

博士論文

疫学レセプトデータベースを用いた
日本国内におけるマクロライド系抗菌薬の
使用実態調査研究、
2013-2018年

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

新興・再興感染症学講座

井手 聡

目次

| | |
|---------------|----|
| 1. 要約 | 1 |
| 2. 研究背景 | 3 |
| 3. 研究目的 | 8 |
| 4. 研究方法 | 9 |
| 5. 研究結果 | 14 |
| 6. 考察 | 18 |
| 7. 結論 | 26 |
| 8. 文献 | 27 |
| 9. 図 | 38 |
| 10. 表 | 46 |

略語リスト

| 略語 | 定義 | 日本語 |
|-----|---|---------------|
| AMR | Antimicrobial Resistance | 薬剤耐性 |
| AMU | Antimicrobial Use | 抗菌薬消費量 |
| ASP | Antimicrobial Stewardship Program | 抗菌薬の適正使用プログラム |
| ATC | Anatomical Therapeutic Chemical Classification System | 解剖治療科学分類法 |
| DDD | Defined daily dose | 1日使用量 |
| DID | DDD per 1,000 inhabitants per day | |
| ICD | International Classification of Diseases | 国際疾病分類 |
| IQR | Interquartile range | 四分位範囲 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

1. 要約

日本における抗菌薬の使用量は、他の高所得国と比較して低い水準にとどまっているが、広域抗菌薬の消費割合（特に経口マクロライド系抗菌薬や β -ラクタム系抗菌薬）が大きいことが報告されている。広域抗菌薬の使用量の増加や不適切な使用は、既存抗菌薬が無効である薬剤耐性菌の増加を引き起こし、医療現場において疾病負荷となっている。薬剤耐性菌への対策がなにも実施されなければ、2050年には悪性腫瘍による死亡者数を上回ると予想されている。薬剤耐性への取り組みの一つとして、マクロライド系抗菌薬の適正使用は重要な点であるが、これまで、国内でのマクロライド系抗菌薬の使用実績について詳細な評価がなされておらず、今後の抗菌薬適正使用の介入点がわかっていない。

そこで本研究では、マクロライド系抗菌薬の処方件数とその内訳、ならびにアクションプラン前後におけるそれらの変化を明らかにするため、2013年1月から2018年12月までの期間を対象に、JMDC社のクレームデータを用いて後方視的な観察研究を行った。全内服抗菌薬およびマクロライド系抗菌薬の使用割合と、マクロライド系抗菌薬が処方される疾患名や処方日数について調査した。また、アクションプラン前後3年間におけるマクロライド系抗菌薬が使用された疾患名を急性期疾患（処方日数14日未満）と慢性期疾患（処方日数14日以上）に分けて明らかにした。マ

クロライド系抗菌薬の処方件数は内服抗菌薬全体の約30%程度で、うちクラリスロマイシンが約60%と最多であった。病名の調査では、急性期疾患では風邪症候群が大半であり、慢性期疾患では風邪症候群に加えて、アレルギー疾患、皮膚疾患などが含まれていた。これらの病名はアクションプラン前後で変化を認めず、アクションプランにおけるAMR対策のみではマクロライド抗菌薬の使用量を目標値まで減少させることはできなかったため、異なるアプローチが必要である。今回用いたデータベースは健康保険組合のみが含まれており、日本全体を反映しているとは言えないことから、さらなる大規模なデータベースを用いて日本全体のマクロライド系抗菌薬の使用実態を明らかにする必要がある。マクロライド系抗菌薬の適正使用のためには、今後は本来抗菌薬が不要である風邪症候群への安易な処方を控えることや、皮膚疾患やアレルギー疾患などへの長期使用の適正評価を行う等の取り組みを、診療所を中心に働きかける必要があると考える。

2. 研究背景

1940年代にペニシリンが臨床応用されるようになって以来、多くの感染症患者を救うことが可能となった。その後も抗菌薬の開発は目覚ましく、クロラムフェニコール、エリスロマイシンなどが次々と発見され、1970年代までは抗菌薬発見の黄金時代と呼ばれた¹⁾。しかし、新規抗菌薬開発は1980年代がピークとなり、1990年代後半からは抗菌薬の承認数は減少した。この理由として、抗菌薬開発の収益性が他の薬効群の医薬品に比べて低いこと、新規抗菌薬の創薬研究に限界が見え始めてきたことなどが原因として考えられている^{2,3)}。そして、2000年頃を境にして臨床現場での抗菌薬使用量の増加、不適切な使用により既存抗菌薬が効かない薬剤耐性菌(antimicrobial resistance; AMR)の増加が始まった⁴⁾。AMRは世界的に大きな脅威となり、診療における疾病負荷となっている⁵⁾。既に世界で2019年に薬剤耐性菌感染症による死亡者数は、ヒト免疫不全ウイルス感染症/後天性免疫不全症候群やマラリアによる死亡者数よりも多いことが報告されている⁶⁾。また図1の通り⁷⁾、AMRに対して対策がなにも実施されなければ、2050年には薬剤耐性による死亡者数は世界で1千万人に上り、悪性腫瘍による死亡者数を上回ると予想されている^{8,9)}。

世界保健機関(World Health Organization; WHO)はAMRの増加・蔓延という世界的な危機に対して2011年のWorld Health Dayに「Antimicrobial Resistance :

No Action Today, No Cure Tomorrow」という警告を出した¹⁰⁾。WHOはこの警告を通じて、AMRは世界的な脅威であり、AMRにより現有の抗菌薬治療ではコントロールできない感染症によって死亡リスクが高まる、医療費の高騰を引き起こす、近代医療（臓器移植、悪性腫瘍治療、外科手術など）を困難にさせる、経済や貿易などに大きな損失を与える等の問題を引き起こす可能性を訴えた。そして、早急にグローバルレベルでのAMR対策の取り組みが必要であると報告した。また、2015年5月の世界保健総会では、「AMRに関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、加盟各国に2年以内の自国の行動計画の策定を求めた¹¹⁾。

これを受けて、日本政府も2016年に「National Action Plan on AMR」を発表した¹²⁾。ナショナルアクションでは、図2のように¹³⁾、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の合計6つの分野に関する目標を設定し、各分野の戦略及び具体的な取り組みを盛り込んだアクションプランが策定された。そして、成果指標として、ヒトへの抗微生物薬使用を減らすこと、主な微生物の薬剤耐性率を下げることに関する数値目標が設定された¹²⁾。抗菌薬の使用量とAMRの間には関連があり¹⁴⁾、例として、健常人へのマクロライド系抗菌薬の漫然とした使用が口腔内におけるマクロライド耐性連鎖球菌の出現を誘発することが報告されている¹⁵⁾。抗菌薬の不適切な使用はAMR出現の要因の一つであることから、抗菌薬の適正使用プログラム（antimicrobial stewardship program;

ASP) の推進は主要戦略の一つとして挙げられている¹¹⁾。日本感染症学会による抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンスでは、医療機関の実情に応じた独自の ASP 策定することを推奨しており、ASP を個別展開するにあたっての基本戦略を図 3 のように¹⁶⁾、(1)抗菌薬の適正使用の体制づくり、(2)介入、(3)抗菌薬使用の最適化、(4)微生物検査診断の利用、(5)抗菌薬の適正使用の評価測定、(6)特殊集団の選択と抗菌薬適正使用の集中、(7)教育啓発の 7 つにまとめ、そのチェックリストが作成されている。

図 4 に示す通り⁷⁾、日本における抗菌薬の使用量は、他の高所得国と比較して低い水準にとどまっている。しかし、2009 年から 2013 年までの日本における抗菌薬消費量 (antimicrobial use; AMU) のサーベイランスデータによると、経口 AMU は全体の 92.6%を占め、経口 AMU の 77.1%が第 3 世代セファロスポリン、マクロライド、フルオロキノロンなどの広域抗菌薬であった¹⁷⁾。これは、外来診療での処方が多いことを示しており、処方の必要のない疾患に対して広域抗菌薬を他国よりも処方していることが考えられる。また、2016 年の抗菌薬別の使用量はマクロライド系抗菌薬 (32%) がセファロスポリン系 (28%)を超えて 1 位であった¹⁸⁾。抗菌薬使用量の単位である 1 日使用量 (defined daily dose; DDD) を住民数で割った値である DID (DDD per 1,000 inhabitants per day) は人口や抗菌薬毎の使用量の差を補正するために用いられるが¹⁹⁾、マクロライド系抗菌薬の使用量を DID で比較すると、欧州連合

および欧州経済領域では 3.1 (2013-2014 年) に対して、日本が 4.83 (2013 年)であり、多く使用されていたことが報告されている^{20,21)}。日本のアクションプランにおける成果指標では、2013 年と比較して 2020 年の経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド系抗菌薬の使用量を 50%減少することを目標としていたが¹²⁾、結果はそれぞれ 42.8%、41.5%、39.5%の減少に留まり、目標は達成できなかった²²⁾。特にマクロライド系抗菌薬は使用量の減少率が最も低く、ASP の重要なターゲットでかつ、今後も継続的な取り組みが必要であると考えられる。2016 年からのアクションプラン期間中に行われたアプローチとして、抗菌薬の意識調査、サーベイランス、プライマリ・ケアへのガイダンス作成、抗微生物薬適正使用の手引の作成、啓発用ツールやポスターの作成など様々な取り組みが行われているが²³⁻²⁵⁾、マクロライド系抗菌薬を対象としたアプローチはまだない。

筆者は東北大学大学院医学系研究科・連携大学院である国立国際医療研究センターの AMR 臨床リファレンスセンターにて研修を行い、抗菌薬使用量についてのデータベース作成に従事した。その際に内科、外科以外の抗菌薬使用量を調査したところ、マクロライド系抗菌薬が気道感染症を診療する耳鼻科以外にも、皮膚科、泌尿器科、整形外科、眼科など他の診療科でも広く処方されていることを明らかとした。また、皮膚科ではロキシシロマイシンや、泌尿器科ではアジシロマイシンなど、クラリスロマイシン以外のマクロライド系抗菌薬が頻用されている診療科もあったが、それらが

使用された患者背景や病名についての情報が不足していた。そこで、今後のマクロライド系抗菌薬の適正使用の推進にあたって重要であることから、JMDC データを解析してマクロライド系抗菌薬の使用実態を明らかにする研究に取り組んだ。

3. 研究目的

本研究はマクロライド系抗菌薬の処方実態を調査することで、今後、適正使用を働きかけるべき対象や疾患を明らかにすることを目的とした。具体的には、マクロライド系抗菌薬の処方件数とその内訳、ならびにアクションプラン前後におけるそれらの変化を調査した。また、マクロライド系抗菌薬は急性上気道炎などの急性期疾患に対して短期間使用される場合以外にも、びまん性細気管支炎や喘息といった慢性期疾患に対して長期間使用される場合があるため、マクロライド系抗菌薬が処方される急性期疾患と慢性期疾患について、処方される疾患名や処方日数についても調査を行った。上記の想定に従い、研究前の仮説として、クラリスロマイシンは風邪症候群への短期投与ならびに慢性気管支炎への少量長期投与が行われていると想定した。

4. 研究方法

(1) 研究デザインとデータソース

本研究は株式会社 JMDC(Tokyo, Japan)が保有する診療報酬の請求データのうち、2013年1月から2018年12月までのデータを対象とした後方視的観察研究である。JMDC社は健康保険組合より二次利用許諾を得て受領したレセプトデータ及び健診データの匿名加工データから医療ビッグデータを構築し、製薬企業、研究機関などに提供している会社である²⁶⁾。JMDCデータベースは複数の健康保険組合から寄せられたレセプト（入院、外来、調剤）および健康診断、加入者の匿名台帳データを元に作成されている。2022年4月の時点で累積加入者数は1400万人となっており、日本の人口約10%をカバーしている^{26,27)}。対象年齢は0歳から75歳までであるが、特性上、生産年齢人口である15-65歳が多く登録されている。データは複数のデータセットに分かれており、患者情報（患者ID、生年月日、性別）、施設情報（医療施設ID、ベッド数コード、診療科コード、経営体コード）、レセプト（患者ID、診療年月、医療施設ID、診療科コード）、傷病情報（患者ID、診療年月、医療施設ID、International Classification of Diseases, 10th Revision（ICD-10）コード）、医薬品情報（患者ID、診療年月、医療施設ID、Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)コード、1処方あたりの投与量・日数、投与経路）、処方状況（入院・外来）などの情

報から構成されている。日本における抗菌薬の使用は内服抗菌薬が中心であること、外来での処方割合が多いことから¹⁷⁾、本研究では外来処方かつ経口抗菌薬のコードのみを抽出した。抗菌薬の系統分類や成分名は WHO による ATC システム (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) を用いた。

(2) JMDC データ分析のプロセス

JMDC のデータセットを患者 ID または医療施設 ID で紐づけし、全身性抗菌薬 (ATC: J01) が使用されたものを抽出した。さらにマクロライド系抗菌薬 (ATC: J01FA) のみを対象としたデータベースを作成した。本研究における研究対象期間内に使用された内服マクロライド系抗菌薬は、エリスロマイシン (J01FA01)、スピラマイシン (J01FA02)、ロキシスロマイシン (J01FA06)、ジョサマイシン (J01FA07)、クラリスロマイシン (J01FA09)、アジスロマイシン (J01FA10)、ロキタマイシン (J01FA12) の合計 7 種類であった。このうち、ジョサマイシン、スピラマイシン、ロキタマイシンの使用量はわずかであることから、その他のマクロライド (other macrolides) としてまとめた。

マクロライド系抗菌薬の使用病名の実態ならびに、アクションプラン前後における使用病名の変化を調査するため、使用されたマクロライド系抗菌薬の種類と、つけられた病名の一覧を作成し、患者 ID と診療年月のユニーク数を計算した。JMDC デ

データベースの母数は年々増加しており、年間の使用量を件数で比較することが困難であることから、本研究では各項目の割合を用いて結果を示した^{27, 28)}。

(3) 変数の定義

日本では国民医療費のほとんどが国民健康保険でカバーされているが、子供に関しては自治体からも医療補助が受けられる。自治体の医療費助成による抗菌薬処方割合の違いや学齢、先行研究での区分などを考慮し、患者を0-3歳、4-6歳、7-12歳、13-18歳、19-29歳、30-39歳、40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-75歳の10区分に分類し、それぞれの年齢におけるマクロライド系抗菌薬の処方の割合を調べた²⁷⁾。

マクロライド系抗菌薬は多くのグラム陽性球菌と一部のグラム陰性桿菌 (*Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* など)、非定型病原菌 (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Babesia microti*, *Ureaplasma* spp.)、非結核性抗酸菌に活性を有する²⁹⁻³¹⁾。それぞれの疾患や重症度、免疫不全などの背景疾患によって必要となる抗菌薬の投与日数は大きく異なり、一部の疾患では最適な治療期間が決まっていないが、重症 *M. pneumoniae* 肺炎や、免疫不全者の *Legionella* 肺炎では最長14日のマクロライド系抗菌薬の投与が検討されるとの記載もあり^{32, 33)}、本研究では処方日数が14日未満であった疾患名を急性期疾患、14日以上であった疾患名を慢性期疾患と定義した。

(4) 統計学的分析

はじめに、2013年から2018年における全抗菌薬および、マクロライド系抗菌薬の処方割合を明らかにした。次に、アクションプラン前後3年間（2013年–2015年と、2016年–2018年）におけるマクロライド系抗菌薬が処方された基本情報を明らかにした。最後に、アクションプラン前後3年間におけるマクロライド系抗菌薬が処方された疾患名を急性期疾患と慢性期疾患に分けて明らかにした。

連続変数については中央と四分位範囲（interquartile range; IQR）、カテゴリー変数については割合（%）を計算した。図6、7についてはCochran-Armitage検定を行った。表1の年齢についてはMann-WhitneyのU検定、男性、年齢群、専門家、医療施設の種類についてはカイ2乗検定を行った。年齢群、専門家、医療施設の種類の種類についてはどの項目が有意差をもたらしたのかを明らかにするために、年齢群、専門家、医療施設の種類について残差分析を行った。有意水準は0.05と定めた。全ての分析は、Stata/MP 17.0 software（StataCorp LLC, College Station, TX, USA）を用いた。

(5) 倫理的配慮

本研究は、公開されている患者の個人情報を取り扱わないデータベース研究であ

るため、倫理審査は不要と判断した。

5. 研究結果

(1) 2013年から2018年において処方された抗菌薬の割合の変化

2013年から2018年までに年別で処方された全抗菌薬の種類処方件数を図5、割合を図6に示した。図5の通り、JMDCデータベースへの登録件数が年々増加している影響もあり抗菌薬の処方件数自体も増加し、マクロライド系抗菌薬の処方件数も2013年は958,028件に対して2018年は1,939,474件と約2倍となっていたため、図6のように割合での比較を行った。件数の割合は、セファロスポリン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬で減少し($p<.001$)、キノロン系抗菌薬、ペニシリン系抗菌薬は増加($p<.001$)していた。

2013年から2018年までに年別で処方されたマクロライド系抗菌薬における種類の割合を図7に示した。クラリスロマイシンの割合が全ての年において60%以上と最多であった。クラリスロマイシンは負の相関(減少)、アジスロマイシン、ロキシスロマイシン、エリスロマイシンは正の相関(増加)を示した(いずれも $p<.001$)。

(2) 2013年から2018年における、年齢群毎のマクロライド系抗菌薬の処方割合の変化

2013年から2018年までのすべての期間のマクロライド系抗菌薬の処方件数を

年齢群に分けた結果を図8に示した。クラリスロマイシンの処方はおおよそどの年代別でも60%以上となっており、60%以下であった0-3歳は代わりにエリスロマイシン(19.4%)、19-29歳は代わりにロキシスロマイシン(14.3%)の処方割合が他の年齢群と比較して多かった。ロキシスロマイシンの処方割合は13-18歳、19-29歳で高く、以降は減少傾向であった。アジスロマイシンの処方割合は19-29歳、30-39歳で25%を超えて特に高い結果であった。

(3) アクションプラン前後3年間におけるマクロライド系抗菌薬が処方された基本情報

次に研究対象期間全体(n = 13,657,028)と、2013-2015年(n = 5,242,369)、2016-2018年(n = 8,414,659)にマクロライド系抗菌薬が処方された結果を表1に示した。全体では男性が6,505,157件(47.4%)で、年齢の中央値(IQR)は39歳(16-54歳)であった。年齢を10歳毎の区分で分けると、30歳代以降(70-75歳を除く)の群はそれぞれ10%を超えており、50-59歳代が2,276,643件(17.1%)と最も多かった。受診した診療科は内科が6,889,473件(50.4%)と最多であり、次いで耳鼻咽喉科が1,216,313件(8.9%)、小児科907,866件(6.6%)であった。医療機関の種類では診療所が8,963,226件(65.6%)と処方の過半数であった。507件はデータが欠損していた。

2013–2015 年と 2016–2018 年における比較では、0–3 歳、4–6 歳、7–12 歳がそれぞれ 8.1%、6.6%、8.7%から 6.5%、5.4%、8.0%に減少しており、対して 40–49 歳、50–59 歳、60–69 歳がそれぞれ 16.2%、16.1%、11.2%から 16.9%、17.8%、12.6%に増加していた($p<.001$)。また、耳鼻科と小児科の処方件数の割合はそれぞれ 9.5%、7.0%から 8.5%、6.4%に減少した($p<.001$)。医療機関の種類としては診療所が 67.0%から 64.8%に減少し($p<.001$)、代わりに大学病院が 6.1%から 7.5%に増加した($p<.001$)。

(4) アクションプラン前後 3 年間におけるマクロライド系抗菌薬が処方された疾患の疫学

マクロライド系抗菌薬が処方された急性期疾患について、2013–2015 年($n = 13,555,601$)と 2016–2018 年 ($n = 23,684,663$)に分けて明らかにし、処方件数が上位 10 位であったものを表 2 に示した。10 位までの病名のうち、9 病名でクラリスロマイシン、1 病名でアジスロマイシンが使用されていた。疾患の内訳では、喘息を除いた全てが呼吸器感染症であり、8 病名が急性疾患であった。アクションプラン前後 3 年間で比較したところ、軽度の割合や順位の違いがあるものの、概ね疾患名は一致していた。

急性期疾患と同様に、慢性期疾患についても同様の解析を行い、2013–2015 年(n

= 1,793,965)と 2016–2018 年(n = 3,660,871)における処方件数が上位 10 位であったものを表 3 に示した。10 位までの病名のうち、9 病名でクラリスロマイシン、1 病名でロキシスロマイシンが使用されていた。疾患の内訳では、2013–2015 年は 5 病名が気道感染症(慢性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎、非化膿性中耳炎)、2 病名が皮膚疾患 (尋常性瘡瘡、皮膚炎)、2 病名がアレルギー疾患 (アレルギー性鼻炎、喘息)、1 病名が眼科疾患 (急性アトピー性結膜炎)であった。2016-2018 年は 6 病名が気道感染症 (慢性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎、慢性気管支炎、非化膿性中耳炎)、2 病名がアレルギー疾患 (アレルギー性鼻炎、喘息)、1 病名が皮膚疾患 (尋常性瘡瘡)、1 病名が眼科疾患 (急性アトピー性結膜炎)であった。いずれの期間も疾患名に急性が付いたものが 5 病名含まれていた。副鼻腔炎は急性、慢性ともに両期間で使用用途の上位を占めていた。

6. 考察

本研究は、2013年1月から2018年12月までの株式会社JMDCによる日本の社会保険のデータを分析することで、日本におけるマクロライド系抗菌薬の処方件数の疫学を明らかにした。マクロライド系抗菌薬の処方件数は内服抗菌薬全体の約30%程度であり、そのうちクラリスロマイシンが60%前後と最多であったが、これらは過去の報告と同様であった^{18,34)}。他国での状況を比較すると、米国における外来の抗菌薬処方状況を調べた論文では、マクロライド系抗菌薬の処方件数は全体の23%であり、最も処方された抗菌薬はアジスロマイシンであったと報告している³⁵⁾。また欧州では、主にクラリスロマイシンから成る中時間作用型マクロライド (intermediate-acting macrolides) の処方率が58.9%と最大で²⁰⁾、日本と欧州は類似した状況であることが推測された。

本研究では、2013年から2018年にかけて、表1の通りレセプトの件数は増加していたが、その中におけるマクロライド系抗菌薬の処方の割合は有意に減少していた。マクロライド系抗菌薬の内訳では、クラリスロマイシンは有意に減少したが、アジスロマイシン、ロキシスロマイシン、エリスロマイシンは有意に増加した。マクロライド系抗菌薬が使用された件数上位の病名にはアクションプラン前後で変化を認めなかった。日本における全国の抗菌薬販売量は2016年以降、減少傾向であることが報

告されており³⁶⁾、特定の疾患に対する使用が制限されたのではなく AMR 対策により風邪症候群等への抗菌薬全体の使用量が減少したことがマクロライド系抗菌薬、特に頻用されていたクラリスロマイシンの使用量の減少に影響を与えたのではないかと推測された。マクロライド系抗菌薬の使用量減少の要因を明らかにするためには、さらなる調査が必要である。

研究前の仮説であるクラリスロマイシンの風邪症候群への短期投与や、慢性気管支炎への長期投与が多いことについては予想通りの結果であったが、皮膚疾患やアレルギー疾患への長期投与が多いことについては想定外であった。

現在、AMR 対策で行われている介入に加えて、マクロライド系抗菌薬の使用量をさらに減少させるためには、異なる複数の特異的なアプローチが必要かもしれない。1 つ目は風邪症候群（急性気管支炎、急性咽喉頭炎、急性副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性上気道炎、急性気管支炎、急性鼻咽頭炎）における安易なマクロライド系抗菌薬の処方を見直すことである。過去の研究ではマクロライドの使用を要する疾患を定義し、不要な疾患としてアレルギー性鼻炎、喘息、急性気管支炎、インフルエンザ、非化膿性中耳炎、ウイルス性上気道炎などを挙げていた。その結果、実際にマクロライド系抗菌薬が第一選択として用いられるべき疾患の割合は 5%にすぎなかったと報告している³⁵⁾。表 2 に示すように、風邪症候群へマクロライド系抗菌薬の使用が多いため、風邪症候群への使用を控えることはアプローチの一つだろう。

2つ目は、長期使用されているマクロライド系抗菌薬の処方を見直すことである。

表3では急性期と同様、風邪症候群への使用が半数を占めていたが、それ以外にも皮膚疾患、アレルギー疾患、眼科疾患などへの使用がみられた。マクロライド系抗菌薬は幅広い種類の細菌に対して活性を示し、14員、15員のマクロライドは免疫調節効果も有することが知られている³⁷⁾。日本では低用量のエリスロマイシンをびまん性汎細気管支炎の患者に長期使用した報告の後³⁷⁾、抗炎症作用などの非抗菌作用を期待したマクロライド少量長期療養が幅広く用いられるようになった。現在の知見では、免疫調節効果、気道上皮における粘液分泌抑制、繊毛運動更新作用、水分分泌抑制作用、サイトカイン及び接着因子の産生抑制など様々な作用が解明されている^{38,39)}。その結果、慢性副鼻腔炎や気管支喘息、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患に対するマクロライド療法は論文やガイドラインでも推奨されており³⁸⁻⁴²⁾、有用な治療薬であることが確立してきた。一方で、長期投与による問題点についての説明は、副作用のモニタリングや薬剤耐性を生じることを十分に説明すること等の記載に留まっており、十分な検討はされていない。既に各国で連鎖球菌やマイコプラズマ、*Mycobacterium avium* complex に対するマクロライド耐性率が高まっており⁴³⁻⁵⁰⁾、特にマクロライド系抗菌薬が第一選択または key drug に位置づけられる非結核性抗酸菌症では治療の予後に影響することが報告されている^{31, 49, 50)}。また、過去の報告では non-cystic fibrosis である気管支拡張症患者において、エリスロマイシンの長期投与は口腔咽頭微生物叢に

変化を及ぼし、抗菌薬の耐性レベルを上げる可能性が示唆されている⁵¹⁾。サハラ以南のアフリカでは就学前児に対して、年2回のアジスロマイシンの集団配布を4年間実施したところ、アジスロマイシンのみならずマクロライド系以外の抗菌薬耐性化率も上昇したと報告されている⁵²⁾。クラリスロマイシンなどのマクロライド少量長期投与でもリスクがあることが懸念され、他剤でも同様の結果となるかについてはさらなる検討が必要である。また、マクロライド系抗菌薬が投与された目的が抗微生物薬としてなのか、免疫調整・抗炎症作用なのかは明確に分けることが難しいが、今後は双方のメリット・デメリットを分けて検討すべきであると考えらる。

3つ目は、尋常性痤瘡に対するマクロライド系抗菌薬の処方の評価である。表3に示すように、尋常性痤瘡へのロキシスロマイシンの使用は、慢性疾患に対して使用された病名の上位10位以内となっていたことが判明した。2022年9月の時点でロキシスロマイシンは米国では発売されておらず、オーストラリア、フランス、ドイツなど一部の国では使用可能である。日本でもロキシスロマイシンは皮膚感染症、慢性膿皮症、痤瘡、咽頭・喉頭炎、急性気管支炎、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などに適応があり、日本皮膚科学会による尋常性痤瘡治療ガイドライン2016でも炎症性皮疹に対して内服抗菌薬の投与が強く推奨されている⁵³⁾。これに対して、米国やEUのガイドラインでは重症の尋常性痤瘡に対する治療の第一選択はレチノイド内服であるが^{54, 55)}、催奇形性等の重大な副作用を伴うことから日本は未承認であり、第二選択である全身

性抗菌薬の投与が行われていることが実情ではないかと推測される。今後、臨床試験が行われることでレチノイド内服が薬事承認され、マクロライド系抗菌薬を含む全身性抗菌薬の投与が減少することを期待したい。また、アジスロマイシンとエリスロマイシンはガイドラインでは局所療法に抵抗性でかつ中等度から重症の尋常性痤瘡に推奨されている⁵⁴⁾。アジスロマイシンはテトラサイクリン系よりも副作用が少なく、内服回数が少ないことが利点ではあるが、そもそもマクロライド系抗菌薬はテトラサイクリンが使用できない場合にのみ使用を考慮すべきとされ、エリスロマイシンは耐性を生じることから使用を制限すべきとの記載がある。さらに、全身性抗菌薬の投与は耐性獲得を防ぐために3-4か月ごとに再評価を行い、可能な限り短期間とすることとされている⁵⁴⁾。今回の調査では尋常性痤瘡の重症度やテトラサイクリン系の使用歴や定期的な再評価の有無については評価できていないが、今後の適正使用の介入点となる可能性がある。

今回の結果より、マクロライド系抗菌薬の使用は耳鼻科や小児科で減少したにも関わらず、その他の診療科で増加しており、今後は診療科のターゲットを変えていく必要がある。また、診療所での使用が減少した一方で、国公立病院、大学病院、その他の病院での使用が増加していた。これまでのAMR対策の主なターゲットは一般内科でかつ診療所であり、本研究からも一定の効果を示したことが想定されるが、さらに抗菌薬の使用量減少を目標とする場合にはアプローチの対象を拡大する必要がある。

る。特に二次、三次医療機関はより重症な患者が受診しやすいが、診療所と同様、感冒症候群等へマクロライド系抗菌薬を処方しやすい傾向がないかを検証する必要があるだろう。また、今回調査できていない皮膚科や眼科における処方の実態解明も今後の課題である。

また、診療所を対象とした今後のアプローチの具体的な方法として、マクロライド少量長期療養の適応を限定的にすることや⁵⁶⁾、抗菌薬処方を兎に希望する保護者は、抗菌薬処方するクリニックを受診する傾向にあることから⁵⁷⁾、地域全体の取り組みとして抗菌薬の処方を減らす枠組みを作ることなどが挙げられる。また米国では医師へ抗菌薬ガイドラインの教育を事前に受けさせ、(1) 選択肢の提示：処方病名に急性上気道炎を選択すると抗菌薬不要であることが表示される、(2) 処方根拠の書き込みを促す：抗菌薬処方時に自由記載で理由を書き込むよう促す、(3) ピア比較；不適切処方割合について最も少ない医師に順位付けを行い、その結果を共有する、といった3つのアプローチを行ったところ、(2) と (3) が行われた群で抗菌薬の処方が有意に低下したとの結果が得られている⁵⁸⁾。統一した電子カルテシステムの普及や、日本人の心理を踏まえて判断する必要があるなど、課題の多い方法ではあるが、大規模な取り組みの一つとしては検討すべき案であると考えられる。

また、表2と3でマクロライド系抗菌薬が処方された疾患について、過去文献やガイドラインを参考に、その適応を判断して表4にまとめた¹⁾。マクロライド系抗菌薬

の適応はエビデンスが十分に解明されているとはいえ、また抗菌作用または抗炎症作用のどちらを期待するかで適応の判断が分かれるため、専門科や有識者によって Delphi 法などで適正を判断することが一案である²⁷⁾。

本研究には複数の制限がある。初めに、この研究は約 1,360 万件の大規模な医療費データを分析したものではあるが、一部の患者を対象としており、日本全体の実態は調査できていない。また、本研究で用いた JMDC データは大企業の社員とその家族の健康保険に基づくデータベースであるため、15-65 歳以外の対象数が比較的少ない。対象から外れた 76 歳以上は 2021 年の日本人人口の 13.9%(1,750 万人/1 億 2,550 万人)を占めており⁵⁹⁾、今回の結果を一般化することはできない可能性がある。第 2 に、後方視的でかつ診療報酬データベースであることから、症状や重症度、病原体、薬剤アレルギー、検査値、抗菌薬のアドヒアランスといった臨床情報が不足している。また、診断名が実際の病名を判定しているかどうかについても検証ができていない。これらの欠点については過去の JMDC データを用いた研究でも指摘されているが^{27, 60, 61)}、日本では診断名を十分に検証された医療レセプトデータベースがないことから今後の課題である⁶¹⁾と考える。第 3 に、今回はデータベースを患者 ID 等で紐づけてデータの統合を行っているため、マクロライド系抗菌薬の処方時に登録された病名が一つとは限らないことがある。また、同一受診時にマクロライド系抗菌薬以外の薬剤が処方されている場合にはその病名もレセプトに加わることとなる。そのため、糖尿病や

高血圧、不眠症といった無関係な併存疾患も病名の一覧に付加されており、マクロライド系抗菌薬が真に使用された病名であるかを判定することが困難であり、今回は病名判断では上位 10 病名に限定して検討を行った。第 4 に、表 2、3 以外の結果は評価指標を件数としており、処方日数が考慮できていないため、短期間の処方日数を繰り返した場合に件数が増加するなど、実際の投与期間を反映できていないことが挙げられる。合計の処方日数が同一であっても短期間の処方が複数件であれば件数が増加することになり結果に差が生じる。先行研究でも件数を用いて調査を行っており^{27,32)}、過去との比較のために今回は件数を用いた。

複数の制限があるが、本研究はマクロライド系抗菌薬処方の疫学を明らかにし、処方日数によって急性期と慢性期に分けることでマクロライド系抗菌薬が使用される疾患名を明らかにした点が長所である。本研究により、今後のマクロライド系抗菌薬の適正使用における可能性のある介入点を明らかにした。効率的に患者を治癒し、細菌の耐性率を減らし、不要な抗菌薬による副作用を無くすためにも、さらなるマクロライド系抗菌薬の使用量の削減を含む AMR 対策が必要であり⁶²⁾、その内容を検討する点において重要な結果であると考えられる。

7. 結論

日本におけるマクロライド系抗菌薬の使用割合は内服抗菌薬全体の 30%程度であり、クラリスロマイシンが最も多く使用されていた。アクションプランでは評価指標であるマクロライド系抗菌薬の使用量の削減を達成できなかったため、これをさらに減少させるためには、本来抗菌薬が不要である風邪症候群への安易な処方を控えることや、皮膚疾患やアレルギー疾患などへの長期使用の適正評価を行う等の取り組みを、診療所を中心に働きかける必要があると考える。また、今後さらなる大規模なデータベース研究により、今回調査できていない高齢者等での傾向を把握し、より詳細な実態を明らかにする必要がある。

本研究の遂行にあたり、指導教官として終始多大なご指導を賜った、国立国際医療研究センター大曲貴夫先生、石金正裕先生に深謝いたします。東北大学災害科学国際研究所災害感染症学分野児玉栄一教授、東京医科歯科大学具芳明教授には、本論文の作成にあたり、適切なお助言を賜りました。ここに深謝の意を表します。最後に、国立国際医療研究センターAMR リファレンスセンターならびに東京医科歯科大学統合感染症学分野の皆様には、論文作成にあたり多大なお助言、ご協力を頂きました。ここに感謝の意を表します。

8. 文献

1. Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics: The Japanese story. *J Infect Chemother*. 2002;8:125–33.
2. Projan SJ: Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol* 2003;6:427–30.
3. Piddock LJV: The crisis of no new antibiotics--What is the way forward? *Lancet Infect Dis* 2012;12:249–53.
4. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-The need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:1057–98.
5. Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, et al. Disease burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-resistant bacteria: A population-level study, Japan, 2015–2018. *Int J Infect Dis*. 2021;108:119–24.
6. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–55.
7. AMR 臨床リファレンスセンター. 「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランの背景」. [Cited 2022 Oct 21]. Available from: <https://amr.ncgm.go.jp/medics/2-4.html>.

8. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016. [Cited 2022 Oct 13]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
9. O'Neill J. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014. [Cited 2022 Oct 13]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
10. Leung E, Weli DE, Raviglione M, et al. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ* 2011;89:390–2
11. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. [Cited 2022 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
12. The Government of Japan. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR), 2016–2020. [Cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>

13. AMR 臨床リファレンスセンター. アクションプランの概要. [Cited 2022 Oct 21]. Available from: <https://amr.ncgm.go.jp/medics/2-4.html>
14. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.
15. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet.* 2007;369:482–90.
16. 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス. *感染症学雑誌* 2017 ; 91 ; 709-46.
17. Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, 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.
18. Tsutsui A, Yahara K, Shibayama K. Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016. *J Infect Chemother.* 2018;24:414–21.
19. World Health Organization. Defined Daily Dose (DDD). [Cited 2022 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>

20. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2013–2014. [Cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2013-2014>
21. The Government of Japan. Nippon AMR One Health Report (NAOR) 2020. [Cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000885373.pdf>
22. Gu Y, Fujitomo Y, Ohmagari N. Outcomes and Future Prospect of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance (2016–2020). *Antibiotics* (Basel). 2021;10:1293.
23. AMR 臨床リファレンスセンター. 一頁でわかるプライマリ・ケアの AMR 対策. [Cited 2022 Oct 24]. Available from: <https://amr.ncgm.go.jp/pdf/medic-m2.pdf>
24. 厚生労働省健康局結核感染症課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第二版. [Cited 2022 Oct 24]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>
25. AMR 臨床リファレンスセンター. 医療従事者の方へ. [Cited 2022 Oct 24]. Available from: <https://amr.ncgm.go.jp/medics/>
26. JMDC. JMDC Claims Database. [Cited 2022 Oct 13]. Available from:

<https://www.jmdc.co.jp/en/jmdc-claims-database/>

27. Kimura Y, Fukuda H, Hayakawa K, et al. Longitudinal trends of and factors associated with inappropriate antibiotic prescribing for non-bacterial acute respiratory tract infection in Japan: A retrospective claims database study, 2012–2017. *PLOS ONE*. 2019;14:e0223835.
28. Tsuzuki S, Kimura Y, Ishikane M, et al. Cost of inappropriate antimicrobial use for upper respiratory infection in Japan. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:153.
29. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate *Ureaplasma* in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105:615–22.
30. Davidson RJ. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: Why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019;12:585–96.
31. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71:e1–e36.
32. Viasus D, Gaia V, Manzur-Barbur C, et al. Legionnaires' Disease: Update on Diagnosis and Treatment. *Infect Dis Ther*. 2022;11:973–86.

33. Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54:557–65.
34. Kusama Y, Ishikane M, Tanaka C, et al. Regional Variation of Antimicrobial Use in Japan from 2013–2016, as Estimated by the Sales Data. *Jpn J Infect Dis.* 2019;72:326–9.
35. Sanchez GV, Shapiro DJ, Hersh AL, et al. Outpatient Macrolide Antibiotic Prescribing in the United States, 2008–2011. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:ofx220.
36. AMR 臨床リファレンスセンター. 全国抗菌薬販売量サーベイランス. [Cited 2022 Oct 24]. Available from:
https://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/020/file/Sales_2013-2021_2.pdf
37. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of Survival in Patients with Diffuse Panbronchiolitis Treated with Low-dose Erythromycin. *Am J Respir Care Med.* 1998;157:1829–32.
38. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2013;42:239–51.
39. 西尾洋介, 市川弘隆, 蟹江信宏, 他. 見直そう, マクロライドの使い方. *小児感染免疫* 2016;28:311-8.

40. Smith D, Du Rand I, Addy CL, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax*. 2020;75:370–404.
41. Shen S, Lou H, Wang C, et al. Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10:5913–23.
42. Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J, et al. Azithromycin for Poorly Controlled Asthma in Children: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2022;161:1456–64.
43. Nagai K, Kimura O, Domon H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children with acute otitis media in Japan from 2014 to 2017. *J Infect Chemother*. 2019;25:229–32.
44. Lanata MM, Wang H, Everhart K, et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Children, Ohio, USA. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:1588–97.
45. Kim K, Jung S, Kim M, et al. Global Trends in the Proportion of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2220949.
46. Song JH, Jung SI, Ko KS, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among

- clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study).
Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2101–7.
47. Hotomi M, Billal DS, Shimada J, et al. Increase of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*-expressing *mefE* or *ermB* gene in the nasopharynx among children with otitis media. *Laryngoscope.* 2005;115:317–20.
48. Moon SM, Park HY, Kim SY, et al. Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Resistance Mutations Associated with Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:6758–65.
49. Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al. Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1904–11.
50. Kadota T, Matsui H, Hirose T, et al. Analysis of drug treatment outcome in clarithromycin-resistant *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMC Infect Dis.* 2016;16:31.
51. Choo JM, Abell GCJ, Thomson R, et al. Impact of Long-Term Erythromycin Therapy on the Oropharyngeal Microbiome and Resistance Gene Reservoir in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *mSphere.* 2018;3:e00103-18.
52. Doan T, Worden L, Hinterwirth A, et al. Macrolide and Nonmacrolide Resistance

- with Mass Azithromycin Distribution. *N Engl J Med*. 2020;383:1941–50.
53. 林伸和, 赤松浩彦, 岩月啓氏, 他. 尋常性痤瘡治療ガイドライン 2017. *日皮会誌* 2017;127:1261-1302.
54. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:945–73 e33.
55. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence–based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1261–8.
56. 黒崎知道. クリニックにおける外来抗菌薬処方動向分析 —保険薬局と連携した簡便なセルフチェックの有効性—. *感染症誌* 2020; 94: 304–9.
57. 泉谷徳男, 高松勇, 平田良, 他. 上気道炎に対する抗菌薬使用に関する医師および患者アンケート調査報告. *小児保健研* 2008;67:656–60.
58. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:562–70.
59. 人口推計 (2021 年 (令和 3 年) 10 月 1 日現在) . 総務省統計局. [Cited 2022 Oct 24]. Available from: <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2021np/index.html>
60. Ono A, Aoyagi K, Muraki Y, et al. Trends in healthcare visits and antimicrobial

prescriptions for acute infectious diarrhea in individuals aged 65 years or younger in Japan from 2013 to 2018 based on administrative claims database: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2021;21:983.

61. Koyama T, Hagiya H, Teratani Y, et al. Antibiotic prescriptions for Japanese outpatients with acute respiratory tract infections (2013–2015): A retrospective Observational Study. *J Infect Chemother.* 2020;26:660–6.
62. Baroudi R, Flaugh M, Grace E, et al. The Importance of an Antimicrobial Stewardship Program. *Fed Pract.* 2015;32:20–4.
63. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int.* 2020;69:331–45.
64. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Res J.* 2014;43:343-73.
65. Head K, Chong LY, Piroomchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 26;4:CD011994.
66. 足立雄一. アレルギー総合ガイドライン2022. 日本アレルギー学会. 協和企画, 2022.
67. Smith D, Du Rand I, Addy DL, Et al. British Thoracic Society guideline for the use of longterm macrolides in adults with respiratory disease. *Thorax.*

2020;75:370-404.

68. Miyazaki D, Fukushima A, Uchio E, et al. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2021. *Allergol Int.* 2022;71:459-71.
69. Alzolibani AA, Zedan K. Macrolides in chronic inflammatory skin disorders. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:159354.
70. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;72:327-49.
71. Grossman RF, Guidelines for the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest.* 1997;112: 310S-313S.
72. Yamaya M. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations . *Eur Respir J* 2012; 40: 485–494.

9. 図

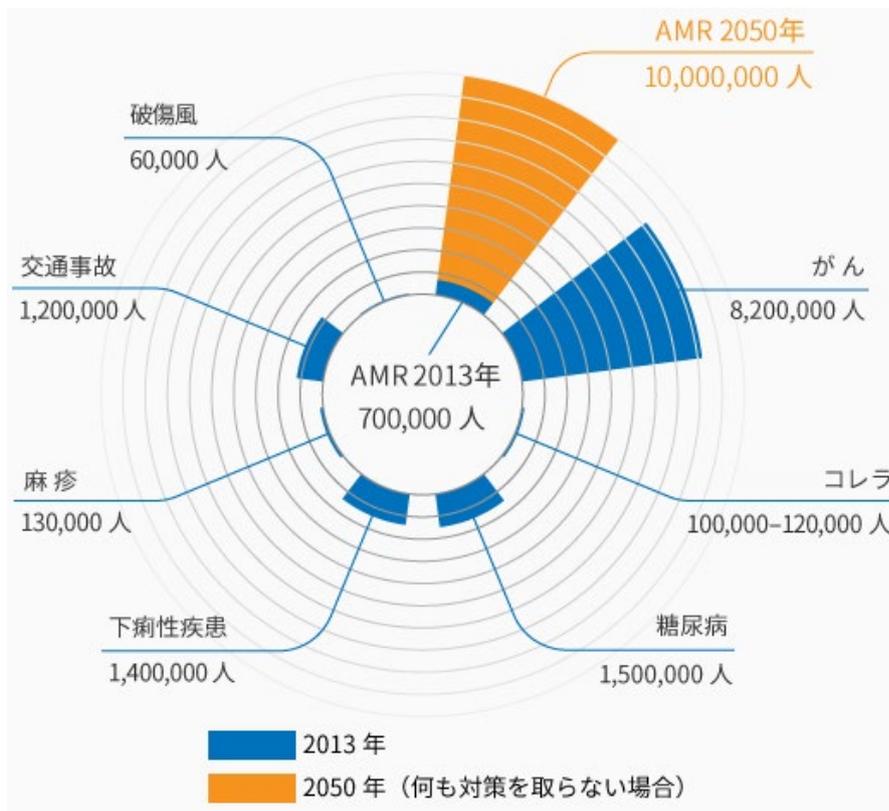


図1：薬剤耐性（AMR）に起因する死亡者数の推定

引用：AMR リファレンスセンター(<https://amr.ncgm.go.jp/medics/2-4.html>)



図 2：AMR 臨床リファレンスセンター．アクションプランの概要

引用：AMR リファレンスセンター(<https://amr.ncgm.go.jp/general/1-4.html>)

| | | チェック欄 | | |
|---|----------------------------------|-------|-----|-------|
| | | はい | いいえ | 該当なし* |
| 1 | ASの組織体制づくり | | | |
| | ① ICTとは区別されたASTが組織されている。 | | | |
| | ② 感染症・感染制御の専門資格を有する多職種メンバーが含まれる。 | | | |
| | ③ ASTとICTは十分な連携がとれている。 | | | |
| | ④ ASTは病院管理部門から十分なサポートが得られている。 | | | |
| 2 | 介入 | | | |
| | ① 感染症治療の早期モニタリングの仕組みがある。 | | | |
| | ② 主治医へフィードバックする仕組みがある。 | | | |
| | ③ 抗菌薬使用の事前承認（許可制やその代替案）がとられている。 | | | |
| 3 | 抗菌薬使用の最適化 | | | |
| | ① 経験的治療を支援する体制がある。 | | | |
| | ② PK/PD理論に基づいた用法・用量決定の支援体制がある。 | | | |
| | ③ 薬物治療モニタリング（TDM）が実施可能である。 | | | |
| | ④ デ・エスカレーションが行われている。 | | | |
| | ⑤ 経口薬へのスイッチ療法を検討している。 | | | |
| | ⑥ 各種ガイドラインが利用されている。 | | | |
| 4 | 微生物検査・臨床検査の利用 | | | |
| | ① 適切な検体採取や培養検査が実施できる体制が整っている。 | | | |
| | ② 血液培養は2セット以上の採取が実施されている。 | | | |
| | ③ アンチバイオグラムが利用されている。 | | | |
| | ④ POCTによる感染症迅速診断が実施されている。 | | | |
| | ⑤ 適切なバイオマーカーが利用されている。 | | | |
| 5 | ASの評価測定 | | | |
| | ① ASのプロセス評価が実施されている。 | | | |
| | ② プロセス指標として抗菌薬使用状況がモニタリングされている。 | | | |
| | ③ プロセス指標としてTDM実施率がモニタリングされている。 | | | |
| | ④ ASのアウトカム評価が実施されている。 | | | |
| | ⑤ アウトカム指標として耐性菌検出率がモニタリングされている。 | | | |
| | ⑥ アウトカム指標として治療成績がモニタリングされている。 | | | |
| 6 | 特殊集団に対するAS | | | |
| | ① 免疫低下患者がASの対象となっている。 | | | |
| | ② 集中治療患者がASの対象となっている（ICUやNICU）。 | | | |
| | ③ 抗真菌薬治療患者がASの対象となっている。 | | | |
| 7 | 教育・啓発 | | | |
| | ① ASに関する院内啓発が行われている。 | | | |
| | ② ASに関する学生教育が行われている。 | | | |

*医療機関の個別事情によって該当しない場合にチェックする。

図3：ASPを個別展開するためのチェックリスト

引用：8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム

ム実践のためのガイドンス. 感染症学雑誌 2017；91(5)；709-46.

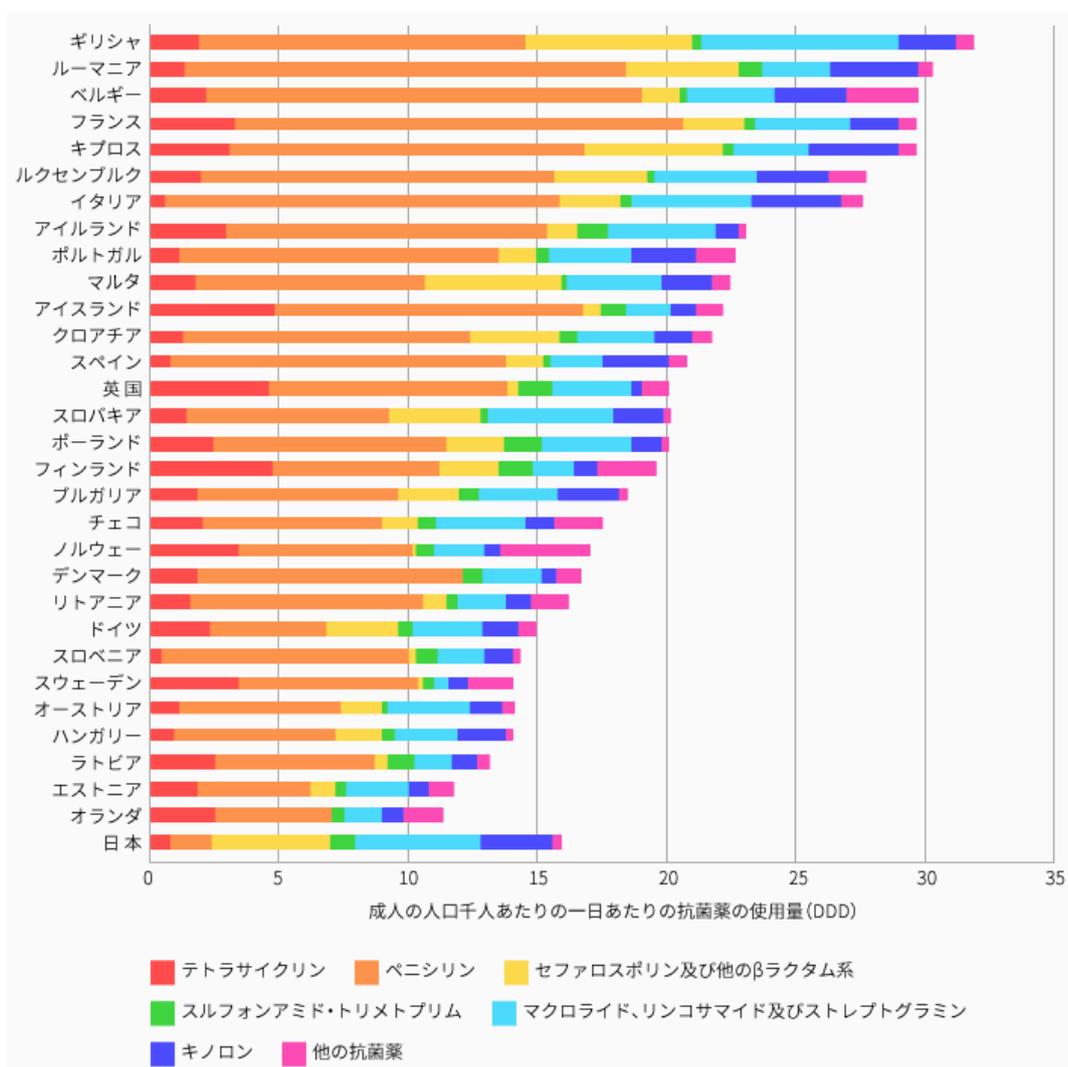


図 4：欧州および日本における抗菌薬使用量の国際比較

引用：AMR リファレンスセンター(<https://amr.ncgm.go.jp/medics/2-4.html>)

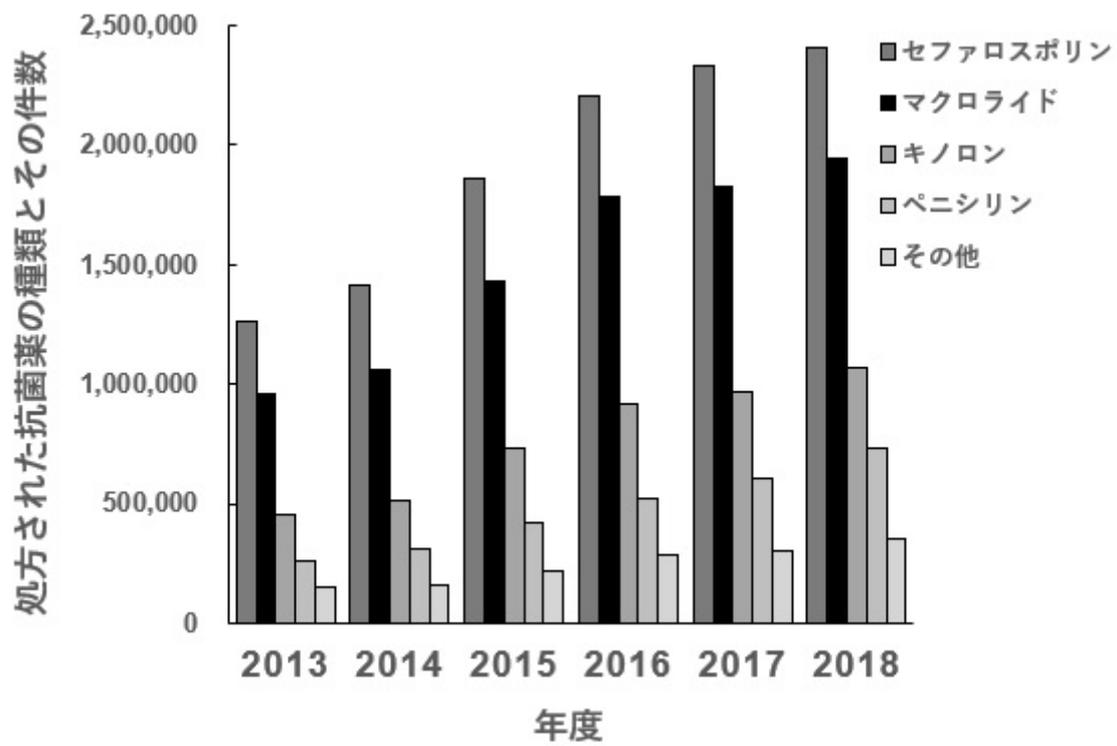


図5：2013年から2018年までに処方された全抗菌薬の種類とその処方件数

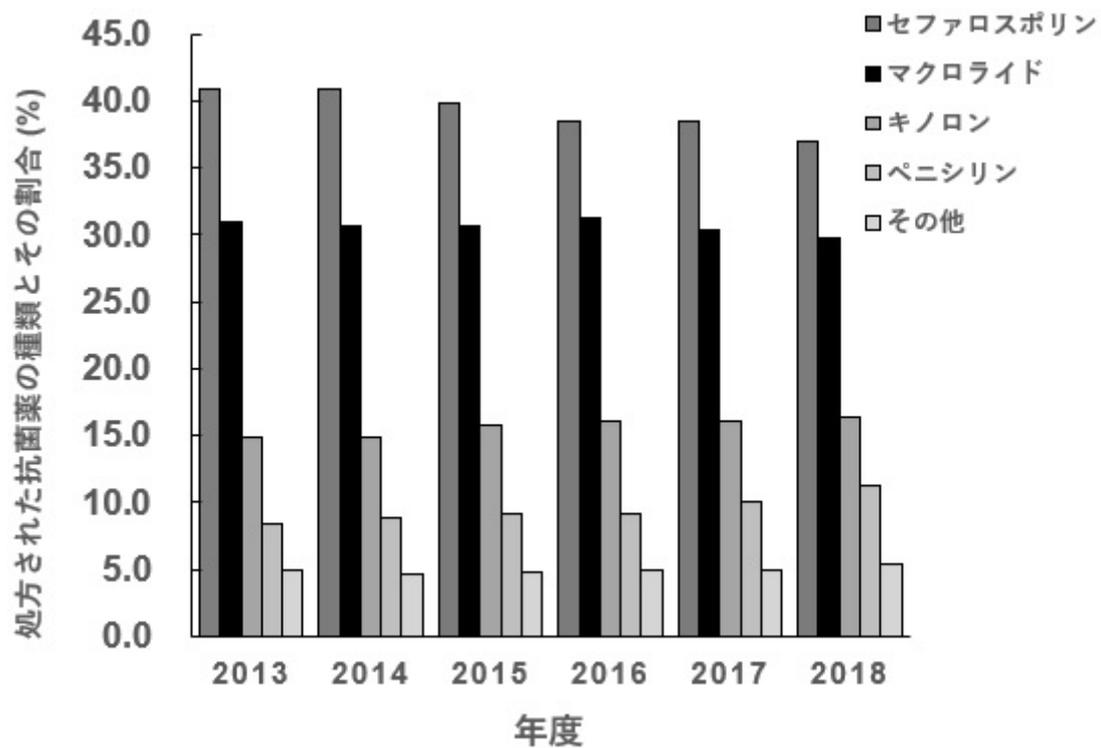


図6：2013年から2018年までに処方された全抗菌薬の種類とその割合

セファロスポリン、マクロライドは負の相関（減少）、キノロン、ペニシリンは正の相関（増加）を示した（いずれも $p < .001$ ）。

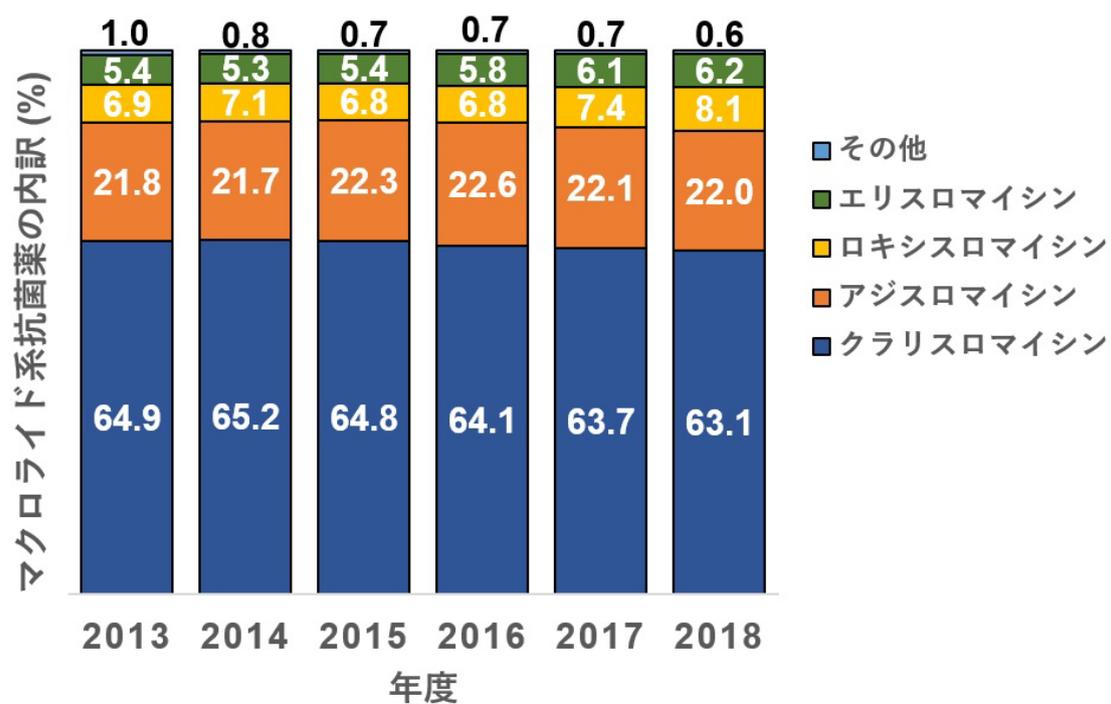


図7：2013年から2018年までに処方されたマクロライド抗菌薬の年度別の内

訳とその割合

クラリスロマイシンは負の相関（減少）、アジスロマイシン、ロキシスロマイ

シン、エリスロマイシンは正の相関（増加）を示した（いずれも $p < .001$ ）。

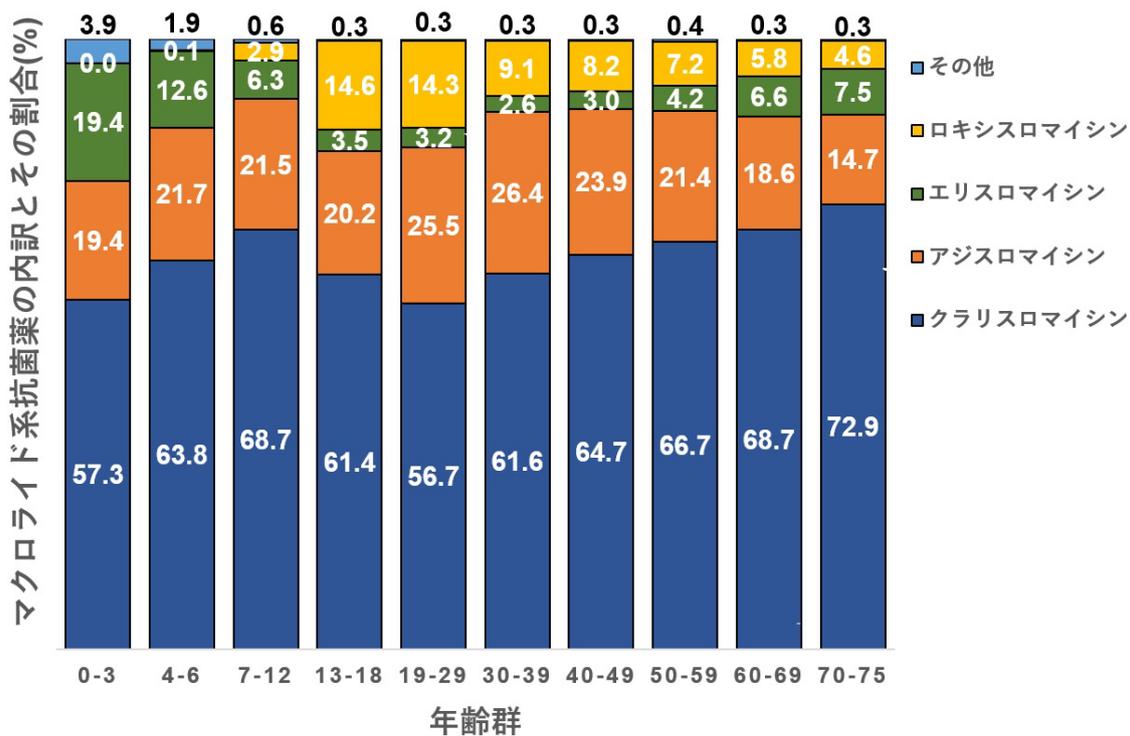


図8：2013年から2018年までに処方されたマクロライド系抗菌薬の年齢群別

の内訳とその割合

10. 表

表 1. 2013 年から 2018 年にマクロライド系抗菌薬が処方された患者や施設の特徴

| 特徴 | 2013–2018 (n = 13,657,028) | 2013–2015 (n = 5,242,369) | 2016–2018 (n = 8,414,659) | p value |
|--------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|
| 患者の特徴 | | | | |
| 年齢（中央値） | 39 (IQR: 16–54) | 37 (IQR: 14–53) | 40 (IQR: 17–54) | <.001 |
| 男性 | 6,505,157 (47.6%) | 2,509,171 (47.8) | 3,901,476 (46.4%) | <.001 |
| 年齢群 | | | | |
| 0–3 | 971,371 (7.7%) | 426,898 (8.1) | 544,473 (6.5%) | <.001 |
| 4–6 | 804,357 (6.4%) | 346,804 (6.6) | 457,553 (5.4%) | <.001 |
| 7–12 | 1,129,333 (8.3%) | 454,610 (8.7) | 674,723 (8.0%) | <.001 |
| 13–18 | 876,512 (6.4%) | 334,263 (6.4) | 542,249 (6.4%) | <.001 |

| | | | | |
|-------|-------------------|----------------|-------------------|-------|
| 19-29 | 1,341,620 (9.8%) | 503,846 (9.6) | 837,774 (10.0%) | <.001 |
| 30-39 | 1,849,855 (13.5%) | 730,151 (13.9) | 1,119,704 (13.3%) | <.001 |
| 40-49 | 2,276,643 (16.7%) | 851,294 (16.2) | 1,425,349 (16.9%) | <.001 |
| 50-59 | 2,339,225 (17.1%) | 843,566 (16.1) | 1,495,659 (17.8%) | <.001 |
| 60-69 | 1,646,147 (12.0%) | 588,099 (11.2) | 1,058,048 (12.6%) | <.001 |
| 70-75 | 421,965 (3.3%) | 162,838 (3.1) | 259,127 (3.1%) | 0.552 |

医療施設の特徴

専門科

| | | | | |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| 内科 | 6,889,473 (50.4%) | 2,642,415 (50.4%) | 4,247,058 (50.5%) | <.001 |
| 耳鼻咽喉科 | 1,216,312 (8.9%) | 497,391 (9.5%) | 718,921 (8.5%) | <.001 |
| 小児科 | 907,866 (6.6%) | 365,673 (7.0%) | 542,193 (6.4%) | <.001 |
| その他 | 4,643,377 (34.0%) | 1,745,621 (33.3%) | 2,897,756 (34.4%) | <.001 |

医療施設の種類

| | | | | |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| 診療所 | 8,963,226 (65.6%) | 3,513,813 (67.0%) | 5,449,413 (64.8%) | <.001 |
| 国公立病院 | 1,133,361 (8.3%) | 427,111 (8.1%) | 706,250 (8.4%) | <.001 |
| 大学病院 | 951,141 (7.0%) | 317,454 (6.1%) | 633,687 (7.5%) | <.001 |
| その他の病院 | 2,608,793 (19.1%) | 983,991 (18.8%) | 1,624,802 (19.3%) | <.001 |
| データなし | 507 (0%) | 0 (0%) | 507 (0%) | <.001 |

略語：IQR, interquartile range（四分位範囲）

図中の 2013–2018、2013–2015、2016–2018 はそれぞれ 2013 年 1 月から 2018 年 12 月、2013 年 1 月から 2015 年 12 月、2016 年 1 月から 2018 年 12 月を示す。年齢については Mann-Whitney の U 検定、男性、年齢群、専門家、医療施設の種類についてはカイ 2 乗検定を行った。年齢群、専門家、医療施設の種類についてはどの項目が有意差をもたらしたのかを明らかにするために、年齢群、専門家、医療施設の種類について残差分析を行い、得られた p 値を示す。

表2. マクロライド系抗菌薬が14日未満処方された急性期疾患についての処方件数と割合（上位10病名）

| 順位 | 2013-2015 | | | | | 2016-2018 | | | | |
|----|-----------|-------|----------|---------|-----------|-----------|-------|----------|-----------|-----------|
| | 薬剤 | ICD10 | 病名 | 件数 | 割合 (%) | 薬剤 | ICD10 | 病名 | 件数 | 割合 (%) |
| 1 | CAM | J209 | 急性気管支炎 | 995,407 | 7.3 | CAM | J304 | アレルギー性鼻炎 | 1,657,206 | 7.0 |
| 2 | CAM | J304 | アレルギー性鼻炎 | 945,240 | 7.0 | CAM | J209 | 急性気管支炎 | 1,612,215 | 6.8 |
| 3 | CAM | J459 | 喘息 | 564,155 | 4.2 | CAM | J459 | 喘息 | 917,233 | 3.9 |
| 4 | CAM | J060 | 急性喉頭咽頭炎 | 459,862 | 3.4 | CAM | J060 | 急性喉頭咽頭炎 | 806,678 | 3.4 |
| 5 | CAM | J019 | 急性副鼻腔炎 | 409,885 | 3.0 | CAM | J019 | 急性副鼻腔炎 | 711,505 | 3.0 |
| 6 | CAM | J029 | 急性咽頭炎 | 401,783 | 3.0 | CAM | J029 | 急性咽頭炎 | 704,242 | 3.0 |

| | | | | | | | | | | |
|----|-----|------|------------|---------|-----|-----|------|---------------------------------|---------|-----|
| 7 | CAM | J069 | 急性上気道感染症 | 376,362 | 2.8 | CAM | J069 | 急性上気道感染症 | 635,937 | 2.7 |
| 8 | CAM | J329 | 慢性副鼻腔炎 | 265,432 | 2.0 | CAM | J329 | 慢性副鼻腔炎 | 448,453 | 1.9 |
| 9 | AZM | J209 | 急性気管支炎 | 261,358 | 1.9 | AZM | J209 | 急性気管支炎 | 434,313 | 1.8 |
| | | | | | | | | その他の呼吸器症状 を伴うインフルエンザ | | |
| 10 | CAM | J00- | 急性鼻咽頭炎[かぜ] | 215,737 | 1.6 | CAM | J111 | ザ, インフルエンザ ウイルスが分離され ないもの | 419,588 | 1.8 |

略語：CAM, clarithromycin（クラリスロマイシン）；AZM, azithromycin（アジスロマイシン）

図中の 2013–2015、2016–2018 はそれぞれ 2013 年 1 月から 2015 年 12 月、2016 年 1 月から 2018 年 12 月を示す。

表3. マクロライド系抗菌薬が14日以上処方された慢性期疾患についての処方件数と割合（上位10病名）

| 順位 | 2013-2015 | | | | | 2016-2018 | | | | |
|----|-----------|-------|----------|---------|-----------|-----------|-------|----------|---------|-----------|
| | 薬剤 | ICD10 | 病名 | 件数 | 割合 (%) | 薬剤 | ICD10 | 病名 | 件数 | 割合 (%) |
| 1 | CAM | J304 | アレルギー性鼻炎 | 139,575 | 7.8 | CAM | J304 | アレルギー性鼻炎 | 280,679 | 7.7 |
| 2 | CAM | J329 | 慢性副鼻腔炎 | 108,738 | 6.1 | CAM | J329 | 慢性副鼻腔炎 | 222,921 | 6.1 |
| 3 | CAM | J459 | 喘息 | 53,694 | 3.0 | CAM | J459 | 喘息 | 108,300 | 3.0 |
| 4 | CAM | J019 | 急性副鼻腔炎 | 50,977 | 2.8 | CAM | J019 | 急性副鼻腔炎 | 97,838 | 2.7 |
| 5 | RXM | L700 | 尋常性痤瘡 | 46,752 | 2.6 | CAM | J060 | 急性喉頭咽頭炎 | 90,070 | 2.5 |
| 6 | CAM | J060 | 急性喉頭咽頭炎 | 43,554 | 2.4 | RXM | L700 | 尋常性痤瘡 | 84,985 | 2.3 |

| | | | | | | | | | | |
|----|-----|------|-------------|--------|-----|-----|------|-------------|--------|-----|
| 7 | CAM | J209 | 急性気管支炎 | 32,961 | 1.8 | CAM | J209 | 急性気管支炎 | 66,442 | 1.8 |
| 8 | CAM | H101 | 急性アレルギー性結膜炎 | 22,980 | 1.3 | CAM | H101 | 急性アレルギー性結膜炎 | 48,376 | 1.3 |
| 9 | CAM | H659 | 非化膿性中耳炎 | 21,330 | 1.2 | CAM | J42 | 慢性気管支炎 | 38,737 | 1.1 |
| 10 | CAM | L309 | 皮膚炎 | 19,475 | 1.1 | CAM | H659 | 非化膿性中耳炎 | 38,148 | 1.0 |

略語：クラリスロマイシン (clarithromycin, CAM)；ロキシスロマイシン (roxithromycin, RXM)

図中の 2013–2015、2016–2018 はそれぞれ 2013 年 1 月から 2015 年 12 月、2016 年 1 月から 2018 年 12 月を示す。

表4. 表2と表3でマクロライド系抗菌薬が処方された病名と、マクロライド系抗菌薬の適応について

| <u>急性期疾患</u> | | | <u>慢性期疾患</u> | | |
|--------------|----------|------------------|--------------|----------|----------------------|
| ICD-10 | 疾患名 | 抗菌薬の適応 | ICD-10 | 疾患名 | 抗菌薬の適応 |
| J209 | 急性気管支炎 | × ³⁵⁾ | J304 | アレルギー性鼻炎 | × ⁶³⁾ |
| J304 | アレルギー性鼻炎 | × ⁶³⁾ | J329 | 慢性副鼻腔炎 | × ⁶⁵⁾ |
| J459 | 喘息 | × ⁶⁴⁾ | J459 | 喘息 | △ ^{66, 67)} |
| J060 | 急性喉頭咽頭炎 | × ³⁵⁾ | J019 | 急性副鼻腔炎 | × ³⁵⁾ |
| J019 | 急性副鼻腔炎 | × ³⁵⁾ | L700 | 尋常性痤瘡 | ○ ^{53, 54)} |
| J029 | 急性咽頭炎 | × ³⁵⁾ | J060 | 急性喉頭咽頭炎 | × ³⁵⁾ |
| J069 | 急性上気道感染症 | × ³⁵⁾ | J209 | 急性気管支炎 | × ³⁵⁾ |

| | | | | | |
|------|-----------------|------------------|------|------------|----------------------|
| J329 | 慢性副鼻腔炎 | ○ ⁶⁵⁾ | H101 | 急性アトピー性結膜炎 | × ⁶⁸⁾ |
| J209 | 急性気管支炎 | × ³⁵⁾ | H659 | 非化膿性中耳炎 | △ ³⁵⁾ |
| J00- | 急性鼻咽頭炎[かぜ] | × ³⁵⁾ | L309 | 皮膚炎 | △ ^{69, 70)} |
| | その他の呼吸器症状を伴うイン | | | | |
| J111 | フルエンザ, インフルエンザウ | × ³⁵⁾ | J42 | 慢性気管支炎 | △ ^{71, 72)} |
| | イルスが分離されないもの | | | | |

○は適当といえるもの、△は状況によって判断がわかるもの、×は明らかに不要なものとした。