

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
平成 31 年度 分担研究報告書

ナショナルデータベースを用いた本邦における小児の内服抗菌薬の使用実態に関する研究

研究代表者 宮入烈(国立成育医療研究センター 生体防御系内科部感染症科)

研究要旨

薬剤耐性菌対策は喫緊の課題である。日本では抗菌薬の 9 割が内服処方されており、政府は薬剤耐性(AMR, antimicrobial resistance)対策アクションプランの一貫で経口のセファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド系の使用量を 50%削減することを目標に掲げた。小児は感染症に罹患する機会が多く、内服抗菌薬処方の対象となりやすい。アクションプランの実現を測るためには、本邦における小児内服抗菌薬使用実態を詳細に検討し、介入すべき因子を明らかにしていく必要がある。我々は 2013-2016 年におけるレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて小児の抗菌薬使用量調査を行い、使用された抗菌薬の種類、処方された年代、疾患名、処方医の標榜科を検討した。使用量は第 3 世代セフェム、マクロライド、ペニシリン系抗菌薬、キノロン系抗菌薬の順に多く、年齢別では、就学前の 1-5 歳未満、特に 1 歳台に多くかった。また、疾患名では、小児の内服抗菌薬使用の 80%を気道感染症が占めていた。標榜科別では、耳鼻科での抗菌薬処方は、小児科と比較して同等かそれ以上であった。上記検討によりターゲットとすべき、年代、抗菌薬の種類、疾患名、標榜科が明らかとなった。アクションプラン実現のために国全体として具体的介入手段を講じる必要がある。

研究協力者

木下典子(国立国際医療研究センター 総合感染症科)

宇田和宏(東京都立小児総合医療センター 感染症科)

大久保祐介 (カリフォルニア大学ロサンゼルス校 公衆衛生大学院)

森崎菜穂(国立成育医療研究センター 社会医学部)

resistance)対策アクションプランを発表した [1]。枠組みの一つとして、医療機関における抗微生物薬使用量の動向の把握を掲げ、その中で成果指標として、内服薬のセファロスポリン系、フルオロキノロン系、マクロライド系の使用量の半減を数値目標としている。これまでの本邦の大規模調査において小児の内服抗菌薬処方が多いことが明らかになり [2]、AMR 対策において小児は極めて重要なターゲットであると考えられている。小児は感染症に罹患する機会が多く [3]、抗菌薬処方の対象となる可能性が高い。小児の AMR 対策を推進するためには、本邦における小児

A. 研究目的

薬剤耐性菌対策は喫緊の課題であり、対策を講じる必要がある。日本政府は、2016 年 4 月に薬剤耐性(AMR, antimicrobial

内服抗菌薬使用実態を詳細に検討し、介入すべき対象を明らかにしていく必要がある。

B. 研究方法

1) 対象

0-15歳の全国民

2) 期間

2013年1月から2016年12月

3) データの抽出方法

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB) [4] の調剤レセプトから下記の項目を抽出した。人口は、総務省統計局のホームページから全国、年齢毎、都道府県毎の人口推計を用いた[5]。モデル地区の人口は該当地区の区、市のホームページから人口推計を用いた。

4) データの抽出項目

性別、年齢、処方年月日、処方医療機関の所在する都道府県、抗菌薬の薬品名、分量・単位、抗菌薬調剤数、抗菌薬全量

5) 抗菌薬の抽出項目、分類

抗菌薬は、WHO の定めた医薬品分類であるATC分類のJ01に該当する項目から内服抗菌薬を抽出し、下記の17種類に分類した。

ベンジルペニシリン、広域ペニシリン、βラクタム阻害薬配合ペニシリン、第1世代セファロsporin、第2世代セファロsporin、第3世代セファロsporin、ペネム系抗菌薬、ファロペネム、バンコマイシン、ホスホマイシン、マクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬、リンコサミド、リネゾリド、クロラムフェニコール、キノロン系抗菌薬、ST合剤

6) 抗菌薬の使用密度

抗菌薬処方日数 (Days of therapy : DOT)を用いて算出した。

・DOT/1000 pediatric inhabitants/day

(DOT/PID) : 経年的な変化、年齢分布、標榜科別の検討では、全国、年度毎、都道府県毎の小児人口で補正した。小児千人人口あたりの1日の抗菌薬使用日数としてDOT/1000 pediatric inhabitants/day (DOT/PID)を用いた。

・DOT/visitors : 感染症病名での受診者に関しては、感染症病名での受診者数を用いた。

7) 統計学的解析

評価項目における傾向検定 (Chi-squared test)、およびt検定を行い、有意水準を $p < 0.05$ とした。

8) 倫理的配慮

国立成育医療研究センターの倫理委員会で承認を得た。(受付番号 : 1491) NDBのデータは、匿名化(特定の個人を識別することができないもの)された既存データではあるが、周知のため研究班のHPで公開した。

C. 結果

検討した調剤レセプトは2,914,433,202件であった。当該内服抗菌薬が処方されたレセプト数は1,3869,332件であった。

2013-2016年における小児抗菌薬使用量は全体で見ると、マクロライドと第3世代セフェムがそれぞれ37.6%と35.5%と多かった。続いて広域ペニシリン系抗菌薬10.9%、キノロン系抗菌薬5.6%、テトラサイクリン系抗菌薬1.8%、ファロペネム1.5%、ホスホマイシン1.4%、ペネム系抗菌薬1.2%と続いた。

抗菌薬合計量の年次推移を比較検討したが2013年から2016年にかけて変化が見られなかった(2013: 28.54 DOT/PID, 2016: 28.70 DOT/PID, $P_{\text{trend}} = 0.25$)。AMRのアクションプランのターゲットとなる抗菌薬であるマクロライド系抗菌薬(2013:11.04 DOT/PID, 2016:10.72 DOT/PID, $P_{\text{trend}}=0.52$)、第3世代セファロスポリン(2013:10.21DOT/PID,2016:9.87DOT/PID, $P_{\text{trend}}=0.50$)、ニューキノロン系抗菌薬(2013:1.46DOT/PID,2016:1.86DOT/PID, $P_{\text{trend}} = 0.06$)においても統計学的には優位な低下がみられなかった(図1)。

年齢別に検討すると、1-5歳で抗菌薬処量が多く、特に1歳で最も抗菌薬処方量が多かった。さらにニューキノロン系抗菌薬は1歳の児の8.6%をしめた(図2)。

都道府県毎に見ると地域によるばらつきがあった。処方量が一番少ない県と一番多い県を比較すると2.7倍の開きがあった(図3)。

標榜科別の検討では、モデル地区である東京都世田谷区、府中市、兵庫県神戸市に限定し、標榜科別の抗菌薬処方実態の調査を行った。3地区とも小児科と耳鼻科の一次医療機関の処方が最も多かった。3地区の合計DOTを図4に示した。耳鼻科の一次医療機関の処方量が小児科の一次医療機関の処方量の1.3倍であった。

また抗菌薬の種類と標榜医の関連では、第3世代セファロスポリン系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬、ペネム系抗菌薬の処方には主に小児科医、耳鼻科医によってなされていること、テトラサイクリン系抗菌薬は皮膚科医による処方が多くを占めていた(図5)。また皮膚科医のテトラサイクリン処方の33%が8歳以下の小児に対して使用されていた。

病名ごとの抗菌薬処方の解析では、医科レセプトを用いた。医科レセプトは3,551,794,726件あり、感染症病名での受診件数は297,197,328件で、主病名に感染症病名がついている患者は、96,252,259件であった。病名毎の処方率(処方件数/受診件数)は、上気道炎32%、下気道炎37%、胃腸炎10%、インフルエンザ8%、皮膚感染症40%、中耳炎44%であった(図6)。全抗菌薬のうち、54.6%が上気道炎の病名に、26.2%が下気道炎の病名に使用されていた(図7)。

D. 考察

2013年1月から2016年12月の小児抗菌薬使用量をDOT/PIDで評価したが、変化はみられなかった。さらにアクションプランに掲げられている第3世代セフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、キノロン系抗菌薬においても優位な低下は見られなかった。2016年4月に発表されたAMR対策のためのアクションプランではこれらの薬剤の使用量を2013年と比較して50%の削減することがあげられている。このまま介入なしでは、アクションプランの実現は困難である。薬剤耐性菌対策に対する問題意識を共有し、医療機関、国民全てが連携し、国全体として、介入手段を講じる必要がある。

年齢別の検討を行うと、抗菌薬処方量全体およびキノロン系抗菌薬が5歳未満特に1歳に多かった。2017年10月政府から発表された抗微生物薬の手引書[6]は学童期以降をターゲットとしている。抗菌薬処方機会の多い乳幼児においても抗微生物薬の手引き書の必要性が明らかになった。

標榜科別の検討では、小児科および耳鼻科

の一次医療機関での処方量が多いことが明らかとなった。これは本邦の医療体制が、患者側が自由に診療科を選択できることを反映しているものと考えられた。標榜科と具体的な病名の関連性について検討ができていないため、抗菌薬が必要な疾患が耳鼻科医を多く受診している可能性もあるが、その処方内容は広域抗菌薬が多くを占めており、外来での適正使用を進めていく上で重要なターゲットであることが示唆された。

また、使用抗菌薬毎にどの標榜科が処方しているか検討した結果、診療科毎で使用する抗菌薬が異なることも明らかとなった。特筆すべきは、皮膚科医によるテトラサイクリン系抗菌薬であった。また、歯牙着色のリスクのある8歳以下の小児患者に対しての処方が全体の33%であることも明らかとなった。

病名毎の検討では、気道感染症（上気道炎及び下気道炎）に対して全体の80%の抗菌薬が使用されていることが明らかとなり、気道感染症に対する適正使用が、アクションプラン達成のための重要な鍵となると考えられた。

また、上気道炎患者の32%が抗菌薬処方を受けており、この中には本来不要である抗菌薬処方が含まれている可能性があり、医師、保護者への啓発活動が重要と考えられた。下気道感染症への処方は、大半が第3世代セフェム、マクロライド系抗菌薬であり、第1選択薬や処方の必要性に関する見直しが必要であることが示唆された。

本研究にはいくつかの **limitation** がある。現段階の検討では、院内処方での処方された医科レセプト上での処方情報、DPC対象病院の入院患者に処方されたDPCレセプト上での処方情報の解析は除外されている。ただしこれまでの報告によると、0-14歳までの抗菌薬

処方の98.7-98.8%が外来患者であり[2]、調剤レセプトは70.2-73.9%網羅できるとされ[7]、小児においてはさらに調剤レセプトの割合が多く網羅されるため、全国民の大多数はカバーされていると考えられる。また、レセプトデータに基づく解析であり、処方を受けた医療機関の所在地で集計結果はカウントされるため、実際の居住と乖離している可能性がある。

これらの限界を加味した上で、今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

2013-2016年にかけて国内の小児の抗菌薬使用量には変化が見られなかった。アクションプランの達成のためのターゲットとすべき、年代（1-5歳）、抗菌薬の種類（3世代セファロスポリン系、マクロライド系抗菌薬）、疾患名（気道感染症）、標榜科（小児科、耳鼻科）が明らかとなった。アクションプラン実現のために国全体として具体的介入手段を講じる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013–2016). *J Infect Chemother*. 2019 Jan; 25(1):22-27.
- 2) Uda K, Kinoshita N, Morisaki N, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Targets for optimizing oral antibiotic prescriptions for pediatric outpatients in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2019 May 23;72(3):149-159.
- 3) Uda K, Okubo Y, Kinoshita N, Morisaki

N, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide survey of indications for oral antimicrobial prescription for pediatric patients from 2013 to 2016 in Japan. J Infect Chemother. 2019 Oct;25(10):758-763.

2.学会発表：

1) Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide Outpatient Oral Antimicrobial Utilization by Children in Japan. ID week 2018、2018年10月5日、サンフランシスコ（米国）.

2) Uda K, Kinoshita N, Morisaki N, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Targets for Optimizing Oral Antibiotic Prescriptions for Pediatric Outpatients in Japan. ID week 2018、2018年10月5日、サンフランシスコ（米国）.

3) 宇田 和宏、大久保 祐輔、木下 典子、森崎 菜穂、笠井 正志、堀越 裕歩、宮入 烈. 第122回日本小児科学会学術集会 2019年4月21日、金沢.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

図

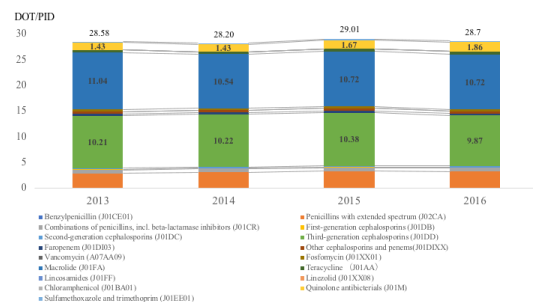


図 1. 2013-2016 の小児内服抗菌薬使用量の推移

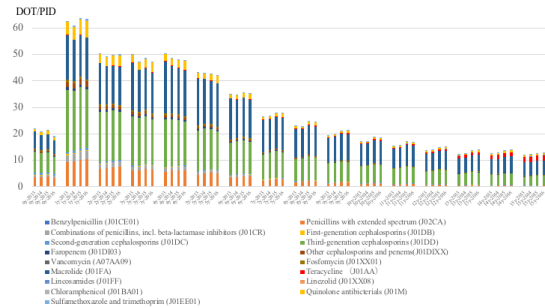


図 2. 2013-2016 の年齢別小児内服抗菌薬使用量の推移

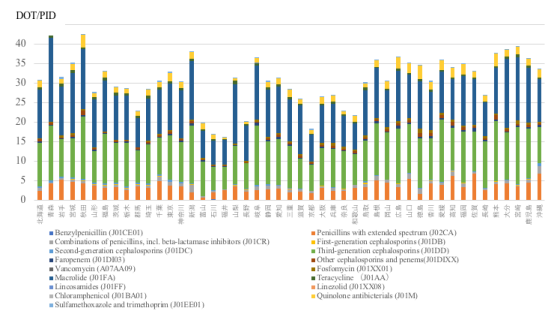


図 3. 都道府県別小児内服抗菌薬使用量

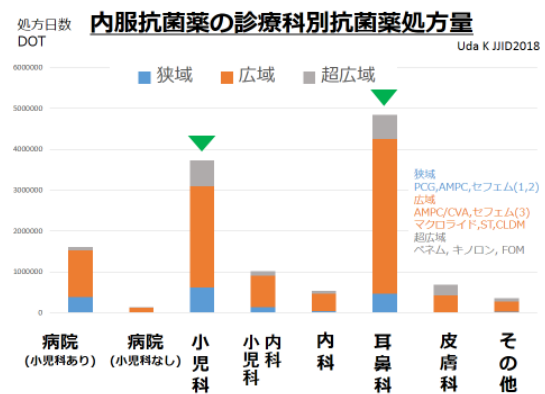


図 4：標榜科別の内服抗菌薬処方量

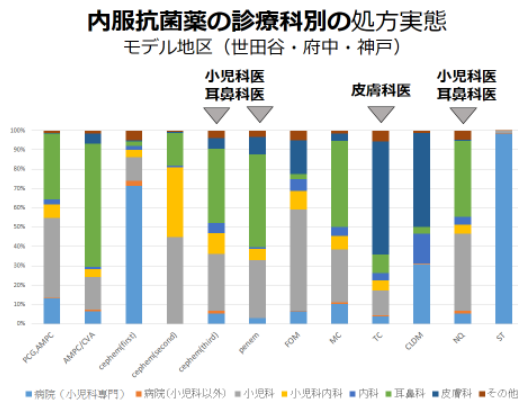


図 5：系統別抗菌薬と処方医の関連

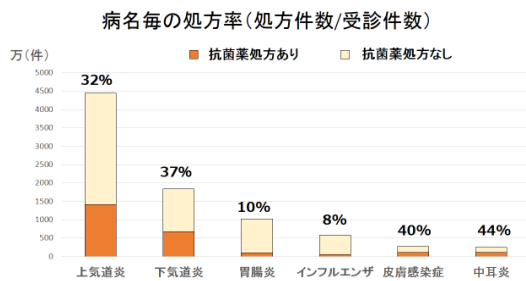


図 6：病名ごとの内服抗菌薬処方率

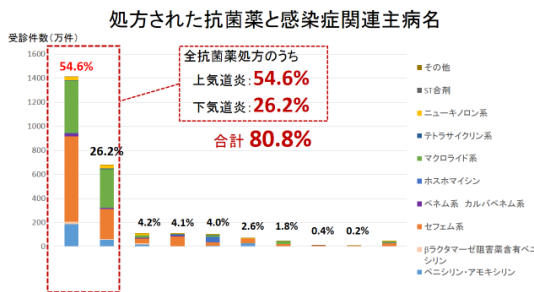


図 7：抗菌薬処方と病名との関連

1. 国際的に脅威となる感染症対策関係関係会議。薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン [cited 2018 April, 30th 2018]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>.
2. Yamasaki, D., et al., *The first report*

of Japanese antimicrobial use measured by national database based on health insurance claims data (2011-2013): comparison with sales data, and trend analysis stratified by antimicrobial category and age group. *Infection*, 2018. 46(2): p. 207-214.

3. Heikkinen, T. and A. Jarvinen, *The common cold*. *Lancet*, 2003. 361(9351): p. 51-9.
4. レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するホームページ. 30th March, 2018]; Available from: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakuni tsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuoho ken/reseputo/index.html.
5. 総務省統計局 人口推計. [cited 2018 30th March, 2018]; Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/database?page=1&toukei=0 0200524&result_page=1.
6. 結核感染症科, 厚. 「抗微生物薬適正使用の手引き第一版(2017年6月1日)」. 2017; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf>.
7. 平成 27 年(2015)社会医療診療行為別統計の概況 2016 [cited 2018 30th March 2018]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa15/dl/gaikyo2015.pdf>.