

## 川崎病に対するインフリキシマブ投与の医療経済学的な評価: 予備的な研究報告

研究分担者 田倉智之 (東京大学大学院医学系研究科医療経済政策学)

### 研究要旨

川崎病は中小動脈を首座とした血管炎症候群で、日本においては年間 15000 人ほどが発症しており近年増加傾向にある。本領域の比較的新しい治療選択として、インフリキシマブ(IFX)が挙げられる。従来の治療方法に対して、IFX も含む新たな治療選択も謳われているが、どの組み合わせが心合併症を予防するのかは、まだ十分に明確になっていない。特に、その医療経済学評価の報告は、本邦において稀有である。そこで本研究は、初回の免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)不応な川崎病における IFX の 2nd line 以降の使用において、治療期間の短縮および心合併症発症率の低下に伴う効果および医療費を、従来の IVIG およびその他の治療薬と比較する費用対効果評価を目的とした。本研究のデータソースには、日本全国の保険者から収集された診療報酬請求の情報を中心とする医療経済ビッグデータ(TheBD)を選択した。その適格基準は、川崎病に罹患した 15 歳以下の小児で、初回 IVIG が不応・再燃し、2nd line 以降の治療が実施された者を対象とした。エンドポイントは、第一指標を費用対効果評価(12 か月以上の関連医療費と心合併症イベント数の比)とし、第二指標を心イベントおよび医療費とした。データ抽出の結果、1267 例の川崎病患者のうち、26 名で IFX が使用されていた。また、IFX 非投与例で分析対象となったのは、98 例であった。性別と初発時の年齢は、両群で差は認めなかった。心合併症は、IFX 投与群、非投与群でそれぞれ全体の 15.4%、29.6%であった。 Kaplan-Meier 曲線による分析の結果、初回治療後の心合併症発症率は、IFX 投与群で低い傾向にあるが、有意差は認められなかった ( $p=0.428$ )。入院費用、入院期間は、非投与群に比べて IFX 投与群が小さい傾向にあったが、入院期間のみ統計学的な有意差を認めた(IFX 投与群: 18.5 日 vs. 非投与群: 24.0 日,  $p=0.035$ )。費用対効果分析において、入院総費用 1 万円当たりの心合併症イベント総数は、IFX 投与群が 0.013 回、非投与群が 0.037 回となり、IFX 投与群の方が、費用当たりの心合併症イベント数が少なかった。以上から、初回 IVIG 不応な川崎病において、IFX の 2nd line 以降の使用は、概ね医療経済学的に良好な傾向にあった。今後、本報告で得られた知見を踏まえつつ、さらなる精緻な解析を進めていく予定である。

### 研究協力者:

堀内清華(東京大学大学院医学系研究科医療経済政策学 特任研究員)

### A. 研究目的

#### (1) 研究の背景

川崎病は中小動脈を首座とした血管炎症候群で、

日本においては年間 15000 人ほどが発症しており近年増加傾向である[1]。川崎病の 2-3%に起こる冠動脈病変などの心後遺症が長期予後に関係するが、急性期治療において早期に炎症をおさえることで、心後遺症を予防できる。初回治療として、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)、もしくは、重症化予測スコアが高い場合のステロイド併用治療が標準化されている[2]。標準化された初期治療により、日本における

心後遺症は減少傾向にあるが、初回 IVIG 不応例は約 20%存在する[1]。不応例の心後遺症合併リスクは20.0-48.6%といわれており[3]、反応例に比較してリスクは高い。初回 IVIG 不応例の 2nd line 以降の治療として、日本小児循環器学会学術委員会による「川崎病急性期治療ガイドライン(2012 年)」では、2nd line では IVIG 追加もしくはステロイド治療、3rd line 以降(不応予測例では 2nd line 以降)は免疫抑制剤、インフリキシマブ(IFX)、血漿交換の使用も推奨している。IFX の川崎病への保険適応を受けて、近年、不応例に対する IFX 使用例が増加している[4]。しかし、2nd line 以降の治療の選択は施設によって異なるのが現状であり[5]、どの治療選択の組み合わせが心合併症を予防するのかは、まだ十分に明確となっていない。

## (2) 研究の目的

このような背景のなか、IFX は、IVIG 単独追加治療と比較して、発熱期間を短縮させる効果が報告されており (median 8 days vs. 10 days;  $p = 0.028$ [6]、median 16.0 h vs. 56.1 h;  $p=0.0072$ [7])、冠動脈拡大発生率の低下についても示唆されている (9.1% vs 12.5%; 有意差なし[8]、6.3% vs. 20.0%; 有意差なし[7])。また、心合併症を発症した場合でも、IFX 投与群では、非投与群と比べて冠動脈病変残存率が低いことが報告されている (発症 2 年後で残存率は IFX 投与群で 33%、非投与群で 77%) [9]。IFX に早期解熱効果があれば、心合併症抑制効果に加え、入院中の追加治療や退院後の長期フォローアップをなく

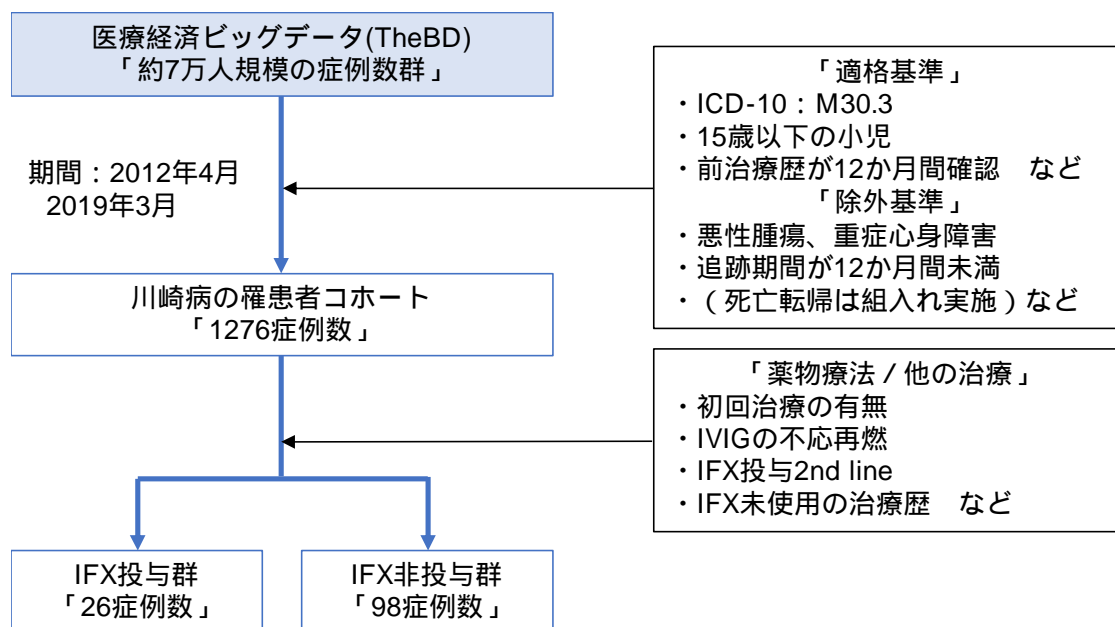
し、家族の負担を軽減させる可能性がある。また、急性期に心合併症を発症しなかったとしても、早期の炎症反応抑制は、退院後も患児や家族の心理的負担を軽減させる可能性がある。すなわち、IFX は患者・家族の負担の軽減のみならず、国民医療費の軽減も期待される治療戦略と推察される。しかし、これまで川崎病急性期の社会経済面の検証を行った研究は多くなく、本邦において費用対効果分析はなされていない。そこで本研究は、初回 IVIG 不応な川崎病における IFX の 2nd line 以降の使用において、治療期間の短縮および心合併症発症率の低下に伴う効果および医療費を、従来の IVIG およびその他の治療薬と比較する費用対効果評価を目的とした。

## B. 研究方法

### (1) 研究のデザイン

本研究は、日本の公的医療保険制度の大規模データ(リアルワールドデータ)を応用して、後ろ向きのコホート研究のデザインで実施した(多施設、対称群あり、縦断研究)。利用したデータソースは、日本全国の保険者(企業などの健康保険組合)から収集された診療報酬請求の情報を中心とする医療経済ビッグデータ(TheBD: The Tokyo University Health Economy Big Data)を選択した。データは、被保険者ベースで延 700 万人を対象としており、2012 年 4 月から 2019 年 3 月までの病院と診療所、薬局の受療実績について、診療行為(検査・診断、薬物療法、処置・手術、入院療養、リハビリ、外来診察など)と転帰

図 1: 分析対象データの抽出とコホート設定のフロー



(死亡、転院など)、および医療費を、対象者の統一 ID で時系列に紐づけされた。このビッグデータを用いた医療経済学研究は、東京大学附属病院の倫理委員会にて、2019 年 3 月に包括承認(審査番号: 2018167NI)がなされた。また、本研究の立場は、<sup>2</sup>社会的な観点(公的な保険者の立場)とした。

## (2) 研究の対象症例

本研究は、受診時の年齢と主な傷病名(ICD-10 コード)および診療歴などの情報を用いて、前述のデータベースから分析対象の川崎病群を抽出した(図 1)。その適格基準は、ICD-10 コードが M30.3 の川崎病の病態に該当する傷病名コードを有する集団を対象とし、15 歳以下の小児で、初回 IVIG(単独・併用を含む)が不応・再燃し、2nd line 以降の治療が実施された者を抽出した。IFX 未使用例では、IVIG 初回投与後、免疫抑制剤、血漿交換が投与されている者、IVIG 初回投与後の追加治療、IVIG 治療が 3 回以上実施されている者を分析に含めた。心合併症は、川崎病発症後に病名のつけられた、冠動脈病変、虚血性心疾患、弁膜異常、不整脈、などとした。index day は、初回 IVIG 投与後に、2nd line 治療として評価対象薬のいずれかが最初に処方された日とした。なお、悪性腫瘍、重症心身障害などの全身性の併発症例、または一般外傷例などは、治療予後や医療費への影響を考慮して除外した。

## (3) 研究の評価方法

本研究は、治療介入によって得られた臨床成果と消費された医療資源を比べる、費用対効果評価を実施した。エンドポイントは、第一指標を費用対効果評価(CEA)とし、第二指標を心イベントまたは生命予後、および医療費とした。CEA は、関連医療費と心合併症イベント数の比(回/円)とし、参考までに±50%の一元感度分析を行い、傾向の頑健性を検証した。心イベントの内訳は、心合併症または冠動脈病変のイベント、および関連する入院イベントとした。医療費は、対象治療および入院に関わる全ての診療報酬請求額を対象とした。観察期間は、12 か月以上とした。本研究では、母平均の差の検定は Wilcoxon 順位和検定を選択し、t 検定も補足的に行った。また、患者背景の比較および費用と成果の関係における独立性の検定ではカイ二乗検定を実施した。生存曲線は Kaplan-Meier 法による作図を行い、さらに Log rank 検定をおこなった。統計解析ソフトは、SAS version 9.4 for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。また、統計学的な検定の有意水準を 5%とし、平均値の表記には標準偏差(SD)を付記した。

## C. 研究結果

### (1) 評価対象

データ抽出の結果、1267 例の川崎病患者のうち、26 名で IFX が使用されていた。また、IFX 非投与例で分析対象となったのは、98 例であった。両群(IFX

表 1: 研究対象者の IFX 使用別の背景情報 (N = 124)

| 項目        | インフリキシマブ使用<br>(n = 26) | インフリキシマブ不使用<br>(n = 98) | p 値   |
|-----------|------------------------|-------------------------|-------|
| 性別        |                        |                         |       |
| 男児        | 16 (61.5)              | 66 (67.3)               | 0.587 |
| 女児        | 10 (38.5)              | 32 (32.7)               |       |
| 発症時年齢 (年) | 2.9 [1.6]              | 2.3 [1.8]               | 0.105 |
| 不全型       | 1 (3.9)                | 7 (7.1)                 | 0.543 |
| ステロイド使用あり | 8 (30.8)               | 47 (48.0)               |       |
| 免疫抑制剤使用あり | 1 (3.9)                | 23 (23.5)               |       |
| 血漿交換あり    | 2 (7.7)                | 21 (21.4)               |       |
| 心合併症あり    | 4 (15.4)               | 29 (29.6)               |       |
| 冠動脈病変あり   | 2 (7.7)                | 21 (21.4)               |       |

度数 (%) もしくは平均, [ ]: 標準偏差

対非 IFX)の男性比が 61.5 %対 67.3%( $p=0.578$ )、年齢が  $2.9 \pm 1.6$  歳対  $2.3 \pm 1.8$  歳( $p=0.105$ )となった。不全型は、3.9%対 7.1% ( $p=0.543$ )であった。以上より、性別と初発時の年齢は、両群で差は認めなかった(表 1)。なお、患者背景において、エンドポイントと関係のある心合併症のある割合は、IFX 投与群が 15.4%に対して非投与群が 29.6%と高かった。同様に、冠動脈疾病変も、IFX 投与群が 7.7%に対して非投与群が 21.4%と高かった。

## (2) 個別指標

心合併症は、IFX 投与群、非投与群でそれぞれ 4

例(15.4%)、29 例(29.6%)であった。初回治療後の心合併症発症率は、 Kaplan-Meier 曲線(最長 5 年程度の観察期間)によると IFX 投与群で低い傾向にあるが、有意差は認められなかった(Log rank 検定,  $p=0.428$ ) (図 2)。心合併症発症のオッズは、非投与群に比べて IFX 投与群で約 6 割少なかった(オッズ比: 0.43, 95%信頼区間: 0.14-1.37) (表 2)。入院費用(IFX 投与群: 138062 円 vs. 非投与群: 167078 円,  $p=0.275$ )および入院期間(IFX 投与群: 18.5 日 vs. 非投与群: 24.0 日,  $p=0.035$ )は、非投与群に比べて IFX 投与群が小さい傾向がみられたが、入院期間のみ統計学的な有意差を認めた(表 3)。

図 2: IFX 投与群、非投与群における心合併症発症率の比較

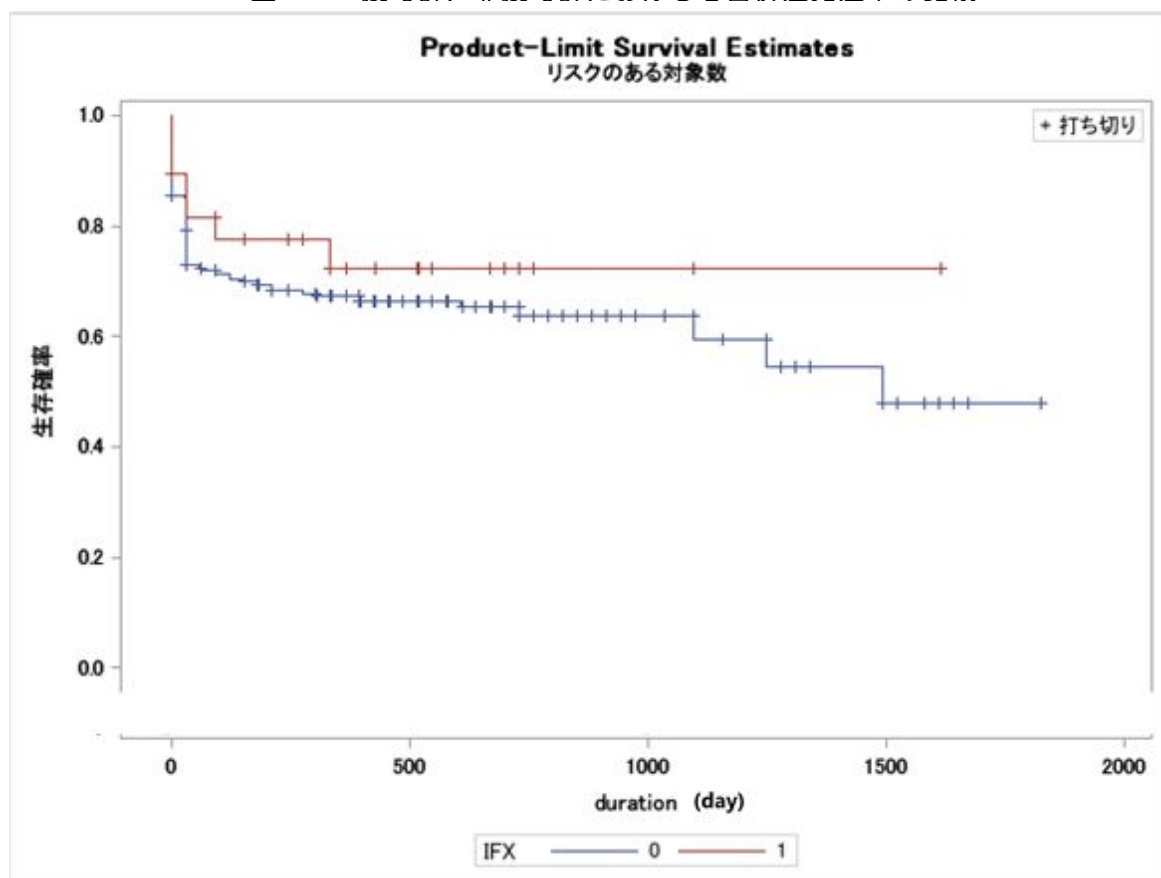


表 2: IFX 使用の有無による心合併症発生のオッズ比 (N = 124)

| 分類             | オッズ比 (95% 信頼区間) | p 値 ( $\chi^2$ 検定) |
|----------------|-----------------|--------------------|
| <b>a.冠動脈病変</b> |                 |                    |
| インフリキシマブ使用     | なし              | 1.00               |
|                | あり              | 0.31 (0.07-1.40)   |
| <b>b.心合併症</b>  |                 |                    |
| インフリキシマブ使用     | なし              | 1.00               |
|                | あり              | 0.43 (0.14-1.37)   |

表 3: IFX 投与群 非投与群における医療費 治療期間の比較 (N = 124)

| 項目       | インフリキシマブ使用あり              | インフリキシマブ使用なし              | Wilcoxon<br>順位和検定 |
|----------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| 入院費用 (円) | 138,062 [116,731-227,609] | 167,078 [120,276-308,365] | 0.275             |
| 入院期間 (日) | 18.5 [11.0-24.0]          | 24.0 [17.0-45.0]          | 0.035             |

[ ]: 中央値, 25 パーセンタイル値 - 75 パーセンタイル値

### (3) 費用効果

費用対効果の分析は、個別指標(第二指標)の分析結果を踏まえ、効果指標に心合併症イベントの発生数を、費用指標に入院費用を選択して、効果指標と費用指標の比を算出した(回/1万円)。その結果、心合併症イベント総数はIFX投与群が0.192回/人、非投与群が0.622回/人であり、費用対効果は、それぞれ入院総費用1万円当たり、0.013回、0.037回となり、IFX投与群の方が、費用当たりの心合併症イベント数が少なかった(表4)。一元感度分析でも、IFX投与群の優位性は変わらなかった。すなわち、IFX投与群は、公的医療保険における負担に対して、相対的に臨床成果が優れる結果となった。

低い傾向が認められたが、多くは統計学的な有意差は認められなかった。統計学的な議論については、IFX投与群のサンプルサイズとともに、両群における患者背景について十分に揃えることができていない可能性も考えられた。例えば、心合併症、冠動脈疾病変などのエンドポイントに影響を及ぼす前治療歴などが挙げられた。また、今回の解析では、経済的な負担の指標として、入院関連のイベントに傾注したが、川崎病の疾病機序や診療特性から、外来受診の動向についても検討を行うことは、意義があると推察された。

上記の内容を踏まえつつ、今後は、外来の受診回数や費用も加えて解析を行っていく予定である。また、

表 4: IFX 使用の有無による費用対効果分析(入院総費用あたりの心合併症イベント総数)

| インフリキシマブ<br>使用 | [a]<br>心合併症イベント総数<br>(回/人) | [b]<br>入院総費用(円/人) | 比(回/1万円)<br>[a]/[b] |
|----------------|----------------------------|-------------------|---------------------|
| IFXあり          | 0.192                      | 138,062           | 0.013               |
| IFXなし          | 0.622                      | 167,078           | 0.037               |

[一元感度分析結果]

- ・ IFXありの比: 0.009~0.020 (回/1万円)
- ・ IFXなしの比: 0.024~0.055 (回/1万円)

## D. 考察

予備的な解析である本研究では、心合併症発症率、入院費用、入院日数は、いずれもIFX投与群で

IFX非投与群においては、医療費や入院期間のばらつきが大きく、IFX投与群と比較して分布に偏りがあるため、両群の比較可能性を改善するためにプロペンシティスコアマッチングを行い、さらに精緻な評価を行う予定である。この再解析においては、医薬品の



みに限定した場合や、心合併症での再入院など重症例に限定した場合に、両群で医療費に差が認められるかも検討していく予定である。なお、その他の統計処理においても、データの分布状況に配慮し、さらに適切な手法を応用することも検討する。

費用対効果分析は、一般に、費用と効果のバランスを論じることになり、薬物療法(または全診療)に関わる費用と介入に伴う臨床成果(安全性をも含む)を比べることになる[10]。本研究では、公的医療保険の投入費用あたりの心イベント回数を、集団間で比較するというやや特異な分析となったが、IFX 投与の優れた社会経済性を示唆する結果となった。すなわち、若干小さい医療費に対して集団の効果(安全性)が改善し、結果として経済パフォーマンスが優れる傾向にあり、費用効果平面では「優位」に近い位置づけであった。今後は、薬物療法の費用に着目した増分費用効果比(ICER)などを標榜した研究も期待される。

## E. 結論

観察期間が最長 5 年程度のなか、川崎病急性期の初回 IVIG 不応例において、イベントの発生数および入院中の医療費がともに、2nd line 以降の IFX 投与群では優位な傾向が認められたが、統計学的な有意差は示されず、頑健性のある結論には至らなかった。なお、費用対効果の分析は、IFX 投与群の優位性が期待される結果であった。今後、本報告で得られた知見を踏まえつつ、さらなる精緻な解析を進めていく予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 田倉智之. 費用対効果評価の制度化の意義. 公衆衛生 2020;84(2):82-87

### 2. 学会発表

- 1) 堀内清華, 他. 川崎病の治療薬の費用対効果. 医療価値評価の胎動プログラム 2019: シンポジウム. 東京. 2020.03.21(順延)

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許情報

無し。

### 2. 実用新案登録

無し。

### 3. その他

無し。

## 「参考文献」

- 1) 川崎病全国調査担当グループ. 第 24 回 川崎病全国調査成績. 2017;7.<http://www.kawasaki-disease.net/kawasakidata/>
- 2) Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. Lancet 2012;379:1613–20. doi:10.1016/S0140
- 3) Hashino K, Ishii M, Iemura M, et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. Pediatr Int 2001;43:211–7. doi:10.1046/j.1442-200x.2001.01373.x
- 4) Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, et al. Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. J Pediatr 2018;195:115-120.e3. doi:10.1016/J.JPEDS.2017.10.013
- 5) Patel RM, Shulman ST. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. J Clin Pharm Ther 2015;40:620–5. doi:10.1111/jcpt.12334
- 6) Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a

retrospective study. *J Pediatr* 2011;158(4):644-649.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.012. Epub 2010 Dec 3.

- 7) Mori M, Hara T, Kikuchi M, et al. Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Sci Rep* 2018;8:1994. doi:10.1038/s41598-017-18387-7
- 8) Youn Y, Kim J, Hong YM, et al. Infliximab as the First Retreatment in Patients with Kawasaki Disease Resistant to Initial Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:457–9. doi:10.1097/INF.0000000000001039
- 9) Nagatomo Y, Muneuchi J, Nakashima Y, et al. Effective infliximab therapy for the early regression of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2018;271:317–21. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.062
- 10) 田倉智之. 費用対効果評価の制度化の意義. *公衆衛生* 2020;84(2):82-87

