

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
分担研究報告書

周術期の投薬方法の標準化の費用対効果に関する文献調査

研究分担者 藤田 茂 東邦大学医学部社会医学講座・講師

研究要旨

本研究は、文献調査により、周術期の抗血栓薬と抗菌薬の投与方法の標準化の費用対効果を評価することを目的とした。医中誌 Web と PubMed を用いたシステムティックレビューを行った。その結果、疫学的視点と医療経済学的視点の双方から信頼度が高いと評価できる文献を 3 件得た。いずれも周術期の抗血栓薬または抗菌薬の投与方法の標準化は、既存の投与方法と比較し、費用対効果に優越性（効果が高く費用が安い）を示した。また、疫学的視点では信頼度が高いが、医療経済学的視点で信頼度が低いと判定される研究デザイン（費用結果分析と費用最小化分析）の文献が 19 件得られた。この 19 件の文献は、文献中のデータを用いて施策の費用対効果を検証することができる。いずれも周術期の抗血栓薬または抗菌薬の投与方法の標準化は、既存の投与方法と比較し、効果が高く費用が安い、または効果は同等であるが費用が安いと評価された。

本研究の結果は、周術期の投薬方法の標準化の費用対効果が高いとした専門家調査の結果と矛盾しないものであった。

A．研究目的

複数の医療安全施策の中で施策の優先度を決めるには、施策の費用対効果に関する情報が求められる。しかし、施策の効果を検証する研究は多いが、費用を検証する研究が少ないため、費用対効果を評価できる施策は限られている。費用対効果を検証しやすい施策として、医薬品に関連する施策が挙げられる。医薬品に関連する施策は、単価や使用量を把握しやすいため、費用と効果の双方を検討している場合が比較的多いと考えられる。

平成 29 年度に実施した医療安全管理の専門家を対象とした調査（専門家調査）では、医療安全施策の費用、効果、優先度について回答を求め、専門家の意見に基づいて

施策の費用対効果を検討した。同調査で「周術期の投薬方法の標準化」は全施策の中で 3 番目に費用対効果が高い施策であると判定された。そこで、周術期の投薬方法の標準化の費用対効果について、システムティックレビューを実施し、専門家調査の妥当性を検証することとした。

本研究は、周術期の投薬方法の中でも、特に抗血栓薬と抗菌薬の投与方法の標準化に着目し、その費用対効果を評価することを目的とした。

B．研究方法

文献調査には医中誌 Web と PubMed を用いた。医中誌 Web での検索は主にシソーラスを、PubMed の検索では主に MeSH を

用い、自由語を用いた検索は行わなかった。本研究に関連したシソーラスおよび MeSH を特定したうえで、次の検索式を用いて文献を検索した。

(1) 検索式

医中誌 Web

(周術期管理/TH or 周術期/TH or 周術期/AL) and (抗血栓剤/TH or 抗感染剤/TH) and 経済学/TH and (PT=原著論文)

PubMed

("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR "platelet aggregation inhibitors"[MeSH Terms] OR "fibrinolytic agents"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[MeSH Terms]) AND ("perioperative"[All Fields] OR "perioperative period"[MeSH Terms] OR "perioperative care"[MeSH Terms]) AND "costs and cost analysis"[MeSH Terms]

(2) 文献の絞り込み

文献のタイトルと抄録をもとに無関係な文献を除外し、取り寄せる文献を絞り込んだ。

文献を取り寄せ、本文の内容をもとに評価対象の文献を絞り込んだ。

- a. 評価項目に、医療経済学の視点による研究デザインの分類を追加した。
- b. 効果と費用の両方の記載がある文献を残し、効果のみまたは費用のみをアウトカムとする文献は除外した。
- c. 疫学的視点による研究デザインの類型による文献の絞り込みは行わなかった。
- d. 施策のアウトカムに、エラーや有害事象の減少に寄与するものがない文献は除外した。

(3) 評価結果のまとめ

抗血栓薬と抗菌薬に分け、施策の内容、研究デザインの分類(疫学的視点および医療経済学的視点)、アウトカムの内容について集計した。

(倫理面への配慮)

本研究の研究計画は、東邦大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認された(申請番号:A17025)。

C . 研究結果

(1) 医中誌 Web

文献の絞り込みの結果

前述の検索式により、43 件の文献を得た(2018 年 9 月 27 日)。

文献のタイトルと抄録に基づき、文献を 21 件に絞り込んだ。

文献の本文に基づき、文献を 5 件に絞り込んだ。

研究デザイン

疫学的視点による分類が無作為化比較試験または非無作為化比較試験、対照群のある観察研究のいずれかに該当し、かつ、医療経済学的視点による分類が費用効果分析または費用効用分析、費用便益分析のいずれか(Full economic evaluation)に該当する文献はなかった(表 1)。

疫学的視点による分類では対照群のある観察研究に該当するが、医療経済学的視点による分類では費用結果分析または費用最小化分析(Partial economic evaluation)に該当する文献が 4 件あった。この 4 件の文献は、文献中で費用対効果が検証されていないが、文献中のデータから費用対効果を検証し得るものである。これらの文献中の

データを用いて費用対効果を検証(増分費用効果比を算出)すると、介入群は対照群と比較し、効果が同等で費用が安いとする文献が多かった(費用最小化分析:4件中3件の文献)。

アウトカムのレベル

5件の文献すべてが臨床アウトカムを測定していた。抗血栓薬に関する文献は静脈血栓塞栓症に対する未治療生存率、抗菌薬に関する文献は手術部位感染や術後感染症、術後発熱等の発生率をアウトカムとするものが多かった(表2)。

(2) PubMed

文献の絞り込みの結果

前述の検索式により、111件の文献を得た(2018年10月4日)。

文献のタイトルと抄録に基づき、文献を45件に絞り込んだ。

文献の本文に基づき、文献を25件に絞り込んだ。

研究デザイン

疫学的視点による分類が無作為化比較試験または非無作為化比較試験、対照群のある観察研究のいずれかに該当し、かつ、医療経済的視点による分類が費用効果分析または費用効用分析、費用便益分析のいずれか(Full economic evaluation)に該当する文献が3件あった(表3)。このうち、抗血栓薬に関する文献が1件、抗菌薬に関する文献が2件であった。

疫学的視点による分類では対照群のある観察研究に該当するが、医療経済学的視点による分類では費用結果分析または費用最小化分析(Partial economic evaluation)に

該当する文献が15件あった。この15件の文献は、文献中で費用対効果が検証されていないが、文献中のデータから費用対効果を検証し得るものである。これらの文献中のデータを用いて費用対効果を検証(増分費用効果比を算出)すると、介入群は対照群と比較し、効果が高く費用が安いとする文献(費用結果分析:15件中12件の文献)が多かった。

アウトカムのレベル

25件の文献のうち、臨床アウトカムを測定していた文献が21件、有害事象と密接な関係にある代替アウトカムを測定していた文献が6件(重複あり)あった(表4)。抗血栓薬の臨床アウトカムには、血栓塞栓症や血腫、出血等の発生率のほか、血行再建術の再施行率、緊急バイパス術等の施行率、死亡率等が含まれた。抗菌薬の臨床アウトカムには、手術部位感染の発生率や院内死亡率が含まれた。

質調整生存年(QALY)や増分費用対効果比(ICER)、単位生存年延長費用(CPLYS)を算出した文献が4件あったが、いずれもモデルを用いたシミュレーションであり、介入研究や観察研究ではなかった。

(3) エビデンスレベルが高い文献

医中誌 Web と PubMed を用いた文献調査により、エビデンスレベルの高い文献が3件得られた。

Coyle D, Coyle K, Essebag V, et al. Cost effectiveness of continued-warfarin versus heparin-bridging therapy during pacemaker and defibrillator surgery. J Am Coll Cardiol. 2015 Mar 10;65(9):957-9

無作為化比較試験、費用効果分析、臨床アウトカムが揃った研究である。ワルファリンの継続とヘパリンブリッジング（術前にワルファリンからヘパリンに切り替える）を比較し、費用対効果を検証した。対象者はペースメーカーまたは植込み型除細動器手術の際、ワルファリンを継続した患者 335 人と、ヘパリンブリッジングをした患者 326 人。結果は、ワルファリン群はヘパリンブリッジング群より総費用が安く（218 ドル、2041 ドル、 $P<0.001$ ）、血腫が少なかった（3.6%、16.6%、 $P<0.001$ ）。ヘパリンブリッジは血腫の危険が高く、結果として入院日数が長くなり、薬剤費も高くなる。ICER はいずれもワルファリン群の優越性を示した。

Qiao LD, Chen S, Lin YH, et al. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomicin tromethamine in ureteroscopic stone removal: an investigator-driven prospective, multicenter, randomized, controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Mar;50(3):427-432.

無作為化比較試験、費用効果分析、臨床アウトカムの揃った研究である。fosfomicin の投与または標準的抗生剤治療を比較し、費用対効果を検証した。対象者は、尿管鏡下碎石術を施行した患者のうち、fosfomicin を投与した 101 人（介入群）と、標準的抗生剤治療を受けた 115 人（対照群）。結果は、術後感染率は介入群で 3.0%、対照群で 6.1% であった（ $P>0.05$ ）。患者 1 人当たりの費用は、介入群が 22.7USD、対照群が 45.7USD であった（ $P<0.001$ ）。Cost-effectiveness ratio(Cost/Effectiveness)は介入群（1.6）が対照群（3.3）より低かった。ICER は-49.3

で介入群の優越性を示した。

VandenBergh MF, Kluytmans JA, van Hout BA, et al. Cost-effectiveness of perioperative mupirocin nasal ointment in cardiothoracic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 Dec;17(12):786-92.

前後比較研究、費用効果分析、臨床アウトカムの揃った研究である。周術期にムピロシンカルシウム軟膏を鼻腔内に塗布する群としない群を比較し、費用対効果を検証した。対象者は、胸部外科手術を受けた患者のうち、周術期にムピロシンカルシウム軟膏を鼻腔内に塗布した 868 人と塗布しなかった 928 人の患者。介入により削減できた 1000 人当たりの医療費は 747969 ドル。介入により予防できた 1000 人当たりの SSI 発生数は 45 件。費用対効果比（ICER）は -16633 ドルであり、塗布群の優越性を示した。

D . 考察

疫学的視点と医療経済学的視点から研究デザインの信頼性が高いと判定されたのは、わずか 3 件の文献であった。施策の効果を検証する文献は多いが、それに加えて施策の導入費用を検証する文献が少ないことが、件数の少なさに影響したと考えられる。3 件の文献はいずれも周術期の投薬の標準化は費用対効果が高いことを示した。

介入群と対照群の効果と費用を測定しているが、増分費用効果比（ICER: incremental cost-effectiveness ratio）を算出していないため、費用結果分析（Cost-consequence analysis）や費用最小化分析（Cost-minimisation analysis）に分類される文献が 19 件あった。費用結果分析と費用

最小化分析は、医療経済学では Partial economic evaluation に分類され、費用対効果を検証する Full economic evaluation の研究デザインと比較すると、信頼性が劣ると判断される。しかし、費用結果分析と費用最小化分析の研究は、文献中のデータをもとに ICER を算出することが可能である。ICER を文献中に記載すれば、Full economic evaluation に分類される費用効果分析 (Cost-effectiveness analysis) となり、信頼性が高いと判定されるようになる。しかし、これらの文献の著者らは ICER を算出しておらず、医療経済学で重視される研究デザインについて認識していない可能性が否定できない。今後は、施策の効果に加えて施策の導入費用を測定すること、およびその結果から ICER を算出することを研究者らに推奨する必要があると考えられた。なお、この 19 件の文献は、いずれも周術期の抗血栓薬または抗菌薬の投与方法の標準化は、既存の投与方法と比較し、効果が高く費用が安い、または効果は同等であるが費用が安いと評価された。

質調整生存年 (QALY: Quality Adjusted Life Years) 等を算出し、QALY 等を用いて ICER を算出すれば、費用対効果分析 (Cost-utility analysis) になる。これも Full economic evaluation の研究デザインであり、6 件の文献があった。しかし、いずれもモデルを用いてシミュレーションを行った文献であり、疫学的視点では信頼度の低い研究デザインに分類された。本研究の文献調査の対象には、疫学的視点から信頼度の高い研究デザインの費用対効果分析を行った文献がなかったが、患者の生死よりも QOL に関心が集まるような疾患 (皮膚疾患や精神疾患など) に対する治療法の費用対効果

を評価する文献では、費用対効果分析を用いた介入研究や観察研究が多いかもしれない。

本文献調査では、低侵襲手術に対する抗血栓薬や抗菌薬の投与方法の標準化の費用対効果を検証した文献が少なかった。低侵襲手術の件数は近年増加しており、今後はその周術期の抗血栓薬や抗菌薬の投与方法の標準化の費用対効果を検証する研究が求められていると考えられた。

E . 結論

本研究の結果は、周術期の投与方法の標準化の費用対効果が高いとした専門家調査の結果と矛盾しないものであった。しかし、疫学的視点と医療経済学的視点から研究デザインの信頼性が高いと判定された文献は極めて少なかった。今後は、施策の導入効果だけでなく、導入費用と費用対効果の測定と検証を研究者らに推奨することが必要と考えられた。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1 . 研究デザイン (医中誌 Web)

		医療経済学的視点による分類					合計	
		Full economic evaluation と定義している団体もある		Full economic evaluation				
		費用結果分 析 Cost- consequenc e analysis	費用最小化 分析 Cost- minimisation analysis	費用効果分 析 Cost- effectiveness analysis	費用効用分 析 Cost-utility analysis	費用便益分 析 Cost- benefit analysis		
疫学的 視 点 に よ る 分 類	1: 無作為化 比較試験	無作為化比較試験	0	0	0	0	0	0
	2: 非無作為 化比較試験	非無作為化比較 試験	0	0	0	0	0	0
	3: 対照群の ある観察研 究	前後比較研究	1	2	0	0	0	3
		症例対照研究	0	1	0	0	0	1
		コホート研究	0	0	0	0	0	0
その他	モデル分析・シ ミュレーション分析	0	0	1	0	0	1	
合計			1	3	1	0	0	5

表 2 . アウトカム (医中誌 Web)

	文献数	アウトカムのレベル			アウトカムの指標		
		1: 臨床ア ウトカム	2: 代替ア ウトカム	3: 安全と間接的 に 関 係 す る そ の 他 の 測 定 可 能 な ア ウ ト カ ム	1: 臨床アウトカム	2: 代替アウトカ ム	3: 安全と間接的 に 関 係 す る そ の 他 の 測 定 可 能 な ア ウ ト カ ム
抗血栓薬	1	1	0	0	静脈血栓塞栓症 に対する未治療 生存率		
抗菌薬	4	4	0	0	SSI 発生率、術後 感染率、合併症 発生率、術後発 熱発生率、MRSA 陽性患者数		

表 3 . 研究デザイン (PubMed)

		医療経済学的視点による分類					合計	
		Full economic evaluation と定義している団体もある		Full economic evaluation				
		費用結果分 析 Cost- consequenc e analysis	費用最小化 分析 Cost- minimisation analysis	費用効果分 析 Cost- effectiveness analysis	費用効用分 析 Cost-utility analysis	費用便益分 析 Cost- benefit analysis		
疫学的 視点による 分類	1:無作為化 比較試験	無作為化比較試験	4	0	2	0	0	6
	2:非無作為 化比較試験	非無作為化比較 試験	0	0	0	0	0	0
	3:対照群の ある観察研 究	前後比較研究	3	1	1	0	0	5
		症例対照研究	4	2	0	0	0	6
		コホート研究	1	0	0	0	0	1
その他	モデル分析・シ ミュレーション分析	1	0	2	4	0	7	
合計			13	3	5	4	0	25

表 4 . アウトカム (PubMed)

	文献数	アウトカムのレベル			アウトカムの指標		
		1:臨床ア ウトカム	2:代替ア ウトカム	3:安全と間接的 に関係するその 他の測定可能 なアウトカム	1:臨床アウトカム	2:代替アウトカ ム	3:安全と間接的 に関係するその 他の測定可能 なアウトカム
抗血栓薬	11	9	2	0	血栓塞栓症発生 率、血腫発生率、 出血、再血行再 建術の施行割合、 緊急バイパス 術・緊急 PCI 施行 割合、死亡 等	QALY、単位生 存年延長費用 (CPLYS: cost per life-year saved)、再入院 率	在院日数
抗菌薬	14	12	1	1	SSI 発生率、感染 症発生率、院内 死亡率 等	QALY	在院日数