と非リツキシマブ投与患者群の在院日数を比べることとした。リツキシマブ投与患者群は合計686件、非リツキシマブ投与患者群は121件、平均在院日数はリツキシマブ投与患者群18.43日、非リツキシマブ投与患者群14.95日であった。

肺炎と敗血症という2つの副傷病について、両

《表4 リツキシマブ投与患者群と非リツキシマブ投与患者群におけるDPC請求規定の副傷病による違い》

リツキシマブ投与患者群				非リツキシマブ投与患者群			
肺炎	敗血症	データ数	平均在院日数	肺炎	敗血症	データ数	平均在院日数
あり	あり	0	-	あり	あり	0	-
あり	なし	55	19.49	あり	なし	15	10.20
なし	あり	5	12.60	なし	あり	1	10.00
なし	なし	626	17.38	なし	なし	113	15.38
合計		686	18.43	合計		121	14.95

出典：DPC データより筆者作成

方ありのデータはなかった。「肺炎あり・敗血症なし」群はリツキシマブ投与患者群で合計55件、平均在院日数19.5日、非リツキシマブ投与患者群では合計15件、平均在院日数10.2日であった。「肺炎なし・敗血症あり」群はリツキシマブ投与患者群で合計5件、平均在院日数が12.6日、非リツキシマブ投与患者群で合計1件、平均在院日数は10.0日であった。「肺炎なし・敗血症なし」群はリツキシマブ投与患者群で合計626件、平均在院日数は17.4日、非リツキシマブ投与患者群では合計113件、平均在院日数15.4日であった。

この結果、リツキシマブ投与患者群の在院日数と、非リツキシマブ投与患者群の在院日数を比較すると、効果に反して、リツキシマブ投与患者群の方が相対的に在院日数は長いことがわかった。

このように2つの副傷病によって患者の在院日数に差異があるとすれば、リツキシマブ投与患者群の予後は、規定される肺炎と敗血症以外にも、入院時併存症の存在が影響していることが推測され、疾患によってその影響の多寡があるものと推測される。

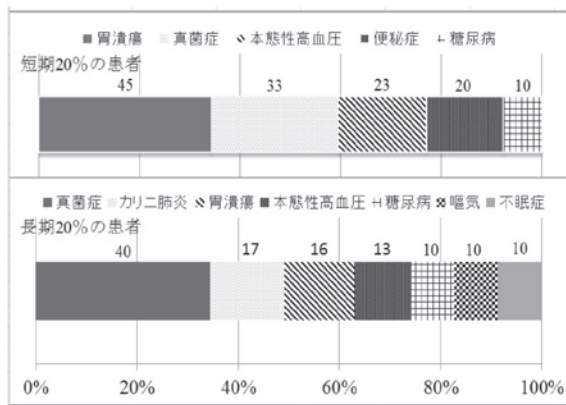
そこでその特徴を明らかにするべく、「在院日数が短期20%の患者」と、「在院日数が長期20%の患者」を抽出し、その上位5位の副傷病をみることにした。これは、在院日数が短期である患者と長期である患者では、副傷病の内容に差異があること、また、長期である患者特有の副傷病が抽出されることを推測したことによる（四分位点で

抽出せず、20%の抽出としたのはデータの歪度が高いためである。DPC データには、1患者あたり入院時併存症として4つ、入院後合併症として4つの疾患が記載可能である。この結果、1患者あたり最大8つの副傷病があるデータを副傷病として集計することとなり、例えば、短期25%の患者を抽出した場合、副傷病に関するデータ数過多で特徴が顕在化しにくい。

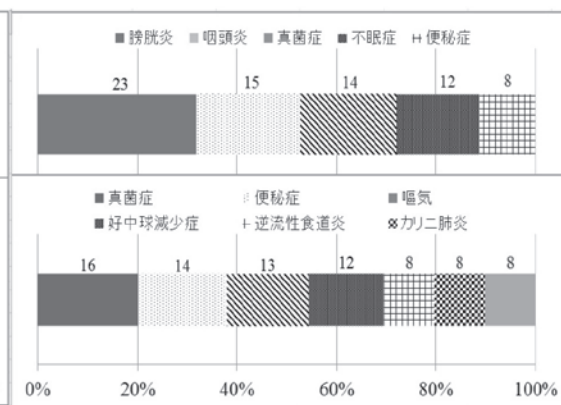
その結果、併存症の内容は「在院日数が短期20%の患者」では胃潰瘍、真菌症、本態性高血圧、便秘症、糖尿病であり、「在院日数が長期20%の患者」では真菌症、カリニ肺炎、胃潰瘍、本態性高血圧、糖尿病、化学療法に伴う嘔気、不眠症であった《図8》。共に上位の併存症である真菌症は、リツキシマブの副作用に含まれており、リツキシマブ投与患者群の患者の併存症としては妥当なものである。

また、リツキシマブ投与患者群の予後は、複数の抗がん剤の投与による合併症の存在が予後に影響していることが推測される。また、その内容によって予後への影響の多寡があると推測される。そこで「在院日数が短期20%の患者」と、「在院日数が長期20%の患者」の2群に分け、合併症上位5位をみることにした。

その結果、合併症の内容は「在院日数が短期20%の患者」では、膀胱炎、咽頭炎、真菌症、不眠症、便秘症であり、「在院日数が長期20%の患者」では真菌症、便秘症、化学療法に伴う嘔気、



《図8 在院日数短期20%・長期20%の患者の併存症（上位）》



《図9 在院日数短期20%・長期20%の患者の合併症（上位）》

出典：DPC データより筆者作成

化学療法に伴う好中球減少症、逆流性食道炎、カリニ肺炎、不眠症であった《図9》。短期の患者に発現する合併症と、長期のそれとでは内容は大きく異なり、リツキシマブの副作用に含まれる真菌症、嘔気、好中球減少症は、特に長期の患者において特徴的な疾患であった。

以上の結果から、併存症と合併症が患者の予後に影響を与えていることが示唆されたが、それらは相互に影響し合っている可能性があり、分析にあたってそれを確認する必要がある。そこで「在院日数が短期20%の患者」と「在院日数が長期20%の患者」の上位5位の併存症・合併症の系列相関を求めた。

その結果（紙幅の都合で表は割愛）、併存症としては胃潰瘍と便秘症、本態性高血圧と糖尿病、膀胱炎と咽喉炎、膀胱炎と真菌症の相関が高いことがわかった。また、合併症としては便秘症と不眠症の相関が高いことがわかった。これらの結果

を踏まえると、短期の患者が有する併存症と長期のそれとでは内容は大きく異なること、リツキシマブの副作用に含まれる真菌症、嘔気、好中球減少症は、特に長期の患者において特徴的な疾患であるものの、その相関は必ずしも高くないことがわかった。

リツキシマブ投与患者群の予後は、複数の抗がん剤を投与しているため、免疫力の低下による肺炎や真菌症といった感染症と、リツキシマブの副作用である好中球減少症という医学的な相関の強い疾患の発症が影響していることが示唆された。そこで、「併存症」「合併症」「併存症と合併症」別に「肺炎と好中球減少症を持つ患者」、「肺炎と真菌症を持つ患者」、「真菌症と好中球減少症を持つ患者」の3群に分け、その平均在院日数をみることとした（表5）。

その結果、「肺炎と真菌症を持つ患者」の平均在院日数は28.50日であり、「真菌症と好中球減少症を持つ患者」の平均在院日数は31.14日であり、「真菌症と好中球減少症を持つ患者」の平均在院日数は20.69日であり、「肺炎と好中球減少症を持つ患者」の平均在院日数は42.50日であった。

《表5 平均在院日数（併存症・合併症）》

区分	肺炎+好中球減少症	肺炎+真菌症	真菌症+好中球減少症
併存症	-	28.50日	31.14日
合併症	18.95日	31.83日	20.69日
併存症・合併症	42.50日	42.50日	32.08日

出典：DPC データより筆者作成

《表6 在院日数に与える副傷病の影響（推定結果）》

adjusted R²:0.06

N =680	係数	標準誤差	t 値	P 値
切片	1.0385	0.0191	54.2758***	0.0000
真菌症	-0.0607	0.0389	-1.5611	0.1190
化学療法に伴う好中球減少症	0.3302	0.0629	5.2528***	0.0000
肺炎	0.1795	0.0520	3.4513***	0.0006

***は有意水準1%で有意, **は有意水準5%で有意, *は有意水準10%で有意を表す。

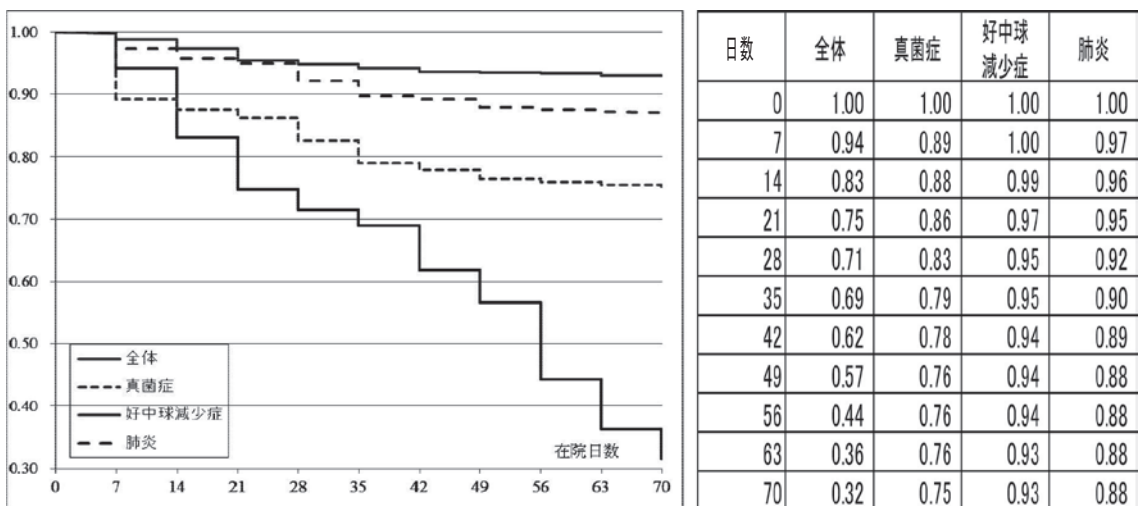
少症を持つ患者」の平均在院日数は31.14日であった。併存症に「肺炎と好中球減少症を持つ患者」は確認されなかった。合併症については、それぞれ18.95日、31.83日、20.69日であった。併存症と合併症を併せ持つ患者については、「肺炎と好中球減少症を持つ患者」では42.50日、「肺炎と真菌症を持つ患者」では42.50日、「真菌症と好中球減少症を持つ患者」では32.08日であった。

以上の結果を踏まえ、患者の予後の代替変数とする在院日数に影響を与える副傷病の影響を推定した。在院日数に影響を与え得る説明変数として、「真菌症」、「肺炎」、「化学療法に伴う好中球減少症」を採用したのは、記述統計の結果に加え、医学的要因を考慮して判断した。医学的要因とは、真菌症や肺炎といった感染症と、好中球減少症のように著しい免疫力の低下は、嘔気や食道炎等に比し

て、在院日数に影響を与える可能性が極めて高いと判断したためである。

被説明変数を在院日数（対数）として副傷病の影響を推定した結果、2つの説明変数について有意な結果が得られた。化学療法に伴う好中球減少症と肺炎はリツキシマブ投与を受ける患者の在院日数に有意に影響を与えていることがわかった。また、①好中球減少症であることは、在院日数が33.02%増加させること、②肺炎であることが、在院日数を17.95%増加させることがわかった《表6》。

もっとも本分析では、自由度調整済み決定係数が小さく、モデルの説明力は小さいと言わざるを得ない。多重共線性の問題は排除しているものの、説明変数が少ないために誤差項は必然的に大きくなり、モデルの当てはまりは良好とはいえない。しかし、記述統計の結果と併せ考えれば結果に不



《図10 Survival Analysisによって求められた患者の在院確率》N =680

整合性はなく、第一次接近的な結果としての評価できる。

次に、この推定結果の頑健性を高めるべく、Survival Analysisによって真菌症、化学療法に伴う好中球減少症、肺炎の有無によって患者の在院確率がどのように異なるか、患者全体と3つの副傷病を有する患者を3群に分け、週ごとに累積在院確率を求めた《図10》。

その結果、患者全体の在院確率としては第3週（21日目）までに約25%が退院することを期待でき、第10週（70日目）時点では68%の患者の退院が期待できることがわかった。他方で、好中球減少症は第10週（70日目）時点でも7%、肺炎の患者は12%しか退院を期待できず、真菌症の患者は25%の患者が退院を期待できることがわかった。表6の推定結果と照合すると、有意であった好中球減少症と肺炎の患者の在院確率は相対的に高い水準で推移しており、有意とはならなかった真菌症の患者は3群の中で相対的に低い水準で推移していることから、推定結果と整合していることがわかった。

V. 結論

本稿では、非ホジキンリンパ腫におけるリツキシマブ投与患者の予後について検討を行った。まず、在院日数を求めた結果、リツキシマブの投与患者の在院日数は最頻値が3日である一方で、その平均在院日数は17.57日であり、大きなばらつきがあることがわかった。この記述統計の結果は、患者による在院日数の差異の要因について、より関心を惹起させるものであった。そこで、副傷病の有無によって患者の転帰が異なると考え、副傷病の有無別に転帰構成比を求めた。その結果、副傷病のないリツキシマブ投与の患者群では、60%以上の患者が予後良好である一方で、非リツキシマブ投与の患者群のそれは約55%に留まることがわかった。また、副傷病のある患者では、リツキシマブ投与患者群の平均在院日数は18.43日、

非リツキシマブ投与患者群14.95日であり、予後の結果に反し、この点についてはリツキシマブの投与が患者の在院日数の短縮化には必ずしも寄与しないことが明らかとなった。

副傷病として、DPC請求上に規定されている肺炎と敗血症の2つの疾患については、それらを有しない患者と予後が異なることから診療報酬請求単価が差別化されていると推測された。そこで、当該2つの疾患について、在院日数への影響をみたところ、肺炎の在院日数に対する影響は強いことがわかった。

さらに、在院日数に対する副傷病の影響を明らかにするべく、「在院日数が短期20%の患者」と「在院日数が長期20%の患者」を抽出し、その特徴をみた。その結果、併存症や合併症として上位に挙げられた疾患、すなわち、真菌症、嘔気、好中球減少症は、いずれもR-CHOP療法で用いられる薬剤の副作用として挙げられる疾患であった。このため、併存症や合併症として上位に挙げられたこれらの疾患は、確率的に発生するリスク要因であると推測された。リツキシマブ投与患者群の患者全体の平均在院日数が17.5日であるのに対して、「肺炎と真菌症を持つ患者」の平均在院日数は28.50日、「真菌症と好中球減少症を持つ患者」の平均在院日数は31.14日と圧倒的に長く、合併症のそれは、18.95日、31.83日、20.69日であった。また、併存症と合併症を併せ持つ患者については、「肺炎と好中球減少症を持つ患者」では42.50日、「肺炎と真菌症を持つ患者」では42.50日、「真菌症と好中球減少症を持つ患者」では32.08日であった。

分析の中では割愛したが、データで遡及的に明らかとなった標準的な診療プロセスでは、投与日を基準として投与前後に2日程度の診療日数をかけていることがわかった。この事実を併せ考えると、上記の感染症や好中球減少症が、併存症や合併症として在院日数（予後）与える影響は、相当程度に大きいと考えられる。

これらの記述統計を踏まえ、在院日数に対する

真菌症の有無、好中球減少症の有無、肺炎の有無が与える影響を推定した結果、好中球減少症と肺炎は、リツキシマブ投与を受ける患者の在院日数に有意に影響を与えていることがわかった。推定結果の頑健性を高めるべく、Survival Analysisによって真菌症、化学療法に伴う好中球減少症、肺炎の有無によって患者の累積在院確率を求めた。その結果、患者全体では第10週（70日目）時点では68%の患者が退院を期待できる一方で、好中球減少症は第10週（70日目）時点でも7%、肺炎の患者は12%しか退院を期待できず、好中球減少症と肺炎の患者の在院確率が相対的に高い水準で推移していることは推定結果と整合していることがわかった。

本稿の結果、非ホジキンリンパ腫に罹患し、R-CHOP療法を受ける患者は、肺炎や好中球減少症を副傷病として発症しない、有しないことが良好な予後に繋がるということが明らかにされた。その経済学的含意とは、医療保険財政が逼迫する中で「医療の標準化」は期待されるところであるが、R-CHOP療法のように「すでに標準化された医療」であっても起こり得る不確実な要素は、本稿のような結果を生じさせるということである。非ホジキンリンパ腫の患者が増加する中で、リツキシマブの投与は有効であるものの、そのリスクがDPCデータ上、遡及的に明らかにされた価値は大きい。

厚生労働省は、「OECD Health DATA」に基づき、諸外国に比して長いわが国の平均在院日数の短縮化によって国民医療費削減への政策誘導を図ってきた。医科、歯科、調剤の3領域のうち、特に単価の高い医科領域の入院医療については、診療報酬の支払い方式として、2004年より段階的にDPC支払い方式を採用した。そこでは、「病院のマネジメントを目的として、米英のような診断群分類別の医療費単価を設定する」、「医療の標準化によって医療の質を高める」と唱える一方で、結果の均霑化による医療費削減を図る大きな意図があったことは想像に難くない。こうした政策的

意図は見事に奏功し、わが国の入院医療は平均在院日数の短縮化を金科玉条にしてこの10年、費用としての医療は大きく標準化されるに至った。

しかし、医療サービスの特性は診療行為を通した人体への介入であり、そこに付随する不確実性の高さは治療内容によって大きな差があるのもまた事実である。定型化された診療行為に対して、予測は可能であっても標準的な結果を導くことができない場合もある。このとき、経済学で考えるべきことは、投じた診療行為が効率的であったかを評価することではなく、不確実性を認め、治療の「標準化の限界」を理解することではないだろうか。

本稿では、悪性リンパ腫の治療を症例として、定型化された診療行為と結果の標準化の実態、そして標準化の限界を明らかにした。現在のわが国の入院医療費支払い方式では、医療費単価の設定にあたり、一定の診療行為とそこで考慮すべき副傷病が挙げられているが、本稿の診療データの結果は、規定された副傷病である肺炎と敗血症について、少なくとも後者は考慮すべき傷病ではないことが明らかとなった。このように、診療報酬請求上で規定される制度に対して、実際の臨床現場での結果を、随時検証することの価値は小さくないであろう。

最後に、本稿の分析結果には課題が残っている。患者の重症度の判定についてどこまで妥当性を有するかという問題である。入院時点での患者の重症度が高ければ、予後不良であることには矛盾がない。確かにDPCデータには悪性腫瘍の重症度として「ステージ」の記載項目がある。しかし、本稿の分析ではこれを用いることはしなかった。これは、①非ホジキンリンパ腫には多様な種類が含まれ、かつ血液系の全身疾患であり、リツキシマブを含む化学療法適用の患者は、他臓器への転移や細胞への浸潤度、遠隔転移の有無で判定されるステージは、必ずしも予後と一致するとは限らないこと、②分析対象年次付近のDPCデータには、記載項目に「必須項目」「任意項目」が存在し、

ステージの項目は病院によって記載されていない場合が多数あることから判断した。この問題は、より年次の若いデータを用いることで当該疾患の治療において、どこまで結果の判定に影響を与えるか検討する必要があるかもしれない。

このような課題は別稿にて今後の研究結果を明らかにする必要があるが、リツキシマブの投与を受けた患者の予後は良好である一方で、そのリスクがデータ上、遡及的に明らかにされた価値は小さくないといえるのではないだろうか。当該疾患について、現在、標準的に行われているR-CHOP療法の効果とリスクが、より精緻な分析結果を持って明らかにできることを期待して止まない。

VI. 謝辞

本稿を作成するにあたり、データをご提供頂いた「NPO 法人日本DPC協議会」には、深く感謝致します。また、数々の適切かつ有益な指摘を与えて下さいました査読者に深く感謝申し上げます。なお、本稿における一切の誤謬の責は筆者に帰すものとする。

VII. 参考文献

- 1) Brihaye B, Aouba A, *et al* (2007) Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients, *Clinical and Experimental Rheumatology*; 25 (1 Suppl 44): S23-7
- 2) Eriksson P (2005) Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab, *Journal of Internal Medicine*; 257 (6): 540-8
- 3) Jones RB, Tervaert JW, *et al*; European Vasculitis Study Group (2010) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, *New England Journal of Medicine*; 363 (3): 211-20
- 4) Kawada H, Hotta T, *et al* (2004) Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction, *Blood*; 104: 3581-3587
- 5) Keogh KA, Wylam ME, *et al* (2005) Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis & Rheumatism*; 52 (1): 262-8
- 6) Kim S, Tobinai K, *et al* (2006) Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide survey in Japan, *Blood* 108: 382-389
- 7) Machii T, Hotta T, *et al* (2005) Phase II clinical study of cradribine in the treatment of hairy cell leukemia, *International Journal of Hematology*; 82: 230-235
- 8) Maddala S, Gangadharrao (2001) Introduction to Econometrics 3rd edition, *Wiley*
- 9) Mizorogi F, Tobinai K, *et al* (2006) A phase II study of VEPA/FEPP chemotherapy for aggressive lymphoma in elderly patients: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9203, *International Journal of Hematology*; 83: 55-62
- 10) Mori M, Kitamura K, *et al* (2005) Long-term result of a multicenter randomized, comparative trial of modified CHOP versus THP-COP versus THP-COPE regimens in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma, *International Journal of Hematology*; 81: 246-254
- 11) Mukhtyar C, Guillevin L, *et al*; European Vasculitis Study Group (2009) EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Annals of the Rheumatic Diseases*; 68 (3): 310-7
- 12) Ogawa Y, Tobinai K, *et al* (2006) Phase I and pharmacokinetic study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *Annals of Oncology*; 17: 330-333
- 13) Ogura M, Tobinai K, *et al* (2006) Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell

- lymphoma, *Journal of Cancer Science & Therapy*; 97: 305-312
- 14) Ogura M, Hotta T, *et al* (2004) Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study, *International Journal of Hematology*; 80: 267-277
- 15) Specks U, Fervenza FC, *et al* (2001) Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy, *Arthritis & Rheumatism*; 44 (12): 2836-40
- 16) Stasi R, Stipa E, *et al* (2006) Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab, *Rheumatology*; 5 (11): 1432-6
- 17) Stone JH, Merkel PA, *et al*; RAVE-ITN Research Group (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, *New England Journal of Medicine*, 363 (3): 221-32
- 18) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma, *New England Journal of Medicine*, 329: 987-994
- 19) Tobinai K, Hotta T, *et al* (2004) Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma, *Annals of Oncology*; 15: 825-834
- 20) Yahata T, Hotta T, *et al* (2006) Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells, *Blood*; 108: 2446-2454
- 21) 医学通信社編集部 (2006) DPC 点数早見表, 医学通信社
- 22) 医学通信社編集部 (2004) DPC 点数早見表, 医学通信社
- 23) 伊豆津宏二 (2008) 悪性リンパ腫: 診断と治療の進歩～IV.最新のトピックス1.抗体療法, 日本内科学会雑誌, 第97巻7号
- 24) 奥山智緒 (2008) 悪性リンパ腫の FDG-PET と放射免疫療法, 日本放射線技術学会近畿部会雑誌, 第14巻1号
- 25) 川渕孝一 (2012) 新規抗癌薬と保険医療財政～非小細胞肺癌に対して初回化学療法後に行われるペメトレキセドの維持療法に関する薬剤経済分析からの知見, お茶の水医学雑誌, 第60巻4号
- 26) 小椋美知則 (2010a) 高齢者悪性リンパ腫の治療, 日本老年医学会雑誌, 第47巻4号
- 27) 小椋美知則 (2010b) 難治性リンパ腫に対する治療進歩と新薬の開発動向～適切な臨床試験と新薬開発による難治性リンパ腫治療の進歩, 血液フロンティア, Vol.20, No. 2
- 28) 小林美亜, 池田俊也, 藤森研司 (2010) 臨床指標と DPC データ, 医療と社会, vol.20, No. 1
- 29) 飛内賢正 (2011) 悪性リンパ腫治療の最近の話題, 浜松オンコロジーフォーラム, 第9回報告
- 30) 鴫田忠彦, 山田武, 山本克也, 泉田信行, 今野広紀 (2000) 縦覧点検データによる医療需給の決定要因の分析～国民健康保険4道県について, 経済研究, 第51巻4号
- 31) 縄田和満, 井伊雅子, 外山比南子, 高橋泰 (2008) 白内障における DPC による包括支払い制度の評価, 医療と社会, vol.20, No. 1
- 32) 島清彦 (2012) 悪性リンパ腫～ベンダムスチンとリツキシマブの併用療法でリンパ腫治療に新展開, 米国臨床腫瘍学会, 第48回報告
- 33) 山口徹 (2013) 今日の治療指針, 医学書院

本論文は所定の査読制度による審査を経たものである。
採択決定日：2014年12月26日
日本大学経済学部 経済集志・研究紀要編集委員会