

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04144

研究課題名(和文)医療ビッグデータによる耐性菌および抗菌薬の実態・関連性の解明と感染対策の開発推進

研究課題名(英文) Associations of antibiotic resistance with antibiotic use and the promotion of infection control measures: Analyses using medical big data

研究代表者

福田 治久 (Fukuda, Haruhisa)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：30572119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、「研究 耐性菌発現と抗菌薬使用状況の関連性の解明」、「研究 抗菌薬治療戦略の見える化と適正使用の評価」、「研究 抗菌薬適正使用支援プログラムの有効性評価」、「研究 耐性菌発現および抗菌薬使用の医療経済評価」の4テーマを掲げた。各研究を実施すべく、DPCデータ、JANISデータ、払出量データ、ナショナルデータベース等の医療ビッグデータを活用し、耐性菌および抗菌薬の実態と関連性について定量的に明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤耐性菌は世界的に蔓延し、決定的に重大な国際課題である。本研究では我が国に整備されている医療ビッグデータを活用し、耐性菌および抗菌薬の実態を可視化する方法を開発した。また、継続的に可視化がなされることにより、薬剤耐性菌発現の抑止に貢献しうることが明らかにされた。さらに、感染症発症による追加医療費を推定することにより、経済性の観点から感染対策の開発推進に資する成果をあげた。

研究成果の概要(英文)：The following four research topics were addressed: (1) Elucidation of the association between antibiotic resistance onset and antibiotic use, (2) Visualization of antibiotic treatment strategies and evaluation of appropriate use, (3) Effectiveness evaluation of appropriate antibiotic use support programs, and (4) Healthcare economic evaluation of antibiotic resistance onset and antibiotic use. For each topic, medical big data (including DPC data, JANIS data, payment data, and NDB data) were utilized as appropriate to quantitatively analyze the associations between the real-world conditions of antibiotic resistance and antibiotic use.

研究分野：データベース医学

キーワード：抗菌薬 耐性菌 薬剤感受性 DPC JANIS NDB

1. 研究開始当初の背景

世界保健機関（WHO）は 2015 年に薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プランを採択した。これを踏まえ、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、2020 年までに抗菌薬の使用量を 33%減少させる政策目標を掲げている。抗菌薬使用密度の増大は、耐性菌の発現率を高めることが知られている。そのため、耐性菌対策として抗菌薬の使用量を減少させる政策目標を設定すること自体は望ましい。しかし、減少目標値は、医療現場において達成が難しいと認識されており、その減少目標値の裏付けとなるデータが示されていない。また、不適正な抗菌薬処方理由には、① 医療者が不適正性を認識していない、② 医療者が不適正性を認識しているものの患者が抗菌薬を求める、の 2 通りが考えられる。したがって、ナショナルレベルのデータを用いて、施設別および地域別の抗菌薬使用状況を見える化し、適正化の余地を明らかにすることが求められる。抗菌薬の適正使用を推進するためには、客観的データによる可視化をもって、医療者および一般市民の双方が、抗菌薬使用に関する認識レベルを高めることが必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「研究① 耐性菌発現と抗菌薬使用状況の関連性の解明」、「研究② 抗菌薬治療戦略の見える化と適正使用の評価」、「研究③ 抗菌薬適正使用支援プログラムの有効性評価」、「研究④ 耐性菌発現および抗菌薬使用の医療経済評価」の 4 研究を通じて、耐性菌発現を抑制するための感染対策を開発し、これを推進することである。

研究①においては、約 200 病院から JANIS データと DPC データを収集し、耐性菌発現状況と抗菌薬使用状況の関連性に関するデータベースを構築する。また、JANIS データと DPC データのリンケージ手法について検討する。この JANIS/DPC 統合データベースを用いて、耐性菌発現状況と抗菌薬使用状況の関連性に関する検証を行う。

研究②においては、研究①で開発した JANIS/DPC 統合データベースを用いて、抗菌薬の使用状況の可視化ならびに適正使用状況の評価に関する研究を実施する。

研究③においては、研究①でデータ収集した医療機関を対象に、抗菌薬適正使用支援プログラムの介入研究を行う。抗菌薬使用状況・薬剤感受性状況に関するデータ可視化のフィードバック実施と抗菌薬使用状況・薬剤感受性の変化の関連性について検証する。また、全国の JANIS 検査部門データを使用して、JANIS 検査部門への参加と薬剤感受性の変化の関連性についても検証する。

研究④においては、耐性菌発現による追加的医療費を推定する研究を行う。NDB や DPC/JANIS データを使用し、クロストリジウム・ディフィシル感染症や肺炎球菌感染症発症への罹患による追加的医療費を検証する。

3. 研究の方法

【研究① 耐性菌発現と抗菌薬使用状況の関連性の解明】

研究開始時に DPC データおよび JANIS 検査部門データを作成していた 1,149 病院中 208 病院から 2015 年 4 月から 2019 年 3 月の 48 ヶ月分の DPC データおよび JANIS データを収集した。当該データを用いて各施設・各月における抗菌薬の使用状況と薬剤感受性状況の

関連性を多変量解析によって検証した。

また、DPC データおよび JANIS データのリンケージ手法についての方法論的な検証を行う。両データに使用されている ID は異なることから、共通 ID を用いたデータリンケージをジッすることができない。そこで、両データに含まれている変数情報を用いた deterministic linkage の手法開発を行った。

【研究② 抗菌薬治療戦略の見える化と適正使用の評価】

研究①で開発した JANIS/DPC 統合データベースを用いて、以下の検証を行う。

(1) 造血器腫瘍症例を対象にした抗菌薬の使用状況評価

本検証では造血器腫瘍症例が入院している 37 病院の症例データを対象に、2015 年 4 月から 2017 年 9 月の間の DPC データおよび JANIS データを用いた。疾患名別の抗菌薬使用状況および検体別の検出菌発生状況について評価した。

(2) 市中肺炎症例を対象にした抗菌薬の使用状況評価

本検証では、2016 年 4 月から 2017 年 9 月に対象病院 142 施設を退院した患者のうち、15 歳以上の市中肺炎の患者 14,628 名を対象とした。肺炎の重症度分類である A-DROP 分類別に抗菌薬の使用状況を評価した。

【研究③ 抗菌薬適正使用支援プログラムの有効性評価】

研究開始時に DPC データおよび JANIS 検査部門データを作成していた 1,149 病院に対して、2017 年 11 月に無作為抽出した 575 病院に対して本研究協力依頼を実施した（前期調査）。その結果、145 病院（25.2%）から研究参加の同意を得た。2015 年 4 月から 2017 年 9 月の 30 ヶ月分の DPC データおよび JANIS データを収集した。当該データを使用して、2018 年 3 月に参加病院における抗菌薬使用状況および薬剤感受性状況のフィードバックを実施した。ついで、2019 年 4 月に 574 病院に対して本研究協力依頼を実施した（後期調査）。その結果、63 病院（11.0%）から研究参加の同意を得た。また、前期に研究参加した 145 病院に対してもフィードバック後のデータ収集のために研究協力依頼を実施したところ 43 病院（29.7%）から研究継続の同意を得た。後期調査では、2015 年 4 月から 2019 年 3 月の 48 ヶ月分の DPC データおよび JANIS データを収集した。このようにして収集したフィードバック実施病院群として 43 病院、フィードバック未実施病院群として 63 病院のデータを用いて、フィードバック実施による抗菌薬使用状況および薬剤感受性状況の関連性について定量的に評価する。

また、統計法に基づくデータ利用申請により、2010 年 1 月から 2015 年 12 月の間に JANIS 検査部門に参加している全医療機関の全検体データを取得した。解析では、2011 年から 2014 年の各年 1 月から継続して 2014 年 12 月まで参加している病院のみを解析対象に定めた。緑膿菌に対する meropenem の感受性割合を目的変数、フィードバック有無、測定時期、還元情報参加 1 年目の感受性割合を固定効果、施設ダミーを変数効果とした一般線形混合効果モデルを用いて、還元情報の有効性を検証した。

【研究④ 抗菌薬使用および耐性菌発現の医療経済評価】

耐性菌発現による追加的医療費を推定する研究を行うために、NDB および DPC/JANIS 統合データを使用し、(1) クロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI)、(2) 肺炎球菌感染症発症への罹患による追加的医療費を検証した。

検証方法としては、(1)の CDI 発症による追加的医療費を明らかにするために、本研究では 2010 年 4 月から 2016 年 12 月の間の NDB を使用した。非感染者は、入院年、病院、年齢、性別、手術内容、併存疾患、主傷病名が CDI 症例と同一であるものの感染を認めない症例とした。複数の症例とのマッチングがなされた場合には無作為に 1 例を抽出した。CDI 群と非 CDI 群の医療費平均値の差を追加的医療費として推定した。

(2)では、研究①で開発した JANIS/DPC 統合データベースを用いた。JANIS 検査部門データには検体種類情報ならびに分離菌に関するデータが含まれているため、肺炎球菌感染症をきたした入院エピソードを同定することができる。さらに、検体種類が血液検体であれば侵襲性肺炎球菌感染 (invasive pneumococcal disease : IPD) と判定することができる。一方、DPC データにおいては、入院エピソード別の医療費および入院日数と、対象症例の性別、年齢、併存疾患を把握することができる。本研究では、両データを突合可能な患者 ID 対応表を収集していないため、JANIS データおよび DPC データの双方に含まれる検査実施年月日、入院年月日、生年月日、性別を用い、これら変数が一致する際に同一症例と判定する決定論的リンケージを行った。本解析では、市中感染による肺炎球菌感染症を対象にしたために、追加的医療費は肺炎球菌感染発生によって生じた入院エピソードの医療費によって捉えることができる。そのため、JANIS データおよび DPC データにおいてリンケージされた、肺炎球菌感染者の医療費の基礎統計量 (平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲) を算出した。

4. 研究成果

【研究① 耐性菌発現と抗菌薬使用状況の関連性の解明】

本研究事業期間中に、145 病院から収集した 2015 年 4 月から 2017 年 9 月の 30 ヶ月分の DPC データおよび JANIS データを使用した。緑膿菌に対する meropenem の評価では、117 施設から 1,989 施設・月のデータが解析対象となった。緑膿菌に対する meropenem の感受性の平均値 (SD) は 84.9% (11.4%) であり、AUD および DOT の平均値 (SD) は 1.79 (0.93) および 2.17 (1.03) であった。固定効果モデルの結果、AUD および DOT の 1 単位増加に伴い、薬剤感受性率は 1.44 ($P = 0.001$) および 1.56 ($P < 0.001$) の低下を認めた。その他の抗菌薬および分析対象菌に対しては、統計学的に有意な関連性を認めなかった。したがって、多施設を対象にした固定効果モデルの結果、meropenem の使用は緑膿菌に対する薬剤感受性の低下を及ぼす可能性を示唆する結果が得られた。

また、DPC データおよび JANIS データのリンケージ手法についての方法論的な検証を行った。両データ双方に含まれている生年月、年齢、性別、感受性試験実施日、対象検体、診療科を用いて、リンケージ確率が高まる変数の組み合わせを統計学的に検証した。その結果、生年月、年齢、性別、感受性試験実施日、対象検体の 5 情報を使用することで、高い精度で DPC データと JANIS データをリンケージできることが明らかになった。

【研究② 抗菌薬治療戦略の見える化と適正使用の評価】

研究①で開発した JANIS/DPC 統合データベースを用いて、造血器腫瘍症例を対象にした抗菌薬の使用状況評価を行った。37 病院から 8,064 症例を解析対象に定めた。疾患別症例数は非ホジキンリンパ腫が 4,028 (50.0%)、骨髄性白血病が 1,224 症例 (15.2%)、多発性骨髄腫が 1,153 症例 (14.3%)、骨髄異形成症候群が 909 症例 (11.3%)、リンパ性白血病

が 551 症例 (6.8%)、ホジキンリンパ腫が 199 症例 (2.5%) であった。使用されていた抗菌薬の AUD は、cefepime が 156.7、carbapenems が 104.8、piperacillin/tazobactam が 28.4、経口投与による levofloxacin が 101.5 であった。また疾患によって抗菌薬使用の AUD が大きくことなることが明らかになった。

また、市中肺炎症例を対象にした抗菌薬の使用状況評価を行った。解析対象症例は 142 施設における 14,628 名である。初回投与の注射抗菌薬としては 31 種類が使用されていた。sulbactam/ampicillin、ceftriaxone、piperacillin/tazobactam の順で多く、使用率はそれぞれ 40.9%、33.5%、10.3% であった。重症度別の使用状況では、軽症から超重症のいずれにおいても、sulbactam/ampicillin の使用が最も多く、次いで ceftriaxone であった。

【研究③ 抗菌薬適正使用支援プログラムの有効性評価】

フィードバック実施病院群として 43 病院、フィードバック未実施病院群として 63 病院のデータを用いて、フィードバック実施による抗菌薬使用状況および薬剤感受性状況の関連性に関する検討は現在、データ解析を実施中であり、解析が完了し次第、論文投稿を行う。

一方、JANIS 検査部門の還元情報が薬剤感受性に及ぼす効果の検証では、解析対象病院のうち、2011 年、2012 年、2013 年、2014 年の 1 月に新規に JANIS 検査部門に参加した病院はそれぞれ、64 病院、34 病院、64 病院、115 病院であった。このうち、緑膿菌に対する meropenem の感受性データが含まれていたのは 245 病院であり、この病院が解析対象となった。一般線形混合効果モデルを用いた推定の結果、フィードバック実施後に緑膿菌に対する meropenem の感受性は 1.12 ($P = 0.017$) 増加していた。したがって、JANIS 検査部門からの還元情報は、緑膿菌に対する meropenem の感受性割合を統計学的に有意に増加させていたものの、その効果は小さかった。還元情報の有効性を高めるための改善が必要であると考えられた。

【研究④ 耐性菌発現および抗菌薬使用の医療経済評価】

クロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI) 発症による追加的医療費を明らかにするために、本研究では 2010 年 4 月から 2016 年 12 月の間の NDB を使用した。非感染者は、入院年、病院、年齢、性別、手術内容、併存疾患、主傷病名が CDI 症例と同一であるものの感染を認めない症例とした。複数の症例とのマッチングがなされた場合には無作為に 1 例を抽出した。変数マッチングの結果、3,768 ペアが作成された。CDI 発症による追加的医療費は 3,213USD であり、追加的な入院日数が 11.96 日であった。特に、回復期病院において追加的医療費および入院日数が長い傾向を認めた。

肺炎球菌感染症発症による追加的医療費を推定するために、研究①で開発した DPC/JANIS 統合統合データベースを使用した。解析対象となる肺炎球菌感染症の症例数は 29 施設における 1,689 症例であった。そのうち、IPD 症例は 77 例、non-IPD 症例は 1,612 例であった。肺炎球菌感染症罹患患者全体、IPD 罹患患者および non-IPD 罹患患者の入院医療費の平均値 (標準偏差) は 1,016,801 円 (1,704,067 円)、1,660,477 円 (2,078,667 円) および 986,055 円 (1,678,705 円) であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fukuda Haruhisa, Yano Takahisa, Shimono Nobuyuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Inpatient Expenditures Attributable to Hospital-Onset Clostridium difficile Infection: A Nationwide Case?Control Study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PharmacoEconomics	6. 最初と最後の頁 1367 ~ 1376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40273-018-0692-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mimura W, Fukuda H, Akazawa M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Antimicrobial Utilization and Antimicrobial Resistance in Patients With Haematological Malignancies in Japan: A Multi-Centre Cross-Sectional Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12941-020-00348-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda H, Yano Y, Sato D, Ohde S, Noto S, Watanabe R, Takahashi O.	4. 巻 38
2. 論文標題 Healthcare Expenditures for the Treatment of Patients Infected with Hepatitis C Virus in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PharmacoEconomics	6. 最初と最後の頁 297 ~ 306
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s40273-019-00861-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 福田治久, 矢野貴久, 下野信行.
2. 発表標題 抗菌薬使用が薬剤感受性に及ぼす効果: Antimicrobial Consumption Improvement Project.
3. 学会等名 第34回日本環境感染学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田治久, 藤田烈.
2. 発表標題 JANIS検査部門の還元情報が薬剤感受性に及ぼす効果.
3. 学会等名 第34回日本環境感染学会総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一番ヶ瀬智和, 福田治久.
2. 発表標題 成人市中肺炎における抗菌薬使用状況の検証: Antimicrobial Consumption Improvement Project.
3. 学会等名 第34回日本環境感染学会総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田治久.
2. 発表標題 整形外科領域のSSIと医療経済
3. 学会等名 第42回日本骨・関節感染症学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuda H, Yano T, Shimono N.
2. 発表標題 Attributable inpatient costs of hospital-onset Clostridium difficile infection: a nationwide case-control study in Japan.
3. 学会等名 IDWeek2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子拓也, 福田治久, 三村美智, 此村恵子, 赤沢学.
2. 発表標題 カルバペネム系抗菌薬の使用量と緑膿菌のカルバペネム系抗菌薬への感受性の関係: 多施設比較研究.
3. 学会等名 第138回日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三村美智, 福田治久, 金子拓也, 此村恵子, 赤沢学.
2. 発表標題 急性期病院における抗緑膿菌薬の処方実態と薬剤耐性菌発生率の関係.
3. 学会等名 第138回日本薬学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mimura W, Fukuda H, Konomura K, Akazawa M.
2. 発表標題 Assessment of record linkage using administrative claims data and antimicrobial susceptibility testing data.
3. 学会等名 ISPE's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mimura W, Fukuda H, Akazawa M.
2. 発表標題 Antimicrobial utilization and infection caused by Gram-negative bacteria in patients with haematological malignancies in Japan: A multi-centre cross-sectional study
3. 学会等名 ISPOR Europ (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田恵, 福田治久, 日馬由貴, 松永展明, 大曲貴夫.
2. 発表標題 夜間・休日の時間外受診における 抗菌薬処方および翌日の未受診状況.
3. 学会等名 第57回日本医療・病院管理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田治久, 森兼啓太.
2. 発表標題 JHAIS手術部位感染サーベイランス部門参加が感染率に及ぼす効果.
3. 学会等名 第35回日本環境感染学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	下野 信行 (Shimono Nobuyuki) (70346782)	九州大学・大学病院・准教授 (17102)	