

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）
「国内外の薬剤耐性菌による集団発生対策及び適正使用等の対策・評価に資する研究」
研究報告書

国内外の薬剤耐性菌による集団発生対策及び適正使用等の対策・評価に資する研究
－ 多剤耐性緑膿菌の届出体制の評価、AMR事例のリスク評価と対応策の検討、
及びアジア太平洋のAMRアウトブレイク対策の改善 －

研究代表者	都築 慎也	国際医療研究センター国際感染症センター
研究分担者	浅井 雄介	国際医療研究センター国際感染症センター
研究協力者	手嶋 文香	バルセロナ大学博士課程

研究要旨

様々な微生物の薬剤耐性（AMR）は、今なお世界的な公衆衛生上の大きな課題である。日本では AMR 対策の成果として抗菌薬の消費量（AMU）、なかんずく経口抗菌薬における AMU が大幅に低下したことが明らかになった（Kusama et al. IJID 2021, Ono et al. IJID 2022）。しかし抗菌薬や手指消毒薬使用量の適正性、とりわけ静注抗菌薬の適正性を測る指標については明確なものがない現状がある。さらに発生動向に注視を必要とする微生物も複数存在するが、その集団発生をいち早く捉えて報告するための基準にも確固として定義されたものはない。本研究ではこうした現状を踏まえ、以下の事項を明らかにすることを目標とする。

1. 静注抗菌薬の適正使用・手指衛生に関する指標の検討

経口抗菌薬に比して静注抗菌薬が適切な処方であったかを評価することは難しい。本研究でその適正性を投与期間と投与内容の両面から評価し、施設の規模・性質ごとに適切と考えられる使用法の指標を検討する。

また手指衛生は有効な AMR 対策の一つとされているが、これを評価する基準が乏しいため併せて検討する。

2. AMU 減少に対する安全性の検討

医師が抗菌薬の適正使用を躊躇う要因の一つとして、患者の予後を悪化させるのではないかと懸念がある（Morioka et al. JIC 2021）。そのため狭域スペクトラムの抗菌薬を短期間使用したとしても、根拠に基づいた治療であれば患者予後が広域抗菌薬の長期投与に劣らないことを示す必要がある。

A. 研究目的

様々な微生物の薬剤耐性（AMR）は、今なお世界的な公衆衛生上の大きな課題である。日本では AMR 対策の成果として抗菌薬の消費量（AMU）、なかんずく経口抗菌薬における AMU が大幅に低下したことが明らかになった（Kusama et al. IJID 2021, Ono et al. IJID 2022）。しかし抗菌薬や手指消毒薬使用量の適正性、とりわけ静注抗菌薬の適正性を測る指標については明確なもの

がない現状がある。さらに発生動向に注視を必要とする微生物も複数存在するが、その集団発生をいち早く捉えて報告するための基準にも確固として定義されたものはない。本研究ではこうした現状を踏まえ、以下の事項を明らかにすることを目標とする。

- (1) 静注抗菌薬の適正使用・手指衛生に関する指標の検討
- (2) AMU 減少に対する安全性の検討

1. 静注抗菌薬の適正使用・手指衛生に関する指標の検討

1-B 研究方法

レセプトデータを用いて主要な感染症（菌血症など）による入院患者にどのような抗菌薬がどの程度の期間使われているか、また施設ごとの手指消毒薬消費量を把握する。入院患者の病名・細菌感受性検査結果から、静注抗菌薬使用の適正性を評価する。

本研究ではレセプトデータに細菌感受性検査の結果が付帯している、または結合させる必要があるため、初年度は条件を満たすデータを模索した。国立病院機構情報集積基盤(NCDA)のデータを用いて検討することとしデータの利用申請を行った。

手指衛生に関する指標の検討としてまず手指消毒薬の使用量に着目することとし、感染対策連携共通プラットフォーム(J-SIPHE)のデータを用いて集計することとした。

また、厚生労働省の管理するレセプトデータであるNDBを用いて、AMUに地域差があるのか、あるとしたらどのようなものかを検討した。さらに負の二項回帰分析を用いて、都道府県ごとのAMUと関連のある因子を同定した。

1-C 研究結果

NCDAの利用申請を行い、承認された。次年度以降同データを用いた解析を進めていく。

NDBを用いた調査では日本のAMUに西高東低の地域差が見られることに着目し、また上気道炎の診断数と正の相関があることを示し原著論文として報告した(図1、Kitano et al. *Infect Dis Ther.* 2023)。

1-D 考察

上気道炎の診断数とAMUに正の相関が見られるのは、医療機関の受診患者数とAMUに関連があることを示唆すると考えられた。入院診療のみにおいて受診患者数と適正使用にどのような関係が見られるかは未知数であり、今後も検討を要すると考えられる。

1-E 結論

抗菌薬の消費量には地域差があるため、適正使用の指標にも地域性を考慮することでより信頼性の高いものになることが期待される。

2. AMU減少に対する安全性の検討

2-B 研究方法

AMU減少に対する安全性を検討するために、上記NCDAのデータを用いることとし、データの利用申請を行った。

また、住民台帳・予防接種台帳・レセプトデータを結合したデータベース(VENUS study)から東京都の一部地域のコホートにアクセスし、インフルエンザワクチンの接種がAMUにどのような影響をもたらすかを、傾向スコアマッチング・ポアソン回帰を用いて検討した。

2-C 研究結果

NCDAの利用申請を行い、承認された。次年度以降同データを用いた解析を進めていく。

また、インフルエンザワクチンを接種した群では、傾向スコアマッチングを用いて基礎疾患や医療機関の利用頻度などの背景因子を調節したのちにも、未接種の群よりAMUが少ないことが明らかになった(表1、

Tsuzuki et al. *J Antimicrob Chemother*. 2023.)

2-D 考察

本研究ではインフルエンザ接種群で死亡率・入院率が低いことも併せて示されたが、これはインフルエンザワクチンによる効果と考えられる。一方でインフルエンザワクチンは軽微な副反応を除いては患者アウトカムに悪影響を与えることはほぼないと考えられるため、「患者アウトカムを少なくとも悪化させない介入」と見做すことができる。

背景因子を調整した上でなおインフルエンザワクチン接種群で AMU が少ないということは、「患者アウトカムを悪化させない介入によって、AMU を減少させる」可能性が示唆されたことになる。

本研究の第一義として想定していた「狭域抗菌薬を使用することの安全性」を直接示すものではないが、間接的に AMU を減少させる介入として、ワクチン接種を念頭に置くことは意義があると考えられた。

2-E 結論

インフルエンザワクチンの接種は AMU を安全に減少させる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tsuzuki S*, Murata F, Maeda M, Asai Y, Koizumi R, Ohmagari N, Fukuda H. Association between seasonal influenza vaccination and antimicrobial use in Japan from the 2015–16 to 2020–21 seasons: from the VENUS study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, dkad340, <https://doi.org/10.1093/jac/dkad340>

2. Kitano T, Tsuzuki S*, Koizumi R, Aoyagi K, Asai Y, Kusama Y, Ohmagari N. Factors Associated with Geographical Variability of Antimicrobial Use in Japan. *Infectious Diseases and Therapy*.

学会発表

1. 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

該当なし

図 1. 負の二項回帰分析による AMU と県ごとの因子の関連性

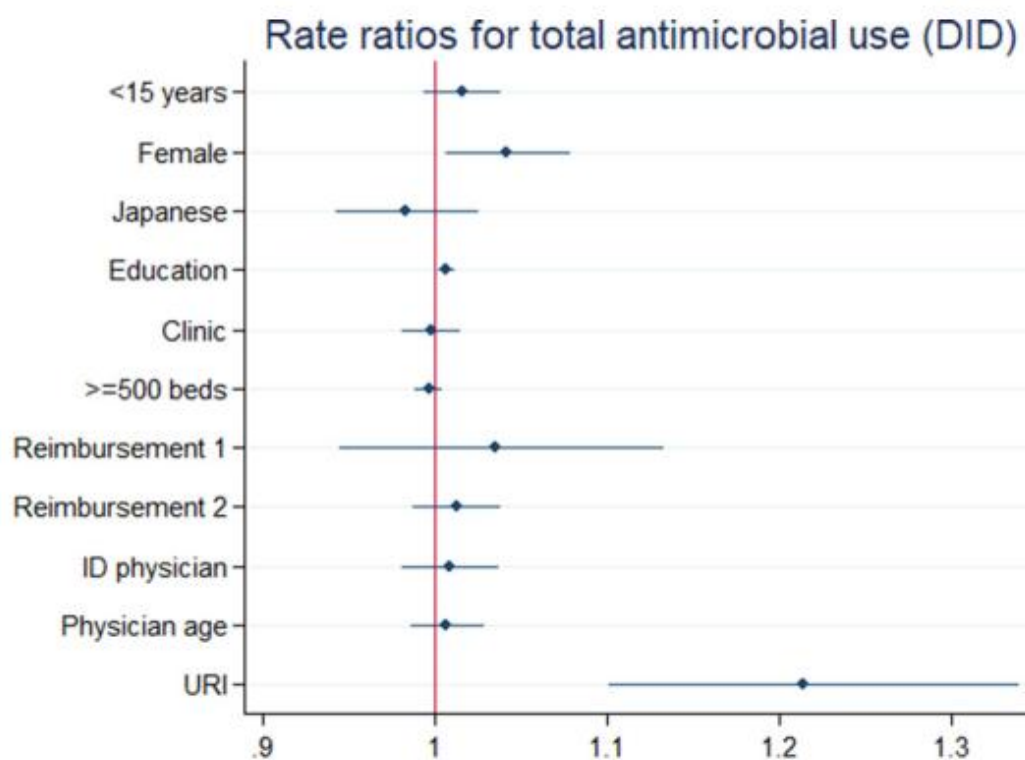


表 1. 傾向スコアマッチング後のインフルエンザワクチン接種群・非接種群の比較

Table 2. Demographic characteristics of the matched cohort

Data from 2015/16 season to 2020/21 season	Unvaccinated	Vaccinated	P value ^a	SMD
Number of patients	101 734	101 734		
Year of vaccination, n (%)			NA	
2015	18 909 (18.6)	20 397 (20.0)		
2016	18 308 (18.0)	20 773 (20.4)		
2017	20 016 (19.7)	20 666 (20.3)		
2018	18 197 (17.9)	18 353 (18.0)		
2019	14 815 (14.6)	14 938 (14.7)		
2020	11 489 (11.3)	6 607 (6.5)		
Age (years), median (IQR)	82.0 (77.0–87.0)	82.0 (77.0–87.0)	<0.001	0.042
Male, n (%)	38 837 (38.2)	36 951 (36.3)	<0.001	0.038
CCI, median (IQR)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.256	0.005
Frequency of consultation in baseline period, median (IQR)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.002	0.020
Frequency of consultation in follow-up period, median (IQR)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	<0.001	0.016
Frequency of prescription in baseline period, median (IQR)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	<0.001	0.035
Frequency of prescription in follow-up period, median (IQR)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.831	0.003
Medical cost in JPY in baseline period, median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0.002	0.001
Medical cost in JPY in follow-up period, median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	<0.001	0.008
Admission in baseline period, n (%)	1048 (1.0)	739 (0.7)	<0.001	0.033
Admission in follow-up period, n (%)	290 (0.3)	191 (0.2)	<0.001	0.020
Death in follow-up period, n (%)	16 (0.0)	17 (0.0)	1.000	0.001

JPY, Japanese Yen; NA, not available.

^aResults of chi-squared test for categorical variables and Mann–Whitney U-test for continuous variables.