

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）
総合研究報告書

小児における感染症対策に係る地域ネットワークの標準モデルを検証し全国に普及するための研究

主任研究者 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

2016年に政府により薬剤耐性(AMR, antimicrobial resistance)対策アクションプランが提示されその一貫として、感染対策の強化や抗菌薬の適正使用が掲げられた。しかし、小児における感染対策については管理指標が存在せず、また抗菌薬適正使用を推進する手法は不明であった。本研究班では小児におけるAMR対策を推進するためのプロジェクトを実施した。まず、(1)小児の入院患者を対象とした感染管理の指標としてカルバペネム系抗菌薬使用量と緑膿菌のカルバペネム感受性のモニタリングが有用であることを示した。一方で小児に対するAMR対策の問題点の多くが外来における経口抗菌薬資料に起因する事が想定されたため以下を実施し成果を得た。(2) 本邦の小児抗菌薬処方実態を明らかにするために、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調査により、処方が1-5歳未満の未就学児に対する呼吸器感染症に集中していること、第三世代セフェムとマクロライド使用量が多い事、小児科のみならず耳鼻科における処方が多い事が判明した。そこで、(3)小児を対象とした「抗微生物薬適正使用の手引き」の原案を作成し、気道感染症・中耳炎・急性下痢症における抗菌薬の適応を明らかにした。(4) また医師の処方行動の変容を促すためのプログラムとして、3次医療機関における抗菌薬使用許可制のモデル、急病センターにおける抗菌薬処方量の把握と参加医師へのフィードバックや啓発を軸としたモデル、クリニックごとの抗菌薬使用量を薬局で把握してフィードバックするモデルを構築した。いずれのモデルも効果的である事が判明した。これらの成果をまとめ、全国における展開を目指し、小児における抗菌薬適正使用を地域で推進するための実施要綱「本邦小児に対する外来での抗菌薬適正使用プログラム実践ガイドライン」を作成した。

分担研究者

福岡 かほる（東京都立小児総合医療センター感染症科 医員）

笠井 正志（兵庫県立こども病院感染症内科 部長）

堀越 裕歩（世界保健機関）

研究協力者（図1）

木下 典子（国立国際医療研究センター）

宇田 和宏（東京都立小児総合医療センター）

明神 翔太（国立成育医療研究センター）

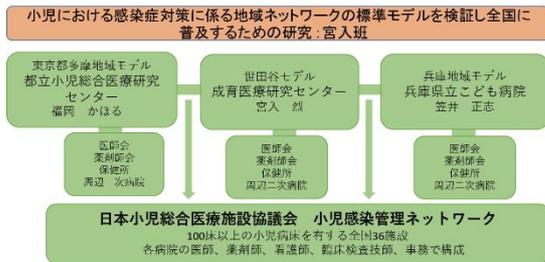
世田谷区医師会・府中市医師会/薬剤師会

神戸市医師会・姫路市医師会

日本小児総合医療施設協議会（小児感染管理ネットワーク）

図1 研究組織

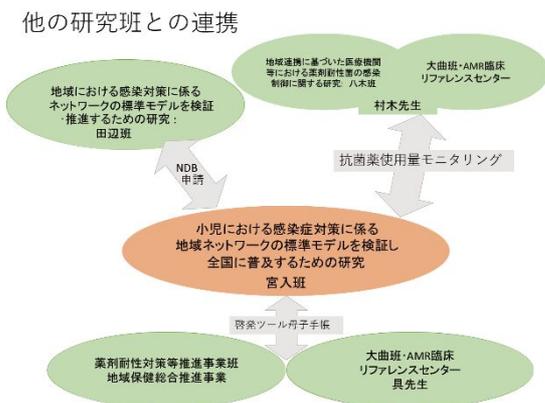
研究組織 他の団体との連携



他の AMR 対策をテーマとしている研究班との連携（図2）

（地域における感染対策に係るネットワークの標準モデルを検証・推進するための研究：田辺班、地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究：八木班、：大曲班）、学術団体（日本小児感染症学会）、組織（AMR 臨床リファレンスセンター、薬剤耐性対策等推進事業班地域保健総合推進事業、日本小児総合医療施設協議会 小児感染管理ネットワーク）との連携をはかった。

図2 当該研究班と他の AMR 関連研究班との関係



A. 研究目的

本研究の目的は、小児における薬剤耐性菌対策を推進するために、小児における感染

管理の指標を作り、地域における抗菌薬適正使用を推進するためのモデルを構築する事である。主として外来における経口抗菌薬の適正使用を推進するための方策を検討する。

3年間の研究計画に則り、以下を実施した。

- (1) 日本小児総合医療施設協議会と連携し、病院における感染管理の指標作成を行う。
- (2) 本邦の小児抗菌薬処方実態を明らかにするためのナショナルデータベースを用いた疫学調査
- (3) 小児を対象とした「抗微生物薬適正使用の手引き（第二版）」の作成。
- (4) 小児における抗菌薬適正使用を地域で推進するためのモデル作り

B. 研究方法

研究の実施経過：()内の数字は上記3つのプロジェクトに対応

< 研究代表者・日本小児総合医療施設協議会（宮入烈・堀越裕歩・笠井正志、他）>

(1)小児病院における感染管理指標の作成を目的に、全国の100床以上の小児病床を有する施設からカルバペネム系抗菌薬の総使用量と緑膿菌カルバペネム系抗菌薬感受性データを収集した。

< 研究代表者(宮入烈)/プロジェクトマネージャー(宇田和宏・木下典子) >

(2) 小児の抗菌薬の処方データをレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)の調剤レセプトから年齢等の属性データを抽出し人口補正を行った。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、17種類に分類した。抗菌薬の使用密度は抗菌薬処方日数(Days of therapy: DOT)を用いて算出した。統計学的解析には評価項目における傾向検定を行った。

<研究代表者(宮入烈)/分担研究者(笠井正志・福岡かほる・堀越裕歩)>

(3) 小児を対象とした「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」の作成。小児における気道感染症を、感冒・鼻副鼻腔炎、咽頭炎、クループ症候群、気管支炎、細気管支炎に大別し、他急性中耳炎、急性下痢症の項目を設定した。それぞれについて文献検索と各種ガイドラインを参考に、抗菌薬が必要な状況、不必要な状況を定義し、初期治療選択薬を提示し、注意すべき所見や状態を挙げた。複雑な状況や重症感染症、稀な状態については言及せず、一次診療を行う医療者の抗菌薬適応の指標を掲げることを目的とした。

<分担研究者(福岡かほる)/協力者(堀越裕歩)プロジェクトマネージャー(宇田和宏)>

(4)-1 医療機関毎に抗菌薬の使用量を調査しフィードバックして適正使用の材料にしてもらう「monitoring and feed back」の手法を導入した。府中地域で医師会、薬剤師会、保健所の協力を得てチームを形成した。調剤薬局からデータ抽出を行い、研究員がデータの統合と解析を行い、協力医療機関に3か月ごとにフィードバックを開始した。同様の検討を町田市でも実施した。

<分担研究者(笠井正志)、協力者: 穴戸亜由美、明神翔太>

(4)-2 兵庫地域への教育啓発活動を開始し、神戸こども初期急病センター、姫路市休日夜間急病センターでの処方動向把握、介入にむけてのチームを結成し、抗菌薬処方内容調査を行なった。更に、処方行動変容を目的にニュースレター形式でのフィードバック、施設の実情に即したマニュアルを用いた。

C. 研究結果

小児入院医療施設における感染管理指標について

カルバペネム系抗菌薬の総使用量と緑膿菌カルバペネム系抗菌薬感受性データを収集した。使用量と感受性に相関が認められ、この相関から乖離する場合は感染対策の問題からの水平伝播や、細菌検査の実施状況に問題がある事が示唆された。また、調査結果の収集とフィードバックにより経年的に使用量の減少と感受性の改善が経年的に認められた。(論文受理済み)

本邦の小児抗菌薬処方実態(参考文献1-9)

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。今回の調査では気道感染症に対する抗菌薬処方率は約30%であった。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。

疾患ごとの抗微生物薬処方実態については、A 群溶血性レンサ球菌感染症、急性胃腸炎、マイコプラズマ肺炎、インフルエンザについて検討した。適正な抗菌薬処方率は現時点で不明であるが、国立成育医療研究センターの救急外来における抗菌薬処方実態を調査したところ、小児の発熱患者における抗菌薬処方率は 4.9%であった。また急性胃腸炎と診断された患者における初診時の抗菌薬処方率は 1%未満であった。最終的に細菌性腸炎と診断された 24 例中(カンピロバクター腸炎、サルモネラ腸炎)抗菌薬投与が行われたのは 6 例で、それ以外の患者は自然軽快した。

小児における抗微生物薬適正使用の手引き 原案の作成(宮入・堀越・笠井)

「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」は学童以降の小児を対象としたものであるが、上記の処方実態を踏まえ、乳幼児を対象とした手引きの原案を作成した。研究班から検討小委員会に上梓し、「抗微生物薬適正使用の手引き(第二版)」での乳幼児編が追加となった。またダイジェスト版も発行された。

特徴としては、小児における気道感染症の病型の違いを踏まえ分類を行ったこと、重症感染症の鑑別のポイントを記載したこと、中耳炎に関する記載を加えたこと、急性胃腸炎については脱水の管理を重要視したことが挙げられる。

小児における抗菌薬適正使用を地域で推進 するためのモデル作りー府中モデル

府中市医師会の 21 のクリニック、20 の調剤薬局が参加した。2017 年 1 月から 2018 年 12 月までの期間で、医療機関の患者データおよび薬局からのデータが収集できたクリニックは 9 クリニック/薬局であった。抗菌薬処方の合計は、小児科では 2017 年 5370 件/受診患者/年、2018 年 4616 件/受診患者/年で、内科では 2017 年 643 件/受診患者/年、2018 年 485 件/受診患者/年であった。2017 年と 2018 年の比較では小児科、内科とも減少していたが、統計学的には有意な減少は見られなかった ($p=0.10$ [小児科], $p=0.10$ [内科])。

小児科では、ペニシリン・アモキシシリンの占める割合が高く、内科では、3 世代セフェム、マクロライドが多く、ペニシリン系が少なかった。2017 年と 2018 年の比較では、小児科では、3 世代セフェムが減少し、第 1 世代セフェムが増加していた。

小児における抗菌薬適正使用を地域で推進 するためのモデル作りー兵庫モデル

神戸こども急病センターにおいては介入前の採用薬はアモキシシリン、セフトロニドピボキシル、トスフロキサシン、クラリスロマイシン、ホスホマイシンの 5 種類で、処方率は全体で 9%だった。処方された抗菌薬の 50%が第 3 世代セフェム系薬であった。経口第 3 世代セフェム系薬の処方の中で不必要処方率は 65%であった。介入後の経口第 3 世代セフェム系薬の処方の中で不必要処方率は 40%まで低下し受診患者あたりの抗菌薬処方率は 5.4%まで低下し

た。

姫路市休日・夜間急病センターにおいては、介入前の採用抗菌薬は同一系統のものを含め合計 13 種類存在し、15 歳以下の患者の 13%に経口抗菌薬が処方されていた。抗菌薬処方率は年度毎に低下傾向を認め、2017 年度は受診者の 10%に経口抗菌薬が処方されていた。年度・患者年齢によらず第 3 世代セフェム系薬の処方が多く、急性気道感染症の 17%に抗菌薬処方があった。介入後は全体の抗菌薬処方率は介入準備期以降は 8%まで低下した。特に小児科医師の抗菌薬処方率は介入前 10%から介入後 4%まで低下した。抗菌薬種別ではペニシリン系薬の DOTs が上昇し、第 3 世代セフェム系薬が減少した。病名別では急性気道感染症・急性中耳炎・溶連菌感染症ともに経口第 3 世代セフェム系薬の DOTs は減少した。

D. 考察

本邦の小児抗菌薬処方実態を明らかにするために、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調査により、処方が 1-5 歳未満の未就学児に対する呼吸器感染症に集中していること、第三世代セフェムとマクロライド使用量が多い事、小児科のみならず耳鼻科における処方が多い事が判明した。この処方実態は、必ずしも不必要な抗菌薬処方を反映しているものではないが、研究者らの施設における処方実態と照らし合わせた場合に、本来抗菌薬が不必要な患者に対して処方が行われている可能性、また不必要に広域な抗菌薬が使用されている事が示唆された。処方

量の国際比較において本邦における広域抗菌薬の処方割合は先進国で最も多く、後進国を含めても最も多い部類に入ることが明らかとなっている。(Hsia Y, et al. Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(1):67-75.)

現在の問題点として、小児における適正使用の基準が必ずしも明確でない事が挙げられる。小児感染症学会等のガイドラインには気道感染症等に関する抗菌薬適応に言及しているものの、小児医療を専門としない医療者を対象としたものではなく、学童期以降の小児を対象とした「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」を補填する手引きが必要であった。そこで我々は小児を対象とした「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」の中の乳幼児編の原案を作成し、気道感染症・中耳炎・急性下痢症における抗菌薬の適応について言及した。本稿は 2019 年 12 月 5 日に公表された。今後乳幼児に対する適正使用として広く参考にされることを期待する。

AMR 対策の認知度は徐々に上がっているが、未だに手引きの普及率は必ずしも高いといえず、能動的にこの対策を推進する方策が求められている。他の厚労研究班（田辺班、八木班、大曲班）が地域における感染対策にかかわる体制を整備し、サーベイランス方法を開発しているのに対して、我々は医療者の処方行動の変容を目的とした手法の開発を目指した。

具体的には、三次医療機関における抗菌薬使用許可制のモデル（参考文献 8）、急病センターにおける抗菌薬処方量の把握と参加医師へのフィードバックや啓発を軸としたモデル（参考文献 9）、クリニックごとの抗菌薬使用量を薬局で把握してフィ

ードバックするモデルを構築した。平成29年度はこれらのモデルの骨子を形成し、平成30年度、平成31年度（令和元年度）はこれらを継続しいずれのモデルも効果的である事が判明した。

それぞれのモデルにおける必要な要素として、プログラムを統括するリーダーシップ、ステークホルダーの参加（保健所、医師会、薬剤師会、個々の医療者）、抗菌薬使用量のモニタリングを行う医療者（薬剤師）、施設や地域の実態を反映する抗菌薬使用に関わるマニュアル、教育、具体的な到達目標が必要であることが判明した。

上記の成果をまとめ、全国における展開を目指し、小児における抗菌薬適正使用を地域で推進するための実施要綱である「本邦小児に対する外来での抗菌薬適正使用プログラム実践ガイド」を作成した。

プログラムの設置や維持には多くの労力が必要であり、処方サーベイランスの自動化や行政等を軸とした一定の強制力をもつ体制の整備が必要と考えられた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 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.

4) Okubo Y, Miyairi I, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Urayama KY, Yasunaga H. Recent Prescription Patterns for Children With Acute Infectious Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Jan;68(1):13-16.

5) Uda K, Okubo Y, Shoji K, Miyairi I, Morisaki N, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Trends of neuraminidase inhibitors use in children with influenza related respiratory infections. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Jun;53(6):802-808.

6) Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Uda K, Miyairi I, Ogawa Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Recent trends in practice patterns and impact of corticosteroid use on pediatric *Mycoplasma pneumoniae*-related respiratory infections. *Respir Investig.* 2018 Mar;56(2):158-165.

7) Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Miyairi I, Urayama KY, Yasunaga H. Recent patterns in antibiotic use for children with group A streptococcal infections in Japan. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018 Jun;13:55-59.

8) Kinoshita N, Komura M, Tsuzuki S, Shoji K, Miyairi I. The effect of preauthorization and prospective audit and feedback system on oral antimicrobial prescription for outpatients at a

children's hospital in Japan. J Infect Chemother.
2020 Feb 19:S1341-321X(20)30027-1.

9) 明神 翔太, 神吉直宙, 本郷 彰裕, 笠井 正志. 地方都市の休日夜間急患センターにおける 15 歳未満の小児への経口抗菌薬処方状況. 日本小児科学会雑誌 2019;123(5):886-890.

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

研究成果を共有する、研究モデル事業地区、研究協力機関を掲載するホームページを開設し、啓発ツールや研究で使用したマニュアルなどを公開した。

<http://www.ncchd.go.jp/center/activity/amar/index.html>