

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 分担研究報告書

データベースを用いた抗菌薬使用状況に関する検討

研究分担者

大久保 祐輔（国立成育医療研究センター 社会医学研究部）

岩元 典子（国立国際医療研究センター 総合感染症科）

宇田 和宏（岡山大学病院 小児科）

研究要旨

薬剤耐性菌対策は喫緊の課題であり、国内の抗菌薬の処方実態および薬剤耐性菌の検出状況を把握することは重要である。令和 5 年度の本研究では、民間企業が提供する医療ビッグデータを用いて、小児の新型コロナウイルス感染症や RS ウイルス感染症に対する抗菌薬の使用実態を調査した。その結果、いずれの感染症においても抗菌薬の使用割合は経時的に減少していることを確認した。さらに、公開データ（JANIS など）を用いて、抗菌薬の処方実態と耐性菌の分布を分析したところ、いずれも西高東低の傾向にあることが確認された。また、NDB の申請は完了し、翌年度の分析を迅速に行えるよう薬剤マスターや分析プログラムの更新作業を行った。

令和 6 年度は、小児抗菌薬適正使用加算の長期効果の推定、NDB を用いた 2011～2023 年度の抗菌薬の処方実態の把握、および抗菌薬の処方実態と耐性菌の分布の要因分析を進め、

薬剤耐性感染症対策に関わる標準モデルの策定・推進に関わるガイドンス作成のためのデータを集積する。

A. 研究目的

薬剤耐性菌対策は喫緊の課題であり、日本政府は 2016 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]。この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られ、その中で成果指標として、内服抗菌薬使用量の半減が数値目標とされている。これまでの本邦の大規模調査において、内服抗菌薬の処方が多いことが明らかになり、AMR 対策において重要なターゲットであると考えられている[2]。

当研究班では AMR 対策を推進するため、日

本における小児の内服抗菌薬使用実態を調査してきた。調査の結果、内服抗菌薬は乳幼児期 (1-5 歳) に多く使用されており、抗菌薬の種類としては第三世代セファロスポリン系およびマクロライド系抗菌薬が多いことが判明した。また、これらの抗菌薬が主に処方される疾患名として、気道感染症が多いことも明らかになった[3,4]。

2018 年 4 月からは医療政策として「小児抗菌薬適正使用支援加算（以下、ASP 加算）」が開始され、加算導入前後の 1 年間を比較した結果、入院率や時間外受診を増加させることなく、安全に抗菌薬処方の減少に寄与したこ

とを報告した[5]。

本研究では、(A) ASP 加算の長期的効果の検証、(B) 抗微生物薬処方の経年的推移、(C) 薬剤耐性菌の地域格差の評価について実施する。

B. 研究方法

(A) ASP 加算の長期的効果の検証

1) 患者対象と研究期間

2017 年 4 月から 2019 年 3 月に出生した児を抽出し、2022 年 5 月までの期間を追跡調査する。

2) データベース

民間業者が提供する JMDC [Japan Medical Data Center]/DeSC [DeSC Healthcare Inc.]データベースを用いる。

3) データの抽出項目

性別、年齢、抗菌薬処方、薬剤処方（例：鎮咳去痰薬）、受診、入院、時間外受診、医療コスト、薬剤コスト

4) 病名の定義

International Classification of Diseases, Tenth Revision code (ICD-10 code)を用いて定義する。

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抗菌薬を抽出する。

6) 抗菌薬の使用密度

抗菌薬処方日数 (Days of therapy : DOTs) を用いて算出した。外来患者が対象の ASP 加算の評価では、抗菌薬処方は、DOTs / 1000 person-months で評価する。

7) 統計学的解析

ASP 加算の有無での比較には、propensity-score (PS) を用いてマッチさせ、difference-in-differences (DID) analyses を用いる。統計ソフト

トは Stata software version 18.1 (StataCorp LP, TX, USA).を用いる。

8) 倫理的配慮

国立成育医療研究センターの倫理委員会で承認を得た (2022-176)。

(B) 抗微生物薬処方の経年的推移

B-1 : 全国での薬剤疫学の検討

1) 患者対象と研究期間

2011 年～2021 年までの 15 歳未満の小児。

2) データベース

レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) [6] を使用する。

3) データの抽出項目

年齢、都道府県、抗菌薬処方、抗菌薬の種類

4) 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抗菌薬を抽出。

5) 抗菌薬の使用密度

抗菌薬処方日数 (Days of therapy : DOTs) を用いて算出した。総務省の公開している人口動態データで除した抗菌薬処方密度 (DID:DOTs / 1000 inhabitant days) で評価する。

6) 統計学的解析

統計ソフトは Stata software version 18.1 (StataCorp LP, TX, USA).を用いる。

B-2 : ウイルス感染症での抗菌薬処方実態

代表的な呼吸器ウイルスである RS ウイルス感染症、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の患者について検討を行った。

[RS ウイルス感染症]

1) 患者対象と研究期間

2018 年 4 月～2022 年 10 月までの 5 歳未満の小児。

2) データベース

MDV[Medical Data Vision]データベースに登録されている入院患者。

3) データの抽出項目

年齢、性別、基礎疾患、抗菌薬処方、抗菌薬の種類、処方薬(気管支拡張薬・ステロイド等)。

4) 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抗菌薬を抽出した。

5) 抗菌薬の使用密度

抗菌薬処方日数 (Days of therapy : DOTs) を用いた DOTs / 100 patient days(100 PD)や該当患者における抗菌薬の使用割合 (%) で評価した。

6) 統計学的解析

統計ソフトは Stata software version 18.1 (StataCorp LP, TX, USA).を用いた。

7) 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 (2022-176)。

[新型コロナウイルス感染症]

1) 患者対象と研究期間

2020 年 1 月～2022 年 10 月までの 15 歳未満の小児。流行期を第 1 波～第 7 波に分けて検討した。

2) データベース

MDV[Medical Data Vision]データベースに登録されている入院患者。

3) データの抽出項目

年齢、性別、基礎疾患、抗菌薬処方、その種類。

4) 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抗菌薬を抽出した。

5) 抗菌薬の使用密度

抗菌薬処方日数 (Days of therapy : DOTs) を用いた DOTs / 100 patient days(100 PD)や該当患者における抗菌薬の使用割合 (%) で評価した。

6) 統計学的解析

統計ソフトは Stata software version 18.1 (StataCorp LP, TX, USA).を用いた。

7) 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 (2022-176)。

(C) 薬剤耐性菌の地域格差の評価

1) 研究期間

2018 年から 2022 年

2) データベース

厚生労働省院感染対策サーベイランス Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS および薬剤耐性ワンヘルスプラットフォーム (AMR 臨床リファレンスセンターより公開) を使用した。

3) データの抽出項目

都道府県別の抗菌薬処方量、薬剤耐性菌の検出頻度

4) 統計学的解析

相関係数を評価した。統計ソフトは EZR version 3.5.2 を用いた。

C. 結果

A) ASP 加算

現在データ解析中であり、2024 年度中旬までには解析が終了する予定である。

B) 抗微生物薬の経年的推移

B-1 : 全国での薬剤疫学の検討

NDB の申請が完了し、現在はデータの到着を待機している。過去の分析手法を参考にして

[3.4]、薬剤マスターおよび解析プログラムを更新し当該年度のデータ分析の準備が完了した。

B-2：ウイルス感染症での抗菌薬処方実態

[RS ウイルス感染症]

5 歳以下の RS ウイルス入院患者 50,482 症例を対象に治療のトレンド分析を実施したところ、2018 年から 2022 年にかけて抗菌薬の使用割合は 47.3%から 38.0%に減少した（図 1）。

また AMPC より広域な抗菌薬の使用割合は 25.3%から 15.5%に減少した（図 1）。

[新型コロナウイルス感染症]

15 歳以下の COVID-19 の入院患者 9,876 症例を対象に抗菌薬の処方内容を評価したところ、抗菌薬処方密度は第 1 波の 25.9 DOTs/100 PD であったが第 7 波では、10.6 DOTs/100 PD に減少した。抗菌薬の処方内訳を図 2 に示した。

C) 薬剤耐性菌の全国分布とリスク因子

全国の抗菌薬処方状況は西高東低の分布であった（図 3）。また第 3 世代セフェム耐性大腸菌やキノロン耐性大腸菌も類似した分布を取っていた（図 4-5）。

D. 考察

本研究チームでは、(A) ASP 加算の長期的効果の検証、(B) 抗微生物薬処方の経年的推移、(C) 薬剤耐性菌の地域格差の評価を軸として大規模データベースを用いて検討を行っている。2023 年度では、RS ウイルスや新型コロナウイルスの患者において抗菌薬の適正使用が経時的に改善していること、抗菌薬の処

方状況と一部の耐性菌の分布が西高東低であることを示した。2024 年度は、ASP 加算の長期効果の解析を完了させ、NDB による全国の実態調査を進めていく予定である。

ウイルス感染症には抗菌薬が無効であるが、二次性の細菌感染症を念頭においた抗菌薬投与の実態についてはデータが乏しいのが現状である。今回 RS ウイルス感染症患者における抗菌薬の処方実態を調査した。抗菌薬処方頻度は経年的に減少傾向（47.3%→38.0%）であり、さらに広域抗菌薬も減少傾向となっていた。一方で、米国での処方頻度は、2015 年から 2018 年で 14–18%であった [7] と報告されており、日本での使用頻度はまだ改善の余地があると思われる。

また、小児の COVID-19 入院患者では、第 1 期では重症者の治療というより、社会的入院を中心とした軽症者多かったにも関わらず、抗菌薬の処方頻度が高かった。この理由として、COVID-19 パンデミックの初期は SARS-CoV-2 や COVID-19 に関して未知のことが多く、二次性の細菌感染を恐れて使用されていたと考えられる。その後、COVID-19 の小児における疫学データが集積するにつれ、二次性細菌感染症が多くないことが広く周知され、経時的に抗菌薬の使用が減少していたと思われる。COVID-19 における抗菌薬使用の内訳は、本邦の小児の気道感染症への抗菌薬実態 [3,4] と類似しており、マクロライド、セフェム系が多かった。また、マクロライド系抗菌薬に関しては、経時的に処方が減少していたことを確認した。

都道府県別の抗菌薬使用量は、西日本・九州で多い傾向が見られた。抗菌薬処方量の増加のリスク因子を検討した検討では、感冒への処方頻度が多いこと（adjusted rate ratio 1.21

[1.10-1.34])、女性 (adjusted rate ratio 1.04 [1.01-1.08]) との関連が報告されている [8]。今後、より重点を絞った啓発活動の必要性が示唆された。また、第3世代セフェムおよびキノロン耐性大腸菌の分布も西日本・九州で多い傾向が見られていた。抗菌薬の処方量と薬剤耐性菌の関連については、おそらく相関すると考えられているものの、菌種によって異なる可能性があり、今後菌種ごとの相関性について評価していく。

E. 結論

2023年度の研究では、医療ビッグデータを用いてRSウイルスやCOVID-19における抗菌薬の使用実態、全国の耐性菌の分布を把握した。2024年度は、ASP加算の長期的な効果の検証、NDBを用いた全国での抗菌薬の処方実態の把握、全国の耐性菌の分布の要因を分析していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表：

- 1). Okubo Y, Uda K, Ogimi C, Shimabukuro R, Ito K. Clinical Practice Patterns and Risk Factors for Severe Conditions in Pediatric Hospitalizations With Respiratory Syncytial Virus in Japan: A Nationwide Analyses (2018-2022) *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Mar 1;43(3):187-193.
- 2) Okubo Y, Uda K, Miyairi I. Clinical Practice Patterns, Health Resource Use and Risk Factors for Severe Conditions Among Children Hospitalized With COVID-19 in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jan 1;43(1):26-31
- 3) Fukushima S, Hagiya H, Uda K, Gotoh K, Otsuka F. Current Prevalence of Antimicrobial

Resistance in Okayama from a National Database between 2018 and 2021. *Acta Med Okayama*. 2023 Jun;77(3):255-262.

2. 学会発表：

- 1) Noriko Iwamoto “Antimicrobial stewardship and Trend in oral antibiotic use in Japanese children” The 18th Congress of ASPR, Tokyo Nov 2023
- 2) 岩元 典子: 小児のAMR対策の現状と課題～次世代へバトン(抗菌薬)をつなぐために今できること～第32回日本外来小児科学会年次集会 2023年9月

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. 2018－2022年のRSウイルス感染症で入院した患者への抗菌薬の処方頻度と狭域抗菌薬の推移（縦軸は共に%）

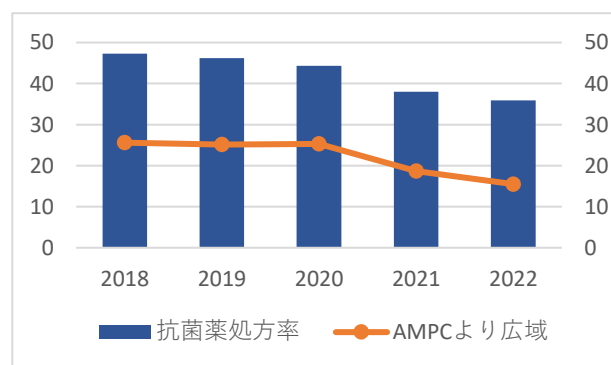


図 2. 入院した 15 歳以下の COVID-19 に対する抗菌薬の処方頻度と内訳（重複含む）：第 1 期～第 7 期にかけて（縦軸は%）

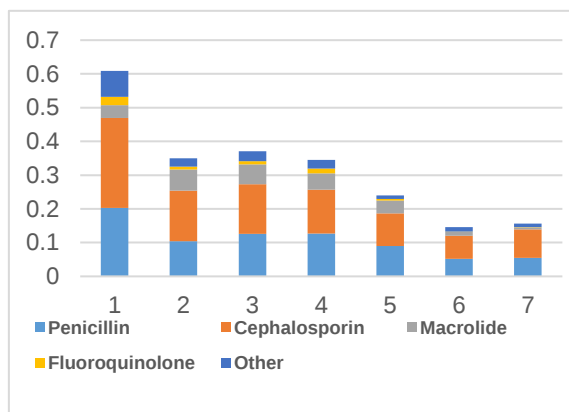


図 5. LVFX 耐性大腸菌

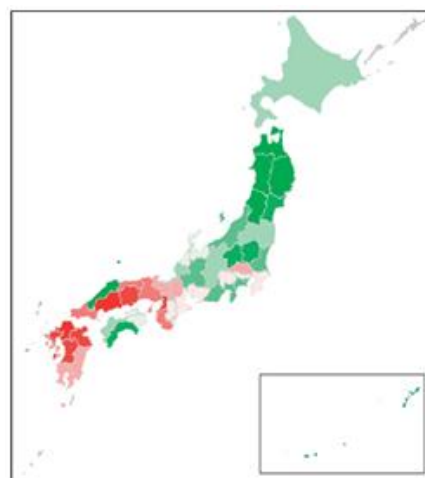


図 3：都道府県別の抗菌薬使用量

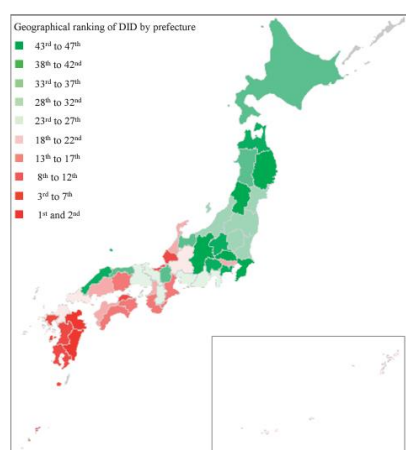
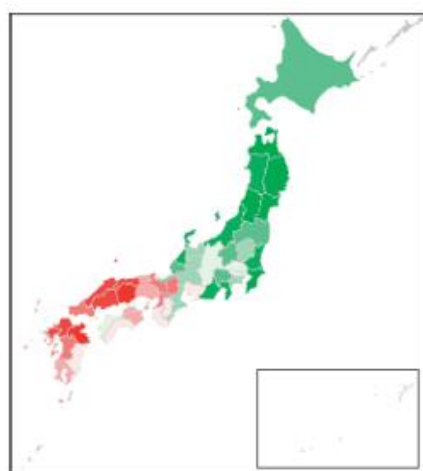


図 4. CTX 耐性大腸菌



[参考文献]

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. Kinoshita N, Uda K, Miyairi I, et al. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013-2016). *J Infect Chemother*. 2019 Jan;25(1):22-27.
4. Uda K, Okubo Y, Kinoshita N, Miyairi I, et al. Nationwide survey of indications for

- oral antimicrobial prescription for pediatric patients from 2013 to 2016 in Japan.* *J Infect Chemother.* 2019 Oct;25(10):758-763.
5. Yusuke Okubo, Kazuhiro Uda, Noriko Kinoshita, Isao Miyairi, et al. The consequence of financial incentives for not prescribing antibiotics: a Japan's nationwide quasi-experiment. *International Journal of Epidemiology.* 2022 Oct 13;51(5):1645-1655.
 6. 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_iryou/iryouhoken/resept/index.html.
 7. Kathleen Ber, et al. *Actively Doing Less: Deimplementation of Unnecessary Interventions in Bronchiolitis Care Across Urgent Care, Emergency Department, and Inpatient Settings.* *Hosp Pediatr.* 2020 May;10(5):385-391.
 8. Kitano T, et al, *Factors Associated with Geographical Variability of Antimicrobial Use in Japan.* *Infect Dis Ther* 2023 Dec;12(12):2745-2755.