〈原 著〉

ペニシリン耐性肺炎球菌感染による追加的医療資源：JANIS 全入院患者部門データを用いた推定

小原 仁^{1,2)}・齋藤 潤栄¹⁾・福田 治久³⁾

Increased Burden on Medical Resources of Penicillin-Resistant Streptococcus Pneumoniae Infections: Estimates Using JANIS Data

Hitoshi OBARA^{1,2)}, Jyunei SAITOU¹⁾ and Haruhisa FUKUDA³⁾

¹⁾Nanpūh Hospital, ²⁾Department of Medical Informatics Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University, ³⁾Department of Medical Informatics Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University

(2014 年 9 月 29 日 受付・2015 年 1 月 9 日 受理)

要 旨

耐性菌感染による重症化と治療期間の延伸は、追加的な医療資源量の増加をもたらす。これは逼迫する医療費の適正化に向けた施策の障害にもなっている。本研究では、Japan Nosocomial Infection Surveillance 全入院患者部門データ(以下、JANIS データ)において判定されているペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP)感染症例をもとに耐性菌感染による追加的医療資源量の推計を行った。解析対象となるデータは、調査協力を得られた 1 病院から直接収集した JANIS データと診断群分類包括評価(Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System)データを用いた。PRSP 感染者と非感染者の判定は JANIS データに基づいた。すべての対象症例を病名と術式行為が一致する層別に分類し、各層からプロペンシティスコアをもとに PRSP 感染有無に関するマッチングを行った。このマッチングされたペア差の平均値から追加的医療資源となる在院日数と入院医療費を推定した。

すべてのペアを対象にした PRSP 感染による在院日数の増加は 2.79 日であった。また年齢区分 5 歳未満では在院日数 2.08 日、入院医療費 110,634 円の増加が認められた。本研究では、PRSP 感染によって生じる追加的医療資源量を推計した。この耐性菌感染によって在院日数の増大と 5 歳未満においては在院日数と入院医療費の増大が明らかとなった。本研究結果は、感染制御に関する費用対効果を踏まえた技術評価の側面を支える基礎資料として、広く貢献できるものと考え、耐性菌感染の抑制に向けた包括的な感染制御の発展が期待される。

Key words : ペニシリン耐性肺炎球菌感染、プロペンシティスコア・マッチング、疾病費用、入院医療費、在院日数

はじめに

肺炎球菌はもっとも身近に遭遇する病原細菌のひとつである。市中肺炎の起炎菌のひとつでもあり、高齢化に伴い入院を要する肺炎治療も増加傾向にある。また小児領域においても日常診療で遭遇する機会が多く、中耳炎

や肺炎などの感染症から髄膜炎、敗血症といった重篤な疾患まで臨床像の幅が広い重要な細菌として知られている。この肺炎球菌に対しては、 β -ラクタム系薬剤の抗菌薬が標準薬として推奨されているが、この β -ラクタム系抗菌薬に耐性をもつ、ペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP)による感染症例が問題となっている¹⁻⁴⁾。PRSP 感染の多くは重症化と治療期間の延伸が問題であり、抗菌薬の移

¹⁾公益社団法人鹿児島共済会南風病院医療情報部, ²⁾九州大学大学院医学系学府医療経営・管理学専攻, ³⁾九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座医療経営学分野

行不良な部位である髄膜炎や中耳炎、副鼻腔炎の重症化と不適切な抗菌薬の選択や治療の遅れが治療期間の延伸をもたらしていると考えられる⁵⁻⁷⁾。こうした新たな感染の発生や治療難渋ケースは、追加的な医療資源量の増加に直結し、逼迫する医療費の適正化の流れを阻害する要因にもなっている。

PRSPをはじめとする耐性菌感染症の制御に向けて、効果的な感染対策や適切な抗菌薬療法、ワクチンによる感染症予防などを必要とする報告がある^{7,8)}。こうした報告は、国民的理解や政策的な環境整備が十分でないことを反映している。国民的理解や政策的な環境整備に向けて、社会的な不利益を費用面からも示していく必要がある。しかし、PRSP感染による追加的な医療資源量の推計については、わが国の診療報酬制度に準じた先行研究は確認できず、エビデンスの検証に用いる情報が不足している現状である。耐性菌感染による追加的な医療資源量を明らかにすることは、耐性菌感染症の制御にかかる施策の効果検証や国民的理解に向けた社会的損失のエビデンスを提示することを可能とする。

本研究の目的は、感染制御に関する技術評価の基礎資料として、耐性菌感染によって生じる追加的な医療資源量を明らかにすることである。

方 法

1. 対象

本研究は、厚生労働省医政局が医療機関から収集している Japan Nosocomial Infection Surveillance の全入院患者部門(以下、JANIS データ)と厚生労働省保険局が診断群分類(Diagnosis Procedure Combination: DPC)導入の影響評価に係る調査として診断群分類別包括評価[DPC/Per-Diem Payment System (PDPS)]適用医療機関から収集しているデータ(以下、DPC データ)の2種のデータを調査協力1病院から直接収集した。JANIS データは全入院患者を対象とし、主要な薬剤耐性菌による感染症患者の発生率を把握するためのデータである。JANIS 全入院患者部門では、2007年の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S17に準拠した薬剤耐性判定がなされ、薬剤耐性菌検出者から感染症状が認められた患者を薬剤耐性菌感染者として判定している⁹⁾。そのため本研究では、JANIS 全入院患者部門の定義に基づいて、PRSP感染を定義した。一方、DPC データは全入院患者を対象とし、患者属性、病名、実施された医療行為、入院日数、入院医療費に関するデータが含まれている。両データともにユニークな患者IDが付与されているため、調査協力病院が保有する患者ID対応表を用いて、両データを突合した。

PRSP感染者数が100例以上を認めたA病院を本研究の解析対象病院に定めた。A病院は地域医療支援病

院に指定される許可病床700床以上を有する地域の中核病院である。

解析対象症例は、A病院を2009年4月1日～2011年12月31日の間に退院し、DPCデータと突合可能であった41,184症例である。このうち、JANISデータに登録されたPRSP感染者数は61例であった。

2. 研究デザイン

本研究は、収集可能であった解析データの特性と制約に鑑み、プロペンシティスコア・マッチングを用いた後ろ向きコホート研究をデザインした。

プロペンシティスコア・マッチングは、曝露群と対照群の2群に割り当てられる確率の予測スコアをもとに、交絡因子を均等化するマッチング手法である¹⁰⁾。この予測スコアが近似する曝露と対照をマッチングさせることによって、予測スコアの算出に用いた共変量の無作為化を期待できる割り付け手法となっている。

3. マッチングの設定

PRSP感染による追加的な医療資源の推計を行うにあたって、マッチングによる交絡因子の調整を行った。PRSP感染の有無によって、感染者と非感染者を区分した。

マッチングは、まず全ての解析対象症例を病名と術式で層化し、その層ごとに感染者と非感染者のマッチングを行った。病名と術式の層化は、PRSP感染のあった感染者群の患者特性をもとに、主病名と入院契機となった病名、入院期間中の主たる術式行為がすべて一致する各層に分類した。病名と術式の情報はDPCデータに登録された情報をもとに分類した。病名は国際疾病分類第10版(ICD10)に準じて登録された疾病分類番号の上位3桁を用い、術式は保険診療報酬上の点数表コード(Kコード)をもとに病名と術式が一致する層別分類を行った。その各層のなかからPRSP感染者に対応する非感染者を1対1のマッチング比率で選択した。非感染者の選択は、プロペンシティスコアを用いて行い、プロペンシティスコアの算出については、PRSP感染の予測確率を示すロジスティック回帰モデル式からスコアを求めた。また、プロペンシティスコアによる非感染者とのマッチングは、プロペンシティスコアの各推計値をロジット変換した標準偏差に0.25を乗じた値(caliper)を用いて行い、caliperの範囲内でもっともスコアの近似する感染者と非感染者をマッチングさせた¹¹⁾。

4. ロジスティック回帰モデルによるプロペンシティスコアの推計

PRSP感染の有無によるプロペンシティスコアを算出するためにロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析の従属変数はPRSP感染の有無とし、共変量には次の説明変数を用いて回帰モデルを構築した。強制投入した変数には、性別と患者属性の重症度補

正を目的としたチャールソン併存疾患指数区分(2 値変数)を選定した。チャールソン併存疾患指数区分は、DPC データに登録されている入院時の併存疾患情報をもとにチャールソン併存疾患指数に該当する併存疾患情報を 2 値変数化した。説明変数については、単変量解析において 5%水準で統計的有意差を認めた変数を選択した。年齢については、小児と高齢者を区分する 5 歳未満、5 歳以上 65 歳未満、65 歳以上とする変数(3 値変数)が選択され、入院経路情報では救急車搬送による入院区分(2 値変数)の該当を示す変数が選択された。なお、このロジスティック回帰モデルの適合度評価は、Hosmer-Lemeshow 検定を行い、モデルの予測能については c-index を用いて評価した。

5. PRSP 感染による追加的医療資源量の推計

追加的医療資源量の推計は、PRSP 感染の有無でマッチングされた 2 群の医療資源量の差から求めた。医療資源量は入院診療に要した在院日数と医療費とし、推計は標準化効果量をもとに交絡因子のバランスを確認した各ペアの医療資源量の差から求めた。マッチングされた各ペアにおける医療資源量の差から平均値と 95%信頼区間を算出し、在院日数と入院医療費の追加的医療資源量を推計した。また追加的医療資源量は、小児などの年齢による診療報酬加算項目の影響を確認するために 5 歳未満、5 歳以上 65 歳未満、65 歳以上に設定した年齢区分ごとに推計した。追加的医療資源の増加量は、推計値の 95%信頼区間の範囲をもって妥当性を評価した。

すべての解析にかかる統計的有意水準は 5%とし、統計解析ソフトは Stata v13 を用いた。なお、本研究は医療経済研究機構における倫理審査委員会の承認(承認番号: 23-003)を受けて実施するものである。

結 果

1. 解析対象の概要

本研究における解析対象症例 41,184 例の概要を表 1 に示す。このうち、JANIS データに登録された PRSP 感染者は 61 例、非感染者は 41,123 例であった。PRSP 感染における年齢区分の構成比率は 5 歳未満 44.3%、5 歳以上 64 歳以下 29.5%、65 歳以上 26.2%となっていた。一方、非感染における年齢区分の構成比率は 5 歳未満 8.5%、5 歳以上 64 歳以下 40.5%、65 歳以上 51.02%となっており、感染群における 5 歳未満の構成比率が高い結果であった。

2. プロペンシティスコアの算出

PRSP 感染におけるプロペンシティスコアの算出を目的にロジスティック回帰分析を行った。その回帰分析の結果を表 2 に示す。小児の年齢区分となる 5 歳未満(2 値変数)、患者重症度の補正を目的としたチャールソン併存疾患指数区分(2 値変数)、救急車搬送による入院

表 1 解析対象症例の患者特性

	PRSP 感染 n=61 (%)		PRSP 非感染 n=41123 (%)	
年齢区分				
5 歳未満	27	44.3%	3,485	8.5%
5 歳以上 65 歳未満	18	29.5%	16,652	40.5%
65 歳以上	16	26.2%	20,986	51.0%
性別: 男性	33	54.1%	20,987	51.0%
チャールソン併存疾患指数区分: あり	27	44.3%	16,824	40.9%
救急車搬送による入院: あり	13	21.3%	3,823	9.3%

※PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

表 2 ペニシリン耐性肺炎球菌感染における関連因子の推定 (n=41184)

	オッズ比	95%信頼区間	p Value
年齢区分			
5 歳未満	9.85	5.23-18.55	<0.001
5 歳以上 65 歳未満	ref		
65 歳以上	0.51	0.26-1.03	0.059
性別: 男性	0.96	0.58-1.06	0.885
チャールソン併存疾患指数区分: あり	2.54	1.42-4.56	0.002
救急車搬送による入院: あり	3.35	1.79-6.27	<0.001

(2 値変数)において、有意水準 5%で統計学的に有意な関連性を認めた。有意差を認めた共変量のオッズ比(95%信頼区間)は、年齢区分 5 歳未満 9.85(5.23-18.55)、チャールソン併存疾患区分あり 2.54(1.42-4.56)、救急車搬送による入院あり 3.35(1.79-6.27)であった。また、ロジスティック回帰モデルの適合度を評価する Hosmer-Lemeshow 検定におけるカイ二乗値の有意確率は $p=0.096$ であり、このモデル式の予測能を示す c-index は 0.807 であった。

3. 病名と術式行為による層別分類とプロペンシティスコアによるマッチング

マッチングを行うにあたって、まず全ての解析対象症例を病名と術式行為の一致する層ごとに分類を行った。PRSP 感染者をもとに主病名と入院契機病名、主たる術式行為の患者属性が一致する層が形成された。病名と術式行為による層別分類の結果を表 3 に示す。感染者群と非感染者群の両群に解析対象症例が含まれている層の区分は 36 種類であった。この 36 種類に区分された層のうち、PRSP 感染者数は 55 例、非感染者は 5,709 例であった。

次に、病名と術式行為の一致する各層からプロペンシティスコアをもとに 1 対 1 マッチングを行った。プロペンシティスコア・マッチングの結果を表 4 に示す。1

表3 主病名および入院契機病名、主たる術式行為による層別分類の結果

区分	ICD 10	主病名	ICD 10	入院契機病名	主たる術式行為	PRSP 感染 (n=55)	PRSP 非感染 (n=5709)
1	A 40	レンサ球菌敗血症	A 40	レンサ球菌敗血症	—	2	7
2	A 41	その他の敗血症	A 41	その他の敗血症	—	1	97
3	A 49	部位不明の細菌感染症	A 49	部位不明の細菌感染症	—	1	30
4	C 16	胃の悪性新生物	C 16	胃の悪性腫瘍	胃切除術	1	83
5	C 24	その他および部位不明の胆道の悪性新生物	C 24	その他および部位不明の胆道の悪性腫瘍	—	1	159
6	C 34	気管支および肺の悪性新生物	C 34	気管支および肺の悪性新生物	—	1	1064
7	C 56	卵巣の悪性新生物	C 56	卵巣の悪性新生物	—	1	129
8	D 61	その他の無形成性貧血	D 61	その他の無形成性貧血	—	1	327
9	E 87	その他の体液、電解質および酸塩基平衡障害	E 87	その他の体液、電解質および酸塩基平衡障害	—	1	67
10	G 40	てんかん	G 40	てんかん	—	1	114
11	G 93	脳のその他の障害	G 93	脳のその他の障害	—	1	39
12	G 93	脳のその他の障害	I 46	心停止	胃瘻造設術	1	1
13	H 66	化膿性および詳細不明の中耳炎	H 66	化膿性および詳細不明の中耳炎	鼓膜切開術	2	9
14	H 66	化膿性および詳細不明の中耳炎	H 66	化膿性および詳細不明の中耳炎	鼓膜チューブ挿入術	1	3
15	H 66	化膿性および詳細不明の中耳炎	H 66	化膿性および詳細不明の中耳炎	—	1	50
16	I 63	脳梗塞	I 63	脳梗塞	—	1	467
17	J 00	急性鼻咽頭炎	J 00	急性鼻咽頭炎	—	1	23
18	J 02	急性咽頭炎	J 02	急性咽頭炎	—	1	106
19	J 06	多部位および部位不明の急性上気道感染症	J 06	多部位および部位不明の急性上気道感染症	—	1	91
20	J 11	インフルエンザ、インフルエンザウイルスが分離をとめないもの	J 11	インフルエンザ、インフルエンザウイルスが分離をとめないもの	—	1	55
21	J 13	肺炎レンサ球菌による肺炎	J 13	肺炎レンサ球菌による肺炎	—	5	31
22	J 15	細菌性肺炎、他に分類されないもの	J 15	細菌性肺炎、他に分類されないもの	—	1	252
23	J 18	肺炎、病原体不詳	J 18	肺炎、病原体不詳	—	7	376
24	J 20	急性気管支炎	J 20	急性気管支炎	—	5	381
25	J 32	慢性鼻腔炎	J 32	慢性鼻腔炎	汎副鼻腔根本手術	1	60
26	J 45	喘息	J 45	喘息	—	1	1
27	J 45	喘息	J 45	喘息	鼓膜切開術	2	232
28	J 46	喘息発作重積状態	J 46	喘息発作重積状態	—	1	190
29	J 84	その他の間質性肺疾患	J 84	その他の間質性肺疾患	—	1	101
30	J 96	呼吸不全、他に分類されないもの	J 96	呼吸不全、他に分類されないもの	—	2	120
31	K 56	麻痺性イレウスおよび腸閉塞、ヘルニアをとめないもの	K 56	麻痺性イレウスおよび腸閉塞、ヘルニアをとめないもの	—	1	350
32	M 06	その他の関節リウマチ	M 06	その他の関節リウマチ	—	1	299
33	M 30	結節性多発動脈炎および関連病態	L 04	急性リンパ節炎	—	1	4
34	N 39	尿路系その他の障害	N 39	尿路系その他の障害	—	1	97
35	R 56	けいれん、他に分類されないもの	R 56	けいれん、他に分類されないもの	—	2	81
36	S 72	大腿骨骨折	S 72	大腿骨骨折	骨折観血的手術	1	213

※PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

対1のプロペンシティスコア・マッチングにより52のペアが選択された。マッチング後における交絡因子のバランス確認は標準化効果量をもとに評価した。共変量とした全ての交絡因子の標準化効果量は10%を下回っており、交絡因子のバランスがとれていることを確認した。

4. PRSP 感染による追加的医療資源量の推計結果

交絡因子の調整された症例と対照における各ペアの各医療資源量の差から追加的医療資源量を推計した。PRSP 感染による追加的医療資源量の推計結果を表5に示す。すべてのペアを対象とした全体の追加的医療資源量の推計結果(95%信頼区間)は、在院日数 2.79 日(0.04-5.54 日)、入院医療費 102,839 円(-15,061-

表4 プロペンシティスコア・マッチングの結果

	マッチング前		標準化 効果量	マッチング後		標準化 効果量
	PRSP 感染 n=55	PRSP 非感染 n=5709		PRSP 感染 n=52	PRSP 非感染 n=52	
年齢区分						
5歳未満	49.1%	22.6%	57.5%	50.0%	51.9%	3.8%
5歳以上65歳未満	27.3%	29.1%	4.2%	26.9%	25.0%	4.4%
65歳以上	23.6%	48.3%	53.1%	23.1%	23.1%	0.0%
性別：男性	56.4%	52.4%	7.9%	55.8%	59.6%	7.8%
チャールソン併存疾患指数区分：あり	45.5%	45.3%	0.2%	44.2%	42.3%	3.9%
救急車搬送による入院：あり	18.2%	14.1%	11.0%	15.4%	13.5%	5.5%

※PRSP：penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

表5 ペニシリン耐性肺炎球菌感染による追加的医療資源量の推計結果

		在院日数(日)		入院医療費(円)	
		推計値	95%信頼区間	推計値	95%信頼区間
全体	(n=52)	2.79	0.04-5.54	102,839	-15,061-220,740
年齢区分別					
5歳未満	(n=26)	2.08	0.70-3.45	110,634	38,720-182,548
5歳以上65歳未満	(n=13)	4.31	-1.58-10.19	97,193	-277,181-471,567
65歳以上	(n=12)	2.42	-8.92-13.75	94,492	-276,221-465,206

図1 ペニシリン耐性肺炎球菌感染による追加的医療資源量の推計値(95%信頼区間)

220,740 円)であった。年齢区分別では、5歳未満の在院日数 2.08 日(0.70-3.45 日)、入院医療費 110,634 円(38,720-182,548 円)、5歳以上 65歳未満の在院日数 4.31 日(-1.58-10.19 日)、入院医療費 97,193 円(-277,181-471,567 円)、65歳以上の在院日数 2.42 日(-8.92-13.75 日)、入院医療費 94,492 円(-276,221-465,206 円)であった。なお、マッチングの際に異なる年齢区分の組み合わせとなった 1 ペアについては、年

齢区分によるペア差を求められないため、推計値の計算から除外した。

追加的医療資源における増加量の評価結果を図 1 に示す。PRSP 感染による追加的医療資源量の各推計値において、推計値の 95%信頼区間が増加域の範囲内にあった区分は、すべてのペアを対象とした全体の在院日数、年齢区分 5歳未満の在院日数と入院医療費であった。これらの医療資源において、PRSP 感染による追加的な

医療資源量の増加を認めた。

考 察

本研究は、PRSP 感染によって、追加的に発生する在院日数と入院医療費を推計した。解析の結果、PRSP 感染による在院日数の延長は 2.79 日と推計された。また年齢区分 5 歳未満においては、在院日数 2.08 日の延長、入院医療費 110,634 円の増加を認めた。PRSP 感染を対象に、日本の診療報酬制度に準じた追加的医療資源量の推計は本稿が初めての報告である。

本解析では、すべての解析対象症例を主病名と入院契機病名、術式行為が一致する各層に分別し、その層からプロペンシティスコアをもとにマッチングを行った。追加的医療資源量の推計は、病名と術式行為、およびプロペンシティスコアで交絡因子を調整した各ペア差の平均値から求めた。プロペンシティスコアを用いた追加的医療費の推計は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) 感染を対象に報告されており¹²⁻¹⁴⁾、交絡因子を調整する解析手法として近年注目されている。我が国における耐性菌感染の追加的な医療資源量を算出した研究では、MRSA を対象に報告されているが^{15,16)}、これらはマッチングのされていない MRSA 感染症例群の平均から非感染症例群の平均を差し引くことで、耐性菌感染による増加分の医療資源量を算出している。この手法による推計値の算出は簡便さという利点を有するものの、年齢や性別、疾患などの交絡因子が調整されていないため、多くの医療資源量を有するような感染リスクの高い症例、もしくはリスクの低い症例がどちらかの群に偏る可能性がある。そうした場合、耐性菌感染の有無による医療資源量の推計を過剰に見積もる危険性が高い。また、諸外国では年齢や性別などの変数を用いたマッチングによる研究も報告されているが¹⁷⁻¹⁹⁾、変数マッチング法においても問題が残る。変数マッチングの最大の問題は、マッチングさせる変数が制限されてしまうところにある。マッチング変数を増やした場合、マッチングさせた変数の交絡因子を調整することは可能だが、すべての変数が一致する曝露群と対照群のペアを形成できないことが多い。そのため、限られた変数だけでマッチングさせることとなり、そうした場合、本来の目的である交絡因子の調整が制限されてしまうことになる。プロペンシティスコア・マッチングは、この欠点を補うことができる。複数の共変量をプロペンシティスコアという 1 変数に集約し、このスコアをもとにマッチングさせることで、共変量に使用した交絡因子の調整を可能とするからである。本解析ではさらに、病名と術式行為の層ごとにプロペンシティスコア・マッチングを行い、交絡因子の制御に向けたマッチングの精度向上を目指した。このマッ

ングされたペアの差をとることで、感染者群と非感染者群の患者重症度の違いを調整した感染有無のみの違いによる追加的医療資源量を推計している点が本研究の統計解析上の特徴である。

プロペンシティスコアの算出を目的に実施したロジスティック回帰分析では、従属変数とした PRSP 感染の有無に対し、年齢区分 5 歳未満、チャールソン併存疾患指数区分、救急車による入院の 3 変数について、5% 水準で統計的有意差を認めた。年齢区分 5 歳未満については、5 歳未満の乳幼児と 65 歳以上の高齢者における PRSP 感染のリスクを高いと報告^{20,21)}する内容と整合的な結果を得られた。しかし年齢区分 65 歳以上の高齢者については、統計的な有意差は確認できなかった。これは登録された PRSP 感染の症例数が年齢区分 5 歳未満 27 例であったのに対し、年齢区分 65 歳以上の症例は 16 例と少なかったことが影響していると考えられた。チャールソン併存疾患指数区分については、チャールソン併存疾患指数に該当する併存疾患を有している場合のオッズ比は有意に高く、また免疫機能が低下していると考えられた救急車搬送による入院患者についても同じく有意に高いオッズ比の結果が得られた。これらの共変量を用いて構築した回帰モデル式の適合度と予測能は、Hosmer-Lemeshow 検定によるカイ二乗値の有意確率 $p = 0.096$ 、c-index が 0.807 であったことから、この回帰モデル式をもとにプロペンシティスコアの算出を行った。

病名と術式行為からなる層別分類の結果は、肺炎や急性気管支炎を中心に 36 種類の区分からなる層が形成された。これは PRSP 感染による疾患傾向を反映していると考えられた^{2,6)}。この層からプロペンシティスコアをもとに 1 対 1 の比率でマッチングを行い、追加的に発生した医療資源量を推計した。すべてのペアを対象とした追加的医療資源となる在院日数の推計では、2.79 日の延長が認められた。諸外国において、PRSP 感染による在院日数の延長を明らかにした研究は、我々の知る限り報告されていない。一方、他の多剤耐性菌である MRSA^{13,14,22-26)} や多剤耐性緑膿菌感染²⁷⁻²⁹⁾を対象にした研究は数多く報告されている。これらの報告は総じて、耐性菌感染による在院日数の延長を認めており、本研究結果と整合的である。しかし、その理由については十分に解明されていない。Shorr らは、MRSA 感染者を対象に、治療開始時に抗菌薬治療が適切に実施された群と不適切に実施された群の間で在院日数を比較した結果、適切治療群の在院日数は 2.2 日短いことを報告している³⁰⁾。また、Lodise は、治療開始遅延の最大の要因として MRSA 感染(オッズ比: 8.3)を報告している³¹⁾。本研究では PRSP 感染を対象にしており、また、抗菌薬治療の適切性について検討していないものの、耐性菌感染に対する適切な抗菌薬治療の遅れが PRSP 感染群

において在院日数が延長した要因の1つとして推測される。耐性菌感染によって在院日数が延長する理由については、今後の研究課題である。一方、入院医療費の増分は102,839円(95%信頼区間: -15,061-220,740円)と推計され、その推計値における95%信頼区間の下限値は入院医療費の増加を意味する正の値となっていなかった。わが国の診療報酬制度では、入院基本料やDPC/PDPSをはじめ多くの診療行為は1日あたりの診療報酬が設定されている。そのため、在院日数の延長は入院医療費の増加に直結する診療報酬構造となっている。しかし入院医療費において統計学的有意差が確認されなかった理由は、 β エラーにより真の差を検出できなかった可能性がある。本研究ではデータ収集の制約上の理由から十分な標本数を確保することが困難であったが、JANIS データベースの解析対象施設を拡大することで、今回検出できなかった PRSP 感染による追加的入院医療費の推計が可能であると考えられた。

サブグループ解析では、5歳未満の年齢区分における在院日数では2.08日の延長と入院医療費では110,634円の増加を認めた。PRSPによる感染リスクの高い5歳未満においては、耐性菌感染による追加的な医療資源量の増加が明らかとなった。一方、5歳未満(26ペア)以外とした5歳以上65歳未満(13ペア)、65歳以上(12ペア)の年齢区分については、追加的医療資源量の統計的な有意差を確認できなかった。これらについても必要標本数の未達による β エラーの可能性があり、十分な標本数を確保することで年齢区分5歳未満と同様に追加的医療資源量の推計が可能であると考えられた。

本研究の結果を解釈するにあたり、留意する事項がある。第1に、本研究はJANIS全入院患者部門におけるPRSP感染の定義を使用していることである。米国CLSIは、2008年に髄膜炎以外の肺炎球菌の静注ペニシリンGに対する新たなブレイクポイントを制定している。一方、JANIS全入院患者部門では2007年のCLSI(M100-S17)に準拠して薬剤耐性判定がなされている。そのため、本研究において定義したPRSP感染者の中には、ペニシリン感受性肺炎球菌(*penicillin-sensitive Streptococcus pneumoniae*)感染者が含まれていると考えられる。MRSAを対象にした研究では、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*)感染者はMRSA感染者よりも医療資源投入量が少ないことが明らかになっていることから^{13,14,22,25)}、本研究において推計したPRSP感染による追加的医療費は過少推計されていることに留意する必要がある。第2に、本研究は1施設のみから収集したデータを使用しているため、本研究の推計結果を他施設に一般化することはできない。医療資源投入量は、解析対象施設に特有の診療プロセスや地域の医療環境を反映すると考えられ

るためである。本研究はJANISデータとDPCデータを活用することで、耐性菌感染による追加的医療費を推計できることを確認した。今後は、本研究と同様のデータを用いて、他施設からの報告がなされることを期待したい。こうした報告の蓄積が、耐性菌感染による追加的医療費の一般化に大きく貢献すると考えられる。第3に、本研究では急性期病院における医療資源のみを評価対象に定めている。PRSP感染による追加的医療資源を精緻に明らかにするためには、急性期病院退院後に外来受診する医療機関における医療資源投入量をも考慮することも検討する場面が生じ得る。こうした医療資源を把握するためには、地域連携の枠組みの中での情報交換が必要になると考えられる。

以上のような限界点を有するものの、本研究はPRSP感染による追加的医療資源量の推計を行ったことで、感染制御にかかる対策の費用対効果を実施する際の基礎データを提示できるという点と、耐性菌感染による追加的医療資源量の推計方法を提示したという2点において、価値ある研究であると考えられる。PRSP感染の制御については、肺炎球菌ワクチンの接種が積極的に勧められている。小児を対象としたものでは7価および13価の肺炎球菌結合型ワクチンがあり、主に高齢者を対象としたものでは23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチンが推奨されている^{32,33)}。しかしながら、当然すべての起炎菌の莢膜型をカバーすることはできないため、今後も引き続き、新たなワクチンや耐性菌感染における抗菌薬の開発、耐性菌感染の制御にかかる取り組みが求められる。その際、費用対効果による技術評価の側面を支える研究成果として、本研究は広く貢献できるものと考えられる。耐性菌感染はすべての関係者にとって、歓迎されるものではない。不必要な社会的損失の軽減に向けて、耐性菌感染の抑制に向けた包括的な感染制御の発展が期待される。

結 論

本研究は、JANIS全入院患者部門の定義に基づき、PRSP感染による追加的医療資源量を推計した。在院日数については、2.79日の延長、年齢区分5歳未満においては、在院日数2.08日の延長、入院医療費110,634円の増加が明らかとなった。PRSP感染による追加的医療資源量の増加が明らかになったことで、医療費適正化に向けた政策面からも耐性菌感染は社会的負担の増大を誘発する事象と考えられた。こうした追加的医療資源量の可視化は、感染制御にかかる取り組みの適正評価につながることを期待される。

本研究は、平成25年～28年度学術振興会科学研究費助成事業「病院感染のパフォーマンス指標の開発と医療技術評価への応用」(課題番号: 25713029)の助成を受

けて実施したものである。

謝 辞：本研究を実施するにあたり，JANIS データと DPC データをご提供いただいた調査協力病院の担当者の方々から多大なご協力をいただいた。記して御礼申し上げる。なお，本稿に残る全ての誤りは筆者に帰するものである。

利益相反について：利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス事業「検査部門」2013 年年報。http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2013/3/1/ken_Open_Report_201300.pdf：平成 26 年 12 月 1 日現在
- 2) 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス事業「全入院患者部門」2013 年年報。http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2013/3/2/zen_Open_Report_201300.pdf：平成 26 年 12 月 1 日現在
- 3) 坂田 宏：ペニシリン耐性肺炎球菌。小児臨 2009; 62(11): 2335-42.
- 4) 新庄正宜, 岩田 敏, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 砂川慶介：本邦における小児細菌性髄膜炎の動向(2009～2010)。感染症誌 2012; 86(5): 582-91.
- 5) Reynolds CA, Finkelstein JA, Ray GT, Moore MR, Huang SS: Attributable healthcare utilization and cost of pneumonia due to drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a cost analysis. Antimicrob Resist Infect Control 2014; 3: 16.
- 6) Huang SS, Johnson KM, Ray GT, Wroe P, Lieu TA, Moore MR, *et al.*: Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States. Vaccine 2011; 29: 3398-412.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf: accessed December 1, 2014.
- 8) Public Health England: English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance (ESPAUR) Report 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/362374/ESPAUR_Report_2014_3_.pdf: accessed December 1, 2014.
- 9) 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス事業「全入院患者部門」。http://www.nih-janis.jp/section/zen.html：平成 26 年 12 月 1 日現在
- 10) Rosenbaum PR, Rubin DB: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983; 70: 41-55.
- 11) Austin PC: Optimal caliper widths for propensity-matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. Pharm Stat 2011; 10: 150-61.
- 12) Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, Griffiths RI, Anstrom KJ, Kaye KS, *et al.*: Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 175-83.
- 13) Ben-David D, Novikov I, Mermel LA: Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood-

stream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30: 453-60.

- 14) Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS: Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. Infection 2011; 39: 141-7.
- 15) 小林寛伊, 菅原えりさ, 吉田理香, 遠藤博久, 中田論, 佐々木昌茂：MRSA 病院感染および病院感染対策によって生ずる医療費の増加。環境感染誌 2013; 28(5): 301-2.
- 16) 小林寛伊, 黒須一見：2010 年度の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 病院感染症サーベイランス。環境感染誌 2012; 27(3): 234-5.
- 17) Abramson MA, Sexton DJ: Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 408-11.
- 18) Resch A, Wilke M, Fink C: The cost of resistance: incremental cost of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in German hospitals. Eur J Health Econ 2009; 10: 287-97.
- 19) Ott E, Bange FC, Reichardt C, Graf K, Eckstein M, Schwab F, *et al.*: Costs of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 2010; 76: 300-3.
- 20) 国立感染症研究所：ペニシリン耐性肺炎球菌感染症 2006～2012 年 7 月。http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/496-disease-based/ha/prsp.html：2014 年 9 月 9 日現在
- 21) 富山道夫：成人急性鼻副鼻腔炎における薬剤耐性菌検出の背景因子に関する検討。日耳鼻会報 2014; 117(2): 128-34.
- 22) Anderson DJ, Kaye KS, Chen LF, Schmader KE, Choi Y, Sloane R, *et al.*: Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study. PLoS One 2009; 4: e8305.
- 23) Barnett AG, Beyersmann J, Allignol A, Rosenthal VD, Graves N, Wolkewitz M: The time-dependent bias and its effect on extra length of stay due to nosocomial infection. Value Health 2011; 14: 381-6.
- 24) De Angelis G, Allignol A, Murthy A, Wolkewitz M, Beyersmann J, Safran E, *et al.*: Multistate modelling to estimate the excess length of stay associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation and infection in surgical patients. J Hosp Infect 2011; 78(2): 86-91.
- 25) Filice GA, Nyman JA, Lexau C, Lees CH, Bockstedt LA, Como-Sabetti K, *et al.*: Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 365-73.
- 26) Macedo-Viñas M, De Angelis G, Rohner P, Safran E, Stewardson A, Fankhauser C, *et al.*: Burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at a Swiss University hospital: excess length of stay and costs. J Hosp Infect 2013; 84: 132-7.
- 27) Bou R, Lorente L, Aguilar A, Perpiñán J, Ramos P, Peris M, *et al.*: Hospital economic impact of an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Hosp Infect 2009; 71: 138-42.
- 28) Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, *et al.*: Imipenem resistance in

- Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 47-53.
- 29) Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, *et al.*: Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. BMC Health Serv Res 2012; 12: 122.
- 30) Shorr AF, Micek ST, Kollef MH: Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. Crit Care Med 2008; 36: 2335-40.
- 31) Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ: Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2003; 36(11): 1418-23.
- 32) 厚生労働省：小児用肺炎球菌ワクチンについて。
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou28/qa_haienkyuukin.html：2014年9月9日現在
- 33) 一般社団法人 日本ワクチン産業協会：肺炎球菌感染症。
http://www.wakutin.or.jp/medical/pdf/qa-2014.pdf#page=164
- 〔連絡先：〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座医療経営学分野 福田治久
E-mail: h_fukuda@hcam.med.kyushu-u.ac.jp〕

Increased Burden on Medical Resources of Penicillin-Resistant Streptococcus Pneumoniae Infections: Estimates Using JANIS Data

Hitoshi OBARA^{1,2)}, Jyunei SAITOU¹⁾ and Haruhisa FUKUDA³⁾

¹⁾Nanpuh Hospital, ²⁾Department of Medical Informatics Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University, ³⁾Department of Medical Informatics Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University

Abstract

Drug-resistant bacterial infections in patients can aggravate disease conditions and prolong treatment durations, resulting in increased use of medical resources, and hinder measures aimed at moderating already strained health care costs. This study quantitatively estimated the additional medical resources used for drug-resistant bacterial infections, focusing on cases with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) infections judged by the Japan Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). JANIS data and Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System data were analyzed. The JANIS program collects data directly from voluntarily participating hospitals. The patients with PRSP infection were defined by the JANIS data. All subjects were categorized based on their diseases and surgical procedures as recorded in the data. Pairs of subjects with and without PRSP infections in each category were then matched according to a propensity score. To investigate the additional medical resources used due to PRSP infections, the differences in mean length of stay (LOS) and hospitalization costs were calculated between the matched pairs. The results showed that among all subjects, patients with PRSP infections had a mean LOS duration that was 2.79 days longer than uninfected patients. For patients under 5 years of age, PRSP infections resulted in an increase of 2.08 days in LOS and an additional 110,634 yen in hospitalization costs. This study presents a quantitative estimate of additional medical resources used due to PRSP infections. These drug-resistant bacterial infections resulted in clear increases in LOS among all patients, as well as increases in LOS and hospitalization costs in patients under 5 years of age. These findings have wide potential applications and can support technical assessments for infection control based on cost effectiveness. Comprehensive infection control measures that target drug-resistant bacterial infections are expected to be further developed.

Key words : penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, propensity score matching, cost of illness, hospitalization cost, length of stay