

博士論文

本邦における抗菌薬処方動向および  
抗菌薬過剰処方のリスク因子の解析

橋 本 英 樹

本邦における抗菌薬処方動向および  
抗菌薬過剰処方のリスク因子の解析

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻(生体防御感染症学)

指導教員 四柳宏教授

橋本 英樹

## 目次

要旨.....	3
序文.....	4
第一章 National Database を用いた抗菌薬処方動向の網羅的サーベイランス	
緒言.....	7
対象と方法.....	10
結果.....	21
考察.....	35
第二章 熊本県のレセプトデータベースを用いた抗菌薬過剰処方の関連因子の解析	
緒言.....	43
対象と方法.....	45
結果.....	52
考察.....	61
結論.....	66
本論文の出典.....	67
謝辞.....	68
参考文献.....	69

## 要旨

薬剤耐性対策として、不適切な抗菌薬使用の削減は喫緊の課題である。抗菌薬適正使用支援活動の効果的な介入対象を把握するため、レセプトデータを用いて本邦の外来経口抗菌薬の使用動向および抗菌薬不適切処方に関連する要因を解析した。感染症病名と紐づいた抗菌薬処方率は704処方/1000人年で、全抗菌薬の70%が急性気道感染症および急性下痢症に対し処方され、56%が通常は抗菌薬の適応がないはずの疾患に対し処方されていた。ガイドラインで推奨される抗菌薬の処方は少なく、咽頭炎や副鼻腔炎に対する第一選択薬の処方割合は10%未満であった。抗菌薬処方頻度が多い患者層は若年、女性、西日本の患者で、受診あたりの抗菌薬処方割合が高い集団は若年患者および小規模医療機関受診患者であった。

## 2. 序文

薬剤耐性菌が世界的に増加傾向で、国際社会で大きな問題となっている。薬剤耐性の増加は医療費の増大や入院期間の延長、死亡率の増大を引き起こすことが知られており [1-3]、現時点で年間 70 万人が薬剤耐性により死亡し、このまま対策が講じられなければ死亡者はさらに増加すると予想されている [4]。薬剤耐性に対処すべく、2015 年の世界保健総会 (WHO) でグローバルアクションプランが採択され [5]、これを受けて日本政府は 2016 年に薬剤耐性対策アクションプランを発表した [6]。

薬剤耐性対策アクションプランの柱の一つとして、抗菌薬使用の適正化がある。抗菌薬の不適切使用は薬剤耐性の発生要因として知られており [7]、わが国では 2020 年までに抗菌薬の使用量 (Defined daily doses [DDD]/1000 inhabitant-days) を全体で 3 分の 2 に削減し、特に経口セファロスポリン、マクロライド、フルオロキノロン系抗菌薬の使用量を半分に削減することを数値目標として、急性気道感染症・急性下痢症に対する抗菌薬適正使用の手引き [8] の作成や、診療報酬における抗菌薬適正使用支援加算の新設といった施策による抗菌薬適正使用支援活動が行われている。

不適切な抗菌薬使用の効果的な削減のためには、抗菌薬が多く処方されている疾患の把握および抗菌薬の過剰処方に関連する因子の同定が必要である。卸売データに基づいた日本の抗菌薬使用量の解析によると [9]、日本は使用される抗菌薬の 90%

以上が経口抗菌薬であり、その中で広域抗菌薬（第3世代セファロスポリン、マクロライド、フルオロキノロン）が占める割合が他国と比べて非常に高い（全体の77%）という特徴がある。経口抗菌薬で治療される疾患で広域抗菌薬が第一選択となるものは少ないことを考慮すると、日本で処方されている抗菌薬の多くが不必要に広域である可能性が考えられる。しかし、日本では抗菌薬の処方対象疾患についての情報は少なく、抗菌薬の適切性について十分な検討はなされていない。また、効果的な抗菌薬適正使用支援活動のためには、抗菌薬処方頻度が多い対象群の同定が必要であるが、その情報も日本では乏しい。海外では大規模データベースを用いた抗菌薬処方対象疾患のサーベイランスが行われており、一例として米国では外来受診患者のデータベースの解析により、副鼻腔炎、滲出性中耳炎、咽頭炎などの気道感染症や皮膚軟部組織感染症に抗菌薬が多く処方されていること、南部地域での抗菌薬処方頻度が高いことが報告されている[10, 11]。日本でもサーベイランス法の開発が急務である。

本研究では、日本の抗菌薬処方動向の網羅的な解析および効果的な抗菌薬適正使用支援の対象を把握することを目的とし、二つの検討を行った。第一章では、日本のレセプト情報の95%以上が格納されているレセプト情報・特定健診等情報データベース (National Database: NDB) を用いて、全感染症について抗菌薬処方動向の解析を

行い、抗菌薬処方頻度の高い感染症および患者層の同定を行い、抗菌薬の適切性を評価した。第二章では、熊本県の国民健康保険・後期高齢者医療制度加入者のレセプトデータベースを用いて、急性気道感染症や急性下痢症に対する抗菌薬過剰処方のリスク因子の解析を行った。

## 第一章 National Database を用いた抗菌薬処方動向の網羅的サーベイランス

### 1. 緒言

抗菌薬処方動向の解析のためには、抗菌薬と臨床病名情報を含むデータベースが必要である。日本でこの条件を満たす大規模データベースとして、レセプトデータベースがある。日本では国民皆保険制度のもとで、生活保護受給者を除くほぼ全ての国民が公的医療保険に加入している[12]。患者は自身の希望する医療機関を受診することができ、受診時には医療費の一部(年齢に応じて10~30%)を自己負担として支払い、残りの医療費は保険者により負担される[12]。特に小児は自己負担分も自治体により還付され、ほぼ無料で医療機関を受診可能である。医療機関から保険者に対し、医療費請求を目的として発行される診療報酬明細書をレセプトと呼称し、保険審査の上で支払いされたレセプトのうち、電子化されたレセプト情報はデータベースに格納されている(レセプトデータベース)。日本では、抗菌薬は一般用医薬品として購入することはできず、医師または歯科医師により全て処方されるため、日本で使用されたほぼ全ての抗菌薬の情報はレセプトデータベースに収載されている。また、抗菌薬の処方理由となった感染症病名が必ず記載されるため、レセプトデータベースは抗菌薬処方動向の網羅的サーベイランスに必要な条件を備えている。



レセプトデータベースを用いたサーベイランスはいくつかあるものの、様々な限界がある。第一に、先行研究では解析対象が上気道感染症や気管支炎、小児の急性下痢症といった一部の疾患に限定されており[13-15]、全感染症を対象とした網羅的なサーベイランスは今までなされていない。そのため、最も多く抗菌薬が処方されている疾患は何か、また尿路感染症などの上記以外の感染症に対する抗菌薬の処方状況がどの程度かといった情報は不明である。第二に、日本の医療保険は国民健康保険(自営業者や年金生活者を対象)、被用者保険(企業などの被用者とその扶養者を対象)、後期高齢者医療制度(75歳以上の高齢者を対象)に大別されるが、過去の研究は被用者保険加入者のみを対象とした解析であり、65歳以上の患者はほとんど解析に含まれていない。高齢化社会である日本においては、高齢者を対象に含めた解析が必要である。第三に、海外の先行研究では抗菌薬処方率(1000人年あたりの処方回数)が抗菌薬処方の指標としてしばしば用いられているが[16, 17]、日本の研究では抗菌薬処方率は解析されていない。抗菌薬使用量を用いたデータは小児や腎不全患者において過小評価になると言われており[18]、処方率による他国との比較は必要である。

日本では、公的医療保険(国民健康保険・後期高齢者医療制度・被用者保険)で用いられるレセプトの全てが National Database (NDB)に格納されている。NDBは厚生

労働省が作成・管理するレセプトデータベースで、2009年4月以降の全電子化レセプトデータが全都道府県について保管されている。2012年10月の時点で、診療所由来のレセプトの93%および病院由来のレセプトの99%が格納されている[19]。生活保護受給者(約200万人、日本人口の1.6%) [20]および公費優先公費医療(戦争傷病者、原爆被爆者など)の情報、非電子化レセプトは含まれない。

第一章ではNDBを用いて日本全体を対象とし、抗菌薬処方率を用いた抗菌薬処方動向の感染症病名と紐づけた包括的な記述を行った。また、抗菌薬適正使用支援活動が特に効果的となりうる患者層を同定するため、年齢・性別・都道府県別で抗菌薬処方率を層別化し、それぞれの処方率の比較を行った。

## 2. 対象と方法

### 1) 研究デザイン

記述疫学研究

### 2) レセプトデータベース

レセプトデータベースは、医療機関から発行される医科レセプト（入院患者および入院外患者）、急性期病院の入院レセプトである DPC レセプト、調剤薬局から発行される調剤レセプト、歯科から発行される歯科レセプトで構成され、患者番号、患者生年月、性別、診断病名、各診断病名の診療開始日、処方内容および処方日、処置内容、受診医療機関の所在都道府県といった情報が含まれる（表 1）。診断病名は国際疾病分類第 10 版 (the International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision:ICD-10) を基に、厚生労働省が定めた病名コードで記録されている。処方内容および処置内容は、厚生労働省が定めた企画・方式に基づいたコードで記録されている。なお、患者番号は NDB 内で独自に生成・付与されたデータベース内のみでの識別番号であり、個人識別可能情報を復元することはできない。

何らかの理由により ICD-10 コードと対応づけされなかった傷病名は、レセプトデータベース内では未コード化傷病名として扱われ、2010 年の時点で全体の 9% を占める

とされるが[21]、本研究では抽出できていない。また、診断病名・日付情報は各疾患エピソードの初診時にのみ記録されるため、再診時に処方された抗菌薬は本研究では抽出できない。

### 3) データ準備

NDB の利用にあたっては、研究者の指定した抽出条件に従ってデータを抽出する「特別抽出」、申出に応じて集計表として提供される「集計表情報」、「サンプリングデータセット」の大きく三つの方法がある。本研究では、厚生労働省から特別抽出を受けて保管されている 2012～2014 年度のレセプトデータを全て解析に用いた。抽出に際しては、医療機関・薬局コードおよび患者の保険者番号は提供されず、また患者年齢は 5 歳毎に区分されている[22]。データは複数のテーブルに分かれて保管されており、それぞれの突合は SQL を用いて行う。本研究では、抽出項目および病名・感染症コードのリスト作成、突合の方法論作成、突合されたデータの集計・解釈は橋本が行い、データ突合のための SQL プログラム作成・処理は共同研究者が行った。

外来患者の抗菌薬処方情報および対応する感染症病名の情報を抽出するため、2012 年 4 月から 2015 年 3 月までの医科入院外レセプトおよび調剤レセプトを、患者

番号を使用して突合し、突合したレセプトから観察期間内に新たに感染症病名が開始された患者をすべて抽出した(疑い病名は除外した)。感染症病名は Fleming-Dutra らの研究[11]を参考に 20 の病名群に分類し、Group 1: 抗菌薬が通常適応となる感染症[肺炎など]、Group 2: 病状に応じて抗菌薬が適応となることがある感染症[急性咽頭炎や急性下痢症など]、Group 3: 抗菌薬が通常は不要な感染症[感冒や急性気管支炎など]の三群に分類した(表 2)。次に、感染症病名のついたレセプトのうち、経口抗菌薬処方があるレセプトを全て抽出し、抗菌薬処方日と同日に診断された感染症病名を抗菌薬と紐付けた(図 1)。同一日に複数の感染症病名の診断がなされた場合、病名を按分して抗菌薬に割り当てた(同日に二つの感染症病名が診断され、一種類の抗菌薬が処方された場合、それぞれの感染症に 0.5 ずつ抗菌薬を紐付けた)。同一日に複数の抗菌薬処方があった場合は別個に集計した。

抗菌薬は、解剖治療化学分類(Anatomical Therapeutic Chemical Classification: ATC 分類、<http://www.whocc.no/atcddd/>)に準じて以下のカテゴリーに分類した。経口抗菌薬のみを対象とし、外用薬・筋肉注射および静脈注射の抗菌薬は除外した。本研究では第 3 世代セフェム・マクロライド・キノロン系抗菌薬を「広域抗菌薬」として定義した。

- ・テトラサイクリン (ATC 分類 : J01A)

- ・ペニシリン (同 : J01C)
- ・第1世代・第2世代セファロスポリン (同 : J01DB・J01DC)
- ・第3世代セファロスポリン (同 : J01DD)
- ・ペネム (同 : J01DH, J01DI)
- ・スルホンアミド・トリメトプリム(ST合剤) (同 : J01E)
- ・マクロライド (同 : J01FA)
- ・リンコサミド (同 : J01FF)
- ・キノロン (同 : J01M)
- ・その他 (同 : J01B、J01G、J01X)

表 1. レセプトデータベースの各データテーブルと主な抽出可能情報

テーブル名 称	医療レセプト (外来・入院)	調剤レセプト	DPC レセプト (主に入院)	歯科レセプト
発行元機関	医療機関	調剤薬局	DPC 病院	医療機関(歯科)
各レセプト 共通の情報	患者 ID(保険者番号や患者氏名・生年月から生成、データベース内でのみ有効) †			
*	患者年齢(5歳区分)・性別			
	レセプト診療年月			
	レセプト発行元機関の所在都道府県			
	レセプト点数			
個々のレセ プト固有の 情報	傷病名コード・診 療開始日・転帰区 分	薬剤の医薬品コ ード・数量・処方 日数	傷病名コード・ 診療開始日・転 帰区分	傷病名コード・ 診療開始日・転 帰区分
	診療行為コード (検査や処置)	薬剤の処方・調 剤月日	診療行為コード (検査や処置)	診療行為コード (検査や処置)
	医薬品コード・数 量・投与日数(院 内処方に限る)		医薬品コード・ 数量・投与日数 (院内処方)	医薬品コード・ 数量・投与日数 (院内処方)
	診療実日数		診療実日数	診療実日数
			入院・退院年月 日	

\*レセプト発行元医療機関の病床数および処方医の診療科情報も抽出可能項目に含まれているが、欠損データが多いため未使用

†保険者番号や患者氏名・生年月は ID 生成のみに使用され、データベース上では抽出不可能

表 2. ICD-10 コードに基づいた感染症病名の分類

病名群	ICD-10 コード
<b>Group 1: 抗菌薬が通常適応となる感染症</b>	
腹腔内感染症	急性虫垂炎 (K35)、腸の憩室性疾患 (K57)、肛門部及び直腸部の膿瘍、腸膿瘍、肝膿瘍 (K61、K630、K750)、腹膜炎 (K65)、急性胆嚢炎及び胆管炎 (K800、K801、K803、K804、K810、K819、K830)
肺炎	細菌性肺炎 (J13-J18)
性感染症	主として性的伝搬様式をとる感染症[梅毒、淋菌感染症、クラミジア感染症など] (A50-A64)、その他のスピロヘータ疾患 (A65-A69)、クラミジアによるその他の疾患 (A70-A74)
尿路感染症	尿細管間質性腎炎、膿腎症 (N10、N12、N136)、腎膿瘍及び腎周囲膿瘍 (N151)、詳細不明の腎尿細管間質性疾患 (N159)、急性膀胱炎 (N300)、その他の膀胱炎、詳細不明な膀胱炎 (N308、N309)、尿道炎及び尿道症候群 (N34)、尿路感染症、部位不明 (N390)、前立腺の炎症性疾患 (N41)、精巣炎及び精巣上体炎 (N45)、男性生殖器の炎症性障害、他に分類されないもの (N49)、カテーテル関連尿路感染症 (T835)
他の細菌感染症	結核 (A15-A19)、人畜共通細菌性疾患 (A20-A28)、その他の細菌性疾患[リステリア症、ジフテリア、バルトネラ症、リケッチア症など] (A30-A37、A39-A49、A75-A79)、細菌性髄膜炎/髄膜脳炎、頭蓋内膿瘍 (G00、G042、G049、G06)、乳様突起炎 (H70)、感染性心内膜炎 (I33、T826)、急性喉頭蓋炎 (J051)、深頸部膿瘍 (J36、J390、J391)、肺および縦隔膿瘍、膿胸 (J85、J86)、顎骨および口腔内感染症 (K102、K122)、化膿性関節炎、骨髄炎 (M00、M462-M465、M86、T845)、骨盤内炎症性疾患 (N70-N73、N751、N764、085)、妊娠中の尿路性器感染症、産褥性感染症 (023、086)、処置に続発する感染症[術後感染症など] (T814)、心臓および血管の人工器具に関連した感染症 (T827)、その他の人工物に関連した感染症 [CAPD カテーテルトンネル感染など] (T857)
<b>Group 2: 病状に応じて抗菌薬が適応となることがある感染症</b>	
ざ瘡	ざ瘡 (L70)
急性下痢症	腸管感染症 (A00-A09)
咽頭炎	連鎖球菌による咽頭炎・扁桃炎 (J020、J030)、詳細不明の急性咽頭



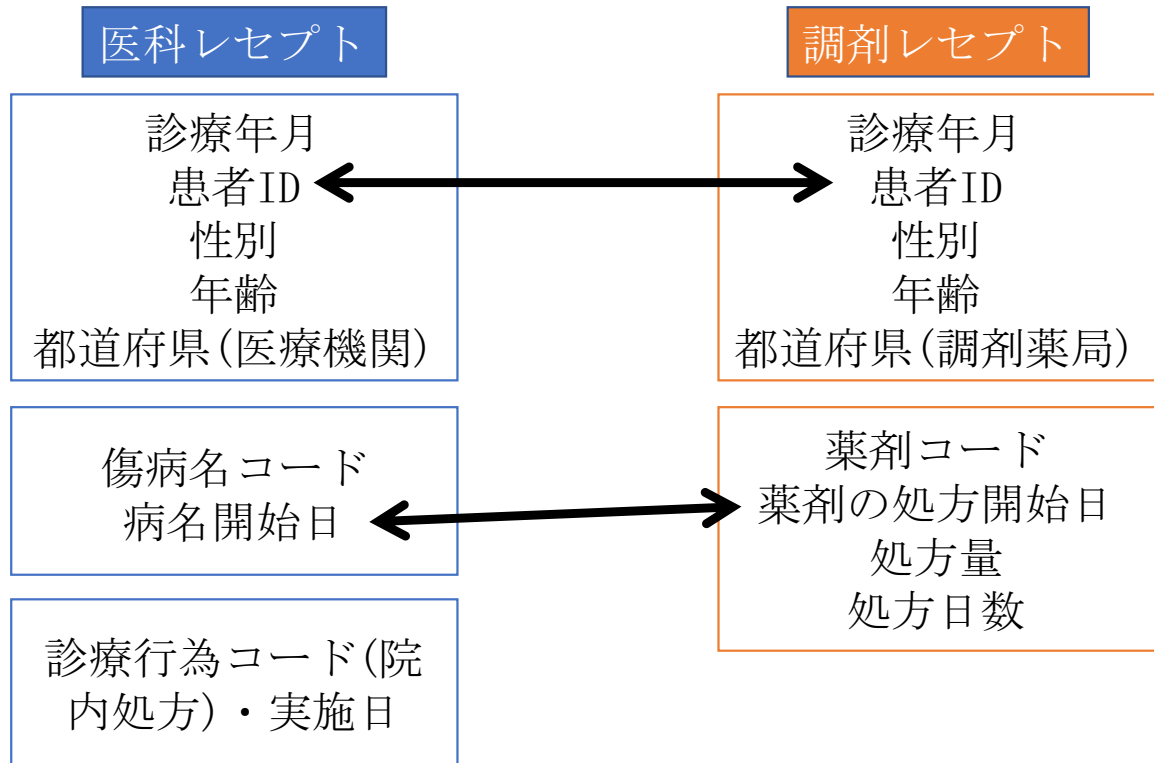
	炎・扁桃炎(J029、J039)、猩紅熱(A38)
副鼻腔炎	急性副鼻腔炎(J01)、慢性副鼻腔炎(J32)
皮膚軟部組織感染症	感染性外耳炎(H600-H603)、他の皮膚軟部組織感染症[蜂窩織炎、皮下膿瘍、せつ、よう、化膿性リンパ節炎、化膿性肉芽種、感染性筋炎、感染性滑膜炎、感染性滑液包炎、壊死性筋膜炎、乳腺炎](H050、J340、L00-L08、L73、L980、M600、M650-M651、M710-M711、M726、N61、091)、外傷後の創傷感染症(T793)
化膿性中耳炎	化膿性および詳細不明の中耳炎(H66)
<b>Group 3: 抗菌薬が通常は不要な感染症</b>	
気管支炎および細気管支炎	急性気管支炎(J20)、急性細気管支炎(J21)、詳細不明の急性下気道感染症(J22)、気管支炎(急性または慢性と明示されないもの)(J40)
発熱	不明熱(R50)
眼および眼周囲感染症	麦粒腫(H00)、眼瞼炎(H010)、涙腺炎(H040)、涙道の急性/慢性炎症(H043-H044)、結膜炎(H10)、強膜炎(H15)、角膜炎(H16)、虹彩毛様体炎(H20)、化膿性眼内炎(H440)
インフルエンザ	インフルエンザ(J10、J11)
非感染性下痢症	非感染性胃腸炎および非感染性大腸炎、詳細不明(K529)
非化膿性中耳炎	非化膿性中耳炎(H65)
外傷・熱傷	表在損傷、開放創(S00、S01、S07、S10、S11、S16、S17、S20、S21、S28、S30、S31、S38、S40、S41、S47、S50、S51、S57、S60、S61、S67、S70、S71、S77、S80、S81、S87、S90、S91、S97、T00、T01、T04、T09、T110、T111、T130、T131、T140、T141、T146、T147)、熱傷(T200-T203、T210-T213、T220-T223、T230-T233、T240-T243、T250-T253、T290-T293、T300-T303、T31)
ウイルス性肺炎	ウイルス性肺炎(J12)
感冒	急性鼻咽頭炎(かぜ)(J00)、連鎖球菌以外の病原体による急性咽頭炎・扁桃炎(J028、J038)、急性喉頭炎および気管炎(J04)、急性閉塞性喉頭炎(クループ)(J050)、多部位および部位不明の急性上気道感染症(J06)、慢性鼻炎、鼻咽頭炎および咽頭炎(J31)、慢性扁桃炎(J350)、慢性喉頭炎および慢性喉頭気管炎(J37)、咳(R05)

---

図 1. 第一章での突合方法

感染症病名を全て抽出

感染症病名と紐づいた  
抗菌薬を全て抽出



#### 4) 抗菌薬処方率の推定

抗菌薬処方数を年齢群（0～9 歳、10～19 歳、20～64 歳、65 歳以上）、性別、抗菌薬カテゴリーによって層別化して集計し、1000 人年あたりの抗菌薬処方率を、2012～2014 年の日本の人口推計(各 10 月 1 日時点) [23]を用いて算出した。年齢区分は Fleming-Dutra らの研究[11]を元に、小児・若年をさらに 2 群(0～9 歳と 10～19 歳)に細分化した。続いて、感染症病名・抗菌薬カテゴリーごとに、同様の方法で「当該病名での外来受診率」および「病名ごとの抗菌薬処方率」を算出し、抗菌薬処方率の高い病名の把握、および各病名での抗菌薬処方割合の計算を行った。さらに、年齢ごとの外来受診率および抗菌薬処方率を算出し、感染症病名および性別で層別化した。外来受診率・抗菌薬処方率の性差を評価するため、ポアソン回帰を用いた直接法により各年代で男女での受診率比・処方率比 (Incidence rate ratio: IRR) を算出した。統計解析には Stata MP15.1(StataCorp, TX, USA)を用いた。最後に、都道府県ごとの抗菌薬処方率を、2012～2014 年の日本の人口推計(各 10 月 1 日時点) [23]を用いて年齢および性別を標準化して算出し、抗菌薬処方率に地域差があるか比較した。

#### 5) Common infections に対するガイドラインの推奨抗菌薬の処方割合の推定

一般臨床家が遭遇する頻度の高い感染症(咽頭炎、副鼻腔炎、化膿性中耳炎、尿路感染症、急性下痢症、皮膚軟部組織感染症)においては、第一選択とすべき抗菌薬がガイドラインで提示されている(表 3)。これらの感染症に対し処方された抗菌薬の中で、ガイドラインの推奨薬が占める割合を計算し、日本の抗菌薬の処方の質を評価した。

#### 6) 倫理

本研究は、東京大学倫理審査委員会の承認を受けた(承認番号 UT15-36)。匿名加工された既存情報を利用した研究であるため、インフォームドコンセントは免除された。

表 3. Common infections に対するガイドラインの推奨

病名	推奨抗菌薬	参考文献
咽頭炎	ペニシリン、アモキシシリン	Shulman <i>et al.</i> , 2012 [24]
副鼻腔炎	アモキシシリン、アモキシシリンクラ ブラン酸	Chow <i>et al.</i> , 2012 [25]
化膿性中耳炎	アモキシシリン、アモキシシリンクラ ブラン酸	Lieberthal <i>et al.</i> 2013 [26]
尿路感染症(成 人)	フルオロキノロン、ST 合剤*	Gupta <i>et al.</i> , 2011 [27]
尿路感染症(小 児)	アモキシシリンクラブラン酸、第一～ 第三世代セフェム、ST 合剤	Roberts, 2011 [28]
急性下痢症	フルオロキノロン、アジスロマイシン	Shane <i>et al.</i> , 2017 [29]
皮膚軟部組織 感染症	第一世代セフェム、クリンダマイシン、 ペニシリン V、ジクロキサシリン†	Stevens <i>et al.</i> , 2014 [30]

\*ニトロフラントイン、ホスホマイシントロメタモール、ピブメシリナムも推奨されているが日本では未承認のため使用不可能

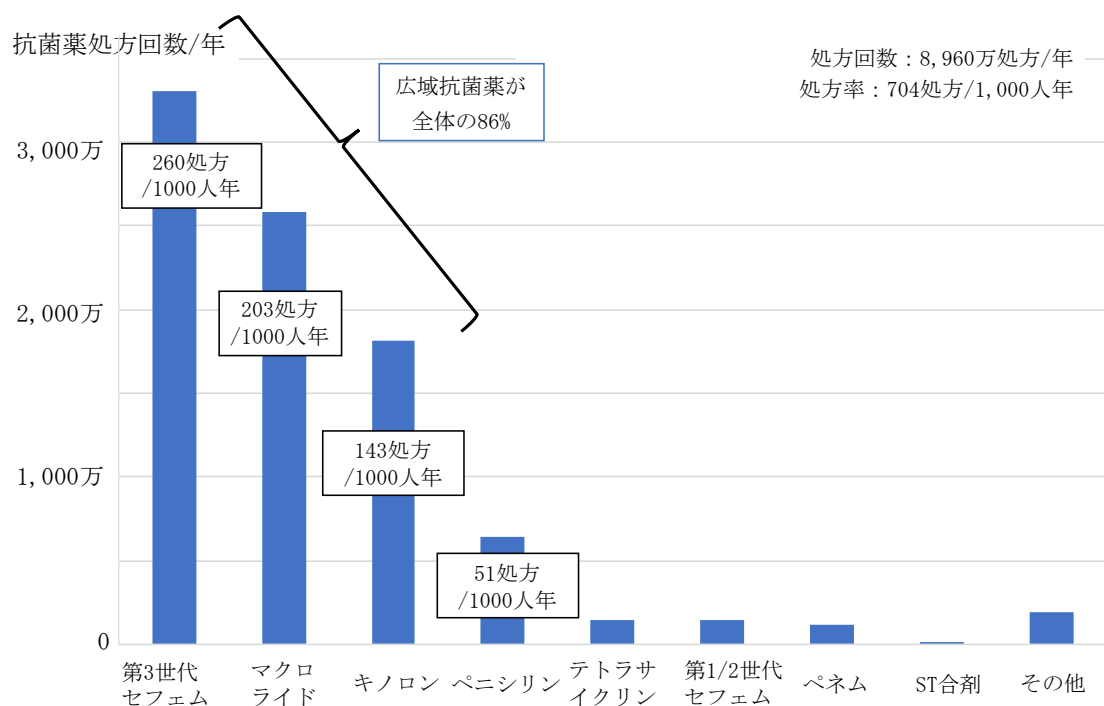
†ペニシリン V とジクロキサシリンは日本では未承認薬のため、アモキシシリンやアモキシシリンクラブラン酸が代用薬として用いられる

### 3. 結果

#### 1) 抗菌薬処方動向の概要(図 2)

2012年4月1日から2015年3月31日の間にのべ659,333,605人の患者が感染症の診断で外来を受診し、そのうちのべ266,470,173人(年平均8960万人, 抗菌薬処方のある受診率:698/1000人年)に対し268,733,953回の抗菌薬処方がなされた(抗菌薬処方率:704/1000人年)。最も多く処方された抗菌薬は第3世代セファロスポリン(260処方/1000人年)で、続いてマクロライド(203処方/1000人年)、キノロン(143処方/1000人年)の順に多く、これらの広域抗菌薬で全体の86%を占めていた。ペニシリン系抗菌薬の処方率は7.2%(51処方/1000人年)のみであった。

図2. 抗菌薬カテゴリーごとの年間抗菌薬処方率(2012-15)



\*同一日に複数種類の抗菌薬が処方された場合、別個に集計

† 抗菌薬処方率：1000人年あたりの抗菌薬処方回数

§ 抗菌薬は ATC 分類に沿って以下のように分類：テトラサイクリン (J01A)、ペニシリン (J01C)、第1世代・第2世代セファロスポリン (J01DB・J01DC)、第3世代セファロスポリン (J01DD)、ペネム (J01DH, J01DI)、スルホンアミド・トリメトプリム(ST合剤) (J01E)、マクロライド (J01FA)、キノロン (J01M)、その他 (J01B、J01FF、J01G、J01X)

## 2) 感染症病名・抗菌薬カテゴリーごとの抗菌薬処方動向(表 4、図 3・4)

感染症病名ごとの抗菌薬処方率の解析では、抗菌薬処方の大半が、抗菌薬が通常は不要な感染症に対して処方され(Group 3、391/1000 人年)、続いて抗菌薬がしばしば必要な感染症(Group 2、248/1000 人年)、抗菌薬が通常必要な感染症(Group 1、59/1000 人年)の順であった。個別に抗菌薬処方が多い疾患は、急性気管支炎(184 処方/1000 人年)、感冒(166 処方/1000 人年)、咽頭炎(104 処方/1000 人年)、副鼻腔炎(52 処方/1000 人年)、急性下痢症(41 処方/1000 人年)、尿路感染症(33 処方/1000 人年)、皮膚軟部組織感染症(31 処方/1000 人年)であった。それぞれの疾患に対する抗菌薬処方割合は、気管支炎で 58%、感冒で 41%、咽頭炎で 54%、副鼻腔炎で 54%、急性下痢症で 26%、尿路感染症で 69%、皮膚軟部組織感染症で 52%であった。

ガイドラインでの推奨抗菌薬の処方割合は低く、咽頭炎で 9%、副鼻腔炎で 10%、化膿性中耳炎で 23%、急性下痢症で 45%、尿路感染症(成人)で 61%、尿路感染症(小児)で 67%、皮膚軟部組織感染症で 17%であった(図 4)。これらの感染症に対する推奨抗菌薬の処方割合はわずか 24%であった。



表 4. 感染症病名・抗菌薬カテゴリーごとの年間外来受診率・抗菌薬処方率(2012-15)

病名群	外来 受診 *	抗菌薬 処方あ り受診 (処方割 合、%) †	抗菌薬カテゴリー‡							
			ペニ シリ ン	第1/ 2世 代セ フェ ム	第3 世代 セフ テム	マク ロラ イド	キノ ロン	ST合 剤	テト ラサ イク リン	その 他
<b>Group 1<sup>§</sup></b>	103	59 (57.0)	5	1	17	7	27	1	1	2
尿路感染症	48	33 (68.8)	1	1	10	1	19	0	1	1
肺炎	16	9 (56.2)	0	0	1	2	5	0	0	0
腹腔内感染 症	4	2 (50.0)	0	0	1	0	1	0	0	0
性感染症	6	2 (33.3)	0	0	0	1	0	0	0	1
他の細菌感 染症	30	13 (43.3)	4	0	5	3	1	0	0	0
<b>Group 2<sup>§</sup></b>	533	248 (46.5)	21	4	97	59	46	0	7	16
咽頭炎	177	104 (58.8)	9	2	48	26	18	0	1	1
副鼻腔炎	96	52 (54.1)	5	0	17	20	8	0	0	1
急性下痢症	159	41 (25.8)	3	0	9	5	13	0	0	11
皮膚軟部組 織感染症	60	31 (51.7)	1	1	18	3	3	0	2	2
化膿性中耳 炎	20	13 (64.3)	3	0	5	1	4	0	0	1
ざ瘡	22	8 (35.2)	0	0	1	3	0	0	3	0

Group 3 <sup>§</sup>	1090	391 (35.8)	25	6	146	137	69	0	4	5
気管支炎	316	184 (58.2)	9	2	54	79	37	0	2	2
感冒	410	166 (40.5)	14	2	71	50	27	0	1	2
外傷・熱傷	80	14 (17.5)	1	1	10	1	1	0	0	0
眼感染症	208	13 (6.2)	1	1	7	2	2	0	0	0
インフルエンザ	50	6 (11.3)	0	0	2	3	1	0	0	0
発熱	14	4 (29.4)	0	0	1	1	1	0	0	0
非化膿性中 耳炎	10	3 (34.2)	0	0	1	1	0	0	0	0
非感染性下 痢症	3	0.2 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性 肺炎	0.1	0.01 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

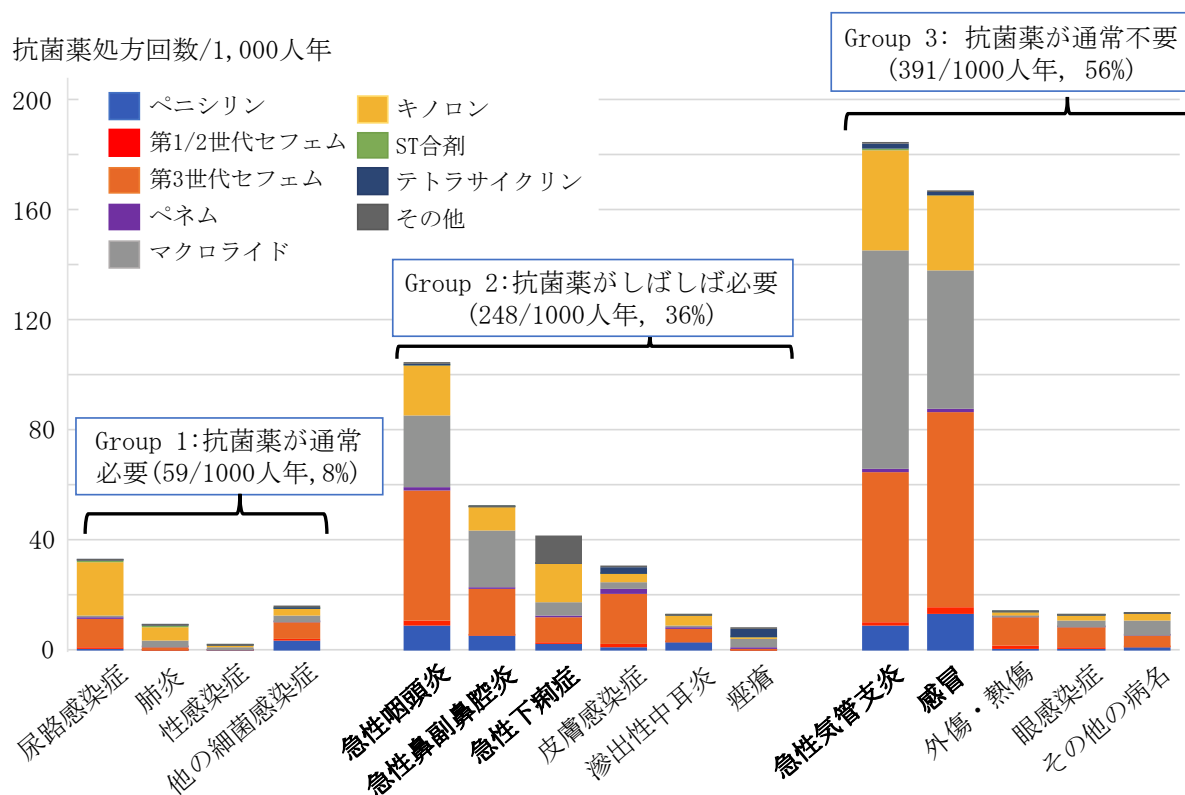
\*感染症病名での外来受診率(1000人年あたりの受診回数)

†感染症病名での外来受診のうち、抗菌薬受診のある外来受診率(1000人年あたりの受診回数) およびその割合。同一日に複数種類の抗菌薬処方があった場合も1として集計

‡抗菌薬はATC分類に沿って以下のように分類：テトラサイクリン (J01A)、ペニシリン (J01C)、第1世代・第2世代セファロスポリン (J01DB・J01DC)、第3世代セファロスポリン (J01DD)、スルホンアミド・トリメトプリム(ST合剤) (J01E)、マクロライド (J01FA)、キノロン (J01M)、その他 (J01B、J01DI、J01FF、J01G、J01X)

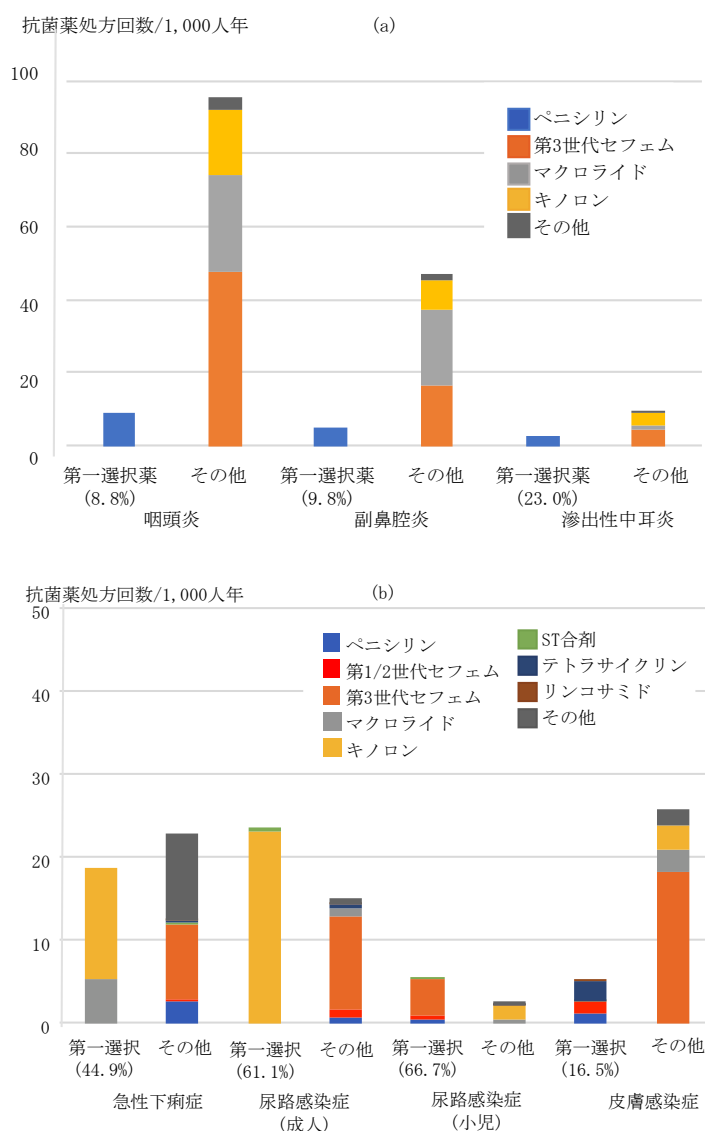
§Group 1: 抗菌薬が通常適応となる感染症、Group 2: 病状に応じて抗菌薬が適応となることがある感染症、Group 3: 抗菌薬が通常は不要な感染症

図 3. 感染症病名・抗菌薬カテゴリーごとの年間抗菌薬処方率(2012-15)



抗菌薬は ATC 分類に沿って以下のように分類：テトラサイクリン (J01A)、ペニシリン (J01C)、第1世代・第2世代セファロスポリン (J01DB・J01DC)、第3世代セファロスポリン (J01DD)、ペネム (J01DH, J01DI)、スルホンアミド・トリメトプリム(ST合剤) (J01E)、マクロライド (J01FA)、キノロン (J01M)、その他 (J01B、J01FF、J01G、J01X)

図 4. Common infections に対する第一選択薬の処方割合 (2012-15)



(a)呼吸器感染症：抗菌薬は ATC 分類に沿って以下のように分類：ペニシリン (J01C)、第3世代セファロスポリン (J01DD)、マクロライド (J01FA)、キノロン (J01M)、その他 (J01A、J01B、J01DB、J01DC、J01DH、J01DI、J01E、J01FF、J01G、J01X)

(b)非呼吸器感染症：抗菌薬は ATC 分類に沿って以下のように分類：テトラサイクリン (J01A)、ペニシリン (J01C)、第1世代・第2世代セファロスポリン (J01DB・J01DC)、第3世代セファロスポリン (J01DD)、スルホンアミド・トリメトプリム (ST 合剤) (J01E)、マクロライド (J01FA)、リンコサミド (J01FF)、キノロン (J01M)、その他 (J01B、J01DH、J01DI、J01G、J01X)

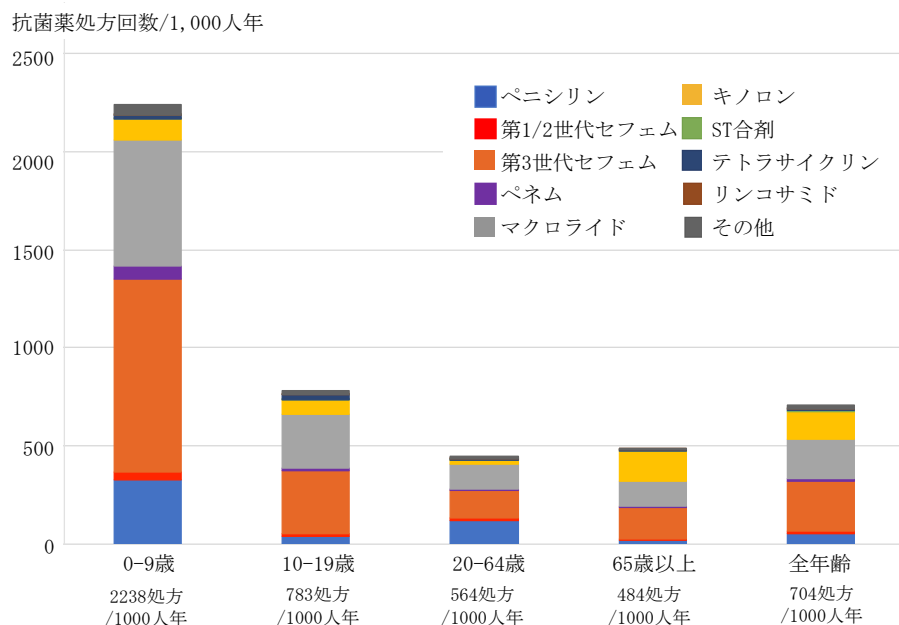
### 3) 年齢・性別ごとの外来受診率および抗菌薬処方率(図5・6、表5)

年齢別の抗菌薬処方率は0～9歳で最も高く(2238処方/1000人年)、次いで10～19歳(783処方/1000人年)、20～64歳(564処方/1000人年)、65歳以上(484処方/1000人年)の順であった(図5-1)。キノロンの全身投与が推奨されていない0～9歳を除き、各年齢群において第3世代セファロスポリン、マクロライド、キノロンが最も多く処方されていた。男女別では、女性患者は男性患者よりも抗菌薬処方率が高かった(IRR 1.16, 755対650処方/1000人年)。この傾向は20～64歳の年齢群で特に顕著で、同年代では女性は男性に比べ抗菌薬処方率が45%高かった(図5-2, IRR 1.45, 669対460処方/1000人年)。

年齢ごとの外来受診率では、0～9歳の年齢群は他の年齢群よりも感染症病名での外来受診率(5892/1000人年)が高く、一方で外来受診あたりに抗菌薬が処方される割合は10～19歳および20～64歳の年齢群で高く、特にGroup 2およびGroup 3の疾患群でこの傾向がみられた(図6, 表5)。性別については、20歳未満の年齢群では外来受診率・抗菌薬処方率に臨床的な男女差はみられなかった(<10%)が、20～64歳で女性は男性よりも抗菌薬処方率と同様に外来受診率が高かった(IRR1.55、95%信頼区間1.55-1.55)。急性気道感染症・急性下痢症・尿路感染症など、疾患を問わずこの傾向はみられた。65歳以上でも、程度は若干小さいものの、同様に女性が男性より

外来受診率(IRR1.24、95%信頼区間 1.24-1.24)、抗菌薬処方率(IRR1.17、95%信頼区間 1.17-1.17)とも高かった。抗菌薬処方割合については、全ての年齢群で明らかな男女差はみられなかった(<3%)。

図 5-1. 年代別年間抗菌薬処方率(2012-15)



抗菌薬は ATC 分類に沿って以下のように分類：テトラサイクリン (J01A)、ペニシリン (J01C)、第1世代・第2世代セファロスポリン (J01DB・J01DC)、第3世代セファロスポリン (J01DD)、ペネム (J01DH, J01DI)、スルホンアミド・トリメトプリム(ST 合剤) (J01E)、マクロライド (J01FA)、リンコサミド(J01FF)、キノロン (J01M)、その他 (J01B、J01G、J01X)

図 5-2. 年代・性別年間抗菌薬処方率(2012-15)

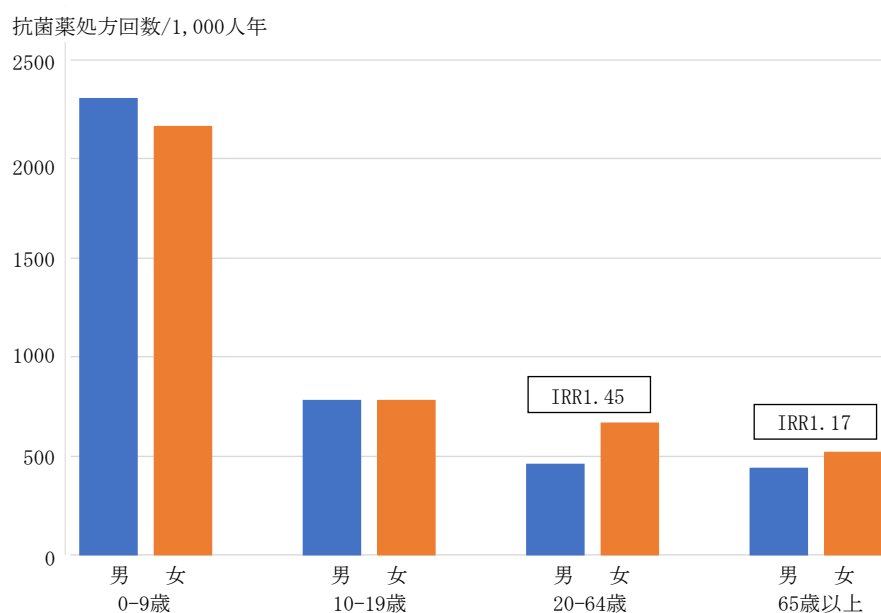


図 6. 年代・性別年間外来受診率(感染症病名・2012-15)

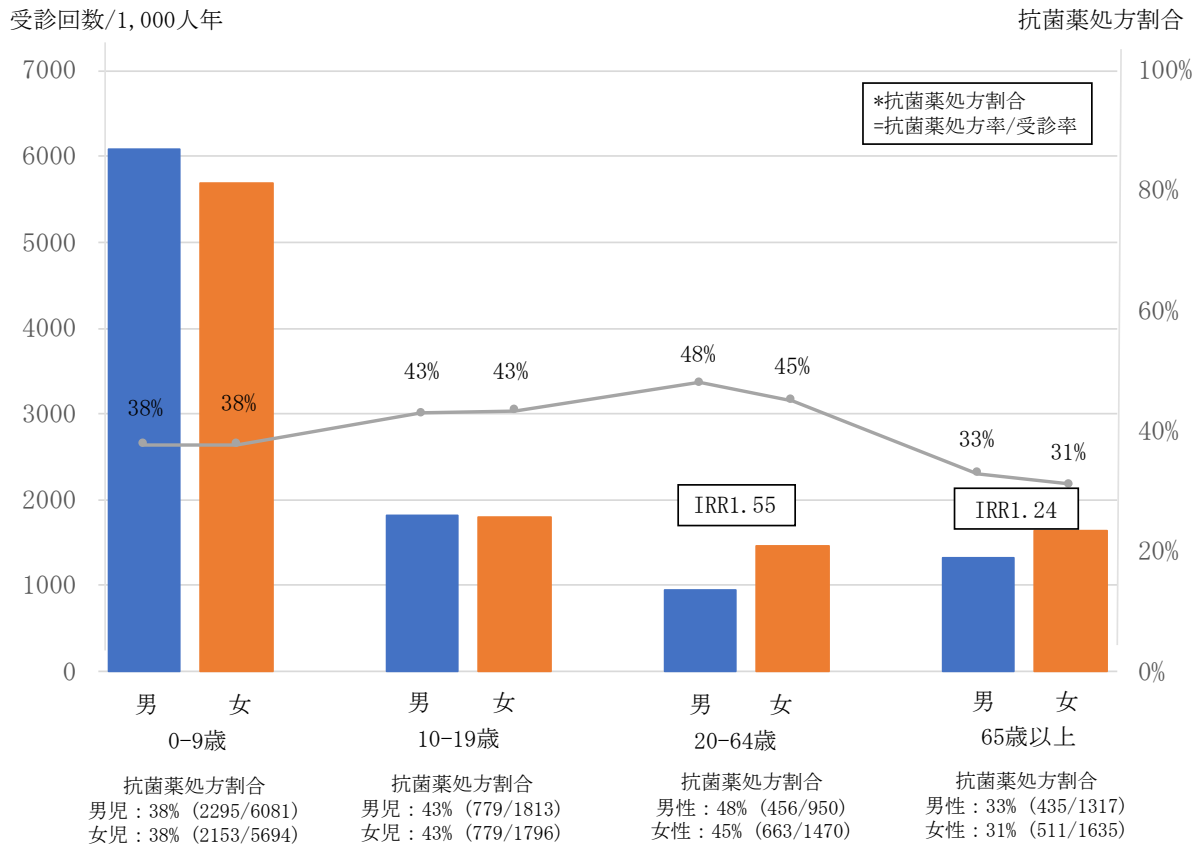




表 5. 年齢別年間外来受診率および抗菌薬処方率(2012-15)

	0-9 歳		10-19 歳		20-64 歳		65 歳以上	
	外来 受診 *	抗菌薬処方 あり受診 (処方割 合、%) <sup>†</sup>	外来 受診 *	抗菌薬処 方あり受 診(処方 割 合、%) <sup>†</sup>	外来 受診 *	抗菌薬処 方あり受 診(処方 割 合、%) <sup>†</sup>	外来 受診 *	抗菌薬処 方あり受 診(処方 割 合、%) <sup>†</sup>
全体	5892	2226 (37.8)	1805	779 (43.2)	1208	559 (46.2)	1499	478 (31.9)
抗菌薬適応により分類した感染症病名群ごとの受診率・抗菌薬処方率								
Group 1 <sup>‡</sup>	138	96 (69.7)	42	27 (64.4)	85	48 (56.6)	157	83 (53.0)
Group 2 <sup>‡</sup>	1992	887 (44.5)	643	318 (49.4)	384	199 (51.8)	349	123 (35.1)
Group 3 <sup>‡</sup>	3760	1242 (33.0)	1118	434 (38.8)	737	311 (42.2)	987	272 (27.6)
頻度の高い感染症病名ごとの受診率・抗菌薬処方率								
気管支炎	1360	615 (45.2)	278	190 (68.5)	200	140 (70.0)	249	140 (56.1)
感冒	1554	505 (32.5)	361	190 (52.6)	278	141 (51.0)	350	102 (29.1)
咽頭炎	613	328 (53.5)	184	127 (69.1)	131	88 (67.1)	133	57 (43.5)
副鼻腔炎	374	204 (54.4)	127	71 (55.7)	69	41 (58.9)	53	19 (35.8)
急性下痢症	655	152 (23.2)	175	50 (28.4)	111	33 (30.1)	97	20 (20.5)

\*感染症病名での外来受診率(1000 人年あたりの受診回数)

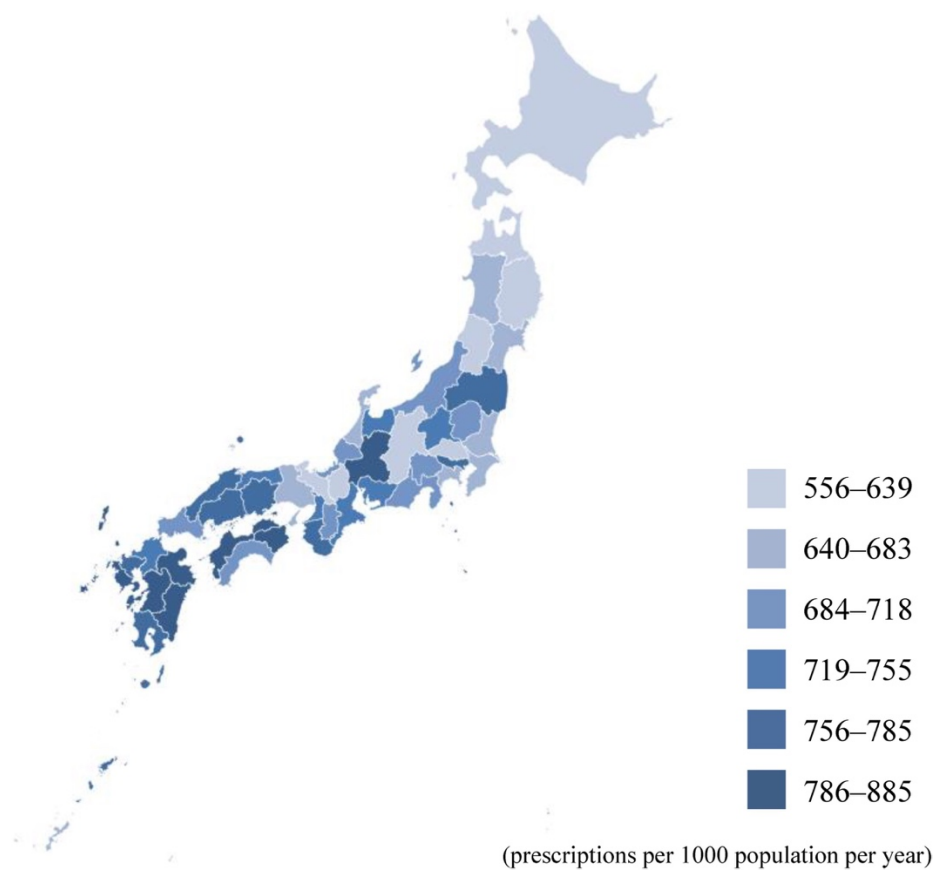
<sup>†</sup>感染症病名での外来受診のうち、抗菌薬処方のある外来受診率(1000 人年あたりの受診回数)およびその割合。同一日に複数種類の抗菌薬処方があった場合も 1 として集計

<sup>‡</sup>Group 1:抗菌薬が通常適応となる感染症、Group 2: 病状に応じて抗菌薬が適応となることがある感染症、Group 3:抗菌薬が通常は不要な感染症

#### 4) 都道府県ごとの年齢性別標準化抗菌薬処方率(図7)

抗菌薬は西日本でより高頻度に処方されていた。年齢性別標準化抗菌薬処方率が高いのは徳島県(885 処方/1000 人年)、熊本県(852 処方/1000 人年)、岐阜県(840 処方/1000 人年)であった。一方、抗菌薬処方率が低いのは北海道(557 処方/1000 人年)、岩手県(584 処方/1000 人年)、埼玉県(624 処方/1000 人年)であった。

図 7. 都道府県ごとの年齢性別標準化抗菌薬処方率



#### 4. 考察

本研究では日本全体の抗菌薬処方動向を、NDBを用いて感染症と紐付けて包括的に記述した。感染症病名と紐づいた経口抗菌薬処方率は人口1000人年あたり704であり、これは同様の手法による米国の抗菌薬処方率(506/1000人年)[11]よりも高かった。

全体の86%が、日本の薬剤耐性アクションプランの対象である広域抗菌薬(第3世代セファロスポリン、マクロライド、キノロン)であり、日本は欧米と比して広域抗菌薬の処方割合が非常に高率であった。米国で2011年に調剤された経口抗菌薬の分析[10]によると、最も多く使用された抗菌薬はペニシリンで(23%)、ついでマクロライド(23%)、キノロン(14%)であった。また、英国の2013~2015年のプライマリケアデータベースを解析した研究[16]では、ペニシリンが最も頻繁に処方され(50%)、続いてマクロライド(13%)、ST合剤(11%)の順であった。

今回の解析では、全体の56%が通常は抗菌薬が不要であるはずの感染症(Group 3)に対して処方されており、これは米国の診療報酬データベースを解析した研究(抗菌薬が通常不要な感染症に対し処方された抗菌薬が全体の23%)[31]に比べて高かった。疾患別では、急性気道感染症(感冒、気管支炎、咽頭炎、副鼻腔炎)に対して多くの抗菌薬が処方されており、最も高頻度に抗菌薬が処方された上位二疾患は気管

支炎（184 処方/1000 人年、2300 万処方/年）と感冒（166 処方/1000 人年、2100 万処方/年）であった。これは米国の研究結果（気管支炎/細気管支炎に対し 25 処方/1000 人年、感冒に対し 26 処方/1000 人年）に比べ高かった[11]。感冒とほとんどの気管支炎はウイルスが原因であるため、これらの抗菌薬処方のほとんどは不要であり、潜在的には有害な可能性がある[32]。感冒に対する抗菌薬処方の研究では、治癒が早まるわけではなく、逆に有害事象がプラセボと比べて 2.62 倍起こりやすいと報告されている[33]。一方、急性気管支炎に対する抗菌薬投与では、再診時や夜間の咳症状は抗菌薬投与で少なくなる (Number Need to Treat [NNT]:6-7) 一方で、抗菌薬投与により有害事象がみられる (NNT:24) ため、積極的な抗菌薬投与は推奨されないとされている[34]。

気管支炎および感冒以外では、咽頭炎・副鼻腔炎・急性下痢症・尿路感染症・皮膚軟部組織感染症に対し抗菌薬が高頻度に処方されていた。これらの疾患に対する抗菌薬投与は病状次第で適応があるが、ガイドラインで推奨されている第一選択薬の処方割合は 24% しかなく、特に咽頭炎と副鼻腔炎では 10% 未満であった。これは米国での第一選択薬処方割合 (50% 程度) [35] よりもはるかに低かった。これらを合わせ、日本の抗菌薬処方の大部分が不要もしくは不適切と考えられた (50% 以上の抗菌薬が、本来抗菌薬が不要な感染症に処方され、**common infections** に対する抗菌薬

の70%以上が必要以上に広域な抗菌薬であった)。当時の日本で参照可能であった気道感染症診療のガイドライン[36]では、症状に応じて急性上気道炎(感冒)や急性気管支炎に対するマクロライドやキノロン系抗菌薬の使用を容認していたため、それが影響している可能性は考えられる。

本研究により、日本でも、抗菌薬処方率や外来受診率に年齢・性別・地域による違いがあることが明らかになった。まず年齢については、若年患者(特に0~9歳)は他の年齢層よりも高頻度に外来を受診し(感染症病名のみで5892受診/1000人年)、より多くの抗菌薬処方を受けていた(2226処方/1000人年)。この傾向は米国と一致しており、Grijalvaらによると、米国の年齢別外来受診率および抗菌薬処方率(2005-2006年)は、5歳未満でそれぞれ最も高かった[37]。しかし、Grijalvaらの研究では、小児の全原因での外来受診率(感染症・非感染症問わず)および抗菌薬処方率はそれぞれ5174/1000人年、1128/1000人年であり、日本の小児の外来受診率および抗菌薬処方率は米国と比べても高いことが明らかになった。米国と比べ、日本の小児の外来受診率が高いこと(クリニック受診頻度が2.5倍、病院外来の受診頻度が11倍多い)は示されていたが[38]、本研究により、日本の小児が米国の小児の約2倍の抗菌薬処方を受けていることが明らかになった。日米の小児の医療機関受診率の差は、医療制度の違いが関連している可能性がある。日本国民は全て公的保険に

加入しており、医療機関を低コストで自由に受診できる。さらに、日本の全自治体で小児医療費の補助があるため、日本の小児はほぼ無料で医療機関を受診し治療を受けることができる[12]。実際に、患者負担分の医療費について自治体から助成を受けている小児は、助成を受けていない小児よりも急性上気道炎での医療機関受診頻度が高いという報告がある[39]。また、本研究では65歳以上の高齢者で抗菌薬処方率が最も低かったが、これはNDBを用いて抗菌薬処方量を解析した先行研究の結果(抗菌薬処方量は若年～中年患者よりも高齢患者で多い)[40]と異なっていた。この原因として、高齢者に対する抗菌薬処方率が後述する病名コードの再利用により真値よりも低く算出されている可能性がある。しかし、この仮説の妥当性については別の研究で確認を行う必要がある。

性別の観点からみると、女性患者は男性患者よりも1000人年あたりの抗菌薬処方率が16%高く、特に20～64歳の年齢層では45%も高くなっていた。これは最近のメタ解析でも示されており、生涯において女性は男性よりも抗菌薬を27%（特に16～54歳の年齢層では36～40%）多く処方されると報告されている[41]。この原因として、先行研究では女性の感染症での受診回数自体が多いためではないかと考察されている[42]。英国のプライマリケアデータベースの解析において、女性は男性に比べ抗菌薬を処方される回数が多かったが、受診時に抗菌薬を処方される割合に大

差はなく、女性の受診回数自体が多いという結果であった。本研究でも、外来受診率は成人女性で男性よりも高かったが、受診した際に抗菌薬処方を受ける割合に男女差はみられなかった。そのため、抗菌薬処方率の性差は受療行動の違い(女性は男性よりも医療機関を頻回に受診する傾向がある)に起因している可能性がある。受療行動以外の仮説として、女性は特定の感染症(尿路感染症など)罹患率が高いために全体の外来受診率が高いという可能性もあるが、尿路感染症の外来受診率が全体に占める割合は小さく、また外来受診率の性差は急性気道感染症や急性下痢症などの罹患率に性差がないはずの感染症においてもみられているため、この仮説は考えにくいように思われる。

都道府県別抗菌薬処方率には西高東低の地域差がみられ、最も頻繁に抗菌薬が処方された県(徳島県)の抗菌薬処方率は、最も処方率が低かった県(北海道)の1.6倍であった。抗菌薬処方率の地域差は海外の先行研究でも示され[11]、いくつかの社会経済的要因(教育水準や所得が低い、肥満者が多い、また人口あたりの医師数が多い地域で抗菌薬処方率が高い)が原因として考察されている。日本で抗菌薬処方率に地域差がみられる原因は明らかではないが、西日本では人口1人当たりの医師数が多い傾向にあり[43]、西日本の抗菌薬処方率が高いことと関連している可能性は考えられる。抗菌薬処方率増加に関連する患者特性および医療者の特徴を明らかに



し、効果的な抗菌薬適正使用支援活動を行っていくために、さらなる研究が必要である。

本研究の強みは悉皆性である。日本の抗菌薬処方では、抗菌薬は全て医療機関で処方され、医療保険による払い戻しを受ける。そのため、NDBには、日本で使用されるほぼすべての抗菌薬のデータが含まれていることになる。また、ほぼ全ての国民の医療行動が解析対象となっているため、日本全体の網羅的な抗菌薬処方動向の記述が可能となった。本研究の結果は現在の日本の抗菌薬適正使用支援活動の結果を評価する基盤として有用と思われる。

一方、本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究で抽出できていない抗菌薬処方が一定数存在する。上述したようにNDBにはほぼ全国民のレセプトが含まれているが、保険者による還付を受けないごく一部の患者(原爆被爆者などの公費優先公費医療の対象者や、生活保護受給者)の診療情報、電子化されていないレセプトデータは含まれていない。また、原則的には同一の感染症に再度罹患した場合には、診断日情報は更新されるはずであるが、それを怠って以前の病名情報が再利用されている場合が存在する(一旦終了すべきレセプト病名の再利用)。この事象は受診歴の多い高齢者でより多く発生すると考えられる。その他に、同一疾患での再診時に処方された抗菌薬情報や、歯科で処方された抗菌薬は今回抽出できていない。米国

の先行研究では約 30%の抗菌薬が病名と紐づかなかつたとされており[31]、日本でもこれが当てはまるのかについて検討する必要がある。また、どういった病名で再診時の抗菌薬処方や一旦終了すべきレセプト病名の再利用が多いのかについては、実際にカルテ情報を含めた解析を行っていくことが望ましい。これらの選択バイアスにより、実際の抗菌薬処方動向が本研究の結果と異なる可能性は除外できないが、抗菌薬処方率はより過小評価されているはずであり、日本で抗菌薬の不適切処方が多いという研究結果には影響しないと考えられる。次に、レセプトデータベースの性質上、診断名の正確さは担保されていない。米国の単施設研究で、ICD-10 コードにより診断された膀胱炎・肺炎の病名は実際の臨床診断による病名を基準として感度(それぞれ 66%、56%)、陽性的中率(それぞれ 74%、53%)であった[44]。これらの結果が医療システムの異なる日本に適用できるかは不明であり、妥当性を検証する研究が必要である。第三に、今回の解析は特別抽出として提供されていた 2012 年から 2015 年のレセプトデータを使用した解析で、これは抗菌薬適正使用の手引き[8]をはじめとした抗菌薬適正使用支援活動が本格的になる以前で、抗菌薬適正使用という概念が一般的でなかった時期のデータであるため、抗菌薬処方動向が現在とは異なる可能性がある。2004 年から 2016 年にかけての抗菌薬の全国販売データ

の解析[45]において抗菌薬の消費量は大きく変動はしていなかったが、今後より最新のデータを用いて解析を行っていく必要がある。

本検討では、National Database を用いて 2012 年から 2015 年の抗菌薬処方動向を解析した。感染症病名と紐づいた年間抗菌薬処方率は 1000 人あたり 704 であり、その半数以上は抗菌薬が通常不要であるはずの感染症に対し処方されていた。広域抗菌薬が頻回に処方されており、それらの大部分は急性気道感染症に対して不適切に処方されていた。また、若年患者・女性患者・西日本の患者に対する抗菌薬処方率が高く、日本の抗菌薬適正使用支援活動の介入対象として効果的である可能性が考えられた。

## 第二章 熊本県のレセプトデータベースを用いた抗菌薬過剰処方に関連因子の解析

### 1. 緒言

第一章の検討において、National Database を用いて感染症病名と紐づいた抗菌薬処方動向について記述し、若年患者・女性患者・西日本の患者に対する抗菌薬処方率が高いことが明らかとなった。しかし、第一章の検討ではいくつかの限界が存在した。まず、感染症病名と紐づいていない抗菌薬(再診時に処方される抗菌薬や、以前のレセプト病名を再利用して処方された抗菌薬)がどの程度あるかが不明である。また、第一章で明らかとなった若年患者・女性患者・西日本の患者という因子は患者側の要因であり、医療機関側の要因(医療機関規模など)についての解析が行われていない。また、第一章で解析したのは主として抗菌薬処方率(処方頻度)や外来受診率であり、一回の受診で抗菌薬がどの程度処方されるかという抗菌薬処方割合(抗菌薬過剰処方)に影響する因子の解析もなされていない。小児の気道感染症を対象とした抗菌薬過剰処方のリスク因子の解析では医師の専門診療科(非小児科医)や医療機関規模がリスク因子とされており[13]、全年齢層における抗菌薬過剰処方についてのリスク因子の同定が必要である。

第2章では、熊本県の国民健康保険・後期高齢者医療制度加入者のレセプトデータベースを用いて、第一章と同様の抗菌薬処方動向について医療機関規模を含めた解析

と、日本の抗菌薬適正使用の手引き[8]の対象疾患である急性気道感染症・急性下痢症について、抗菌薬過剰処方に関連する因子の解析を行った。

## 2. 対象と方法

### 1) 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

### 2) 対象症例

本研究では、熊本県の国民健康保険および後期高齢者医療制度加入者のレセプトデータベース(熊本県の44%に当たる約78万人が加入)[46, 47]から、2012年4月から2013年3月までの医科入院外レセプトと調剤レセプトを用いた。本研究の解析対象者は、日本の平均的な年齢構成よりは高齢者が多い可能性がある。本レセプトデータベースでは、第一章と同様に患者番号、患者生年月、性別、診断病名および診療開始日、処方薬(月単位)、処置内容、受診医療機関の所在都道府県を抽出可能である。また、第一章と異なり医療機関病床数・医療機関番号・調剤薬局番号も抽出可能であるが、一方で各薬剤の詳細な処方日は抽出できない。

### 3) データ準備(表6、図8)

感染症病名と抗菌薬の抽出は概ね第一章と同様の方法であるが、薬剤の処方日が抽出できず、薬剤処方日と病名診断日を用いた突合が不可能であるため、以下のように

してデータ準備を行った。医科入院外レセプトと調剤レセプトを、患者番号および医療機関番号・調剤薬局番号を用いて突合し、突合したレセプトから感染症病名の含まれる全患者を抽出した。感染症病名は20の病名群に分類し、Fleming-Dutraらの研究[11]を参考に抗菌薬投与の妥当性に応じてGroup 1, 2, 3に順位づけを行い(表6)、同一月に複数の感染症病名が存在する場合、抗菌薬の妥当性が最も高い群に属する感染症のみを解析に用いた。抗菌薬妥当性が同じ群に属する感染症病名が同一月に複数存在する場合、病名の定義となるICD-10コードがアルファベット順で最も若い病名を優先した。気管支炎および細気管支炎は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を基礎疾患として有するか否かで抗菌薬妥当性が異なるため、その有無により二群(Group 2, 3)に分類した。

抗菌薬は第一章と同様に、解剖治療化学分類(Anatomical Therapeutic Chemical : ATC)分類 (<http://www.whocc.no/atcddd/>) に準じて以下のように分類した。経口抗菌薬を全て抽出し、外用薬・筋肉注射および静脈注射の抗菌薬は除外した。

- ・テトラサイクリン (ATC 分類: J01A)
- ・ペニシリン (同 : J01C)
- ・第1・第2世代セフェム (同 : J01DB および J01DC)
- ・第3世代セフェム (同 : J01DD)

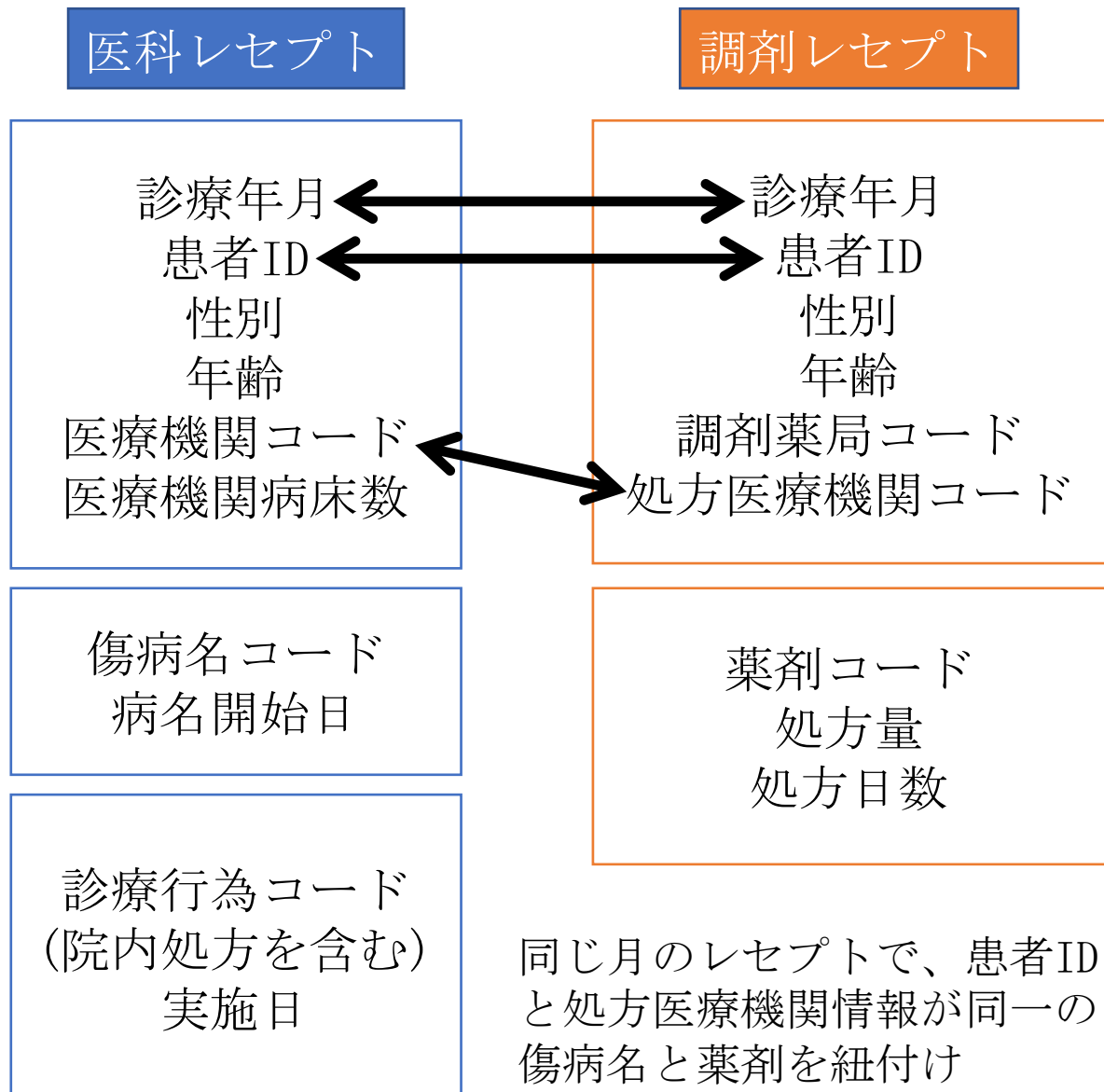
- ・スルホンアミド・トリメトプリム(ST合剤) (同: J01E)
- ・マクロライド (同: J01FA)
- ・キノロン (同: J01M)
- ・その他 (同: J01B、J01DH、J01DI、J01FF、J01G、J01X)



表 6. ICD-10 に基づいた感染症病名の分類

優先順位	病名群	ICD-10 コード
<b>Group 1: 抗菌薬が通常適応となる感染症</b>		
1	他の細菌感染症	A15-A19、A20-A28、A30-A37、A39-A49、A75-A79、 G00、G042、G049、G06、H70、I33、T826、J051、J36、 J390-J391、J85-J86、K102、K122、T827、T857
2	性感染症	A50-A64、A65-A69、A70-A74
3	肺炎	J13-J18
4	腹腔内感染症	K35、K61、K630、K65、K750、K800、K801、K803、 K804、K810、K819、K830
5	骨関節感染症	M00、T845、M726、M600、M650-M651、M710-M711、 M462-M465、M86
6	尿路感染症	N10、N12、N136、N151、N159、N300、N308-N309、 N34、N390、N41、N45、T835
7	骨盤内感染症	N70-N73、N751、N760-N764、023
<b>Group 2: 病状に応じて抗菌薬が適応となることがある感染症</b>		
1	急性下痢症	A00-A07、A09、K57
2	皮膚軟部組織感染症	H600-H603、H050、J340、L00-L08、N61、T814、H00、 H440
3	化膿性中耳炎	H66
4	咽頭炎	J020、J030、J029、J039、A38
5	副鼻腔炎	J01、J32
6	急性気管支炎 (COPD あり)	J20-J22 *COPD (J41-J44) あり
7	ざ瘡	L70
<b>Group 3: 抗菌薬が通常は不要な感染症</b>		
1	ウイルス性下痢症	A08
2	非化膿性中耳炎	H65
3	感冒	J00、J028、J038、J04、J050、J06、R05
4	インフルエンザ	J10、J11
5	ウイルス性肺炎	J12
6	急性気管支炎 (COPD なし)	J20-J22 *COPD (J41-J44) なし
7	非感染性下痢症	K529
8	発熱	R50

図 8. 第二章での突合方法



### 3) 抗菌薬レセプトの突合と統計解析

各抗菌薬の処方レセプト数を集計し、年齢群(0～9歳、10～19歳、20～64歳、65歳以上)および医療機関病床数(クリニック、200床未満の小規模病院、200～499床の中規模病院、500床以上の大規模病院)で層別化して、年齢・医療機関病床数による抗菌薬処方の傾向を解析した。

続いて、同月のレセプトに抗菌薬と感染症病名が存在する場合に、抗菌薬と感染症の紐付けを行った。各々の感染症病名について、全レセプト数および抗菌薬処方のあるレセプト数を集計し、感染症病名ごとの抗菌薬処方割合を計算した。

急性気道感染症(咽頭炎、副鼻腔炎、気管支炎/細気管支炎、感冒)および急性下痢症について、患者年齢・性別・医療機関病床数を説明変数、抗菌薬処方を結果変数とした多変量解析を行った。患者年齢・医療機関病床数は、上記の4群に層別化した。受診医療機関のクラスタリングを考慮し、統計解析には交換可能行列による一般化推定方程式で調整した多変量ロジスティック回帰を用いた。有意水準は5%とし、統計解析にはR(version 3.5.0) (<http://cran.r-project.org>)を用いた。

### 4) 倫理

本研究は自治医科大学倫理委員会による承認を受けた（承認番号 17-002）。匿名化された既存情報の解析であるため、インフォームドコンセントは免除された。

### 3. 結果

#### 1) 抗菌薬処方概要

2012年4月から2013年3月の1年間でのべ7,770,481人の患者が外来を受診し、そのうちのべ682,822人に対し抗菌薬が処方された(抗菌薬処方率:860処方/1000人年)。抗菌薬の種類別では、第一章と同様に第3世代セファロスポリン(237,372処方、35%)が最も多く処方され、ついでマクロライド(215,656処方、32%)、キノロン(145,135処方、21%)の順であった。この傾向は医療機関規模によらず同じであった。医療機関規模の情報が得られた669,086人分のレセプトの解析では、診療所での抗菌薬処方が多く(530,916処方、79%)、ついで小規模病院(200床未満、78,546処方、12%)、中規模病院(200-499床、45,271処方、7%)、大規模病院(500床以上、14,353処方、病院数2%)であった(表7)。

表 7. 医療機関病床数で層別化した経口抗菌薬処方回数(熊本・2012 年度)

抗菌薬カテゴリー*	抗菌薬処方のある外来受診数				合計
	クリニック	小規模病院 (<200 床)	中規模病院 (200-499 床)	大規模病院 (≥500 床)	
ペニシリン	25,225	3,453	2,968	565	32,211
第 1/2 世代セフェム	6,755	1,789	1,245	158	9,947
第 3 世代セフェム	187,928	25,463	15,252	4,139	232,782
マクロライド	169,980	26,307	11,319	3,833	211,439
キノロン	110,770	17,877	9,992	3,402	142,041
ST 合剤	712	1,069	2,234	1,618	5,633
テトラサイクリン	9,477	846	803	320	11,446
その他の抗菌薬	20,069	1,742	1,458	318	23,587
全抗菌薬	530,916	78,546	45,271	14,353	669,086

\*抗菌薬は ATC 分類に沿って以下のように分類：テトラサイクリン (J01A)、ペニシリン (J01C)、第 1 世代・第 2 世代セファロスポリン (J01DB・J01DC)、第 3 世代セファロスポリン (J01DD)、スルホンアミド・トリメトプリム (ST 合剤) (J01E)、マクロライド (J01FA)、キノロン (J01M)、その他 (J01B、J01DH、J01DI、J01FF、J01G、J01X)

## 2) 感染症病名ごとの抗菌薬処方動向(表 8)

病名と抗菌薬処方の紐付けは、682,822 処方中 447,232 処方で可能であった (65.4%)。抗菌薬が最も多く処方された疾患は感冒(96,989 処方、全体の 22%) で、次いで咽頭炎(78,469 処方、18%)、気管支炎(47,248 処方、11%)、副鼻腔炎(45,456 処方、10%)、急性下痢症(41,309 処方、9%)、尿路感染症(37,674 処方、8%)の順に抗菌薬が多く処方された。感冒、咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎、急性下痢症に対する抗菌薬処方割合は、それぞれ 35% (96,989/274,441)、54% (78,469/146,508)、53% (47,248/89,479)、57% (45,456/80,078)、30% (41,309/137,661)であった。

表 8. 感染症病名・抗菌薬カテゴリーごとの外来受診回数・抗菌薬処方数(熊本・2012年度)

病名群	全受診	抗菌薬 処方の ある受 診*(処方 割 合、%)	抗菌薬カテゴリー†ごとの外来受診数							
			ペニ シリ ン	第1/ 2世 代セ フェ ム	第3世 代セフ ェム	マクロ ライド	キノロ ン	ST 合剤	テト ラサ イク リン	その 他の 抗菌 薬
他の細菌感染症	45,061	20,429 (45.3)	2,969	468	7,404	7,868	5,731	181	444	728
性感染症	14,051	3,931 (28.0)	86	76	836	1,515	496	14	147	1,260
肺炎	47,035	21,473 (45.7)	916	121	5,044	8,568	11,236	191	238	316
腹腔内感染症	9,208	2,077 (22.6)	69	29	680	142	1086	≤10	≤10	177
骨関節感染症	1,749	380 (21.7)	36	22	225	21	93	≤10	19	22
尿路感染症	97,948	37,674 (38.5)	1,195	567	14,735	1,998	20,229	429	521	1,232
骨盤内感染症	11,621	1,763 (15.2)	84	26	1127	164	167	≤10	≤10	273
急性下痢症	137,661	41,309 (30.0)	2,121	264	12,060	8,603	13,206	196	232	9,680
皮膚軟部組織感染症	62,202	23,572 (37.9)	1,167	1,337	15,311	1,975	2,848	25	997	1,615
化膿性中耳炎	16,059	9,958 (62.0)	1,566	18	5,213	1,972	3,654	≤10	92	812
咽頭炎	146,508	78,469 (53.6)	4,372	450	35,958	27,454	16,387	121	301	976
副鼻腔炎	80,078	45,456 (56.8)	3,654	481	15,282	20,677	11,441	≤10	779	766
急性気管支炎 (COPDあり)	6,832	4,313 (63.1)	208	14	912	2,178	1,762	28	11	17



ざ瘡	6,939	2,030 (29.3)	≤10	32	174	739	41	≤10	1,050	62
ウイルス性下痢症	1,215	116 (9.5)	≤10	≤10	42	38	33	≤10	≤10	14
非化膿性中耳炎	2,807	888 (31.6)	63	≤10	384	481	128	≤10	≤10	26
感冒	274,441	96,989 (35.3)	4,839	825	44,475	37,001	16,941	160	790	601
インフルエンザ	22,868	8,665 (37.9)	296	74	3,030	3,934	2,040	≤10	47	69
ウイルス性肺炎	15	≤10	0	0	≤10	≤10	≤10	0	0	0
急性気管支炎 (COPDなし)	89,479	47,248 (52.8)	1,509	332	14,521	22,779	11,078	58	250	346
非感染性下痢症	1,597	50 (3.1)	≤10	≤10	≤10	19	15	≤10	≤10	≤10
発熱	2,908	438 (15.1)	20	≤10	190	103	156	≤10	≤10	≤10

\*感染症病名での外来受診のうち、抗菌薬受診のある外来受診数。同一日に複数種類の抗菌薬処方があった場合も1として集計

†抗菌薬はATC分類に沿って以下のように分類：テトラサイクリン（J01A）、ペニシリン（J01C）、第1世代・第2世代セファロスポリン（J01DB・J01DC）、第3世代セファロスポリン（J01DD）、スルホンアミド・トリメトプリム（ST合剤）（J01E）、マクロライド（J01FA）、キノロン（J01M）、その他（J01B、J01DH、J01DI、J01FF、J01G、J01X）

### 3) 抗菌薬過剰処方に関連する因子の解析(表 9、10)

急性気道感染症に対する抗菌薬過剰処方についての多変量ロジスティック回帰の結果を表 9 に示す。性別、年齢、医療機関病床数のいずれも抗菌薬処方と関連していた。性別では、女性に比べて男性に対する抗菌薬処方割合が高かった(調整オッズ比 1.10、95%信頼区間 1.08-1.11)。年齢別では、65 歳以上の患者で抗菌薬処方割合が最も低く、同群を基準とした調整オッズ比は、10~19 歳の患者で 2.75(95%信頼区間 2.69-2.82)、20~64 歳の患者で 1.92(95%信頼区間 1.89-1.94)、0~9 歳の患者で 1.48(95%信頼区間 1.46-1.50)であった。医療期間病床数では、大規模病院での抗菌薬処方割合が最も低く、同群を基準とした調整オッズ比は、診療所で 4.24(95%信頼区間 4.03-4.45)、小規模病院で 2.07(95%信頼区間 1.97-2.18)、中規模病院で 1.71(95%信頼区間 1.62-1.80)であった。

急性下痢症に対する抗菌薬過剰処方についての多変量ロジスティック回帰についても、急性気道感染症の場合とほぼ同様の結果となった(表 10)。性別・年齢・医療機関規模のいずれも関連がみられ、性別では男性が女性よりも抗菌薬処方割合が高かった(調整オッズ比 1.04、95%信頼区間 1.01-1.06)。年齢別では 65 歳以上の患者で抗菌薬処方割合が最も低く、同群を基準とした時の調整オッズ比は、10~19 歳の患者で 1.92(95%信頼区間 1.83-2.00)、10 歳未満の患者で 1.76(95%信頼区間 1.71-1.82)、20~64 歳の患者で 1.55(95%信頼区間 1.51-1.60)であった。医療機関規模では大規模病院・中規模病院での抗菌薬処方割合

が低く、大規模病院を基準とした調整オッズ比は、診療所で 1.88 (95%信頼区間 1.68-2.10)、小規模病院で 1.17 (95%信頼区間 1.04-1.32)、中規模病院で 0.93 (95%信頼区間 0.82-1.05) であった。

表 9. 急性気道感染症\*の抗菌薬処方に関連する因子

説明変数	抗菌薬処方数、処方割合 (%)	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)
患者年齢			
0-9 歳	44,413 (50.4)	1.66 (1.64-1.69)	1.48 (1.46-1.50)
10-19 歳	20,822 (65.1)	3.08 (3.00-3.15)	2.75 (2.69-2.82)
20-64 歳	85,952 (54.6)	1.98 (1.95-2.00)	1.92 (1.89-1.94)
≥65 歳	121,289 (37.9)	1	1
性別			
男性	112,643 (47.4)	1.13 (1.12-1.14)	1.10 (1.08-1.11)
女性	155,038 (44.4)	1	1
医療機関病床数			
クリニック	233,078 (49.8)	4.48 (4.27-4.70)	4.24 (4.03-4.45)
病院 (<200 床)	23,012 (30.8)	2.01 (1.91-2.11)	2.07 (1.97-2.18)
病院 (200-499 床)	9,327 (28.2)	1.77 (1.68-1.89)	1.71 (1.62-1.80)
病院 (≥500 床)	2,064 (18.2)	1	1

CI, confidence interval

\*急性気道感染症は感冒、咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎の総称

表 10. 急性下痢症の抗菌薬処方に関連する因子

説明変数	抗菌薬処方数、 処方割合 (%)	Unadjusted odds ratio (95% CI)	odds	Adjusted odds ratio (95% CI)
患者年齢				
0-9 歳	10,809 (37.0)	1.92 (1.86-1.98)	1.76	(1.71-1.82)
10-19 歳	4,395 (38.7)	2.07 (1.98-2.16)	1.92	(1.83-2.00)
20-64 歳	12,310 (32.4)	1.57 (1.53-1.61)	1.55	(1.51-1.60)
≥65 歳	13,795 (23.4)		1	1
性別				
男性	59,937 (30.9)	1.09 (1.06-1.12)	1.04	(1.01-1.06)
女性	74,902 (29.1)		1	1
医療機関病床数				
クリニック	33,712 (32.9)	2.03 (1.82-2.27)	1.88	(1.68-2.10)
病院 (<200 床)	4,056 (21.7)	1.15 (1.02-1.29)	1.17	(1.04-1.32)
病院 (200-499 床)	2,214 (18.9)	0.97 (0.86-1.09)	0.93	(0.82-1.05)
病院 (≥500 床)	396 (19.4)		1	1

CI, confidence interval

#### 4. 考察

第2章では熊本県のレセプトデータベースを用いて、感染症ごとの抗菌薬処方動向を包括的に記述した。第1章と同様、広域抗菌薬(第3世代セファロsporin、マクロライド、キノロン)が全処方の約90%を占め、ペニシリン系抗菌薬の処方はずか5%であった。疾患別では、全抗菌薬の60%以上が急性気道感染症に処方され、その他に急性下痢症(9%)、尿路感染症(8%)、皮膚軟部組織感染症(5%)に対する処方が多かった。病名と紐づかない抗菌薬処方が全体の35%を占めており、これは米国の診療報酬データベースを用いた先行研究の結果(抗菌薬処方の28.5%が病名と紐づかない)[31]とほぼ同様であった。

本検討では感冒の35%、咽頭炎・気管支炎・副鼻腔炎のおおよそ50-60%に対して抗菌薬が処方された。これは米国の先行研究(感冒の30%、咽頭炎の62%、気管支炎の65%、副鼻腔炎の72%に抗菌薬処方あり)とほぼ同様の結果であった[11]。感冒や気管支炎のほとんどはウイルス感染であり、抗菌薬は効果がない。COPDや百日咳に関連した気管支炎では抗菌薬により恩恵を受ける場合があるが、それは気管支炎全体のごく一部(10%未満)である[48]。咽頭炎については、抗菌薬は溶連菌による咽頭炎の場合に主に適応があるが、それは成人の咽頭炎症例の5-15%、小児でも全体の20-30%程度とされている[49, 50]。European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)の quality indicators では、「急性気管支炎・急性気道感染症・咽頭炎・急性鼻副鼻腔炎に対して抗菌薬が処方され

る割合はそれぞれ全体の 20～30%以下にすべき」という目標値が提唱されており[51]、日本の抗菌薬処方割合はそれらより高く、不適切処方が多いと考えられる。

また、急性下痢症に対する抗菌薬については、日本の抗菌薬処方割合は米国の約 3 倍であった(30%対 10%) [11]。急性下痢症はほとんどの場合自然軽快するため、日本の抗菌薬使用の手引きでは症状が重篤な場合以外は抗菌薬を推奨していない[8]。これらを踏まえると、今回の検討で解析された経口抗菌薬の約 70%が急性気道感染症や急性下痢症に対して処方されているが、それらのほとんどについて本来は抗菌薬が不要であると考えられた。急性下痢症などへの広域抗菌薬投与は *Clostridioides difficile* 感染症のリスクとなる[52]。また、小児の急性気道感染症に対する広域抗菌薬投与では有害事象が増えることが知られており[53]、これらの疾患への不要な抗菌薬投与を減らすための啓蒙活動が望まれる。

咽頭痛に対して抗菌薬が処方される理由を解析した英国の研究では、患者の抗菌薬処方希望および患者の抗菌薬処方希望に応えなければならないという医療者の重圧が抗菌薬処方に関連していると評価している[54, 55]。それに加え、続発する細菌感染症の合併を懸念して抗菌薬処方を行う場合もあるかもしれない。他の先行研究では、抗菌薬処方に関連する因子として、施行可能な検査に限りがあることなどによる不確実な診断、勤務の時間的制約、そして抗菌薬についての患者の期待が挙げられている[56-58]。

急性気道感染症および急性下痢症に対する抗菌薬過剰処方に関連する因子の解析では、医療機関規模・年齢・性別のいずれについても有意な関連がみられた。規模の小さい医療機関を受診した患者は、抗菌薬処方を受ける確率が高く、この結果は日本と台湾の先行研究と同様であった[13, 59]。家庭医、小児科医、および内科医は抗菌薬を処方する機会が多く[10]、これらの診療科の医師がガイドラインを遵守するように啓発することは重要である。また、中堅～ベテランの医師は、医学教育から時間が経ち教育効果が薄れるために、非細菌性上気道感染症に対する抗菌薬の処方頻度が高いという報告もある[60]。気道感染症に対する抗菌薬処方について検討した先行研究では、院内処方の医療機関で抗菌薬の処方割合が高いと報告されている[14]。院内処方では抗菌薬の種類が制限され、特に小規模医療機関ほどその傾向が顕著になると考えられる。そのため、院内処方を行っている小規模医療機関では、特に広域抗菌薬の処方が多い可能性がある。日本の診療所医師を対象としたアンケート調査では、回答者の4割が薬剤耐性対策アクションプランや抗菌薬適正使用の手引きを知らないとしており[61]、日本の抗菌薬適正使用の取り組みを、今後さらに周知していく必要があると思われる。

患者年齢もまた抗菌薬の処方されやすさに関連する因子であり、急性気道感染症・急性下痢症とも10～19歳の患者で抗菌薬処方割合が最も高く、20～64歳（急性気道感染症）または0～9歳（急性下痢症）の患者が続いた。これは、プライマリケア領域での急性気道感染症に対する抗菌薬処方を対象としたオランダ



の研究と同様の結果で、同研究では(小児や高齢者でなく)31~65歳の患者群に対して抗菌薬が最も多く処方されていた[62]。幼児や高齢者よりも感染症の重症化リスクが低いはずの青少年で抗菌薬の処方割合が高く、抗菌薬適正使用支援はこれらの年齢群への啓発にも重点をおくべきであると考えられた。性別については、本研究では男性が女性に比べて抗菌薬の処方割合が高くなっていた。抗菌薬処方の性差については他の研究でもみられているが、結果は様々である。一例として米国では女性に対する抗菌薬処方が多かったとされている[10]。受診した際の抗菌薬の処方されやすさに対して年齢・性別が影響する原因については、今後検討していく必要がある。

本研究にはいくつかの欠点がある。第一に、第一章と同様にレセプトデータの解析であるため、疾患の診断精度についての保証はない。特に今回の解析では、患者が同一月に複数の感染症病名の診断を受けた場合に、病名と抗菌薬処方を一対一で紐付けることができていない。第二に、本研究で抽出できていない潜在的な交絡因子が存在しうる。例として、時間外受診[13]、診療医の専門診療科[13, 59, 63]、患者の収入・人種・学歴[10]などが抗菌薬不適切処方に関連すると報告されているが、今回の解析では抽出できていない。第三に、全体の抗菌薬処方の65%しか病名と紐づいていない。これは、第一章での考察と同様、同一疾患での再診時に処方された抗菌薬情報や、一旦終了すべきレセプト病名の再利用によるものと推察される。これらの紐づかない抗菌薬は高齢者で多い可能性がある

り(特に一旦終了すべきレセプト病名の再利用について)、本研究では高齢者の抗菌薬処方割合が他の年齢層に比べて低めに算出されている可能性はある。また、調剤レセプト(処方情報を含む)で電子化されていないものが0.1%である一方、医科レセプト(病名情報を含む)は3-5%が電子化されていないため、3-5%の抗菌薬は病名と紐づけられていない。

第二章では抗菌薬過剰処方に関連する因子について検討を行った。急性気道感染症や急性下痢症に対する抗菌薬の処方割合は米国と同等もしくはより高値であり、規模の小さな医療機関および若年成人が抗菌薬過剰処方に関連する因子であった。抗菌薬適正使用支援はこれらの患者群・医療機関に対する啓発に重点を置くべきであると考えられた。

## 結論

薬剤耐性対策アクションプランの策定前の時期(2012～2014年度)において、日本の感染症病名と紐づいた抗菌薬処方率は1000人年あたり704であった。全抗菌薬処方の約70%が急性気道感染症および急性下痢症に対して処方され、また全体の56%が通常は抗菌薬が不要なはずの感染症に対して処方されていた。抗菌薬適応のある感染症に対して処方された抗菌薬の70%以上が不必要に広域であり、特に咽頭炎や副鼻腔炎に対する抗菌薬では90%以上が不必要に広域であった。小児、成人女性、西日本で抗菌薬処方率が高かった。一方で受診あたりの抗菌薬処方割合は、感冒で35～40%、咽頭炎・気管支炎・副鼻腔炎で50～60%、急性下痢症で25～30%で、若年患者(10～19歳)や小規模医療施設で抗菌薬処方割合が高くなっていた。これらは今後の抗菌薬適正使用の取り組みにおける対象として重要であると考えられ、なぜこれらの因子が抗菌薬処方増加に関連しているのかについてはさらなる検討が必要である。

## 本論文の出典

本学位論文の内容の一部は、以下に掲載されている。

- 1) Hideki Hashimoto, Makoto Saito, Jumpei Sato, Kazuo Goda, Naohiro Mitsutake, Masaru Kitsuregawa, Ryozo Nagai, Shuji Hatakeyama. Indications and classes of outpatient antibiotic prescriptions in Japan: A descriptive study using the national database of electronic health insurance claims, 2012–2015. *International Journal of Infectious Diseases*. 91: 1-8: 2020. (第一章)
- 2) Hideki Hashimoto, Hiroki Matsui, Yusuke Sasabuchi, Hideo Yasunaga, Kazuhiko Kotani, Ryozo Nagai, Shuji Hatakeyama. Antibiotic prescription among outpatients in a prefecture of Japan, 2012–2013: A retrospective claims database study. *BMJ open*. 9: e026251: 2019. (第二章)

## 謝辞

今回の研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学医科学研究所先端医療研究センター 四柳宏教授、自治医科大学総合診療内科・感染症科 畠山修司教授に厚く御礼申し上げます。また、今回の研究を遂行するにあたり有意義な助言、御指導を頂いた、自治医科大学データサイエンスセンター 笹渕裕介先生、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学 松居宏樹先生、康永秀生教授、自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門 小谷和彦教授、自治医科大学 永井良三学長、東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科 齋藤真先生、東京大学生産技術研究所 佐藤淳平先生、合田和生准教授、喜連川優教授、医療経済研究機構 満武巨裕先生に深く感謝いたします。

## 参考文献

1. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, Icket C, Kalenic S, Horvatic J, Seifert H, Kaasch AJ, Paniara O, Argyropoulou A, Bompola M, Smyth E, Skally M, Raglio A, Dumpis U, Kelmere AM, Borg M, Xuereb D, Ghita MC, Noble M, Kolman J, Grabljevec S, Turner D, Lansbury L, Grundmann H; BURDEN Study Group. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 55: 1598-605: 2011.
2. Stewardson AJ, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, Tacconelli E, De Angelis G, Farina C, Pezzoli F, Bertrand X, Gbaguidi-Haore H, Edgeworth J, Tosas O, Martinez JA, Ayala-Blanco MP, Pan A, Zoncada A, Marwick CA, Nathwani D, Seifert H, Hos N, Hagel S, Pletz M, Harbarth S; TIMBER Study Group. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill.* 21: 33: 2016.
3. Ammerlaan HS, Harbarth S, Buiting AG, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H, Herwaldt LA, van Keulen PH, Kluytmans JA, Kola A, Kuchenbecker RS, Lingaas

- E, Meessen N, Morris-Downes MM, Pottinger JM, Rohner P, dos Santos RP, Seifert H, Wisplinghoff H, Ziesing S, Walker AS, Bonten MJ. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis*. 56: 798-805: 2013.
4. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. 2016. Available at: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf) (Accessed: December 31, 2019).
  5. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763\\_engpdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_engpdf?ua=1) (Accessed: December 31, 2019).
  6. The Government of Japan. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>. (Accessed: December 31, 2019).
  7. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 340: c2096: 2010.
  8. The Government of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare. Manual of Antimicrobial Stewardship (1st Edition). Available at: <http://www.mhlw.g>

o.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000193504.pdf. (Accessed: December 31, 2019).

9. Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, Watanabe T, Fujimoto S, Takayama K, Murakami N, Okuda M. Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). *J Glob Antimicrob Resist*. 7: 19-23: 2016.
10. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH Jr, Schrag SJ. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis*. 60: 1308-16: 2015.
11. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, Finkelstein JA, Gerber JS, Hyun DY, Linder JA, Lynfield R, Margolis DJ, May LS, Merenstein D, Metlay JP, Newland JG, Piccirillo JF, Roberts RM, Sanchez GV, Suda KJ, Thomas A, Woo TM, Zetts RM, Hicks LA. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 315:1864-1873: 2016.
12. Sakamoto H, Rahman M, Nomura S, Okamoto E, Koike S, Yasunaga H, Kawakami N, Hashimoto H, Kondo N, Abe SK, Palmer M, Ghaznavi C. *Japan Health System Review*. 2018. World Health Organization, Regional Office



- e for South-East Asia. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/259941>. (Accessed: December 31, 2019).
13. Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami K. Prescription of antibiotics to pre-school children from 2005 to 2014 in Japan: a retrospective claims database study. *J Public Health (Oxf)*. 40: 397-403: 2018.
  14. Higashi T, Fukuhara S. Antibiotic prescriptions for upper respiratory tract infection in Japan. *Intern Med*. 48: 1369-75: 2009.
  15. Okubo Y, Miyairi I, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Urayama KY, Yasunaga H. Recent Prescription Patterns for Children with Acute Infectious Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 68: 13-6: 2019.
  16. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother*. 73(suppl\_2): ii2-ii10: 2018.
  17. King LM, Bartoces M, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Changes in US outpatient antibiotic prescriptions from 2011-2016. *Clin Infect Dis*. 2019. [Epub ahead of print]
  18. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis*. 44: 664-70: 2007.

19. Ministry of Health, Labour and Welfare. On the Use of the National Database of Health Insurance Claim Information and Specified Medical Checkups (in Japanese). 2013. Available at : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002ss9z-att/2r9852000002ssfsg.pdf> (Accessed: December 31, 2019).
20. Ikegami N, Yoo BK, Hashimoto H, Matsumoto M, Ogata H, Babazono A, Watanabe R, Shibuya K, Yang BM, Reich MR, Kobayashi Y. Japanese universal health coverage: evolution, achievements, and challenges. *Lancet*. 378: 1106–15: 2011.
21. Tanihara S. The Proportion of Uncoded Diagnoses in Computerized Health Insurance Claims in Japan in May 2010 According to ICD-10 Disease Categories. *J Epidemiol*. 24: 392–6: 2014.
22. 厚生労働省. レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000135460.pdf> (Accessed: February 14, 2020).
23. Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications. Population Estimates (Monthly Report). <https://www.e-stat.go.jp/en/stat-search/files?page=1&layout=datalist&tstat=000000090001&cycle=1&tclass1=000001011678&second2=1> (Accessed: December 31, 2019).
24. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM,

- Van Beneden C; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 55: e86–102: 2012.
25. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 54: e72–112: 2012.
26. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 131: e964–99: 2013.
27. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 52: e103–20: 2011.

28. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 128: 595–610: 2011.
29. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 65: 1963–73: 2017.
30. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 59: e10–52: 2014.
31. Chua KP, Fischer MA, Linder JA. Appropriateness of outpatient antibiotic prescribing among privately insured US patients: ICD-10-CM based cross sectional study. *BMJ*. 364: k5092: 2019.
32. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 164: 425-434: 2016.

33. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 6: CD000247: 2013.
34. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 6: CD000245: 2017.
35. Hersh AL, Fleming-Dutra KE, Shapiro DJ, Hyun DY, Hicks LA; Outpatient Antibiotic Use Target-Setting Workgroup. Frequency of First-line Antibiotic Selection Among US Ambulatory Care Visits for Otitis Media, Sinusitis, and Pharyngitis. *JAMA Intern Med.* 176: 1870-1872: 2016.
36. 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成 委員会:成人気道感染症診療の基本的考え方.日本呼吸器学会,東京,2003.
37. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA.* 302: 758-766: 2009.
38. Ishida Y, Ohde S, Takahashi O, Deshpande GA, Shimbo T, Hinohara S, Fukui T. Factors affecting health care utilization for children in Japan. *Pediatrics.*129: e113-119: 2012.
39. Miyawaki A, Noguchi H, Kobayashi Y. Impact of medical subsidy disqualification on children's healthcare utilization: A difference-in-differences analysis from Japan. *Soc Sci Med.*191: 89-98: 2017.
40. Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Ohmagari N, Yagi T. The first

- report of Japanese antimicrobial use measured by national database based on health insurance claims data (2011-2013): comparison with sales data, and trend analysis stratified by antimicrobial category and age group. *Infection*. 46: 207-214: 2018.
41. Schroder W, Sommer H, Gladstone BP, Foschi F, Hellman J, Evengard B, Tacconelli E. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 71: 1800-1806: 2016.
  42. Smith DRM, Dolk FCK, Smieszek T, Robotham JV, Pouwels KB. Understanding the gender gap in antibiotic prescribing: a cross-sectional analysis of English primary care. *BMJ open*. 8: e020203: 2018.
  43. Ministry of Health, Labour and Welfare. Summary of static/dynamic surveys of physicians, dentists, and pharmacists (in Japanese). 2014. Available at : <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ishi/14/dl/toukeihyo.pdf> (Accessed: December 31, 2019).
  44. Livorsi DJ, Linn CM, Alexander B, Heintz BH, Tubbs TA, Perencevich EN. The Value of Electronically Extracted Data for Auditing Outpatient Antimicrobial Prescribing. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 39: 64–70: 2018.
  45. Tsutsui A, Yahara K, Shibayama K. Trends and patterns of national antimicrobial

- consumption in Japan from 2004 to 2016. *J Infect Chemother*. 24: 414-421: 2018.
46. Kumamoto prefectural government. 2012 Kumamoto National Health Insurance business situation report. Available at: [http://www.pref.kumamoto.jp.e.qp.hp.transer.com/kiji\\_2735.html](http://www.pref.kumamoto.jp.e.qp.hp.transer.com/kiji_2735.html) (Accessed: December 31, 2019).
  47. Kumamoto prefectural government. The situation such as Kumamoto elderly aged 75 or over medical expenses. Available at: [http://www.pref.kumamoto.jp.e.qp.hp.transer.com/kiji\\_13777.html](http://www.pref.kumamoto.jp.e.qp.hp.transer.com/kiji_13777.html) (Accessed: December 31, 2019).
  48. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control; Infectious Diseases Society of America. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med*. 134:521-9: 2001.
  49. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 97: 949-54: 1996.
  50. Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA*. 284: 2912-8: 2000.
  51. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJ, Little P, Goossens H; The ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Qual Saf*. 20: 764-72: 2011.

52. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 66: e1-e48. 2018.
53. Gerber JS, Ross RK, Bryan M, Localio AR, Szymczak JE, Wasserman R, Barkman D, Odeniyi F, Conaboy K, Bell L, Zaoutis TE, Fiks AG. Association of Broad- vs Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections. *JAMA.* 318: 2325-36: 2017.
54. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 317: 637-42: 1998.
55. Kumar S, Little P, Britten N. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *BMJ.* 326: 138: 2003.
56. Brookes-Howell L, Hood K, Cooper L, Little P, Verheij T, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Melbye H, Borrás-Santos A, Worby P, Jakobsen K, Goossens H, Butler CC. Understanding variation in primary medical care: a nine-country qualitative



- study of clinicians' accounts of the non-clinical factors that shape antibiotic prescribing decisions for lower respiratory tract infection. *BMJ Open*. 2: e000796: 2012.
57. Tonkin-Crine S, Yardley L, Little P. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review and meta-ethnography. *J Antimicrob Chemother*. 66: 2215-23: 2011.
58. O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir J Med Sci*. 187: 969-86: 2018.
59. Lee ML, Cho CY, Hsu CL, Chen CJ, Chang LY, Lee YS, Soong WJ, Jeng MJ, Wu KG. Recent trends in antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in pediatric ambulatory care in Taiwan, 2000-2009: A nationwide population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*. 49: 554-560: 2016.
60. Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, Li L, Richard L, Cejic S, Shariff SZ. Antibiotic Prescribing for Nonbacterial Acute Upper Respiratory Infections in Elderly Persons. *Ann Intern Med*. 166: 765-774: 2017.
61. 具芳明, 藤友結実子, 添田博, 中浜力, 長谷川直樹, 前崎繁文, 前田真之, 松本哲哉, 宮入烈, 大曲貴夫. 全国の診療所医師を対象とした抗菌薬適正使用に関するアンケート調査. *日本化学療法学会雑誌*. 67: 295-307: 2019.

62. Akkerman AE, van der Wouden JC, Kuyvenhoven MM, Dieleman JP, Verheij TJ. Antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Dutch primary care in relation to patient age and clinical entities. *J Antimicrob Chemother.* 54: 1116-1121: 2004.
63. Schmidt ML, Spencer MD, Davidson LE. Patient, Provider, and Practice Characteristics Associated with Inappropriate Antimicrobial Prescribing in Ambulatory Practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 39: 307-315: 2018.