

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

感染対策における

臨床薬学的介入の医療経済評価研究

瀬古 高行

目 次

序論	1
第1章 感染防止対策活動の医療経済評価	
第1節 緒言	5
第2節 方法	7
第3節 結果	13
第4節 考察	18
第2章 抗菌薬使用量および感染対策費用に対する感染対策活動の効果— 分析による評価—	
第1節 緒言	21
第2節 方法	23
第3節 結果	27
第4節 考察	31
第3章 <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法における薬剤師外来の医療経済評価	
第1節 緒言	35
第2節 方法	37
第3節 結果	42
第4節 考察	45
総括	47

謝辭	50
引用文献	51
略語	60

序 論

医療技術の進歩は患者の予後を改善する。一方、国民医療費の増加に多大な影響を及ぼしている¹⁾。高騰する医療費に対する課題は、日本だけではなく他の先進国でも存在し、諸外国では医療経済評価が実施され、臨床医学（以下、実臨床）の分野で応用されている。イギリスでは 1999 年に NICE (National Institute for Health and Care Excellence) が設置され、医薬品等の費用対効果とその結果に基づき、使用の推奨・非推奨の勧告をおこなっている²⁾。オーストラリアでは PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) が、医薬品だけではなく、医療機器や医療者の医療技術についても、医療経済評価を行っている³⁾。医療経済評価は、医療技術、医薬品、医療材料、対策活動において、効率性や費用対効果を把握するための技法である⁴⁾。

感染症領域も例外ではなく、費用対効果の観点が実臨床へ応用されている。急性虫垂炎の腹腔鏡下手術における手術成績や術後合併症などの有効性を、全身麻酔や手術材料の費用を加味して検討した研究が報告された⁵⁾。この報告は、手術時に使用するデイスポーザブル製品を見直すことで、急性虫垂炎に対する腹腔鏡下手術の臨床的有用性を享受しながら、出血量や術後在院期間を短縮し、腹腔鏡下手術の医療費を削減することが可能であることを明らかにした。また、肺炎球菌ワクチンの摂取により肺炎罹患率を有意に低下させ、その結果、肺炎の死亡率を減少したことが明らかとなった⁶⁾。肺炎球菌ワクチンの費用対効果を評価したところ、5年間で合計 5,000 億円を超える費用削減効果が期待できると推定し、高齢者に対する定期接種化が実現した^{7,8)}。このことから、感染症領域においても、医療サービスの有効性と医療費、双方の観点から医療経済評価を行うことが重要である。

医療関連感染は、原疾患とは別に、医療機関において新たに罹患した感染症と定義されており、先進国では毎年、入院患者の約 10%が医療関連感染を発症していると推定されている⁹⁾。医療関連感染の中でも、薬剤耐性菌による感染症は重症化しやすく、患者予後に多大な影響を与えるのみならず、入院期間を大きく延長させ、医療経済的にも大きな負担を生じている¹⁰⁾。このような薬剤耐性菌の課題に対し、世界保健機構 (World Health Organization: WHO) は、各国に薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) 対策アクションプランの策定を求め¹¹⁾、わが国でも厚生労働省主導の下、2016 年に AMR 対策アクションプランが作成された¹²⁾。AMR 対策は薬剤耐性菌の伝播を抑制するだけでなく、エビデンスに基づく抗菌薬の適正使用をする必要がある¹³⁾。実臨床においても、感染症治療、とりわけ抗菌薬治療が適切に行われるように、介入や支援を実施するための抗菌薬適正使用支援プログラム (antimicrobial stewardship: AS) を構築することが重要となる¹⁴⁾。

AS は感染症診療における耐性菌抑制と医療費の抑制、患者予後の改善にも重要であるとされており¹⁵⁾、薬剤師は AS を実施する上で中心的役割を果たすことが期待されている¹⁶⁾。採用抗菌薬の見直し、抗菌薬処方への薬学的介入、電子カルテシステムと連動した感染対策ソフトの導入など、薬剤師が主導となって AS を実施する事例が報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。このように、薬剤師が薬学的観点から感染症治療へ積極的に参加することは重要であり、薬剤師による薬学的介入の効果が報告される一方、チーム医療や服薬指導に必要な薬剤師の人件費を含めた、薬学的介入の費用対効果は明らかにされていない。

そこで本研究は、感染症領域で実践する臨床薬学的介入の有効性と、人件費を含めた介入に必要な費用に加えて、介入の費用対効果を明らかにすることを目的とした。

第1章では院内感染対策を実地で行う、感染制御チーム (infection control team: ICT) による感染対策活動の経済的な評価を行うことを目的に、感染対策に要する消耗品費と人件費を総資源費用として、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の検出率を感染対策活動の評価指標とした、費用効果分析を行った。ICT による感染対策活動によって、消耗品費や人件費が増加するが、ICT による感染対策活動は、MRSA 検出率を低下させることにより、感染対策の費用対効果を改善することが見出された。ICT による感染対策活動において、消耗品費や人件費は増加するが、感染対策の費用対効果は向上することを明らかにした。

第2章では ICT の感染対策活動によって、感染対策に要する費用とカルバペネム系抗菌薬使用量、および MRSA 検出率がどのように変化するか、つまり介入直後から変化するか、それとも介入後に段階的に変化するかを明らかにすることを目的に、自己回帰和分移動平均 (autoregressive integrative moving average: ARIMA) モデルを用いて、区分回帰分析を行った。その結果、ICT による介入直後にカルバペネム系抗菌薬の使用量が減少した。一方、感染対策に要する費用は段階的に増加し、MRSA 検出率に関しては介入直後の変化、介入後の段階的な変化ともに認められないことが見出された。ICT による感染対策活動に伴って、必要な費用や抗菌薬使用量、加えて MRSA 検出率に変化が現れるが、その変化のパターンは一樣ではないことを明らかにした。

第3章では *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌療法において、薬剤師外来を活用した服薬指導の有用性および、薬剤師外来の費用対効果を明らかにすることを目的に、薬剤師外来において服薬指導を行う薬剤師の人件費を医療資源に含めた費用効果分析を実施した。薬剤師外来において服薬指導を実施することにより、*H. pylori* 除菌率が向上し、患者 100 人あたりの *H. pylori* を除菌するために要する推定費用が減少した。加えて、患者 quality of life (QOL) を改善するために要する費

用の低下が見出された。*H. pylori* 除菌療法において、薬剤師外来において服薬指導を実施することは、除菌率を向上し、患者 QOL を改善するだけでなく、*H. pylori* 除菌療法の費用対効果を改善することにより、経済的にも優れていることを明らかにした。

以上の結果について、本論文では 3 章にわたり記述する。

第1章 感染防止対策活動の医療経済評価

第1節 緒言

薬剤耐性菌による医療関連感染は、患者予後に影響することに加え²⁰⁾、医療費の増加をもたらす²¹⁾。そのため、医療経済の観点からも感染対策活動は重要である²²⁾。日本では、2012年4月、診療報酬として感染防止対策加算1・2が新設され、ICTが行う感染対策活動が評価されている。現在では、多くの医療施設で様々な感染対策活動が実施されている²³⁻²⁷⁾。速乾性手指消毒薬などの医療材料の適正使用が、MRSAの検出率を低下させることを示唆する報告や²⁴⁾、抗菌薬の適正使用が入院患者の入院期間短縮を示唆する報告²⁵⁾など、ICTによる感染対策活動の成果が報告されている。

一方、医療関連感染の蔓延を防止するためには、使い捨ての個人防護具を推奨し、速乾性手指消毒薬の使用を促進するなどの感染対策活動を行う必要があり²⁸⁾、医療材料である消耗品費が増加している²⁹⁾。さらに、先に述べた感染防止対策加算の算定要件には、ICTは、1週間に1回程度、定期的に院内を巡回し、院内感染事例の把握を行うとともに、院内感染対策の指導を行うこと、とされている。加えて、定期的な院内巡回は、感染制御チーム全員で行うことが望ましいとされている。加算要件を満たすためには、少なくとも医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師を含む4職種がICTに所属する必要があるため、チーム全員で定期的な院内巡回を行うには、多くの医療スタッフの人件費が必要となる。このように、ICTによる感染対策活動には、消耗品費だけではなく、医療スタッフの人件費が必要である。

既報において、ICTによる感染対策活動が、MRSA検出率を低下させる²⁴⁾こと

や、感染対策活動に要する消耗品費が報告されている³⁰⁾。一方、感染対策活動に要する人件費は報告されていない。すなわち、消耗品費に人件費を加えた総合的な費用を ICT による感染対策に必要な費用とした、費用効果分析は行われていない。

そこで本研究では、ICT による感染対策活動の経済的な評価を行うべく、感染対策活動に要する消耗品費と人件費を総資源費用として、MRSA 検出率を感染対策活動の評価指標とした費用効果分析を行った。

第2節 方 法

1. 対象と調査期間

JA 岐阜厚生連西美濃厚生病院 (以下、当院) は、急性期病床を中心として、亜急性期病床や療養病床を有する 315 床のケアミックス型の病院である。

当院の ICT は医療関連感染を防止すべく感染対策活動を行っており、コアメンバーは医師 2 名、薬剤師 2 名、看護師 4 名、臨床検査技師 1 名である。毎週 1 回の院内巡回 (以下、ICT ラウンド) と、毎月 2 回の会議 (以下、ICT ミーティング) を定期活動として実施している。

本研究における ICT ラウンドとは、各部署の感染対策の遵守状況を定期的に観察することで、管理上の問題点を指摘し改善につなげることを目的とした院内巡回³¹⁾ (以下、院内巡回) と、AS を推進することを目的とした治療介入¹⁴⁾ (以下、治療介入) を合わせたものである。院内巡回の際には、速乾性手指消毒薬の使用促進と、个人防护具であるプラスチックエプロンおよびグローブの適正使用の啓蒙活動を行った。また、ICT ミーティングとは、院内感染に関するサーベイランスを行い、院内感染対策について評価検討し、院内感染対策の向上につなげるための会議である。

本研究では、2013 年 1 月から 2015 年 12 月の 3 年間に、当院の ICT が行った ICT ラウンドと ICT ミーティングを調査対象とした。調査は感染対策活動を実施した際の活動記録をもとに行った。

2. 感染対策活動に要する費用

2. 1. 消耗品費

当院 ICT が適正使用を推奨している、プラスチックエプロンおよびグローブの

使用量を調査した。使用量は入院病棟における消費量とし、請求量を用いて下記計算式にて算出した。加えて、使用促進を推奨している速乾性手指消毒薬の使用量を同様に調査した。算出した使用量に各消耗品単価を乗じて、それぞれの費用を求めた。各消耗品費用を合計したものを消耗品費とした。

単月あたりの使用量＝先月棚卸数（繰り越し数）＋当月請求数（購入数）－当月棚卸数（残数）

2. 2. 人件費

ICT ラウンドと ICT ミーティングに要した人件費を調査した。医師・薬剤師・看護師・臨床検査技師の時間当たりの給与は、「平成 26 年度賃金構造基本統計調査の職種別のきまって支給する現金給与額、所定内給与額および年間賞与その他特別給与額（産業計）」³²⁾ で公表されている、企業規模 100-999 人における各職種の所定内給与、所定内労働時間数より算出し、医師 6,606 円／時間、薬剤師 2,069 円／時間、看護師 1,885 円／時間、臨床検査技師 1,692 円／時間を用いた。

2. 3. 1 日 1000 患者あたりに要する費用

消耗品費および人件費のそれぞれにおいて、調査期間中の半年毎（2013 年 1 月から 2013 年 6 月、2013 年 7 月から 2013 年 12 月、2014 年 1 月から 2014 年 6 月、2014 年 7 月から 2014 年 12 月、2015 年 1 月から 2015 年 6 月、2015 年 7 月から 2015 年 12 月）に要した費用を合算し、同期間の延入院患者数を用いて、下記計算式により「1 日 1000 患者あたりに要する費用」として算出した。また、消耗品費に人件費を加えた費用を感染対策に要する費用と定義した。

1 日 1000 患者あたりの消耗品費＝期間あたりの消耗品費／同期間の延入院患者数×1000

1 日 1000 患者あたりの人件費＝期間あたりの人件費／同期間の延入院患者数×1000

3. 感染対策活動の評価指標

感染対策活動の評価指標を MRSA 検出率とした。MRSA 検出率は、1 日 1000 患者あたりの MRSA 検出数と定義し、調査期間中の半年毎 (2013 年 1 月から 2013 年 6 月、2013 年 7 月から 2013 年 12 月、以下同様に 2015 年 12 月まで) に入院患者より検出された MRSA 総検出数と、同期間の延入院患者数を用いて、渡邉ら²³⁾の方法に従って下記計算式により算出した。

$$\text{MRSA 検出率} = \text{期間あたりの MRSA 検出数} / \text{同期間の延入院患者数} \times 1000$$

4. カルバペネム系抗菌薬および抗 MRSA 薬使用量

4. 1. 抗菌薬使用密度

調査期間中の抗菌薬使用量を、1 日仮想平均維持量 (defined daily dose: DDD) を用いて、抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density: AUD) として、梅村ら³³⁾の方法に従って算出した。計算式を下記に示す。

$$\text{AUD} = \text{期間あたりの抗菌薬使用量 (g)} / \text{DDD} / \text{同期間の延入院患者数} \times 1000$$

4. 2. カルバペネム系抗菌薬および抗 MRSA 薬使用量の比較

2013 年 1 月から 2013 年 12 月までの 1 年間と、2015 年 1 月から 2015 年 12 月までの 1 年間のカルバペネム系抗菌薬使用量および抗 MRSA 薬使用量に関して、各年における単月の AUD を算出し、その平均値を比較した。

4. 3. 半年毎のカルバペネム系抗菌薬使用量

カルバペネム系抗菌薬において、調査期間中の半年毎 (2013 年 1 月から 2013 年 6 月、2013 年 7 月から 2013 年 12 月、以下同様に 2015 年 12 月まで) に AUD を算出した。

5. MRSA 検出率との相関関係

前述した方法にて算出した 1 日 1000 患者あたりの値を用いて、半年毎の消耗品費、人件費、カルバペネム系抗菌薬使用量のそれぞれにおいて、MRSA 検出率との相関関係を評価した。

6. 費用効果分析

6. 1. ICT による治療介入の概要

当院 ICT は前述した毎週 1 回の ICT ラウンドにて治療介入を行った。2014 年に実施した ICT による介入を介入 I、2015 年の介入を介入 II とした (Figure 1)。

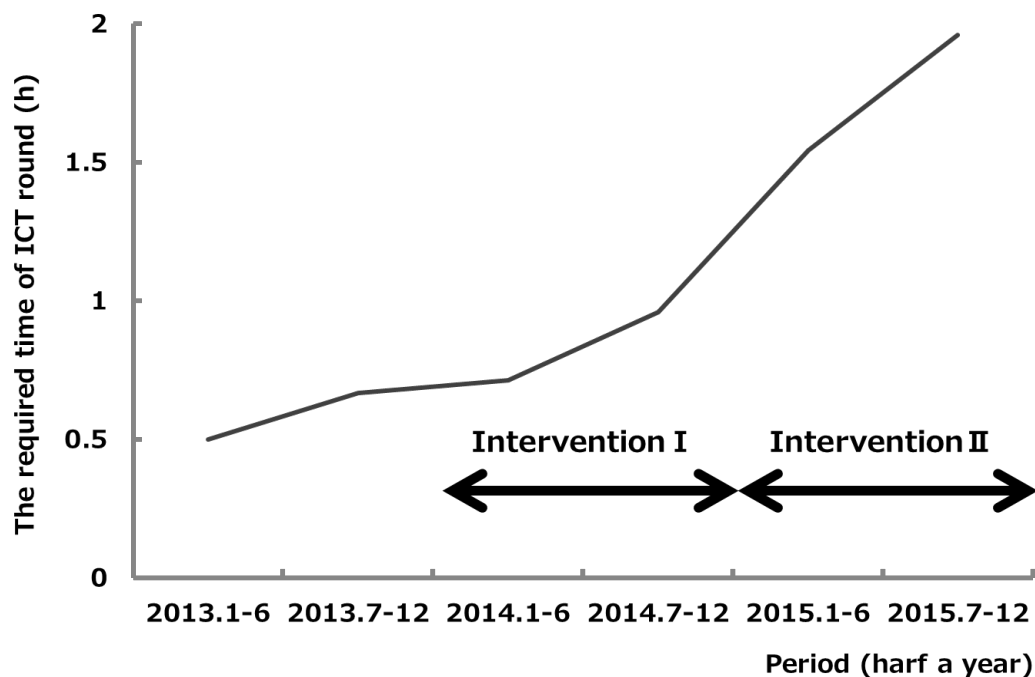


Figure 1 Changes in the required time of ICT round, and period of intervention

Average value of the time taken for one round of ICT in each period. “Intervention I” occurred in 2014 and “intervention II” occurred in 2015.

ICT: infection control team

6. 2. 介入費用と効果

介入 I の費用 (cost I) とその効果 (effectiveness I) を下記計算式にて算出した。介入 II も同様に、費用 (cost II) と効果 (effectiveness II) を算出した。

cost 2013、cost 2014、cost 2015 はそれぞれ、方法 2. 感染対策活動に要した費用で示した方法を用いて算出した、2013 年、2014 年、2015 年における 1 日 1000 患者あたりに要する総費用 (消耗品費 + 人件費) と定義した。

また、MRSA 検出率 2013、MRSA 検出率 2014、MRSA 検出率 2015 はそれぞれ、方法 3. 感染対策活動の評価指標で示した方法を用いて算出した、2013 年、2014 年、2015 年における 1 日 1000 患者あたりの MRSA 検出数とした。

介入 I の費用 (cost I) = cost 2014 - cost 2013

介入 II の費用 (cost II) = cost 2015 - cost 2014

介入 I の効果 (effectiveness I) = MRSA 検出率 2014 - MRSA 検出率 2013

介入 II の効果 (effectiveness II) = MRSA 検出率 2015 - MRSA 検出率 2014

6. 3. 費用効果比

介入 I および介入 II のそれぞれにおいて、費用効果比 (cost effectiveness ratio: CER) を算出した。

本研究における CER は、1000 患者あたりの MRSA 検出率を 1 ポイント低下させるための費用と定義した。計算式を以下に示す。

介入 I の CER = cost I / effectiveness I

介入 II の CER = cost II / effectiveness II

6. 4. 増分費用効果比

介入 I に対する介入 II の増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio : ICER) を求めた。

本研究における ICER は、1000 患者あたりの MRSA 検出率を 1 ポイント低下させるための費用と定義した。計算式を以下に示す。

$$\text{ICER} = (\text{cost II} - \text{cost I}) / (\text{effectiveness II} - \text{effectiveness I})$$

6. 5. 感度分析

データの多様さに頑健であるかを確認するため、介入 I および介入 II において介入後の MRSA 検出率を±5%の範囲で変動させて CER を算出し、感度分析を実施した。

7. 統計解析

抗菌薬使用量の変化は t 検定を用いて解析した。MRSA 検出率との相関は、Pearson の順位相関係数を使用した。また、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計ソフトは EZR version 1.29³⁴⁾ を使用した。

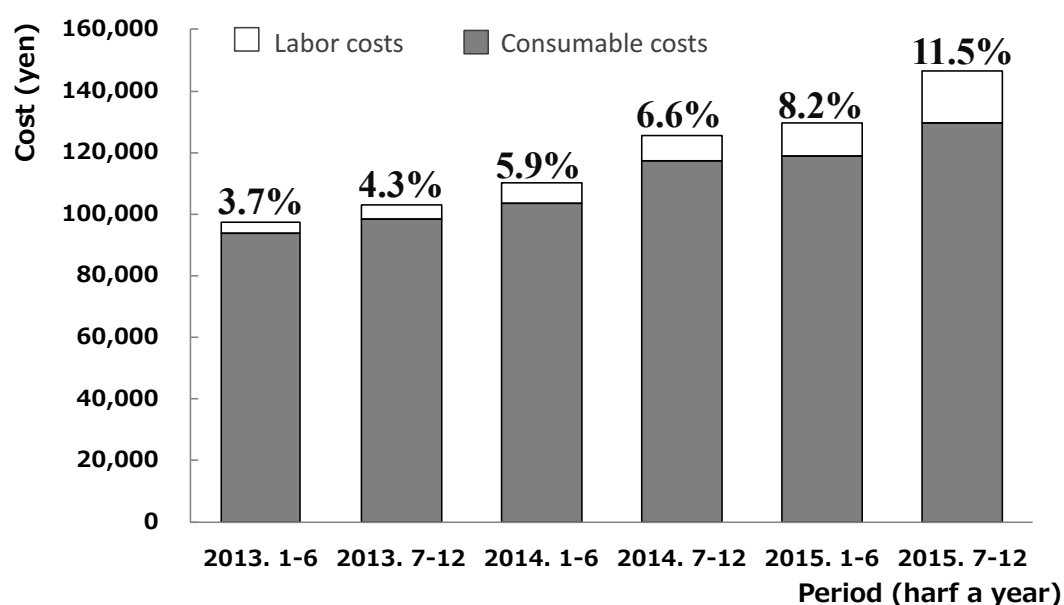
8. 倫理的配慮

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会による承認を受けて行った (承認番号: 28-11)。

第3節 結 果

1. 感染対策活動に要する費用

調査期間中消耗品費が増加しただけではなく、人件費が経年的に増加しており、総費用に占める人件費の割合も、経年的に増加した。結果を **Figure 2** に示す。



*The display ratio indicates the ratio of labour costs to total cost.

Figure 2 Total cost per 1000 patients and ratio of labour costs (%) from 2013 to 2015

For the required cost for infection control activities, consumable costs and labour costs increased over time, as did the ratio of labour costs to total cost over time. The display ratio indicates the ratio of labour costs to total cost.

2. MRSA 検出率

MRSA 検出率は、2013 年から 2015 年にかけて経年的に減少した。結果を **Figure 3** に示す。

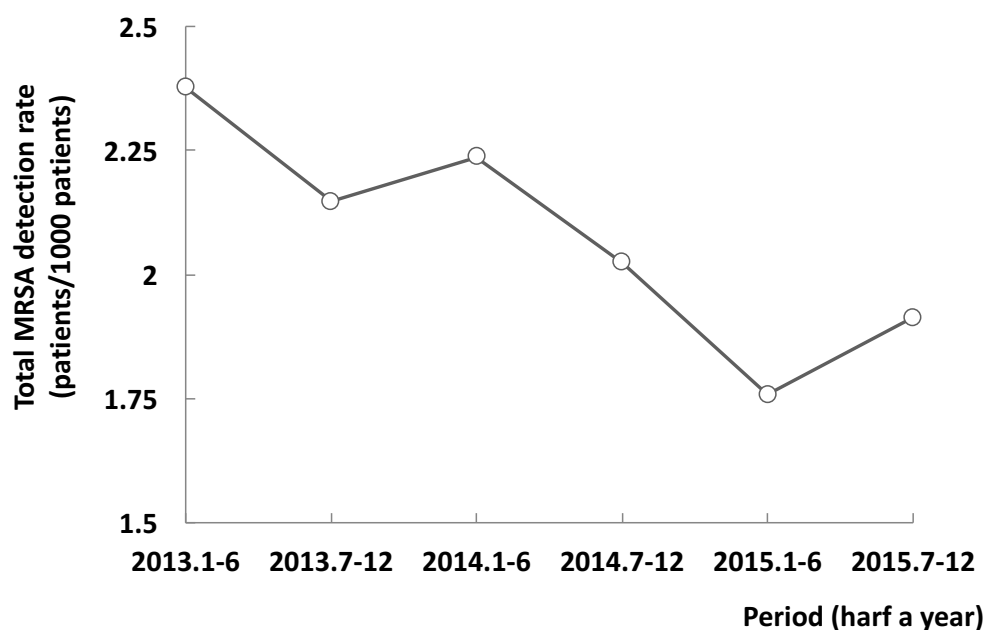


Figure 3 Changes in total methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) detection rate per 1000 patients

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

3. カルバペネム系抗菌薬および抗 MRSA 薬使用量

単月の AUD の平均値を用いて 2013 年と 2015 年を比較した結果、カルバペネム系抗菌薬の AUD は有意に減少した (25.2 ± 5.9 vs 17.1 ± 3.3 , $p < 0.001$)。一方、抗 MRSA 薬の使用量には差が認められなかった (4.6 ± 2.5 vs 6.6 ± 2.8 , $p = 0.086$)。

4. MRSA 検出率との相関関係

MRSA 検出率と、消耗品費に有意な負の相関が認められた (相関係数 $r^2 = -0.828$, $p = 0.033$)。一方、MRSA 検出率と人件費には相関関係が認められなかった ($r^2 = -0.753$, $p = 0.084$) (**Figure 4**)。また、MRSA 検出率とカルバペネム系薬の使用量には有意な正の相関関係が認められた ($r^2 = 0.814$, $p = 0.048$) (**Figure 5**)。

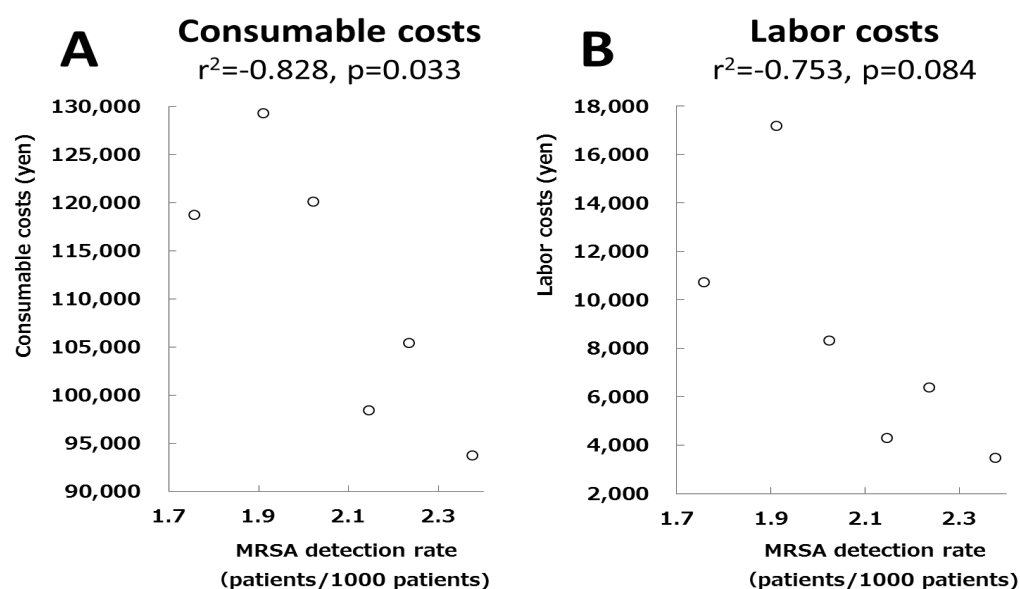


Figure 4 Correlation between total methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) detection rate and consumable costs, labour costs

Statistical analysis using the Pearson product-moment correlation coefficient. (A) Correlation between expendable item cost and MRSA detection rate. $r^2 = -0.828$, $p = 0.033$. (B) Correlation between labour cost and MRSA detection rate. $r^2 = -0.753$, $p = 0.084$.

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

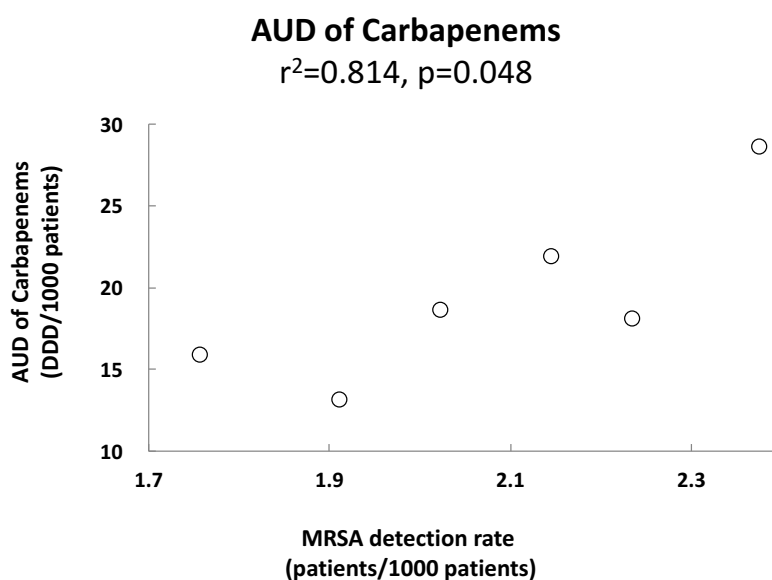


Figure 5 Correlation between total methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) detection rate and antimicrobial use density (AUD) of carbapenems

Statistical analysis using the Pearson product-moment correlation coefficient. $r^2 = 0.814$, $p = 0.048$.

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, AUD: antimicrobial use density, DDD: defined daily dose

5. 費用効果分析

5. 1. 費用効果比

介入 I と介入 II において、感染対策に要する費用とその効果、および CER を算出した結果を **Table 1** に示す。介入 I の CER は 164,177.0、介入 II の CER は 57,989.0 であった。

5. 2. 増分費用効果比

介入 I に対する介入 II の ICER は 9,077.1 であった。

Table 1 Cost effectiveness ratio

year	Breakdown of cost	Cost (yen)	MRSA detection rate (patients / 1000patients)	Cost difference of previous year (yen) (a)	Decrease in value of MRSA detection rate for previous year (b)	CER: Cost effectiveness ratio (a/b)
2013	Consumable costs	96,098.3	2.26	-	-	-
	Labor costs	3,883.8				
	Total	99,982.1				
2014	Consumable costs	112,391.0	2.14	19,701.2 (Cost I)	0.12 (Effectiveness I)	164,177.0
	Labor costs	7,292.3				
	Total	119,683.3				
2015	Consumable costs	123,832.9	1.83	17,976.6 (Cost II)	0.31 (Effectiveness II)	57,989.0
	Labor costs	13,827.0				
	Total	137,659.9				

MRSA: meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CER: cost effectiveness ratio

6. 感度分析

介入 I および介入 II において、介入後の MRSA 検出率を±5%の範囲で変動させて CER を算出した。介入 II において介入後の MRSA 検出率が 5%増加した場合の CER は 81,711.8、介入 I において介入後の MRSA 検出率が 5%減少した場合の CER は 85,657.6 であり、いずれの場合においても介入 II の CER が介入 I の CER より小さかった (**Table 2**)。

Table 2 Sensitivity analysis of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) detection rate from basic case

	The expected cost effectiveness ratio varied in a range of about 5% of the MRSA detection rate after intervention.										
	-5%	-4%	-3%	-2%	-1%	Basic	1%	2%	3%	4%	5%
Intervention I	85,657.6	93,815.4	93,995.9	109,451.3	140,723.1	164,177.0	197,012.4	246,265.5	328,354.0	656,708.0	1,970,124.0
Intervention II	44,941.5	47,306.8	49,935.0	51,361.7	54,474.5	57,989.0	61,988.3	66,580.0	69,140.7	74,902.5	81,711.8

MRSA: meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*

第4節 考 察

当院の ICT は、ICT ラウンドの実施やスタッフ教育によって、医療関連感染の防止を目的に感染対策活動を行っている。本研究では、当院の ICT が実施した感染対策活動にて消費された、医療資源費用について検討を行った。

調査期間中 MRSA 検出率は毎年減少した。一方、消耗品費や人件費は増加した。また、総資源費用に占める人件費の割合が経年的に増加したのは、治療介入症例が段階的に増加したことが要因であると考ええる。

MRSA 検出率と消耗品費には負の相関関係が認められた。鈴木ら²²⁾は、標準予防策と手指衛生が、MRSA 症例数の減少に関連すると示唆しており、筆者の研究はこの結果を支持するものと考ええる。

2013 年と 2015 年の抗菌薬使用量を比較すると、広域スペクトラムを有するカルバペネム系抗菌薬の使用量は有意に減少した。この結果は、ICT が実施してきた、抗菌薬適正使用のための治療介入が影響を及ぼしていると考えられる。さらに、本研究において認められた、カルバペネム系抗菌薬使用量と MRSA 検出率との正の相関関係は、MRSA 検出率の低下に ICT による治療介入が関連していたことを示唆する。カルバペネム系薬の使用量と MRSA 検出率に相関関係があることは、既報³⁵⁾においても報告されており、筆者の研究はこの結果を裏付けるものとなった。

費用効果比を用いた分析を行った結果、介入Ⅱの CER が介入Ⅰの CER に比較して低い値を示したことから、介入Ⅱで実施された感染対策活動が、より費用対効果に優れる介入方法であったことが示唆される。介入Ⅱでは介入Ⅰと比較して、総費用が増加しているだけでなく、総費用に占める人件費の割合が増加している。当院にて毎週実施している ICT ラウンドの活動時間は年々増加しており、介

入Ⅱでは、ICTによる実稼働が増加したといえる。本研究において、MRSA 検出率と消耗品費の相関関係には有意な差があった一方、MRSA 検出率と人件費の相関関係には有意な差がなかった。しかし、本研究の示す結果は、MRSA 検出率と直接的な相関関係のない人件費の割合が増加しても、費用対効果が改善することを示している。その要因としては、ICTの実稼働増加に伴い、ICTが各部署へ出向く時間が増えたことで、現場環境の改善やスタッフ教育に寄与したことや、ICTの治療介入による抗菌薬使用量の変化が、MRSA 検出率に影響を与えたことが考えられる。いずれにせよ、MRSA 検出率と直接的な影響がある消耗品の使用量を増加させるだけではなく、ICTの実稼働時間を確保することが、感染対策活動の経済的な効率性を向上させる可能性が示唆された。また、本研究で示された感染対策活動における ICER は、今後 MRSA 検出率をアウトカムとした、感染対策活動の費用効果分析を実施する上での指標になる。

標準予防策を実施する際には、プラスチックエプロンやグローブを患者毎に交換することが望ましいとされている³⁶⁾。そのため、ICTは使い捨ての個人防護具を用いることを推奨し、消耗品費の増加を促進する方向に力を加える。また、ICTは環境整備や抗菌薬の適正使用、スタッフ教育まで多岐に渡る活動を実施していく必要があり、必然的に人件費が増加する。しかし、本研究で示されたように、ICTメンバーの実稼働に伴う人件費が増加しても、現場へ出向き、スタッフ教育に力を入れ、個々の症例に対して介入していくことが、経済的な効率性からも有益である。

本研究の限界として、限られた地域の一施設での調査であり、耐性菌検出状況の地域差や、医療機関による感染対策活動の違いなどが考慮できていないことが挙げられる。そのため、各医療機関で感染対策活動に伴う消耗品費や人件費を調査し、費用効果分析を行い、限られた医療資源を有効に活用して、感染対策活動

を行うことが重要である。

ICT による感染対策活動によって、消耗品費や人件費が増加するが、ICT による感染対策活動は、MRSA 検出率を低下させることにより、感染対策の費用対効果を改善することが見出された。ICT による感染対策活動において、消耗品費や人件費は増加するが、感染対策の費用対効果は向上することを明らかにした。

第2章 抗菌薬使用量および感染対策費用に対する感染対策活動の効果—一時系列分析による評価—

第1節 緒言

医療関連感染は、患者予後に影響する²⁰⁾のみならず、医療費の増加をもたらす²¹⁾。感染症の中でも、原疾患とは別に、医療機関において新たに罹患した感染症は医療関連感染とよばれ、先進国では毎年、入院患者の約10%が医療関連感染を発症していると推定されている⁹⁾。医療関連感染の中でも、薬剤耐性菌による感染症は重症化しやすく、患者予後に多大な影響を与えるのみならず、入院期間を大きく延長させ、医療経済的にも大きな負担を生じている¹⁰⁾。特に耐性菌の蔓延は深刻な問題であり、その対策として、ASの概念に基づく抗菌薬や消毒剤の適正使用が重要であることが知られている¹⁴⁾。また、耐性菌であるMRSAによる医療関連感染は、入院期間を長期化させるだけでなく³⁷⁾、死亡率も高いことが報告されている³⁸⁾。これら薬剤耐性菌の増加の主たる原因のひとつとして、抗菌薬の過量投与や不適切な長期投与が指摘されており、広域スペクトラムを有するカルバペネム系抗菌薬の使用量とMRSA感染症患者数は相関関係にあるとの報告がある³⁹⁾。このような薬剤耐性菌の課題に対し、WHOは各国にAMR対策アクションプランの策定を求め¹¹⁾、日本でも厚生労働省主導の下、2016年にAMR対策アクションプランが作成された¹²⁾。

MRSAによる医療関連感染を予防するためには、ICTの感染対策活動が重要だとされており^{22, 25)}、速乾性手指消毒薬の使用促進⁴⁰⁾および医療材料であるプラスチックエプロン、グローブの適正使用⁴¹⁾などの感染対策活動が実施されている。加えて、ICTが行うAMR対策アクションプランに基づくASの推進による抗菌薬不適切使用の是正は、耐性菌抑制、医療費抑制および患者の予後の改善に重要であ

り、感染対策の中心的役割を担っている¹⁴⁾。これら ICT による感染対策活動により、抗菌薬使用患者の入院日数および、抗菌薬投与患者並びに全患者の入院期間が有意に減少し、感染症患者数が減少したことにより、抗菌薬の薬剤費や入院医療費が減少した報告がある²⁵⁾。当院においても、AS や環境整備などの、ICT による感染対策活動を実施しており、感染対策活動による MRSA 検出率の低下、抗菌薬使用量の経時変化、および費用対効果改善の可能性を報告している⁴²⁾。

ICT による感染対策活動が、MRSA 検出率に影響を及ぼしていることについて報告されている。しかし、ICT による介入によって MRSA 検出率や抗菌薬使用量がどのように変化するか、つまり介入直後から変化するか、それとも介入後に段階的に変化するかは明らかにされていない。

本研究では、ICT による感染対策活動により、MRSA 検出率、抗菌薬使用量および感染対策に要する費用が介入直後から変化するか、それとも介入後に段階的に変化するかを明らかにするために、ARIMA モデルを用いて、区分回帰分析を行った⁴³⁾。

第2節 方 法

1. 研究デザイン

当院 ICT の感染対策活動に伴う費用、抗菌薬使用密度および MRSA 検出率の変化を調査した。介入前後のアウトカムのレベルおよびトレンドを比較するために時系列分析を行った。調査は感染対策活動を実施した際の活動記録をもとに遡及的に行った。

2. 介入内容

感染対策活動に従事する当院 ICT のコアメンバーは医師 2 名、薬剤師 2 名、看護師 4 名、臨床検査技師 1 名である。当院 ICT は、感染対策活動として、2014 年 1 月より毎週 1 回の ICT ラウンドを行っている。ICT ラウンドでは、各部署の感染対策の遵守状況を定期的に観察することで、管理上の問題点を指摘し改善につなげることを目的とした院内巡回³¹⁾ および、速乾性手指消毒薬使用促進の啓蒙活動および個人防護具であるプラスチックエプロン、グローブの適正使用を促す教育活動を実施している。加えて ICT ラウンドでは、AS の推進を目的とした治療介入を実施しており、広域スペクトラムを有する抗菌薬であるカルバペネム系抗菌薬および注射用キノロン系抗菌薬、MRSA に有効性を示す抗 MRSA 薬に関して、投与が開始された全入院患者の情報を電子カルテによって抽出し、最適な抗菌薬選択がなされているか、最適な用法用量が選択されているか、について確認し、疑義があれば主治医との協議を実施している。

3. 調査期間

調査期間は 2012 年 1 月から 2015 年 12 月の 48 ヶ月間とした。なお、本調査に

において、ICT ラウンドを開始した 2014 年 1 月を介入ポイントとした。

4. 調査項目

4. 1. 1 日 1000 患者あたりに要する費用

感染対策活動に要する費用を単月毎に同期間の延入院患者数で除した後に 1000 を乗じて、「1 日 1000 患者あたりに要する費用」として算出した。

$$1 \text{ 日 } 1000 \text{ 患者あたりに要する費用} = \text{感染対策活動に要する費用} / \text{延入院患者数} \times 1000$$

なお、感染対策活動に要する費用は、消耗品費と人件費の和とする。消耗品費および人件費の算出方法の詳細は以下に示す。

4. 1. 1. 消耗品費

当院 ICT が適正使用を推奨している、プラスチックエプロンおよびグローブの使用量を調査した。使用量は入院病棟における消費量とし、請求量を用いて下記計算式にて算出した。加えて、ICT が使用促進を推奨している速乾性手指消毒薬の使用量を同様に調査した。算出した使用量に各消耗品単価を乗じて、それぞれの費用を求めて、合計したものを消耗品費とした。

$$\text{単月あたりの使用量} = \text{先月棚卸数 (繰り越し数)} + \text{当月請求数 (購入数)} - \text{当月棚卸数 (残数)}$$

4. 1. 2. 人件費

ICT ラウンドに要した人件費を調査した。医師・薬剤師・看護師・臨床検査技師の時間当たりの給与は、「平成 26 年度賃金構造基本統計調査の職種別きまって支給する現金給与額、所定内給与額および年間賞与その他特別給与額 (産業計)」³²⁾ で公表されている、企業規模 100-999 人における各職種の所定内給与、所定内労働時間数より算出し、医師 6,606 円／時間、薬剤師 2,069 円／時間、看護師 1,885

円／時間、臨床検査技師 1,692 円／時間を用いた。

4. 2. 抗菌薬使用密度

調査期間中の注射用カルバペネム系抗菌薬および注射用キノロン系抗菌薬の使用量を、梅村ら³³⁾の方法に従って、AUD として下記の式を用いて算出した。

$$\text{AUD} = \text{期間あたりの抗菌薬使用量 (g)} / \text{DDD} / \text{同期間の延入院患者数} \times 1000$$

4. 3. MRSA 検出率

MRSA 検出率は 1 日 1000 患者あたりの MRSA 検出数と定義し、調査期間中に入院患者の全検体より検出された MRSA 総検出数と、同期間の延入院患者数を用いて、渡邊ら²³⁾の方法に従って下記計算式により算出した。

$$\text{MRSA 検出率} = \text{期間あたりの MRSA 検出数} / \text{同期間の延入院患者数} \times 1000$$

5. 統計解析

時系列分析により、長期にわたる現象を観察し、反復測定された現象の介入前後の自己比較を行い、介入前後の変化を評価することが可能となる^{44, 45)}。時系列分析のパラメーターにはレベルとトレンドがあり、レベルは介入前後の各分節の開始点のアウトカムの値を示し、トレンドは各分節のアウトカムの変化割合、つまり傾きを示す。レベル差は介入直前と介入直後の落差を示し、トレンド差は介入前後のアウトカムの傾きの差を示す⁴⁶⁾。つまり、レベルの変化は、介入による効果が介入後すぐに現れるものであることを示し、トレンドの変化は介入による効果が介入後徐々に現れるものであることを示す。

下記に示す ARIMA モデルを使用し、各調査項目について介入前後のレベルの変化およびトレンドの変化を算出するために、区分回帰分析を行った⁴⁷⁾。

$$\text{モデル} : Y_t = \beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 X_t + \beta_3 T_{post}$$

ここで β_0 は調査期間の開始時のアウトカムのベースラインレベル、 β_1 は介入

前のトレンド、 β_2 は介入後のレベルの変化、 β_3 は介入後のトレンドの変化、 Y_t は月 t のアウトカム、 T は調査期間の開始からの月数、 X_t は介入の有無、および、 T_{post} は介入後の月数を示す。介入前では $X_t=0$ 、介入後は $X_t=1$ となる。

統計解析には IBM SPSS Statistics 24 (Armonk, New York) を用いた。p<0.05 を有意差ありとした。

6. 倫理的配慮

岐阜薬科大学倫理委員会の承認後本研究を実施した (承認番号 : 28-11)。

第3節 結 果

感染対策に要する費用、抗菌薬使用量、および MRSA 検出率について、区分回帰分析を行った結果を **Table 3** および **Figure 6-9** に示す。

感染対策に要する費用は、トレンドが有意に上昇した (トレンド : 1097、95% CI : 488.5–1104.1、 $p=0.001$) が、レベルには有意な変化が認められなかった (レベル : -1124.1、95% CI : -9686.9–-1124.6、 $p=0.798$) (**Table 3**、**Figure 6**)。カルバペネム系抗菌薬の AUD は、介入後にレベルが有意に低下した (レベル : -7.87、95% CI : -13.9–-1.85、 $p=0.014$) が、トレンドには有意な変化は認められなかった (トレンド : 0.254、95% CI : -0.184–0.693、 $p=0.262$) (**Table 3**、**Figure 7**)。キノロン系抗菌薬の AUD は、介入前後においてレベル (レベル : -3.08、95% CI : -8.53–-5.25、 $p=0.274$)、トレンド (トレンド : -0.239、95% CI : -0.630–-2.58、 $p=0.239$) とともに有意な変化は認められなかった (**Table 3**、**Figure 8**)。MRSA 検出率は、介入前後においてレベル (レベル : 0.021、95% CI : -0.451–0.494、 $p=0.930$)、トレンド (トレンド : 0.003、95% CI : -0.031–0.037、 $p=0.853$) とともに有意な変化は認められなかった (**Table 3**、**Figure 9**)。

Table 3 Results of the segmented regression analyses

		Value	95% CI	p
Cost of infection control measures	Change in level	-1124.1	-9686.9 – -1124.6	0.798
	Change in trend	1097	488.5 – 1104.1	0.001*
Carbapenem AUD	Change in level	-7.87	-13.9 – -1.85	0.014*
	Change in trend	0.254	-0.184 – 0.693	0.262
Quinolone AUD	Change in level	-3.08	-8.53 – -5.25	0.274
	Change in trend	-0.239	-0.630 – -2.58	0.239
MRSA detection rate	Change in level	0.021	-0.451 – 0.494	0.930
	Change in trend	0.003	-0.031 – 0.037	0.853

CI: confidential interval, AUD: antimicrobial usage density, MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,
*p<0.05

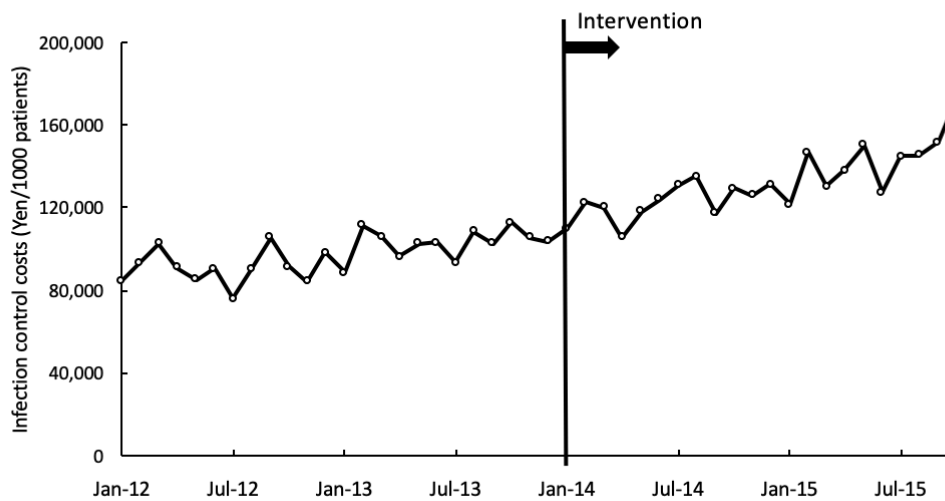


Figure 6 Chronological changes in the cost of infection control measures

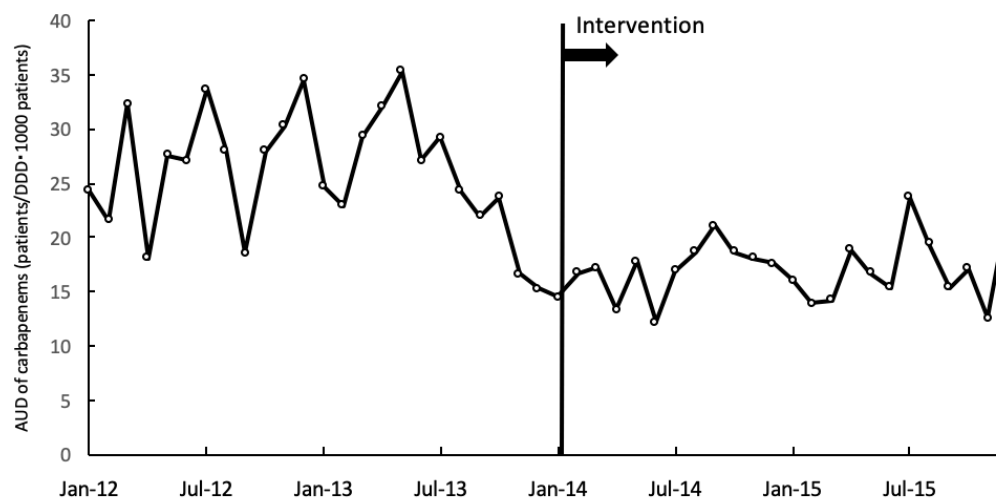


Figure 7 Chronological changes in the antimicrobial use density of carbapenems

AUD: antimicrobial use density, DDD: defined daily dose

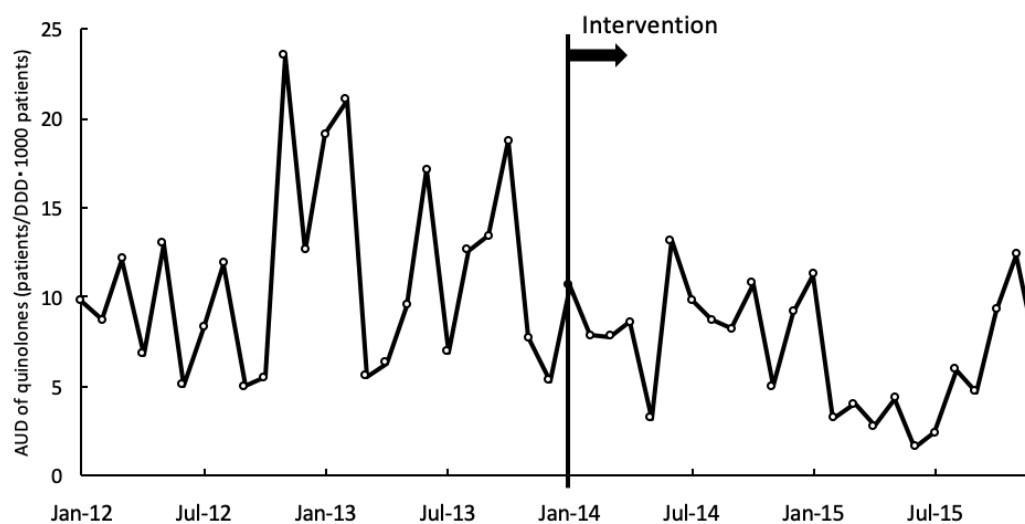


Figure 8 Chronological changes in the antimicrobial use density of quinolones

AUD: antimicrobial use density, DDD: defined daily dose

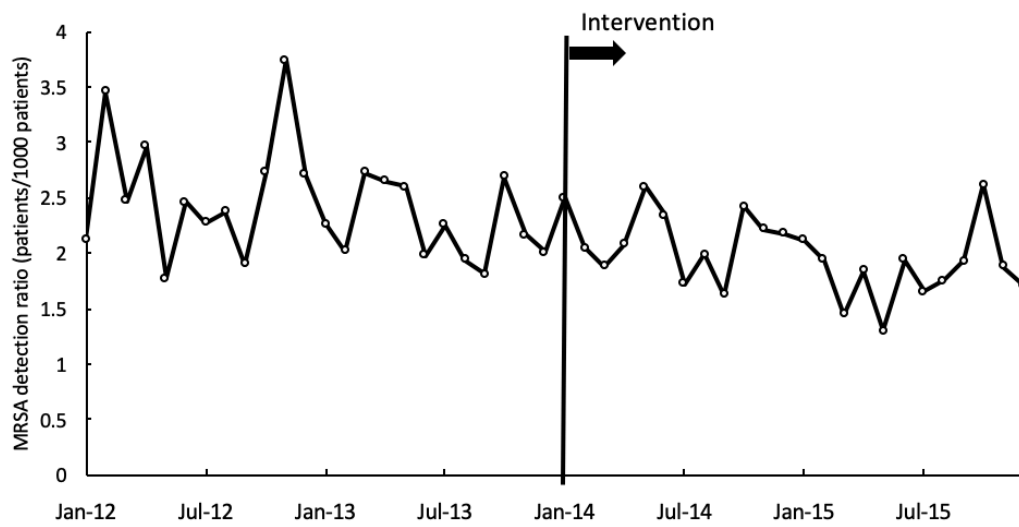


Figure 9 Chronological changes in MRSA detection rates

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

第4節 考 察

本研究では、ICTによる感染対策活動により、MRSA 検出率、抗菌薬使用量および感染対策に要する費用がどのように変化するかを明らかにするため、自己回帰和分移動平均モデルを用いて、区分回帰分析を行った。

本研究において、区分回帰分析の結果、感染対策に要する費用に関しては、トレンドが有意に上昇したが、レベルには有意な変化は認められなかった。このことから、感染対策に要する費用は介入直後には変化がないが、介入後は段階的に増加し続けると考えられる。感染対策に要する費用の段階的な増加の要因としては、プラスチックエプロンやグローブ、速乾性手指消毒薬の使用法や有用性が院内に徐々に浸透したことや、ICTによる治療介入症例が段階的に増加したことなどがあげられる。病原性微生物の伝播を抑制するためのプラスチックエプロンやグローブ、病原性微生物の殺菌消毒を行うための速乾性手指消毒薬の適正使用は、感染対策に効果的であることが知られており³⁸⁾、これら医療材料の適正使用推進もICTの重要な役割である。本研究で示されたように、ICTの感染対策活動は時間をかけて段階的に浸透していくものであり、継続的な介入が重要であると考ええる。また、筆者は既報において、ICTの介入により感染対策に要する費用が増加する一方、MRSA 検出率を低下させることによって、感染対策の費用効果比が改善したことを報告している⁴²⁾。本調査の結果、今後も感染対策に要する費用が増加することが予測されるため、費用だけではなく費用効果比を含めた調査の継続が必要であると考ええる。

区分回帰分析の結果、カルバペネム系抗菌薬のAUDに関しては、介入後にレベルが有意に低下したが、トレンドには有意な変化は認められなかった。このことから、カルバペネム系抗菌薬のAUDは介入直後に減少し、その後の傾向は介

入前と変化しないことが考えられる。広域スペクトルを有するカルバペネム系抗菌薬の使用量は、ICT による感染対策活動により減少することが報告されており²⁰⁾、著者の研究はこの報告を裏付けるものとなった。一方、長期的な変化であるトレンドには有意な変化が認められなかった。この結果より、重症感染症症例や全身状態不良の症例など、カルバペネム系抗菌薬の投与を必要とする症例には、適切にカルバペネム系抗菌薬が使用されていることが考えられる。抗菌薬使用量の低下を目的とした介入では、カルバペネム系抗菌薬が適切である症例に対してもカルバペネム系抗菌薬が使用されなくなる可能性が懸念される。しかし本研究においては、ICT の介入直後に不必要な過剰投与のみが是正され、カルバペネム系抗菌薬が必要な症例には適切に使用されているため、カルバペネム系抗菌薬の AUD は介入直後に減少し、その後は変化しないものとする。

区分回帰分析の結果、キノロン系抗菌薬の AUD に関しては、介入前後においてレベル、トレンドともに有意な変化は認められなかった。このことから、キノロン系抗菌薬の AUD は介入により変化しないことが考えられる。キノロン系抗菌薬の使用量は、ICT による感染対策活動により変化しないことが報告されており⁴⁸⁾、著者の研究はこの報告を裏付けるものとなった。注射用キノロン系抗菌薬が積極的に使用されるべき症例は、非定型菌感染症や緑膿菌感染症など限定的であり、ICT の感染対策活動によって使用量が大きく変化するものではないと考える。AS を推進するためには、不適切な抗菌薬使用が行われないように、個々の症例を監視し続けることが重要である²⁵⁾。そのため、キノロン系抗菌薬の AUD に関して、レベルおよびトレンドに有意な変化がない結果は、ICT による介入の重要性を示唆するものである。

区分回帰分析の結果、MRSA 検出率に関しては、介入前後においてレベル、トレンドともに有意な変化は認められなかった。このことから、MRSA の検出率は

介入により変化しないことが考えられる。既報において、カルバペネム系抗菌薬の使用量と MRSA 検出率の関連が報告されている^{42, 49)}。しかし本調査では、介入直後にカルバペネム系抗菌薬の使用量が減少した一方、MRSA 検出率に関しては介入直後の変化、介入後の段階的な変化が共にみられなかった。つまり、MRSA 検出率との関連が報告されているカルバペネム系抗菌薬使用量は介入直後に減少したにもかかわらず、MRSA 検出率には変化がなかった。この結果は、カルバペネム系抗菌薬の使用量が、MRSA 検出率を低下させるために必要なブレイクポイントに到達していない可能性が示唆される。加えて本研究では、感染症の臨床症状が発現している MRSA 感染者と、感染症の臨床症状が出現していない MRSA 保菌者を区別せず、入院患者の全検体より検出された MRSA 検出数を調査しており、MRSA 保菌者を除き MRSA 感染者のみを測定した、MRSA 感染症発症率は測定していない。そのため、ICT による感染対策活動が MRSA 検出率ではなく MRSA 感染症発症率に影響を与えている可能性が考えられる。

今後は、MRSA 検出率を低下させるために必要なカルバペネム系抗菌薬使用量や、消耗品使用量のブレイクポイントを探るべく調査を行い、MRSA 検出率だけではなく MRSA 感染症発症率や MRSA 感染症患者数にも焦点をあてた研究が必要だと考える。また、本研究は一地域の一総合病院における調査であることから、多施設での調査も必要である。耐性菌抑制のためには、単施設ではなく地域レベルで感染制御を行うことが大切だとされており⁵⁰⁾、地域レベルでの分析を実施する必要がある。限られた医療資源の中で耐性菌による感染症の蔓延を防止し、効率的に感染対策活動を実施していくために、ICT 活動の時系列分析や、費用効果分析など、更なる研究を行う必要がある。

本研究では、ICT による介入直後にカルバペネム系抗菌薬の使用量が減少した一方、感染対策に要する費用は段階的に増加し、MRSA 検出率に関しては介入直

後の変化、介入後の段階的な変化ともに認められないことが見出された。ICT による感染対策活動に伴って、必要な費用や抗菌薬使用量、加えて MRSA 検出率に変化が現れるが、その変化のパターンは一様ではないことを明らかにした。本研究で得られた知見をもとに、今後は、より効果的かつ経済的な感染対策活動を確立していく必要があると考える。

第3章 *Helicobacter pylori* 除菌療法における薬剤師外来の医療経済評価

第1節 緒言

消化性潰瘍や胃がんなど、多くの上部消化管疾患において、*H. pylori* の関与が明らかとなっている^{51,52)}。*H. pylori* を除菌することで、関連疾患の治癒および病状の進展を防ぐことが期待できるため、*H. pylori* 感染の診断と治療ガイドラインにおいて、原則 *H. pylori* 感染者は全例、治療の対象とされている^{53,54)}。

カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (potassium competitive acid blocker: P-CAB) であるボノプラザン (vonoprazan: VPZ) を用いた *H. pylori* 一次除菌療法は、ランソプラゾール (lansoprazole: LPZ) を用いた一次除菌療法対する非劣性が証明されており、一次除菌療法、二次除菌療法共に高い除菌率を示している⁵⁵⁾。VPZ は、従来のプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) とは異なる機序で胃プロトンポンプを阻害する。VPZ は酸性条件下で安定しており、胃壁細胞に高濃度集積する等、他の PPI よりも作用時間が長く、加えて胃内 pH を大きく上昇させることが知られている⁵⁶⁾。一方、*H. pylori* 除菌療法 (除菌療法) 成功のためには、高い服薬コンプライアンスが必須であり、薬剤師による服薬指導の重要性が報告されている⁵⁷⁾。そのため当院では、2017 年 4 月より、除菌療法が施行される全症例に対して、薬剤師外来において服薬指導を行っている。

消化性潰瘍と胃がん予防の観点から、大規模な *H. pylori* のスクリーニング検査と除菌療法を行うことが、経済的に有用であると報告されている⁵⁸⁾。一方、大規模なスクリーニング検査と除菌療法の経済性は、地域や予防戦略によって様々であり、胃がん罹患率の低い欧州や米国で除菌療法の経済的な有用性を示すために

は、除菌対象を明確にする必要があるとされている^{59,60)}。しかし、*H. pylori* 感染率や胃がん発症率の高い日本においては、除菌療法による経済性が優れている報告もあり⁶¹⁾、さらなる調査が求められている。

除菌療法の経済性を向上させるためには、薬価を考慮した薬剤選択や、薬剤師による適切な服薬指導など、医療資源を効率的に活用しながら除菌率を向上させる必要がある。しかし、*H. pylori* 除菌療法において、LPZ および VPZ に加えて、薬剤師による服薬指導の経済的有用性を明らかにした報告はない。そこで本研究では、*H. pylori* 除菌療法において、薬剤師外来を活用した服薬指導の有効性を検討し、加えて、薬剤師外来の経済的有用性を明らかにするために、薬剤師の人件費を医療資源に含めた費用効果分析を実施した。

第2節 方 法

1. 調査期間と対象

2015年1月から2017年12月の3年間に、当院にて除菌療法が行われた452例を対象とした。**Figure 10**に示すように、当院では2016年7月より除菌療法に用いる制酸剤を、LPZからVPZに変更しており、2017年4月より除菌療法を施行される全症例に対し、薬剤師外来において服薬指導を実施している。

対象症例をLPZ群、VPZ群、薬剤師外来において服薬指導実施した群（介入群）の3群に分類し、解析を行った。LPZまたはVPZ以外の制酸剤で除菌療法が施行された症例は対象から除外した。

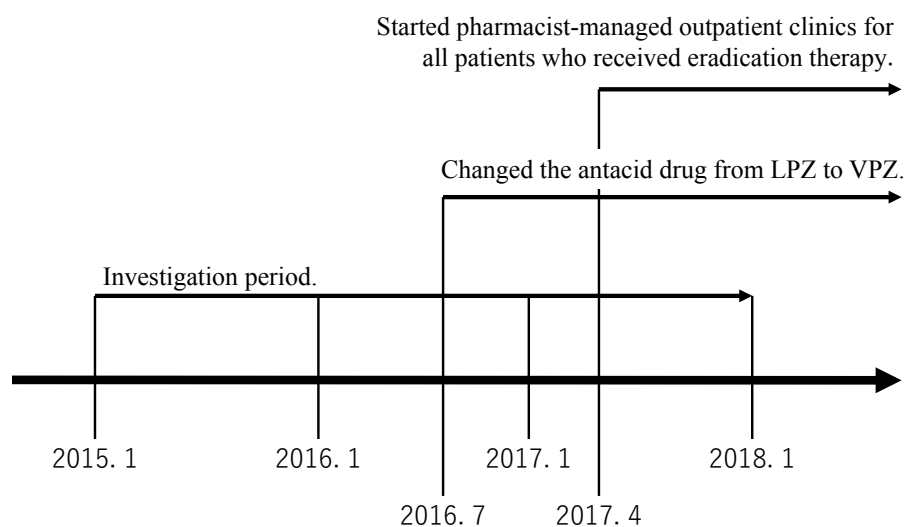


Figure 10 Study design

The period from January 2015 to December 2017 was set as the investigation period. Our hospital changed the antacid used for eradication therapy from lansoprazole (LPZ), a proton pump inhibitor (PPI), to vonoprazan (VPZ) from July 2016. In addition, pharmacists prescribed medications for outpatient treatment of all patients undergoing eradication therapy since April 2017.

LPZ: lansoprazole, PPI: proton pump inhibitor, VPZ: vonoprazan

2. 除菌レジメンと除菌効果判定方法

H. pylori 感染の診断と治療ガイドライン⁵⁴⁾に従い、一次除菌療法はアモキシシ

リン (amoxicillin: AMPC) 1,500 mg /日、クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) 400 mg /日または 800 mg /日の抗菌剤 2 剤に加え、LPZ 60 mg /日または VPZ 40 mg /日を 7 日間連続投与した。二次除菌療法は AMPC 1,500 mg /日、メトロニダゾール (metronidazole: MNZ) 1,000 mg /日に加え、LPZ 60 mg /日または VPZ 40 mg /日を 7 日間連続投与した。一次除菌療法失敗であった症例は、全例二次除菌療法が施行された。三次除菌療法以降は、本邦で保険適応外であるため、本調査では検討していない。

除菌判定は、除菌療法後少なくとも 1 ヶ月以上の間隔をあけて尿素呼気試験にて実施した。尿素呼気試験はユービット[®]錠を用いて行った。

3. 患者背景

患者背景として、年齢・性別・身長・体重・除菌療法施行時の飲酒・喫煙習慣の有無・基礎疾患の内訳（胃炎・胃十二指腸潰瘍・胃がん）を調査した。

4. 除菌率

LPZ 群、VPZ 群、介入群のそれぞれにおいて一次除菌療法、二次除菌療法の除菌率を算出し、各群間で比較検討した。除菌率は下記式に従い算出した。

$$\text{除菌率 (\%)} = \text{除菌成功症例数} / \text{症例数} \times 100$$

5. 費用効果分析

5. 1. 判断樹モデル

費用効果分析を実施するにあたり、**Figure 11** に示す判断樹モデルを作成した。対象症例を LPZ 群、VPZ 群および介入群のいずれかに分類し、各群において、一次除菌療法で成功、二次除菌療法で成功、二次除菌療法失敗のいずれかのシナリ

オに移行するモデルを作成した。シナリオ a からシナリオ i までの、合計 9 シナリオをモデルに組み入れた。各シナリオの移行確率に関するデータは、本研究における各群の除菌率を使用した。

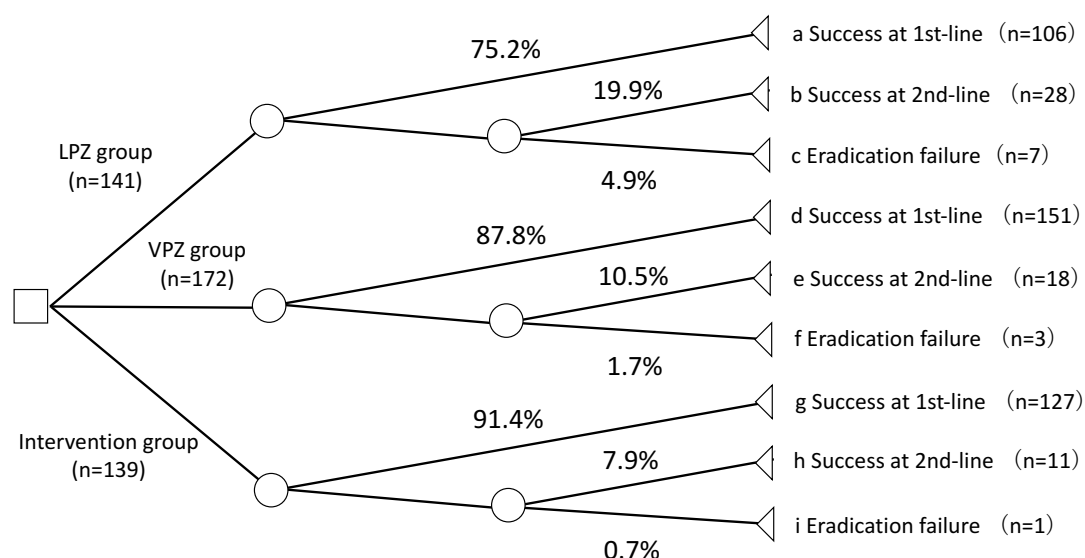


Figure 11 Decision tree

The subjects were classified into lansoprazole (LPZ), vonoprazan (VPZ), and intervention groups. We created nine scenarios from scenario a to scenario i.

LPZ: lansoprazole, VPZ: vonoprazan

5. 2. 費用

除菌療法に必要な薬剤費、検査費用および服薬指導に要する薬剤師の人件費を費用として定義した。

薬剤費は、以下に示す *H. pylori* 除菌パック製剤の 2017 年 12 月現在の薬価を用いた。一次除菌療法 LPZ 含有パック製剤の薬価は 4,215 円／7 日 (ランサップ® パック 400) であり、一次除菌療法 VPZ 含有パック製剤の薬価は 5,137 円／7 日 (ボノサップ® パック 400) であった。また、二次除菌療法 LPZ 含有パック製剤の薬

価は 3,302 円／7 日 (ランピオン[®]パック) であり、二次除菌療法 VPZ 含有パック製剤の薬価は 4,582 円／7 日 (ボノピオン[®]パック) であった。

1 回の除菌効果判定に要する検査費用は、検体検査管理加算 400 円、尿素呼気試験 700 円、微生物学的検査判断料 1,500 円、ユービット[®]錠の薬価 2,496 円を含めて 5,096 円とした。一次除菌療法で除菌成功となった症例は、検査費用 1 回分を必要な検査費用とし、一次除菌療法が失敗となった症例は、二次除菌療法の除菌効果判定分を含めて、検査費用 2 回分を必要な検査費用とした。

薬剤師の人件費は、平成 28 年賃金構造基本統計調査より、時間あたりの費用 2,080 円／時間を用いて算出した。1 回の服薬指導に要した時間は、服薬指導記録より調査し、平均値の 8 分を用いた。以上より 1 回の服薬指導に要する薬剤師の人件費は 277 円とした。

判断樹モデルで作成したシナリオごとに、薬剤費、検査費用および薬剤師の人件費を合算し、シナリオごとの費用を算出した。各シナリオに要した費用を、LPZ 群と VPZ 群、介入群のそれぞれにおいて合算し、各群の総費用を算出した。

算出した各群の総費用を症例数で除して 1 人あたりの費用を求めた後に、100 人あたりに要する費用を算出した。

5. 3. QOL スコア

鈴木らは、患者 QOL スコアである medical outcomes study 36-item short form health survey (SF-36) の精神的サマリースコア (mental component summary: MCS) が除菌前後で改善することを示し、除菌療法によって患者 QOL が向上することを報告している⁶²⁾。本研究における QOL スコアとして、鈴木らが報告した身体的サマリースコア (physical component summary: PCS) の平均値 (除菌前: 51.7、除菌後: 53.1) および、MCS スコア平均値 (除菌前: 43.5、除菌後: 51.1) を使用した。

本研究における除菌率と、鈴木らの報告した PCS スコアおよび MCS スコアを用いて、判断樹モデルのシナリオごとに、PCS スコアおよび MCS スコア算出した。PCS スコアおよび MCS スコアのそれぞれにおいて、シナリオごとに算出した値を各群で合算し、100 人あたりの PCS スコアと、100 人あたりの MCS スコアを算出した。

本研究における QOL スコア (PCS スコアおよび MCS スコア) の単位は、ポイントと定義した。

5. 4. CER

本研究にて調査した各群の除菌率、上記にて示した費用、QOL スコアを用いて、下記計算式にて CER を算出し、各群の CER を比較した。なお、CER は QOL スコアを 1 ポイント改善させるために要する費用として定義した。

$$\text{CER} = 100 \text{ 人あたりに要する費用 (円)} / 100 \text{ 人あたりの QOL スコア (ポイント)}$$

6. 統計解析

患者背景において、性別、CAM 用量、喫煙飲酒の有無、基礎疾患の内訳を各群で比較する際には、Chi-Square test を使用し、年齢、身長、体重を比較する際には、一元配置分散分析 (one-way analysis of variance) を用いた。各群間の除菌率を比較した際には Chi-Square test を用いた。また、有意水準は $p < 0.05$ とした。統計ソフトは EZR version 1.29³⁴⁾ を使用した。

7. 倫理的配慮

本研究は岐阜薬科大学倫理審査委員会による承認を受けて行った (承認番号: 30-5)。

第3節 結 果

1. 患者背景

患者背景を **Table 4** に示す。症例数は LPZ 群 141 例、VPZ 群 172 例、介入群 139 例であった。調査した患者背景を 3 群間で比較した結果、統計学的に有意な差はなかった。

Table 4 Patient background

	LPZ group n=141	VPZ group n=172	Intervention group n=139	p value
Age (year)	62.8 ± 11.8	64.2 ± 13.0	65.3 ± 13.0	0.128
Gender (male / female)	71 / 70	76 / 96	74 / 65	0.263
CAM dose (400 mg / 800 mg)	100 / 41	118 / 54	104 / 35	0.489
Height (cm)	159.8 ± 7.9	158.7 ± 8.6	157.6 ± 8.4	0.088
Weight (kg)	59.8 ± 10.0	57.7 ± 9.7	57.4 ± 9.1	0.080
Alcohol (yes / no)	86 / 55	91 / 81	70 / 69	0.170
Smoking (yes / no)	28 / 113	39 / 133	28 / 111	0.811
Disease				
Gastritis	93	121	100	0.711
Gastric ulcer	43	46	37	
Gastric cancer	5	5	2	

LPZ: lansoprazole, VPZ: vonoprazan, CAM: clarithromycin

2. 除菌率

一次除菌療法および二次除菌療法の除菌率を **Figure 12** に示す。一次除菌療法の除菌率は、LPZ 群 75.2%、VPZ 群 87.8%、介入群 91.4%であった。VPZ 群は LPZ 群に比較して有意に除菌率が高かった ($p=0.023$)。また、介入群も LPZ 群に比較して有意に高い除菌率を示した ($p=0.003$)。介入群と VPZ 群の除菌率に有意な差は無かった ($p=0.442$)。二次除菌の除菌率は、LPZ 群 80.0%、VPZ 群 85.7%、介入群 91.7%であった。いずれの群間においても有意な差は認められなかった (VPZ 群と LPZ 群: $p=0.727$ 、介入群と LPZ 群: $p=0.659$ 、介入群と VPZ 群: $p=1.000$)。

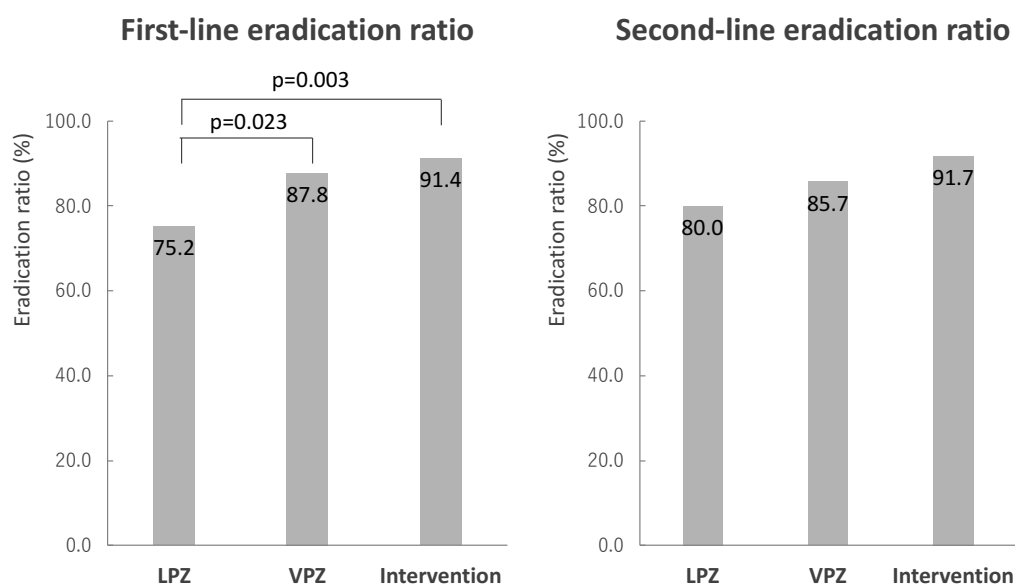


Figure 12 *Helicobacter pylori* eradication rates

The eradication rate was significantly higher in the vonoprazan (VPZ) and intervention groups than in the lansoprazole (LPZ) group. Chi-Square test was used to compare the eradication rates among the groups.

LPZ: lansoprazole, VPZ: vonoprazan

3. 費用効果分析

判断樹モデルに従い、シナリオ毎の費用と QOL スコアを調査した。結果を **Table 5** に示す。

費用効果分析の結果を **Table 6** に示す。100 人あたりに要する推定費用は、LPZ 群で 1,140,432.9 円、VPZ 群で 1,141,271.6 円、介入群で 1,134,534.5 円であった。100 人あたりの推定獲得 PCS スコアは、LPZ 群 5,306.2 ポイント、VPZ 群 5,307.6 ポイント、介入群 5,310.1 ポイントであった。100 人あたりの推定獲得 MCS スコアは LPZ 群 5,075.4 ポイント、VPZ 群 5,097.1 ポイント、介入群 5,105.6 ポイントであった。

各群の CER は、QOL スコアとして PCS を用いた場合、LPZ 群 214.9、VPZ 群 215.0、介入群 213.7 であった。MCS を用いた場合は、LPZ 群 224.7、VPZ 群 223.9、

介入群 222.2 であった。

Table 5 Cost and QOL score

Group	Senario	Probability	Cost (yen)	PCS score	MCS score
LPZ	a	75.2	9,311	53.1	51.1
	b	19.9	17,709	53.1	51.1
	c	4.96	17,709	51.7	43.5
	d	87.8	10,232	53.1	51.1
VPZ	e	10.5	19,910	53.1	51.1
	f	1.7	19,910	51.7	43.5
	g	91.4	10,509	53.1	51.1
Intervention	h	7.9	20,187	53.1	51.1
	i	0.72	20,187	51.7	43.5

LPZ: lansoprazole, VPZ: vonoprazan, PCS: physical component summary, MCS: mental component summary

Table 6 Cost effectiveness ratio

	LPZ group	VPZ group	Intervention group
Estimated cost for 100 patients (yen)	1,140,432.9	1,141,271.6	1,134,534.5
PCS score for 100 patients	5,306.2	5,307.6	5,310.1
MCS score for 100 patients	5,075.4	5,097.1	5,105.6
CER: PCS score	214.9	215.0	213.7
CER: MCS score	224.7	223.9	222.2

LPZ: lansoprazole, VPZ: vonoprazan, PCS: physical component summary, MCS: mental component summary, CER: cost effectiveness ratio

第4節 考 察

VPZ を用いた除菌療法に関する第三相臨床試験では、一次除菌の成功率 92.6%、二次除菌の成功率 98%と高い除菌率を示している⁵⁵⁾。実臨床においても、VPZ を用いた一次除菌療法は、有意差は認めないものの、esomeprazole (EPZ) と比べて高い除菌率を示した報告や⁶³⁾、*H. pylori* 感染慢性胃炎においては、LPZ や rabeprazole、EPZ と比較して有意に除菌率が高いとする報告がある⁶⁴⁾。本研究においても、VPZ を用いた一次除菌療法は、LPZ よりも有意に高い除菌率を示した。一方、本研究の二次除菌療法では、臨床試験のような高い除菌率を示さなかった。その要因として、一次除菌療法を失敗した症例には、服薬コンプライアンス不良の症例が一定数含まれており、このような症例は、二次除菌療法に移行した際も服薬コンプライアンスが悪く、二次除菌療法も一次除菌療法同様除菌失敗となる可能性が高いことが推測される。そのため、介入群では、薬剤師外来における服薬指導が患者コンプライアンス向上に寄与し、二次除菌療法においても高い除菌率を示したと考える。本研究においても、既報⁵⁶⁾ 同様に、除菌療法成功のためには服薬コンプライアンス遵守が重要であり、薬剤師による服薬指導は、除菌療法における重要な役割を担っている。

費用効果分析の結果、患者 100 人あたりの推定費用は、LPZ よりも VPZ を使用した方が高かったが、MCS スコアを改善させるための費用効率は向上した。また、薬剤師外来における服薬指導を実施したことにより、100 人あたりの推定費用に加え、PCS および MCS 双方の QOL スコアを改善させるための費用効率が向上した。以上より、*H. pylori* 除菌療法において、薬剤師外来における服薬指導は、除菌率を向上させるだけでなく、患者 QOL を改善させることが示された。さら

に、薬剤師の人件費を加味しても、薬剤師外来において服薬指導を実施することにより、除菌療法の費用効率を改善させることが示された。

H. pylori 感染の診断と治療ガイドラインにおいて⁵⁴⁾、CAM の用量は除菌率に影響しないとされているため、本研究において CAM 用量別での検討は行わなかった。また、本研究の限界として、*H. pylori* の各抗菌薬に対する最小発育阻止濃度を測定しておらず、薬剤耐性化を含め、細菌側の要因を考慮していないことが挙げられる。*H. pylori* の CAM 耐性は、地域差が大きいことが報告されているため⁶⁵⁾、今後は、CAM 耐性化による影響を考慮し、抗菌薬の用量や細菌側の要因も含めて検討していく必要がある。

H. pylori 除菌療法において、薬剤師外来において服薬指導を実施することにより、*H. pylori* 除菌率が向上し、患者 100 人あたりの *H. pylori* を除菌するために要する推定費用が減少した。加えて、患者 QOL を改善するために要する費用の低下が見出された。*H. pylori* 除菌療法において、薬剤師外来において服薬指導を実施することは、除菌率を向上し、患者 QOL を改善するだけでなく、*H. pylori* 除菌療法の費用対効果を改善することにより、経済的にも優れていることを明らかにした。

総 括

医療技術の進歩は患者予後を改善させると同時に、医療費の増加に多大な影響を及ぼしている。そのため、有効性および医療費、双方の観点から医療サービスを評価する医療経済評価が重要である。感染症領域も例外ではなく、患者予後の改善および耐性菌出現の抑制だけではなく、医療費を抑制することは重要な課題であり、AS を構築することが患者予後の改善に加え医療費の抑制にも効果的であることが報告されてる¹⁵⁾。薬剤師は AS の中心的役割を担うことが期待されており、薬剤師が感染対策活動に貢献することは重要な使命である。

本研究は感染症領域で実践する臨床薬学的介入の有効性と、介入に必要な費用に加えて、介入の費用対効果を明らかにすることを目的とし、筆者が実践した感染対策活動および薬剤管理指導で蓄積したデータをもとに解析を行い、有用な知見を得た。

第1章ではICTによる感染対策活動の経済的な評価を行うことを目的に、MRSA 検出率を感染対策活動の評価指標とし、感染対策活動に要する消耗品費と人件費を総資源費用とした費用効果分析を行った。2013 年 1 月から 2015 年 12 月の 3 年間に、ICT が実施する感染対策活動 (2014 年に実施した ICT による介入を介入 I、2015 年の介入を介入 II とした) に要する費用および MRSA 検出率を調査した。その結果、介入 I の CER は 164,177.0、介入 II の CER は 57,989.0 であった。ICT による感染対策活動によって、消耗品費や人件費が増加するが、ICT による感染対策活動は、MRSA 検出率を低下させることにより、感染対策の費用対効果を改善することが見出された。ICT による感染対策活動において、消耗品費や人件費は増加するが、感染対策の費用対効果は向上することを明らかにした。

第2章ではICTによる感染対策活動によって、感染対策に要する費用とカルバ

ペネム系抗菌薬使用量、および MRSA 検出率がどのように変化するか、つまり介入直後から変化するか、それとも介入後に段階的に変化するかを明らかにすることを目的に、ARIMA モデルを用いた区分回帰分析を行った。その結果、感染対策に要する費用は、トレンドが有意に上昇した (トレンド: 1097、95% CI: 488.5 – 1104.1、 $p=0.001$) が、レベルには有意な変化が認められなかった (レベル: -1124.1、95% CI: -9686.9 – -1124.6、 $p=0.798$)。カルバペネム系抗菌薬の AUD は、介入後にレベルが有意に低下した (レベル: -7.87、95% CI: -13.9 – -1.85、 $p=0.014$) が、トレンドには有意な変化は認められなかった (トレンド: 0.254、95% CI: -0.184 – 0.693、 $p=0.262$)。また、MRSA 検出率は、介入前後においてレベル (レベル: 0.021、95% CI: -0.451 – 0.494、 $p=0.930$)、トレンド (トレンド: 0.003、95% CI: -0.031 – 0.037、 $p=0.853$) とともに有意な変化は認められなかった。ICT による介入直後にカルバペネム系抗菌薬の使用量が減少した一方、感染対策に要する費用は段階的に増加し、MRSA 検出率に関しては、介入直後の変化、介入後の段階的な変化ともに認められないことが見出された。ICT による感染対策活動に伴って、必要な費用や抗菌薬使用量、加えて MRSA 検出率に変化が現れるが、その変化のパターンは一様でないことを明らかにした。

第 3 章では *H. pylori* 除菌療法において、薬剤師外来を活用した服薬指導の有用性および薬剤師外来の費用対効果を明らかにすることを目的に、薬剤師外来において服薬指導を行う薬剤師の人件費を医療資源に含めた費用効果分析を実施した。薬剤師外来において服薬指導を実施することにより、*H. pylori* 除菌率が向上し、患者 100 人あたりの *H. pylori* を除菌するために要する推定費用が減少する (100 人あたりに要する推定費用、LPZ 群 1,140,432.9 円、VPZ 群 1,141,271.6 円、介入群 1,134,534.5 円) ことが見出された。*H. pylori* 除菌療法において、薬剤師外来において服薬指導を実施することは、除菌率を向上させ、患者 QOL を改善するだ

けではなく、*H. pylori* 除菌療法の費用対効果を改善することにより、経済的にも優れていることを明らかにした。

ここに報告する第1章から第3章までの研究は、感染症治療における臨床薬学的介入のために必要な知見が得られ、それに基づく薬剤師による臨床薬学的介入の実践が、治療効果および医療経済に寄与することを明らかにした。

以上、本研究によって得られた知見は、院内感染対策および患者の感染症治療を支援する上で非常に有用な指標となり、薬剤師による臨床薬学的介入は感染対策活動の有効性および経済性の向上に貢献することができた。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究を遂行するにあたり、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授 舘知也先生に心から感謝の意を表します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学生態機能解析学大講座薬効解析学研究室教授 原英彰先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授 足立哲夫先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室准教授 井口和弘先生に心から感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、ご協力いただきました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室 戸田有美様に心から感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、医学的な観点から終始に渡りご指導ご鞭撻を賜りました西濃医療センター西美濃厚生病院名誉院長 飯田辰美先生に心から感謝の意を表します。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました西濃医療センター西美濃厚生病院病院長 西脇伸二先生、ならびに西美濃厚生病院の皆様心から感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Takashi F. A Pilot Program of Implementing Health Technology Assessment to Decision Making in Japan. *Jpn J Pharmacoepidemiol*, **23**, 3-10 (2018).
- 2) Naomi S. HTA is NICE for Cancer Patients? *Jpn J Pharmacoepidemiol*, **23**, 61-70 (2018).
- 3) 中央社会保険医療協議会：医療技術の 費用対効果の評価と活用 (諸外国の状況), (2012).
(<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002f163-att/2r9852000002f1am.pdf>, 2019/05/05)
- 4) 福田治久. 医療関連感染領域の医療経済評価における有効性の評価手法. 環境感染誌, **29**, 396-404 (2014).
- 5) 中川了輔, 小杉千弘, 幸田圭史, 鈴木正人, 山崎将人, 手塚徹, 今井健一郎, 平野敦史, 腰野蔵人, 白神梨沙, 安田秀喜. 急性虫垂炎に対する医療経済を考慮した治療戦略, *Jpn J Pharmacoepidemiol*, **23**, 3-10 (2018).
- 6) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, Nakayama S, Nishikubo K, Noguchi T, Takei Y, Gabazza EC. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents : double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*, **34**, c1004 (2010).
- 7) 厚生労働省：成人用肺炎球菌ワクチンの公費助成について, (2010).
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000fgan-att/2r9852000000fgh8.pdf>, 2019/04/22)
- 8) Akazawa M, Yongue J, Ikeda S, Satoh T. Considering economic analyses in the

revision of the preventive vaccination law : a new direction for health policy-making in Japan? *Health Policy*, **118**, 127-134 (2014).

- 9) Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, **377**, 228–241 (2011).
- 10) Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. ReAct-Action on Antibiotics Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*, **52**, 813-821 (2008).
- 11) World Health Organization, Global action plan on antimicrobial resistance, (2015). (<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>, 2019/04/22)
- 12) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議, 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020, (2016). (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>, 2019/04/22)
- 13) 抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言 抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship: AS) プログラム推進のために (2016). (http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/kobiseibutuyaku_teigen.pdf, 2019/04/22)
- 14) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. 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*, **44**, 159-177 (2007).

- 15) Cao H, Phe K, Laine GA, Russo HR, Putney KS, Tam VH. An institutional review of Antimicrobial Stewardship interventions. *J Glob Antimicrob Resist*, **6**, 75-77 (2016).
- 16) 門田淳一, 岩田敏, 賀来満夫, 太田茂, 佐々木均, 上野和行. 抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言抗菌薬適正支援 (Antimicrobial Stewardship: AS) プログラム推進のために. *日化療会誌*, **64**, 379-385 (2016).
- 17) 戸島洋一, 松田俊之, 河井良智, 服部万里子. 注射用抗菌薬のコントロールと薬剤耐性菌検出数—耐性力濃菌に注目して, *環境感染誌*, **20**, 188-192 (2005).
- 18) 佐々木康弘, 金丸亜佑美, 山口明子, 矢野雅隆. 薬剤師主導による antimicrobial stewardship program の導入. *環境感染誌*, **32**, 369-373 (2017).
- 19) Shinji S, Masataka S, Tamotsu O, Hutoshi K, Masaki F, Asuka H, Yasuyuki N, Tadashi M. Correct Antimicrobial Use Support by Pharmacists Using Infection Control Software. *Jpn J Environ Infect*, **30**, 411-417 (2015).
- 20) Scott II, Douglas R. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Centers for Disease Control and Prevention 2009; Publication No. CS200891-A.
- 21) Macedo-Viñas M, De Angelis G, Rohner P, Safran E, Stewardson A, Fankhauser C, Schrenzel J, Pittet D, Harbarth S. Burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at a Swiss University hospital: excess length of stay and costs. *J Hosp Infect*, **84**, 132-137 (2013).
- 22) Suzuki T, Tsuchiya M, Niwa T, Watanabe T, Ohta H, Fukao A, Fujimoto S, Murakami N. Cost effectiveness of controlling healthcare-associated spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Jpn J Environ Infect*, **30**, 91-96 (2015).

- 23) Watanabe T, Niwa T, Tsuchiya M, Tonogai Y, Ohta H, Murakami N. Surveillance of infection control measures among all hospitals collecting infection prevention medical fees in Gifu prefecture. *Jpn J Environ Infect*, **30**, 44-55 (2015).
- 24) Kato T. Systematic assessment and evaluation for improvement of hand hygiene compliance. *Jpn J Environ Infect*, **30**, 274-280 (2015).
- 25) Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Ohta H, Fukao A. Outcome measurement of the review system for appropriate use of antimicrobial injections in all inpatients established by the infection control team, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **38**, 273-281 (2012).
- 26) Matsuo K, Yoshinaga M, Yoshimitsu K, Watanabe M. Study on the Association Between ICT Activities and Numbers of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Multi-drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolated in Our Hospital, *Jpn J Environ Infect*, **26**, 19-24 (2011).
- 27) Oguchi M, Hama A, Oguchi H, Tanaka A, Ishii Y, Shibata R, Miyazaki Y, Yoda Y, Igawa M, Fujimori Y, Hachiya T. Application of Electronic Medical Record (Infection Control Support) Systems for Efficient Blood Culture Rounds, *Jpn J Environ Infect*, **33**, 67-74 (2018).
- 28) Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor AE. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol*, **20**, 473-477 (1999).
- 29) Spence MR, Dammel T, Courser S. Contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: costly and unnecessary? *Am J Infect Control*, **40**, 535-538 (2012).
- 30) Ministry of Health, Labour and Welfare. Medical fee revision in 2016.

(<http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=352020&name=file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000122794.pdf>, 2016/11/14)

- 31) Makino E, Ishikawa K, Koike Y, Horiguchi T. Modification of ICT round for improvement of infection control in our hospital and assessment of the new method, *Jpn J Environ Infect*, **25**, 344-350 (2010).
- 32) 2014 Basic Survey on Wage Structure. (http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&tclassID=000001058843&cycleCode=0&requestSender=estat, 2016/11/14)
- 33) Umemura T, Mochizuki T, Muraki Y, Katayama T, Taki H, Ohmagari N, Yamagishi Y, Mikamo H, Mori T. Relationship of injectable antimicrobial use and resistance rates in *Pseudomonas aeruginosa* by using the anatomical therapeutic chemical classification/defined daily dose system, *Jpn J Environ Infect*, **25**, 376-382 (2010).
- 34) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452-458 (2013).
- 35) Hamada Y, Yamagishi Y, Kato Y, Suematsu H, Okamae T, Kurumiya A, Hirai J, Kawasumi N, Matsuura K, Mikamo H. Principal component analysis of factors affecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates, *Jpn J Environ Infect*, **30**, 262-267 (2015).
- 36) Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, Johnson JK, Harris AD, Furuno JP, Thom KA, Snyder GM, Day HR, Perencevich EN. Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers, *Infect Control Hosp Epidemiol*, **31**, 716-721 (2010).
- 37) De Angelis G, Allignol A, Murthy A, Wolkewitz M, Beyersmann J, Safran E, Schrenzel J, Pittet D, Harbarth S. Multistate modelling to estimate the excess length

of stay associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation and infection in surgical patients, *J Hosp Infect*, **78**, 86-91 (2011).

- 38) Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis, *Clin Infect Dis*, **36**, 53-59 (2003).
- 39) Ota R, Takahashi C, Shiraishi T, Tominaga M. Relationship between Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* from Inpatients and Parenteral Antibiotics, *Kansenshogaku Zasshi*, **77**, 1049-1057 (2003).
- 40) Sroka S, Gastmeier P, Meyer E. Impact of alcohol hand-rub use on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of the literature, *J Hosp Infect*, **74**, 204-211 (2010).
- 41) McBryde ES, Bradley LC, Whitby M, McElwain DL. An investigation of contact transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Hosp Infect*, **58**, 104-108 (2004).
- 42) Seko T, Tachi T, Kawashima N, Maeda T, Yasuda M, Noguchi Y, Teramachi H. Economic evaluation of infection control activities, *J Hosp Infect*, **96**, 371-376 (2017).
- 43) Hartmann DP, Gottman Jm Fau - Jones RR, Jones Rr Fau - Gardner W, Gardner W Fau - Kazdin AE, Kazdin Ae Fau - Vaught RS, Vaught RS. Interrupted time-series analysis and its application to behavioral data, *J Appl Behav Anal*, **13**, 543-559 (1980).
- 44) Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial, *Int J Epidemiol*, **46**, 348-355

(2017).

- 45) Elsaid K, Truong T, Monckeberg M, McCarthy H, Butera J, Collins C. Impact of electronic chemotherapy order forms on prescribing errors at an urban medical center: results from an interrupted time-series analysis, *Int J Qual Health Care*, **25**, 656-663 (2013).
- 46) Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research, *J Clin Pharm Ther*, **27**, 299-309 (2002).
- 47) Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M, Gerding DN, Sambol SP, Citron DM, Llewelyn M. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis, *Clin Microbiol Infect*, **16**, 1297-1302 (2010).
- 48) Kimura T, Kai T, Nishiumi K, Takahashi H, Sasaki H. Effect of Antimicrobial Carbapenems on Detection of Tolerated *Pseudomonas aeruginosa* by ICT Activities, *Jpn J Environ Infect*, **24**, 405-410 (2009).
- 49) Ota R, Takahashi C, Shiraishi T, Tominaga M. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and selective antibacterial injection pressure, *Kansenshogaku Zasshi*, **81**, 370-378 (2007).
- 50) Tamura K, Nakai H, Hiraga H. The Effect of Guideline for Antimicrobial Use in a Same Style between Two Hospitals on the Changes in Injectable Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance Rates, *Jpn J Environ Infect*, **22**, 122-127 (2007).
- 51) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Engl J Med*, **345**, 784-789 (2001).

- 52) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma, *N Engl J Med*, **325**, 1127-1131 (1991).
- 53) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial, *Lancet*, **372**, 392-397 (2008).
- 54) Japan Helicobacter Society Guidelines Preparation Committee. *H. pylori* infection diagnosis and treatment guideline 2016 revised edition, Advanced Medicine, Tokyo, 10-58 (2016).
- 55) Murakami K, Sakurai Y, Shiino M. A newly developed potassium-competitive acid blocker, vonoprazan vs lansoprazole in first-line triple therapy with amoxicillin, and clarithromycin for *H. pylori* eradication phase 3. Double-blind study, *Helicobacter*, **19**, 79 (2014).
- 56) Nobuhiro I. Action and characteristics of novel potassium ion competing acid blocker bonoprazane fumarate (TAK-438), *Ulcer Research*, **42**, 25-30 (2015).
- 57) Tsutomu I, Nobuko O, Minoru M, Minako Y, Ikuo J, Yukitaka Y, Yoshiro O. Investigations of the medicative compliance on sodium rabeprazole in patients with peptic ulcer, *Jpn J Pharm Health Care Sci*, **27**, 76-81 (2001).
- 58) Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials, *Lancet*, **348**, 150-154 (1996).
- 59) Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now, *Gut*, **54**,

735-738 (2005).

- 60) Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer, *Aliment Pharmacol Ther*, **25**, 133-141 (2007).
- 61) Tanabe H, Watari J, Kohgo Y. Economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment in gastric cancer prevention, *Helicobacter Res*, **9**, 65-70 (2008).
- 62) Suzuki T, Sugimori H, Hamasima T. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on health related QOL, *J St. Marianna Univ*, **30**, 245-253 (2002).
- 63) Matoba H, Yoshida H, Suzuki T, Seta S, Takata H, Ueda J, Maruyama H, Yokoyama T, Makino H, Uchida E. Comparison of vonoprazan and esomeprazole for eradication of *H. pylori* Infection, *J Nippon Med Sch*, **13**, 38-41 (2017).
- 64) Kato K, Hiura K, Nakano Y, Hata Y, Michishita M, Suto M, Kobayashi R, Obara H, Watanabe H. Pharmacoeconomics and assessment of factors influencing *Helicobacter pylori* eradication therapy, *Clin Pharmacol*, **43**, 194-200 (2017).
- 65) Kobayashi I, Saika T, Kanayama A, Matsuzaki K, Hasegawa M, Sato Y. Annual survey of *Helicobacter pylori* susceptibility to clarithromycin and amoxicillin after approval of antibiotic eradication *H. pylori*, *Jpn J Chemother*, **53**, 277-279 (2005).

略 語

AMPC	amoxicillin
AMR	antimicrobial resistance
ARIMA	autoregressive integrative moving average
AS	antimicrobial stewardship
AUD	antimicrobial use density
CAM	clarithromycin
CER	cost effectiveness ratio
DDD	defined daily dose
EPZ	esomeprazole
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
ICT	infection control team
LPZ	lansoprazole
MCS	mental component summary
MNZ	metronidazole
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
P-CAB	potassium competitive acid blocker
PCS	physical component summary
PPI	proton pump inhibitor
QOL	quality of life

SF-36	medical outcomes study 36-item short form health survey
VPZ	vonoprazan
WHO	World Health Organization