

抗菌薬使用状況の解析に関する研究

研究分担者 村木 優一 京都薬科大学 薬学部 臨床薬剤疫学分野 教授

研究協力者 前田 真之 昭和大学 薬学部 臨床薬学講座 感染制御薬学部門

佐和 章弘 広島国際大学 薬学部／大学院薬学研究科 医療薬学研究センター

研究要旨

限られた医療資源のなかで効率の良い対策を立案するには、収集菌株の分子疫学的な解析や地域の抗菌薬使用状況の詳細なデータ分析といった基礎情報が欠かせない。本分担研究では、より詳細な抗菌薬の使用状況の把握や活用方法の検討及び抗菌薬使用の予測モデルの構築、評価手法の提供を目的とした。

ナショナルデータベースを用いて広島県の二次医療圏における抗菌薬の使用状況が明らかとなった。入院における使用動向は全国と二次医療圏で大きな違いは認められなかったが、外来では年齢群別や二次医療圏間で増減に大きな幅を認めた。また、各医療機関における抗菌薬使用の予測モデルの構築ならびに適正使用支援状況の把握を標準化するためのスコア化の構築を行った。これらを用いることにより、各医療機関における実際の使用状況との比較やAMR対策への介入状況を比較できるようになった。さらに、抗菌薬使用動向を評価する際に使用する時系列分析手法を作成した。今後、これらの知見を他の医療職や基礎研究者とも共有し、連携することにより根拠のある効率的な薬剤耐性（AMR）対策の提言に繋げたい。

A. 研究目的

限られた医療資源のなかで効率の良い対策を立案するには、収集菌株の分子疫学的な解析や地域のアンチバイオグラム、抗菌薬使用状況の詳細なデータ分析といった基礎情報が欠かせない。

また、都道府県によって医療環境や社会的な背景が異なり、標準化と同時にそれぞれの特徴に応じた対策が必要となる。本研究班では基礎研究者と臨床の多職種連携によるデータに基づいた根拠のある効率的な薬剤耐性（AMR）対策を提言することを目的としている。

抗菌薬の使用と耐性には密接な関係があり、AMR対策において不適切な使用を避けることが必要である。こうした状況を評価するには、把握するためのサーベイランス体制の構築が

必要である。これまでに我々は、全国や都道府県における抗菌薬使用に関する状況を把握する体制を構築してきた。しかしながら、より詳細な地域での取り組みを推進するには、それらの地域における抗菌薬使用と耐性の状況を把握する必要がある。

また、こうした抗菌薬使用の状況を把握しても、継続的な評価や手法の確立が必要である。しかしながら、各医療機関における抗菌薬の適正な使用予測のモデル構築や影響を及ぼす因子の標準化はこれまでに行われていない。そこで、本分担研究では、より詳細な抗菌薬の使用状況の把握と活用方法の検討及び抗菌薬使用の予測モデルの構築、評価手法の提供を目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 広島県の二次医療圏における抗菌薬使用の把握

調査対象は、広島県の二次医療圏における抗菌薬使用患者数とした。データソースは、田辺班で入手したナショナルデータベースにおける二次医療圏の集計表情報を使用した。調査対象期間は、2013年と2016年とした。

レセプト種別（入院・外来）に対して年齢群別に AMR 対策アクションプランの成果目標に該当する経口の第3世代セファロスポリン系薬、マクロライド系薬、キノロン系薬、全体の抗菌薬使用患者数を二次医療圏毎に集計し、夜間人口にて以下の算出式に基づき PID を算出した。2016年と2013年の差を求めた(ΔPID)。

$$\text{PID} = \frac{\text{年間使用患者数 (人)} \times 1,000}{\text{夜間人口 (人)} \times 365 \text{ (日)}} \\ \text{(patients/1,000 inhabitants/day)}$$

### 2. 抗菌薬使用の予測モデルの構築

厚生労働省より公表されている平成29年度のDPCデータを用いて、カルバペネム系薬の標準化/予測使用モデルの構築を行った。病床数、施設類型、主要診断群(MDC)を共変量、DDD/1000 patient-daysを従属変数とする線形重回帰分析を実施し、カルバペネム使用に影響する因子を解析した。

### 3. 医療機関における抗菌薬適正使用支援状況のスコアリングの構築

医療機関の抗菌薬適正使用支援の実施状況を定量化・可視化するためにスコアリングの構築を行った。Donabedian modelを基に、評価項目をstructureとprocessに分けた。さらに、米国疾病予防センター(CDC)から示されている抗菌薬適正使用に関するコア・エレメントに基づき、活動内容を中心的要素(core)と、補完的要素(supplementary)に分け、スコアの

設定をおこなった。

### 4. 抗菌薬使用の評価に使用する時系列分析手法の作成

抗菌薬使用への介入を行った場合における評価方法の1つに時系列分析がある。そのため、統計ソフト JMP®を用いて一般・一般化線形モデルを利用した時系列分析方法を行う手順をまとめた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、AMUの把握を目的にしているため、直接的に患者情報を取り扱うものではない。すなわち、データとしては、患者情報から切り離した使用量のみを取り扱う。扱うデータは、匿名化を図り、団体および個人の不利益に十分配慮している。

## C. 研究結果

### 1. 広島県の二次医療圏における抗菌薬使用の把握

広島県の二次医療圏における2013年から2016年までの経口抗菌薬の使用動向が明らかにした(図1)。抗菌薬使用の増減幅は入院よりも外来で顕著であった。また、高齢者は二次医療圏に関係なく、外来での抗菌薬使用が増加していたが、小児や生産年齢人口では二次医療圏別で増減を認めた。

### 2. 抗菌薬使用の指標予測モデルの構築

DPC対象病院、準備病院、出来高算定病院を含む3,460施設の重回帰分析の結果、以下のカルバペネム使用の予測式を構築した。

$$\text{カルバペネム DDDs/1000patient-days} = 2.32 \times \text{許可病床数} + -4.89 \times \text{療養病床の比率} + 2.22 \times \text{標準病院群} + 0.08 \times \text{MDC2} + 0.07 \times \text{MDC3} + 0.22 \times \text{MDC4} + 0.09 \times \text{MDC5} + 0.07 \times \text{MDC6} + 0.09 \times \text{MDC11} + 0.58 \times \text{MDC13}$$

### 3. 医療機関における抗菌薬適正使用支援状況のスコアリングの構築

Structure および process, core および supplementary に該当する活動の選定とスコアの配点を決定した。医療機関の活動の充実度を視覚化するために、スコアに基づくレーダーチャートが自動生成される Excel ファイルを作成した (図 2)。

### 4. 抗菌薬使用の評価に使用する時系列分析手法の作成

サンプルデータを利用し、解析用データセットの作成、結果の解釈方法、解析実施時における Q&A をまとめた (別添 1)

## D. 考察

本研究により、二次医療圏での抗菌薬使用状況が明らかとなった。また、各医療機関における抗菌薬使用の予測モデルの構築ならびに適正使用支援状況の把握を標準化するためのスコア化の構築を行った。さらに、抗菌薬使用動向を評価する際に使用する時系列分析手法を提供できた。

AMR 臨床リファレンスセンターの報告によると 2013 年から 2016 年にかけて全国における外来の抗菌薬使用は増加傾向にあるが入院ではほぼ変わっていない ([http://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/010/NDB\\_AMU\\_2013-2017.pdf](http://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/010/NDB_AMU_2013-2017.pdf))。今回の広島県における抗菌薬使用動向においても、入院については、同様の傾向が認められた。一方、外来については、各年齢群において増減には大きな幅があった。従って、県や全国で算出された値では、地域における取り組みの影響を評価することは困難であり、二次医療圏での増減を算出することの有用性が示唆された。

これまで、厚生労働省では各医療機関におけるカルバペネム系薬の使用状況を公表している。しかしながら、公表するのみで、その値

を用いた評価は行われてこなかった。今回、我々が作成した予測式では、各医療機関の特性や治療を行っている患者背景を考慮した予測式を算出した。この予測式により、予測値と実測値の乖離が評価可能となり、各医療機関では乖離における理由を考察できる一助となることが推察される。

現在、各医療機関における抗菌薬使用と耐性菌、取り組み状況を把握する仕組み (J-SIPHE) が構築されている (<https://j-siphe.ncgm.go.jp/home>)。抗菌薬使用や耐性菌については、数値化されているため、施設間比較を行うことも容易であるが、取り組み状況については、数値化されていないため、評価が困難である。本研究で新たに考案したスコアリングのためのレーダーチャートについては、諸外国の推奨度に応じて取り組み状況の重み付けを行っており、今後この指標を用いることで施設間の取り組み状況を容易に比較できることが期待できる。

AMR 対策は、介入を実施した前後での評価が必要である。評価を行う場合、抗菌薬使用や耐性菌の発生率を介入前後で時系列分析手法を用いて評価することが一般的であるが、統計学の専門家ではない医療職が実施することは困難である。今回我々が手引き書を作成したことにより今後、各医療機関における評価が容易になることが期待され、様々な視点での介入が評価されることが期待される。

## E. 結論

今回、抗菌薬使用状況のより詳細なデータを明らかにした。また、背景が異なる医療機関を評価するための新たな指標や評価を行う際に有用なツールを提供できた。今後、これらの知見を他の医療職や基礎研究者とも共有し、連携することにより根拠のある効率的な薬剤耐性 (AMR) 対策を提言したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maeda M, Muraki Y, Anno Y, Sawa A, Kusama Y, Ishikane M, Ohmagari N, Ohge H. Development of the predicted and standardized carbapenem usage metric: Analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination payment system data. J Infect Chemother. 26(6); 633-5: 2020.

2. 学会発表等

なし

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

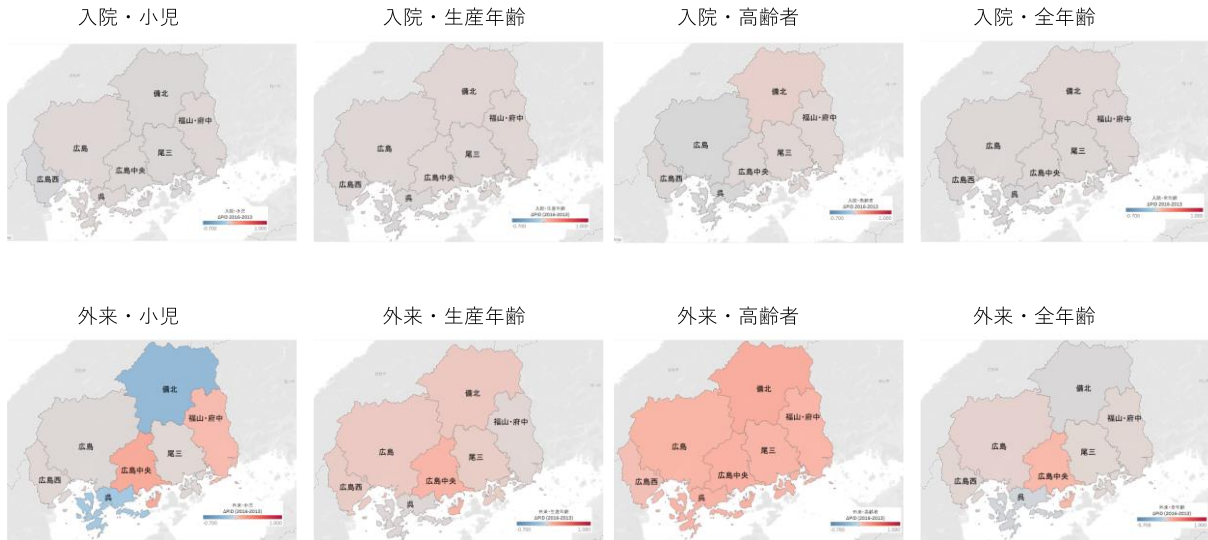
3. その他

なし

【参考資料】

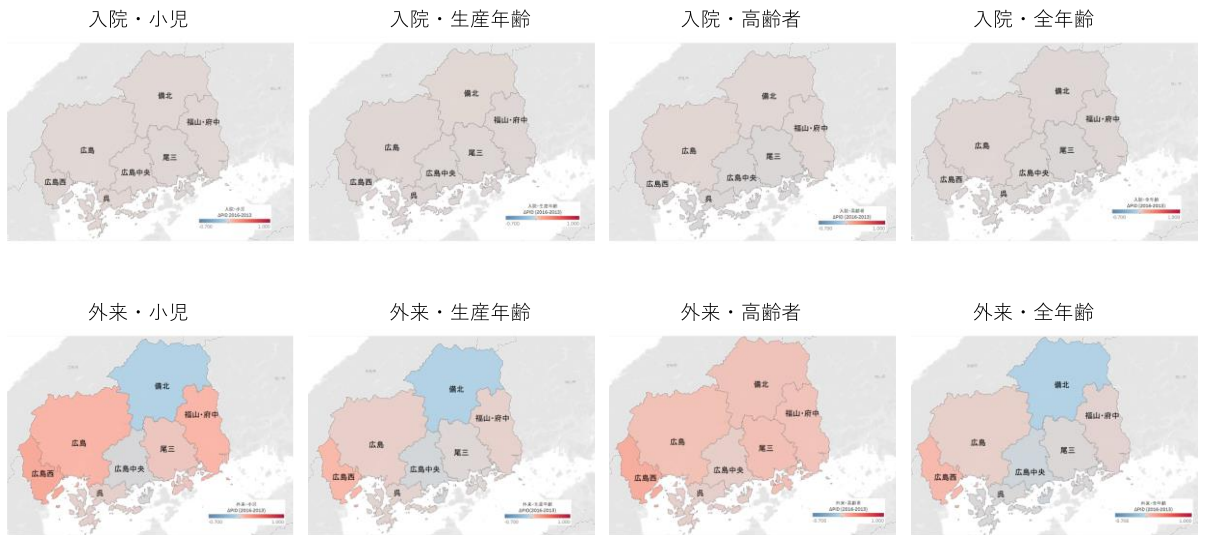
図1 2013年から2016年における広島県の二次医療圏別抗菌薬の使用動向

3世代セファロスポリン系薬



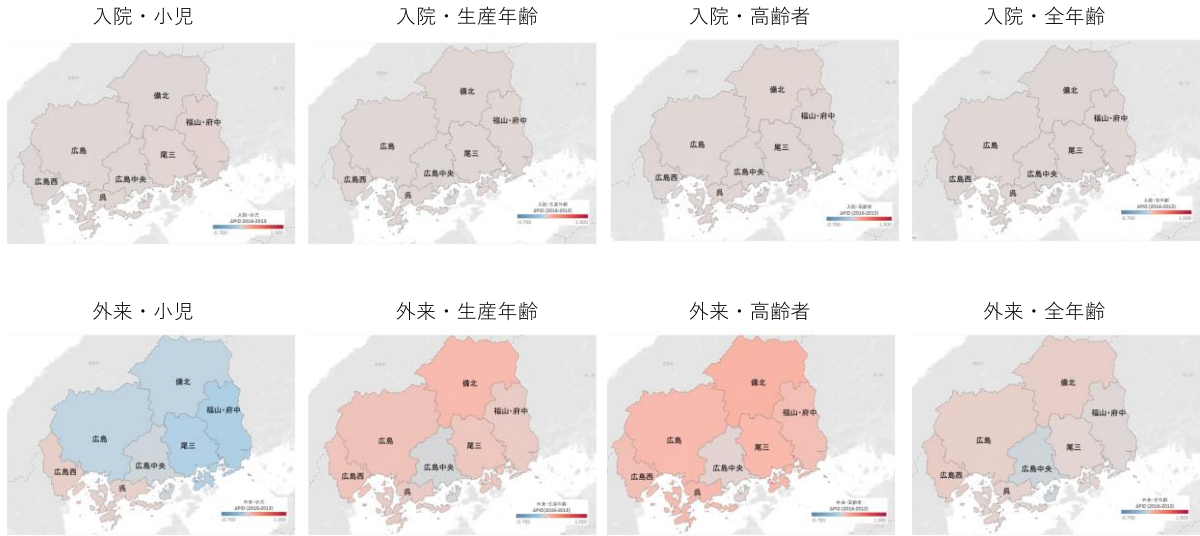
※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

キノロン系薬



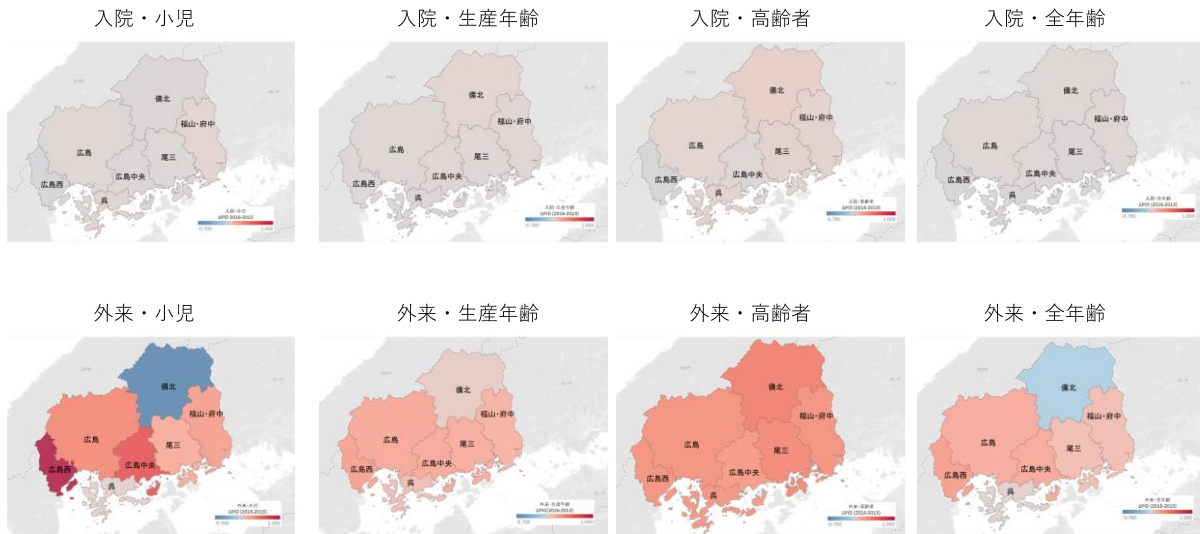
※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

## マクロライド系薬



※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

## 全抗菌薬



※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

上記の色は 2016 年と 2013 年における PID (DDD<sub>s</sub>/1,000 inhabitants/day) の差 (範囲: -0.7 - 1.0) であり、増加した場合は赤、減少している場合は青で表示している。

図2 抗菌薬適正使用支援実施状況のスコアリングおよびレーダーチャート

