

氏 名	平 山 果 歩
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 710 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	本邦の歯科診療における抗菌薬処方の特性と経時変化に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 興梠 貴英 (委 員) 教授 石川 鎮清 教授 阿江 竜介

論文内容の要旨

1 研究目的

抗菌薬の適正使用は世界全体で取り組むべき公衆衛生上の重要課題である。本邦の歯科診療における抗菌薬処方について、薬剤耐性対策アクションプラン(2016–20)の成果を評価し、残された課題を明らかにするため、2 つのデータベースを用いて抗菌薬処方の経時変化を記述し、多方面から適正使用の実態を検証した。さらに、HIV 感染症は世界で最も重要な公衆衛生上の問題の 1 つであり、HIV 感染者の生命予後が長くなる中で、HIV 感染者のプライマリケアがますます重要となっていることから、HIV 感染者に対する医療の網羅的解析の一環として歯科抗菌薬について調査した。

2 研究方法

まず岐阜県の国民健康保険・後期高齢者医療制度加入者のレセプト情報（2015–19 年度、約 80 万人）を用い、歯科から処方された全抗菌薬を集計した。また、抜歯時の予防的抗菌薬について処方の有無や種類、処方日数を解析した。次にナショナルデータベースである匿名レセプト情報・特定健診等情報(NDB)を用い、2015–20 年度に歯科から処方された全ての経口抗菌薬を集計し、医療機関の属性(病院, クリニック)や都道府県による地域差を解析した。さらに、HIV 感染者に対する抗菌薬処方を解析した。

3 研究成果

歯科で処方される抗菌薬は 2015–20 年の 6 年間で 6%減少した。第 3 世代セファロスポリンは減少傾向ではあるものの 2020 年でも過半数（52.3%）を占めていた。ペニシリンは 124%増加したが、2020 年でも全処方の 23.3%にとどまっていた。病院では第 3 世代セファロスポリンが急激にペニシリンに置き換わっていたが、クリニックではその変化は小さかった。都道府県別の解析では、最大で 1.8 倍の処方率の差が観察された。2020 年度の HIV 感染者における抗菌薬処方率は非感染者と比較して 81%だった。

抜歯時の予防的抗菌薬は 2015–19 年度の 5 年でアモキシシリンが 3.5 倍に増加したが 2019 年度でも予防的抗菌薬の 17.1 %にとどまり、非第 1 世代セファロスポリンが最多(68.0%)だった。また、予防的抗菌薬の 87.8%が抜歯当日の処方で、79.2 %が 3 日以上処方されていた。感染性心

内膜炎のハイリスクである人工弁患者の 21-37%に予防的抗菌薬が処方されていなかった。

4 考察

歯科において AMR アクションプラン(2016-20)の成果目標は達成されず、諸外国と比較して第 3 世代セファロスポリンの処方は依然として多い。HIV 感染者の口腔健康状態は、非感染者より不良であることが多いため、本邦の HIV 感染者にも unmet dental needs が存在することが示唆される。抜歯時の予防的抗菌薬は抜歯前の単回投与が推奨されており、セファロスポリンの処方が多いことに加え、3 日処方が多いことも課題である。

5 結論

2023 年に更新された AMR 対策アクションプラン(2023-27)の目標を達成するには、さらなる抗菌薬適正使用の促進が必要であり、歯科領域でも対応を強化する必要がある。特に歯科クリニックに対する介入の実施が効果的であると考えられる。さらに、適正な抜歯時予防的抗菌薬の使用に向け、歯科医師によるリスク患者の適切な把握に加え、弁置換術に関わる医療者による患者および家族に対する予防的抗菌薬の必要性の啓発等、包括的な対策が必要である。

論文審査の結果の要旨

・わが国の医科領域において第三世代セファロスポリンが過剰に処方され、薬剤耐性菌の発生に関わっていることはすでに報告されているが、歯科領域において処方される抗菌薬の種類や投与方法に関する報告は少なかった。本学位論文においては歯科領域においてもセファロスポリンの処方割合が最も多く、抜歯時の抗菌薬投与方法が推奨に従っている割合が少ないことが示された。また HIV 感染者に対する歯科抗菌薬の使用状況について、HIV 感染者に対する抗菌薬の処方割合が非 HIV 感染者に対して 0.81 倍であることを明らかにした。

・上記内容をどのように評価したのか（学問的意義、新規性、独創性）

これまで報告が少ない我が国における歯科領域の抗菌薬処方の実態を明らかにした点で学問的意義、新規性が十分認められる。

・問題点の指摘及び改訂(太字が問題点の指摘)

a) 2つの論文を無理矢理ひとつにまとめた影響だと思いますが、論文要旨がぎこちないような印象です。特に、HIV をテーマにした研究の位置づけが不明瞭です。論文全体を **reorganize** したうえで、要旨も修正したほうが、解りやすい内容になると思います。

データセットが2つあり、それぞれの使途を明瞭にして、「歯科診療における抗菌薬の処方状況を把握する」ことに照準を合わせ、たとえば 1. 単一の都道府県における状況 2. 全国の使用状況 3. HIV 感染者にフォーカスした使用状況 といったように、コンテキストを考慮して論文全体を **reorganize** することを提案します。

1. 地域のレセプト情報を用いた歯科抗菌薬の使用実態の解析
2. NDB を用いた全国の歯科抗菌薬の使用状況
3. NDB を用いた HIV 感染者に対する歯科抗菌薬の使用状況

とテーマを明確に分け、論文全体を reorganize しました (Page 7, 11, 14, 16, 21, 26)。

b) DDD について、方法セクション内で文献やウェブサイトを引用し、図表にして簡単に説明を加えていただければ、解りやすいと思います。DDD と DID はメインアウトカムなのを考慮して提案しました。

WHO のウェブサイト <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd> (参考文献 16) を参照して以下のように本文中に説明を加えました。

「DDD は薬剤使用量を地域間や国際的に比較するための指標として用いられ、ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) コードを有する医薬品に対して疾患に対する薬物療法、維持量、投与経路を基に設定されている。」 (Page 8)

また、AMR 臨床リファレンスセンターのウェブサイト

https://amr.ncgm.go.jp/pdf/190903_glossary.pdf (参考文献 19) を引用して、下記の表を追加しました (Page 10, Table 2)。

用語 説明 具体例

defined daily dose (DDD) WHO が定義している測定単位。臨床現場での推奨投与量ではなく、医薬品の主な適応症に対する 70kg の成人の 1 日仮想平均維持量。セファゾリンの DDD は 3g である。病院 X において、患者 A にセファゾリンが 1 回 1g、1 日 3 回、7 日間投与された場合、7DDDs である。

DDDs/1000 inhabitants/day (DID) 地域の抗菌薬使用を評価する指標として用いる。使用された量 (力価) と DDD を用いて住民 1,000 人、1 日あたりの使用状況を表す。日本においてメロペネム (DDD=3) が 5 DDDs/1,000 inhabitants/day であれば、「3g のメロペネムを投与された人が、国民 1,000 人あたり 1 日に 5 人いた」という意味になる。

c) 方法セクション内の、年齢を「標準化した」という記載ですが、標準化した、というに代えて「年齢調整した」と表現するのが一般的です。なお、「厚生労働省が公表する人口動態統計 (18) における〜〜」のセンテンスは、「年齢調整には 2015 年人口モデルを用いた (直接法)」といった文言を付与しておく方が良いと思います。

「年齢調整した」という表現に修正し (Page 11, 13)、また以下のように一文を修正しました。

「厚生労働省が公表する人口動態統計 (20) における年齢調整死亡率が 2015 年の人口構成を基準に算出されているため、本研究も年齢調整には 2015 年人口モデルを用いた (直接法).」 (Page 11)

d) アクションプランの成果指標を背景セクション内に図表で示すのは良いアイデアかと思いました。

AMR 対策アクションプランの成果指標を表にして追記しました (Page 3-4、Table 1)。

Table 1 (参考文献 5)

2020 年の肺炎球菌のペニシリン耐性率を 15%以下に低下させる。

2020 年の黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を 20%以下に低下させる。

2020 年の大腸菌のフルオロキノロン耐性率を 25%以下に低下させる。

2020 年の緑膿菌のカルバペネム（イミペネム）耐性率を 10%以下に低下させる。

2020 年の大腸菌及び肺炎桿菌のカルバペネム耐性率 0.2%以下を維持する。

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。

2020 年の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。

2020 年の人口千人あたりの一日静注抗菌薬使用量を 2013 年の水準から 20%削減する。

e) AMR の項目を論文内に (Page 3)。

AMR の項目を表にして追記しました (Page 3-4, Table 1)。

f) DID は、・・・それぞれ 1.22・・・とあるが、DID が結果で初めて出てくるので、P9 には記載はあるが、改めて「1 日における 1000 住民あたりの使用量である DID」などと記載があると、値の意味が理解しやすいと感じる。(Page 16)

以下のように本文を変更しました。

「Figure 1 に 1 日における 1000 住民あたりの使用量である DID を用いて記述した抗菌薬処方率の推移を示す。」 (Page 16)

g) 7 % (95%信頼区間, 7-7%) とあるので、それより後の 95%信頼区間の記載は不要と考えます (Page 17)。

最初以外の「95%信頼区間」の記載は削除しました (Page 17, 21, 23, 27)

h) アモキシシリンは・・・2019 年度でも全抗菌薬の 8.4%を占めるにとどまっていた。は、Figure 2 の結果になり、P16 にも出てくるので、ここの記載は重複となり混乱するのでどちらかは不要と考える (Page 17-18)。

「DID を用いた集計ではそれぞれ 48.5%, 21.9%, 8.4%だった。」の文を削除しました (Page 17-18)。

i) 本文では、Figure 3 に抜歯時に処方された予防的抗菌薬の内訳を示す。とあるので、Figure 3 のタイトルにも予防的抗菌薬の記載があった方がいいのではないか (Page 19)。

以下のように Figure のタイトルを変更しました。

「Figure 3. 抜歯に対して処方された予防的抗菌薬の内訳」(Page 19)

j) 未公表データとあるが、結果があるなら示してもいいのではないか (Page 36)。

ナショナルデータベース (NDB) による解析データのため、公表には厚生労働省の許可が必要ですが、現在論文作成中のため、具体的な結果を提示 (公表) する許可が得られていません。そのため、やむを得ず未公表データとしています。

k) 今回分析対象としたデータの電子化率について資料があれば引用して記載。

学位審査の発表では提示しませんでした。本文中には資料を引用しております (Page 12)。
参考文献 22. 厚生労働省. 電子レセプト請求普及状況 (件数ベース) 【平成 27 年 5 月時点】
Available at <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000099002.pdf> (accessed on December 1, 2023).

l) 何故日本人では第三世代セファロスピリンの使用量が多いのか、ということについて引用できる文献があれば引用して考察を記載

製薬会社によるプロモーションが影響しているのではないかと推察されている文献を引用し以下のように考察を追加しました。

「この理由として、製薬会社によるプロモーションが影響しているのではないかと推察されている (13).」 (Page 30)

参考文献 13. Ono, A., Ishikane, M., Kusama, Y., Tanaka, C., Ono, S., Tsuzuki, S., Muraki, Y., Yamasaki, D., Tanabe, M., Ohmagari, N. The first national survey of antimicrobial use among dentists in Japan from 2015 to 2017 based on the national database of health insurance claims and specific health checkups of Japan. PLoS One. 15: e0244521, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0244521. eCollection 2020.

m) 人工弁患者については、期間内に弁置換を行った患者であり、過去に置換術を行った患者は必ずしも capture できていないことを明記すること

以下のように修正しました。

「また、人工弁患者は観察期間内に弁置換術を行った患者に限定され、過去に弁置換術を行った患者は必ずしも抽出できていない。」 (Page 37)

n) 県間で 1000 人年当たりの抗生剤使用量と歯科医師数との関係について考察を

住民あたりの歯科医師数に大きな地域差を認めますが、抗菌薬処方との明らかな関連は認めませんでした。2020 年の歯科医師数のデータを引用して、以下のように考察を修正しました。

「住民あたりの歯科医師数に大きな地域差があるが、明らかな関連は認めなかった (33).」
(Page 33)

参考文献 33. 厚生労働省.令和 2 (2020) 年医師・歯科医師・薬剤師統計の概況. Available at <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ishi/20/index.html> (accessed on December 1, 2023).

o) HIV 感染者に対する処方割合が低い理由として海外のように socio-economic な要因があると考えられるのか、そもそも日本の HIV 感染者は非感染者と比較して socio-economically disadvantaged なのかも含めて、文献があれば引用して考察に追加

日本の HIV 感染者の喫煙率や生活保護受給率は、非感染者と比べて高いことが知られています。文献を引用し以下のように考察に追加しました。

「日本においても、HIV 感染者の喫煙率や生活保護受給率は、非感染者と比べて高いことが知られている (41, 42).」 (Page 36)

参考文献 41. 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会. HIV 感染症「治療の手引き」第 27 版 (2023 年 12 月). http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_27r.pdf

参考文献 42. 厚生労働省研究班. 我が国の HIV 感染症/エイズの診療体制の現状と課題 (2016 年度)

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000149736.pdf>

・本学学位論文としての可否の判断結果およびその理由

本学学位論文としては合格と判断する。

上記でも記載したように学問的意義、新規性が認められ、また審査委員から指摘された事項についてもすべて改定されたため。

・主に提出された論文についての評価

こちらも問題なし

最終試験の結果の要旨

論文審査の項目と同様

論 文 要 旨

氏名 平山果歩

表題

本邦の歯科診療における抗菌薬処方の特性と経時変化に関する研究

1 研究目的

抗菌薬の適正使用は世界全体で取り組むべき公衆衛生上の重要課題である。本邦の歯科診療における抗菌薬処方について、薬剤耐性対策アクションプラン(2016-20)の成果を評価し、残された課題を明らかにするため、2つのデータベースを用いて抗菌薬処方の経時変化を記述し、多方面から適正使用の実態を検証した。さらに、HIV 感染症は世界で最も重要な公衆衛生上の問題の1つであり、HIV 感染者の生命予後が長くなる中で、HIV 感染者のプライマリケアがますます重要となっていることから、HIV 感染者に対する医療の網羅的解析の一環として歯科抗菌薬について調査した。

2 研究方法

まず岐阜県の国民健康保険・後期高齢者医療制度加入者のレセプト情報(2015-19年度, 約80万人)を用い、歯科から処方された全抗菌薬を集計した。また、抜歯時の予防的抗菌薬について処方の有無や種類、処方日数を解析した。次にナショナルデータベースである匿名レセプト情報・特定健診等情報(NDB)を用い、2015-20年度に歯科から処方された全ての経口抗菌薬を集計し、医療機関の属性(病院, クリニック)や都道府県による地域差を解析した。さらに、HIV 感染者に対する抗菌薬処方を解析した。

3 研究成果

歯科で処方される抗菌薬は2015-20年の6年間で6%減少した。第3世代セファロスポリンは減少傾向ではあるものの2020年でも過半数(52.3%)を占めていた。ペニシリンは124%増加したが、2020年でも全処方の23.3%にとどまっていた。病院では第3世代セファロスポリンが急激にペニシリンに置き換わっていたが、クリニックではその変化は小さかった。都道府県別の解析では、最大で1.8倍の処方率の差が観察された。HIV 感染者における抗菌薬処方率は非感染者と比較してやや低く、2015年度と2020年度でそれぞれ0.91倍と0.97倍だった。

抜歯時の予防的抗菌薬は2015-19年度の5年でアモキシシリンが3.5倍に増加したが2019年度でも予防的抗菌薬の17.1%にとどまり、非第1世代セファロスポリンが最多(68.0%)だった。また、予防的抗菌薬の87.8%が抜歯当日の処方で、79.2%が3日以上処方されていた。感染性心内膜炎のハイリスクである人工弁患者の21-37%に予防的抗菌薬が処方されていなかった。

4 考察

歯科において AMR アクションプラン(2016-20)の成果目標は達成されず、諸外国と比較して第 3 世代セファロスポリンの処方は依然として多い。HIV 感染者の口腔健康状態は、非感染者より不良であることが多いため、本邦の HIV 感染者にも unmet dental needs が存在することが示唆される。抜歯時の予防的抗菌薬は抜歯前の単回投与が推奨されており、セファロスポリンの処方が多いことに加え、3 日処方が多いことも課題である。

5 結論

2023 年に更新された AMR 対策アクションプラン(2023-27)の目標を達成するには、さらなる抗菌薬適正使用の促進が必要であり、歯科領域でも対応を強化する必要がある。特に歯科クリニックに対する介入の実施が効果的であると考えられる。さらに、適正な抜歯時予防的抗菌薬の使用に向け、歯科医師によるリスク患者の適切な把握に加え、弁置換術に関わる医療者による患者および家族に対する予防的抗菌薬の必要性の啓発等、包括的な対策が必要である。

(甲種) (2024 年 9 月 27 日訂正)

訂正年月日

2024 年 9 月 27 日

訂正理由、訂正箇所、訂正前後の対応表

投稿論文の査読中に、HIV 感染者と非感染者における歯科抗菌薬処方率の比較において、本来は 2015 年の HIV 感染者の年齢および性別で調整すべきところ、2015 年の日本全体の人口の年齢・性別で調整されていたことが判明しました。そのため、以下の点について、学位論文の内容を一部修正する必要が生じました。結論に変更はありません。

1) 論文要旨 P1

HIV 非感染者の処方率に関わる記載を修正しました。

訂正箇所	訂正前	訂正後
P1	「2020 年度の HIV 感染者における抗菌薬処方率は非感染者と比較して 81%だった.	「 HIV 感染者における抗菌薬処方率は非感染者と比較してやや低く、2015 年度と 2020 年度でそれぞれ 0.91 倍と 0.97 倍だった.」