

論文の内容の要旨

氏名：福 田 哲 也

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：抗菌薬適正使用に対するチーム医療および薬剤師業務の医療経済的評価に関する研究

はじめに

わが国は 1961 年に導入された国民皆保険制度によって、原則出来高払い制がとられ、患者の自己負担も低く抑えられていたため、医療関係者が医療に経済性を意識する必要が少なかったのではないかと推測される。

しかし、人口の高齢化や医療高度化により医療費は増加し、2012 年度の国民医療費は 39 兆 2,117 億円（65 歳以上では 22 兆 860 億円）となり、6 年連続で過去最高値を更新した。これは、国民 1 人あたり 30 万 7,500 円である。また日本経済停滞によって保険財政が悪化し増加した医療費を吸収できず、医療費が患者自己負担に転嫁されたことで、社会的問題化した。今後は、わが国の医療において、薬剤師も医療経済性に対する意識を持つことが求められていくことが予測される。

感染症領域においても、医療経済性の関心が高まっている。2012 年より感染防止対策加算および感染防止対策地域連携加算が見直し新設された。しかし、医療費は増大しており感染領域における医療経済性を今後も示さなければならない。

そこで、本研究では中規模地域病院における抗菌薬適正使用に対するチーム医療および薬剤師業務の医療経済的評価に関して研究を試みた。チーム医療では、近年 Antimicrobial stewardship programs (ASPs) という抗菌薬適正使用の概念の導入によって、耐性菌出現予防や患者予後改善などが明らかとなっている。しかし、日本からの報告は少なく医療経済的評価は明らかになっていない。薬剤師業務では、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症患者に対する Vancomycin (VCM) 投与設計への薬剤師参画によって、患者予後改善や腎障害減少などが明らかとなっている。しかし、日本において費用効果分析されていない。よって、VCM 処方設計への薬剤師参画の医療経済性を示す必要がある。

まず、中規模病院におけるチーム医療の取り組みとして、ASPs 導入による医療経済性を検討したこと、つぎに、感染症治療に対する薬剤師業務として、病院獲得型 MRSA (HA-MRSA) 肺炎患者における薬剤師主導 VCM 投与設計の費用効果分析の検討したことについて報告する。

なお、本研究は、医療経済性について複数の統計データを用いた統合型研究ではなく、中規模病院におけるチーム医療や薬剤師の取り組みから得られた臨床データを用いた。

地域病院における抗菌薬適正使用に対するチーム医療の医療経済的評価

【目的】地域病院において、ASPs は抗菌薬費用削減に貢献するのかという医療経済的疑問に答えるために、前後比較試験を企図した。

【方法】国立病院機構栃木医療センター（429 床）において、ASPs 実施前 6 ヶ月の期間（2010 年 1 月から 2010 年 6 月）と ASPs 実施後 24 ヶ月（2010 年 7 月から 2012 年 6 月）の主要アウトカムと二次アウトカムを比較した。ASPs チームは医師 3 名、薬剤師 3 名、臨床検査技師 2 名で構成した。ASPs チームによる介入フローチャートを Fig1. に示す。

主要アウトカムは、抗菌薬費用 (yen per 1,000 patient-days) とした。二次アウトカムは、抗菌薬使用量 (defined daily doses per 1,000 patient-days)、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) における Meropenem (MEPM)、Ciprofloxacin (CPFX) と Amikacin (AMK) の感受性率 (%)、在院日数 (days)、そして血液培養からの MRSA と Extended spectrum beta-lactamase-producing organisms (ESBLs) の検出数 (per 1000 patient-day) とした。

【結果】1,427 症例中 465 症例に抗菌薬適正使用に関連する提案した。そのうち 251 症例 (54.0%) の提案が採択された (Table. 1)。抗菌薬費用 ASP 前後で抗菌薬費用が 25.8% 有意に減少した $P = 0.005$ (Fig. 2)。Secondary outcomes のうち有意差がついた項目は、Aminoglycosides 使用量 80.0% 減少 $P < 0.001$ (Table. 2) と MRSA 検出数 48.3% 減少 $P < 0.001$ であった。在院日数は 4.2% 減少傾向 $P = 0.09$ を示した。また、本研究で *P. aeruginosa* における MEPM, CPFX, AMK の感受性率は有意な低下はなく、耐性化を抑制に寄与した可能性がある。

【結論】地域病院における ASPs は、抗菌薬費用削減に寄与することが示唆された。

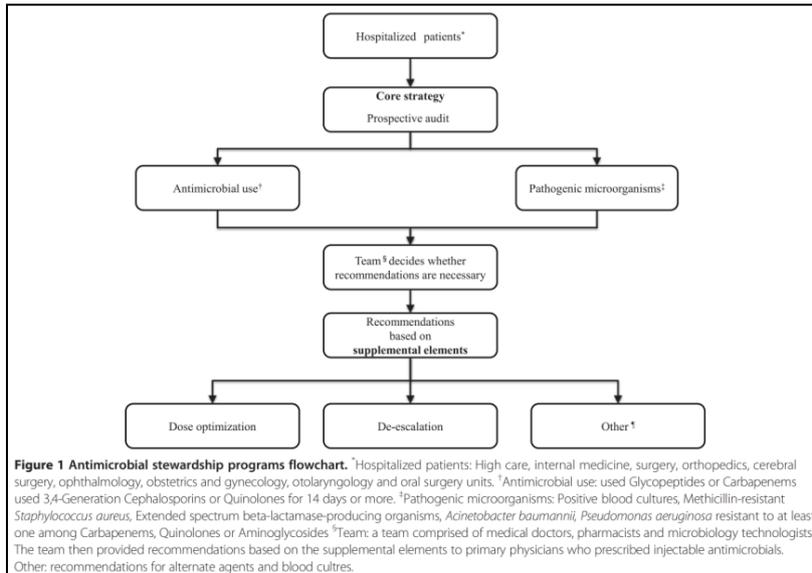


Fig1. Antimicrobial stewardship programs フローチャート

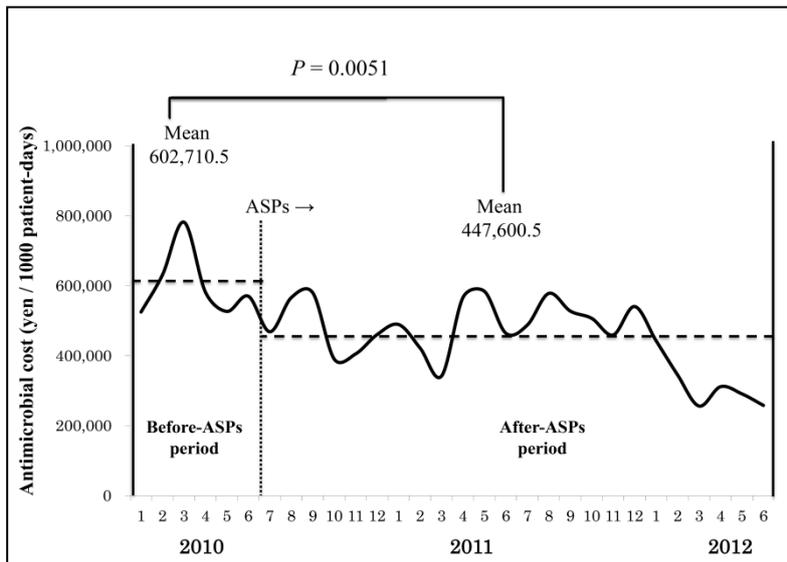


Fig. 2 抗菌薬費用の推移

Table.1 提案受け入れ状況

Category	Recommendations	Accepted	Accepted rate (%)
Total	465	251	54.0
Optimize dose	162	110	67.9
• PK/PD based dose	80	38	47.5
• Renal dose adjustments	67	60	89.6
• Drug level monitoring	15	12	80.0
De-escalation	208	81	38.9
Other	95	60	63.2
• Blood cultures	74	44	59.5
• Alternate agents	21	16	76.2

Table.2 抗菌薬使用量

	Mean		DDDs per 1000 patient-days
	Before	After	
Total	138.7	138.8	0.96
Aminoglycosides	3.0	0.6	< 0.001
Penicillins	22.7	35.3	0.06
Quinolones	4.0	2.0	0.09
1,2-Generation Cephalosporins	54.6	53.2	0.44
3,4-Generation Cephalosporins	33.1	29.0	0.16
Carbapenems	17.5	15.8	0.21
Glycopeptides	3.1	2.4	0.16
Antifungals	0.7	0.5	0.35

地域病院における感染症治療に対する薬剤師業務の医療経済的評価

【目的】 薬剤師は HA-MRSA 肺炎に対する VCM 投与設計に参画しているが、医療経済的な観点からは評価されていない。そこで費用効果分析を企図した。

【方法】2008年4月から2010年5月の期間において HA-MRSA 肺炎に対して薬剤師主導で VCM 投与設計した薬剤師参画群と薬剤師参画のないコントロール群（コントロール群）との間で診療録を基に費用効果分析した。分析は支払者の立場で実施した。VCM 投与設計は1回 15mg/kg 12時間ごと1~2時間点滴静注と設定し、血中濃度値や腎機能値から定常状態の最低血中濃度値 15 (range 10 - 20) $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標に用法用量を調節した。アウトカムは増分費用効果比 (yen / %) を求めた。

増分費用効果比 (yen / %) =

$$\frac{\text{コントロール群の費用} - \text{薬剤師参画群の費用}}{(100\% - \text{コントロール群の腎障害発現率}) - (100\% - \text{薬剤師参画群の腎障害発現率})}$$

費用は、VCM 使用開始から終了までの診察料、投薬料、注射料、処置料、検査料、X線料、入院料、給食料から算出した直接医療費とした。期待費用は Fig. 3 に示した各枝に至る確率にその枝に要する費用を掛け合わせ求めた。一方、効果は腎障害発現率とした。腎障害は、腎障害は T.P.Lodise らの報告から VCM 投与後の血清クリアチニン値が 50% または 0.5 mg / dL 以上増加した症例と定義した。感度分析は、薬剤師参画群とコントロール群において、腎障害発現率の差と、薬剤師参画群の費用 95% 信頼区間を用いた。

【結果】 対象患者は 7,020 症例中 30 症例抽出された (Fig. 4)。そのうち、薬剤師参画群 15 症例、コントロール群 15 症例であった。医療アウトカムと費用の分析結果を Table. 3 に示す。患者背景に 2 群間で有意差は認められなかった。定常状態 VCM 最低血中濃度において薬剤師参画群 13 症例 (86.7%)、コントロール群 8 症例 (53.3%) が目標血中濃度であった。腎障害の発現がコントロール群に 2 症例見られた。医療経済分析として、薬剤師参画群では腎障害発現率 0%、期待費用 419,088.0 円、コントロール群は腎障害発現率 13.3%、期待費用 485,610.5 円となった。増分費用効果比は、薬剤師参画群はコントロール群と比較し安全性や費用の点で dominant となった。感度分析においても薬剤師参画群が優位であった。

【結論】 HA-MRSA 肺炎に対する薬剤師主導 VCM 投与設計は、医療経済的にも推奨されることが明らかになった。

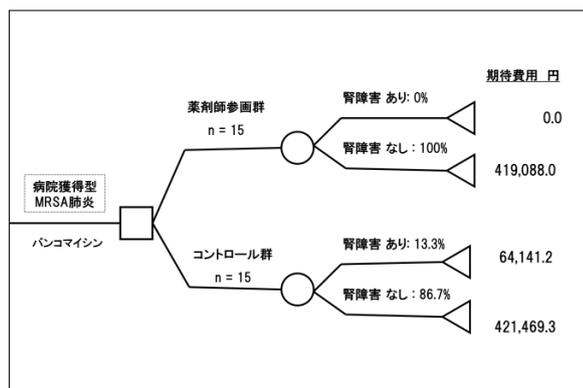


Fig. 3 分析モデル

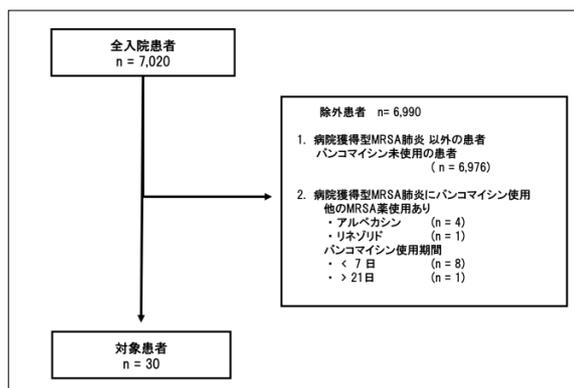


Fig. 4 流れ図

Table.3 医療アウトカムと費用の分析結果

	薬剤師参画群 n=15	コントロール群 n=15
腎障害発現率%	0	13.3
28日死亡率	20	26.7
60日死亡率	26.7	33.3
費用 Yen. Mean ± S. D.	419,088.0 ± 100,372.9	485,609.3 ± 253,510.9
(バンコマイシン費用)	(37,970.4 ± 25,726.9)	(61,288.0 ± 30,791.3)
腎障害あり	—	482,265.0 ± 90,531.0
腎障害なし	419,088.0 ± 100,372.9	486,123.8 ± 272,569.2
期待費用の合計 Yen	419,088.0	485,610.5
腎障害あり	—	64,141.2
腎障害なし	419,088.0	421,469.3
増分費用効果比 Yen/%	優位 (dominant)	

総括

地域病院において、抗菌薬適正使用に対するチーム医療および薬剤師業務は医療経済的に推奨される業務であることが明らかになった。

抗菌薬適正使用に向けたチーム医療の取り組みについて医療経済的評価として、ASPという抗菌薬適正使用の概念の導入による費用減少について検討した。その結果、ASPによって抗菌薬費用が有意に減少した。加えて、*P. aeruginosa* における主要抗菌薬の感受性率低下を抑制、MRSA 検出数の有意な減少および在院日数の減少傾向を示唆した。ASPは、分析の立場として病院の立場や支払者の立場とした場合においても推奨しうるチーム医療の取り組みであろう。

感染症治療に対する薬剤師業務の医療経済的評価として、HA-MRSA 肺炎患者に対する薬剤師による処方設計の医療経済性について費用効果分析を行った。支払者の立場で分析した場合、HA-MRSA 肺炎に対する薬剤師主導の VCM 投与設計は、増分費用効果比が優位であった。薬剤師参画群において定常状態の VCM トラフ値のばらつきが少なく、腎障害発現を予防し治療効果に優れていたことが示唆された。