

外来患者における経口抗菌薬の使用状況と 適正使用に向けた取り組み

海老原文哉¹⁾・浜田 幸宏¹⁾・丸山 拓実¹⁾・中村 誓子¹⁾・高橋 史織¹⁾
長谷川由希¹⁾・小西 寿子¹⁾・満田 年宏²⁾・菊池 賢³⁾・木村 利美¹⁾

¹⁾ 東京女子医科大学病院薬剤部*

²⁾ 同 総合感染症・感染制御部感染制御科

³⁾ 同 総合感染症・感染制御部感染症科

受付日：2021年7月16日 受理日：2021年8月6日

薬剤耐性（AMR）の行動計画に含まれる目標の一つとして、2013年と比較して2020年までに経口抗菌薬の使用を50%削減することが掲げられている。日本の抗菌薬管理適正使用支援（AS）プログラムでは、急性気道感染症および急性下痢症に対する経口抗菌薬の使用状況を精査する必要がある。当院における2年間の調査では、不必要な抗菌薬処方と判断された第3世代セファロスポリン系薬およびフルオロキノロン系薬の使用量は有意に減少していた（ $p < 0.01$ ）。また抗菌薬全体の使用量についても有意に減少した。急性気道感染症、急性下痢症に対する不必要な抗菌薬処方率においても、抗菌薬適正使用の支援により減少していたことが確認できた。

Key words: oral antibacterial agent, outpatient, acute respiratory infection, acute diarrhea, antimicrobial stewardship

薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）が世界的に問題となっており、その背景として抗微生物薬の不適切な使用が指摘されている。2016年4月には日本におけるAMR対策アクションプラン（2016-2020）が公表された¹⁾。その中で、2020年の人口千人あたりの一日抗菌薬使用量を2013年の水準の3分の2に減少させること、経口セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬の人口千人あたりの一日使用量を2013年の水準から50%削減する等の成果目標が提示された¹⁾。抗微生物薬使用量処方販売量を基にした諸外国との比較では、日本の経口第3世代セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬の使用量が多く、人口千人あたりの抗菌薬の1日使用量が15.8 DDD（Defined Daily Dose）との試算が示され、そのうち92.6%が経口抗菌薬と報告されている²⁾。こ

のような背景のなか、厚生労働省は「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」³⁾を公表し、抗菌薬が不要な病態として外来診療における急性気道感染症、急性下痢症が提示された。

また、2020年度診療報酬改定において、抗菌薬管理適正使用支援（AS）の算定要件の見直しがなされ、AST（Antimicrobial Stewardship Team：AST）は入院患者のみならず、外来患者における抗菌薬の適正使用にかかわる業務を行う責務が明記された。外来経口抗菌薬の使用量調査に関する多施設での報告はあるが、急性気道感染症、急性下痢症に対する不必要処方の把握や処方量削減に向けた施設ごとの取り組みについての報告は限られる。本報告は、当院での当該疾患に対する経口抗菌薬の処方状況を明らかとし、ASTとして不要な抗菌薬処方を削減させ、外来診療における抗菌薬適正使用に貢

*東京都新宿区河田町 8-1

献することを目的とした。

当院では抗菌薬適正使用に向けた AST の取り組みとして、外来における経口抗菌薬の使用量を月ごとに収集することに加え、2020年6月より上記疾患の抗菌薬処方状況を評価し、不必要処方が見られる診療科や処方医へリンクドクター会でフィードバックを行っている。また、感染症科医による医師、看護師、薬剤師、検査技師の4職種を対象とした経口抗菌薬に関する講習会も適宜、実施している。

本報告におけるデータは、ASTの日常業務として抽出されたものであり、匿名化された情報として収集されているため、個々の患者を特定することはできない。薬剤単位で加工された、すでに存在する情報に対する検討であるため、本報告における倫理審査を「審議不要」と判断した。

AST日常業務の一環として収集しているデータの詳細を以下に示す。

当院外来を受診し、急性気道感染症、急性下痢症と診断された患者への経口抗菌薬の処方割合と抗菌薬系統別の処方割合を月ごとに確認している。当院では病名抽出がICD10コードA00～A09（腸管感染症）、J00～J06（急性上気道感染症）、J20～J22（その他の急性下気道感染症）に該当する患者のうち、経口抗菌薬が処方された患者を対象としている。本報告の不必要な抗菌薬処方患者の抽出については、学童期以降の6歳以上の小児と成人を対象とし、生後3カ月未満の乳児や生後3カ月以降の乳幼児、学童期以前の小児は本報告では除外した。急性気道感染症は、①感冒、②迅速抗原検査または培養検査でA群β溶血性連鎖球菌（GAS）が検出されていない急性咽頭炎、③バイタルサインの異常（体温38℃以上、脈拍100回/分、呼吸数24回/分のいずれか1つ）または胸部聴診所見に異常のない急性気管支炎に対し抗菌薬が処方された患者とし、急性下痢症は、下記の①～⑥に該当しておらず、抗菌薬が処方された患者とし、月ごとに定期確認している。

- ① 血圧の低下、悪寒戦慄など菌血症が疑われる場合
- ② 重度の下痢による脱水やショック状態などで入院加療が必要な場合
- ③ 菌血症のリスクが高い場合（CD4陽性リンパ球数が低値のHIV感染症、ステロイド・免疫抑制薬投与中など細胞性免疫不全者等）
- ④ 合併症のリスクが高い場合（50歳以上、人工血

管・人工弁・人工関節等）

⑤ 渡航者下痢症

⑥ サルモネラ腸炎において重症化の可能性が高い65歳以上の高齢者、ステロイドおよび免疫抑制薬投与中の患者、炎症性腸疾患患者、血液透析患者、ヘモグロビン異常症（鎌状赤血球症など）患者、腹部大動脈瘤がある患者、心臓人工弁置換術後患者

外来診療で処方された院内全体の経口抗菌薬使用量に関して、全外来患者におけるDDDおよびdays of therapy (DOTs)を月ごとに算出している。

DDDはWHOのATC/DDD index version 2021⁴⁾を用いた。

・DDD/1,000 outpatients = [抗菌薬使用量 (g) / DDD (g) / 外来患者延べ日数] × 1,000

・DOT/1,000 outpatients = [抗菌薬処方日数 (day) / 外来患者延べ日数] × 1,000

今回、システム抽出準備および関東信越厚生局からのAS加算に係る報告書の定型書式に準ずるよう（集計依頼期間2020年7月1日～2021年6月30日）、上記期間より1カ月早い2020年7月～2021年5月までに当院外来を受診し、急性気道感染症、急性下痢症と診断された患者への経口抗菌薬の処方割合を確認した。また、抗菌薬系統別の処方割合においても月ごとに確認した。

外来診療で処方された院内全体の経口抗菌薬使用量に関しては、2019年6月～2021年5月までの2年間を前期1年（2019年6月～2020年5月）、後期1年（2020年6月～2021年5月）に分け、各期間で全外来患者におけるDDDおよびDOTsを経時的に業務評価した。

業務効果を精査する目的で、統計解析はJMP[®] Pro 16を用いてMann-Whitney U検定を行い、両側有意水準は5%として評価した。

2020年7月～2021年5月において、ICD10コードから抽出された外来における急性気道感染症、急性下痢症の患者のうち、経口抗菌薬が処方された症例は急性気道感染症で17.6%、急性下痢症で14.6%であった。抗菌薬系統別にみると、急性気道感染症ではセファロスポリン系薬は30.2%で、そのうち第3世代セファロスポリン系薬は94.0%であった。フルオロキノロン系薬は22.8%、マクロライド系薬は26.4%の使用であった。急性下痢症ではセファロス

ポリン系薬は 28.4%, フルオロキノロン系薬は 35.2%, マクロライド系薬は 14.4% の使用であった。月ごとの急性気道感染症, 急性下痢症における系統別抗菌薬処方割合と不必要処方率の推移を Fig. 1 に示す。全対象期間中, 急性気道感染症での経口抗菌薬処方症例に占める不必要処方症例は 4.1%, 急性下痢症では 32.2% であった。不必要処方率は経時的な減少傾向を示し, 抗菌薬が不要な病態での使用の減少が確認された。

外来診療で処方された院内全体の経口抗菌薬使用量を Table 1 に示す。DDD_s/1,000 outpatients に関して, 抗菌薬全体では前期 1 年の 339.99 から後期 1 年には 324.21 へ有意に減少した ($p=0.0068$)。薬剤ごとで比較した場合, フルオロキノロン系薬は 39.12 から 33.53 に減少した ($p=0.0009$)。第 3 世代セファロスポリン系薬においても 18.97 から 13.14 へ有意 ($p<0.0001$) に減少し, セファロスポリン系薬全体としては 27.68 から 22.00 へ減少した ($p=0.0009$)。一方, ペニシリン系薬, 第 1 世代セファロスポリン系薬, マクロライド系薬, テトラサイクリン系薬においては増減に有意な差は認められなかった。

DOT_s/1,000 outpatients に関して, 抗菌薬全体では前期 1 年の 744.83 から後期 1 年は 692.09 へ有意に減少していた ($p=0.0029$)。第 3 世代セファロスポリン系薬は 31.30 から 21.46 へ有意 ($p<0.0001$) に減少し, セファロスポリン系薬全体としても 48.67 から 39.48 へ有意に減少していた ($p=0.0023$)。ペニシリン系薬, 第 1 世代セファロスポリン系薬, フルオロキノロン系薬, マクロライド系薬, テトラサイクリン系薬は増減に有意な差は認められなかった。

AMR 対策アクションプランや抗微生物適正使用の手引きが公表され, AS 加算要件に盛り込まれた結果, プロセス指標の一つとして, 経口抗菌薬の使用量を可視化したことで使用量削減にいたったと考える。釜田らは実際の 1 日使用量が DDD よりも低い抗菌薬が 73.3% 存在していた結果, 使用量をベースとした指標では過少評価する可能性があることを警鐘している⁵⁾。外来患者における経口抗菌薬使用量の明確な指標はなく, 処方件数で評価したほうがより簡便で実際の処方状況を反映することも念頭においた検証が必要である。今回, 当院ではリンクドクター会での周知を行い, 第 3 世代セファロスポリン系薬を中心に使用量の減少が認められた。一方,

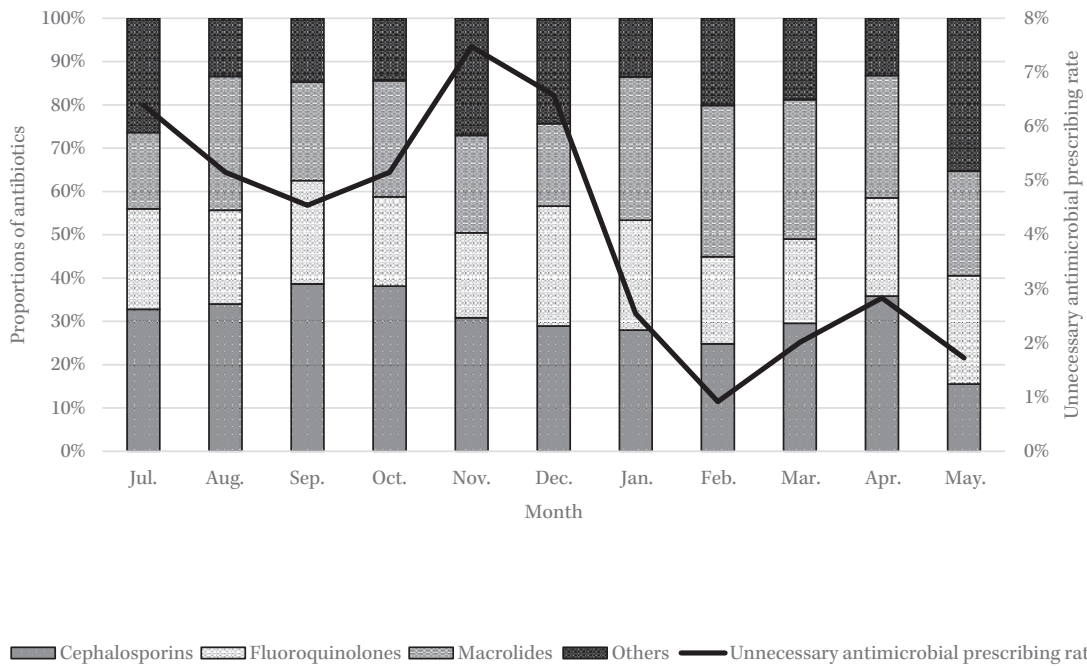
他施設では経口抗菌薬の使用量削減や適正使用に向けた取り組みとして, 第 3 世代セファロスポリン系薬の一部採用中止等といった採用抗菌薬の見直しや医師の処方を支援するための教育資料の作成と配布⁶⁾, 電子カルテのポップアップ機能を活用し処方時に注意喚起を行った報告⁷⁾, グラム染色を薬剤師が行い, その結果に基づいて抗菌薬を推奨する取り組みなどがある⁸⁾。各施設で人間的な問題もあり容易ではないが, 状況に応じた実行可能で継続的な取り組みが重要である。

Teratani らは, 急性気道感染症と診断された 150 万人以上の外来患者を対象とした大規模調査で, 52.7% の患者に抗菌薬が処方され, その内訳はセファロスポリン系薬 41.9%, 次いでマクロライド系薬 32.8%, フルオロキノロン系薬 14.7% であり, セファロスポリン系薬の中で, 第 3 世代セファロスポリン系薬は 97.3% を占めていたと報告し, 他方で, 第 1 選択薬として推奨されることの多いペニシリン系薬は全体の 8.0% とも報告している⁹⁾。本報告では抗菌薬処方率は急性気道感染症に対し 17.6% と大規模調査と比較し低い結果となったが, 第 3 世代セファロスポリン系薬はセファロスポリン系薬の 94.0% を占めており, 同様の傾向を示した。今後は当院においても第 3 世代セファロスポリン系薬の採用中止や整理統合を検討する余地がある。また, 本報告データとして明記しなかったが, ペニシリン系薬は全体の 16.1% と低率であり, 薬剤選択に関する啓発活動も引き続き行う必要がある。

本報告の限界として日常業務の中で抗菌薬不必要症例の定期抽出を行った際に, 電子カルテ上で医師記録を確認することもあり, 診断病名に関する記載がない, または不十分である場合も少なくなく, 判断に難渋するケースもある。当該症例は不必要症例として抽出したが, 正確な患者数を抽出しきれていないことも想定される。また, 「抗微生物適正使用の手引き 第二版」の中で示されている学童期以降の小児, 成人における急性鼻副鼻腔炎の抗菌薬処方状況や学童期以前の小児における急性気道感染症, 急性下痢症に対する確認は行っておらず, 今後の課題である。

本 AS 活動により, 外来診療における急性気道感染症, 急性下痢症に対する不必要な経口抗菌薬処方率は低下した。また, 院内全体の外来経口抗菌薬使

(A) acute respiratory tract infections



(B) acute diarrhea

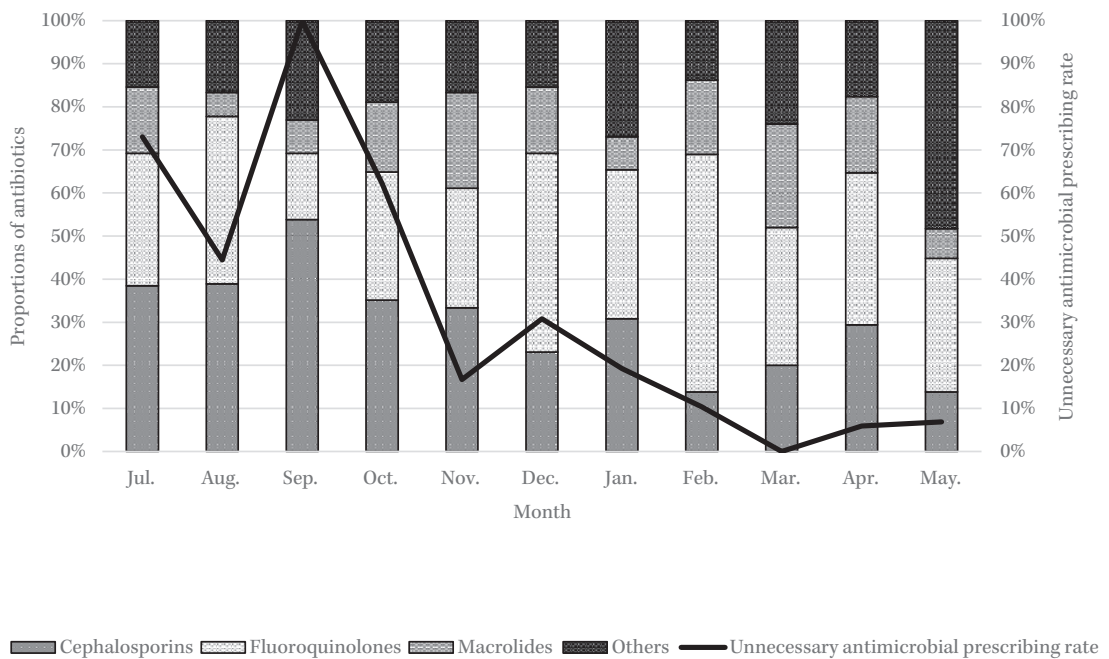


Fig. 1. Distribution of antibiotics prescribed for acute respiratory tract infections (A) and acute diarrhea (B), 2020.7-2021.5

The line graph shows the change in the number of unnecessary antimicrobial agent prescriptions

用量も削減することができ、外来診療における抗菌薬適正使用に寄与することができた。今後は病棟薬

剤師と連携しながら、入院患者における介入も検討する必要がある。

Table 1. Comparison of oral antimicrobial agent consumption by outpatients before and after the start of intervention by antimicrobial stewardship teams (AST)

DDD _s / 1,000 outpatients	2019.6-2020.5	2020.6-2021.5	
Antibiotics	Median (minimum-maximum)		<i>p</i> value
Penicillins	16.14 (11.97-24.98)	18.83 (13.83-23.12)	0.347
Cephalosporins	27.68 (23.76-31.75)	22.00 (19.45-27.96)	0.0009*
First-generation	8.29 (7.37-12.96)	9.51 (8.57-12.09)	0.078
Third-generation	18.97 (15.53-21.61)	13.14 (9.08-16.49)	<0.0001*
Fluoroquinolones	39.12 (33.25-48.23)	33.53 (31.33-38.91)	0.0009*
Macrolides	86.69 (76.98-113.88)	80.41 (61.84-100.35)	0.319
Tetracyclines	23.88 (20.17-28.54)	23.10 (16.74-30.19)	0.630
Others	146.41 (126.21-191.25)	135.69 (116.92-155.71)	0.0068*
Total	339.99 (301.66-430.20)	324.21 (279.85-363.69)	0.0068*
DOT _s / 1,000 outpatients	2019.6-2020.5	2020.6-2021.5	
Antibiotics	Median (minimum-maximum)		<i>p</i> value
Penicillins	24.29 (20.68-27.56)	23.59 (21.21-27.14)	0.347
Cephalosporins	48.67 (39.94-55.46)	39.48 (34.68-49.93)	0.0023*
First-generation	17.10 (13.33-23.17)	20.26 (14.53-24.95)	0.08
Third-generation	31.30 (26.15-36.18)	21.46 (15.26-26.31)	<0.0001*
Fluoroquinolones	48.48 (40.67-59.30)	45.03 (40.09-51.68)	0.0887
Macrolides	164.37 (143.98-217.47)	149.20 (115.30-177.06)	0.078
Tetracyclines	25.39 (20.74-31.96)	24.76 (17.48-33.31)	0.5137
Others	435.75 (373.49-569.86)	404.49 (375.72-451.08)	0.0242*
Total	744.83 (652.93-951.47)	692.09 (642.76-778.69)	0.0029*

DDD: defined daily dose; DOT: days of therapy

*Statistically significant

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020 [cited 2021 Jun 15]
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 2) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, et al: Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 7: 19-23
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課：抗微生物適正使用の手引き 第二版 [cited 2021 Jun 15]
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>
- 4) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD index 2021 [cited 2021 Jun 6]
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 5) 釜田充浩, 村木優一, 緒方禮紗, 中野貴文, 宮崎元康, 萩原大樹, 他：大学病院における外来経口抗菌薬使用の評価法の探索。日化療会誌 2020; 68: 532-8
- 6) 久保田健, 森川 剛, 宮澤衣鶴, 小池恵理, 岡澤香津子, 千秋智重：薬剤耐性対策アクションプラン成果指標達成に向けた経口第三世代セファロsporin系薬使用量削減への取り組み効果。日病薬誌 2019; 55: 409-16
- 7) 坂本拓也, 川村ひとみ, 諏訪真知子, 熊澤美紀子, 戸島洋一：経口抗菌薬に対する電子カルテのポップアップ機能を用いた処方支援の効果に関する検討。日病薬誌 2021; 57: 522-9
- 8) Takito S, Kusama Y, Fukuda H, Kutsuna S: Pharmacist-supported antimicrobial stewardship in a retirement home. *J Infect Chemother* 2020; 26: 858-61
- 9) Teratani Y, Hagiya H, Koyama T, Adachi M, Ohshima A, Zamami Y, et al: Pattern of antibiotic prescriptions for outpatients with acute respiratory tract infections in Japan, 2013-15: a retrospective observational study. *Fam Pract* 2019; 36: 402-9

Outpatient use of oral antibiotics and initiatives for appropriate use

Fumiya Ebihara¹⁾, Yukihiro Hamada¹⁾, Takumi Maruyama¹⁾, Seiko Nakamura¹⁾,
Shiori Takahashi¹⁾, Yuki Hasegawa¹⁾, Toshiko Konishi¹⁾,
Toshihiro Mitsuda²⁾, Ken Kikuchi³⁾ and Toshimi Kimura¹⁾

¹⁾ Department of pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital, 8-1 Kawada, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infection Prevention and Control, Tokyo Women's Medical University Hospital

³⁾ Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University Hospital

One of the goals of the action plan against antimicrobial resistance, AMR, is to achieve a 50% reduction in the use of oral antibiotics by 2020, as compared to that in 2013. Towards this goal, it is necessary to understand the status of use of oral antibacterial agents for acute respiratory tract infections and acute diarrhea under the antimicrobial stewardship (AS) program in Japan. In our hospital research conducted over a period of 2 years, we found significant reductions ($p < 0.01$) in the defined daily doses (DDDs) of oral third-generation cephalosporins and fluoroquinolones. Furthermore, a significant reduction was also found in the total DDDs of antibiotics used. In addition, implementation of AS reduced the unnecessary antimicrobial prescription rate for acute respiratory tract infections and acute diarrhea.