

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 指定研究
「薬剤耐性菌の蔓延に関する健康及び経済学的リスク評価に関する研究」
総括研究報告書

薬剤耐性菌に対する、対策の実際と経済負荷

研究代表者：

今中雄一 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 教授)

研究分担者：

森井大一 (国立感染症研究所細菌第二部、公立昭和病院感染症科、大阪大学大学院医学系研究科)

研究協力者：

國澤進 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 講師)

佐々木典子 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 講師)

山下和人 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 研究員)

後藤悦 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 研究員)

上松宏典 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

水野聖子 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

柴山恵吾 (国立感染症研究所 細菌第二部 部長)

吉田眞規子 (東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野 助教)

賀来満夫 (東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学分野 教授)

要旨

目的： 薬剤耐性菌に対する、医療機関における対策の実態を明らかにするとともに、耐性菌による経済負荷を推計する。

方法：

- 1) 全国の基幹型臨床研修病院 (H27 年度；約 1000) および QIP 参加病院 (約 500、重複あり) を対象とし、各病院の感染対策と耐性菌の実態を把握するための調査票調査を行った。
- 2) DPC データを活用して、耐性菌に関する経済負担等について個票レベルデータ解析を行った
- 3) 多施設で細菌検査結果データと DPC データベースの結合を行い、耐性菌感染についてより精緻な解析を行った。
- 4) イギリス Imperial College London において感染症対策・耐性菌対策に関する実態把握、施策・政策の比較検討を中心に、研究討議を行った。
- 5) 薬剤耐性菌による院内感染のアウトブレイク(以下、アウトブレイク)によって病院が被る経済的負担を明らかにするため、平成 18 年から平成 27 年に起こったアウトブレイクのうち、公表されている事例を対象に調査票調査を行った。

結果と考察：

- 1) 【病院感染対策の実態調査】平成 28 年度末までに 670 病院から有効な回答を得た。抗菌薬適正使用支援チーム AST の普及も見られており、具体的な感染対策について、約 10 年前の調査結果と比較して大きな改善がなされているものの、なお要改善点が見られる。
- 2) 【個票レベル解析】 市中肺炎症例は、平日入院にくらべ週末入院では有意に死亡率が高かった。細菌検査の実施率も週末では低く、このようなプロセスの違いが影響している可能性が示された。MRSA 感染を伴うことで在院日数は有意に長く医療費は有意に高くなった。
- 3) 【検査結果データベースの結合】平成 28 年 7 月 8 日（金）、サブプロジェクト JANIS-QIP のキックオフセミナーを開催し、最終的に全国約 100 の病院の参加を得て、DPC データに加えて、JANIS に提出する検査データのコピーを研究としてご提供いただき、結合させたデータベースを構築した。一部の施設を除きデータ間の十分な結合がなされ解析を行った。
- 4) 【実態と政策に関する日英共同研究】Imperial College London における Health Protection Research Unit in Healthcare Associated Infection and Antimicrobial Resistance メンバーとの共同研究の一環として両国における研究をもとにディスカッションを行った。
- 5) 【耐性菌のアウトブレイクによる経済負担】28 施設に対して該当病院に質問紙を送付し、平成 28 年度末までに 18 施設から研究協力承諾を得、そのうち 10 施設から有効な回答を得た。アウトブレイクの公表の有無は、有が 6、無が 4 施設であった。原因菌種は、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)が 4 施設、基質拡張型 β ラクタマーゼ(ESBL)産生菌が 2 施設、多剤耐性アシネトバクター属菌(MDRA)、多剤耐性アシネトバクター緑膿菌(MDRP)、*Clostridium difficile*、多剤耐性 *Corynebacterium striatum* がそれぞれ 1 例であった。アウトブレイクを病院が認識した時点での感染・保菌累計患者数の中央値は 4 人(最大 38 人、最小 1 人)であった。すべての事例で病棟閉鎖又は入院制限に至っており、制限日数の中央値は 75.5 日(最大 391 日、最小 15 日)であった。対応費用の中央値は 420 万円(最大 6,990 万円、最小 20 万円)、アウトブレイクのあった病棟の逸失収入の中央値は 1 億 1,674 万円(最大 4 億 7,628 万円、最小 1,023 万円)であった。線形回帰分析では、病棟閉鎖/入院制限の日数とアウトブレイクのあった病棟の入院による収入は正の相関を認めた(adjusted R^2 0.36、p-value 0.040)。また、アウトブレイクの期間と対応に要した全費用にも正の相関を認めた(病床数による調整あり。adjusted R^2 0.35、p-value 0.040)。一方、アウトブレイクを認識した時点での累積感染・保菌患者数とアウトブレイクのあった病棟の入院による収入との相関は認めなかった(p-value 0.737)。同様に、アウトブレイクを認識した時点での累積感染・保菌患者数と対応に要した全費用には相関は認めなかった(病床数による調整あり。p-value 0.431)。入院による逸失収入及び対応費用の両者ともに、アウトブレイクの期間による影響は示唆されたが、患者数との関係は明らかではなかった。

結論：

医療機関における耐性菌対策・感染対策、耐性菌出現や関係する抗菌薬使用状況、アウトブレイクなどについて、実態を把握することができ、また、その経済的負担を推計することができた。これらの成果（解析知見や開発された手法）は、今後の耐性菌対策・感染対策における基礎データや手法として資することができるであろう。

A. 目的

薬剤耐性菌への対策の実態の把握、薬剤耐性菌による経済負荷の調査、推計を行う

(背景)

近年、薬剤耐性菌に関する問題は大きな注目を集めている。平成 28 年 4 月には、我が国においてもナショナルアクションプランが発表され、翌月に開催された伊勢志摩サミットにおいても薬剤耐性菌問題が主要議題の一つとなった。アクションプランでは「薬剤耐性の発生・伝播機序及び社会経済に与える影響を明らかにするための研究の推進」が謳われており、当研究班において薬剤耐性菌の社会的コストを算出するプロジェクトが計画された。これまでの当研究班の研究成果として、MRSA 肺炎による医療費は 3.5%、在院日数は 3.0%、死亡率は 3.1%増加すると推計されている。これを日本全体の医療費に外挿した推計では、追加的医療費が 3483 億円、追加的在院日数が 742 万日、追加的死亡者数が 2 万 5 千人となる。

MRSA 等の多剤耐性菌が社会にもたらす経済的負担を試算する研究は、今後、AMR 対策を行政が進めるにあたって予算の規模や配分を決定する上で、重要な基礎資料となると期待される。しかし、その際の「経済的負担」とは「誰にとっての経済的負担か？」という点が重要である。McGowan は、「AMR のコスト」は、どの視点からそれを見るかによってとらえ方や意味合いが大きく変わってくると指摘している (McGowan JE, Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2001;7:286-92.)。上述した MRSA 肺炎の追加的医療費の増加は、投薬や医療機器等の使用の増加と在院日数の増加分を反映して算出されている。投薬や医療機器使用は、包括医療では病院の持ち出しとなり(診療報酬算定方法の固定を

前提とする短期的観測においては)病院がその費用を負うことになるが、在院日数の増加は病院にとってはむしろ収入の増加を意味し、その増収は患者の自己負担及び医療保険によって支払われることになる。

しかし、薬剤耐性菌が病院にもたらす経済的負担についてはより詳細に考える必要がある。病院が負う薬剤耐性菌対策の費用としては、日常診療のなかで消費される速乾性擦式消毒剤(アルコール製剤等)やガウン・手袋等の予防費用(平時の費用)と、薬剤耐性菌が著しく蔓延する状態(アウトブレイク)における特殊清掃や追加的スクリーニング等の対応費用(有事の費用)の二つに分けて考える必要がある。このうち、平時の費用に関しては、各病院が病院全体の診療報酬収入から捻出しているだけでなく、平成 24 年度から導入された感染防止対策加算によっても特別の手当てがなされていると考えられる。一方、アウトブレイク時の費用(有事の費用)は、より直接的に病院が負うものと考えられる。厚生労働省医政局長の諮問機関である院内感染対策中央会議(第 12 回)において、大学病院での多剤耐性アシネトバクターによるアウトブレイク時の費用が明らかにされており、特別清掃や物品廃棄等により 900 万円以上の対応費用がかかったことが報告された。しかし、同会議において、このアウトブレイクによる病棟閉鎖や救急外来閉鎖に伴う逸失収入はさらに大きいとも報告されており、医療機関にとってのアウトブレイクの経済的負担を考える際には、逸失収入をも考慮する必要がある。

B. 対象・方法

1) 【病院感染対策の実態調査】

各医療機関の感染対策について、そのパフォーマンスを把握するために、調査票調査を行った。調査票の項目とその体系は、厚生労働省「医

療機関における院内感染対策について（平成 26 年 12 月 19 日）」等や先行研究で重視される項目を基盤とし、感染症の診療と予防・管理に携わる専門家（医師・薬剤師・看護師）へ聞き取りを行い、開発したものである。感染対策チーム、抗菌薬適正使用支援チーム、院内感染サーベイランス等の項目を含む。本研究では、全国の基幹型臨床研修病院（1,017 病院）および QIP 参加病院（両者重複あり）を対象とし、院内感染対策に関する調査票を送付した。

2) 【個票レベル解析】

DPC 調査研究班の DPC データを用い、後方視的コホート研究を実施した。患者の選択基準を、1) 18 歳以上、2) 2012 年度に契機病名・主病名・医療資源病名が肺炎、3) 市中肺炎、4) 重症・超重症の肺炎とした。除外基準を、1) 入院日数が 90 日以上、2) 入院後 2 日以内の抗菌薬未投与とした。入院中の診療プロセスとして、英国胸部学会の臨床ガイドラインの記載項目を調査した。抽出したデータを平日入院群と週末入院群に分け、肺炎重症度としての A-DROP スコアを含む患者背景、診療プロセス及び退院時死亡率の比較を行った。ロジスティック回帰分析を行うことで週末入院の粗オッズ比、及び調整オッズ比を算出した。また、臨床ガイドラインに従った診療プロセスと退院時死亡の関連についても検証した。

また、DPC 調査研究班の DPC データを用い、後方視的コホート研究を実施した。患者の選択基準を、1) 18 歳以上、2) 2013 年度に契機病名・主病名・医療資源病名が肺炎、3) 市中肺炎とした。除外基準を、1) 入院後 2 日以内の抗菌薬未投与、2) 3 日以下の抗菌薬使用とした。MRSA 肺炎を一般感染菌による肺炎と区別する方法として「入院後 4 日以内の抗 MRSA 薬を 4 日以上使用した症例」を抗 MRSA 薬群とし、それ以外の肺炎症例をコントロール群とし

た。アウトカムとして在院日数・抗菌薬費用・入院費用（出来高換算）・退院時死亡を設定し、抗 MRSA 薬群とコントロール群の比較検定を行った。また傾向スコアマッチング法を用いリスク調整を行った。

3) 【検査結果データベースの結合】

DPC データと、JANIS へ提出されている感染症に関する検査データとをリンクさせ、より正確で信用度の高いデータ解析し、厚生行政と病院医療に活かすエビデンス創出を行う。

4) 【実態と政策に関する日英共同研究】

2017 年 1 月、Imperial College London における Health Protection Research Unit in Healthcare Associated Infection and Antimicrobial Resistance メンバーとの共同研究の一環として、両国における研究のプレゼンテーションを行い、ディスカッションを行った。

5) 【耐性菌のアウトブレイクによる経済負担】

当研究班では、近年明らかとなった主たる薬剤耐性菌によるアウトブレイク事例を収集し、逸失収入を含めた病院が被るアウトブレイクが及ぼす経済的負担を試算する研究を行うこととした。この中で、アウトブレイクの経済的負担(対応費用及び逸失収入)の規模、アウトブレイクそのものの規模(患者数、期間)と経済的負担(対応費用及び逸失収入)の関係を明らかにすることを旨とする。

対象：

平成 18 年から平成 27 年までに感染症関連学会での発表やマスコミ報道等で公表された薬剤耐性菌による院内感染のアウトブレイク事例のうち、本研究に協力していただける病院のアウトブレイク事例を対象とした。

アウトブレイクの定義：

アウトブレイクの定義は、平成 26 年 12 月 19 日に発出された医政局地域医療計画課長通知「医療機関における院内感染対策について」(厚生労働省医政局地域医療計画課長. 医療機関における院内感染対策について(医政地発 1219 第 1 号). 2014 年.) に準じ、「一定期間内に、同一病棟や同一医療機関といった一定の場所で発生した院内感染の集積が通常よりも高い状態」とした。

質問紙の配布と回収：

28 事案(28 施設)に対し、質問紙と研究計画書を電子媒体で配布し 2017 年 3 月末までに回答の回収を締め切った。回収したデータに関しては、内容を確認し、必要に応じて提供元である病院に疑義照会を行った。主な質問項目を Figure 1 に示す。

本報告書で解析の対象とするアウトブレイクに関する変数：

アウトブレイクに関する期間としては、アウトブレイクそのものの期間と、病棟閉鎖を行った期間を求めた。アウトブレイクの発生からアウトブレイクが終息したと後方視的に判断される期間をアウトブレイクの期間とした。アウトブレイクに関して報告書が作成されている場合は、報告書の記述をもとに発生日及び終息日を定めた。また、病棟閉鎖又は入院制限を行った期間も求めた。「病棟閉鎖」は、アウトブレイク病棟への新規入院を止めている状態とした。ここでは、アウトブレイク以前から入院していた患者を他病棟・他院・自宅等へ移動・転院・退院させたかどうかは問わないこととした。コホーティングのために、1 つの病棟に、感染している患者を集め、それ以外の患者をその病棟に入院させなくしている状態も病棟閉鎖とした。しかし、病棟の一角のみをコホーティングに使った場合は、「病棟閉鎖」には当たらないものとし、「入院制限」とした。

患者数に関する変数としては、病院がアウトブレイクを認識した時点で、原因菌に感染又は保菌していた患者数を退院した患者も含めて累積した人数を求めた。

その他の変数としては、病院全体の病床数、原因菌(多剤耐性菌のみを対象とした)、公表の有無、外部機関への支援要請の有無、外来診療の一部または全部の閉鎖の有無を求めた。

本報告書で解析の対象とする結果変数(目的変数)：

結果変数としては、アウトブレイクを封じ込めるための対策費用とアウトブレイクが起こった病棟の入院からの収入の減少分の二つを求めた。対策費用は、入院患者スクリーニング、職員スクリーニング、環境スクリーニング、特別清掃・消毒、物品廃棄・再購入のいずれかとした。患者・職員・環境のスクリーニングは積極的疫学調査として一括して集計した。

入院からの減収に関しては、アウトブレイクが起こった病棟のみのデータを求めた。アウトブレイクが起こった月を起算月として、1 年間の病棟での収入と、その前年の収入の差を減収分とした。すべての金額については、消費者物価指数をもとに 2015 年の日本円にインフレ調整を行った。また、同様の期間において、病院全体の外来の収入についても求めた。本研究においては、対策費用及び逸失収入のいずれにおいても、アウトブレイクを経験した当該病院にとっての経済的負担として測定した。

統計解析：

記述統計としては、四分位、最大、最小を求めた。また、期間及び患者数と結果変数との相関の有無を調べるために、回帰分析を行った。すべての統計解析は、STATA14(Stata Corp., College Station, TX)を用いて行った。p-value \leq 0.05 以下を有意とした。

C. 結果

1) 【病院感染対策の実態調査】

平成 28 年度末までに 670 病院から有効な回答を得た。回答については現在集計中であるが、全病院で感染対策チーム (Infection control team; ICT) が稼動しており、組織的な感染対策の試みがなされているようであった。各施設による具体的な感染対策については、今後詳細な解析・検討を行う予定である。

2) 【個票レベル解析】

1,044 施設に入院した 23,532 人の重症肺炎患者を解析対象とした。平日入院群と週末入院群の年齢中央値は各々、83 歳と 84 歳であった。悪性腫瘍・肝疾患・腎障害・糖尿病・肺疾患・胸水の割合は、僅かに週末入院群が少なかったが、その他の併存症の割合は両群に統計学的有意差を認めなかった。A-DROP スコアに従って判定された重症と超重症の割合も両群に統計学的有意差を認めなかった。救急車の使用や、予定外入院、紹介入院、臨床研修病院への入院、施設年間症例数は週末入院群で有意に多い結果を得た。臨床ガイドラインに従った診療プロセスでは、週末入院群で有意に細菌学的検査の実施割合が低かった。退院時死亡率は週末入院群で高く、調整オッズ比は 7 日以内退院時死亡率では 1.31 (95%信頼区間 1.19-1.44)、退院時死亡率では 1.10 (95%信頼区間 1.02-1.19) であった。また、入院時の細菌学的検査の実施割合と退院時死亡率に有意な負の関連を認めた。

また、MRSA の影響についての解析では、抗 MRSA 薬群 634 人、コントロール群 87,427 人を解析対象とした。傾向スコアマッチング (1:1) 標本において、在院日数中央値、抗菌薬費用中央値、入院費用中央値、退院時死亡率は全て、抗 MRSA 薬群でコントロール群よりも高い結果を得た (21 日対 14 日, 756US ド

ル対 172US ドル, 8,741US ドル対 5,063US ドル, 22.6%対 12.2%)。抗 MRSA 群による増分負荷は在院日数、抗菌薬費用、入院費用において、 9.0 ± 1.6 日、 $1,044 \pm 101$ US ドル、 $5,548 \pm 580$ US ドルであった。また抗 MRSA 群による健康・医療費負荷はコントロール群と比し 1.5、3.8、1.8 倍 (退院時死亡は 1.9 倍) であった。

3) 【検査結果データベースの結合】

平成 28 年 7 月 8 日 (金) JANIS-QIP セミナーとして、QIP (京都大学医療経済学教室によるプロジェクト Quality Indicator/Improvement Project) 参加病院より 80 名を超えるご参加をいただき開催した。QIP プロジェクトでは DPC データを用いた医療の質や経済性の解析とその改善のためのフィードバックを継続しているが、これに JANIS へ提供している細菌検査データを提供いただきて連結し、より詳細な臨床情報を用いた解析を行うことを提案し、賛同を得て、研究を進めることができた。100 を超える参加病院より JANIS-QIP へのデータ提供協力を得て、DPC およびそれに結合した JANIS データの収集を行い、解析を行った。DPC データベースと JANIS データの結合を行った。症例レベルで 100%結合可能な病院など十分な結合ができたが、一部の病院で十分な結合がなされなかった。

本解析では、菌検出数に対する MRSA の同定数 (平均約 10%、4%から 20%まで広くばらつく)、入院数に対する MRSA の割合 (平均 1.5%)、またそれを DPC データによる疾患調整しての施設間比較を行った。全体では、本集計中の医療費約 8662 億円のうち 152 億円 (1.8%) 減少、死亡数合計 4 万 6 千症例のうち 1635 例 (3.5%) の減少がシミュレートされた。また、MRSA の菌検出と抗 MRSA 薬の開始パターンに、施設間で大きな差がみられた。

本研究で派生的に医療の質の指標として「抗MRSA薬の処方が行われている症例に対して、細菌検査を実施された割合」を測定し、施設間による差があることも明らかになった。

4) 【実態と政策に関する日英共同研究】

日英ともに耐性菌に対する対策が必要と考えている点では共通しているものの、主な対象が日本はMRSAを中心に考えている一方で、英国ではすでにMRSAを克服し次の耐性菌への対策に重点が移っていた。

いわゆるリアルワールドデータによる研究が多く実施されており、データベース結合による多面的な研究も実施されるなど、共通した研究手法による意見の交換が実施できた。

5) 【耐性菌のアウトブレイクによる経済負担】 事例の収集：

平成18年から平成27年の間に起こったアウトブレイクとして公表されている事例として、28件(28施設)の事例をリストアップした。平成28年度末までに18施設から研究協力承諾を得、そのうち10事例(10施設)からデータを収集した。病院の内訳は、大学病院が4件(国公立大学2件、私立大学2件)、非大学病院が6件(公立病院3件、私立病院3件)であった。

アウトブレイクの概要：

アウトブレイクの原因菌は、VREが4件、ESBL産生菌が2件、MDRA、MDRP、Clostridium difficile、多剤耐性Corynebacterium striatumがそれぞれ1例であった。アウトブレイクの期間の中央値は174.5日(最大615日、最小20日)であった。すべての事例で病棟閉鎖又は入院制限に至っており、制限日数の中央値は75.5日(最大391日、最小15日)であった。アウトブレイクを病院が認識した時点での感染・保菌累計患者数の中央値は4人(最大38人、最小1人)であった。外来診療の一部閉鎖は3事例で実施され

た。外部機関への支援要請は8件で行われた。外部機関へ支援要請した時点での累積患者数の中央値は20人(最大57人、最小4人)であった。アウトブレイクの公表の有無は、有が6施設、無が4施設であった。

アウトブレイクによる経済的負担：

対応費用の中央値は420万円(最大6,990万円、最小20万円)であった。対応費用のうち、積極的疫学調査にかかる費用の中央値は166万円(最大2,295万円、最小1万円以下)であった。特別清掃に関する費用の中央値は54万円(最大3,996万円、最小0円)であった。物品廃棄に伴う費用の中央値は93万円(最大1,194万円、最小0円)であった。アウトブレイクのあった病棟の逸失収入の中央値は1億1,674万円(最大4億7,628万円、最小1,023万円)であった。アウトブレイクのあった病棟の収入の減少率の中央値は6.97%(最大46.02%、最小2.19%)であった(Table 1)。

病院全体の外来での収入に関しては8施設からデータ収集した。そのうち5施設はアウトブレイクを公表しており、3施設は公表していなかった。アウトブレイクを公表した5施設中3施設では、外来の収入が前年に比べて減少したが、公表しなかった3施設は全て外来の収入が前年より増加していた。

線形回帰分析では、病棟閉鎖/入院制限の日数とアウトブレイクのあった病棟の入院による収入は正の相関を認めた(adjusted R^2 0.36、p-value 0.040)。また、アウトブレイクの期間と対応に要した全費用にも正の相関を認めた(病床数による調整あり。adjusted R^2 0.35、p-value 0.040)。一方、アウトブレイクを認識した時点での累積感染・保菌患者数とアウトブレイクのあった病棟の入院による収入との相関は認めなかった(p-value 0.737)。同様に、アウトブレイクを認識した時点での累積感染・保菌患者数と対応に要した全費用には相関は認めなかった

(病床数による調整あり。p-value 0.431)。

D. 考察

1) 【病院感染対策の実態調査】

厚生労働省「医療機関における院内感染対策について(平成26年12月19日)」、先行研究、感染症の診療と予防・管理に携わる専門家(医師・薬剤師・看護師)へ聞き取り調査に基づき開発した感染対策調査票調査をもって、全国の基幹型臨床研修病院(1,017病院)およびQIP参加病院(両者重複あり)を対象として調査した。平成28年度末までに670病院から有効な回答を得た。全病院で感染対策チーム(Infection control team; ICT)が稼動しており、組織的な感染対策の試みがなされている。抗菌薬適正使用支援チームASTの普及も見られた。具体的な感染対策については、約10年前の調査結果と比較して大きな改善がなされているものの、なお改善点が見られる。

2) 【個票レベル解析】

重症市中肺炎の週末入院における退院時死亡率が平日入院と比べて高いことを明らかにした。また、細菌学的検査を実施しないことが死亡率の上昇とも関連していることも明らかにした。このことから、週末入院の死亡率が高いことは、臨床ガイドラインに従った細菌学的検査の実施割合が低いことに影響を受けている可能性がある。

また、市中MRSA肺炎の健康・医療費負担を定量化し、在院日数、退院時死亡率、抗菌薬費用、入院費用全てにおいて市中MRSA肺炎が一般感染菌による市中肺炎と比較し高い負担をもたらすことを明らかにした。これらの推計が今後の研究及び、薬剤耐性菌による疾病負担を減らす対策のための一助となることを期待している。

3) 【検査結果データベースの結合】

データベースの結合をすることで、それぞれ単独では不可能であった解析が可能であった。例えば感染症と原疾患とをリンクさせることで、疾患調整を行ったアウトカムの比較などは、単独のデータベースで行うには限界があり、データベース結合の有用な利用方法の一つである。

また、検査結果との結合は、MRSAの検査結果がデータとして得られるため、MRSA検査提出前後での抗MRSA薬の使用パターンを描出し、それらに施設間で差がある可能性が示された。

ただし、JANISデータを結合したとしても、細菌検査の検体自体を出していないと結果も存在しないことにも注意が必要となる。そのため、派生的にQIを作成し、実際MRSA治療をしても細菌検査が実施されていないことが少なからずあることがあきらかになった。

データベースを結合すると情報量が格段に増加するが、それでもなおそれぞれのデータベースの限界をよく見極めた解析を行うことで、より有用でエビデンスの高い貢献が可能になると考えられた。

4) 【実態と政策に関する日英共同研究】

耐性菌の実態、推移、施策や政策について、日英を比較するとともに、協働できることの探索ができた。

5) 【耐性菌のアウトブレイクによる経済負担】

アウトブレイクによって、最大で4億円超の経済的負担が病院にかかっていることが明らかとなった。また減少率も最大で40%超であった。

実際には、病院はこのような大規模の経済的損失に対して、そのショックを吸収するための対策を講じている可能性がある。具体的には、アウトブレイクを起こした病棟に新規の患者を一定期間入院させなかったとしても、他の病棟でその機能を引き受けるという対応が考えられる。特に、病床稼働率が低くベッドコントロー

ルに余裕がある病院の場合、このような“coping strategy”（WHO guide to identifying the economic consequences of disease and injury. World Health Organization 2009.）が可能である。しかし、この運用は病院に(少なくとも)二つの新たなリスクをもたらすことになりうる。一つは、患者を移動させることで、アウトブレイクを他の病棟に伝播させるリスクである。コホーティングにおいて、感染・保菌患者とそうではない患者を区別することになるが、スクリーニングが偽陰性であった場合には、伝播のリスクを負うことになる。よって、病原体の特性の理解とスクリーニングの精度への信頼が条件となる。

二つ目のリスクとして、病棟の専門性という問題がある。例えば、平時は糖尿病患者が中心に入院している病棟で、脳外科術後の患者の受け入れを行うような状況である。程度の差はあるにせよ、平時に担っている機能とは別の機能を急ごしらえの体制で担わざるを得ない状況では医療安全上のリスクが上がると考えられる。

今回の研究では、病院単位ではなく病棟単位での収入の増減を測定した。これは、その病棟がそもそも持っている機能が、アウトブレイクによってどれだけ失われたかにより注目したからである。また、coping strategy の取り様(≡ coping strategy を取ることで新たに引き受けることになるリスクの受け止め様)については、病院毎のばらつきが大きいと想定され、又、どれだけそのショックを吸収する余裕があるかのばらつきとも合わせて「アウトブレイクそのものの経済的負担」を不明確にする懸念があると考えたためである。

今回の研究結果の内的妥当性及び外的妥当性に関しては、留意すべき問題点がある。まず、「AMR の院内感染のアウトブレイク」が持つ意味合いが、社会的文脈に依存的である可能性を否定できない点は指摘されなければならない。

つまり、病院が院内感染そのものあるいは AMR によるアウトブレイクに対して最大で 4 億円超もの経済的負担を甘受しつつも特段の対応を行うのは、それが起こってはならない事象、又は放置してはならない事象と考えられているという前提がある。我が国では、平成に入ってから以降、薬剤耐性菌(当時は AMR という用語は用いられなかった)による院内感染が社会問題化し、平成 18 年の第 5 次医療法改正によって医療機関が対策を行うことが法律により求められるようになった。

また、平成 23 年 6 月の厚生労働省医政局指導課長通知によって、アウトブレイクを疑う基準や保健所への報告基準が作られた（厚生労働省医政局指導課長 医療機関等における院内感染対策について(医政指発 0617 第 1 号). 2011 年)。このような経緯を経て、AMR のアウトブレイクに対する社会的な視線はより厳しいものになってきたと言ってよいだろう。

今回の研究は平成 18 年以降の 10 年間に起こったアウトブレイクを対象としたが、この間の医療機関を取り囲む外部環境としての社会的認識も動的であったと言わざるを得ない。そうした背景のもとに、平成 18 年のアウトブレイクと平成 27 年のアウトブレイクが、たとえ同規模の事象であったとしても、それに対する社会的認識とその外部環境を踏まえた医療機関のリアクションが異なる可能性は否定できないのである。

また、耐性菌の疫学状況は年を追うごとに変化しており、その増減によっても「社会の現実的脅威とまでは言えないレベル」、「社会が優先的に取り組むべき喫緊の課題」、「社会全体に蔓延しておりもはや所与のものとして対処せざるを得ないもの」等のいくつかの段階的受け止め方があり得る。10 年後の疫学状況が今日のそれと大きく変化すること(好転するか悪化するかは分からないが)はほぼ確実である以上、「AMR のアウトブレイク」が持つインパクトも変化せ

ざるを得ないと考えられる。そのような中で、今回の研究で得られた成果の定量的意味は確固たるものではありえないことに留意する必要がある。

次に、今回の研究が医療機関の管理者の意思決定に与える影響について考えたい。アウトブレイクによって4億円超の損失をもたらす可能性があるという事実は、医療機関、とりわけその管理者や開設者にとってどのようなインパクトを持つであろうか。アウトブレイクがもたらす損失の規模に関するデータだけではなく、それがどれぐらいの確率で起こりうるのかに関する情報が必要となる。損害の絶対値とその確率の積によって損害の期待値を得ることができ、アウトブレイクを起こさないための平時からの院内感染対策にどの程度の資源配分を行うことが経済合理的であるのかが明らかとなると期待できる。

しかし現状では、アウトブレイクが我が国でどれぐらいの頻度で起こっているのかに関するいかなる統計もない。平成26年に出された現在の医政局地域医療計画課長通知2では、「多数に上る場合(目安として1事例につき10名以上となった場合)又は当該院内感染事案との因果関係が否定できない死亡者が確認された場合には、管轄する保健所に速やかに報告すること」としているが、現状では保健所に報告されたこれらのアウトブレイク事例を我が国全体として集計する仕組みはないのである。今後はこれらを全国的に集計する仕組み作りが求められる。

また、医療経済学研究の観点からは、国立病院機構や大学病院といった比較的同等の機能を担う病院群において、アウトブレイク発生時における報告体制の確立と統一したルールに基づく経済的評価が行われることが望まれる。

念のために付言するなら、医療機関管理者の意思決定原理は経済合理性だけではありえず、

アウトブレイクが起こらないことはそれ自体にすでに価値がある。アウトブレイクのない状況を維持することは、医療者に広く共有された職業倫理であるともいえるだろう。それに加えて、アウトブレイクが起こった際に医療機関にもたらされうる損失が明らかとなることで、院内感染対策の重要性が再確認される契機とされることが期待される。

上記以外にこの研究が持つ限界について述べる。まず、今回の研究ではアウトブレイクがもたらす経済的負担を「逸失収入」と「対応費用(積極的疫学調査、物品廃棄、特別清掃)」の2つに限定した。実際には、人件費の増大、人件費として手当されない労働の増大、担当者の精神的・肉体的負担、補償、係争費等の種々の費用(money value に換算されないものも含めて)が発生しうると考えられるが、測定が困難であるためにこれらについては扱わなかった。このことで、今回の得られた費用が過小評価となっている可能性がある。

また、今回の研究では、対応を開始してから1年間の費用のみを測定したが、実際にはアウトブレイクの封じ込めに1年以上を要した事例もあった。しかし、調査の簡易性と結果解釈の統一のために、1年でのみの評価とした。ここで述べる結果解釈は、感染対策は逸失収入を逸失せずを得るための投資である、と見なすことに基づくものである。この場合、一定の投資期間に対して、収入を得ることが想定される期間も一定にする必要があり、それを任意に1年としたのである。より長い期間を設定すれば、どのようなアウトブレイクでもその終息を確実に収めることができるという利点がある反面、医療環境を初めとする社会環境が比較対象であるところのアウトブレイク前年と同等であるという想定が非現実化するという難点が生じることになる。観察期間が長くなれば、自施設の診療内

容の変化、外部性(周辺の医療機関の機能の変化)、人口動態の変化等により同じ医療機関であっても収益構造に無視できない変化が起きる確率は高くなる。

1年という期間は恣意的な設定ではあるが、収入の季節性を考慮した最適の期間であると考えられる。封じ込めに1年以上かかったアウトブレイクに関しては、今回の研究の測定値は過小評価となる。さらに、減収額計算において前年の収入を基準としたことについても、問題があり得る。アウトブレイクがなかったとしても病院の収入が増減することはあり得る。特に、増床や新規機器導入等の事業拡大計画があった場合、見込みの収入は前年よりも大きくなると考えられるため、アウトブレイクによってそれらの計画が中止されたときの実際の影響は、単に前年を基準としたものよりも大きくなる可能性がある。実際に我が国の医療費は全体として増加傾向にあり、今回の研究結果は過小評価である可能性は小さくない。

また、最大で10年前の事案に関するデータを収集したため、思い出しバイアスの可能性を排除できない。外部支援を受けた施設では報告書が作成されている事例もあったがすべてではないため、データを裏付ける客観的な資料がない場合もあった。研究担当者と提供元の病院で適宜議論を重ねたが、最終的なデータの正確性については、病院を信頼するのみである。

最後に、今回の研究はサンプル数が10と少ない。上記に述べたように我が国全体でアウトブレイクがどの程度発生しているかに関する情報はないが、学会報告や報道で明らかになったものだけでも過去10年間で100件程度ある。今後は、これらの事例を一例でも多く収集し、より詳細な解析を進めていく計画である。

アウトブレイクによって病院にかかる経済的

負担を、対策費用だけでなく逸失収入も含めて算出し、アウトブレイクが病院にとって大きな経済的負担をもたらしていることを明らかにした。このような経済的負担を回避するために、病院がアウトブレイクを起こさないように努力することが医療経営の観点からも重要であると考えられる。また、アウトブレイクが起こった際には、早期に終息させることが、経済的にも重要であることが明らかとなった。

E. 結論

日本における薬剤耐性菌に対する、医療機関における対策の実態を明らかにし、耐性菌による経済的負担を推計した。また、検査結果とDPCのデータを個票レベルで結合したデータベース構築を構築することができ、有効に活用して、より正確で詳細なデータをもって解析することができた。

また、アウトブレイクが病院にもたらす経済的損失は、甚大なものになりえることが明らかとなった。また、入院による逸失収入及び対応費用の両者ともに、アウトブレイク及び病棟閉鎖の期間との正の関係が示唆されたが、病院がアウトブレイクを認識した時点での累積感染・保菌患者数との関係は明らかではなかった。今後より多くの事例を解析することが望まれる。

当研究により、医療機関における耐性菌対策・感染対策、耐性菌出現や関係する抗菌薬使用状況、アウトブレイクなどについて、実態を把握すること、ならびに、その経済的負担を推計することができた。これらの成果(解析知見や開発された手法)は、今後の耐性菌対策・感染対策、アクションプラン実行の進捗管理における基礎データや参照手法として資するものである。

(研究成果の今後の活用・提供)

薬剤耐性菌がわが国に及ぼす様々な影響は限られたデータからしか示されておらず、わが国の全国的な推計をするには不十分であった。また薬剤耐性菌への対策もその実態も不明確であったため、薬剤耐性菌による感染症が蔓延し莫大な医療費や医療資源が消費されていたと推察される。問題の社会的重要性、政策づくり、施策への投資額の決定などに、資するべく活用・提供していく。

1. 本研究からは薬剤耐性菌がわが国の国民に及ぼす健康面の影響、経済的・社会的な負担が明らかになる。これらの研究結果から、行政にとって薬剤耐性菌の国家レベルの対策の重要性が示される。

2. それだけでなく、薬剤耐性菌の発生予防のための全国的な取り組みの実態、ガイドライン遵守などの取り組みを積極的にする病院とそうでない病院の罹患率や死亡率、在院日数や医療費の差が研究結果から明らかになる。

3. 本研究は薬剤耐性菌を予防する施設レベルの組織的・効果的取り組みを全国の全病院に拡大することが、薬剤耐性菌感染症の発生及びそれに起因する死亡の確実な予防、医療費や在院日数の削減につながることを示すため、その取り組みを推進するための行政による効果的な施策を立案するときの強力なエビデンスとして資することができる。

4. 医療の現場では、薬剤耐性菌が病院にもたらず、患者への多大な影響と医療サービス提供や病院経営への深刻なダメージが明らかになり、病院が自院の薬剤耐性菌予防手順・プログラムを見直す契機となることが期待できる。

5. 薬剤耐性菌による甚大な国民負担が明らかになることから、病院に加え診療所での抗菌薬の適正使用、国民の抗菌薬使用に対する国民全体の意識の変容につながることも期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会発表：

1. Uematsu H, Kazuto Y, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Economic and clinical burden of antimicrobial-resistant infections in Japanese inpatients. *The International Society for Quality in Health Care 33rd International Conference*, Tokyo, Japan. 16–19 October, 2016.

論文発表：

1. Uematsu H, Kunisawa S, Yamashita K, Fushimi K, Imanaka Y. Impact of weekend admission on in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia patients in Japan. *Respirology* 2016 905–910, July 2016
2. Uematsu H, Yamashita K, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. The economic burden of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-onset pneumonia inpatients. *American Journal of Infection Control* 2016 Dec 1;44(12):1628-1633

Figure 1 Main questions asked in the questionnaire

病院全体の病床数	アウトブレイク対策の開始日
アウトブレイクの原因菌	外部機関へ支援要請をした日
アウトブレイクの期間	プレスリリース等の一般公表をした日
病棟閉鎖の日数	アウトブレイクが終息した日
閉鎖された病床・日	アウトブレイクを認識した時点での累積患者数
外来(救急外来を含む)の閉鎖日数	アウトブレイクを認識した日の患者数
アウトブレイクの発生日	外部機関へ支援要請をした時点での累積患者数
アウトブレイクの終息日	外部機関へ支援要請した時点での患者数
アウトブレイク病棟の入院収入の前年との差	患者のスクリーニングの費用
病院全体の外来収入の前年との差	職員のスクリーニングの費用
物品廃棄に伴う費用	環境培養の費用
特別清掃・消毒等に関する費用	

Table 1. Costs of Outbreak

	Median	Max	Minimum
Costs for containment	¥4,204,097	¥69,899,700	¥203,430
Costs for active surveillance	¥1,657,644	¥22,946,653	¥6,400
Costs for specialistic cleaning & environmental decontamination	¥543,984	¥39,960,040	¥0
Disposal and repurchase	¥931,534	¥11,939,307	¥0
Loss of potential gain from the ward	¥116,735,331	¥476,273,088	¥10,232,070
Reduction rate of the potential gain	6.97%	46.02%	2.19%