

抗菌薬のAntimicrobial Use Densityおよび Days of Therapyと耐性率の検討

富永 綾^{*,***}, 豊口禎子^{**}, 細谷 順^{***}, 白石 正^{**}, 今田恒夫^{*}

^{*}山形大学大学院医学系研究科公衆衛生・衛生学講座

^{**}山形大学大学院医学系研究科創薬科学講座

^{***}山形大学医学部附属病院薬剤部

(平成30年11月6日受理)

抄 録

【背景】医療施設における抗菌薬の適正使用促進は、感染制御チームの主要業務の一つである。抗菌薬の使用量サーベイランスは問題となる抗菌薬使用状況を把握するとともに、適正使用の評価のための指標となる。

【方法】2010年度から2016年度までに使用した抗菌薬について算出した年度別の抗菌薬使用密度 (AUD) と *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)、*Escherichia coli* (*E. coli*)、*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) の抗菌薬耐性率との相関性について検討した。月別の解析は2012年度から2016年度にかけて、0ヶ月前から12ヶ月前のAUDと*A. baumannii*の抗菌薬耐性率との相関性を検討した。

【結果】注射用抗菌薬の全使用量は、2010年度より急増し年々増加している。AUDの年度別合計は2013年度より増加傾向を示し、DOTは年度別の合計に顕著な変化は認められなかった。2010年度の分離菌の耐性率は概ね低いものであった。2016年度には、*A. baumannii*では多くの抗菌薬に対し高い耐性率を示したが、*P. aeruginosa*、*E. coli*の感受性は保たれていた。年度別の相関性の検討ではセフトリアキソンやセフェピムのAUDと*E. coli*の耐性率に、ミノサイクリン (MINO) のAUDと*A. baumannii*の耐性率に有意な相関性が認められた。月別の検討ではセフトジジム (CAZ) のAUDと9から12ヶ月後のCAZに対する*A. baumannii*の耐性率に、また、MINOのAUDと0、1、3ヶ月後のMINOに対する*A. baumannii*の耐性率に相関性が認められた。

【結論】当院での第3世代、第4世代セフェム系抗菌薬やテトラサイクリン系抗菌薬のAUDは全国の国立大学病院での平均値より高い傾向にあり、今回*E. coli*や*A. baumannii*の耐性率と相関性が認められた一因であることが示唆された。また、年度毎の検討では相関性の認められなかったCAZの相関性が月別の検討では認められたことより、サーベイランスには月単位で、期間をずらした検討も有用であることが新たに示唆された。抗菌薬使用量と臨床分離菌の耐性化についてより詳細な検討を行うため、今後継続的なより大規模なサーベイランスが重要である。

キーワード：抗菌薬、抗菌薬使用密度、耐性率、相関

緒 言

医療施設における抗菌薬の適正使用促進は、感染制御チームの主要業務の一つであり、抗菌薬の適正使用により治療効果の増強、副作用の軽減、治療期間の短縮、薬剤耐性菌の減少、医療費の抑制等が期待され

る¹⁾。薬剤耐性菌の発生は、微生物伝播の観点から自施設内の問題に留まらないため各医療施設での情報共有、相互支援体制の構築が望まれている。抗菌薬使用状況の把握は適正使用の評価のための指標の一つとなり、いずれの施設でも重要な業務となっている^{1)~4)}。国内のサーベイランスでは、厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections

Surveillance : JANIS) が知られている⁵⁾。JANIS における各施設での抗菌薬の使用状況の評価方法として世界保健機関 (WHO) が推奨する Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) システムを用いた Antimicrobial Use Density (抗菌薬使用密度 : AUD) 及びアメリカ疾病予防管理センターが推奨する Days of Therapy (抗菌薬使用期間 : DOT) が使用されている。その他の地域毎や全国的なサーベイランスでも AUD や DOT が指標として使用されている。

抗菌薬の不適切な使用を背景として薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり国際社会でも大きな課題となっている⁶⁾。日本では2016年に薬剤耐性対策を推進するにあたって今後5年で実施すべき事項や目標をまとめた「薬剤耐性アクションプラン」が決定された^{7, 8)}。

過去には地域毎、国単位でのサーベイランスの報告や抗菌薬使用量と抗菌薬耐性率との相関性を年単位で検討した報告は多数存在するが、その結果は多様である。今回、山形大学医学部附属病院 (当院) における注射用抗菌薬の使用量、AUD 及び DOT を算出しその傾向を検討し、さらに AUD と主な臨床分離菌の抗菌薬耐性率との相関性を解析した。これにより抗菌薬使用状況が各臨床分離菌の耐性化に影響を及ぼす因子を明らかとし、サーベイランスの新しい要点となる可能性のある指標について検討した。

対象と方法

1. 抗菌薬使用量の推移

1.1 抗菌薬使用量 (g/年) の算出

2003年度から2016年度にかけて当院で使用された注射用抗菌薬使用量 (g/年) を算出し、さらに抗菌薬の系統別使用量の推移を検証した。

1.2 抗菌薬の AUD、DOT の算出

ATC/DDD システムによる注射用抗菌薬 AUD の年次推移を2003年度から2016年度にかけて、DOT の年次推移を2010年度から2016年度にかけて算出した。各施設間、各抗菌薬間の比較を可能にするため、また、患者数の増減による影響を減らすためそれぞれの指標は1000bed-daysあたりとした。AUD を算出する際に用いる Defined Daily Dose (DDD) は WHO で規定されている成人量 (成人体重70kgの標準1日投与量) を用いた⁸⁾。AUD に関しては当院全体の値と、集中治療室 (ICU) と高度治療室 (HCU) の値について算出した。

AUD=

$(\text{抗菌薬使用量(g)}/\text{DDD(g)} \times \text{入院患者延べ日数}) \times 1000$

DOT= $(\text{抗菌薬使用日数}/\text{入院患者延べ日数}) \times 1000$

2. 臨床分離菌抗菌薬耐性率の算出

2010年度から2016年度にかけて採取された検体の臨床分離菌の抗菌薬耐性率を算出した。耐性率は採取された分離株数のうち耐性株数の割合とした。対象の抗菌薬は第3世代セフェム系抗菌薬としてセフトキシム (CTX)、セフトジジム (CAZ)、セフトリアキソン (CTRX)、セフォペラゾン/スルバクタム (CPZ/SBT)、第4世代セフェム系抗菌薬としてセフェピム (CFPM)、セフピロム (CPR)、セフォゾプラン (CZOP)、カルバペネム系抗菌薬としてメロペネム (MEPM)、イミペネム/シラスタチン (IPM/CS)、ドリベネム (DRPM)、キノロン系抗菌薬としてシプロフロキサシン (CPFX)、レボフロキサシン (LVFX)、パズフロキサシン (PZFX)、テトラサイクリン系抗菌薬としてミノサイクリン (MINO) について算出した。対象菌は *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)、*Escherichia coli* (*E. coli*)、*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) とした。

P. aeruginosa、*E. coli* については当院における抗菌薬耐性率を、*A. baumannii* については当院全体における抗菌薬耐性率と ICU、HCU における抗菌薬耐性率を算出した。尚、同一患者分離株の重複は除外した。

3. AUD と各臨床分離菌耐性率の相関性の検討

2010年度から2016年度にかけて算出した年度別の各抗菌薬の AUD と各臨床分離菌の耐性率との相関性について検討した。

P. aeruginosa、*E. coli* については当院における AUD と抗菌薬の耐性率との相関性を検討した。*A. baumannii* については当院における AUD と抗菌薬の耐性率との相関性と ICU、HCU における AUD と抗菌薬耐性率との相関性を検討した。また、2012年度から2016年度にかけての0から12ヶ月前の各月の AUD と *A. baumannii* の月平均抗菌薬の耐性率との相関性を検討した。

4. 統計解析

抗菌薬使用量の指標と抗菌薬耐性率の相関は Pearson の相関係数を用いて解析した。統計学的に $R > 0.4$ を相関性あり、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

5. 倫理的配慮

本研究を実施するに当たり、山形大学医学部倫理審査委員会の承認 (承認番号 : 447、平成29年12月26日) を取得した。

抗菌薬使用量と耐性率の相関性の検討

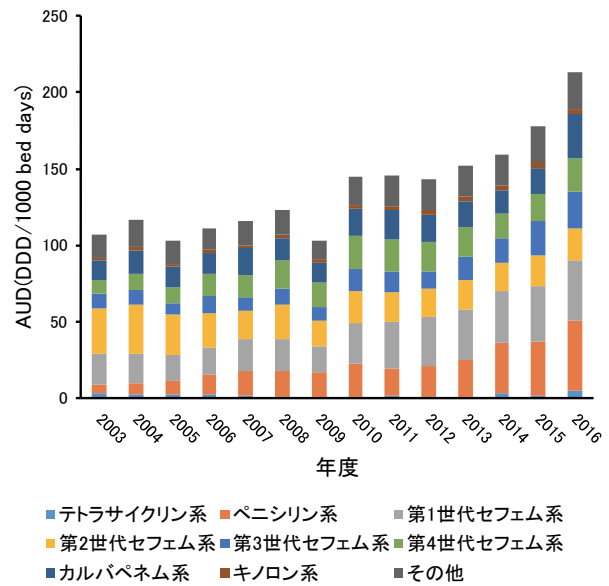
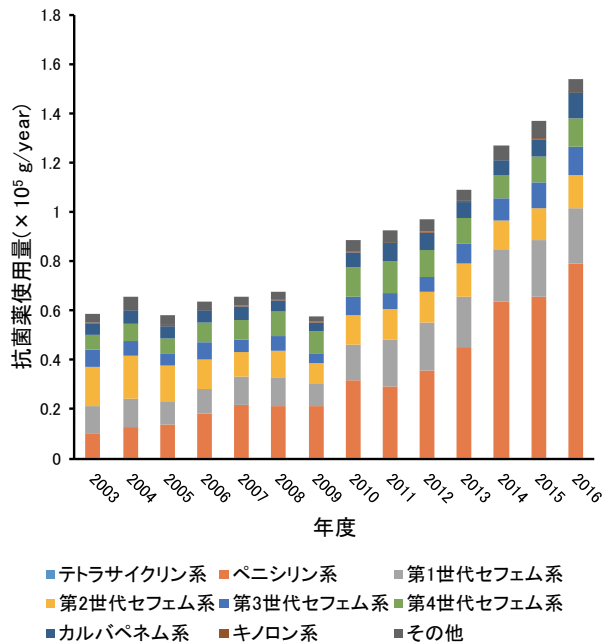


図1. 抗菌薬使用量の推移

図2. 抗菌薬AUDの推移

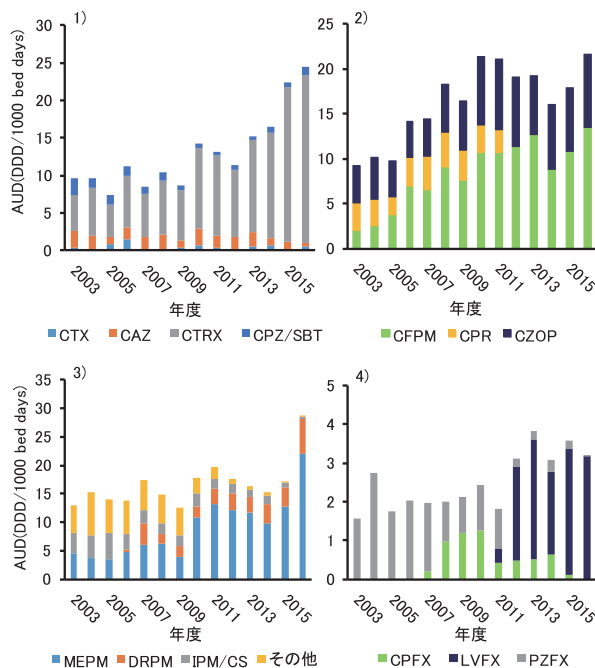


図3. 系統別抗菌薬AUDの推移
1) 第3世代セフェム系抗菌薬のAUD
2) 第4世代セフェム系抗菌薬のAUD
3) カルバペネム系抗菌薬のAUD
4) キノロン系抗菌薬のAUD

結 果

1. 抗菌薬使用量の推移

1.1 抗菌薬使用量 (g/年) の算出

注射用抗菌薬の全使用量は、2003年度から2009年度まで一時的な増減はあったものの、顕著な変化は認められなかった。しかし、2010年度より急増し、年々増加していた (図1)。

1.2 抗菌薬のAUD、DOTの算出

注射用抗菌薬の全AUDは2013年度より増加傾向を示した (図2)。系統別のAUDではペニシリン系抗菌薬の増加が著しく、カルバペネム系抗菌薬も増加していた。2016年度のAUDはペニシリン系抗菌薬ではアンピシリン/スルバクタムで54.4%、ピペラシリン/タゾバクタムで19.2%を占めていた。第1世代セフェム系抗菌薬ではセファゾリン (CEZ) が100%、第2世代セフェム系抗菌薬ではセフメタゾールが54.4%、フロモキシセフが33.4%を占めており、2010年以降その傾向に顕著な変化は見られなかった。第3世代セフェム系抗菌薬ではCTRXのAUDが2016年度には22.33 (DDD/1,000 bed days) と、2010年度の2倍以上に増加している (図3)。第4世代セフェム系抗菌薬のAUDは、増減はあるものの全体には増加する傾向にありCFPMとCZOPの2016年度のAUDがそれぞれ13.53 (DDD/1,000 bed days)、8.05 (DDD/1,000 bed days) であった。カルバペネム系抗菌薬のAUDは2016年度に増加しており、IPM/CSが減少し、MEPM

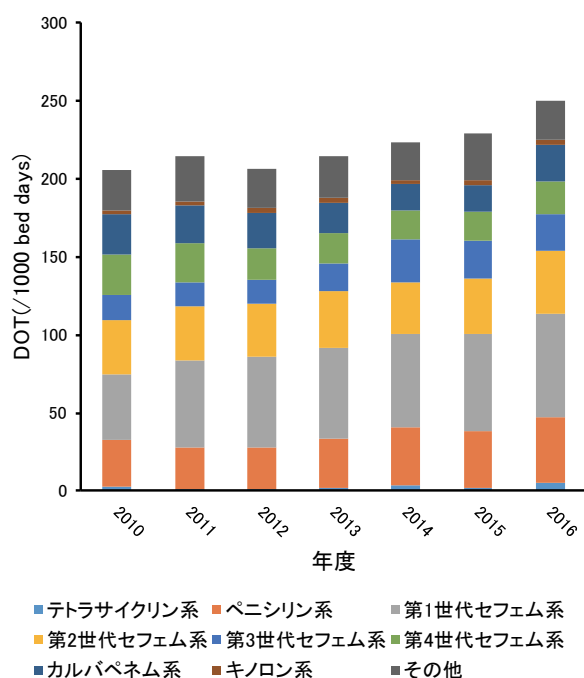


図4. 抗菌薬DOTの推移

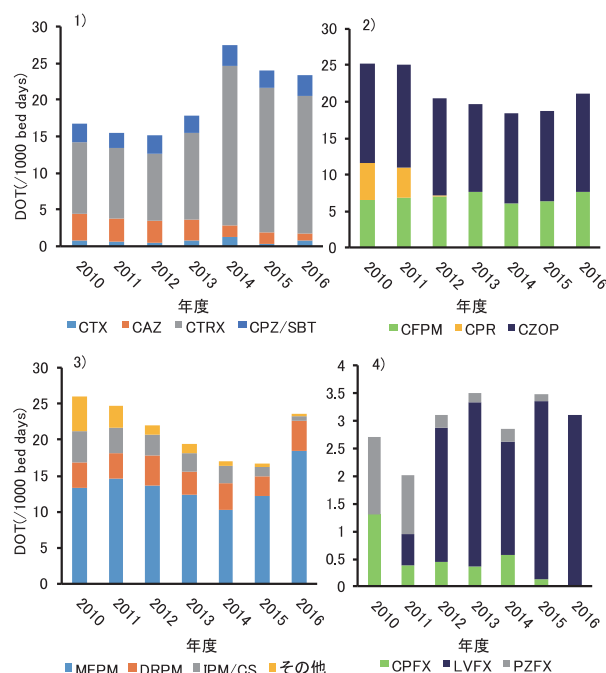


図5. 系統別抗菌薬DOTの推移

- 1) 第3世代セフェム系抗菌薬のDOT
- 2) 第4世代セフェム系抗菌薬のDOT
- 3) カルバペネム系抗菌薬のDOT
- 4) キノロン系抗菌薬のDOT

とDRPMが増加していた。特に、2016年度はMEPMのAUDが22.00(DDD/1,000 bed days)と、DRPMの3.6倍を示していた。キノロン系抗菌薬のAUDは増加傾向にあり、2006年度まで大半を占めていたPZFXは大幅に減少し、CPFXも近年減少していた。一方、LVFXは増加し2016年度にはほぼ100%を占めていた。

注射用抗菌薬の全DOTは年度別の合計に顕著な変化は認められなかった(図4)。系統別のDOTではペニシリン系抗菌薬、第1世代セフェム系抗菌薬で緩やかに増加していた。第3世代セフェム系抗菌薬のDOTはCTRXが2016年度に18.90(/1,000 bed days)と高値を維持し(図5)、CAZは2014年度より急激に減少しCPZ/SBTは変化が認められなかった。第4世代セフェム系抗菌薬のDOTはCFPM、CZOPともに2015年度まではほとんど変化していなかったが、2016年度に増加していた。カルバペネム系抗菌薬のDOTは2015年度まで年々減少していたが、2016年度に急激に増加の傾向にあり、2015年度まで大幅な変化が見られなかったMEPMが、2016年度には増加に転じていた。キノロン系抗菌薬のDOTはCPFXとPZFXが減少していたが、LVFXは2012年以降キノロン系抗菌薬の中で最も高いDOTを維持していた。

ICU、HCUでの抗菌薬のAUDは、2016年度で第3世代セフェム系抗菌薬のAUDが87.1(DDD/1,000 bed days)、第4世代セフェム系抗菌薬のAUDが19.1(DDD/1,000 bed days)、カルバペネム系抗菌薬のAUDが99.2(DDD/1,000 bed days)、キノロン系抗菌薬のAUDが22.3(DDD/1,000 bed days)、テトラサイクリン系抗菌薬のAUDが45.5(DDD/1,000 bed days)であった。第4世代セフェム系抗菌薬のAUD以外は当院全体のAUDより高い傾向にあった。

2. 臨床分離菌抗菌薬耐性率の算出

*P. aeruginosa*の2010年度の抗菌薬耐性率はCAZ、MEPM、IPM/CS、CFPM、CZOPに対しそれぞれ10%以下であった(図6)。2016年度ではCAZ 4.9%、MEPM 5.7%、IPM/CS 10.7%、CFPM 4.9%、CZOP 3.5%と、顕著な経年的変化は認められなかった。これらはJANISの2016年平均値(IPM: 17.9%、MEPM: 12.3%)⁵⁾を下回った。また、AMR対策アクションプランの2020年目標値(緑膿菌のカルバペネム系抗菌薬耐性率10%以下)⁷⁾をほぼ下回っていることが明らかとなった。多剤耐性緑膿菌(MDRP)の検出率は0-1%/年で、1件/年未満であった。

*E. coli*の2010年度におけるCTX、CAZ、CPZ/SBT、

抗菌薬使用量と耐性率の相関性の検討

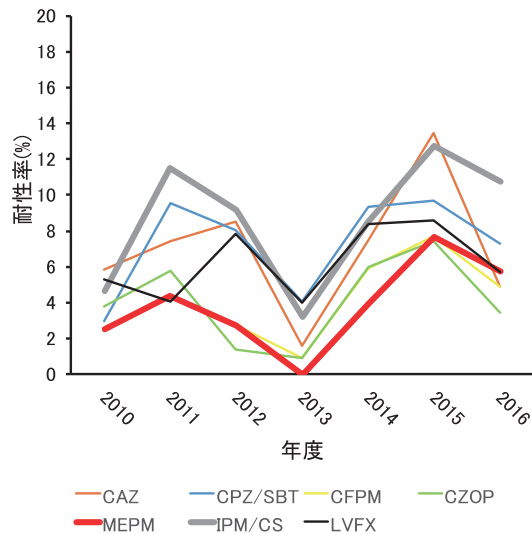


図6. *Paeruginosa*の各抗菌薬に対する耐性率の推移（院内）

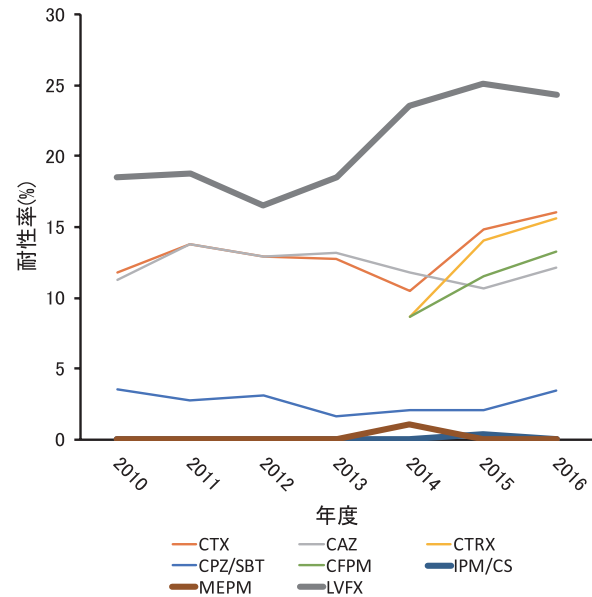


図7. *E.coli*の各抗菌薬に対する耐性率の推移（院内）

IPM/CSに対する耐性率は0-11%、LVFXに対する耐性率は18.5%であった（図7）。2016年度にはCTX 16.0%、CAZ 12.2%、CPZ/SBT 3.4%、IPM/CS 0%、LVFX 24.3%と、顕著な経年的変化は認められなかった。これらはJANISの2016年平均値（LVFX：39.3%、CFPM：15.6%）⁵⁾を下回り、AMR対策アクションプランの2020年目標値（大腸菌のフルオロキノロン系抗菌薬耐性率20%以下、カルバペネム系抗菌薬耐性率0.1-0.2%）⁷⁾をほぼ下回った。*E. coli*の基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌の検出割合は2.8-13.4%/年であり、JANISの2016年平均値の18.6%⁵⁾より低いことが明らかとなった。

当院における*A. baumannii*の2010年度の耐性率はCAZ、CPR、IPM/CS、LVFXでは0-13%であったが、2016年前後にはCAZ 33.0%、CPR 40.8%、IPM/CS 58.3%、LVFX 42.7%と経年的上昇が認められた（図8）。これら各抗菌薬に対する耐性率は、JANISの2016年平均値（CAZ：7.6%、CFPM：7.4%、LVFX：8.2%）⁵⁾を上回った。多剤耐性アシネトバクター（MDRA）は検出されなかった。ICU、HCUにおける*A. baumannii*の2010年度の耐性率もピペラシリン（PIPC）、CPR、IPM/CS、LVFXでは0-16%であったが、2016年前後にはPIPC 60.0%、CPR 60.5%、IPM/CS 69.0%、LVFX 57.5%と上昇が認められた（図9）。

3. AUDと各臨床分離菌抗菌薬耐性率の相関性の検討

年度別の抗菌薬のAUDと*P. aeruginosa*の抗菌薬に対する耐性率に相関性は認められなかった（表1）。CTRX、CFPMのAUDと*E. coli*の耐性率に相関性が認められた（表2、図10）。当院のMINOのAUDと*A. baumannii*のMINOに対する耐性率が相関性を示した。ICU、HCUでのCPZ/SBTやMINOのAUDと*A. baumannii*の耐性率にも相関性が認められた（表3）。

月別の検討ではCAZのAUDと9から12ヶ月後のCAZに対する*A. baumannii*の耐性率に、また、MINOのAUDと0、1、3ヶ月後のMINOに対する*A. baumannii*の耐性率に相関性が認められた（表4、図11、12）。

考 察

今回指標として用いたAUDは使用量を標準投与量や入院患者日数で割っているため、薬剤毎や施設毎の比較が可能となる。また、DOTにおいては投与日数の把握が可能であるため、今回は一般的な抗菌薬使用量の指標として広く用いられているAUDやDOTを用いて検討を行った。

全国的に*P. aeruginosa*、*A. baumannii*の耐性化が問題視されている。さらに近年ESBL産生菌が問題視されている*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*E. cloacae*、*P. mirabilis*、*E. coli*のESBL産生株の検出率について算出したところ、*E. coli*のESBL産生菌の検出率がもっとも顕著であった（2016年値で13.3%）。こ

表1. 年度別のAUDと*Paeruginosa*耐性率の相関

| | AUD | | |
|----------|-------|------|---|
| | R | p | n |
| IPM/CS | -0.41 | 0.36 | 7 |
| MEPM | 0.41 | 0.36 | 7 |
| PIPC | -0.43 | 0.34 | 7 |
| PIPC/TAZ | 0.11 | 0.81 | 7 |
| CAZ | -0.33 | 0.47 | 7 |
| CPZ/SBT | 0.03 | 0.95 | 7 |
| CFPM | -0.37 | 0.41 | 7 |
| CZOP | 0.05 | 0.92 | 7 |
| CPFX | 0.07 | 0.89 | 7 |
| LVFX | 0.39 | 0.39 | 7 |
| カルバペネム系 | 0.34 | 0.45 | 7 |
| キノロン系 | 0.31 | 0.50 | 7 |

Pearsonの相関解析: R:相関係数, R > 0.4を相関あり
p < 0.05を有意差あり, n:測定数

表2. 年度別のAUDと*E.coli*耐性率の相関

| | AUD | | |
|-----------|-------|-------|---|
| | R | p | n |
| CTX | -0.56 | 0.19 | 7 |
| CAZ | 0.26 | 0.58 | 7 |
| CTRX | 0.99 | <0.05 | 4 |
| CPZ/SBT | 0.27 | 0.56 | 7 |
| CFPM | 0.98 | <0.05 | 4 |
| CPR | -0.22 | 0.64 | 5 |
| CZOP | 0.54 | 0.21 | 6 |
| 第3世代セフェム系 | 0.64 | 0.12 | 7 |
| 第4世代セフェム系 | 0.64 | 0.12 | 7 |

Pearsonの相関解析: R:相関係数, R > 0.4を相関あり
p < 0.05を有意差あり, n:測定数

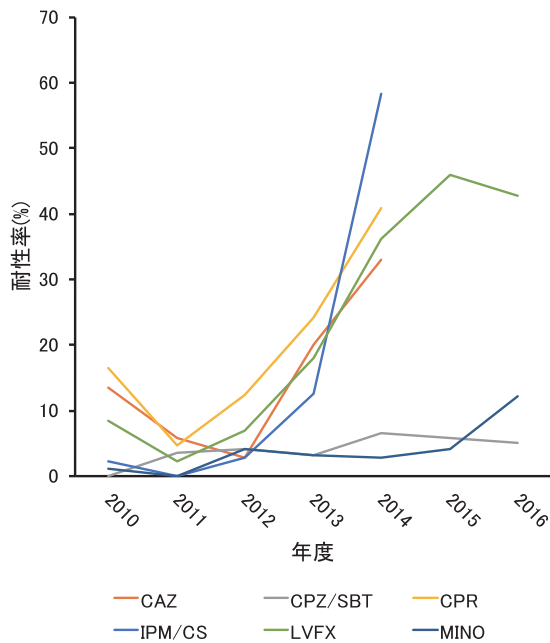


図8. *A.baumannii*の各抗菌薬に対する耐性率の推移 (当院)

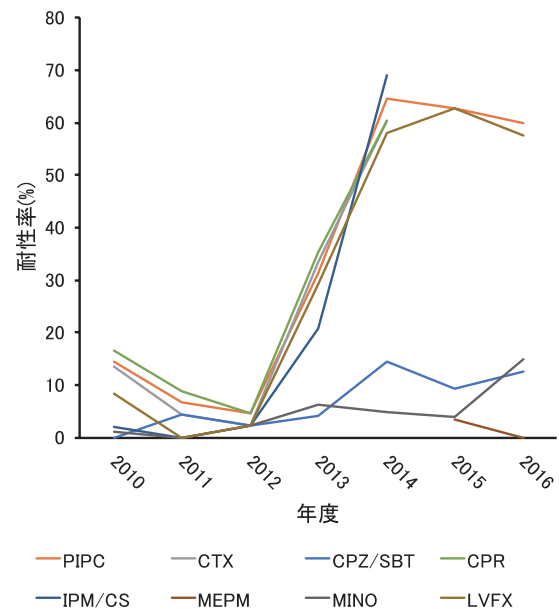


図9. *A.baumannii*の各抗菌薬に対する耐性率の推移 (ICU, HCU)

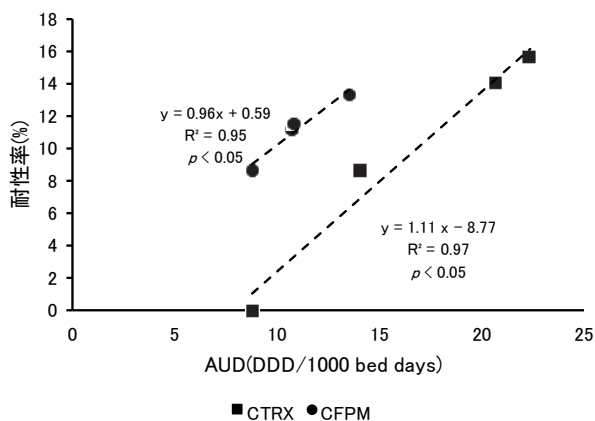


図10. 年度別のAUDと*E.Coli*の耐性率 (CTRX, CFPM)

抗菌薬使用量と耐性率の相関性の検討

表3. 当院とICU、HCU病棟における年度別のAUDと
*A.baumannii*耐性率の相関

| | AUD(当院) | | | AUD(ICU、HCU) | | |
|---------|---------|--------|---|--------------|--------|---|
| | R | p | n | R | p | n |
| IPM/CS | -0.47 | 0.42 | 5 | -0.52 | 0.37 | 5 |
| PIPC | -0.24 | 0.61 | 7 | 0.23 | 0.63 | 7 |
| CTX | 0.75 | 0.15 | 5 | 0.72 | 0.17 | 5 |
| CAZ | 0.15 | 0.75 | 7 | -0.12 | 0.79 | 7 |
| CPZ/SBT | 0.41 | 0.36 | 7 | 0.79 | < 0.05 | 7 |
| CPR | -0.56 | 0.33 | 5 | -0.40 | 0.51 | 5 |
| AMK | -0.74 | 0.06 | 7 | 0.22 | 0.64 | 7 |
| MINO | 0.80 | < 0.05 | 7 | 0.82 | < 0.05 | 7 |
| LVFX | 0.70 | 0.08 | 7 | 0.28 | 0.55 | 7 |

Pearsonの相関解析: R相関係数、R > 0.4を相関あり
p < 0.05を有意差あり、n:測定数

表4. 月別のAUDと*A.baumannii*耐性率の相関

| 差(月) | CAZ | | | MINO | | |
|------|-------|--------|----|-------|--------|----|
| | R | p | n | R | p | n |
| 0 | -0.05 | 0.70 | 60 | 0.43 | < 0.05 | 60 |
| 1 | 0.06 | 0.64 | 59 | 0.47 | < 0.05 | 59 |
| 2 | 0.13 | 0.35 | 58 | 0.34 | < 0.05 | 58 |
| 3 | 0.12 | 0.37 | 57 | 0.40 | < 0.05 | 57 |
| 4 | 0.24 | 0.07 | 56 | 0.37 | < 0.05 | 56 |
| 5 | 0.28 | < 0.05 | 55 | 0.13 | 0.36 | 55 |
| 6 | 0.37 | 0.05 | 54 | 0.16 | 0.26 | 54 |
| 7 | 0.34 | < 0.05 | 53 | 0.03 | 0.82 | 53 |
| 8 | 0.35 | < 0.05 | 52 | -0.06 | 0.65 | 52 |
| 9 | 0.47 | < 0.05 | 51 | 0.17 | 0.24 | 51 |
| 10 | 0.44 | < 0.05 | 50 | 0.19 | 0.18 | 50 |
| 11 | 0.44 | < 0.05 | 49 | 0.11 | 0.45 | 49 |
| 12 | 0.42 | < 0.05 | 48 | -0.03 | 0.82 | 48 |

Pearsonの相関解析: R相関係数、R > 0.4を相関あり
p < 0.05を有意差あり、n:測定数

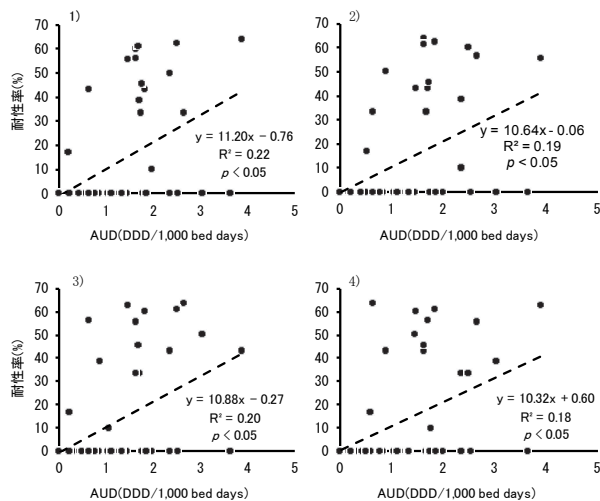


図11. 月別のAUDと*A. baumannii*の耐性率 (CAZ)

- 1) 9ヶ月前のAUDと*A.baumannii*の耐性率の相関
- 2) 10ヶ月前のAUDと*A.baumannii*の耐性率の相関
- 3) 11ヶ月前のAUDと*A.baumannii*の耐性率の相関
- 4) 12ヶ月前のAUDと*A.baumannii*の耐性率の相関

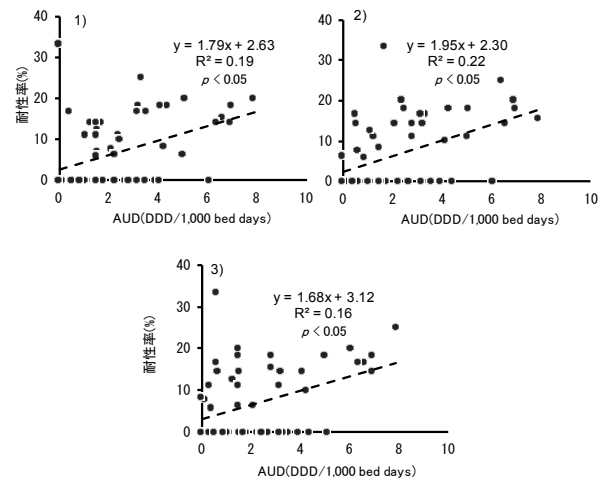


図12. 月別のAUDと*A.baumannii*の耐性率 (MINO)

- 1) AUDと*A. baumannii*の耐性率の相関 (期間の差なし)
- 2) 1ヶ月前のAUDと*A. baumannii*の耐性率の相関
- 3) 3ヶ月前のAUDと*A. baumannii*の耐性率の相関

表5. 略語表

| | 欧文 | 和文 |
|-------|--|--------------------------|
| AUD | Antimicrobial Use Density | 抗菌薬使用密度 |
| DDD | Defined Daily Dose | 1日投与量 |
| DOT | Days of Therapy | 抗菌薬使用期間 |
| ESBL | Extended-spectrum β -lactamase | 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ |
| JANIS | Japan Nosocomial Infections Surveillance | 厚生労働省院内感染対策サーベイランス |
| MDRA | Multi-drug Resistant <i>Acinetobacter</i> | 多剤耐性アシネトバクター |
| MDRP | Multi-drug Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 多剤耐性緑膿菌 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

表 6. 抗菌薬略語表

| | 一般名 | 区分 |
|---------|----------------|-----------|
| CAZ | セフトジジム | 第3世代セフェム系 |
| CEZ | セファゾリン | 第1世代セフェム系 |
| CFPM | セフェピム | 第4世代セフェム系 |
| CPFX | シプロフロキサシン | キノロン系 |
| CPR | セフピロム | 第4世代セフェム系 |
| CPZ/SBT | セフォペラゾン/スルバクタム | 第3世代セフェム系 |
| CTRX | セフトリアキソン | 第3世代セフェム系 |
| CTX | セフトキシム | 第3世代セフェム系 |
| CZOP | セフォゾラン | 第4世代セフェム系 |
| DRPM | ドリベネム | カルバペネム系 |
| IPM/CS | イミベネム/シラスタチン | カルバペネム系 |
| LVFX | レボフロキサシン | キノロン系 |
| MEPM | メロベネム | カルバペネム系 |
| MINO | ミノサイクリン | テトラサイクリン系 |
| PIPC | ピペラシリン | ペニシリン系 |
| PZFX | パズフロキサシン | キノロン系 |

れより対象の臨床分離菌として今回は*P. aeruginosa*、*A. baumannii*、*E. coli*を選択した。

当院での抗菌薬使用量算出では、使用量、AUDともに2010年度までは顕著な変化は認められず、2010年度の*P. aeruginosa*、*E. coli*、*A. baumannii*の耐性率は概ね低いものであった。感染対策チームの介入による抗菌薬使用量の低下と分離菌の耐性率の低下との相関性を示す報告は散見されており^{9), 10)}、当院での2009年度までの使用量も概ね妥当なものであったと示唆される。2010年度以降に抗菌薬使用量が増加した一因として、2008年以降当院で病床数が増加過程にあった（2009年度：577床、2016年度：637床）ことが考えられる。

次に、代表的な抗菌薬のAUDと臨床分離菌の抗菌薬耐性率について検討した。*P. aeruginosa*の抗菌薬耐性率はJANISの2016年平均値⁵⁾、AMR対策アクションプランの2020年目標値⁷⁾を下回り、MDRPの発現頻度も少ないことが明らかとなった。今回の検討では*P. aeruginosa*の耐性率とカルバペネム系抗菌薬のAUDには相関性を示さなかった。抗菌薬のAUDと*P. aeruginosa*の抗菌薬耐性率の相関性に関する報告は散見されるが、相関性の有無は報告により相違している。中村らはカルバペネム系抗菌薬のAUDと*P. aeruginosa*の耐性率は有意な相関は認められないが指標となりうること¹¹⁾、VojtováらはMEPM、IPMのAUDと*P. aeruginosa*のそれぞれに対する耐性が有意に相関していること¹²⁾を報告している。これらの報告や当院での結果に差が出たことは病院の規模、病院特性、施設環境、AUDの違いが原因であると示唆され

る。*P. aeruginosa*のカルバペネム系抗菌薬に対する耐性獲得機序は、OprD遺伝子の変異によるOprDポリーリン発現量の減少や、Amp-C β ラクタマーゼの過剰産生や変異、メタロ β ラクタマーゼ、OXA β ラクタマーゼの産生等があり、抗菌薬の適正使用とともに接触感染予防策の徹底が重要であると報告されている¹³⁾。当院ではカルバペネム系抗菌薬がAMR対策アクションプランの目標値を下回っていることにより、カルバペネム系抗菌薬は適正に使用されていることが示唆された。また、当院と同規模である大学医学部附属病院（614床）においてMEPMのAUDが12.6（DDD/1,000 bed days）であったとの報告がある¹⁴⁾。当院での平均がMEPMで8.9（DDD/1,000 bed days）、当院でのカルバペネム系抗菌薬のAUDが同規模、同施設環境の他施設よりも低いことが示唆された。

さらに、相関性の検討は行われていないが、田沼らはカルバペネム系抗菌薬のAUDと*P. aeruginosa*のカルバペネム系抗菌薬に対する耐性率を病院全体と血液内科病棟に分けて算出し、AUDの高い血液内科病棟において耐性率が高いことを¹⁵⁾、丹羽らはAntimicrobial stewardship（AMS）チームの介入によりカルバペネム系抗菌薬のAUD、*P. aeruginosa*のカルバペネム系抗菌薬に対する耐性率が低下したことを報告している¹⁶⁾。これらより、今回の検討で当院でのAUDと*P. aeruginosa*の耐性率に相関性は確認されなかったのは当院におけるカルバペネム系抗菌薬のAUDが低いことが一因であったが、今後のサーベイランスにおいてカルバペネム系抗菌薬のAUDは有用な指標となりうることを示唆された。

*E. coli*のキノロン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬に対する耐性率はJANISの2016年平均値⁵⁾、AMR対策アクションプランの2020年目標値⁷⁾をほぼ下回った。ESBL産生菌もJANISの2016年平均値⁵⁾より低いことが明らかとなった。またCTRX、CFPMのAUDと*E. coli*のCTRX、CFPMに対する耐性率とに有意な相関を示した。他施設では、セフェム系抗菌薬のAUDと*E. coli*の抗菌薬耐性率に有意な相関が得られた報告は認められず^{17), 18)}、当院の検討でCTRX、CFPMのAUDと*E. coli*のCTRX、CFPMに対する耐性率とに有意な相関性が認められたことは当院での特徴であることが示唆された。当院と同規模（606床）の施設において第3世代セフェム系抗菌薬のAUDが15.4（DDD/1,000 bed days）、第4世代セフェム系抗菌薬のAUDが17.8（DDD/1,000 bed days）との報告がある¹⁶⁾。当院でセフェム系抗菌薬のAUDと*E. coli*の抗菌薬耐性率に有意な相関が得られたのはセフェム系抗

菌薬のAUDが高いことが一因であったと示唆される。ESBL産生菌の増加による大腸菌のセフェム系抗菌薬に対する薬剤感受性の低下や、セフェム系抗菌薬であるCAZのAUDと*E. coli* ESBL産生株分離率との相関性を示す報告もあり、当院の結果からも今後の継続的なサーベイランスが必要であることが示唆された¹⁹⁾。

当院では*A. baumannii*の多くはICU、HCU患者より検出されるため、*A. baumannii*に関しては当院全体での抗菌薬AUDと抗菌薬耐性率、ICU、HCUでの抗菌薬AUDと抗菌薬耐性率の相関性について検討した。*A. baumannii*ではMDRAは検出されていないが、多くの抗菌薬でJANISの2016年平均値⁵⁾より高い耐性率を示した。今回、年度別の相関性の検討で当院全体と、ICU、HCUでの結果ともにMINOのAUDと*A. baumannii*のMINOに対する耐性率において有意な相関性が得られた。また、月別の検討によりCAZのAUDと9から12ヶ月後のCAZに対する*A. baumannii*の耐性率に、また、MINOのAUDと0、1、3ヶ月後のMINOに対する*A. baumannii*の耐性率に有意な相関性が認められた。*A. baumannii*の耐性化獲得の機序は①ボーリンの変異、変化による外膜の透過性の変化、薬剤排出ポンプによる菌体内の抗菌薬の減少、②βラクタマーゼによる抗菌薬の不活化、③DNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの変化による抗菌薬の作用部位への親和性の変化等が挙げられる^{20) - 22)}。また、*A. baumannii*の染色体上にコードされているAmpCセファロスポリナーゼによりβラクタマーゼの産生が強力になりセフェム系抗菌薬に対しても耐性を示すようになるため、CAZ、CPZ/SBTに対する耐性獲得機序はβラクタマーゼによる抗菌薬の不活化が寄与していると考えられる。また、テトラサイクリン排出トランスポーター遺伝子tet-Bの存在が報告されており²⁰⁾、MINOの耐性獲得は、排出トランスポーターであるEffluxポンプの存在による細胞内抗菌薬の減少によるものと考えられる。CAZとMINOの耐性獲得の時期が相違したのは、以上のような耐性獲得機序の違いが一因であった事が示唆される。また、年度毎の検討では相関性の認められなかったCAZの相関性が月別の検討では認められた。これらより、サーベイランスには月単位など期間を短くすること、さらに時期をずらした検討も有用であることが新たに示唆された。AUDと*A. baumannii*の耐性率との有意な相関性に関する報告は認められない。当院全体やICU、HCUでの第3セフェム系抗菌薬やテトラサイクリン系抗菌薬のAUDは他施設のAUDより高いことから、CAZ、CPZ/SBT、MINOのAUDと耐性率に有意な相

関性が認められたのはAUDの差によるものと示唆される。これらより当院での*A. baumannii*のサーベイランスでは特にテトラサイクリン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬の使用量に重点をおくことが必要であることが示唆された。また、キノロン系抗菌薬に対する耐性獲得の機序は、キノロン系薬抗菌薬の一次作用点であるDNAジャイレース、トポイソメラーゼのアミノ酸残基の置換を引き起こす遺伝子変異がもっとも重要な因子で、抗菌薬の適正使用が耐性化対策で重要であると報告されている²⁰⁾。ICU、HCUでのキノロン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬のAUDが高いこともあり、*A. baumannii*の多剤耐性化を予防するためは、これらの監視も重要である。

今回当院におけるAUDと抗菌薬耐性率の相関性を明らかにすることができ、サーベイランスは分離菌の検出状況を確認し、より重点を置いた対象で行うことも有用であること、さらに、抗菌薬のサーベイランスは月別など細かい期間で、さらに時期をずらした検討が有効であることが示唆された。

今回指標として用いたAUDは臨床においては小児、高齢者、腎機能低下患者等が混在し、投与量も異なるため正確な指標とは言い難い一面もある。また、感染症患者の占める割合など患者背景による影響も受けやすい。今回は一般的な抗菌薬使用量の指標として広く用いられているAUDやDOTを用いて検討を行ったが、患者個人毎のPK/PD理論を用いた解析も重要である。また、相関性の検討では測定数が少数であったため相関関係を確認できたものが少なかったと示唆される。また、当院単独での検討のため大規模サーベイランスの結果と一致しないものがあったと考えられる。抗菌薬使用量と臨床分離菌の耐性化についてより詳細な検討を行うため、今後も継続的な、より大規模なサーベイランスが必要であることが示唆された。

謝 辞

本論文作成にあたり御協力いただいた、山形大学医学部附属病院検査部森兼啓太先生、感染制御部東海林佳兼先生、堀龍一朗先生に感謝致します。

引用文献

1. 田中亮裕, 稲見 有, 篠原由紀, 中平真由美, 小野雅文, 浅川隆重, 他: ATC/DDDシステムを利用した多施設抗菌薬使用量調査の有用性. 日本病院薬剤師会雑誌 2012; 48(8): 995-999

2. Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, et al.: Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009–2013). *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 7: 19–23
3. Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, et al.: Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection* 2013; 41: 415–423
4. Monnet DL: Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 91–101
5. 厚生労働省: 厚生労働省院内感染対策サーベイランス <<https://janis.mhlw.go.jp>>
6. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al.: Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 397–428
7. 厚生労働省: 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016–2020 <<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>>
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Index 2018 <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>
9. 池本雅章, 田中久美子, 佐々木磁北: 抗菌薬使用量の推移と薬剤感受性の検討. *日本病院薬剤師会雑誌* 2008; 44(8): 1241–1243
10. 中條俊博, 広瀬崇興, 熊本悦明, 塚本泰司, 上原信之, 丸田 浩, 他: 尿路分離菌におけるニューキノロン系抗菌薬に対する耐性菌出現状況 – その使用量と耐性出現率の年次推移について –. *感染症学雑誌* 1990; 64(11): 1416–1424
11. 中村安孝, 上野真希, 中家清隆, 岡田恵代, 藤田明子, 藤本寛樹, 他: Anatomical Therapeutic Chemical/Defined daily dose (ATC/DDD) と Day of therapy (DOT) の評価と緑膿菌耐性率への影響. *医療薬学* 2016; 42(5): 343–349
12. Vojtová V, Kolár M, Hricová K, Uvzl R, Neiser J, Blahut L, et al.: Antibiotic utilization and *Pseudomonas aeruginosa* resistance in intensive care units. *New Microbiol* 2011; 34: 291–298
13. Lister D, Wolter J, Hanson D: Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 582–610
14. 丹羽 隆, 外海友規, 鈴木景子, 渡邊珠代, 土屋麻由美, 太田浩敏, 他: Defined daily dose (DDD) と days of therapy (DOT) を用いた 抗菌薬使用量の評価. *環境感染誌* 2014; 29(5): 333–339
15. 田沼道也, 田中昌代, 折井孝男: 血液内科病棟薬剤師による抗菌薬適正使用への介入効果. *日本化学療法雑誌* 2016; 64(3): 524–529
16. 丹羽 隆, 篠田康孝, 鈴木昭夫, 大森智史, 太田浩敏, 深尾亜由美, 他: Infection Control Teamによる全入院患者を対象とした注射用抗菌薬適正使用推進実施体制の確立とアウトカム評価. *医療薬学* 2012; 38(5): 273–281
17. 山口伸二, 荒川隆之, 池本雅章, 伊藤孝史, 岡田麻衣子, 岡野太一, 他: 広島県下31施設における抗菌薬使用密度と耐性菌分離率に関する地域共同サーベイランス. *広島県病院薬剤師会誌* 2017; 52(1): 3–15
18. Elisabeth M, Frank S, Barbara S, Petra G: Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Critical Care* 2010; 14: 113–121
19. Miroslava HS, Karel U, Vladimíra V, Hana S, Peter I, Milan K: Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae. *BMC Research Notes*. 2014; 7: 454–463
20. Pierre EF, David V, Valerie B, Stephane A, Hiroyuki O, Laurent P, et al.: Comparative Genomics of Multidrug Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLOS genetics* 2006; 2: 62–72
21. Antunes LC, Visca P, Towner KJ: *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis* 2014; 71: 292–301
22. Anton YP, Harald S, David LP: *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 538–582

Evaluation of Antimicrobial Use Density and Days of Therapy of Antibacterial Drugs and Resistance Rates

Aya Tominaga^{*,***}, Teiko Toyoguchi^{**}, Jun Hosoya^{***},
Tadashi Shiraishi^{**}, Tsuneo Konta^{*}

^{*}Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medicine

^{**}Department of Pharmaceutical Science, Yamagata University Graduate School of Medicine

^{***}Division of Pharmacy, Yamagata University Hospital

ABSTRACT

Background: Promoting the proper use of antibacterial agents at each medical institution is one of the main tasks of infection control teams. Surveillance of antibacterial agent usage makes it possible to understand the status of use of antibacterial agents in question and provides guiding information for the evaluation of proper use.

Methods: We analyzed whether annual Antimicrobial Use Density (AUD) calculated for 2010–2016 correlated with antimicrobial resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* (*E. coli*), and *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*). A possible correlation was also analyzed using monthly data from 2012–2016 between antimicrobial resistance rates of *A. baumannii* and AUD 0–12 months before.

Results: The annual total usages of injectable antibacterial agents increased dramatically in 2010 and have been increasing ever since. The total AUD by year tended to increase since 2013. The resistance rates of bacterial isolates were generally low in 2010. In 2016, *A. baumannii* isolates showed high resistance rates to many antibacterial agents, while *P. aeruginosa* and *E. coli* isolates remained susceptible. With annual data, significant correlations were found between AUD of ceftriaxone and cefepime and resistance rates of *E. coli* and between AUD of minocycline (MINO) and resistance rates of *A. baumannii*. With monthly data, correlations were noted between AUD of ceftazidime (CAZ) and CAZ resistance rates of *A. baumannii* 9–12 months later and between AUD of MINO and MINO resistance rates of *A. baumannii* 0, 1, and 3 months later.

Conclusion: AUD of the 3rd- and 4th-generation cephem antibiotics and tetracycline antibiotics at our hospital tended to be greater than respective mean values for national university hospitals in Japan. This could be one reason for the AUD of these agents being found to correlate with resistance rates of *E. coli* and *A. baumannii* in the present study. In addition, we found that CAZ, which exhibited no correlation in analysis of annual data, exhibited a correlation in the analysis of monthly data. This suggests the usefulness of conducting monthly surveillance and analyzing AUD and resistance data with month-long intervals. Continued, larger-scale surveillance needs to be conducted going forward to investigate in further detail the usage of antibacterial agents and drug resistance of clinical bacterial isolates.

Key words: Antimicrobial agents, Antimicrobial Use Density, Resistance Rate, Correlation