

Ⅱ. 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)
令和4年度分担研究報告書

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

医療関連感染（HAI）サーベイランスに関する研究

研究分担者：大曲 貴夫

（国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター）

研究協力者：早川佳代子、松永展明、都築慎也、浅井雄介、田島太一、遠藤美緒、坂口みきよ、藤井直樹、鈴木久美子、秋山尚之、郁傑夫、東俊明、森岡慎一郎

（国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター）

研究要旨

目的：

医療関連感染（HAI）の発生動向を実施するためのサーベイランス体制を整え、実態を明らかにする。

方法：

- 1) 【J-SIPHE 関連研究】 薬剤耐性（AMR）対策に関するサーベイランスプラットフォーム（Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE)）を用いて、a) 血液培養至適検体提出率の算出、b) カルバペネム系抗菌薬に対する抗菌薬適正使用と相関する取り組みの検討、c) 手指消毒剤「使用量」と「払い出し量」の関連、d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の時系列解析を行った。
- 2) 【ワンヘルス関連研究】 都道府県の診療所薬剤耐性菌情報と JANIS 外来耐性菌情報に比較など、地域医療での AMR 対策情報の精度管理を行い、薬剤耐性（AMR）ワンヘルスプラットフォームへ反映する。
- 3) 【高齢者施設の実態調査】 療養病床を有する医療機関に対して点有病率調査を行い、記述統計を実施する。
- 4) 【JANIS 関連研究】 JANIS データを用いて、主要な薬剤耐性菌の菌血症による死亡数および DALYs を評価する。また、肺炎球菌におけるサーベイランスに適した MIC の検討を行う。
- 5) 【レセプトデータ関連研究】 入院レセプト情報および JANIS データを取得し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の入院期間および費用を検討する。

結果：

- 1) 【J-SIPHE 関連研究】 a) 陽性率と検体提出率の関係から、至適検体提出率は 45/1,000patient-days 程度と算出した。b) カルバペネム系抗菌薬に対する ASP 介入において、事前承認制を実施している施設が 0.7 DOT/100patient-days と、最も低く抑えられていた。c) 手指衛生消毒剤使用量と払い出し量は、多くの施設で関連していた。d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の傾向の変化は認めなかった。
- 2) 【ワンヘルス関連研究】 診療所情報と JANIS 外来情報の大腸菌薬剤耐性率は差異があり、病院外来が診療所よりも高かった。また、一部地域では大きな乖離を認めた。
- 3) 【高齢者施設の実態調査】 療養病床における抗菌薬使用者は 9.4%であった。主な感染巣は肺炎が 36.4%、尿路感染症 が 24.4%であった。肺炎患者の 29.3%に第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬、14.1%にカルバペネム系抗菌薬、尿路感染症患者の 24.1%にフルオロキノロン系、19.5%に第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬、7.5%にカルバペネム系抗菌薬が使用されていた。
- 4) 【JANIS 関連研究】 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびフルオロキノロン耐性大腸菌感染症に次いで、第 3 世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌の疾病負荷が高い事を明らかにした。ペニシリン耐性肺炎球菌において、髄膜炎用の MIC を使用することで、経年的な薬剤耐性の推移を評価することが可能であった。
- 5) 【レセプトデータ関連研究】 メチシリン感性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 38 (IQR:25-62.5) 日、1 日当たり費用 455.6 (IQR 359.2-701.7) USD であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 45 (IQR:24-63) 日、費用 528.9 (IQR 374.9-647.4) USD と、入院期間および費用は、有意差は認めなかった。

結語：

J-SIPHE に蓄積されたデータを解析して院内感染対策および抗菌薬適正使用支援の状況の評価した。高齢者施設の医療関連感染症および抗菌薬使用の調査にて現状を確認し、抗菌薬適正使用の基礎調査を行った。JANIS およびレセプトデータを活用し、薬剤耐性菌の疾病負荷を推定した。さらに、レセプトデータと薬剤耐性菌のデータを結合し、より詳細な疾病負荷の指標を算出する準備を開始した。

なお、今年度は、薬剤耐性アクションプランを更新するために、各先進国、国際機関、本邦の取り組みを情報収集し、前回アクションプランを元に学会及び有識者の意見を元に、報告書を取りまとめ、AMR 小委員会の資料とした。

A. 研究目的

医療関連感染（HAI）の発生動向を実施するためのサーベイランス体制を整え、実態を明らかにする。

- 1) 【J-SIPHE 関連研究】 薬剤耐性 (AMR) 対策に関するサーベイランスプラットフォーム (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE)) を用いて、a) 菌血症を検出するための至適検体提出率および b) 抗菌薬適正使用と関連する取り組みについて検討する。加えて、c) 手指消毒剤使用量と払い出し量との関連および d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量を検討する。
- 2) 【ワンヘルス関連研究】 都道府県の診療所薬剤耐性菌情報と JANIS 外来耐性菌情報に比較など、地域医療での AMR 対策情報の精度管理を行い、薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプラットフォーム) へ反映する。
- 3) 【高齢者施設の実態調査】 薬剤耐性菌 (AMR) 対策として、高齢者施設での医療関連感染症 (HAI) および抗菌薬処方の実態を把握することは、問題点の抽出や改善のための立案に必須である。今回、高齢者施設の感染対策および感染症診療の現状を把握し、問題点を抽出し対策を開始するための調査を施行する。
- 4) 【JANIS 関連研究】 疾病負荷を推定する事により、リスク要因や他の疾病負荷との比較が容易となり、政策立案の補助となる。JANIS データを用いて、薬剤耐性菌による疾病負荷を検討する。既存の主要薬剤耐性菌の菌血症による死亡数および DALYs について、菌種を拡大し評価する。また、ペニシリン耐性肺炎球菌においてサ

ーベイランスに適した MIC の検討を行う。

- 5) 【レセプトデータ関連研究】 本邦の正確な疾病負荷を算出するためには、入院期間や費用など詳細な情報が必要である。そこで、入院レセプト情報および JANIS データを紐づけた検討が必要である。

B. 研究方法

- 1) 【J-SIPHE 関連研究】 a) 117 施設を対象に血液培養陽性率と血液培養提出率の相関を確認し、至適検体提出率を算出した。b) 114 施設を対象にカルバペネム系抗菌薬に対する抗菌薬適正使用と関連する取り組みを検討した。c) 62 施設を対象に、手指消毒使用量サーベイランスにおける「使用量」と「払い出し量」の関連を調査した。
- d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の時系列解析を行った。
- 2) 【ワンヘルス関連研究】 各都道府県の薬剤耐性大腸菌について、診療所情報と JANIS 外来情報の相関を検討した。
- 3) 【高齢者施設の実態調査】 療養病床を有する 1032 医療機関を対象として、2020 年 1 月から 5 月に点有病率調査を行った。医療機関の基本情報や患者状況、任意の調査実施日に療養病床において抗菌薬が使用されていた患者の治療内容などに関して調査し、記述統計を行った。
- 4) 【JANIS 関連研究】 JANIS データを用いて、主要な薬剤耐性菌の菌血症による死亡数および DALYs を評価した。また、ペニシリン耐性肺炎球菌の MIC を髄膜炎と非髄膜炎双方の指標で算出し、比較検討を行った。
- 5) 【レセプトデータ関連研究】 入院レセプ

ト情報および JANIS データを紐づけ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の入院期間や入院費用など取得し、非耐性菌との差異を検討する。

C. 研究結果

1) 【J-SIPHE 関連研究】a) 本検討での血液培養提出率は、22.3/1,000patient-days であった。陽性率と検体提出率の関係から、至適検体提出率は 45/1,000patient-days 程度と算出した (図 1)。b) カルバペネム系抗菌薬に対する ASP 介入において、事前承認制を実施している施設は約 3.5% であったが、0.7 DOT/100patient-days と最も低く抑えられていた (表 1)。c) 手指衛生消毒剤使用量と払い出し量は、多くの施設で相関していたが、一部の施設では双方向性に乖離を認めていた (図 2)。d) COVID-19 前後の抗菌薬使用量の傾向の変化は認めなかった。

2) 【ワンヘルス関連研究】診療所情報と JANIS 外来情報の大腸菌薬剤耐性率は差異があり、病院外来が診療所よりも高かった。また、一部地域では大きな乖離を認めた。

3) 【高齢者施設の実態調査】80 医療機関より有効回答を得た (回収率 7.8%)。療養病床における総在院患者 6,729 人のうち、抗菌薬使用者は 9.4% であった。抗菌薬使用者の年齢の中央値は 87.0 歳、男性が 49.5%、その目的は治療が 92.4%、予防が 7.6% で、主な感染巣は肺炎が 36.4%、尿路感染症が 24.4% であった。尿培養検査から検出された大腸菌の 42%、クレブシエラ属の 38% が ESBL 産生菌であった。肺炎患者の 29.3% に第 3 世代セファロスポリン系

抗菌薬、14.1% にカルバペネム系抗菌薬、尿路感染症患者の 24.1% にフルオロキノロン系、19.5% に第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬、7.5% にカルバペネム系抗菌薬が使用されていた。

4) 【JANIS 関連研究】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびフルオロキノロン耐性大腸菌感染症に次いで、第 3 世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌の疾病負荷 (DALYs) が高い事を明らかにした (図 3)。また、ペニシリン耐性肺炎球菌において、髄膜炎用の MIC を使用することで、経年的な薬剤耐性の推移を評価することが可能であった (図 4)。

5) 【レセプトデータ関連研究】今年度は、当院単施設で検討を行い、メチシリン感性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 38 (IQR:25-62.5) 日、1 日当たり費用 455.6 (IQR 359.2-701.7) USD であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 45 (IQR:24-63) 日、費用 528.9 (IQR 374.9-647.4) USD と、入院期間および費用は、有意差は認めなかった (図 5)。

D. 考察

1) 【J-SIPHE 関連研究】a) 至適検体提出数は平均入院日数に依存するため、本邦の提出数を算出したことは意義深い。検体採取方法など、より詳細な検討は必要である。b) 事前承認制は、カルバペネム系抗菌薬使用を最も抑えられる可能性が示唆された。対策へのリソース確保を含めた検討が必要である。c) 手指衛生消毒剤使用量と払い出し量は、一部乖離を認めることがある。正確な手指衛生状況把握のために、J-

SIPHE にて使用量及び払い出し量を分けて集計する必要が考えられた。d) J-SIPHE は入院患者を対象としたサーベイランスであるため、外来や経口薬に比して COVID-19 の影響が少なかったと考える。

2) 【ワンヘルス関連研究】診療所情報と JANIS 外来情報の大腸菌薬剤耐性率は、病院外来が高かった。患者重症度の影響や、地域での検体採取プラクティスが反映している可能性がある。

3) 【高齢者施設の実態調査】ESBL 産生菌の分離頻度が高いこと、広域抗菌薬の使用頻度が高いことが、療養病床における感染症診療の特徴であった。

4) 【JANIS 関連研究】本邦の薬剤耐性菌による死亡数および DALYs は、欧米やアジア諸国などに比してカルバペネム耐性腸内細菌や多剤耐性アシネトバクターが少なかった。その原因を検討するとともにそれぞれの特徴に合わせた対策を行う必要性が示唆された。

ペニシリン耐性肺炎球菌の薬剤耐性状況を把握するためには、髄膜炎用の MIC での評価が必要であった。

5) 【レセプトデータ関連研究】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌で患者は、基礎疾患が多く、長期間入院している例も多いため、今後多施設の検討にて背景因子の調整などが必要と考える。また、諸外国に比して、入院期間が長期であることが明らかになった。

E. 結論

1) 【J-SIPHE 関連研究】本邦における菌血症を検出するための至適検体提出率を算出した。カルバペネム系抗菌薬適正使用の

取組みを検討し、事前承認制は有効な可能性が示唆された。今後、J-SIPHE に蓄積されたデータを解析して院内感染対策および抗菌薬適正使用支援の状況を評価し、AMR 対策および地域連携に有益な新たな指標を探索する。

2) 【ワンヘルス関連研究】AMR(薬剤耐性)ワンヘルスプラットフォームには、JANIS 外来情報に加え、診療所情報も提示することが有用と考えられた。

3) 【高齢者施設の実態調査】療養病床における抗菌薬使用量や薬剤耐性菌のモニタリングを継続的に行い、感染症診療に対する有効な介入方法を模索する必要がある。また、Web サイトなどを用い、施設への抗菌薬適正使用支援の啓発およびツールなどを作成する必要がある。

4) 【JANIS 関連研究】主要薬剤耐性菌による死亡数を継続評価することで、適切な対策へつなげることが可能である。特に国際的な疾病負荷評価指標 DALYs を算出するために、感染性疾患における罹患率、死亡数、入院期間、および後遺症発生率について、その対象を広げて研究を行う必要がある。

ペニシリン耐性肺炎球菌の薬剤耐性の推移を評価するためには、髄膜炎用の MIC での評価を行っていく必要がある。

5) 【レセプトデータ関連研究】入院レセプト情報および JANIS データを用い、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌における入院期間および費用を算出可能なことを確認した。今後多施設に拡大する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

英語論文発表

1. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. National trend of bloodstream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J Infect Chemother*. 2019 Dec 1. pii: S1341-321X(19)30335-6. doi:10.1016/j.jiac.2019.10.017.
2. Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al. Improved penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and increased penicillin consumption in Japan, 2013-18. *PLoS One*. 2020;
3. Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N. Road to comprehensive estimation of antimicrobial resistance (AMR) disease burden in Japan. *Glob Heal Med*. 2020;
4. Tajima T, Asai Y, Endo M, Suzuki T, Matsunaga N, Tsuzuki S, Hayakawa K, Ohmagari N. Rate of blood culture submissions in Japan as an indicator of bloodstream infections. *J Infect Chemother*. 2021 Aug;27(8):1270-1272. doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.019.
5. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N. Disease burden of bloodstream

infections caused by antimicrobial resistant bacteria: a population-level study—Japan, 2015-2018. *Int J Infect Dis*. 2021 May 13;108:119-124. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.018.

6. Endo A, Asai Y, Tajima T, Endo M, Akiyama T, Matsunaga N, Ishioka H, **Tsuzuki S***, Ohmagari N. Temporal trends in microbial detection during the COVID-19 pandemic: analysis of the Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE) database. *J Infect Chemother*. 2022 Sep 13;S1341-321X(22)00258-6. doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.028.

日本語論文

1. 鈴木 久美子, 森岡 慎一郎, 松永 展明, 早川 佳代子, 元木 由美, 武久 洋三, 大曲 貴夫、療養病床における感染管理体制の実態に関する調査結果(原著論文) 日本環境感染学会誌(1882-532X)38 巻 1 号 Page26-32(2023.01)
- 2.

国際学会発表

1. **Tsuzuki S**. Deaths from bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in Japan between 2015 and 2017: a population-level estimation. ECCMID2020, (2020.4)

- (Poster)
2. Tajima T, Tsuzuki S, Asai Y, Endo M, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Evaluation of Blood Culture Submission Rates in Japan. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
 3. Endo M, Tsuzuki S, Asai Y, Tajima T, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Difference in Carbapenem Use by ASP Intervention in Japanese Healthcare Facilities. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
 4. Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al. Improved Penicillin Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and Increased Penicillin Consumption in Japan, 2013-18. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
 5. Suzuki K. Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial use in "Ryoyo" wards, stratified long-term care beds in Japanese long-term care facilities: a point prevalence survey .ECCMID2021(2021.7)(Poster)
 6. Tsuzuki S. Length of stay, hospitalisation cost, and in-hospital fatalities from methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a Japanese tertiary care hospital ECCMID2021(2021.7)
 7. Tsuzuki S*, Murata F, Maeda M, Asai Y, Koizumi R, Ohmagari N, Fukuda H. The association between seasonal influenza vaccination and antimicrobial consumption in Japan from 2014/15 to 2019/20 season: from VENUS study database. ECCMID2023, Copenhagen, Denmark. Apr 2023. (Poster)
 8. Tsuzuki S*, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, Ohmagari N. Disability-adjusted life-years attributable to blood-stream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in Japan between 2015 and 2018: a population-level study. ECCMID2021. Online Conference. Jul 2021. (Poster)
 9. Tsuzuki S*, Matsunaga N, Yahara K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. Deaths from bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in Japan between 2015 and 2017: a population-level estimation. ECCMID2020. Paris, France. Apr 2020. (Poster)

国内学会発表

1. 遠藤美緒:感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) 試行施設における特定抗菌薬適正使用の取組および抗菌薬使用状況の報告 (一般演題)、第 68 回日本化学療法学会総会、兵庫県、2020 年 9 月
2. 遠藤美緒、早川佳代子、田島太一、藤井直樹、坂口みきよ、浅井雄介、都築慎也、松永展明、大曲貴夫: 感染対策

連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) 試行施設における特定抗菌薬適正使用の取組および抗菌薬使用状況の報告 (シンポジウム)、第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 (Web 開催) 2020 年 10 月

3. 遠藤美緒、早川佳代子、田島太一、鈴木哲也、都築慎也、松永展明、大曲貴夫: 抗菌薬使用状況調査における感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) の有用性 (ポスター)、第 30 回日本医療薬学会年会 (Web 開催) 2020 年 10 月
4. 松永展明、AMR 対策リファレンスセンターでの薬剤耐性菌対策の普及啓発 (シンポジウム)、第 12 回日本医師会・日本獣医師会による連携シンポジウム、東京都墨田区 (Web 開催)、2020 年 12 月
5. 鈴木久美子: 特別養護老人ホームにおける感染症診療体制および抗菌薬使用状況調査—Point Prevalence Survey—第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
6. 坂口みきよ: 手指消毒使用量サーベイランス方法の実態—J-SIPHE 参加施設への調査、第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
7. 坂口みきよ: 手指消毒使用量サーベイランスにおける使用量と払い出し量との関係、第 36 回日本環境感染学会、愛知県、2021 年 9 月
8. 遠藤美緒、都築慎也、浅井雄介、田島太一、坂口みきよ、藤井直樹、松永展

明、早川佳代子、大曲貴夫: 感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) における 2019 年注射抗菌薬の感染防止対策加算別使用状況の報告、第 31 回日本医療薬学会 (WEB 開催)、2021 年 10 月

9. 鈴木久美子: 特別養護老人ホームにおける感染管理体制—Point Prevalence Survey、第 80 回日本公衆衛生学会総会 (WEB 開催)、2021 年 12 月

報告書

1. 浅井鉄夫、勝田賢、釜范敏、黒田誠、境政人、四宮博人、柴山恵吾、菅井基行、関谷辰朗、田中宏明、田村豊、藤本修平、松永展明、御手洗聡、村木優一、矢野小夜子、渡邊治雄、薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会、薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2020. 厚生労働省、
2. 鈴木久美子、松永展明、早川佳代子、森岡慎一郎、大曲貴夫: 介護老人福祉施設における感染症診療および感染対策の実態—有病率調査報告書. 2021 年 3 月
http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20210319_report.pdf
3. 松永展明、都築慎也、藤友結実子、小泉龍士、大曲貴夫 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2023–2027) の策定に関する報告書

表 1.カルバペネム系抗菌薬に対するASP介入の現状

	Total	ASP Intervention			
		1) pre-authorization	2) PAF	3) PAF and RN	4) RN
Number of data	1022	36 (3.5 %)	4 (0.4 %)	639 (62.5 %)	343 (33.6 %)
Number of beds	430 [281-602]	515 [183-604]	450 [261-639]	440 [300-651]	347 [261-468]
Total number of inpatients per month	10087 [6247-14536]	12970 [4235-14848]	10881 [7302-14475]	11376 [6160-16692]	8070 [6362-11921]
DOT (DOTs /100 patient - days)	2.1 [1.2-3.1]	0.7 [0.2-1.1]	2.7 [2.1-3.4]	2.1 [1.4-3.1]	2.0 [1.2-3.5]

Median and IQR are presented.

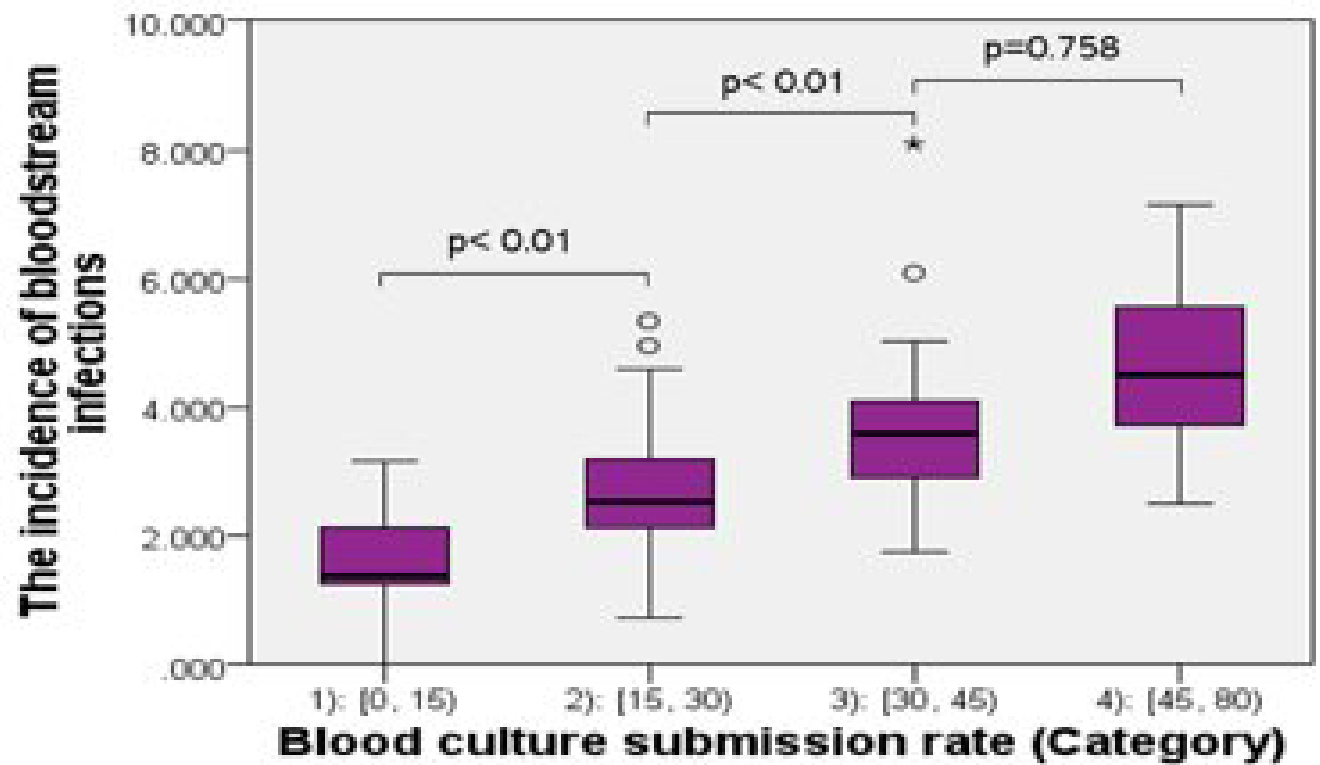


図 1.血液培養陽性率と血液培養提出率（カテゴリ）の関係性について

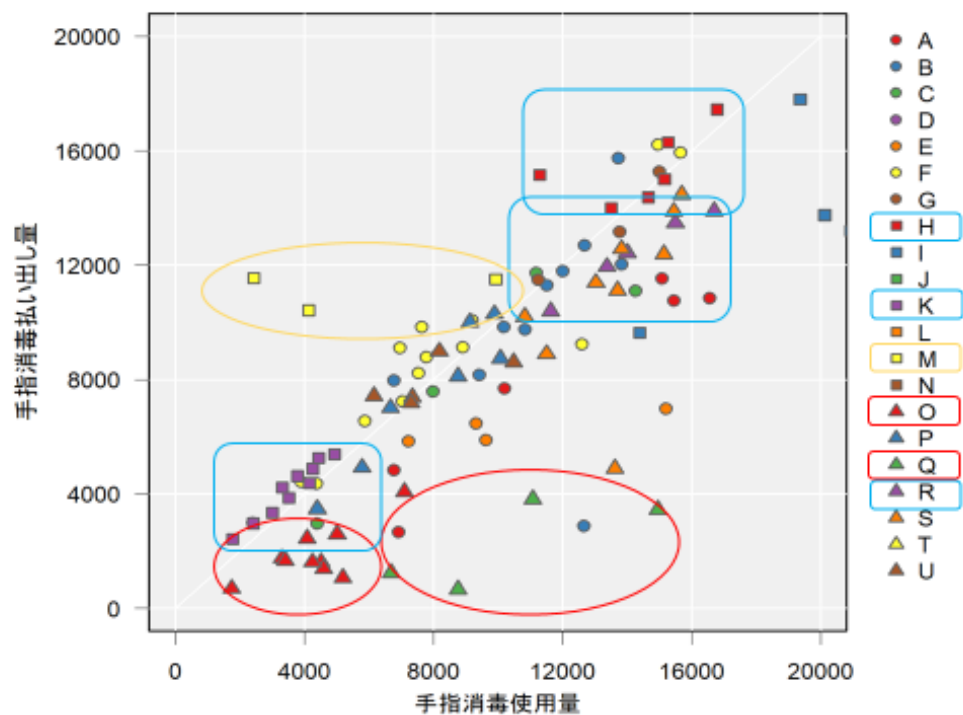


図 2.手指衛生消毒剤使用量と払い出し量の相関図

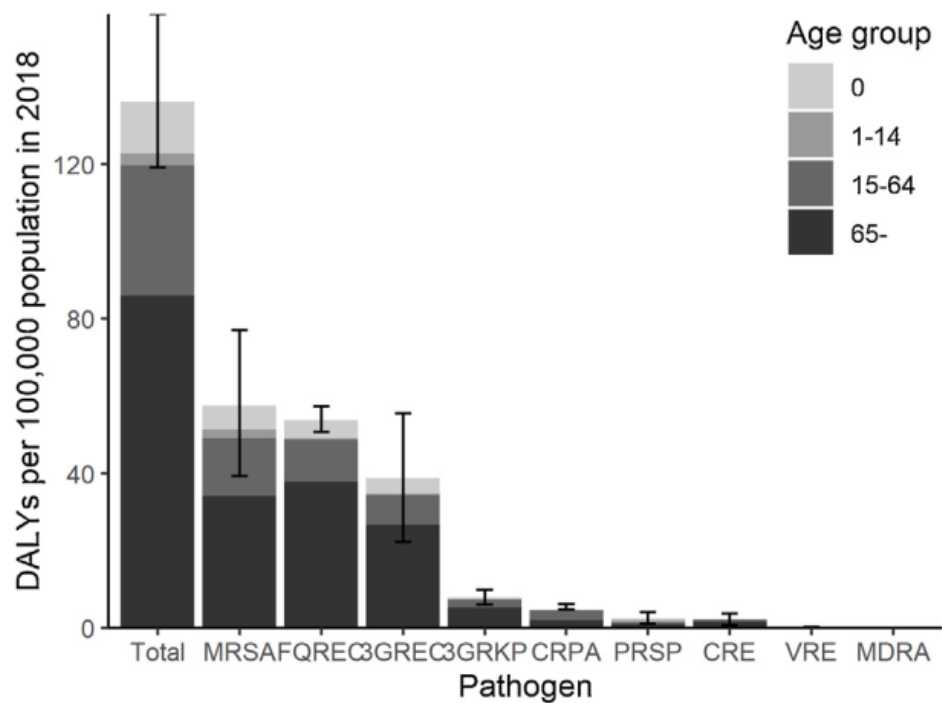


図 3. 主要薬剤耐性菌の菌血症における 10 万人当たりの DALYs (2018 年)

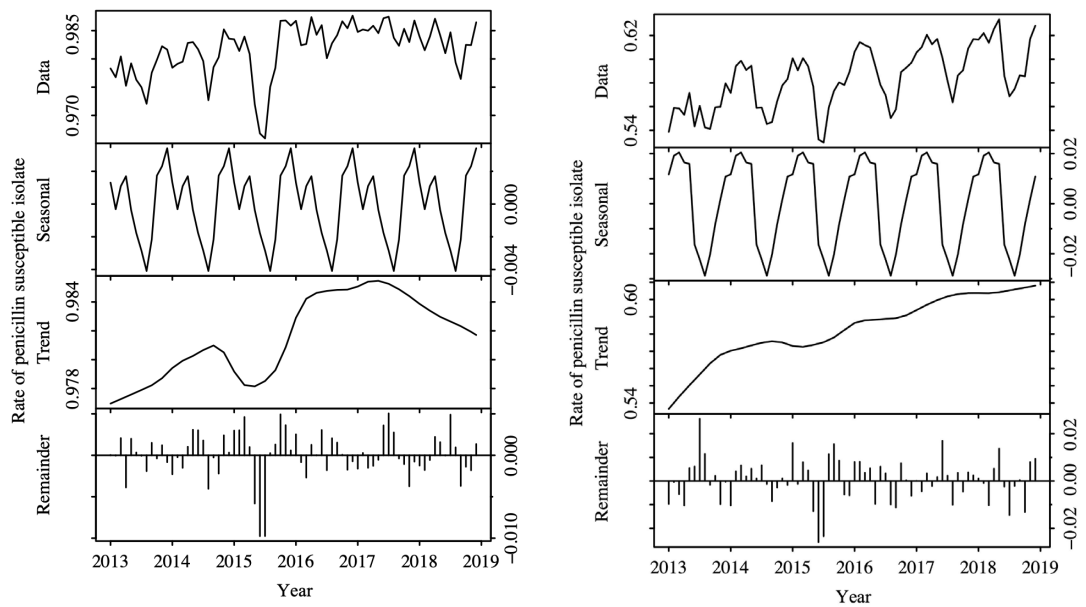


図 4. ペニシリン耐性肺炎球菌の耐性率推移（左：非髄膜炎用 MIC、右：髄膜炎用 MIC）

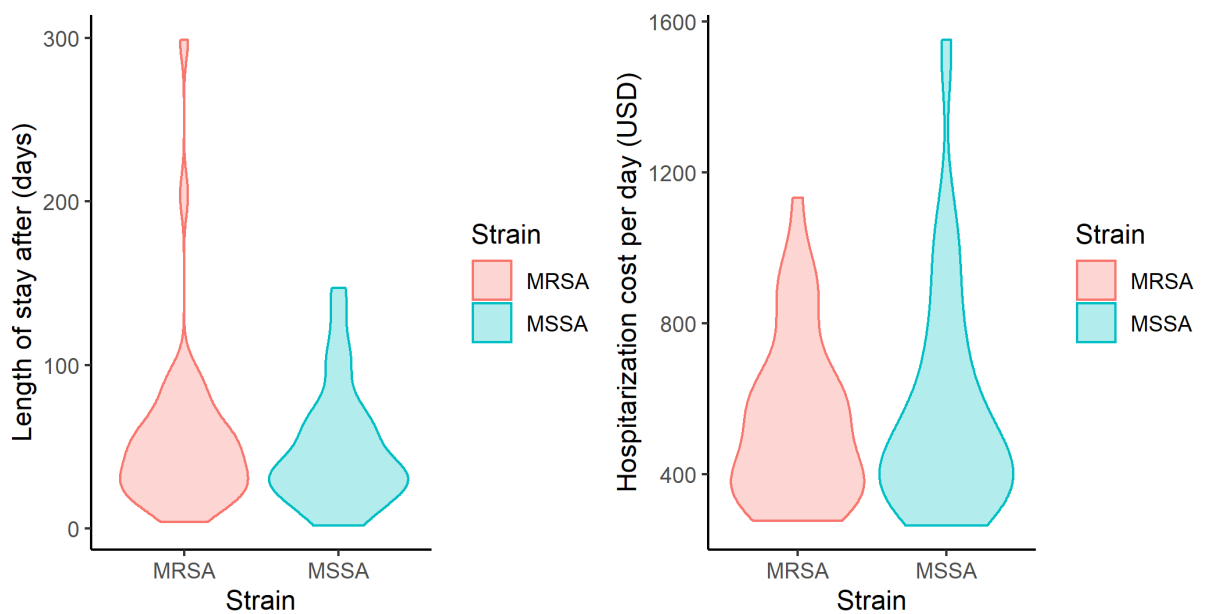


図 5. 黄色ブドウ球菌における感染後の入院期間及び1日当たりの入院費用

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)
令和4年度分担研究報告書

抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

研究責任者：

大曲貴夫（国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター）

研究協力者：都築慎也、大野茜子、石金正裕、岩元典子、田中知佳、木村有希、小泉龍士（国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター）

福田治久（九州大学大学院医学研究院 医療経営・管理学講座 医療経営学分野）

日馬由貴（兵庫県立尼崎総合医療センター/小児科総合診療科・小児感染症内科）

研究要旨

目的：

日本の抗菌薬使用量(AMU)を把握する手法の確立や評価の方法を模索し、抗菌薬適正使用支援の対象を焦点化する。これにより、より効率的に適正使用を促進できるよう検討する。また、それぞれの手法や方法について、その妥当性を検証する。

方法：

1) 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査（2016-2020 年）】

IQVIA 社のデータを用いて、2016 年から 2020 年までの日本の抗菌薬販売量を投与経路別・AWaRe 分類別に算出し、SARIMA モデルでの 2020 年の予測値との比較検討を行った。

2) 【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

2019 年に生じたセファゾリン供給制限による欠品問題がもたらした他の抗菌薬

の販売量変化を観察し、2013 年から 2018 年の注射薬販売量データから予測される 2019 年の推移と、2019 年の実際の推移の差を解析した。

3) 【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース (NDB) を用いて、年齢三区分別（15 歳未満、15-64 歳、65 歳以上）の注射抗菌薬の使用量を解析した。また予測人口を用いて、今後人口構造変化により DDDs がどのように推移するか予測を

行った。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】

厚生労働省の薬価基準収載品目リスト，社会保険診療報酬支払基金の医薬品マスタ，WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology の ATC/DDD 情報，一般財団法人 医療情報システム開発センターの HOT コードマスタ，日本化学療法学会の抗菌化学療法用語集，WHO の AWaRe 分類リストについて，Postgre SQL を使用したデータベースを作成した。

5)【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いて二次医療圏ごとに抗菌薬使用量 (AMU) を抽出し，夜間人口及び昼間人口で補正した AMU の差を評価することにより，人口流出入による AMU への影響を検討した。

6)【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】

2013 年から 2017 年までの抗菌薬販売量データ (S-AMU) とレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) のデータ (C-AMU) を用いて，月次の標準化使用量 (DDD) /1,000 人/日 (DID) を算出した。電子化されていないレセプトシステムが C-AMU に与える影響を評価するため，S-AMU/C-AMU の比 (SCR) の推移を評価した。次に，S-AMU に対する直接販売の影響を評価するため，AMU をジェネリック医薬品と先発品に分け，経口薬と注射薬にそれぞれについて SCR を評価した。さらに，S-AMU と C-AMU の関係性を評価するため両者を線形回帰し，その係数を評価し

た。

結果：

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2016-2020 年)】

抗菌薬販売量は，2020 年 10.6 DID であり，2016 年からの 4 年間に比べ 1 年を通して全体的に減少していた。内服薬・注射薬ともに Access，Watch いずれも予測値に比べて低値であり，COVID-19 流行の影響が考えられた。

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

セファゾリン代替抗菌薬，非推奨代替抗菌薬が予測 DID を上回って増加していたが，抗菌薬全体の販売量は，予測 DID と実際の DID の間に大きな差はみられなかった。販売量に対する販売額には大きな変化はなく，セファゾリン供給制限の経済的な影響は明らかではなかった。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

小児，生産年齢，高齢者それぞれの群での DID の変化率 (2013-2017 年) は -11.88%，-2.76%，-2.08% であり，全年齢での変化率は +3.16% であった。それぞれの年齢群の DDDs と人口変化をみると，小児，生産年齢では DDDs，人口とも減少傾向なのに対し，高齢者では DDDs，人口とも増加傾向であった。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】

これまでは抗菌薬製剤が一意となるようなコードが存在しなかったが，Postgre SQL を用いて，各製剤が一意となるようなコードを新たに作成した。マスタ更新

毎に更新前のマスタとの差分を確認することでエラーを防ぎ、更新毎にデータを記録することでエラーが起きても修正できるように工夫した。収載項目は、HOT コード、YJ コード、レセプト電算コード、告示名称、一般名称、販売名称、略語、規格単位、力価、剤形、ATC コード、ATC 分類名、AWaRe 分類名、DDD(最新)、DDD (2017 年時点)、JDDD、販売会社、製造会社、後発品フラグ、更新年月日とした。

5)【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】

全国の AMU は、人口 1,000 人あたり 17.21 DID であった。都道府県、二次医療圏とも、夜間人口による補正值は、都市部では昼間人口による補正值よりも高く、隣接する郊外では低かった。この差は、二次医療圏レベルでは東日本および西日本の主要都市の中心部でより大きかった。

6)【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】

2013 年から 2017 年までの年間の SCR は 2013 年から 2015 年にかけて低下し、その後は安定していた。先発医薬品とジェネリック医薬品の SCR の差は、経口薬 (0.820 vs 1.079) では有意であったが、注射薬 (1.200 vs 1.165) では有意でなく、S-AMU では内服のジェネリック医薬品の直販がデータに含まれていないことが示唆された。S-AMU と C-AMU の相関は経口薬では高かったが、注射薬では低かった。

結語：

抗菌薬販売量や NDB を利用した AMU モニタリングにより、抗菌薬適正使用支援を進めるべき対象がわかってきた。また、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明確化した。一方、販売量と NDB それぞれのデータの使用において、両者ともに、長所、短所があるため、特性を見極めて今後もサーベイランスを継続し、適正使用支援へ活用することが重要である。

A. 目的

目的:日本国内における抗菌薬使用量を把握する方法を模索し、抗菌薬適正使用支援の対象を検討する。また、それぞれの方法について、その妥当性を検証する。

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2016-2020 年)】

薬剤耐性 (AMR) は世界的な脅威であり、各国での抗菌薬適正使用が求められている。適正使用推進の指標として、販売量に基づく抗菌薬の使用量サーベイランスを経年的に調査している。AMR 対策アクションプランの公表された 2016 年以後、抗菌薬販売量は減少傾向となっているが、その減少幅が減少してきていた。しかし、2020 年は抗菌薬販売量がそれまでの傾向から逸して大きく減少していた。2020 年は COVID-19 の流行で医療のみならず社会全体が激変し、抗菌薬販売量に及ぼす影響が様々考えられた。本研究では、2020 年の抗菌薬販売量の予測値に対する減少の程度やその要因を考察した。

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌

薬への影響の調査研究】

医薬品の安定供給は適切な医療の提供に必須であり、供給問題による医療への影響は数多く報告されている。なかでも抗菌薬の不足は、治療の失敗、医療費の上昇、薬剤耐性菌の増加といった悪影響を及ぼす。2019年、日本で全国的なセファゾリン不足が発生し、次いでセファゾリン代替薬の二次的な不足が生じた(図3)。そこで、セファゾリン供給不足が抗菌薬全体の供給や適正使用に与えた影響について、抗菌薬の販売量と販売額の観点から検討した。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

日本の抗菌薬使用量(AMU)は経年的に減少しているが、注射用抗菌薬の使用量は経時的に増加傾向である。このことは高齢化による影響と考えられる。日本をはじめとする先進国において、高齢化は大きな問題である。抗菌薬使用量(AMU)については、定義された1日量(DDDs)/1,000人・日(DID)では、人口構造の変化が考慮されていない。そこで、高齢化社会における人口構造の変化がAMUモニタリングに与える影響について検討した。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発】

抗菌薬に関するサーベイランスや研究には、各種の抗菌薬に関する流通・保険請求に用いられるコードや、医薬品分類などの情報を用いるが、これまで包括的なデータベースがなかった。手動の作業は収載漏れや間違いが生じるリスクがあり、それを避けるためにはなるべく既存のデータを利用したデータベースが必要であ

る。そこで、今後のサーベイランスや研究に利用できるように、各種の公開マスタから抗菌薬に関する医薬品情報を収載し、自動で統合できるデータベースの開発を行った。

5)【二次医療圏でのAMU集計手法についての研究】

AMR対策を地域レベルで行うためには、抗菌薬使用量(AMU)を把握する必要がある。しかし、AMUは通常、処方された住所地で集計し、常在地に基づく人口で補正を行うため、人口流出入の影響を受ける。二次医療圏と都道府県における人口流出入の影響を把握するため、昼間の就学・就業地に基づく「昼間人口」と、常在地に基づく「夜間人口」を用いてそれぞれAMUを補正し、その差について考察した。

6)【抗菌薬販売量とNDBデータとの乖離の要因に関する研究】

国内の抗菌薬使用量(AMU)は、抗菌薬販売量データ(S-AMU)やレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)のデータ(C-AMU)を用いて推定されているが、S-AMUは卸売業者を経由せずに製薬会社から医療機関に直接販売される(直販)ジェネリック医薬品のデータが格納されておらず、C-AMUは電子化されていないデータがデータベースに格納されていないため、データの偏りが生じている。そこで、日本における同じ期間のS-AMUとC-AMUを比較することでこれらの影響を評価し、それぞれのデータの特徴や限界を把握するとともに、両者の互換性を評価した。

B. 研究方法

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査
(2016-2020 年)】

IQVIA 社のデータを用いて、2016 年から 2019 年までの日本の抗菌薬販売量を月次で算出し、このデータをもとに 2020 年の抗菌薬販売量の予測値を、季節性を調整した ARIMA モデルを用いて算出した。これを COVID-19 の流行がなかったと仮定した 2020 年の販売量とし、実際の 2020 年の値と比較することで、COVID-19 による影響を考察した。抗菌薬は World Health

Organization (WHO) の定める Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) コードに基づき分類し、J01 を抗菌薬とした。抗菌薬は WHO が定めている抗菌薬適正使用を評価する指標に使われる AWaRe 分類で分類し、さらに内服薬、注射薬に分けて集計した。販売量は Defined Daily Dose で補正し、1000 人・1 日当たりの使用量 (DDDs/1,000 inhabitants/day = DID) を算出した。本データ解析には R version 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。

(倫理面への配慮)本研究は個人情報を利用していない。

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

IQVIA 社のデータを用いて 2016 年から 2019 年までの日本全国の注射抗菌薬の販売量を評価した。抗菌薬販売量は、Defined Daily Doses / 1,000 inhabitants / days (DID) として定量化した。セファゾリンの供給不足が生じなかったと仮定して、2013 年から 2018 年の

月次販売量データをもとに、季節性を調整した ARIMA モデルを用いてセファゾリン、セファゾリン推奨代替薬、非推奨代替薬 (メロペネム、ピペラシリン/タゾバクタム) の 2019 年の予測 DID 値を算出し、2019 年の実際の DID 値と比較した。AWaRe 分類別にも同様の評価を行った。販売額は、薬価変動がなかった 2018 年 4 月から 12 月と 2019 年 1 月から 9 月において販売量と販売額を線形回帰し、係数を比較することで、販売量あたりの販売額が上昇していないかどうかを検討した。

(倫理面への配慮)本研究については匿名化された販売量データを用いているため倫理審査は不要である。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース (NDB) から年齢三区分別 (15 歳未満, 15-64 歳, 65 歳以上) の注射抗菌薬の 1 日当たり人口 1000 人当たりの使用量 (Defined Daily Doses / 1,000 inhabitants / day : DID), 総使用量 DDDs (Defined Daily Doses), 人口数を経年的に評価した。また予測人口を用いて 2018 年時点の DID が継続した場合、今後 DDDs がどのように推移するか予測した。さらに AS 活動によって年々 DID が減少した場合の DDDs の変化についてシナリオ分析を行った。人口は統計局の人口推計、予測人口は社会保障・人口問題研究所の予測人口を用いた。

(倫理面への配慮)本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002505-00)。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開

発の研究】

対象の医薬品は2012年4月以降に国内で保険収載された抗菌薬のうち、全身投与する抗菌薬（内服薬・注射薬）とした。データ元は、厚生労働省の薬価基準収載品目リスト、社会保険診療報酬支払基金の医薬品マスタ、WHO collaboration center for Drug statistics methodologyのATC/DDD情報、一般財団法人医療情報システム開発センターのHOTコードマスタ、日本化学療法学会の抗菌化学療法用語集、WHOのAWaRe分類リストとした。データベースを構築にはPostgreSQLを使用した。対象の抗菌薬は薬効分類番号を参考に、個々の薬剤ごとに感染症・抗菌薬に精通した医師1名、薬剤師2名で選定した。ATC/DDDについて未規程のものや日本の現状と異なる薬剤については、独自にATCとDDDを設定した。またこれまで手動で更新を行っていたマスタ、同一のデータソースより外部企業に依頼して作成したマスタと突合確認を行い、精度を検証した。

（倫理面への配慮）本研究については公開されている医薬品情報のデータのみを使用しているため倫理申請は不要である。

5)【二次医療圏でのAMU集計手法についての研究】

抗菌薬使用量（AMU）は、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）から取得し、1日当たり人口1000人当たりの使用量（Defined Daily Doses / 1,000 inhabitants / day : DID）を算出した。補正する人口は、統計局のデータを用いて常在地に基づく夜間人口、または就学就業地に基づく昼間人口により補

正を行い、都道府県レベルおよび二次医療圏レベルで定量化した。都道府県および二次医療圏でそれぞれのAMU値を算出し、その差について検討した。

（倫理面への配慮）本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た（NCGM-G-002505-00）。

6)【抗菌薬販売量とNDBデータとの乖離の要因に関する研究】

2013年から2017年までの販売データとレセプトデータを用いて、月次の標準化使用量（DDD）/1,000人/日（DID）を算出した。電子化されていないレセプトシステムがC-AMUに与える影響を評価するため、S-AMU/C-AMUの比（SCR）の推移を評価した。次に、S-AMUに対する直接販売の影響を評価するために、AMUをジェネリック医薬品と先発品に分け、経口薬と注射薬にそれぞれについてSCRを評価した。さらに、S-AMUとC-AMUの関係性を評価するため両者を線形回帰し、その係数を評価した。

C. 研究結果

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査（2016-2020年）】

2020年の総抗菌薬販売量は、2016-2019年の4年間に比べ少なかった（図1）。内服薬では、2020年のAccess（1.91 DID）、Watch（7.33 DID）は、いずれも予測値（Access: 2.08 DID, Watch: 8.90 DID）より低値であった。注射薬では、2020年のAccess（0.27 DID）、Watch（0.56 DID）は、Accessはおおむね予測値（0.27 DID）に一致していたが、Watchが予測値（0.70 DID）よりも大きく低値であった

(図 2).

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

2019 年 4 月に抗菌薬販売量全体の DID の急増がみられた。セファゾリン代替薬および非推奨代替薬（メロペネム、ピペラシリン・タゾバクタム）において予測 DID を上回っていた。Watch に含まれる抗菌薬は、実測 DID が予測 DID よりも高い値を示した（図 4）。2019 年の抗菌薬販売量全体では、予測 DID と実際の DID の間に大きな差はなかった。回帰分析の結果、2018 年 4 月から 12 月と 2019 年 1 月から 9 月の販売量と販売額の係数相関に大きな変化はなかった。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

15 歳未満、15-64 歳、65 歳以上のそれぞれの群での 2013 年から 2018 年にかけての DID の変化は -0.05, -0.01, -0.04% であった。一方、全年齢での変化率は +0.03% であった。また DDDs の変化は -0.34, -0.87, +2.26 であり、全年齢では +1.04 であった。DID を 2018 年の値で固定し、予測人口を用いて、今後の人口変化によって DDDs の推移を予測した。その結果は、15 歳未満・15-64 歳では人口と DDDs は今後減少していく一方、65 歳以上は高齢者人口の増加に伴い DDDs も増加した。総人口に対する総使用量は増加する予測値が得られた（図 5）。今後の SP 活動などにより DID が減少することで総使用量も減少に向かう予測値が得られた（図 6）。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】

これまでは抗菌薬製剤が一意となるようなコードが存在しなかったが、PostgreSQL を用いて、各製剤が一意となるようなコードを新たに作成した。2023 年 3 月時点で 5763 品目を収載した。マスタ更新のたびに更新前のマスタとの差分を確認することでエラーを防ぎ、更新のたびにデータを記録することでエラーが起きても修正できるように工夫した。収載項目は、HOT コード、YJ コード、レセプト電算コード、告示名称、一般名称、販売名称、略語、規格単位、力価、剤形、ATC コード、ATC 分類名、AWaRe 分類名、DDD(最新)、DDD(2017 年時点)、JDDD、販売会社、製造会社、後発品フラグ、更新年月日とした（図 7）。

5)【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】

全国の AMU は、人口 1,000 人あたり 17.21 DID であった。夜間人口および昼間人口 1,000 人あたりの都道府県レベルの DID の平均値（95%信頼区間）は、17.27（

14.10, 20.44）、および、17.41（14.30, 20.53）であった（図 9）。夜間人口および昼間人口 1,000 人あたりの 1 日あたりの二次医療圏レベルの DID の平均値（95%信頼区間）は、16.12（9.84, 22.41）、および 16.41（10.57, 22.26）であった。夜間人口補正值は、都道府県、二次医療圏とも、都市部では昼間人口補正值より高く、隣接する郊外では低かった。都道府県と比べると、二次医療圏でより大きな差が認められた（図 10）。

6)【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】

2013年から2017年までの年間SCRの中央値は、それぞれ1.046, 0.993, 0.980, 0.987, 0.967であった。SCRは2013年から2015年にかけて低下し、その後は安定していた(図11)。先発医薬品とジェネリック医薬品のSCRの差は、経口薬(0.820 vs 1.079)では有意であったが、注射薬(1.200 vs 1.165)では有意ではなく、S-AMUでは内服のジェネリック医薬品の直販がデータに含まれていないことが示唆された(図12)。S-AMUとC-AMUのDIDを線形回帰すると、経口薬では係数が高い値(ジェネリック:0.90, ブランド:0.84)を示したが、注射薬では低い値(ジェネリック:0.32, ブランド:0.52)を示した(図13)。

D. 考察

1)【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査(2013-2020年)】

2020年の抗菌薬販売量は、2019年までの傾向から分析した予測値と比べて大きく減少していた。販売量データのみでは要因を明確にできないが、COVID-19の流行に伴う、行動制限による感染症そのものの減少、感染対策の普及、病院受診の抑制、手術件数の減少など抗菌薬使用の減少などの要因が考えられた。今後、集積されるNDBデータや患者調査など様々なデータから抗菌薬販売量減少の要因を明らかにし、適正使用を進める指標にする必要がある。

2)【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】

2019年4月の抗菌薬販売量全体のDIDの急増は、セファゾリン不足に伴い、多

くの病院が代替抗菌薬の備蓄を急いだ結果と考えられた。また、Watchや広域抗菌薬の増加は、代替薬へ不足が波及したことにより、不適切な代替抗菌薬への切り替えが行われていた可能性が考えられた。これらのことから、適切なASPを実践するためには、短期的な対策として供給制限の可能性を速やかに医療機関と共有し、供給不足に備えるための十分な時間を確保すべきである。また、現状では企業の抗菌薬生産における利幅が小さく、原薬生産を海外の限られた国からの輸入に頼らざるを得ず、安定供給が難しい背景があるため、中長期的には医薬品原料の国内生産化や、抗菌薬生産において企業に十分利益が見込まれるための国レベルのサポートが必要である。

3)【注射用抗菌薬と高齢化・人口構造変化に関する研究】

DIDによる評価は、高齢化など人口構造が急激に変化した地域では、解釈を誤る可能性がある。そのため、総量DDDsと人口構造の変化を考慮した抗菌薬使用モニタリングの必要がある。このことは今後のASP活動の検討に役立つ可能性が考えられた。

4)【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】

各種マスタより自動的に抗菌薬データベースを作成する仕組みを開発したことで、マスタ作成の労力の軽減、エラー回避に繋がると予想された。マスタの提供を開始したところ、病院薬剤部・データ研究者等複数機関より提供申出があり、国内において統一された抗菌薬マスタの整備が求められていることがわかったため、

今後も更新・提供を継続する必要があると考えられた(図 8)。

5)【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】

二次医療圏など、細分化された地域の AMU は、都市部と周辺の地域で人口流入の影響を受けることがわかった。都道府県別ではあまり大きな差はないが、東京と大阪周辺では結果の解釈に注意が必要である。

6)【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】

国内の抗菌薬使用量を S-AMU、C-AMU で推定する場合、直販のジェネリック医薬品やレセプトシステムの電子化がそれぞれ影響していることがわかった。S-AMU と C-AMU は内服薬では相関が高かったが、注射薬では相関が低かった。しかし、注射薬の使用量は内服薬の 10%未満であり、全体的にはよく相関すると考えられた。そのため、状況に応じて販売量とレセプトの両データを使い分けることができると考えられた。

E. 結論

抗菌薬販売量や NDB を利用した AMU モニタリングにより、適正使用を進めるべき対象がわかってきた。また、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明確化した。一方、販売量と NDB それぞれのデータの使用において、両者ともに、長所、短所があるため、特性を見極めて今後もサーベイランスを行うことが重要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表：

1. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. Antimicrobial Use Fell Substantially in Japan in 2020-The COVID-19 Pandemic May Have Played a Role. *Int J Infect Dis.* 2022 Mar 17;119:13-17. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.019.
2. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Gu Y, Muraki Y, Ohmagari N. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. *BMC Health Serv Res.* 2021 Oct 19;21(1):1118. doi: 10.1186/s12913-021-07139-z.
4. Kusama Y*, Tsuzuki S, Muraki Y, Koizumi R, Ishikane M, Ohmagari N. The effects of Japan's *National Action Plan on Antimicrobial Resistance* on antimicrobial use. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov 20;103:154-156. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.158.
5. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Gu Y, Muraki Y, Ohmagari N. Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. *BMC Health Services Research.* 19;21(1):1118. Oct, 2021.
6. Kusama Y, Muraki Y, Tanaka C, Koizumi R, Ishikane M, Yamasaki D, Tanabe M, Ohmagari N. Characteristics and limitations of national antimicrobial surveillance according to sales and claims data. *PLOS ONE.*

11;16(5). May, 2021.

学会発表：

1. Antimicrobials use estimation in 2020 from the SARIMA model in Japan. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, Ishikane M, Kusama Y, Ohmagari N. The 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Online (April, 2022) (oral presentation, on web)
2. Antimicrobial use monitoring in countries experiencing population ageing needs incorporating changes in population structure. Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Tsuzuki S, Ishikane

M, Muraki Y, Ohmagari N. The 32nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Online (April, 2022) (Poster presentation, on web)

3. 小泉龍士、佐藤匡博、日馬由貴、青柳健介、村木優一、田中知佳、大野茜子、石金正裕、大曲貴夫 医療リアルワールドデータ研究に必須の抗微生物薬データベースの開発 日本臨床疫学会第4回年次学術大会(2022年11月、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1. 日本国内における抗菌薬販売量の2016-2020年の年推移(A)と2020年の1日あたりCOVID-19新規感染発症数推移(B)

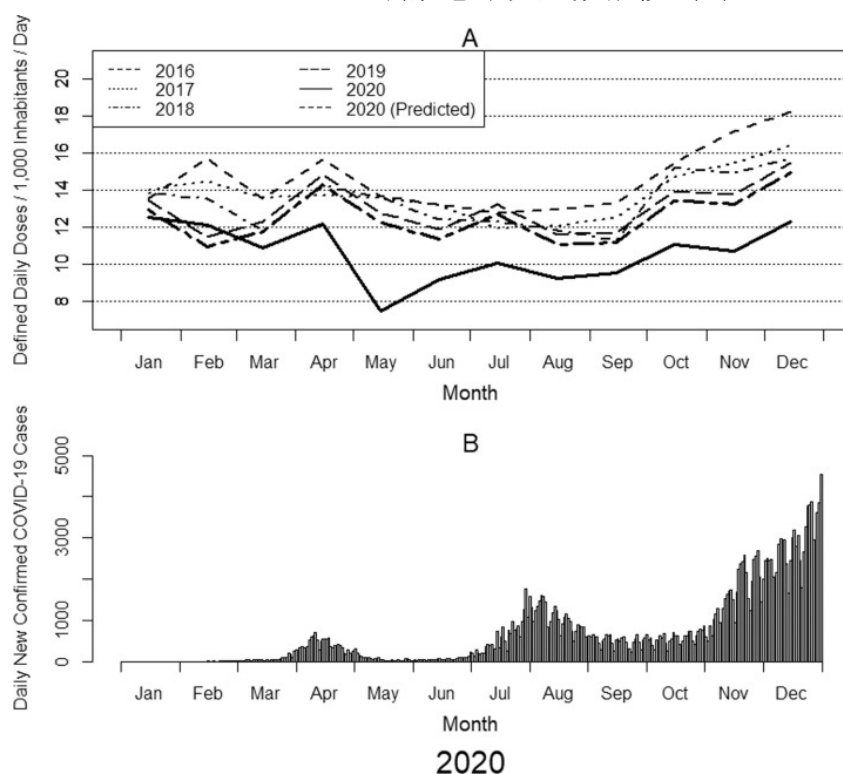


図 2. AWaRe 分類別(Access; A, D, Watch; B, E, Total; C, F), 内服薬(A, B, C)・注射薬(D, E, F)別, 月単位の抗菌薬販売量の年推移(黒色箱図)と 2020 年予測値(灰色箱図)の箱ひげ図

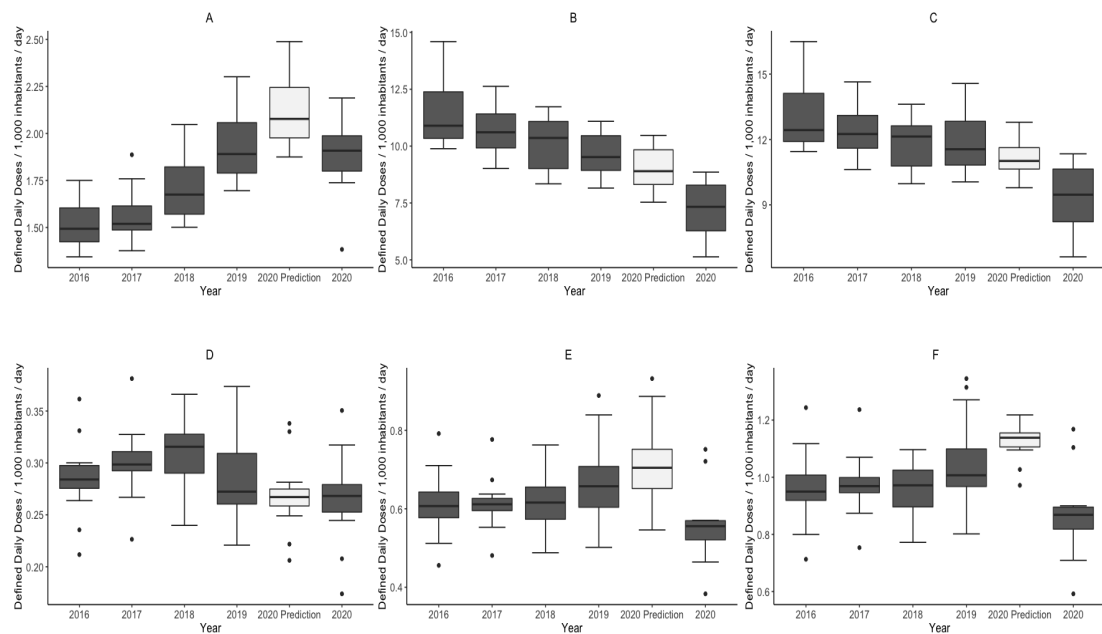


図 3 セファゾリン供給問題の流れ

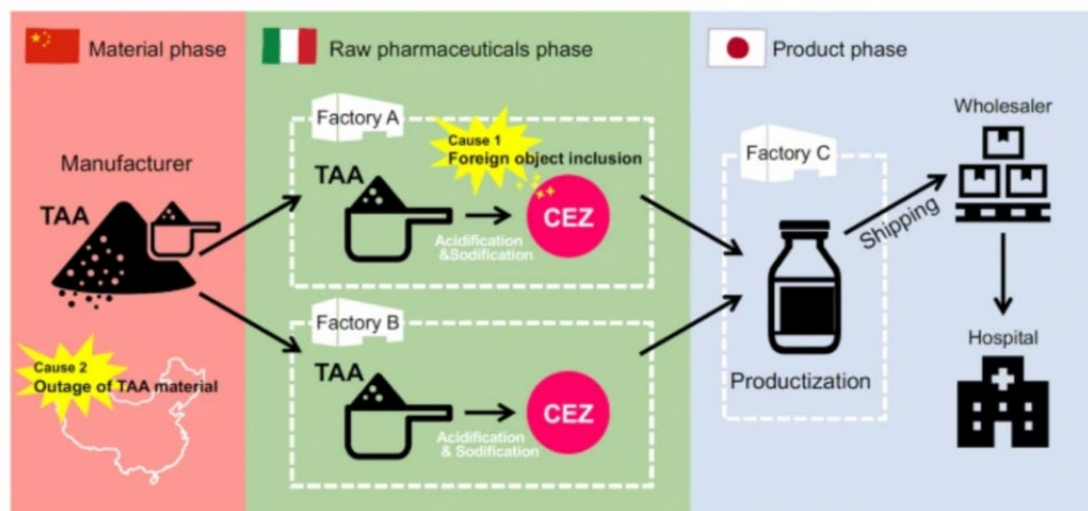


図 4 過去の販売量からの予測 DID と実測 DID の箱ひげ図(AWaRe 分類別)

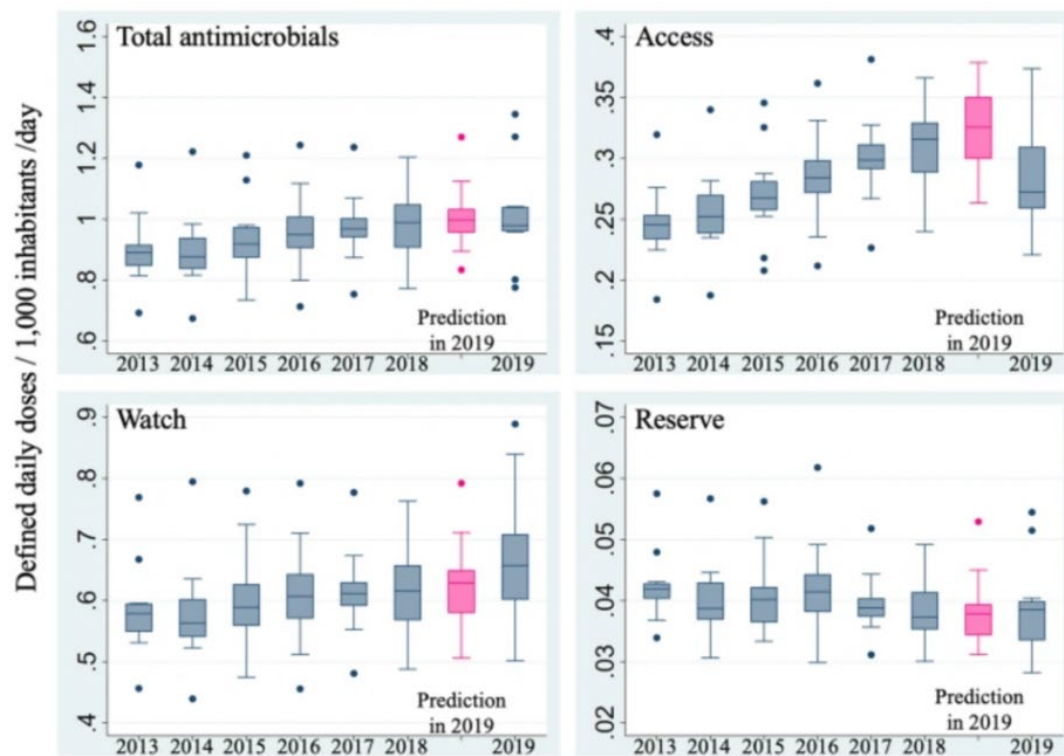


図 5 人口変化と抗菌薬総使用量の予測

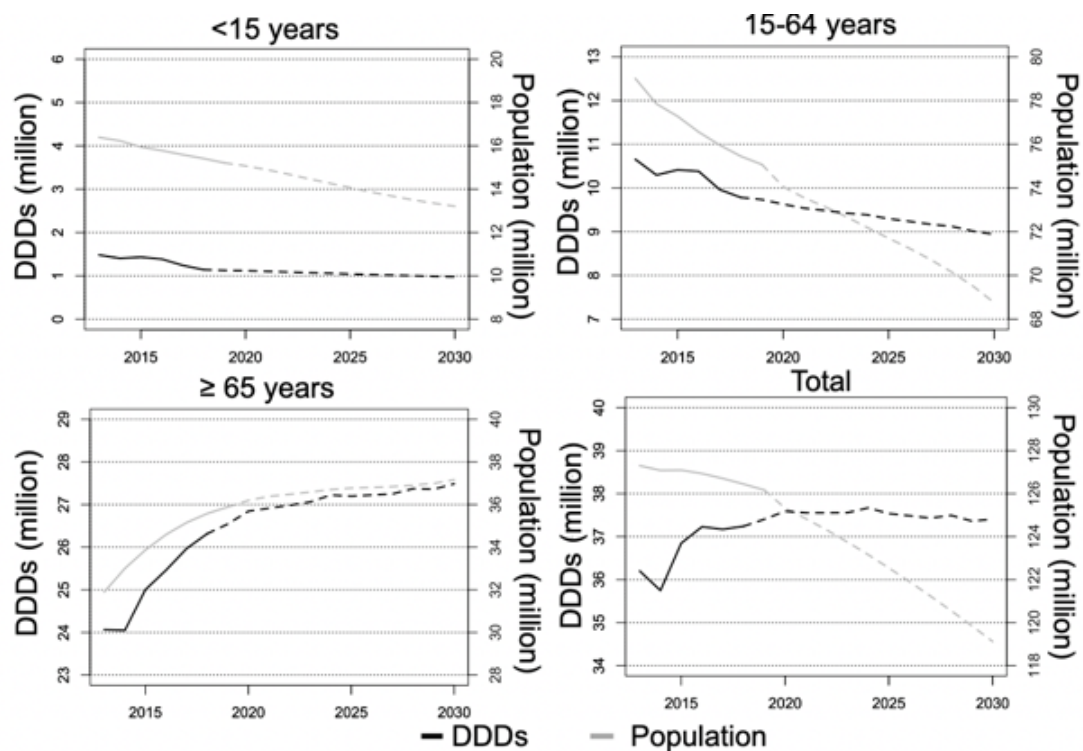


図 6 抗菌薬使用量の予測と AS 活動による減少のシナリオ分析

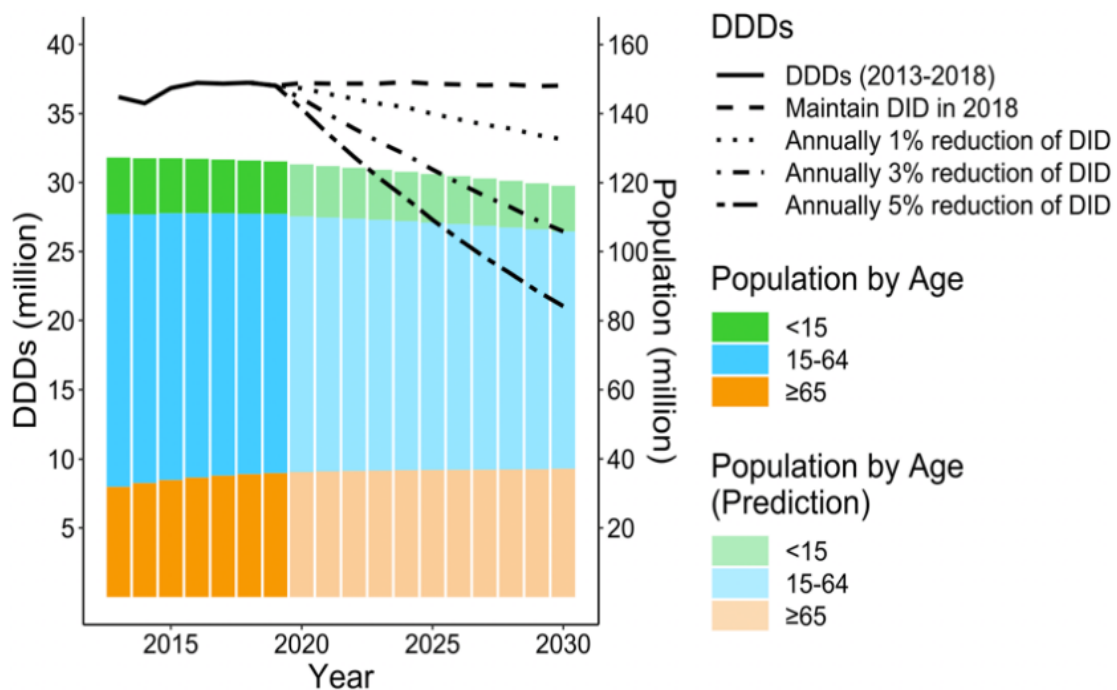


図 7 抗菌薬データベースの収載項目とデータソース

○: 収載あり △: 判断可能 ×: 収載なし ※: 次回更新より収載予定																			
医薬品抽出			名称			分類			医薬品情報			その他の情報					管理用		
公開情報元 /公開情報	YJ コード	薬価収載 コード	レセ電 コード	一般名	販売名	略語	ATC 分類	AWaRe 分類	力価	DDD	剤形 区分	剤形	後発品 フラグ	薬価	製造 会社	販売 会社	更新日	※廃止日	
World Health Organization /ATCDDDリスト	×	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×
World Health Organization /AWaRe分類リスト	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×
厚生労働省 /薬価基準収載品目リスト	×	○	○	○	○	×	×	×	△	×	○	△	○	○	×	○	×	×	×
医療情報システム開発センター /HOTコード一覧	○	○	○	○	○	×	×	×	△	×	○	△	×	×	○	○	○	○	○
社会保険診療報酬支払基金 /医薬品マスタ	×	○	○	×	○	×	×	×	△	×	×	△	×	○	×	×	○	○	○
日本化学療法学会 /用語集	×	×	×	○	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

青色背景から主にデータ取得（重複はそれぞれ取得/連結に使用）
黄色背景は組み合わせで医薬品規格より判断・算出

薬価収載コード: 薬価収載医薬品コード
レセ電コード: レセプト電算処理システムコード
DDD: Defined Daily Dose

図 8 抗菌薬データベース運用の流れ

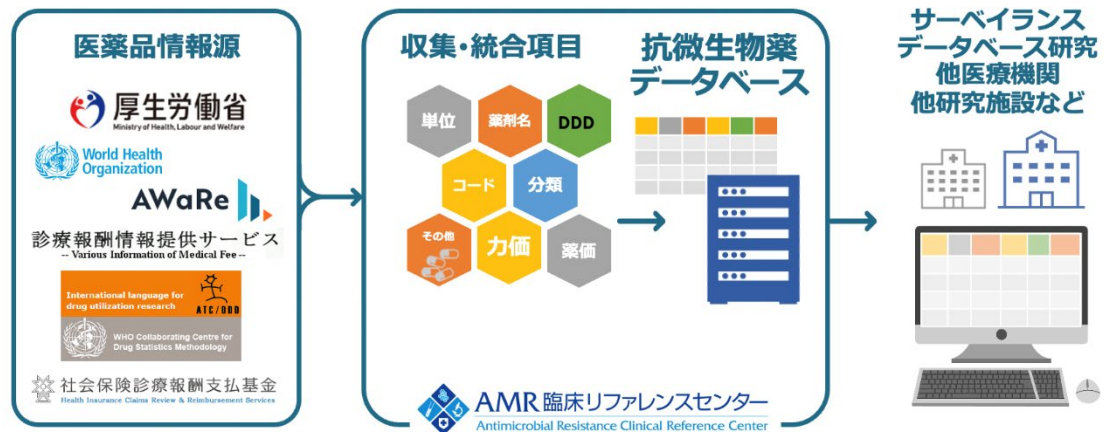


図 9. 都道府県，二次医療圏における 1,000 夜間人口，および 1,000 昼間人口あたりの抗菌薬使用量比較のバイオリンプロット

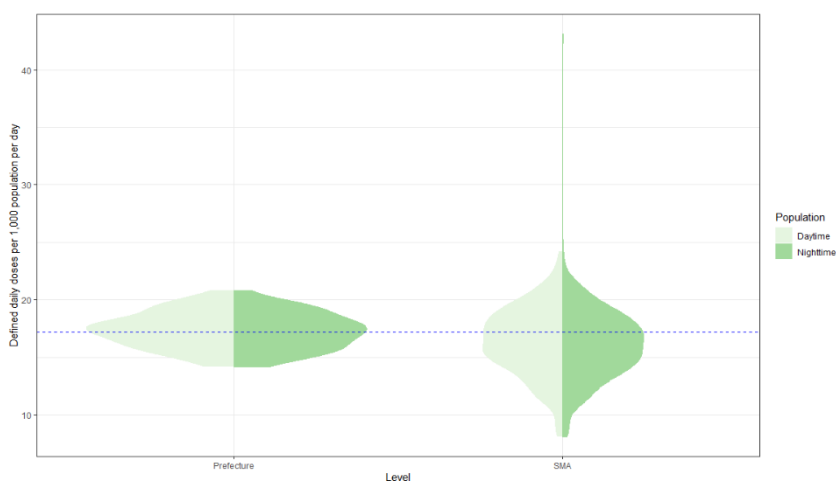


図 10. 都道府県，二次医療圏における 1,000 夜間人口，および 1,000 昼間人口あたりの抗菌薬使用量の相関図

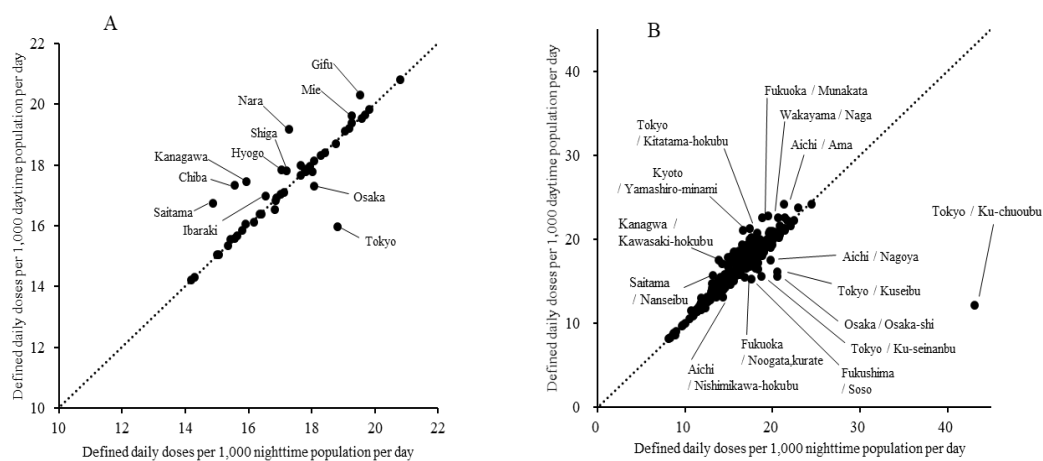


図 11. 2013-2017 年の販売データに基づく抗菌薬使用量/レセプトデータに基づく

く 抗菌薬使用量の月次推移

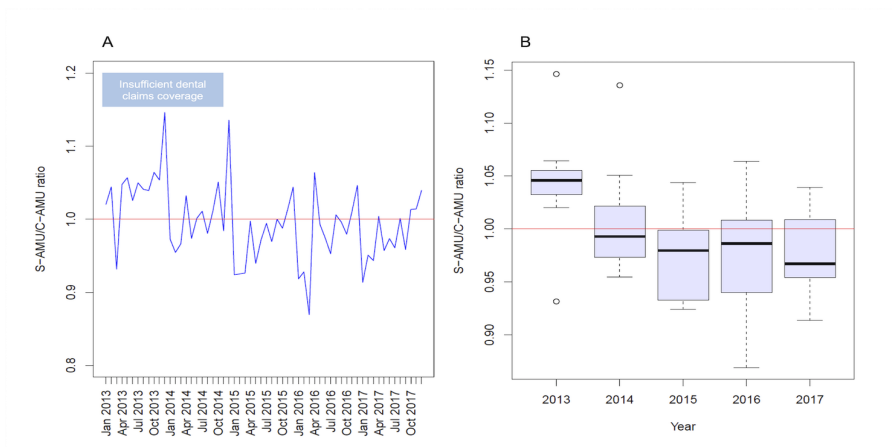


図 12. 先発医薬品とジェネリック医薬品に分けた販売データに基づく抗菌薬使用量/レセプトデータに基づく抗菌薬使用量の推移

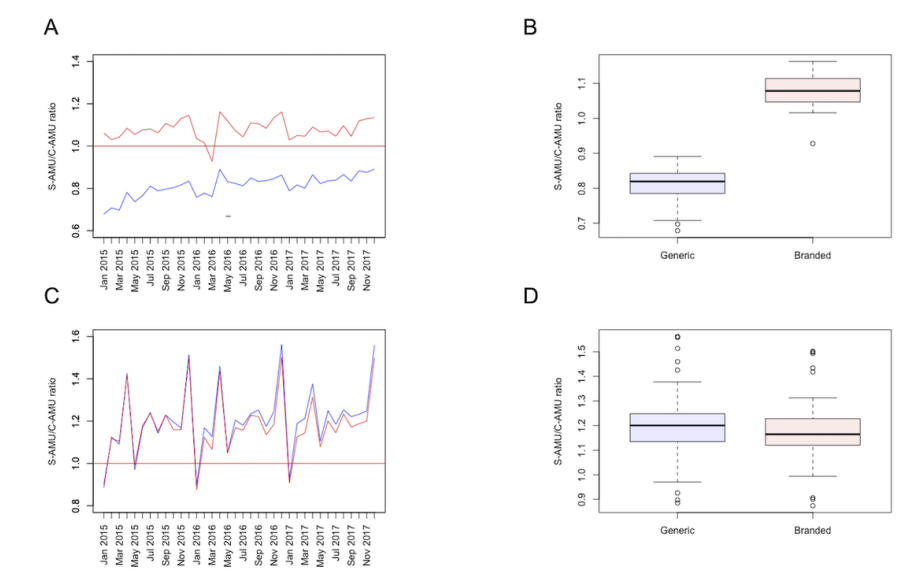
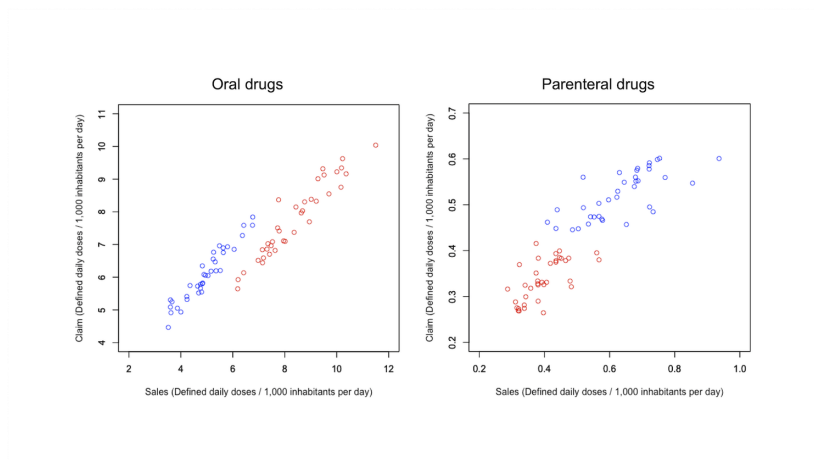


図 13. 経口薬と注射薬における販売データに基づく抗菌薬使用量とレセプトデータに基づく抗菌薬使用量の相関



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)
令和4年度分担研究報告書

抗微生物薬適正使用(AMS)に関する研究

研究責任者:

大曲貴夫(国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

研究協力者: 都築慎也、大野茜子、石金正裕、岩元典子、田中知佳、小泉龍士(国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター/AMR 臨床リファレンスセンター)

日馬由貴(兵庫県立尼崎総合医療センター/小児科総合診療科・小児感染症内科)

要旨

目的:

薬剤耐性菌対策を促進するため、日本の抗菌薬適正使用の状況や問題点を明らかにし、状況の改善や問題点に対する介入方法を検討する。

方法:

1)【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

抗菌薬使用状況のデータ収集とフィードバックシステム開発に向けて、6つの診療所に協力を依頼し、レセプトチェック用 UKE ファイルを利用した抗菌薬使用量調査を行った。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

日本医療データセンター(JMDC)の日本全国の健康保険組合、医療機関から提供されるレセプト等をデータソースとしたリアルワールドデータベースを用いて、

2013年1月から2018年12月までの間に急性感染性下痢症で受診した外来患者の疫学と抗菌薬使用状況について調査した。

3)【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

J-SIPHE(感染対策連携共通プラットフォーム)参加施設を対象に、AMU(抗菌薬使用)集計に関する無記名のWeb調査を実施した(期間:2021/12/13-2022/1/14)。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

歯科医師会に協力を依頼し、歯科医師を対象として、抗菌薬の選択や処方、適正使用への意識に関するアンケート調査を実施した。

5) 【抗菌薬使用量減少の要因探索】

匿名レセプト情報匿名特定健診等情報(NDB)を用いて、2013年から2020年までの抗菌薬使用量、上気道炎で受診した患者件数について調査した。

結果:

1) 【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

急性気道感染症に対する処方のうち、抗菌薬の割合は、内科・小児科が23.1%と25.3%、小児科が14.4%と5.8%、耳鼻咽喉科が21.5%と45.2%と、同じ診療科間でも異なっており、診療科ごとにサーベイランスを行う重要性が示唆された。

2) 【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

急性感染性下痢症への抗菌薬処方率は、非細菌性下痢症に限ると、小児では20-40%、成人では30-50%だった。成人男性への処方率が最も高かった。処方の種類は、小児ではホスホマイシンが最多、成人ではキノロンが最多で、続いてホスホマイシンの処方が多かった。

3) 【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

対象の247施設のうち、J-SIPHEに参加後、64.4% (159/247) でAMU集計時間が減少した。

4) 【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

歯科処置後、感染予防の抗菌薬として第3世代セファロスポリンが最も多く使用されていた。また、投与のタイミングは処置後3日間が最も多く、歯科感染症

予防に関するガイドラインが遵守されていないことが示唆された。

5) 【抗菌薬使用量減少の要因探索】

2020年以降のCOVID-19流行以降、日本国内の抗菌薬使用量は著しく減少した。その要因として上気道炎および下痢症の受診件数は減少しており、抗菌薬使用量との相関係数は0.89と0.79と強い相関を示した。

上気道炎および下痢症受診患者件数の減少に伴う抗菌薬使用量の減少であることが示唆された。

結語:

本研究により、抗菌薬適正使用支援として取り組むべき対象や課題がより明らかとなった。今後も引き続き研究を行い、実際の介入や支援につなげていく必要がある。

A. 目的

薬剤耐性菌対策を促進するため、日本の抗菌薬抗菌薬適正使用における問題点を明らかにし、それらの問題点に対する介入方法を検討する。

1) 【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

気道感染症や下痢症では抗菌薬の不適正使用が多く、「抗微生物薬適正使用の手引き」の作成などにより不適正使用は減少しているものの、まだ改善の余地が多くみられる。さらなる改善のためには、気道感染症や下痢症が多く診られている診療所を対象とした抗菌薬適正使用支援が

重要である。そこで、診療所における抗菌薬処方状況を把握するシステムの開発に向け、協力の同意を得られた6つの診療所でデータの抽出とフィードバックを行った。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

急性下痢症への抗菌薬の不適正な使用が問題視されているが、日本の急性下痢症の疫学、抗菌薬使用の実態は十分に把握されていない。そこで、急性下痢症への抗菌薬適正使用を推進する介入点を探るため、JMDCの提供する、日本全国の健康保険組合、医療機関から提供されるレセプト等をデータソースとした、リアルワールドデータベースを用いて調査を行った。

3)【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

AMR 臨床リファレンスセンターでは、J-SIPHE を 2019 年より稼働した。J-SIPHE は AMU の集計アプリケーションを用いることで医事ファイルから抗菌薬使用状況の自動集計が可能である。そこで、J-SIPHE 参加前後での AMU 集計の負担調査を行った。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

歯科の抗菌薬使用量は、医科に比べて少ないが、その内訳は歯科領域における感染症予防薬としては推奨されていないセファロスポリン系抗菌薬が最も多いことがわかっている。神奈川県でおこなわれた勉強会参加者を対象に行ったパイロット調査 (N=54) において、第一選択薬はセファロスポリン系が多く、処置直前

に服用すべき予防抗菌薬が処置後に処方されていることなどを明らかにした。今回、日本歯科医師会協力の下、このパイロット調査をもとに歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにする全国規模でのアンケート調査を行った。

5)【抗菌薬使用量減少の要因探索】

日本の抗菌薬使用量は経年的に減少傾向であった。さらに 2020 年の COVID-19 流行後、著しく減少した。COVID-19 流行後、世界各国で抗菌薬使用量の減少が報告されている (ESAC-Net 等)。しかし、その要因は明らかになっていない。日本で最も多い感染症である上気道炎に関する診療への COVID-19 流行の影響を調査した。また抗菌薬使用量との関連を調査した。

B. 研究方法

1)【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日の期間に、調査研究協力の得られた 6 つの診療所 (内科・小児科、小児科、耳鼻咽喉科、各 2 施設) を受診した患者のレセプトチェック用 UKE ファイルのデータを抽出し、「抗微生物薬適正使用の手引き」に掲げられている気道感染症と下痢症の傷病名を対象として抗菌薬使用状況を分析した。

(倫理面への配慮) 本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-004150-00)。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

2013-2018 年の JMDC のデータを使用し、急性感染性下痢症で受診した 0-65 歳の

外来患者における受診や抗菌薬使用状況を調査した。30 日以内の受診は再診と考え、除外した。JMDC 登録者数に対する対象受診件数を受診率として評価した。抗菌薬の使用状況については母集団をさらに絞り込み、傷病名が下痢症のみである受診に限定し、複数病名のある患者を除外した。対象の受診件数に対する抗菌薬処方のある受診件数を抗菌薬処方率として分析した。

(倫理面への配慮)本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-002505-00)。

3) 【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

J-SIPHE 参加施設 (2021/12/13 時点:815 施設)に、無記名の Web 調査を実施した (期間:2021/12/13-2022/1/14)。なお、J-SIPHE に AMU 情報未登録施設、参加前に AMU を集計していない施設は解析対象から除外した。調査項目は、施設属性、J-SIPHE 利用前後の AMU 集計に関わる時間数・人員数を設けた。

(倫理面への配慮)本研究については、集計結果の診であり倫理申請は不要である。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

2019 年 12 月時点の厚生局の歯科医療施設リストから都道府県ごとの歯科診療施設数ごとに重み付けを行い、無作為に 1700 施設へアンケート配布を行った。回答期間は 2020 年 7 月 13 日～9 月 11 日までの 2 ヶ月間とした。アンケート項目は歯科医師の背景、院内採用抗菌薬の有無、選択する抗菌薬、処置時の抗菌薬処方に

関する事項とした。

(倫理面への配慮)本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-003345-00)。

また、日本歯科医師会会員への協力依頼の送付は、日本歯科医師会理事会の承認を得た。

5) 【抗菌薬使用量減少の要因探索】

匿名レセプト情報匿名特定健診等情報 (NDB) より 2013 年 1 月-2020 年 12 月のデータを抽出した。ATC 分類 J01 の薬剤を抗菌薬と定義して 1 日あたり 1000 人あたりの抗菌薬使用量 (DID) を集計した。また ICD-10 を参考に、日本の傷病名を用いて、上気道炎の受診件数を抽出した。COVID-19 流行の 2020 年を介入点として、受診件数の推移について季節性を考慮した中断時系列分析を行った。さらに受診件数と抗菌薬使用量の相関分析をおこなった。

(倫理面への配慮)本研究については国立国際医療研究センターの倫理委員会にて承認を得た (NCGM-G-003098-02)。

C. 研究結果

1)【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

各施設の受診状況を表 1 に示す。総受診件数は、年間 5500～16700 件であり、施設によりさまざまであった。それぞれの施設における総受診件数に対する急性気道感染症の傷病名件数の割合は、22.6～62.3%と幅があった。また、急性気道感染症で処方があった件数のうち抗菌薬が処方されていた割合は、内科・小児科が 23.1%と 25.3%、小児科が 14.4%と

5.8%，耳鼻咽喉科が21.5%と45.2%だった。一方、急性下痢症については、急性気道感染症に比べ受診件数が少なく、各施設1000件未満（0.31%～11.9%）であり、抗菌薬の処方割合は、内科・小児科が3.56%と3.28%，小児科が0.86%と1.71%，耳鼻咽喉科が93.8%と38.8%だった。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

受診率は、小児が成人より高く、初夏と冬季にピークがあり、成人は小児に遅れてピークがあった（図1）。小児は男児が女児に比べ受診率が高く、成人は女性が男性に比べ受診率が高かった。処方された抗菌薬は小児ではホスホマイシンが最も多く、約半数を占めていた。成人ではキノロンの処方が最多で、続いてホスホマイシンの処方が多かった。抗菌薬処方率は、非細菌性下痢症に限ると、小児では20-40%，成人では30-50%であった。成人男性への処方率が最も高く、小児は男女で差はなかった。解析期間の6年間で抗菌薬処方率は2016年をピークに減少傾向となっていた（図2）。

3)【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

アンケート回収率は45.0%（367/815）であり、そのうち除外条件以外の247施設を調査対象とした。感染防止対策加算の算定は、加算1が210施設、加算2が35施設、加算なしが2施設であった。J-SIPHE 参加後、64.4%（159/247）でAMU集計時間が減少し、そのうち人員減少は35施設であった。AMU集計時間が減少した159施設のうち、月の延べ作業時間が“30

分未満”と回答した施設はJ-SIPHE 参加前後で5施設から72施設になった（図3）。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

有効回答数は342施設であった。回答のあった歯科医師の背景は、男性88%，年齢中央値57歳，キャリア年数中央値32年であった。AMRという言葉は回答者の94%が知っていたが、AMR対策アクションプランについて知っているのは回答者の21%であった。また、感染性心内膜炎（IE）については回答者の73%が意識していると回答していたが、ガイドラインに従っていると回答したのは36%であった（表2）。抗菌薬を院内採用していると回答のあった304施設のうち、抗菌薬の系統別採用数は、1剤が11%，2剤が28%，3剤が28%，4剤が22%，5剤以上が12%であった。第3世代セファロスポリンが76%と最も多く採用されていた。系統別の採用抗菌薬の組み合わせはセファロスポリン系とマクロライド系の組み合わせが最も多かった。さらに、予防目的の処方として第一選択とする抗菌薬は、第3世代セファロスポリンが50.8%と最も多かった。歯科処置時の抗菌薬投与タイミングについての回答は、処置に関わらず、処置後が76.5%と多かった。ペニシリンを第一選択薬とする背景について多変量解析を行なったところ、勤務歯科医師数に差が見られた（表3）。

5)【抗菌薬使用量減少の要因探索】

中断時系列分析の結果2020年に上気道炎の受診件数は著しく減少したことが示された（図4）。上気道炎の受診件数と抗菌薬使用量の相関係数は0.89であった

(図 5).

D. 考察

1)【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】

同じ診療科間でも診療施設によって抗菌薬の処方割合に差がみられ、診療科ごとにもサーベイランスを行う重要性が示唆された。データ抽出や管理、解析、フィードバックに至るシステムの利用は実現可能と考えられた。フィードバックを行った施設からは、これまでに自施設の抗菌薬処方状況を振り返る手段や機会がなかったため、本調査研究でのフィードバックレポートが有用な手段・機会となるという意見があり、診療所で抗菌薬処方状況の視覚化が抗菌薬適正使用につながると考えられた。

2)【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】

日本の急性感染性下痢症の受診傾向と抗菌薬処方状況を明らかにした。抗菌薬の不適正使用を削減するためには、成人男性への抗菌薬処方削減と、ホスホマイシンの適正使用が重要と考えられた。

3) 【J-SIPHE 利用施設を対象としたアンケート調査】

対象施設の約64%がJ-SIPHEに参加後、AMU 集計の負担軽減があった。負担軽減にならなかった施設についてはAMU 集計に利用する医事ファイルの特性も考慮され、活用方法については継続的な支援が必要と考えられた。集計システムを提供することで本来の薬剤耐性対策に注力していけるよう引き続きサポートしたい。

4)【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】

AMR という言葉について聞いたことがあるという回答が94%を占めたが、AMR 対策アクションプランの認知度は低かった。IEについては7割が意識しているにもかかわらず、ガイドラインに従っていないこと、第一選択薬がガイドライン上で推奨されているペニシリン系やマクロライド系ではなく、セファロスポリン系抗菌薬が最多であったこと、処置時の予防抗菌薬投与は、本来行うべき処置直前ではなく処置後が多いことなど、抗菌薬適正使用上の課題とすべき点が明らかになった。また第一選択となる抗菌薬について勤務歯科医師数が要因と示唆されたものの、今後さらなる検討が必要である。

5) 【抗菌薬使用量減少の要因探索】

COVID-19 流行により日本で最も多い感染症である上気道炎の受診患者数が著しく減少した。COVID-19 流行による抗菌薬使用量の減少は上気道炎の受診件数に強く影響していた。日本は2023年に行動制限が解除されたため、今後の状況に注視し、適正使用のさらなる推進が必要である示唆される。

E. 結論

本研究により、抗菌薬適正使用支援として取り組むべき対象や課題がより明らかとなった。今後も引き続き研究を継続し、実際の介入や支援につなげていく必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表：

1. 診療所における抗菌薬適正使用支援のための抗菌薬処方モニタリングシステム開発に向けた調査研究. 大野茜子, 日馬 由貴, 佐藤 匡博, 小泉龍士, 岩元 典子, 大曲 貴夫. 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2022, vol. 45, no. 1, p. 25-30
2. Ono A, Aoyagi K, Muraki Y, Asai Y, Tsuzuki S, Koizumi R, Azuma T, Kusama Y, Ohmagari N. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhea in individuals aged 65 years or younger in Japan from 2013 to 2018 based on administrative claims database: a retrospective observational study. BMC Infect Dis. 2021 Sep 21;21(1):983.

学会発表：

1. Ono A, Aoyagi K, Muraki Y, Asai Y, Tsuzuki S, Koizumi R, Azuma T, Kusama Y, Ohmagari N. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhoea in Japan from 2013 to 2018. The 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (July 2021) (Poster presentation, on web)
2. 田中知佳, 遠藤美緒, 小泉龍士, 大野茜子, 坂口みきよ, 藤井直樹, 田島太一, 石岡春彦, 橋本裕子, 都築慎也,

松永展明, 大曲貴夫. J-SIPHE(感染対策連携共通プラットフォーム)参加施設を対象とした抗菌薬使用状況集計の負担に関する調査, 第37回日本環境感染学会総会・学術集会(2022年6月, 横浜, ポスター発表)

3. Koizumi R, Ishikane M, Kusama Y, Tsuzuki S, Asai Y, Shimada Y, Tanaka C, Ono A, Kaneko A, Ohmagari N. National Cross-Sectional Study of the Factors on Decision Making of Penicillin Prescription as First Choice among Dentists in Japan. IDWeek2021 (web conference)
4. Koizumi R *, Tsuzuki S, Ohmagari N. Trend of antimicrobial consumption and upper respiratory infection patients in Japan (Impact of COVID-19). U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program 2003 International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Acute Respiratory Infections (ARI) Panel Meeting. Manila, Philippines. Mar 2023. (Oral)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図 1. 急性感染性下痢症での年齢区分別性別受診率の月推移

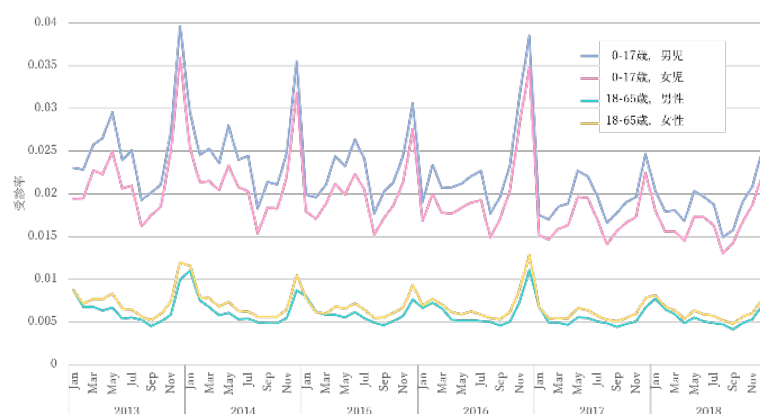


図 2. 急性感染性下痢症に対する年齢 2 区分別性別抗菌薬処方率の月推移

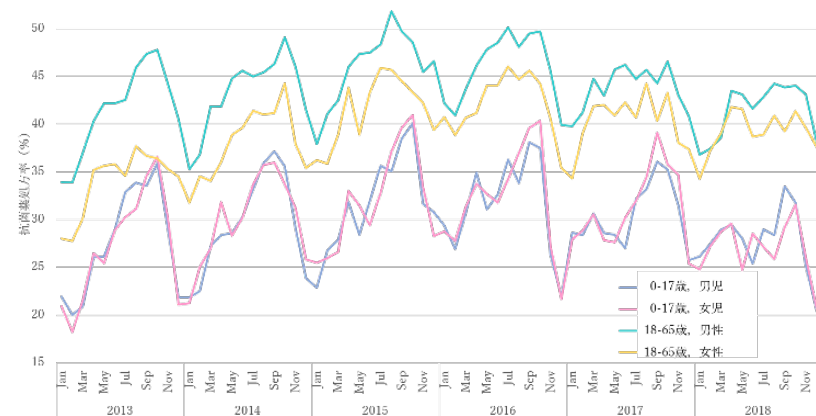


図 3. J-SIPHE 利用前後における AMU 集計の月の延べ作業時間比較
(対象：J-SIPHE 利用後に AMU 集計時間が削減された 159 施設)

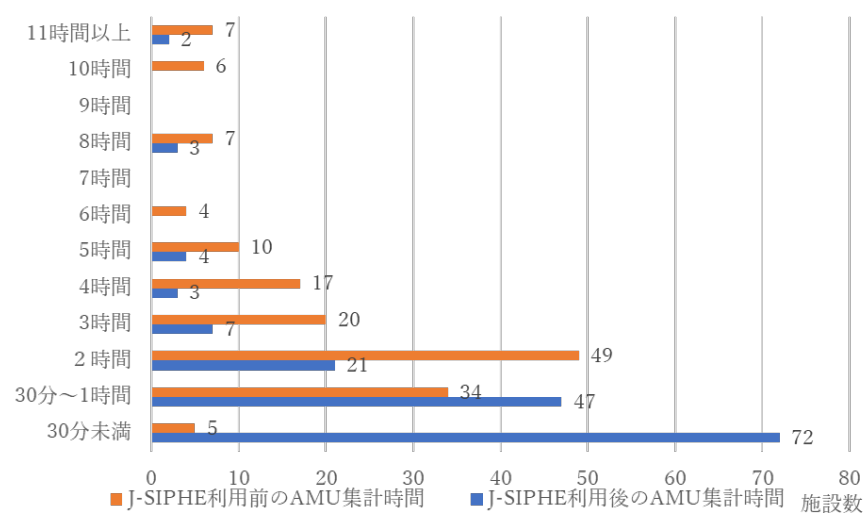


図 4. 上気道炎受診件数の中断時系列分析（2013-2020）

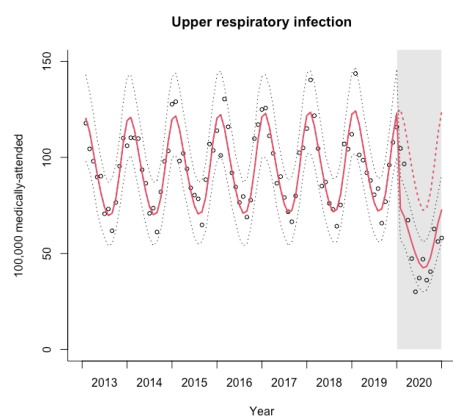


図 5. 上気道炎受診件数と抗菌薬使用量の相関分析.

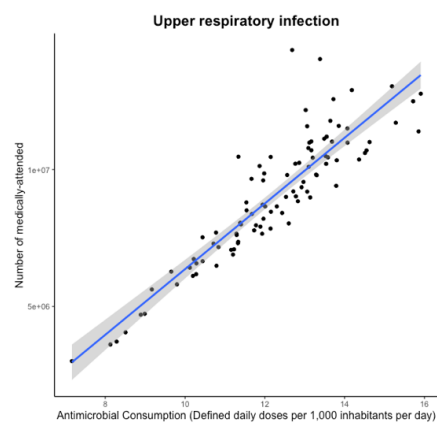


表 1. 各施設の 1 年間に於ける、男女別の総受診総数と平均年齢・年齢中央値、および急性
気道感染症と急性下痢症の受診件数・処方件数

	内科 A		内科 B		小児科 A		小児科 B		耳鼻咽喉科 A		耳鼻咽喉科 B	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
総受診件数(件)	4919	5614	5878	10808	7277	5713	2811	2696	2545	3150	6965	8835
平均年齢 (歳)	15.9	28.2	52.3	69.7	5.8	6.0	4.0	4.2	39.0	42.7	32.7	36.2
年齢中央値 (歳)	5.0	9.0	60.0	83.0	4.0	4.0	3.0	3.0	39.0	43.5	32.0	35.0
急性気道感染症傷病名件数(件)	2661	2666	1691	2076	2527	2062	984	966	1588	1960	3569	4910
全処方件数(件)	951	1260	1593	1970	2069	1747	927	931	1419	1724	3542	4874
抗菌薬処方件数(件)	219	291	390	513	304	245	62	46	360	316	1627	2174
急性下痢症傷病名件数(件)	474	428	223	252	610	411	239	176	354	324	28	21
全処方件数(件)	190	203	214	244	556	369	235	175	354	324	28	21
抗菌薬処方件数(件)	8	6	10	5	5	3	5	2	334	302	8	11

表 2. AMR と感染性心内膜炎(IE)についての知識と取り組み

AMR の知識	Number of valid answers		
” AMR ” という言葉を知っている (“はい” (%))	321	(94)	342
AMR 対策アクションプランを知っている (“はい” (%))	71	(21)	341
AMR への取り組み			
AMR 対策の取り組みを行なっている (%)	270	(79)	340
服薬指導 (%)	192	(71)	340
ガイドラインに従った処方を行う (%)	117	(43)	340
処方日数の短期化 (%)	84	(31)	340
ガイドラインの推奨に従った抗菌薬へ変更 (%)	10	(4)	340
その他 (%)	6	(2)	340
IE についての意識			
IE について考慮して診療している (“はい” (%))	247	(73)	339
IE ガイドラインの使用			
国内/国外のガイドラインを知らない (%)	198	(59)	333
国内/国外のガイドラインを参考にしている (%)	121	(36)	333
国内/国外のガイドラインを知っているが、参考にしていない (%)	12	(4)	333
その他の資料を参考にしている (%)	2	(1)	333

表 3. ペニシリンを第一選択薬とする歯科医師背景についての多変量解析

変数	ペニシリン (n=103)	その他の抗 菌薬 (n=239)	調整後オッズ比 (95% CI)	調整後 P 値
卒後年数 (中央値 [四分位範囲])	30 [19.5- 37]	33 [24-41]	0.97 (0.95-1.00)	0.047
男性	90 (89)	208 (87)	0.72 (0.27-1.90)	0.513
勤務歯科医師数二人以上	39 (38)	38 (16)	0.48 (0.24-0.92)	0.003
AMR 対策を実施している	85 (83)	45 (19)	1.10 (0.48-1.49)	0.817
IE ガイドラインに従っている	43 (42)	78 (33)	0.76 (0.49-2.67)	0.424
半年間に 1 回以上勉強会に参加している	86 (83)	177 (74)	1.14 (0.49-2.67)	0.761

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)
令和4年度分担研究報告書

AMR 対策の教育啓発に関する研究

研究代表者

大曲貴夫（国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長）

研究協力者

具芳明（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 統合臨床感染症学分野 教授）

藤友結実子、大野茜子（国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター）

【研究要旨】

2016年に策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（以下「アクションプラン」）では「国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する」ことが挙げられている。国民や専門職などへの教育啓発を効果的に進めるためには、薬剤耐性（AMR）に関する意識・態度・行動の現状を把握することが必要であり、これまでも一般国民の意識調査は定期的を実施してきた。COVID-19 流行の影響を受け、急性気道感染症の診療や受診行動や感染対策に対する考え方が変化してきている中で、一般国民の意識がどのように変化してきているか、また医師以外の医療従事者の知識や理解を深めるため、以下の研究を行った。

1. 一般市民の AMR に関する意識調査
2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査
3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

一般国民の AMR に関する意識調査は、2016 年度から 1 年に 1 回程度実施しており、今回 5 回目の調査を実施した。「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的ではない」と正しく認識している人は今回 20.7%であり、これまでの調査結果とほぼ変わらなかった。また正しく回答した人は若年層ほど割合が低かった。定着している知識や意識を変えることは容易ではなく、時間がかかると考えられる。今後も一般国民へ正しい知識を伝える教育啓発活動を継続するとともに、さらに若年層へ焦点を当てた啓発活動を進める必要があると考える。

これまで医師を対象とした AMR 対策や抗菌薬の適正使用に関する意識調査や教育啓発活動は行われてきたが、その他の医療職についてはほとんど行われてこなかった。そのため、今回、患者と接する機会の多い看護師（准看護師を含む）の知識・理解の現状を把握し、今後の教育啓発活動の参考とするため、看護師を対象に、薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査を実施した。看護師は一般国民と比較すると、正しい知識を持つ割合が高いが十分とは言えず、また業務において抗菌薬の適正使用に関する医師や薬剤師とのコミュニケーションが不十分である現状が垣間見えた。9 割以上の看護師が抗菌薬の適正使用についてもっと教育を受けたいと回答しており、これらのアンケート結果を踏まえ、今後どのように教育活動を進めていくかが課題である。

地域で AMR 対策に取り組む事例を 2022 年度は 3 事例「事例紹介シリーズ」として啓発ウェブサイトに掲載した。ページビュー数は 2017 年度から徐々に増加し、2022 年は約 28,000 件を超えている。

日本の薬剤耐性対策の取り組みは始まって数年であるが、その成果が現れるには数年かかると見込まれる。今後は医療従事者、一般市民それぞれ対象別のアプローチを検討し、意識や行動変容を促していく必要がある。

A) 目的

1. 一般市民の AMR に関する意識調査

2016 年に策定された薬剤耐性アクションプランの目標の 1 つである「国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深める」ために、2017 年より薬剤耐性や抗菌薬に関して一般市民の知識や意識の現状を知るためのアンケート調査を行ってきた。これまで行ってきたさまざまな普及啓発活動によりどのように一般市民の知識や意識が変化してきたか、その効果を評価し、今後の施策に活かす。

2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査

看護師（准看護師を含む）は患者と接する機会が多く、看護師の知識・理解はひいては患者教育につながる。そこで、看護師の薬剤耐性と抗菌薬の適正使用に関する知識・意識や行動の現状を明らかにするとともに、今後の教育啓発活動の参考とするため、アンケート調査を実施した。

3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

薬剤耐性への取り組みは、医療、介護、動物、環境などの分野により異なり、また各地域の特色により、地域連携の取り組みも様々である。地域

連携はアクションプランでも重要な課題とされているが（戦略 3.1）、どのように取り組めばよいかをこまねいている関係者も多い。そこで各分野・各地域での AMR 対策推進の参考にするために、AMR 対策に関連した地域連携や優良事例を積極的に収集、公開して共有する試みを行う。

B) 研究方法

1. 一般市民の AMR に関する意識調査

インターネットを用いて、「抗菌薬（抗生物質）に関するアンケート」調査（全 25 問）を、インテージリサーチ社に登録されている 20 歳以上のモニターを対象として実施した。アンケート回答者に都道府県別、年代別の人口構成比率を反映させたうえで、目標人数 3000 人として、2022 年 10 月 20 日～24 日にアンケートを行った。アンケートの質問内容は 2017 年から年 1 回行ってきた計 4 回のものとはほぼ同様とした。この結果を、過去 4 回の調査と比較するとともに、2020 年初頭から日本でも流行が拡大した新型コロナウイルス感染症の影響についても考察した。

2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査

厚生局の公表している医科医療機関別コード

一覧(令和2年度)を利用し、300床未満、300床から499床、500床以上の3群からそれぞれ無作為に抽出した病院に勤務する看護師(准看護師を含む)を対象とした。調査項目は、被験者の属性、抗菌薬使用経験、抗菌薬・薬剤耐性に関する知識、業務上の経験とした。調査はウェブを利用した無記名式のアンケート調査で、施設情報については質問紙を用いて返送してもらう形式で、2022年2月～3月に実施した。

3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

内閣官房の「AMR対策普及啓発活動表彰」で受賞した取り組みなど他の地域にも参考になる地域連携の事例や、ヒト以外の分野のAMR対策事例、製薬業界の取り組みなどの取材記事を作成した。取材に基づいて作成した記事は、AMR臨床リファレンスセンターが運営するAMR啓発ウェブサイトに掲載した。

C) 研究結果

1. 一般市民のAMRに関する意識調査

回答者数は3193人(女性50.4%、男性49.6%)、回答者の年代は、20-29歳が11.6%、30-39歳が21.4%、40-49歳が21.0%、50-59歳が27.1%、60-69歳が18.9%であり、中央値は48歳であった。過去1年間に何らかの「抗菌薬」を服用した人は32.9%(1,051人)で、このうち89.7%が病院や診療所から処方を受けていた。以前に処方された薬の残りを使用した人は1.9%だった。「抗菌薬」の服用理由は、この1,051人でみると上位5つは順に、風邪(19.6%)、新型コロナウイルス感染症(15.5%)、皮膚感染症または創部感染症(11.8%)、発熱(9.9%)、その他(26.6%)であった。20-24歳では、風邪・新型コロナウイルス感染症・

インフルエンザを合わせると57.2%だったのに対し、55-69歳では28.7%で、年齢が高いほどこの割合は減少傾向だった。

「抗菌薬はウイルスをやっつける」「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的だ」を「間違い」と正しく回答した人はそれぞれ19.5%、20.7%であった。一方、「不必要に抗菌薬を使用していると、その抗菌薬はいつか効かなくなってしまう」「抗菌薬を処方されたときは、すべてのみきらなければならぬ」を「正しい」と正解した人はそれぞれ60.8%、56.7%と半数を超えていた。

この1年間で、「不必要に抗菌薬を飲んではいけない」といった情報を得る機会は、61.0%が「なかった」と回答していた。情報を得る機会があったという回答の385人(12.1%)、既に知っていたという回答の861人(27.0%)の情報源は、上位5つは順に、医師(23.4%)、新聞やテレビのニュース番組(16.6%)、インターネット(12.0%)、家族または友達(10.4%)、薬剤師(8.4%)であった。経年でみると医師や薬剤師から教えてもらった、という回答が増加傾向であった一方で、新聞やニュース番組で知った、という回答は減少傾向だった。

一方、抗菌薬に関するきちんとした情報を得るときの情報源としては、医師が74.5%、薬剤師47.3%、病院20.5%、看護師12.2%、薬局11.7%などであった。さらにこれらの情報を得たことで抗菌薬への考え方が変わったのは62.0%であった。

薬剤耐性という言葉を知ったことがある人は41.4%であった。薬剤耐性の説明文として、「薬剤耐性とは、人が抗菌薬に効きにくい体質や免疫、耐性を持ってしまうことである」という誤った認識を37.6%が持っており、「わからない」と答

えた人も 51.1%いた。

抗菌薬(抗生物質)を処方してほしいと医師に伝えたことがある人は 11.9%、風邪のとき、抗菌薬(抗生物質)を処方してくれる医師は良い医師と思う人は 32.4%であった。

2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査

15 施設 721 人から回答を得たが、施設コード以外の情報が全く入力されていないものや所属が研究の除外基準に該当するものを除いた 607 名を評価の対象とした。

回答者の所属する施設は、300 床未満が 7 施設 63 名、300—500 床未満が 4 施設 214 名、500 床以上が 1 施設 330 名であった。感染防止対策加算 1 が 4 施設、加算 2 が 2 施設、加算なしが 4 施設であった。回答者の年齢の中央値は 39 歳、勤務年数は看護師が中央値 11 年、准看護師が 10.5 年であった。看護職に関する最終学歴は専門学校が 76.3%、大学が 20.3%であった。現在所属している診療科は、内科系 26.4%、外科系 23.7%、慢性期 14.7%であった。

直近 1 年間に抗菌薬の服用したのは 31.2%、その理由は歯科処置後、かぜ、咽頭痛、尿路感染症、皮膚または創部感染症、鼻咽頭炎、発熱の順であった。抗菌薬を自宅に保管してい他のは 14.3%、とっておいた抗菌薬を使用したことがあるのは 43.7%、抗菌薬を自己中断したり内服を調整したことがあるのは 24.7%、かぜを引いた時に医師に抗菌薬処方を希望したことがあるのは 14.5%、かぜで抗菌薬を内服して症状が改善したと感じたのは 74.3%であった。また、風邪に抗菌薬を処方する医師は良い医師だと思うと回答したのは 18.4%であった。

抗菌薬・薬剤耐性に関する知識は、薬剤耐性という言葉聞いたことがあるのは 84.8%、アクションプランを知っているのは 63.9%、「抗菌薬はウイルスをやっつける」を間違いと正しく回答したのは 62.0%、「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的だ」を間違いと正しく回答したのは 69.8%、薬剤耐性対策は院内感染対策をきちんと行うことであると回答したのは 58.0%、「最近新しい抗菌薬の開発が進んでいる」を「いいえ」と正しく回答したのは 4.7%であった。

抗菌薬投与に関する業務について、過去 1 年間で担当患者への抗菌薬の投与理由を知っていたのは 59.1%、その投与に関して主治医とやりとりしていたのは、投与理由は 42.4%、投与量は 29.9%、投与経路は 51.5%、投与期間は 49.8%であった。薬剤師とやりとりをしていたのは投与理由については 17.7%、投与量は 17.5%、投与経路は 18.8%、投与期間は 20.5%であった。また、患者やその家族から抗菌薬についての質問を受けた時、適切に説明できた 58.1%、今後適切に説明できると思う 20.4%、抗菌薬の適正使用についてもっと教育を受けたい 93.7%であった。

3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示 以下の 3 事例を「事例紹介シリーズ」として啓発ウェブサイトに掲載した。

1) 断らない救急その先へ～地域拠点病院発の 抗菌薬適正使用の呼びかけ一石巻赤十字病院

(2022 年 4 月取材、2022 年 6 月掲載)

<https://amr.ncgm.go.jp/case-study/019.html>

- 2) 2つのシステム PigINFO Bio と e-shijisho で 養豚農場ごとの抗菌薬使用量を継続的に評価 ～ 正確なデータの収集と分析を積み重ねながら、抗菌薬適正使用を支援 ～ 山根逸郎（やまねいつろう）氏 AgriINFO 株式会社代表取締役（前・農研機構動物衛生研究部門 主席研究員）（2022 年 7 月取材、2022 年 9 月掲載）

<https://amr.ncgm.go.jp/case-study/020.html>

- 3) AMR 対策推進のまち・姫路市の取り組み～全国に先駆けて、自治体として啓発活動を推進～（2022 年 9 月取材、2023 年 3 月掲載）

<https://amr.ncgm.go.jp/case-study/021.html>

事例紹介シリーズの 2022 年 4 月から 2023 年 3 月までのページビューは 28,206 件であった。

A) 考察

1. 一般市民の AMR に関する意識調査

現行の薬剤耐性アクションプランは 2016 年に策定され、2017 年 4 月から厚生労働省の委託事業として AMR 臨床リファレンスセンターが活動を開始した。現在、薬剤耐性へのさまざまな取り組みは各地で行われている。その状況や成果を評価し今後の施策の参考とするため、2017 年から一般国民の AMR に関する意識調査を 1 年に 1 回程度行い、今回 5 回目となった。

本調査の結果、過去 1 年間に何らかの「抗菌薬」を服用した人は 32.9%（1,051 人）で、過去 4 回の調査結果では 2017 年が 46.2%、2018 年が 48.4%、2019 年が 41.3%、2020 年が 33.7%であり、年々服用割合が減少していた。日本では正規

のルートであると医療機関での処方箋がない限り抗菌薬は入手できないため、新型コロナウイルス感染症流行下での医療機関への受診控えやその他の感染症の発症・罹患の減少などに伴って抗菌薬の処方機会そのものが減少した影響も一因と示唆される。一方で、抗菌薬販売量や使用量が実際に減少し、使用割合でみると広域抗菌薬から狭域抗菌薬への移行が示唆されることも事実であり、教育啓発活動の成果も出てきているのではないかと期待したい。

抗菌薬の入手先の分布割合は過去の調査と比べても大きく変わりはなかったが、以前に処方された薬の残りを使った、という回答が 2020 年と 2022 年の調査で微増し、コロナ禍での受診控えの影響もあるかもしれない。

「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的ではない」と正しく認識している人は、今回の全数 3,193 人のうち 20.7%であり、これまでの調査結果：2017 年 24.6%、2018 年 22.1%、2019 年 22.7%、2020 年 23.1%、とほぼ変わらないが、いずれよりも下回っていた。また、抗菌薬を服用した理由を風邪と回答した人の割合は、2017 年 45.5%、2018 年 44.7%、2019 年 41.2%、2020 年 29.8%、2022 年 19.6%と低下傾向がみられた。しかし、この理由の選択肢の一つとして今回の調査では新たに新型コロナウイルス感染症をあげたところ、風邪が 19.6%であったのに対し新型コロナウイルス感染症は 15.5%であった。また、「抗菌薬はウイルスをやっつける」が間違いであると正しく認識している人は 3,193 人のうち 19.5%であり、これまでの調査結果：2017 年 21.9%、2018 年 20.3%、2019 年 17.7%、2020 年 23.5%、と横ばいであった。風邪に抗菌薬は不要、ということに加え、風邪の原因の多くがウイルス感染症である

こと、インフルエンザやコロナも風邪と同様に原因はウイルスであることをこれまで以上に伝えていく必要があると考えられた。

年代別でみると、20-30代の若年層では風邪での服用が25%を上回っていたのに対し、40-60代では風邪での服用は20%を下回り、皮膚感染症または創部感染症の割合が10%以上で、若年層の10%未満を上回っていた。インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症を含む風邪の罹患が今回の調査対象全体3,193人でみると、20-30代では30%を超えていた一方、40-60代では25%を下回っていたことが関与しているとも考えられるが、風邪に対する抗菌薬使用について若年層の方が間違った認識をしていることも影響していると示唆される。というのも、これまで4回の調査と変わらず、今回の結果でも、「抗菌薬はウイルスをやっつける」「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的だ」を「間違い」と正しく回答した人は若年層ほど割合が低く、20-30代では約半数以上が間違っていたのに対し、40-60代の間違いは4割ほどであったためである。若年層への教育啓発活動は今後も必須といえ、未来を担う彼らに正しい知識を広め、その次の世代へもつなげたい。

抗菌薬の知識として、「不必要に抗菌薬を使用していると、その抗菌薬はいつか効かなくなってしまう」「抗菌薬を処方されたときは、すべてのみきらなければならない」という点については6割近くの正答が得られたが、実際は正しい知識をもっているのではなく、「不必要」「効かなくなる」「しなければならない」といった文言につられて選択していた可能性も考えられ、今後の調査では、こうした文言による影響が最小限にできるよう文言の改定を検討する。

抗菌薬の知識の情報源が、医師や薬剤師からという回答が増えてきていることから、抗菌薬適正使用の医療従事者の認識や普及啓発意識が定着してきているとも考えられるが、新聞やニュース番組からという回答が減少傾向であり、一般市民への情報提供が滞っている現状が示唆される。新聞やニュース番組をにぎわせているのが新型コロナウイルス感染症に限らず、薬剤耐性や抗菌薬にも向けられるよう、薬剤耐性対策アクションプラン策定時に劣らないよう、次期アクションプランの公開とともに薬剤耐性対策・抗菌薬適正使用にかかる情報を世間一般に発信していくことが重要と考える。

2. 看護師の薬剤耐性・抗菌薬適正使用に関する意識についてのアンケート調査

抗菌薬や薬剤耐性に関する知識は、一般国民と比較すると正しい知識を持っている人の割合が高かった（「風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的だ」を間違いと正しく答えたのは、上記1の研究では20.7%であったのに対し、本アンケート調査では69.8%であった）。

所属する施設規模で、抗菌薬の使用経験や薬剤耐性に関する知識に関して、明らかな傾向があるとは言えなかった。業務上の経験については、病床数が多いほど抗菌薬投与の理由を把握している割合が高く（500床以上では5割以上把握していたのが90%近くだったのに対し、300床未満では5割以上把握していたの75%程度）、看護師が医師と投与理由や投与期間について話す機会は300床未満がそれぞれ31.5%、40.4%だったのに対し、500床以上では48.6%、56.1%であった。大きな病院ほど、抗菌薬投与に関して医師と看護師がコミュニケーションをとる頻度が高

いことが示唆された。

3. 地域での取り組み事例の情報収集と提示

薬剤耐性対策は、人の医療分野だけでなく、動物や環境など専門性や医療機関の枠を超えた連携が重要とされている。しかし、具体的にどのような連携が可能なのかがわかりにくく、取り組みにつながっていない地域も散見される。また医療機関の以外の分野での取り組みについては知る機会があまりないのが現状である。そこで先進的に地域連携に取り組んでいる事例、他の地域でも十分参考になる事例、ヒト以外の分野の取り組み例を継続してウェブサイトで紹介した。この事例紹介がどの程度地域連携を推進したのかの評価は困難であるが、ページビューからは一定の関心を得ていることは間違いなく、今後のさまざまな取り組みにつながっていくことを期待したい。

B) 結論

AMR 対策アクションプランが策定され6年が経過し、また Covid-19 流行は一般国民の受療行動に少なからず影響したと思われる。日本の抗菌薬の使用量は減少傾向にあり、適正使用の意識は少しずつ広がっていると考えられるが、今回の一般国民のアンケート調査の結果ではあまり知識や意識に変化はみられなかった。抗菌薬適正使用に関する普及啓発活動の成果が現れる

のにはまだ数年以上かかると見込まれ、さらなる工夫が必要と考えられる。

また、今回の研究では、医師以外の医療従事者では看護師に焦点をあてた。一般国民よりは正確な知識を持つ割合が高かったが、十分とは言えず、また業務上の抗菌薬の適正使用との関わりについては医師薬剤師とのコミュニケーションや、患者への説明などについて課題が示唆された。90%以上の看護師が、抗菌薬の適正使用についてもっと教育を受けたいと回答しており、ASP における看護師の役割も含めて、看護師への教育啓発をどのように行うか今後の課題であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. 藤友結実子, 具芳明. 国民向けの教育啓発活動. 臨床と微生物 第48巻3号 (2022年)
2. 藤友結実子. 歯科における処方傾向・実態やAMR対策について ～医科の立場より～. 歯界展望 140 (1) 129-131, 2022.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

**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)**

令和 4 年度分担研究報告書

「薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究」

COVID-19 の医療へのインパクトの評価及び広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発

研究分担者:

今中 雄一 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 教授)

研究協力者:

國澤 進 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 准教授)

佐々木典子 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 特定准教授)

愼 重虎 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野 特定講師)

Abbas Khatoun (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

長野 広之 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

要旨

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

多施設 DPC データを用いて厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」が COVID-19 まん延初期のステロイド処方パターンに及ぼす影響を調べた結果、厚生労働省の手引きに COVID-19 重症例に対する投与するステロイドとしてデキサメタゾンの使用が推奨された 2020 年 7 月 17 日の第 2.2 版の公表以降、デキサメタゾンの処方が 2.5%から 35.2%に増加し、診療指針が確立されていない新規感染症の診療における厚生労働省の手引きの推奨の影響が大きいことが示唆された。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発のため、多施設 DPC データを用いて患者レベルのリスク因子を調整し、広域抗菌薬使用有無を予測するモデルを作成した。病院間の差を反映するため、マルチレベルモデルを活用し、マルチレベルモデルから予測された広域抗菌薬の使用確率の病院別の合計を分母、個人レベルの変数のみを用いたシングルレベルモデルから予測された使用確率の病院別の合計を分子とし、病院ごとの O/E 比を算出した。O/E 比は病院によって 2.58 (95% CI: 2.44-2.73)から 0.14 (95% CI: 0.10-0.21)までばらついており、本研究の手法により算出した O/E 比は広域抗菌薬の適正使用評価指標としての活用可能性が示唆されたが、予測モデルの予測性能がまだ十分ではないため、病院による差の要因をより明確に説明するためには、病院レベルの因子についても測定し、予測モデルの変数として使用する必要があると考えられる。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足が抗菌薬使用に及ぼす影響の評価】

多施設 DPC データを用い、2019 年のセファゾリン供給低下期に実際に使用量の減少があった病院と

使用量が維持された病院における違いについて controlled interrupted time series (CITS) 分析を行った。その結果、入院症例におけるセファゾリン days of treatment (DOT) は供給低下期間に統計的に有意に減少した(-37.3%, 95%CI: -45.9 to -27.3)。一方で、フロモキシセフ、セフォチアム、セフメタゾール、セフトリアキソン、クリンダマイシンの使用は、統計的に有意な増加を認めた。セファゾリン供給低下によるアンピシリン・スルバクタム、バンコマイシン、レボフロキサシン、タゾバクタム・ピペラシリン、メロペネムの使用の変化は認めなかった。

A. 目的

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

多施設 DPC データベースのデータを用いて、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」が COVID-19 まん延初期のステロイド処方パターンに及ぼす影響を調べる。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

COVID-19 のまん延が医療に及ぼす影響を評価するため、病院受診患者数の増減、重症度の分布の変化、医療費の変化など病院医療に及ぼす影響を各側面から定量化する。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足の病院への影響の評価】

セファゾリンは感染症治療や周術期予防抗菌薬に使用されている。本研究では 2019 年に日本で生じたセファゾリン供給低下が入院症例の抗菌薬使用に与えた影響について調査した。

B. 対象・方法

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

京都大学大学院医学研究科医学経済学分野の Quality Indicator/Improvement Project(QIP)に参加している病院の DPC データを用いて、2020 年 1 月から 12 月までの COVID-19 入院症例におけるステロイドの処方データを抽出し、重症度別に処方パターンを分析した。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

厚生労働省研究班の DPC データベースより、肺炎で入院した症例を抽出し、個人レベルのリスク因子を説明変数、入院中の広域抗菌薬の使用を目的変数とする予測するモデルを開発した。モデルは病院間の差を考慮し、マルチレベルモデルを用いた。開発したモデルの予測結果から、病院単位の広域抗菌薬の使用割合(個人レベルのリスクのみを含むシングルレベルモデルにより予測された広域抗菌薬使用確率の合計)と、予測された使用割合(マルチレベルモデルにより予測された広域抗菌薬使用確率の合計)の比(O/E 比)を算出した。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足が抗菌薬使用に及ぼす影響の評価】

2016 年 4 月から 2020 年 12 月に退院した入院症例の DPC データを解析した。セファゾリン供給低下期間は 2019 年 3 月から 11 月とし、2019 年

3月から11月のセファゾリン DOT (days of therapy) が 2018 年 3 月から 11 月より低下している病院をセファゾリン供給低下あり病院と定義した。セファゾリン供給低下あり病院となし病院で月単位の各抗菌薬 DOT を controlled interrupted time series (CITS) 分析を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守し、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部付属病院 医の倫理委員会にて計画の審査を受け承認を得て行った(受付番号:R0135)。

C. 結果

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

分析対象症例は 8,603 例で、重症度別に軽症～中等症 I が 5,962 例、中等症 II が 2,231 例、重症が 410 例であった。厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」に COVID-19 重症例(呼吸不全のある中等症 II 以上)に対する投与するステロイドとしてデキサメタゾンの使用が推奨された 2020 年 7 月 17 日の第 2.2 版の公表以降、デキサメタゾンの処方が 2.5% から 35.2%に増加した。特に、重症例については 7.7%から 58.7%に増加した。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

解析対象症例は 1273 病院からの 348,987 例であった。算出された O/E 比は病院によって 2.58 (95% CI: 2.44-2.73)から 0.14 (95% CI: 0.10-0.21)までばらついていた。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足が抗菌薬使用

に及ぼす影響の評価】

485 病院、16,158,646 入院症例が研究に含まれ、セファゾリン供給低下あり病院が 306 病院、なし病院が 179 病院だった。CITS 分析の結果、セファゾリン DOT は供給低下期間に統計的に有意に減少した (-37.3%, 95%CI: -45.9 to -27.3)。一方で、フロモキシセフ、セフォチアム、セフメタゾール、セフトリアキソン、クリンダマイシンの使用は、統計的に有意な増加を認めた。セファゾリン供給低下によるアンピシリン・スルバクタム、バンコマイシン、レボフロキサシン、タゾバクタム・ピペラシリン、メロペネムの使用の変化は認めなかった。

D. 考察

1)【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

本研究では、多施設の DPC データを用い、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」の推奨が COVID-19 入院患者に対するステロイド処方に及ぼす影響について分析した。「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」に使用するステロイドの種類が具体的に推奨されていなかった時期と比べ、使用するステロイドとして具体的にデキサメタゾンが推奨された 2020 年 7 月 17 日以降に使用されるステロイドとしてデキサメタゾンの選択が急増したことから、診療指針が確立されていない新規感染症の診療における厚生労働省の手引きの推奨の影響が大きいことが示唆された。

2)【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】

患者レベルのリスク因子を用いた予測モデルから算出した O/E 比は病院によって大きくばらついており、他国の先行研究と一致した。

Bootstrapping により算出した O/E 比の信頼区間が 1 を超える病院の存在は、必要以上の広域抗菌薬の使用を示唆する可能性がある。しかし、本研究では病院をランダム切片としたマルチレベルモデルを予測モデルとして用いており、病院による差をランダム効果と仮定している。また、予測モデルの予測性能がまだ十分ではないため、病院による差の要因をより明確に説明するためには、病院レベルの因子についても測定し、予測モデルの変数として使用する必要があると考えられる。

3)【2019 年のセファゾリン供給不足が抗菌薬使用に及ぼす影響の評価】

セファゾリン供給低下期間中に、供給低下の影響があった病院では影響がなかった病院と比較して、セファゾリンの DOT が有意に低下し、第 2,3,4 セファロスポリン注射薬の DOT が有意に増加した。セファゾリンの代替薬として政府からはセフォチアム、セフォタキシム、セフトリアキソン、アンピシリン・スルバクタムなどが推奨されていた。今回の結果は中でも第 2,3,4 世代セファロスポリン注射薬が多く使われていたことが示された。セファゾリンが第 2,3,4 世代セファロスポリン注射薬で代替されたことは AWaRe 分類における“Access”に当たるものが“Watch”に当たるものに変ったことを意味し、抗菌薬適正使用に反する状況である。日本は抗菌薬資源を海外に頼っており、今後同じような供給低下を防ぐために複数の抗菌薬資源を確保するや抗菌剤資源の国産化が望まれる。

E. 結論

多施設の DPC データを用い、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の

手引き」の COVID-19 診療におけるステロイド処方への影響の分析、病院レベルの AMR リスクの評価指標の開発、セファゾリン供給低下の影響の分析を行った。COVID-19 のまん延の長期化に従い、AMR 対策の推進にも影響があると考えられ、その実態のモニタリング、タイムリーな分析に DPC データ、レセプトデータなどの医療管理データの活用が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表:

- Nagano H, Shin J, Kunisawa S, Fushimi K, Nagao M, Imanaka Y. Impact of the cefazolin shortage on the selection and cost of parenteral antibiotics during the supply disruption period in Japan: A controlled interrupted time series analysis. J Infect Public Health. 2023 Mar;16(3):467-473.
- Takuya Higuchi, Jung-ho Shin, Daisuke Takada, Tetsuji Morishita, Susumu Kunisawa, Yuichi Imanaka. Impact of guidance on trends of steroid prescriptions for COVID-19 inpatients: an analysis of the nation-wide administrative database in Japan. medRxiv. 2022 Dec:2022.12.20.22283717. Preprint.

2. 学会発表

- 長野広之, 慎重虎, 國澤進, 伏見清秀, 今中雄一. 日本における 2019 年に生じたセファゾリン供給低下の入院注射抗菌薬使用に対する影響. 医療経済学会 第 17 回研究大会: 岡山, ハイブリッド開催 2022 年 9 月 3 日

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)

令和4年度分担研究報告書

薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究 (20HA2003)

抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

研究分担者 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野 村木 優一

研究協力者 昭和大学 薬学部 臨床薬学講座 前田 真之

研究要旨

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランのなかで、抗菌薬使用 (AMU) の動向調査・監視は目標の1つに掲げられており、継続的な調査体制の確立ならびに評価方法の探索が求められている。本研究では、これまでに引き続き全国や都道府県サーベイランスの実行と新たな使用状況の把握や評価方法の探索を目的とした。

今回、AMR 対策アクションプランの公表前における施設の感染対策状況ならびに二次医療圏における使用状況の評価方法を検討し、感染症診療の質を評価するため、保険請求情報を用いた TDM の実施や実施に関わる影響因子、ならびにカルバペネム系薬の使用と臨床転帰の関係について明らかにした。

本研究は、AMR 対策アクションプランの実行において重要な柱の1つである動向調査・監視に対して有用な情報を提供し、得られた情報を評価する上でも重要な役割を担っている。

A. 研究目的

薬剤耐性菌が世界中に拡大し、問題となっているなか、2016年4月にわが国では「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が発表された。本アクションプランは「1 普及啓発・教育、2 動向調査・監視、3 感染予防・管理、4 抗微生物剤の適正使用、5 研究開発・創薬、6 国際協力」の主要な6分野で目標を掲げて活動を推進していくとしている。また、本アクションプランの「2 動向調査・監視」では、日本の抗菌薬使用 (AMU) と微

生物耐性の動向を把握するサーベイランス体制の構築及び新たな AMU の評価指標の確立を求めている。

サーベイランス体制には、日本や都道府県などマクロな視点と各医療機関や診療所などミクロな視点での把握が必要である。我々はこれまでにマクロな視点によるサーベイランスとして全国あるいは都道府県の販売量ならびにナショナルデータベースを用いた把握を行ってきた。しかしながら、地域での取り組みを評価する上では二次医療圏といったより詳細な地域での把握や AMU と診療

体制の評価が必要と考えられるが、明らかにされていない。

一方、サーベイランスに加えて、医療の質の評価も同時に行う必要がある。これまで我が国では感染対策に関わる様々な医療政策が実行され、診療報酬という形で医療に取り入れてきた。こうした日本の取り組みについても評価する必要性が考えられるが、十分に明らかにされていない。

AMR 対策アクションプランにおける AMU のサーベイランス体制は確実に構築されつつあるが、診療の質や感染症治療の評価については未だ明確にされていない点も多いため、本研究では、これまでに引き続き全国や都道府県サーベイランスの実行と新たな使用状況の把握や診療の質の評価方法の探索を目的とした。

B. 研究方法

1. 全国・都道府県別 AMU サーベイランス、J-SIPHE による医療機関の AMU サーベイランスの実行および以前の AMR 対策の実態調査

AMRCRC で行われているサーベイランスに関して必要時に関与した。また、2010 年、2016 年に抗菌薬使用動向システムに登録された情報を分析した。

2. 二次医療圏における抗菌薬使用動向を評価するための指標の探索

NDB を用いて京都府、三重県、広島県の二次医療圏における 2013 年と 2016 年における AMU を算出し、差分を求め、AMRCRC で公表されている日本あるいは都道府県別の差分との一致率を調査し

た。

3. 診療報酬情報を利用した感染症治療の質の評価：アルベカシン（ABK）における治療薬物モニタリング（TDM）の動向および影響を及ぼす要因並びにバンコマイシン（VCM）の 30 日死亡に影響する因子の探索

大規模保険請求情報を用いて 2010 年から 2019 年における ABK の TDM 実施状況や実施に関わる影響ならびに VCM 使用患者における 30 日死亡に影響する因子を調査した。

4. 保険請求情報を利用した感染症治療の質の評価：カルバペネム系薬の使用と臨床転帰の関連性

公開されている DPC 情報を利用し、カルバペネム系薬の使用と臨床転帰との関連性を評価した。

5. 倫理面への配慮

本研究は、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値のみを取り扱う。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. 全国・都道府県別 AMU サーベイランス、J-SIPHE による医療機関の AMU サーベイランスの実行および以前の AMR 対策の実態調査

特に大きな問題を認めることなく、各サーベイ

ランスは実行されている。また、2010 年、2016 年における感染防止対策加算の算定施設は、38.6%から 95.7%に増加し、感染防止対策加算の算定施設では認定・専門薬剤師の在籍率が高く、抗菌薬適正使用支援（AS）活動に関与していた。

2. 二次医療圏における抗菌薬使用動向を評価するための指標の探索

二次医療圏における 2013 年と 2016 年における AMU を算出し、差分を求めたところ、AMRCRC で公表されている日本あるいは都道府県別の差分との一致率は 50%以下であった。

3. 診療報酬情報を利用した感染症治療の質の評価：アルベカシン（ABK）における治療薬物モニタリング（TDM）の動向および影響を及ぼす要因並びにバンコマイシン（VCM）の 30 日死亡に影響する因子の探索

2010 年から 2019 年における ABK の TDM の実施状況は経年的に増加しているものの、期間を通じて 40%以下であった。また、TDM の実施には、投与期間と病棟に薬剤師を配置することが影響していることが明らかとなった。一方、VCM における 30 日死亡の減少に、TDM の実施および薬剤師の個別介入が影響している可能性が示唆された。

4. 保険請求情報を利用した感染症治療の質の評価：カルバペネム系薬の使用と臨床転帰の関連性

DPC 対象の 5316 施設を 5 つに分類し、施設特性、臨床転帰、カルバペネム系薬の AUD を算出

し、関連性を調査した結果、大学病院および大学病院と同等の市中病院ではカルバペネム系薬の使用と臨床転帰に係り性は認めなかったが、中小規模の DPC 病院や DPC 準備病院、非 DPC 病院では関連があることが示唆された。

D. 考察

本研究により、継続的な AMU サーベイランスの実施、新たな使用状況の把握および診療の質を評価した。

現在、AMU サーベイランスにおいては、販売量や NDB を用いた JSAC、医療機関を対象とした J-SIPHE、外来診療所を対象とした OASCIS が稼働している。我々はその前段階にあたる抗菌薬使用動向システム（JACS）を 2015 年に構築し、2010 年からデータ登録ができる運用を行った。

今回、その情報を利用し、2010 年および 2016 年を対象として当時の感染対策防止加算の算定状況ならびに算定状況に応じた薬剤師の抗菌薬適正使用支援加算への参加状況を調査した。その結果、感染防止対策加算の取得状況は経年的に増加し、加算取得施設では人的資源が豊富であり、AS 活動により従事していることが示唆された¹⁾。

現在、感染対策防止加算は感染対策向上加算に改められ、対象施設を拡大している。しかしながら、中小規模病院では人的資源不足が予測され、実行性をもたせるためには感染症を専門とする人材養成ならびに人的資源を確保するための支援を行っていく必要性が示唆された。

現在、JSAC では、日本、都道府県を対象として AMU が公表されている。一方、AMR 対策の実行性を高めるためには、より詳細な地域における AMU をフィードバックする必要性があり、二次医療圏における AMU をこれまでに算出した。しかし、AMU

の補正に使用する人口は夜間人口であり、都市部や周辺地域など人口の移動が大きい場所において影響を大きく受けることを明らかとした。

そのため、我々は AMU の差を用いることで人口の影響を受けない指標として定義し、二次医療圏における AMU の変動と日本あるいは都道府県における AMU の変動との一致率を調査した。その結果、AMU の変動は外来で大きく、一致率は 50%以下となった²⁾。

現在公表している日本や都道府県における AMU の変動は、二次医療圏といったより詳細な地域で考慮した場合、その地域での変動と乖離が認められる可能性が考えられた。そのため、AMR 対策を実行し、AMU の変化をより詳細な地域で経年的に評価するには、差分を用いて表現する必要性が示唆された。

感染症診療における質の評価では、特に注意すべき医薬品に対して適切に関わることが重要である。なかでも TDM が必要な抗菌薬は有効性の確保や副作用の防止の観点から、薬剤師が中心的に介入すべきである。

今回、保険請求情報を用いて ABK の TDM 実施率および実施に影響を及ぼす要因³⁾並びにバンコマイシン (VCM) の 30 日死亡に影響する因子⁴⁾を調査した。その結果、TDM の実施率は経年的に増加しているものの、特に ABK の TDM 実施率は 40%以下であり、その実施には病棟に薬剤師を配置することが影響していた。そのため、病棟に薬剤師を配置できていない多くの医療機関では TDM が必要な医薬品に十分介入できない可能性があり、適正使用の推進を行う上で、人的資源の確保が必要であることを検証できた。

VCM の 30 日死亡に影響を及ぼす因子にはこれまで、感染症の種類や患者背景だけが交絡因子とし

て解析されている。日本では医療従事者が介入を行うことに対して診療報酬を算定できる体制であり、今回、これらの情報も踏まえて分析した結果、TDM の実施や薬剤師の個別介入が 30 日死亡を下げる要因になることが示唆された。本研究の手法は他の分野においても日本の医療制度を評価する上でも利用価値があり、医療ビッグデータを用いた分析を行う上で診療報酬をどのように付与していくか考える上でも有用である。

AMR 対策を実施する上でカルバペネム系薬は幅広い細菌に対してスペクトルを有するため、慎重に投与すべき薬剤である。一方、過剰な使用の抑制による予後に影響を与えることは避けるべきである。そこで、カルバペネム系薬の使用と臨床転帰の関係について調査を行った⁵⁾。その結果、大学病院のような大規模病院では関連を認めないものの、中小規模病院では臨床転帰と関連していた。更に、病床規模が少ないほど、カルバペネム系薬の使用にはばらつきがあり、過剰あるいは過少な使用が臨床転帰に影響を与えている可能性が示唆された。

大規模病院では在院日数が短く、これらの患者が中小規模病院に搬送されることもあり、中小規模病院における適正使用を推進するため、感染対策向上加算を十分に活用し、中小規模病院への支援を大規模病院が行う必要があることを検証できた。

E. 結論

本研究は、AMR 対策アクションプランの実行において重要な柱の 1 つである動向調査・監視に対して有用な情報を提供し、得られた情報を評価する上でも重要な役割を担っている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 後藤良太, 冢瀬諒, 田中真幸, 大曲貴夫, 村木優一. 2010 年および 2016 年当時における全国を対象とした医療機関による薬剤耐性対策の実態調査. 日本化学療法学会誌, 2023 *in press*

2. K. Mizuno, R. Inose, Y. Matsui, M. Takata, D. Yamasaki, Y. Kusama, R. Koizumi, M. Ishikane, M. Tanabe, H. Ohge, N. Ohmagari, and Y. Muraki, Search for Indexes to Evaluate Trends in Antibiotic Use in the Sub-Prefectural Regions Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Antibiotics* (Basel), 2022. 11(6).

3. S. Ito, R. Goto, R. Inose, Y. Kusama, A. Ono, R. Koizumi, M. Ishikane, N. Ohmagari, Y. Muraki. A study of trends and factors associated with therapeutic drug monitoring(TDM) implementation for arbekacin treatment using a large Japanese medical claims database. *J. Infect. Chemother*, 2022. 28(9): p. 1266-1272.

4. R. Goto, Y. Muraki, R. Inose, Y. Kusama, A. Ono, R. Koizumi, M. Ishikane, N. Ohmagari, Influence of pharmacists and

infection control teams or antimicrobial stewardship teams on the safety and efficacy of vancomycin: a Japanese administrative claims database study *PLOS ONE*, 2022. 17(9)

5. Yamaguchi K, Maeda M, Ohmagari N, Muraki Y. Association between Carbapenem Consumption and Clinical Outcomes in an In-Hospital Setting: Analysis of a Japanese Nationwide Administrative Database in 2020. *Antibiotics* (Basel). 2022 Dec 13;11(12):1807.

2. 学会発表等

1) 伊藤早紀, 冢瀬諒, 後藤良太, 一井萌乃, 下木美里, 村木優一, 日本の大規模保険請求情報を用いたアルベカシン投与患者における TDM の実施と薬剤師の介入や感染症に関わる診療報酬の算定状況との関連性, 第 142 回日本薬学会, Web 開催, 2022. 3

2) 伊藤 早紀, 冢瀬 諒, 後藤 良太, 一井 萌乃, 下木 美里, 村木 優一. 日本の大規模保険請求情報を用いたアルベカシン投与患者における治療薬物モニタリング (TDM) の実施に関わる影響因子の探索, 医療薬学フォーラム 2022/第 30 回クリニカルファーマシーシンポジウム, Web, 202207

3) 後藤良太, 冢瀬諒, 村木優一. 大規模保険診療情報を用いたバンコマイシン投与後の急性腎障害発生率および 30 日死亡率に対す

る治療薬物モニタリングの効果, 第70回日本化学療法学会西日本支部総会, 長崎市, 202211

- 4) 後藤良太, 村木優一, 冢瀬諒, 日馬由貴, 大野茜子, 小泉龍士, 石金正裕, 大曲貴夫. バンコマイシンの安全性および有効性に対する薬剤師や感染症に関連するチームの影響, 第12回京都4大学連携研究フォーラム, 京都市, 202211

- 5) Ryuji Koizumi, Yoshiki Kusama, Yusuke Asai, Shinya Asai, Masahiro Ishikane, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari. Antimicrobial use monitoring in countries experiencing population ageing needs incorporating changes in population structure, ECCMID 2022, Portugal, 2022

- 6) Ryuji Koizumi, Chika Tanaka, Mio Endo,

Yumiko Fujitomo, Shinya Tsuzuki, Yusuke Asai, Akane Ono, Yuichi Muraki, Takashi Kitahara, Norio Ohmagari. Cross-sectional survey on education of clinical infectious diseases and antimicrobial resistance in pharmaceutical department in Japanese universities, IDWeek 2022, Washington, DC, USA, 202210

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

特になし

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)
令和4年度分担研究報告書

抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究

研究分担者 大毛 宏喜（広島大学病院・感染症科・教授）

研究協力者 桑原 正雄（広島県感染症・疾病管理センター長）、千酌 浩樹（鳥取大学大学院・教授）、佐和 章弘（広島国際大学薬学部・教授）、樫山 誠也（広島大学病院診療支援部臨床検査部門・副部門長）

研究要旨

ESBL 産生菌は西日本で分離頻度が高い傾向にあるものの、その原因は明らかになっていない。抗菌薬使用状況との関係を明らかにする目的で、2014 年から 2020 年の 7 年間に、広島県内 15 施設から収集した 8,713 株の ESBL 産生菌の遺伝子解析および経年的変化の傾向分析を行った。ESBL 産生菌の分離検体の比率は、血液由来検体で上昇傾向にあり、外来検体でその傾向が顕著であった。遺伝子型の解析では、大腸菌と肺炎桿菌の両社で CTX-M1 型の比率が上昇していたが、重症度との関連を明らかにすることはできなかった。また高齢者施設での ESBL 産生菌保菌には過去 6 ヶ月以内の抗菌薬使用がリスク因子となっており、ESBL 産生菌の拡がりにおいて抗菌薬使用が何らかの関与をしている可能性を示唆した。

A. 研究目的

本研究では広島県内の中核医療機関から収集した薬剤耐性菌の分子疫学解析と各医療機関の抗菌薬使用状況との関係を明らかにする事を当初の目的としてきた。しかし地域での抗菌薬使用状況の情報を収集することの困難さも明らかになり、加えて中核医療機関の薬剤耐性分子疫学解析結果が、果たして地域の抗菌薬使用状況を反映するものかどうかの評価も容易でない。

診療所での抗菌薬使用状況サーベイランスシステムが稼働したことを受け、今後は地域毎の抗菌薬使用に関する情報が増加してくることが期待できる。そこで本研究では、分子疫学解析

情報のより詳細な分析により、どのような抗菌薬使用状況と結び付けが可能かを明らかにすることを目的とした。加えて大毛班で収集した高齢者施設での薬剤耐性菌保菌調査のサブ解析結果を加えることで、新たな方向性を導き出すことを期待して研究を行った。

B. 研究方法

1) 薬剤耐性菌の分子疫学解析

2014 年から 2020 年の間に広島県内の 15 医療機関から収集した基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌（ESBL 産生菌）計 8,713 株を対象に、分子疫学解析と経年的変化の解析を行っ

た。

2) 高齢者施設における薬剤耐性菌保菌リスクの調査

広島県内の高齢者施設 6 施設で入所者を対象とした口腔内および便中の薬剤耐性菌保菌調査を行い、抗菌薬投与歴との関係を検討した。

(倫理面への配慮)

広島県内医療機関からの分離菌の分子疫学解析は、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分離菌の解析を行う。病院名も番号などで匿名化を図り、団体及び個人の不利益に十分配慮した。

また高齢者施設における入所者の保菌調査では広島大学を主施設とする倫理委員会の承認を得、各施設における倫理申請と承認を得て行った。個人情報の匿名化を図り、高齢者施設や個人への不利益のないよう配慮した。

C. 研究成果

1) ESBL 産生菌の分子疫学解析結果

昨年度の研究成果で報告したように、大腸菌が多くを占めている傾向は、検討を行った 7 年間で変化を認めなかった。また施設毎での評価を行っているが、県内の医療機関全てにおいて同様の傾向であった。

ただ分離部位毎に検出率を調査すると、経年的な変化が明らかになった。まず入院と外来に分けて検討した結果、尿検体からの検出率は経年的に大きな変化は認めず、入院で 50%前後、外来で 70%弱で推移していた。喀痰からの検出頻度は入院では 10%強で変化を認めなかったが、外来では経年的に低下傾向にあり、2020 年までに 10%弱まで低下していた。

この一方で分離頻度が上昇傾向にあったのが血液であった。入院では 2014 年に全体の 7%で

あったものが、2020 年までに徐々に上昇して 10%に達した。外来はよりその傾向が顕著で、2014 年の 8%から 2020 年には 16%と倍に上昇していた。

菌血症での分離頻度上昇の要因を遺伝子型の分析に求めた。最も多くを占める大腸菌では、8 割が CTX-M9 型で変化を認めなかったが、上昇傾向にあるものとして CTX-M1 型が挙げられた。一方 2014 年に CTX-M9 に次いで多かった TEM 型が徐々に低下傾向にあり、2020 年には CTX-M1 と同等まで低下していた。

次に肺炎桿菌の遺伝子型は、大腸菌と比較して多彩な事が特徴で、SHV 型、CTX-M1 型、TEM 型が多い。CTX-M1 型の頻度が上昇している他は、特段の経年的な傾向を認めなかった。

2) 高齢者施設における薬剤耐性菌保菌リスクの調査

高齢者施設での ESBL 産生菌保菌調査では、便中の保菌率は介護福祉施設 (n=110) で 60.9%、介護保健施設 (n=44) で 27.3%といずれも市中に比較して高率であった。保菌リスクの解析を行うと、過去 6 ヶ月間以内に抗菌薬を使用した群で有意 (p=0.003) に高率に保菌を認めた。

D. 考察

JANIS による国全体でのサーベイランスに加え、広島大学院内感染症プロジェクト研究センターのような、地域毎で薬剤耐性菌の分子疫学解析を行う仕組みの有用性をこれまで報告してきた。今回は 7 年間に収集した、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌 (ESBL 産生菌) 計 8,713 株解析結果をまとめることで、経年的な変化と傾向を明らかにすることを目的に解析を行った。

2010 年頃以降、全国的に徐々に増加してきた ESBL 産生菌だが、JANIS の調査結果によると西高東低とも言うべき地域的な分離頻度の差を認める。なぜ西日本で高頻度に分離されるのかは明らかになっていないが、抗菌薬の使用量との相関も示唆されている。ここ数年分離頻度が頭打ちになりつつあり、今後の変化を注視しているところである。

ESBL 産生菌が分離される検体の傾向は、従来尿検体由来が多かったところ、近年血液由来の分離が上昇傾向にあることが明らかになった。すなわち菌血症での ESBL 産生菌が上昇傾向にある。この結果から浮かび上がる疑問は、ESBL 産生菌感染症の重症度に変化があるのかという点である。

本研究では匿名化された菌株を各施設から収集しているため、臨床情報へのアクセスができない。このため ESBL 産生菌分離患者の重症度に経年的な変化を認めるか否かを明らかにすること出来ない。そこで遺伝子型の解析により、何らかの傾向を認めないか検討した。

その結果、大腸菌と肺炎桿菌のいずれにおいても CTX-M1 型の分離頻度上昇を認めた。ただし肺炎桿菌は大腸菌と異なり多彩な遺伝子型が分離されるため、特定の遺伝子型の分離頻度を評価するのは困難である。そのような点に注意しながら、今後遺伝子型の経年的変化が菌の病原性と関係するのか、また抗菌薬の使用状況が何らかの影響を及ぼしているのかを検討する余地があると考えている。

また高齢者施設での検討結果より、過去 6 ヶ月間以内に抗菌薬の使用歴がある入所者は、ESBL 産生菌の保菌リスクが有意に高くなることが明らかになった。従来市中での拡大が問題視されてきた菌種であるが、高齢者施設においては施設内伝播に加え、抗菌薬の使用歴が保菌に影響を及ぼしている可能性がある。その他に経管栄養も有意なリスク因子となっていることか

ら、肺炎→胃瘻→薬剤耐性菌伝播リスク上昇という一連の流れの中で、呼吸器感染症に対する抗菌薬使用がどの程度関与しているのかを明らかにする必要があると考える。

E. 結論

地域における詳細な薬剤耐性菌サーベイランスは、遺伝子型の解析や分離部位の詳細な解析が可能な点で有益と考える。抗菌薬使用状況との関連を今後如何に明らかにしていくかが課題であるが、高齢者施設においてその端緒を明らかにする事が出来た。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

別紙

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

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)
令和4年度分担研究報告書

地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究

研究分担者 倉井 華子（静岡県立静岡がんセンター 感染症科・部長）

研究要旨

AMR 対策では病院、医師会、薬剤師会、行政、衛生研究所など他部門が連携し情報交換、分析、行動が求められる。地域により既存の体制や問題となる耐性菌の種類も異なることから、地域に応じた対策を策定することが重要である。COVID-19 対策も重なり、地域ネットワークのあり方も変遷してきている。モデル構築にあたり、自地域の 2022 年度までの AMR ネットワークの活動と効果を評価した。

A. 研究目的

- ①静岡県では 2018 年度より AMR 部会を設置し、情報収集、分析、発信を行っている。活動効果を行うこと
- ②ネットワーク活動と成果が得られている地域を調査。

B. 研究方法

- ①抗菌薬使用量の推移は健康保険協会のレセプトデータを用いて評価。
- ②県内の感受性率の推移は県内の微生物検査室をもつ医療機関からの還元データを用いて評価。

C. 研究成果

1) AMR 対策ネットワークの概要

2018 年に静岡県感染症発生動向調査委員会の下に AMR 対策部会が設置。感染症を専門とする医師、静岡県医師会、静岡県環境衛生科学研究所、静岡県薬剤師会、静岡県病院薬剤師会がメンバ

ー。

微生物感受性サーベイランスと分析。アンチバイオグラムをもとに作成された診療所向け抗菌薬適正使用の手引きを作成。各診療所に自施設の抗菌薬使用量の推移などフィードバックを行った。

2) 抗菌薬使用量の変化

抗菌薬全体は DDDs(defined daily dose)で 52%減、DOT(days of therapy)で 51%減。経口第三世代セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬の使用量も 2013 年と比較し 2020 年ではそれぞれ、DDDs 量で 15.2 から 4.8 (68%減)、25.95 から 12.3(52%減)、15.7 から 5.5(65%減)と 50%減の目標を達成。ペニシリン系抗菌薬は 34%の減少にとどまっており、抗菌薬選択自体が変化している。

3) 感受性率の変化

セフトキシムの感受性率は 2018 年に 78.8%から 2020 年に 81.4%となり、JANIS データより 10%高い結果となった。レボフロキサシンの感受性率は 2018 年の 64.8%から 2021 年に 65.7%に上昇し、JANIS データより 7%高い結果であった

4) 他自治体の取り組み

石巻地域も石巻赤十字病院が医師会を巻き込み、地域の抗菌薬使用量を 28.7%減少させている。

D. 考察と今後

静岡では地域ネットワークにより、抗菌薬使用量および耐性菌現象という結果を得ることができた。地域の感染症の傾向や既存ネットワークの構成や背景を考慮し、地域に適した AMR 対策のモデルを確立することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

倉井華子. 地域を巻き込む抗菌薬適正使用活動のポイント. 日本環境感染学会誌 2023. (accept 済み)

3. そのほか刊行物

外来での抗菌薬適正使用手引き（成人編第

3 版. -静岡県内耐性率を参考に-

静岡県公式ホームページ. 薬剤耐性 (AMR) 対策について

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