

〈報告〉

## 施設の特徴および専門職種がカルバペネム系抗菌薬の採用状況に及ぼす影響 —新潟県におけるアンケート調査

佐藤 智功<sup>1)</sup>・三星 知<sup>2)</sup>・細川 浩輝<sup>3)</sup>・継田 雅美<sup>4)</sup>

### *Effect of Facility Characteristics and Medical Staff Associated with Adoption of Carbapenem in Hospitals: Questionnaire Survey in Niigata*

Tomonari SATO<sup>1)</sup>, Satoru MITSUBOSHI<sup>2)</sup>, Hiroki HOSOKAWA<sup>3)</sup> and Masami TSUGITA<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, Nagaokanishi Hospital, <sup>2)</sup>Department of Pharmacy, Kaetsu Hospital, <sup>3)</sup>Department of Pharmacy, Agano City Hospital, <sup>4)</sup>Laboratory of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Science

(2019年6月19日受付・2019年11月19日受理)

#### 要 旨

カルバペネム系抗菌薬の施設間の採用状況を明らかにするためにアンケート調査の解析を行った。対象は新潟県内の病院81施設として、急性期63施設および慢性期18施設の2群に分けて採用状況に関連する因子を検討した。その結果、急性期および慢性期におけるカルバペネム系抗菌薬の採用数の中央値は3および2剤と有意に急性期で採用数が多かった ( $P<0.01$ )。また、急性期および慢性期における薬剤ごとの採用割合については、メロペネムが94および89%、イミペネム水和物/シラスタチンナトリウムが79および59%と有意な差を認めなかった。一方、ドリペネム水和物は56および17% ( $P<0.01$ )、ピアペネムは48および6% ( $P<0.01$ )、パニペネム/ベタミプロンは44および11% ( $P<0.01$ )と有意に急性期での採用割合が多かった。さらに、重回帰分析の結果、採用品目数と関連する因子として急性期施設 ( $P=0.02$ ) 及びICD在籍 ( $P=0.03$ ) が正の有意な相関を認めた。本研究結果より、各医療機関の特性によりカルバペネム系抗菌薬の使用状況が大きく異なることが示唆された。また、認定薬剤師も抗菌薬採用に関わるような活動が必要と考えられる。

Key words : カルバペネム系抗菌薬, 採用状況, アンケート, 急性期, 慢性期

#### 序 文

カルバペネム系抗菌薬は基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌などの薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌および陰性菌、嫌気性菌に抗菌活性を持つ、感染症治療上重要な薬剤である。近年、カルバペネム系抗菌薬に対する薬剤耐性 (AMR: antimicrobial resistance) が問題となっており、2016年に日本政府から発表された「薬剤耐性対策アクションプラン」では、2020年における緑膿菌のイミペネム耐性率を10%以下、大腸菌および肺炎桿菌のカルバペネム耐性率を0.2%以下とすることを目標としており、カルバペネム系抗菌薬はAMR対策における重要な薬剤の1つとされている<sup>1)</sup>。一方、カルバ

ペネム系抗菌薬は現在国内において5薬剤が上市されているが、各薬剤における種々の細菌に対する最小発育阻止濃度および薬物体内動態/薬理学が異なるため、臨床効果やAMRにおよぼす影響も異なることが示唆されている<sup>2,3)</sup>。加えて、副作用の発現頻度についても各薬剤で異なることが報告されている<sup>4)</sup>。このようなカルバペネム系抗菌薬の特性の違いから、各医療機関におけるカルバペネム系抗菌薬の使用状況が異なる可能性がある。しかし、これまでにカルバペネム系抗菌薬の採用状況を多施設で比較した報告はない。

また、抗菌薬適正使用支援チーム (AST: antimicrobial stewardship team) の活動が推進されており、感染症・感染制御の専門知識を有する医師や薬剤師が中心となって活動することが求められている<sup>5)</sup>。従って、カルバペネム系抗菌薬の採用についても、医師および薬剤師によ

<sup>1)</sup>長岡西病院薬局, <sup>2)</sup>下越病院薬剤課, <sup>3)</sup>あがの市民病院薬剤部, <sup>4)</sup>新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室

表1 アンケート内容

施設概要	病床数 認定薬剤師（感染制御専門（認定）、抗菌化学療法認定のいずれか）の在籍人数 インфекションコントロールドクター（ICD）在籍の有無 感染管理認定看護師（CNIC）在籍の有無 院内感染対策チーム（ICT）設置の有無 診断群分類包括評価（DPC）導入の有無 細菌検査室の有無
抗菌薬採用	メロペネム水和物（MEPM）採用の有無 ビアペネム（BIPM）採用の有無 イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム（IPM/CS）採用の有無 パニペネム/ベタミプロン（PAPM/BP）採用の有無 ドリペネム水和物（DRPM）採用の有無

る関与があると推測されるが、各施設におけるカルバペネム系抗菌薬の採用状況に関してこれらの専門資格をもつ職種の間わりについても明らかになっていない。そこで、本研究では2015年に新潟県内で実施した抗菌薬適正使用および院内感染対策に関するアンケートのうち、カルバペネム系抗菌薬の採用状況について解析を行い、カルバペネム系抗菌薬の採用に関わる因子を検討したので報告する。

材料と方法

2015年6~7月に新潟県内125の病院内薬剤部（科）を対象としてアンケートを配布し、回答が得られた104施設のうち、厚生労働省が定める病床機能報告制度に基づき報告があった81施設を解析対象とした<sup>6)</sup>。アンケートの内容を表1に示す。本アンケートは抗菌薬適正使用、Therapeutic drug monitoring（TDM）の実施状況、院内感染対策について行っており、抗菌薬適正使用およびTDMの実施状況については既に報告している<sup>7,8)</sup>。本報告ではカルバペネム系抗菌薬の採用状況について検討した。アンケートでは施設概要として病床数、認定薬剤師（抗菌化学療法認定薬剤師、感染制御専門薬剤師および感染制御認定薬剤師）在籍の有無、インフェクションコントロールドクター（ICD：infection control doctor）在籍の有無、感染管理認定看護師（CNIC：certified nurse in infection control）在籍の有無、院内感染対策チーム（ICT：infection control team）設置の有無、診断群分類包括評価（DPC：diagnosis procedure combination）導入の有無、細菌検査室設置の有無、注射用カルバペネム系抗菌薬としてメロペネム水和物（MEPM：meropenem）、ビアペネム（BIPM：biapenem）、イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム（IPM/CS：imipenem/cilastatin）、パニペネム/ベタミプロン（PAPM/BP：panipenem/betamipron）、ドリペネム水和物（DRPM：doripenem）採用の有無を集計した。また、病床機能については、厚生労働省が定める病床機能

報告制度に基づき分類を行い<sup>9)</sup>、高度急性期または急性期を有する医療機関を急性期、回復期または慢性期のみを有する医療機関を慢性期と定義した。なお、DPC導入の有無は厚生労働省が公開しているデータベースを用いた<sup>9)</sup>。

解析は急性期および慢性期における注射用カルバペネム系抗菌薬の採用品目数とその割合を比較検討した。続いて、注射用カルバペネム系抗菌薬の採用品目数に関連する因子を重回帰分析により検討した。統計解析はJMP<sup>®</sup>9（SAS Institute Inc., Cary, NC）を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。採用品目数の比較はMann-Whitney's U検定、採用割合の比較は $\chi^2$ 検定を用い、期待度数が5未満の場合にはFisherの直接確率計算法を行った。重回帰分析は、目的変数をカルバペネム系抗菌薬採用品目数、説明変数を病床数、急性期、ICD在籍、CNIC在籍、認定薬剤師在籍、細菌検査室設置、DPC導入の有無として解析し、各説明変数の選択には変数増減法を用いて、説明変数取捨選択の判定基準は $P < 0.25$ とした。

結 果

解析対象とした81施設（回答率65%）のうち、急性期（ $N=63$ ）および慢性期（ $N=18$ ）における施設背景と各カルバペネム系抗菌薬の採用施設数の比較を表2に示す。急性期および慢性期におけるカルバペネム系抗菌薬の採用数の中央値は3および2剤と急性期で有意に多かった（ $P < 0.01$ ）。また、急性期および慢性期におけるICD在籍は59および11%（ $P < 0.01$ ）、CNIC在籍は41および6%（ $P < 0.01$ ）、ICT設置有は86および56%（ $P=0.01$ ）、DPC導入有は73および11%（ $P < 0.01$ ）、細菌検査室設置有は70および28%（ $P < 0.01$ ）と急性期で有意に多かった。急性期および慢性期における薬剤ごとの採用割合については、MEPMが94および89%、IPM/CSが79および59%と有意な差を認めなかった。一方、DRPMは56および17%（ $P < 0.01$ ）、BIPM

表2 急性期および慢性期における各カルバペネム系抗菌薬の採用施設数の比較

	急性期 (N=63)	慢性期 (N=18)	P*
ICD 在籍 n (%)	37 (59)	2 (11)	<0.01
認定薬剤師在籍 n (%)	22 (35)	5 (28)	0.57
CNIC 在籍 n (%)	26 (41)	1 (6)	<0.01
ICT 設置 n (%)	54 (86)	10 (56)	0.01
DPC 導入 n (%)	46 (73)	2 (11)	<0.01
細菌検査室設置 n (%)	44 (70)	5 (28)	<0.01
メロペネム水和物, 採用あり n (%)	59 (94)	16 (89)	0.88
イミペネム水和物/シラスタチン, 採用あり n (%)	50 (79)	10 (56)	0.98
ドリペネム水和物, 採用あり n (%)	35 (56)	3 (17)	<0.01
ピアペネム, 採用あり n (%)	30 (48)	1 (6)	<0.01
パニペネム/ベタミプロン, 採用あり n (%)	28 (44)	2 (11)	<0.01
カルバペネム系抗菌薬の採用数 median (min-max)	3 (0-5)	2 (0-4)	<0.01

\* $\chi^2$  検定, Mann-Whitney's U 検定 (P<0.05)

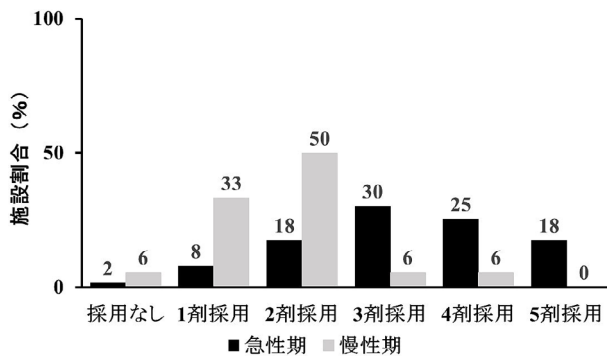


図1 急性期および慢性期におけるカルバペネム系抗菌薬の採用品目数の比較

は48および6%(P<0.01), PAMP/BPは44および11%(P<0.01)と有意に急性期での採用割合が多かった。急性期および慢性期におけるカルバペネム系抗菌薬の採用品目数の比較を図1に示す。慢性期ではカルバペネム系抗菌薬の採用品目数は1および2剤採用で80%以上を占めたが、急性期では3剤採用施設が多かったものの、1から5剤採用まで幅広い結果となった。注射用カルバペネム系抗菌薬の採用品目数に関連する因子について重回帰分析により検討した結果を表3に示す。変数増減法により病床数、急性期、ICD在籍、DPC導入の有無が選択された。また、重回帰分析の結果、急性期(P=0.02)およびICD在籍(P=0.03)が正の有意な相関を認め、病床数(P=0.06)が正の相関傾向を認めた(Adjust R<sup>2</sup>=0.37)。

考 察

本研究よりカルバペネム系抗菌薬の採用数は慢性期よりも急性期で有意に多く、採用品目数は急性期およびICD在籍と正の有意な相関を認め、病床数と正の相関

表3 注射用カルバペネム系抗菌薬の採用品目数に関連する因子

	偏回帰係数	標準誤差	P*
病床数	0.20	<0.01	0.06
急性期	0.26	0.17	0.02
ICD 在籍	0.25	0.15	0.03
DPC 導入の有無	0.16	0.15	0.14

\*重回帰分析 (P<0.05)

傾向を認めた。急性期および病床数が多い施設ではさまざまな感染症患者が入院しており、診療科の種類および医師数が多いため、多くの種類のカルバペネム系抗菌薬が選択されている可能性が考えられる。また、ICDは職員の教育・啓発を役割としており、ICDが自施設内で抗菌薬適正使用の教育を行ったという報告もあることから<sup>10)</sup>、ICD在籍施設ではカルバペネム系抗菌薬の使い分けなどが教育されている可能性が考えられる。一方、認定薬剤師およびCNIC在籍、細菌検査室設置は有意な相関を認めなかった。従って、カルバペネム系抗菌薬の採用は認定薬剤師やCNICよりも施設の特長やICDの意向を大きく反映している可能性が考えられる。以上の結果より、カルバペネム系抗菌薬の採用状況が施設の特長により大きく異なることが明らかになった。AMRの検出状況は急性期と慢性期の施設間で異なるという報告もあり<sup>11)</sup>、今後はこれらの違いがAMRへ及ぼす影響を検討する必要があると考えられる。

MEPMおよびIPM/CSの採用施設数は急性期および慢性期間で有意な差を認めなかった。この2剤はカルバペネム系の中でもグラム陽性・陰性菌の両者に広く抗菌スペクトラムを有しており、ガイドラインにおいてもカルバペネム系抗菌薬の中で上位に記載されていることが採用の多い要因と考えられる<sup>12)</sup>。一方、BIPM、PAMP/BP、DRPMは急性期で有意に採用が多く、各薬剤の特

徴などを考慮して採用薬が選択されている可能性が示唆された。抗菌薬の使用量に関して2004年から2016年までの販売データを分析した報告によると、カルバペネム系抗菌薬の使用量はほぼ横ばいであり、特にMEPMの消費量が最も多く<sup>13)</sup>、本研究結果と同様の状況を反映していると考えられる。また、Murakiらは日本の203施設を対象とした調査において、カルバペネム系抗菌薬使用量と緑膿菌耐性率に関連性は認めなかったと報告している<sup>14)</sup>。従って、カルバペネム系抗菌薬は使用量よりも採用状況などの違いにより、臨床上のアウトカムおよび副作用発現状況、AMRへの影響が異なる可能性があるため、今後検討が必要と考えられる<sup>2-4)</sup>。

注射用カルバペネム系抗菌薬の一部は日本国内においてジェネリック医薬品が存在するため、これらの要因が院内採用に関係している可能性もある。本調査を行った2015年時点でジェネリック医薬品が存在するのはMEPMおよびIPM/CSの2品目であり、BIPM、PAPM/BP、DRPMにはジェネリック医薬品が存在しない。本研究結果において急性期および慢性期の両施設でMEPMおよびIPM/CSの採用割合が高かった理由として、ジェネリック医薬品が存在していることが一因となっている可能性があり、ジェネリック医薬品が採用状況に影響していることも考えられる。

本研究の限界として、新潟県内という限定した地域でのアンケート結果であるため、一般化するにはさらに大規模な調査が必要と考えられる。しかし、新潟県の病床報告制度の集計によると、新潟県内の病院138施設中、急性期が99施設(72%)、慢性期が39施設(28%)となっており<sup>6)</sup>、本アンケートに回答した急性期および慢性期施設の割合と同様であるため、新潟県の状況を反映していると考えられる。また、抗菌薬の採用状況は薬事委員会の構成メンバーおよび病院規模や診療科数に影響し、診療科数が多い施設ではICDが在籍することも多いと推測されるため、認定薬剤師よりもICDの在籍が採用数に影響した可能性も考えられる。一方、ICDが薬事委員会に参加し、採用審議に影響している可能性も考えられるが、本研究ではその点まで調査できなかった。さらにジェネリック医薬品の導入状況に関しても採用数に影響する可能性があるが、本研究では対象としなかった。DPC導入についても、その有無は検証したものの、DPC導入の有無とは関係なく薬剤費が包括となっている病床区分もあり、これらの要因が採用品目に与える影響は検証しきれていない。加えて、本研究では抗菌薬の使用量を調査していないため、今後は使用量も含めて、カルバペネム系抗菌薬の採用状況がAMRにどのように影響するかを調査する必要がある。

以上、本研究結果ではカルバペネム系抗菌薬の採用状況が施設の特性により異なり、認定薬剤師よりもICDの意向を反映していることが示唆された。本研究結果より、各医療機関におけるカルバペネム系抗菌薬の使用状況が大きく異なることが示唆されたため、今後はこれらの要因とAMRの関連性を検討し、認定薬剤師も抗菌薬採用に関わるような活動が必要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文 献

- 1) 大曲貴夫：日本の薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの目標と戦略。日化療会誌 2018; 66(5): 558-66.
- 2) Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, Saux MC, Boselli E: Carbapenems. J Chemother 2013; 25(1): 1-17.
- 3) Schafer JJ, Goff DA, Mangino JE: Doripenem: a new addition to the carbapenem class of antimicrobials. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2009 Jan; 4(1): 18-28.
- 4) Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL: Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. Pharmacotherapy 2011; 31(4): 408-23.
- 5) 二木芳人, 賀来満夫, 青木洋介, 川口辰哉, 小阪直史, 関雅文, 他：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドライン。感染症学雑誌 2017; 91(5): 709-46.
- 6) 厚生労働省ホームページ：病床機能報告：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000055891.html：2019年4月17日現在。
- 7) 片桐 光, 三星 知, 片桐裕貴, 継田雅美, 田邊嘉也：新潟県内における抗菌薬適正使用の実施状況の変化と実施に関連する因子の検討。日化療会誌 2019; 67(1): 44-50.
- 8) 片桐裕貴, 三星 知, 片桐 光, 継田雅美：新潟県内における抗菌薬の薬物治療モニタリング実施状況の変化と実施に関連する因子の検討。環境感染誌 2018; 33(2): 62-6.
- 9) 厚生労働省ホームページ：https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000150704.xls：2019年9月22日現在。
- 10) 清水潤三：インフェクションコントロールドクター業務における医師教育の重要性。日外感染症会誌 2012; 9(3): 255-9.
- 11) Mitsuboshi S, Tsugita M: Impact of alcohol-based hand sanitizers, antibiotic consumption, and other measures on detection rates of antibiotic-resistant bacteria in rural Japanese hospitals. J Infect Chemother 2019; 25(3): 225-8.
- 12) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014.
- 13) Tsutsui A, Yahara K, Shibayama K: Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016. J Infect Chemother 2018; 24: 414-21.
- 14) 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: 415-23.

〔連絡先〕〒940-2081 新潟県長岡市三ツ郷屋町 371 番地 1  
長岡西病院薬局 佐藤智功  
E-mail: nagaokanishi-yaku@sutokukai.or.jp〕

## ***Effect of Facility Characteristics and Medical Staff Associated with Adoption of Carbapenem in Hospitals: Questionnaire Survey in Niigata***

Tomonari SATO<sup>1)</sup>, Satoru MITSUBOSHI<sup>2)</sup>, Hiroki HOSOKAWA<sup>3)</sup> and Masami TSUGITA<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, Nagaokanishi Hospital, <sup>2)</sup>Department of Pharmacy, Kaetsu Hospital, <sup>3)</sup>Department of Pharmacy, Agano City Hospital, <sup>4)</sup>Laboratory of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Science

### **Abstract**

To determine the factors associated with adoption of carbapenem, we conducted a questionnaire survey in Niigata. Responses were obtained from 81 out of 125 facilities. We divided two groups based on 63 acute care and 18 long-term care hospitals, and evaluated the factors associated with adoption of carbapenem. As a result, a median number of carbapenem adoptions in acute care and long-term care hospitals were significantly different between 3 and 2 ( $P<0.01$ ), respectively. The adoption rates of carbapenem in acute care and long-term care hospitals were not significantly different between 94% and 89% in meropenem, and 79% and 59% in imipenem/cilastatin, respectively. However, the adoption rates of carbapenem in acute care and long-term care hospitals were significantly different between 56% and 17% in doripenem ( $P<0.01$ ), 48% and 6% in biapenem ( $P<0.01$ ), and 44% and 11% in panipenem/betamipron ( $P<0.01$ ), respectively. Additionally, multiple linear regression analyses demonstrated that acute-care hospitals ( $P=0.02$ ) and registered infection control doctors ( $P=0.03$ ) had a significant positive association with the number of carbapenem adoptions. In conclusion, we clarified that there are different factors for carbapenem adoption, depending on the characteristics of the hospital. The isolation rates of antimicrobial resistance were reported to be different between acute care and long-term care. Therefore, further investigation is needed to understand the relationship between antimicrobial resistance and carbapenem adoption. We also consider that a certified pharmacist is needed for activities related to antibiotic adoption.

---

**Key words:** carbapenem, adoption, questionnaire survey, acute care, long-term care