

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14980

研究課題名（和文）小児に対する抗菌薬の処方実態および長期的影響に関する薬剤疫学研究

研究課題名（英文）Pharmacoepidemiological study for antibiotics use and long term effect on early childhood

研究代表者

吉田 都美（Yoshida, Satomi）

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：30635066

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：JMDCのレセプトデータにおいて2005年1月から2014年12月までに出生した85,954人（男児43,983人、女児41,971人）を解析対象とした。うち、1歳未満の抗菌薬の曝露は8,654人、非曝露は77,300人であり、アウトカムは曝露群1,183人（13.7%）、非曝露群10,325人（13.4%）であった。主解析の結果、曝露群は非曝露群に比較して、調整ハザード比は1.12 [95%信頼区間（CI）：1.04-1.21]であり、乳児期の抗菌薬処方とアトピー性皮膚炎の診断には、若干のリスク増加の方向に関連を認めた。なかでも、マクロライドやアミノグリコシド系抗菌薬でより関連が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、低年齢保育の拡充などによる時間外受診の増加などを背景として、安易に抗菌薬が処方される児が増加していることが指摘されている。一方、北欧など諸外国による検討では乳幼児期の抗菌薬曝露が児のアレルギー疾患罹患に関連することも報告されている。本研究では、これらの背景を踏まえて、我が国の小児に対する抗菌薬処方とアレルギー疾患との関連を大規模に検討することを目的とした。結果として乳児期の抗菌薬曝露とアトピー性皮膚炎の診断には、若干のリスク増加の方向に関連を認めた。乳幼児期は腸内細菌叢が形成され免疫機能を獲得する重要な時期であり、小児への抗菌薬投与は慎重に行われるべきであると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Our study included 85,954 children (female, 41,971; male, 43,983) those who were born from January 2005 to December 2014 on JMDC claims database. Exposure was defined as the prescription of antibiotics at <12 months of age, and outcome was subsequent diagnosis of atopic dermatitis (AD). The exposed and non-exposed groups consisted of 8,654 and 77,300 children, respectively. AD was diagnosed in 1,183 in the exposed group and 10,325 in the non-exposed. Participants in the exposed group were more likely to develop AD than in the non-exposed (adjusted hazard ratio [aHR]: 1.12; 95% confidence interval [CI]: 1.04-1.21). Additionally, those exposed to macrolides and aminoglycosides were more likely to develop AD. Our study showed that antibiotic exposure may be associated with an increased incidence of AD in children. Physiological fixation of the gastrointestinal microbiome and achieving immunity occur in early childhood, and therefore antibiotics use for them should be careful.

研究分野：薬剤疫学、疫学、公衆衛生学

キーワード：抗菌薬 アトピー性皮膚炎 アレルギー疾患 小児 レセプトデータベース 公衆衛生 医療政策

## 1. 研究開始当初の背景

抗菌薬は感染症の治癒と患者の予後を大きく改善してきたが、近年、過剰使用や不適切処方による薬剤耐性の問題が懸念されている。薬剤耐性に伴う感染症の増加は、国際社会の課題にもなっており、我が国でも 2016 年に薬剤耐性対策アクションプランが策定された。抗菌薬の使用実態については、厚生労働省の院内感染サーベイランス、厚生労働科学研究班による全国的な使用動向システムなどが稼働しているが、学術研究としての適正使用や過剰使用の検討は端緒に終わったばかりである。

小児の抗菌薬投与については、米国 FDA をはじめとして慎重な姿勢が取られているが、我が国の小児には高い頻度で処方されているとの指摘がある(日本小児科学会雑誌. 2010;1357-66.)。抗菌薬は腸内細菌叢を乱すことが知られており(Clin Exp Allergy. 2015;45:43-53.)。特に乳幼児期は、腸内細菌叢が形成され免疫機能を獲得する重要な時期であるため、抗菌薬投与は慎重に行われるべきであるが、近年の社会環境の変化や、低年齢保育の拡充などによる時間外受診の増加などを背景として、我が国では安易に抗菌薬が処方される児が増加していることが指摘されている。抗菌薬の適正使用を推進するためにも、小児領域における抗菌薬の処方実態の把握と、その長期的影響に関する研究は重要かつ早急に取り組まれるべき研究課題と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、健康保険組合由来の診療報酬請求データ(レセプトデータ)を用いて小児感染症における抗菌薬の処方実態を記述し、乳幼児期の抗菌薬投与が学齢期のアレルギー疾患等の発症に関連するかを明らかにすることであった。近年我が国では、診療報酬データの電子化と研究応用を背景として、大規模データベースによる各種の疫学研究が可能となりつつある。レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)の利活用も進んできており、抗菌薬の全国的な処方動向を知るうえでも、NDB は重要なデータベースである。しかしながら、研究利用に関しては未整備な部分もあり、本研究においては、個人が正確に突合され受診歴等の追跡が可能な株式会社 JMDC に提供されているレセプトデータベース群を用いることとした。JMDC データは、複数の健康保険組合由来の大規模レセプトデータであり、患者基本情報・傷病情報・調剤情報・施設情報などが正確に記録され、傷病名のコーディング等が済んだデータ群である。また健康保険組合由来のため、対象者の保険加入から離脱まで追跡が可能であり、特に小児は出生時に扶養者の保険に加入することから、出生コホートデータと捉えることも可能であり、その点においても本研究に適したデータと考えられた。

今後、我が国でも、NDB 等を中心とした大規模レセプトデータ、診療情報による疫学研究が進んでいくことが予想され、本研究は、我が国のデータベース研究の先駆的な研究としても重要な研究であると考えられた。また、諸外国では乳幼児期の抗菌薬曝露と疾患発症との関連について数多く検討されており、いわゆる「衛生仮説(注1)」の一環として、過度に抗菌化された環境が子どものアレルギー疾患等の発症に関連するのかを検証するといった点でも本研究の特色がある。さらに、近年の疫学研究における「ライフコースアプローチ(注2)」の進展により、胎児や乳幼児期の環境がその後の成長・発達予後に影響することも広く知られるようになってきた。この点でも、本研究課題は我が国のライフコース研究の蓄積、小児保健医学領域にも十分に寄与する研究と考えられる。

(注1) 先進工業国型の生活習慣・環境がアレルギー疾患増加に関連するとした説. Strachan DP. BMJ.1989;1259-60. Pediatrics.2009;1003-10. 他。

(注2) 胎児期・幼少期・思春期・青年期の物理的・社会的曝露による疾病リスクへの長期的影響に関する検討. Kuh et al. Oxford University Press; 1997.

## 3. 研究の方法

本研究では、株式会社 JMDC によって提供されたレセプトデータを用いて、乳幼児期の抗菌薬曝露とアトピー性皮膚炎発生との関連を検討した。具体的には、JMDC データにおいて 2005 年 1 月から 2014 年 12 月までに出生した児を対象とした。なお、低出生体重や新生児集中治療室の加療歴、先天性の免疫不全などがあった児についてはアトピー性皮膚炎の発症リスクが高いことを理由に解析から除外した。研究においては、大学院生の土田哲也(小児科医)を研究協力者として研究を実施した。

解析においては、1歳未満の抗菌薬処方を曝露、1歳以上のアトピー性皮膚炎の診断をアウトカムとして解析した。主解析では、Cox 比例ハザード解析を用いて、1歳未満の抗菌薬処方に対するアトピー性皮膚炎の診断のハザード比を算出し、副次解析として、遺伝環境因子の調整のため、同胞マッチング (sibling matching) を実施し曝露とアウトカムの関連の変化を検討した。また、抗菌薬の種類別ならびにプロバイオティクスやヒスタミン受容体関連薬等の処方の有無でも調整を行った。

#### 4. 研究成果

最終的な研究対象となった児は、85,954人(男児43,983人、女児41,971人)であった。うち、1歳未満の抗菌薬の曝露は8,654人、非曝露は77,300人であり、各群のアウトカムは曝露群で1,183人(13.7%)、非曝露群で10,325人(13.4%)であった。主解析では、曝露群は非曝露群に比較して、調整ハザード比は1.12[95%信頼区間(CI):1.04-1.21]であった。抗菌薬の種類別では、マクロライド系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬でより関連が認められ、それぞれの調整ハザード比は、1.19(95%CI:1.03-1.37)、1.20(95%CI:1.04-1.39)であった。共変量としては、1歳未満の食物アレルギー診断[調整ハザード比1.63(95%CI:1.31-1.91)]とH1受容体拮抗薬処方[調整ハザード比1.23(95%CI:1.12-1.36)]がアウトカムと関連した。しかしながら、副次解析として実施した同胞マッチングの結果においては、乳幼児期の抗菌薬曝露とその後のアトピー性皮膚炎発生との関連は消失した。

以上より、乳児期の抗菌薬処方とアトピー性皮膚炎の診断には、若干のリスク増加の方向に関連を認めた。これらの関連は共変量を調整した上でも関連が認められたが、同胞マッチングでは関連は消失した。主な理由としては、同胞マッチングは同然ながら兄弟がいる児に限定されるため、サンプルサイズの減少により関連が消失した可能性も考えられる。

本研究の限界として、そもそもアトピー性皮膚炎に罹患しやすい児に対して抗菌薬が処方されており、見かけ上の関連を検出している可能性がある。これは、抗菌薬が処方された状況を十分に考慮できていないため、適応の交絡を除去できていない可能性があるともいえる。また、レセプトデータを用いた研究であるため、アウトカムの定義など誤分類が生じている可能性もある。今後の課題としては、より詳細な診断情報を含むは診療情報データを用いた検討や、NDBなどによる全国的な抗菌薬の処方実態の検討など、使用データやセッティングを変更した検討が必要と考えられた。

なお本研究の結果は、英語論文としてまとめ、現在国際誌に投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Satomi Yoshida, Shiro Tanaka, Yuichi Adachi, Hajime Yoshisue, Masanari Kozawa, Koji Kawakami.	4. 巻 22
2. 論文標題 Assessment of asthma severity according to treatment steps in Japanese pediatric patients: A descriptive cross-sectional study using an administrative claims database.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Asthma	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02770903.2020.1821057.	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 Satomi Yoshida, Kazuki Ide, Masato Takeuchi, Koji Kawakami.	4. 巻 29
2. 論文標題 Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Allergy and Immunology	6. 最初と最後の頁 490-495
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pai.12902.	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2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 土田哲也, 吉田都美, 竹内正人, 川上浩司.
2. 発表標題 乳児期の抗菌薬処方とアトピー性皮膚炎診断との関連: 大規模レセプトデータによる検討.
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Lyu Ji, Satomi Yoshida, Keisuke Matsubayashi, Koji Kawakami.
2. 発表標題 Trends and pattern of antibiotic prescriptions for adult outpatients with acute upper respiratory tract infections in Japan, 2008-2018.
3. 学会等名 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology. (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究協力者	土田 哲也 (Tsuchida Tetsuya)	京都大学・医学研究科・大学院生  (14301)	
研究協力者	季 律 (Ji Ryu)	京都大学・医学研究科・大学院生  (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------