



2018年6月20日放送

「内服抗菌薬使用状況の現状—national database 解析より」

京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野教授 村木 優一

はじめに

我が国では、2016年4月5日に行われた国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議において薬剤耐性（AMR）対策アクションプランがまとめられました。また、2017年4月には国立国際医療研究センターにAMR臨床リファレンスセンター（AMRCRC: Antimicrobial Resistance Clinical Reference Center）が設立されるなど、世界的に問題になることが予想されている耐性菌の脅威に対して国家をあげた様々な取り組みが実施されています。こうした取り組みは、AMR対策アクションプランで掲げられた6つも目標に基づき行われていますが、今日は、その目標の1つである「動向調査・監視」における抗菌薬の使用動向調査についてご説明させていただきます。

医薬品の使用状況を把握する「ものさし」

まず、医薬品の適正使用や合理的な使用を評価するためには「ものさし」が必要です。従来、その「ものさし」として医薬品の使用本数や力価、売上高などが用いられてきました。一方、1つの国際一般名（international nonproprietary name；INN）または医薬品一般的名称

（Japanese accepted name；JAN）には、併売品やジェネリック医薬品など複数の商品名や規格が存在します。そのため、1つの医薬品の使用量を把握するには、それらすべての使用量を把握し、合算しなければなりません。また、同じ薬効に対して比較する場合には、医薬品ごとに維持量が異なるため、単に使用本数

図1 抗菌薬使用量の「ものさし」

- AUD (Antimicrobial Used Density)**
 特定期間における抗菌薬の使用量（力価）をWHOが定める維持量（DDD: defined daily dose）と在院患者延数で補正し、100ベッドもしくは1000患者あたり1日で使用される数を示す

$$\text{AUD (DDDs/100 bed-days)} = \frac{\text{抗菌薬使用量(g)/DDD(g)}}{\text{在院患者延数 (bed-days)}} \times 100$$
 →1日使用量の概念を含む
 - DOT (Days of Therapy)**
 CDCにおける概念であり、特定期間における抗菌薬の使用日数を在院患者延数で補正し、100ベッドもしくは1000患者あたり1日で使用される数を示す

$$\text{DOT (DOTs/100 bed-days)} = \frac{\text{抗菌薬使用日数(日)}}{\text{在院患者延数 (bed-days)}} \times 100$$
 →1日使用量の概念は含まない
 - DID (DDDs/1,000 inhabitants/day)**
 1日における1,000住民あたりの使用量を示す指標で、主に海外との比較等に用いられる。

$$\text{DID (DDDs/1,000 inhabitants/day)} = \frac{\text{1日あたりの特定地域における抗菌薬使用量(g)/DDD(g)}}{\text{特定地域の人口 (inhabitants)}} \times 1,000$$
- 抗菌薬耐性対策サーベイランス必読ガイド（じほう）より引用

や力価の合算では評価できません。さらに、抗菌薬では、その構造に応じて細かく分類されており、比較するには分類ごとに合算する必要があります。

これらを解決する「ものさし」として考えられた指標にAUD (antimicrobial use density)、DOT (day of therapy)、DIDなどがあります(図1)。AUDは「一定期間における抗菌薬の力価総量を世界保健機関(WHO)で定義されたDDD(defined daily dose)で除した値(DDDs)を在院患者延数で補正した値」であり、単位はDDDs/100 bed-daysやDDDs/1000 patient-daysなどで示されます。欧州を中心に使用されているAUDは、WHOで提唱されている測定方法であり、算出が比較的容易で、力価で算出するためコスト計算にも利用できる利点があります。一方、DDDは医薬品の主な適応症に対する成人の1日仮想平均維持量として設定されているため、小児や高齢者、腎機能低下患者等には適用できず、定義されたDDDが自国の承認用量や推奨量と異なる場合、過少あるいは過大評価を招きます。また、力価総量をDDDで除したものを1日につき千人当たりの人口で補正したDID(DDDs/1000 inhabitants/day)という指標も欧州を中心に使用されており、他国との比較に用いられ、後ほどお示しする値もDIDを示しています。

DOTは「一定期間における抗菌薬の治療日数の合計(DOTs)を在院患者延数で補正した値」であり、単位はDOTs/100 bed-daysやDOTs/1000 patient-daysなどで示されます。アメリカで標準的な指標として用いられており、小児や腎機能低下患者等にも適用できますが、投与量の概念が入らず、併用患者の投与も重複して数えることから治療期間を厳密に推定できません。また、分母に在院患者延数ではなく入院患者数を用いる場合もあり、耐性率との相関は入院患者数を分母とした場合の方が良好という報告があります。

その他にもICUなど病棟単位での評価に有用とされている「各患者に投与された抗菌薬の投与日数の合計」を示すLOT(length of therapy)や、AUDとDOTの比やDOTとLOTの比を取るなどして、抗菌薬適正使用を評価しようとする試みも進んできています。また、これらの値は、従来は入院患者を対象としていましたが、外来患者や地域における経口薬も含めて使用状況を評価するためには、分母を外来患者数や住民とするなど、対象とする範囲や目的に応じて適切に選択する必要があります。

これまでに明らかにした日本における抗菌薬の使用動向

我々はこれまでに日本病院薬剤師会を通じて調査した日本における注射用抗菌薬の使用動向や厚生労働科学研究で構築した抗菌薬使用動向調査システム(JACS: Japan Antimicrobial Consumption

Surveillance, <https://www.jacs.asia>)のなかで販売量に基づく経口抗菌薬も含めた抗菌薬の使用動向、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いた年齢別における抗菌薬の使用動向を明らかにしました。

耐性菌や抗菌薬使用の動向を他国と比較する場合、医療費や病床数など様々な背景が異なることから、単に耐性菌の耐性率や発生率とAUDなどの数値を示すのではなく、日本におけ

表1 機能別分類した施設における抗菌薬使用量の比較

分類	DDD/100 bed days, 中央値(範囲)				
	全病院 (N = 193)	特定機能病院 (N = 23)	地域医療 支援病院 (N = 57)	公的医療機関 (N = 62)	私立病院 (N = 57)
テトラサイクリン	0.2 (0-1.7)	0.2 (0-0.4)	0.2 (0.1-0.7)	0.2 (0-0.7)	0.2 (0-1.7)
アンフェニコール	0 (0-0.03)	0 (0-0)	0 (0-0.03)	0 (0-0)	0 (0-0)
ペニシリン系薬	4.3 (0.3-18.4)	3.2 (1.5-6.6)	4.9 (0.8-13.0)	4.0 (1.2-7.9)	4.0 (0.3-18.4)
PIPC	0.12(0-1.2)	0.1(0.01-1.1)	0.1(0.01-0.7)	0.1(0-0.9)	0.1(0-1.2)
PIPC/TAZ	0.5(0-3.7)	0.7(0.2-1.9)	0.5(0-1.4)	0.5(0-3.0)	0.3(0-3.7)
第1世代セフェム系薬	2.2(0-7.3)	2.7(1.3-5.3)	2.6(0.4-6.0)	1.6(0-4.5)	1.5(0-7.3)
第2世代セフェム系薬	1.8(0-5.3)	1.9(0.6-3.7)	1.9(0.9-5.3)	1.8(0.1-4.0)	1.7(0-4.6)
第3世代セフェム系薬	1.8(0.02-7.0)	1.31(0.4-3.0)	2.0(1.0-5.6)	1.7(0.3-6.5)	1.9(0.02-7.0)
CAZ	0.2(0-1.7)	0.2(0.1-0.5)	0.3(0-1.3)	0.2(0-0.9)	0.2(0-1.7)
第4世代セフェム系薬	0.8(0-4.6)	1.2(0.4-2.4)	0.6(0-3.4)	0.8(0.02-4.6)	0.4(0-3.5)
モノバクタム系薬	0(0-0.86)	0.01(0-0.08)	0(0-0.86)	0(0-0.10)	0(0-0.28)
カルバペネム系薬	1.6(0.1-5.7)	2.2(0.8-3.0)	1.6(0.2-3.4)	1.6(0.1-4.7)	1.1(0.1-5.7)
MEPM	0.9(0-2.9)	1.3(0.6-2.0)	1.0(0.1-2.2)	0.9(0-2.9)	0.68(0-2.4)
DRPM	0.1(0-1.4)	0.4(0.1-0.7)	0.1(0-0.8)	0.1(0-0.9)	0.1(0-1.4)
BIPM	0(0-2.7)	0.1(0-0.5)	0(0-0.7)	0(0-2.7)	0(0-2.1)
PAPM/BP	0.02(0-2.4)	0.1(0-0.2)	0.03(0-1.2)	0.02(0-1.1)	0(0-2.4)
IPM/CS	0.2(0-1.4)	0.2(0.1-0.5)	0.1(0-1.4)	0.2(0-1.2)	0.1(0-1.1)
ST合剤	0(0-0.2)	0.03(0-0.1)	0(0-0.2)	0(0-0.1)	0(0-0.1)
マクロライド系薬	0(0-0.5)	0.01(0-0.1)	0.01(0-0.2)	0(0-0.5)	0(0-0.2)
リンコサマイド系薬	0.3(0-2.1)	0.3(0.1-0.7)	0.4(0.1-1.9)	0.3(0-1.8)	0.3(0-2.1)
アミノグリコシド系薬	0.3(0-4.4)	0.4(0.1-0.9)	0.2(0.03-1.2)	0.2(0.01-3.4)	0.3(0-4.4)
キノロン系薬	0.4(0-4.7)	0.6(0.2-1.1)	0.5(0.01-1.3)	0.4(0-4.7)	0.4(0-1.9)
グリコペプチド系薬	0.5(0-2.7)	1.0(0.5-2.4)	0.6(0.1-2.7)	0.4(0.1-1.6)	0.3(0-2.0)
その他	0.1(0-1.5)	0.2(0.1-0.6)	0.1(0-0.4)	0.1(0-0.8)	0.1(0-1.5)
総使用量	15.5(0.8-46.4)	15.8(9.1-22.6)	16.4(8.2-33.8)	14.5(7.1-22.0)	13.9(0.8-46.4)

る医療環境を示すことが大切だと考えました。そこで、2013年に報告した内容では、日本における医療機関を機能別に分類し、施設特性や感染対策における環境を示しました(表1、2、3)。例えば、高度医療を提供する特定機能病院では、移植医療や血液腫瘍を扱うため、必然的に全体の抗菌薬だけでなく、カルバペネム系などの広域抗菌薬の使用割合も多くなります。一方、特定機能病院では、感染対策に関わるスタッフの数も多くなっています。しかしながら、「届出制」など、抗菌薬管理プログラムの有無についてはいずれにおいても変化がなく、質的な評価が必要であることが考えられました。

2013年の報告では注射用抗菌薬のみ解析を行ったため、2016年の報告では販売量に基づき、全ての抗菌薬の使用状況を明らかにしました(図2)。日本における抗菌薬全体の使用量は、経口・注射薬共に2009年と比較して増加傾向にあり、EU諸国(21.6 DID、2014年)、韓国(21.7 DID、2012年)、アメリカ(24.9 DID、2014年)と比較してもそれほど大きな違いはありませんでした。一方、使用量の約9割を経口薬が占めていました。

使用比率では、わが国では欧州と比べてペニシリン系が少なく、特にセファロsporin系、マクロライド系、キノロン系が高いことも明らかになりました(図3)。また、キノロン系薬では、特にガチフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサ

表2 機能別分類した施設における施設特性の比較

	全病院 (N = 203)	特定機能病院 (N = 23)	地域医療 支援病院 (N = 61)	公的医療機関 (N = 62)	私立病院 (N = 57)
病床数(床)	404 (45-1275)	845 (600-1,275)	493 (227-1,116)	374 (94-772)	250 (45-736)
病床稼働率(%)	85.9 (54.9-104.2)	85.5 (76.5-89.8)	86.8 (62.6-104.2)	84.2 (59.2-96.6)	86.1 (54.9-100.3)
平均入院日数(日)	15.3 (5.1-472.9)	17.2 (11.6-19.4)	13.7 (10-19.8)	16.4 (11.8-54.0)	16.9 (5.1-472.9)
年間入院患者数(千人)	7.7 (0.1-23.2)	14.1 (9.5-23.2)	10.0 (3.6-20.6)	5.9 (1.0-18.4)	3.3 (0.1-19.4)
薬剤師数(人)	16(2-70)	44(24-70)	20(6-54)	14(3-35)	10(2-53)
精神科病棟の有無	42(20.7%)	23(100%)	10(16.4%)	8(12.9%)	2(3.5%)
療養病棟の有無	26.0(17.7%)	0(0%)	1(1.6%)	11(17.7%)	24(42.1%)
感染症科病棟の有無	49(24.1%)	6(26.1%)	22(36.1%)	19(30.6%)	2(3.5%)
小児病棟の有無	130(64.0%)	23(100%)	49(80.3%)	41(66.1%)	17(29.8%)
血液腫瘍内科病棟の有無	91(44.8%)	23(100%)	35(57.4%)	23(37.1%)	10(17.5%)
臓器移植の実施	30(14.8%)	19(82.6%)	7(11.5%)	3(4.8%)	1(1.8%)
骨髄移植の実施	52(25.6%)	22(95.7%)	16(26.2%)	10(16.1%)	4(7.0%)

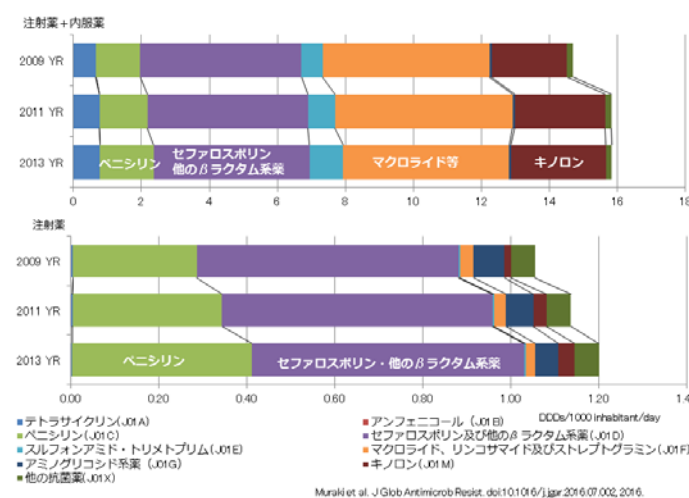
Y Muraki et. al.: Infection 2013, 41(2):415-23.を改変

表3 機能別分類した施設における感染対策環境の比較

	全病院 (N = 203)	特定機能病院 (N = 23)	地域医療 支援病院 (N = 61)	公的医療機関 (N = 62)	私立病院 (N = 57)
感染専門・認定薬剤師数	1(0-5)	2(0-3)	1(0-4)	1(0-5)	0(0-1)
ICTで専従の専門薬剤師	9(2.6%)	3(5.5%)	5(4.2%)	1(1.0%)	0(0%)
感染専門薬剤師の有無	124(61.1%)	21(91.3%)	41(67.2%)	35(56.5%)	25(43.9%)
ICNの有無	135(66.5%)	22(95.7%)	53(86.9%)	39(62.9%)	21(36.8%)
ICDの有無	156(76.8%)	22(95.7%)	55(90.2%)	48(77.4%)	31(54.4%)
ICTの有無	189(93.1%)	23(100%)	59(96.7%)	57(91.9%)	50(87.7%)
感染制御部の有無	33(16.3%)	10(43.5%)	12(19.7%)	6(9.7%)	5(8.8%)
抗菌薬管理プログラムの状況					
届出制/許可制の有無	183(90.1%)	23(100%)	61(100%)	60(96.8%)	55(96.5%)
抗菌薬使用ガイドラインの有無	178(87.7%)	21(91.3%)	56(91.8%)	54(87.1%)	47(82.5%)
アンチバイオグラムの有無	123(60.6%)	17(73.9%)	41(67.2%)	35(56.5%)	30(52.6%)
消毒薬のガイドラインの有無	166(81.8%)	20(87.0%)	51(83.6%)	50(80.6%)	45(78.9%)

Y Muraki et. al.: Infection 2013, 41(2):415-23.を改変

図2 販売量に基づいた日本の使用動向

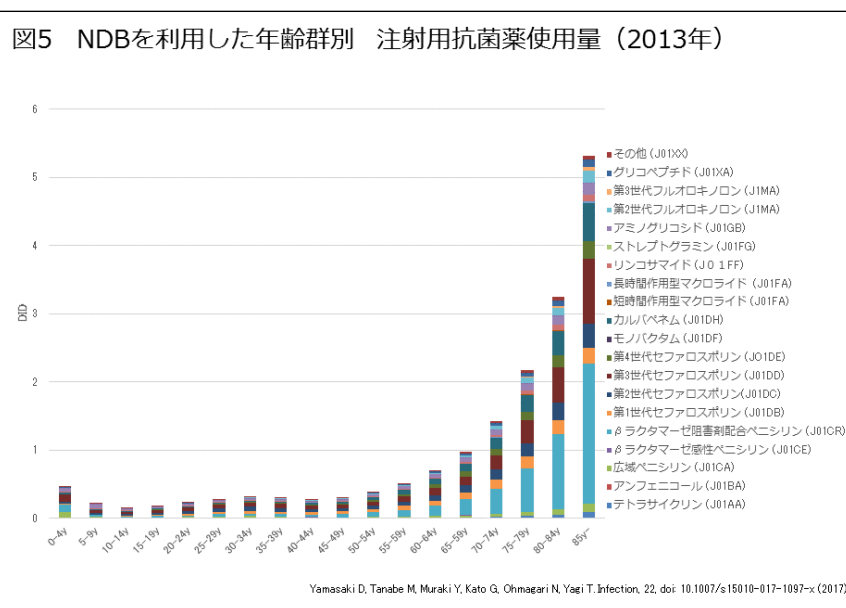
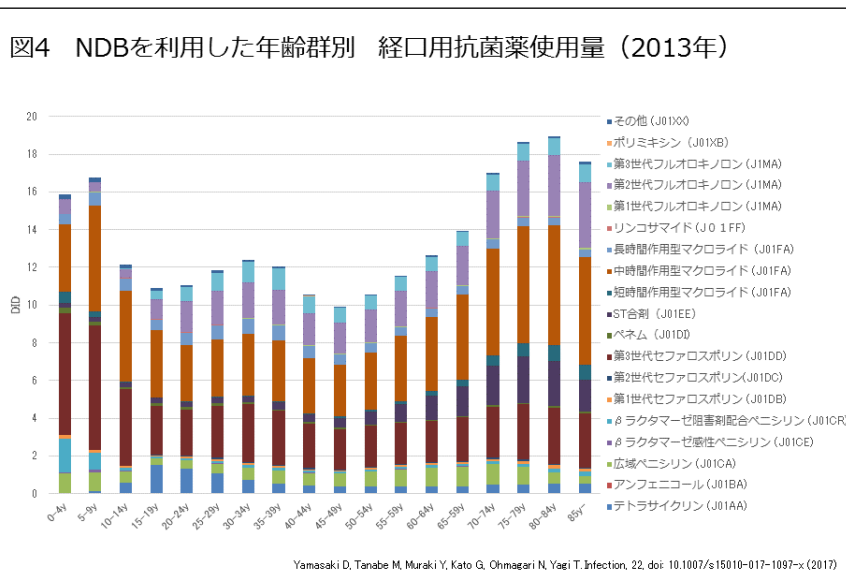
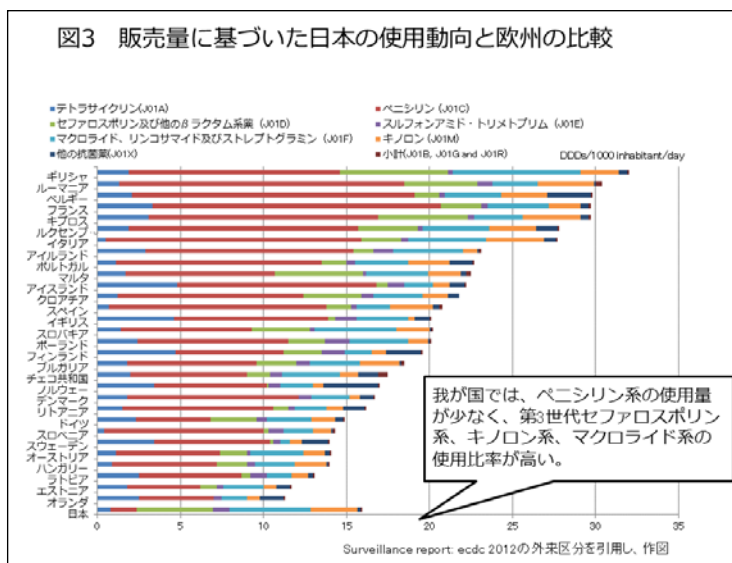


Muraki et al. J Glob Antimicrob Resist. doi:10.1016/j.jgar.2016.07.002.2016.

また、キノロン系薬では、特にガチフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサ

シン、モキシフロキサシンといった経口の第3世代フルオロキノロンの使用量が増加し、広域な経口キノロン系薬の安易な使用も懸念されますが、高齢者の増加に伴う肺炎患者の増加なども影響していることが要因として考えられます。注射用抗菌薬では、第1世代セファロスポリン系薬が増加しており、手術件数の増加に伴う手術部位感染予防薬の適正使用が推進されていることや、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌が判明した際における抗MRSA薬からのデ・エスカレーションの推進が影響していることが推察されました。

NDBを用いた調査では、販売量データと異なり、使用した患者背景で分類できるため、年齢を5歳毎に分類して使用状況を明らかにしました(図4、5)。経口抗菌薬の使用状況は小児や高齢者で多く、注射用抗菌薬は高齢になる程使用されています。また、これらの値は医薬品の主な適応症に対する成人の1日仮想平均維持量であるDDDで補正しているため、実際の小児や高齢者に対しては過少評価をしている可能性があり、実際はさらに使用されている



ことが推察されます。また、小児や高齢者において、第3世代セファロスポリン系薬、マクロライド系薬、キノロン系薬の使用頻度も多いことも明らかとなり、個々の患者に対するさらなる適正使用の推進が求められます。

さいごに

我々が使用量の調査研究を始めて約10年が経とうとしていますが、ようやくサーベイランスを行う土台ができあがりつつあります。今後は、これを確実なものとするため、継続的に実施できる体制をAMRCRCを通じて構築したいと思っています。抗菌薬使用量の把握は、上述したように複雑な作業を伴い、算出された値が妥当かどうか判断する必要があり、専門的知識を持った薬剤師の関与が不可欠です。現在、様々な情報源がある中で、それぞれの情報源から効率良く目的に応じた抗菌薬使用量を算出できるプログラム（Antimicrobial Consumption Aggregate System（ACAS：<http://www.meiz.co.jp/acas.html>））も開発しました。今後は得られた値をより簡便にフィードバックできる環境を提供し、各医療機関や地域などで利活用できる方法論の確立を目指したいと思っています。

AMR対策における抗菌薬の適正使用は、使用量を単に減らすことが目標となつてはいけません。患者さんへのアウトカム（治療効果の向上、副作用の低減）を最優先に考えるべきです。さらに、専門知識を持った多職種から成るチームが専門としない医師の処方行動を支援した結果が伴うことが重要です。日本における感染症診療やAMR対策が世界に誇れるものであることを示す一助となるよう、これからも全国の感染症診療や感染対策に関わる皆さんと努力していきたいと思ひます。

最後に、私が調査結果を残せたのは、協力してくださっている全国の薬剤師のおかげであり、多くのご助言やご支援の上に成り立っています。深謝するとともに、今後とも変わらぬご支援をお願いしたいと思っています。