

プライマリケアにおける抗菌薬使用量と薬剤感受性パターンとの関連性についての研究

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
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
研究協力者 保阪 由美子 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第二室
梶原 俊毅 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第二室

研究要旨

プライマリケア（診療所）での抗菌薬使用が薬剤耐性に与える影響を検討する為、2018年の診療所と病院における抗菌薬使用量を比較し、多く利用されている抗菌薬に対する血液培養から分離された大腸菌の薬剤感受性パターンを比較した。AMR 臨床リファレンスセンター公開データを基に抗菌薬使用量データ(DID)の解析を行ったところ、経口内服薬、その中でもキノロン系と第三世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量は病院に対して診療所が少なくとも3倍以上と非常に多いという結果となった。全国の診療所を網羅する検査センターと病院データを網羅する厚生労働省管轄の院内感染サーベイランス（JANIS）のデータを利用して大腸菌菌血症患者から分離された大腸菌の薬剤感受性の組み合わせを比較したところ、経口キノロン系と第三世代セファロスポリン系両方に耐性の的大腸菌割合が病院と比べて診療所において5.6%高いという結果が得られた。

A. 研究目的

薬剤耐性（AMR）は国際保健上の最も逼迫している脅威の一つとなってきた。2014年の英国でのレビューでは2050年には癌による820万を上回る1,000万がAMRで亡くなると予測しており、2015年のWHOのAMR global action planでも抗菌薬の適正使用とAMRサーベイランスの重要性が戦略的目的として強調されている。抗菌薬曝露に対して自然進化的反応としての薬剤耐性があると考えられており、抗菌薬使用と薬剤耐性菌の出現には正の関連があると言われている。日本では抗菌薬使用量の90%以上が内服抗菌薬であることから、薬剤耐性菌の出現を抑える為に主な内服抗菌薬の処方場所である外来（プライマリケア）での抗菌薬適正使用の推進が必要である。日本では患者が外来診療を受ける際に0-19床の

“診療所”，20床以上の“病院”のどちらでも選択可能であり、外来診療は双方が担っている。日本でもWHOに先んじて薬剤耐性菌の蔓延を阻止する為に2000年から開始された全国の医療機関（主に病院）を対象とした厚生労働省院内感染サーベイランス（JANIS）が存在しており、世界でも最大規模の2,000以上の病院を網羅している。その薬剤感受性データを診療所からのデータと比較すると共に、厚生労働省研究費補助金による日本におけるAMRアクションプラン実行に関する研究の一環として公開されている抗菌薬使用量についてのナショナルデータベースを用いることで、診療所、病院において多く使用される抗菌薬とそれらに対する薬剤耐性菌の頻度の関連性について検討することで、外来診療（プライマリケア）における抗菌薬適正使用を推進することを目的

として本研究が立案された。

B. 研究方法

AMR 臨床リファレンスセンターのホームページ上の「令和 3 年度新興・再興及び予防接種政策推進研究事業(厚生労働省科学研究費補助金) 薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究」に基づき日本全国、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 (NDB) に基づき成分別 (ATC 5 レベル・AWaRe 分類別) に集計した公開データベースを利用し、抗菌薬使用量を外来、入院において抗菌薬別、又病床数に基づく医療機関別に比較を行った。同時に JANIS のデータベース (全国の 23.1% に当たる 1947 病院 (2018 年) が参加) と全国の 16,484 診療所 (全国診療所の 16.2% (2018 年)) からの検体を収集分析している一つの検査センターでのデータベースにおいて血液培養から最も多く分離される菌を選び出し、その菌を対象にして、外来で多く使用されている内服抗菌薬に対する薬剤感受性の組み合わせの割合について診療所と病院での比較を行う。データは 2018 年のものを利用した。

(倫理面への配慮)

抗菌薬使用量については既に公開データベース上から入手できるデータを使用する為、データの使用については特に倫理的問題は生じない。JANIS データは既に匿名化されているデータであるが、データ使用に関しては統計法第 32 条に基づき厚生労働省健康局長にデータ利用申請にて承認を得ている (健発 0425 第 2 号)。診療所のデータに関しては菌に関する情報のみ利用し、ヒトに関する情報は一切扱わないことから倫理上の問題は生じない。

C. 研究成果

抗菌薬使用量において内服抗菌薬は 9 割以

上を占めていた。菌血症患者から分離された分離菌を JANIS データ (病院) の外来、入院と診療所で比べたところ、上位 5 菌種まで外来 (病院、診療所) は割合、分離菌ともほぼ一緒であり、一番多く分離されたのは大腸菌であった。その為、大腸菌の治療で使われる場合が多い、スペクトラム拡張型ペニシリン、 β ラクタマーゼ阻害薬などが合わさったペニシリン、第一世代セファロスポリン系、第三世代セファロスポリン系、フルオロキノロン系の 5 種類の抗菌薬について内服、注射での診療所、病院の外来、病院の入院における抗菌薬使用を比べたところ、外来が入院と比べて圧倒的に抗菌薬使用が多かった。その中でも、経口第三世代セファロスポリン系、フルオロキノロン系が最も多く、診療所において少なくとも病院の 3 倍以上の抗菌薬使用を認めた。その為、これら二つの抗菌薬に対する大腸菌の薬剤感受性の組み合わせを検索したところ、第三世代セファロスポリン系、フルオロキノロン系共に耐性である大腸菌の割合が診療所では 18.7%、病院では 13.1% となり診療所の方が 5.6% 高い ($p < 10^{-8}$, カイ二乗検定) という結果となった。

D. 考察

内服抗菌薬の使用は 0-19 床の診療所が 20 床以上の病院と比べて、第三世代セファロスポリン系、フルオロキノロン系の使用量が突出して多い事が、大腸菌菌血症患者から分離された大腸菌の第三世代セファロスポリン系、フルオロキノロン系の両方に耐性である株が病院と比べて診療所において高率に認められる事との関連性を示唆している。上述の大腸菌 (CTRX と LVFX の両方に耐性) の大部分は ST131 と考えられるが、この ST131 は ESBL (基質拡張 β ラクタマーゼ) 産生とキノロン耐性に関する主な ST (sequence type) であり、日本の地域的、又世界的な ESBL 産生キノロン耐性大腸菌の拡がりに寄与している事が過

去の研究で明らかになってきている。以上より、プライマリケアでの第三世代セファロスポリン系とフルオロキノロン系抗菌薬の適正使用が、日本での AMR 対策上、重要と考えられた。

E. 結論

診療所での優位に高い抗菌薬使用は、経口の第三世代セファロスポリン系抗菌薬とフルオロキノロン系抗菌薬で顕著であり、両方の抗菌薬に耐性の大腸菌の割合が高い事との関連が示唆される。本研究の結果は、プライマリケアでの抗菌薬の不適切使用を減らす行政的介入に必要な基礎データ構築に貢献する。

F. 研究発表

1. 成果物

- 1) 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業（JPMH22HA1002）研究班。高齢者施設における薬剤耐性菌対策ガイド。2025 年 3 月；1-66.

2. 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, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024 Feb; 79(2): 312-319.

3. 学会発表

- 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. the Antimicrobial Resistance-Genomes, Big Data and Emerging Technologies conference. 2024 Mar. Hinxton, England.

- 2) 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. 34th ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). 2024 Apr. Barcelona, Spain.
- 3) 保阪 由美子, 村木 優一, 梶原 俊毅, 川上 小夜子, 平林 亜希, 霜島 正浩, 大毛 宏喜, 菅井 基行, 矢原 耕史. 2018 年の全国データによるプライマリケアにおける抗菌薬使用と菌血症を起こした大腸菌での薬剤耐性表現型の組み合わせに関する研究. 第 98 回日本感染症学会学術学会. 2024 年 6 月. 兵庫県神戸市.

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