

呼吸器感染症治療における cost effectiveness 分析

—Imipenem/cilastatin sodium の社会経済的評価—

藤野 志朗¹⁾・和田 光一⁵⁾・柳沢振一郎³⁾・赤澤とし子⁴⁾・小川 京子⁴⁾
 五十嵐謙一²⁾・塚田 弘樹²⁾・伊藤 和彦²⁾・真島 一郎⁵⁾・丸山 佳重⁵⁾
 本間 智子⁶⁾・田崎 和之⁶⁾・近藤 有好⁵⁾・荒川 正昭²⁾

¹⁾ 中央大学経済学部*, ²⁾ 新潟大学医学部第二内科,

³⁾ 元 中央大学大学院商学研究科, ⁴⁾ 中央大学大学院経済学研究科,

⁵⁾ 国立療養所西新潟病院 (現: 国立療養所西新潟中央病院),

⁶⁾ 済生会新潟第二病院

(平成 8 年 4 月 18 日受付・平成 8 年 8 月 7 日受理)

1993, 1994 年度に呼吸器感染症で入院し, 注射薬による治療を受けた症例を retrospective に無作為に抽出し imipenem/cilastatin (IPM/CS) を第一選択とした群とセフェム薬を第一選択とした群に分け, 社会経済学的な観点から抗菌薬の選択方法を検討した。評価可能な 106 例 (IPM/CS 群 40 例, セフェム薬群 66 例) につきコストエフェクティブを分析し, 感染症重症度別集計から 1 症例当たりの費用から得られるコスト/エフェクティブネス比 (C/E) を見ると, 「軽症+中等症」では IPM/CS 群-2.465 とセフェム薬群-2.320, 「重症」では IPM/CS 群-2.424 とセフェム薬群-2.305 であり, いずれも IPM/CS の方がセフェム薬と比較してコストエフェクティブであることが明らかになった。同様に治療日数を 1 日短縮するのにどれだけコストが変化したかを表す増分分析の結果 ($\Delta C/\Delta E$) を見ると「軽症+中等症」では-1.848, 「重症」では-1.849 であり, IPM/CS を代替的に用いることによって治療日数を短縮するのみならず, 「軽症+中等症」では短縮 1 日当たり費用がさらに 18,480 円減少することを示した。また, 呼吸器系基礎疾患有無別集計から得られる $\Delta C/\Delta E$ を見ると「無し」は, -1,051, 「有り」は, -1.848 であり基礎疾患がある患者に対しての IPM/CS の使用は基礎疾患を持たない患者よりも, よりコストエフェクティブであることが明らかになった。同様に CAZ 群との比較においても IPM/CS 群の方がコストエフェクティブであった。なお, 臨床効果の観点よりセフェム薬群 66 例中薬剤の変更が行われたのは 9 例で, そのうち IPM/CS への変更は 6 例で, 逆に IPM/CS 群からセフェム薬へ変更された症例は 1 例のみであった。このような 1 次選択薬の無効例は, 現状においては結果的に治療費用の増大を招く。このことにより, 早期に IPM/CS などのような抗菌力の強い薬剤を使用した方が治療期間の短縮に繋がり, 患者の効用も増大し, 医療費の削減にも繋がることになる。

Key words: respiratory infections, imipenem/cilastatin sodium, cephalosporins pharmacoeconomics, cost effectiveness analysis

近年, 抗菌薬の開発はめざましく, 強力でブロードスペクトルの薬剤が次々と開発されている。この結果, 中等症の呼吸器感染症に対する有効率は非常に高くなった。しかし, 高齢者や慢性閉塞性気道疾患を基礎疾患にもつ症例では十分な臨床効果がえられず, 長期間の抗菌薬治療が必要とされることも多い。このような状況で, どのような抗菌薬を第一選択とすることが有利であるかを各種の観点から検討することはきわめて重要である。

我が国における国民医療費の増加は著しく, 1995 年度には 26 兆 7,000 億円に達すると推計されている。特に, 本邦においては薬剤費の占める割合が高く, 国民総医療費の約

30% を占めている¹⁾。呼吸器感染症ではある程度抗菌薬の有効率は高くなっているため, 今後, 社会経済学的な観点も踏まえて治療方法を検討することも必要である。感染症治療における費用対効果は, 治療日数と入院日数を低下させることが最も効果的であり, このことは同時に患者の Quality of Life (QOL) の向上にもつながる。

我が国のように急速に高齢化する社会では, 肺炎などの呼吸器感染症の罹患率も高く入院治療の必要性も増大し社会の資源を多く消費することから, その治療の中心的役割を果たす抗菌薬について efficacy のみならず, その費用をも考慮した社会経済的評価が重要である。もちろんこの社会経済的評

価は医療技術、なかでも医薬品についてはすでに先進各国で広く実施されている^{2,3)}。

一方、抗菌薬の選択に関しては、重症感染症には強い抗菌力の抗菌薬、中等症以下の感染症にはそれ相当の抗菌薬を選択するという段階的な選択方法と、むしろ中等症の感染症にも最初から強い抗菌薬を使用し、より確実な治療効果を期待するという治療方法に大別される。

そこで我々は、呼吸器感染症に対して、 β -ラクタム薬のなかでも最もスペクトルが広く抗菌力の強い imipenem/cilastatin (IPM/CS)⁴⁻⁶⁾ をとりあげ、IPM/CS を第一選択とした群とセフェム薬を第一選択とした群にわけ、社会経済学的な観点から抗菌薬の選択方法を検討した。IPM/CS の経済分析については、腹腔内感染症患者を対象に IPM/CS 単独治療と clindamycin + tobramycin (CLDM + TOB) 併用治療を retrospective に比較した報告⁷⁾ や、呼吸器、腹腔内、婦人科領域または尿路感染症患者を対象に IPM/CS 単独治療または clindamycin + aminoglycoside (CLDM + AGs) 併用治療のいずれかを無作為に割り付け prospective に実施した試験報告⁸⁾ などがある。我が国では肺炎および呼吸器感染症に関する社会経済的評価はなく、一般に抗菌薬の経済分析もほとんどない。

I. 対象と方法

1) 対象

1993, 1994 年度に呼吸器感染症で新潟大学医学部第二内科、国立療養所西新潟病院、済生会新潟第二病院に入院し、注射薬による治療を受けた症例を retrospective に無作為抽出し、対象とした。コストエフェクティブネスを比較する観点より、肺癌、間質性肺炎、リウマチ肺など基礎疾患が重篤な症例、膿胸、胸膜炎、肺膿瘍など基本的に治療が長期間となる症例、MRSA 感染症および他院にて長期間感染症治療を受けた症例、感染症状が不明確な症例、通常抗菌薬使用量を逸脱している症例は除外した。また、あらゆる治療においても治癒できなかった症例も除外した。その結果分析対象例は、男 79 例、女 27 例で、年齢は 16 歳から 86 歳で、平均 60.9 ± 16.3 歳であった。呼吸器感染症の内訳は、肺炎 60 例、慢性気道感染症 46 例であった。

なお、感染症重症度の判定については、CRP 2+以下を『軽症』、CRP 5+以上および熱が 38.5 度以上を『重症』、その間を『中等症』の目安とし、発熱、白血球数、臨床症状等も考慮したうえで判定した。さらに効果判定の基準としては CRP、発熱、白血球数、喀痰・咳嗽等の臨床症状を考慮し、3 日以内に解熱または改善、白血球数が正常または改善傾向を示した場合を『著効』、1 週間以内に同様の状態を示した場合を『有効』、1 週間以上要した場合を『やや有効』とし、改善が見られなかったか増悪した場合を『無効』と判定した。使用抗菌薬は、IPM/CS 40 例、ceftazidime (CAZ) 28 例、cefodizime (CDZM) 3 例、cefmenoxime (CMX)

1 例、cefotiam (CTM) 6 例、ceftizoxime (CZX) 6 例、flomoxef (FMOX) 9 例、latamoxef (LMOX) 1 例、sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) 12 例であった。

また、統計の検定には student t-test および Fishers exact test を用いた。

2) コストエフェクティブネス分析 (CEA) モデルの考え方

本研究は、IPM/CS 群とセフェム薬群との間での社会経済的視点から見た分析である。臨床での efficacy を社会経済的指標としてのエフェクティブネスに置き換え、それとコストとの間の関係を見ることによって両群間の比較をしようとするものである。

本分析では 1) の対象患者の臨床データを利用する CEA モデルを構築する。そこで、まずコストであるが、患者を CRP (C-reactive protein) によって感染症の重症度を軽症 + 中等度症群と重症群の二群に分類し、両群における治療まで要した医療費を比較した。また、呼吸器系基礎疾患の有・無で分類したものについても同様の検討を行った。

3) CEA モデルのアウトカム (結果)

純粋に医学的な評価では有効性・安全性が問題となる。しかし、ある疾病に対して治療法はいくつもあるので、リソース (資源) の効率利用という観点から有効性という概念を社会経済的エフェクティブネスという概念に置き換えて、その治療法間のコストエフェクティブネスを分析しなければならない。

呼吸器感染症の場合、治療の effectiveness として何をとるかは議論がわかれるところであろう。しかし、患者にとっても社会にとっても入院治療を減少させると言うことは何にもまして大きな意味を持つと考えられる。そこで、ここでは effectiveness として治療日数をとることにした。本分析での治療日数の取り方は、対象患者が注射用抗菌薬による治療を受けている日数と仮定し、注射薬の投与が終わった時点で呼吸器感染症は治癒したと見なしている。

4) 費用の計算方法

通常このような分析を行う際、インプット (投入量) としての費用は直接費と間接費を考慮しなければならない。直接費は治療費、入院費、検査費、および治療の副作用に伴って生ずる医療費とする。治療費は感染症の重症度および呼吸器系基礎疾患の有無によって、患者個々の違いが大きい。そのため、どの範囲まで呼吸器感染症の治療費として取り込むかは、モデルの計算上バイアスをもたらす可能性が大きいと考えられる。そこで、ここではスタンダードと思われる費用項目を仮定し、それをもとに計算を行った。検査費用および入院費については個々の病院によって差が生じるが、ここではモデルの簡素化のため Table 1 に示すとおり

Table 1. Medical costs of representative cases of respiratory infection

I. Costs of Tests

Test	Cost (¥)	Assessment fee (Paid monthly)	Total cost (¥)
Hematology	650	1,050	1,700
Biochemistry	2,150	1,050	3,200
CRP	360	1,050	1,410
Erythrocyte sedimentation	100	-	100
Urinalysis	600	220	820
Bacterial culture	4,400 Identification 2,600 Sensitivity 1,800	1,050	5,450
Chest X-ray	2,680	-	2,680
Total	10,940	4,420	15,360

*Costs of Tests for Inpatients

Period of hospital stay (days)	Test cost × Frequency	Assessment fee	Total cost (¥)
1~7	10,940 × 2	4,420	26,300
8~14	10,940 × 3	4,420	37,240
15~21	10,940 × 4	4,420	48,180
22~28	10,940 × 5	4,420	59,120
29~35	10,940 × 6	8,840	74,480
39	10,940 × 6	8,840	74,480

II. Costs of Hospitalization

Daily costs (during the first month)	¥7,530 (From the second month : ¥7,430)
Medical management costs	¥5,450 (During the first 2 weeks)
Meal costs I (including the portion paid directly by the patient)	¥1,900

Total ¥14,880

From day 15 to day 30 : Medical management costs ¥3,550 → ¥12,980/day

During the second month : Medical management costs ¥2,500 → ¥11,830/day

III. Costs of drugs

Physiological saline 100ml (¥352) + Antimicrobial drug (a)

↓

Daily drug costs (¥) = (352 + a) × 2

This table shows the costs for treatment of respiratory infection (costs of tests, hospitalization and drugs) and the methods of calculation used in the present study.

に仮定した。検査回数については入院時 1 回と入院 1 週間につき 1 回とした。各々の入院日数に対する検査回数は Table 1 に示した通りである。薬剤費については 1994 年 4 月の薬価改訂時の薬価を使用し、それぞれの薬剤費は Table 2 に示した。また、治療の副作用に伴って生ずる医療費は整腸薬や胃薬などの相対的に安価な薬剤で処置が終わっているため費用計算には含めないものとした。

間接費用には患者が入院しなければ得られたであろう生産(プロダクション・ロス)などが含まれる。しかし、今回の対象患者の年齢が 60 歳以上で 67 % を占めているためこの分析では入院によるプロダクション・ロスは考えないこととした。したがって本分析は

間接費を含まず、直接費のみで分析を行うこととした。

II. 結 果

1) 臨床効果

対象例 106 例中 IPM/CS 群は 40 例でありセフェム薬群は 66 例であった。それぞれの群の感染症別臨床効果について見ると、肺炎では 95.5 % と 84.2 %, 慢性気道感染症では 88.9 % と 85.7 % で全体としては 92.5 % と 84.8 % の有効率であった。感染症重症度別臨床効果では、特に重症例については IPM/CS 群では 100 % (21/21) の有効率であるのに対して、セフェム薬群では 81.0 % (17/21) の有効率であった。また呼吸器系基礎疾患有無別臨床効果については両群共、基礎疾患無の有効率の方が高かった (IPM/CS 群: 100 %, セ

フェム薬群: 85.7%)。

さらにセフェム薬群 66 例中、臨床症状の改善が見られないなどの理由により薬剤の変更が行われたのは 9 例で、うち IPM/CS への変更は 6 例であった。逆に IPM/CS 群からセフェム薬へ変更された症例は発疹の見られた 1 例のみであった。

また、今回の試験においてもっとも使用頻度の高かった CAZ をセフェム薬群より選択し、IPM/CS 群と比較し、同様の集計・解析を実施した。

セフェム薬群 66 例中 CAZ 群は 28 例であり、IPM/CS 群と CAZ 群、それぞれの群の感染症別臨床効果について見ると、肺炎では 95.5% と 88.2%、慢性気道感染症では 88.9% と 81.8% で全体としては 92.5

% と 85.7% の有効率であった。感染症重症度別臨床効果では、特に中等度以下の症例については IPM/CS 群では 91.7% (11/12) の有効率であるのに対して、CAZ 群では 79.0% (15/19) の有効率であった。なお、対象例中、臨床症状の見られない等の理由により CAZ から IPM/CS へ投与を変更した症例は 2 例あったが、逆に IPM/CS から CAZ に変更した症例は無かった。

2) エフェクティブネスと費用

エフェクティブネスとして考えている治療までの治療日数の全体の分布では IPM/CS 群は 11.4 日 ± 3.9 日とセフェム薬群は 14.2 日 ± 7.1 日であり、t-test により有意差 (p=0.009) が認められた (Table 3)。

感染症重症度別集計において、「軽症+中等症」と「重症」における両群の症例の割合は、Fishers exact test により有意差 (p=0.042) が認められ、重症例が IPM/CS 群に多かった (Table 5)。一方、呼吸器系基礎疾患有無別集計においては有意差は認められなかった。

次に、感染症重症度別における「軽症+中等症」の治療日数は IPM/CS 群は 10.4 日 ± 3.3 日、セフェム薬群は 13.6 日 ± 7.1 日で有意差 (p=0.017) を認めた。費用/日は IPM/CS 群 24,928 円 ± 1,530 円とセフェム薬群 23,537 円 ± 1,507 円。1 症例ごとの費用を表す費用/人は IPM/CS 群 256,406 円 ± 72,677 円とセフェム薬群 315,535 円 ± 151,935 円で有意差 (p=0.040) を認めた。同様に「重症」の治療日数は 12.3 日 ± 4.2 日と 15.5 日 ± 7.2 日。費用/日は 24,582 円 ± 1,299 円と 23,345 円 ± 1,136 円。費用/人は 298,132 円 ± 89,943 円と 357,305 円 ± 153,867 円であった (Table 5)。

一方、呼吸器疾患有無別における「基礎疾患なし」の治療日数は IPM/CS 群は 13.0 日 ± 3.8 日とセフェム薬群は 13.5 日 ± 7.2 日。費用/日は IPM/CS 群 24,157 円 ± 1,524 円とセフェム薬群 23,711 円 ± 1,539 円。費用/人は IPM/CS 群 309,814 円 ± 76,162 円とセフェム薬群 315,070 円 ± 154,152 円であった。同様に「基礎疾患あり」の治療日数は 10.5 日 ± 3.7 日と 14.7 日 ±

Table 2. N. H. I. Prices of Antimicrobial Drugs
(N. H. I. price list after revision in April 1994)

Generic name	Abbreviation	Dose	Price
1. imipenem/cilastatin	IPM/CS	0.5 g	¥ 2,694
		0.25 g	¥ 1,656
2. minocycline	MINO	0.1 g	¥ 880
3. clindamycin	CLDM	0.3 g	¥ 635
		0.6 g	¥ 1,066
4. ceftazidime	CAZ	1.0 g	¥ 2,367
5. cefodizime	CDZM	1.0 g	¥ 2,310
6. ceftizoxime	CZX	1.0 g	¥ 1,600
7. flomoxef	FMOX	1.0 g	¥ 2,560
8. latamoxef	LMOX	1.0 g	¥ 1,870
9. sulbactam/cefoperazone	SBT/CPZ	1.0 g	¥ 2,297
10. tobramycin	TOB	0.06 g	¥ 616
11. cefmenoxime	CMX	1.0 g	¥ 1,802
12. cefpirome	CPR	0.5 g	¥ 1,623
		1.0 g	¥ 2,617

Table 3. Clinical efficacy in relation to the length of treatment (no. 1)

(): %

Item		IPM/CS therapy n = 40	Cephem therapy n = 66	Significance
Treatment Period (Days)	4~ 7	4 (10.0)	8 (12.1)	
	8~14	29 (72.5)	32 (48.5)	
	over 15	7 (17.5)	26 (39.4)	
	mean ± SD	11.4 ± 3.9	14.2 ± 7.1	* * 1)
	min ~ max	4.0 ~ 21.0	5.0 ~ 39.0	p = 0.009
Response Rate	Responding cases /Total cases	37/40 (92.5)	56/66 (84.8)	p = 0.362 ²⁾

IPM/CS: imipenem/cilastatin

¹⁾ t-test, ²⁾ Fishr's exact test. **p<0.01

Table 4. Clinical efficacy in relation to the length of treatment (no. 2)

Item		IPM/CS therapy n = 40	CAZ therapy n = 28	Significance
Treatment Period (Days)	4~ 7	4 (10.0)	3 (10.7)	
	8~14	29 (72.5)	15 (53.6)	
	over 15	7 (17.5)	10 (35.7)	
	mean ± SD	11.4 ± 3.9	14.5 ± 7.0	* * 1)
	min~max	4.0~21.0	7.0~35.0	p = 0.042
Response Rate	Responding cases /Total cases	37/40 (92.5)	24/28 (85.7)	p = 0.435 ²⁾

IPM/CS: imipenem/cilastatin, CAZ: ceftazidime

¹⁾ t-test, ²⁾ Fisher's exact test, **P < 0.01

Table 5. Costs according to the severity of infection (no. 1)

Severity \ Drug	IPM/CS therapy		Cephem therapy	
Mild + Moderate	n = 19 (47.5%)		n = 45 (68.2%)	
	Days of treatment	10.4 ± 3.3 (Days) ¹⁾	Days of treatment	13.6 ± 7.1 (Days) ¹⁾
	Cost/Day	24,928 ± 1,530 (¥)	Cost/Day	23,537 ± 1,507 (¥)
	Cost/Patient	256,406 ± 72,677 (¥) ²⁾	Cost/Patient	315,535 ± 151,935 (¥) ²⁾
Severe	n = 21 (52.5%)		n = 21 (31.8%)	
	Days of treatment	12.3 ± 4.2 (Days)	Days of treatment	15.5 ± 7.2 (Days)
	Cost/Day	24,582 ± 1,299 (¥)	Cost/Day	23,345 ± 1,136 (¥)
	Cost/Patient	298,132 ± 89,943 (¥)	Cost/Patient	357,305 ± 153,867 (¥)
Total	n = 40 (100.0%)		n = 66 (100.0%)	
	Days of treatment	11.4 ± 3.9 (Days) ³⁾	Days of treatment	14.2 ± 7.1 (Days) ³⁾
	Cost/Day	24,747 ± 1,406 (¥)	Cost/Day	23,476 ± 1,394 (¥)
	Cost/Patient	278,312 ± 83,855 (¥) ⁴⁾	Cost/Patient	328,826 ± 152,628 (¥) ⁴⁾

IPM/CS: imipenem/cilastatin

¹⁾ p = 0.017 (t-test), ²⁾ p = 0.040 (t-test), ³⁾ p = 0.009 (t-test), ⁴⁾ p = 0.030 (t-test)

Table 6. Costs according to the severity of infection (no. 2)

Severity \ Drug	IPM/CS therapy		CAZ therapy	
Mild + Moderate	n = 19 (47.5%)		n = 26 (92.9%)	
	Days of treatment	10.4 ± 3.3 (Days) ¹⁾	Days of treatment	14.6 ± 7.2 (Days) ¹⁾
	Cost/Day	24,928 ± 1,530 (¥)	Cost/Day	23,791 ± 1,455 (¥)
	Cost/Patient	256,406 ± 72,677 (¥) ²⁾	Cost/Patient	340,806 ± 153,374 (¥) ²⁾
Severe	n = 21 (52.5%)		n = 2 (7.1%)	
	Days of treatment	12.3 ± 4.2 (Days)	Days of treatment	13.0 ± 1.4 (Days)
	Cost/Day	24,582 ± 1,299 (¥)	Cost/Day	23,200 ± 313 (¥)
	Cost/Patient	298,132 ± 89,943 (¥)	Cost/Patient	301,374 ± 28,734 (¥)
Total	n = 40 (100.0%)		n = 28 (100.0%)	
	Days of treatment	11.4 ± 3.9 (Days) ³⁾	Days of treatment	14.5 ± 7.0 (Days) ³⁾
	Cost/Day	24,747 ± 1,406 (¥)	Cost/Day	23,749 ± 1,410 (¥)
	Cost/Patient	278,312 ± 83,855 (¥) ⁴⁾	Cost/Patient	337,990 ± 148,050 (¥)

IPM/CS: imipenem/cilastatin, CAZ: ceftazidime

¹⁾ p = 0.014 (t-test), ²⁾ p = 0.019 (t-test), ³⁾ p = 0.042 (t-test)

7.1 日で有意差 ($p=0.003$) を認めた。費用/日は 25,064 円 \pm 1,255 円と 23,302 円 \pm 1,270 円。費用/人は 261,349 円 \pm 84,250 円と 338,961 円 \pm 152,758 円で有意差 ($p=0.012$) を認めた (Table 7)。Table 7 における「基礎疾患なし」で、IPM/CS 群の費用/人が「基礎疾患あり」と比較して高いのは、感染症重症患者が呼吸器系基礎疾患なし症例 14 例中 10 例 (71.4%) 含まれているためと思われるが、セフェム薬群における感染症重症患者は 28 例中 10 例 (35.7%) であった。

同様に、CAZ 群と比較して見ると、治療までの治療日数の全体の分布において、t-test により有意差 ($p=0.042$) が認められ、IPM/CS 群の方が CAZ 群より治療日数が短いことが認められた (Table 6)。さらに、感染症重症度別集計における「軽症+中等症」と「重症」の割合は Fishers exact test により有意差 ($p<0.001$) が認められ、有意に IPM/CS 群に重症が多かった。

「軽症+中等症」の治療日数は IPM/CS 群は 10.4 日 \pm 3.3 日、CAZ 群は 14.6 日 \pm 7.2 日で有意差 ($p=0.014$) を認め、費用/人は IPM/CS 群 256,406 円 \pm 72,677 円と CAZ 群 340,806 円 \pm 153,374 円で有意差

($p=0.019$) を認めた (Table 6)。また、呼吸器系基礎疾患有無別においては「基礎疾患あり」における治療日数において、IPM/CS 群 10.5 日 \pm 3.7 日と CAZ 群 13.8 日 \pm 5.6 日で有意差 ($p=0.028$) を認めた (Table 8)。

なお、今回の対象例中に治療期間が 15 日以上症例が IPM/CS 群で 7 例 (17.5%)、セフェム薬群で 26 例 (39.4%) 認められており、IPM/CS 群の 1 例とセフェム薬群の 6 例 (うち 4 例は IPM/CS へ変更) に薬剤の変更が行われた。

3) コストエフェクティブネス分析 (CEA)

既存の治療法に新しい治療法を追加したり、あるいはそれで代替すると効果も変化し、それに応じて費用も変化するであろう。そこで、変化した効果 1 単位当たり費用がどのように変化するかを検討することによって、既存の治療法に比べて新しい治療法の社会的評価を行う。

その評価は通常コスト/エフェクティブネス比 (C/E) と、既存の治療法に対象となる治療法を代替し、その効果とコストの増分を分析する増分分析 ($\Delta C/\Delta E$) を

Table 7. Costs according to the presence or absence of underlying respiratory diseases (no. 1)

Underlying disease	Drug		IPM/CS therapy		Cephem therapy	
Absent	n = 14 (35.0%)				n = 28 (42.4%)	
	Days of treatment		13.0 \pm 3.8 (Days)		Days of treatment 13.5 \pm 7.2 (Days)	
	Cost/Day		24,157 \pm 1,524 (¥)		Cost/Day 23,711 \pm 1,539 (¥)	
	Cost/Patient		309,814 \pm 76,162 (¥)		Cost/Patient 315,070 \pm 154,152 (¥)	
Prsent	n = 26 (65.0%)				n = 38 (57.6%)	
	Days of treatment		10.5 \pm 3.7 (Days) ¹⁾		Days of treatment 14.7 \pm 7.1 (Days) ¹⁾	
	Cost/Day		25,064 \pm 1,255 (¥)		Cost/Day 23,302 \pm 1,270 (¥)	
	Cost/Patient		261,349 \pm 84,250 (¥) ²⁾		Cost/Patient 338,961 \pm 152,758 (¥) ²⁾	

IPM/CS: imipenem/cilastatin

¹⁾ $p=0.003$ (t-test), ²⁾ $p=0.012$ (t-test)

Table 8. Costs according to the presence or absence of underlying respiratory diseases (no. 2)

Underlying disease	Drug		IPM/CS therapy		CAZ therapy	
Absent	n = 14 (35.0%)				n = 12 (42.9%)	
	Days of treatment		13.0 \pm 3.8 (Days)		Days of treatment 15.3 \pm 8.7 (Days)	
	Cost/Day		24,157 \pm 1,524 (¥)		Cost/Day 23,949 \pm 1,618 (¥)	
	Cost/Patient		309,814 \pm 76,162 (¥)		Cost/Patient 358,818 \pm 184,649 (¥)	
Prsent	n = 26 (65.0%)				n = 16 (57.1%)	
	Days of treatment		10.5 \pm 3.7 (Days) ¹⁾		Days of treatment 13.8 \pm 5.6 (Days) ¹⁾	
	Cost/Day		25,064 \pm 1,255 (¥)		Cost/Day 23,599 \pm 1,267 (¥)	
	Cost/Patient		261,349 \pm 84,250 (¥)		Cost/Patient 322,368 \pm 117,656 (¥)	

IPM/CS: imipenem/cilastatin, CAZ: ceftazidime

¹⁾ $p=0.028$ (t-test)

用いて行われる。そして、これらの比率の大小関係を比較することによって治療法の経済的効率性が判断される。今回の分析では治療日数をエフェクティブネスとしたため、治療日数が多いほどマイナスの評価がされる。そのため、得られたアウトカムにマイナスをつけた。

まず、感染症重症度別集計 (Table 5) から得られる 1 症例当たりの費用とエフェクティブネス (治療日数) との比、すなわち C/E をみると、「軽症+中等症」では IPM/CS 群 -2.465 とセフェム薬群 -2.320 である。「重症」では IPM/CS 群 -2.424 とセフェム薬群 -2.305 であり、いずれも IPM/CS 群がセフェム薬群と比較し小さい数値となっている。これは IPM/CS の方がセフェム薬と比較してコストエフェクティブであることを意味している。次に、セフェム薬での治療に IPM/CS を代替し、治療日数を 1 日短縮するのにどれだけコストが変化したかを表す増分分析の結果 ($\Delta C/\Delta E$) をみると、「軽症+中等症」では -1.848、「重症」では -1.849 であった (Table 9)。この意味は、

IPM/CS を代替的に用いることによって治療日数を短縮するのみならず、「軽症+中等症」では短縮 1 日あたり費用がさらに 18,480 円減少し、「重症」では短縮 1 日あたり費用が 18,490 円減少することを示している。したがって、IPM/CS を使用することによって有限であるリソース (資源) を有効に利用することができる判断された。次に、呼吸器系基礎疾患有無別集計 (Table 7) から得られる $\Delta C/\Delta E$ をみると「基礎疾患なし」-1.051 と「基礎疾患あり」-1.848 であった (Table 11)。この結果から IPM/CS の方がセフェム薬と比較してコストエフェクティブであることのみならず、呼吸器系基礎疾患がある患者に対しての IPM/CS の使用は基礎疾患を持たない患者よりも、よりコストエフェクティブであることが明らかになった。

なお、CAZ 群と IPM/CS 群との比較における感染症重症度別集計 (Table 6) から得られる $\Delta C/\Delta E$ は、「軽症+中等症」-1.071 と「重症」-0.463 であった (Table 10)。また、呼吸器系基礎疾患有無別集計 (Table 8) から得られる $\Delta C/\Delta E$ は、「基礎疾患なし」

Table 9. Costs, treatment period and cost-effectiveness ratio according to the severity of infection (no. 1)

Mild + Moderate	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n = 19)	-10.4	25.6406	-2.465	-1.848
Cephem therapy (n = 45)	-13.6	31.5535	-2.320	
Severe	E (Days of Treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n = 21)	-12.3	29.8132	-2.424	-1.849
Cephem therapy (n = 21)	-15.5	35.7305	-2.305	
Total	E (Days of Treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n = 40)	-11.4	27.8312	-2.441	-1.804
Cephem therapy (n = 66)	-14.2	32.8826	-2.316	

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 10. Costs, treatment period and cost-effectiveness ratio according to the severity of infection (no. 2)

Mild + Moderate	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n = 19)	-10.4	25.6406	-2.465	-1.071
CAZ therapy (n = 26)	-14.6	30.1374	-2.064	
Severe	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n = 21)	-12.3	29.8132	-2.424	-0.463
CAZ therapy (n = 2)	-13.0	30.1374	-2.318	
Total	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n = 40)	-11.4	27.8312	-2.441	-1.925
CAZ therapy (n = 28)	-14.5	33.7990	-2.331	

IPM/CS: imipenem/cilastatin, CAZ: ceftazidime

Table 11. Costs, treatment period and cost-effectiveness ratio according to the presence or absence of underlying respiratory diseases (no. 1)

No underlying disease	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n=14)	-13.0	30.9813	-2.383	-1.051
Cephem therapy (n=28)	-13.5	31.5070	-2.334	
Some underlying disease	E (Days of Treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n=26)	-10.5	26.1349	-2.489	-1.848
Cephem therapy (n=38)	-14.7	33.8961	-2.306	

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 12. Costs, treatment period and cost-effectiveness ratio according to the presence or absence of underlying respiratory diseases (no. 2)

No underlying disease	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n=14)	-13.0	30.9814	-2.383	-2.131
CAZ therapy (n=12)	-15.3	35.8818	-2.345	
Some underlying disease	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
IPM/CS therapy (n=26)	-10.5	26.1349	-2.489	-1.849
CAZ therapy (n=16)	-13.8	32.2368	-2.336	

IPM/CS: imipenem/cilastatin, CAZ: ceftazidime

-2.131 と「基礎疾患あり」-1.849 であった (Table 12)。これらの結果から、CAZ 群との比較においても IPM/CS 群の方がコストエフェクティブであると考えられた。

III. 考 察

以前より医薬品はスクリーニング、前臨床試験および臨床試験において、その有効性と安全性が試験され、臨床的な側面から薬物療法の基準が決定されてきた。しかし、最近では臨床的な評価に加え、社会経済的な評価の必要性が欧米を中心として確立されてきている。現在のところ医薬品の経済評価が、実際に薬価または保険適用 (フォミュラー収載) に反映されるのはオーストラリア、カナダ (一部の州) および米国のマネージドケアにおいてであるが、欧州においても採用を検討している国が多い。このように医薬品の経済評価の問題は、世界的に大きな流れになってきている。

我が国においても、これからは、限られたリソース (資源) の効率的利用という観点から、医療資源の使い方において社会的合意を得ていく必要性が高まってくと予測される。そこで我々は、このような状況を念頭においた分析を行ったのである。

通常新しい治療法が導入される時には、そのエフェクティブネスは既存の治療法に比べて大きい。しかし、一方費用も既存の治療法に比べて多くかかることが考えられる。したがって、この治療法を導入した場合、

エフェクティブネスも増大するが、コストも増大すると考えられる。もし、この場合エフェクティブネスが増大するにもかかわらずコストが減少するような治療法であれば、これほどよい治療法はないのは当然である。すなわち、この場合、既存の治療法に比べてその治療法は社会経済的にみて優先されるべき治療法となる。増分分析の結果 ($\Delta C/\Delta E$) は、effectiveness を 1 単位向上させるのに必要な費用を示している。本分析の結果はこの基本に照らし合わせると IPM/CS の選択が合理的であり、コストエフェクティブであると判断された。

また、retrospective な分析であったため IPM/CS 群とセフェム薬群との間で患者の感染症重症度による偏りが存在した。Table 9 に示した感染症重症度別の $\Delta C/\Delta E$ 比を見ると、「軽症+中等症」が-1.848、「重症」が-1.849 とほぼ同数であり、いずれも「全体」での $\Delta C/\Delta E$ 比-1.804 を下回っている。このことより、IPM/CS 群とセフェム薬群との間で同様の患者分布で比較を行えば、 $\Delta C/\Delta E$ 比は-1.848 の近傍になると推測される。

今回の分析ではアウトカム (結果) として治療日数のみを対象とした。しかし、患者にとって治療期間の短縮は、あきらかに QOL の向上を意味している。今後は、より快適な状態を患者が得る効用をも測定する、という患者の立場からの評価を行うことも重要な課題

Table 13. Costs, treatment period and cost-effectiveness ratio according to the severity of infection

Mild + Moderate	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	ΔC/ΔE
IPM/CS therapy (n = 19)	-10.4	30.2806	-2.912	-2.253
Cephem therapy (n = 45)	-13.6	37.4908	-2.757	
Severe	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	ΔC/ΔE
IPM/CS therapy (n = 21)	-12.3	35.2405	-2.865	-2.254
Cephem therapy (n = 21)	-15.5	42.4532	-2.739	
Total	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	ΔC/ΔE
IPM/CS therapy (n = 40)	-11.4	32.8845	-2.885	-2.209
Cephem therapy (n = 66)	-14.2	39.0698	-2.751	

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 14. Costs, treatment period and cost-effectiveness ratio according to the presence or absence of underlying respiratory diseases

No underlying disease	E (Days of treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	ΔC/ΔE
IPM/CS therapy (n = 14)	-13.0	36.7276	-2.825	-1.346
Cephem therapy (n = 28)	-13.5	37.4007	-2.770	
Some underlying disease	E (Days of Treatment)	C (Cost) (¥10,000)	C/E	ΔC/ΔE
IPM/CS therapy (n = 26)	-10.5	30.8152	-2.935	-2.258
Cephem therapy (n = 38)	-14.7	40.2997	-2.741	

IPM/CS: imipenem/cilastatin

となろう。また、前述のごとく費用は、スタンダードと思われる入院費と検査費および薬剤費からなる直接費である。

社会経済的評価では主たるパラメータについて通常感度分析が行われるが、本稿ではコストの計算でのみパラメータを用いている。ここでの費用のパラメータは、検査料、入院費、薬剤費であるが、入院費用のウエイトが一番大きい。したがって感度分析は、まず入院費について行うのが妥当であるが、ここでは入院関連費用は最低限のものを想定しており、より高い入院費では対象群（ここではセフェム薬群）に、より不利となるので感度分析の意味は持たない。しかし、コストエフェクティブネス分析結果の再確認のため、パラメータとしての入院費用を30%増のケースについて算出を行った。なお、感度分析とは臨床試験における検定にかわるものである。感度分析の結果は、感染症重症度別集計 (Table 5) から得られる $\Delta C/\Delta E$ については、「軽症 + 中等症」-2.253 と「重症」-2.254 であった (Table 13)。また、呼吸器系基礎疾患有無別集計 (Table 9) から得られる $\Delta C/\Delta E$ は、「基礎疾患なし」-1.346 と「基礎疾患あり」-2.258 であった (Table 14)。したがって、予想されたごとく、

この感度分析においても、セフェム薬との比較においては IPM/CS の選択が合理的であり、コストエフェクティブであることが明らかであった。

最後に臨床上の問題として述べるならば、 β -ラクタム系薬の薬価に差がほとんど見られない現状においては、治療日数そのものが医療費に影響を与える割合が高くなっていると考えられる。このような状況においては、一次選択薬の無効例は結果的に治療費用の増大を招く。

このことより、早期に IPM/CS などのような抗菌力の強い薬剤を使用した方が治療期間の短縮に繋がり、患者の効用も増大し、医療費の削減にも繋がることになる。

文 献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部編。平成5年度社会医療調査報告。上巻 (厚生省大臣官房統計情報部編), 39, 1993
- 2) Saltiel E, Weingarten S: Drug Treatment of Pneumonia in the Elderly-Efficacy and cost, *Pharmacoeconomics*, 3 (4): 268~275, 1993
- 3) Menzin J, Huse DM, Richner R, Oster G: Economic Evaluation of Oral Ofloxacin Versus Standard Parenteral Therapy in the Treatment of Pneumonia. *Pharmacoeconomics*, 2 (2): 171~

- 177, 1992
- 4) Mitsuhashi S: In-vitro and in-vivo antibacterial activity of imipenem against clinical isolates of bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 Suppl. D: 53~64, 1983
- 5) 副島林造, 他 (49 施設およびその協力施設): 呼吸器感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Piperacillin の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 60: 4, 1986
- 6) Jerome B, Frederick M. K, Helmut K: Carbapenems, A New Class of Beta-Lactam Antibiotics. *The American Journal of Medicine*, 78 suppl 6A, 1985
- 7) De Lissovoy G, Elixhauser A, Luce B R, Weschler J, Mowery P, Reblando J, Solomkin J: Cost Analysis of Imipenem-Cilastatin Versus Clindamycin with Tobramycin in the Treatment of Acute Intra-Abdominal Infection. *Pharmacoeconomics* 4 (3): 203~214, 1993
- 8) Bruce K: Cost-Analysis of Imipenem-Cilastatin Monotherapy Compared with Clindamycin + Aminoglycoside Combination Therapy for Treatment of Serious Lower Respiratory, Intra-Abdominal, Gynecologic, and Urinary Tract Infections. *CLINICAL THERAPEUTICS* 14 (1): 110~121, 1992

Cost effectiveness analysis in the treatment of respiratory infections

—Socioeconomic evaluation of imipenem/cilastatin sodium—

Shiro Fujino¹⁾, Koichi Wada⁵⁾, Shinichiro Yanagisawa³⁾, Toshiko Akazawa⁴⁾,
Kyoko Ogawa⁴⁾, Kenichi Igarashi²⁾, Hiroki Tsukada²⁾, Kazuhiko Ito²⁾,
Ichiro Mashima⁵⁾, Yoshie Maruyama⁵⁾, Tomoko Honma⁶⁾, Kazuyuki Tazaki⁶⁾,
Ariyoshi Kondou⁵⁾ and Masaaki Arakawa²⁾

¹⁾Faculty of Economics, Chuo University, 742-1 Higashinakano, Hachioji-shi, Tokyo 192-03, Japan

²⁾Second Department of Internal Medicine Niigata University School of Medicine

³⁾Postgraduate School of Commercial Science, Chuo University

⁴⁾Postgraduate School of Economics, Chuo University

⁵⁾National Sanatorium Nishi-Niigata Chuo Hospital

⁶⁾Saiseikai Niigata Dai-ni Hospital

We randomly sampled inpatients with respiratory infections who were treated with injectable antibiotics in 1993-1994. Patients were classified according to treatment with imipenem/cilastatin (IPM/CS) versus cephem drugs as the first choice. The method of selection of antimicrobial drugs was evaluated from the socioeconomic aspect. A cost effectiveness analysis was performed using data from 106 patients (40 in the IPM/CS therapy group and 66 in the cephem therapy group) in whom evaluation was possible. According to the severity of infection, the cost-effectiveness ratio (C/E) derived from the cost per patient was evaluated. In "mild-moderate" infections, the C/E was -2.465 in the IPM/CS therapy group and -2.320 in the cephem therapy group. In "severe" infections, the C/E was -2.424 in the IPM/CS therapy group and -2.305 in the cephem therapy group. Thus, IPM/CS was more cost effective than cephem. An increment analysis was performed to determine the cost savings due to shortening the treatment duration by 1 day ($\Delta C/\Delta E$). The $\Delta C/\Delta E$ was -1.848 for "mild-moderate" infections and -1.849 for "severe" infections. These results showed that the use of IPM/CS not only shortens the treatment duration but also decreases the cost per day by 18,480 yen in "mild - moderate" infections and by 18,490 yen in "severe" cases. $\Delta C/\Delta E$ according to the presence or absence of underlying respiratory diseases was -1.051 for cases without ("absence") and -1.848 for cases with such diseases ("presence"). The use of IPM/CS was more cost effective in patients with than in those without underlying diseases. IPM/CS was also more cost effective than therapy. In the cephem group, the initial drug was changed to other drugs because of clinical effects in 9 of the 66 patients; the switch was to IPM/CS in 6 of these 9 patients. In the IPM/CS group, the initial drug was changed to cephem drugs in only 1 case. Ineffectiveness of the first choice drug results in increased medical costs. Therefore, the use of drugs with marked antimicrobial action such as IPM/CS in the early stage of infection shortens the treatment period, increases the benefit to inpatients, and reduces medical costs.