

## 【原著・臨床】

## 医療経済の観点からの市中肺炎の外来治療戦略

—Telithromycin をモデルとして—

小林 慎<sup>1)2)</sup>・朝野 和典<sup>3)</sup>・河野 茂<sup>4)</sup><sup>1)</sup>クレコリサーチアンドコンサルティング株式会社医療アセスメント研究部\*<sup>2)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科医療管理情報学<sup>3)</sup>大阪大学医学部附属病院感染制御部<sup>4)</sup>長崎大学大学院新興感染症病態制御学系専攻感染分子病態学講座

(平成 16 年 2 月 9 日受付・平成 16 年 2 月 27 日受理)

耐性菌の集積を抑制するためにも市中肺炎の外来治療には多様な抗菌薬選択を行うことが望ましい。2003 年 12 月に新規ケトライド系抗菌薬である telithromycin (TEL) が発売され、抗菌薬選択の多様性が広がった。そこで、市中肺炎患者に対する外来治療モデルを構築し、その外来治療戦略についてケトライド系抗菌薬である TEL をモデルとして医療経済的な観点から検討を行った。モデルには、levofloxacin を比較対照とした二重盲検比較試験であらかじめ規定した方法により前向きに収集されたデータや医師へのアンケート調査結果により推計されたデータをパラメータとして設定した。パラメータの基本値による基本分析のほか、さまざまな感度分析により各パラメータの影響度を検証した。TEL による 7 日間治療の期待医療費は 32,981 円となり、その内訳では検査費用がもっとも大きな割合を占めていた。使用したパラメータに対する感度分析の結果、確率パラメータでは、治療切り替え時入院率、初期治療抗菌薬治療率、初期治療抗菌薬脱落率の 3 つのパラメータの影響が大きいことが確認された。費用項目では初診時検査費、原疾患症状緩和薬剤費、初期治療抗菌薬薬剤費、再診時検査費の 4 つのパラメータの影響が大きいことが確認された。また初期治療抗菌薬投与期間の短縮による期待医療費の減少についても確認した。以上の検討から、市中肺炎治療においては、①抗菌薬の治療を短く、②かつ入院そのものをなるべく増やさず、③不必要な併用薬は避ける、という 3 点が医療経済的な面からは重要であることと思われた。

**Key words:** community-acquired pneumonia, telithromycin, pharmacoeconomics

肺炎は日本における死因の第 4 位であり、全死因の 8% を占める。なかでも市中肺炎は内科、救急外来でしばしば遭遇する疾患であるが、患者背景や感染症状の重症度によっては経口薬による外来治療が可能である。われわれは先に実施した市中肺炎の疾病負担分析のなかで、日本の肺炎治療の特徴を米国、英国と比較することにより示したが、その特徴は、①高い入院比率、②外来診療に対して高価な入院診療費、しかしながら③欧米と比較して安価な入院診療費の 3 つであった<sup>1)</sup>。さらに患者の生産損失をも考慮すれば、入院による医療経済および国民経済に与えるネガティブなインパクトは外来治療よりもはるかに大きくなる。そのため、外来肺炎診療の割合を増やすことにより、医療費および国民経済に与える負担を軽減することが期待できる。2000 年に発表された「成人市中肺炎診療の基本的考え方」においては、軽症あるいは中等症で脱水症状のない市中肺炎患者を外来治療のめやすとしているが、このガイドラインにしたがって診療したところ従来の患者の 70% が外来治療可能であったとの報告もある<sup>2)</sup>。

一方、市中肺炎治療においては、ペニシリン系あるいはセフェム系抗菌薬に耐性を示す PRSP (Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*) やマクロライド系抗菌薬に耐性を示す ERSP (Erythromycin resistant *S. pneumoniae*) などの耐性菌がきわめて重要かつ深刻な問題になっており、抗菌薬の選択においては、耐性菌の動向についても十分に考慮する必要がある。1999~2000 年に実施された PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) と呼ばれる世界規模での呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症の原因菌に関する疫学調査によれば、日本は他国と比較しても特に肺炎球菌の耐性化率が高く、PRSP が 44.5%、ERSP では 77.9% であった。さらに、中等度耐性を含めた耐性化率は、それぞれ 64.3% および 78.2% であった<sup>3)</sup>。これらの状況から、耐性肺炎球菌に対して有効性が期待できる抗菌薬は確実に減ってきており、実際に医療現場で用いられる経口抗菌薬としてガイドラインなどでは、高用量の levofloxacin (LVFX), gatifloxacin (GFLX), sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin

\*東京都渋谷区渋谷 2-12-15 日本薬学会長井記念館

(TFLX)などのニューキノロン系抗菌薬が推奨されている。しかし、韓国、香港などのアジア近隣諸国ではすでにキノロン系抗菌薬に対しても耐性を示す肺炎球菌が報告されており、将来日本でもキノロン耐性肺炎球菌が増加してくる可能性が危惧されている。このような状況のなかで、キノロン系抗菌薬の集中的使用による耐性菌の増加を抑制するために、多様な抗菌薬選択が求められている。

Telithromycin (TEL) は、アベンティス社により開発された世界初のケトライド系経口抗菌薬であり、市中肺炎において検出頻度の高い原因微生物である *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* などの一般細菌, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* などの非定型病原体にも抗菌力を有する。また、PRSPやERSPなどの耐性肺炎球菌に対しても抗菌活性を示すことを特徴としている。これらの特徴により、TELは肺炎球菌性肺炎を疑った場合の市中肺炎の外来治療に使用可能な抗菌薬のひとつと考えられる。そこで、TELをモデルとして、市中肺炎の外来治療プロセスの最適化のための条件を医療経済学的に検討した。

## I. 方法

### 1. 分析モデル

本分析では、市中肺炎患者をTELを用いて外来で治療した場合の、初診から治癒に至るまでの標準的な治療モデルを構築した (Fig. 1)。Fig. 1のフロー図では、時間経過とともに左側から右側に治療が進んでいく。右端にある三角形の印 (ターミナルノード) がフロー図上で

表現されるひとつのストーリーの終わりを示しており、各ストーリーのことをシナリオと呼ぶ。Fig. 1のフロー図には5つのシナリオがあり、たとえばいちばん上のターミナルノードは、「初期判定後も治療継続、最終効果判定時治癒」というシナリオの終わりを示している。各シナリオにはそのシナリオが実現した場合に発生する医療費が設定されている。これらのシナリオごとに設定される医療費を、各分岐ごとに設定される確率値によって左側に向かって加重平均していき、左端における医療費をその分析対象のプログラムの期待医療費として評価する。

Fig. 1に示された外来治療フローの内容は次のとおりである。まず外来治療可能な市中肺炎患者に対して、初期治療抗菌薬 (TEL) により肺炎治療が開始される。そして、市中肺炎ガイドラインにしたがい、初期治療抗菌薬の投与開始後3日目に初期治療効果判定を実施するものとした。その際に、初期治療抗菌薬の効果が不十分と判断された場合は、他の抗菌薬に変更するものとした。初期治療効果判定後も初期治療抗菌薬を継続投与した場合は、投与終了時に最終的な治療効果判定がなされ、治癒と判定された場合は、その時点で初期治療抗菌薬の投与を終了するものとした。ただし、臨床現場では治癒後も維持的に抗菌薬が投与されるケースがあるため、本モデルにおいても、ある確率で治癒後に抗菌薬が維持療法として投与されるものとした (ただし維持療法の有無はモデル図には示されておらず、期待値計算において反

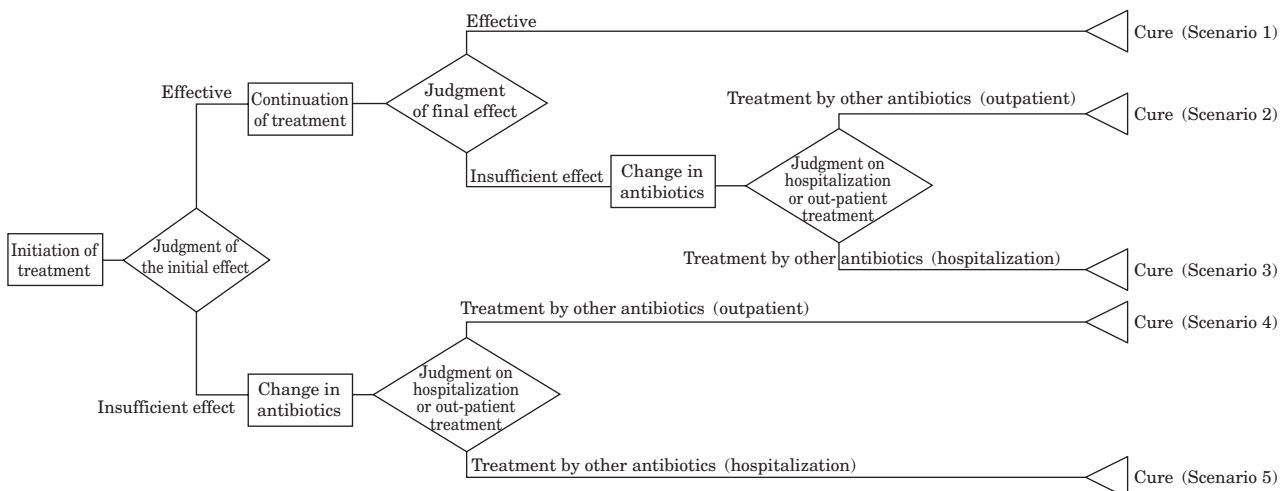


Fig. 1. Outpatient treatment model.

Scenario 5 shows a case in which the initial antibiotic drug was given for 3 days, but another antibiotic was introduced due to insufficient initial antibiotic effect. The patient was hospitalized instead of treated as an outpatient. In the telithromycin (TEL)-treated group, the medical cost in Scenario 5 is ¥252,563. Medical cost in Scenario 1 through Scenario 4 are ¥28,635, ¥35,996, ¥257,626 and ¥30,933 respectively. The expected medical cost is the values obtained by multiplying the medical cost for the Scenario by the probability produced in this Scenario and subjecting the result to weighted average calculation. The expected medical cost for 7 days of TEL treatment is calculated as follows:

$$(\text{¥}28,635 \times 0.95 + (\text{¥}35,996 \times 0.8 + \text{¥}257,626 \times 0.2) \times 0.05) \times 0.96 + (\text{¥}30,933 \times 0.8 + \text{¥}252,563 \times 0.2) \times 0.04 = \text{¥}32,981$$

映されている)。さらに、初期効果判定時、最終治療効果判定時に効果不十分な場合は治療が変更されるが、その際に一定の確率で入院治療に変更されるものとした。その際の入院期間は2週間、投薬期間は1週間とし、退院時には全員治癒するものと仮定した。

TELによる治療(以下、TEL治療)は300 mg錠を1回2錠1日1回投与(600 mg/日)するものとした。TEL治療はLVFXを対照とした二重盲検比較試験<sup>4)</sup>のプロトコール中に規定した7日間投与を基本投与スケジュールとしたが、投与期間を効能・効果に規定されている5日間に短縮した場合を感度分析として実施した。

本分析は支払い者(保険者+患者)の立場で実施し、患者1人あたり期待医療費により医療経済性の検討を行った。

治療モデルの構築およびシミュレーションはTreeage社のDATA Professionalにより実施した。

## 2. 使用データ

### 1) データソース

#### (1) 臨床試験結果および文献データ

TELの7日間治療における初期効果判定時脱落率、最終効果判定時治癒率、有害事象発生率、維持療法発生率などの確率データや有害事象や原疾患症状緩和のために使用された薬剤の情報はアベンティスファーマ株式会社から第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>4)</sup>の解析結果の提供を受けて行った。その際、医療実態に近いと考えられるFAS(Full Analysis Set: 市中肺炎の対象疾患基準を満たし、治験薬を1回以上服薬し、効果判定が下されている集団)での解析結果(TEL群126例)を使用した。本分析モデルに設定したTELの初期効果判定時脱落率(不変または悪化による中止例の比率)は4%であり、この中止例を除いたTELの最終治療効果判定時の治癒率は95.0%と算出された。

TELの5日間治療の最終効果判定時治癒率は、同様にアベンティスファーマ株式会社から提供された市中肺炎を含む呼吸器感染症を対象としてTEL5日間投与により実施した臨床試験<sup>9)</sup>のFASでの解析結果のうち、市中肺炎患者のデータのみを用いた。なお、TEL5日間投与については最終効果判定時治癒率以外については情報が得られていないことから、それ以外のパラメータはTELの市中肺炎における二重盲検比較試験<sup>4)</sup>での結果を代用した。

#### (2) 臨床医に対するアンケート調査

通常の中肺炎診療で実施される検査の種類や内容、投薬の種類などは、試験実施計画書で厳しく規定された臨床試験から求めることは適当ではないと考えられる。そこで、臨床試験から得られた結果では逆にバイアスがかかってしまうと考えられるもの、あるいはそもそも臨床試験からは入手できないものについては、全国の臨床医に対して市中肺炎の検査と治療に関するアンケート調

査を実施し、それらを求めることとした。アンケートは、TELとLVFXの比較試験に参加した治験施設に131通発送し、84通の回答を得た(回収率64%)。その集計結果から初診時、初期効果判定時および最終効果判定時における検査内容、治療変更する場合の切替え抗菌薬の種類とその投与量、治療変更時に外来治療から入院治療への移行率などを求め、それらを分析モデルに適用した。

### 2) パラメータ

#### (1) 薬剤費

TEL治療は300 mg錠を1回2錠1日1回投与(600 mg/日)するものとし、用法・用量は治療中に変更しないものとした。TELの300 mg錠は2003年12月12日に薬価収載された249.2円を用いた。TELは1日1回2錠投与が想定される投与スケジュールであるため、1日あたりの薬価は498.4円となる。

#### (2) 外来・入院費用、検査費用

外来・入院費用および検査費用は院内処方を採用している200床以上の病院を想定し、2003年4月の診療報酬点数にしたがい、各費用を設定した。外来にかかわる医療費は初診料(2,500円)、外来診療料(680円)、処方料(420円)、調剤料(90円)、調剤技術基本料(80円)により計算を行った。入院1日あたりの医療費は、入院基本料3(9,390円)、初期加算(4,520円)、および調剤料(70円)の合計で13,980円とした。

初診時、初期効果判定時、最終効果判定時に実施される検査内容は、臨床医へのアンケート結果から多くの医療機関で実施されていると回答された検査項目(胸部X線、細菌培養同定検査、血液学的検査、生化学検査、CRP)を抽出し、2003年4月の診療報酬によりその費用を求めた。初診時はこれらのすべてが実施され、再診時には胸部X線、血液学的検査、CRPの3種類が実施されるものと扱い、初診時検査費用を10,780円、初期効果判定時および最終効果判定時の検査費用を1,880円とした。なお、検査内容は外来時、入院時ともに同じであると考えた。

#### (3) その他の薬剤費

初期効果判定時、最終効果判定時において初期治療抗菌薬が効果不十分であった場合の切り替え抗菌薬の処方内容については、臨床医へのアンケート調査結果にもとづいて設定した。TELは耐性肺炎球菌や非定型病原菌をもカバーする抗菌スペクトルを有していることから、アンケート調査結果で得られた回答内容にもとづき、ニューキノロン系経口抗菌薬で治療を開始し、効果不十分であった場合の切り替え薬として回答された薬剤の費用を、そのまま外来治療を継続する場合、入院へ変更する場合のそれぞれについて本モデルにあてはめた。

治癒後も維持的に投与される抗菌薬の費用(維持療法薬剤費)については、市中肺炎を対象としたTELの二重盲検比較試験<sup>4)</sup>において、最終効果判定時に有効であ

Table 1. Parameters

	Value	Range (d)	
		low	high
Probability			
Dropout at judgment of the initial effect (a)	0.04	0.002	0.078
Cure at judgment of 7-day treatment effect (a)	0.95	0.907	0.993
Cure at judgment of 5-day treatment effect (b)	0.903	0.795	1
Transition of hospitalization at changing of treatment (c)	0.2	0	0.452
Incidence of adverse events for which symptomatic therapy is available (a)	0.103	0.05	0.156
Incidence of maintenance therapy (a)	0.053	0.007	0.098
Cost			
Drug cost of telithromycin (300 mg/T)	249.2		
Cost of examination at initial diagnosis (/time) (c)	10,780	5,390	16,170
Cost of examination at judgment of initial effect (/time) (c)	1,880	940	2,820
Cost of examination at judgment of the effect (/time) (c)	1,880	940	2,820
Cost of changing antibiotics (change to hospitalization) (/7 days) (c)	23,407	11,703.5	35,110.5
Cost of changing antibiotics (change to outpatient basis) (/7 days) (c)	2,663	1,331.5	3,994.5
Cost of drugs for treating adverse events (number of persons) (a)	403	201.5	604.5
Cost of drugs for alleviating underlying disease (number of persons) (a)	4,843	2,421.5	7,264.5
Cost of drugs for maintenance therapy (number of persons) (a)	4,744	2,372	7,116

(a) Estimation based on double-blind comparative study in community-acquired pneumonia with telithromycin and levofloxacin

(b) Estimation based on comparative study in respiratory infection in general, including community-acquired pneumonia with telithromycin

(c) Estimation based on results of questionnaires

(d) Range for probability and cost are 95% confidence intervals and  $\pm 50\%$  values, respectively

るにもかかわらずその後も抗菌薬が投与されている症例について薬剤処方内容をまとめ、薬剤費を推計した。有害事象および原疾患症状緩和に対する薬剤費についても同様に、TELの二重盲検比較試験<sup>4)</sup>の結果から推計した。

分析に使用したパラメータの一覧をTable 1に示す。

### 3. 分析方法

#### 1) 基本分析

本分析では基本分析として、Fig. 1の治療フローによって計算されるTEL治療による患者1人あたりの期待医療費とその内訳を求めた。

#### 2) 感度分析 (パラメータの影響度分析)

期待医療費は、Fig. 1の治療フロー図に設定した多くのパラメータ(確率値および医療費)を用いて算出しているが、各パラメータが期待医療費に与える影響度はそれぞれ異なる。影響度の大きいパラメータが識別されれば、そのパラメータに対して重点的に対策を検討することが、効率的な市中肺炎の外来治療戦略の検討につながると考えられる。本分析で使用したパラメータはTELの二重盲検比較試験や文献データ、臨床医へのアンケート結果などさまざまな情報源からの推計値からなるが、これらの推計値はそれぞれが不確実性を伴っている。こ

れらの不確実性の影響を検証するために本分析のようなモデル分析では、臨床試験結果の解析において通常用いられる統計的検定ではなく、パラメータを一定の範囲で変動させた場合の結果の変動を検証する感度分析という手法が用いられる<sup>6)</sup>。本分析では、確率データを、95%信頼区間の上限値・下限値の範囲、費用データを基本値の50%増減値の範囲でそれぞれ変動させた場合の一元感度分析を実施し、期待医療費の変化をトルネードダイアグラム<sup>7)</sup>により示した。トルネードダイアグラムとは、複数のパラメータを下限値、上限値の範囲で変化させた場合の期待医療費の変化を1つの図に示したものであり、バーの長さが長いほど、パラメータの変化に対する期待医療費の変化が大きい、つまり医療費に与える影響が大きいと考えることができる。ただし、本分析は市中肺炎の外来治療における検討であるため、入院治療にかかわるパラメータは感度分析の対象に含めなかった。

さらに初期投与抗菌薬であるTELの投与期間が短くなった場合の期待医療費の変化についても検証した。TELの市中肺炎を対象とした二重盲検比較試験では、LVFXを比較対照として両剤ともに7日間投与により、TELのLVFXに対する有効性の非劣性が検証された

が<sup>4)</sup>、さらに、TEL についての市中肺炎を含めた呼吸器感染症全般に対する検討では、5日間投与でも7日間投与と同程度の有効性であったことが示されている<sup>5)</sup>。そこでTELの投与期間を5日間に变化させた場合についても期待医療費を推計することを試みた。

### 3) Budget impact analysis

日本呼吸器学会で発表された市中肺炎ガイドラインでは、軽症および中等症で脱水症を伴わないものは、外来治療が推奨されている。TELのような耐性菌にも強い抗菌力を有し、対象とする呼吸器感染症の主要原因菌を網羅する抗菌薬の出現は、本来外来治療可能な場合であっても入院治療を行っていた患者について、積極的に外来治療の可能性を模索するきっかけとなる効果が期待される。そこで今回の分析結果を活用して、外来による市中肺炎の治療が浸透していった場合の全国規模での医療費節減効果を推計することを試みた。

## II. 分析結果

### 1. 基本分析

TEL治療(7日間)による市中肺炎患者1人あたりの期待医療費は32,981円となった。さらにTEL治療における期待医療費の内訳を検証したところ、もっとも大きな割合を占めたのが検査費用であり、全体の43.9%であった(Fig. 2)。

### 2. 感度分析

分析に使用した確率値を95%信頼区間の範囲で、費用は基本値の±50%の範囲でそれぞれ変動させた場合のTEL治療の期待医療費の変化をFigs. 3, 4のようなトルネードダイアグラムに示した。トルネードダイアグラムとは、各パラメータを下限値、上限値の範囲で変化させた場合の期待医療費の変化をグラフ化したものであり、バーの長さが長いほど、パラメータの変化に対する

期待医療費の変化が大きいの、つまり医療費に与える影響力が大きいと考えることができる。ただし確率値の変動範囲とした95%信頼区間と費用項目の変動範囲とした基本値の50%増減値とでは影響度が異なるため、それぞれに対する感度分析結果を分けて示した。

Fig. 3より確率値では、治療切り替え時入院率、初期治療抗菌薬治療率、初期治療抗菌薬脱落率の3つの影響力が大きいことが示された。同様にFig. 4より費用項目のなかでは初診時検査費、原疾患症状緩和薬剤費、初期治療抗菌薬薬剤費、再診時検査費の4つが期待医療費に与える影響が大きいことが示された。

抗菌薬投与期間に対する感度分析では、TEL投与期間が5日間になった場合の期待医療費は31,409円となり、TEL7日間治療の期待医療費(32,981円)よりも1,572円小さい結果となった。

### 3. Budget impact analysis

桑原らは呼吸器学会発表の市中肺炎治療ガイドラインにしたがった治療群(ガイドライン準拠群)と従来療法群の比較を行い、従来療法群では全例入院治療されていたが、ガイドライン準拠群では71%が外来管理可能であったと報告している<sup>2)</sup>。そこで、入院治療患者の70%が経口抗菌薬であるTELによって外来治療可能と仮定した場合の医療費に対する影響を推計した。

平成13年社会医療行為別調査報告では、肺炎の入院医療費は1件あたり288,057円とされており、これを肺炎患者1人あたりの入院医療費とすると、この患者がTELによって外来治療されたとすれば、患者1人あたり255,076円の医療費削減が期待できる。

現在、年間肺炎患者数109.8万人のうち70%が入院治療されており<sup>1)</sup>、そのうち70%が外来治療可能であるとすれば、入院治療から外来治療に移行可能な患者数

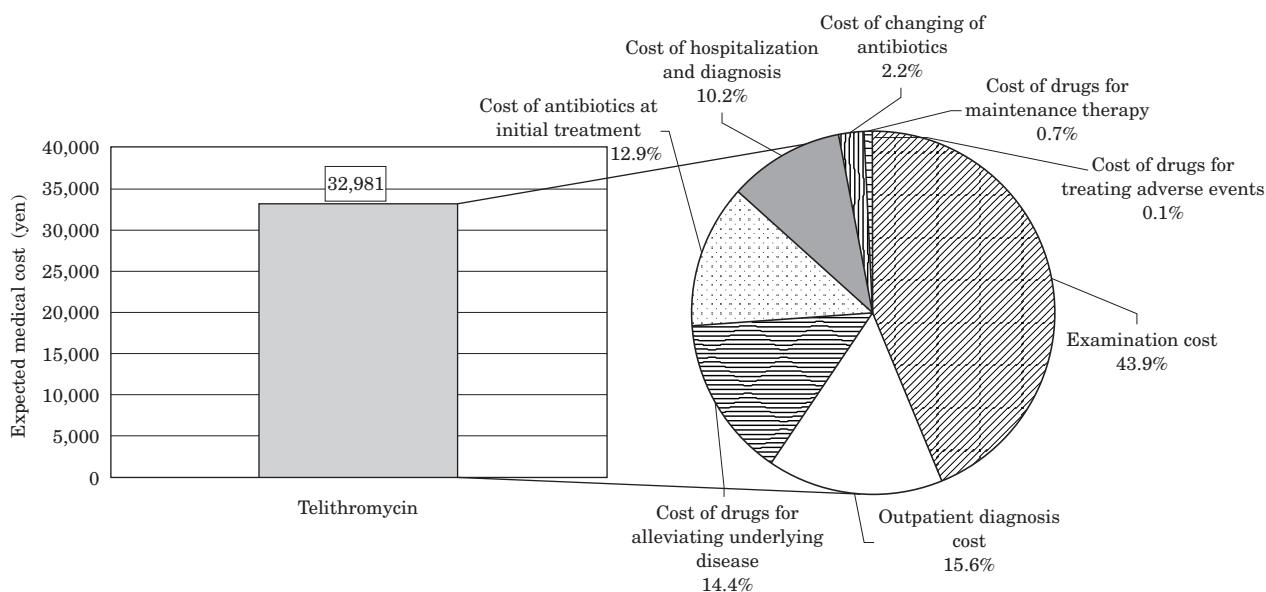


Fig. 2. Expected medical cost and detailed of expected medical cost of telithromycin treatment.

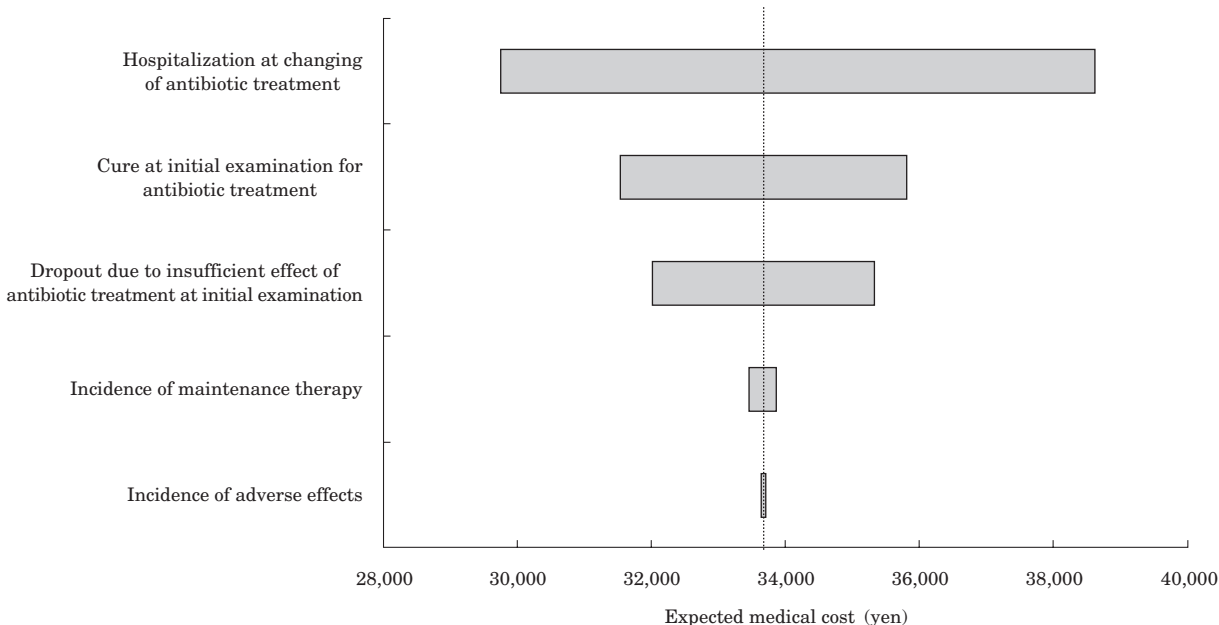


Fig. 3. Tornado diagram (Probability).

The dotted line represents the expected medical cost of telithromycin treatment (¥32,981). The length of the bar shows the variance in the expected medical cost when each probability is changed from the lower limit to the upper limit in 95% confidence interval. The longer the bar, the greater the effect of probability on expected medical cost.

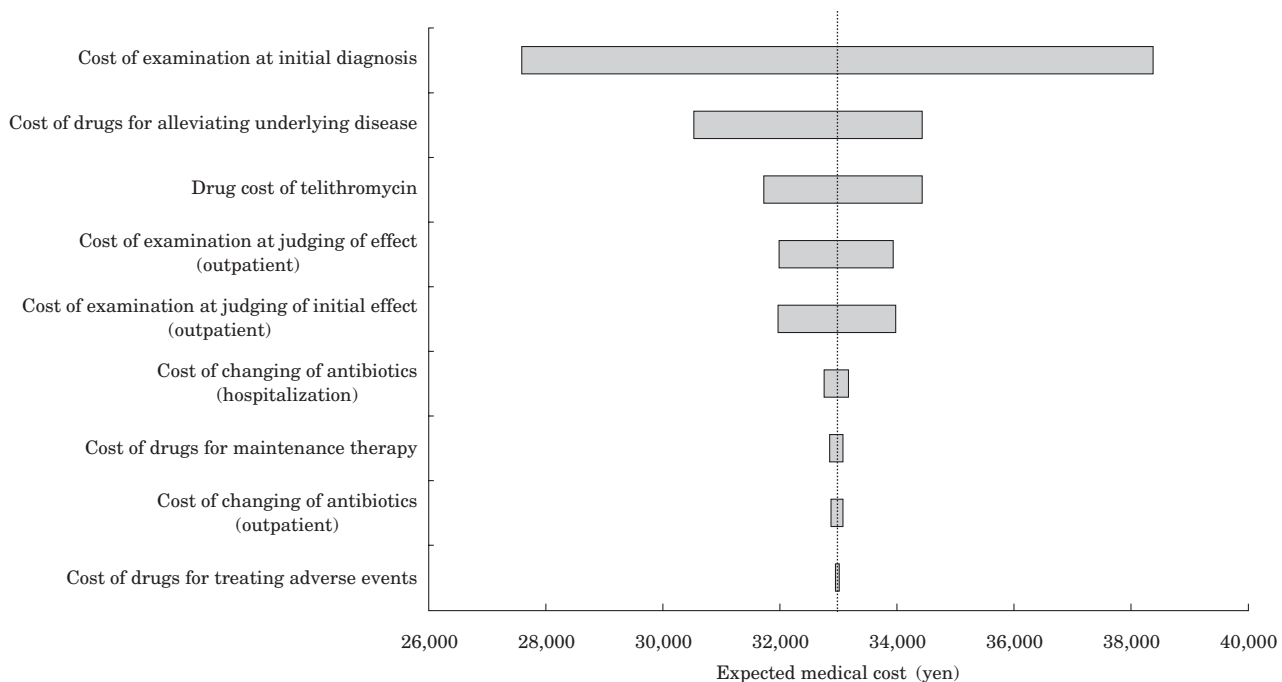


Fig. 4. Tornado diagram (Cost).

The dotted line represents the expected medical cost for telithromycin treatment (¥32,981). The length of the bar shows the variance in expected medical cost when each cost item is increased or decreased by 50% and changed from the lower limit to the upper limit. The longer the bar, the greater the effect of the cost item on expected medical cost.

は 538,020 人となる。この数字と外来移行による患者 1 人あたり医療費削減額 255,076 円より、外来治療可能な患者を外来治療に移行することの年間医療費削減効

果は、1,372 億円になると推計される (Tables 2, 3)。

### III. 考 察

肺炎は日本の死因の第 4 位であり、特に高齢者や基

Table 2. Parameters for calculating budget impact analysis

	Value
Annual number of patients with pneumonia (number of persons)	1,098,000
Hospitalization rate	0.7
Number of inpatients (number of persons)	768,600
Transition rate of hospitalization	0.7

Table 3. Budget impact analysis by telithromycin administration period

Case	Effect of reduction in annual medical costs
Telithromycin (7 days of treatment)	¥137,235,989,520
Telithromycin (5 days of treatment)	¥138,081,756,960

礎疾患のある患者にとっては、生死にかかわる重大な疾患のひとつである。医療費においても年間2,256億円もの医療費が肺炎治療に費やされていることが推計されるが<sup>2)</sup>、これは1998年の国民医療費29兆8千億円の0.8%にあたり、決して少ない数字ではない。また、平成10年版患者調査によれば肺炎患者の約70%が入院で治療されており、肺炎医療費の多くは入院治療のために費やされていることが推察される。2000年3月に日本呼吸器学会から発表された市中肺炎診療ガイドラインによれば、軽症および中等症の脱水症状のない肺炎患者では外来での治療管理が推奨されているが、肺炎の医療費からみると現実には外来治療管理可能な患者の多くが入院治療されていると考えられる。しかしながら、桑原によれば実際にガイドラインにしたがって診療した場合は、そうでない場合に比べて入院治療が70%減少することが期待できると述べられており<sup>2)</sup>、医療経済的な視点からは、市中肺炎の外来治療の比率を増やしていくことが重要な課題であると思われる。

その際の障害のひとつとして、市中の感染症といえども現有の多くの抗菌薬に耐性を示す耐性肺炎球菌の存在があげられる。外来治療を行う上では経口抗菌薬で治療することが多いので、その場合の抗菌薬に求められる特性としては、市中肺炎の原因菌全般を広く網羅し、耐性肺炎球菌に対しても抗菌力を有することが必須となる。現在、PRSPやERSPに対しても抗菌活性を保持している薬剤は限られてきており、経口抗菌薬では高用量のLVFX, GFLX, SPFX, TFLXなどのレスピラトリーキノロンと呼ばれるニューキノロン系抗菌薬のみが有効な薬剤としてガイドラインなどで推奨されている。しかし、ニューキノロン系抗菌薬に耐性を示す肺炎球菌が出現しはじめており、耐性肺炎球菌の増加を抑制するためには、抗菌薬の選択を多様にするのが望まれる。その

ひとつの解決策としてはペニシリン系抗菌薬の高用量投与であり、また新規抗菌薬のTELの肺炎球菌に対する使用である。

TELは1日1回投与が可能な経口抗菌薬であり、耐性肺炎球菌に対する治療効果が期待できる薬剤のひとつである。本分析では、実際の医療現場での状況により近いと考えられるFAS (Full Analysis Set: 市中肺炎の対象疾患基準を満たし、治験薬を1回以上服薬し、効果判定が下されている集団)での解析結果を使用した<sup>5)</sup>。TELは市中肺炎治療において有用な多剤耐性肺炎球菌の治療抗菌薬となる可能性があるが、同時に医療経済的にも大きな有用性があることが予想される。しかし外来治療プロセスそのものが最適化されていなければTELによる医療経済的な有用性を十分に享受することはできない。そこで本分析では、市中肺炎ガイドラインの推奨治療フローをもとに、外来で治療を開始する市中肺炎治療モデルを構築し、TELによる市中肺炎治療の医療経済性の検討を行ったが、ここではいくつかの論点に分けて考察を行いたい。

#### 1. 分析モデルの妥当性について

分析結果の考察を行う前に、まず本分析で用いた市中肺炎外来治療モデルの限界と妥当性について考察したい。本分析では市中肺炎の診療ガイドラインを参考に外来治療モデルを構築したが、モデル分析による医療経済性の評価では、実際の臨床現場で起こりうるすべての事柄を正確に反映することは、あきらめざるを得ない。たとえば、本モデルでは初期効果判定時に効果が認められなかった場合には、使用中の薬剤を中止し、別の薬剤に切り替える設定としたが、現実には使用中の薬剤を増量したり、あるいは他の抗菌薬と併用したりするケースがあると思われる。また検査についても、治癒した場合は患者が来院せず、その結果効果判定の検査が実施されないことも現実には起こりうる状況である。さらに臨床現場における耐性菌の増加についても考慮していない。本分析のようなモデル分析では、治療の流れを簡略化することが必要となり、その結果モデルには反映しきれない状況が発生することは避けえない。設定したパラメータの不確実性は感度分析により検証可能だが、モデル構造自体の検証は簡単ではない。また感度分析を実施するとしても、併用/増量の程度や症状が軽快した場合に患者が来院しなくなる確率、臨床現場で耐性菌が発生する確率などは、そもそも基本値として設定する値を得ることが難しく、本分析モデルではこれらを分析に含めることは行わなかった。しかし、今回の医療経済分析は、市中肺炎においては第Ⅲ相二重盲検比較試験のなかであらかじめ規定した方法により前向きに収集されたデータにもとづく国内初の医療経済分析であることから、すべての要因を網羅することができなかつたことはやむを得ないと考えられる。したがって、今回組み入れることができなかつた

った上述のような要因については、今後のさらなる検討課題となるが、本分析モデル自体の妥当性については、今回得られた結果（期待医療費）と公表されている医療費との比較を行うことで裏付けられることが可能であろう。構築した治療フローは、各群それぞれ以下の5つのシナリオによって構築されている。

- ① 初期判定後も治療継続，最終効果判定時治癒
- ② 初期判定後も治療継続，最終効果判定時無効，治療変更（外来治療）
- ③ 初期判定後も治療継続，最終効果判定時無効，治療変更（入院治療）
- ④ 初期判定時治療変更（外来）
- ⑤ 初期判定時治療変更（入院）

各シナリオの医療費はそれぞれ、①28,635円、②35,996円、③257,626円、④30,933円、⑤252,563円であるが、①、②、④のシナリオがすべて2万円から3万円台であるのに対して、入院治療が含まれる③、⑤のシナリオは20万円以上となっている。2003年4月診療報酬では一般病棟入院基本料（入院基本料3）は1日あたり9,390円であるが、14日以内の入院では1日あたり4,520円が加算されるため、これを加えた1日あたり入院料は13,910円となる。本分析で仮定した14日間入院の場合は、入院料だけで194,740円にもなる。また、本分析には含めなかったが、入院の場合には使用する薬剤量や検査などの回数も増加するため、総医療費はさらに大きなものになることは容易に想定される。平成13年社会医療行為別調査報告によれば、肺炎1件あたりの診療点数は入院、入院外でそれぞれ28,806点、1,940点であり、1点10円として医療費に換算すれば入院で約29万円、入院外で約2万円となる。これは本分析で仮定したシナリオと比較的近い数値となっており、シナリオごとの仮定はほぼ妥当なものと思われる。

## 2. 基本分析と感度分析について

次に分析結果について考察したい。まず期待医療費の内訳については、検査費が43.9%と大きな割合を占める結果となり、これはTEL薬剤費の3.4倍となっている。これは初診時検査の費用が10,780円と相対的に大きな値である上、初診時検査はすべての患者に発生するためであると思われる。

さらに各パラメータの期待医療費に与える影響度を検証するために、分析で用いたすべてのパラメータについて一定の幅で変化させた場合の期待医療費の変化をトルネードダイアグラムにより示した。トルネードダイアグラムのバーの長さは、そのパラメータが期待医療費に与える影響力を示しており、費用項目では初診時検査費、原疾患症状緩和薬剤費、初期治療抗菌薬薬剤費、再診時検査費（外来）の4つのパラメータが、確率値では、治療切り替え時入院率、初期治療抗菌薬治癒率、初期治療抗菌薬脱落率の3つが重要なパラメータであること

が識別された。

治療切り替え時の入院移行率が、確率パラメータでもっとも影響力の大きいパラメータとして識別されたが、これは入院移行率の上昇は、より大きな医療費負担が必要となる入院治療をダイレクトに増加させるためと考えられる。しかしその一方で治療切り替え時の入院移行率の幅は他のパラメータの幅に比べて大きく、これを無視することはできない。そこでこの幅をの大きさを0.1から0.3（設定値では0から0.452）まで小さくしてみたところ、バーの長さは初期治療抗菌薬治癒率と同程度になり、やはり入院移行率は影響力の大きいパラメータであると考えられた。次に重要な確率パラメータは治療効果判定時治癒率であるが、これは抗菌薬による市中肺炎治療においては、まず抗菌薬自体の有効性が重要であることが再確認される結果となっている。

本分析は、TELの臨床試験結果にもとづきモデルを構築したため、TELの投与期間は7日間と設定したが、適応上は市中肺炎に対し5日間治療が認められている。そこで本分析では初期治療抗菌薬の投与日数による分析も行った。TEL7日間治療とTEL5日間治療の期待医療費の差は、1,572円であり、投与日数が短くなれば期待医療費が小さくなる結果となり、これはより短い投与期間で同等の有効性が得られる場合には、医療経済的にcost effectiveであるというきわめて明瞭な結果であった。このことは、市中肺炎の治療においては、市中肺炎ガイドラインで推奨されている外来治療を試みることに加えて、抗菌薬の投与期間を不必要に長くならないように設計することが医療費軽減に寄与する要因となりうることを示すものであった。

## 3. Budget Impact Analysis について

前述のように、日本呼吸器学会で発表された市中肺炎ガイドラインでは、軽症および中等症で脱水症を伴わないものは外来治療が推奨されている。本分析では、桑原らの報告をもとに、外来治療可能な入院患者が外来治療に移行することの医療費削減効果を推計したところ、このことによる年間医療費削減効果は1,372億円にもなることが推計された。

このように入院治療の一部が外来治療に移行することによって約1,372億円もの医療費削減効果が生まれ、この差額を他の医療行為に再配分できる可能性が示唆された。また、患者1人あたりの医療費が減少することは患者の自己負担金額も減ることになる。入院治療から外来治療への移行による医療費削減は、新たに利用可能な財源を生み出し、同時に患者の負担も減少させるという2つの利点をもっている。

## 4. 総括

以上のように、外来で治療開始する市中肺炎治療にTELをモデルとして用いたときの医療経済性の検討により、市中肺炎治療において医療経済的な観点から重要



と思われる項目を検討してきた。その結果、検査費用、原疾患症状緩和薬剤費、初期治療抗菌薬薬剤費、再診時検査費、治療切り替え時入院率、初期治療抗菌薬治療率、初期治療抗菌薬脱落率の7種類の重要なパラメータが識別された。さらに抗菌薬投与期間の短縮化はダイレクトに期待医療費を減少させ、入院から外来への切り替えは大きな年間医療費削減効果があることが確認された。

初期治療抗菌薬薬剤費および初期治療抗菌薬治療率、初期治療抗菌薬脱落率の3つは使用する抗菌薬の性質によって決定されるが、その他の要因は市中肺炎治療に対する基本的なアプローチに強く影響される。市中肺炎ガイドラインで提唱されているように、外来治療可能な患者は外来治療を行い、不必要な薬剤投与はなるべく行わないという基本的な姿勢が、実は医療経済的な観点からも重要な要因であることが再確認された結果となった。

ここで重要と識別されたパラメータについては、パラメータに関する情報をさらに充実させ（エビデンスの集積）、次にパラメータの特性に応じて適正な対応方法を検討し、さらに検討された方針の認知を進めてゆくことが望まれる。たとえば初診時検査費は費用項目としてはもっとも影響力が大きいパラメータとして識別されたが、これは単純に検査費を減らすという視点ではなく、診療現場での検査の実情と検査方法自体のエビデンスをさらに集積し、検査内容の検討を慎重に行った上で、必要であればガイドラインに反映し、それに対する認知を高め施設間でのばらつきを小さくしていくというアプローチが有効であると思われる。

検査費以外では抗菌薬の効果もさることながら、①抗菌薬の治療を短く、②入院をなるべく増やさず、③不必要な併用薬は避ける、という3つの点が医療経済的な面から重要であることが認識された。特に①、③については、耐性菌増加を防ぐ意味においても、医学的な観点からも重要であると考えられる。しかし、臨床上一定の効果を維持できる範囲で、以上の3点を実現するためには、さらなるエビデンスの集積と詳細な検討により、より明確にガイドラインに判断基準を提示することが必要であると思われる。

本来疾患ガイドラインとはエビデンスの集大成ともいえる。わが国だけではなく、米国や英国のガイドライン<sup>8,9)</sup>においても、検査や治療などについてのそれぞれのテーマごとのガイドラインが、膨大なエビデンスの集積とそれらの緻密な検証により組み立てられているが、それらが実際に診療現場で活用された場合にどうなるか、来院から退院までの流れのなかでそれぞれがどのような位置づけにあり、相互にどのような関連があるかについては十分に検討されていないように思われる。本分析のようなモデル分析は、さまざまな設定によるアウトカムを定量的に検証することができるが、ガイドラインの検討の過程においても、この手法がもたらすメリットは大

きいと思われる。またモデルをエビデンス集積のための「箱」として使い、常に最新のエビデンスでアウトカムを検証できるようなくみも有用かもしれない。

本分析では医療費のみを対象とし、臨床上的効果や患者のアウトカムについては考慮しなかった。それは本分析の目的が医療費に影響力のある要因の検討であったためであるが、一般的に本分析のようなアプローチで医療経済的な検討をする際には、複数の治療プログラムの比較を費用対効果の観点から優劣判断することを目的として実施されることが多い。特に薬剤を分析対象とした分析は薬剤経済学（pharmacoeconomics）と呼ばれ、近年さかんに実施されており、いくつかの国においてはすでに公的な医療政策判断の材料として活用されている。たとえば英国のNICE（National Institute for Clinical Excellence）という公的機関では薬剤の費用対効果にもとづき国内の臨床医に対して使用の推薦を行っている。ここでひとつ注意したい点は、費用対効果というところから医療費が少なくなることだけがよいことのように考えられることが多いが、実は薬剤経済学を公的に活用している国においてそのような考え方にもとづいて意思決定をしている国は1つもないということである。これらの国々では、標準的に用いられている治療法に対して新規の治療法の方が費用が大きくなる場合でも、新規の治療法により得られる効果が費用に見合ったものであれば許容しようという考え方により意思決定がされている。たとえば英国のNICEの例では、健康な1年を余計に獲得するためにおおむね3万ポンド（1ポンド=190円として570万円）までは追加的な費用が許容されると考えられている<sup>10)</sup>。今後複数の治療プログラムを医療経済的な観点から比較検討していく際には、費用だけではなく効果についても考慮する必要があると思われるが、その際には費用が小さくなることだけを評価するのではなく、仮に費用が大きくなる場合でも追加的に得られる効果との相対的な評価を行うことが必要である。

ところで、われわれは日米欧における肺炎治療の比較を医療経済学的な観点から行い、日本の肺炎治療は、欧米に比べて入院の負担が大きいものの、医療費の絶対値の比較では必ずしも悪いものではないことを明らかにした<sup>1)</sup>。昨今の医療費適正化の議論においても、医療費に大きく影響する入院期間が議論される傾向にあるが、入院には患者、家族の「安心感」という側面もあり、外来診療への切り替え、あるいは早期退院の促進ということを実際の臨床現場でコントロールすることは簡単なことではないかもしれない。現在の医療財源に関する問題を考えれば、医療行為に対する医療経済的な検討は必要であるが、単に医療費削減の観点からのみではなく、多様化する患者ニーズへの対応を含めた総合的な医療費効率化の視点が重要である。そのためには、行政、関連学会、臨床医の間の有機的な連携が必要であり、そのなかに今

回のわれわれの報告が活用されることを期待したい。

#### 文 献

- 1) 河野 茂, 朝野和典, 小林 慎: 市中肺炎の疾病負担—疫学と医療経済の国際比較—. 日化療会誌 51: 107~114, 2003
- 2) 桑原正雄: ガイドラインを使用しての市中肺炎治療の実際。ガイドラインをふまえた成人市中肺炎診療の実際。医学書院, p.209~215, 2001
- 3) Felmingham D, Reinert R R, Hirakata Y, et al.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 50(Sup.1): 25~37, 2002
- 4) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 他: 市中肺炎に対する telithromycin の臨床評価—levofloxacin を対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験—. 日化療会誌 51(S-1): 255~278, 2003
- 5) 渡辺 彰, 二木芳人, 青木信樹, 他: 呼吸器感染症患者における telithromycin の有効性, 安全性および薬物動態の検討。日化療会誌 51(S-1): 224~239, 2003
- 6) 小林 慎: 薬剤経済学シリーズ(第2回)。現代医学 50(1): 143~148, 2002
- 7) Voce D: Risk analysis. A quantitative guide. 2nd edition. John Wiley & Sons, Ltd, 2001
- 8) Niederman M S, Mandell L A, Anzueto A, et al.: Guideline for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1730~1754, 2001
- 9) British Thoracic Society Standards of Care Committee: BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 56(Suppl 4): 1~64, 2001
- 10) Raftery J: NICE: faster access to modern treatment? Analysis of guidance on health technologies. *BMJ* 323: 1300~1303, 2001

## Treatment strategies for patients with community-acquired pneumonia in the outpatient setting

—Use of telithromycin—

Makoto Kobayashi<sup>1)2)</sup>, Kazunori Tomono<sup>3)</sup> and Shigeru Kohno<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Crecon Research and Consulting Inc., 2-12-15 Shibuya, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Department of Medical Information and Medical Science, Nagoya University

<sup>3)</sup>Division of Infection Control, Osaka University Hospital

<sup>4)</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

The widest possible variety should be provided for selecting antibiotics for the outpatient treatment of community-acquired pneumonia while inhibiting the accumulation of resistant bacteria. A new ketolide antibiotic agent, telithromycin (TEL), was marketed in December 2003, giving a wider selection of antibiotics. An outpatient treatment model of community-acquired pneumonia was developed to evaluate the medical treatment strategy for outpatients in view of health economics by referencing TEL. The model was provided as parameters with data collected prospectively in double-blind comparative studies in which levofloxacin (LVFX) was used as a comparator for TEL and those estimated from the results of questionnaires distributed to physicians. In addition to basic analysis of basic values of the parameters, sensitivity analysis was done to validate the effects of individual parameters. The expected medical cost in 7-day TEL administration was calculated at ¥32,981, which was further evaluated cost-specifically, showing that the cost of clinical laboratory tests accounted for the greatest percentage. Sensitivity analysis for parameters were confirmed that the 3 parameters having the greatest effect were (1) hospitalization rate at the changing of antibiotic treatment, (2) cure rate at initial examination for antibiotic treatment, and (3) dropout rate due to insufficient initial antibiotic effect. The 4 parameters were confirmed greater in the effect of cost were, (1) examination cost at initial diagnosis, (2) cost of drugs for alleviating underlying disease, (3) cost of antibiotics at the initial treatment, and (4) cost of examinations at revisit. We also confirmed that shorter initial antibiotic treatment reduced the expected medical cost. Based on these results, we concluded that 3 points are important in treating community-acquired pneumonia in view of health economics: (1) shorter antibiotic treatment, (2) reduced hospitalization as much as possible and (3) avoidance of unnecessary concomitant antibiotic use.