

## 【原著・臨床】

呼吸器感染症治療における imipenem/cilastatin sodium と  $\beta$ -ラクタム系薬との prospective study にもとづく費用効果性の比較鎌江伊三夫<sup>1)</sup>・吉田 稔<sup>2)</sup>・石橋 凡雄<sup>3)</sup>・大泉耕太郎<sup>4)</sup>  
原 信之<sup>5)</sup>・山田 穂積<sup>6)</sup>・柳沢振一郎<sup>1)</sup>・前川 宗隆<sup>1)</sup><sup>1)</sup>神戸大学都市安全研究センター都市安全医学研究分野\*<sup>2)</sup>福岡大学第二内科, <sup>3)</sup>国立療養所大牟田病院内科,<sup>4)</sup>久留米大学医学部第一内科, <sup>5)</sup>九州大学胸部疾患研究施設,<sup>6)</sup>敬天堂古賀病院

(平成 11 年 1 月 5 日受付・平成 11 年 2 月 8 日受理)

1996 年に藤野らによって imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を第一選択とした群と、他の  $\beta$ -lactam 薬を第一選択とした群とを対象にし、呼吸器感染症治療において社会経済的な観点から評価を行った分析<sup>1)</sup> が報告された。この報告は後向き (retrospective) 法による評価であったため、種々のバイアスの混入可能性を否定できない。そこで、本研究では前向き (prospective) に IPM/CS と他の  $\beta$ -lactam 薬との比較を行い、藤野らの結果の追試を試みた。北部九州肺感染症研究会により実施された臨床試験では封筒法による無作為割付が採用されている。本研究では、その臨床試験のデータにもとづき、担当医師が症例ごとに総合的に判断して、呼吸器感染症が治癒したと考えられる基本治療日数と、炎症所見による客観的治療日数の 2 通りを効果の評価指標とした。また藤野らの報告では言及されていなかった感染症別の層別分析も行った。その結果、客観的治療日数を用いた場合は、症例全体、および「基礎疾患あり」、「感染症重症度の軽中等症」の各層で、 $\beta$ -lactam, ceftazidime (CAZ), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の各群との比較において IPM/CS 群の方が費用効果的であることが認められた。これらの結果は、 $\beta$ -lactam 群における個々の薬剤比率の問題は残るが、分析の枠組みの上では藤野らが報告した retrospective での分析結果と同様であった。さらに、新たに追加した感染症別分析では、「慢性呼吸器疾患の二次感染」の層が費用効果的であるとの結果を得た。したがって、 $\beta$ -lactam 薬との比較においては、後向き研究と同様に前向き研究においても、一定の条件下においては IPM/CS を第一選択とする治療法が費用効果的であると結論づけられた。

**Key words:** imipenem/cilastatin, respiratory tract infections, prospective approach, cost-effectiveness analysis, health economic evaluation

$\beta$ -lactam 系抗菌薬のなかでカルバペネム系抗菌剤である imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) は、抗菌力も強く、また広域の抗菌スペクトルを持つことから、重症感染症の治療に多く選択されてきた。

臨床薬理学的観点からの抗菌薬の選択が重要であることは言うまでもないが、最近では医療費の増大や患者の QOL の考慮といった社会経済的観点からの検討の必要性も生じてきている。わが国においては、すでに 1996 年に藤野らによって IPM/CS を第一選択とした群と、他の  $\beta$ -lactam 薬を第一選択とした群とを対象にし、社会経済的な観点から評価を行った分析<sup>1)</sup> が報告されている。この報告は 1993, 1994 年度に呼吸器感染症で入院した患者を対象とした後向き (retrospective) 法による評価であった。それによると IPM/CS を第一選択とした治療法は、他の  $\beta$ -lactam 薬を第一選

択とする治療法より費用効果的であるとの結果が得られている。しかし、その分析は後向き法によるものであったため、種々のバイアスの混入を避けることが容易でなく、必ずしも正当な評価ができたとは言えない部分も存在する。たとえば IPM/CS 群に比較的重症な患者が多い傾向が見られた。そこで、本研究では IPM/CS の効果を前向き (prospective) 法により比較し、その費用効果分析を行うこととした。

## I. 対 象

1996 年から 1997 年に北部九州肺感染症研究会 (Table 1) において、呼吸器感染症の治療を必要とした 184 例を、IPM/CS または他の  $\beta$ -lactam 薬 (以下では単に  $\beta$ -lactam 薬とする) の 2 群に割り付ける無作為臨床試験が行われた<sup>2)</sup>。試験で使用された  $\beta$ -lactam 薬は、ceftazidime (CAZ) もしくは sulbactam/cefoperazone

Table 1. Study group of respiratory tract infections

Institution	Department	Investigator
Fukuoka University	Second Department of Internal Medicine	Minoru Yoshida, Kentaro Watanabe
National Ohmuta Hospital	Department of Internal Medicine	Tsuneo Ishibashi, Yoshinari Kitahara
Kurume University School of Medicine	First Department of Internal Medicine	Kotaro Oizumi, Toru Rikimaru, Tsuneaki Shiraishi
Faculty of Medicine, Kyushu University	Research Institute for Diseases of the Chest	Nobuyuki Hara
Keitendo Koga Hospital	Department of Internal Medicine	Hozumi Yamada
National Minami Fukuoka Hospital	Chest Department of Surgery	Akira Motohiro
National Minami Fukuoka Hospital	Chest Respiratory Division	Riichiro Maruyama
University of Occupational and Environmental Health	Division of Respiratory Disease	Masamitsu Kido, Chiharu Yoshii
Fukuoka University Chikushi Hospital	Department of Internal Medicine	Akihito Ikeda
Fukuoka-Higashi National Sanatorium	Respiratory Division	Kiyoshi Ninomiya, Yoshikazu Matsuzaki
National Kyushu Cancer Center	Division of Respiratory Disease	Yukito Ichinose
Nishi Fukuoka Hospital	Department of Internal Medicine	Taketoshi Kodama, Ritsuko Kunitake, Rika Matsunaga
Hamanomachi General Hospital	Department of Internal Medicine	Kazuyuki Higuchi
Hamanomachi General Hospital	Department of Surgery	Masato Kato
National Kyushu Medical Center	Respiratory Division	Takahumi Yano, Hideyuki Koga, Shin Nakahara
National Tagawashinsei Hospital	Division of Disease of the Chest	Yukio Kurita
Higashi Saga National Hospital	Department of Internal Medicine	Toshiyuki Oe, Masahito Inuyama, Sadamu Chifu
Saga Prefectural Hospital Koseikan	Department of Internal Medicine	Kotaro Koyanagi, Shingo Onohara, Yoshinobu Soejima
Saishunso National Hospital	Department of Internal Medicine	Koji Namba
Nippon Steal Yawata Memorial Hospital	Division of Disease of the Chest	Naoki Miyazaki, Kazuaki Abe, Hiroshi Ide
Kitakyuushu Municipal Moji Hospital	Respiratory Division	Kenichi Matsuba, Nobuyuki Hirose, Kim Min Hi
National Kumamoto South Hospital	Department of Internal Medicine	Kazuyoshi Shimazu, Yoshihisa Nakagawa, Momoko Ebihara
Shiseikai Hospital	Department of Internal Medicine	Tsuneko Yamaguchi
Saga Social Insurance Hospital	Department of Internal Medicine	Osamu Kato, Shigetaka Kuroki
Fukuseikai Kawanami Hospital	Respiratory Division	Hironori Takihara
Kobe University	Division of Health Informatics and Sciences, Research Center for Urban Safety, and School of Medicine	Isao Kamae

(SBT/CPZ)であった。ここでの対象症例はIPM/CS群73例、 $\beta$ -lactam群75例(CAZ群40例、SBT/CPZ群35例)であり、両群間の患者背景に偏りは見られなかった。

臨床試験では感染症治療日数について、主治医判定(原則として注射用抗菌薬の終了までの日数)と委員会基準による判定の2通りの評価を行っている。委員会基準による判定とは、体温、WBC、CRPの炎症所見の客観的基準を設け、いずれも検査データがその基準以下に回復した時点までの日数を治療日数とした判定である。そこでの基準値は、体温37℃ WBC 8,000とし、また、CRPの基準においては前値と比較する基準を設定した。すなわち、慢性呼吸器疾患の二次感染の症例に関しては試験開始時のCRP値から50%低下、また、それ以外の症例に関してはその30%低下を判定基準とした(以下「CRP<前値30%または50%」)。

主治医判定による治療日数の検討では、IPM/CS群と $\beta$ -lactam群の比較においては、層別分析における「基礎疾患あり」、「感染症重症度の軽中等症」および「慢性呼吸器疾患の二次感染」で、有意にIPM/CS群における治療日数の短縮が認められている。また、委員会基

準による判定では上記の分類に加え、評価対象例全例の治療日数で有意にIPM/CS群における治療日数の短縮が認められている。

そこで、本研究ではそれらの結果をもとにして社会経済的評価を行った。

## II. 方 法

社会経済評価分析は投入する費用とその効果とのあいだの関係を分析することによって行う。効果のとりかたはさまざまあるが、本研究では藤野らの報告と同様に、社会経済的指標としての効果を感染症治療に要した治療日数とし、必要とされた費用との比を分析する費用効果分析を行うこととした。

まず、効果測定尺度である治療日数は前述の臨床試験の結果から決定されるが、本研究では2通りの方法で分析を行った。すなわち臨床試験の主治医判定を用い、それを「基本治療日数」とした分析と、委員会基準による判定を参考に用い、それを「客観的治療日数」とした分析である(Table 2)。委員会基準による判定は体温、WBC、CRPの検査データが、前述の基準以下に回復した時点までの日数を治療日数とする判定である。しかし、WBC、CRPの検査値は毎日のデータがとられて

Table 2. Outcome index

Basic duration for treatment		Objective duration for treatment
Judgment	Judgment by the physician in charge	Judgment by the committee standard
End point	The last day of IV antibiotics	The day estimated as back to normal conditions with the body Temperature $\leq 37^{\circ}\text{C}$ , WBC $\leq 8,000$ , CRP $\leq 50\%$ or 30% of the former value.

はいないため、基準以下に回復した時点を推定しなくてはならない。文献2)では検査値が基準以下となった時点と、その手前の時点を用い、検査値の回復曲線が比例的であると仮定し、委員会基準による判定日を算出している。したがって、この計算ができない症例は分析より除外されている。除外された症例は IPM/CS 群 7 例、 $\beta$ -lactam 群 8 例の合計 15 例であった。

本研究はできるだけ現実を反映する経済的評価を目的としているため、入院日数は整数として取り扱う必要がある。そこで、入院日数算出の際、小数点以下は繰り上げの処置を行い、これを新たに「客観的治療日数」とした。

一方、社会経済評価分析を行う際の費用には、通常、直接費用と間接費用の2種類が考慮される。直接費用としては治療費、入院費、検査費、また、治療の副作用に伴って生ずる医療費等が考えられる。しかし、臨床試験の結果、治療を必要とするような重篤な副作用はいずれの投与薬剤でも発生していない。そこで本研究では、直接費用は治療費、入院費、検査費の範囲で分析を行った。間接費用は一般的には患者・家族の生産損失等で算出されるが、本研究では試験における患者の約 80% が 60 歳以上であり、入院期間も比較的短いことから、間接費用は含めないこととした。

### III. 効果の測定

#### 1. 基本治療日数

効果とした治癒までの治療日を評価するにあたり、文献2)では平均を用いた t 検定による分析が行われている。ここでは前述のごとく、層別分析の「感染症重症度の軽中等症」、「呼吸器系基礎疾患あり」、「慢性呼吸器疾患の二次感染」の各層で、有意に IPM/CS 群において治療日数の短縮が認められている。

#### 2. 客観的治療日数

参考とした委員会基準による治療日数については、文献2)で2通りのアプローチを行っている。第一は平均を用いた分析方法であり、第二は生存時間解析(survival analysis)による検討方法である。第一の方法では、評価対象全体、および、「感染症重症度の軽中等症」、「呼吸器系基礎疾患あり」、「慢性呼吸器疾患の二次感染」の各層で、有意に IPM/CS 群における治療日数の短縮が認められている。また、第二の方法では解析より得られた曲線により IPM/CS 群の生存グラフ上のイメージとして治癒プロセスの速さが確認されている。

さきに述べたように、委員会基準による治療日数は検

査値が基準以下となった時点と、その手前の時点を用い、検査値の回復が比例的であると仮定し算出されている。この委員会基準による治療日数を基本に、本研究ではより現実性を持たせるため、小数点以下は繰り上げの処置を行い、整数とした「客観的治療日数」を規定した。その客観的治療日数についても生存時間解析(survival analysis)が可能であったのでこれについても分析を行った。ここでの分析方法には Kaplan-Meier 法を用い、検定は Logrank 検定により行った。なお、生存時間解析には StatView (Abacus Concepts 社)を用いた。その結果、文献2)の委員会基準による治療日数の分析と同様に、 $\beta$ -lactam 群、CAZ 群および SBT/CPZ 群との比較において、評価対象全体、「感染症重症度の軽中等症」、「呼吸器系基礎疾患あり」、「慢性呼吸器疾患の二次感染」の各層において、IPM/CS 群の有意な治療日数の短縮が認められた。

また、客観的治療日数について t 検定も実施した。その結果は Logrank 検定の結果と同様であった。

### IV. 費用の算定

対象疾患である呼吸器感染症は感染症の重症度、呼吸器系基礎疾患の有無により患者個々の違いが大きいため呼吸器感染症の治療費の範囲を規定することは容易ではない。そこで本研究においては、治療費は実際に使用した抗菌薬の薬剤費とした。投与経路が注射の場合は、注射一回につき生理食塩液 100 ml (328 円)に溶解し使用するとした。また、入院費および検査費については個々の病院による差が生じると考えられるため、呼吸器感染症の標準的と思われる検査・入院モデルを仮定し、治療期間に応じて算出した (Tables 3, 4)。ここでは、検査回数は治療日数が 1~7 日の場合は 2 回と仮定し、それ以降は 7 日ごとに 1 回実施と仮定した。

本研究での費用算出は、症例の多くが平成 8 年度 (平成 8 年 4 月~9 年 3 月)にとられていることから、薬剤費は平成 8 年 4 月版の薬価を、また入院費および検査費は平成 8 年 4 月版の社会保険診療報酬を用いた<sup>4,5)</sup>。

以下では、上記モデルに従い個々の症例において費用を算出し、算出された費用の平均をもとに費用分析を行った。なお、検定は対応のない 2 群の平均の差の t 検定を行い、両群の分散が等しい場合は Student の t 検定を、分散が等しくない場合は Welch の検定を行った。

#### 1. 基本治療日数での費用の算定

基本治療日数の解析対象となる症例は IPM/CS 群 73 例と  $\beta$ -lactam 群 75 例であった。本分析では、患者の

入院期間は臨床試験（文献2）より得られた治療日数に等しいと仮定し、費用の算出を行った。結果は、「基礎疾患あり」を対象とした費用分析では、IPM/CS群での平均費用は294,627円、 $\beta$ -lactam群の平均費用は355,398円であり、有意差（ $p=0.034$ ）を認めた。また、「慢性呼吸器疾患の二次感染」を対象とした分析においても平均費用で有意差（ $p=0.017$ ）を認めた（Table 5）。

次にIPM/CS群とCAZ群およびSBT/CPZ群との間で患者1人当たり平均費用の比較を行ったが、ここではすべての層で有意差（t検定、有意水準5%）を認め

Table 3. Assumptions of the costs for laboratory tests

Test item	Test fee (yen) (Paid one time)	Assessment fee (yen) (Paid monthly)
Urinalysis	280	240
Erythrocyte sedimentation	120	1,100
CBC	650	
Bicchemistry	2,000	1,100
CRP	340	1,100
Bacillus culture, identification	2,300	1,100
Bacillus culture, sensitivity	1,900	
Chest X-ray	2,470	
Total	10,060 yen/1 time	4,640 yen/monthly

Table 4. Assumptions of the costs for hospitalization (per day)

Division	Yen	Note
First medical examination fee	2,300	For the hospital
Environment fee of hospitalization	1,560	
	70	A hospital gown loan addition
New nursing fee	4,100	3:1 Nursing fee (Until the 30 th. 3,980 yen from the 31 st day)
	770	10:1 Nursing assistance fee
	970	Added nursing comparatively
Disease management fee in hospitalization	5,710	For the initial two weeks, 3,700 yen for one month following the first two weeks. 2,580 yen for the next two months following the first month.
Drip injection	930	Daily
Meal cost ( I )	1,900	Including the charge directly paid by the patient

Table 5. Basic duration for treatment and the average cost per patient

Group	IPM/CS therapy			$\beta$ -lactam therapy			p-value
	size	txt days	cost (yen)	size	txt days	cost (yen)	
With underlying respiratory diseases	45	11.8 $\pm$ 0.7		46	14.7 $\pm$ 0.9		p = 0.016
			294,627 $\pm$ 16,072			355,398 $\pm$ 23,031	
With the secondary infections of chronic respiratory-tract-infections	34	11.1 $\pm$ 0.7		36	14.7 $\pm$ 1.1		p = 0.007
			281,056 $\pm$ 16,848			359,938 $\pm$ 27,389	

Size: patient size, Txt days: day of treatment, Cost: cost per patient

Mean  $\pm$  SE

IPM/CS: imipenem cilastatin sodium

なかった。

## 2. 客観的治療日数での費用の算定

客観的治療日数の解析対象となる症例はIPM/CS群66例と $\beta$ -lactam群67例であった。前述のように客観的治療日数は炎症所見の検査データを用い、規定した基準以下に回復した日数によって算出された効果の指標である。検査データが基準以下に回復したか否かの判断は、現実的には検査結果を確認した後でなければ行えないため、当然、客観的治療日数と現実の入院日数とは異なってくる。そこで、費用の算定で必要となる入院日数は、基本治療日数での算定と同様に、臨床試験（文献2）より得られた主治医判定による治療日数に等しいと仮定した。また、薬剤費は入院中使用された抗菌薬について、すべてを含んだ算定を行った。

結果は、「基礎疾患あり」を対象とした費用分析では、IPM/CS群での平均費用は290,730円、 $\beta$ -lactam群の平均費用は347,746円であり、有意差（ $p=0.034$ ）を認めた。また、「感染症重症度の軽中等症」「慢性呼吸器疾患の二次感染」を対象とした分析においても平均費用でそれぞれ有意差（ $p=0.048$ ,  $p=0.013$ ）を認めた。

次にIPM/CS群とCAZ群との間で患者1人当たり平均費用の比較を行った。ここでは「慢性呼吸器疾患の二次感染」を対象とした分析における平均費用で有意差（ $p$

Table 6. Objective duration for treatment and the average cost per patient

Group	IPM/CS therapy			β-lactam therapy			p-value
	size	txt days	cost (yen)	size	txt days	cost (yen)	
With underlying respiratory diseases	40	6.7 ± 0.6		41	10.6 ± 0.8		p < 0.001
			290,730 ± 16,081			347,746 ± 20,850	
With mild and moderate grades of infection	58	6.5 ± 0.4		62	10.1 ± 0.6		p < 0.001
			296,597 ± 12,060			337,711 ± 16,658	
With the secondary infections of chronic respiratory-tract-infections	31	6.2 ± 0.5		32	11.3 ± 1.0		p < 0.001
			272,750 ± 15,660			346,538 ± 24,150	
Group	IPM/CS therapy			CAZ therapy			p-value
	size	txt days	cost (yen)	size	txt days	cost (yen)	
With the secondary infections of chronic respiratory-tract-infections	31	6.2 ± 0.5		16	10.8 ± 1.8		p = 0.022
			272,750 ± 15,660			343,072 ± 32,663	
Group	IPM/CS therapy			SBT/CPZ therapy			p-value
	size	txt days	cost (yen)	size	txt days	cost (yen)	
With underlying respiratory diseases	40	6.7 ± 0.6		22	10.8 ± 0.9		p < 0.001
			290,730 ± 16,081			356,528 ± 30,461	

Size: patient size, Txt days: day of treatment, Cost: cost per patient

Mean ± SE

IPM/CS: imipenem cilastatin sodium, CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

=0.033) を認めた。また、SBT/CPZ 群との比較においては「基礎疾患あり」を対象とした費用分析で、有意差 (t 検定,  $p=0.040$ ) を認めた (Table 6)。

## V. 費用効果分析

第一にこれまでに得られた効果 (基本治療日数, 客観的治療日数) と費用を用いた費用効果分析の基本分析を行い、第二に感度分析を行った。

通常の経済評価分析では、収集データの制約および限界のため分析モデルに仮定を置かざるをえないことが多い。分析モデルの仮定には不確実性が存在するため、仮定したパラメータが変化した場合、結論がどのように変化するかを確認するのが感度分析である。

### 1. 基本分析

#### 1) 基本治療日数による費用効果分析

算出された平均費用と効果とした平均基本治療日数を用いた費用効果分析を行った。評価は費用効果比 (C/E) と増分費用効果比 ( $\Delta C/\Delta E$ ) を用いて行われることが標準的であるためそれに従った。効果とする指標は、通常、大きいほど効果に関しては優れていると評価される。しかし、本研究では感染症が治癒するまでの日数 (基本治療日数) を効果として分析を行っているため、その

日数が多いほど治療効果としては小さくなるという評価をしなくてはならない。そのため、得られた治療日数にマイナスをつけて評価を行った。また、「 $\Delta C/\Delta E$ 」を指標とする分析は増分分析と呼ばれ、ここでは治療日数を 1 日減少させるのに必要な費用を表している。

費用効果分析は、効果とした基本治療日数において、t 検定あるいは Logrank 検定で有意差が認められた各層についてのみ行った。理由は、効果に有意差が認められない層での費用効果分析の結果は、分析上意味を持たないと判断されるためである。したがって  $\beta$ -lactam 群との比較においては、治療日数で有意差が認められた「基礎疾患あり」、「感染症重症度の軽中等症」、「慢性呼吸器疾患の二次感染」(t 検定, Logrank 検定) で分析を行った。その結果、これらの各層では、IPM/CS での治療は他の  $\beta$ -lactam 薬での治療と比較すると、治療日数が短く費用も減少することが確認された (Table 7)。たとえば、「基礎疾患あり」の  $\Delta E$  はプラス ( $-11.80 - (-14.67) = 2.87$ ) であり、増分費用効果比 ( $\Delta C/\Delta E$ ) は  $-21,175$  (円/日) である。これは IPM/CS を用いた治療を行うことによって治療日数 2.87 日の短縮が認められ、しかも短縮 1 日あたり費用が 21,175 円減少することを示して

Table 7. Cost-effectiveness according to the basic duration for treatment (Basic analysis)

With underlying respiratory diseases	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 45	- 11. 80	294, 627	- 24, 968	
$\beta$ -lactam therapy n = 46	- 14. 67	355, 398	- 24, 226	- 21, 175
CAZ therapy n = 23	- 14. 78	360, 109	- 24, 365	- 21, 974
SBT/CPZ therapy n = 23	- 14. 57	350, 686	- 24, 069	- 20, 238
With mild and moderate grades of infection	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 64	- 12. 05	299, 983	- 24, 895	-
$\beta$ -lactam therapy n = 70	- 14. 26	341, 518	- 23, 954	- 18, 820
CAZ therapy n = 38	- 14. 39	346, 651	- 24, 083	- 19, 910
With the secondary infections of chronic respiratory tract-infections	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPC/CS therapy n = 34	- 11. 12	281, 056	- 25, 275	-
$\beta$ -lactam therapy n = 36	- 14. 69	359, 938	- 24, 502	- 22, 096
CAZ therapy n = 20	- 14. 95	367, 884	- 24, 608	- 22, 670
SBT/CPZ therapy n = 16	- 14. 38	350, 004	- 24, 340	- 21, 150

\*The incremental analysis with the IPM/CS therapy is shown.

IPM/CS: imipenem cilastatin sodium, CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefperazone

いる。同様に、「感染症重症度の軽中等症」では治療短縮1日あたり費用が18,820円減少し、「慢性呼吸器疾患の二次感染」では22,096円減少する。

次に、IPM/CS群とCAZ群、およびSBT/CPZ群との比較を行った。ここでも $\beta$ -lactam群との比較と同様に、基本治療日数において、t検定あるいはLogrank検定で有意差が認められた各層についてのみ費用効果分析を行った。CAZ群との比較は、治療日数で有意差が認められた「基礎疾患あり」(t検定)、「感染症重症度の軽中等症」(t検定)、「慢性呼吸器疾患の二次感染」(t検定, Logrank検定)で分析を行い、SBT/CPZ群との比較においては「基礎疾患あり」(t検定)、「慢性呼吸器疾患の二次感染」(Logrank検定)で分析を行った。その結果、Table 7に示すごとく、それら各層においてIPM/CS群は対照群に比べ費用効果的であった。

## 2) 客観的治療日数による費用効果分析

次に客観的治療日数を効果として、前述の基本治療日数と同様に費用効果分析を行った。ただしここでの「 $\Delta C/\Delta E$ 」は、患者が効果の指標の定められた基準まで回復するのに要する日数を1日減少させるのに必要な費用を示している。

ここでも、効果とした客観的治療日数において、Logrank検定およびt検定で有意差が認められた層についてのみ費用効果分析を行った。したがって分析は「症例全体」、「基礎疾患あり」、「感染症重症度の軽中等症」、「呼吸器疾患の二次感染」の各層で、 $\beta$ -lactam, CAZ, SBT/CPZの各群を対象として行った。

その結果、増分分析の値はそれら各層ですべてマイナスとなった (Table 8)。すなわち、基本治療日数を効果

とした場合と同様、分析対象となった各層では、IPM/CS群での治療は対照群に比べ費用効果的であったことを意味する。

## 2. 感度分析

本研究では効果とした基本治療日数について感度分析を行った。基本治療日数を用いた理由は、効果としてより厳しい基準を用いた場合に、結果がどのように変化するかを確認するためである。ここでも基本分析と同様に、効果についてt検定あるいはLogrank検定で有意差が認められた層についてのみ分析を行った (Table 9)。

基本治療日数は臨床試験より得られた日数である。そこで比較した2群の差の95%信頼区間を算出し、両群の治療日の差が最小となった場合の分析を行った。新たに仮定されたそれぞれの群( $\beta$ -lactam群, CAZ群, SBT/CPZ群)における治療日数は、IPM/CS群での基本治療日数に差の最小値を加え算出した。また、その時の費用は、それぞれの群の1日あたり平均費用に、仮定された治療日数を乗じる事によって算定した。

前述のように本分析では $\Delta E$ がプラスで、かつ増分分析( $\Delta C/\Delta E$ )の結果がマイナスである場合においては、基本分析と同様にIPM/CSを用いた治療法が費用効果的であることを示している。一方、増分分析の結果がプラスの値になっている場合、その値はIPM/CSを用いることにより治療日数を1日短縮するのに必要な追加費用を表している。ここで、 $\Delta C/\Delta E$ でプラスの値が得られた分類は、CAZ群との比較における「基礎疾患あり」(4,909円/日)と「感染症重症度の軽中等症」(1,568円/日)、およびSBT/CPZとの比較における「基礎疾患あり」(195,983円/日)と「慢性呼吸器疾患の二次感染」

Table 8. Cost-effectiveness according to the objective duration for treatment

The entire case	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 66	- 7.30	316,939	- 43,416	-
$\beta$ -lactam therapy n = 67	- 10.46	346,586	- 33,134	- 38,748
CAZ therapy n = 33	- 10.61	340,989	- 32,169	- 35,408
SBT/CPZ therapy n = 34	- 10.32	352,018	- 34,110	- 42,343
With underlying respiratory diseases	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 40	- 6.73	296,730	- 43,199	-
$\beta$ -lactam therapy n = 41	- 10.61	347,746	- 32,775	- 37,343
CAZ therapy n = 19	- 10.42	337,578	- 32,397	- 36,358
SBT/CPZ therapy n = 22	- 10.77	356,528	- 33,104	- 38,152
With mild and moderate grades of infection	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 58	- 6.52	296,597	- 45,490	-
$\beta$ -lactam therapy n = 62	- 10.11	337,711	- 33,404	- 40,416
CAZ therapy n = 31	- 10.16	336,346	- 33,105	- 39,233
SBT/CPZ therapy n = 31	- 10.07	339,077	- 33,705	- 41,643
With the secondary infections of chronic respiratory-tract-infections	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 31	- 6.16	272,750	- 44,278	-
$\beta$ -lactam therapy n = 32	- 11.25	346,538	- 30,803	- 30,987
CAZ therapy n = 16	- 10.47	343,072	- 31,914	- 34,473
SBT/CPZ therapy n = 16	- 11.75	350,004	- 29,788	- 28,284

\*The incremental analysis with the IPM/CS therapy is shown.

IPM/CS: imipenem cilastatin sodium, CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefperazone

Table 9. Sensitivity analysis (basic analysis using 95% C. I. of effectiveness)

With underlying respiratory diseases	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 45	- 11.80	294,627	- 24,968	-
$\beta$ -lactam therapy n = 46	- 12.36	301,015	- 24,354	- 11,408
CAZ therapy n = 23	- 12.07	293,301	- 24,300	4,909
SBT/CPZ therapy n = 23	- 11.83	288,747	- 24,408	195,983
With mild and moderate grades of infection	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 64	- 12.05	299,983	- 24,895	-
$\beta$ -lactam therapy n = 70	- 12.46	301,123	- 24,167	- 2,782
CAZ therapy n = 38	- 12.44	299,371	- 24,065	1,568
With the secondary infections of chronic respiratory-tract-infections	E: effectiveness	C: cost (yen)	C/E	$\Delta C/\Delta E^*$
IPM/CS therapy n = 34	- 11.12	281,056	- 25,275	-
$\beta$ -lactam therapy n = 36	- 12.13	298,046	- 24,571	- 16,821
CAZ therapy n = 20	- 12.07	294,966	- 24,438	- 14,642
SBT/CPZ therapy n = 16	- 11.29	279,288	- 24,738	10,402

\*The incremental analysis with the IPM/CS therapy is shown.

IPM/CS: imipenem cilastatin sodium, CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefperazone

(10,402 円/日)であった。たとえば、「基礎疾患あり」の場合、CAZ を用いることに比べて IPM/CS を用いれば 0.27 日の治療日数の短縮が得られるが、そのためには 1,325 円の追加費用が必要となる。これを 1 日短縮

あたりに換算すると 4,909 円/日となるわけである。

## VI. 考 察

呼吸器感染症治療において IPM/CS を第一選択とした治療群を対象とした社会経済評価分析は、すでに藤野

らによって報告されている。この報告では、IPM/CSとセフェム薬との比較では、症例全体を対象とした場合、IPM/CS群で有意に治療日数の短縮が認められ、費用効果分析においてはIPM/CSに明らかに費用効果が認められた。また、「基礎疾患あり」「感染症重症度の軽中等症」の各層においても症例全体を対象とした場合と同様な結果が得られている。さらにIPM/CS群とCAZ（セフェム薬の42.4%）群との比較においても「症例全体」、「基礎疾患あり」、「感染症重症度の軽中等症」にIPM/CS群で有意に治療日数の短縮が認められ、同様にIPM/CSで明らかに費用効果が認められた。この藤野らによる報告は後向き（retrospective）の評価であった。そこでは、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無作為に抽出し、分析対象としている。この分析法は臨床試験にもとづく方法ではないため、抗菌剤使用時にバイアスが生ずる可能性が高い。そのためこの報告での患者分布は有意にIPM/CS群に重症例が多かったと推察される。

そこで、本研究では前向き（prospective）にIPM/CSと他の $\beta$ -lactam薬との比較を行い、藤野らの結果の追試を試みた。今回実施された臨床試験では封筒法による無作為割付を採用し、担当医師が症例ごとに総合的に判断して、呼吸器感染症が治癒したと思われる治療日数（基本治療日数）を得られるようにした。また、本分析では感染症別分類も可能であったため、これも追加し分析を行った。したがって本研究は藤野らによる報告をさらに現実的に発展させた点に意義がある。

基本治療日数を効果とした分析結果は前章に示したように、IPM/CS群と $\beta$ -lactam群との比較においては、「基礎疾患あり」、「感染症重症度の軽中等症」、「慢性呼吸器疾患の二次感染」の各層で、IPM/CSを用いた治療の方が有意に治療日数が短く、費用効果的であることが確認された。またCAZ群との比較においても同様の結果が得られた。一方、IPM/CS群と $\beta$ -lactam群、CAZ群の両群との全症例を対象とした基本治療日数において有意差は認められなかった。このように症例全体では費用効果的であるとの証明はされなかったが、本研究でIPM/CSの治療が費用効果的であると認められた各層は、藤野らの報告と同様であり、その点においては再現性が確認されたと考えられる。

また、本研究では基本治療日数の他に、炎症指標の詳細なデータが入手でき、文献3)（日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告—呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）一、1997）を参考にした客観的指標での分析も行った。体温、WBC、CRPの炎症所見の基準を、それぞれ37°C、8,000、「CRP<前値30%または50%」とした場合を客観的治療日数とした。これらの基準は臨床医の経験的な治療基準と比較的近く、臨床評価に用いられる適当な

基準となり得るであろう。

客観的治療日数を効果とした場合は、「症例全体」、「基礎疾患あり」、「感染症重症度の軽中等症」、「呼吸器疾患の二次感染」の各層で、 $\beta$ -lactam、CAZ、SBT/CPZの各群との比較においてIPM/CS群の方が費用効果的であると認められた。

$\beta$ -lactam群における個々の薬剤比率の問題は残るが、これらの層は藤野らが報告した後向き法での検討結果と一致し、後向き・前向きの2つの接近法によりIPM/CSの使用が他の $\beta$ -lactam薬に比べ一定条件下では費用効果的であると確認された意義は大きいと考える。

次に、95%信頼区間を用いた感度分析の結果を考察する。 $\Delta E$ がプラスでかつ増分分析の結果がプラスの値になっている場合、その値は治療日数を1日短縮するのに必要な追加費用を表している。したがって効果とした治療日を1日短縮することの対価として、ここでの結果が許容されるか否かの検討を行う。今回の分析での費用計算では、間接費用として考慮される患者自身の入院による生産損失を含んでいない。また、治療日数と入院日数は等しいと仮定している。そこで入院費および生産損失から、入院1日当りの費用を算出する。入院費は入院12日前後の1日当りでおよそ16,000円である。また生産損失は65歳以上の期待平均給与額<sup>6)</sup>を対象に、年齢階層65~69歳の就業率<sup>7)</sup>を考慮すると、1日当りおよそ5,200円である。ここでの合計21,200円/日を、 $\Delta C/\Delta E$ の結果を検討する際のひとつの目安と仮定すれば、Table 9の「基礎疾患あり」におけるSBT/CPZ群の195,983円/日以外の $\Delta C/\Delta E$ は21,200円/日より小さい値を示している。したがって上記比較以外ではIPM/CS群が費用効果的であると考えられる。

本研究の問題点の1つとして、薬剤耐性に関する評価が未解決のままであることがあげられる。一般に理想的研究としては、医学的効果のプラス面とマイナス面とを同時に評価することが望ましいが、治療に伴うマイナス面を定量的にモデル化することは必ずしも容易ではない。したがって、本研究は、治療日数の短縮という効果のプラス面の評価の範囲内で分析が行われた。効果のマイナス面を含む分析は、今後の検討課題である。

薬剤の効果の評価に患者の効用（utility）が考慮されなかった点も本研究の問題点の1つであると言えることができる。しかし、今回の分析の対象が比較的短期間の感染症であり、両群の患者の病態に著明な差があるとは思われないという点を考慮すれば、患者の効用にもとづく費用効用分析は本研究の結果とそれほど差のないものになるであろうことが予測される。これも将来の検討課題といえよう。

従来、呼吸器感染症における抗菌薬の選択は、患者の背景因子、病歴、身体所見、血液および胸部X線検査所見等から起炎菌を推定したうえで考慮されてきた。今

後はこれらに加え、社会経済的な見地から抗菌薬の費用効果性の議論を行うことも重要になりつつあるが、本研究はそのような問題解決への一助となるに違いない。

#### 謝 辞

本研究の経済評価分析において、クレコンリサーチアンドコンサルティング(株)医療アセスメント研究部にご協力を頂いたことに感謝する。

#### 文 献

- 1) 藤野志朗, 和田光一, 柳沢振一郎, 他: 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—. 日本化学療法学会雑誌 44: 776~785, 1996
- 2) 大泉耕太郎, 吉田 稔, 石橋凡雄, : 呼吸器感染症に

- 対する IPM/CS と  $\beta$ -Lactam 剤の有用性と治療日数短縮の比較検討. *Jap. J. Antibiotics* 投稿中
- 3) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告—呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)一, 1997
- 4) 厚生省保険局医療課, 厚生省老人保険福祉局老人保険課編: 医科点数表の解釈, 平成 8 年 4 月版. 社会保険研究所, 1996
- 5) 薬業研究会編: 保健薬事典 平成 8 年 4 月版. 薬業時報社, 1996
- 6) 労働省官房政策調査部(編): 平成 4 年高年齢者就業の実態 高年齢者就業実態調査報告. 50~51, 1994
- 7) 労働省政策調査部(編): 賃金センサス 平成 9 年賃金構造基本統計調査. 2~7, 1998

## Prospective cost-effectiveness analysis of imipenem/cilastatin sodium in the initial treatment of respiratory infections

Isao Kamae<sup>1</sup>, Minoru Yoshida<sup>2</sup>, Tsuneo Ishibashi<sup>3</sup>, Kotaro Oizumi<sup>4</sup>,  
Nobuyuki Hara<sup>5</sup>, Hozumi Yamada<sup>6</sup>, Shinichiro Yanagisawa<sup>1</sup>,  
and Munetaka Maekawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Health Informatics and Sciences, Research Center for Urban Safety, and School of Medicine, Kobe University, 7-5-1 kusunokicho, chuo-ku, Kobe 650-0017, Hyogo, Japan

<sup>2</sup>Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital

<sup>4</sup>First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

<sup>5</sup>Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Keitendo Koga Hospital

In 1996 Fujino et al. reported the cost-effectiveness analysis for the initial treatment of respiratory infections in Japanese hospitals, comparing the alternative regimens of antibiotics, imipenem/cilastatin (IPM/CS) versus the other  $\beta$ -lactams ( $\beta$ -LTM). Although they concluded IPM/CS could be more cost-effective than  $\beta$ -LTM, this conclusion might be statistically confounded by some biases revealed during retrospective study. Therefore, we conducted a cost-effectiveness analysis of IPM/CS with a prospective view based on the original randomized-controlled clinical trial. Either IPM/CS or  $\beta$ -LTM was assigned at random to each regimen using the envelope method. The outcome of effectiveness was measured by the following two endpoints: 1) the number of days needed to cure a patient according to the subjective judgment of the physician in charge, and 2) the number of days needed for a patient to recover according to the objective criteria of diagnostic tests, which can eliminate physicians' subjective biases. These outcomes were compared and analyzed with the actual direct costs needed to treat patients. As a result, we could reconfirm that IPM/CS was more cost-effective than  $\beta$ -LTM, not only by entire crude analysis, but also by stratified analyses such as patients with underlying respiratory diseases and the patients with mild or moderate infections. Furthermore, the better cost-effectiveness of IPM/CS was found when comparing the sub-regimens in which ceftazidime (CAZ) or sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) were given as an initial antibiotic. In addition, the stratum of patients with secondary infections of chronic respiratory tract infections, who were treated with IPM/CS, indicated dominant cost-effectiveness, which is a new finding not known in the study by Fujino et al. Consequently, in evaluating both retrospective and prospective investigations, we could conclude IPM/CS is more cost-effective than  $\beta$ -LTM if IPM/CS is selected as an initial antibiotic to treat patient groups assuming certain conditions.