慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	細菌同定検査の医療経済評価
Sub Title	
Author	大楠, 崇浩(Ōkusu, Takahiro) 後藤, 励(Gotō, Rei)
Publisher	慶應義塾大学大学院経営管理研究科
Publication year	2018
Jtitle	
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	修士学位論文. 2018年度経営学 第3413号
Genre	Thesis or Dissertation
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO40003001-00002018-3413

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應義塾大学大学院経営管理研究科修士課程

学位論文（　　2018　年度）

論文題名

細菌同定検査の医療経済評価

主　査	後藤　励　准教授
副　査	大藪　毅　専任講師
副　査	渡邊 直樹　准教授
副　査	

氏　名	大楠　崇浩

論 文 要 旨

所属ゼミ	後藤 研究会	氏名	大楠　崇浩
（論文題名） 細菌同定検査の医療経済評価			

（内容の要旨）

国民医療費の増加を背景に、日本でも医薬品・医療機器の再算定の一部に費用効果分析（CEA：Cost Effective Analysis）の試行的導入が開始された。しかし、患者の身体や機能に直接的な影響を及ぼす医療機器に関しては、費用対効果の分析が行われている一方で、血液検査や細菌検査など患者の身体や機能に直接的な影響を及ぼさない診断用の医療機器に関する費用対効果の報告は極めて少ない。身体に直接影響しない医療機器でも、迅速な同定が生命予後を大きく左右する可能性のある細菌検査の価値を明らかにすることが、救急医療の価値向上につながると考え、細菌同定検査の医療経済評価を実施した。

本研究では、敗血症患者の個別データを用いる場合の細菌同定検査の医療経済評価の分析手法の検討と、過去に行われた臨床研究のレビューから日本における細菌同定検査の費用対効果の推定を行った。先行研究に基づく費用対効果評価では、質量分析を用いた細菌同定検査（MALDI 群）と従来の生化学的手法（Conventional 群）を比較し、入院から死亡までの医療費および質調整生存年に関して、公的医療費支払者の立場で、費用効果分析を実施した。

特定集中治療室管理料１を算定する場合、医療費は MALDI 群 6,062,086 円、Conventional 群 6,015,385 円、質調整生存年は MALDI 群 6.02 QALY、Conventional 群 5.68 QALY、ICER 137,356 円/QALY であった。また、特定集中治療室管理料３を算定する場合、医療費は MALDI 群 5,837,714 円、Conventional 群 5,716,576 円、質調整生存年は MALDI 群 6.02 QALY、Conventional 群 5.68 QALY、ICER 356,288 円/QALY と推定され、費用効果比の閾値を 500 万円/QALY とすると、いずれの場合でも質量分析法は従来法と比較して費用対効果に優れていた。

次に、指標推定に投入した各々のパラメーターの不確実性が、ICER に及ぼす影響を考慮するため一次元感度分析と確率的感度分析（MC 法 10,000 回）を実施した。一次元感度分析では、基本分析で算出した ICER を基準として、各パラメーターを増減させた場合の ICER に対する影響をパラメーター毎に予測した。その結果、特定集中治療室管理料１を算定する場合には、ICER へ与える影響の大きいパラメーターとして、入院時の年齢、従来法での ICU 滞在期間、質量分析法での ICU 滞在期間、質量分析での全入院期間、30 日時点での生存率の相対リスク（MALDI vs. Conventional)が挙げられた。また、特定集中治療室管理料３を算定する場合には、初回入院時の

年齢、MALDI 群の Conventional 群に対する 30 日時点の生存率のリスク比、従来法を用いた場合の ICU 滞在期間、質量分析群の全入院期間、従来法を用いた場合の全入院期間が挙げられ、いずれの場合にも、初回入院時の年齢が最も ICER へ与える影響が大きい結果となった。

確率的感度分析では、費用効果比の閾値を 500 万円/QALY とした場合、ICER が閾値以下に収まる確率は、特定集中治療室管理料 1 を算定する場合 0.87、特定集中治療室管理料 3 を算定する場合 0.90 と推定された。一般に高齢者に対する検査や治療では、ICER は高くなる傾向がある。そこで、質量分析法が高齢者にとっても費用効果的であるか否かを検証するため、年齢のみを固定変数として変化させ、再度、確率的感度分析を実施した。結果、初回入院時の年齢が高いほど、増分効果（QALY）は小さくなる傾向が見られた。しかし、90 歳でも ICER が閾値以下（<500 万/QALY）となる確率は 0.72 と高く、高齢を想定した場合でも、質量分析法は費用対効果に優れた検査である可能性が示唆された。

本研究により、今後、個別患者を対象として細菌同定検査の医療経済評価を行う際には、一次元感度分析で ICER への影響の大きかった指標を交えて分析モデルを検討する必要があること、細菌同定検査が、高齢者にとっても費用対効果に優れた検査であるかの検討も重要であることが明らかとなった。

本研究が、診断用医療機器の医療経済評価の先駆的な役割を果たし、救急医療のみならず広く医療の価値を向上させることが期待される。

目次

１．序文 8

２．研究の目的 10

３．患者個別データを用いる場合の細菌同定検査の医療経済評価の分析手法 10

３．１　対象に関して 10

３．２　対象の特徴 11

３．２．１　質量分析計 11

３．２．２　前処理用の医療資材 12

３．２．２．１　前処理の種類 12

３．２．２．２　迅速同定用前処理キット 14

３．３　対象を用いる状況 17

３．４　比較対象 18

３．５　研究の立場 18

３．６　分析期間 18

３．７　割引率 18

３．８　分析の手法 19

４．先行研究に基づく細菌同定検査の費用対効果評価 23

４．１　先行研究のレビューと結果の統合に関して 23

４．１．１　先行研究のレビュー 23

４．１．２　レビュー結果の統合 25

４．１．２．１　全入院期間（Length of hospitalization） 25

４．１．２．２　ICU 滞在期間（Length of ICU stay） 26

４．１．２．３　30 日時点の生存率（30-day Survival rate） 27
４．２　先行研究に基づく細菌同定検査の費用対効果評価の分析モデル 29
４．３　効果の評価に関して 32
４．３．１　効果の評価における仮定 32
４．３．２　効果の算出方法 33
４．３．２．１　初回入院から 30 日時点で死亡していた場合の効果 33
４．３．２．２　初回入院から 1 年時点で死亡していた場合の効果 33
４．３．２．３　初回入院から 1 年以上生存していた場合の効果 33
４．４　費用の評価に関して 34
４．４．１　費用推計における仮定 34
４．４．２　費用の算出方法 38
４．４．２．１　敗血症による初回入院医療費 38
４．４．２．２　初回入院から 30 日時点で死亡していた場合の医療費 39
４．４．２．３　初回入院から 1 年時点で死亡していた場合の医療費 39
４．４．２．４　初回入院から 1 年以上生存していた場合の医療費 39
４．５　費用対効果の評価に関して 40
４．６　不確実性の評価に関して 41
４．６．１　一次元感度分析（One-way Sensitivity Analysis） 41
４．６．２　確率的感度分析（PSA：Probabilistic Sensitivity Analysis） 43
４．６．３　年齢を固定変数として変化させた場合の確率的感度分析 45
４．７　結果 46
４．７．１　基本分析 46
４．７．２　一次元感度分析とトルネードダイアグラム 48
４．７．４　年齢を固定変数として変化させた場合の確率的感度分析 55

５．考察 58

５．１　費用推計に際しての敗血症の疫学的背景の比較 58

５．２　将来への課題 62

５．２．１　代替技術の検討（核酸同定法） 62

５．２．２　自主臨床研究における産学共同研究の進め方 64

６．まとめ 70

７．利益相反の開示 71

８．補遺 72

９．参考文献 74

１０．謝辞 80

１．序文

高齢化による社会構造の変化や、技術革新、画期的な新薬の開発など様々な理由により、日本の国民医療費は年々増加傾向にある。（図 1）(1)

しかし同時に、バブル崩壊後の失われた 20 年ともいわれるように、GDP 成長率は伸び悩み、国民皆保険制度の存続自体が危ぶまれる状況となっている。国民が将来に亘り、質の高い医療を、持続的に享受できるために、ファイナンスサイドにおいてその財源を如何に確保するかはもちろん、サプライサイドにおいても、医療の有効性や安全性を中心とした考え方から、費用面における効率性をも重視した、価値に基づく医療（VBHC：Value Based Health Care）への転換が求められている。(2)

VBHC の実現には、医学的な観点はもちろん、社会的、経済的、倫理的など、様々な側面から医療技術を評価する必要がある。日本でも、2016 年 4 月から医療技術評価（HTA：Health Technology Assessment）の一環として、医薬品・医療機器の再算定の一部に費用効果分析（CEA：Cost Effective Analysis）の試行的導入が開始された。(3)

しかし、人工心臓弁や大動脈ステントグラフトのような患者の身体や機能に直接的な影響を及ぼす医療機器に関しては、費用対効果の分析が行われている一方で、血液検査や細菌検査など患者の身体や機能に直接的な影響を及ぼさない医療機器に関する報告は極めて少ない。VBHC の実現のためにも、医薬品のみならず診断用医療機器を含めた経済評価の在り方を確立することが急務となっている。(3)

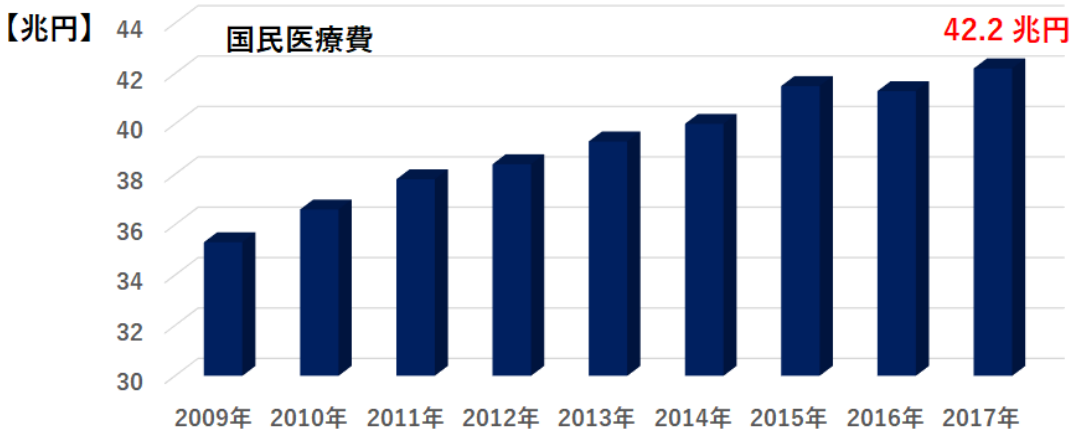

図 1　国民医療費の動向，文献(1)より引用，一部改変

２．研究の目的

診断用医療機器の医療経済評価の一例として、細菌同定検査の医療経済評価を行う。本研究では、以下の（１）、（２）の検討を行う。

（１）患者個別データを用いる場合の細菌同定検査の医療経済評価の分析手法
（２）先行研究に基づく細菌同定検査の費用対効果評価

なお、本研究は、慶應義塾大学大学院経営管理研究科　後藤 励 准教授の指導のもと、慶應義塾大学と日東紡績株式会社との共同研究として研究費を受け、質量分析計を用いた細菌迅速同定検査に使用される、迅速同定用前処理キット rapid BACpro®Ⅱの医療経済評価研究の一部として実施された。

３．患者個別データを用いる場合の細菌同定検査の医療経済評価の分析手法

３．１　対象に関して

敗血症の原因微生物を同定するために使用する質量分析計と、前処理用の医療資材に関する医療経済評価を行う。

ここで用語に関して補足的に説明を行う。
まず“敗血症”に関して。2016 年に JAMA 紙で公表された“敗血症および敗血症性ショックの国際コンセンサス定義　第３版：Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”によると、敗血症とは“感染に対して宿主生体反応の統御不全により、臓器機能不全を呈している状態”と定義される。(4)
重症化すると死亡率が非常に高く、とくにショックの患者では、抗菌薬投与が 1 時間遅れるごとに 7.6%死亡率が増加することが報告されており、起因菌をいかに早く同定し、特異的な治療につなげることができるかが、敗血症の生命予後を改善するカギとなる。(5)

次に、“前処理”とは、質量分析を行う前に採取した血液検体の一部を取り出し、細菌由来の蛋白を分離し、血液中の様々な夾雑タンパクを除去する工程を指す。

３．２　対象の特徴

３．２．１　質量分析計

細菌同定に用いられる質量分析計は、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析法（MALDI－TOF―MS：Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization－Time of Flight－Mass Spectrometry）を利用した分析計測機器であり、その原理は、2002 年にノーベル化学賞を受賞した田中耕一氏の「ソフトレーザー脱離イオン化法」に由来する。分析されたピークの質量と強度のスペクトルを、既知のライブラリーの中の菌種とマッチングさせることで、菌種を同定することができる。

質量分析計は、2009 年の欧州での使用に始まり、2011 年から日本でも検査機器としての使用が開始された。2018 年 4 月からは入院中の患者に限り、質量分析計を用いて細菌の同定を行った場合、質量分析装置加算として、40 点を加算することが認められた。(6)

質量分析による細菌同定法の特徴として、

（１）少ない菌量でも分析が可能である点

（２）同定に際して培地での培養を必ずしも必要とせず、培養陽性と判明した時点で前処理し分析（迅速同定）が可能である点

（３）パターンマッチングに要する時間が数分と非常に短い点

（４）遺伝子同定（16S rRNA シーケンシング）との高い一致率を有する点
（属レベル 96%以上）

（５）多種多様な微生物の同定が可能である点

（６）従来の生化学的手法と比較してランニングコストが少ない点

（７）操作が簡便で、経験や技術の影響を受けにくい点

などが挙げられる。(7) (8) (9) (10) (11)

現在、日本では 2 種類の質量分析計が販売されている。１つ目は、Bruker Daltonik GmbH（ドイツ） が製造し、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社が製造販売業者である『BD Bruker MALDI バイオタイパ―』、もう一つは、Kratos analytical Ltd（イギリス）が製造し、ビオメリュー・ジャパン株式会社が製造販売業者となっている『バイテック MS』の 2 機種である。

2016 年 9 月時点において、国内で計 120 台以上の使用が報告されており、2018 年 10 月現在では導入数はさらに増加し、およそ 200 施設で稼働しているものと推定される。(12) (13)

本研究では、『BD Bruker MALDI バイオタイパ―』による質量分析を研究対象とする。

３．２．２　前処理用の医療資材

３．２．２．１　前処理の種類

前処理とは、質量分析を行う前に採取した血液検体から細菌を分離する工程を指す。前処理は、（１）寒天平板上の集落からの菌種同定法、（２）血液培養陽性ボトルからの直接菌種同定法、の２つの方法に大別される。（表 1）

寒天平板上の集落から菌種を同定する場合には、(a) ダイレクトスメア法、(b) エタノール・ギ酸抽出法、(c) 迅速同定用の前処理キットを使用する方法、の３つの方法が存在する。また、血液培養陽性ボトルから直接菌種を同定する場合にも大きく分けて、(d) 遠心分画のみを行う方法、(e) エタノール・ギ酸抽出法、(f) 迅速同定用の前処理キットを使用する方法、３つの方法が存在する。(14) (15)

(a) ダイレクトスメア法とは、培地で純粋培養したコロニーを直接スライドに塗抹し、イオン化を促すマトリックス試薬と混合し、結晶化させる前処理の方法である。質量分析に際して培地での培養が必要となることから、血液培養ボトルからの直接抽出を行う（２）と比較すると時間を要する。

迅速同定用の前処理キットを使用する方法は、他の前処理法と比較して、作業時間の大幅な短縮、優れた微生物同定率、などの特徴を有する。現在、MBT Sepsityper IVD Kit（Bruker Daltonics 社, ドイツ）と rapid BACpro®Ⅱ（日東紡績株式会社, 日本）の 2 種類が販売されている。

本研究では、rapid BACpro®Ⅱ（日東紡績株式会社, 日本）を用いた前処理法を用いるものを研究の対象とする。

質量分析における前処理の方法

（1）寒天平板上の集落から菌種同定を行う場合の前処理法

（a）ダイレクトスメア法

（b）エタノール・ギ酸抽出法

（c）迅速同定用の前処理キットを使用する方法

（2）血液培養陽性ボトルからの直接菌種同定を行う場合の前処理法

（d）分画遠心法（differential centrifugation protocol）

（e）エタノール・ギ酸抽出法

（f）迅速同定用の前処理キットを使用する方法

表 1　質量分析の前処理の方法

３．２．２．２　迅速同定用前処理キット

（１）rapid BACpro®Ⅱの特徴

rapid BACpro®Ⅱは、敗血症が疑われる患者に対して行われる血液検体の採取（血液内に侵入した細菌を分離・同定・培養する目的で行われる検査）から、質量分析計を用いて細菌を同定する全工程のうち、とくに検体から細菌を分離するフェーズにおいて、従来の分画遠心法と比較して迅速に細菌を分離することを可能とした『細菌迅速同定用の前処理キット』である。

rapid BACpro®Ⅱの主な特長として、(a) 前処理における作業時間の短縮、(b) 高い微生物同定率、(c) 優れた多検体処理能、(d) 高い再現性、(e) 卓上簡易遠心機による簡便な操作と安全性、の５点が挙げられる。

(a) 前処理における作業時間の短縮

本製品に含まれるカチオン性粒子は、選択的に菌体に反応し、遠心分離により速やかに菌体を凝集沈殿させることが可能である。従って、治療における律速段階の１つである、“血液培養陽性のボトルから細菌由来の蛋白質を分離する時間”を、従来の分画遠心法（differential centrifugation protocol）と比較し、64%短縮（従来法 25 分に対し、本手法では 9 分）することが可能である。(14)

(b) 高い微生物同定率

rapid BACpro®Ⅱにより分離された菌体由来の蛋白質を質量分析計により分析した検討では、セルスメア法により培養・分離された菌体と、ほぼ同様のスペクトルパターンでの検出が可能であった。本法では、従来の分画遠心法と比較して、ヘモグロビン由来の夾雑タンパクの影響を受けにくいことも示されている。

（c）優れた多検体処理能

従来の分画遠心法で多検体処理を行う場合、1 検体当たりに換算して、より多くの作業時間が必要であった。rapid BACpro®Ⅱでは多検体処理を行っても、処理能力の低下は少ない。

（d）高い再現性

rapid BACpro®Ⅱを用いて分離された菌由来の蛋白質を、Bruker Daltonik 社（ドイツ）の MALDI-TOF MS（Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometer）タイプの質量分析計により複数回分析した結果、データベース上の菌種との適合度を示す value score（Bruker Daltonik 社の独自アルゴリズムで算出、未公開）において高い再現性が確認されている。

（e）卓上簡易遠心機による簡便な操作と安全性

従来の分画遠心法（differential centrifugation protocol）では、分離過程で高速遠心が必要であったが、カチオン性粒子を使用する本法における前処理では、卓上簡易遠心機による操作が可能であるため、前処理の全ての工程を安全キャビネット内で行うことが可能である。

（２）rapid BACpro®Ⅱによる前処理のプロセス

前処理のプロセスは大きく分けて、血球破砕、反応、洗浄、抽出の４つの工程に分類され、すべて安全キャビネット内での操作が可能である。（図 2）(16)

分離された菌体由来の蛋白質は質量分析計で分析され、既存のデータベースと照合することで菌種が同定され、結果が検査を行った医師に報告される。医師はその報告された結果に基づき、抗生物質を変更するか否かの決定を行う。

1．血球破砕工程　2.0mlチューブにLysis buffer 500μlを添加し、
続いて、培養陽性ボトルより血液培養液1mlを添加する

↓　卓上簡易遠心機（2000g～5000g，3min）

2．反応工程　上清を除去し精製水800μlを添加し沈殿物を分散させる
1.5mlチューブに、カチオン性粒子溶液200μl、Reaction buffer 200μlを添加し攪拌後
精製水で分散させた菌液を添加し攪拌する

↓　卓上簡易遠心機（2000g～5000g，60sec）

3．洗浄工程　上清を除去し、70%エタノール800μlを添加し、沈殿物を分散させる

↓　卓上簡易遠心機（2000g～5000g，60sec）

4．回収工程　上清を除去し、70%ギ酸30μlを添加し、沈殿物を分散させた後、
100%アセトニトリル30μlを添加し混和する

図 2　rapid BACpro®Ⅱによる前処理のプロセス，文献(16)より引用，一部改変

３．３　対象を用いる状況

（１）血液検体の採取

敗血症が疑われる患者から採取された血液検体は血液培養ボトルに移され、起因菌を同定するために、医療機関内の検査室、あるいは委託先である外部の検査機関に搬送される。

（２）微生物の培養と検出

検査室に運ばれた検体は、微生物が存在するか否かを判定するため、自動血液培養検査装置で分析される。自動血液培養検査装置内は 35℃に設定されており、ここで振盪培養が行われる。微生物が血液培養のボトル内に存在すると、細菌から炭酸ガスが産生される。その炭酸ガスが血液培養ボトル底部の CO_2 センサーの pH 変化を誘導する。機器から発せられる光によって pH 変化を受けた CO_2 センサーが発光し、装置本体のセンサーが、その発光強度を感知することで、陽性の判定がなされる。

（３）微生物の同定

陽性と判定されたボトル内の微生物を同定する方法としては、形態観察・性状試験を基にした同定法、微生物同定キットを用いた同定法、PCR 法やマイクロアレイ法を用いた遺伝子解析による同定法、自動細菌検査装置を用いた同定法、質量分析計を用いた同定法など様々な方法が存在する。この中で、質量分析による微生物同定法は、必ずしも継代培養を必要とせず直接微生物を同定できることから、従来の自動細菌検査装置を用いた生化学的手法と比較して、迅速に微生物を同定できる手段として着目されている。

３．４　比較対象

比較対象としては、生化学的手法を用いる。生化学的手法による細菌同定法は、現在でも多くの医療機関で採用されており、これを用いた細菌同定法の費用対効果を、質量分析計による細菌同定法と比較することが、敗血症の治療における患者価値の向上に繋がるものと考え、対象の設定を行った。

３．５　研究の立場

分析の立場としては、日本の公的医療費支払者の立場を用いる。

３．６　分析期間

分析期間に関しては、“血液培養を採取した時点から死亡まで”を分析期間とする。

３．７　割引率

国ごとの指針により様々であるが、一般的には 3～5%が用いられることが多い。
今回の検討では、日本の中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドラインに準じて、費用と効果ともに“2%”の割引率を用いる。(17)

３．８　分析の手法

（１）研究計画

①試験のデザイン

全自動同定感受性検査システムから質量分析計への切り替え前後１カ月の比較試験

②試験の種類

検証的試験、観察研究、群数２

（２）分析モデル

分析モデルには、決定樹モデルを用いる。(図 3)

微生物の同定率、同定までの時間は、微生物の種類により異なる。また国や地方により、敗血症を引き起こす起因菌の頻度には違いが報告されている。(18) (19)

そこで、まず自然史における菌種別の頻度に基づいて分類し、各々の菌種に対する検出率を考慮する。次に、検出可能であった場合と、検出できなかった場合の各々に関して、治療の転帰（治癒・死亡）と再発の有無に基づいて費用と効果を算出する。

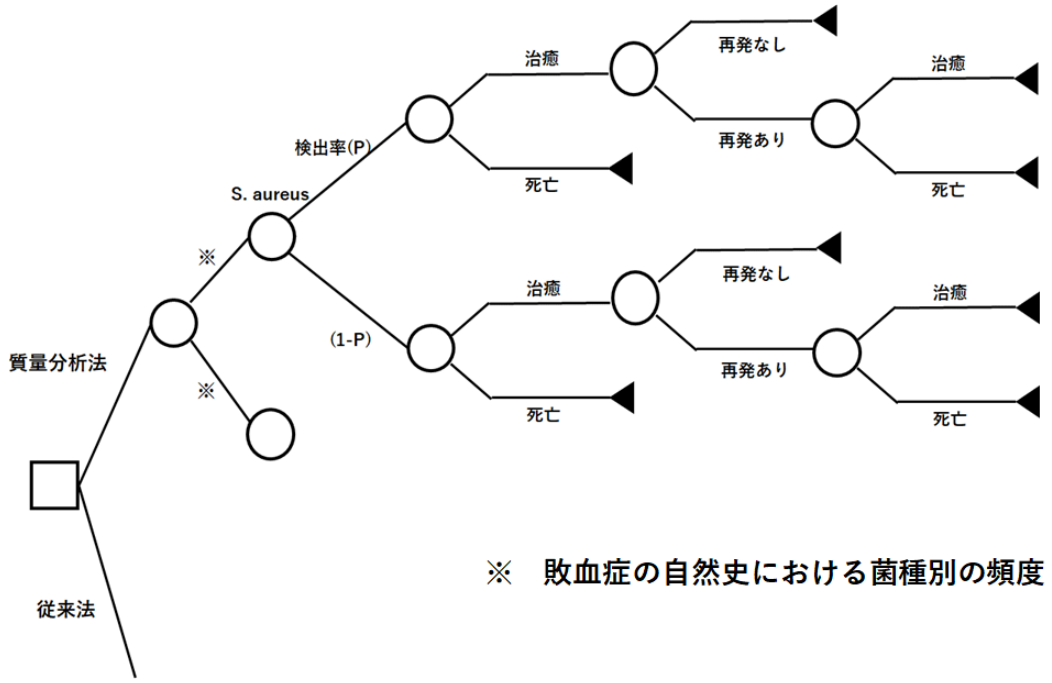

図 3　敗血症における細菌同定検査の費用対効果の分析モデル

（３）費用の算出に関して

(a) 期間

費用算出の期間は、“血液培養を採取した時点から死亡まで”とする。

(b) 分析の立場

費用の算出に際しては、“日本の公的医療費支払者の立場”、で分析を行う。

(c) 費用算出の方法

費用の範囲は初回の入院医療費に加えて、退院してから死亡するまでの医療介護費を含める。

当該医療機関入院中の費用に関しては“診断群分類（DPC/PDPS※）の E・F ファイル”に基づき、包括評価として DPC 包括点数（2018 年度）と出来高評価、食事療養費等を算定する。

※DPC/PDPS（Diagnosis Procedure Combination Per-Diem Payment System）

平成 15 年 4 月より 82 の特定機能病院を対象に導入された、急性期入院医療を対象とする診断群分類に基づく 1 日あたり包括払い制度である。導入医療機関数は、平成 30 年 3 月時点で、1,730 病院・約 49 万床に上り、急性期一般入院基本料等に該当する病床の約 83%を占める。(20)

DPC における総報酬額は、①診断群分類による包括評価、②出来高評価、③食事療養費等から構成される。（図 4）

①診断群分類による包括評価

包括評価部分は、入院基本料、検査、画像診断、投薬・注射、処置などが含まれ、DPC 毎の 1 日当たりの点数と在院日数、医療機関別係数により以下のとおり算出される。（図 5）

包括評価部分＝ DPC 毎の 1 日当たりの点数 × 在院日数 × 医療機関別係数 × 10 円

②出来高評価

出来高評価には、初診料、再診料・外来診療料、入院基本料の一部、入院基本料等加算、特定入院料、画像診断の一部、処置の一部、リハビリテーションなどが含まれる。

③食事療養費等

食事療養費等には入院中の食事料等が含まれる。

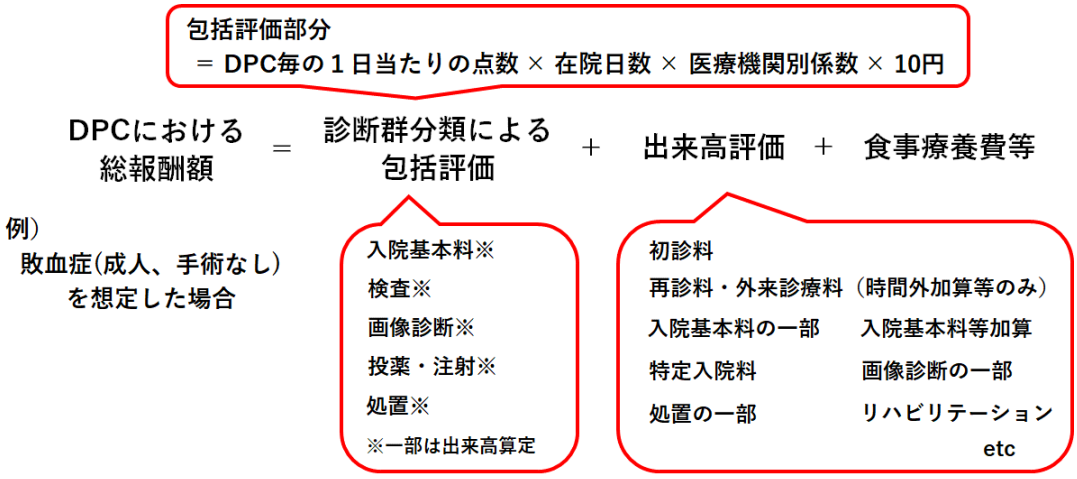

図 4　DPC における総額報酬評価の仕組み

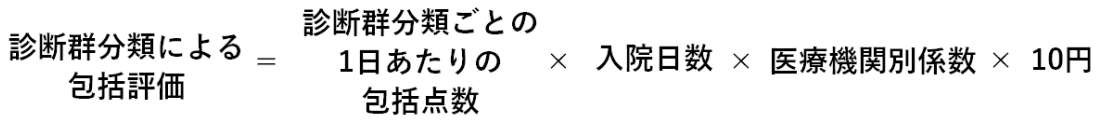

図 5　DPC における診断群分類による包括評価

（4）効果の算出に関して

効果指標としては、質調整生存年（QALY：Quality Adjusted Life years）あるいは、生存年数（LY：Life Year）を用い、細菌同定率の違いが臨床的効果に及ぼす影響を明らかにするため、以下の項目を評価する。

主要評価項目：

初回入院における患者転帰と転帰までの日数、血液培養検査での細菌検出率、全入院期間、敗血症発症（血液培養採取時点）からの入院期間、ICU 滞在期間

30 日時点の患者転帰（死亡していた場合は死亡までの日数）、30 日時点の死亡率、同一医療機関への 30 日以内の再入院率

90 日時点の患者転帰（死亡していた場合は死亡までの日数）、90 日時点の死亡率、同一医療機関への 90 日以内の再入院率

同一菌による敗血症再発率、敗血症再発例の死亡率

副次評価項目：

医療資源を最も投入した傷病名、細菌の同定までの時間、細菌同定の結果に基づいて治療を調整するまでの期間、抗菌薬適正使用支援チームの介入の有無

（5）費用対効果の評価に関して

費用対効果は、増分費用と増分効果で評価を行う。増分費用および増分効果がともに正の場合には、増分費用を増分効果で除した、増分費用効果比（ICER：Incremental Cost-Effectiveness ）を算出し、評価を行う。（図 11）

４．先行研究に基づく細菌同定検査の費用対効果評価

４．１　先行研究のレビューと結果の統合に関して

４．１．１　先行研究のレビュー

日本における細菌同定検査の医療経済評価を行うに際して、まず先行研究のレビューを実施した。PubMed、MEDLINE、The Cochrane Library、医中誌の 4 つの文献検索ライブラリーにハンドサーチを加え、敗血症患者を対象として、質量分析法と従来の生化学的手法の臨床的効果を同時に比較検討した原著論文を網羅的に検索した。

重複論文および、質量分析法あるいは従来の生化学的手法のみの臨床的効果を研究した論文、今回の目的に該当しない論文を除外した結果、計 6 報が選択された。

さらに、Pliakos ら(2018)の Review article と、Pedrosa ら(2016)のスペイン語の報告を除き、最終的に 4 報の報告を得た。(21) (22) (23) (24) (25) (26)（図 6）（表 2）

4 報はいずれも、従来の生化学的手法から質量分析法への切り替えの前後で臨床的効果の比較検討を行った研究であった。

4 報のうちで、臨床的効果として、全入院期間（Length of hospitalization）に関して検討を行ったものは、Perez ら(2013)、Huang ら(2013)、Ge ら(2017)の 3 報であった。(21) (22) (23) また、ICU 滞在期間（Length of ICU stay）に関して検討を行ったものは、Perez ら(2013)、Huang ら(2013)、Jeon ら(2018)の 3 報あり、30 日時点の生存率（30-day Survival）に関して検討を行ったものは、Perez ら(2013)、Huang ら(2013)、Jeon ら(2018)の 3 報であった。(21) (22) (23) (24)

なお、4 報のうちで、ランダム化比較試験（RCT：Randomized Controlled Trial）が実施されているものはなかった。

図 6　先行研究のレビュー

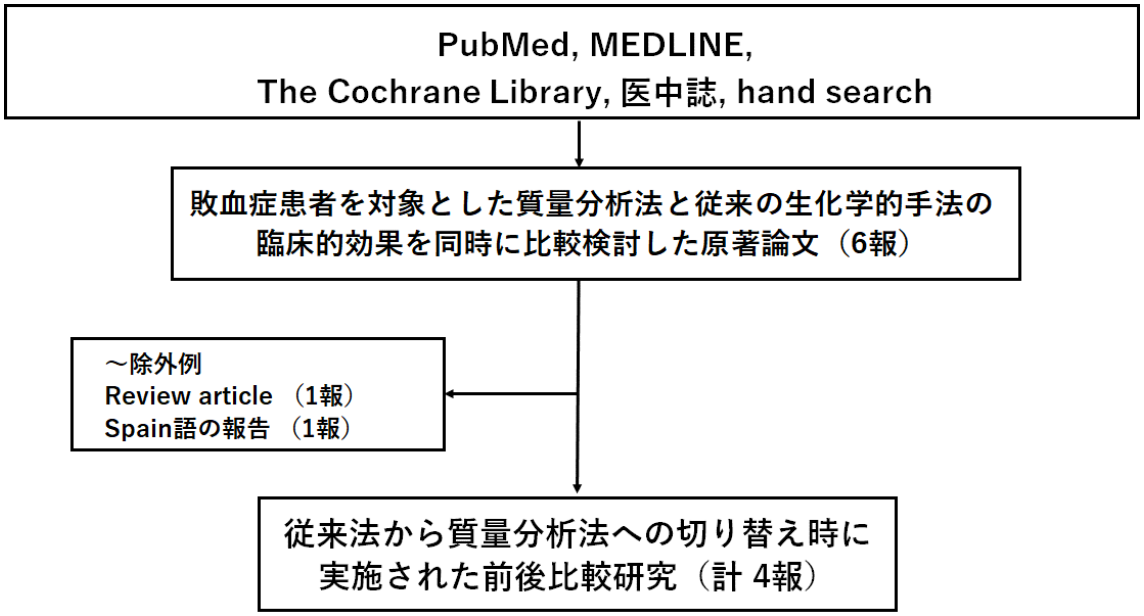

表 2　細菌同定検査の臨床的効果を比較した先行研究のまとめ

Cohort	Author	Location	Year	Sample size	Length of hospitalization (day)	Length of ICU stay (day)	30-day Survival	Reference
MALDI-TOF	Perez KK et al.	Texas	2013	101	9.3±7.6	6.3±8.7	94.4%	21)
	Huang AM et al.	Michigan	2013	245	11.4±12.9	8.3±9.0	87.3%	22)
	Mao-Cheng Ge et al.	Taiwan	2017	148	17.6±9.4	—	—	23)
	Yong Duk Jeon et al.	Korea	2018	254	—	14.7±22.0	84.3%	24)
Conventional	Perez KK et al.	Texas	2013	100	11.9±9.3	7.3±8.5	89.3%	21)
	Huang AM et al.	Michigan	2013	256	14.2±20.6	14.9±24.2	79.7%	22)
	Mao-Cheng Ge et al.	Taiwan	2017	114	16.4±9.2	—	—	23)
	Yong Duk Jeon et al.	Korea	2018	302	—	16.8±31.7	82.5%	24)

MALDI－TOF（Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization－Time of Flight－Mass Spectrometry）：質量分析計による細菌同定法

Conventional：自動細菌検査装置を用いた生化学的な細菌同定法

４．１．２　レビュー結果の統合

４．１．１で抽出した、4 報の先行研究において、臨床的効果である全入院期間、ICU 滞在期間、30 日時点の生存率に関して、メタアナライシスの手法に順じて、統計学的に検討を行った。分析には、Review Manager version 5.3（https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5）を使用した。効果指標として、全入院期間と ICU 滞在期間に関しては、平均値差（Mean difference）を、30 日時点の生存率に関しては、リスク比（Risk ratio）を用いて分析を行った。

統合モデルは、固定効果モデルを使用した。固定効果モデルを用いた理由は、各々の研究には異質性を認める可能性があるものの、細菌同定検査の臨床的な効果を検証した研究は表 2 に示した通り極めて少数であり、本研究の主眼が臨床的効果を比較検討することにあるのではなく、医療経済評価を行うことを目的としたためである。

４．１．２．１　全入院期間（Length of hospitalization）

全入院期間に関する MALDI 群と Conventional 群の平均値差および Forest plot を（表 3）、Funnel plot を（図 7）に示す。(21) (22) (23)

分散の逆数を用いる Inverse variance-based method 法により各研究の Weight を算出し、MALDI 群と Conventional 群の両群の結果を統合したところ、全入院期間は MALDI 群：13.09±9.74 日に対して、Conventional 群：14.22±12.77 日であった。MALDI 群と Conventional 群の平均値差は－1.13【95%信頼区間：－2.56, 0.30】で、入院期間に有意差は認められなかった。

均一性の評価に関しては、I^2＝70%（p＝0.03）であり、研究間で異質性が存在する可能性が示唆されたが、要因として無作為割付がなされていないことが考慮される。

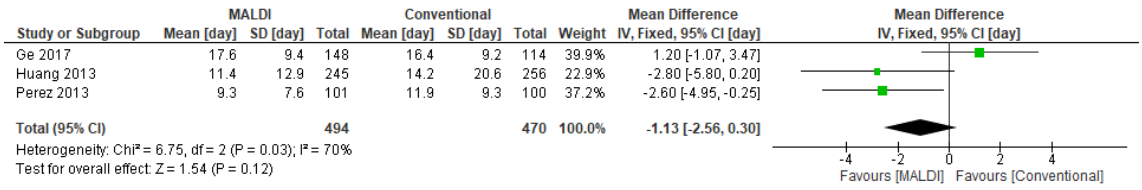

表 3　全入院期間（Length of hospitalization）の平均値差

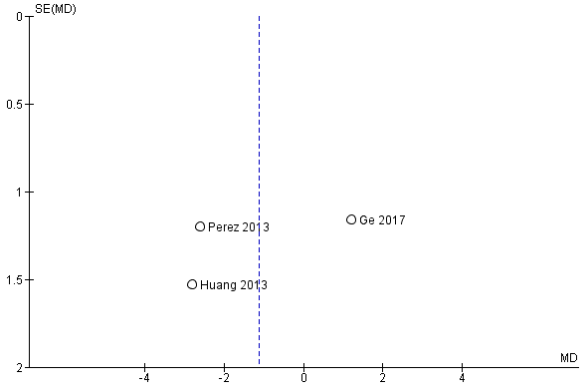

図 7　Funnel plot（全入院期間）

４．１．２．２　ICU 滞在期間（Length of ICU stay）

ICU 滞在期間に関する MALDI 群と Conventional 群の平均値差および Forest plot を（表 4）、Funnel plot を（図 8）に示す。(21) (22) (24)

全入院期間の分析同様に、Inverse variance-based method 法により各研究の Weight を算出し、MALDI 群と Conventional 群の両群の結果を統合したところ、全入院期間は MALDI 群：8.20±11.82 日に対して、Conventional 群：11.07±19.28 日であった。MALDI 群と Conventional 群の平均値差は－2.88【95%信頼区間：－4.63, －1.12】で、ICU 滞在期間は MALDI 群で有意に短い結果であった。

均一性の評価に関しては、I^2＝74%（p＝0.02）であり、全入院期間の分析同様、研究間で異質性の存在が示唆されたが、本研究の主題は医療経済評価を行うことであることから、今回の検討ではサブグループ解析やメタ回帰分析による検討は行っていない。

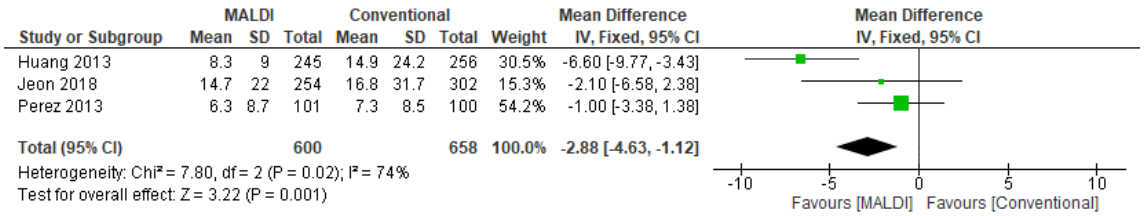

表 4　ICU 滞在期間（Length of ICU stay）の平均値差

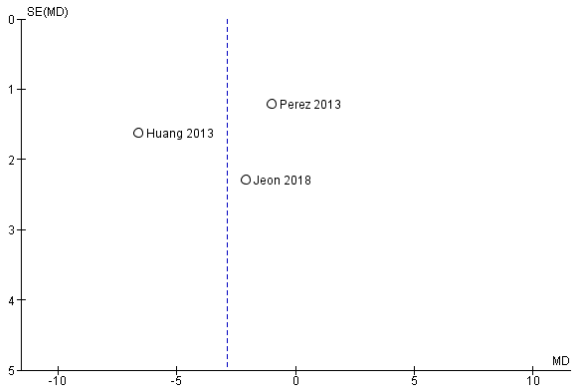

図 8　Funnel plot（ICU 滞在期間）

４．１．２．３　30 日時点の生存率（30-day Survival rate）

Event を 30 日時点での生存率とした場合の、MALDI 群と Conventional 群のリスク比および Forest plot を（表 5）、Funnel plot を（**図 9**）に示す。(22) (24)

Perez ら(2013)の報告では、30 日時点での死亡率に関する報告はあるものの、イベント発生数に関する記載がなかったため、分析から除外した。(21)

固定効果モデルを用いて、Mantel－Haenzel 法で MALDI 群と Conventional 群の 30 日生存率に関するリスク比を算出したところ、リスク比 1.06【95%信頼区間：1.00, 1.12】で、MALDI 群で 30 日生存率は高い傾向が見られたが、統計的有意差は認めなかった。

	MALDI		Conventional			Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI
Huang 2013	214	245	204	256	46.7%	1.10 [1.01, 1.19]
Jeon_2018	214	254	249	302	53.3%	1.02 [0.95, 1.10]
Total (95% CI)		**499**		**558**	**100.0%**	**1.06 [1.00, 1.12]**
Total events	428		453			

Heterogeneity: Chi² = 1.63, df = 1 (P = 0.20); I² = 38%
Test for overall effect: Z = 2.00 (P = 0.05)

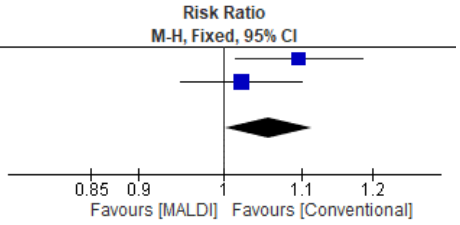

表 5　30 日時点の生存率（30-day Survival rate）のリスク比

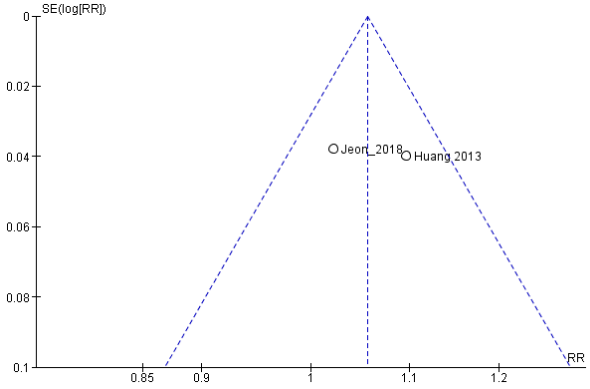

図 9　Funnel plot（30 日時点の生存率）

４．２　先行研究に基づく細菌同定検査の費用対効果評価の分析モデル

分析に際しては、決定樹モデル（図 10）を用いた。
DPC 日数設定と点数表において、”敗血症（1 歳以上）“から分岐する４つの診断群分類（表 6）（表 7）、敗血症の初回入院から 30 日時点の生存及び死亡、1 年時点の生存および死亡で場合分けを行い、質量分析計による細菌同定法と、自動細菌検査装置による生化学的手法（従来法）を用いた場合の医療費と質調整生存年（QALY：Quality Adjusted Life years）を推計した。(22) (24) (27) (28) (29)（TreeAge Pro 2018, R2.1 , TreeAge Software, Inc. , Williamstown, MA, USA）

Conventional 群の 30 日時点の生存率（P_Conventional_30day_Survivor）は、４．１．２．３で述べた Huang ら(2013)、Jeon ら(2018)の報告の統合値 0.812 を用い、MALDI 群の 30 日時点の生存率は、Conventional 群の 30 日時点の生存率に、リスク比（Relative_Risk_30day_Survivor）を乗じて算出する。(22) (24)

30 日時点の生存者が 1 年以上も生存する確率（P_1year_Survive）は、Laterre ら(2007)の報告から、28 日時点の死亡率 17%、1 年時点の死亡率 34%を用いて 0.795 と算出した。(29)

診断群分類名称	第Ⅰ日	第Ⅱ日	第Ⅲ日	期間Ⅰ点数	期間Ⅱ点数	期間Ⅲ点数
敗血症（1 歳以上）手術・処置等２ なし	9	17	60	2966	2144	1822
敗血症（1 歳以上）手術・処置等２ １あり	10	21	60	4847	2184	1857
敗血症（1 歳以上）手術・処置等２ ２あり	15	33	90	3526	2683	2227
敗血症（1 歳以上）手術・処置等２ ３あり	15	38	120	10082	3380	2873

表 6　2018/19 年度　DPC 日数設定と点数表　文献(27)より引用

診断群分類名称	敗血症（1 歳以上）手術・処置等２ なし	敗血症（1 歳以上）手術・処置等２ １あり	敗血症（1 歳以上）手術・処置等２ ２あり	敗血症（1 歳以上）手術・処置等２ ３あり
件数（割合）	34,231 (59.8%)	2,674 (4.7%)	13,545 (23.7%)	6,768 (11.8%)

表 7　平成 28 年度 DPC 診断分類別毎の集計　文献(28)より引用

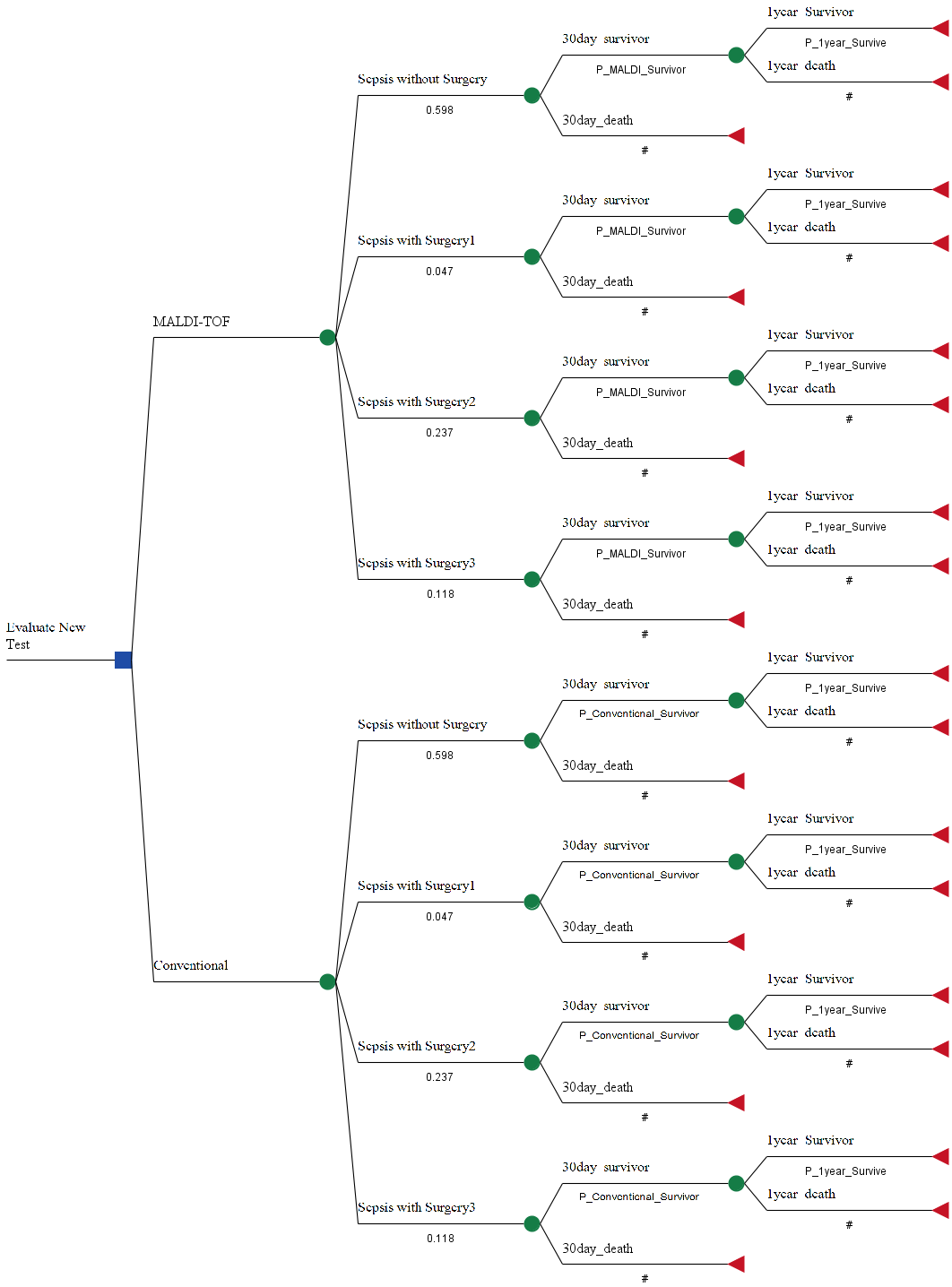

図 10　決定樹モデル

MALDI－TOF：質量分析計による細菌同定法

Conventional：自動細菌検査装置を用いた生化学的な細菌同定法

■：Decision Node　●：Chance Node　◀：Terminal Node

４．３　効果の評価に関して

４．３．１　効果の評価における仮定

効果の評価に際しては、以下の仮定を設ける。

（１）効果指標としては、生存年数に生活の質の両方を考慮した、質調整生存年（QALY：Quality Adjusted Life years）を用いた。(3)

【ある健康状態の QALY】＝【QoL スコア（効用値）】×【生存年数】

（２）生存年数の算出に関しては、Hayakawa ら(2016)の日本人重症敗血症を対象とした疫学研究のベースライン（平均年齢 70±15 歳, 男女比 6:4）における、男女それぞれの獲得生存余命を、“厚生労働省 平成 29 年簡易生命表の概況” （補遺１）にもとづき導出し、男女の割合で加重平均したものを生存年数とした。(30) (31)

（３）QoL スコアに関しては、Drabinski ら(2001)の EuroQoL - 5D を用いて測定した敗血症の生存患者における 30 日時点の QoL スコア 0.53 を引用した。(32)
長期の QoL スコアに関しては、Drabinski ら(2001)は 90 日時点の QoL スコア 0.68、180 日時点の QoL スコア 0.69 であったことを報告している。(32)
また、Cuthbertson ら(2013)も EuroQoL - 5D を用いて敗血症の生存患者における 3.5 年時点の QoL スコア 0.64、5 年時点の QoL スコア 0.68 であったことを報告している。(33) 敗血症は根治可能な急性期疾患であることから、本検討における 1 年時点と 1 年以降の QoL スコアとして、Drabinski ら(2001)の 180 日時点の QoL スコア 0.69 を引用した。(32)

（４）割引率は日本の中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドラインに準じて“2%”を用いる。(17)

４．３．２　効果の算出方法

４．３．２．１　初回入院から 30 日時点で死亡していた場合の効果

1/12 年を２で除した獲得生存年に、敗血症の生存患者における 30 日時点の QoL スコア 0.53 を乗じて、質調整生存年を算出した。(32) 割引率は 2%、割引期間は 2 週間とした。(17)

４．３．２．２　初回入院から 1 年時点で死亡していた場合の効果

1 年を２で除した獲得生存年に、敗血症の生存患者における 1 年時点の QoL スコア 0.69 を乗じて、質調整生存年を算出した。(32) 割引率は 2%、割引期間は 7 カ月間とした。(17)

４．３．２．３　初回入院から 1 年以上生存していた場合の効果

４．３．１で述べた生存年数に、敗血症の生存患者における 1 年時点の QoL スコア 0.69 を乗じて、質調整生存年を算出した。(32) 割引率は 2%、割引期間は敗血症の初回入院から死亡までの生存年数とした。(17)

４．４　費用の評価に関して

４．４．１　費用推計における仮定

費用推計に際しては、以下の仮定を設ける。

（１）１歳以上の敗血症患者が対象

（２）分析の期間は、敗血症に関する初回の入院から死亡までとする。費用の範囲は初回の入院医療費に加えて、退院してから死亡するまでの医療・介護費を含める。
入院医療費には、診断群分類による包括評価として DPC 包括点数（2018 年度）、出来高評価として特定集中治療室管理料（2018 年度）を算定する。その他の出来高費用、食事療養費等は含めない。（図 4）（図 5）
医療機関別係数は、平成 28 年度の一般社団法人 日本病院会による調査の結果を用いる。（DPC Ⅰ群平均値：1.4697、DPCⅡ群平均値 1.4074）(34)

（３）出来高評価における特定入院料は、特定集中治療室管理料１あるいは３を算定する。

（４）30 日時点に死亡した患者の医療費は、田近ら(2011)の報告より６５歳以上の死亡月の１人当たりの１日入院医療費 58,881 円を、１年時点で死亡した患者の医療費は、死亡前１年間の１人当たり医療・介護費 2,790,000 円を用いる。(35) 1 年以上の生存例の死亡までの医療費は、厚生労働省保険局調査課の平成 28 年度（2016 年度）の医療費の地域差分析より、市町村国民健康保険および後期高齢者医療制度の１年間の１人当たり実績医療費の平均値 543,931 円を用いる。(36)

（５）費用推計は、日本の公的医療費支払者の立場で行う。

（６）割引率は、日本の中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドラインに準じて“2%”を用いる。(17)

（1）に関して。費用推計に際して、新生児を除外した理由として、新生児では敗血症を引き起こす菌種が、1 歳以上の敗血症患者と大きく異なることが挙げられる。新生児の敗血症は、発症時期によって、生後 3 日以内に発症する早発型とそれ以降に生じる遅発型に分類することができる。早発型では、B 群溶血性連鎖球菌と大腸菌が原因微生物の大部分を占める。遅発型では、カテーテル留置によるカテーテル関連血流感染が多いことからブドウ球菌が起因菌となることが多い。起因菌の構成が異なる場合、費用対効果評価に大きな影響を与える可能性がある。また、本分析では、DPC の“敗血症（1 歳以上）”から分岐する診断群分類に基づき分析を行っているため、今回の検討では“1 歳以上の敗血症患者”のみを分析の対象とする。

（2）に関して。入院医療費の算出に際して、特定集中治療室管理料以外の出来高費用を考慮しなかった理由として、初診料や時間外加算など、該当する患者の例数が不明であること、特定入院料として算定される特定集中治療室管理料と比較すると、それ以外の出来高費用は費用全体に与える影響が少ないことが挙げられる。

食事療養費等を含めなかった理由としては、敗血症の超急性期では絶食となる例が多いこと、超急性期を脱したのち食事が開始された場合でも費用全体に与える影響が少ないことが挙げられる。

（3）に関して。集中治療室を要する医療機関で、敗血症の治療を行なった場合に特定入院料として算定できる入院料は、特定集中治療室管理料あるいは救命救急入院料であり、どちらを算定するかに関しては、施設設備の状況によって様々である。

本検討では、平成 28 年度で 655 の医療機関で届出がなされている特定集中治療室管理料（注１）のうち、全体のおよそ 7 割に相当する“特定集中治療室管理料 3”および“特定集中治療室管理料 1”を算定している特定機能病院（注２）における入院料を算定する。(37)

（注１）特定集中治療室管理料とは、“集中治療を行う専任の医師を常時配置していること”、“常時、入院患者数と看護師数の比が 2:1 以上であること”、“集中治療を行うにつき十分な専用施設を有すること”などを要件に地方厚生局の事務所および指導監査課へ届出が行われた場合に算定が認められる管理料である。集中治療を行うのに際して、必要な医師の常時配置および看護配置等に応じて 1～4 に区分される。(37)

特定集中治療室管理料の算定対象となる患者は、以下の状態のもので、医師が特定集中治療室管理を必要と認めた者である。

ア 意識障害又は昏睡
イ 急性呼吸不全又は慢性呼吸不全の急性増悪
ウ 急性心不全（心筋梗塞を含む。）
エ 急性薬物中毒
オ ショック
カ 重篤な代謝障害（肝不全、腎不全、重症糖尿病等）
キ 広範囲熱傷
ク 大手術後
ケ 救急蘇生後
コ その他外傷、破傷風等で重篤な状態

イ 特定集中治療室管理料 1 の施設基準

① 病院の一般病棟の治療室を単位として行うものであること。
② 当該治療室内に集中治療を行うにつき十分な医師が常時配置されていること。
③ 当該治療室内に集中治療を行うにつき十分な看護師が配置されていること。
④ 当該治療室における看護師の数は、常時、当該治療室の入院患者の数が二又はその端数を増すごとに一以上であること。
⑤ 集中治療を行うにつき十分な専用施設を有していること。
⑥ 特定集中治療室用の重症度、医療・ 看護必要度の基準を満たす患者を八割以上入院させる治療室であること。

ハ 特定集中治療室管理料 3 の施設基準

① イの①及び④を満たすものであること。

② 当該治療室内に集中治療を行うにつき必要な医師が常時配置されていること。

③ 集中治療を行うにつき必要な専用施設を有していること。

④ 特定集中治療室用の重症度、医療・ 看護必要度の基準を満たす患者を七割以上入院させる治療室であること。

文献(38)より引用

（注２）特定機能病院とは、高度の医療の提供、高度の医療技術の開発及び高度の医療に関する研修を実施する能力等を備えた病院である。第二次医療法改正において平成５年から制度化され、平成 29 年 4 月 1 日現在で 85 病院が承認されている。(39)

（注３）専門病院入院基本料届出病院とは、主として悪性腫瘍、循環器疾患等の患者を入院させる保険医療機関であって高度かつ専門的な医療を行っているものとして地方厚生局長等に届け出たものであって、看護配置、看護師比率、平均在院日数その他の事項につき別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして保険医療機関が地方厚生局長等に届け出た医療機関を指す。(40)

４．４．２　費用の算出方法

４．４．２．１　敗血症による初回入院医療費

先行研究のレビュー（表 2）の結果、統合した全入院期間の平均値（MALDI 群 13.093±9.739 日、Conventional 群：14.222±12.772 日）、 ICU 滞在期間の平均値（MALDI 群 8.195±11.823 日、Conventional 群：11.072±19.275 日）を引用し、日本の診断群分類（DPC/PDPS）における保険点数表に照らし合わせて、

（１）包括評価、（２）出来高評価、の点数をそれぞれ算出し、（１）と（２）の合計点数に 10 をかけたものを入院医療費の総計［円］とした。（表 6）（図 5）

（１）包括評価

包括評価は、先行研究を統合した全入院期間の平均値（MALDI 群 13.093±9.739 日、Conventional 群：14.222±12.772 日）と、2018/19 年度　DPC 日数設定と点数表（表 6）をもとに算出される。算出された合計点数に、医療機関別係数（DPC Ⅰ群平均値：1.4697、DPCⅡ群平均値 1.4074）を乗じた点数が、包括評価点数となる。(27) (28) (34)

（２）出来高評価

出来高評価に関しては、費用推計において最も影響力の大きい、特定集中治療室管理料 1 あるいは特定集中治療室管理料 3 のみを算定する。先行研究を統合した ICU 滞在期間の平均値と、DPC における特定集中治療室管理料の表（表 8）にもとづき、ICU 滞在期間における特定集中治療室管理料を算出する。(40)

特定入院料の種類	算定期間等	特定機能病院	専門病院 入院基本料届出病院	左記以外の 一般病院
特定集中治療室 管理料１	7日以内	11,606点	11,806点	11,868点
	8日以上14日以内	10,082点	10,282点	10,344点
特定集中治療室 管理料３	7日以内	7,317点	7,517点	7,579点
	8日以上14日以内	5,739点	5,993点	6,055点

表 8　特定集中治療室管理料（平成 30 年度）文献(40)より引用

４．４．２．２　初回入院から 30 日時点で死亡していた場合の医療費

死亡月と同月に入院した場合に要する医療費に関して、田近ら（2011）によると、死亡月と同月に入院する症例では、死亡月より前に入院した症例と比較して、月当たりの医療費が大きく上昇（月当たりの医療費の平均値 58,881 円）することが報告されている。(35)
敗血症の初回入院から 30 日時点で死亡していた場合の医療費として、４．４．２．１の敗血症による初回入院医療費に、死亡月と同月に入院した場合に要する医療費を加え、その総額を 2 で除して算出した。割引率は 2%、割引期間は 2 週間とした。

４．４．２．３　初回入院から 1 年時点で死亡していた場合の医療費

敗血症の初回入院から 1 年時点で死亡していた場合の医療費として、４．４．２．１の敗血症による初回入院医療費に、田近ら（2011）の報告による死亡前 1 年間の医療・介護費（年平均 2,790,000 円）を加え、その総額を 2 で除して算出した。割引率は 2%、割引期間は 7 カ月間とした。(35)

４．４．２．４　初回入院から 1 年以上生存していた場合の医療費

敗血症の初回入院から 1 年以上生存していた場合の医療費として、４．４．２．１の敗血症による初回入院医療費に、死亡までに要する医療費を加えた。
死亡までに要する医療費は、厚生労働省保険局調査課による平成 28 年度（2016 年度）医療費の地域差分析から、１人当たりの年間医療費（年平均 543,931 円）をもとに算出した。割引率は 2%、割引期間は敗血症の初回入院からの生存年数とした。(36)

４．５　費用対効果の評価に関して

費用対効果は、増分費用（比較対照よりも費用が増加した割合）を増分効果（比較対照よりも健康状態が改善した割合）で除した、増分費用効果比（ICER：Incremental Cost-Effectiveness ）を用いて評価を行う。（図 11）(41)

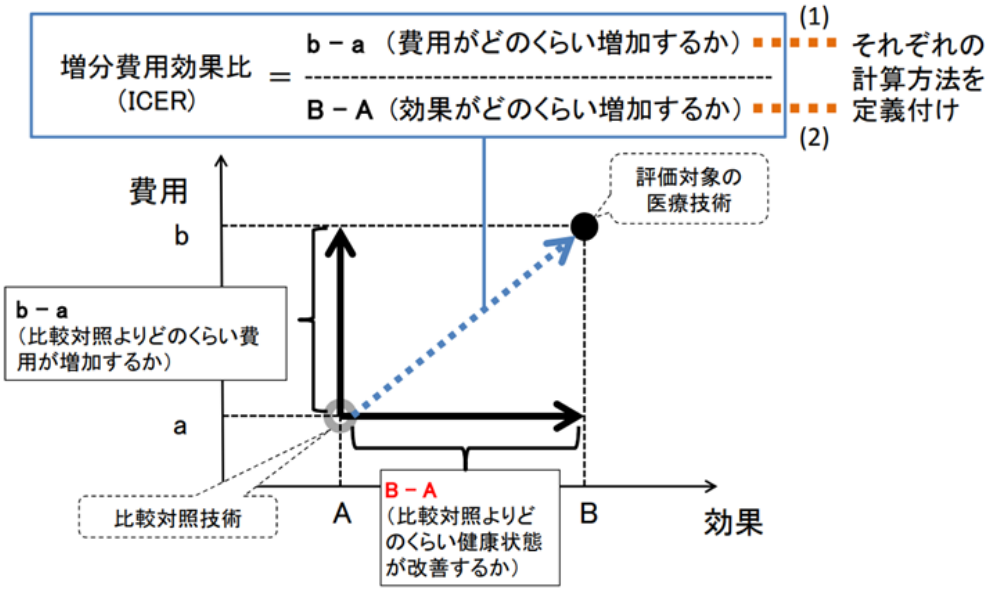

図 11　増分費用効果比（ICER：Incremental Cost-Effectiveness ）の算出方法

４．６　不確実性の評価に関して

費用対効果の推計に用いた各種パラメーターの不確実性が、増分費用対効果（ICER：incremental cost-effectiveness ratio）に与える影響を評価するため、一次元感度分析（One-way Sensitivity Analysis）および、確率的感度分析（PSA：Probabilistic Sensitivity Analysis）を実施した。

４．６．１　一次元感度分析（One-way Sensitivity Analysis）

下記パラメーターに関して、特定集中治療室管理料１と特定集中治療室管理料３のそれぞれについて、一次元感度分析を行った。基本分析で算出した増分費用効果比（ICER）を基準として、各パラメーターを増減させた場合の ICER に対する影響をパラメーター毎に予測し、ICER に及ぼす影響の大きいものから上から順に並べ、トルネードダイアグラムを作成した。なお分析は一般線形モデルで行った。

① 初回入院時の年齢（Age）
② 30 日時点の生存者が１年以上も生存する確率（P_1year_Survive）
③ Conventional 群の 30 日時点の生存率（P_Conventional_30day_Survivor）
④ MALDI 群の Conventional 群に対する 30 日時点の生存率のリスク比（Relative_Risk_30day_Survivor）
⑤ 医療機関別係数（Coefficient）
⑥ 30 日時点の QoL スコア（U_30day）
⑦ １年時点の QoL スコア（U_1year）
⑧ 全入院期間（MALDI_LOH/Conventional_LOH）
⑨ ICU 滞在期間（MALDI_LOI/Conventional_LOI）
⑩ 死亡月と同月に入院した場合の１日当たりの医療費（death_cost_month_per_day）
⑪ 死亡前１年間の医療・介護費（death_cost_year）
⑫ 初回入院から１年以上生存していた場合の年間医療費（Average_cost_year）

医療機関別係数は±5% [1.439：1.367－1.510] を分析範囲とした。(34) MALDI 群の Conventional 群に対する 30 日時点の生存率のリスク比は Huang ら(2013)の報告と Jeon ら(2018)の報告の統合値の 95%信頼区間 [1.00－1.12] を分析範囲とした。(22) (24) Conventional 群の 30 日時点の生存率は、Huang ら(2013)と Jeon ら(2018)の報告の統合値の±5% [0.812：0.771－0.852] を分析範囲とした。(22) (24) 30 日時点の生存者が 1 年以上生存する確率（P_1year_Survive）は±5% [0.795：0.755－0.835] を分析範囲とした。

その他のパラメーターに関しては、±20%を分析範囲とした。（表 9）

Variable	Value	Low	High	Unit
Age	70	56	84	
P_1year_Survive	0.795	0.755	0.835	
P_Conventional_30day_Survivor	0.812	0.771	0.852	
Relative_Risk_30day_Survivor	1.06	1.00	1.12	
Coefficient	1.439	1.367	1.510	
U_1year	0.690	0.552	0.828	
U_30day	0.530	0.424	0.636	
MALDI_LOH	13.093	10.474	15.711	[day]
MALDI_LOI	8.195	6.556	9.834	[day]
Conventional_LOH	14.222	11.378	17.067	[day]
Conventional_LOI	11.072	8.857	13.286	[day]
death_cost_year	2,790,000	2,232,000	3,348,000	[yen]
death_cost_month_per_day	58,881	47,105	70,657	[yen]
Average_cost_year	543,931	435,145	652,717	[yen]

表 9　一次元感度分析のパラメーターと範囲

４．６．２　確率的感度分析（PSA：Probabilistic Sensitivity Analysis）

一次元感度分析で、増分費用対効果（ICER：incremental cost-effectiveness ratio）への影響が大きかったパラメーター（初回入院時の年齢、ICU 滞在期間、ICU 滞在期間、30 日時点の生存率のリスク比、初回入院から 1 年以上生存していた場合の年間医療費）を含めて、確率的感度分析を実施した。

初回入院時の年齢、全入院期間、ICU 滞在期間、死亡月と同月に入院した場合の 1 日当たりの医療費、死亡前 1 年間の医療・介護費、初回入院から 1 年以上生存していた場合の年間医療費に関してはガンマ分布を、医療機関別係数に関しては三角分布を、Conventional 群の 30 日時点の生存率、MALDI 群の Conventional 群に対する 30 日時点の生存率のリスク比に関しては一様分布を仮定し、医療費と質調整生存年の推計に際して、Monte Carlo method（MC 法）を用いて 10,000 回のシミュレーションを実施した。（表 10）

なお、費用データに関しては、先行研究に平均値しか記載がなかったため、各々の平均値の±50%の範囲を 6 等分した数値を標準偏差（SD）と仮定した。(42) (43)

医療機関別係数は、DPC Ⅰ群平均値 1.4697 を最大値、DPC Ⅱ群平均値 1.4074 を最小値、DPC Ⅰ群平均値とⅡ群平均値の平均値を最頻値とした三角分布を仮定した。(34)

Conventional 群の 30 日時点の生存率は、Huang らの報告値 0.797 から Perez らの報告値 0.893 を一様分布の範囲とした。(21) (22)

MALDI 群の Conventional 群に対する 30 日時点の生存率のリスク比は Huang ら(2013)の報告と Jeon ら(2018)の報告の統合値の 95%信頼区間［1.00－1.12］を一様分布の範囲とした。(22) (24)

Parameters	Distribution				Reference
Age	Gamma	Mean ± SD	70 ± 15		(30)
Coefficient	Triangular	Min:1.4074 , Max:1.4697 Likeliest: 1.43855			(34)
P_Conventional_30day_Survivor	Uniform	Lower Bound Upper Bound	0.797 0.893		(21)(22)(24)
Relative_Risk_30day_Survivor	Uniform	Lower Bound Upper Bound	1.00 1.12		(22)(24)
MALDI_LOH	Gamma	Mean ± SD	13.1 ± 9.7	[day]	(21)(22)(23)
MALDI_LOI	Gamma	Mean ± SD	8.2 ± 11.8	[day]	(21)(22)(24)
Conventional_LOH	Gamma	Mean ± SD	14.2 ± 12.8	[day]	(21)(22)(23)
Conventional_LOI	Gamma	Mean ± SD	11.1 ± 19.3	[day]	(21)(22)(24)
death_cost_month_per_day	Gamma	Mean ± SD	58,881 ± 14,720	[yen]	(35)
death_cost_year	Gamma	Mean ± SD	2,790,000 ± 1,446,667	[yen]	(35)
Average_cost_year	Gamma	Mean ± SD	543,931 ± 135,983	[yen]	(36)

表 10　確率的感度分析における確率分布の導入

Age（初回入院時の年齢）

Coefficient（医療機関別係数）

P_Conventional_30day_Survivor（従来法を用いた場合の 30 日時点の生存率）

Relative_Risk_30day_Survivor（MALDI 群の Conventional 群に対する 30 日時点の生存率のリスク比）

MALDI_LOH（質量分析群の全入院期間）

Conventional_LOH（従来法を用いた場合の全入院期間）

MALDI_LOI（質量分析群の ICU 滞在期間）

Conventional_LOI（従来法を用いた場合の ICU 滞在期間）

death_cost_month_per_day（死亡月と同月に入院した場合の 1 日当たりの医療費）

death_cost_year（死亡前 1 年間の医療・介護費）

Average_cost_year（初回入院から 1 年以上生存していた場合の年間医療費）

４．６．３　年齢を固定変数として変化させた場合の確率的感度分析

一般に高齢者に対する検査や治療では、ICER は高くなる傾向がある。そこで、質量分析法が高齢者にとっても費用効果的であるか否かを検証するため、特定集中治療室管理料１を算定することを想定して、年齢のみを固定変数として変化（60 歳、70 歳、80 歳）させ、確率的感度分析（MC 法 10,000 回）を行った。

４．７　結果

４．７．１　基本分析

特定集中治療室管理料１を算定する場合と特定集中治療室管理料３を算定する場合に分けて、医療費と質調整生存年、増分費用効果比（ICER：Incremental Cost-Effectiveness ）を算出した。

特定集中治療室管理料１を算定する場合、医療費は MALDI 群 6,062,086 円、Conventional 群 6,015,385 円、質調整生存年は MALDI 群 6.02 QALY、Conventional 群 5.68 QALY、ICER 137,356 円/QALY であった。（表 11）

特定集中治療室管理料３を算定する場合、医療費は MALDI 群 5,837,714 円、Conventional 群 5,716,576 円、質調整生存年は MALDI 群 6.02 QALY、Conventional 群 5.68 QALY、ICER 356,288 円/QALY であった。（表 12）

この結果から、ICER を 5,000,000 円/QALY 以下とすると、公的医療支払者の立場では、特定集中治療室管理料１と３のいずれの場合にも、質量分析計を用いた細菌迅速同定法は、従来の生化学的手法と比較して、費用対効果に優れている可能性が示唆された。

	MALDI-TOF	Conventional	
COST(c)	6,062,086	6,015,385	[円]
Effectiveness(e)	6.02	5.68	[QALY]
ICER(⊿c/⊿e)	137,356		[円/QALY]

表 11　費用効果分析の結果　特定集中治療室管理料１の場合

MALDI－TOF：質量分析計による細菌同定法

Conventional：自動細菌検査装置を用いた生化学的な細菌同定法

Cost：医療費［円］　Effectiveness：質調整生存年［QALY］

ICER：増分費用効果比　［円/QALY］

	MALDI-TOF	Conventional	
COST(c)	5,837,714	5,716,576	[円]
Effectiveness(e)	6.02	5.68	[QALY]
ICER(⊿c/⊿e)	356,288		[円/QALY]

表 12　費用効果分析の結果　特定集中治療室管理料３の場合

MALDI－TOF：質量分析計による細菌同定法

Conventional：自動細菌検査装置を用いた生化学的な細菌同定法

Cost：医療費［円］　　Effectiveness：質調整生存年［QALY］

ICER：増分費用効果比　［円/QALY］

４．７．２　一次元感度分析とトルネードダイアグラム

４．６．１で述べた通り、一次元感度分析の結果をトルネードダイアグラムとして示す。（図 12）（図 13）

特定集中治療室管理料 1 を算定する場合には、増分費用対効果（ICER：incremental cost-effectiveness ratio）への影響が大きいパラメーターから順に、初回入院時の年齢＞ 従来法を用いた場合の ICU 滞在期間＞ 質量分析群の ICU 滞在期間＞ 質量分析群の全入院期間＞ MALDI 群の Conventional 群に対する 30 日時点の生存率のリスク比＞ 従来法を用いた場合の全入院期間＞ 初回入院から 1 年以上生存していた場合の年間医療費＞ 1 年時点の QoL スコア＞ Conventional 群の 30 日時点の生存率＞ 30 日時点の生存者が 1 年以上も生存する確率＞ 死亡月と同月に入院した場合の 1 日当たりの医療費＞ 死亡前 1 年間の医療・介護費＞ 医療機関別係数＞ 30 日時点の QoL スコアとなった。

特定集中治療室管理料 3 を算定する場合には、増分費用対効果（ICER：incremental cost-effectiveness ratio）への影響が大きいパラメーターから順に、初回入院時の年齢＞ MALDI 群の Conventional 群に対する 30 日時点の生存率のリスク比＞ 従来法を用いた場合の ICU 滞在期間＞ 質量分析群の全入院期間＞ 従来法を用いた場合の全入院期間＞ 質量分析群の ICU 滞在期間＞ 初回入院から 1 年以上生存していた場合の年間医療費＞ 1 年時点の QoL スコア＞ Conventional 群の 30 日時点の生存率＞ 死亡月と同月に入院した場合の 1 日当たりの医療費＞ 30 日時点の生存者が 1 年以上も生存する確率＞ 死亡前 1 年間の医療・介護費＞ 医療機関別係数＞ 30 日時点の QoL スコアとなった。

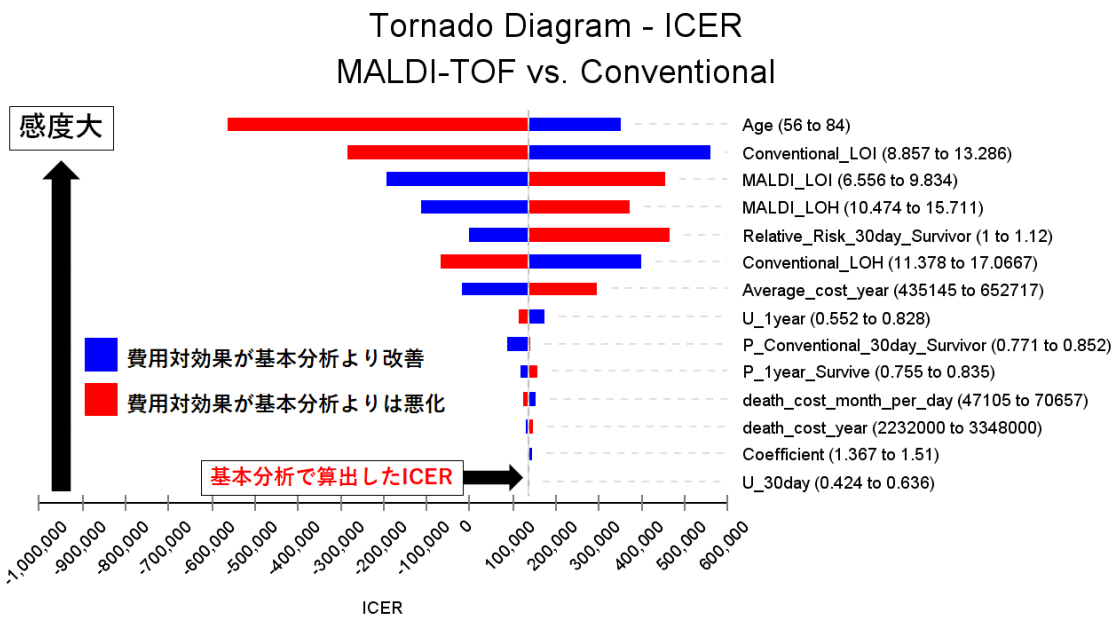

図 12　トルネードダイアグラム（特定集中治療室管理料 1 の場合）

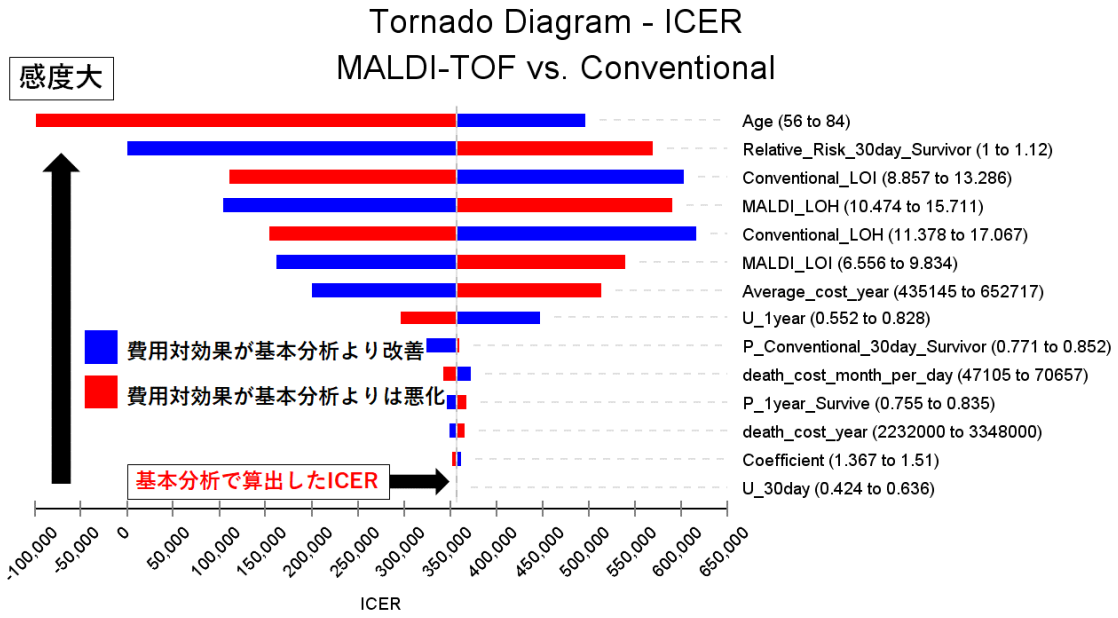

図 13　トルネードダイアグラム（特定集中治療室管理料 3 の場合）

４．７．３　確率的感度分析

４．６．2 で述べた通り、医療費と質調整生存年に関して、特定集中治療室管理料１と特定集中治療室管理料３を算定する場合に分けて、各々のパラメーターの不確実性が、増分費用対効果（ICER：Incremental Cost-Effectiveness Ratio）に及ぼす影響を考慮するため確率的感度分析（MC 法 10,000 回）を実施した。

特定集中治療室管理料１を算定する場合、医療費(mean±SD)は MALDI 群：5,596,989±2,108,409 円、Conventional 群：5,361,417±2,007,255 円、質調整生存年(mean±SD)は MALDI 群：5.75±2.31 QALY、Conventional 群：5.43±2.17 QALY であった。（表 13）

特定集中治療室管理料 3 を算定する場合、医療費は MALDI 群：5,425,808±2,136,938 円、Conventional 群：5,189,491±2,018,434 円、質調整生存年は MALDI 群：5.73±2.32 QALY、Conventional 群：5.41±2.18 QALY であった。（表 14）

また、確率的感度分析によって得られた増分費用増分効果散布図（Incremental Cost-Effectiveness Scatter Plot）の結果を（図 14）（図 15）に、費用対効果受容曲線（Cost-Effectiveness Acceptability Curve）を（図 16）（図 17）に示す。
費用効果比の閾値を 500 万円/QALY とすると、特定集中治療室管理料１を算定する場合、ICER が閾値以下に収まる確率は 87%であった。特定集中治療室管理料３を算定する場合、ICER が閾値以下に収まる確率は 90%であった。

ATTRIBUTENAME	STATISTIC	MALDI-TOF	Conventional
Cost	Mean	5,596,989	5,361,417
Cost	Std Deviation	2,108,409	2,007,255
Cost	Minimum	353,583	220,863
Cost	2.5%	1,710,740	1,649,675
Cost	10%	2,800,949	2,697,842
Cost	Median	5,598,307	5,333,196
Cost	90%	8,287,937	7,935,881
Cost	97.5%	9,894,542	9,406,485
Cost	Maximum	14,239,552	13,991,652
Cost	Sum	55,969,892,392	53,614,165,993
Cost	Size (n)	10,000	10,000
Cost	Variance	4,445,389,399,703	4,029,072,924,795
Cost	Variance/Size	444,538,940	402,907,292
Cost	SQRT[Variance/Size]	21,084	20,073
Eff	Mean	5.75	5.43
Eff	Std Deviation	2.31	2.17
Eff	Minimum	0.06	0.06
Eff	2.5%	0.81	0.77
Eff	10%	2.23	2.11
Eff	Median	6.21	5.87
Eff	90%	8.41	7.92
Eff	97.5%	9.01	8.43
Eff	Maximum	9.86	8.95
Eff	Sum	57,484.85	54,262.97
Eff	Size (n)	10,000	10,000
Eff	Variance	5.3168	4.6945
Eff	Variance/Size	0.0005	0.0005
Eff	SQRT[Variance/Size]	0.0231	0.0217

表 13　確率的感度分析　特定集中治療室管理料１の場合

MALDI－TOF：質量分析計による細菌同定法

Conventional：自動細菌検査装置を用いた生化学的な細菌同定法

Cost：医療費［円］　　Effectiveness：質調整生存年［QALY］

ATTRIBUTENAME	STATISTIC	MALDI-TOF	Conventional
Cost	Mean	5,425,808	5,189,491
Cost	Std Deviation	2,136,938	2,018,434
Cost	Minimum	327,477	242,166
Cost	2.5%	1,516,179	1,503,888
Cost	10%	2,597,971	2,512,680
Cost	Median	5,390,637	5,175,384
Cost	90%	8,179,237	7,802,639
Cost	97.5%	9,709,782	9,300,276
Cost	Maximum	15,644,455	14,838,480
Cost	Sum	54,258,077,612	51,894,909,805
Cost	Size (n)	10,000	10,000
Cost	Variance	4,566,502,190,175	4,074,076,519,363
Cost	Variance/Size	456,650,219	407,407,652
Cost	SQRT[Variance/Size]	21,369	20,184
Eff	Mean	5.73	5.41
Eff	Std Deviation	2.32	2.18
Eff	Minimum	0.06	0.06
Eff	2.5%	0.81	0.77
Eff	10%	2.17	2.04
Eff	Median	6.19	5.85
Eff	90%	8.40	7.90
Eff	97.5%	9.00	8.41
Eff	Maximum	9.83	8.97
Eff	Sum	57299.75	54050.90
Eff	Size (n)	10,000	10,000
Eff	Variance	5.3971	4.7584
Eff	Variance/Size	0.0005	0.0005
Eff	SQRT[Variance/Size]	0.0232	0.0218

表 14　確率的感度分析　特定集中治療室管理料３の場合

MALDI－TOF：質量分析計による細菌同定法

Conventional：自動細菌検査装置を用いた生化学的な細菌同定法

Cost：医療費［円］　　Effectiveness：質調整生存年［QALY］

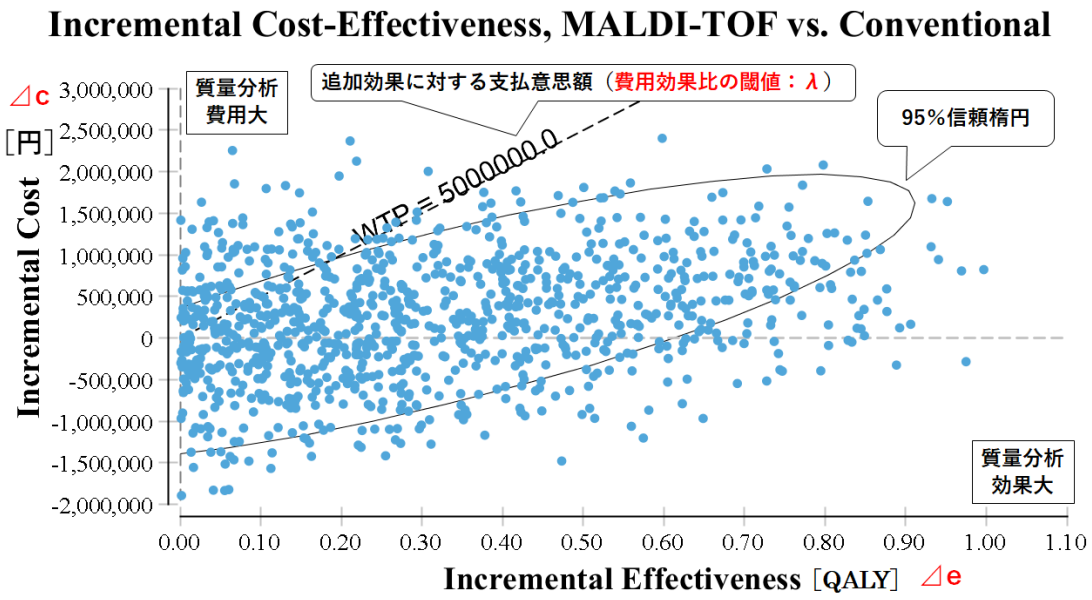

図 14　増分費用増分効果散布図　特定集中治療室管理料１の場合

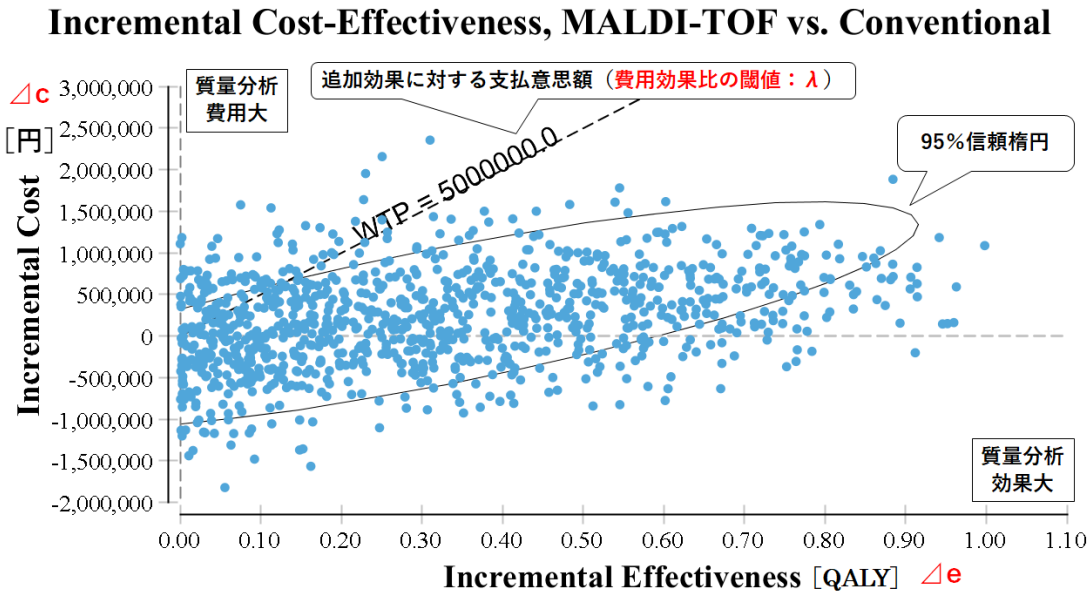

図 15　増分費用増分効果散布図　特定集中治療室管理料３の場合

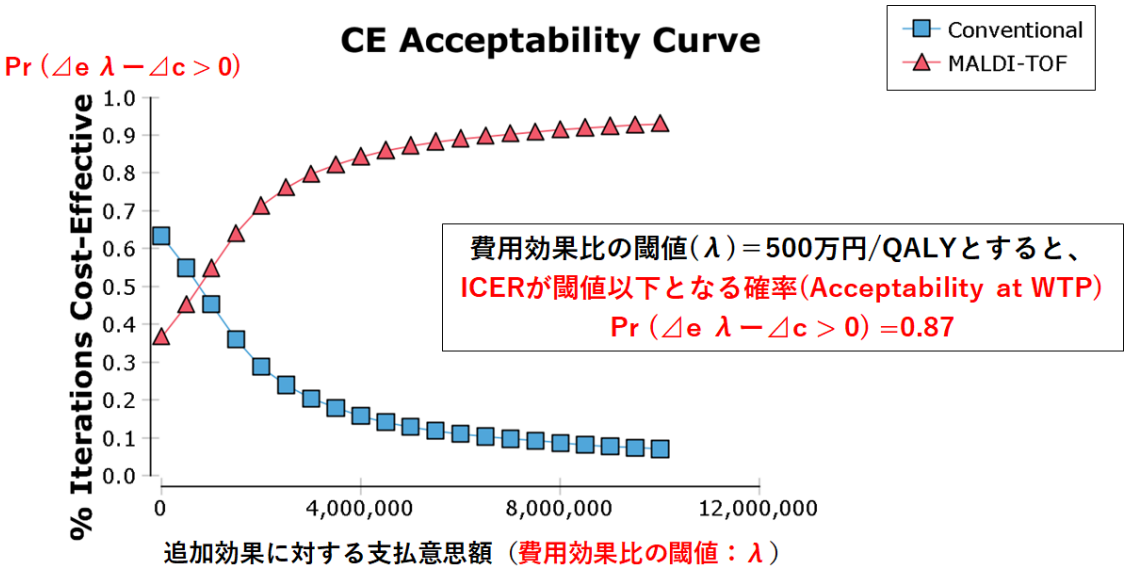

図 16　費用対効果受容曲線　特定集中治療室管理料１の場合

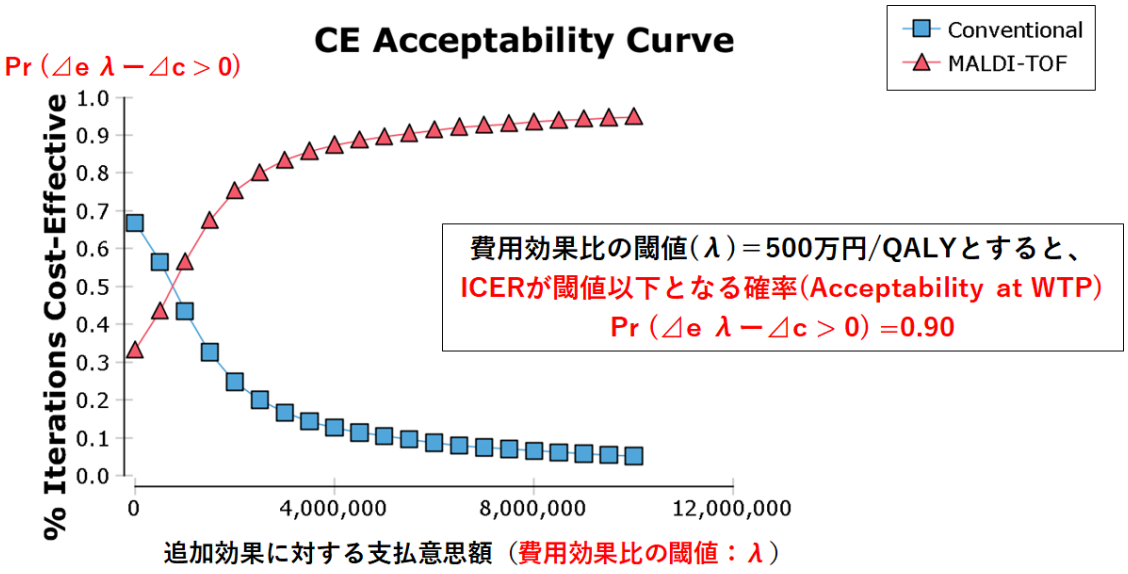

図 17　費用対効果受容曲線　特定集中治療室管理料３の場合

４．７．４　年齢を固定変数として変化させた場合の確率的感度分析

４．６．３で述べた通り、質量分析法が高齢者にとっても費用効果的であるか否かを検証するため、特定集中治療室管理料１を算定する場合に、初回入院時の年齢（Age）を固定変数として変化させ（60 歳、70 歳、80 歳）、残りのパラメーターの不確実性が、増分費用対効果（ICER：Incremental Cost-Effectiveness Ratio）に及ぼす影響を、確率的感度分析（MC 法 10,000 回）で検討した。（図 18）（図 19）（図 20）（図 21）

増分費用効果比の閾値を 500 万円/QALY とすると、初回入院時の年齢を 60 歳とした場合、ICER が閾値以下となる確率は 94%であった。70 歳とした場合、ICER が閾値以下となる確率は 91%、80 歳とした場合、ICER が閾値以下となる確率は 84%、90 歳とした場合、ICER が閾値以下となる確率は 72%であった。

この結果、初回入院時の年齢が高齢であるほど、増分効果は小さくなる傾向が見られた。しかし、90 歳と仮定した場合でも、ICER が閾値以下（<500 万/QALY）となる確率は 0.72 と高く、高齢の敗血症患者に対しても、質量分析法は費用対効果に優れた検査である可能性が示唆されたが、同様の結果が個別患者の分析においても確認できるかどうかの検討が必要と考える。

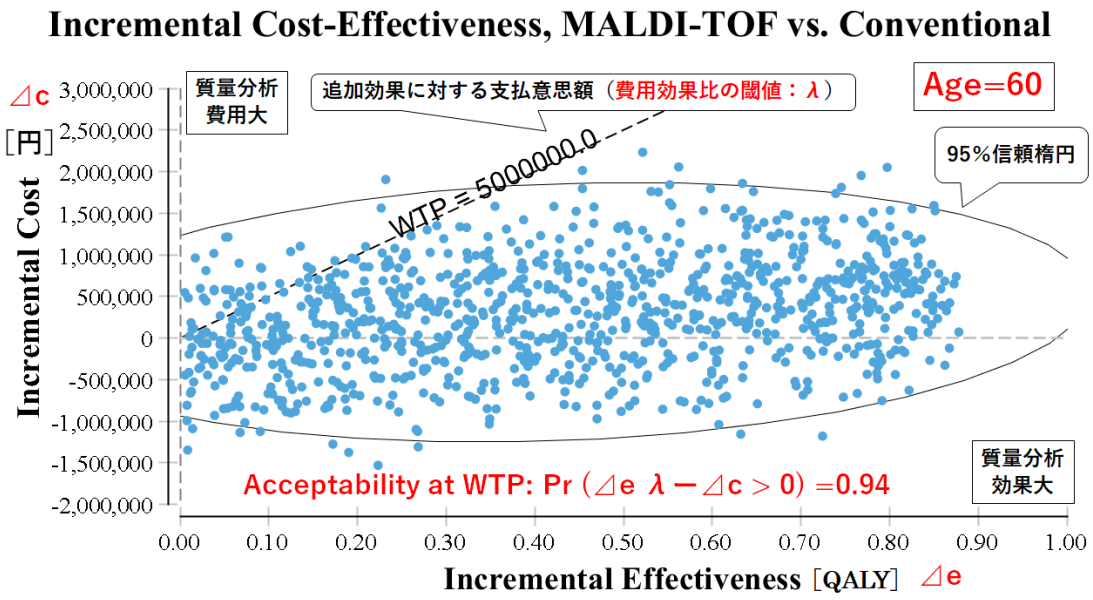

図 18　増分費用増分効果散布図　特定集中治療室管理料１（初回入院時の年齢 60 歳）

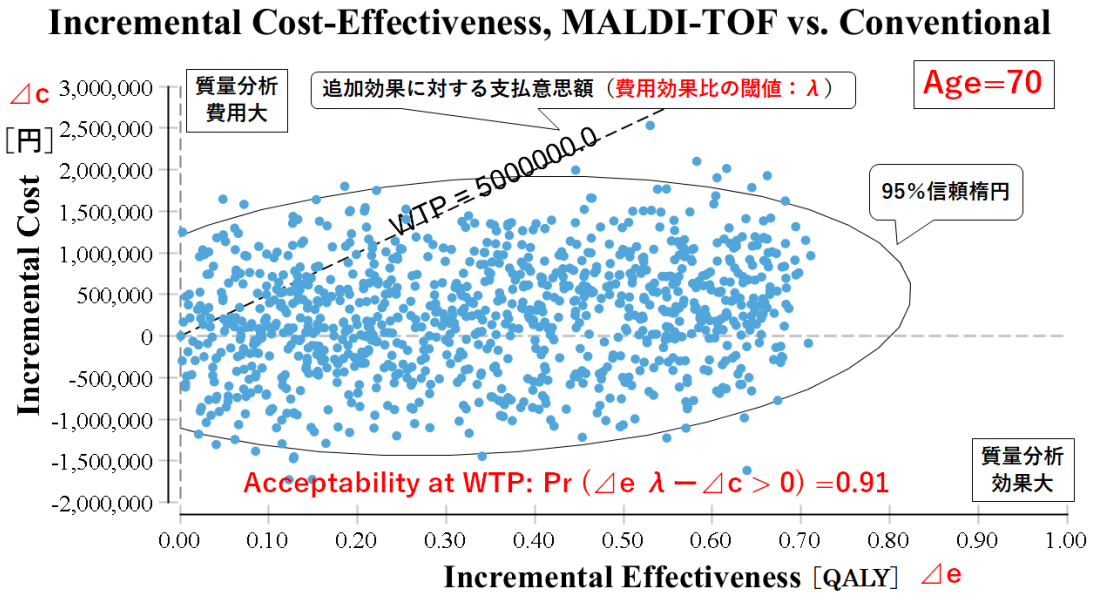

図 19　増分費用増分効果散布図　特定集中治療室管理料１（初回入院時の年齢 70 歳）

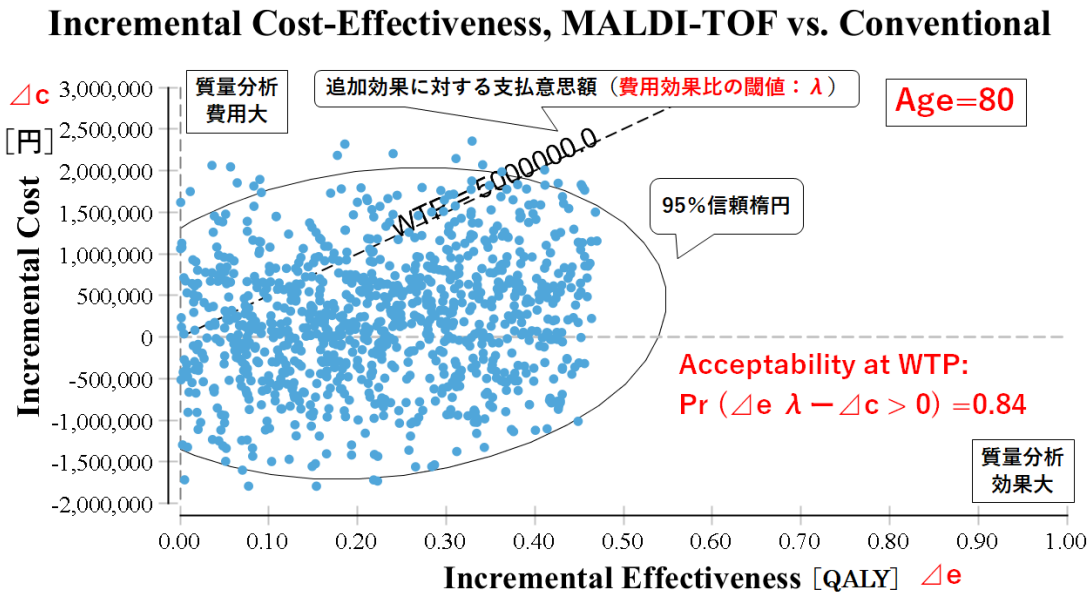

図 20　増分費用増分効果散布図　特定集中治療室管理料１（初回入院時の年齢 80 歳）

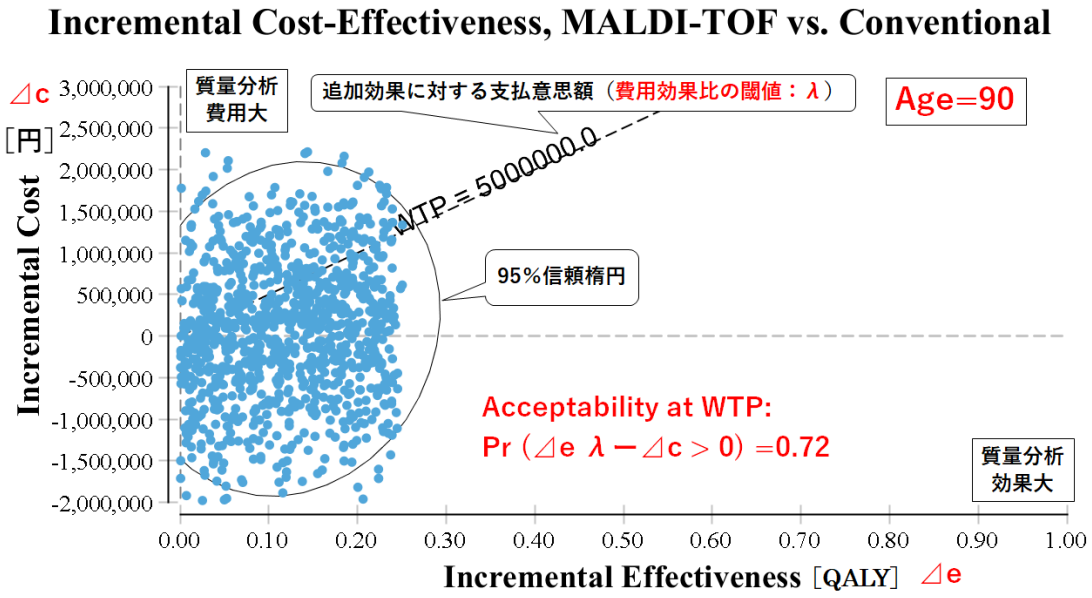

図 21　増分費用増分効果散布図　特定集中治療室管理料１（初回入院時の年齢 90 歳）

５．考察

本研究では先行研究に基づいて、日本における細菌同定検査の費用対効果の推計を行った。費用効果分析の結果、ICER を 5,000,000 円/QALY 以下とすると、公的医療支払者の立場では、質量分析計を用いた細菌迅速同定法は、従来の生化学的手法と比較して、費用対効果に優れている可能性が示唆された。

以下、本研究における費用対効果の推計に関連して、敗血症の疫学的背景に関して考察を行う。そして、最後に将来への課題として、代替技術の検討（核酸同定法）と、今後予定している患者個別データを用いる場合の自主臨床研究における産学共同研究の進め方に関して述べる。

５．１　費用推計に際しての敗血症の疫学的背景の比較

地域別の敗血症の起因菌の頻度を（表 15）に示す。(18)
アジア地域と比較すると、欧米ではグラム陽性菌（G（+））が占める割合が高く、北アメリカで 26.9%、西欧で 19.6%とブドウ球菌（S.aureus）が最も多く報告されている。また、アジア地域では、緑膿菌（P.Aeruginosa）やクレブシエラ（Klebsiella spp）などのグラム陰性菌（G（－））が多い。

2016 年度に実施された厚生労働省の院内感染対策サーベイランスによると、日本における敗血症の起因菌としては、大腸菌（E.Coli）16.5%で最も多く報告されており、ブドウ球菌（S.aureus）13.2%、表皮ブドウ球菌（S.Epidermidis）11.0%、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（CNS）9.6%、肺炎桿菌（K.Pneumoniae）6.6%が続く。(19)

日本ではすべての重症度を含めた敗血症の大規模疫学調査は行われていないため、敗血症の正確な起因菌の頻度は不明であり、ここが本研究の限界と考えられる。
しかし、重症敗血症のみを対象とした、Hayakawa ら（2016）の報告によると、グラム陰性菌（G（－））の検出頻度は 37%、グラム陽性菌（G（+））の検出頻度は 23%と、アジ

ア地域全体における報告同様、グラム陰性菌（G（－））がグラム陽性菌（G（+））よりも起因菌となる頻度が高いことが報告されている。(30)

費用推計に際してのバックグラウンドの比較～地域別の起因菌の頻度

Reference	(7)	(7)	(7)	(5)※ (6)※※
Location	North America	Western Europe	Asia	日本
G(+)	55.1%	49.0%	34.1%	23%※
G(−)	49.9%	58.7%	74.3%	37%※
Yeast	23.0%	20.9%	17.5%	2.0%※
ESBL	0.2%	1.8%	3.3%	N.D※※
MRSA	17.5%	8.7%	10.0%	6.48%※※
VRE	4.8%	4.2%	2.1%	0.02%※※
Organism	1. S.Aureus(26.9%)	1. S.Aureus(19.6%)	1. P.Aeruginosa(28.7%)	1. E.Coli(16.5%) ※※
	2. Candida(18.2%)	2. Candida(18.5%)	2. Klebsiella spp(20.7%)	2. S.Aureus(13.2%) ※※
	3. E.Coli(14.2%)	3. E.Coli(17.1%)	3. Acinetobacter(19.2%)	3. S.Epidermidis(11.0%)※※
	4. P.Aeruginosa(12.9%)	P.Aeruginosa (17.1%)	4. E.Coli(16.7%)	4. CNS(9.6%) ※※
	5. S.Epidermidis(12.3%)	5. S.Epidermidis(11.2%)	5. S.aureus(16.1%)	5. K.Pneumoniae(6.6%)※※

重症例のみ

Limitation

表 15　費用推計に際してのバックグラウンドの比較～地域別の起因菌の頻度

費用推計に際してのバックグラウンドの検討～入院期間

Reference	(21)	(22)	(23)	(24)	(30)※ (43)※※
Location	Texas	Michigan	Taiwan	Korea	日本
Age	66.9±14.3(従来法) 65.3±16.3(MALDI)	59.5±15.2(従来法) 56.5±16.3(MALDI)	64.9±17.3(従来法) 66.7±14.5(MALDI)	63.5±12.3(従来法) 61.6±13.9(MALDI)	70±15※
Male Sex	51.1%	61.3%	35.1%	55%	60.0%※
SOFA	—	—	—	3.7±3.6(従来法) 4.2±3.6(MALDI)	—※
APACHE II	14.3±6.0(従来法) 15.4±5.3(MALDI)	—	—	—	23±9.0※
APACHE III	N.D	88.7±37.5(従来法) 87.2±31.6(MALDI)	—	—	—※
ICU admission	42.9%	35.3%	—	17.6%	100%※
Source	1. Urinary	1. CRBSI	—	1. Biliary	1. Abdomen※
	2. CRBSI	2. Intra-abdominal	—	2. Urinary	2. Lung/thorax※
	3. Respiratory	3. Urinary	—	3. Respiratory	3. Urinary※
Length of hospitalization (day)	11.9±9.3(従来法) 9.3±7.6(MALDI)	14.2±20.6(従来法) 11.4±12.9(MALDI)	16.4±9.2(従来法) 17.6±9.4(MALDI)	— —	25.5日※※
Length of ICU stay (day)	7.3±8.5(従来法) 6.3±8.7(MALDI)	14.9±24.2(従来法) 8.3±9.0(MALDI)	— —	16.8±31.7(従来法) 14.7±22.0(MALDI)	—

重症例のみ

Limitation

Limitation

Matrix assisted laser desorption ionization

臨床的効果の検証が不十分

表 16　費用推計に際してのバックグラウンドの検討～入院期間

また、本研究におけるもう一つの限界として、日本における細菌同定法の臨床的効果の検証の不足が挙げられる。

本研究では、海外の先行研究における全入院期間と ICU 滞在期間、30 日時点の生存率にもとづき、日本での細菌同定検査の費用効果分析を行った。しかし、日本における入院日数に関して、平成 28 年度に厚生労働省が DPC 導入医療機関を対象に行った調査によると、敗血症全体における平均入院期間は 25.5 日で、人工呼吸や血液浄化などの高度な処置を必要としない軽症例においても、平均入院期間は 19.2 日であったことが報告されており、欧米の報告と比較すると在院日数は長い。（表 2）（表 16）（表 17）(21) (22) (23) (44) (45)

日本において、在院日数が長期化する理由に関しては、患者背景や医療制度の違いに起因する部分が大きいものと考えるが、前述の地域毎の起因菌の頻度の違いも、入院期間や ICU 滞在期間に影響を及ぼしている可能性が考えら、日本における敗血症の大規模疫学調査および日本における細菌同定検査の臨床的効果の検討が待たれる。

診断群分類名称	件数	平均入院日数
敗血症（1歳以上） 手術・処置等2 なし	34,231 (59.8%)	19.20日
敗血症（1歳以上） 手術・処置等2 1あり	2,674 (4.7%)	22.80日
敗血症（1歳以上） 手術・処置等2 2あり	13,545 (23.7%)	34.93日
敗血症（1歳以上） 手術・処置等2 3あり	6,768 (11.8%)	39.61日

表 17　平成 28 年度 DPC 診断分類別毎の平均入院日数の集計，文献(44)より引用

５．２　将来への課題

５．２．１　代替技術の検討（核酸同定法）

本研究では、質量分析法を用いた細菌同定検査の比較対象として、現在も多くの医療機関で用いられている生化学的手法を設定し分析を行った。

質量分析法以外に、従来の生化学的手法よりも細菌同定までの時間を短縮した医療技術として、マイクロアレイ法による核酸同定法が知られており、この手法を用いた製品として、米国 Nanosphere 社が開発し、日本では日立ハイテクノロジーズが製造販売を行う、自動多項目同時遺伝子関連システム（Verigene®システム）がある。
Verigene®システムでは、専用の体外診断用医薬品を用いることにより、1 回のテストで同時に 15 項目の遺伝子を検出することが可能で、3 時間以内に細菌の遺伝子だけでなく、薬剤耐性の遺伝子も同時に検出することができる特徴を有する。（図 22）(46)

マイクロアレイ法による細菌核酸・薬剤耐性遺伝子同時検出は 2017 年 6 月 1 日からすでに保険適応（1,700 点）となっているが、国内ではいまだそれほど普及していないのが現状である。(6)

しかし、細菌同定に要する時間こそ、質量分析計を用いた迅速同定法には及ばないものの、起因菌と薬剤耐性情報も明らかとなることから、本システム導入により入院期間や死亡率などの臨床効果がいかに改善するか、臨床的効果にもとづいた医療経済評価が行われることが期待される。(47)

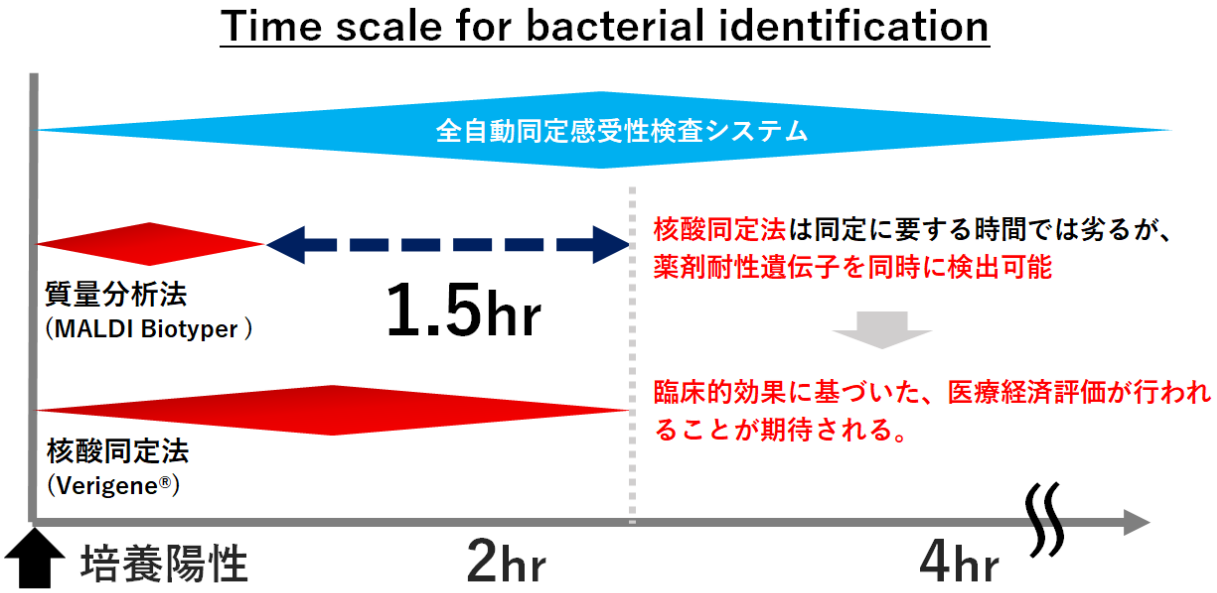

図 22　質量分析法と核酸同定法における細菌同定時間の比較,

文献(46)より引用，一部改変

５．２．２　自主臨床研究における産学共同研究の進め方

最後に、今後予定している患者個別データを用いる場合の、自主臨床研究を産学共同で進める際のステップと、各段階における課題に関して検討を行う。

“臨床研究”とは、“医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの”と定義される。(図 23) (48)

この中で、医薬品医療機器等法にもとづき承認申請を目的として行われる医薬品等の臨床試験は“治験”と呼ばれ、臨床研究法あるいは医師法にもとづき“臨床研究に関する倫理指針”などを遵守し、医師や企業などが主導で行う研究は“自主臨床研究”と呼ばれる。

臨床研究の定義

臨床研究とは、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするものをいう。

① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの

② 介入を伴う研究（①に該当するものを除く。）

③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究（明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。）を含まないもの（「観察研究」）

図 23　臨床研究の定義, 文献(48)より引用, 一部改変

自主臨床研究を産学共同研究として行う場合、そのステップは起業におけるステップと同様に、下記の（１）～（１０）に整理される。（図 24）(49) (50)

（１）自律の壁、（２）研究構想の壁、（３）産学マッチングの壁、（４）チーム化の壁、
（５）計画立案の壁、（６）契約の壁、（７）申請および審査の壁、
（８）データ収集および分析の壁、（９）成果報告の壁、（１０）研究成果の活用の壁

（１）自律の壁

臨床研究であるか否かにかかわらず、『自律』は、研究を行う上で最も重要な要素である。

広辞苑第 5 版によると、『自律』とは、『外部からの制御から脱して、自身の立てた規範に従って行動すること』と定義されており、『外部からの制御から脱する』と『自身の立てた規範に従って行動する』の２つのパートから構成される。(51)

『外部からの制御から脱する』ことは、研究に携わるすべての研究者が、研究環境（家庭・組織・社会）を自身で調整し、最適な状態に維持することと解釈される。
また、研究において、『自身の立てた規範に従って行動する』こととは、研究倫理を遵守することに他ならない。特に、臨床研究においては、被験者保護の観点から、被験者の福利（個人の尊厳および人権）が、科学的、社会的な利益よりも優先することが義務付けられている。(48)

研究に携わる研究者の判断が、副次的な関心事によって歪められることのないよう、研究倫理をよく遵守し、最適な環境を自ら確保することで、『自律』して研究に臨むことが求められる。

（２）研究構想の壁

臨床研究では、医師が主導で研究テーマの設定を行うことが多いが、研究テーマを設定する際には、科学的、社会的有用性と研究の実行可能性の間にトレードオフが存在する。実効可能性が高い研究であっても、科学的、社会的に価値のあるものでなければ研究を行うことは無意味であるし、逆に、科学的・社会的に価値がある研究であったとしても、実行が不可能であれば、価値を生み出すことはできない。研究構想に際しては、研究者は常にこのトレードオフに悩まされる。

（３）産学マッチングの壁

研究構想が提案されれば、次はその研究に関心を寄せる共同研究のパートナーを探すこととなる。産学間のマッチングに関しては、文部科学省と経済産業省が、“産学官連携による共同研究強化のためのガイドライン”を策定し、大学・国立研究開発法人と企業間における組織的な連携体制の強化のために、研究者の研究内容を把握できるデータベースの構築を推奨しており、自施設でこうしたデータベースが利用可能な場合は有用である。(52)

自身の研究構想に関心を寄せる候補者が多数存在する場合には、どの候補者と共同研究を行うかトレードオフに直面する。パートナーの選定に際しては、研究や事業の構想、直面している課題、利用可能な資源などの情報だけでなく、当該研究以外の研究活動や事業の概要などに関しても、担当者間で十分な協議を行い、相互理解を形成することが求められる。また契約前であっても、必要度に応じて、秘密保持契約が求められる場合もある。

（４）チーム化の壁

産学マッチングが成立すれば、パートナー同士でチームを結成することとなる。同時に複数の研究を抱えていることも多いため、どの人材をチームメンバーに加えるか、外部の専門家を交えるか、研究代表者は意思決定を迫られる。メンバーの構成やメンバー間の相性によっても、研究の進捗は大きく変わるため、慎重な人選が必要となる。

またメンバーが決定されれば、メンバー間で迅速かつ正確な情報共有が可能となるように情報伝達の手段を定めておくことも研究を円滑に進める上での重要な要素となる。

（５）計画立案の壁

本契約に向けて、研究計画の詳細な作成が必要となる。研究課題、研究の目的、研究の内容と研究方法、実施期間、研究担当者とその役割、スケジュール、実施場所、研究費などに関して取り決めを行う。ここで特に研究内容と研究方法に関する詳細が、正確に作成されていないと、研究開始や実施に遅れを来たすだけでなく、契約に際してトラブルに発展する可能性もある。こうしたトラブルを避けるためにも、契約締結前の段階から研究構想をチームメンバー全員で共有し、先行研究やガイドラインなど、各個人が十分な調査を行い、収集するデータ項目や分析手法を含めた詳細な研究計画を作成することが求められる。

（６）契約の壁

契約の骨子に関しては、研究計画書が示すとおりであるが、契約締結に際して、特に注意しておくべき事項として、各種経費の取り扱い、研究成果の帰属および知的財産権に関する事項が挙げられる。研究費は一般に、研究に直接必要な経費（人件費、旅費、必要物品の購入費など）である直接経費と、研究環境を整備するための研究機関向けの経費である間接経費に分けられる。研究費の提供を受ける場合には、その用途に関して産学間で詳細な取り決めを行うことが必要となる。(53)

研究成果の帰属および知的財産権に関する事項に関しても、計画の段階で予想される成果の帰属（知的財産権を含む）に関しては、研究計画書に明確に記載した上で、契約の締結に際してこれを確認することが望ましい。また計画の段階では、予期していなかった成果に関する帰属に関しても、事前にその取扱いをどのように行う予定であるかを明記しておくことが重要である。

（７）申請および審査の壁

臨床研究が自主研究であるか否かにかかわらず、臨床研究を行う場合には、患者情報を取得する医療機関や研究機関における、倫理委員会や臨床研究審査委員会への申請が必要となる。申請に際して求められる内容としては、研究計画書、他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書、利益相反自己申告申請書、患者同意書・同意撤回書など提出することが一般的であるが、医療機関、研究機関毎に様々な書式が用意されているため、研究を行う施設のフォーマットに則った申請が必要となる。委員会は通常、１～２か月毎に開催されていることが多いと思われるが、他施設で研究を行う場合や、不備等が発生した場合には研究開始までさらなる時間を要するため注意が必要である。

（８）データ収集および分析の壁

倫理委員会等で申請が認められれば、いよいよ患者データの収集の段階となる。
収集するデータの詳細に関しては、（５）研究計画、（６）契約、（７）申請および審査の段階を通じてすでに検討が行われているため、計画が綿密になされていれば患者データの収集はそれほど難しいものではない。しかし、研究の妥当性を担保するために、患者データの収集を多施設で行う場合には、データ収集に時間と費用を要する。

（９）成果報告の壁

実施された研究の成果に、科学的、社会的価値が確認される場合には、（６）の契約に定めた成果の帰属にもとづいて、研究の価値を広く社会に発信することが求められる。どの学会に報告するか、どの研究雑誌へ投稿を行うかは、研究領域が学会や雑誌の投稿規定と合致しているか、実施した研究が投稿の水準に達しているかによって検討を行う。社会的に影響度の高い学会や雑誌では、当然ながら高い研究の質が求められる。従って、ここでも、研究の社会的影響度と研究成果の発表の機会との間でのトレードオフが存在する。

（１０）研究成果の活用の壁

（９）成果報告がなされれば、成果を社会に実装し、臨床現場においては個別患者の治療成績向上や予防医療の発展に、企業においては新しい製品やサービスの創出、新規事業の創造、既存事業の強化などを通じて、多くの人々の健康を改善することが求められる。しかし、臨床現場における活用はさておき、研究成果を企業における事業化や売上増加につなげることは容易ではない。文部科学省科学技術･学術政策研究所調査「産学連携による知識創出とイノベーションの研究」において、産学官連携による「最重要研究成果」の活用状況が報告されているが、それによると、事業化に至った割合は 16%、事業化された中で売上に大きく貢献した割合はわずか 6%であったことが報告されている。(54)

本報告は、2013 年 6 月時点のもので、研究対象を自主臨床研究に限ったものではないが、産学共同研究の研究費受入額が小さい（平成 28 年度 1 件当たり平均 228 万円）ことあわせて、今後、産学共同研究を発展させていく上での大きな課題と考えられる。(55)

■ 自主臨床研究における産学共同研究のステップ

1. **自立の壁**
2. **研究構想の壁**
3. **産学マッチングの壁**
4. **チーム化の壁**
5. **計画立案の壁**
6. **契約の壁**
7. **申請および審査の壁**
8. **データ収集および分析の壁**
9. **成果報告の壁**
10. **研究成果の活用の壁**

図 24　自主臨床研究における産学共同研究のステップ

６．まとめ

診断用医療機器の医療経済評価の例として細菌同定検査の医療経済評価を行った。基本分析の結果、費用効果比の閾値を 500 万円/QALY 以下とした場合、公的医療支払者の立場では、質量分析法は従来法と比較し、費用対効果に優れている可能性が示唆された。

次に、要因の不確実性が ICER へ与える影響を考慮するため、一次元感度分析、確率的感度分析を実施した。一次元感度分析では、基本分析で算出した ICER を基準として、各パラメーターを増減させた場合の ICER に対する影響をパラメーター毎に予測した。その結果、ICER へ与える影響の大きいパラメーターとして、入院時の年齢、ICU 滞在期間、全入院期間、30 日時点での生存率の相対リスクが抽出された。

確率的感度分析では、費用効果比の閾値を 500 万円/QALY とした場合、ICER が閾値以下に収まる確率は 87%と推定された。一般に高齢者に対する検査や治療では、ICER は高くなる傾向がある。そこで、質量分析法が高齢者にとっても費用効果的であるか否かを検証するため、年齢のみを固定変数として変化させ、再度、確率的感度分析を実施した。結果、初回入院時の年齢が高いほど、増分効果は小さくなる傾向が見られたが、90 歳でも ICER が閾値以下（<500 万/QALY）となる確率は 0.72 と高く、高齢を想定した場合でも、質量分析法は費用対効果に優れた検査である可能性が示唆された。

本研究により、今後、個別患者を対象として細菌同定検査の医療経済評価を行う際には、一次元感度分析で ICER への影響の大きかった指標を交えて分析モデルを検討する必要があること、細菌同定検査が、高齢者にとっても費用対効果に優れた検査であるかの検討も重要であることが明らかとなった。

本研究が、診断用医療機器の医療経済評価の先駆的な役割を果たし、医療の価値向上につながることが期待される。

７．利益相反の開示

本研究は、慶應義塾大学大学院経営管理研究科　後藤 励 准教授の指導のもと、慶應義塾大学と日東紡績株式会社との共同研究として研究費を受け、質量分析計を用いた細菌迅速同定検査に使用される、迅速同定用前処理キット rapid BACpro®Ⅱの医療経済評価研究の一部として実施された。

上記以外に開示すべき利益相反はない。

８．補遺

厚生労働省 平成 29 年簡易生命表の概況(31)

男性

年齢 x	平均余命 $\mathring{e}_x$
0	81.09
1	80.25
2	79.27
3	78.29
4	77.30
5	76.30
6	75.31
7	74.32
8	73.32
9	72.33
10	71.33
11	70.34
12	69.34
13	68.35
14	67.36
15	66.37
16	65.38
17	64.39
18	63.41
19	62.43
20	61.45
21	60.48
22	59.51
23	58.54
24	57.56
25	56.59
26	55.62
27	54.65
28	53.68
29	52.70
30	51.73
31	50.76
32	49.79
33	48.82
34	47.85
35	46.88
36	45.91
37	44.94
38	43.98
39	43.01
40	42.05
41	41.09
42	40.14
43	39.18
44	38.23
45	37.28
46	36.34
47	35.40
48	34.46
49	33.54
50	32.61

女性

年齢 x	平均余命 $\mathring{e}_x$
0	87.26
1	86.42
2	85.44
3	84.46
4	83.47
5	82.48
6	81.48
7	80.49
8	79.49
9	78.50
10	77.50
11	76.50
12	75.51
13	74.51
14	73.52
15	72.52
16	71.53
17	70.54
18	69.55
19	68.56
20	67.57
21	66.58
22	65.59
23	64.60
24	63.62
25	62.63
26	61.64
27	60.66
28	59.67
29	58.69
30	57.70
31	56.72
32	55.74
33	54.75
34	53.77
35	52.79
36	51.81
37	50.83
38	49.86
39	48.88
40	47.90
41	46.93
42	45.96
43	44.99
44	44.03
45	43.06
46	42.10
47	41.15
48	40.19
49	39.24
50	38.29

51	31.69
52	30.78
53	29.87
54	28.97
55	28.08
56	27.19
57	26.31
58	25.44
59	24.57
60	23.72
61	22.87
62	22.03
63	21.20
64	20.38
65	19.57
66	18.78
67	18.00
68	17.23
69	16.48
70	15.73
71	15.00
72	14.27
73	13.56
74	12.86
75	12.18
76	11.50
77	10.83
78	10.18
79	9.55
80	8.95
81	8.36
82	7.80
83	7.26
84	6.75
85	6.26
86	5.80
87	5.37
88	4.97
89	4.60
90	4.25
91	3.92
92	3.61
93	3.33
94	3.06
95	2.81
96	2.57
97	2.36
98	2.16
99	1.97
100	1.80
101	1.64
102	1.50
103	1.36
104	1.24
105	1.13

51	37.34
52	36.40
53	35.46
54	34.53
55	33.59
56	32.66
57	31.74
58	30.81
59	29.89
60	28.97
61	28.05
62	27.14
63	26.23
64	25.33
65	24.43
66	23.54
67	22.65
68	21.77
69	20.89
70	20.03
71	19.17
72	18.31
73	17.46
74	16.62
75	15.79
76	14.97
77	14.16
78	13.37
79	12.59
80	11.84
81	11.10
82	10.39
83	9.70
84	9.03
85	8.39
86	7.77
87	7.19
88	6.64
89	6.11
90	5.61
91	5.15
92	4.71
93	4.30
94	3.92
95	3.59
96	3.29
97	3.03
98	2.78
99	2.57
100	2.37
101	2.19
102	2.02
103	1.87
104	1.74
105	1.61

９．参考文献

1. 厚生労働省. 最近の医療費の動向-MEDIAS- 平成 30 年 3 月. Available from: https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/month/18/03.html https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/month/18/dl/gaisan_iryou_data_03.pdf.

2. Webb DJ. Value-based medicine pricing: NICE work? Lancet. 2011;377(9777):1552-3.

3. 厚生労働省 中央社会保険医療協議会(中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会). 中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会（第 35 回）議事次第 平成 28 年 11 月 30 日. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000144194.html https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000144414.pdf.

4. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):775-87.

5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Critical care medicine. 2006;34(6):1589-96.

6. 厚生労働省. 平成 30 年度診療報酬改定について 第３関係法令等 【省令、告示】(2) 1 診療報酬の算定方法の一部を改正する件(告示) ＜第２章＞検査. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196290.pdf.

7. Patel R. MALDI-TOF mass spectrometry: transformative proteomics for clinical microbiology. Clinical chemistry. 2013;59(2):340-2.

8. Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G, Prod'hom G. Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. Journal of clinical microbiology. 2010;48(5):1549-54.

9. Bessede E, Angla-Gre M, Delagarde Y, Sep Hieng S, Menard A, Megraud F. Matrix-assisted laser-desorption/ionization biotyper: experience in the routine of a University hospital. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2011;17(4):533-8.

10. Sogawa K, Watanabe M, Sato K, Segawa S, Ishii C, Miyabe A, et al. Use of the MALDI BioTyper system with MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of microorganisms. Analytical and bioanalytical chemistry. 2011;400(7):1905-11.

11. Neville SA, Lecordier A, Ziochos H, Chater MJ, Gosbell IB, Maley MW, et al. Utility of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry following introduction for routine laboratory bacterial identification. Journal of clinical microbiology. 2011;49(8):2980-4.
12. 野村文夫. 30　質量分析技術の臨床検査応用－現状と課題：『医学検査のあゆみ』. モダンメディア, 2017, 63 巻 3 号, p.56-62.
13. 清祐 麻紀子, 山下 有加, 山崎 美佳, 木部 泰志, 諸熊 由子, 下野 信行, 堀田 多恵子, 康 東天. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry(MALDI-TOF MS) 導入前後のコストと同定時間に関する検証. 日本臨床微生物学雑誌.28(4):6-11.
14. Schubert S, Weinert K, Wagner C, Gunzl B, Wieser A, Maier T, et al. Novel, improved sample preparation for rapid, direct identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. The Journal of molecular diagnostics : JMD. 2011;13(6):701-6.
15. Christner M, Rohde H, Wolters M, Sobottka I, Wegscheider K, Aepfelbacher M. Rapid identification of bacteria from positive blood culture bottles by use of matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry fingerprinting. Journal of clinical microbiology. 2010;48(5):1584-91.
16. ニットーボーメディカル株式会社. 細菌迅速同定用前処理キット rapid BACpro®Ⅱ. Available from: http://nittobo-nmd.co.jp/top.html http://nittobo-nmd.co.jp/special/pdf/rapid_BACpro2.pdf.
17. 厚生労働省 中央社会保険医療協議会(中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会). 中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会（第 30 回）議事次第 平成 27 年 11 月 20 日, 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2015 年 10 月作成. Available from: https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000104722.pdf.
18. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. Jama. 2009;302(21):2323-9.
19. 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業. 公開情報 検査部門　JANIS（一般向け）期報・年報 公開情報 2016 年 1 月～12 月 年報(全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス 検査部門. Available from: https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf.
20. 厚生労働省. 平成 30 年度診療報酬改定説明会(平成 30 年 3 月 5 日開催)資料等について, 平成 30 年度診療報酬改定の概要（医科１）その１. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000196352.html

https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000198537.pdf.
21. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. Archives of pathology & laboratory medicine. 2013;137(9):1247-54.
22. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(9):1237-45.
23. Ge MC, Kuo AJ, Liu KL, Wen YH, Chia JH, Chang PY, et al. Routine identification of microorganisms by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: Success rate, economic analysis, and clinical outcome. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi. 2017;50(5):662-8.
24. Jeon YD, Seong H, Kim D, Ahn MY, Jung IY, Jeong SJ, et al. Impact of matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometric evaluation on the clinical outcomes of patients with bacteremia and fungemia in clinical settings lacking an antimicrobial stewardship program: a pre-post quasi experimental study. BMC infectious diseases. 2018;18(1):385.
25. Pliakos EE, Andreatos N, Shehadeh F, Ziakas PD, Mylonakis E. The Cost-Effectiveness of Rapid Diagnostic Testing for the Diagnosis of Bloodstream Infections with or without Antimicrobial Stewardship. Clinical microbiology reviews. 2018;31(3).
26. de la Pedrosa EG, Gimeno C, Soriano A, Canton R. [Studies of the cost effectiveness of MALDI-TOF and clinical impact]. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica. 2016;34 Suppl 2:47-52.
27. 厚生労働省. 診断群分類（DPC）電子点数表について. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000039920.html.
28. 厚生労働省. 平成 28 年度 DPC 導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」の結果報告について ○DPC 導入の影響評価に関する調査 参考資料２ （６）診断群分類毎の集計. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000196043.html.
29. Laterre PF, Abraham E, Janes JM, Trzaskoma BL, Correll NL, Booth FV. ADDRESS (ADministration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: one-year safety and efficacy evaluation. Critical care medicine. 2007;35(6):1457-63.
30. Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013. Journal of intensive care. 2016;4:44.

31. 厚生労働省. 平成 29 年簡易生命表の概況 1 主な年齢の平均余命. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life17/index.html https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life17/dl/life17-02.pdf.
32. Drabinski A, Williams G, Formica C. Observational evaluation of health state utilities among a cohort of sepsis patients. Value in Health. 2008;4(2):128-9. Available from: https://doi.org/10.1046/j.1524-4733.2001.40202-165.x.
33. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, Mackirdy F, et al. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. Critical care (London, England). 2013;17(2):R70.
34. 一般社団法人 日本病院会 . 平成 28 年度 診療報酬等に関する定期調査－集計結果最終報告書（概要）－. Available from: https://www.hospital.or.jp/shk/ https://www.hospital.or.jp/pdf/06_20170213_01.pdf.
35. 田近栄治, 菊池潤. 死亡前 12 か月の高齢者の医療と介護 ： 利用の実態と医療から介護への代替の可能性. 季刊社会保障研究. 2011;47(3):304-19. Available from: http://hdl.handle.net/10086/26062.
36. 厚生労働省保険局調査課. 平成 28 年度（2016 年度）医療費の地域差分析. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/iryohi_h28.pdf.
37. 厚生労働省 中央社会保険医療協議会. 中央社会保険医療協議会 総会（第 370 回）議事次第 ○その他 総－６－１ ２９．１１．１５ 主な施設基準の届出状況等. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000184400.html https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000184644.pdf.
38. 『診療点数早見表』. 2018 年 4 月版, 医学通信社, 2018 年 4 月 24 日, p.1064-65.
39. 厚生労働省. 特定機能病院一覧（平成 29 年 4 月 1 日現在）. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000137801.html https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000164412.pdf.
40. 厚生労働省. 平成 30 年度診療報酬改定について 第 3 関係法令等 【省令、告示】(2) 1 診療報酬の算定方法の一部を改正する件(告示) ＜第 1 章＞入院料等. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196287.pdf.
41. 厚生労働省 中央社会保険医療協議会(中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会). 中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会（第 34 回）議事次第 平成 28 年 4 月 27 日. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000122985.html https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000122983.pdf.
42. Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus prevention strategies in the ICU: a clinical decision analysis*. Critical care medicine. 2015;43(2):382-93.

43. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC medical research methodology. 2014;14:135.
44. 厚生労働省. 平成 28 年度 DPC 導入の影響評価に係る調査「退院患者調査」の結果報告について ○DPC 導入の影響評価に関する調査 参考資料１ （３）在院日数の状況. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000196043.html.
45. 大城 健哉, 宮城 ちひろ, 平良 ひかり. 血液培養検査～抗菌薬適正使用に有用な情報提供～. 臨床病理. 2018;66(11):1196-205.
46. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. The Lancet Infectious diseases. 2015;15(5):581-614.
47. Hayakawa K, Mezaki K, Kobayakawa M, Yamamoto K, Mutoh Y, Tsuboi M, et al. Impact of rapid identification of positive blood cultures using the Verigene system on antibiotic prescriptions: A prospective study of community-onset bacteremia in a tertiary hospital in Japan. PLoS One. 2017;12(7):e0181548.
48. 厚生労働省. 研究に関する指針について 医学研究に関する指針一覧 9 臨床研究に関する倫理指針. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html https://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf.
49. 村口和孝. スタートアップ 9 つの壁とジレンマ. 『企業家倶楽部』, 企業家ネットワーク. 2018 年 8 月号, p90-2.
50. Wasserman N. 『起業家はどこで選択を誤るのか――スタートアップが必ず陥る 9 つのジレンマ』 .東京, 英治出版, 2014.
51. 「自律」. 新村出.『広辞苑』第七版. 岩波書店, 2018, p.1485-86.
52. イノベーション促進産学官対話会議事務局　文部科学省高等教育局　文部科学省科学技術・学術政策局　経済産業省産業技術環境局. 産学官連携による共同研究強化のためのガイドライン 平成２８年１１月３０日. Available from: http://www.meti.go.jp/press/2016/11/20161130001/20161130001-2.pdf.
53. 日本学術振興会. 科研費ハンドブック（研究者用）－2018 年度版（平成 30 年 6 月版）－. Available from: https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/15_hand/index.html https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/15_hand/data/h30/handbook_kenkyuusha.pdf.
54. 文部科学省 科学技術政策研究所　一橋大学 イノベーション研究センター. 産学連携による知識創出とイノベーションの研究 -産学の共同発明者への大規模調査からの基礎的知見- 2013 年 6 月. Available from: http://data.nistep.go.jp/dspace/bitstream/11035/2351/6/NISTEP-RM221-FullJ.pdf.

55. 文部科学省 科学技術・学術政策局. 産業連携・地域支援課 大学技術移転推進室. 平成３０年２月１６日 平成２８年度 大学等における産学連携等実施状況について P10-3. Available from: http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/sangaku/1397873.htm http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/__icsFiles/afieldfile/2018/02/16/1397873_02.pdf.

１０．謝辞

本論文は筆者が慶應義塾大学大学院経営管理研究科修士課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。指導教官として本研究の実施の機会を与えて戴き、その遂行にあたって終始、ご指導を戴いた、慶應義塾大学大学院経営管理研究科　後藤 励 准教授に深謝の意を表する。また、同研究科准教授 渡邊 直樹 先生、並びに、同研究科専任講師 大藪 毅 先生には副査としてご助言を戴くとともに本論文のご指導を戴いた。ここに深謝の意を表する。