Flomoxef と Cefmetazole の大腸癌術後感染発症阻止効果 における費用対効果分析

伊勢雄也*†¹, 本城和義†¹, 片山志郎†¹, 平野公晟†¹, 古川清憲†²

日本医科大学付属病院薬剤部†¹

日本医科大学第一外科学教室†²

Cost-Effective Analysis of Prophylactic Antibiotic Therapy between Flomoxef and Cefmetazole in Colorectal Cancer Surgery

Yuya Ise*†¹, Kazuyoshi Honjo†¹, Shirou Katayama†¹, Masaaki Hirano†¹ and Kiyonori Furukawa†²

Section of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital†¹

First Department of Surgery, Nippon Medical School Hospital†²

[Received June 13, 2001
Accepted October 14, 2001]

The present study was designed to examine the cost-effectiveness of Flomoxef (FMOX) and Cefmetazole (CMZ) in the prophylactic antibiotic therapy after colorectal cancer surgery. Fifty-eight patients (47 in the FMOX group and 11 in the CMZ group), who underwent surgery for colorectal cancer at the First Department of Surgery of our hospital, were investigated. There was no significant difference between the 2 groups regarding the mean treatment period, the prophylactic effect of infection, or in changes in the white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), and serum creatinine (Cr) during the treatment period. However, the mean cost of treatment was significantly higher in the FMOX group than in the CMZ group, thus suggesting that the prophylactic effect of CMZ may be more cost-effective. Further evaluations of pharmacotherapy based on cost effectiveness may thus become one of the important duties of hospital pharmacists in the future.

Keywords — Colorectal cancer, Prophylactic antibiotic therapy, Cost-effective analysis, Flomoxef, Cefmetazole

緒 言

大腸癌手術では、 10^{10-11} 個/g の常在菌を有する腸管を切除するため、他の消化管手術と比較して術野感染の発症率が高いことが報告されている¹⁾。そのため、当病院第一外科では、大腸癌術後感染症を予防する目的として、プロスペクティブな研究で得られた術野汚染菌の種類と薬剤感受性を参考に、Flomoxef (FMOX) と Cefmetazole (CMZ) を術後感染発症阻止薬として使用している^{1,2)}。しかしながら、実際の臨床現場においては、術後感染症

阻止薬として FMOX が選択されるケースが多い。その理由として、FMOX の方が CMZ と比較し大腸手術術後感染症の主要菌である嫌気性菌に対する感受性が高い^{1,2)} ためだと考えられる。だが、実際には直腸癌切除例において術後感染症の発症率は術後に FMOX を投与した群と CMZ を投与した群に有意な差が認められなかったという報告があり³⁾、更なる検討が必要であると考えられた。そこで本研究では、薬剤師の立場から大腸癌術後の FMOX と CMZ の感染発症阻止効果についてレトロスペクティブに検討を行った。

*†^{1,2} 東京都文京区千駄木 1-1-5 ; 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603 Japan

高齢化社会を迎えた現在、高騰する医療費が大きな社会問題となっている。これまで、医薬品の適正使用は主に「有効性」と「安全性」の面から議論されてきたが、今後は医療経済学的な観点から検討することも重要になってくるものと思われる。そこで本研究ではそれぞれの群を薬剤経済学的に分析し、これら2群における抗菌薬の費用対効果について検討したので報告する。

方 法

1. 対象および調査項目

当病院第一外科では、「大腸手術を行なう際、術後感染発症阻止薬（CMZ 1g または FMOX 1g）を加刀直後より投与し、手術時間が3時間を越える場合は追加投与する。手術終了後6時間以内に術後感染発症阻止薬を投与し、以後術後3日目まで1日2回 CMZ 1g または FMOX 1g を追加投与する」ことが定められている^{1,2)}。われわれは、平成12年1月から平成13年3月までに当病院第一外科において大腸癌手術を行った患者の中から58人を無作為に抽出し、FMOX を投与された群と CMZ を投与された群に分け、それぞれの群について、平均投与日数、感染発症阻止率、抗菌薬投与期間中の白血球（WBC）、C 反応性蛋白（CRP）および血清クレアチニン（Cr）の経時変化を比較検討した。術後感染症については、医師が患者の臨床所見および検査値から感染症の可能性ありと判断し、抗菌薬を治療薬に変更した患者を術後感染症有りとして評価した。また、それぞれの群の平均抗菌薬投与費用も算出し、費用対効果比（平均抗菌薬投与費用/抗菌薬感染発症阻止率）を比較検討した。なお、抗菌薬の薬剤費（FMOX：2002円、CMZ：793円）は平成12年4月版の保険薬事典収載の薬価基準を用いた。また、抗菌薬投与費用は、投与する際に生じる手技料や人件費を加算せず、抗菌薬の薬剤費のみの費用として算出した。

2. 統計解析

平均年齢、性別および術後感染発症阻止率については、 χ^2 検定を用いて両群を比較検討した。また、術後抗菌薬投与費用の比較には Student の t 検定を用いて検討した。さらに、抗菌薬投与期間中の WBC、CRP および Cr の経時変化については、二元配置分散分析を用いて検討した。いずれの比較も $P < 0.05$ を有意差ありとして評価した。

結 果

それぞれの群の症例数、平均年齢、性別を表1に、平均抗菌薬投与日数および術後感染発症阻止率を表2に示

表1. FMOX および CMZ 投与群の患者プロフィール

	症例数	平均年齢±SD	性別（男/女）
CMZ投与群	11	62.3±11.1	(6/5)
FMOX投与群	47	65.8±13.5	(24/23)

表2. FMOX および CMZ 投与群の平均術後投与日数および術後感染発症阻止率

	平均術後投与日数±SD	術後感染発症阻止率
CMZ投与群	4±0.0日	72.7% (8/11)
FMOX投与群	5.4±2.1日	85.1% (40/47)

す。FMOX 投与群の症例数は47名（男/女=24/23：平均年齢65.8±13.5歳）、平均術後抗菌薬投与日数は5.4±2.1日、術後感染発症阻止率は85.1%（40/47）であった。また、CMZ 投与群の症例数は11名（男/女=6/5：平均年齢62.3±11.1歳）、平均術後抗菌薬投与日数は4±0.0日、術後感染発症阻止率は72.7%（8/11）であった。両群間で年齢差および性差は認められなかった（ $P > 0.05$ ）。術後感染発症阻止率は FMOX 投与群の方が高かったが、両群間に有意な差は認められなかった（ $P > 0.05$ ）。

それぞれの群の抗菌薬投与期間中の WBC、CRP および Cr の経時変化を図1に示す。いづれの検査値の経時変化も両群間で有意な変化は認められなかった（WBC： $F_{(1,56)} = 1.66$ ； $P > 0.05$ ，CRP： $F_{(1,56)} = 0.37$ ； $P > 0.05$ ，Cr： $F_{(1,56)} = 0.03$ ； $P > 0.05$ ）。

それぞれの群の平均抗菌薬投与費用および費用対効果比を表3に示す。FMOX 投与群の平均投与費用は21042±6090円、CMZ 投与群の平均投与費用は6632±1783円であり、両群間で有意な差を認めた（ $P < 0.0001$ ）。また、費用対効果比は FMOX 投与群では24726、CMZ 投与群では9122であった。

考 察

術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価に際しては高血圧や虚血性心疾患、糖尿病などの患者の背景因子を考慮しなければならないと考えられている⁴⁾。しかしながら、直腸癌手術において、術後感染発症阻止薬を投与後の術後感染発症率は、合併症がある患者とない患者とでは有意な差を認めなかったとの報告³⁾があるため、本研究では患者の合併症に関しては考慮しないこととした。

本研究において、大腸癌術後感染発症阻止率は FMOX 投与群の方が高かったが、CMZ 投与群と比較して有意な差を認めなかった。また、抗菌薬投与期間中の WBC、CRP の経時変化も両群間で有意な差を認めな

図1. FMOX および CMZ 投与群の WBC, CRP および Cr の経時変化
各プロットは平均値±標準偏差で示した。

表3. FMOX および CMZ 投与群の一人あたりの平均投与費用および費用対効果比
平均投与費用は平均値±標準偏差で示した ($P < 0.0001$)

	一人あたりの平均投与費用	費用/効果比
CMZ投与群	6632±1783円	9122
FMOX投与群	21042±6090円	24726

$P < 0.0001$

かったことから、この2種類の薬剤の感染発症阻止効果は同等であると考えられた。この結果は、日本化学療法学会の報告と一致する³⁾。しかしながら、本研究では CMZ 投与群の症例数が少なく、また、術前の前処置(機械的および化学的処置)の影響も考慮しなかったことから、今後さらに症例数および検討項目を増やし、検討を

重ねていく予定である。また、Cr の経時変化も両群間で有意な差を認めず、いずれの薬剤も有意な上昇をきたさなかったことから、両薬剤ともに Cr を指標とした腎障害は認められなかったことが示唆された。また、本研究では、術後感染を引き起こした症例の治療薬(感染治療薬)投与日数および投与費用に関しては両群間に有意な差を認めず、経過はどちらの薬剤を投与された症例においてもおおむね良好であった。しかしながら、感染症で最も問題となる MRSA に FMOX 投与群では4例、CMZ 投与群では2例と高頻度に感染していた。青柳ら⁵⁾は、ラットにおける実験的検討において抗菌薬投与により主要腸内細菌2種(*Bacteroides*, *E.coli*)を減少させると MRSA が増加することを報告している。FMOX および CMZ いずれも上記腸内細菌に高感受性を示すため、MRSA 感染を阻止するためにも術後感染発症阻止薬は短期間投与が望ましいと考えられた。

FMOX 投与群と CMZ 投与群の平均投与費用を比較すると、FMOX 投与群の方が、有意にコストが高かった。この理由として、平均投与日数が FMOX 投与群のほうが多かったこと、および1グラム1バイアルあたりの薬価も FMOX (2002円)の方が CMZ (793円)と比較してより高価であることが挙げられる。また、費用対効果比は FMOX 投与群では24726、CMZ 投与群では9122であり、術後に CMZ を投与した方がより費用対効果が良いことが示唆された。

近年、医療費の高騰が大きな社会問題として認識されており、医療従事者は患者に対して「最良の医療」を「最小のコスト」で提供することが求められてきている。「最良の医療」かつ「最小のコスト」という一見相矛盾した課題を同時に評価するために、費用対効果分析は非常に有用なツールとなると思われる。アメリカでは、治療法を代替する際の薬剤選択に、また、類似医薬品の中から採用医薬品を決定する際にこの手法が用いられている⁶⁾。さらに、このように薬剤師が薬物療法を薬剤経済学的に評価し、医師に情報を提供することで、薬剤師と医師との連携の増加あるいは薬剤師に対する医師の認知度の向上につながるかもしれない。このように、薬物療法を薬剤経済学的に評価することは、今後病院薬剤師の重要な業務の一つになると思われる。

以上の結果より、大腸癌術後感染発症阻止効果は FMOX 投与群と CMZ 投与群とは有意な差を認めなかった。しかしながら、平均投与費用を比較すると、FMOX 投与群の方が、有意にコストが高く、費用対効果比は FMOX 投与群の方が CMZ 投与群と比較して高かったことから、術後に CMZ を投与した方がより費用対効果が良いことが示唆された。しかしながら、本研究

ではCMZ投与群の症例数が少なかったことから、今後さらに症例数および検討項目を増やし、検討を重ねていかなければならないと考える。

引用文献

- 1) 古川清憲, 恩田昌彦, 鈴木英之, 丸山弘, 秋谷行宏, 会田邦晴, 吉村和泰, 高橋秀明, 周術期における抗菌薬投与の実際—われわれはこう行っている—大腸手術, 外科治療, **82**, 548-551 (2000).
- 2) 古川清憲, 恩田昌彦, 鈴木英之, 丸山弘, 秋谷行宏, 会田邦晴, 吉村和泰, 高橋秀明, 大腸手術における予防的抗菌薬投与方法, 外科, **63**, 153-156 (2001).
- 3) 日本化学療法学会, 臨床評価法制定委員会, 術後感染予防委員会, 術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン (1997年版), 日本化学療法学会雑誌, **45**, 553-641 (1997).
- 4) 橋爪正, 梅原実, 板橋幸弘, 相沢俊二, 小堀宏康, 朝倉靖夫, 柴崎至, 子館昭示, 西澤諒一, 大腸癌待機手術における予防的抗菌薬の至適投与量, 外科, **63**, 157-162 (2001).
- 5) 青柳健, ラットを用いた大腸術後感染予防のための抗菌薬選択に関する実験的研究, 日本大腸肛門会雑誌, **48**, 979-991 (1995).
- 6) L.E. Basskin, “実践薬剤経済学—治療目標の設定と薬剤選択および費用—効果分析の方法”, 池田俊也, 坂巻弘之監訳, じほう, 東京, 2000.