

## 小児治療の医療経済的な価値評価に関する研究

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

本研究は、小児医療の社会経済的な価値評価の手法の開発とその検証を目的として、川崎病に対する薬物療法の費用対効果の評価手法の検討や実証、およびその成果の判断基準にもなる小児期に対する社会資源の投下（医療費）に関わる国民の支払意思額（WTP）調査から構成した。

費用対効果分析は、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インフリキシマブ（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年間の累積医療費を、従来の IVIG およびその他の治療薬と比較する手法で実施した。傾向スコア法（PS）で両群の背景を揃えた結果、入院総費用（1 万 US ドル）当たりの心合併症イベントの総数は、IFX 投与群が 1.04 回、非投与群が 1.38 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（ $p=0.006$ ）。なお、本課題は平行して多施設の臨床研究も推進中である。

本研究は、小児医療に対する支払意思額をサロゲート指標に、小児期への社会資本、特に医療資源（医療費用の水準）を手厚くすることの妥当性について、1,500 人を対象に定量的に整理を試みた。1Qaly 獲得の治療介入について家計負担の費用（限界支払意思額）を集約した結果、小児期は、年間1万円の負担増がもっとも多かった（20.5%）。一方、高齢期の場合、年間1万円の負担増が多い（16.1%）ものの1千円の負担増との差が小さかった。小児医療に対する支払意思額を目的変数に、幾つかの影響因子について多変量解析を行ったところ、年齢や性別、年収は、統計学的有意に寄与することが理解された。

なお、小児医療の医療経済性の評価は、世代間における医療資源配分の濃淡を論じるのではなく、国民のコンセンサスに基づき、必要十分な医療関連の財源・資源の確保を進めるための検討が適切であり、世代に関わらず必要な医療を公平に受けられる環境整備を念頭におくことが重要と考えられる。我が国の関連制度も、このような理念で発展してきたと推察される。

### 研究協力者：

堀内清華（東京大学医療経済政策学 特任研究員）

### A. 研究目的

小児慢性医療は、社会的な使命の比較的高い公益的な領域であることは論を待たないものの、昨今の社会情勢などから、医療制度を取り巻く実体経済などの影響も受けるため、将来にわたって持続的な提供体制の検討には、各種の診療などの医療経済性も論じる必要があると考えられる。

以上を踏まえ、本研究は、小児医療の社会経済的な価値評価の手法の開発とその検証を目的として、

川崎病に対する薬物療法の費用対効果の評価手法の検討や実証、およびその成果の判断基準にもなる小児期に対する社会資源の投下（医療費）に関わる国民の支払意思額（WTP）調査から構成した。

### B. 研究方法

本研究は、小児医療の費用対効果分析の研究と小児医療に対する支払意思額の研究の2テーマを対象とした。

(1) 小児医療の費用対効果分析の研究

本テーマは、川崎病に対する薬物療法の費用対効

果分析を課題とした。本課題は、医療ビッグデータを応用したデータサイエンス研究と実地の臨床研究（前向きコホート）を連携し、研究デザイン上の相互の制限を補い、評価精度や検証内容の向上を図った。

本課題においては、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インフリキシマブ (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、IVIG および他の治療薬と比較する費用対効果評価 (観察期間:12-60 月間) を実施した。

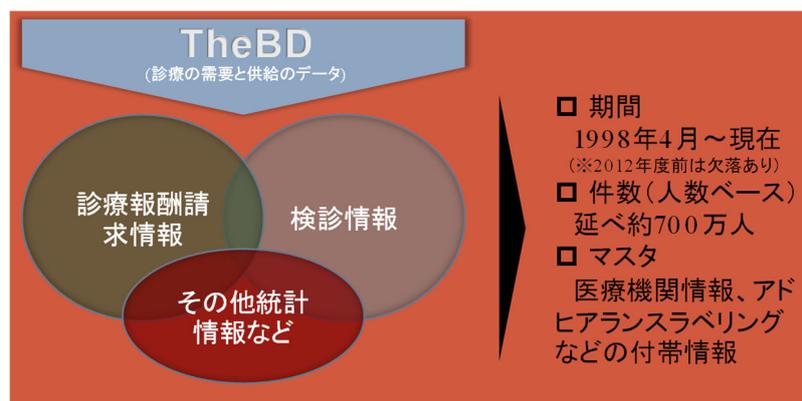
データサイエンス研究は、後ろ向きのコホート研究のデザインで実施した (多施設、対照群あり、縦断研究)。利用したデータソースは、日本全国の保険者 (企業などの健康保険組合) から収集された医療経済ビッグデータ (TheBD) を選択した (東京大学附属病院の倫理委員会にて包括承認:2018167NI)。データは継続に集積を実施した。また、本研究の立場は、社会的な観点 (公的な保険者の立場) とした (図1)。

費用の水準の是非を論じるために、研究の具現性などの面から消去法的に、他世代との相対比較を行うアプローチを採用した。

以上から、結果の解釈においては、概ね医療費用の基準となっている他世代の結果をベースに、相対的にさらに医療費用を手厚くする意義を論じるのを基本姿勢とすることが、考察などの咀嚼を進めるうえで重要である。将来的にも、採用した手法の短所などに配慮しつつ、データの精査を進める予定である。

支払意思額調査は、高齢期医療と比較した小児期医療に対する国民の医療経済的な価値観 (コンセンサス) を、コンジョイント分析で整理を行った。支払意思額の評価の単位は、健康関連 QOL と生存年数によって算定される質的調整生存年 (QALY:1年間の完全健康を1とする) とした (図 2)。

図 1. ビッグデータの概要 (TheBD)



臨床研究のデザインは、前向きコホート研究 (多施設の観察研究) とした。本研究は、効果指標に IFX の介入による心合併症予防および患者効用 (健康関連 QOL)、費用指標に公的な診療報酬請求を設定して、インフリキシマブ以外の薬剤に対する増分費用効果比 (ICER) を算定する (表 1)。参加施設は、約 7 医療機関となっている (2022 年 3 月現在)。

## (2) 小児医療に対する支払意思額の研究

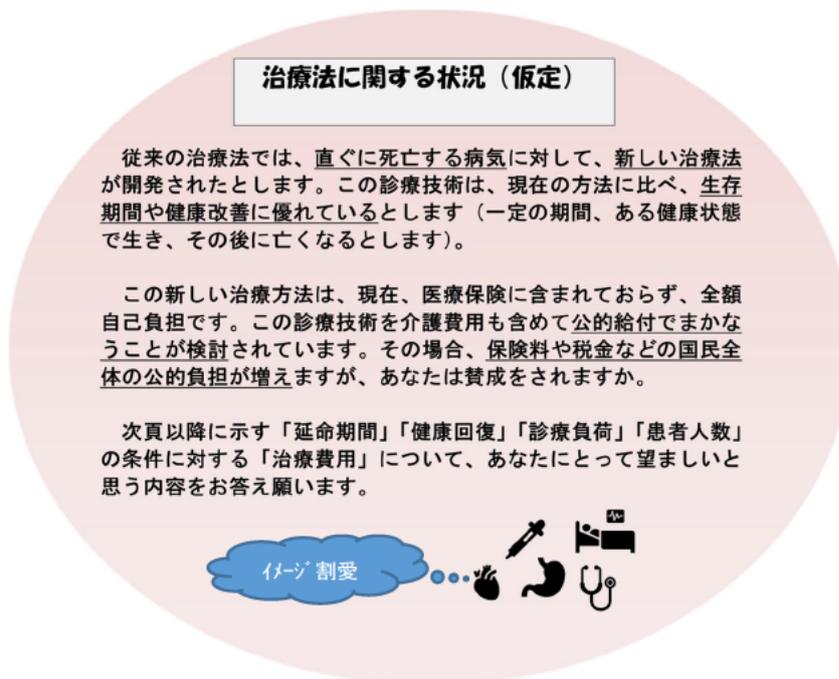
本研究は、小児医療に対する支払意思額をサロゲート指標に、小児期への社会資本、特に医療資源 (医療費用の水準) を手厚くすることの妥当性について定量的に整理を試みた。すなわち、小児期の医療

本テーマは、小児期 (15 歳以下)、壮年期、高齢期 (66 歳以上) 別に、ランダム効用モデルによる条件付ロジットで限界支払意思額 (効用関数、部分効用値や全体効用値など) を算出した。要素構成は、4 属性 / 5 水準として、直交配列によりプロフィールを作成した。調査回答は、3~5 択方法で 1 人に 9~12 プロフィールを尋ねる方式とした。

表 1. 臨床研究（観察研究）の概要

曝露群	川崎病急性期治療において、初回治療以降にIFXを使用
非曝露群（対照群）	川崎病急性期治療において、初回治療以降にIFX以外の治療を実施（免疫グロブリン、ステロイド、免疫抑制剤、血漿交換、ウリナスタチン）
評価項目	<p><b>主要評価項目：費用対効果</b> 川崎病初回治療不応例に対する、急性期のIFXの使用の有無による登録後1年間の1 QALY増加当たりの費用増加分（増分費用効果比：ICER）を比較する。</p> <p><b>副次的評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>川崎病心合併症発症率・残存率</li> <li>急性期治療期間</li> <li>急性期発熱期間</li> <li>治療による副反応の発生率</li> </ul>
目標症例数	400例（IFX 80例、non-IFX 320例） 探索研究である本研究では、施設の診療実績を基本とする。過去の統計資料を参考にすると、見込数は約400例となる。これはICERの解析において、概ね評価に耐えうる規模と推察される

図 2. 支払意思額の回答の位置付け



調査手法は、インターネット調査とした。調査地域は、日本全国とした。対象集団は、20歳から65歳の男女（勤労者・世帯を中心）とした。調査設問は、回答者の属性から支払意思額に関わる20問程度とした。目標サンプル数は、1,500人とした。調査は、2020年12月－2021年3月とした（本報告で活用）。

### C. 研究結果

本研究によって、次の内容が明らかとなった。

#### (1) 小児医療の費用対効果分析の研究

データサイエンス研究の結果、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、206例であった。両群(IFX対非IFX)の男性比が64.0%対65.1% ( $p=0.917$ )、年齢が $3.0 \pm 1.6$ 歳対 $2.5 \pm 1.9$ 歳 ( $p=0.213$ )となった。不全型は、4.0%対5.3% ( $p=0.776$ )であった。以上より、性別と初発時の年齢などは、両群で差は認めなかった。

費用対効果分析は、傾向スコア法で両群の背景を揃えた結果、入院総費用(1万USドル)当たりの心合併症イベント総数は、IFX投与群が1.04回、非投与群が1.38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( $p=0.006$ ) (図3と図4)。

図3. 費用対効果分析における評価デザイン

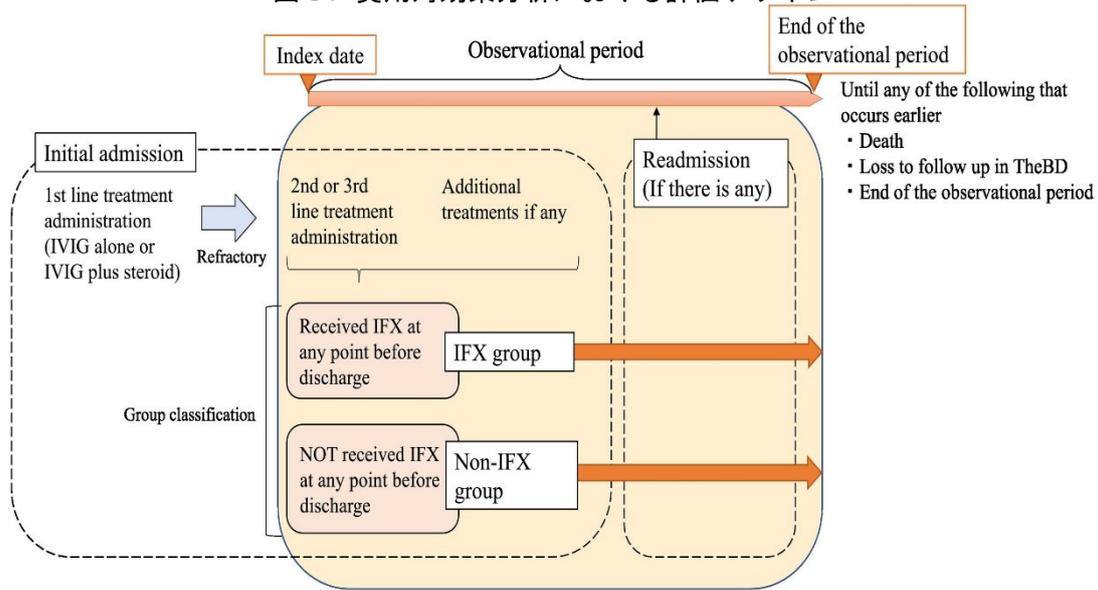
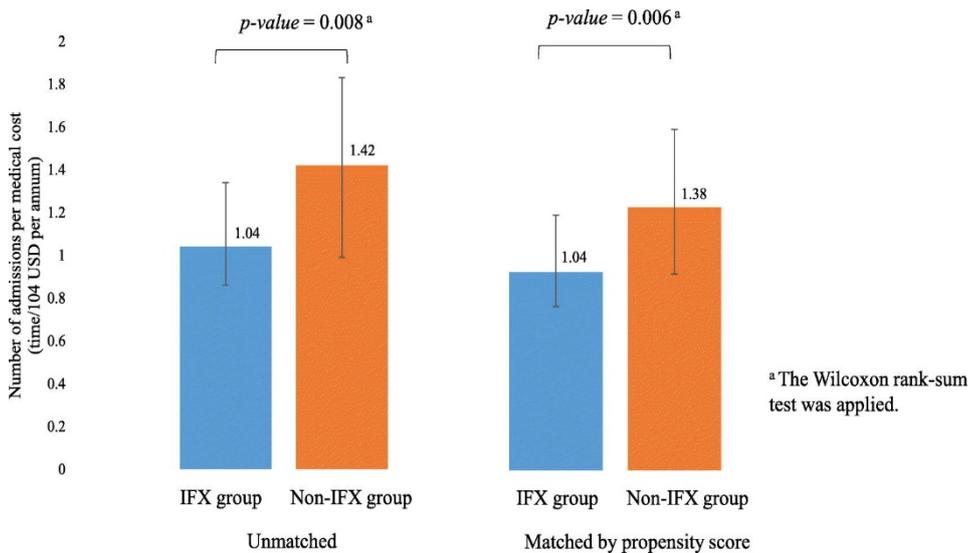


図4. 費用対効果分析の主な結果 (右図：傾向スコアで背景調整後)



(2) 小児医療に対する支払意思額の研究

回答者 1,500 名のうち、男性比は 49.9%、平均年齢は 44.1 歳 (最小:20.0 歳、最大:65.0 歳)であった。地域別は、大阪府在住が 10.3%と最も多かった。家族構成は、配偶者ありが 62.2%、子供同居が 40.8%、親同居が 33.7%であった。現在の加療中の割合は 21.7%で、1年間の受診回数は平均 6.5%、過去の 10 年間の入院治療の経験は 29.7% (平均在院日数: 23.4 日)であった。

主な職業は、給与所得者が 41.2%と最も多かった。個人の現在年収については、250 万円未満が 26.5%、250 万円～499 万円が 25.3%、500 万円～749 万円が 10.2%、750 万円～999 万円が 5.5%となった。

1QALY 獲得の治療介入について家計負担の費用 (限界支払意思額:支払カード方式)を集約した結果、「年齢0歳～15歳(わが国の未来を担う子供たち)」は、年間1万円の負担増がもっとも多く(20.5%)、負担増に非賛成が 28.3%であった(図5)。一方、「年齢65歳～(わが国の発展に貢献してきた方々)」の場合、年間1万円の負担増がもっとも多い(16.1%)ものの年間1千円の負担増との差が小さく、負担増に非

賛成が 37.6%であった。

図 5. 支払意思額の分布構造（小児期と高齢期別に）

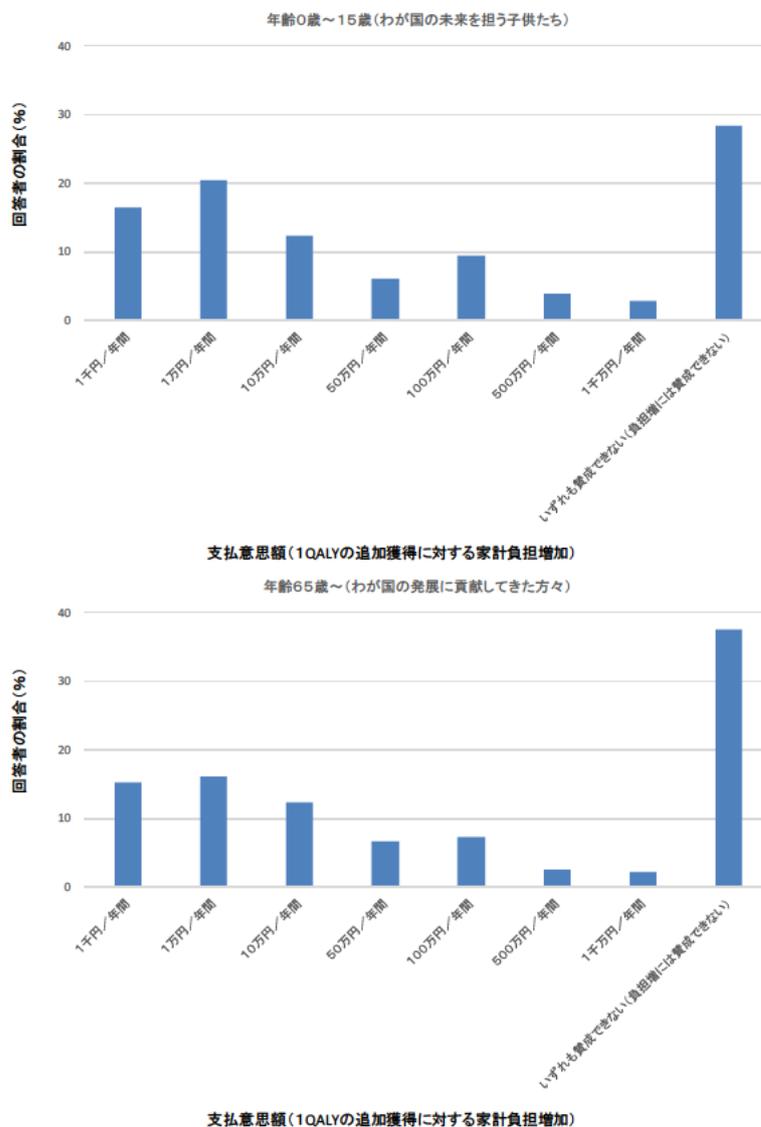


表 2. 支払意思額に影響を及ぼす因子の整理（多変量解析）

重回帰式 項目	標準偏回帰係数	F値	p値	偏回帰係数の95%信頼区間		VIF
				下限値	上限値	
性別(ダミー)	-0.135	27.839	0.000	-0.725	-0.332	1.03
年齢	0.109	17.686	0.000	0.009	0.025	1.06
持病有無(ダミー)	-0.042	2.561	0.110	-0.402	0.041	1.07
年収	-0.150	34.040	0.000	-0.152	-0.076	1.04
定数項		71.216	0.000	2.201	3.534	

なお、モデル精度

p < 0.01

国

幾つかの影響因子について多変量解析を行ったところ、年齢(単位:歳)や性別(男性:1)、年収(区分:250万円)は、統計学的有意に寄与することが理解された(表2)。なお、年収の因子は、支払意思額とマイナス関係になった。

の医療需要の中心となる他世代)と考えられるその医療費用の水準よりも、小児医療の医療費用をさらに手厚くするのを検討することは、社会経済的に意義があると示唆された。

## D. 考察

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15,000人ほどが発症しており近年増加傾向である。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。

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、冠動脈拡大発生率の低下についても示唆されている。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。

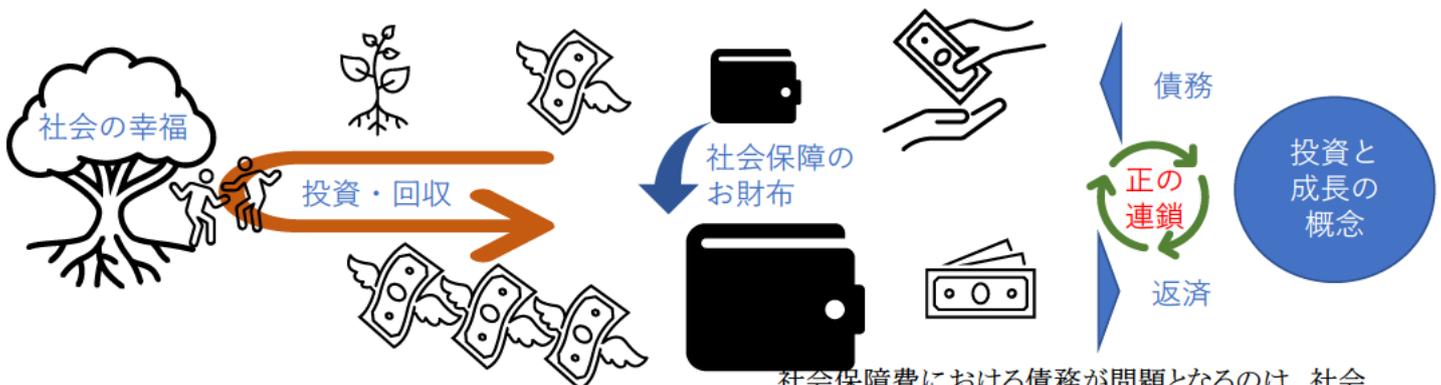
本研究の結果は、これらの臨床実態と傾向が同じであるうえ、それらを踏まえて、IFXの適正投与の医療経済的な有用性を明かにした。本研究によるこれらの成果は、小児医療の社会経済的な価値の一端を明かにすることへ貢献すると考えられる。なお、データサイエンス研究の各種制限は、本研究の一環で推進中の臨床研究によって、今後、補完・検証がなされる予定である。

このような背景を踏まえ、小児医療の医療経済性の評価は、世代間における医療資源配分の濃淡を論じるのではなく、国民のコンセンサスに基づき、必要十分な医療関連の財源・資源の確保を進めるための検討が適切であり、世代に関わらず必要な医療を公平に受けられる環境整備を念頭におくことが重要と考えられる。我が国の関連制度も、このような理念で発展してきたと推察される。

本研究の成果は、このような議論に対するきっかけ(気づき)を与えることも期待される。一方で、受益と負担のあり方を論じる場合に基礎的な要因と見なされる所得の因子が、小児期の医療に対する支払意思額とマイナス関係になっていた。この点については、先行研究の内容なども考慮しつつ、さらに多変量な解析と解釈が望まれる。

わが国の社会保障制度は、恒常的に支出が収入を上回る状況が長らく続いており、国債が財政に占める割合も大きい構造となっている。一般に、お金を借りて新たな成長分野に投資を行い、事業の付加価値が拡大されるのであれば、債務はバランスシートのうえでマイナスの取り扱いにはならない。

図6. 債務の考え方と医療への投資の位置付け



小児慢性疾患に対する支払意思額(WTP)の研究報告は、世界的にみても多くはないものの、社会資源、特に医療資源の配分の適正化については、近年のユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)などへの関心の高まりとともに、世界的にも議論が進みつつあるテーマである。一方で、制度の歴史的背景や国民性などの影響を受けるうえ、高度に政治的で定量化にも制約があるため、その判断基準や手法の検証、コンセンサスの醸成は難しい面もある。

社会保障費における債務が問題となるのは、社会的な付加価値の拡大を期待(リターン)できる、「投資」と見なすことができるのか不明確な点にあると推察される。

ただし、小児医療の領域は、将来の労働生産人口となる集団を対象にするため、比較的、前述のような視点に依った「投資・回収」の議論を行いやすいと考えられる(図6)。なお、高齢者医療においても、新たな医療イノベーションの創出、万人にやさしい社会モデルの構築等の過程で、社会経済的な付加価値化

も議論できる。今後、我が国において医療ニーズにそくした安定供給を堅持するためにも、マクロの社会経済的な価値評価の進展が望まれる。

## E. 結論

観察期間が最長 5 年程度のなかで、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。その結果、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となった。今後、本報告で得られた知見を踏まえつつ、さらに精緻な解析を進めていく予定である。

本研究は、小児医療に対する支払意思額をサロゲート指標に、小児期への社会資本、特に医療資源(医療費用の水準)を手厚くすることの妥当性について定量的に整理を試みた。その結果、現在の我が国の医療費用の平均レベルに対してさらに手厚くすることが妥当であると示唆された。今後は、採用した分析手法の短所などに配慮しつつ、データの精査を進める予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tomoyuki Takura, Sayaka Horiuchi. Cost-effectiveness analysis of infliximab for the treatment of Kawasaki disease refractory to the initial treatment: A retrospective cohort study. *Journal of Cardiology*. 2022. In press.

### 2. 学会発表

1) Sayaka Horiuchi, Tomoyuki Takura, et al. Cost-effectiveness analysis of infliximab for Kawasaki disease refractory to the initial treatment. The 13th International Kawasaki Disease Symposium. Tokyo, Japan, 2021

2) 田倉智之: 先天代謝異常の診療を取り巻く医療経済の潮流, 第 62 回日本先天代謝異常学会; 会長企画講演, 名古屋, 2021

3) Tomoyuki Takura: Health economics of diagnosis of stable coronary artery disease; CVIT2020: Symposium 27, Tokyo, Japan, 2021

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許情報

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

