

令和5年度 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)
分担研究報告書

薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究 (23HA2003)

抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

研究分担者 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野 村木 優一

研究要旨

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランのなかで、抗菌薬使用 (AMU) の動向調査・監視は目標の1つに掲げられており、継続的な調査体制の確立ならびに評価方法の探索が求められている。本研究では、これまでに引き続き全国や都道府県サーベイランスの実行と新たな使用状況の把握や評価方法の探索を目的とした。

今回、AMU サーベイランスの継続した実行、AMR 対策アクションプランの公表前における施設の感染対策状況を調査し、感染症診療の質を評価するため、保険請求情報を用いた TDM の実施状況や実施に関わる影響因子、ならびに中小規模病院におけるカルバペネム系薬の使用と要因の関係について明らかにした。

本研究は、AMR 対策アクションプランの実行において重要な柱の1つである動向調査・監視に対して有用な情報を提供し、得られた情報を評価する上でも重要な役割を担っている。

A. 研究目的

薬剤耐性菌が世界中に拡大し、問題となっているなか、2016年4月にわが国では「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が発表された。本アクションプランは「1 普及啓発・教育、2 動向調査・監視、3 感染予防・管理、4 抗微生物剤の適正使用、5 研究開発・創薬、6 国際協力」の主要な6分野で目標を掲げて活動を推進していくとしている。また、本アクションプランの「2 動向調査・監視」では、日本の抗菌薬使用 (AMU) と微生物耐性の動向を把握するサーベイランス体制の構築及び新たな AMU の評価指標の確立を求めている。

一方、サーベイランスに加えて、医療の質の評価も同時に行う必要がある。これまで我が国では AMR 対策に関わる様々な医療政策が実行され、診療報酬という形で医療に取り入れてきた。また、感染症診療は最新のガイドラインに基づき患者への薬物治療に活かされているはずである。しかし、こうした日本の取り組みについても評価する必要性が考えられるが、十分に明らかにされていない。

AMR 対策アクションプランにおける AMU のサーベイランス体制は確実に構築されつつあるが、診療の質や感染症治療の評価については未だ明確にされていない点も多いため、本研究では、これまでに引き続き全国や都道府県サーベ

イランスの実行と新たな使用状況の把握や診療の質の評価方法の探索を目的とした。

B. 研究方法

1. 全国・都道府県別 AMU サーベイランス、J-SIPHE による医療機関の AMU サーベイランスの実行

AMRCRC で行われているサーベイランスに関して必要時に関与した。また、以前報告した以降の目的に応じた使用状況の調査を開始した。2010年、2016年に抗菌薬使用動向システムに登録された情報を分析した。

2. 中小規模施設におけるカルバペネム系薬の使用状況と使用に関連する因子の探索

DPC データの公開情報である「退院患者調査」を用いて DPC 病院 (DPC 標準病院群、DPC 準備病院)、非 DPC 病院 (出来高算定病院) 5078 件を対象とし、中小規模施設におけるカルバペネム系薬の使用状況と使用に関連する因子を調査した。

3. 診療報酬情報を利用した感染症治療の質の評価

大規模保険請求情報を用いてポリコナゾール (VRCZ) やテイコプラニン (TEIC) の TDM 実施

状況や負荷投与に影響する因子を調査した。

4. 倫理面への配慮

本研究は、直接的に患者情報を取り扱うものではない。すなわち、データは、匿名加工情報あるいは公開情報であり、団体および個人の不利益に十分配慮している。

C. 研究結果

1. 全国・都道府県別 AMU サーベイランス、J-SIPHE による医療機関の AMU サーベイランスの実行

特に大きな問題を認めることなく、各サーベイランスは実行されている。また、2010 年、2016 年における感染防止対策加算の算定施設は、38.6%から 95.7%に増加し、感染防止対策加算の算定施設では認定・専門薬剤師の在籍率が高く、抗菌薬適正使用支援（AS）活動に関与していた。NDB を用いて VRCZ の使用動向を明らかにした。その結果、その多くは外来で経口薬として使用されていることが明らかとなった。

2. 中小規模施設におけるカルバペネム系薬の使用状況と使用に関連する因子の探索

DPC 病院か否かに関わらず中小病院におけるカルバペネム系薬の使用は病床数が多くなるほどその中央値が増加したが、少ないほどばらつきが多かった。また、重回帰分析の結果、カルバペネム系薬の使用と主要診断群分類の眼科系や循環器系疾患が関連することが明らかとなった。

3. 診療報酬情報を利用した感染症治療の質の評価

VRCZ を投与された 2010 年から 2019 年における TDM の実施率は 65%未満であった。また、VRCZ の負荷投与には薬剤師の介入により算定可能な診療報酬のうち、感染対策防止加算のみが有意に増加させる因子であった（オッズ比：1.59、95%信頼区間：1.05-2.39）。また、TEIC は TDM を実施している患者でガイドラインを遵守した投与が行われており、薬剤管理指導が算定されている患者は予後に影響する可能性が示唆された（オッズ比：0.45、95%信頼区間：0.36-0.55）。

D. 考察

本研究により、継続的な AMU サーベイランスの実施、新たな使用状況の把握および診療の質を評価した。

現在、AMU サーベイランスにおいては、販売量や NDB を用いた JSAC、医療機関を対象とした J-SIPHE、外来診療所を対象とした OASCIS が稼働している。我々はその前段階にあたる抗菌薬使用動向システム（JACS）を 2015 年に構築し、2010 年からデータ登録ができる運用を行った。

今回、その情報を利用し、2010 年および 2016 年を対象として当時の感染対策防止加算の算定状況ならびに算定状況に応じた薬剤師の抗菌薬適正使用支援加算への参加状況を調査した。その結果、感染防止対策加算の取得状況は経年的に増加し、加算取得施設では人的資源が豊富であり、AS 活動により従事していることが示唆された。

現在、感染対策防止加算は感染対策向上加算に改められ、対象施設を拡大している。しかしながら、中小規模病院では人的資源不足が予測され、実行性をもたせるためには感染症を専門とする人材養成ならびに人的資源を確保するための支援を行っていく必要性が示唆された。

AMR 対策を実施する上でカルバペネム系薬は幅広い細菌に対してスペクトルを有するため、慎重に投与すべき薬剤である。そのため、改訂された AMR 対策アクションプランでも目標値が設定されている。以前の我々の取り組みにおいて中小規模病院では臨床転帰とカルバペネムの使用が関連した。今回、中小規模病院を対象に調査した結果、DPC 病院か否かに関わらず中小病院におけるカルバペネム系薬の使用は病床数が多くなるほどその中央値が増加したが、少ないほどばらつきが多いことが明らかとなった。また、カルバペネム系薬の使用と主要診断群分類の眼科系や循環器系疾患が関連することが明らかとなった。

大規模病院では在院日数が短く、これらの患者が中小規模病院に搬送されることもあり、中小規模病院における適正使用を推進するため、感染対策向上加算を十分に活用し、中小規模病院への支援を大規模病院が行う必要性があり、使用状況に幅がある要因を更に調査する必要性が考えられた。

感染症診療における質の評価では、特に注意すべき医薬品に対して適切に関わることが重要である。なかでも TDM が必要な抗菌薬は有効性の確保や副作用の防止の観点から、薬剤師が中心的に介入すべきである。

今回、TDM および負荷投与が必要な VRCZ や

TEICに着目し、使用動向や負荷投与に影響する要因を調査した。VRCZの使用は経年的に増加していることが明らかとなったが、その大半は外来で経口薬として使用され、後発医薬品の使用割合も増加していた。TDMの必要なVRCZは外来で診療報酬を算定できない。先発医薬品については企業が対応しているが、今後、後発医薬品の使用割合が更に増加した場合、TDMがなされず投与される危険性が増加することが危惧される。TDMの実施にあたっては外来においても保険請求ができるような仕組みを整える必要がある。

また、VRCZの負荷投与には薬剤師の介入により算定可能な診療報酬のうち、感染対策防止加算のみが有意に増加させる因子であった（オッズ比：1.587、95%信頼区間：1.053-2.392）。負荷投与は初回投与時に関わる必要性があるため、チーム医療の整備など組織的な体制の整備が必要であることが考えられた。TEICではTDMを実施している患者においてガイドラインを遵守した投与が行われており、薬剤管理指導が算定されている患者は予後に影響する可能性が示唆された。これらの結果は日本での様々な対策やガイドラインの発刊等が医療の質を向上させていることを示し、一方で注力すべき点を考慮する上でも重要な知見と考える。

E. 結論

本研究は、AMR対策アクションプランの実行において重要な柱の1つである動向調査・監視に対して有用な情報を提供し、得られた情報を評価する上でも重要な役割を担っている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 後藤良太, 冢瀬諒, 田中真幸, 大曲貴夫, 村木優一. 2010年および2016年当時における全国を対象とした医療機関による薬剤耐性対策の実態調査. 日本化学療法学会誌, 2023. 71 (3): 326-331.
2. K. Yamaguchi, M. Maeda, N. Ohmagari, Y. Muraki. Association between Relationship between carbapenem use and major diagnostic category in curative care

beds: Analysis of a 2020 Japanese national administrative database. J Infect Chemother. 2023 11:S1341-321X(23)00281-7.

3. R. Goto, Y. Muraki, R. Inose, M. Ichii, K. Sawada, K. Mizuno, R. Koizumi, S. Tsuzuki, M. Ishikane, N. Ohmagari. Trends in teicoplanin loading dose implementation from 2010 to 2019 and evaluation of safety and efficacy factors: a retrospective cohort study based on a Japanese administrative claims database. J Pharm Health Care Sci. 2023, 9(1):35.
4. Y. Muraki, R. Koizumi, Y. Kusama, R. Inose, M. Ishikane, N. Ohmagari. Necessity for a System Implementing Therapeutic Drug Monitoring in Outpatient Settings Based on the Actual Use of Voriconazole Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan: A Descriptive Epidemiological Study. Biol Pharm Bull. 2023;46(10):1490-1493.
5. R. Inose, R. Goto, M. Shimoki, N. Ohmagari, Y. Muraki. Trends in Implementation of Loading Dose of Voriconazole from 2010 to 2019 and Influencing Factors of Loading Dose Based on a Japanese Administrative Claim Database: A Retrospective Cohort Study. Biol Pharm Bull. 2023;46(12):1838-1841.

2. 学会発表等

- 1) 冢瀬諒、後藤良太、下木美里、村木優一. 日本の大規模保険請求情報を用いたポリコナゾールの負荷投与の実施状況および30日死亡に影響を及ぼす因子の検討. 第39回日本TDM学会, 2023

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