

【原著・臨床】

小児急性中耳炎に対する新規経口抗菌薬の医療経済学的影響の検討

—医療費および保護者の生産損失の新規経口抗菌薬発売前後における比較—

山中 昇¹⁾・押木 朋和²⁾¹⁾ 特定医療法人グループ・プラクティス研究会藤沢御所見病院*²⁾ 富山化学工業株式会社

(平成 28 年 12 月 12 日受付・平成 29 年 1 月 13 日受理)

近年の高齢化の加速や高度医療の開発の進展に伴い、わが国の保険医療費の高騰が一般にも注目されるところとなっている。このため、今後は医療コストを意識した診療のあり方への配慮が必要となると考えられる。

われわれは、小児急性中耳炎 (acute otitis media : AOM) の疾病負担と 7 価肺炎球菌結合型ワクチン導入による医療経済効果の推計について検討し報告した。そこで今回、既報のディシジョンツリーを参考にした小児 AOM の治療分析モデルを用いて、小児 AOM に対する新規経口抗菌薬の医療経済学的影響を、医療費および保護者の生産損失より検討した。その結果、新規経口抗菌薬の適用により、従来薬の適用時に比べ 121.8 億円の医療費抑制と 78.8 億円の生産損失抑制が期待できることが明らかになった。

新規経口抗菌薬は小児 AOM の難治化の抑制に有効であるが、薬剤耐性菌の出現抑制の立場から、適正使用を厳守すべきである。抗菌薬の適正使用とは、単にその使用を控えることではなく、その抗菌薬によってもたらされる患児や家族の負担軽減および経済性のメリットと、耐性菌出現のデメリットを考慮した使用と考える。このような抗菌薬適正使用および適正治療が医療経済的にも大きく寄与するものと考えられた。

Key words: acute otitis media, new oral antimicrobial agent, tosufloxacin tosilate hydrate, tebipenem pivoxil, medical economics

急性中耳炎 (acute otitis media : AOM) は、小児における最も一般的な疾患の一つであり、米国では生後 6 カ月までにその約 1/2 が最初の AOM 罹患を経験し、3 歳児ではその約 80% が少なくとも 1 回の AOM 罹患歴をもつと報告されている¹⁾。AOM では、nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi), *Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌), *Moraxella catarrhalis* が三大起炎菌で、特に NTHi および肺炎球菌の 2 菌種が主要な起炎菌であるが、近年、これら 2 菌種において β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) や penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) などの薬剤耐性菌が増加し、難治化の重要な因子となっている。このような状況に鑑み、わが国の関連 3 学会により「小児急性中耳炎診療ガイドライン」が 2006 年に策定され、その後 2009 年の改訂を経て現在は 2013 年版²⁾が公表されている。同ガイドライン 2013 年版では、その治療アルゴリズムにおいて、新規経口抗菌薬の tosufloxacin tosilate hydrate (TFLX, Ozex[®]) および tebipenem pivoxil (TBPM-PI, Orap-

enem[®]) が中等症例の第 3 選択薬、重症例の第 2 選択薬として推奨されている。

著者は、2007~2013 年の小児における AOM のレセプトデータに基づき、AOM の罹患率に変化はないが、鼓膜切開施行率は 2010~2011 年にかけて大きく減少したことを明らかにした。鼓膜切開が必要な重症例の減少については、7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) の普及は 2011 年以降であること、TFLX, TBPM-PI の処方数が 2009~2011 年に急増したこと、われわれの検討で TFLX が鼓膜切開を必要とする AOM の重症例、難治例にも優れた効果を示すことから、この期間における鼓膜切開率の減少はワクチンの効果よりも新規経口抗菌薬による影響が大きいのではないかと推定した^{3~5)}。一方、近年の高齢化の加速や高度医療の開発の進展に伴い、わが国の保険医療費の高騰が一般にも注目されるところとなっている。このため、今後は医療コストを意識した診療のあり方への配慮が必要となり、従来薬に比べ薬価が高額となる新規薬の使用時には、費用対効果を明確にする必要もあると考えられ

*神奈川県藤沢市鵜郷 580 番地

Table 1. Six decision trees for analysis

Period of analysis	Pediatric patient ages	Severity
Before launch of new antimicrobial agent	<2 years	—
	2 years ≤	Moderate Severe
After launch of new antimicrobial agent	<2 years	—
	2 years ≤	Moderate Severe

る。

本分析では、AOM の治療分析モデルに基づき TFLX 等の新規経口抗菌薬発売前と発売後の医療費および患児の保護者の付き添いなどによる生産損失を推計し、小児 AOM に対する新規経口抗菌薬の医療経済学的影響を検討した。

I. 材料と方法

1. 急性中耳炎の治療分析モデル

AOM の治療分析モデルは、治療の流れや患児の予後を簡略化して示したデシジョンツリーを用いた。デシジョンツリーは、新規経口抗菌薬の発売前後、患児の年齢、重症度の3因子により Table 1 に示す6種類を作成した。各治療分析モデルにおける分岐確率については、既報^{6,7)}および TFLX の小児 AOM に対する臨床成績^{4,5,8)}に基づき設定した。すなわち、2歳未満の患児における新規経口抗菌薬発売前の治療では、最終的に51%の患児が治癒し49%の患児が難治化するとし (Fig. 1a)、新規経口抗菌薬発売後の治療では、最終的に91%の患児が治癒し難治化する患児は9%に留まるとした (Fig. 1b)。一方、患児の年齢が2歳以上の中等症患児では、新規経口抗菌薬発売前の治療では、92%の患児が治癒し8%の患児が難治化する (Fig. 2a) のに対し、新規経口抗菌薬発売後の治療では、99%の患児が治癒し難治化患児は1%となる (Fig. 2b)。また、2歳以上の重症患児では、新規経口抗菌薬発売前の治療では87%の患児が治癒し、13%の患児が難治化する (Fig. 3a) が、新規経口抗菌薬発売後の治療では、98%の患児が治癒し難治化患児は2%となる (Fig. 3b)。

新規経口抗菌薬発売後の治療フローにおける TFLX および TBPM-PI の位置づけについては、わが国の小児急性中耳炎診療ガイドライン²⁾および既報^{6,7)}を参考に、2歳未満では「第1選択薬 (amoxicillin : AMPC) + 鼓膜切開」または「第2選択薬 (cefditoren pivoxil : CDTR-PI)」では治癒しなかった患児に対する治療薬、さらに「第2選択薬 + 鼓膜切開」に代わる治療薬として位置づけた。2歳以上の中等症例では「第1選択薬 (AMPC) + 鼓膜切開」後の「第2選択薬 (CDTR-PI) + 鼓膜切開」に代わる治療薬として、また「第2選択薬 (CDTR-PI)」後の「第3選択薬」として位置づけた。2歳以上の重症例では CDTR-PI の代わりに第2選択薬として位置づけられる

と規定した。新規経口抗菌薬の治療率は、TFLX の治療成績の報告⁴⁾に基づき、有効性が認められた患児のうち治療判定を受けた患児の割合を用いた。

なお、治療内容と医療費については、Table 2 のように設定し算出した。難治性患児の治療として、既報^{6,7)}では鼓膜切開、鼓膜換気チューブ挿入、外来抗菌薬点滴療法 (OPAT)、入院および抗菌薬治療を検討したが、昨今の治療選択肢の変化に鑑み、今回の分析では鼓膜切開と経口抗菌薬治療のみを治療選択肢とした。また、難治性患児の通院回数は7回 (1回/週)、鼓膜切開手術は3.5回行^{6,7)}ものとした。

2. 小児 AOM 患児数と難治性患児数の推計

小児 AOM 患児数については、2007~2013 年の年齢別患児数³⁾から、1年あたりの平均患児数を算出した。このうち、0歳および1歳を「2歳未満」の患児数とし、2歳以上の患児については、1年あたりの平均患児数と重症度別患児割合⁶⁾ (軽症 24%、中等症 49%、重症 27%) から、「年齢・重症度別の1年あたりの平均 AOM 患者数」を求め、「2歳以上、中等症」と「2歳以上、重症」の2つに分けて患児数を推計した。2歳以上の患児で中等症および重症例を対象としたのは、「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013」²⁾において、軽症の AOM に対しては新規経口抗菌薬の使用が推奨されていないためである。

難治性患児数については、「年齢・重症度別の1年あたりの平均 AOM 患者数」に、新規経口抗菌薬発売前および発売後の難治性患児割合を乗じて、「新規経口抗菌薬発売前の年齢・重症度別 難治性 AOM 患児数」、「新規経口抗菌薬発売後の年齢・重症度別 難治性 AOM 患児数」を推計した。また、「新規経口抗菌薬発売前の年齢・重症度別 難治性 AOM 患児数」と、「新規経口抗菌薬発売後の年齢・重症度別 難治性 AOM 患児数」の差から、「新規経口抗菌薬により難治化を回避したと考えられる患児数」を算出した。

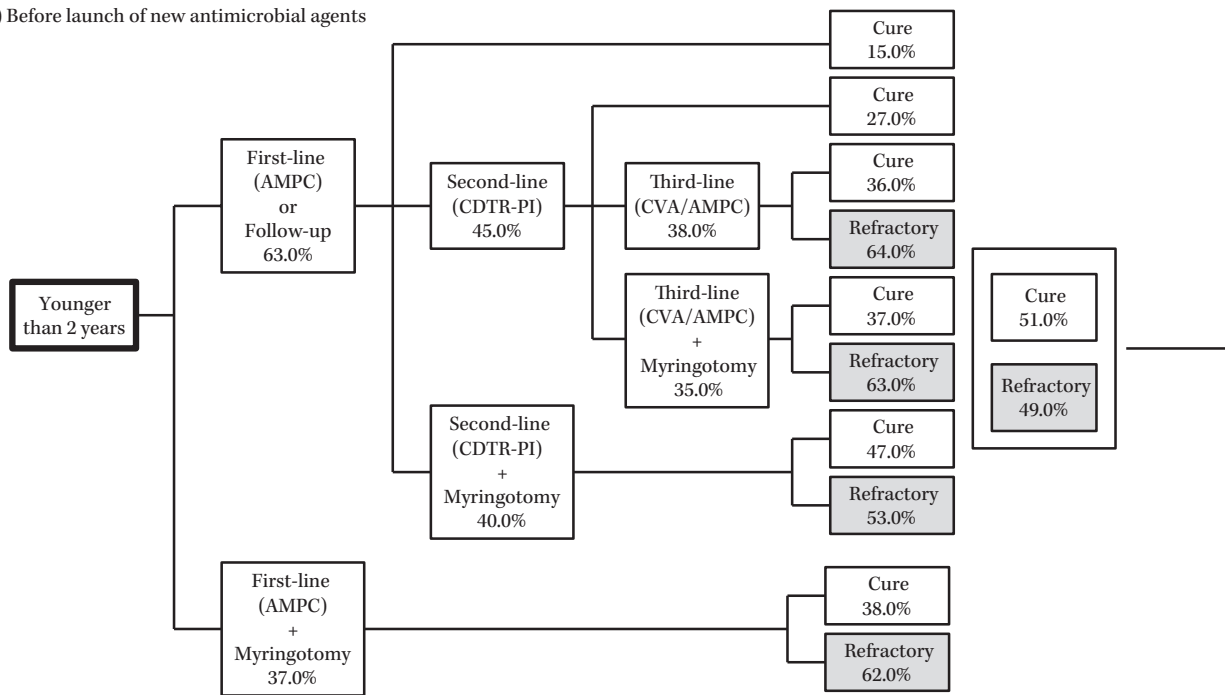
3. 診療報酬点数と薬剤費の推計

医療費は、2014年時点での診療報酬点数と薬価基準に基づき各治療において必要となる年齢別の費用を推計した。診療報酬は、初診料、再診料、処方料、調剤料、調剤技術基本料、手術料 (Table 3) を対象とし、薬価基準に基づいた薬剤費は小児の各年齢における平均体重^{9,10)}から投与量を推計し薬剤費を算出した (Table 4)。なお、薬価改定による影響を除くため、各薬剤の薬価はすべて2014年の薬価基準に基づいた。

4. 医療費の推計

デシジョンツリーにおける治療フローの各薬剤の使用頻度、治療率、難治化率と、各治療フローの医療費から、医療費の期待値を求めた。医療費の期待値は「小児 AOM 1 患児あたりの平均医療費」となることから、医療費の期待値と患児数から、2歳未満、2歳以上の中等症、2歳以上の重症患児全体の医療費を算出し、新規経口抗

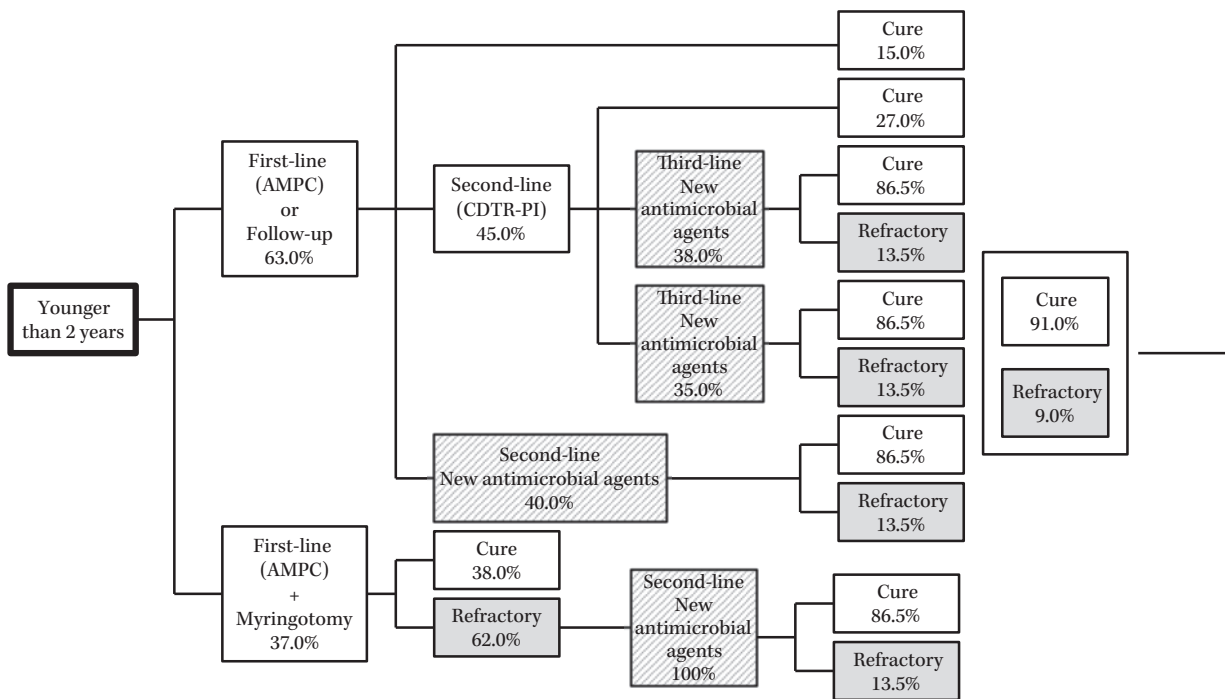
a) Before launch of new antimicrobial agents



Source: Yamanaka N, Hotomi M, Sugita R: J Infect Dis Immunol 2009; 21: 37-48

b) After launch of new antimicrobial agents

$\chi^2: p < 0.001$

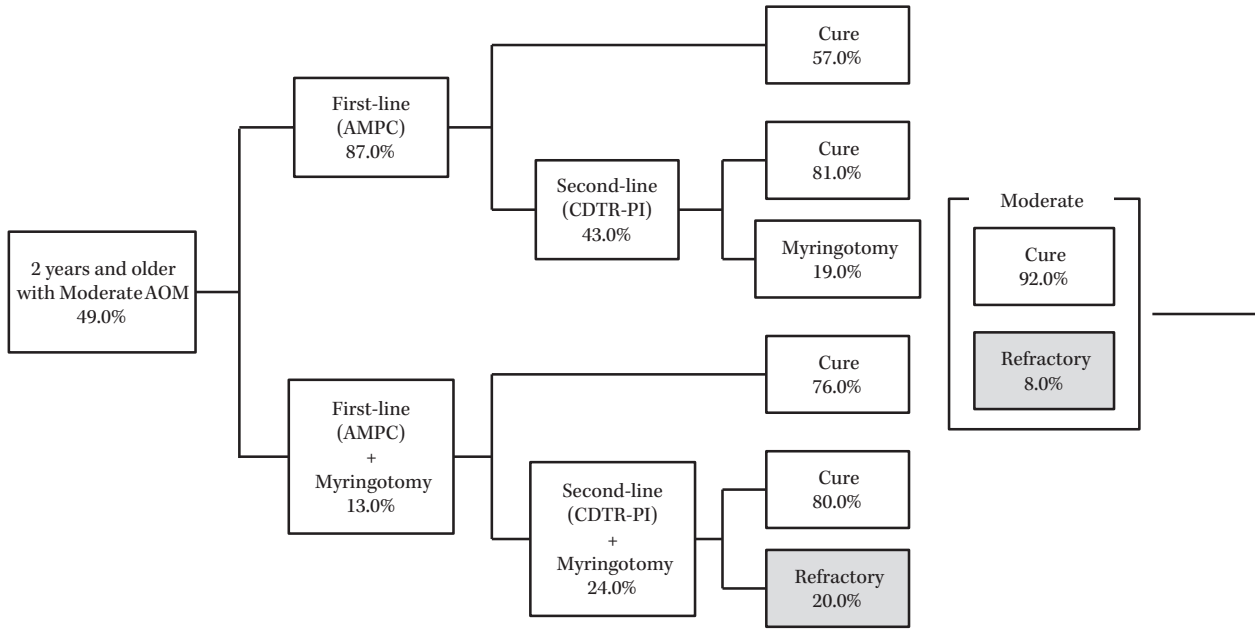


Source: Revised from Yamanaka N, Hotomi M, Sugita R: J Infect Dis Immunol 2009; 21: 37-48

New antimicrobial agents are set to replace Second-line + Myringotomy based on the guidelines and will also be indicated for patients who failed to respond to First-line + Myringotomy or Second-line. (Yamanaka N, Sugita R, Uno Y, et al: Clin Otolaryngol 2013; 106: 106 659-67)

Fig. 1. Decision tree for patients younger than 2 years and estimated branch frequency.

a) Before launch of new antimicrobial agents

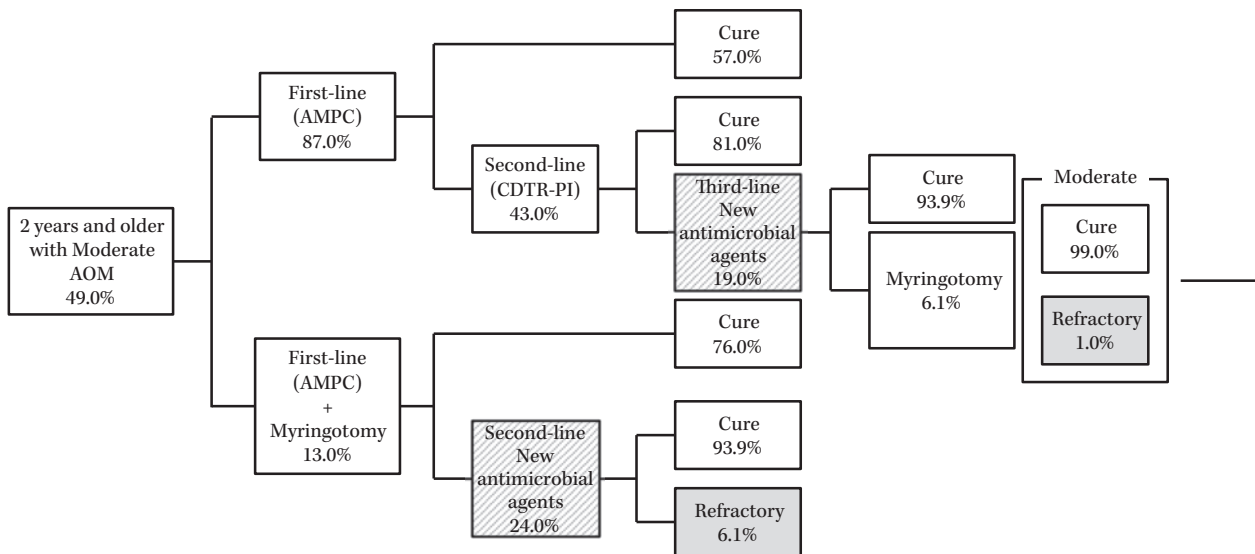


Source: Yamanaka N, Hotomi M, Sugita R: J Infect Dis Immunol 2009; 21: 37-48

Used literature that assumed concrete First-line, Second-line, and Third-line therapies without any changes.

$\chi^2: p < 0.001$

b) After launch of new antimicrobial agents

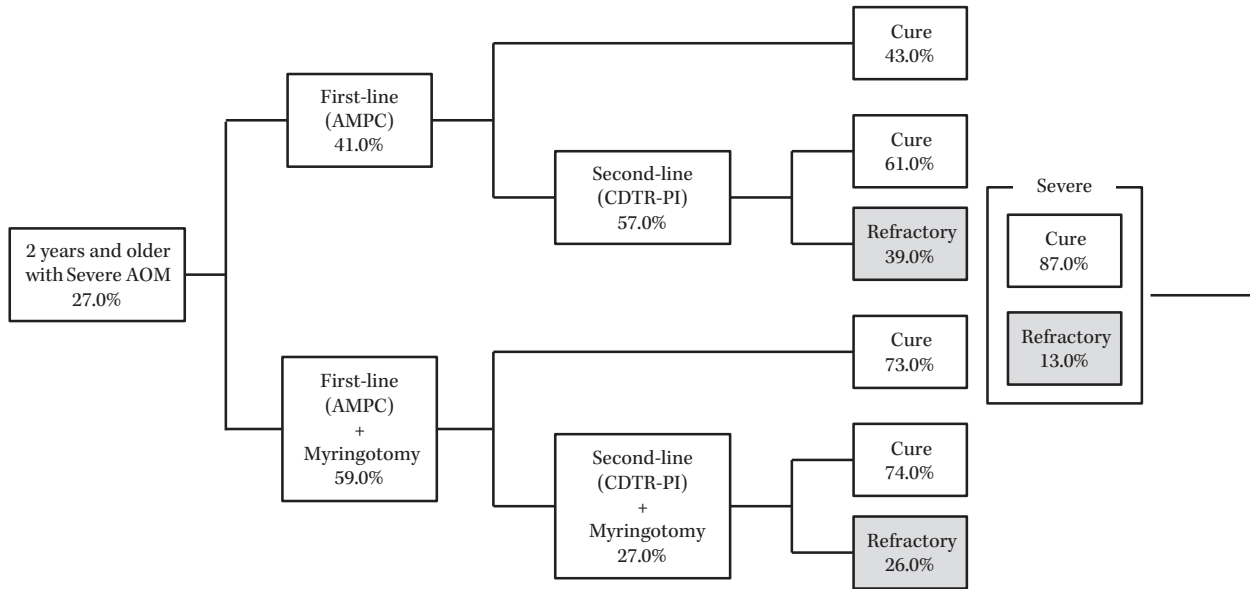


Source: Revised from Yamanaka N, Hotomi M, Sugita R: J Infect Dis Immunol 2009; 21: 37-48

New antimicrobial agents are set to replace Second-line + Myringotomy or Myringotomy (as Third-line) based on the guidelines. (Yamanaka N, Sugita R, Uno Y, et al: Clin Otolaryngol 2013; 106: 659-67)

Fig. 2. Decision tree for patients aged 2 years and older with moderate AOM and estimated branch frequency.

a) Before launch of new antimicrobial agents

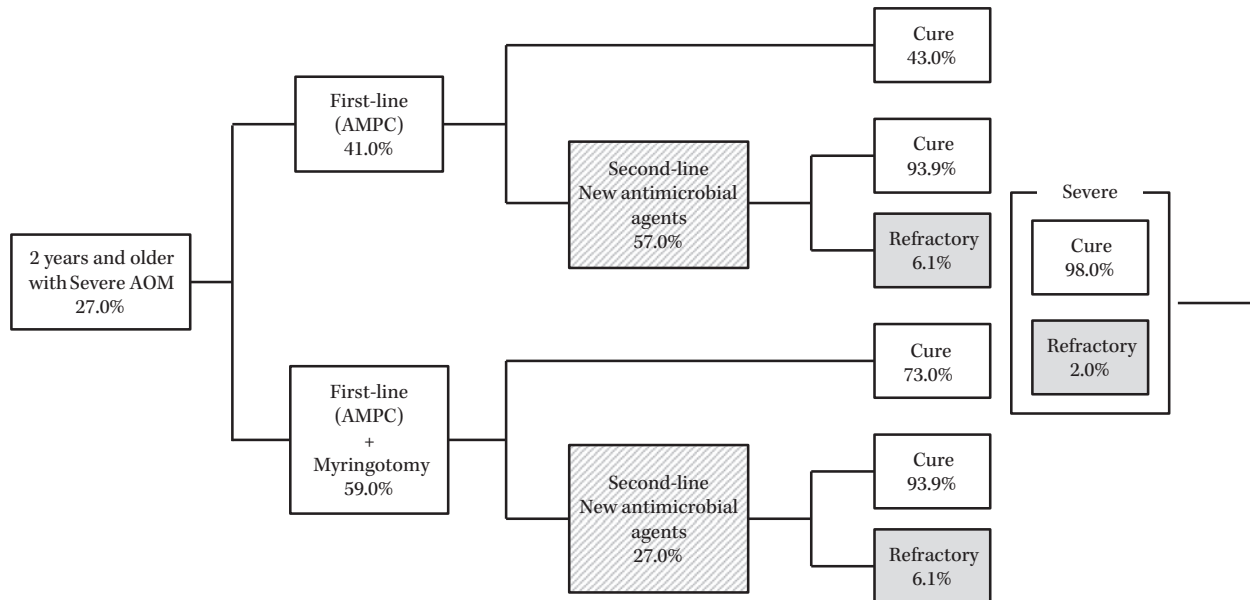


Source: Yamanaka N, Hotomi M, Sugita R: J Infect Dis Immunol 2009; 21: 37-48

Used literature that assumed concrete First-line, Second-line, and Third-line therapies without any changes.

$\chi^2: p < 0.001$

b) After launch of new antimicrobial agents



Source: Revised from Yamanaka N, Hotomi M, Sugita R: J Infect Dis Immunol 2009; 21: 37-48

New antimicrobial agents are set to replace Second-line or Second-line + Myringotomy based on the guidelines. (Yamanaka N, Sugita R, Uno Y, et al: Clin Otolaryngol 2013; 106: 659-67)

Fig. 3. Decision tree for patients aged 2 years and older with severe AOM and estimated branch frequency.

Table 2. Content of treatment and medical care costs by age category

Classification	Content of treatment	Medical care costs (yen)**								
		0 ≤, <1 year old	1 ≤, <2 years old	2 ≤, <3 years old	3 ≤, <4 years old	4 ≤, <5 years old	5 ≤, <6 years old	6 ≤, <7 years old	7 ≤, <15 years old	
[Moderate]										
1st line antimicrobial agent	Amoxicillin (Sawacillin®) 30 mg/kg × 3 times/day × 5 days	Cure	6,140	6,355	6,470	6,565	6,715	6,755	5,750	6,585
	Amoxicillin (Sawacillin®) 30 mg/kg × 3 times/day × 3 days	Failure	4,376	4,505	4,574	4,637	4,727	4,751	4,076	4,577
2nd line antimicrobial agent	Cefditoren pivoxil (Meiact MS®) 6 mg/kg × 3 times/day × 5 days	Cure	4,390	5,155	5,570	6,075	6,605	6,745	6,435	9,420
	Cefditoren pivoxil (Meiact MS®) 6 mg/kg × 3 times/day × 3 days	Failure	2,306	2,765	3,014	3,323	3,641	3,725	3,615	5,406
3rd line antimicrobial agents	Tosufloxacin (Ozex®) 6 mg/kg × 2 times/day × 5 days	Cure/ Failure	2,975	3,900	4,405	5,050	5,695	5,860	6,025	9,630
	Tebipenem pivoxil (Orape-nem®) 4 mg/kg × 2 times/day × 5 days	Cure/ Failure	3,045	4,015	4,545	5,230	5,900	6,080	6,270	10,055
3rd line antimicrobial agent before launch of new antimicrobial agents	Clavulanic acid/amoxicillin (Clavamox®) 48.2 mg/kg × 2 times/day × 5 days	Cure	4,260	4,935	5,300	5,740	6,205	6,330	5,970	8,605
	Clavulanic acid/amoxicillin (Clavamox®) 48.2 mg/kg × 2 times/day × 3 days	Failure	2,228	2,633	2,852	3,122	3,401	3,476	3,336	4,917
[Severe]										
1st line antimicrobial agent	Amoxicillin (Sawacillin®) 30 mg/kg × 3 times/day × 5 days	Cure	6,140	6,355	6,470	6,565	6,715	6,755	5,750	6,585
	Amoxicillin (Sawacillin®) 30 mg/kg × 3 times/day × 3 days	Failure	4,376	4,505	4,574	4,637	4,727	4,751	4,076	4,577
2nd line antimicrobial agents	Tosufloxacin (Ozex®) 6 mg/kg × 2 times/day × 5 days	Cure	4,615	5,540	6,045	6,660	7,305	7,470	7,255	10,860
	Tosufloxacin (Ozex®) 6 mg/kg × 2 times/day × 3 days	Failure	2,441	2,996	3,299	3,674	4,061	4,160	4,107	6,270
	Tebipenem pivoxil (Orape-nem®) 4 mg/kg × 2 times/day × 5 days	Cure	4,685	5,655	6,185	6,840	7,510	7,690	7,500	11,285
	Tebipenem pivoxil (Orape-nem®) 4 mg/kg × 2 times/day × 3 days	Failure	2,483	3,065	3,383	3,782	4,184	4,292	4,254	6,525
2nd line antimicrobial agent before launch of new antimicrobial agents	Cefditoren pivoxil (Meiact MS®) 6 mg/kg × 3 times/day × 5 days	Cure	4,390	5,155	5,570	6,075	6,605	6,745	6,435	9,420
	Cefditoren pivoxil (Meiact MS®) 6 mg/kg × 3 times/day × 3 days	Failure	2,306	2,765	3,014	3,323	3,641	3,725	3,615	5,406
[Myringotomy]	1 myringotomy		13,800	13,800	13,800	10,350	10,350	10,350	6,900	6,900
[Refractory]										
Frequent use of myringotomy	Re-consultation: 7-week treatment period, 7 re-visits		7,700	7,700	7,700	7,700	7,700	7,700	5,040	5,040
	3.5 myringotomy procedures		48,300	48,300	48,300	36,225	36,225	36,225	24,150	24,150
	Cefditoren pivoxil (Meiact MS®) 6 mg/kg × 3 times/day × 5 days × 4 courses, Ratio of administration 50%		3,300	4,830	5,660	6,730	7,790	8,070	8,970	14,940
	Clavulanic acid/amoxicillin (Clavamox®) 48.2 mg/kg × 2 times/day × 5 days × 4 courses, Ratio of administration 50%		3,040	4,390	5,120	6,060	6,990	7,240	8,040	13,310
	Sub-total**		62,500	65,380	66,940	56,875	58,865	59,395	46,360	57,600

** Including medical fee-for-services

Table 3. Medical fee-for-services

Medical fee points (2014)		
Item	Points	Price (yen)
First consultation fee/follow-up consultation fee		
First consultation		
<6 years old	357	3,570
6 ≤ years old	282	2,820
Follow-up consultation		
<6 years old	110	1,100
6 ≤ years old	72	720
Operation fee/Myringotomy (K300)		
<3 years old	1,380	13,800
3 ≤, <6 years old	1,035	10,350
6 ≤ years old	690	6,900
Prescription fee (per time) *		
<3 years old	45	450
3 ≤ years old	42	420
Dispensing fee (per time)		
Oral medicine/infusodecoction/ as-needed use of medication for outpatients	9	90
External preparation for outpatients	6	60
Inpatients	7	70
Basic technical fee for dispensing pharmacist (1 time/month)		
Outpatient department	8	80
Hospitalization	42	420

*Prescription of drugs is assumed to be from the hospital.

菌薬発売前の医療費と、発売後の医療費の差額を求め、新規経口抗菌薬の発売によると推定される医療費抑制効果を算出した。なお、新規経口抗菌薬による医療費の期待値算出時には、TFLXとTBPM-PIの処方割合³⁾を各薬価に乗じて算出した。また、難治性患児(7週間治療)の治療内容は、既報^{6,7)}を参考にして推計した。

5. 保護者の生産損失の推計

患児の治療に付き添う保護者の時間的な拘束を生産損失として費用に含めた。1回の外来受診では通院時間も含めて4時間の休業が必要⁷⁾になるものとして、2014年の賃金センサス¹¹⁾と生産年齢の平均就業率¹²⁾から保護者の平均時給を1,605円と推計し(Table 5)、新規経口抗菌薬発売前の生産損失と、発売後の生産損失の差額を求め、新規経口抗菌薬の発売によると考えられる生産損失抑制効果を推計した。

II. 結 果

1. 急性中耳炎患児数および難治性患児数の推計

2007年1月~2013年12月におけるAOM平均患児数は、2歳未満で21.1万人、2歳以上7歳未満で97.5万人、7歳以上15歳未満で44.2万人と推計した。また、2歳以上の中等症の患児は69.6万人、2歳以上の重症の患児は38.3万人と推計した(Table 6)。次いで、新規経口抗菌薬発売前における平均難治性AOM患児数は、2歳未満で10.4万人、2歳以上の中等症で5.6万人、2歳以上の重症で4.9万人と推計した。さらに、新規経口抗菌薬発売後における平均難治性AOM患児数は、2歳未満で1.9

万人、2歳以上の中等症で0.7万人、2歳以上の重症で0.7万人と推計した。この結果、新規経口抗菌薬の使用により2歳未満および2歳以上の中等症・重症の難治性患児数は、20.9万人から3.3万人に減少し、17.6万人が難治化にいたらずに治癒したものと示唆された(Table 7)。また、2歳未満および2歳以上の中等症・重症の患児における新規経口抗菌薬発売後の治癒率は、いずれも発売前に比べて有意に上昇した(それぞれ $p < 0.001$) (Figs. 1~3)。

2. 急性中耳炎医療費および新規経口抗菌薬による影響

Table 6に示したAOM患児数、重症度別患児数を各治療フローにおける医療費期待値(Table 8a~c)に乗じて、新規経口抗菌薬発売前後の医療費を算出した結果、新規経口抗菌薬発売前の治療においては、2歳未満の患児では104.0億円、2歳以上の中等症患児では106.2億円、2歳以上の重症患児では87.3億円の医療費が発生し、AOM患児全体に要する医療費は297.5億円になると推計した(Table 9)。一方、新規経口抗菌薬発売後の治療においては、2歳未満の患児では41.1億円、2歳以上の中等症患児では74.8億円、2歳以上の重症患児では59.8億円の医療費が発生し、AOM患児全体に要する医療費は175.7億円になると推計した(Table 9)。この結果、新規経口抗菌薬発売後には121.8億円の医療費が減少した(Table 9)。これは、新規経口抗菌薬の発売により、難治化せず治癒にいたった患児が増加したことで、難治性患児数が減少し、最大で121.8億円の医療費抑制効果があったものと示唆された。

3. 急性中耳炎患児保護者の生産損失の推計

保護者の生産損失については、保護者の収入を1,605円/時間と推計し^{11,12)}、外来受診に際しての患児への付き添い時間を1回4時間、通院回数は7回と仮定すると、難治性患児1人当たりの保護者の生産損失は44,940円となる(Table 10)。この推計損失金額に、Table 7に示した新規経口抗菌薬発売後に難治化を回避した患児数を乗じた。その結果、新規経口抗菌薬発売による保護者の生産損失抑制効果は78.8億円になると推計した(Table 10)。

4. 新規経口抗菌薬使用による医療経済効果の推計

以上の結果から、わが国の小児急性中耳炎診療ガイドライン²⁾に準じた新規経口抗菌薬の使用により、121.8億円の直接医療費と78.8億円の患児の付き添いによる保護者の生産損失が抑制される結果、200.6億円の医療経済効果があるものと推計した(Table 11)。

III. 考 察

近年、小児AOMの臨床において、従来の抗菌薬治療では十分に改善しないいわゆる難治性中耳炎が増加している。AOM難治化のリスクファクターとしては、集団保育、2歳未満の低年齢、鼻副鼻腔炎の合併、両側中耳炎の罹患¹¹⁾があげられるが、AOMの主な起炎菌であるNTHi

Table 4. Drug cost

Drug cost (yen/day)		Drug cost (yen/day)	
Amoxicillin (Sawacillin [®]) 30 mg/kg/time × 3 times/day		Tosufloxacin (Ozex [®]) 6 mg/kg/time × 2 times/day	
0 ≤, < 1 year old	62	0 ≤, < 1 year old	267
1 ≤, < 2 years old	105	1 ≤, < 2 years old	452
2 ≤, < 3 years old	128	2 ≤, < 3 years old	553
3 ≤, < 4 years old	159	3 ≤, < 4 years old	688
4 ≤, < 5 years old	189	4 ≤, < 5 years old	817
5 ≤, < 6 years old (5 years old)	197	5 ≤, < 6 years old (5 years old)	850
6 ≤, < 7 years old (6 years old)	222	6 ≤, < 7 years old (6 years old)	959
7 ≤, < 8 years old (7 years old)	250	7 ≤, < 8 years old (7 years old)	1,080
7 ≤, < 15 years old	389	7 ≤, < 15 years old	1,680
Cefditoren pivoxil (Meiact MS [®]) high-dose 6 mg/kg/time × 3 times/day		Tebipenem pivoxil (Orapenem [®]) 4 mg/kg/time × 2 times/day	
0 ≤, < 1 year old	222	0 ≤, < 1 year old	281
1 ≤, < 2 years old	375	1 ≤, < 2 years old	475
2 ≤, < 3 years old	458	2 ≤, < 3 years old	581
3 ≤, < 4 years old	571	3 ≤, < 4 years old	724
4 ≤, < 5 years old	677	4 ≤, < 5 years old	858
5 ≤, < 6 years old (5 years old)	705	5 ≤, < 6 years old (5 years old)	894
6 ≤, < 7 years old (6 years old)	795	6 ≤, < 7 years old (6 years old)	1,008
7 ≤, < 8 years old (7 years old)	895	7 ≤, < 8 years old (7 years old)	1,135
7 ≤, < 15 years old	1,392	7 ≤, < 15 years old	1,765
Clavulanic acid/amoxicillin (Clavamox [®]) 48.2 mg/kg/time × 2 times/day			
0 ≤, < 1 year old	196		
1 ≤, < 2 years old	331		
2 ≤, < 3 years old	404		
3 ≤, < 4 years old	504		
4 ≤, < 5 years old	597		
5 ≤, < 6 years old (5 years old)	622		
6 ≤, < 7 years old (6 years old)	702		
7 ≤, < 8 years old (7 years old)	790		
7 ≤, < 15 years old	1,229		

Calculation method of drug costs: Calculated from drug costs and average body weight of each age in 2014
Source: Drug price: Hokenyaku Jiten (April 2014 version)

Average body weight: Newborn to 7 years old: 2010 Report of National Growth Survey on Preschool Pediatric Patients, Ministry of Health, Labour and Welfare. 8 years and older: 2012 Annual Report of School Health Statistics Research Ministry of Health, Labour and Welfare.

Table 5. Working conditions and wages of parent

Average annual wage (1,000 yen)	Average wage (1,000 yen/month)	Monthly working hours (hr)	Average wage (yen)/hr	Employment rate (%)	Average income of parent (yen)/hr
4,796.8	399.7	177	2,258	71.1	1,605

や肺炎球菌では、BLNAR や PRSP などの薬剤耐性菌が増加していることもリスクファクターの一つと考えられる¹³⁾。さらに、小児では AOM が最も一般的な疾患の一つであることを考慮すると、小児 AOM に対する医療費は相当高額になるものと推定される。

今回われわれは、ディシジョンツリーに基づく小児 AOM の治療分析モデル^{6,7)}を用いて、小児 AOM に対する新規経口抗菌薬の医療経済学的影響を、医療費および保護者の生産損失について、新規経口抗菌薬発売前後に

おける比較により検討した。その結果、新規経口抗菌薬の TFLX および TBPM-PI の適用により、従来薬の適用時に比べ 121.8 億円の医療費抑制と 78.8 億円の生産損失抑制が期待できることが明らかになった。

わが国では、高齢化の加速や高度医療の開発の進展による保険医療費の高騰に対して、一般の関心も高まってきた。今回の結果は、新規経口抗菌薬が 2 歳未満の患児、2 歳以上の中等症および重症の患児において、いずれも費用対効果が良好であることを示したものと考えら

Table 6. Average number of pediatric patients with AOM and number of patients by severity

Age category	Average number of patients (10,000/year)	Number of patients by severity (10,000/year)		
		Mild	Moderate	Severe
0 years old	3.4		—	
1 year old	17.7			
2 years old	19.9	4.8	9.8	5.4
3 years old	19.3	4.6	9.5	5.2
4 years old	23.0	5.5	11.3	6.2
5 years old	20.3	4.9	9.9	5.5
6 years old	15.0	3.6	7.4	4.1
7 ≤, < 15 years old	44.2	10.6	21.7	11.9
Total	162.8	34.0	69.6	38.3

The subjects of this study are patients younger than 2 years and 2 years and older with moderate to severe AOM.

Table 7. Number of refractory patients and effect of launch of new antimicrobial agents

Age category	Refractory patients (10,000/year)					
	① Before launch of new antimicrobial agents		② After launch of new antimicrobial agents		① - ② (10,000/year) *	
	Moderate	Severe	Moderate	Severe	Moderate	Severe
0 years old	1.7		0.3		1.4	
1 year old	8.7		1.6		7.1	
2 years old	0.8	0.7	0.1	0.1	0.7	0.6
3 years old	0.8	0.7	0.1	0.1	0.7	0.6
4 years old	0.9	0.8	0.1	0.1	0.8	0.7
5 years old	0.8	0.7	0.1	0.1	0.7	0.6
6 years old	0.6	0.5	0.1	0.1	0.5	0.4
7 ≤, < 15 years old	1.7	1.5	0.2	0.2	1.5	1.3
Sub-total	5.6	4.9	0.7	0.7	4.9	4.2
Total	20.9		3.3		17.6	

*Number of patients in whom refractory AOM was prevented after launch of new antimicrobial agents.

Calculation method: Number of patients with AOM in Table 6 multiplied by rate of refractory disease in age category.

Rate of refractory pediatric patients

(Rate of refractory disease shown in each decision tree)

	younger than 2 years	2 years and older	
		Moderate	Severe
Before launch of new antimicrobial agents	49%	8%	13%
After launch of new antimicrobial agents	9%	1%	2%

れる。また、この費用抑制効果は、AOM 難治化の抑制によりもたらされたものと推定される。TFLX は、鼓膜切開が必要となるような重症や難治性の AOM に優れた効果を示すことが知られており^{4,5)}、実際、レセプトデータに基づく解析では、2 歳未満の患児における 2007 年の鼓膜切開率は 19.2% で、その後は経年的な減少がみられるが、特に TFLX と TBPM-PI が発売され、処方数が増加した 2010 年以降の減少が著明で、2010 年から 2011 年にかけて 17.5% から 13.6% へと有意に低下した ($p < 0.001$)。鼓膜切開率はその後も低下し、2013 年には 11.4% となった。2 歳以上 7 歳未満および 7 歳以上 15 歳未満の患児においても同様の傾向がみられ、2010 年から 2011 年にかけてはそれぞれ、11.0% から 9.1%、6.6% から 5.6%

といずれも有意に低下した (それぞれ $p < 0.001$)³⁾。また鼓膜切開率の低下と新規経口抗菌薬の処方数増加には統計学的に有意な負の相関を示し ($p < 0.05$)、特に TFLX は AOM 好発年齢である 2 歳未満、2 歳から 7 歳未満の年齢において高い負の相関を示した³⁾(それぞれ $p = 0.017$, $p = 0.003$)。なお、PCV7 は公費助成が開始され普及が進んだ時期は 2011 年であったため、2010 年から 2011 年の鼓膜切開減少への寄与は明瞭ではなかったと考えられる。

今回、新規経口抗菌薬の治療率として TFLX の治療成績を用いたが、TFLX は、鼓膜切開を必要とする AOM の重症例、難治例に優れた効果を示し、投与開始後 3 日で有意な重症度スコアの改善がみられることから、患者

Table 8a. Expected healthcare cost per AOM patient (Younger than 2 years)

1) Expected healthcare cost per patient before launch of new antimicrobial agents			Expected healthcare cost (yen) (Healthcare cost × Incidence)	
Phase of treatment	Efficacy	Incidence	0 ≤, < 1	1 ≤, < 2
			year old	years old
First-line (AMPC)	Cure	24%	1,474	1,525
	Failure	76%	3,326	3,424
Second-line (CDTR-PI)	Cure	19%	834	979
	Failure	34%	784	940
Third-line (CVA/AMPC)	Cure	8%	341	395
	Failure	13%	290	342
Myringotomy		72%	9,936	9,936
Refractory		49%	30,625	32,036
Total			47,610	49,577

2) Expected healthcare cost per patient after launch of new antimicrobial agents			Expected healthcare cost (yen) (Healthcare cost × Incidence)	
Phase of treatment	Efficacy	Incidence	0 ≤, < 1	1 ≤, < 2
			year old	years old
First-line (AMPC)	Cure	24%	1,474	1,525
	Failure	76%	3,326	3,424
Second-line (CDTR-PI)	Cure	8%	351	412
	Failure	21%	484	581
New antimicrobial agents*	Cure	60%	1,798	2,361
	Failure	9%	270	354
Myringotomy		37%	5,106	5,106
Refractory		9%	5,625	5,884
Total			18,434	19,647

Calculation method: Expected healthcare cost = Healthcare cost/Content of treatment by age (Table 2) × Incidence.

*Approximate calculation of ratio of administration of TFLX and TBPM-PI

Age category	TFLX	TBPM-PI
younger than 2 years old	70%	30%

Setting drug cost of new antimicrobial agents: Referred to literature and based on approximation of ratio of administration of TFLX and TBPM-PI and calculated as Drug cost = Ratio × Drug price.

Source: Yamanaka N: Clin Otolaryngol 2015; 108: 177-86

QOLの早期改善効果が期待できる⁴⁾。また、従来であれば鼓膜切開および鼓膜換気チューブ挿入が施行されていた反復性・遷延性中耳炎に対しても、高い有効性が期待できると考えられる^{4,5)}。さらに、鼓膜切開を必要とすることが最も多い2歳未満の患児において、治癒率89.8%、再燃抑制率91.5%と高い有効性を示すことから⁵⁾、今回の分析においても、TFLXの重症、難治症例に対する治療効果が、費用対効果の改善に寄与したものと推定される。

今回の検討結果および文献の検討から、TFLXなどの新規経口抗菌薬は小児AOMの難治化の抑制に有効であるうえ、医療経済効果も期待できることが明らかとなった。新規経口抗菌薬の使用については、薬剤耐性菌の出現抑制の立場から、適正使用を厳守すべきである。抗菌薬の適正使用とは、単にその使用を控えることなく、その抗菌薬によってもたらされる患児や家族の負

担軽減および経済性のメリットと、副作用や耐性菌出現のデメリットを考慮した使用と考える。小児AOMを難治化させないためには、集団保育、2歳未満の低年齢、鼻副鼻腔炎の合併、両側中耳炎の罹患などのリスクファクターを有する患児に対しては、リスクファクターの種類と項目数に応じて、初期から小児急性中耳炎診療ガイドラインの治療アルゴリズムを1段階から2段階ステップアップ¹³⁾し、新規抗菌薬など抗菌力に優れる薬剤の投与や、早期の鼓膜切開術も必要であると考えられる。このような抗菌薬適正使用および適正治療が医療経済的にも大きく寄与するものと考えられた。

利益相反自己申告：著者 山中昇は大正富山医薬品株式会社から講演料を受けている。

文 献

- 1) Gaboury I, Coyle K, Coyle D, Le Saux N: Treatment

Table 8b. Expected healthcare cost per AOM patient (2 years and older with moderate AOM)

1) Expected healthcare cost per patient before launch of new antimicrobial agents

Phase of treatment	Efficacy	Incidence	Expected healthcare cost (yen) (Healthcare cost × Incidence)					
			2 ≤, <3 years old	3 ≤, <4 years old	4 ≤, <5 years old	5 ≤, <6 years old	6 ≤, <7 years old	7 ≤, <15 years old
First-line (AMPC)	Cure	59%	3,817	3,873	3,962	3,985	3,393	3,885
	Failure	41%	1,875	1,901	1,938	1,948	1,671	1,877
Second-line (CDTR-PI)	Cure	33%	1,838	2,005	2,180	2,226	2,124	3,109
	Failure	8%	241	266	291	298	289	432
Myringotomy		23%	3,174	2,381	2,381	2,381	1,587	1,587
Refractory		8%	5,355	4,550	4,709	4,752	3,709	4,608
Total			16,300	14,976	15,461	15,590	12,773	15,498

2) Expected healthcare cost per patient after launch of new antimicrobial agents

Phase of treatment	Efficacy	Incidence	Expected healthcare cost (yen) (Healthcare cost × Incidence)					
			2 ≤, <3 years old	3 ≤, <4 years old	4 ≤, <5 years old	5 ≤, <6 years old	6 ≤, <7 years old	7 ≤, <15 years old
First-line (AMPC)	Cure	59%	3,817	3,873	3,962	3,985	3,393	3,885
	Failure	41%	1,875	1,901	1,938	1,948	1,671	1,877
Second-line (CDTR-PI)	Cure	30%	1,671	1,823	1,982	2,024	1,931	2,826
	Failure	7%	211	233	255	261	253	378
New antimicrobial agents**	Cure	10%	444	509	574	591	608	970
	Failure	1%	44	51	57	59	61	97
Myringotomy		13%	1,794	1,346	1,346	1,346	897	897
Refractory		1%	669	569	589	594	464	576
Total			10,525	10,304	10,702	10,808	9,278	11,506

Calculation method: Expected healthcare cost = Healthcare cost/Content of treatment by age (Table 2) × Incidence.

**Approximate calculation of ratio of administration of TFLX and TBPM-PI in 2013

Age category	TFLX	TBPM-PI
2 ≤, <7 years old	77%	23%
7 ≤, <15 years old	83%	17%

Setting drug cost of new antimicrobial agents: Referred to literature and based on approximation of ratio of administration of TFLX and TBPM-PI and calculated as Drug cost = Ratio × Drug price.

Source: Yamanaka N: Clin Otolaryngol 2015; 108: 177-86

- cost effectiveness in acute otitis media: A watch-and-wait approach versus amoxicillin. Paediatr Child Health 2010; 15: e14-8
- 2) 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会(日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会編): 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年版, 金原出版, 東京, 2013
 - 3) 山中 昇: 肺炎球菌ワクチンと新規抗菌薬は小児急性中耳炎にどのような影響を与えているか. 耳鼻臨床 2015; 108: 177-86
 - 4) 山中 昇, 杉田麟也, 宇野芳史, 松原茂規, 林 泰弘, 澤田正一: 小児急性中耳炎に対する Tosufloxacin 細粒 15% の有効性の検討. 耳鼻臨床 2012; 105: 381-92
 - 5) 山中 昇, 杉田麟也, 宇野芳史, 松原茂規, 林 泰弘, 澤田正一: 2 歳未満の急性中耳炎の病態とトスフロキサシンの有効性. 耳鼻臨床 2013; 106: 659-67
 - 6) 山中 昇, 保富宗城, 杉田麟也: 肺炎球菌による小児急性中耳炎の疾病負担と小児用 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果. 小児臨 2008; 61: 2221-32
 - 7) 山中 昇, 保富宗城, 杉田麟也: わが国における小児急性中耳炎の疾病負担と 7 価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果—Prevenar[®] は耐性肺炎球菌の抑制効果が期待できる. 小児感染免疫 2009; 21: 37-48
 - 8) 山中 昇, 保富宗城 編著: オゼックス[®] の上手な使い方は? 小児中耳炎のマネジメント II 75 の Q & A とガイドライン, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2014; 139-43
 - 9) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局: 平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書, 2011
 - 10) 厚生労働省生涯学習政策局: 平成 24 年度学校保健統計調査(確定値)の公表について, 2013
http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/kekka/k_detail/1331751.htm
 - 11) 厚生労働省賃金福祉統計室: 平成 26 年賃金基本統計調査, 2015
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/chinginkouzou.html>
 - 12) 総務省統計局: 年齢階級(5 歳階級)別就業者数及び就業率(1968 年~), 2016
<http://www.stat.go.jp/data/roudou/longtime/03roudou.htm>
 - 13) 山中 昇: 小児急性中耳炎を難治化させない治療法と難治化してしまった中耳炎の治療法. 小児耳鼻 2015; 36: 342-9

Table 8c. Expected healthcare cost per AOM patient (2 years and older with severe AOM)

1) Expected healthcare cost per patient before launch of new antimicrobial agents			Expected healthcare cost (yen) (Healthcare cost × Incidence)					
Phase of treatment	Efficacy	Incidence	2 ≤, < 3	3 ≤, < 4	4 ≤, < 5	5 ≤, < 6	6 ≤, < 7	7 ≤, < 15
			years old	years old	years old	years old	years old	years old
First-line (AMPC)	Cure	61%	3,947	4,005	4,096	4,121	3,508	4,017
	Failure	39%	1,784	1,808	1,844	1,853	1,590	1,785
Second-line (CDTR-PI)	Cure	26%	1,448	1,580	1,717	1,754	1,673	2,449
	Failure	13%	392	432	473	484	470	703
Myringotomy		75%	10,350	7,763	7,763	7,763	5,175	5,175
Refractory		13%	8,702	7,394	7,652	7,721	6,027	7,488
Total			26,623	22,982	23,545	23,696	18,443	21,617

2) Expected healthcare cost per patient after launch of new antimicrobial agents			Expected healthcare cost (yen) (Healthcare cost × Incidence)					
Phase of treatment	Efficacy	Incidence	2 ≤, < 3	3 ≤, < 4	4 ≤, < 5	5 ≤, < 6	6 ≤, < 7	7 ≤, < 15
			years old	years old	years old	years old	years old	years old
First-line (AMPC)	Cure	61%	3,947	4,005	4,096	4,121	3,508	4,017
	Failure	39%	1,784	1,808	1,844	1,853	1,590	1,785
Second-line (New antimicrobial agents [*])	Cure	37%	2,249	2,480	2,720	2,783	2,705	4,045
	Failure	2%	66	74	82	84	83	126
Myringotomy		59%	8,142	6,107	6,107	6,107	4,071	4,071
Refractory		2%	1,339	1,138	1,177	1,188	927	1,152
Total			17,527	15,612	16,026	16,136	12,884	15,196

Calculation method: Expected healthcare cost = Healthcare cost/Content of treatment by age (Table 2) × Incidence.

^{*} Approximate calculation of ratio of administration of TFLX and TBPM-PI in 2013

Age category	TFLX	TBPM-PI
2 ≤, < 7 years old	77%	23%
7 ≤, < 15 years old	83%	17%

Setting drug cost of new antimicrobial agents: Referred to literature and based on approximation of ratio of administration of TFLX and TBPM-PI and calculated as Drug cost = Ratio × Drug price.

Source: Yamanaka N: Clin Otolaryngol 2015; 108: 177-86

Table 9. Expected healthcare cost of AOM and effect of new antimicrobial agents

Age category	Expected healthcare cost of AOM (100 million yen) /year				Healthcare cost estimated to have been reduced due to launch of new antimicrobial agents (100 million yen) /year	
	① Before launch of new antimicrobial agents		② After launch of new antimicrobial agents		① - ②	
0 years old	16.2		6.3		9.9	
1 year old	87.8		34.8		53.0	
Younger than 2 years sub-total	104.0		41.1		62.9	
	Moderate	Severe	Moderate	Severe	Moderate	Severe
2 years old	16.0	14.4	10.3	9.5	5.7	4.9
3 years old	14.2	12.0	9.8	8.1	4.4	3.9
4 years old	17.5	14.6	12.1	9.9	5.4	4.7
5 years old	15.4	13.0	10.7	8.9	4.7	4.1
6 years old	9.5	7.6	6.9	5.3	2.6	2.3
7 ≤, < 15 years old	33.6	25.7	25.0	18.1	8.6	7.6
2 years and older sub-total	106.2	87.3	74.8	59.8	31.4	27.5
Total	297.5		175.7		121.8	

Calculation method: Expected healthcare cost = Expected healthcare cost per AOM patient (Table 8a-c) × Average number of AOM patients/number of patients by severity (Table 6).

Table 10. Effect of prevention of suffering from refractory AOM on production losses for parent

Production losses for parent per refractory pediatric patient		Effect of prevention of suffering from refractory AOM on production losses for parent		
① Average income of parent (yen) /hr	1,605 yen	0 years old	6.3	
② Time of absence from work due to hospital visit	4 hr	1 year old	31.9	
③ Number of hospital visits	7 times/7 weeks		Moderate	Severe
Production losses of parent (yen) ①×②×③	44,940 yen	2 years old	3.1	2.7
Calculation method: Effect of prevention of suffering from refractory AOM on production losses for parent = Number of patients in whom refractory AOM was prevented with new antimicrobial agents (Table 7) × Production losses for parent per refractory child.				
		3 years old	3.1	2.7
		4 years old	3.6	3.1
		5 years old	3.1	2.7
		6 years old	2.2	1.8
		7 ≤, < 15 years old	6.7	5.8
		Sub-total	21.8	18.8
		Total	78.8	

(100 million yen/year)

Table 11. Medical economic effect of new oral antimicrobial agents

Estimated medical economic effect of new antimicrobial agents	
Healthcare cost	121.8
Production losses of parent	78.8
Total	200.6

(100 million yen/year)

Investigation of medical economic effect of new oral antimicrobial agents on pediatric acute otitis media

Comparison of medical care costs and production losses for parents before and after launch of new oral antimicrobial agents

Noboru Yamanaka¹⁾ and Tomokazu Oshiki²⁾

¹⁾ Otolaryngology and Sensory Center, Fujisawa Goshomi Hospital and Goshomi General Clinic, Specified Medical Corporation Group-Practice Institute, 580 Osogo, Fujisawa, Kanagawa, Japan

²⁾ Toyama Chemical Co. Ltd.

With the rapid growing of the elderly population and the development of advanced medical care in recent years, the sharp rise in medical expenses in Japan has sparked public debate. Therefore, a great deal of attention needs to be paid regarding a cost-conscious medical practice.

In a previous study, we reported on the investigation into the disease-related burden of pediatric acute otitis media (AOM) and the estimated medical economic effect of the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. In this study, we employed the analytic model of treatment of pediatric AOM in reference to the previously reported decision trees in order to investigate the medical economic effect of new oral antimicrobial agents on pediatric AOM; the medical care costs and the production losses for parents. Our results indicated that the use of new oral antimicrobial agents was expected to reduce the medical care costs by 12.18 billion yen and the production losses by 7.88 billion yen, compared to existing antimicrobial agents.

The new oral antimicrobial agents show excellent effectiveness in preventing refractory pediatric AOM, but from the standpoint of preventing the emergence of drug-resistant bacteria, these antimicrobial agents must be used appropriately. The appropriate use of antimicrobial agents means more than simply reducing the use of these agents, but using these agents taking the advantages of reducing the burden for pediatric patients and their families into consideration, with economic efficiency, while at the same time bearing in mind the disadvantages of adverse effects and the emergence of drug-resistant bacteria. We conclude that the appropriate use of treatment with the new oral antimicrobial agents contribute greatly to a reduction in medical expenses.