

令和5年度厚生労働行政推進調査事業補助金  
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「DPC制度の適切な運用及びDPCデータの活用に資する研究」  
分担研究報告書

小児領域における抗菌薬利用に関する指標検討および投与状況の現状について

研究代表者	伏見 清秀	東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者	新城 大輔	東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 准教授
研究協力者	米田 康太	東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 研究員
研究協力者	三村 亘	東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 非常勤講師

研究要旨:

○研究目的

成人領域においては抗菌薬利用指標として prescribed daily dose (PDD)等の指標が開発されているが小児領域における疫学情報は不足している。本研究では、①小児領域における抗菌薬利用に関する指標検討、および、②新生児のうち高度な集中治療を要する極早産・極低出生体重児(出生時在胎週数 32 週未満かつ出生体重 1500g 未満の児)を対象として、抗微生物薬の投与実態・地理的分布を明らかにすることを目的とする。

○研究方法

DPC データベースから以下の分析を行った。①の小児抗菌薬指標について、月齢1カ月～15歳の入院児(2018年4月1日～2019年3月31日に退院)を特定し、当該患者の抗菌薬情報を抽出した。PDD (mg/day and mg/kg/day)を算出し、指定8抗菌薬におけるPDDベースの指標を算出した。②の極早産・極低出生体重児(2010年4月1日～2021年3月31日に退院)について、新生児期の抗微生物薬の入院注射薬処方情報を抽出した。ATC分類に基づく高利用頻度薬剤を特定し、都道府県レベルでの空間分析(空間効果、特に空間的自己相関の評価)を行った。

○研究結果

小児抗菌薬指標について、指定条件に該当した453001名の児(564326症例)のうち、86389名(19.1%)に経口抗菌薬が処方され、アモキシリン、マクロライド、第三代セフェムが最も処方されていた。各抗生物質のPDD (mg/日) は、成人用量に達する7～12歳まで年齢とともに増加し、PDD (mg/kg/日)は、体重の増加により13～15歳まで年齢とともに減少した。1,000患者日あたりのPDDと1,000患者日あたりのDOTの関係は、抗生物質によって異なった。

極早産・極低出生体重児において、アンピシリン、アミカシン、ゲンタマイシン、セフトキシム、フルコナゾールの順に新生児期の曝露が多かった。アミカシンとフルコナゾールへの曝露については、Moran's *I* 統計量から空間的自己相関が示された。前者は九州地方南部にホットスポットを、後者は北海道から東北地方北部にかけてコールドスポットを形成していた。

○結論

DOTベースの指標に加えてPDDベースの指標も小児における抗生物質使用のベンチマークとして有益である可能性が示唆され、また、極早産・極低出生体重児における抗微生物薬投与の地理的分布から、国内の新生児医療における空間効果と、アウトカムとの関連の分析の必要性が示唆された。

## A. 背景

本邦において、小児領域の抗菌薬に関する分析は十分ではないといわれている。例えば、成人領域においてはAntimicrobial use density (AUD), Days of therapy (DOT) 等の抗菌薬適正使用指標が開発・運用されており、多剤耐性菌対策へ活用がなされているが、小児領域における適用可能性は十分に検討されていない。

更に、極早産・極低出生体重児(出生時在胎週数32週未満かつ出生体重1500g未満)などの高度な集中治療を要する新生児において、投与した抗微生物薬の詳細情報は明らかでない。これらの児に対する抗微生物薬の投与は、腸内微生物叢の変化、急性腎障害、不可逆的難聴などの副作用を引き起こす可能性が指摘されており、その評価は重要であるが、新生児における薬物の安全性と有効性に関するデータは限られている。米国では当該領域において最も頻繁に利用される薬剤トップ50のうち30はオフラベルとなっている現状がある。日本は早産児の死亡率が最も低い国の一つであるにもかかわらず、日本の新生児医療の詳細は十分に報告されていない。新生児期の抗菌薬選択は標準化されておらず、国内でも投与状況のばらつき、施設または地理的分布の不均一性が存在する可能性がある。

本研究では、本邦の大規模医療データベースを用いて、①小児領域における抗菌薬利用に関する指標検討、および、②新生児のうち極早産・極低出生体重児を対象とした抗微生物薬の投与実態を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

研究デザインおよびデータソース

DPC (Diagnosis Procedure Combinatio

n) データベースを用いたretrospective observational studyである。DPCは、本邦における急性期医療に導入されている診断(病名)と診療内容から患者のグルーピングを行い、更に医療費の包括支払い制度とリンクする仕組みであり、本研究ではDPC研究班が収集するDPCデータベースを用いた。当該研究班では、1000を超える参加施設から継続的にDPCデータを収集し研究管理している。DPCデータベースは、年齢、性別、病名(主傷病名、医療資源病名、入院時併存症、入院後続発症)、退院時転帰、退院先等の入退院情報に加え、当該入院期間中に提供されたレセプト請求可能な提供診療情報(手術、処置、投薬、リハビリ等)が含まれている。病名は国際標準であるICD-10に基づき収集されている。なお、本研究の実施について、東京医科歯科大学の倫理委員会にて研究承認を得ている。

対象患者および統計手法

小児抗菌薬指標について、月齢1カ月～15歳の入院児(2018年4月1日～2019年3月31日に退院)を特定し、当該患者の抗菌薬情報を抽出した。PDD (mg/day and mg/kg/day)を算出し、指定8抗菌薬におけるPDDベースの指標を算出した。月齢1カ月未満の児は入院期間中の体重変動が大きいことを考慮し除外した。利用頻度が高い8薬剤(Amoxicillin, Amoxicillin-clavulanic acid, Cefalexin, Cefaclor, Cefditoren, Clarithromycin, Tosufloxacin, Sulfamethoxazole and trimethoprim)を対象として、年齢カテゴリ別に抗菌薬指標を算出するなど、記述統計ベースで集計情報を得た。

極早産・極低出生体重児(2010年4月1日～2021年3月31日に退院)に対して新生児期の入院注射薬処方から抗微生物薬の情報を抽出した。これらの児のうち入院から1週間以内

に退院した児を除外したコホートを対象にA TC分類に基づく高利用頻度薬剤を特定し、記述統計のほか、Moran's *I* 統計量による空間分析を用いて都道府県レベルでの空間的自己相関の評価を行った。さらに、抗菌薬初回投与時の各抗菌薬の出生時在胎週数・出生体重毎の選択率を地方レベルで集計し、傾向を分析した。都道府県は施設所在地に基づく情報を利用した。

これらの解析にあたり、データ処理にはMicrosoft SQL Serverを、統計解析にはR statistics version 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いた。p値<0.05(両側)を統計的に有意とみなした。

### C. 研究結果

小児抗菌薬指標について、指定条件に該当した453001名の児(564326症例)のうち、86389名(19.1%)に経口抗菌薬が処方され、アモキシリン、マクロライド、第三世代セフェムが最も処方されていた。各抗生物質のPDD(mg/日)は、成人用量に達する7~12歳まで年齢とともに増加し、PDD(mg/kg/日)は、体重の増加により13~15歳まで年齢とともに減少した(表1)。表1ではAmoxicillin-clavulanic acidのみを掲載するが、他の薬も同様であった。

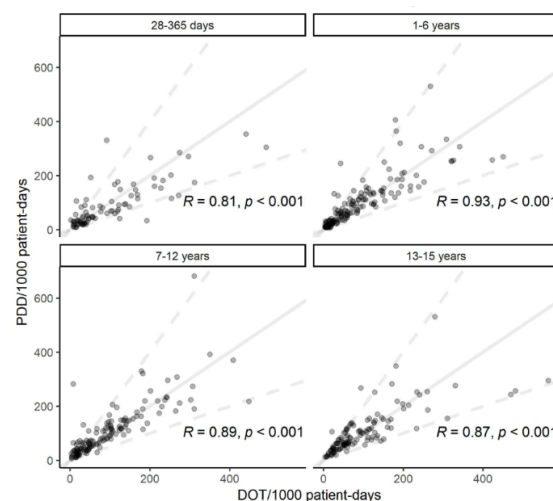
表1 Amoxicillin-clavulanic acid

	<1歳	1-<6歳	6-<12歳	12-<15歳
PDD mg/day	600	1,188	1,500	1,500
PDD mg/kg/day	84.1	83.3	75.6	24.2

1,000 患者日あたりのPDDと1,000患者日あ

たりのDOTの関係は、抗生物質によって異なった。例えば、トスフロキサシンでは2つのPDD指標はほぼ同様であったが、ST合剤では2つのPDD指標は類似しているものの分布によりばらつきがみられた(図1)。

図1 2つのPDD指標の分布(ST合剤)



極早産・極低出生体重児のコホートについて、対象患者数は43,536名であり、うち男児52%(22,692名)、平均在院日数83日だった。これらの児のうち入院から1週間以内に退院した児を除外したコホート(41,423名)を対象に新生児期の抗微生物薬使用状況を集計したところ、アンピシリン、アミカシン、ゲンタマイシン、セフトキシム、フルコナゾールの順に利用が多く、アミカシンとフルコナゾールの処方について都道府県レベルでの空間的自己相関が示された(表2)。

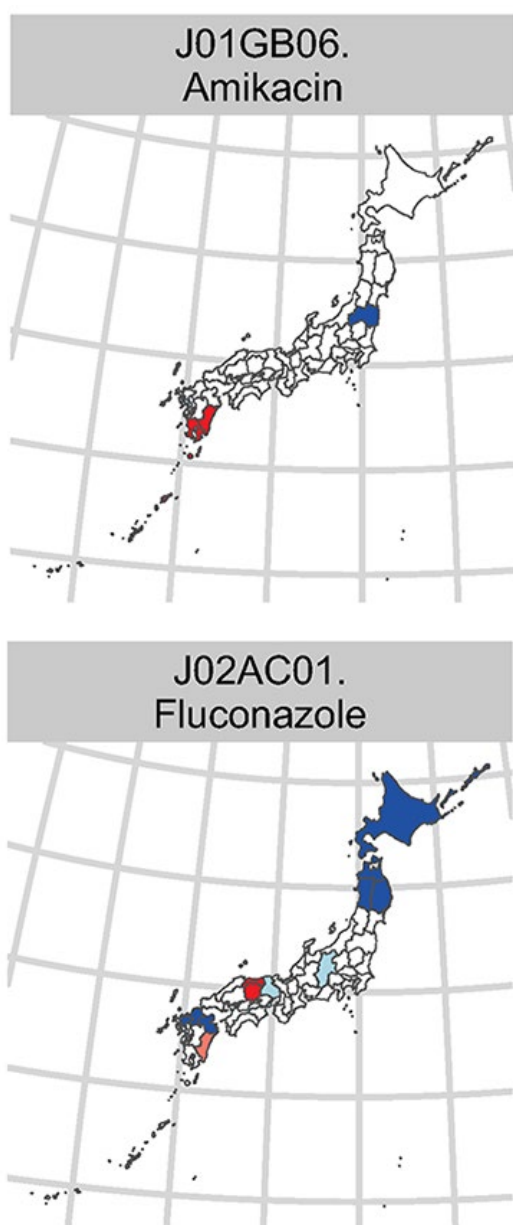
表2

	Exposure*	Moran's <i>I</i>	p
アンピシリン	598.74	0.12	0.11
アミカシン	240.72	0.18	0.022*
ゲンタマイシン	196.54	0.10	0.2
セフトキシム	162.86	0.05	0.4
フルコナゾール	140.20	0.18	0.027*

\* per 1,000 Infants

アミカシンについては九州地方南部にホットスポット、フルコナゾールについては北海道から東北地方北部にかけてコールドスポットが確認され、都道府県レベルでの空間的自己相関が可視化された(図2)。

図2



さらに、抗微生物薬の空間的自己相関の背景として、在胎週数や出生体重に基づく抗菌

薬選択に地方毎の特色ないし差異が存在するという地理的不均一性を示した。

#### D. 考察

本研究により、小児領域における抗菌薬利用指標の利用可能性が示された。特に、年齢カテゴリ別のPDD指標が従来のDDDベースの抗菌薬指標とは異なる特徴を持つ指標として開発されたことは、本研究を特徴づけていると考える。また、極早産・極低出生体重児における抗微生物薬利用実態の空間効果が示された。ATC分類を用いて諸外国とも比較可能な情報として示されているため、今後、短期～中長期アウトカムとの関連の分析等が魅力的であり、必要とされるであろう。

次に、本研究の限界について述べる。はじめに、DPCデータベースは特定領域に特化したデータベースではなくAdministrative Databaseの二次利用として研究利用しているデータベースであるため、必ずしも必要なデータが網羅されているとは限らない。また、データベースの特性として、レセプト請求との兼ね合いから、実際の使用量とレセプト上の使用量の間には乖離がある可能性がある。そのため、特に体重が小さい乳幼児にあたる年齢カテゴリにおいては、臨床現場における使用状況との一定の乖離があることが考えられ、PDD指標に一定の影響を与えている可能性は否定できない。

また、DPCデータベースの特徴として、病名発症時期が不明あるほか、検査結果データなどの臨床情報は含まれていない。また、レセプトに紐づかない診療行為情報は捕捉することが困難である。また、本邦のすべての周産期病院がDPC研究班に参加していることは確認できていないため、selection biasがある可能性がある。



## E. 結論

DOTベースの指標に加えてPDDベースの指標も小児における抗生物質使用のベンチマークとして有益である可能性が示唆された。体重の影響を受ける側面もあるが、その特徴を理解したうえでこれらの指標を活用することが可能であると考えられた。また、日本の極早産・極低出生体重児における抗微生物薬投与状況とその地理的分布が明らかとなり、国内の新生児医療における空間効果が示されたとともに、今後、アウトカムとの関連を分析する等の必要性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

- Mimura, W., Shinjo, D., Shoji, K., & Fushimi, K. (2023). Prescribed daily-dose-based metrics of oral antibiotic use for hospitalized children in Japan.

Antimicrobial stewardship & healthcare epidemiology: ASHE, 3(1), e24.

<https://doi.org/10.1017/ash.2023.2>

- Yoneda, K., Shinjo, D., Takahashi, N., & Fushimi, K. (2024). Geographical distribution of antimicrobial exposure among very preterm and very low birth weight infants: A nationwide database study in Japan. PLoS one, 19(1), e0295528.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295528>

## 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

