

〈原 著〉

緑膿菌耐性率に関連するカルバペネム系抗菌薬の使用評価指標の 単施設後方視的調査研究

三好由希子¹⁾・高根 浩^{1,2)}・森下 奨太^{2,3)}
岡田 健作^{2,4)}・北浦 剛⁴⁾・千酌 浩樹^{2,4)}

Surveillance and Correlation of Carbapenem Use Metrics with Resistance of Pseudomonas aeruginosa: A Single-center Retrospective Study

Yukiko MIYOSHI¹⁾, Hiroshi TAKANE^{1,2)}, Shota MORISHITA^{2,3)},
Kensaku OKADA^{2,4)}, Tsuyoshi KITAURA⁴⁾ and Hiroki CHIKUMI^{2,4)}

¹⁾Department of Pharmacy, Tottori University Hospital, ²⁾Infection Control Division, Tottori University Hospital,

³⁾Division of Clinical Laboratory, Tottori University Hospital, ⁴⁾Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Tottori University

(2020年3月5日受付・2020年8月3日受理)

要 旨

抗菌薬使用量調査は薬剤耐性菌の発生や拡大の予兆把握に重要であり、antimicrobial use density (AUD) や days of therapy (DOT) の指標が使用される。我々は上記指標に加え、入院患者に対する投与患者率 (n/1,000 admission) と1日用量の指標とされる AUD/DOT 比に着目し、当院の2009年から2017年のカルバペネム系抗菌薬の使用評価指標と緑膿菌のイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) およびメロペネム (MEPM) 耐性率の関係を評価した。単変量解析にて緑膿菌耐性率と有意な相関を示した IPM/CS+パニペネム/ベタミプロン (PAPM/BP)+ビアペネム (BIPM) 群と MEPM+ドリベネム (DRPM) 群の AUD/DOT 比、IPM/CS+PAPM/BP+BIPM 群の投与患者率について重回帰分析を行った結果、MEPM+DRPM 群の AUD/DOT 比で有意差 (IPM/CS 耐性率: $\beta = -0.818$, $P = 0.007$; MEPM 耐性率: $\beta = -0.796$, $P = 0.010$) が認められた。また、シグモイド型用量反応モデル解析にて最大耐性率の1/10に相当する MEPM+DRPM 群の AUD/DOT 比は0.938と算出された。以上から、カルバペネム系抗菌薬の AUD/DOT 比は1日用量の実態だけでなく、緑膿菌耐性率に関連する指標である可能性が示唆された。

Key words: サーベイランス, カルバペネム系抗菌薬, antimicrobial use density, days of therapy, 薬剤耐性

序 文

世界的な課題である薬剤耐性菌の問題に対して、わが国では2016年に政府が公表した薬剤耐性対策アクションプラン¹⁾に基づき積極的な取り組みが進行している。治療効果を損ねずに薬剤耐性菌の出現を抑えることで安心、安全な医療環境を維持するためには抗菌薬の適正使用推進が重要とされている。感染症の専門知識を有する

医師や薬剤師が中心となり、抗菌薬が必要な病態において適切な薬剤選択、用法・用量、治療期間で治療が行われるように主治医の診療支援が行われている。特に広域抗菌スペクトラムを有し緑膿菌など病原微生物の耐性化が懸念されるカルバペネム系抗菌薬の使用モニタリングと個々の使用患者への介入は抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship: AS) の中核をなす基本戦略である²⁾。さらに抗菌薬の適正使用を推進するうえで、抗菌薬使用量や薬剤耐性菌サーベイランスは重要であり、抗菌薬の使用状況と同時に薬剤耐性菌の発生状況を把握することで AS の効果を評価して AS 活動の改善に役立つ

¹⁾鳥取大学医学部附属病院薬剤部, ²⁾鳥取大学医学部附属病院感染制御部, ³⁾鳥取大学医学部附属病院検査部, ⁴⁾鳥取大学医学部附属病院感染症内科

ることができる²⁾。

抗菌薬使用量の指標として、わが国では抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density : AUD) が広く使用されている。医薬品使用量の評価方法として世界保健機構 (World Health Organization : WHO) が提唱する ATC/DDD (anatomical therapeutic chemical/defined daily dose) システム³⁾があり、AUD は一定期間における総使用量を主な適応症に対する成人における仮想平均維持用量 (defined daily dose : DDD) および入院患者延べ在院日数で補正した評価指標である。最近では米国で推奨されている投与日数を集計した days of therapy (DOT) が指標に用いられている。抗菌薬の AUD または DOT の増加は不適切な長期使用あるいは使用患者数の増加を反映するため耐性菌発生との定量的な関連評価の指標にも使用される。しかし、多施設サーベイランスにおいて、カルバペネム系抗菌薬の AUD あるいは DOT 増加と緑膿菌耐性化との関連が報告^{4,5)}されているが、関連しないとする報告⁶⁻⁸⁾も散見される。従って、抗菌薬使用量のみで緑膿菌の耐性率との関連を評価することは困難であり、施設における薬剤の選択状況 (投与患者率) や患者個々の用法・用量など使用量以外の交絡因子も考慮した評価が必要と考えられる。また、カルバペネム系抗菌薬に対する緑膿菌の耐性獲得機構は薬剤によって異なることが知られている。IPM/CS, PAPM/BP および BIPM 耐性は、外膜透過孔である OprD の減少あるいは欠損に起因する。一方、MEPM および DRPM 耐性は、OprD の欠損と抗菌薬排出系である MexAB-OprM の過剰発現によって引き起こされる。このような違いが使用量と緑膿菌耐性率の相関に影響することが報告されているため⁹⁾、耐性獲得機構の考慮も必要である。

わが国では、AUD および DOT 以外の指標として 1 日用量を反映する AUD と DOT の比 (AUD/DOT 比) が報告されている¹⁰⁾。Pharmacokinetics (PK) /pharmacodynamics (PD) 理論に基づく抗菌薬の用法・用量の適正化は AS の中核をなす介入の一つであり、カルバペネム系抗菌薬の PK/PD パラメータである time above the minimum inhibitory concentration (%TAM) を上げる投与設計が緑膿菌の耐性率を低下させることが示唆されている¹¹⁻¹³⁾。しかし、%TAM の算出には患者個々の用法・用量、点滴時間、クレアチニンクリアランス (creatinine clearance : Ccr) など情報が必要となるため、施設や地域など集団を対象としたモニタリングの指標には不向きであり、1 日用量の指標として AUD/DOT 比の利用が考えられる。

本研究では、新たな評価指標として AUD/DOT 比および投与患者率に着目し、当院におけるカルバペネム系抗菌薬使用の各評価指標と緑膿菌耐性率の関係を評価し、臨床現場で活用できる評価指標としての有用性を考察し

た。

方 法

1. 調査期間と調査対象

2009 年 1 月から 2017 年 12 月までの 9 年間に、当院入院患者に使用された注射用カルバペネム系抗菌薬のイミペネム/シラスチン (IPM/CS)、パニペネム/ベタミプロン (PAPM/BP)、ピアペネム (BIPM)、メロペネム (MEPM)、ドリペネム (DRPM) の使用量を対象とした。また、検体は臨床材料を問わず、当院入院患者から分離され、抗菌薬の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) が測定された緑膿菌を対象菌とした。

2. カルバペネム系抗菌薬の使用量の集計および指標の算出

総使用量、延べ使用日数、入院患者延べ在院日数は医事課データより抽出した。延べ使用患者数は、全使用症例を対象とした薬剤師による使用調査制および届出制の監査・介入記録から集計した。AUD および DOT は、以下の式より年ごとに算出し、DDD は WHO の ATC index 2018³⁾ を用いた。1 日用量の指標として AUD/DOT 比を算出した。延べ使用患者数を新規入院患者数で除した値に 1,000 を乗じて投与患者率 (n/1,000 admission) を算出した。

$$\text{AUD (DDD/1,000 patient_days)} = \frac{\text{抗菌薬総使用量 (g)/DDD (g)}}{\text{入院患者延べ在院日数 (bed_days)}} \times 1,000$$

$$\text{DOT (DOTs/1,000 patient_days)} = \frac{\text{抗菌薬延べ使用日数 (days)}}{\text{入院患者延べ在院日数 (bed_days)}} \times 1,000$$

3. カルバペネム系抗菌薬に対する緑膿菌耐性率の集計

対象患者の緑膿菌の抗菌薬感受性データは検査部内の細菌検査システムから後方視的に集積した。調査期間内に分離された対象緑膿菌について、Clinical and Laboratory Standards Institute (M100-S22) のブレイクポイントに準じて、IPM/CS および MEPM に対して中等度耐性および耐性を示す株を耐性と判定した。耐性率は年ごとで新規に分離され、抗菌薬感受性試験が実施された株 (1 患者 1 株) を対象とし、耐性株数を総分離株数で除して算出した。

4. シグモイド型用量反応モデルを用いた AUD/DOT 比と緑膿菌耐性率の関連評価

カルバペネム系抗菌薬の AUD/DOT 比と緑膿菌耐性率の関係を以下のシグモイド型用量反応モデル (可変勾配) を用いて評価を行った。

$$Y = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + 10^{-(\log \text{ED}_{50} - X)Y}}$$

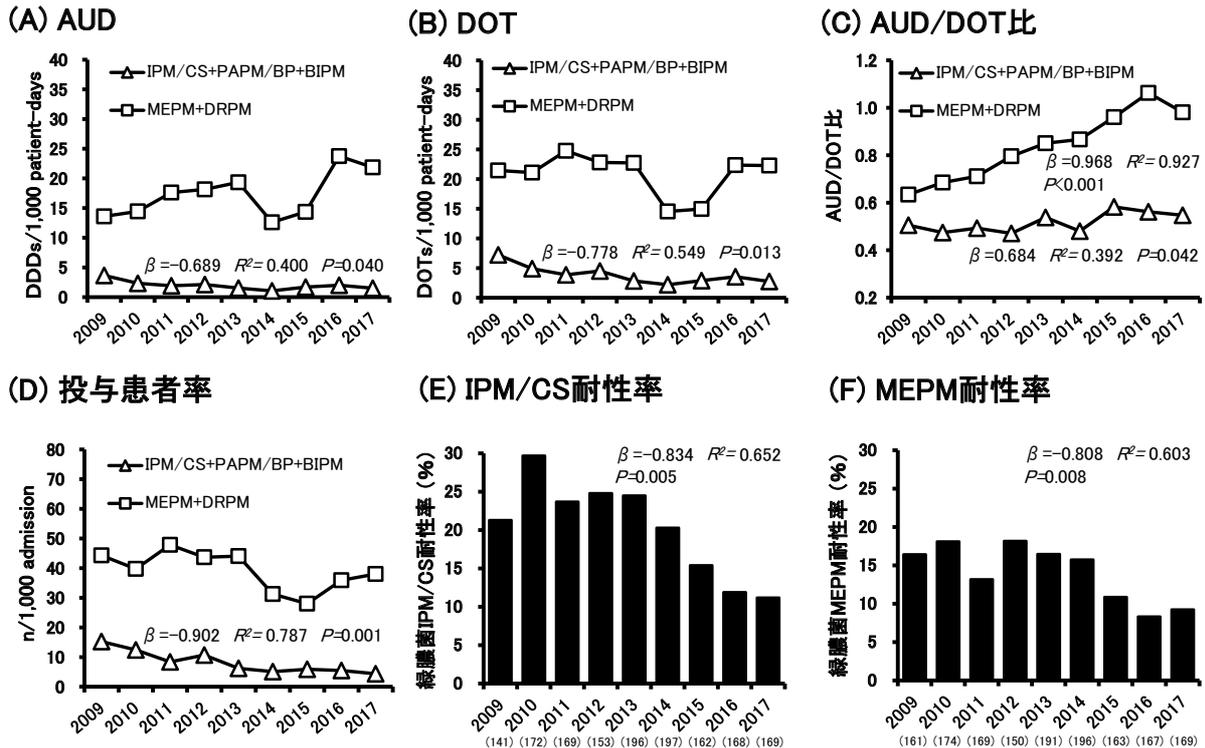


図1 カルバペネム系抗菌薬の使用評価指標と緑膿菌耐性率の経年推移

IPM/CS：イミペネム/シラスタチン，PAPM/BP：パニペネム/ベタミブロン，BIPM：ピアペネム，MEPM：メロペネム，DRPM：ドリペネム，AUD：antimicrobial use density，DDD：defined daily dose，DOT：days of therapy
 投与患者率はカルバペネム系抗菌薬の延べ使用患者数を新規入院患者数で除した値を示す。
 R^2 は決定係数を示す。P値は時系列線形回帰分析を用いた検定結果を示す。()内は検体数を示す。

Yは緑膿菌耐性率(%), Xは対数AUD/DOT比, Bottomは緑膿菌耐性率(%)最低プラトー値, Topは緑膿菌耐性率(%)最高プラトー値, γ はヒル勾配, ED50は最大耐性率の1/2に相当するAUD/DOT比を表す。また、モデル式から最大耐性率の1/10に相当するAUD/DOT比を算出した。

5. 統計解析

抗菌薬の各使用評価指標と緑膿菌耐性率の経年的変化は、時系列線形回帰分析を行い、決定係数 R^2 が0.3以上で増加もしくは減少の傾向ありと判定した。抗菌薬の各使用評価指標と緑膿菌耐性率の相関性は、Spearmanの順位相関係数を用いて解析した。危険率が5%未満を統計学的に有意差ありとした。統計ソフトは、単および重回帰分析にはSPSS Statistics version 25 (IBM, Armonk, NY, USA)、シグモイド型用量反応モデルを用いた非線形回帰分析にはGraphPad Prism version 4.03 (GraphPad Software, San Diego, USA)を使用した。

6. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理審査委員会による審査を受け、承認を得て実施した(承認番号：19A067)。

結 果

1. 当院のカルバペネム系抗菌薬の使用割合、使用評価指標の経年推移

2009年から2017年のカルバペネム系抗菌薬の薬剤別使用患者割合はMEPMが65.9~74.8% (中央値67.1%)、DRPMが8.3~20.1% (13.9%)、IPM/CSが9.0~16.5% (12.9%)と上位を占めていた。なお、カルバペネム系抗菌薬の中でも各薬剤に対する耐性獲得機構の違いが使用量と緑膿菌耐性率の相関に影響することが報告されているため⁹⁾、以降の分析はそれらを考慮してIPM/CS+PAPM/BP+BIPM群およびMEPM+DRPM群に分けて行った。図1に抗菌薬使用評価指標の経年推移を示した。AUDおよびDOTはIPM/CS+PAPM/BP+BIPM群で有意に減少していた($\beta = -0.689, R^2 = 0.400, P = 0.040$; $\beta = -0.778, R^2 = 0.549, P = 0.013$)。AUD/DOT比はIPM/CS+PAPM/BP+BIPM群およびMEPM+DRPM群のいずれも有意に増加していた($\beta = 0.684, R^2 = 0.392, P = 0.042$; $\beta = 0.968, R^2 = 0.927, P < 0.001$)。投与患者率はIPM/CS+PAPM/BP+BIPM群で有意に減少していた($\beta = -0.902, R^2 = 0.787, P = 0.001$)。

表1 カルバペネム系抗菌薬の使用評価指標と緑膿菌耐性率の相関

使用評価指標	カルバペネム系抗菌薬	IPM/CS 耐性率			MEPM 耐性率		
		R	95% 信頼区間	P 値	R	95% 信頼区間	P 値
AUD (DDD/1,000 patient-days)	IPM/CS+PAPM/BP+BIPM	0.483	-0.267-0.869	0.187	0.350	-0.409-0.823	0.356
	MEPM+DRPM	-0.217	-0.770-0.522	0.576	-0.333	-0.817-0.425	0.381
DOT (DOTs/1,000 patient-days)	IPM/CS+PAPM/BP+BIPM	0.550	-0.180-0.889	0.125	0.400	-0.360-0.841	0.286
	MEPM+DRPM	0.267	-0.483-0.791	0.488	0.017	-0.655-0.674	0.966
AUD/DOT 比	IPM/CS+PAPM/BP+BIPM	-0.767	-0.948-0.210	0.016	-0.700	-0.931-0.067	0.036
	MEPM+DRPM	-0.767	-0.948-0.210	0.016	-0.750	-0.944-0.171	0.020
投与患者率 (n/1,000 admission)	IPM/CS+PAPM/BP+BIPM	0.767	0.210-0.948	0.016	0.683	0.035-0.927	0.042
	MEPM+DRPM	0.533	-0.203-0.884	0.139	0.433	-0.324-0.852	0.244

IPM/CS：イミベネム/シラスタチン，PAPM/BP：パニベネム/ベタミブロン，BIPM：ピアベネム，MEPM：メロベネム，DRPM：ドリベネム，AUD：antimicrobial use density，DDD：defined daily dose，DOT：days of therapy
 投与患者率はカルバペネム系抗菌薬の延べ使用患者数を新規入院患者数で除した値を示す。Rは相関係数を示す。P値はSpearmanの順位相関係数を用いた検定結果を示す。

表2 カルバペネム系抗菌薬の使用評価指標と緑膿菌耐性率の重回帰分析結果

説明変数	IPM/CS 耐性率		MEPM 耐性率	
	標準偏回帰係数 (β)	P 値	標準偏回帰係数 (β)	P 値
IPM/CS+PAPM/BP+BIPM AUD/DOT 比	-0.350	0.313	-0.251	0.503
MEPM+DRPM AUD/DOT 比	-0.818	0.007	-0.796	0.010
IPM/CS+PAPM/BP+BIPM 投与患者率	-0.268	0.560	-0.062	0.900
調整済み決定係数 R ²	0.623	0.007	0.633	0.010

IPM/CS：イミベネム/シラスタチン，PAPM/BP：パニベネム/ベタミブロン，BIPM：ピアベネム，MEPM：メロベネム，DRPM：ドリベネム，AUD：antimicrobial use density，DOT：days of therapy
 投与患者率はカルバペネム系抗菌薬の延べ使用患者数を新規入院患者数で除した値を示す。

2. カルバペネム系抗菌薬の使用評価指標と緑膿菌耐性率の関係

緑膿菌のIPM/CSおよびMEPM耐性率の経年推移を図1に示した。IPM/CSおよびMEPM耐性率はいずれも有意に減少していた ($\beta = -0.834$, $R^2 = 0.652$, $P = 0.005$; $\beta = -0.808$, $R^2 = 0.603$, $P = 0.008$)。次に耐性率と各使用評価指標の相関分析を行った結果(表1)，IPM/CS+PAPM/BP+BIPM群とMEPM+DRPM群のAUD/DOT比で有意な負の相関が認められた (IPM/CS耐性率; $R = -0.767$, $P = 0.016$; $R = -0.767$, $P = 0.016$, MEPM耐性率; $R = -0.700$, $P = 0.036$; $R = -0.750$, $P = 0.020$)。投与患者率ではIPM/CS+PAPM/BP+BIPM群のみで有意な正の相関が認められた (IPM/CS耐性率; $R = 0.767$, $P = 0.016$, MEPM耐性率; $R = 0.683$, $P = 0.042$)。有意差が認められた項目に関して重回帰分析を行った結果(表2)，MEPM+DRPM群のAUD/DOT比 (IPM/CS耐性率; $\beta = -0.818$, $R^2 = 0.623$, $P = 0.007$, MEPM耐性率; $\beta = -0.796$, $R^2 = 0.633$, $P = 0.010$) が耐性率に有意に関係していた。

3. シグモイド型用量反応モデルの評価

MEPM+DRPM群のAUD/DOT比と緑膿菌耐性率

についてシグモイド型用量反応モデル解析を行った結果、IPM/CS耐性率は $Y = 11.45 + 13.6 / (1 + 10^{(12.81x - 11.63)})$ ($R^2 = 0.847$, 図2A)，MEPM耐性率は $Y = 8.99 + 10.14 / (1 + 10^{(40.32x - 38.67)})$ ($R^2 = 0.830$, 図2B)と高い決定係数を示した。パラメータ詳細は表3に示した。さらに、モデル式から算出された最大耐性率の1/10に相当するAUD/DOT比はともに0.938であった。

考 察

本研究は、カルバペネム系抗菌薬のAUD/DOT比が緑膿菌耐性率と関連する指標である可能性をはじめて示唆した報告である。中村ら¹⁴⁾はIPM/CSおよびMEPMのAUD，DOT，AUD/DOT比のいずれの指標も緑膿菌の感受性動向と相関性を認めなかったと報告している。一方、カルバペネム系抗菌薬 (MEPMとDRPM) の使用患者に対する積極的な介入によって緑膿菌耐性率が改善した取り組み報告では、耐性率の低下とともにDOTの減少およびAUD/DOT比の増加が認められている¹⁵⁾。興味深いことに、感受性との関連が認められなかった前者の報告ではMEPMのAUD/DOT比が最大でも約0.8未満であるのに対して、後者のAUD/DOT比が0.85から1.14と増加した時点で緑膿菌に対するMEPM耐性率

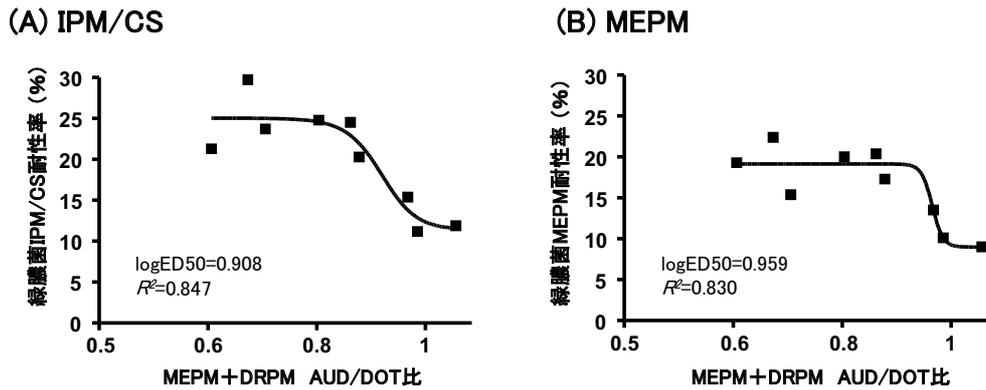


図2 カルバペネム系抗菌薬 AUD/DOT 比 - 緑膿菌耐性率曲線

IPM/CS：イミペネム/シラスタチン，MEPM：メロペネム，DRPM：ドリベネム
 AUD：antimicrobial use density，DOT：days of therapy
 ED50 は最大耐性率の 1/2 に相当する AUD/DOT 比を表す。
 R^2 は決定係数を示す。

表3 シグモイド型用量反応モデルを用いたカルバペネム系抗菌薬の AUD/DOT 比と緑膿菌耐性率の関係

使用評価指標	パラメータ	IPM/CS 耐性率		MEPM 耐性率	
		値	95% 信頼区間	値	95% 信頼区間
MEPM+DRPM	Bottom	11.45	2.57-20.33	8.99	2.64-15.34
AUD/DOT 比	Top	25.05	20.67-29.43	19.13	16.55-21.72
	logED50	0.908	0.792-1.025	0.959	0.925-0.992
	γ	-12.81	-38.32-12.69	-40.32	-214.8-134.2
	R^2	0.847		0.830	

IPM/CS：イミペネム/シラスタチン，MEPM：メロペネム，DRPM：ドリベネム，AUD：antimicrobial use density，DOT：days of therapy

Bottom は緑膿菌耐性率 (%) 最低プラトー値，Top は緑膿菌耐性率 (%) 最高プラトー値， γ はヒル勾配，ED50 は最大耐性率の 1/2 に相当する AUD/DOT 比を表す。 R^2 は決定係数を示す。

の改善が認められている。これらは、本研究のシグモイド型用量反応モデルを用いた解析で MEPM+DRPM 群の AUD/DOT 比が 0.959 以上で MEPM に対する緑膿菌耐性率が改善される可能性を示した結果と一致している。MEPM および DRPM の DDD はそれぞれ 2 g および 1.5 g (WHO の ATC index 2018) であり、標準的な成人の維持用量とほぼ等しい数値で設定されていることから、1 日用量の適正化が推進されると理想的には AUD/DOT 比が 1 に近づくと考えられる。以上のことから、カルバペネム系抗菌薬の AUD/DOT 比は緑膿菌の耐性率に関連し、サーベイランスにおいて薬剤耐性菌対策の指標としての活用が期待される。

これまでの報告では、カルバペネム系抗菌薬の AUD/DOT 比と緑膿菌耐性率の関係を線形回帰モデルにあてはめて解析されている¹⁴⁾。そこで本研究では、カルバペネム系抗菌薬の AUD/DOT 比と緑膿菌耐性率の関係を評価する新たな方法としてシグモイド型用量反応モデルを用いた解析を試みた。結果として、MEPM+DRPM 群の AUD/DOT 比と緑膿菌の IPM/CS および MEPM 耐性率の実測値に対して、本モデルを用いたときの予測

はそれぞれ $R^2=0.847$ および 0.830 と高い精度を示した。シグモイド型用量反応モデルは広範囲な用量設定が可能な *in vitro* 試験で用いられるが、今回の解析では臨床で使用される 1 日用量の範囲で耐性率と AUD/DOT 比の相関を説明できる可能性が示唆された。また、AUD/DOT 比が一定以上となる使用状況下で耐性率が線形的に減少する現象が確認された。薬剤耐性菌の抑制では mutant prevention concentration (MPC) および mutant selection window (MSW) の概念が提唱され¹⁰⁾、薬剤耐性菌の発現を抑制するには MIC 値を超える高い濃度での使用が必要とされていることとの関連が示唆される。当院では、緑膿菌耐性率に対して MEPM+DRPM 群の AUD/DOT 比が強い影響要因として抽出されたが、薬剤耐性の発生率は様々な要因の影響を受ける。その中でも、カルバペネム系抗菌薬の AUD および DOT で示される抗菌薬曝露状況は耐性化のリスク要因である^{4,5)}。当院では全使用量の大部分を占める MEPM+DRPM 群の DOT に有意な経年変化が認められなかったこともあり、緑膿菌耐性率の説明変数にならなかったと考えられる。一方、当院では多剤耐性緑膿菌を対象としたアクティ

ブ・サーベイランスは実施していないが、2014年に緑膿菌の薬剤感受性パターン一致から院内伝播が疑われ、PCR-based ORF typing法による分子疫学解析で5症例の院内伝播が確認された。分離株(2014年の197株)に占める割合は2.5%であったため本解析への影響は軽微と考えられ、それ以外に院内伝播を疑う事例は発生していない。しかし、感染対策が不十分な施設では抗菌薬使用状況以外の要因で耐性率が変動する可能性があり、さらに大規模なアウトブレイクが発生した場合にはシグモイド型用量反応モデルだけでなく、回帰分析でも説明できないことが想定される。本結果は単一施設の研究であり、当院における固有の背景や条件が影響している可能性も否定できず、シグモイド型用量反応モデルを用いた解析の妥当性についてはさらなる検証が必要である。

近年、上市される抗菌薬の標準用量は細菌学および臨床効果と関係するPK/PDパラメータの目標値を指標に考えられている。カルバペネム系抗菌薬の中で使用量が多いMEPMに着目すると、添付文書¹⁷⁾では一般感染症の用法・用量は1日0.5g~1gであり、重症・難治性感染症で1日3gまでの増量が承認されている。Ikawara¹⁸⁾はモンテカルロシミュレーションを用いて、腎機能正常患者(Ccr=100 mL/min)および中等度腎機能低下患者(Ccr=50 mL/min)では緑膿菌に対して1回1gを1日3回の用量で77.9%以上の高い確率で遊離体の%TAM \geq 40を達成できることを報告している。有効性に関しては、肺炎患者の有効率は1日3g未満(おもに1回0.5gを1日2~3回)群で69.0%であったが、1日3g以上(1回1gを1日3回)群で82.5%と用量による有効率の違いが認められている¹⁹⁾。少なくとも肺炎治療ではMEPMの高用量投与によって高い%TAMが確保され良好な治療効果が得られたと考えられる。本研究では薬剤耐性菌抑制に関する用量反応モデル解析を用いてAUD/DOT比(MEPM+DRPM群)の具体的な目標値の算出を試みたが、AUD/DOT比の低い施設で治療効果の側面からも標準用量およびその遵守状況を見直す契機となることが期待される。

本研究では、重回帰分析で投与患者率と緑膿菌耐性率に相関が認められなかった。このことは、カルバペネム系抗菌薬の投与患者率がほぼ一定であっても、投与量の適正化を行うことで緑膿菌耐性率を改善できる可能性を示唆していると考えられる。一方、単変量解析ではIPM/CS+PAPM/BP+BIPM群の投与患者率と緑膿菌耐性率に有意な相関が認められたが、全体に占めるIPM/CS+PAPM/BP+BIPM群の使用量が少なく、使用量の大半を占めるMEPM+DRPM群の投与患者率の経年推移がほぼ一定であったため重回帰分析で有意な要因とならなかったと考えられる。DOTは投与日数と使用人数を反映する指標であるのに対して、投与患者率は集計上の簡

便性に課題があるが使用人数のみを反映する。カルバペネム系抗菌薬の過剰選択は緑膿菌の耐性率に影響する可能性が高いため、投与患者率と緑膿菌耐性率の関係についてはさらなる検証が必要である。

本研究は特定機能病院における単施設の調査研究であり、他の特定機能病院等のデータを用いた検証や、背景が異なる施設を含めた多施設サーベイランスでの有用性の検討が必要である。WHOが設定したDDDは定期的に見直されており、変更時にはAUD/DOT比の解釈に注意を要する。実際、2019年1月にMEPMのDDDが2gから3gに変更となっており、それを適応すると最大耐性率の1/10に相当するMEPM+DRPM群のAUD/DOT比はIPM/CS耐性率では0.727、MEPM耐性率では0.749となる。また、MEPMとDRPM以外のカルバペネム系抗菌薬のAUD/DOT比と耐性率の関連は十分に検証できていない。当院ではIPM/CSの多くは1日1.5g(1回0.5gを1日3回)で使用されるためAUD/DOT比は平均0.5と他施設の報告¹⁴⁾と比較して低値のため標準用量を見直したうえで耐性率への影響を検討する必要がある。

抗菌薬は有効性を高めるだけでなく、低感受性株の選択や突然変異による耐性菌を出現させないためにも十分な抗菌薬濃度で漫然と投与し続けることは避けるべきである。本研究では緑膿菌耐性率に関連するカルバペネム系抗菌薬使用の評価指標としてAUD/DOT比の有用性を明らかにした。AUDやDOTは薬剤耐性菌の検出動向など他のアウトカム指標と比較評価しなければ自施設の抗菌薬使用状況の特徴づけることができない。一方、1日用量は標準用量として施設内で規定できるため、AUD/DOT比は単独で適正評価が可能な指標と考えられる。

謝辞：本論文作成にあたり、ご助言賜りました鳥取大学医学部附属病院薬剤部 鳥田美樹教授に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 厚生労働省：薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020 : <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900-000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> : 2018年6月17日現在。
- 2) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：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。日治療会誌 2017; 65(5): 650-87.
- 3) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Index 2018: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. accessed June 15, 2018.
- 4) 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。日病薬師会誌 2012; 48(8): 995-9.

- 5) 工藤香澄, 中居 肇, 中村一成, 田村健悦, 南 和志, 平賀 元, 他: 一次医療圏におけるカルバペネム系抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率の関係. 日病薬師会誌 2015; 51(2): 197-200.
- 6) 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. 環境感染誌 2010; 25(6): 376-82.
- 7) 橋本 治, 宮崎博章, 山口征啓, 長南謙一, 松本哲朗: 北九州市東部地域における抗菌薬使用密度と耐性菌検出に関するサーベイランス. 環境感染誌 2016; 31(4): 247-51.
- 8) 岡村祐嗣, 倉内寿孝, 津山博臣, 板垣史郎, 萱場広之, 早狩 誠: 感染防止対策加算連携施設間における抗菌薬使用量サーベイランスの評価. 環境感染誌 2016; 31(5): 326-34.
- 9) Shigemitsu A, Matsumoto K, Yaji K, Shimodozono Y, Takeda Y, Miyanohara H, *et al.*: Correlation between meropenem and doripenem use density and the incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(6): 589-91.
- 10) 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): 333-9.
- 11) 小林義和, 神野靖也, 土屋整也, 生田宏次: PK-PD parameter を用いたカルバペネム系抗菌薬療法の適正化評価と抗菌薬サーベイランスの有用性. 日病薬師会誌 2011; 47(1): 86-9.
- 12) 今井 徹, 佐々木祐樹, 菊池憲和, 吉田善一, 矢越美智子, 伊藤美和子, 他: Pharmacokinetics-Pharmacodynamics 理論に基づくカルバペネム系抗菌薬メロペネムの使用と緑膿菌耐性化の関係. 日病薬師会誌 2011; 47(3): 309-12.
- 13) 小笠原康雄, 長崎信浩, 大野公一, 播野俊江, 吉田知子, 丸 子 恵: Meropenem 投与患者における緑膿菌耐性化因子の検討. 環境感染誌 2012; 27(6): 419-24.
- 14) 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 2016; 42(5): 343-9.
- 15) 中蔵伊知郎, 坂倉広大, 今西嘉生里, 小川吉彦, 廣田和之, 上地隆史, 他: カルバペネム系抗菌薬の適正使用に向けた段階的な antimicrobial stewardship の取り組みがカルバペネム系抗菌薬使用状況および緑膿菌に対する緑膿菌に対するメロペネムの薬剤耐性率に及ぼす影響: 単施設の後ろ向き観察研究. 医療薬 2017; 43(8): 457-64.
- 16) Drlica K: The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(1): 11-7.
- 17) 医薬品添付文書: 「メロペネム点滴用バイアル 0.25 g, バイアル 0.5 g, キット 0.5 g」, 2019年3月(改訂第21版), 大日本住友製薬株式会社.
- 18) Ikawa K, Morikawa N, Ohge H, Ikeda K, Sueda T, Taniguchi M, *et al.*: Pharmacokinetics-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients. *J Infect Chemother* 2010; 16(1): 25-32.
- 19) 浜田幸宏, 丹羽 隆, 村木優一, 青山 智, 上田秀親, 奥平正美, 他: 日本人患者における Meropenem の高用量投与の安全性および有効性に関する多施設共同後方視的研究. 日化療会誌 2015; 63(6): 560-7.

〔連絡先: 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
鳥取大学医学部附属病院薬剤部 三好由希子
E-mail: yukicomb@tottori-u.ac.jp〕

***Surveillance and Correlation of Carbapenem Use Metrics with Resistance of
Pseudomonas aeruginosa: A Single-center Retrospective Study***

Yukiko MIYOSHI¹⁾, Hiroshi TAKANE^{1,2)}, Shota MORISHITA^{2,3)},
Kensaku OKADA^{2,4)}, Tsuyoshi KITAURA⁴⁾ and Hiroki CHIKUMI^{2,4)}

¹⁾Department of Pharmacy, Tottori University Hospital, ²⁾Infection Control Division, Tottori University Hospital,

³⁾Division of Clinical Laboratory, Tottori University Hospital, ⁴⁾Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Tottori University

Abstract

Antimicrobial use density (AUD) and days of therapy (DOT) are widely used to evaluate antimicrobial consumption, with surveillance of antimicrobial use being important for predicting the emergence and spread of drug-resistant bacteria. The proportion receiving antimicrobial therapy (n/1,000 admissions) and the AUD/DOT ratio as the assumed average daily dose may be useful additional indicators; however, the correlation between these measurements and antimicrobial resistance remains unclear. While we found that, in univariate analysis, the total AUD/DOT ratios of IPM/CS, panipenem/betamipron (PAPM/BP) and biapenem (BIPM) group, MEPM and doripenem (DRPM) group, and the total proportion receiving antimicrobial therapy with IPM/CS, PAPM/BP and BIPM group were significantly correlated with carbapenem resistance, the aim of this study was to evaluate carbapenem use and daily dose trends for relationships with imipenem/cilastatin (IPM/CS) or meropenem (MEPM) resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* at our hospital between January 2009 and December 2017. Based on multiple regression analysis, the total AUD/DOT ratio of MEPM and DRPM group was the only significant indicator for resistance rates of IPM/CS ($\beta = -0.818$, $P = 0.007$) and MEPM ($\beta = -0.796$, $P = 0.010$). Furthermore, according to the sigmoid dose-response model analysis, the total AUD/DOT ratio of MEPM and DRPM group equivalent to one tenth of maximum resistance rate was 0.938, suggesting that the AUD/DOT ratio of carbapenem antibiotics is not only an indicator of daily dose, but also of *Pseudomonas aeruginosa* resistance.

Key words: surveillance, carbapenem, antimicrobial use density, days of therapy, antimicrobial resistance