

長期的抗菌薬適正使用策による多剤耐性緑膿菌減少効果

野口 周作^{1,2)}・吉田 奈央¹⁾・先崎 貴洋¹⁾
森角 裕貴¹⁾・上野ひろむ^{2,4)}・望月 徹^{2,3)}

Reduction of Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa through Long-term Supportive Measures for Appropriate Use of Antimicrobial Agents

Shusaku NOGUCHI^{1,2)}, Nao YOSHIDA¹⁾, Takahiro SENZAKI¹⁾,
Yuki MORIKAKU¹⁾, Hiromu UENO^{2,4)} and Toru MOCHIZUKI^{2,3)}

¹⁾Department of Pharmacy, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, ²⁾Department of Infection Control and Prevention, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, ³⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, ⁴⁾Department of Nursing Care, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

(2019年12月11日受付・2020年3月27日受理)

要 旨

病院の感染制御において、薬剤耐性菌対策は重要な問題である。当院では2004年8月に Infection Control Team (以下、ICT) が発足して以来、抗菌薬適正使用策を行い15年が経過した。長期的取り組みと多剤耐性菌減少効果について検討し、若干の知見を得た。オーダーリングシステムと連動した特定抗菌薬使用届出制導入、Antimicrobial Stewardship (以下、AS) 活動として ICT 抗菌薬ラウンドを開始した。また、血液培養陽性患者ラウンドや周術期抗菌薬使用ガイド等の整備を行った。さらに2018年 AS Team を発足し、適正使用策を強化した。カルバペネム系抗菌薬の Antimicrobial Use Density は、2.20 (2004年) から 0.61 (2017年) に、平均投与日数は 8.40 日 (2006年) から 5.89 日 (2010年) に減少し、緑膿菌のメロペネムに対する感性率は 71.6% (2008年) から 97.1% (2018年) に回復した。多剤耐性緑膿菌 (以下、MDRP) は 28 件 (2008年) から 0 件 (2018年)、2 剤耐性緑膿菌は 10 件 (2010年) から 0 件に減少した。特に MDRP は 2019年10月現在 29 か月検出されていない。長期にわたり継続した対策や啓発で、安定した耐性菌対策ができていると考える。

Key words : 抗菌薬適正使用, カルバペネム系抗菌薬, ICT, AST, MDRP

序 文

病院の感染制御において、薬剤耐性菌対策は重要な問題であり、抗菌薬適正使用の推進は、感染症治療のみならず耐性菌発現の防止の観点からも大変重要である。平成 28 年、政府の国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議にて薬剤耐性 (AMR) アクションプランが策定されるなど重要度はより増している。緑膿菌の薬剤耐性機構は、薬剤菌体内取り込み孔の透過性低下及び薬剤菌

体外排出ポンプの過剰発現 (エフラックス機構) と、 β ラクタマーゼ等不活化酵素による耐性が特に関与していることが多い。特に multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (以下、MDRP) においてはエフラックス機構の関与が多いとされている¹⁾。またすべての β ラクタム薬に耐性を示すメタロ- β ラクタマーゼ産生菌が問題となっており²⁾、カルバペネム系抗菌薬の使用には多剤耐性菌の発現に注意が必要である。抗菌薬適正使用策と多剤耐性緑膿菌減少に関する報告は散見されている^{3,4)}が、長期的取り組みや 2 剤耐性緑膿菌の減少に言及した報告はない。日本医科大学武蔵小杉病院 (以下、当院) は、2004 年 8 月に Infection Control Team (以下、ICT)

¹⁾日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部, ²⁾日本医科大学武蔵小杉病院感染制御部, ³⁾日本医科大学武蔵小杉病院救命救急センター, ⁴⁾日本医科大学武蔵小杉病院看護部

が発足して以来、オーダリングシステム連動の特定抗菌薬届け出システム導入等種々の抗菌薬適正使用策を講じ、2010年よりICT抗菌薬ラウンドを開始した^{5,6)}。また、血液培養陽性ラウンドの開始、Tazobactam/Piperacillin (以下、TAZ/PIPC)適正使用ガイドやTDMガイド、周術期抗菌薬使用マニュアルを整備し、2018年組織再編成により抗菌薬適正使用支援チーム(Animicrobial Stewardship Team, AST)が発足した。AST発足により免疫不全状態等患者や血液培養陽性・特定抗菌薬使用患者の治療状況毎日確認等、適正使用策をより強化した。

長期的取り組みと多剤耐性緑膿菌減少効果について検証し、若干の知見を得たので報告する。なお、本研究は当院倫理委員会にて承認された上で行った。(承認番号512-31-41)

方 法

抗菌薬適正使用強化策の効果の指標として、耐性菌対策に最も重要であるカルバペネム系抗菌薬の使用状況に関わるデータを主に調査を行った。

調査項目

A. 抗菌薬の使用量

ICTが発足した2004年から2018年までの抗菌薬使用量の年別推移を集計した。world health organization (以下、WHO)の提唱するanatomical therapeutical chemical classification/defined daily doses(以下、ATC/DDD)システム(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)を用いて以下の式によりAntimicrobial Use Density (以下、AUD)を算出した。

$$\text{AUD} = \frac{\text{特定期間のその抗菌薬の総使用量 (g)}}{\text{DDD (g)} \times \text{特定期間の入院患者延べ日数}} \times 100 \text{ patient days}$$

調査対象とした抗菌薬のDDDは最新のWHOのATC/DDD indexを参照し参考とした。またWHOのATC/DDD indexに規定されていない抗菌薬のDDDは国内の添付文書における1日最大投与量とした。なお小児に対して投与された抗菌薬については成人と区別せずに集計した。

B. カルバペネム系抗菌薬の平均投与日数及び症例数

2006年7月から2019年6月における1年ごとの平均投与日数及び症例数を集計した。

C. *Pseudomonas aeruginosa* の感性率

2004年4月から2019年3月までの6か月ごとにおいて、入院患者の各種臨床検体から分離され、薬剤感受性試験を行ったすべての*Pseudomonas aeruginosa* (以下、*P. aeruginosa*)株におけるメロペネム(以下、MEPM)

に対する感受性を調査した。分離された薬剤感受性はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の提唱する基準から2012年4月まではCLSIM100-S20 (Susceptible (以下、S): $\leq 4 \mu\text{g/mL}$, Intermediate (以下、I): $8 \mu\text{g/mL}$, Resistant (以下、R): $\geq 16 \mu\text{g/mL}$)、2012年5月以降はCLSIM100-S22 (S: $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, I: $4 \mu\text{g/mL}$, R: $\geq 8 \mu\text{g/mL}$)の判定基準を用いて総検体数に対するSの割合を感性率とした。

また、2004年4月から2019年3月までの*P. aeruginosa*のMEPMに対する感性率とカルバペネム系抗菌薬AUDの相関について検討した。

D. 2剤耐性緑膿菌(以下、2PA)及びMDRP年度別検出件数

MEPM、シプロフロキサシン(以下、CPFX)、アミカシン(以下、AMK)3剤のうち2剤に対し耐性を示す緑膿菌を2PAとし、集計を開始した2010年4月から2019年3月までの1年ごとに分離された2PA検出患者数を調査した。また、上記3剤に対して耐性を示す緑膿菌をMDRPとし、2004年4月から2019年3月までの1年ごとに分離されたMDRP検出患者数を調査した。上記2PA及びMDRP検出患者数においては、重複患者は除いて集計した。

薬剤感受性試験の判定基準はMEPMについては前述Cの基準とし、AMKはR: $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ 、CPFXはR: $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ とした。

E. 緑膿菌分離率

2011年4月から2019年3月までの1年ごとに分離された総分離株数、緑膿菌分離株数について重複株を除いて調査し、緑膿菌分離率を算出した。

F. 統計学的検討

平均投与日数はWelchi's t-test、薬剤感性率は χ^2 testを行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

相関については相関係数 $|r| \geq 0.7$ で強い相関ありとした。

結 果

A. 抗菌薬の使用量

2004年から2018年の全注射用抗菌薬のカルバペネム系抗菌薬、タゾバクタム・ピペラシリン(以下、TAZ/PIPC)、注射用キノロン系抗菌薬の年別AUDを図1に示した。全抗菌薬のAUDは20.7(2004年)から15.8(2015年)に減少した後、24.7(2018年)となったが、カルバペネム系抗菌薬は最大2.20(2004年)から最少0.61(2017年)に減少した。TAZ/PIPCは0.63(2009年)から2.85(2018年)に、注射用キノロンは0.73(2004年)から0.39(2018年)にそれぞれ推移した。

B. カルバペネム系抗菌薬の平均投与日数及び症例数

2006年7月から2019年6月における1年ごとの平均

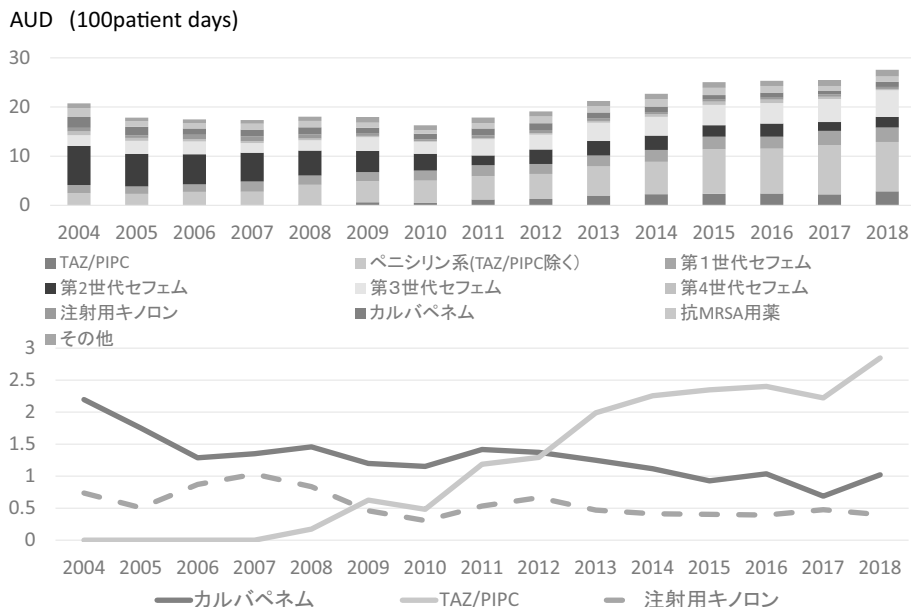


図1 注射用抗菌薬 Antimicrobial Use Density (AUD)

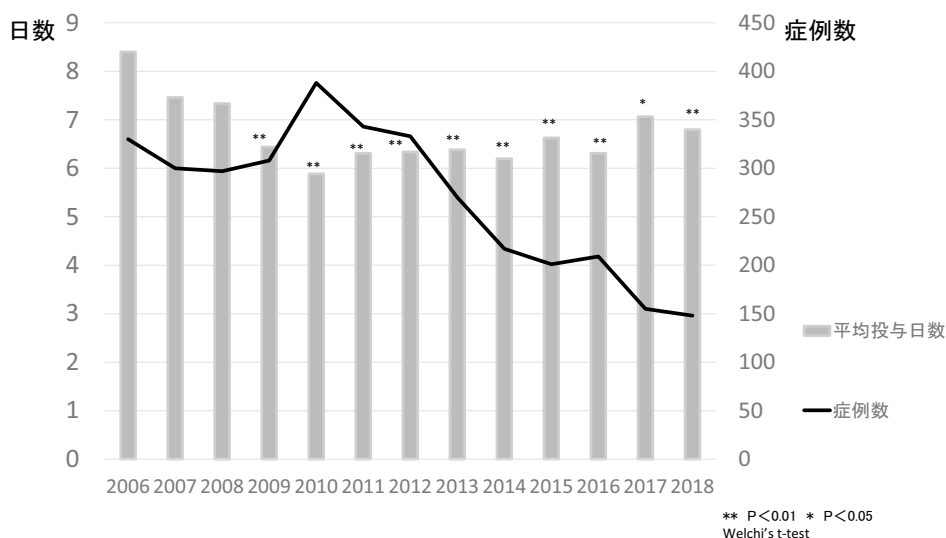


図2 カルバペネム抗菌薬症例数と平均投与日数

投与日数及び症例数を図2に示した。

平均投与日数は 8.40 ± 5.21 日 (2006年) から 5.89 ± 3.05 日 (2010年) に減少した。

症例数は 330 件 (2006年) から最大 388 件 (2010年) となった後, 148 件 (2018年) に減少した。

C. *Pseudomonas aeruginosa* に対する感性率

2004年4月から2019年3月までの6か月ごとに分離された *P. aeruginosa* のMEPMに対する感性率は図3に示した。*P. aeruginosa* のMEPMに対する感性率は, ICT発足後回復をみせたが71.6% (2008年) まで一時的に悪化したのち, 97.1% (2018年) に回復した。

また, *P. aeruginosa* のMEPMに対する感性率 (Y)

とカルバペネム系抗菌薬 AUD (X) の相関直線は $Y = -0.214X + 1.10$ で示され, 相関係数は -0.86 で強い負の相関を示した。

D. 2PA 及び MDRP 年度別検出件数

上記調査期間に分離された2PA及びMDRP年間検出患者数は図4に示した。2PAは10件(2010年)から0件(2018年)に, MDRPは28件(2008年)から0件(2017年)に減少した。MDRPは2019年10月現在29か月連続検出されていない。

E. 緑膿菌分離率

2011年4月から2019年3月までの1年ごとに分離された緑膿菌分離株数は最大11105件(2013年)から2016

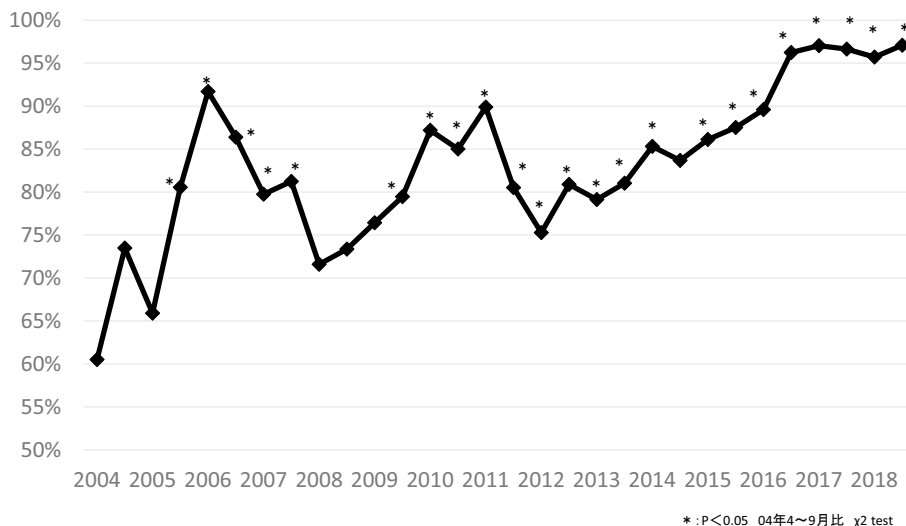


図3 メロペネムの緑膿菌に対する感性率

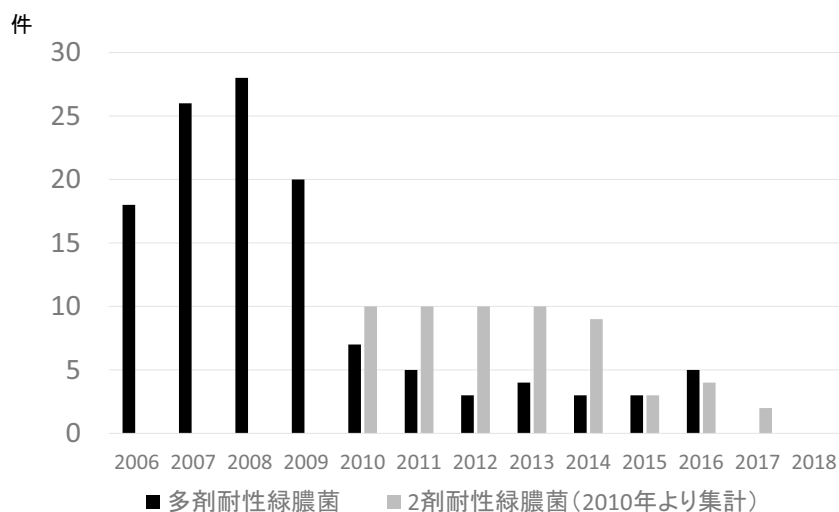


図4 多剤耐性緑膿菌・2剤耐性緑膿菌年度別検出件数

年度より減少傾向で2018年は9096件だった。緑膿菌分離率は2.5%から1.8%にて推移した。全緑膿菌に対する2PA及びMDRPの検出割合はそれぞれ5%、3%から減少しそれぞれ2017年、2018年より検出されなくなった。

考 察

当院は2004年のICT発足以来、上述した抗菌薬適正使用策を段階的に強化し、15年が経過している。病院の感染制御において重要なことは、すべての抗菌薬使用状況を把握、監視し、必要に応じ介入、さらに電子的システム等を介して抗菌薬適正使用を啓発することで抗菌薬適正使用に対する意識づけを漏らすことなく高めることであると考え。また、院内ルールを強制的に発動するのではなく、必要性を丁寧に説明理解し、適正使用を

推進することを心がけた。不必要な広域スペクトル抗菌薬の濫用防止やDe-escalationの推進など感染制御と平行して、治療難渋症例（能動的支援）や主治医が感染症診療に苦慮している症例（受動的支援）に対する感染症治療支援を併せて行い現場とともにAS活動を推進した。当院は大学病院の分院である性質上、経験年数の浅い医師が多く、医師の移動が比較的多い施設と考えられるが、研修初期から抗菌薬適正使用について理解し実践した医師が、長期的抗菌薬適正使用策の推進で、指導する立場となり、屋根瓦方式で経験の浅い医師にも意識付けされる環境となっていると考える。以上のような長期的に安定した抗菌薬適正使用策が、結果としてカルバペネム系抗菌薬使用量の減少、薬剤感性率の回復、さらにMDRPの症例ゼロにつながったと推測する。ただし、TAZ/PIPCの使用量は増加傾向であり、TAZ/PIPCのP.

aeruginosa に対する感性率は2019年現在94.7%であるが、今後の使用量と感性率に注視すべきと考える。また安定した多剤耐性菌耐性菌減少効果は、抗菌薬適正使用のみならず、手指衛生や環境整備に対する病院スタッフの意識改善により耐性菌の伝播がおこらない環境が礎となっていることも忘れてはならないと考える。

カルバペネム系抗菌薬の使用量と薬剤感性率を検討した報告では、カルバペネム系等の抗菌薬使用量の減少によって *P. aeruginosa* の感性率上昇につながった報告が多い^{3,4)} 一方で、使用量と感性率が相関しない報告⁷⁾ もある。今回我々の調査ではカルバペネム系抗菌薬のAUDと *P. aeruginosa* の感性率は強い負の相関がみられた。投与期間については耐性緑膿菌発現の危険因子としてカルバペネム系抗菌薬の投与期間があげられている^{8,9)}。我々はカルバペネム系抗菌薬の平均投与期間短縮や長期投与症例の減少に伴い、*P. aeruginosa* の感性率の回復とMDRPの検出件数の激減が見られ、カルバペネム系抗菌薬の使用量減少に加え、長期投与症例数を抑えることが薬剤感受性低下を防ぐ重要な要因であると報告⁵⁾ した。2010年の最短平均投与日数以降安定して6日台を推移し、2017年に7日を超えたが2018年は再び6日台となった。また、投与症例数は2010年を最多として2018年には62%減少している。この要因として、上述したような診療する医師と同じ目線に立ったAS活動の取り組みにより、抗菌薬適正使用の必要性を理解した医師が増え、カルバペネム系抗菌薬を安易に第一選択薬として使用していた状況から、必要な症例かどうかを十分判断した上で使用し、かつ短い期間にて投与終了や、狭域スペクトルの抗菌薬にDe-escalationする傾向となったと考える。カルバペネム系抗菌薬に絞ってICTによる活動を開始した報告¹⁰⁾ においても同様の結果であり、多職種感染対策チームの活動が主治医の意識改革につながりカルバペネム系抗菌薬の不適切使用を減少させたと考察している。しかし、徐々にではあるが、平均投与日数の長期化傾向があるため、今後の薬剤感受性動向を注視すべきと考える。

MDRPが起炎菌である感染症は治療薬が限られ、治療に難渋することはもとより標準予防策の徹底や個室隔離等感染拡大防止策を講じるため医療コストが増大し、病院経営上の問題となると考えられる。MDRPを減らすために、我々は予備軍たる2PAに着目し2010年より監視を強化した。2PA検出事例は即抗菌薬治療と感染防止策について介入する体制を整えた。2PAの検出数は抗菌薬適正使用策の強化と相まって2015年より大きく減少し、ついには検出数ゼロとなり、MDRPは2年間以上検出されない状況となった。2011年度からの検証ではあるが、緑膿菌分離率に大きな変化がなく、全緑

膿菌に対する2PA及びMDRPの検出割合が減少したことから、抗菌薬適正使用策や上述の監視体制強化により薬剤感受性が改善し、2PA及びMDRPが検出されない環境となったと考える。

長期的に抗菌薬適正使用策を講じ、医療従事者の抗菌薬適正使用に対する意識を高めることができ、カルバペネム系抗菌薬の使用量減少、使用症例数減少、平均投与日数減少と緑膿菌の薬剤感受性回復、さらに2PA及びMDRPの検出数ゼロとする体制となった。我々はこれまでも、積極的な感染症治療に参画してきた^{11,12)} が、今後も手指衛生・伝播防止策のコンプライアンス向上を礎として、AST活動を中心としたより高い水準の抗菌薬適正使用と感染症治療支援に携わっていきたいと考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編：日本化学療法学会 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト、杏林舎、東京、2008. p. 12-29.
- 2) 二本芳人：耐性菌と医薬品適正使用. 日病薬誌 2011; 47: 723-5.
- 3) 田中 大, 深澤鈴子, 喜古康博, 木下かおり, 坂口みきよ, 藤江俊秀：抗菌薬の幅広い使用届出制が処方動向及び薬剤感受性率に及ぼす効果. 環境感染誌 2008; 23(5): 361-5.
- 4) 宮崎博章：抗菌薬制限下における緑膿菌の感受性率の推移. 感染症学誌 2008; 82: 6-13.
- 5) 野口周作, 望月 徹, 吉田奈央, 上野ひろむ：段階的な抗菌薬適正使用強化策の効果. 環境感染誌 2013; 28(2): 79-85.
- 6) 吉田奈央, 野口周作, 望月 徹, 上野ひろむ：ICT 抗菌薬ラウンドの有用性調査. 環境感染誌 2014; 29(2): 280-6.
- 7) 梅村拓巳, 望月敬浩, 村木優一, 片山歳也, 滝 久司, 大曲貴夫, 他：Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily Dose System を利用した注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率. 環境感染 2010; 25(6): 376-82.
- 8) Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, Izumikawa K, Mine M, Aoki S, et al.: Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37: 26-32.
- 9) Falagas ME, Kopterides P: Risk factors for the isolation of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. J Hosp Infect 2006; 64: 7-15.
- 10) 大石泰也, 尾田一貴, 田嶋信子, 齊藤紀子, 坂田理枝, 中村啓二, 他：カルバペネム系注射用抗菌薬使用前の血液培養と de-escalation の推奨による抗菌薬薬剤費削減効果：Infection Control Team による Antimicrobial stewardship program の取り組み. 医療薬学 2018; 44(5): 222-8.
- 11) 上田康晴, 野口周作, 牧 真彦, 上笹 宙, 望月 徹, 畝本恭子, 他：Teicoplanin 高用量投与の有用性と血中濃度. 日化療会誌 2007; 55(1): 8-16.
- 12) 野口周作, 上田康晴, 渋谷正則, 此松晶子, 伊藤淳雄, 島田慰彦, 他：救命救急医療におけるテイコプラニン (TEIC) 高用量投与設計法の検討. 医療薬学 2008; 34(7): 662-70.

〔連絡先〕〒211-8533 神奈川県川崎市中原区小杉町 1-396
日本医科大学武蔵小杉病院薬劑部 野口周作
E-mail: shusaku@nms.ac.jp

Reduction of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* through Long-term Supportive Measures for Appropriate Use of Antimicrobial Agents

Shusaku NOGUCHI^{1,2)}, Nao YOSHIDA¹⁾, Takahiro SENZAKI¹⁾,
Yuki MORIKAKU¹⁾, Hiromu UENO^{2,4)} and Toru MOCHIZUKI^{2,3)}

¹⁾Department of Pharmacy, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, ²⁾Department of Infection Control and Prevention, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, ³⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, ⁴⁾Department of Nursing Care, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

Abstract

Countermeasures for drug-resistant bacteria constitute an important issue in infection control measures in hospitals. At our hospital, 15 years have passed since the Infection Control Team (ICT) was formed in August 2004 and supportive measures for the appropriate use of antimicrobial agents were implemented. Long-term measures and their effects of reducing multidrug-resistant bacteria were evaluated, and some knowledge was obtained. A notification system for the use of specific antimicrobial agents in conjunction with the ordering system was introduced, and ICT antimicrobial rounds were initiated as part of Antimicrobial Stewardship (AS) activities. Furthermore, positive blood culture patient rounds were implemented and guidelines for the perioperative use of antimicrobial agents were prepared. Additionally, an AS Team was established in 2018 to strengthen measures for ensuring appropriate use.

For carbapenem antimicrobial agents, the antimicrobial use density decreased from 2.20 (2004) to 0.61 (2017) and the mean number of administration days decreased from 8.40 (2006) to 5.89 (2010). The proportion of meropenem-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* cases recovered from 71.6% (2008) to 97.1% (2018). The number of patients with multidrug-resistant *P. aeruginosa* (MDRP) decreased from 28 (2008) to 0 (2018), and the number of patients with two-drug-resistant *P. aeruginosa* decreased from 10 (2010) to 0. In particular, MDRP has not been detected for 29 consecutive months as of October 2019. Long-term continuous measures and education were considered to have resulted in stably low incidence rates of resistant bacteria.

Key words: appropriate use of antimicrobial agents, carbapenems, Infection Control Team, Antimicrobial Stewardship Team, MDRP