

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

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

平成 29 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 宮入 烈

平成 30 (2018) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告書

小児における感染症対策に係る全国ネットワークを通じた普及活動に関する研究・・・1

宮入 烈

II. 分担研究報告書

1. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14

研究分担者

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)

研究協力者

木下典子(国立成育医療研究センター 生体防御系内科部感染症科)

大久保祐介(国立成育医療研究センター 社会医学部)

森崎菜穂(国立成育医療研究センター 社会医学部)

宇田和宏(国立成育医療研究センター 生体防御系内科部感染症科)

2. 小児における感染症対策に係る府中地域ネットワークの標準モデルの検証 (地域のネットワークの形成、monitoring and feedbackについて) 20

研究分担者

堀越 裕歩(都立小児総合医療センター 感染症科)

研究協力者

木下 典子(国立成育医療研究センター 生体防御系内科部感染症科)

3. 小児における感染症対策に係る兵庫地域ネットワークの標準モデルの検証 25

研究分担者

笠井 正志 (兵庫こども病院 感染症科)

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・ 28

厚生労働科学研究費（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

平成 29 年度 総括研究報告書

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

薬剤耐性(AMR, antimicrobial resistance)対策アクションプランの一貫として、抗菌薬の適正使用が掲げられている。小児期に罹患する感染症の多くは抗菌薬が不要なウイルス感染症であるにも関わらず、不適切な抗菌薬処方がなされていると考えられる。本研究班では外来における小児感染症の適正使用推進とアクションプランの実現を図るために、(1)本邦の小児抗菌薬処方実態を明らかにし、(2)小児を対象に「抗微生物薬適正使用の手引き」に順じた診療を行うことの妥当性を評価し、(3)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を作り、を調査した。

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）を用いた小児内服抗菌薬使用量の検討では、国内で使用されている抗菌薬の系統は第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、1-5 歳未満、特に1 歳台に多い事が明らかになった。期間中の抗菌薬使用量には変化が見られず、アクションプラン実現のための具体的介入手段を講じる必要が明らかになった。疾患別の抗菌薬処方に関する実態として、溶連菌感染症に対する抗菌薬処方の6割が第3世代セフェムであり、胃腸炎に対する抗菌薬処方が3割で認められ、マイコプラズマに対する抗菌薬処方として1 - 2割にクリンダマイシンが処方されていた。

小児の一次診療の現場で、抗微生物薬適正使用の手引きに順じた診療の実現可能性を評価するために、診療体制が整備された3次医療機関における経口抗菌薬の処方制限の影響を調査した。軽症の感染症に対する内服抗菌薬の処方制限は、診療に支障をきたすことなく、内服抗菌薬処方量についてはアクションプランの目標を達成できる可能性が確認された。また、東京都世田谷区の開業小児科医を中心にアンケート調査を行った。多くの小児科医に適正使用の概念が浸透していることが確認された。その一方で、培養検査結果を診療に反映させることが困難な事、処方に対する患者・家族の期待など、社会的な側面での対応が必要であることが確認された。

地域レベルにおける取り組みとして、東京都府中地区をモデル地区に設定し、1次医療機関と調剤薬局を軸としたネットワークを保健所、医師会、薬剤師会の協力を得て構築した。調剤薬局からのデータを統合し、各医療機関の処方量をフィードバックするための方策を検討し実施を開始した。処方量やパターンは診療所ごとに大きく異なる事が明らかになった。患者・家族に対する普及啓発については、府中地域住民にリーフレットの配布を行った。また患者家族を対象とした普及啓発のイベントでは、十分な説明により感冒に対して抗菌薬が不要であることに理解が得られることが確認できた。

研究体制（図1）

分担研究者

堀越 裕歩（東京都立小児総合医療センター感染症科 医長）

笠井 正志（兵庫県立こども病院感染症内科 部長）

研究協力者

木下 典子（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

神戸市医師会

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。

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のために、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。初年度は以下の3つの研究計画に則り、これを実施した。

(1)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

(2)小児を対象に「抗微生物薬適正使用の手引き」に順じた診療を行うことの妥当性の検討

(3)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(宮入烈)/プロジェクトマネージャー(木下典子) >

(1)-1 ナショナルデータベース（JMDC：Japan Medical Data Center）を利用して、小児の溶連菌感染症患者に処方される抗菌薬の処方内容を検討した。

(1)-2 ナショナルデータベース（JMDC）を利用して、小児の胃腸炎患者に処方される抗菌薬の処方内容を検討した。

(1)-3 ナショナルデータベース（JMDC）を利用して、小児のマイコプラズマ患者に処方される抗菌薬の処方内容を検討した。

(1)-4 ナショナルデータベース（JMDC）を利用して、小児のインフルエンザによる呼吸器感染症入院患者への抗インフルエンザ薬の処方内容を検討した。

(1)-5 小児の抗菌薬の処方データをナショナルデータベース（NDB）を用いて検討。

(2)-1 抗微生物薬の適正使用の手引き書の質的検討を行うため、世田谷小児科医会を中心に溶連菌感染症および急性胃腸炎に対する抗菌薬の使用実態について場面想定型アンケートをおこなった。

(2)-2 国立成育医療研究センターにおける

患者・家族向けのイベントに際して、抗菌薬適正使用啓発ブースを設置した。成育医療センターを受診した患者家族にゲームとリーフレットを用いた抗菌薬適正使用の教育を行い、前後で抗菌薬適正使用に関するアンケートを実施した。

(2)-3 小児病院における内服広域抗菌薬事前承認性の効果について検証した。

<分担研究者(堀越裕歩)/プロジェクトマネージャー(木下典子)>

(2)-4 医師会への講演会、市民公開講座をおこなった。府中医師会、薬剤師会合計 190 箇所研究班で作成したポスターおよびリーフレットを配布した。

(3)-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。

<分担研究者(笠井正志)>

(2)-5 院内での薬剤師を中心としたAST活動推進のための組織作りをおこなった。薬剤部主導のASTを設立し、開始した。

(3)-2 兵庫地域への教育啓発活動を開始し、神戸市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。

C. 研究結果

本邦の小児抗菌薬処方実態(分担報告書宮入参照)

29億件の調剤レセプト中、1386万件の内服抗菌薬レセプトを検討した結果、2013-2016年における小児抗菌薬使用量マクロライドと第3世代セフェムがそれぞれ37.6%と35.5%と多く、キノロン系抗菌薬も5.6%に処方されていた。

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, $P_{trend} = 0.25$)。マクロライド系抗菌薬(2013:11.04 DOT/PID, 2016:10.72 DOT/PID, $P_{trend}=0.52$)、第3世代セファロスポリン(2013:10.21DOT/PID, 2016:9.87DOT/PID, $P_{trend}=0.50$)、ニューキノロン系抗菌薬(2013:1.46DOT/PID, 2016:1.86DOT/PID, $P_{trend} = 0.06$)においても統計学的には有意な低下がみられなかった。

年齢別に検討すると、1-5歳で抗菌薬処用量が多く、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歳の児の処方の8.6%をしめた。

溶連菌感染症に対する抗菌薬処方(図3)
(Okubo Y, et al. J Glob Antimicrob Resist. 2017;13:55-59.)

18歳未満の小児を対象にJMDCを用いて5030人のA群溶血性連鎖球菌による感染症患者に対する抗菌薬の処方実態を検討した結果、第3世代セファロスポリンが53%、ペニシリン系抗菌薬が40%に処方されていた。ペニシリン処方に関連していたのは時間外診療 [prevalence ratio (PR)=1.10, 95% confidence interval (CI) 1.03-1.18],であり、内科・小児科以外の診療科による処方はペニシリン以外の

処方に関連していた (PR=0.57, 95% CI 0.46-0.71).

マイコプラズマに対する抗菌薬処方(図4)

(Okubo Y, et al. Respir Investig. 2018 Mar;56(2):158-165.)

マイコプラズマ肺炎で入院した患者 51,633 人において、2010 から 2014 にかけてマクロライド系、リンコサミド系の使用率はそれぞれ 62.8%から 50.6%、25.6%から 13.7% に減少した ($P_{\text{trend}} < 0.001$), 一方でキノロンの使用率は 4.6% から 22.6% ($P_{\text{trend}} < 0.001$)に上昇した.テトラサイクリン系抗菌薬の使用率に大きな変動はなかった。

インフルエンザに対する抗ウイルス薬処方

(Uda K, et al. Pediatr Pulmonol. 2018 Apr.)

インフルエンザ関連の呼吸器感染症と診断された入院患者 27 771 人に対するノイラミニダーゼ阻害薬の処方率は 2010 年から 2014 年にかけて 62.6% から 71.8% と上昇した ($P_{\text{trend}} < 0.001$). ペラミビルの処方率は 31.4%から 57.4% に上昇し ($P_{\text{trend}} < 0.001$)、オセルタミビルとザナミビルの処方率は 26.1% から 12.1%、4.9%から 1.5%に減少した ($P_{\text{trend}} < 0.001$). ラニナミビルの処方割合に変化はなかった。ペラミビル使用群の総費用はオセルタミビル群と比べて高額であった (adjusted difference, \$84.3; 95%CI, \$70.7-\$98.4).

小児を対象に「抗微生物薬適正使用の手引き」に順じた診療を行うことの妥当性

小児病院における経口抗菌薬処方制限の検討については東京都立小児総合医療センター、国立成育医療研究センター、兵庫県立こども病院それぞれで実施し成果を得ている。

兵庫県立こども病院

2016 年 1 月に感染症科が主導し、AST を結成した。抗菌薬処方量把握と抗菌薬投与量、周術期抗菌薬に関するマニュアル作成し、月 2 回のミーティングを実施し、情報共有した。2017 年度 5 月からは、AST を薬剤師主導で行うことを期し、薬剤師と共に行う週 3 回のショートカンファレンスをリアルタイムに抗菌薬処方に関して薬剤師よりフィードバックできる体制とし、穏やかに経口第 3 世代セファロスポリン系薬が減少し、2017 年 10 月より経口第 3 世代セファロスポリン系薬の「処方制限」を行った。2016 年度と 2017 年度を比較すると、経口ペニシリン系薬が約 2.6 倍に増加し、経口第 3 世代セファロスポリン系薬は、約 63%処方が減少した。経口第 3 世代セファロスポリン系薬が漸減し、2018 年 11 月より月数件レベルまで低減しえた。

東京都立小児総合医療センター

(堀越ら、感染症誌 2017;91:936-942)

抗菌薬使用量の変化率について、抗菌薬適正使用プログラム導入前後の 2010 年と 2015 年度を比較し、日本のアクションプランの成果指標を用いて達成率を検討した。細菌の耐性率は 2015 年度のデータを用いた。使用量は、入院で Days of Therapy/1,000 延べ入院患者日数、外来で処方件数/1,000 外来受診者数を用いた。外来の抗菌薬使用量の変化率は -27.6%(目標-

33%)、静注抗菌薬の使用量の変化率は+5.0%(同-20%)は達成できなかった。特定抗菌薬は、外来内服で-91.2%と有意な使用量の削減が行えた。種類別の使用量の変化率では、経口セファロスポリン系は-49.6%、経口マクロライド系は-54.9%、経口フルオロキノロン系は-85.7%と目標-50%は、ほぼ達成できた。肺炎球菌のペニシリン耐性率は47.8%(同15%以下)、黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率は39.4%(同20%以下)、大腸菌のレボフロキサシン耐性率は29.1%(同25%以下)といずれも達成できなかった。

国立成育医療研究センター(図5)

外来における広域経口抗菌薬の処方制限を導入しその効果を後方視的にITS解析で検討した。対象薬剤はグリコペプチド系(Vancomycin, Linezolid)、キノロン系(Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Tosufloxacin)、ペネム系(Faropenem)、カルバペネム系(Tebipenem pivoxil)、Polymyxin Bに対する処方を許可制とし処方量は(DOT) / 1000visis を用いて検討した。許可制導入後に対象薬の処方量は64.5%減少した($p < 0.001$)。許可制の対象外の薬剤については一時的に上昇したもののその後は減少傾向を認めた(Continuous effect = -0.16 ($p < 0.01$))。検討期間中に特記すべき問題を認めなかった。

世田谷区医師会を対象としたアンケート

(図6A B)

厚生労働省から発刊された抗微生物薬適正使用の手引きの質的評価として、世田谷小児科医会を対象に行った場面想定型アンケ

ートを行った。

A 群溶血性連鎖球菌による咽頭炎にたいするアンケートでは世田谷小児科医会 67 医療機関から 83%の回答が得られた。第一選択薬として 87%の医師がペニシリン系抗菌薬を選択し、12%は3世代セフェムの5日間投与を選択していた。

ウイルスを想起させる急性胃腸炎については抗菌薬処方を選択する医師は少なかったものの、軽症の細菌性腸炎を疑う場合は7割が抗菌薬処方を選択し、手引きの推奨とは乖離が認められた。

国立成育医療研究センターにおける患者・家族向けの抗菌薬適正使用啓発イベント

患者家族を対象にゲーム形式で「風邪に抗菌薬が効かない事」を親子で学ぶ機会を設け前後における教育効果を検討した。(表)

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(分担研究報告書参照)

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。患者あたりの処方件数と処方日数が抽出できたクリニックは16、患者あたりの処方件数のみが抽出できたクリニックは4であった。

第1回 feedback(2017年1-3月分) 2017年11月、第2回 feedback(2017年4-6月分) 2018年1月、第3回 feedback(2017年7-9月分) 2018年3月に行った。

4回にわたる処方件数を feedback できた15つの医療機関のうち、Feedback後に処方の減少が見られたクリニックは、10医療機関、処方内容、処方量に減少が見られない医療機関は5医療機関であった。

D. 考察

(1) ナショナルデータベースを利用した疫学研究

平成 29 年度は NDB を用いた疫学研究により適正使用を強化すべき年齢、診療科、病院区分が明らかになった。抗菌薬使用量は、5 歳未満の児童、特に乳幼児に多かった。広域抗菌薬は耳鼻科および皮膚科に多かった。さらには診療所に多かった。これらのデータをもとに乳幼児を対象とした抗微生物薬の手引き書の必要性、クリニックへの介入、他の診療科との連携の必要性が明らかになった。今後は、抗菌薬処方をする因子の検討、各疾患(中耳炎、皮膚軟部組織感染症、インフルエンザ、百日咳等)の抗菌薬の処方実態を明らかにしていく。

(2) 地域レベルで抗微生物薬適正使用の手引きを推進することの妥当性

「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」は気道感染症と急性下痢症に対して抗菌薬の不使用と使用の区別を明確化し、適正使用を推進するためのツールである。しかし学童期以降の小児と成人を対象としたものであり、乳幼児を中心とした小児において適用可能か否かは不明である。

医療設備やバックアップ体制が整備された 3 次医療機関において、手引きに順じた診療の可能性については分担研究者の 3 施設で検討され、救急診療を中心とした一次診療の現場でも広域抗菌薬、経口セファロスポリンの処方量を大幅に減らせる事が確認された。

一方で開業小児科医においては、24 時間体制で患者をフォローする余地はなく、

患者家族の求めもあり、細菌感染症の可能性に対して抗菌薬処方の閾値を下げる必要性に迫られる。開業小児科医を対象としたアンケートからは、溶連菌感染症のように病原体診断に基づく適応が明確になり得るものについては適正使用の推進が可能である事が確認された。その一方で、感染性腸炎のように病原体診断が速やかにつきにくい場合はエンピリックな抗菌薬投与が行われる事が多い事がうかがえた。

病原体診断がつきにくい小児の発熱などに対する調査も今後は必要と考えられた。また、抗微生物薬の適正使用を安全に推進するうえで、診療上の注意点(Red Flag)を明らかにするため、感冒合併症の後方視的検討を行う必要もある。

医師の処方行動に患者・家族の希望が反映される可能性はある。医師による患者の教育によって、かぜに対して抗菌薬が必要ないことを啓発することが可能であることを我々の検討でも示す事が出来た。

(3) 小児AMR地域モデルの推進と普及

公的な小児感染症診療のガイドラインや小児感染管理の情報を地域で普及させるために、行政機関、医師会、薬剤師会、住民と協力し最も効率の良い体制や伝達手段を検討した。平成 29 年度は東京府中地区と世田谷地区、兵庫地区をモデル地区に設定し、それぞれの地域内でネットワークを形成しモデル事業の骨子を築いた。問題意識の共有、現状の可視化、介入すべき領域の明確化、啓発ツール作成に着手している。ホームページを作成し、モデル事業地区を掲載した。研究期間中に同時進行で均てん化と最適化

と標準化を行い、情報共有のコンテンツとして情報を共有し、利用していく。プログラムのコンテンツはマニュアルや教育コースとして公開し、全国の各地域で実践できるようにする。

この取り組みはNHK NEWS(2017年11月20日放送)および毎日新聞(2018年1月10日 東京朝刊)エフエム富士(2018年1月17日放送)で取材を受けた。

(4) 全国の小児感染管理ネットワークを通じた抗菌薬適正使用の指標づくり

小児における抗菌薬使用量評価として、ナショナルデータベース、三次医療機関、クリニック等いずれの規模でもDOT(抗菌薬投与日数)法で評価することが可能であることを明らかにした。今後、取り組み(プロセス)の指標としての抗菌薬の使用量やガイドラインの遵守率が、耐性菌の検出率、感染症の予後などのアウトカムにどのような影響を与えるかを検討する。継続的な評価を行う事で最も効率の良い介入方法についての示唆を得る。

各医療機関におけるAMUは重要であるが、多大な労力が必要であり、抗菌薬使用量調査のシステム開発の必要性が示唆された。モデル地区事業で行っているAMU調査のノウハウを生かし、AMRCRCと共同で抗菌薬使用量調査のシステム開発を行なっていく方針とした。

E. 結論

小児における抗菌薬処方に不適正使用が多い事が確認された。「抗微生物薬適正使用の手引き」に則った診療は3次医療機関の外来で安全に実施する事が可能で、一部の

開業小児科医でも実施可能と考えられた。調剤薬局による処方量把握とフィードバックが可能であることが確認された。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Apr.
2. 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.
3. 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.* 2017;13:55-59.
4. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T,

- Morikawa Y, Okazaki K, Shimizu N, Horikoshi Y. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 Apr 23.
5. Furuichi M, Furuichi M, Horikoshi Y, Miyairi I. Infectious Diseases Consultation Improves Treatment and Decreases Mortality by Enterococcal Bacteremia in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jan 29.
 6. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis.* 2017 Nov;64:69-73.
 7. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai M, Suwa J, Higuchi H, Yuza Y, Shoji T, Ito K. The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Feb;37(2):164-168.
 8. Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K. Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):532-5.
2. 学会発表
 1. Noriko K, Miyairi I, et al. The effect of the preauthorization system on oral antimicrobials at a maternal and children's hospital in Japan. ID Week 2017
 2. Fukuoka K, Horikoshi Y, et al. Antimicrobial stewardship program for broad-spectrum oral antibiotic use in a pediatric emergency department: an interrupted time-series analysis. ID Week 2017
 3. 堀越裕歩, 諏訪淳一, 樋口浩ほか. 抗菌薬適正使用プログラムの長期的な運用による耐性菌と臨床アウトカムへの効果. 第49回日本小児感染症学会
 4. 堀越裕歩, 諏訪淳一, 樋口浩ほか. 日本の薬剤耐性対策アクションプランの成果指標による抗菌薬適正使用プログラムの評価. 第49回日本小児感染症学会
 5. 堀越裕歩, 諏訪淳一, 樋口浩ほか. 小児病院での処方許可制による非制限薬と制限薬の静注抗菌薬使用量. 第66回日本感染症学会東日本地方会学術集

会・第 64 回日本化学療法学会東日本
支部総会合同学会

6. 橋本倫太郎, 木下典子, 宮入烈ほか. 世田谷区医師会小児科医会医療機関での溶連菌感染症に対する抗菌薬の使用実態. 医師会医学会 2017.12
7. 堀越裕歩. 外来抗菌薬の抗菌薬適正使用支援の推進に必要なエレメント. 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会
8. 寺山義泰, 諏訪淳一, 堀越裕歩ほか. 抗菌薬適正使用支援プログラムをめぐる新しい展開. 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会
9. 堀越裕歩. 耐性菌、今そこにある危機～都立小児総合医療センターでの取り組み～. 第 1 回兵庫こども AMR セミナー

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作成した。

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

図表

図1 研究組織

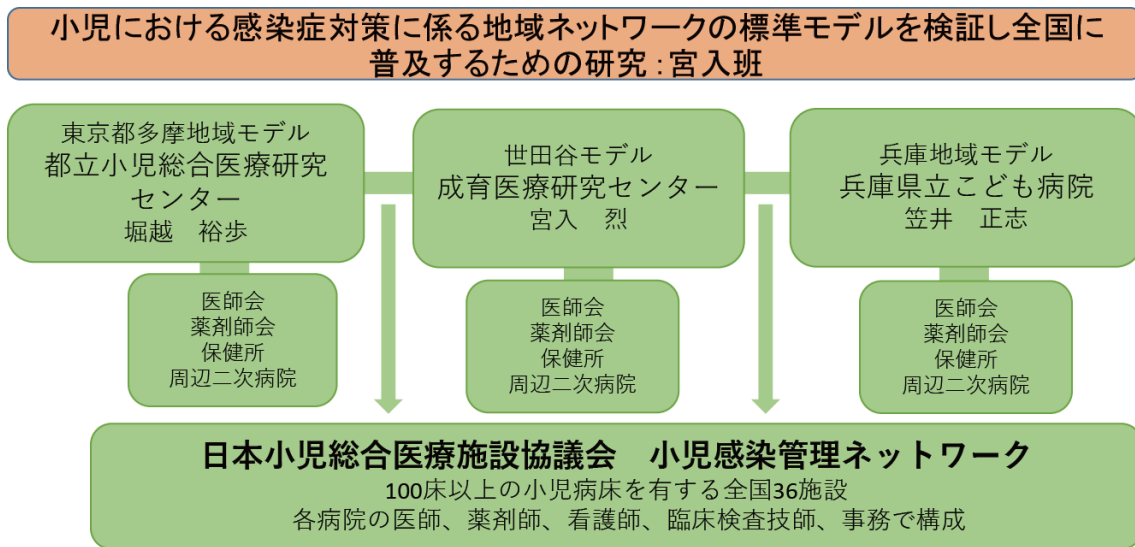


図2 当該研究班と他の AMR 関連研究班との関係

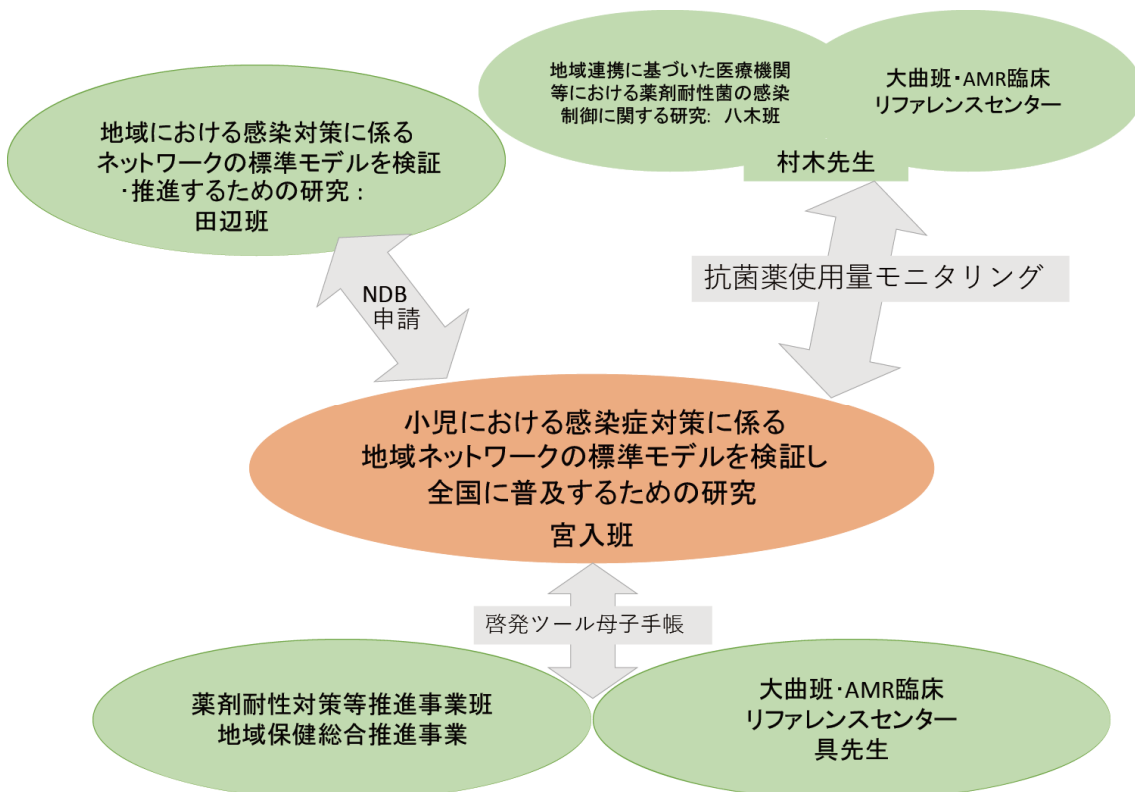
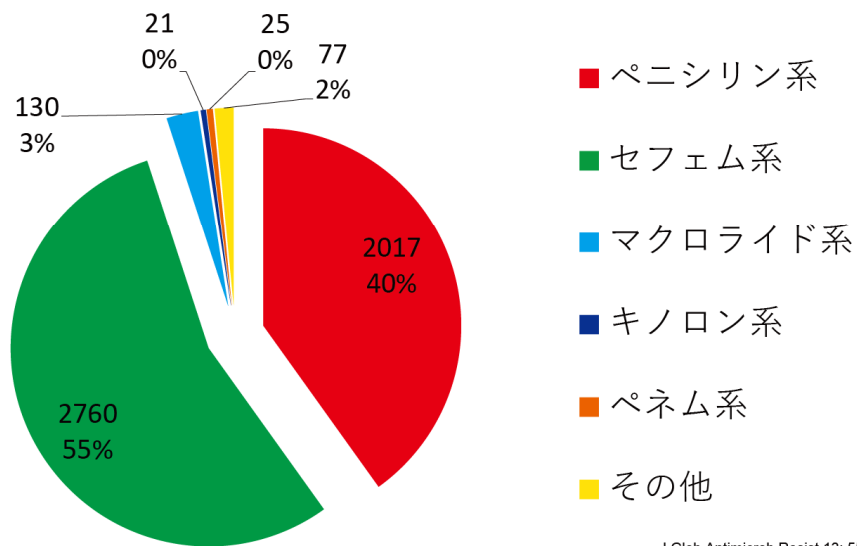


図3 JMDC を用いた溶連菌感染症に対する抗菌薬処方量調査
 (Okubo Y, et al. J Glob Antimicrob Resist. 2017;13:55-59.)

- JMDC：ナショナルデータベース 外来患者の4%を網羅
- 小児(0-15歳) n = 5030人



J Glob Antimicrob Resist. 13; 55-59. 2017

図4 マイコプラズマ入院例に対する処方量調査 (Okubo Y, et al. Respir Investig. 2018 Mar;56(2):158-165.)

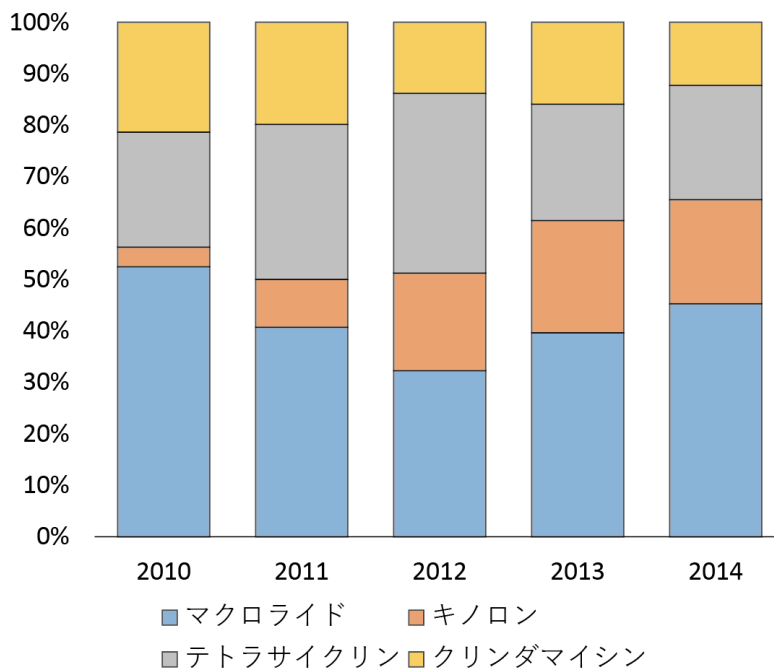


図5 国立成育医療研究センターにおける内服抗菌薬の処方量変化

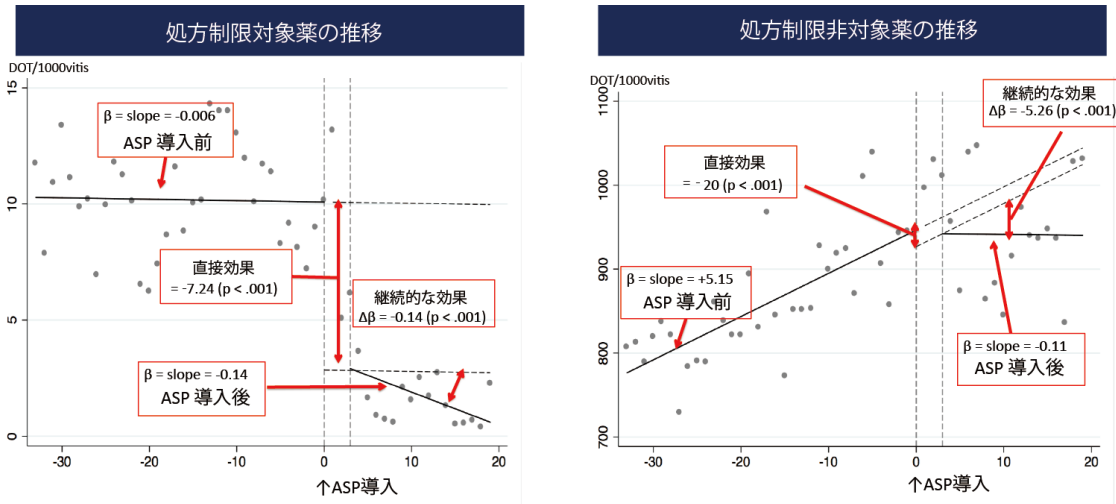


図6 場面想定型アンケート（世田谷区 小児科医会）

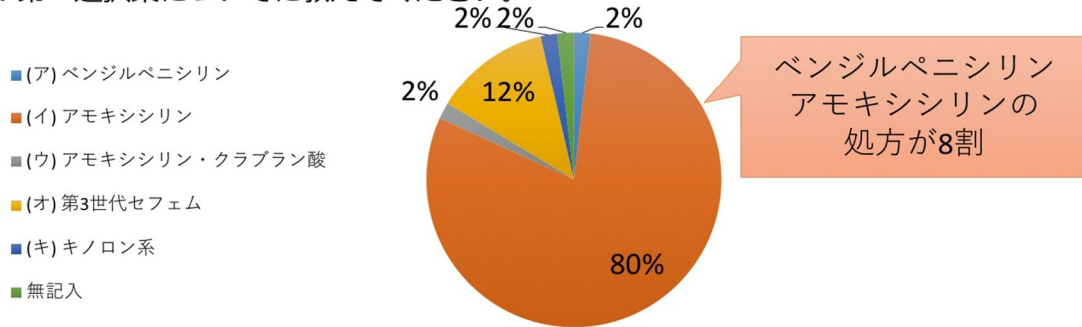
A 溶連菌による咽頭炎

場面想定型アンケート（溶連菌）

対象：世田谷小児科医会 67医療機関（回収率 83%）

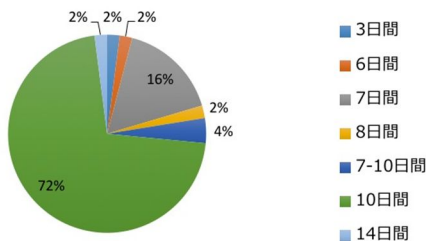
基礎疾患のない7歳女児、発熱2日目、主訴：咽頭痛のみ、全身状態良好
シックコンタクト 学校で溶連菌の流行あり

4. 第一選択薬について教えてください。

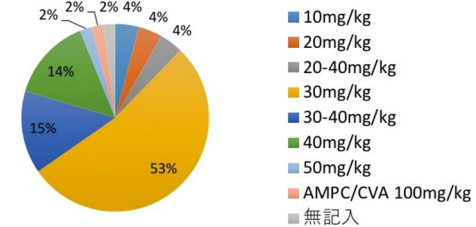


5. 溶連菌性咽頭炎に対してペニシリン系抗菌薬を処方している先生に伺います。

5.1. 何日間処方しますか？



5.2. 用量について教えてください



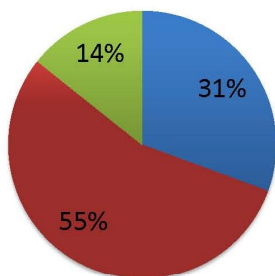
B 急性胃腸炎

場面想定型アンケート(軽症細菌性腸炎)

対象: 世田谷小児科医会 67医療機関(回収率 83%)

基礎疾患のない9歳男児。夏休み中であり4日に前に家族4人でバーベキューをおこなった。受診2日前より38度台の発熱、下痢10回/日、腹痛、粘血便を主訴に受診。母親にも下痢はあるものの飲食店勤務の父親と5歳の保育園児は無症状であった。経口摂取は可能で全身状態は比較的良好。

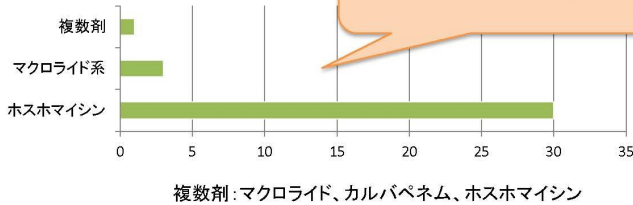
2. 抗菌薬の適応について



約半数が抗菌薬処方！
合計7割が状況に応じて処方

- (ア) 処方しない
- (イ) 処方する
- (ウ) 状況によっては処方する

第一選択薬について



ホスホマイシンが約9割

初診時に処方する日数について

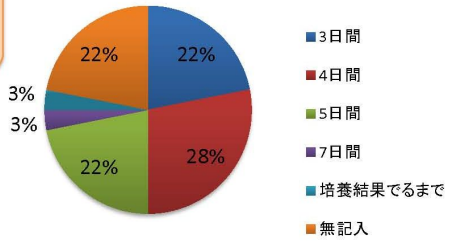


表 国立成育医療研究センターにおける患者・家族向けの抗菌薬適正使用啓発イベント 啓発前後の意識変化

| | 前 | | 後 | | |
|--|-----|----|-----|---------------|---------|
| | Yes | No | Yes | No | |
| 1. 政府が AMR(薬剤耐性菌)対策に行動計画 (アクションプラン)を たてたことをご存知ですか? | 5 | 35 | 36 | 2(子) | P<0.001 |
| 2. 抗菌薬はウイルスに効きますか? | 12 | 27 | 2 | 31(親) 7(子) | P=0.001 |
| 3. 風邪に抗生物質 (= 抗菌薬) は必要だとおもいますか? | 13 | 25 | 1 | 33(親) 4(子) | P<0.001 |

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 29 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

研究分担者 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った。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、1-5 歳未満、特に 1 歳台に多くかった。期間中の抗菌薬使用量に変化が見られなかった。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(国立成育医療研究センター 生体防御系内科部感染症科)

大久保祐輔(国立成育医療研究センター 社会医学部)

森崎菜穂(国立成育医療研究センター 社会医学部)

宇田和宏(国立成育医療研究センター 生体防御系内科部感染症科)

年 4 月に薬剤耐性(AMR, antimicrobial 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、本邦における小児内服抗菌薬

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

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、ラクタム阻害薬配合ペニシリン、第 1 世代セファロスポリン、第 2 世代セファロスポリン、第 3 世代セファロスポリン、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

Days of therapy (DOT 法)を用いて算出した。全国、年度毎、都道府県毎の小児人口で補正した。小児千人あたり 1 日の抗菌薬使用日数として DOT/1000 pediatric inhabitants/day (DOT/PID)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 $p < 0.05$ とする。

8) 倫理的配慮

国立成育医療研究センターの倫理委員会承認を得た。(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 1,386,332 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歳で抗菌薬処用量が多く、特に1歳で最も抗菌薬処用量が多かった。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。処用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)。

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。

今後、季節変動、処方量の多い診療科、病院区分、傷病名について検討を続ける。

本研究にはいくつかのlimitationがある。現段階の検討では、院内処方でも処方された医科レセプト上による処方情報、DPC対象病院の入院患者に処方されたDPCレセプト上による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。1-5歳未満、特に1歳台に抗菌薬使用量が多く、キノロン系抗菌薬処方が多かった。国全体として介入手段を講じる必要がある。

F. 研究発表

1.論文発表：

1. 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 Apr.
 2. 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.
 3. 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*. 2017;13:55-59.
 4. Furuichi M, Furuichi M, Horikoshi Y, Miyairi I. Infectious Diseases Consultation Improves Treatment and Decreases Mortality by Enterococcal Bacteremia in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jan 29.
2. 学会発表：
1. Noriko K, Miyairi I, et al. The effect of the preauthorization system on oral antimicrobials at a maternal and children's hospital in Japan. ID Week 2017
 2. 橋本倫太郎, 木下典子, 宮入烈ほか. 世田谷区医師会小児科医会医療機関での溶連菌感染症に対する抗菌薬の使用実態. 医師会医学会 2017.12
- 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

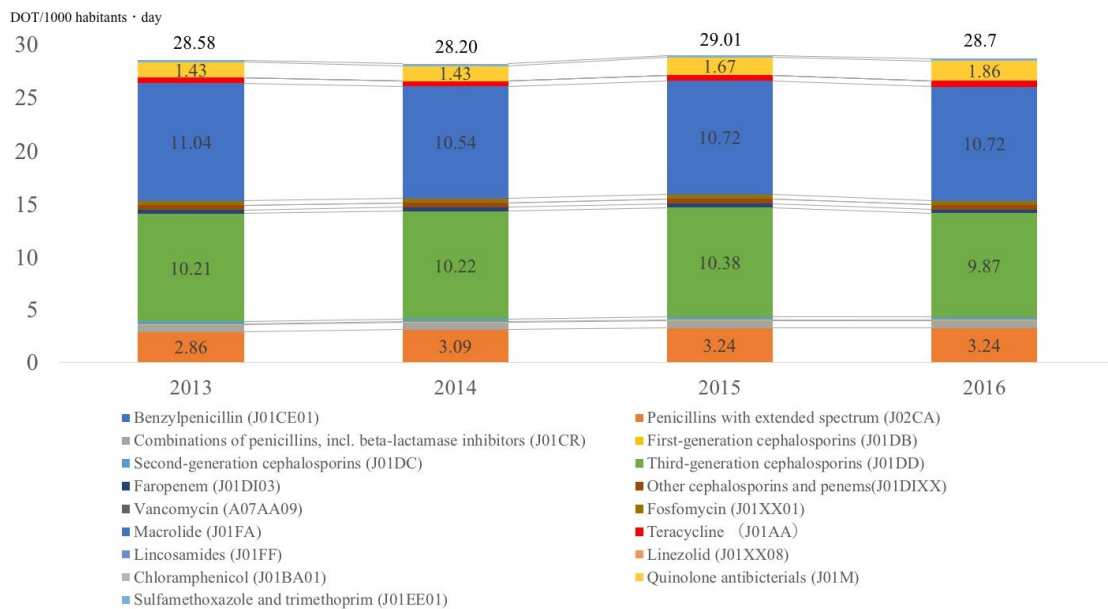


図 1. 2013-2016 の小児内服抗菌薬使用量の推移

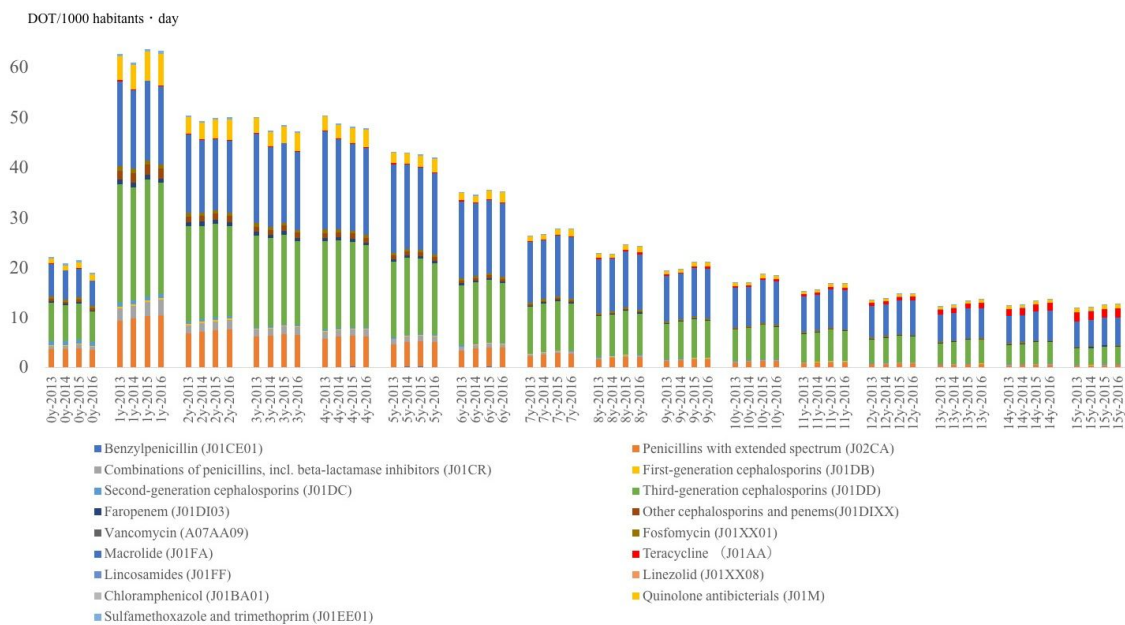


図 2. 2013-2016 の年齢別小児内服抗菌薬使用量の推移

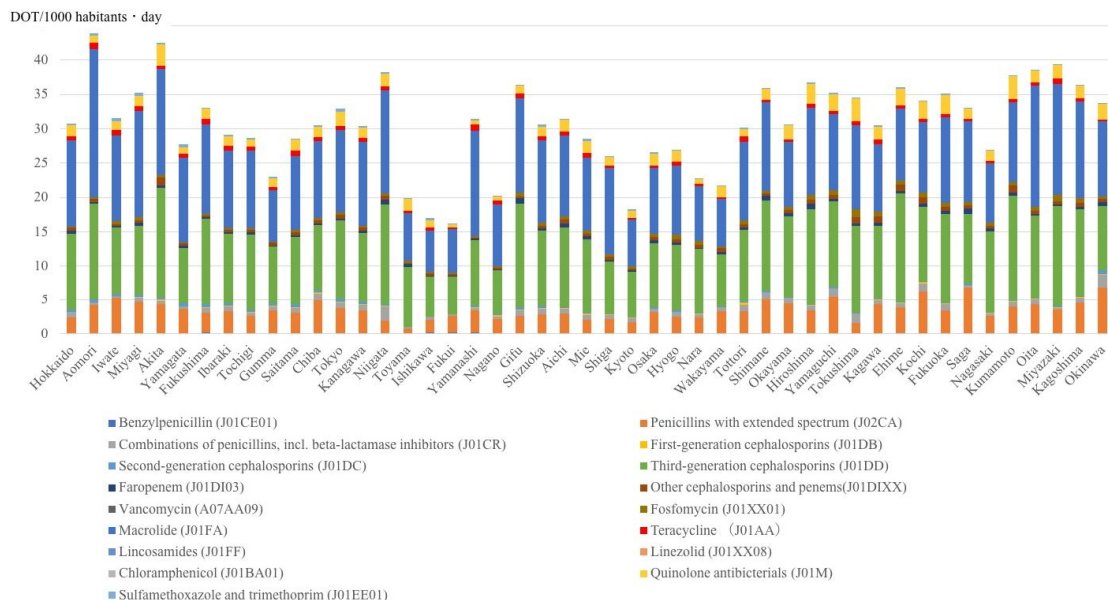


図 3. 都道府県別小児内服抗菌薬使用量

1. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 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/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu-hoken/eseputo/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=00200524&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>.

小児における感染症対策に係る府中地域ネットワークの標準モデルの検証

（地域のネットワークの形成、monitoring and feedback について）

分担研究者 堀越 裕歩（東京都立小児総合医療センター 感染症科 医長）

研究要旨

日本では抗菌薬の9割が外来で使用が多い内服抗菌薬であり、効果的な介入モデルが望まれる。地域のプライマリーレベルでの抗菌薬適正使用の介入が望ましいが、病院レベルの介入に比べて、個人または少数の医師で運営されていて、対象となる数も多い、既存の介入するスキームがないなど、介入が困難なことが知られている。府中市地区をモデルとし、クリニックと薬局のレセプトデータを使用し、クリニック毎の小児患者あたりの抗菌薬の使用量をモニタリングし、定期的にフィードバックすることで、抗菌薬の適正使用を推進する。

研究協力者

木下典子（国立成育医療研究センター
感染症科）

A. 研究目的

薬剤耐性菌の問題は、世界的な脅威であり、包括的な実行性のある対策が求められている。日本政府は、2016年に薬剤耐性対策アクションプランを作成した。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が掲げられている¹⁾。国内で使用される抗菌薬の約9割は、外来使用の多い内服抗菌薬であるが²⁾、従来のAntimicrobial Stewardship Program(ASP)は、急性期ケアの病院が対象で、個人や少数で運営されるクリニックへの介入に適応が困難である。処方決定に関する自主性が強いこと、介入対象となる数が多いこと、院内のASPのように介入するための地域での既存のスキームがないことが理由として挙げられる。一方で、各クリニックでどのような処方が行われているかは、客観的に可視化されておらず、医療ケアの質改善で用

いられるベンチ・マーキングの手法は、有用な可能性がある³⁾。小児病院では、カルバペネム系の使用量を全国で比較し、平均的なカルバペネム系の使用量を明らかにして、ベンチ・マーキングを行い、過剰に使用している施設のカルバペネム系使用量削減を試みている⁴⁾。東京都の府中地区をモデルとし、各クリニックの抗菌薬の処方パターンをモニタリングにより可視化して、自クリニック以外のクリニック名を匿名化、フィードバックすることで、地域でのベンチ・マーキングにより過剰に使用しているクリニックは、処方パターンを自発的に見直してもらう介入を行う。これにより、地域のプライマリーレベルでの抗菌薬使用量のベンチ・マーキングにより、過剰な使用、もしくは過剰な広域抗菌薬の使用量の削減できるかの検討を行う。

B. 研究方法

1) 対象

東京都府中市で開業していて、小児患者を診療している小児科、内科、耳鼻科を標榜し、府中市医師会を通して研究に協力を得られたクリニック

ク

2) 期間

2013 年度の介入前、2017 年度から 2019 年度までを介入期間とする。

3) データの抽出方法

府中市薬剤師会より協力を得られた周辺開業薬局から、レセプトデータより処方したクリニック、抗菌薬の種類・日数を抽出した。クリニックより小児患者の受診数を抽出した。

4) モニタリング項目

クリニック毎に内服抗菌薬の種類別の患者あたりの処方件数、処方日数 (Day of therapy) を算出した。

5) フィードバック項目

モニタリング項目を自クリニック以外の匿名化を行い、棒グラフで表示して、他のクリニックに比較して、処方密度や日数、広域抗菌薬の使用割合を可視化して、定期的に各クリニックにフィードバックを行った。

6) プライマリー評価項目

地域における平均的な使用密度と比較して、抗菌薬の使用が多いクリニックでの患者あたりの使用密度または使用日数の増減。

8) 統計学的解析

評価項目における傾向検定、分割時系列解析、および t 検定を行い、有意水準を $p < 0.05$ とする。

9) 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: 1494) 研究対象機関は、事前に同意をえた。研究の実施は、同センターのホームページ上で掲示をし、参加拒否機会を与えた。レセプトデータは、個人情報情報を削除して扱

かい、個人情報に留意した。

C. 結果

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。患者あたりの処方件数と処方日数が抽出できたクリニックは 16、患者あたりの処方件数のみが抽出できたクリニックは 4 であった。

第 1 回 feedback(2017 年 1-3 月分) 2017 年 11 月、第 2 回 feedback(2017 年 4-6 月分) 2018 年 1 月、第 3 回 feedback(2017 年 7-9 月分) 2018 年 3 月に行った。第 4 回 feedback(2017 年 10-12 月分)2018 年 5 月上旬に行う予定である。(図

1、

2)

4 回処方件数を feedback できた 15 つの医療機関のうち、Feedback 後に処方の減少が見られたクリニックは、10 医療機関、処方内容、処方量に減少が見られない医療機関は 5 医療機関であった。

研究初年度であり、まだサンプル数が少なく、統計解析の施行は不相当であった。

D. 考察

医療機関によって処方量、処方内容にばらつきが大きく、またそのなかでも診療科による差が判明した。全体にマクロライド、第 3 世代セフェムの処方が多く、耳鼻科でキノロンの処方が多いことが判明した。広域抗菌薬の使用が多い、処方自体が多いクリニックは、今後、処方適応などの見直しにより、処方が減る可能性が示された。今後、2 年間の介入の結果を継続して評価し、統計学的に解析する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K. Impact of

- computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2016;22(8):532-5.
2. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis*. 2017 Nov;64:69-73.
 3. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai M, Suwa J, Higuchi H, Yuza Y, Shoji T, Ito K. The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Feb;37(2):164-168.

2.学会発表：

1. 堀越裕歩，諏訪淳一，樋口浩ほか. 抗菌薬

☒

☒ 1 処方件数の推移

- 適正使用プログラムの長期的な運用による耐性菌と臨床アウトカムへの効果. 第49回日本小児感染症学会
2. 堀越裕歩，諏訪淳一，樋口浩ほか. 日本の薬剤耐性対策アクションプランの成果指標による抗菌薬適正使用プログラムの評価. 第49回日本小児感染症学会
 3. 堀越裕歩，諏訪淳一，樋口浩ほか. 小児病院での処方許可制による非制限薬と制限薬の静注抗菌薬使用量. 第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会
 4. 堀越裕歩. 外来抗菌薬の抗菌薬適正使用支援の推進に必要なエレメント. 第33回日本環境感染学会総会・学術集会
 5. 寺山義泰、諏訪淳一、堀越裕歩ほか. 抗菌薬適正使用支援プログラムをめぐる新しい展開. 第33回日本環境感染学会総会・学術集会

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

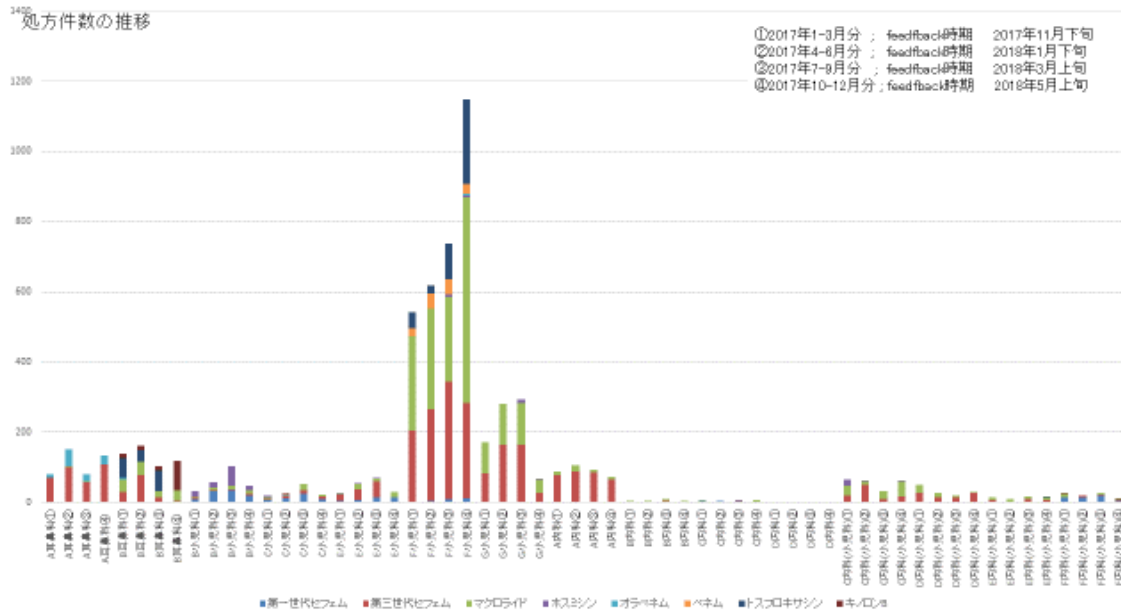
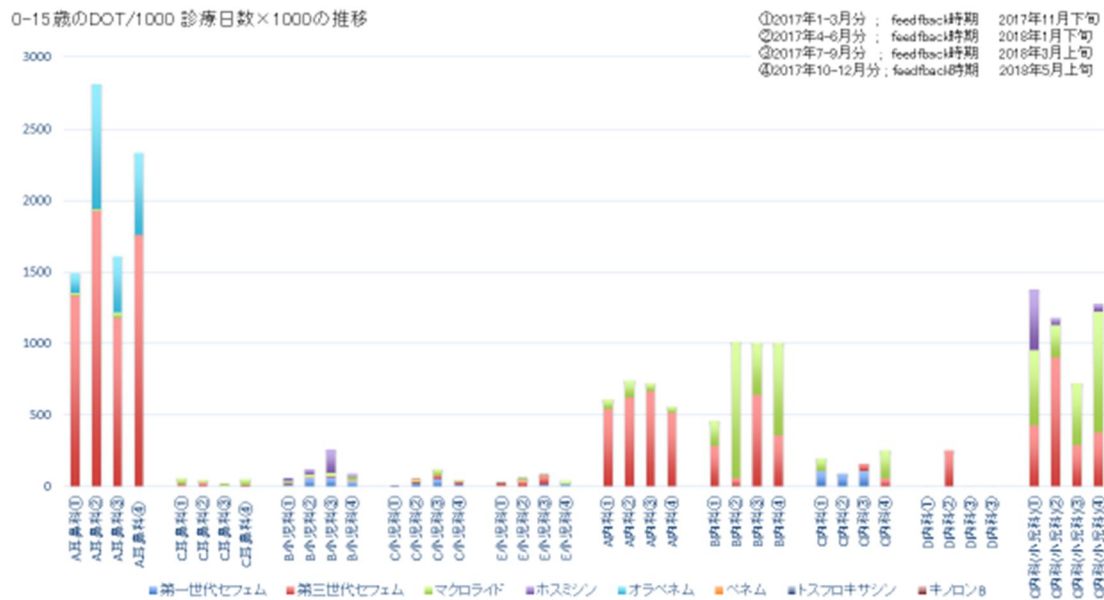


図2 DOTの推移



- 1) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議。薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> (2019 April 13))
- 2) Muraki Y, et al.: Japanese antimicrobial

- consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013) Journal of Global Antimicrobial Resistance 2016; 7: 19-23
- 3) Meeker D, et al.: Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic

Prescribing Among Primary Care Practices: A
Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315:
562-70

4) 堀越裕歩, et al. 全国の小児医療施設における
抗菌薬適正使用の検討. 第46回日本小児感染症
学会総会・学術集会; 10/18-19; 東京 2014.

小児における感染症対策に係る兵庫地域ネットワークの標準モデルの検証

分担研究者 笠井正志（兵庫県立こども病院・感染症科・部長）

研究要旨

小児領域で地域における薬剤耐性（Antimicrobial Resistance；AMR）対策を推進する前に、主導的立場となる小児病院での適正使用がなされていることが大前提である。小児病院における抗菌薬適正使用支援チーム（ASP Team；AST）の活動、特に薬剤師を中心とした AST 活動が、小児病院における経口抗菌薬処方動向への与える影響について検討した。結果、経口第 3 世代セファロsporin 系薬の処方件数は、薬剤師中心で活動した時期とその前年を比較すると約 63% 処方が減少し、全経口抗菌薬における処方割合は、第 3 世代セファロsporin 系薬は 8.5% から 2.5% に減少した（ $p < 0.05$ ）。小児病院では、薬剤師を中心に AST 活動を行うことで、経口第 3 世代セファロsporin 系薬を低減することができた。今後、地域での小児 AMR 対策モデルを地域医療機関と協力して構築していきたい。

A．研究目的

地域で AMR 対策を行うにあたって、その主導的立場となる小児病院が、内服抗菌薬に関しても抗菌薬適正使用を実践していることが大前提となる。当院では、2016 年 5 月より当院薬剤部、微生物検査室や診療部医師を中心に、抗菌薬の適正使用を組織的に推進し支援するプログラム（Antimicrobial Stewardship Program：ASP）を策定し、ASP を実践するチームとして抗菌薬適正使用支援チーム（AST）を立ち上げた。AST 活動、特に薬剤師を主導として AST 活動が、小児専門病院で経口セファロsporin 系薬の処方動向に変化をきたすのか調査した。

B．研究方法

2016 年 5 月以降 2018 年 3 月までに当院で処方された内服抗菌薬の処方数（外来入院を両方含む）を薬剤データベースより抽出した。また処方割合を集計し、2016 年度と 2017 年度で比較した。

倫理面への配慮 患者情報のないデータを取り扱うため、倫理面で配慮すべき点は無い。

C．研究結果

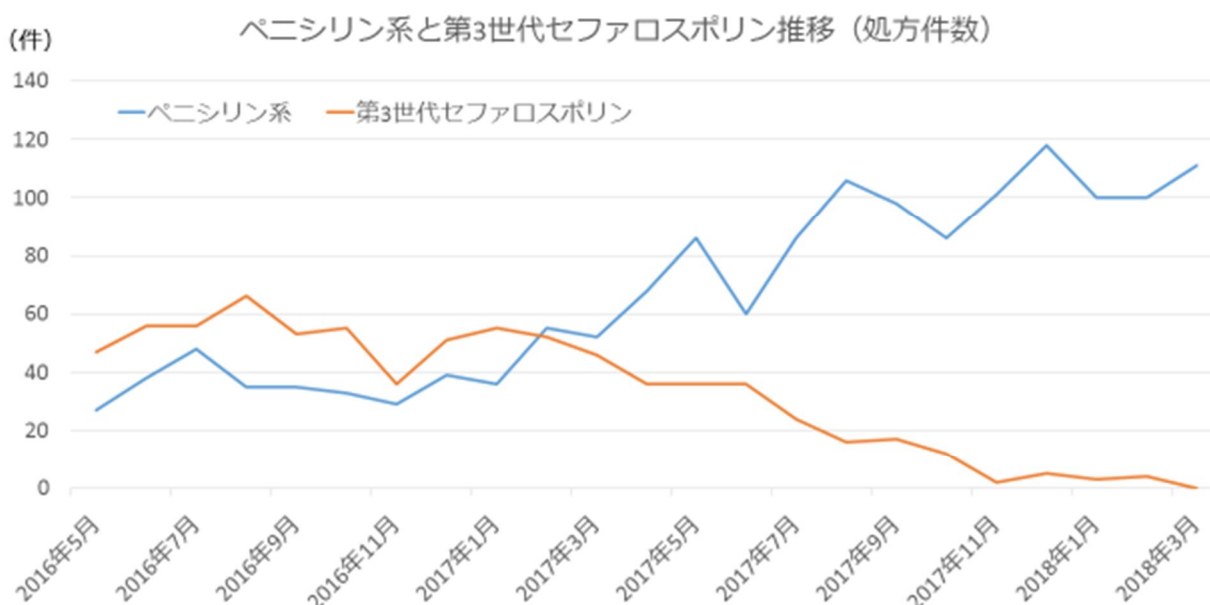
2016 年 1 月に当院に感染症科が設立され、同年 5 月に感染症科が主導し、AST を結成した。抗菌薬処方量把握と抗菌薬投与量、周術期抗菌薬に関するマニュアル作成し、月 2 回のミーティングを実施し、情報共有した（感染症科主導 AST 期）。2017 年度 5 月からは、AST を薬剤師主導で行うことを期し、薬剤師と共に行う週 3 回のショートカンファレンスをリアルタイムに抗菌薬処方に関して薬剤師よりフィードバックできる体制とし、穏やかに経口第 3 世代セファロsporin 系薬が減少し、2017 年 10 月より AST 薬剤師よりの提案で経口第 3 世代セファロsporin 系薬を実質「処方制限」とすることした（薬剤部主導 AST 期）。なお AST メンバーは、薬剤師 3 名、血液内科医師、感染症科医師 2 名、総合診療科 2 名、救急科 1 名、外科 1 名、麻酔科 1 名、感染管理認定看護師 1

名、細菌検査技師 1 名で構成される。

経口ペニシリン系薬 (amoxicillin ; AMPC と amoxicillin / clavulanate ; AMPC/CVA) と経口第 3 世代セファロスポリン系薬 (cefditoren-pivoxil ; CDTR-PI と cefcapene pivoxil ; CFPN-PI) の処方件数の経時的変化を図 1 に示す。2016 年度と 2017 年度を比較す

ると、経口ペニシリン系薬が 427 件と 1120 件に約 2.6 倍に増加し、経口第 3 世代セファロスポリン系薬は、523 件から 191 件に約 63% 処方減少した。経口第 3 世代セファロスポリン系薬が漸減し、2018 年 11 月より月数件レベルまで低減しえた。

図 1 ペニシリン系薬と第 3 世代セファロスポリン系薬の処方件数の年次推移



全経口抗菌薬における処方割合は、第 3 世代セファロスポリン系薬は 8.5% から 2.5% に減少した ($p < 0.05$)。一方で、ペニシリン系は 6.2% から 14.3% へ約倍増した ($p < 0.05$)。その他の薬剤に大きな変化は認めなかった。

D. 考察

我々の検討において、AST 活動により経口第 3 世代セファロスポリン系薬を低減させることができた。特に AST 活動が薬剤部主導になった 2017 年から著減することができた。その理由として、以下の 2 点が考えられる。1) 感染症科単独の活動ではなく、薬剤部主導にすることによって、医師だけではなく病院全体の活動

とできたこと、2) 週 3 回のショートカンファレンスを行うことでリアルタイムに抗菌薬処方に関して薬剤師よりフィードバックできるようになったことである。また感染症科によるコンサルテーションによって第 3 世代セファロスポリン系薬以外他の代替案を提案することも並行してできたことも要因の一つであると考えられた。

感染症科以外のメディカルスタッフが実質的な ASP 活動ができるようには、システムレベルに落とし込む必要がある。日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会、日本薬学会、日本医療薬学会、日本 TDM 学会、日本医真菌学会合同抗微生物薬適正

使用推進検討委員会の抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス(8学会合同ASPガイダンス)によると、「効果的なASP運用のためには、感染制御部門の中に、ICTとは別にASTを組織する必要がある。ASTは感染症・感染制御の専門知識を有する医師や薬剤師を中心に、臨床微生物検査技師や感染管理看護師を含むメンバーで構成されることが望ましく」とある。実際、薬剤部主導となった2017年度後半には、ほぼ第3世代セファロスポリン系薬は数件レベルの処方となり、毎回速やかに薬剤師より処方医に対して処方理由の問い合わせやフィードバックができています。

E. 結論

「隗より始めよ」という。小児病院が地域での小児におけるAMR対策を進めるに当たり、主導する側の小児病院にて適正処方できていなければならない。薬剤師を中心にした多職種共同チームによるASP活動で、小児専門病院において、AMRアクションプラン数値目標を達成できる可能性がある。今後、地域での小児AMR対策モデルを地域医療機関と協力して構築していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表：嶋田和浩，笠井正志，志馬伸郎. 小児集中治療室における抗菌薬使用状況の横断調査. 日本小児救急医学会雑誌 2017;16(3):414-419.

2. 学会発表：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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|--|-------------------|-----------|-----|----------------|-----|------|------|
| 大曲貴夫, 金子心学, 北原隆志, 具芳明, 坂本史衣, 徳田安春, 林淑朗, 本田仁, 宮入烈, 山本舜悟 | 抗微生物薬適正使用の手引き 第一巻 | | | 厚生労働省健康局結核感染症課 | 東京 | 2017 | 1-45 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|---------------------------|-----------------------|---------|------|
| Okubo Y, Michihat 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 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> -related respiratory infections. | Respiratory Investigation | 58 | 113-118 | 2017 |
| 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. | J Glob Antimicrob Resist. | 13 | 55-59 | 2017 |
| Kamidani S, Shoji K, Ogawa E, Funaki T, Mishina H, Miyairi I | High Rate of Febrile Seizures in Japanese Children With Occult Bacteremia. | Pediatr Emerg Care. | [Epub ahead of print] | | |

| | | | | | |
|---|--|--|-----|---------|--|
| Nozawa H, Shoji K, Uda K, Nakamura T, Kubota M, Ishiguro A, Miyairi I | Pertussis without apparent cough in a disabled girl with a tracheostomy. | J Infect Chemother | 23 | 782-784 | 2017 |
| Horikoshi Y, Suwa J, Yuza Y, et al | The North Wind and the Sun: pediatric antimicrobial stewardship program combining restrictive and persuasive approaches in hematology-oncology ward and hematopoietic stem cell transplant unit. | Pediatric Infectious Diseases Journal | 37 | 164-168 | 2017 |
| Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, et al | Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. | International Journal of Infectious Diseases | 64 | 69-73 | 2017 |
| 宮入烈 | 日本の予防接種制度の変遷とワクチンギャップ. | 日本皮膚科学会雑誌 | 127 | 595-600 | 2017 |
| 宮入烈 | 感染危機 薬が効かない 上、中、下. | 産業経済新聞 | | | 上 2017/5/6 中 2017/5/7 下 2017/5/9 |
| 宮入烈 | 薬剤耐性菌と抗菌薬 (抗生物質) | 高校保健ニュース | | 8-9 | 2017 |
| 木下典子, 宮入烈 | 賢い選択 確かな医療とは/中 薬の過剰投与 医師・患者ともリスク軽視 | 毎日新聞 | | | 2018/1/10 |
| 堀越裕歩, 樋口浩, 相澤悠太ほか | 薬剤耐性対策アクションプランの成果指標による小児病院の抗菌薬適正使用プログラムの評価 | 日本感染症学会雑誌 | 91 | 936-942 | 2017 |
| 堀越裕歩 | 抗菌薬適正使用の取り組み | 日本臨床内科医会誌 | 31 | 724-728 | 2017 |

| | | | | | |
|------------------|------------------------------------|-------------|-------|-----------|------|
| 嶋田和浩, 笠井正志, 志馬伸郎 | 小児集中治療室における抗菌薬使用状況の横断調査 | 日本小児救急医学会雑誌 | 16(3) | 414-419 | 2017 |
| 小川英輝, 庄司健介, 宮入烈他 | 緑膿菌が検出された小児気管切開患者の肺炎における抗緑膿菌薬の使用実態 | 日本小児科学会雑誌 | 121 | 1969-1974 | 2017 |
| 笠井正志 | 『抗微生物薬適正使用の手引き』のエッセンスを患者さんと共有するために | 診療と新薬 | 55 | 225-263 | 2018 |

学会発表

| 発表者氏名 | 発表タイトル名 | 学会名 | 開催場所 | 開催年月 |
|-------------------------------|---|--------------------------------------|---|----------|
| 山中崇之, 堀越裕歩 | 小児専門病院における抗菌薬適正使用管理プログラムとその効果の検討 | 第91回日本感染症学会総会・学術講演会・第65回日本化学療法学会学術総会 | 京王プラザホテル、東京 | 2017年4月 |
| Noriko K, Miyairi I, et al | The effect of the preauthorization system on oral antimicrobials at a maternal and children's hospital in Japan | ID Week 2017 | Moscone Convention Center, San Diego, the USA | 2017年10月 |
| Fukuoka K, Horikoshi Y, et al | Antimicrobial stewardship program for broad-spectrum oral antibiotic use in a pediatric emergency department: an interrupted time-series analysis | ID Week 2017 | Moscone Convention Center, San Diego, the USA | 2017年10月 |
| 堀越裕歩, 諏訪淳一, 樋口浩ほか | 抗菌薬適正使用プログラムの長期的な運用による耐性菌と臨床アウトカムへの効果 | 第49回日本小児感染症学会 | ANA クラウンプラザホテル金沢、石川 | 2017年10月 |
| 堀越裕歩, 諏訪淳一, 樋口浩ほか | 日本の薬剤耐性対策アクションプランの成果指標による抗菌薬適正使用プログラムの評価 | 第49回日本小児感染症学会 | ANA クラウンプラザホテル金沢、石川 | 2017年10月 |

| | | | | |
|--------------------|--------------------------------------|--|---------------|-------------|
| 堀越裕歩, 諏訪淳一, 樋口浩ほか | 小児病院での処方許可制による非制限薬と制限薬の静注抗菌薬使用量 | 第 66 回日本感染症学会東日本地方会 学術集会・第 64 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会 | 京王プラザホテル、東京 | 2017 年 11 月 |
| 橋本倫太郎, 木下典子, 宮入烈ほか | 世田谷区医師会小児科医会医療機関での溶連菌感染症に対する抗菌薬の使用実態 | 医師会医学会 | 世田谷区医師会 | 2017 年 12 月 |
| 堀越裕歩 | 外来抗菌薬の抗菌薬適正使用支援の推進に必要なエレメント | 第 33 回日本環境感染症学会総会・学術集会 | グランドプリンス高輪、東京 | 2018 年 2 月 |
| 寺山義泰, 諏訪淳一, 堀越裕歩ほか | 抗菌薬適正使用支援プログラムをめぐる新しい展開 | 第 33 回日本環境感染症学会総会・学術集会 | グランドプリンス高輪、東京 | 2018 年 2 月 |
| 堀越裕歩 | 耐性菌、今そこにある危機～都立小児総合医療センターでの取り組み～ | 第 1 回兵庫こども AMR セミナー | 兵庫県立こども病院、兵庫 | 2018 年 3 月 |