

大規模診療データベースを用いた乳腺炎に対する治療の実態の解明と比較

Treatment course for mastitis: a nationwide database study in Japan

東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 乳腺内分泌外科学 小西 孝明

要約

【背景】乳腺炎は、主に授乳期に発生する乳腺の炎症性疾患である。抗菌薬をしばしば用いるが、そのエビデンスは極めて限られている。本研究の目的は、大規模診療データベースを用いて乳腺炎の治療の実態を明らかにし、さらに本邦の薬剤耐性対策アクションプランが乳腺炎の治療実態に及ぼした影響を評価することである。【方法】大規模レセプトデータベースにおいて、2012年4月から2020年3月までに乳腺炎に対して抗菌薬投与を受けた女性患者34,340例を特定した。まず抗菌薬と切開排膿の推移を記述した。抗菌薬は広域抗菌薬（第3世代経口セファロスポリン・フルオロキノロン・マクロライド）と第一選択狭域抗菌薬（ペニシリン・第1世代セファロスポリン）の処方調査した。次に分割時系列解析を用いて、アクションプラン発表（2016年4月）による抗菌薬処方や切開排膿のトレンドの変化を評価した。診療所と病院での層別解析も行った。【結果】アクションプラン発表前に広域抗菌薬と第一選択抗菌薬はそれぞれ70%と18%の症例で処方され、発表後には67%と21%の症例で処方されていた。アクションプランの発表により、広域抗菌薬の処方トレンドは有意に変化し（ $p < 0.001$ ）、減少傾向になった（年率1.9% [95%信頼区間, 1.3-2.6%] 減）。第一選択抗菌薬の処方トレンドも有意に変化し（ $p = 0.028$ ）、増加傾向になった（年率1.3% [0.7-2.0%] 増）。切開排膿の発生は横ばいであった。診療所ではアクションプラン発表後に広域抗菌薬処方が減らない一方、病院では年率4.3% [2.8-5.8%] で減少していた。【結論】本研究では全国規模のデータベースを用いて乳腺炎に対する本邦の抗菌薬の処方実態を明らかにし、薬剤耐性対策アクションプランが切開排膿を増加させることなく抗菌薬の選択を変化させたことを示した。

緒言

乳腺炎は乳腺組織の腺葉内結合組織における炎症性疾患で、授乳中女性の10-33%に生ずる¹。初期には発赤・疼痛・腫脹などを示すのみだが、3-11%では膿瘍を形成する。初期治療は乳房マッサージや抗菌薬投与であり、膿瘍を形成した場合には切開排膿を行う。しかし、これらの治療に関するエビデンスは極めて限られている。

抗菌薬使用の適正化は世界的課題であり、本邦でも2016年に政府が「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」を発表し、その一環として広域抗菌薬の処方減少を指標として設定した²。この遂行のためにも、罹患数の多い乳腺炎に対する抗菌薬処方等の治療の実態を把握することは極めて重要である。

本研究では、大規模診療データベースを用いて乳腺炎の治療の実態を明らかにし、さらに本邦のアク

ションプランが乳腺炎の治療実態に及ぼした影響を評価した³。

方法

本研究で用いたJMDCデータベース（JMDC社）は日本の健康保険組合から収集した全国約1000万人のレセプトデータベースで、患者の性別と年齢、診断、処置、処方が記録されている（詳細は<https://www.jmdc.co.jp/jmdc-claims-database/>に記載）。本研究は東京大学の倫理審査委員会による承認を得ている（承認番号：10862-1）、2018年6月13日）。データの匿名性のため、インフォームド・コンセントは免除された。

2012年4月から2020年3月に乳腺炎（国際疾病分類第10改訂版コード：N61, O91）と診断され、抗菌薬の投与を受けた女性患者を特定した。除外基準は

(i)18歳未満の患者、(ii)処方前1年以内に乳房や皮膚の手術を受けた患者（術後感染の可能性があるため）、(iii)抗菌薬を必要とする他の感染症（A0, A1, A5, H66, J0-3, N30）の診断を受けた患者（これらに対し抗菌薬が処方された可能性があるため）、(iv)処方前1年以内にデータベースに加入した患者、とした。同じ患者が複数回受診した場合は受診ごとに解析した。

まず、患者の年齢と治療（抗菌薬・切開排膿）の推移を記述した。抗菌薬は広域抗菌薬（第3世代経口セファロスポリン・フルオロキノロン・マクロライド²）、第一選択抗菌薬（ペニシリン・第1世代セファロスポリン¹）、第2世代セファロスポリン、その他、に分類した。切開排膿は抗菌薬処方日と処方後30日以内の発生を観察した。本邦のAMR対策アクションプランの発表日（2016年4月5日）で分割して記述した。

次に、分割時系列分析によってアクションプランが乳腺炎の治療実態に及ぼした影響を評価した。分割時系列分析は、後方視的データで曝露とアウトカムの因果関係を推定できるデザインであり、ほぼ一定とみなせる交絡因子（社会状況・重症度など）の影響を受けにくい手法である⁴。曝露はアクションプランの発表日とした。主要アウトカムは広域抗菌薬の処方割合とし、二次アウトカムは第一選択抗菌薬

の処方割合と処方後30日以内の切開排膿の発生割合とした。

また、層別解析として、診療所（20床未満）と病院（20床以上）に分けた解析も行った。

すべての仮説検定は、両側有意水準0.05とした。統計解析はすべてStata/MP 16.0（StataCorp, College Station, TX, USA）を用いて行った。

結果

観察期間中に78,354人の女性が乳腺炎の診断で抗菌薬を処方されていた³。(i) 18歳未満の患者（n=836）、(ii) 術後患者（n=2,039）、(iii) 他の感染症の患者（n=25,776）、(iv) 1年以内にデータベースに加入した患者（n=15,363）を除外した。

対象患者34,340人のうち、9,609人がアクションプランの発表前、24,731人が発表後に処方を受けていた（表1）。広域抗菌薬はそれぞれ70%、67%の症例で処方され、一貫して診療所では病院より多く処方されていた。

表2と図1は分割時系列分析の結果である。アクションプランの発表により、広域抗菌薬の処方トレンドは有意に変化し（ $p<0.001$ ）、減少傾向になった（年率1.9% [95%信頼区間, 1.3-2.6%]減）。第一選択抗菌薬の処方トレンドも有意に変化し（ $p=0.028$ ）、増加傾向になった（年率1.3% [0.7-2.0%]増）。診療所

表1. 乳腺炎に対して抗菌薬の処方を受けた34,340症例の年齢と治療

	全体		層別解析			
	発表前 n=9,609	発表後 n=24,731	診療所（20床未満）		病院（20床以上）	
			発表前 n=6,295	発表後 n=16,115	発表前 n=3,314	発表後 n=8,616
年齢, 歳	32 (29-36)	33 (29-37)	32 (29-36)	33 (29-36)	33 (29-37)	34 (30-38)
抗菌薬レジメン						
広域抗菌薬	6,727 (70)	16,489 (67)	4,552 (72)	11,471 (71)	2,175 (66)	5,018 (58)
第3世代セファロスポリン	6,204 (65)	15,076 (61)	4,228 (67)	10,606 (66)	1,976 (60)	4,470 (52)
フルオロキノロン	426 (4.4)	1,138 (4.6)	275 (4.4)	696 (4.3)	151 (4.6)	442 (5.1)
マクロライド	131 (1.4)	340 (1.4)	79 (1.3)	215 (1.3)	52 (1.6)	125 (1.5)
第一選択抗菌薬	1,685 (18)	5,230 (21)	1,036 (16)	3,060 (19)	649 (20)	2,170 (25)
ペニシリン	925 (9.6)	3,043 (12)	624 (9.9)	1,954 (12)	301 (9.1)	1,089 (13)
第1世代セファロスポリン	771 (8.0)	2,238 (9.0)	418 (6.6)	1,135 (7.0)	353 (11)	1,103 (13)
第2世代セファロスポリン	1,253 (13)	3,161 (13)	746 (12)	1,750 (11)	507 (15)	1,411 (16)
その他	422 (4.4)	953 (3.9)	279 (4.4)	514 (3.2)	143 (4.3)	439 (5.1)
切開排膿						
抗菌薬処方と同日	581 (6.0)	1,589 (6.4)	249 (4.0)	818 (5.1)	332 (10)	771 (8.9)
抗菌薬処方から30日以内	487 (5.1)	1,126 (4.6)	244 (3.9)	553 (3.4)	243 (7.3)	573 (6.7)

データは中央値（四分位範囲）あるいはn (%)で示されている。

表2. 抗菌薬適正使用に関する政策の発表がアウトカムに及ぼした影響

AMR対策 アクションプラン	発表前		発表前後の変化				発表後	
	年率* (95% CI)	P値	年率* (95% CI)	P値	レベル (95% CI)	P値	年率* (95% CI)	P値
全体								
広域抗菌薬	0.6 (-0.5 to 1.7)	0.25	-2.6 (-3.9 to -1.3)	<0.001	-0.7 (-3.7 to 2.3)	0.66	-1.9 (-2.6 to -1.3)	<0.001
第一選択抗菌薬	0.1 (-0.1 to 1.0)	0.83	1.3 (0.1 to 2.4)	0.028	-0.8 (-1.9 to 3.4)	0.56	1.3 (0.7 to 2.0)	<0.001
抗菌薬処方から 30日以内の切開排膿	0.0 (-0.9 to 1.0)	0.96	-0.2 (-0.9 to 1.3)	0.75	0.0 (-3.0 to 1.3)	0.43	-0.2 (-0.4 to 0.7)	0.45
層別解析：診療所								
広域抗菌薬	1.4 (0.4 to 2.4)	0.005	-2.2 (-3.4 to -0.9)	0.001	-2.3 (-5.2 to 0.5)	0.10	-0.7 (-1.4 to 0.0)	0.053
第一選択抗菌薬	-1.1 (-2.2 to 0.1)	0.07	1.9 (0.5 to 3.3)	0.007	2.9 (-0.1 to 0.6)	0.06	0.8 (0.1 to 1.6)	0.024
抗菌薬処方から 30日以内の切開排膿	0.0 (-1.1 to 1.0)	0.93	0.0 (-1.2 to 1.2)	0.99	-0.3 (-2.7 to 2.0)	0.77	0.0 (-0.5 to 0.4)	0.83
層別解析：病院								
広域抗菌薬	-1.2 (-3.5 to 1.1)	0.30	-3.0 (-5.8 to -0.3)	0.029	2.6 (-3.4 to 8.7)	0.39	-4.3 (-5.8 to -2.8)	<0.001
第一選択抗菌薬	2.9 (1.2 to 4.5)	<0.001	-0.5 (-2.5 to 1.4)	0.60	-3.7 (-8.4 to 1.0)	0.13	2.3 (1.2 to 3.4)	<0.001
抗菌薬処方から 30日以内の切開排膿	0.1 (-1.3 to 1.5)	0.84	-0.5 (-1.2 to 2.2)	0.58	-1.6 (-5.6 to 2.5)	0.44	0.6 (-0.4 to 1.7)	0.24

CI, confidence interval

*年率は月当たりで計算し、解釈しやすさのために12倍して年率で示した。

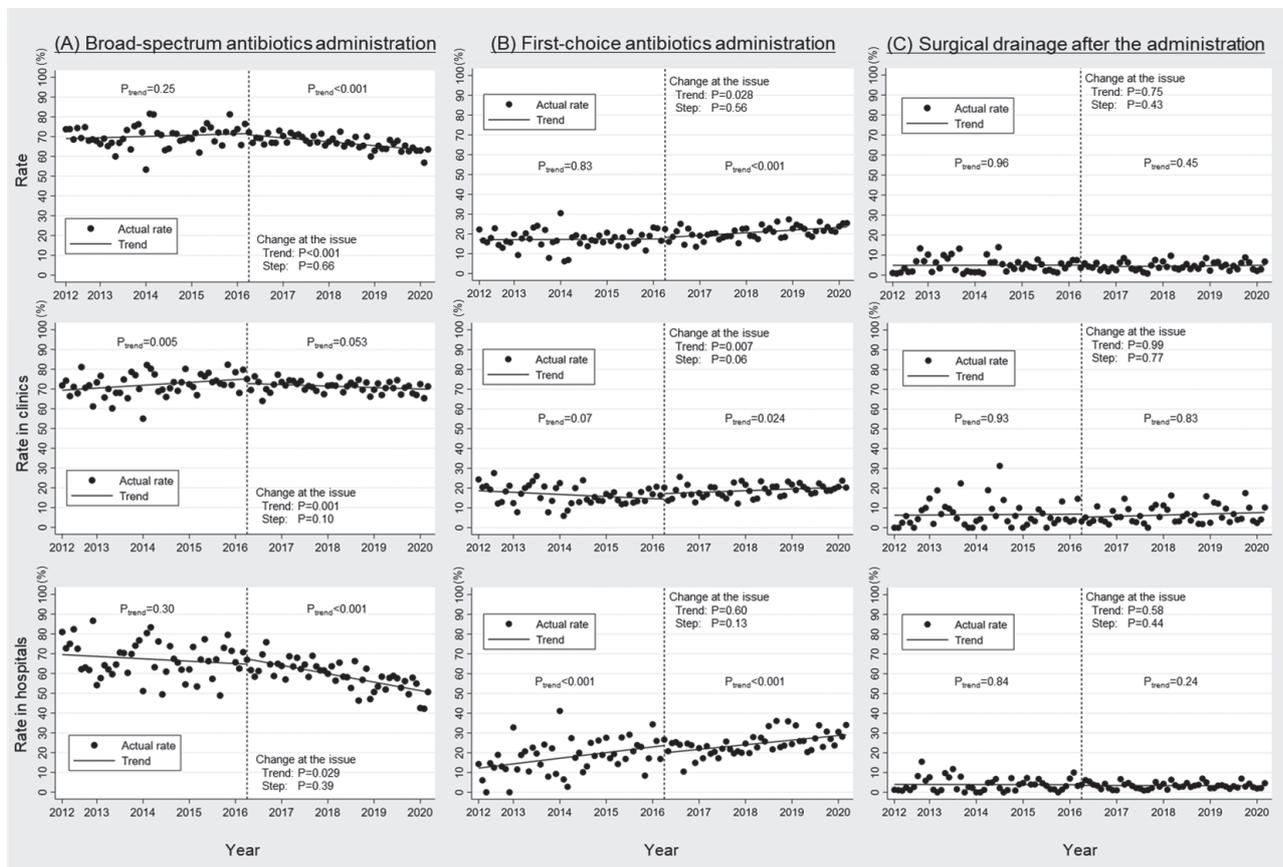


図1. 乳腺炎の治療におけるトレンドの変化

(A) 広域抗菌薬の処方、(B)第一選択狭域抗菌薬の処方、(C)処方30日以内の切開排膿。薬剤耐性対策アクションプランの発表後、全体として広域抗菌薬の処方は減少傾向に転じているが、診療所では横ばいであった。第一選択狭域抗菌薬の処方は、診療所でも病院でも発表後に増加傾向であった。切開排膿の発生は発表前後ともに横ばいであった。

ではアクションプラン発表後に広域抗菌薬処方が減らない一方、病院では年率4.3% [2.8-5.8%]で減少していた。切開排膿の発生は横ばいであった。

考 察

全国規模のレセプトデータベースを用いた本研究により、乳腺炎に対して広域抗菌薬が数多く処方されていることが明らかになった。広域抗菌薬の処方 は減少傾向にあり、AMR対策アクションプランによって第一選択抗菌薬が選択されるようになったことが示された。さらに、切開排膿の発生は一貫して横ばいであった。

コクランレビューにおいて乳腺炎治療のエビデンスは限定的であるとされている¹。最大規模の研究は2002年の米国からの946名の後方視的研究であるが、おおまかな抗菌薬の割合が示されているのみである⁵。本邦でも2020年に乳腺炎ケアガイドラインが刊行されているが、抗菌薬や切開排膿等については概要の記述にとどまる。本研究では3万例を超える症例を用いて治療内容を記述できた。

本邦では一般に第3世代セファロスポリンが極めて多く処方されており、本研究の結果もそれと合致した。しかし、この広域抗菌薬はバイオアベイラビリティの低さが懸念されている²。感染性乳腺炎の主要な原因菌は皮膚常在菌であり、第1世代セファロスポリンやペニシリンなどの狭域抗菌薬が第一選択と考えられている¹。今後も適切な狭域抗菌薬への置き換えを進めることが望まれるだろう。

AMR対策アクションプランでは、抗微生物薬適正使用の推進に資するガイドライン等の整備が目標とされている²。「抗微生物薬適正使用の手引き」や「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」などが相次いで発行されたが、いずれも限定的な疾患（急性気道感染症・下痢）や状態（周術期）を対象としており、乳腺炎については言及されていない。疾患特異的な抗菌薬マニュアルが無いにも関わらず、アクションプランの包括的な政策は抗菌薬の処方傾向を変えていた。一方で本政策により切開排膿の発生は変化していなかったため、この結果に基づき臨床医も抗菌薬の適正化を行いやすいと思われる。

AMR対策アクションプランでは、医療機関における適正使用推進体制の整備支援も目標とされている²。各施設におけるガイドライン策定や感染対策チーム

設置に対する診療報酬加算が増やされた影響で、特にそれらを実施した病院を中心に適切な抗菌薬に関する知識が普及したものと考えられる。同様の変化は抜歯時の抗菌薬処方でも認められている一方⁶、上気道感染症・胃腸炎においては明らかでなかった⁷。至適抗菌薬の存在しない上気道感染症や胃腸炎と異なり、適切なスペクトラムとバイオアベイラビリティを有する代替狭域抗菌薬がある場合には広域抗菌薬の処方をやめやすいだろう。

本研究の限界として、対照群のある分割時系列分析ができなかったこと、症状などの臨床情報や画像所見を入手できなかったこと、結核性乳腺炎などの特殊な乳腺炎を区別できなかったこと、が挙げられる。

以上より、本研究では全国規模のデータベースを用いて乳腺炎に対する本邦の抗菌薬の処方実態を明らかにし、AMR対策アクションプランが切開排膿を増加させることなく抗菌薬の選択を変化させたことを示した。未だに特に診療所では広域抗菌薬の処方が多いことから、引き続き抗菌薬の適正使用推進に関する政策介入が必要であると考えられた。

参考文献

1. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online February 28, 2013.
2. The Government of Japan. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR). Published online April 2016. Accessed May 12, 2022. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>
3. Konishi T, Fujiogi M, Sato M, et al. Impact of the national action plan for antimicrobial resistance on antibiotic use for mastitis using a Japanese nationwide database. *Breast Care*. Published online January 27, 2023.
4. Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, et al. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2015;350(jun09 5):h2750-h2750.
5. Foxman B. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol*. 2002;155(2):103-114.
6. Sato M, Yamana H, Ono S, et al. Trends in prophylactic antibiotic use for tooth extraction from 2015 to 2018 in Japan: An analysis using a health insurance claims database. *J Infect Chemother*. 2022;28(4):504-509.
7. Sato D, Goto T, Uda K, et al. Impact of national guidelines for antimicrobial stewardship to reduce antibiotic use in upper respiratory tract infection and gastroenteritis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(3):280-286.

Abstract

Introduction: Mastitis is the inflammation of the mammary gland that mainly occurs during the lactation period and requires antibiotic treatment with little evidence for its efficacy. We described treatment patterns in Japan and investigated the effect of National Action Plan for antimicrobial resistance aiming for appropriate antimicrobial stewardship on broad-spectrum antibiotics administration for mastitis. **Methods:** Using a large nationwide database, we identified 34,340 female patients who received antibiotics for mastitis between April 2012 and March 2020. First, we described antibiotic administration (broad-spectrum and first-choice narrow-spectrum antibiotics) and surgical drainage within 30 days after the administration. Second, an interrupted time-series analysis was performed to compare the trend of treatments before and after the publication date of the National Action Plan (April 2016). **Results:** Broad-spectrum antibiotics were administered in 70% of the cases before and 67% of the cases after the National Action Plan publication date. The trend of broad-spectrum antibiotics administration significantly changed at the publication (-2.6% [95% confidence interval, -3.9% to -1.3%], $P<0.001$) and the administration decreased after the publication (1.9% annual decrease, $P_{\text{trend}}<0.001$). The trend of first-choice antibiotics administration also changed at the publication (1.3% [0.1% to 2.4%], $P=0.028$) and the administration increased after the publication (1.3% annual increase, $P_{\text{trend}}<0.001$). The occurrence of surgical drainage was stable during the study period. **Conclusion:** This study summarized the Japanese trend of treatment for mastitis. The publication of the National Action Plan improved antimicrobial stewardship for mastitis without an increase in a surgical treatment course.