

氏名（本籍）	はせがわ こうすけ 長谷川 洸介（神奈川県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 345 号
学位授与の日付	令和 6 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	保険薬局における抗菌薬の適正使用に資する研究
論文審査委員	（主査）教授 中南 秀将 教授 北垣 邦彦 教授 鈴木 賢一

論文内容の要旨

抗菌薬は現代の医療において重要な役割を担っており、感染症の治療と患者の予後の改善に大きく貢献してきた。その一方で、抗菌薬の不適切な使用による薬剤耐性菌の出現が、国際社会でも大きな課題の一つとして挙げられている。このまま何も対策を講じなければ、2050年には薬剤耐性（AMR）による死亡者数が年間 1,000 万人に達し、がんによる死亡者数を超えることが試算された。新規抗菌薬の開発数は著しく減少していることから、持続可能な感染症治療を実施するためには AMR 対策が急務である。AMR の主な原因は、抗菌薬の不適切な使用であり、医療従事者だけでなく患者の AMR に対する意識が低いことが問題視されている。

本邦では、2016 年から AMR 対策アクションプラン（2016-2020）が実施され、2020 年までに抗菌薬全体の使用量を 33%、経口の第 3 世代セファロsporin 系薬、フルオロキノロン系およびマクロライド系薬の使用量を 50%、注射用抗菌薬の使用量を 20% 削減することが成果指標として設定された。薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書によると、抗菌薬全体の販売量は 29.9% 減少した。また、経口の第 3 世代セファロsporin 系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬の販売量は、それぞれ 42.7%、41.3%、39.3% 減少し、成果指標の目標値は、ほぼ達成することができた。しかし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌をはじめとする薬剤耐性菌の分離頻度は、ほとんど減少していないのが現状である。

AMR 対策アクションプランの一環として、小児の外来診療における抗菌薬の適正使用を推進するため、2018 年から小児抗菌薬適正使用支援加算が算定されるようになった。しかし、市中のクリニックや薬局では抗菌薬の使用状況が評価されていないため、AMR 対策アクションプランや小児抗菌薬適正使用支援加算の効果は不明である。本邦においては、外来患者に対して処方される抗菌薬の半数以上が不要であるこ

とが指摘されており、第一選択ではない抗菌薬が処方されるケースも報告されている。また、患者から医師に抗菌薬の処方を希望したり、医師が抗菌薬を予備処方するケースも散見される。そのため、AMR 対策アクションプランにおいて、特に外来患者に対する普及啓発・教育が大きな課題となっている。これまでに報告されている抗菌薬の使用状況に関するデータは、全国の処方データをまとめたものであるため、地域ごとの AMR 対策を評価することができていない。

本研究では、医師と患者の双方と関わりを持つ保険薬局が、地域における抗菌薬適正使用の状況を評価することを目的として、第 1 章では、保険薬局で調剤された処方箋に基づき抗菌薬の年間処方量の推移を解析した。さらに、第 2 章では、保険薬局に来局した患者に対し、抗菌薬に関する意識調査を行った。

第 1 章 保険薬局における抗菌薬処方量の解析

本章では、2014 年 1 月から 2019 年 12 月の期間に、東京都多摩地区の保険薬局 42 店舗（南多摩地区 27 店舗、北多摩地区 13 店舗、西多摩地区 2 店舗）で取り扱った抗菌薬の処方箋データを解析した。抗菌薬の処方件数は、AMR 対策アクションプラン開始前の 2014 年から 2016 年（260,779 件）と比べ、開始後の 2017 年から 2019 年（199,596 件）では 23.5%減少した。一方、調査期間中の抗菌薬以外の処方件数は、2014 年は 250,106 件、2015 年は 252,415 件、2016 年は 252,737 件、2017 年は 253,251 件、2018 年は 264,378 件、2019 年は 267,573 件であり、大きな変動は認められなかった。したがって、抗菌薬処方件数の減少は、処方箋受付件数の減少によるものではないことが示された。抗菌薬処方のうち、第 3 世代セファロスポリン系薬（209,080 件：39.6%）、フルオロキノロン系薬（104,474 件：19.8%）、マクロライド系薬（137,962 件：26.2%）が全体の 85.6%を占めた（Table 1）。AMR 対策アクションプラン開始前の 2014 年から 2016 年と比べ、開始後の 2017 年から 2019 年では、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処方件数が、30.6%、31.6%、10.0%減少した。

Table 1. Number of antimicrobial prescriptions between 2014 and 2019 in 42 pharmacies

Antimicrobial class	Number of prescriptions in following year;						Total
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
AWaRe (Access)							
Penicillins with extended spectrum	4,776	5,034	5,056	4,813	5,551	5,121	30,351
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	1,109	1,361	1,736	1,491	998	1,089	7,784
1 st cephalosporins	1,210	1,181	1,226	1,074	1,397	1,182	7,270
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	354	441	495	603	733	847	3,473
Lincomycins	78	50	51	38	49	39	305
AWaRe (Watch)							
3 rd cephalosporins	36,632	37,459	32,354	27,686	24,238	21,969	180,338
Macrolides	25,449	23,537	22,092	17,545	15,869	15,178	119,670
Fluoroquinolones	15,981	16,699	16,034	15,051	14,849	13,817	92,431
Fosfomycin	841	748	655	594	514	432	3,784
Carbapenems	45	245	261	136	43	17	747
2 nd cephalosporins	45	68	69	48	4	5	239
Aminoglycoside	48	39	22	9	0	0	118
AWaRe (Access and Watch)							
Tetracyclines	1,151	1,460	1,693	1,450	1,256	1,256	8,266
AWaRe (Reserve)							
Other cephalosporins and penems	109	315	230	190	199	177	1,220
AWaRe (Watch and Not Classified)							
Anti-tuberculous drug	287	245	265	269	263	287	1,616
AWaRe (Not Classified)							
Combinations for eradication of <i>Helicobacter pylori</i>	610	446	483	462	384	354	2,739
Other antimicrobials	1	1	2	2	8	10	24
Total	88,726	89,329	82,724	71,461	66,355	61,780	460,375

小児抗菌薬適正使用支援加算の効果を評価するため、小児科クリニックの門前薬局 12 店舗において、乳幼児に対する抗菌薬処方件数の年間推移を調査した (Fig. 1)。その結果、3 歳未満児の抗菌薬処方件数は 2016 年以降減少し、小児抗菌薬適正使用支援加算が開始された 2018 年以降は、より顕著に減少していた。特に、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処方件数が大きく減少していた。

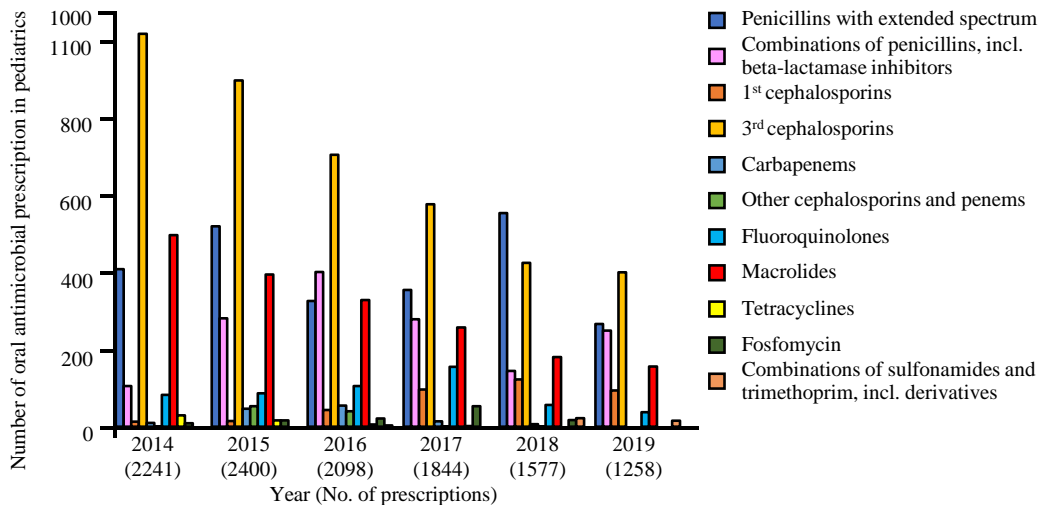


Fig. 1. Number of antimicrobial prescriptions between 2014 and 2019 in 12 pharmacies located in front of pediatric clinics.

抗菌薬の処方箋受付数が多い 17 店舗について詳細に解析するため、年間の処方箋受付回数を基にした Defined Daily Doses (DDDs)/1,000 prescriptions/year (DPY) を算出し、AMR 対策アクションプラン開始前の 2014 年から 2016 年と開始後の 2017 年から 2019 年で比較した。その結果、第 3 世代セファロスポリン系薬とマクロライド系薬の DPY は、それぞれ 31.4%、23.6%減少した ($p < 0.05$)。一方、小児科門前薬局 5 店舗では、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 DPY が、それぞれ 37.4%、26.8%、41.3%減少した ($p < 0.05$)。

本章の結果から、調査した地域のクリニック、薬局において、AMR 対策アクションプランが一定の効果を挙げていることが示唆された。したがって、保険薬局が抗菌薬の処方件数を監視・把握することは、市中における AMR 対策アクションプランの効果の検証に有用であることが示された。

第 2 章 保険薬局利用患者の抗菌薬に関する意識調査

本章では、2020 年 11 月から 2021 年 1 月の期間に、東京都八王子市の保険薬局 9 店舗に来局した患者を対象に、抗生物質・抗菌薬適正使用に関するアンケート調査を実施した。患者背景、抗菌薬服用経験の有無、薬剤耐性菌の認知度、抗菌薬の知識、患者の行動（処方通り抗菌薬を服用している、自己判断で抗菌薬の服用を中止したことがある、余った抗菌薬を保管している、家族や友人に抗菌薬を譲渡したことがある、抗菌薬の処方を医師に依頼したことがある）、医師の行動（医師から抗菌薬を予備で処方されたことがある）、薬剤師の行動（薬剤師から抗菌薬の適正使用に関して説明されたことがない）を調査項目とした。1,887 枚の有効回答アンケートのうち、男性が 931 名 (49.3%)、女性が 956 名 (50.7%) であった。回答者を年代別で見ると、20~79 歳が全体の 84%を占めていた。AMR のことを知っている（正しい知識を持った）患者は 28.0%と少なく、抗菌薬がウイルスに有効であると誤った回答をした患者は 67.9%に上った (Table 2)。

Table 2. Results of questionnaire no. 1-3

Categories	Number of Responses (Yes / No)	Percentage (Yes / No)
Question 1: Have you ever taken antimicrobial agents?	1734 / 153	91.9 / 8.1
Question 2: Do you know the problem of antimicrobial resistance (AMR) in bacteria that do not respond well to antimicrobial agents?	529 / 1358	28.0 / 72.0
Question 3: Do you think antimicrobial agents are effective against colds caused by viruses?	1282 / 605	67.9 / 32.1

一方、処方された抗菌薬を指示通りに服用していると回答した患者は 1,359 名 (72.0%) であった。また、薬剤師から抗菌薬の適正使用に関する説明を受けたことが

ないと回答した患者が 320 名 (17.0%) 存在した。ロジスティック回帰分析を用いて回答間の関係性を解析したところ、正しい知識を持った患者の方が、抗菌薬を指示通り服用していた [Odds ratio (OR): 1.65, 95% Confidential interval (CI): 1.18-2.31] ($p < 0.01$)。患者が処方通り抗菌薬を服用しない等の不適切な行動をする要因として、医師から抗菌薬を予備処方されること (OR: 3.18, 95% CI: 2.12-4.76)、薬剤師から抗菌薬の適正使用に関して説明された経験がないこと (OR: 1.84, 95% CI: 1.43-2.36) が挙げられた ($p < 0.01$)。

本章の結果から、医師・薬剤師が抗菌薬適正使用に関する指導を適切に行っていないことが、AMR に対する患者の不適切な行動に繋がることが示唆された。

総括

病院においては、感染制御チームや抗菌薬適正使用支援チームが組織され、AMR 対策アクションプランを実践している。しかし、市中のクリニックや薬局ではこのような組織が存在しないため、AMR 対策アクションプランを実施し、その効果を検証することが難しい。本研究では、保険薬局が抗菌薬の処方動向を調査することによって、地域の AMR 対策アクションプランの効果を検証できる可能性を示した。さらに、保険薬局利用患者の抗菌薬に関する意識調査を実施することによって、医師や薬剤師が抗菌薬適正使用に関する指導を適切に行っていないことが、患者の抗菌薬の不適切な使用に繋がっていることが示唆された。このように、市中で AMR 対策アクションプランを実施するためには、それぞれの地域での抗菌薬の使用状況や AMR に関する患者の理解度を把握し、改善すべき課題を明らかにすることが重要である。本研究成果は、保険薬局および薬剤師の新たな機能や役割を提示し、地域における AMR 対策アクションプランの推進に大きく貢献できるものと考えられる。

【研究成果の掲載誌】

1. [Hasegawa K](#), Mori T, Asakura T, Matsumura Y, Nakaminami H. *Antibiotics* 2023, 12, 1325.

【論文審査の結果の要旨】

抗菌薬の不適切な使用による薬剤耐性菌の出現が、国際社会でも大きな課題の一つとして挙げられている。本邦では、薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの一環として、2018年から小児抗菌薬適正使用支援加算が算定されるようになった。しかし、市中のクリニックや薬局では抗菌薬の使用状況が評価されていないため、AMR対策アクションプランや小児抗菌薬適正使用支援加算の効果は不明である。また、患者から医師に抗菌薬の処方希望したり、医師が抗菌薬を予備処方したりするケースが散見されている。そのため、AMR対策アクションプランにおいて、特に外来患者に対する普及啓発・教育が大きな課題となっている。

近年、東京都多摩地域において、市中の薬剤耐性菌が病院内に流入していることが分かってきた。申請者は、医師と患者の双方と関わりを持つ保険薬局が、多摩地域における抗菌薬適正使用の状況を評価することを目的として、保険薬局で調剤された処方箋に基づき抗菌薬の年間処方量の推移を解析した。さらに、保険薬局に来局した患者に対し、抗菌薬に関する意識調査を実施した。

第1章では、AMR対策アクションプラン開始前の2014年から2016年と開始後の2017年から2019年で比較し、第3世代セファロsporin系薬とマクロライド系薬の処方量が有意に減少していることを明らかにした。特に、小児科門前薬局減少率が高いことが明らかとなった。この結果から、多摩地域のクリニック、薬局において、AMR対策アクションプランが一定の効果을挙げていることが示唆された。したがって、保険薬局が抗菌薬の処方件数を監視・把握することは、市中におけるAMR対策アクションプランの効果の検証に有用であることが示された。

第2章では、薬局来局患者を対象に抗菌薬適正使用に関するアンケート調査を実施し、AMRのことを知っている患者は約3割と少なく、抗菌薬がウイルスに有効であると誤った回答をした患者が約7割に上ることが分かった。さらに、回答間の関係性を解析し、正しい知識を持った患者の方が抗菌薬を指示通り服用していることが分かった。また、患者が処方通り抗菌薬を服用しない等の不適切な行動をする要因として、医師から抗菌薬を予備処方されること、薬剤師から抗菌薬の適正使用に関して説明された経験がないことが挙げられた。したがって、医師・薬剤師が抗菌薬適正使用に関する指導を適切に行っていないことが、AMRに対する患者の不適切な行動に繋がっていることが明らかになった。

本研究成果は、保険薬局および薬剤師の新たな機能や役割を提示し、地域におけるAMR対策アクションプランの推進に大きく貢献できるものと考えられる。したがって、本論文は、博士（薬学）の学位論文として相応しいものと判断する。