

II. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

平成 30 年度分担研究報告書

医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

研究分担者

山本 善裕（富山大学大学院・医学薬学研究部・教授）

泉川 公一（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）

大曲 貴夫（国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長）

研究協力者

賀来 敬仁（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）

研究要旨

抗菌薬の使用は選択圧や耐性誘導により耐性菌の増加に関連している。しかし、これについて複数施設で、また全国規模で系統的に調査された研究はいまだ少ない。そこで本研究では、耐性菌の分布に抗菌薬使用がどのように影響しているかを解析するため、国内5施設における2012年度から2016年度までの過去5年間における注射用抗菌薬使用量をAUD(Antimicrobial Use density)およびDOT(Days of therapy)を指標として、年度毎に耐性菌検出状況と抗菌薬使用量に関連性があるかについて統計学的解析を行った。

A. 研究目的

抗菌薬の使用は選択圧や耐性誘導により耐性菌の増加に関連しているが、系統的に調査された研究はいまだ少ない。そこで本研究では、耐性菌の分布に抗菌薬使用がどのように影響しているかを解析し、その因果関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2017 年度に収集・解析した国内 5 施設(愛知医科大学附属病院(900 床)、国立国際医療研究センター病院(781 床)、長崎大学病院(861 床)、東北大学病院(1225 床)、富山大学附属病院(612 床))における 2012 年度から 2016 年度までの過去

5年間の注射用抗菌薬のAUD

(Antimicrobial Use density)およびDOT(Days of therapy)、耐性菌検出の状況を用いて解析した。2012年度～2016年度の年度毎に薬剤耐性菌と抗菌薬使用量(AUDとDOT)の相関があるかについて、IBM SPSS Statistics V25を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報等は収集せず、抗菌薬使用量のみ収集するため、倫理面への配慮は必要ない。

C. 研究結果

緑膿菌におけるMDRP(表1)、大腸菌におけるESBLの割合(表2)、*Klebsiella pneumoniae*におけるESBLの割合(表3)、*K. oxytoca*におけるESBLの割合(表4)、*Proteus mirabilis*におけるESBLの割合(表5)、大腸菌・クレブシエラ属・*P. mirabilis*におけるESBLの割合(表6)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出数(表7)、*Staphylococcus aureus*におけるMRSAの割合(表8)と相関する因子については、年度毎に正の相関をする因子が異なっており、全体として抗菌薬使用量と特定の耐性菌の割合に相関関係は認められなかった。

D. 考察

昨年度実施した検討では、600床以上の大学病院相当の国内5施設での検討における注射用抗菌薬使用量および耐性菌の検出状況に関する特徴が明らかになった。そのデータでは、抗菌薬使用量が多い施設で薬剤耐性菌の検出が多い傾向にあった。

本年度は統計学的解析を行い、抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合に相関関係があるか年度毎に解析した。*K. pneumoniae*では、2012年度、2014年度、2015年度にキノロン系抗菌薬のDOTとESBLの割合に有意な正の相関が認められた。しかしながら、ESBL全体では2015年度に同様の正の相関を認めたのみであり、全体としては特定の抗菌薬の使用量と耐性菌の割合には相関は認めなかった。抗菌薬使用によって、一定の確率で薬剤耐性菌が出現することは*in vitro*や*in vivo*の検討で明らかとなっているが、出現した薬剤耐性菌が拡散していくまでは一定のタイムラグがあることが予想される。そのため、5年間の各年度毎の抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合の検討では、その相関関係を明らかにできない可能性がある。今後は、5年単位など長期間での抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合について統計学的検討を行うなど、他

の方法での検証が必要と考えられた。

当該研究においては、なし。

E. 結論

本研究では、抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合に明らかな相関関係はなかった。抗菌薬使用量が増えた場合に薬剤耐性菌が増加するまではタイムラグがある可能性もあるため、継続的に今回のような検討を行い長期間での影響があるか明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 川村 隆之、酒巻 一平、賀来 敬仁、泉川 公一、大曲 貴夫、三嶋 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀、山本 善裕。第88回日本感染症学会西日本地方会「全国5医療機関における抗菌薬使用実態および耐性菌検出状況に関する検討」。2018年11月17日。鹿児島。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 緑膿菌におけるMDRPの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
ペニシリン	AUD	正の相関	-	-	-	-
3 rd セフェム	AUD	正の相関	正の相関	-	-	-
3 rd セフェム	DOT	正の相関	-	-	-	-
4 th セフェム	AUD	正の相関	正の相関	-	-	-
アミノグリコシド	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
マクロライド	AUD	-	-	-	-	正の相関

表2. 大腸菌におけるESBLの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
カルバペネム	DOT	-	-	正の相関	-	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	-	-	正の相関

表3. *Klebsiella pneumoniae* における ESBL の割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
キノロン	AUD	正の相関	-	正の相関	-	-
キノロン	DOT	正の相関	-	正の相関	正の相関	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
抗MRSA薬	DOT	-	-	正の相関	正の相関	-

表4. *Klebsiella oxytocal* におけるESBLの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
ペニシリン	AUD	-	正の相関	-	正の相関	-
2 nd セフェム	DOT	-	-	負の相関	-	-
4 th セフェム	AUD	-	正の相関	-	正の相関	-
4 th セフェム	DOT	-	-	-	正の相関	-
マクロライド	AUD	-	負の相関	-	-	-
抗MRSA薬	DOT	-	正の相関	-	-	正の相関

表5. *Proteus mirabilis*におけるESBLの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
2 nd セフェム	AUD	-	正の相関	-	-	-
3 rd セフェム	DOT	正の相関	-	-	-	-
カルバペネム	AUD	正の相関	-	-	正の相関	-
マクロライド	AUD	-	正の相関	-	-	-
マクロライド	DOT	-	-	-	正の相関	-
キノロン	AUD	-	-	-	-	正の相関
アミノグリコシド	AUD	-	-	-	-	負の相関

表6. 大腸菌、クレブシエラ属、*P. mirabilis*におけるESBLの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
カルバペネム	DOT	-	-	正の相関	-	-
キノロン	AUD	-	-	-	正の相関	-
キノロン	DOT	-	-	-	正の相関	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	正の相関	-	正の相関

表7. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出数と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
ペニシリン	AUD	正の相関	負の相関	-	-	-
1 st セフェム	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
2 nd セフェム	DOT	負の相関	-	-	-	-
4 th セフェム	AUD	-	負の相関	-	-	-
キノロン	AUD	-	-	-	正の相関	-
キノロン	DOT	-	-	-	正の相関	-
アミノグリコシド	DOT	正の相関	負の相関	-	-	-

表8. *Staphylococcus aureus*におけるMRSAの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
カルバペネム	AUD	-	-	-	-	負の相関
カルバペネム	DOT	-	正の相関	-	-	-
抗MRSA薬	AUD	-	正の相関	-	-	-
キノロン	AUD	正の相関	-	-	-	-
マクロライド	AUD	-	-	-	-	負の相関
マクロライド	DOT	-	-	-	正の相関	-