

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5年度 総括研究報告書

診療所及び高齢者施設を対象とする効率的・効果的な薬剤耐性菌制御手法の確立のための研究

研究代表者 大毛 宏喜 広島大学病院 感染症科 教授

研究要旨

診療所と高齢者施設における薬剤耐性菌対策立案のために、基礎研究者と臨床の多職種連携による、データに基づいた根拠のある効率的な薬剤耐性対策提言を目的に研究を行った。複数の大規模データベース解析により、経口キノロン系薬と第3世代セファロスポリン系薬の使用が、分離菌の薬剤耐性に関与しているエビデンスを初めて明らかにする事が出来た。また今後の具体的な抗菌薬適正使用推進における課題の抽出を行った。高齢者施設における薬剤耐性菌対策ガイドの発行に向けて、目的・対象・執筆項目・基本方針などを整理し執筆を開始した。経口抗菌薬の適正使用に向けたエビデンスの創出が得られたことから、今後具体的な施策の提言のための問題解決が求められる。また多様な形態の高齢者施設で共通して活用できる感染対策ガイドでは、医療材料のリユースなど、限られた財源での現実的な内容と出来るかが課題と考える。

研究分担者

菅井 基行 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター センター長
八木 哲也 国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院 医学系研究科 教授
矢原 耕史 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 第二室 室長
飯沼 由嗣 金沢医科大学 医学部 臨床感染症学 教授
村木 優一 京都薬科大学 薬学部 臨床薬剤疫学分野 教授
清祐 麻紀子 九州大学病院 検査部 副臨床検査技師長
森 美菜子 広島大学病院 看護師長

A. 研究目的

診療所と高齢者施設において、限られた医療資源の中で効率の良い薬剤耐性菌対策を立案するには、耐性菌の拡がり、菌株の分子疫学解析、抗菌薬使用状況分析といった、基礎情報が欠かせない。本研究は基礎研究者と臨床の多職種連携による、データに基づいた根拠のある効率的な薬剤耐性対策提言を目的としている。

2018年度までの八木班による厚労科研「地域連携に基づいた医療機関における多剤耐性菌の感染制御に関する研究」では、感染防止対策加算を算定していない小規模医療機関や高齢者施設での耐性菌の拡がりには十分に把握できておらず、しかも感染対策における人材教育やコストなどの課題が明らかになった。また抗菌薬適正使用においては、抗菌薬使用状況データの活用が課題となった。

引き継いで2019年度より実施した大毛班の「細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究」では、高齢者施設10施設における薬剤耐性菌の疫学とともに、耐性菌保菌者は予後に悪影響のあることを明らかにした。また二次医療圏における抗菌薬のデータベース解析により、詳細な地域の抗菌薬使用状況把握と適正化のためのスコア化を提言するとともに、臨床検査技師の立場からの抗菌薬適正使用に資する検査の適正化チェックリストを作成した。

以上の研究を受けて、本研究班では薬剤耐性菌の保菌調査を診療所・在宅診療に広げる一方で、全国の診療所が民間検査会社に外注している細菌検査のデータ分析を通じて診療所で検出される細菌の内訳と主要菌の薬剤感受性の情整理を行っている。また保険請求情報など様々なデータベースを分析し、診療所における抗菌薬適正使用の標準化を目指してきた。さらに高齢者施設における抗菌薬適正使用と感染対策に関するガイド作成などを通じて、診療所

と高齢者施設での薬剤耐性菌対策に関する政策提言を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1) 診療所における抗菌薬使用の薬剤耐性に与える影響の検討

2018年の日本全国・都道府県別の抗菌薬使用量を匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベースを用いて分析を行った。入院・外来および病床数別の分析を行った。また検査センターのデータベースを用い、血液培養分離菌の薬剤感受性データを分析した。

2) 外来診療における抗菌薬使用上の課題検索
検査センターにおける喀痰および尿検体の薬剤感受性データに基づいたアンチバイオグラム作成上の課題を検討した。

また感染対策向上加算での連携医療機関を対象としたアンケート調査を行い、抗菌薬使用適正化のための問題点を分析した。

耳鼻咽喉科において急性上気道炎と診断された小児患者の診療実態調査から、外来抗菌薬処方上の問題点を抽出した。

高齢者施設や診療所では微生物検査を外部委託しており、検査も積極的に行われていない傾向にある。そこで複数施設の聞き取り調査を通じて適切で現実的な検査の方向性を模索した。

3) 高齢者施設における薬剤耐性菌対策ガイド作成

多職種で構成された研究班の特性を活かし、それぞれの視点で高齢者施設における薬剤耐性菌対策のガイド作成を行った。ガイドの基本方針として、医師・看護師以外の職種、すなわち基本的知識に幅のある対象者にとって使用可能ものであること、様々な施設形態に応じたものであること、財源が限られた中で全ての医療材料をディスポーザブルにできないこと、と

いった制約を念頭に置いた。コンテンツ，記述方法（図の活用），ボリューム，医療への橋渡し，過去の成果物（「高齢者介護施設における感染対策マニュアル改訂版（2019年）」，「介護現場における感染対策の手引き第2版（2021年）」等）との整合性を図った。

（倫理面への配慮）

本研究で用いるデータベースは，全て匿名化されており，また全体での抗菌薬使用状況や薬剤感受性の分析を目的にしている為，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もののみを取り扱う。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。

C. 研究成果

1) 診療所における抗菌薬使用の薬剤耐性に与える影響の検討

経口のキノロン系薬と第3世代セファロスポリン系薬の使用量は病院と比較して診療所では3倍以上使用されていた。加えて，大腸菌菌血症例での分離大腸菌薬剤感受性検査の結果，経口のキノロン系薬と第3世代セファロスポリン系薬の両者に体制の割合は，病院の13.1%に対して診療所では18.7%と有意に高率であった（ $p<10^{-8}$ ， χ^2 検定）。

2) 外来診療における抗菌薬使用上の課題検索

診療所や高齢者施設が微生物検査を外部委託する検査センターのデータに基づいてアンチバイオグラムを作成する場合，菌株数の少なさが大きな課題であった。信頼性のあるアンチバイオグラム作成にはある程度の菌株数が欠かせない。また検査を行う抗菌薬の組み合わせの標準化が必要と考えられた。

抗菌薬適正使用に関するアンケート調査では，ウイルス性疾患であっても細菌感染の関与が否定できないとの理由で抗菌薬が使用され

る傾向にあることが示された。この問題は，以前から指摘されていたものの，依然として今後の適正使用に向けた課題と考えられる。

また耳鼻咽喉科で急性上気道炎と診断された患者の微生物検査および抗菌薬処方調査では，レセプト病名の問題が浮き彫りにされた。病名として急性上気道炎のみであったのは6.5%のみで，その他は複数の病名が付けられていた。また微生物検査実施率は低率であった。

3) 高齢者施設における薬剤耐性菌対策ガイド作成

コアメンバーでの打ち合わせや，関連するエキスパート，厚生労働省の意見を集約し，以下の基本方針とした。

- ・ 様々な形態の高齢者施設に対応した内容とする
- ・ すぐに手にとって活用可能な実践的なものとし，ボリュームを抑える
- ・ 高齢者施設の職員でもわかるような平易な内容で，図を多用する
- ・ 対象微生物は薬剤耐性菌に限定する（SARS-CoV-2等は含まない）
- ・ 「介護現場における感染対策の手引き 第2版（2021年）」，「高齢者介護施設における感染対策マニュアル改訂版（2019年）」の内容と重複する部分も含め，整合性を図る
- ・ 医療への橋渡しにも言及する

以上の方針に沿ってコンテンツと執筆担当者を決め，基本レイアウトを作成した。見開きページに図表を活用した一目でわかるポイントを列挙し，次ページに解説文を箇条書きで記載した上で引用文献，参考文献を記載する形式とした。

D. 考察

本研究班の目的の 1 つである外来での経口抗菌薬適正使用は、これまで長年に渡って重視されながら推進が困難な面があった。その理由は処方医側と患者側の両者にある。診療所の医師にとっては、細菌感染かウイルス感染かが明らかでない初診の段階で、速やかな治療に繋げる必要があり、細菌感染が否定できない以上処方に踏み切らざるを得ない。

しかも診療所も高齢者施設も微生物検査は外部委託が殆どのため、グラム染色での細菌感染の有無診断が困難である。この結果、検査に頼らず広域抗菌薬を選択しがちで、キノロン系薬や第三世代セファロスポリン系薬が頻用されてきた。

また患者側は「とりあえず抗生物質が欲しい」という考えが根強いのが現状で、忙しい外来診療の中で医師や薬剤師が患者教育を行う余裕に乏しい。引き続き従来から行われている市民への啓発活動に期待したい。

以上より、外来での経口抗菌薬使用の適正化は、まず処方医側へのアプローチが必要になる。第一に本研究班で臨床検査技師の分担研究者が推進している検査の適正化である。微生物検査は迅速化が進み、近い将来短時間での原因微生物診断が可能になる。一方で遺伝子を用いた迅速診断は多くの情報がフィードバックされるため、適切な解釈が必要になるとともに、検体採取の適正化が求められるようになる。診断技術の進歩に並行して、臨床現場にわかりやすい検査結果の提示方法を確立すれば、診療所や高齢者施設での経口抗菌薬選択の適正化が進むと期待する。

加えて非細菌感染症が含まれる患者群に対して広く経口抗菌薬を処方することの弊害が明らかになっていない点も課題である。今回本研究班では、入院と外来の経口抗菌薬使用量と、菌血症由来大腸菌の薬剤感受性を比較した結

果、経口抗菌薬の使用が薬剤感受性に影響を及ぼす可能性を示唆する結果を得た。今後このような分析を重ねることで、経口抗菌薬処方の有する問題を明らかにすることができれば、根拠のある政策提言につながると考えている。

本研究班のもう一つの目的である、高齢者施設における感染対策ガイドの作成では、基本方針の検討を重ねてきた。既存の「介護現場における感染対策の手引き 第 2 版」との整合性や差別化は重要であり、今後執筆を行う上で留意する必要がある。

ガイドの使用対象は感染対策や微生物の医学的知識の教育を十分に受けていない可能性のある職種が含まれる。平易で且つ必要十分な内容を含む必要がある他、COVID-19 で問題となった、指揮系統などの組織作りを重視した内容とする。加えて財源不足からリユースがしばしば行われる高齢者介護の現場で、医療材料の適正使用を説くには、現実的な提案が不可欠となる。この点では理論のみで実現困難な内容とならないよう注意が必要と考えている。

E. 結論

診療所と高齢者施設における抗菌薬適正使用をはじめとする薬剤耐性菌対策は、多職種で構成された本研究班の特徴を活かし、多面的なアプローチにより説得力のある根拠の発出と、高齢者施設で広く活用され感染対策ガイドの発行を行っていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hosaka Y, Muraki Y, Kajihara T, Kawakami S, Hirabayashi A, Shimojima M, Ohge H, Sugai M, Yahara K. Antimicrobial use and combination of resistance phenotypes in bacteraemic *Escherichia coli* in primary care: a study based on

- Japanese national data in 2018. J Antimicrob Chemother. 2024 Feb 1;79(2):312-319.
- 2) Ito S, Muraki Y, Inose R, Mizuno K, Goto R, Kiyosuke M, Iinuma Y, Yagi T, Ohge H. Characteristics of pediatric patients claimed with acute upper respiratory infection during otorhinolaryngology consultations: A descriptive study of a large Japanese medical claims database. J Infect Chemother. 2024 Jan 23:S1341-321X(24)00025-4.
doi: 10.1016/j.jiac.2024.01.015. Online ahead of print.
2. 学会発表
- 1) 大毛 宏喜. 抗菌薬が使えなくなる日. 第 123 回日本外科学会定期学術集会. 2023 年 4 月. 東京都.
- 2) 久保 有子, 北川 浩樹, 大森 慶太郎, 田寺 加代子, 野村 俊仁, 繁本 憲文, 大毛 宏喜. メチシリン感受性ブドウ球菌菌血症における迅速遺伝子診断機器導入の有効性評価. 第 71 回日本化学療法学会学術集会. 2023 年 4 月. 神奈川県横浜市.
- 3) 原 稔典, 北川 浩樹, 田寺 加代子, 池田 光泰, 木場 由美子, 長岡 里枝, 野村 俊仁, 大森 慶太郎, 繁本 憲文, 檜山 誠也, 大毛 宏喜. ESBLs 産生 *Escherichia coli* における bla_{oxa-1}-like の保有と TAZ/PIPC の感受性について. 第 71 回日本化学療法学会学術集会. 2023 年 4 月. 神奈川県横浜市.
- 4) Hiroki Ohge. Novel Strategy of Environmental Disinfection. The 19th Asia Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. 202. Jul. Korea.
- 5) 森 美菜子, 大森 慶太郎, 大毛 宏喜. VR コンテンツを使った標準予防策の教育. 第 38 回日本環境感染学会総会・学術集会. 2023 年 7 月. 神奈川県横浜市.
- 6) 大毛 宏喜, 原 稔典, 木場 由美子, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 奥村 由美子, 太田 志保, 中岡 裕輔, 檜山 誠也, 北川 浩樹, 野村 俊仁, 大森 慶太郎, 繁本 憲文. *C.difficile* 感染症診断における抗原検査の解釈. 第 26 回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会. 2023 年 9 月. 神奈川県横浜市.
- 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

