

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 指定研究  
「薬剤耐性 (AMR) アクションプラン 2023-2027 年の実行における課題解決のための研究」  
分担研究報告書

AMR の医療経済的評価に関する研究

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)

海老沼翔太 (京都大学大学院医学研究科医療経済学分野)

要旨

1)【病院の広域抗菌薬の過剰投与を示唆する定量的指標の開発】

日本における多くの病院でどの程度広域抗菌薬が過剰投与されているかはよくわかっていない。多施設 DPC データを用いて抗菌薬適正使用のモニタリング指標について開発を行い、多施設で実測する。具体的には、患者特性や病院機能を考慮した「病院の広域抗菌薬の過剰投与を示唆する定量的指標」を、モニタリングツールとして開発を進めた。

2)【感染性心内膜炎入院症例における注射抗菌薬投与前の血液培養セット数と患者アウトカムの関連】

多施設 DPC データを用いた解析により、感染性心内膜炎入院患者において血液培養採取が 2 セット未満の症例が約 25%を占めていた。血液培養が取られないことはカルバペネム系抗菌薬使用と関連していた。

3)【入院患者におけるカルバペネム系抗菌薬の使用実態とカルバペネム耐性菌感染症の研究に DPC データを活用する上での課題】

多施設 DPC データを用いた解析により、カルバペネム系抗菌薬の使用に関してその適応や他の抗菌薬との使い分けなど改善が認められた一方で、長期使用や治療開始前の検査体制に改善の余地があると考えられた。一方で、CRE 感染症研究を今後進めるにあたり、感染症に係わる他のデータベースとの効率的な突合や、病名の精緻化などが求められる。

A. 目的

的指標の開発】

1)【病院の広域抗菌薬の過剰投与を示唆する定量

日本における多くの病院でどの程度広域抗菌薬

が過剰投与されているかはよくわかっていない。そこで、本研究ではリスク調整された平滑化 O/E 比を用いて、病院における広域抗生物質の使用をベンチマークする方法を開発することを目的とする。

## 2)【感染性心内膜炎入院症例における注射抗菌薬投与前の血液培養セット数と患者アウトカムの関連】

日本の感染性心内膜炎入院症例において注射抗菌薬投与前の血液培養セット数と患者アウトカム（広域抗菌薬の使用、院内死亡）の関連を調べる。

## 3)【入院患者におけるカルバペネム系抗菌薬の使用実態とカルバペネム耐性菌感染症の研究に DPC データを活用する上での課題】

薬剤耐性菌の中でも特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; CRE）は、WHO が定める優先度の高い薬剤耐性菌として、また日本でも5類全数把握対象疾患となり、国立感染症研究所によると年間約 2000 件程度の報告がなされている。本研究では、(i) CRE 感染症の DPC データへの登録数と、登録症例の基本的性質を把握し、今後の DPC データの活用について考察すること、またそれを踏まえた上での(ii) カルバペネム系抗菌薬使用実態の検証することを目的とする。

## B. 対象・方法

### 1)【病院の広域抗菌薬の過剰投与を示唆する定量的指標の開発】

DPC データ調査研究班の DPC データを用いた。2018 年 4 月から 2022 年 3 月に入院した 18 歳以上の症例で、最も医療資源を投入した傷病名が細菌感染（ICD-10: A01x、A02x、A03x、A04x、A05x、A09x、A2x、A3x、A4x、A5x、A7x、G00x、G01x、J01x、J02x、J03x、J13x、J14x、J15x、J16x、J170、J18x、J200、J201、J202、J69x、K35x、L0x）で抗生物質の治療を受けた者を包含基準とした。除外基

準を、「患者総数が 150 例未満の病院」、「何らかの手術を受けた患者」、「リスク調整に含まれる変数に関連する欠測データを含むもの」と定め、除外した。

病院レベルで下記の O/E 比：

Observed to Expected Ratio=(Smoothed Observed Antibiotic Use)/(Expected Antibiotic Use)

を求め、患者レベルの広域抗菌薬投与は Days of Therapy (DOT)として定量化する。マルチレベル回帰分析を用いて多施設 O/E を比較する。ブートストラップ法により 95%信頼区間を算出する。

### 2)【感染性心内膜炎入院症例における注射抗菌薬投与前の血液培養セット数と患者アウトカムの関連】

DPC データ調査研究班の DPC データを用いた。2015 年 4 月から 2021 年 3 月に入院した 18 歳以上の感染性心膜炎が「入院の契機となった病名」（疑い病名あり）かつ「医療資源を最も投入した傷病名」（疑い病名なし）、そして入院中に経胸壁心臓超音波検査が行われ、注射抗菌薬が計 2 週間以上投与されている非転院症例を組み入れた。組み入れ症例を注射抗菌薬投与前の血液培養採取回数（0セット、1セット、2セット以上）で分類した。患者属性、病院属性などを用いた Generalized Boosted model を用いて各群に属する Propensity score を計算した。3 群の背景因子のバランスを取るため、IPTW（Inverse probability treatment weighting: 逆確率重み付け）を行った。アウトカムは院内死亡、広域抗菌薬使用（2 週間以上のカルバペネム使用、Reserved カテゴリーの抗菌薬使用）とした。

### 3)【入院患者におけるカルバペネム系抗菌薬の使用実態とカルバペネム耐性菌感染症の研究に DPC データを活用する上での課題】

(i) 2011 年度から 2021 年度までの厚生労働省研究班 DPC データを用い、「CRE 感染症」あるいは「耐性菌感染症」に関連する病名の入院症例を抽

出し、その入院データ数の年次推移と基本情報について記述した。

(ii) 同データでカルバペネム系抗菌薬を使用した入院データを抽出し、同様に基本情報についての記述と検査実施状況、抗菌薬使用状況などについて記述した。

(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・医学部及び医学部附属病院 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)【病院の広域抗菌薬の過剰投与を示唆する定量的指標の開発】

分析対象症例は1206病院の1,296,694症例となり、データを分割した結果得られたトレーニングセットと検証セットは、それぞれ748,007例と548,678例となった。

### 2)【感染性心内膜炎入院症例における注射抗菌薬投与前の血液培養セット数と患者アウトカムの関連】

4300症例が組み入れられ、2セット以上群が3199例(74.3%)、1セット群が760例(17.6%)、0セット群が341例(7.9%)であった。2セット以上群と比較して0セット群では2セット以上群と比較して、入院中の2週間以上のカルバペネム使用が優位に高かった(オッズ比 1.86, 95%信頼区間 1.18-2.94)。院内死亡やReservedカテゴリーの抗菌薬使用については2セット以上群と比較し、有意な差は0セット群、1セット群ともに認めなかった。

### 3)【入院患者におけるカルバペネム系抗菌薬の使用実態とカルバペネム耐性菌感染症の研究にDPCデータを活用する上での課題】

(i) 「CRE 感染症」に関連する病名が登録されている入院症例は届け出が義務化となった2014年以降、年間20件程度、「耐性菌感染症」に関連する病名が登録されている入院症例は年間400件程度で推移し、変化はみられなかった。

(ii) カルバペネム系抗菌薬が使用された入院症例は入院全体の4%から3%に減少した。抗菌薬開始前に実施された細菌培養検査、薬剤感受性検査はそれぞれ68-78%、31-35%の範囲で推移した。複数のカルバペネム系抗菌薬の重複した使用は約8%から2%まで減少したが、連続14日を超えるカルバペネム系抗菌薬の使用は全期間通して11%前後で推移した。

## D. 考察

### 1)【病院の広域抗菌薬の過剰投与を示唆する定量的指標の開発】

マルチレベル予測モデルを用いて病院間のO/E比の平滑化値を計算すると、調整後の平均値よりも低い値や高い値など、病院間で大きなばらつきがあることが予想される(解析途中である)。これにより、病院内で広域抗生物質がどのように使用されているかをベンチマークし、評価することができる。また、どの病院が予想以上に広域スペクトルの抗生物質を使用している可能性があるかを示すことで、その使用を減らすためにもっと調べることを検討するのに役立つことが期待される。

### 2)【感染性心内膜炎入院症例における注射抗菌薬投与前の血液培養セット数と患者アウトカムの関連】

IPTWを用いて重み付け後、血液培養0セット群では2セット以上群と比較して、入院中の2週間以上のカルバペネム系抗菌薬使用が有意に高かった。カルバペネム系抗菌薬は緑膿菌やESBL産生菌といった耐性菌に対する重要な抗菌薬である。頻用はカルバペネム系抗菌薬に対する耐性菌のリスクを高めることに繋がる可能性がある。血液培養を採

取していなかったことで起因菌がわからず、広域抗菌薬を使った可能性がある。

### 3)【入院患者におけるカルバペネム系抗菌薬の使用実態とカルバペネム耐性菌感染症の研究にDPC データを活用する上での課題】

(i) 本研究ではデータに登録されている CRE 感染症に関連する病名は国立感染症研究所から報告されている件数と比べてかなり少ない結果となっており、DPC データに含まれる病院数が限られている影響が考えられた。また DPC データでは、病名以外を用いて CRE 感染症や耐性菌感染症を同定することは難しいことが明らかとなった。

(ii) カルバペネム系抗菌薬を使用や複数のカルバペネム系抗菌薬の重複した使用などは減少がみられる一方、推奨される期間を超える連続した使用の割合は変化がなかった。感染症に対するカルバペネム系抗菌薬の適応を考慮して抗菌薬の使い分けが行われている可能性が考えられるが、カルバペネム系抗菌薬を必要とする感染症に対して治療開始すると漫然と使用し続ける傾向が変化することなく続いていることが示唆される。また、治療開始前に細菌培養検査や薬剤感受性検査を実施することには広域抗菌薬を使用する際に重要な検査であるにも関わらず、実施割合は一定範囲内で増減するのみであることから、適切な検査体制がとられていない可能性も考えられた。

### E. 結論

広域抗菌薬の過剰投与状況を可視化するため、患者特性や病院機能を考慮した「病院の広域抗菌薬の過剰投与を示唆する定量的指標」を、モニタリングツールとして開発を進めた。また、感染性心内膜炎入院患者において血液培養採取が 2 セット未満の症例が約 25%を占めていた。血液培養が取られないことはカルバペネム系抗菌薬使用と関連していた。さらに、カルバペネム系抗菌薬の使用に関してその適応や他の抗菌薬との使い分けなど改善

が認められた一方で、長期使用や治療開始前の検査体制に改善の余地があると考えられた。一方で、CRE 感染症研究を今後進めるにあたり、感染症に係わる他のデータベースとの効率的な突合や、病名の精緻化などが求められる。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表:

Higuchi T, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. The Japanese Guide affected the prescription of steroids for COVID-19 inpatients during the COVID-19 epidemic in Japan. Scientific Reports 2023 Jun 3;13(1):9041.

Minato K, Shin J, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. The total number of patients with any of four major fragility fractures decreased during the first wave of the COVID-19 epidemic in Japan, commencing before the state of emergency declaration, which was not as enforceable as lockdown. Archives of Osteoporosis 2023 Jun 21;18(1):86.

Yoshigai M, Shin J, Nagano H, Nakabe T, Imanaka Y, KU Task Force to Create Resilient Societies with and after COVID-19. Presenteeism and Social Interaction in the “New Normal” in Japan: a longitudinal questionnaire study. Environmental Health and Preventive Medicine 2024, 29:3.

#### 2. 学会発表

Khatoun A, Shin J, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. A Screening Method for the Use of Broad-Spectrum Antibiotics for Pneumonia in Elderly at

the Hospital Level. The 18th Annual Conference of Japan Health Economics Association, Chiba, 2 September 2023.