

I. 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)

令和2年度総括研究報告書

薬剤耐性(AMR)アクションプランの実行に関する研究

(20HA2003)

研究分担者

大曲貴夫(国立国際医療研究センター AMR臨床リファレンスセンター)

研究分担者

村木 雄一 京都薬科大学 医療薬科学系 臨床薬剤疫学分野

今中 雄一 京都大学医学研究科 医療経済・医療経営・医療政策

大毛 宏喜 広島大学病院感染症科・感染制御学

倉井 華子 静岡県立静岡がんセンター 感染症内科

研究要旨

薬剤耐性菌が世界中に拡大し問題となっているなかで、わが国は2016年4月に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」を発表した。本アクションプランでは各領域に於いてエビデンスの不足している部分を挙げ、これに対する研究開発もその達成すべき項目に掲げている。本研究の前身である厚生労働行政推進調査事業費研究「薬剤耐性（AMR）アクションプランの実行に関する研究」では薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに必要なサーベイランス、教育手法、医療経済的影響について検討した。これによる一定の知見を得て行政施策に反映させることができたが、地域におけるAMR対策の推進等未解決の課題がある。よってそれらの課題を解決しAMR）アクションプランを更に推進することが本研究の目的である。

医療関連感染（HAI）サーベイランスに関する研究では、J-SIPHEに蓄積されたデータを解析して院内感染対策および抗菌薬適正使用支援の状況进行评估した。高齢者施設の医療関連感染症および抗菌薬使用の調査にて現状を確認し、抗菌薬適正使用の土台を構築した。JANISおよびレセプトデータを活用し、薬剤耐性菌の疾病負荷の骨子となる死亡数を推定しつつ、包括的な疾病負荷の指標であるDALYsやQALYsを算出するための基礎情報を取得した。抗菌薬使用量サーベイランスに関する研究では抗菌薬販売量やNDBを利用したAMUモニタリングにより、適正使用を進めるべき対象がわかってきた。また、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明確化した。一方、販売量とNDBそれぞれのデータの使用において、両者ともに、長所、短所があるため、特性を見極めて今後もサーベイランスを行うことが重要である。抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究では本研究により、抗菌薬適正使用支援として取り組むべき対象や課題がより明らかとなった。今後も引き続き研究を行い、実際の介入や支援につなげていく必要がある。AMR対策の教育啓発に関する研究では、日本の薬剤耐性対策の取り組みは始まって数年であるが、その成果が現れるには数年かかると見込まれる。医療従事者、一般市民それぞれ対象別に普及・啓発活動を広げ、継続し、意識の変容を促していく必要があることを示した。AMRの医療経済的評価に関する研究では院内感染対策の実態調査、大規模データによる分析を検討し、経済的負担、AMR対策・院内感染対策の要改善領域を明らかにした。COVID-19が病院医療に及ぼす影響を定量化し、COVID-19の影響による病院の収入の減少を支援する政策の改善が必要であることを示した。また、AMR対策上重要な広域抗菌薬の適正使用を評価する指標の開発のため、まず肺炎入院患者における標準化広域抗菌薬使用割合を用いたO/E比を可視化した。抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究では、抗菌薬使用状況を入手可能な感染防止対策加算1、2を算定している

医療機関の使用状況は、二次医療圏ごとの傾向ではなく、その医療機関特有の差異が大きいことが明らかになった。また薬剤感受性が経年的変化を認めたのに対し、医療機関毎の抗菌薬使用状況では明確な変化を認めなかった。地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究では、各地域で情報共有を行う会議体があること、行政と協同することが重要であることなどが明らかとなった。また活動を始めるとは地域で核となるキーパーソンが重要であることも見えてきた。先導するものが少ない地域でどのように地域ネットワークを構築してくかが今後の課題となる。また新型コロナウイルスの影響を受け、実質的には活動が休止している地域がほとんどであった。

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で、わが国は2016年4月に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」を発表した。本アクションプランでは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 国際協力主要6分野で目標を掲げて活動を推進していく。アクションプランでは現時点では各領域に於いてエビデンスの不足している部分を挙げ、これに対する研究開発もその達成すべき項目に掲げている。

本研究の前身である厚生労働行政推進調査事業費研究「薬剤耐性（AMR）アクションプランの実行に関する研究」では薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに必要なサーベイランス、教育手法、医療経済的影響について検討した。これによる一定の知見を得て行政施策に反映させることができたが、地域におけるAMR対策の推進等未解決の課題がある。よってそれらの課題を解決しAMR）アクションプランを更に推進することが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 医療関連感染（HAI）サーベイランスに関する研究

- ① 【J-SIPHE 関連研究】 薬剤耐性（AMR）対策に関するサーベイランスプラットフォーム（Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE)）を用いて、菌血症を検出するための至適検体提出率および抗菌薬適正使用と相関する取り組みを検討する。
- ② 【ワンヘルス関連研究】都道府県の診療所薬剤耐性菌情報とJANIS 外来耐性菌情報に比較など、地域医療でのAMR対策情報の精度管理を行い、薬剤耐性（AMR）ワンヘルスプラットフォームへ反映する。
- ③ 【高齢者施設の実態調査】高齢者施設の感染対策および感染症診療の現状を把握するために Pont prevalence survey を施行する。
- ④ 【JANIS 関連研究】 JANIS データを用いて、主要な薬剤耐性菌の菌血症による死亡数を評価する。また、肺炎球菌におけるサーベイランスに適したMICの検討を行う。
- ⑤ 【レセプトデータ関連研究】入院レセプト情報および JANIS デー

タを取得し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の入院期間および費用を検討する。

2. 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

- ① 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査(2013-2020年)】IQVIA社のデータを用いて、2013年から2020年までの日本の抗菌薬販売量を投与経路別・AWaRe分類別に算出し、SARIMAモデルでの2020年の予測値との比較検討を行った。
- ② 【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】2019年に生じたセファゾリン供給制限による欠品問題がもたらした他の抗菌薬の販売量変化を観察し、2013年から2018年の注射薬販売量データから予測される2019年の推移と、2019年の実際の推移の差を解析した。
- ③ 【二次医療圏でのAMU集計手法についての研究】レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて二次医療圏ごとに抗菌薬使用量(AMU)を抽出し、夜間人口及び昼間人口で補正したAMUの差を評価することにより、人口流出入によるAMUへの影響を検討した。
- ④ 【注射用抗菌薬と高齢化に関する

研究】レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて、年齢三区分別(15歳未満, 15-64歳, 65歳以上)の注射抗菌薬の使用量を解析した。また予測人口を用いて、今後DDD_sがどのように推移するか予測を行った。

- ⑤ 【抗菌薬販売量とNDBデータとの乖離の要因に関する研究】2013年から2017年までの抗菌薬販売量データ(S-AMU)とレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)のデータ(C-AMU)を用いて、月次の標準化使用量(DDD)/1,000人/日(DID)を算出した。電子化されていないレセプトシステムがC-AMUに与える影響を評価するため、S-AMU/C-AMUの比(SCR)の推移を評価した。次に、S-AMUに対する直接販売の影響を評価するため、AMUをジェネリック医薬品と先発品に分け、経口薬と注射薬にそれぞれについてSCRを評価した。さらに、S-AMUとC-AMUの関係性を評価するため両者を線形回帰し、その係数を評価した。
- ⑥ 【AMU集計状況に関するアンケート調査】IDATEN・日本病院薬剤師学会のメーリングリスト

を利用して、病院薬剤師を対象に病院での抗菌薬使用量（AMU）集計に関する調査をアンケート形式で実施した。

- ⑦ 【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】厚生労働省の薬価基準収載品目リスト，社会保険診療報酬支払基金の医薬品マスタ，WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology の ATC/DDD 情報，一般財団法人 医療情報システム開発センターの HOT コードマスタ，日本化学療法学会の抗菌化学療法用語集，WHO の AWaRe 分類リストについて，Postgre SQL を使用したデータベースを作成した。

3. 抗微生物薬適正使用（AMS）サーベイランスに関する研究

- ① 【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】抗菌薬使用状況のデータ収集とフィードバックシステム開発に向けて，6つの診療所に協力を依頼し，レセプトチェック用 UKE ファイルを利用した抗菌薬使用量調査を行った。
- ② 【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】日

本医療データセンター（JMDC）の日本全国の健康保険組合，医療機関から提供されるレセプト等をデータソースとしたリアルワールドデータベースを用いて，2013年1月から2018年12月までの間に急性感染性下痢症で受診した外来患者の疫学と抗菌薬使用状況について調査した。

- ③ 【AST 設置及び専任の従事者確保に資する調査研究】医療疫学講習会（臨床疫学室の2020年度年報を参照）のネットワークを利用し，自施設で行われている antimicrobial stewardship, antifungal stewardship についてのアンケート調査を行った。
- ④ 【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】歯科医師会に協力を依頼し，歯科医師を対象として，抗菌薬の選択や処方，適正使用への意識に関するアンケート調査を実施した。
- ⑤ 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】在宅医療法人「悠翔会」に協力を依頼し，2018年6月20日から8月19日までの期間で，13施設，25名の在宅医を対象に，普段在宅医療として行っている感染症診療についてのアンケート調査を

行った。

- ⑥ 【成人・小児を対象とした日本の菌血症疫学の研究】2010年1月から2016年12月にかけて、厚生労働省院感染対策サーベイランス (JANIS) のデータを用いて血液培養検査の結果を小児・成人で分けて抽出し、検出された細菌の変化を観察した。

4. AMR 対策の教育啓発に関する研究

- ① 一般市民の AMR に関する意識調査 (2020 年度)
- ② 診療所に勤務する医師の抗菌薬適正使用に関する因子の検討
- ③ 医学部における感染症教育、薬剤耐性 (AMR) 教育に関する調査
- ④ 地域での取り組み事例の情報収集と提示

5. AMR の医療経済的評価に関する研究

- ① 【AMR・院内感染対策の実態調査】全国多施設医療機関協力による組織的 AMR 対策の実態調査を、平成 28 年度に第 1 回、平成 29 年度に第 2 回目を行い、2 回の調査による経年変化を併せて解析した。各種のサーベイランスを実施している施設の増加、特定抗菌薬の使用を届け出制にするなどの変化がみられる一方、この間に達成率が低いあるいは低下した項目もあり、最新のエビデンス、ガイドライン、文献等の再レ

ビューを行った。

- ② 【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】研究に賛同した約 200 の病院の DPC データおよび調査票調査を用い、COVID-19 蔓延前後の症例数、医療費、手術分野別、疾患別重症度の変化などを評価した。

- ③ 【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】厚生労働省研究班の DPC データベースより 2018 年度の肺炎入院症例を抽出した。広域抗菌薬の使用のリスク因子と報告されている患者レベル因子を独立変数、広域抗菌薬使用を従属変数とし、病院 ID をランダム切片としたマルチレベルロジスティック回帰モデルを用い、病院ごとの標準化広域抗菌薬使用割合を推定し、観察値と期待値の比 (O/E 比) を算出した。

6. 地域レベルでの薬剤耐性と抗菌薬使用状況の関係に関する研究

- ① サーベイランスシステムの運用：鳥取大学で開発された地域内サーベイランスシステム (Inter-Hospital Organism Comparison System: IHOCS) は、JSIPHE の地域版と言える。特徴は本システムに抗菌薬使用量のデータを統

合することが可能な点で、広島県病院薬剤師会の30施設に協力を依頼し、抗菌薬使用データの提供を求めた。

- ② 薬剤使用状況の調査:広島県内の主要医療機関から得られた薬剤使用データを基に、AUD、DOTで抗菌薬の系統毎にまとめ、使用年齢や経年変化を分析した。医療機関ごとの抗菌薬使用状況の違いが、薬剤感受性に影響を及ぼすものかの評価を行うことを目的とした。

7. 地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究

- ① 地域ネットワークが構築されている地域から多様性を加味し抽出。全国10都道府県の取り組みについてインタビューを行った。
- ② オンライン形式30分から90分ほどの直接インタビューを行った。調査項目に設立の経緯、メンバー構成、活動内容、資金、問題点、新型コロナウイルス感染症後の変化、他地域に展開する際のポイントを含めた。

C. 研究結果

1. 医療関連感染 (HAI) サーベイランスに関する研究

- ① 【J-SIPHE 関連研究】陽性率と検体提出率の関係から、至適検体提

出率は 45/1,000patient-days 程度と算出した。カルバペネム系抗菌薬に対する ASP 介入において、事前承認制を実施している施設は約 3.5%であったが、0.7 DOT/100patient-days と最も低く抑えられていた。

- ② 【ワンヘルス関連研究】診療所情報と JANIS 外来情報の大腸菌薬剤耐性率は差異があり、病院外来が診療所よりも高かった。また、一部地域では大きな乖離を認めた。

- ③ 【高齢者施設の実態調査】介護老人福祉施設において約 1%の入所者に抗菌薬を使用し、主に経口第三代セファロスポリンおよび経口キノロン系であったことが明らかになった。感染対策マニュアルに薬剤耐性菌に関する情報が入っている施設は約 55%であった。

- ④ 【JANIS 関連研究】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびフルオロキノロン耐性大腸菌感染症に次いで、第3世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌の頻度が高い事を明らかにした。ペニシリン耐性肺炎球菌において、髄膜炎用の MIC を使用することで、経年的な薬剤耐性の推移を評価することが可能であった。

⑤ 【レセプトデータ関連研究】メチシリン感性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 38 (IQR:25-62.5) 日、1 日当たり費用 455.6 (IQR 359.2-701.7) USD であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌では感染後入院期間の中央値 45 (IQR:24-63) 日、費用 528.9 (IQR 374.9-647.4) USD と、入院期間および費用は、有意差は認めなかった (図 4)。抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

2. 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

① 【日本国内の抗菌薬販売量に関する調査 (2013-2020 年)】抗菌薬販売量は、2020 年 10.6 DID であり、2013 年比で 28.9%の減少を認めた。内服薬・注射薬ともに Access, Watch いずれも予測値に比べて低値であり、SARS-CoV-2 流行の影響が考えられた。

② 【セファゾリン供給制限による他の抗菌薬への影響の調査研究】セファゾリン代替抗菌薬、非推奨代替抗菌薬が予測 DID を上回って増加していたが、抗菌薬全体の販売量は、予測 DID と実際の DID の間に大きな差はみられなかった。販売量に対する販売

額には大きな変化はなく、セファゾリン供給制限の経済的な影響は明らかではなかった。

③ 【二次医療圏での AMU 集計手法についての研究】全国の AMU は、人口 1,000 人あたり 17.21 DID であった。都道府県、二次医療圏とも、夜間人口による補正值は、都市部では昼間人口による補正值よりも高く、隣接する郊外では低かった。この差は、二次医療圏レベルでは東日本および西日本の主要都市の中心部でより大きかった。

④ 【注射用抗菌薬と高齢化に関する研究】小児、生産年齢、高齢者それぞれの群での DID の変化率 (2013-2017 年) は -11.88%, -2.76%, -2.08%であり、全年齢での変化率は+3.16%であった。それぞれの年齢群の DDDs と人口変化をみると、小児、生産年齢では DDDs、人口とも減少傾向なのに対し、高齢者では DDDs、人口とも増加傾向であった。

⑤ 【抗菌薬販売量と NDB データとの乖離の要因に関する研究】2013 年から 2017 年までの年間の SCR は 2013 年から 2015 年にかけて低下し、その後は安定していた。先発医薬品とジェネリック医薬品の SCR の差は、経口

薬 (0.820 vs 1.079) では有意であったが、注射薬(1.200 vs 1.165)では有意でなく、S-AMU では内服のジェネリック医薬品の直販がデータに含まれていないことが示唆された。S-AMU と C-AMU の相関は経口薬では高かったが、注射薬では低かった。

- ⑥ 【AMU 集計状況に関するアンケート調査】AMU 集計は約半数で時間外業務として行われていた。AMU 集計の結果を活用していると答えたのは、加算 1 の施設で 89.4%，加算 2 の施設で 76.6%，加算なしの施設では 64.3%であった。AMU 集計業務が時間外に及んでいること、小規模の病院では集計しても、データとして活用できていないことが示唆された。
- ⑦ 【抗菌薬マスタに関するデータベース開発の研究】これまでは抗菌薬製剤が一意となるようなコードが存在しなかったが、PostgreSQLを用いて、各製剤が一意となるようなコードを新たに作成した。マスタ更新のたびに更新前のマスタとの差分を確認することでエラーを防ぎ、更新のたびにデータを記録することでエラーが起きても修正できるように工夫した。記載項目は、

HOT コード, YJ コード, レセプト電算コード, 告示名称, 一般名称, 販売名称, 略語, 規格単位, 力価, 剤形, ATC コード, ATC 分類名, AWaRe 分類名, DDD(最新), DDD(2017 年時点), JDDD, 販売会社, 製造会社, 後発品フラグ, 更新年月日とした。

3. 抗微生物薬適正使用 (AMS) サーベイランスに関する研究
- ① 【診療所レベルでの抗菌薬適正使用フィードバックシステム構築に向けての調査研究】急性気道感染症に対する処方のうち、抗菌薬の割合は、内科・小児科が 23.1 % と 25.3 % , 小児科が 14.4 % と 5.8 % , 耳鼻咽喉科が 21.5 % と 45.2 % と, 同じ診療科間でも異なっており, 診療科ごとにサーベイランスを行う重要性が示唆された。
- ② 【急性感染性下痢症の日本の疫学と抗菌薬使用量の調査研究】急性感染性下痢症への抗菌薬処方率は、非細菌性下痢症に限ると、小児では 20-40%, 成人では 30-50%だった。成人男性への処方率が最も高かった。処方の種類は、小児ではホスホマイシンが最多、成人ではキノロンが最多で、続いてホスホマイシンの処方が多かった。

- ③ 【AST 設置及び専任の従事者確保に資する調査研究】7日および28日以内に広域抗菌薬に介入していた病院は、大病院と中小病院でそれぞれ44%および87%であり、抗真菌薬に介入していた病院はそれぞれ8%および26%であった。7日以内の広域抗菌薬への介入は大病院と比較して中小病院で有意に多かった[61.9% vs. 22.2%, オッズ比=5.7, 95%信頼区間=1.4-23.3, p=0.023]。
- ④ 【歯科外来における抗菌薬処方の実態を明らかにするアンケート調査】歯科処置後、感染予防の抗菌薬として第3世代セファロスポリンが最も多く使用されていた。また、投与のタイミングは処置後3日間が最も多く、歯科感染症予防に関するガイドラインが遵守されていないことが示唆された。
- ⑤ 【在宅医療現場における抗菌薬使用に関するアンケート研究】在宅医療では血液培養への意識がやや低く、治療にはセフトリアキソンやレボフロキサシンが好んで用いられることが明らかになった。今後、在宅医療における感染症のガイドライン整備が求められる。
- ⑥ 【成人・小児を対象とした日本

の菌血症疫学の研究】小児の *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* は2010年から減少傾向であったが, *S. pneumoniae* 菌血症は2013年の13価結合型肺炎球菌ワクチンの導入以降では減少していないことが明らかになった。また、小児・成人における大腸菌菌血症が増加していた。

4. AMR 対策の教育啓発に関する研究

「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的ではない」との正しい認識を有するものは、前年とほぼ同様の23.1%であった。しかし、過去1年間に何らかの「抗生物質」を服用した理由を風邪(29.8%)と回答する人が減少し、また自宅に抗生物質を保管している人も9.3%と有意に減少した。薬剤耐性や抗生物質に関する一般国民の意識を目に見えて変化させるには長い時間を要すると考えられ、今回の調査結果からもその難しさがうかがわれた。しかし、わずかではあるが正しい知識を有している人の割合は増加しており、教育啓発活動を継続することは必要と考えられた。

抗菌薬の適正使用を推進するためには、卒後教育だけでなく、卒前教育の重要性にも注目されている。今回の調査結果から、日本では感染症や抗菌

薬適正使用、AMR 対策全般に関する教育は大学による差が大きかった。抗菌薬処方が不要である場合の患者への説明の仕方などのコミュニケーションスキルを医学部生が学ぶことは、将来の患者教育につながる。また、感染症教育を充実させるには、教員数の確保が重要であることも浮かび上がってきた。

地域で AMR 対策に取り組む事例を 2020 年度は 4 事例「事例紹介シリーズ」として啓発ウェブサイトに掲載した。ページビュー数は 2017 年度から徐々に増加し、約 23,000 件近くになっている。

5. AMR の医療経済的評価に関する研究

- ① 【AMR・院内感染対策の実態調査】第 1 回調査では 683 病院、第 2 回調査では 563 施設から有効な回答を得た。望ましいと考えられる多くの質問項目の実施率は高かったが、各施設でバラツキのある項目も認められた。抗菌薬の適正使用について具体的な内容の策定、医療関連感染のサーベイランス実施率、医療機器の管理など、まだ達成率が低い項目が確認できたが、その関連要因についてはさらなる研究が必要である。
- ② 【COVID-19 の医療への臨床面・経済面インパクト評価】

COVID-19 による最初の緊急事態宣言中の 2020 年 4～5 月の医療費（入院および外来）は、前年より減少しており、特に 5 月の医療費は前年より約 13%（病院当たり平均約 1 億円）減少していた。年齢層別の解析では 0～17 歳の症例数減少が最も大きく、2020 年 5 月の症例数が前年より約 50%減少していた。手術分野別には特に眼科と耳鼻科手術が大きく減少しており、2020 年 5 月の眼科手術は前年より約 7 割減少していた。疾患別の解析では急性冠症候群、脳梗塞、市中肺炎、小児急性感染症、小児ぜん息の減少を認めた。

- ③ 【広域抗菌薬の適正使用評価指標の開発】解析対象症例は 146,274 例（984 病院）で、対象症例の 37.0%に広域抗菌薬が使用されていた。標準化広域抗菌薬使用割合を用いて推定された病院ごとの O/E 比は 0.27 から 2.79 であった

6. 地域レベルでの薬剤耐性と抗菌薬使用状況の関係に関する研究

- ① サーベイランスシステムの運用：薬剤感受性データは県内の医療機関から提供を受けた JANIS 還元データの IHOCS への入力

開始した。ただし医療機関からのデータ収集は容易でなかった。まず医療機関に依頼する枠組みとして、広島県地域保健対策協議会を活用した。本協議会は広島大学、広島県、広島市、広島県医師会の4者で構成されており、広島県病院薬剤師会に呼びかけて30の医療機関から提供の協力を得た。一方地域の診療所からのデータ収集は広島県医師会のシステム活用を試みたが、ハードルが高く難渋している。

- ② 薬剤使用状況の調査：データが得られた医療機関毎のうち、感染防止対策加算1を算定している医療機関を抽出し、カルバペネム系薬のAUDとDOTを比較した。病床数にそれ程の開きがないにも関わらず、AUDは最小で4.74、最大で35.95と大きな差を認めた。DOTも同様で、6.70から52.58と差は大きい。それぞれの医療機関の機能の特殊性のみでは説明が困難な差異であり、薬剤感受性に大きな影響を与えうるものと推察した。次に同様の比較を感染防止対策加算2を算定している医療機関のみで比較したところ、同様の大きな違いを認めた。一方で二次医療圏毎に分類しても傾向は認めず、薬剤使用状況

の相違は地域の傾向はなく、医療機関特有のものであることが改めて明らかになった。次に15歳未満、15歳以上65歳未満、65歳以上に分類してカルバペネム系薬のAUDとDOTを比較し、年齢分布による薬剤使用の傾向がないかを検討した。その結果一部の医療機関では65歳以上の高齢者層でのみAUDやDOTの高値を呈していた。この結果は広域薬の使用が高齢者への使用状況に左右されていることを示すものであった。

経年的変化を医療機関毎に分析すると、病院全体では大きな変化を認めなかった。しかし診療科単位まで分析すると経年変化が大きいことが明らかになった。一部の医療機関で変化の原因を調査すると、医師の異動や指導医の方針など、要因は様々であった。

7. 地域でのAMR対策の推進モデルの確立のための研究

各地域で情報共有を行う会議体があること、行政と協同することが重要であることなどが明らかとなった。また活動を始める上では地域で核となるキーパーソンが重要であることも見えてきた。

D. 考察

1. 医療関連感染 (HAI) サーベイランスに関する研究

J-SIPHE に蓄積されたデータを解析して院内感染対策および抗菌薬適正使用支援の状況を評価した。高齢者施設の医療関連感染症および抗菌薬使用の調査にて現状を確認し、抗菌薬適正使用の土台を構築した。JANIS およびレセプトデータを活用し、薬剤耐性菌の疾病負荷の骨子となる死亡数を推定しつつ、包括的な疾病負荷の指標である DALYs や QALYs を算出するための基礎情報を取得した。

2. 抗菌薬使用量 (AMU) サーベイランスに関する研究

抗菌薬使用量サーベイランスに関する研究では抗菌薬販売量や NDB を利用した AMU モニタリングにより、適正使用を進めるべき対象がわかってきた。また、様々な領域における抗菌薬使用に関する問題点が明確化した。一方、販売量と NDB それぞれのデータの使用において、両者ともに、長所、短所があるため、特性を見極めて今後もサーベイランスを行うことが重要である。

3. 抗微生物薬適正使用 (AMS) サーベイランスに関する研究

本研究により、抗菌薬適正使用支援として取り組むべき対象や課題がより明らかとなった。今後も引き続き研究

を行い、実際の介入や支援につなげていく必要がある。

4. AMR 対策の教育啓発に関する研究

日本の薬剤耐性対策の取り組みは始まって数年であるが、その成果が現れるには数年かかると見込まれる。医療従事者、一般市民それぞれ対象別に普及・啓発活動を広げ、継続し、意識の変容を促していく必要がある。

5. AMR の医療経済的評価に関する研究

院内感染対策の実態調査、大規模データによる分析を検討し、経済的負担、AMR 対策・院内感染対策の要改善領域を明らかにした。COVID-19 が病院医療に及ぼす影響を定量化し、COVID-19 の影響による病院の収入の減少を支援する政策の改善が必要であることを示した。また、AMR 対策上重要な広域抗菌薬の適正使用を評価する指標の開発のため、まず肺炎入院患者における標準化広域抗菌薬使用割合を用いた O/E 比を可視化した。

6. 抗微生物薬適正使用サーベイランスに関する研究

抗菌薬使用状況を入手可能な感染防止対策加算 1, 2 を算定している医療機関の使用状況は、二次医療圏ごとの傾向ではなく、その医療機関特有の差異が大きいことが明らかになった。

また薬剤感受性が経年的変化を認めただのに対し、医療機関毎の抗菌薬使用状況では明確な変化を認めなかった。地域で活用可能なアンチバイオグラム提供を行うには、入手可能な抗菌薬使用データの意義に課題を有すると考える。

6. 地域での AMR 対策の推進モデルの確立のための研究

各地域で情報共有を行う会議体があること、行政と協同することが重要であることなどが明らかとなった。また活動を始める上では地域で核となるキーパーソンが重要であることも見えてきた。先導するものが少ない地域でどのように地域ネットワークを構築してゆかが今後の課題となる。また新型コロナウイルスの影響を受け、実質的には活動が休止している地域がほとんどであった。

E. 結論

本研究では AMR が社会に与える負荷をサーベイランスを行って明らかにしながら、AMR 対策に実効性を持たせるための教育啓発の手法について研究を行ってきた。病院についてはサーベイランスの基盤ができたため、今後はそのデータの分析活用を行い、同時に対象を地域に広げていくことが必要である。また薬剤耐

性や抗菌薬に関する一般国民の意識の変化には長い時間を要するため、今後学校教育を含め普及・啓発活動を広げていくことで、意識の変容を促していく必要がある。院内感染対策の経済的負担、院内感染対策の要改善領域を明らかにされたため、今後情報提供による介入効果が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文誌：

- 1) Ryuji Koizumi, Shinya Tsuzuki, Yusuke Asai, Yoshiki Kusama, Norio Ohmagari. Impact of a nationwide cefazolin shortage on antimicrobial supply in Japan. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* (under review)
- 2) Ryuji Koizumi, Yoshiki Kusama, Yuichi Muraki, Masahiro Ishikane, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. Effect of population inflow and outflow between rural and urban areas on regional antimicrobial use surveillance. *PLoS One*. 2021; 18;16(3): e0248338.
- 3) Yoshiki Kusama, Yuichi Muraki,

- Ryuji Koizumi, Chika Tanaka, Masahiro Ishikane, Daisuke Yamasaki, Masaki Tanabe, Norio Ohmagari. Characteristics and limitations of national antimicrobial surveillance according to sales and claims data. *PLoS One* (in press).
- 4) Yoshiki Kusama, Kenta Ito, Haruhisa Fukuda, Nobuaki Matsunaga, Norio Ohmagari. National database study of trends in bacteraemia aetiology among children and adults in Japan: a longitudinal observational study. *BMJ Open*. 2021; 11: e043774.
 - 5) Yuki Moriyama, Masahiro Ishikane, Yoshiki Kusama, Norio Ohmagari. Nationwide Cross-Sectional Study of Antimicrobial Stewardship and Antifungal Stewardship Programs in Inpatient settings in Japan. *BMC Infect Dis*. 2020; 21: 355.
 - 6) Shinichiro Morioka, Yoshiaki Gu, Shinya Tsuzuki, Yumiko Fujitomo, Hiroshi Soeda, Chikara Nakahama, Naoki Hasegawa, Shigefumi Maesaki, Masayuki Maeda, Tetsuya Matsumoto, Isao Miyairi, Norio Ohmagari. Determinants of clinic doctors' attitudes concerning antimicrobial prescription for patients with common colds or bronchitis. *Journal of infection and chemotherapy*.2021;27: 131-138.
 - 7) Yuichi Muraki, Yoshiki Kusama, Masaki Tanabe, Kayoko Hayakawa, Yoshiaki Gu, Masahiro Ishikane, Daisuke Yamasaki, Tetsuya Yagi, Norio Ohmagari. Impact of antimicrobial stewardship fee on prescribing for Japanese pediatric patients with upper respiratory infections. *BMC health services research*. 2020;18:108
 - 8) Shinya Tsuzuki, Nobuaki Matsunaga, Koji Yahara, Yoshiaki Gu, Kayoko Hayakawa, Aki Hirabayashi, Toshiki Kajihara, Motoyuki Sugai, Keigo Shibayama, Norio Ohmagari. National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *Journal of infection and chemotherapy*. 2020;26: 367-371.
 - 9) Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al. Improved penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and increased penicillin consumption in Japan, 2013-18. *PLoS One*. 2020;
 - 10) Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N. Road to comprehensive estimation of antimicrobial resistance (AMR) disease burden in

- Japan. *Glob Heal Med.* 2020;
- 11) Shin J, Mizuno S, Okuno T, Itoshima H, Sasaki N, Kunisawa S, Kaku M, Yoshida M, Gu Y, Morii D, Shibayama K, Ohmagari N, Imanaka Y. Nationwide multicenter questionnaire surveys on countermeasures against antimicrobial resistance and infections in hospitals. *BMC Infectious Diseases* 2021 Feb 27;21(1):234.
 - 12) Shin J, Takada D, Morishita T, Lin H, Bun S, Teraoka E, Okuno T, Itoshima H, Nagano H, Kishimoto K, Segawa H, Asami Y, Higuchi T, Minato K, Kunisawa S, Imanaka Y. Economic impact of the first wave of the COVID-19 pandemic on acute care hospitals in Japan. *PLoS One* 2020 15(12):e0244852.
 - 13) Okuno T, Takada D, Shin J, Morishita T, Itoshima H, Kunisawa S, Imanaka Y. Impact of the early stage of the coronavirus disease 2019 pandemic on surgical volume in Japan. *British Journal of Surgery.* 2021 Feb 13:znab028.
 - 14) Morishita T, Takada D, Shin J, Higuchi T, Kunisawa S, Imanaka Y. Trends, Treatment Approaches, and In-Hospital mortality for Acute Coronary Syndrome in Japan During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2021 Apr 1.
 - 15) Okuno T, Takada D, Shin J, Morishita T, Itoshima H, Kunisawa S, Imanaka Y. Surgical volume reduction and the announcement of triage during the 1st wave of the covid-19 pandemic in Japan: a cohort study using an interrupted time series analysis. *Surgery Today* 2021 Apr 21:1–8.
 - 16) Kishimoto K, Bun S, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Early impact of school closure and social distancing for COVID-19 on the number of inpatients with childhood non-COVID-19 acute infections in Japan. *European Journal of Pediatrics* 2021 Mar 31;1-8.
 - 17) Nagano H, Takada D, Shin J, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Hospitalization of mild cases of community-acquired pneumonia decreased more than severe cases during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases* 2021 May;106:323–328.
 - 18) 寺岡英美, 慎重虎, 國澤進, 今中雄一. 新型コロナウイルス感染症流行と病院診療報酬について

での検討—QIP 参加病院の DPC
データを用いた影響の評価—.
社会保険旬報 2021; 2810: 30-40.

Preprint :

- 1) Itoshima H, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. The impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on hospital admissions for alcohol-related liver disease and pancreatitis in Japan: a time-series analysis. medRxiv 2020.11.16.20232181.
- 2) Nagano H, Takada D, Shin J, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. The decrease in hospitalizations for transient ischemic attack and ischemic stroke, especially in mild cases, during the COVID-19 epidemic in Japan. medRxiv 2020.11.17.20233692.
- 3) Itoshima H, Asami Y, Shin J, Takada D, Morishita T, Bun S, Okuno T, Kunisawa S, Imanaka Y. The impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on cancer practice in Japan: using an administrative database. medRxiv 2020.11.18.20233700.
- 4) Bun S, Kishimoto K, Shin J, Takada D, Morishita T, Kunisawa S, Imanaka Y. Impact of the COVID-

19 pandemic on infant and pediatric asthma: a multi-center survey using an administrative database in Japan. medRxiv 2020.11.29.20240374.

- 5) Takahashi H, Terada I, Higuchi T, Takada D, Shin J, Kunisawa S, Imanaka Y. The relationship between new PCR positive cases and going out in public during the COVID-19 epidemic in Japan. medRxiv 2021.03.07.21252959.

投稿準備中論文 :

- 1) Khatoun A, Shin J, Sasaki N, Kunisawa S, Imanaka Y. A Hospital-level quantitative evaluation of broad-spectrum antibiotics prescribed for pneumonia.

2)

邦文誌 :

- 1) 田中知佳, 日馬由貴, 村木優一, 石金正裕, 早川佳代子, 大曲貴夫. 2018 年における病院薬剤師を対象とした抗菌薬使用サーベイランスの現状把握調査. 日化療会誌 (修正中).
- 2) 具 芳明. 薬剤耐性(AMR)対策時代に求められる微生物検査 我が国における AMR 対策アクションプラン. 臨床病理. 2020;68: 907-916.

3) 研究発表

国際学会：

- 1) Ryuji Koizumi, Yoshiki Kusama, Yusuke Asai, Yoshiaki Gu, Yuichi Muraki, Norio Ohmagari. Impact of a nationwide cefazolin shortage on antimicrobial supply in Japan. ECCMID 2021, Online (9-12 July) (ePoster)
- 2) Akane Ono, Kensuke Aoyagi, Yuichi Muraki, Yusuke Asai, Shinya Tsuzuki, Ryuji Koizumi, Toshiaki Azuma, Yoshiki Kusama, Norio Ohmagari. Trends in healthcare visits and antimicrobial prescriptions for acute infectious diarrhoea in Japan from 2013 to 2018. The 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Online (Jul 2021) (ePoster)
- 3) Tsuzuki S. Deaths from bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in Japan between 2015 and 2017: a population-level estimation. ECCMID2020, (2020.4) (Poster)
- 4) Tajima T, Tsuzuki S, Asai Y, Endo M, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Evaluation of Blood Culture Submission Rates in Japan. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
- 5) Endo M, Tsuzuki S, Asai Y, Tajima T, Matsunaga N, Hayakawa K, Ohmagari N. Difference in Carbapenem Use by ASP Intervention in Japanese Healthcare Facilities. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
- 6) Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Yahara K, Shibayama K, Sugai M, et al. Improved Penicillin Susceptibility of Streptococcus pneumoniae and Increased Penicillin Consumption in Japan, 2013-18. IDWeek 2020 (2020.10) (Poster)
- 7)

国内学会等

- 1) 倉井 華子：AMR 対策の地域連携-静岡県の取り組み. 第 90 回日本感染症学会西日本地方学術集会. 2020 年 11 月
- 2) 大毛 宏喜：AMR 対策の地域連携-広島県の取り組み. 第 90 回日本感染症学会西日本地方学術集会/第 63 回日本感染症

- 学会中日本地方会学術集会/第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会. 福岡県. 2020年11月.
- 3) 木場 由美子, 繁本 憲文, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 原 稔典, 奥村 由美, 檜山 誠也, 大森 慶太郎, 北野 弘之, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. カルバペネーゼ遺伝子 (cfiA) を保有する血液由来 *Bacteroides fragilis* の薬剤感受性と抗菌薬選択. 第31回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 石川県. 2020年1月.
 - 4) 吉川 峰加, 鹿山 鎮男, 荒井 千夏, 津賀 一弘, 大毛 宏喜, 菅井 基行. 広島県内のある介護療養病床における口腔内薬剤耐性菌の保菌調査. 第35回日本環境感染学会総会・学術集会. 神奈川県. 2020年2月.
 - 5) 檜山 誠也, 原 稔典, 長岡 里枝, 田寺 加代子, 木場 由美子, 北川 浩樹, 大森 慶太郎, 繁本 憲文, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. 当院 *P. aeruginosa* 経次変化に対する各種条件下アンチバイオグラムの妥当性検証. 第90回日本感染症学会西日本地方会学術集会/第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第68回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会. 2020年11月.
 - 6) 藤友結実子, 具芳明, 大曲貴夫: 医学部における感染症教育・薬剤耐性 (AMR) 教育に関する調査. 第63回日本感染症学会中日本地方会学術集会. 2020年11月. 福岡.
 - 7) 遠藤美緒: 感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) 試行施設における特定抗菌薬適正使用の取組および抗菌薬使用状況の報告 (一般演題). 第68回日本化学療法学会総会. 兵庫県. 2020年9月
 - 8) 遠藤美緒, 早川佳代子, 田島太一, 藤井直樹, 坂口みきよ, 浅井雄介, 都築慎也, 松永展明, 大曲貴夫: 感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) 試行施設における特定抗菌薬適正使用の取組および抗菌薬使用状況の報告 (シンポジウム). 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第67回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会 (Web 開催) 2020年10月
 - 9) 遠藤美緒, 早川佳代子, 田島太一, 鈴木哲也, 都築慎也, 松永展明, 大曲貴夫: 抗菌薬使用状況調査における感染対策連携

共通プラットフォーム（J-SIPHE）の有用性（ポスター）、
第 30 回日本医療薬学会年会
（Web 開催）2020 年 10 月

- 10) 松永展明、AMR 対策リファレンスセンターでの薬剤耐性菌対策の普及啓発（シンポジウム）、第 12 回日本医師会・日本獣医師会による連携シンポジウム、東京都墨田区（Web 開催）、2020 年 12 月

報告書

- 1) 浅井鉄夫，勝田賢，釜范敏，黒田誠，境政人，四宮博人，柴山恵吾，菅井基行，関谷辰朗，田中宏明，田村豊，藤本修平，松永展明，御手洗聡，村木優一，矢野小夜子，渡邊治雄，薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会，

薬剤耐性ワンヘルス動向調査年
次報告書 2020. 厚生労働省，

- 2) 鈴木久美子、松永展明、早川佳代子、森岡慎一郎、大曲貴夫：介護老人福祉施設における感染症診療および感染対策の実態一点有病率調査報告書.2021 年 3 月
http://amr.ncgm.go.jp/pdf/20210319_report.pdf

その他刊行物

- 1) 外来での抗菌薬適正使用手引き（成人編第 2 版. -静岡県内耐性率を参考に-
- 2) 静岡県公式ホームページ.薬剤耐性(AMR)対策について

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし