

## 【総説】

## 抗菌化学療法における費用対効果の検討

蛭田 剛 俊

神奈川県立汐見台病院薬剤科\*

(平成 27 年 1 月 5 日受付・平成 27 年 3 月 19 日受理)

近年、抗菌化学療法の適正化においては、薬剤師の介入が重要視されてきている。2007 年、米国感染症学会 (IDSA) と米国医療疫学学会 (SHEA) は、抗菌薬の適正管理を目的とした包括的戦略 “Antimicrobial Stewardship” に関するガイドラインを合同で発表した。このなかで薬剤師は、適切な抗菌薬療法の重要な担い手として位置づけられているが、薬剤の選択や使用法のみならずその費用対効果に関しても配慮する必要がある。費用対効果の検討に関しては、必要に応じてファーマコエコノミクスによる分析方法を用いる。

今回われわれは、当院における菌血症患者を対象として、抗菌化学療法への薬剤師の介入が治療成績や費用対効果に及ぼす影響を、費用最小化分析を用いて検討した。また、市中肺炎患者を対象に単純な費用対効果も検討した。その結果、薬剤師が治療介入することによって、費用対効果の有意な改善が認められた。

今後 “Antimicrobial Stewardship” を推進するうえで、医療経済的な側面にも配慮した薬剤師のより積極的な抗菌化学療法への介入が重要になると考えられた。

**Key words:** cost-effectiveness, antimicrobial stewardship, pharmacoeconomics

近年、抗菌薬治療の適正化については、2007 年に米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America ; IDSA) ・米国医療疫学学会 (Society for Healthcare Epidemiology of America ; SHEA) などが合同で発表したガイドライン<sup>1)</sup>でもうたわれているように Antimicrobial Stewardship の概念として重要視されてきている。そのガイドラインのなかでも薬剤師は、適切な抗菌薬療法の担い手として非常に重要な立場に置かれている。一方、国内では、薬剤師は薬剤にかかわるさまざまな業務を行い、現在医療チームの一員として、病棟業務など活動の場を徐々に広げており、医薬品適正使用の推進や副作用のモニタリングなど医療の質を向上する役割を担っている。また、抗菌化学療法の領域における役割として、抗菌薬適正使用は、抗菌薬の選択や投与量を最適化することに加え、薬剤経済的効果など医療経済面を考える必要もある。

現在わが国の医療経済は、国民医療費の高騰 (2000 年度から 2010 年度までの 10 年間に 24.1% 増大<sup>2)</sup>、2012 年度 : 39 兆 2,117 億円<sup>3)</sup>) など決して順風満帆とは言えない。一般的に、臨床の現場では治療が最優先となるため、治療費を考慮せず薬剤経済的効果に悪影響を招きかねない場面が多々ある。ただし、反対に医療費を安価に済ませることを優先すると医療の質が担保されないおそれがある。医療費のなかには、薬剤にかかわる多額の費用も含まれる。そこで、薬剤師は、今後の医療経済を見据え、さらなる医療への貢献を果たすため、薬剤経

済的効果に関して十分な認識をもって治療に臨むべきであり、薬剤師がかかわったことによる費用対効果について検討することも必要不可欠である。

## I. わが国の病床区分ごとの診療報酬体系

現在わが国の医療機関における診療報酬の算定は、病床区分によって異なる。病床区分は最も数の多い一般病床のほか、精神病床や療養病床などに大別される。そのなかで一般病床においては、診療報酬の算定が Diagnosis Procedure Combination (DPC) とそれ以外に分けられている。DPC は包括評価方式であり、対象病床においては、治療にかかる費用の増減が病院経営にかかわる。そして、DPC 以外の出来高評価方式の病床においては治療費が患者の負担となるほか、国民医療費に影響を与える。

薬剤師が医師とともに積極的に治療にかかわることで医療の質を維持しつつ、DPC 対象病床では、病院経営に貢献ができ、DPC 以外の出来高評価方式の病床では、患者負担額の軽減や増加の一途をたどる国民医療費を削減できる可能性がある。現在、わが国の DPC 対象病床は、一般病床の約 55% (2014 年 3 月現在)<sup>4)</sup> と半数を超えており DPC 対象病床における薬剤師の活動意義もより重要なものになってきている。

\*神奈川県横浜市磯子区汐見台 1-6-5

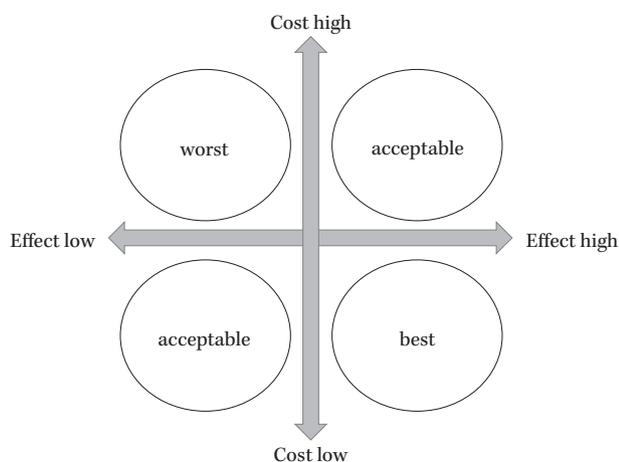


Fig. 1. Cost-Effectiveness.

The best case is low cost and high efficacy. The acceptable cases are low cost and efficacy as well as high cost and efficacy. The worst case is high cost and low efficacy.

## II. 費用対効果

治療薬の費用対効果の考え方そのものは単純であり、費用が低く効果が高い薬剤あるいは治療方法を選択すれば、費用対効果は優れているということになる (Fig. 1)。Fernández de Gatta らは、vancomycin を投与している血液悪性腫瘍患者において TDM を行うことで腎機能障害が減り、副作用を回避した症例ごとに 435 ドルの経済的利益をもたらしたことを報告している<sup>5)</sup>。また、Dietrich らは、腹腔内感染の治療に際し imipenem/cilastatin (IPM/CS) と tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) を比較しており、患者 1 人あたりの平均費用がそれぞれ 5,091.8 ドルと 4,044.6 ドル、平均有効率がそれぞれ 82.7% と 94.9% と TAZ/PIPC が IPM/CS に比べ費用も安く効果も高いことを報告している<sup>6)</sup>。このような場合には、費用対効果は明瞭であるが、2 群間を比較して、一方の群において費用が高く、効果も高いような場合には費用対効果を比較検証する必要性が生じる。なお、費用対効果の検証では、ファーマコエコノミクスの分析方法を用いる。

## III. ファーマコエコノミクス

ファーマコエコノミクスは、医薬品の経済性・効率性を評価する学問である。その分析方法には、費用最小化分析、費用/効果分析、費用/効用分析、費用/便益分析といったものがある。分析では、薬剤を消費して発生する費用と目標とする治療結果を測定し、薬剤の臨床的効果と経済的効率の両面を評価することとなる。例えば、カルバペネム系等広域抗菌薬使用制限について、使用制限群と非使用制限群に分け、使用制限群では第 1, 2 世代セフェム系等の狭域抗菌薬を中心に抗菌薬を使用し、一方非使用制限群では多くカルバペネム系等広域抗菌薬を使用すると仮定する。一般的に第 1, 2 世代セフェム系等の狭域抗菌薬は安価で、カルバペネム系等の広域抗菌薬は

高価であることが多い。つまり使用制限群では薬剤費は安価となり、非使用制限群では高価となる可能性がある。ただ、それだけでは費用の面しか捉えておらず、費用対効果の分析としては不十分であり、使用制限をすることにより耐性菌の減少、治療成績への影響など効果の面を検証する必要がある。

### 1. 費用最小化分析

群間の比較において、ある 2 群間 A, B で効果が同等であり、A 群において費用が安価である場合、それは A 群のほうがより費用対効果が優れていると捉える分析方法である。Ramirez は、入院市中肺炎患者に対して抗菌薬の静脈内投与から経口投与へ切り替えるスイッチ療法の費用対効果を検証している。静脈内投与をエンピリックに行い、同等スペクトラムの経口投与へ切り替えた場合、治癒率は 99.3% と今までの経験的に行われてきた治療と比較してもアウトカムに変化がなく、さらに、入院日数の短縮などから 1 人あたり平均約 1,400 ドルの医療費が削減されたと報告している<sup>7)</sup>。つまり本分析方法を用いて検討すると、入院市中肺炎患者に対する抗菌薬スイッチ療法は、費用対効果が優れていることが示唆される。

### 2. 費用/効果分析, 費用/効用分析

2 群間で費用あるいは効果を比較した際、ある群が代替群に比べ費用が高額で効果が高いといった場合は、費用対効果が優れているのかを比較検証する必要がある、本分析方法が用いられる。

例えば、ある感染症の治療患者群を 2 群に分け、抗菌薬 A と抗菌薬 B を使用した結果 A 群で使用された抗菌薬総額は 6,000 万円、B の総額は 1,000 万円とした際、またそれぞれの生存者数は 100 名中 90 名、100 名中 80 名とする。両群で 1 人救命あたりの金額を算出すると A 群は 66.7 万円、B 群は 12.5 万円となる。ここで、A 群は効率が悪いので、B 群の抗菌薬を使用することとなるはずである。しかし、医療では、より効果の高い技術を求めるのは当然であり、重要なのは A 群と B 群の差である 5,000 万円を払う価値があるかどうかである。そこで費用がどれほど増加するか、また効果がどれほど増加するかという 2 つの指標を利用した増分費用効果比 (Incremental Cost Effectiveness Ratio ; ICER) といわれる式を用い費用対効果を検討する。

$$\begin{aligned} \text{B} \rightarrow \text{A 増分費用効果比} &= (\text{費用 A} - \text{費用 B}) / (\text{効果 A} - \text{効果 B}) \\ &= 6,000 - 1,000 \text{ 万円} / 90 - 80 \text{ 人} \\ &= 500 \text{ 万円/人} \end{aligned}$$

このように A 群の B 群に対する ICER を勘案し 2 群で効率性を見ることが重要とされ、この場合には、救命に 1 人あたり 500 万円という対価を支払うかどうかを検

討することとなる。

続いて効果指標として、質調整生存年 (Quality Adjusted Life Year ; QALY) を用いる分析方法が費用/効用分析とよばれるものである。健康な状態の効用を「1」、死亡を「0」とした場合に、各病態における生活の質を効用値としてスコア化し、これと生存年数とを掛け合わせ評価する方法となる。1 QALY=1年間を健康に過ごせる値であり、患者の QOL に大きな改善をもたらす薬物療法の評価に適すると考えられている。Talbirdらは oseltamivir によるインフルエンザ様疾患患者治療における費用/効用分析を報告している。そのなかで、1 QALY を得るための増分費用を算出しており、ハイリスク患者では oseltamivir は 5,388 ドルとなり、日本では社会の支払うべき 1 QALY あたりの ICER が約 41,000~48,300 ドル程度が妥当といわれているため (1 ドル=120 円にて換算)<sup>8)</sup>、インフルエンザ様疾患患者のなかでハイリスク患者における oseltamivir の費用対効果は優れたものと言える。また、健常成人における 1 QALY あたりの増分費用は、16,176 ドルと、ハイリスク患者に比べ高くなるため、健常成人とハイリスク患者間での oseltamivir の費用対効果はハイリスク患者において優れていると言える<sup>9)</sup>。しかし本分析方法は、1つの群の全体的な価値は検証することはできず、ある群が代替群よりも相対的に効率的か否かを検証するのみである。すなわち、代替群が複数ある場合にのみ適用が可能な方法と言える。

### 3. 費用/便益分析

効果の部分を経済価値におきかえて、費用との関係性を評価する分析方法である。Simoensらは、COPD 患者に対する低用量マクロライドの使用により、COPD の増悪頻度を減少させることで、施設において年間 950 万ユーロ削減可能となり、azithromycin の追加支出である 595 万ユーロよりも優れていたという費用対効果を示している<sup>10)</sup>。また、Houckらは、市中肺炎の患者を対象とした抗菌薬早期投与について検討しており、入院してからの抗菌薬投与を 4 時間以内と 4 時間以降に行った群に分けて、死亡率や入院率を見ている。4 時間以内の投与群では、30 日以内の死亡率が 11.6%、4 時間以降の投与群では 12.7% と有意な差を示しており (P=0.005)、6 日以上入院率でも 4 時間以内投与群が 42.1%、4 時間以降投与群が 45.1% とこちらも有意な差が出ている (P=0.003)<sup>11)</sup>。例えば仕事をしている市中肺炎成人にこの結果を当てはめ 4 時間以内に抗菌薬を投与すると、早期に社会復帰ができ、その分が社会にとってどの程度プラスの経済効果となるかを検討する必要がある。投資した費用より大きな経済的便益が得られれば、その医療行為が経済的に見て意義があるということになる。費用/効果分析や費用/効用分析とは対照的に、ある一つの案の絶対的な価値を判断することができる。しかし、教育の便益 (教育効果の貨幣的価値) を計測することは、しばしば困難

であり、また、先の例では仕事をしていない患者はあてはまらない等倫理的に考慮しなければならない側面もあり分析には注意が必要となる。

## IV. 海外における薬剤師の介入した抗菌薬治療の費用対効果とわが国の現状

De Rijdtらは、病院における薬剤師の介入による薬剤経済効果を報告しており、コストと臨床アウトカムにおける有用性を示す論文をまとめている (Table 1)<sup>12~18)</sup>。薬剤師による介入の結果費用対効果が改善したことは、医療機関の経営または、医療費・患者負担額軽減の貢献にも一役を担っていることになる。今後、薬剤師は、薬剤にかかわる費用対効果を検討していくとともに社会的な観点から薬剤師が介入することで費用対効果や費用対便益が増大することを比較試験の手法で示していかなければならない。

わが国においては、診療報酬上 2012 年 4 月より病棟薬剤業務実施加算が算定可能となり、薬剤師が病棟において薬物療法に参画する機会が増加し、役割も増すことで、費用対効果を検討する環境が整備されてきている。今後、抗菌化学療法を担う薬剤師は、抗菌化学療法に積極的に関与していくなかで薬の専門家として費用対効果を見据えていかなければならない。

## V. 著者の関与した費用対効果

### 1. 菌血症に対する費用対効果

重要な感染症の一つである菌血症は、通常無菌である血液中に細菌が存在している状態であり、敗血症となり症状が重篤化することがしばしばみられる。多くの場合、菌血症を伴う敗血症と疑われた際には、経験的に広域抗菌薬が使用開始される。そして診断が確定した後でも、効果があればそのまま広域抗菌薬が継続されることが散見される。敗血症性ショック状態となるとショック 1 時間以内に有効な抗菌薬治療が行われた場合、生存率が 80% と高率であるが、その後 6 時間は毎時間 8% ずつ減少する<sup>19)</sup>。つまり起原因菌が不明な際の菌血症を伴う敗血症例に広域抗菌薬を投与することは、救命につながる可能性がある。一方で広域抗菌薬の長期間の使用は、耐性菌の発現を惹起する可能性があり、漫然とした使用は厳に慎むべきである。患者の臨床経過が良好であり、経験的治療開始前に良質な微生物学的検体の採取が行われており、複数菌感染や他の感染巣の存在が否定され、そして狭域抗菌薬に感受性がある原因菌が特定されれば、広域抗菌薬から狭域抗菌薬へ変更しスペクトラムを縮小、もしくは抗菌薬の減量といった de-escalation を行うことは、2005 年米国胸部学会 (American Thoracic Society ; ATS)<sup>20)</sup>や 2007 年 IDSA から出されたガイドラインからも言えるとおりに医療の現場には必要不可欠である。一般的に、カルバペネム系薬のような広域抗菌薬は高価で、第 1 世代セフェム系薬のような狭域抗菌薬はそれに比べ安価であることが多い。そこで薬剤師が細菌培

Table 1. Economic effect of drug intervention by the clinical pharmacist in hospital

Ref	Type of Evaluation	No. Interventions or Patients	Study Setting (Country)	Study Period (Cost Year)	Pharmacist's Intervention(s)	Outcome(s)	Study Type	Outcomes Evaluated		Measurement and Valuation of Outcomes
								Cost	Other	
13	Cost-minimization analysis	225 patients	Tertiary care teaching hospital (United States)	3 mo (1997)	Reviewed medical records to optimize antibiotic therapy	Savings of \$386.80 per patient based on charges, extrapolated to savings of \$390,000/yr; lesser use of antibiotics expressed as diminution of 3.43 defined daily doses of i.v. antibiotics and 1.41 days of antibiotic therapy	Prospective, randomized controlled trial	Antibiotics	Clinical and microbial outcome	Charges for antibiotic therapy
14	Cost-minimization analysis	238 interventions	Community hospital (United States)	18 mo (1999)	Optimized antibiotic therapy	Differences of \$4,404/intervention in median patient charges and \$2,642/intervention in median patient costs; cost of personnel estimated at \$21,000/yr	Prospective, randomized clinical trial	Antibiotics, laboratory, medications, room and board	LOS	Charges derived from patient billing; conversion to hospital cost by multiplying patient charges by estimated factor of 0.60
15	Cost-benefit analysis	199,082 patients	961 hospitals (United States)	1 yr (1996)	Managed vancomycin and aminoglycoside therapy	Savings of 6% on total charges, 8% on drug charges, and 8% on laboratory charges; decreases of 7% in death rate and 12% in LOS	Multicenter, retrospective cohort study	Drugs, laboratory monitoring	Death rate, LOS, no. complications	Costs calculated using charges for drugs and laboratories
16	Cost-benefit analysis	16,860 interventions	Community hospital (United States)	18 mo (1998)	Substituted antibiotics in the treatment of CAP	Savings of \$22,316/yr; decrease of 1.2 days in LOS; lower readmission rate (2.4% vs. 3.4%)	Prospective cohort study	Direct cost of use of antibiotics and overall hospital cost	LOS, readmission probability	Costs of antibiotic therapy calculated using drug acquisition cost
17	Cost-effectiveness analysis, cost-benefit analysis	102 patients	2 tertiary care teaching hospitals (United States)	172 days (1994)	Reviewed antibiotic therapy for switching i.v. drugs to oral drugs	Estimated savings of \$5,800/yr; costs of operating such a program estimated at \$22,200/yr	Prospective, randomized clinical trial	Antibiotics	LOS, hospital mortality, 30-day readmission, need to restart i.v. therapy	Difference in cost between antibiotic therapy before and after intervention; origin of cost not specified
18	Cost-effectiveness analysis, cost-benefit analysis	7,219 patients	Teaching hospital (United States)	2 periods of 2 yr (1996)	Reviewed prescriptions for restricted or nonformulary i.v. antimicrobials	Savings of \$291,885. Decline of 31% in i.v. antimicrobial costs, extrapolated to savings of \$145,942/yr; mean decreases of 2.4 days in LOS and 1.67% in mortality	Retrospective before-after study	Antibiotics	LOS, mortality, readmission	Acquisition cost per period

養検査から得られた結果を元に de-escalation を勧めることで、臨床効果を担保しつつ、抗菌薬費用の削減にもつながるのではないかと考えた。

2011年1月～2014年9月の期間中、複雑性腎盂腎炎のグラム陰性桿菌（ESBL、メタロβ-ラクタマーゼ産生菌を除く）による菌血症を伴う敗血症と診断され TAZ/

Table 2. Basic characteristics

	Intervention group	Non-intervention group	P value
Number of patients	33	30	—
Age (years) (mean ± SD)	76.8 ± 13.0	79.0 ± 10.6	0.464
Gender (male : female)	17 : 16	13 : 17	—
Ccr* (mL/min) (mean ± SD)	44.8 ± 28.1	37.0 ± 19.6	0.201
CRP* (mg/dL) (mean ± SD)	14.9 ± 7.2	15.5 ± 8.9	0.775
Body temperature* (°C) (mean ± SD)	38.5 ± 1.0	38.3 ± 0.9	0.866
Pulse rate* (time/min) (mean ± SD)	104.7 ± 18.4	100.0 ± 14.6	0.275
Respiratory rate* (time/min) (mean ± SD)	21.2 ± 2.2	20.4 ± 3.1	0.327
WBC* (× 10 <sup>3</sup> /μL) (mean ± SD)	17,009.1 ± 10,414.1	16,226.7 ± 7,229.3	0.731
SIRS SCORE	3.2 ± 0.8	2.9 ± 0.8	0.282
Underlying disease (main factor)			
Diabetes mellitus	6 (18.1%)	7 (23.3%)	0.613
Renal dysfunction	5 (15.2%)	3 (10.0%)	0.545
Liver dysfunction	3 (9.1%)	5 (16.7%)	0.376
Immunosuppression	5 (15.2%)	4 (13.3%)	0.832
Urinary tract obstruction	14 (42.4%)	11 (36.7%)	0.641
Pathogen in blood and urine			
<i>Escherichia coli</i>	17 (51.5%)	21 (70.0%)	0.134
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (21.3%)	3 (10.0%)	0.224
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (12.1%)	4 (13.4%)	0.863
<i>Enterobacter species</i>	3 (9.1%)	0 (0%)	0.095
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (3.0%)	1 (3.3%)	0.951
<i>Serratia marcescens</i>	1 (3.0%)	1 (3.3%)	0.951
Initial treatment drug			
TAZ/PIPC	10 (30.3%)	8 (26.7%)	0.755
4 <sup>th</sup> generation Cephems	4 (12.1%)	3 (10.0%)	0.791
Carbapenems	19 (57.6%)	18 (60.0%)	0.859
Quinolone	0 (0%)	1 (3.3%)	0.293

\*At the time of a septicemic diagnosis

Ccr was calculated using the Cockcroft-Gault formula.

Renal dysfunction was defined as less than Ccr 50 mL/min.

Liver dysfunction was defined as liver cirrhosis, liver cancer.

PIPC・第4世代セフェム系・カルバペネム系・ニューキノロン系のような広域抗菌薬で治療が開始された患者について、薬剤師が医師と相談し de-escalation を行った介入群と薬剤師が関与せず de-escalation が行われなかった非介入群に分け、費用対効果を検討した。そのなかで2名の患者は死亡のため除外した。薬剤経済的側面として、1日あたりの抗菌薬使用金額、治療期間における総抗菌薬使用金額、介入群における介入前後の1日あたりの抗菌薬使用金額を算出した。そして、臨床効果面として治癒までの平均日数、本疾患における平均入院日数を算出した。治癒としては、血液データ・バイタルサインの正常化、検体培養の陰性化を果たすものと定義した。薬剤の金額に関しては、先発医薬品の2014年度薬価ベースとした。有意差検定は $\chi^2$ -test, Welch T-test, Wilcoxon rank sum test を用い P 値 0.05 未満を有意差ありとし、同等性検定は two one sided test を用い P 値 0.05 未満を同等とした。

介入群は33名、非介入群は30名であり、患者基礎情報、主要因である患者基礎疾患、初期治療薬剤、尿・血液からともに検出された本感染症の原因菌を Table 2 に示す。また、Table 3 に介入群における介入後の変更薬剤

もしくは対応について示す。

1人あたりの1日抗菌薬使用金額(平均±SD)は、介入群 2,589±1,318 円、非介入群 3,702±2,024 円となり介入群が有意に低かった (P=0.011)。1人あたりの総抗菌薬使用金額(平均±SD)は、介入群 31,625±19,272 円、非介入群 49,360±25,961 円となり介入群が有意に低かった (P=0.002)。治癒までの日数(平均±SD)は、介入群で 14.9±5.0 日、非介入群で 14.2±4.1 日となり、両群で有意差はなく (P=0.744) 同等とみなされた (P=0.000)。本疾患による入院期間(平均±SD)は、介入群 19.6±7.7 日、非介入群 22.8±10.1 日と有意差はなく (P=0.221) 同等とみなされた (P=0.011) (Table 4)。また介入群において、介入前の1人あたりの1日抗菌薬使用金額(平均±SD)は 4,104±2,022 円で介入後は 1,210±906 円となり介入により有意に減少した (P=0.000) (Table 5)。

臨床効果は同等であり、費用に差があるため費用最小化分析を行った結果、薬剤師が抗菌薬治療に介入し医師との協働により積極的な de-escalation を実行することで、初期治療として最も多かったカルバペネム系薬や TAZ/PIPC、第4世代セフェム系薬のような広域抗菌薬から、主に検出された病原菌に感受性のある第1,2世代

Table 3. Results of pharmacist intervention for septicemic patients

	Intervention group (n = 33)
Suggestion of de-escalation <sup>*1</sup>	
Penicillin	2 (6.1%)
1 <sup>st</sup> generation Cephem	7 (21.2%)
2 <sup>nd</sup> generation Cephems	16 (48.4%)
3 <sup>rd</sup> generation Cephem <sup>*2</sup>	4 (12.1%)
Aminoglycosides	2 (6.1%)
Suggestion of dose adjustment for renal dysfunction	2 (6.1%)

<sup>\*1</sup>Antimicrobial agents were changed after the identification of any pathogen in blood culture.

<sup>\*2</sup>When the only pathogen detected was *Pseudomonas aeruginosa*, we suggested the use of a 3<sup>rd</sup> generation Cephem.

Penicillin was ampicillin. 1<sup>st</sup> generation Cephem was cefazolin. 2<sup>nd</sup> generation Cephems were cefotiam, cefmetazole. 3<sup>rd</sup> generation Cephem was ceftazidime. Aminoglycosides were gentamicin and amikacin.

Table 4. Result of the cost and effect study

	Intervention group (n = 33)	Non-intervention group (n = 30)	P value
The antimicrobial cost amounts in the average daily per capita (yen) (mean ± SD)	2,589 ± 1,318	3,702 ± 2,024	0.011
The average total antimicrobial cost amount per capita (yen) (mean ± SD)	31,625 ± 19,272	49,360 ± 25,960	0.002
The average number of days until healing (days) (mean ± SD) <sup>*1</sup>	14.9 ± 5.0	14.2 ± 4.1	0.744
The average duration of hospitalization due to sepsis (days) (mean ± SD) <sup>*2</sup>	19.6 ± 7.7	22.8 ± 10.1	0.221

<sup>\*1</sup>two one sided test: P = 0.000

<sup>\*2</sup>two one sided test: P = 0.011

Table 5. Comparison of the antimicrobial cost amount per capita before and after pharmacist intervention

	Before	After	P value
Average daily antimicrobial cost amount per capita (yen) (mean ± SD)	4,104 ± 2,022	1,202 ± 906	0.000

セフェム系薬のような狭域抗菌薬へ変更することにより、副次的に高価な薬剤から安価な薬剤への変更を見た。臨床効果は、治癒までの日数、入院期間ともに有意差はなかった。つまり抗菌薬のスペクトラムや薬価などの知識を有した感染症治療担当薬剤師の介入により、治療成績に大きな影響を与えることはなく、薬剤費を有意に減少することができたことは、菌血症を伴う敗血症症例において薬剤師の介入は、良好な費用対効果をもたらすことを示唆する。さらに、薬剤師の介入は、広域抗菌薬の漫然とした使用を防ぐことから抗菌薬の耐性化を防止することができ、感染制御に関しても有益性をもたらす。

Leoneらは、重症敗血症患者における de-escalation 群と適切な経験的治療の継続群に分けた多施設共同非盲検無作為化非劣勢試験において、死亡率は両群で同等であったと報告している<sup>21)</sup>。また、Garnacho-Monteroらは、

ICUに入室した重症敗血症および敗血症性ショック患者において、de-escalationにおける背景因子を調整した検討を行っており、重症敗血症および敗血症性ショックにおける de-escalation 療法は低い死亡率と関連していたと報告しており、de-escalation の有用性が示されている<sup>22)</sup>。そのほか Kollefらは、人工呼吸器関連肺炎患者において、抗菌薬治療の経過を de-escalation, no change, escalation の3群に分け比較を行った際、死亡率は de-escalation (n = 88) 17.0%, no change (n = 245) 23.7%, escalation (n = 61) 42.6% と de-escalation 群において最も予後が改善したと報告している<sup>23)</sup>。これらの報告を見ても、薬の専門家である薬剤師は、感染症治療に積極的に関与することにより、費用対効果を考慮した積極的な de-escalation を推奨していく必要がある。

Table 6. Basic characteristics

	Intervention group	Non-intervention group	P value
Number of patients	19	19	—
Age (year) (mean $\pm$ SD)	69.4 $\pm$ 20.8	77.5 $\pm$ 13.8	0.171
Gender (male : female)	12 : 7	9 : 10	—
CCr (mL/min) (mean $\pm$ SD)	65.2 $\pm$ 17.3	54.6 $\pm$ 21.3	0.102
CRP (mg/dL) (mean $\pm$ SD)	13.3 $\pm$ 7.2	14.4 $\pm$ 7.5	0.675
BUN (mg/dL) (mean $\pm$ SD)	16.3 $\pm$ 8.6	26.9 $\pm$ 24.0	0.081
Body temperature ( $^{\circ}$ C) (mean $\pm$ SD)	38.0 $\pm$ 0.7	37.9 $\pm$ 0.8	0.791
SpO <sub>2</sub> (%) (mean $\pm$ SD)	94.4 $\pm$ 2.3	91.4 $\pm$ 4.2	0.015
WBC* ( $\times 10^3/\mu$ L) (mean $\pm$ SD)	11,652.6 $\pm$ 3,564.1	13,700.0 $\pm$ 5,383.7	0.181
Systolic blood pressure (mmHg) (mean $\pm$ SD)	115.9 $\pm$ 19.8	115.4 $\pm$ 18.7	0.931
A-DROP score	1.4 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.7	0.272
Initial treatment drug (intravenous injection)			
Penicillins	9 (47.3%)	12 (63.2%)	0.334
Cephems	6 (31.5%)	7 (36.8%)	0.738
Carbapenem	1 (5.3%)	0 (0%)	0.310
Tetracycline	1 (5.3%)	0 (0%)	0.310
Quinolone	1 (5.3%)	0 (0%)	0.310
Lincomycin	1 (5.3%)	0 (0%)	0.310

Table 7. Result of pharmacist intervention for community-acquired pneumonia patients with *S. pneumoniae*

Suggestion of oral switch (after patient was getting better)	Intervention group (n = 19)
Penicillins	8 (42.1%)
Cephems	4 (21.1%)
Quinolones	4 (21.1%)
Macrolide	2 (10.5%)
Tetracycline	1 (5.2%)

Penicillins were amoxicillin, ampicillin. Cephems were cefaclor, cefditoren pivoxil, cefcapene pivoxil. Quinolones were ciprofloxacin, levofloxacin. Macrolide was clarithromycin. Tetracycline was minocycline.

## 2. 市中肺炎患者に対する費用対効果

市中肺炎は、A-DROP方式やCURB65などの重症度分類を参考に外来・入院治療に分けられる。入院治療となった場合、一般的には抗菌薬の経静脈的な投与が行われることが多い。注射薬は、内服薬よりも効果が優れる反面、点滴を行うことで患者の行動が制限されるなど患者に対する負担が大きくなりまたコストがよりかかる。そこで、喀痰より *Streptococcus pneumoniae* が検出された基礎疾患がない市中肺炎の入院患者を対象とし、薬剤師が介入し医師との相談後に注射薬から内服薬へ切り替えた介入群と、薬剤師が介入せず注射投与のまま治療が終了した非介入群に分け費用対効果を検討した。薬剤師経済的側面として抗菌薬使用金額、臨床効果として入院日数を比較した。内服薬への変更時期は、ATS/IDSA 合同ガイドラインを参考とし①安定した血行動態と、臨床的改善傾向、②内服薬服用可、③消化管機能正常、これらをすべて満たす状態とした。有意差検定は  $\chi^2$ -test, Welch T-test, Wilcoxon rank sum test を用い P 値 0.05 未満を有意差ありとした。

介入群は 19 名、非介入群は 19 名であり患者基礎情報

は Table 6 に示す。また、治療終了後 30 日以内の再発症例はみられなかった。介入群における経口切り替え薬剤は Table 7 に示す。

1 人あたりの平均総抗菌薬使用金額 (平均  $\pm$  SD) は、介入群 16,125  $\pm$  7,696 円、非介入群 25,455  $\pm$  16,860 円となり (P = 0.038)、また平均入院費用は、介入群 340,287  $\pm$  100,485 円、非介入群 435,604  $\pm$  108,476 円となり、介入群が有意に低かった (P = 0.009)。注射薬平均投与日数は、介入群 5.4  $\pm$  1.6 日、非介入群 9.1  $\pm$  3.1 日となり (P = 0.001)、また平均入院期間は、介入群 9.1  $\pm$  3.8 日、非介入群 11.6  $\pm$  2.9 日となり介入群が有意に低かった (P = 0.030) (Table 8)。

抗菌薬を注射から内服へスイッチした患者において、再発がなく入院日数が短くなると同時に入院費ならびに抗菌薬使用金額が減じたことは、薬剤師介入のスイッチ療法における良好な費用対効果が示唆された。注射薬の投与は、感染症のリスクの上昇の他、静脈内投与において静脈炎のリスクの上昇や、患者の行動の制限など、患者にとって負担が増すことが考えられ、薬剤師が介入して内服薬へのスイッチの検討を可能な限り早期に行う必

Table 8. Result of the cost and effect study

	Intervention group (n = 33)	Non-intervention group (n = 30)	P value
The average total antimicrobial cost amount per capita (yen) (mean $\pm$ SD)	16,125 $\pm$ 7,696	25,455 $\pm$ 16,860	0.038
The average hospitalization cost (yen) (mean $\pm$ SD)	340,287 $\pm$ 100,485	435,604 $\pm$ 108,476	0.009
The average number of days administration injection drug (days) (mean $\pm$ SD)	5.4 $\pm$ 1.6	9.1 $\pm$ 3.1	0.001
The average duration of hospitalization (days) (mean $\pm$ SD)	9.1 $\pm$ 3.8	11.6 $\pm$ 2.9	0.030

要性を示唆した。

## VI. おわりに

現在、厚生労働省医政局長通知の「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」<sup>24)</sup>にあるように、薬剤師は薬の専門家として医療に貢献することが期待されている。さらに、病棟薬剤業務実施加算により医療チームにおける薬剤師の立場がより重要なものへと変化してきている。感染症領域においても同様であり、薬剤師は、抗菌薬のスペクトラムや微生物に対する感受性、臓器移行性などの抗菌薬の特性を考慮し抗菌化学療法に参画していく必要がある。2007年 IDSA/SHEA により発表された「Antimicrobial stewardship guideline」では抗菌薬の適正使用により最大限の治療効果を出し、副作用と耐性菌の出現を抑え、さらには今回われわれが着目した治療費用も抑えることが目標とされている。現在、わが国においても厚生労働省が中央社会保険医療協議会 費用対効果評価専門部会を立ち上げ、医療政策にも力を注いでいることから、そのような状況において薬剤師は、チーム医療のもと一丸となり、薬剤経済的効果を追及し、費用対効果を検討していかなければならない。薬剤師が今後さらなる活躍をするためには、病床区分や診療報酬算定様式、医療機関の大小、薬剤師勤務数などにかかわらず、抗菌薬適正使用の一環である薬剤経済的効果など医療経済面を考慮し、抗菌化学療法に積極的に関与することが必要と考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文 献

- 1) Dellit T H, Owens R C, McGowan J E Jr, Gerding D N, Weinstein R A, Burke J P, et al; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77
- 2) 厚生労働省：厚生労働白書 平成 25 年版, 2013
- 3) 厚生労働省：平成 24 年度国民医療費の概況, 2014.10.8
- 4) 厚生労働省保険局医療課：平成 26 年度診療報酬改定の概要 (DPC 制度関連部分), 2014.3.5
- 5) Fernández de Gatta M D, Calvo M V, Hernández J M,

Caballero D, San Miguel J F, Domínguez-Gil A: Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 332-40

- 6) Dietrich E S, Schubert B, Ebner W, Daschner F: Cost efficacy of tazobactam/piperacillin versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infection. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 79-94
- 7) Ramirez J A: Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 219-23
- 8) Shirowa T, Sung Y K, Fukuda T, Lang H C, Bae S C, Tsutani K: International survey on willingness-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ* 2010; 19: 422-37
- 9) Talbird S E, Brogan A J, Winiarski A P, Sander B: Cost-effectiveness of treating influenzalike illness with oseltamivir in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 469-80
- 10) Simoons S, Laekeman G, Decramer M: Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. *Respir Med* 2013; 107: 637-48
- 11) Houck P M, Bratzler D W, Nsa W, Ma A, Bartlett J G: Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637-44
- 12) De Rijdt T, Willems L, Simoons S: Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1161-72
- 13) Fraser G L, Stogsdill P, Dickens J D Jr, Wennberg D E, Smith R P Jr, Prato B S: Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1689-94
- 14) Gums J G, Yancey R W Jr, Hamilton C A, Kubilis P S: A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1369-77
- 15) Bond C A, Raehl C L: Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1596-605
- 16) Halley H J: Approaches to drug therapy, formulary, and pathway management in a large community hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57 (Suppl 3): S17-21

- 17) Bailey T C, Ritchie D J, McMullin S T, Kahn M, Reichley R M, Casabar E, et al: A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 277-81
- 18) Gentry C A, Greenfield R A, Slater L N, Wack M, Huycke M M: Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 268-74
- 19) Kumar A, Roberts D, Wood K E, Light B, Parrillo J E, Sharma S, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96
- 20) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- 21) Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J Y, Albanèse J, Jaber S, et al; AZUREA Network Investigators: De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1399-408
- 22) Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al: De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40: 32-40
- 23) Kollef M H, Morrow L E, Niederman M S, Leeper K V, Anzueto A, Benz-Scott L, et al: Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129: 1210-8
- 24) 厚生労働省：医政局長通知（医政発 0430 第 1 号），2010.4.30

## Cost-effectiveness consideration of the antimicrobial chemotherapy

Taketoshi Hiruta

Pharmaceutical Department, Kanagawa Prefectural Shiomidai Hospital, 1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

Recently, considering the appropriate use of antimicrobials, the intervention of pharmacists is considered to be very important. In 2007, the IDSA and SHEA issued joint guidelines for comprehensive strategies, so-called “Antimicrobial Stewardship”, intended to promote the proper management of antimicrobials. In these guidelines, the pharmacist is regarded as a key-player for the purpose of drug management, and is required to take cost-effectiveness into consideration. Cost-effectiveness studies the pharmacoeconomics analysis method needed.

In this report, we investigate the effect on the outcome and cost-effectiveness of pharmacist interventions using a cost minimization analysis. Also, a simple cost-effectiveness study targeting community-acquired pneumonia patients was carried out. The results showed that pharmacist interventions significantly improved the cost-effectiveness.

More aggressive pharmacist interventions in antimicrobial chemotherapy, with due considerations paid to economics, seem to be important in pushing ahead with “Antimicrobial Stewardship”.