〈報 告〉

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

橋本 治^{1,5)}・宮崎 博章^{2,5)}・山口 征啓^{3,5)}・長南 謙一⁴⁾・松本 哲朗⁵⁾*Monitoring Use of Antimicrobial Agents and Incidence of Drug-Resistance
in the Kitakyushu Eastern Region*Osamu HASHIMOTO^{1,5)}, Hiroaki MIYAZAKI^{2,5)}, Yukihiro YAMAGUCHI^{3,5)}, Kenichi CYONAN⁴⁾ and Tetsuro MATSUMOTO⁵⁾¹⁾Department of Pharmacy, Tobata Kenwa Hospital, ²⁾Infection Control Team, Kokura Memorial Hospital,³⁾Division of Infectious Diseases, Kenwakai Ootemachi Hospital,⁴⁾Faculty of Pharmacy, Suzuka University of Medical Science,⁵⁾NPO-KRICT (Kitakyushu Regional Infection Control Team)

(2015 年 10 月 30 日 受付・2016 年 4 月 20 日 受理)

要 旨

地域における耐性菌の拡散を防ぐためには、単一の医療機関だけでなく地域間で連携した取り組みが必要とされている。そこで北九州市東部地域にて抗菌薬使用量と薬剤耐性率との関係について調査を行い、その結果を感染防止対策地域連携加算施設 1, 2 の 2 群に分けて比較検討を行った。また、各施設における多剤耐性緑膿菌の検出件数の調査も行った。

抗菌薬の使用密度(AUD)はカルバペネム系抗菌薬 AUD を指標とした。カルバペネム系抗菌薬 AUD 及び緑膿菌耐性率は、2 群間での統計学的な有意差は認めなかった。また、カルバペネム系抗菌薬 AUD と緑膿菌感受性率の相関は見られなかった。今回の結果より、抗菌薬使用量以外の感染対策が耐性率に寄与している可能性が考えられる。また、多剤耐性緑膿菌が多く見られたことから、地域間での拡散防止に取り組んでいく必要があると思われる。

Key words : antimicrobial use density, 多剤耐性緑膿菌, 抗菌薬適正使用, サーベイランス

はじめに

近年、様々な抗菌薬耐性菌が臨床上的の問題となっており、耐性菌の抑制には抗菌薬の適正使用の推進が重要とされている¹⁾。しかし、地域における耐性菌の拡散を防ぐためには、単一の医療機関だけでなく地域間で連携した取り組みが必要とされている²⁾。抗菌薬適正使用を行う上で、抗菌薬使用量調査は重要な指標の一つとされている。抗菌薬使用量の適正性を評価する方法として、WHO の anatomical therapeutic classification/defined daily dose (以下、ATC/DDD) システムを用いた抗菌薬使用量の標準化が提唱されており、中でもカルバペネム系抗菌薬 antimicrobial use density (以下、AUD) と緑膿

菌の感受性率を指標とした報告が多くなされている。しかし、従来報告されている多施設研究では、全国規模³⁾であったり、県単位^{4~6)}であったりと地域⁷⁾として広範囲の研究はあるが、地域を限局した場合の研究はまだ行われていない。また、従来の多施設研究では比較的病院規模の大きい、感染対策の意識が高い施設のみをまとめた報告が多い^{4~7)}。

そこで本研究では、地域全体での抗菌薬適正使用を推進することを目的とし、北九州市の東部地域のなかで、感染防止対策地域連携加算施設 1 (以下、加算 1 施設) 及び 2 (以下、加算 2 施設) を対象に抗菌薬使用量調査と緑膿菌の薬剤耐性率の調査を行った。また、地域における多剤耐性緑膿菌の検出状況を調査も行ったので報告する。

¹⁾戸畑けんわ病院薬剤科, ²⁾小倉記念病院感染管理部, ³⁾健和会大手町病院感染症科, ⁴⁾鈴鹿医療科学大学薬学部薬学科, ⁵⁾NPO 法人 KRICT (Kitakyushu Regional Infection Control Team (北九州地域感染制御チーム))

材料と方法

調査期間及び調査対象

調査期間は、2011 年 1 月から 2011 年 12 月。調査対象の KRICT (Kitakyushu Regional Infection Control Team) 東部地区カンファレンス参加全 20 施設より「北九州東部地域における carbapenem 使用量と緑膿菌の耐性率の相関性調査」に同意を得ることができた。

20 施設中、アンチバイオグラムのデータを提出したのは 13 施設であった。13 施設のうち加算 1 施設(平均病床数 423 床(最大 658 床-最小 246 床))は 6 施設(うち療養型病床あり 1 施設)、加算 2 施設(平均病床数 166 床(最大 303 床-最小 55 床))は 7 施設(うち療養型病床あり 5 施設)であった。注射薬抗菌薬の DDD は WHO の ATC index version 2012 を使用した。

1. 加算施設別の抗菌薬使用量の比較

注射抗菌薬使用量は、入院患者述べ在院日数における抗菌薬使用量を AUD として、下記の式を用いて算出した。Days of therapy (DOT) については、今回調査は行っていない。

$$\text{AUD (DDDs/100 bed days)} = (\text{抗菌薬使用量 (g)} / \text{DDD}) \times 100 / \text{入院患者述べ在院日数 (bed days)}$$

2. 加算施設別のカルバペネム系抗菌薬使用量及び使用率の比較

カルバペネム系抗菌薬使用量は、meropenem, imipenem, biapenem, doripenem, panipenem の AUD を合計により算出した。カルバペネム系抗菌薬の使用率は、全抗菌薬 AUD の合計に対するカルバペネム系抗菌薬の AUD 比率を算出した。

3. 加算施設別の緑膿菌の耐性率

本調査に参加した施設のうち、アンチバイオグラムのデータを提出した 13 施設を対象とし、緑膿菌に対する imipenem の耐性率を算出した。imipenem を使用した目的は、すでに行われている他の調査結果との比較を行うためである。また、調査の回収率をあげる目的で、なるべく簡素な調査内容とするために検出菌株の集計方法については指定しなかった。各施設の集計方法については調査していない。同様の理由で感受性の判定方法については、今回は調査を行わなかった。

4. カルバペネム系抗菌薬 AUD と緑膿菌の imipenem 感受性との関係

カルバペネム系抗菌薬 AUD と imipenem に対する緑膿菌の感受性との関係を Monnet らの報告⁸⁾に準じて解析した。

5. 北九州東部地域における多剤耐性緑膿菌の状況

各施設での多剤耐性緑膿菌の検出の有無についても調査を行った。

統計学的処理

加算施設別の比較に Student's *t*-test を用い、 $p < 0.05$

を有意とした。相関性の有無には直線回帰分析における相関関係係数を用いた。統計ソフトは JMP9.0 (SAS institute) を使用した。

結 果

1. 加算施設別の抗菌薬使用量の比較

今回の調査期間における加算施設別の抗菌薬の使用量を図 1 に示す。加算 1 施設の抗菌薬使用量(単位はいずれも DDDs/100 bed days)の中央値は加算 1 施設が 15.1, 加算 2 施設は 6.3 であり、加算 1 施設のほうが有意に使用量が多かった ($p = 0.006$)。

2. 加算施設別のカルバペネム系抗菌薬使用量及び使用率の比較

加算施設別のカルバペネム系抗菌薬の使用量は、加算 1 施設は 1.18, 加算 2 施設は 0.72 であり、両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.280$)。

加算施設別のカルバペネム系抗菌薬の使用率は、加算 1 施設は 8.1% (meropenem 5.7%, imipenem 0.6%, biapenem 0.1%, doripenem 1.7%, panipenem 0%), 加算 2 施設は 10.2% (meropenem 5.0%, imipenem 0.3%, biapenem 1.9%, doripenem 2.1%, panipenem 0.9%) とほとんど差がなかった ($p = 0.577$)。

3. 加算施設別の緑膿菌の耐性率

加算施設別の緑膿菌に対する imipenem の耐性率は、加算 1 施設は 18.8%, 加算 2 施設は 26.2% と両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.16$)。

4. カルバペネム系抗菌薬 AUD と緑膿菌の imipenem 感受性率との関係

カルバペネム系抗菌薬の使用量と imipenem に対する緑膿菌の感受性率の関係を図 2 に示した。カルバペネム系抗菌薬 AUD の中央値は 1.02, 緑膿菌感受性率の中央値は 77.2% であった。カルバペネム系抗菌薬使用量と緑膿菌感受性率の相関係数は $r = 0.0085$ と相関関係は認められなかった。

5. 北九州東部地域における多剤耐性緑膿菌の状況

参加施設 20 施設中で多剤耐性緑膿菌が 12 施設で検

図 1 加算施設別の抗菌薬使用量の比較

図2 カルバペネム系抗菌薬 AUD と緑膿菌の imipenem 感受性率との関係

表1 多剤耐性緑膿菌が複数件検出された5施設の imipenem 感受性率

施設	多剤耐性緑膿菌件数	imipenem 感受性率
A	8件	55.7%
B	6件	データなし
C	5件	データなし
D	4件	85.5%
E	2件	83.2%

出されていた。その内訳は7施設が1件で、複数件数報告された施設は5施設であった。複数件数報告された5施設の緑膿菌の imipenem に対する感受性率を表1に示した。8件報告された施設での感受性率は55.7%と低く、また5件及び6件報告された施設では、アンチバイオグラムのデータがなかった。

考 察

今回我々は、KRICT 東部地区合同カンファレンス参加全20施設からの注射薬抗菌薬使用量のデータにもとづいて加算1施設と加算2施設との比較検討を行った。抗菌薬総使用量は、加算1施設のほうが加算2施設よりも有意に多かったが、これは加算1施設が主に地域での拠点病院であるのと比較し、加算2施設は主に長期療養型病院であり、患者背景が異なることが主要因であると思われた。カルバペネム系抗菌薬の使用量は、加算1施設のほうが加算2施設より多い傾向にあった。しかし、緑膿菌の耐性率を比較すると、加算2施設のほうがむしろ耐性化がすすんでいる傾向にあっ

た。このことから、緑膿菌の耐性率には抗菌薬使用量以外の交絡要因(交差感染の制御、検査室での耐性菌検出状況、入院時保菌者の確認状況等)の影響⁸⁾が考えられ、今後の調査が必要である。

カルバペネム系抗菌薬使用密度と緑膿菌に対する imipenem の感受性率の関係については、今回は相関が認められなかった。

これまでに国内で多数の地域で抗菌薬使用量調査が行われているが²⁻⁷⁾、そのほとんどが県単位かそれ以上の広域で行われている。今回我々は、地域を限局した場合の研究はまだ行われていないことに注目し、北九州東部地域における抗菌薬の使用状況を調査した。北九州東部地域におけるカルバペネム系抗菌薬 AUD の中央値及び緑膿菌耐性率を他地区の調査と比較すると、愛媛県におけるカルバペネム系抗菌薬 AUD 中央値1.38、緑膿菌耐性率の中央値16.7%⁴⁾、日病薬調査(2011年)におけるカルバペネム系抗菌薬 AUD 中央値1.85、緑膿菌耐性率の中央値18.2%³⁾となっており、北九州東部地域は他地域と比較してカルバペネム系抗菌薬 AUD は小さいが、緑膿菌耐性率が高いことを示している。これは、北九州東部地域において緑膿菌の耐性化が進行しており、抗菌薬適正使用以外に接触感染対策の徹底など耐性菌の水平伝播を予防する対策の必要性を示唆している。

また、今回は、北九州東部地域における多剤耐性緑膿菌の年件検出件数を調べたが、1年間で8件の報告があった施設の imipenem の緑膿菌感受性率は55.7%とかなり低いものであった。5件、6件報告のあった施設では、アンチバイオグラムが作成されておらず、むしろ感受性率を把握できない状況にあり、アウトブレイクを見逃す危険性があることがわかった。今回の調査では20施設中7施設でアンチバイオグラムの作成がなされておらず、日病薬の報告でも院内のアンチバイオグラムの作成施設は6割程度であり、それと同様の結果となった。

今回の調査より、北九州東部地域における注射薬抗菌薬使用量の調査を行うことで、加算1施設と加算2施設の抗菌薬使用状況及び緑膿菌の薬剤耐性率を比較検討することができた。耐性菌の対策としては、抗菌薬適正使用以外にも、標準予防策並びに接触感染対策の徹底、手指衛生の遵守率上昇など様々な要因が関係していると思われるので、地域ネットワークを通じて、地域全体での更なる取り組みが重要である。今回はこのデータに基づいた地域連携カンファレンスを行い、調査参加施設にはコメントを追記した報告書をフィードバックした(図3)。AUD を指標とした場合にそれぞれの病院の患者背景が異なることが問題となるが、今回の調査でもその点は比較検討に至らなかった。今回の調査では、東部地域の全施設の調査にはいたらなかったこと、また、アンチ

【東部カンファレンス報告書】

貴施設より頂いた今回のデータに基づき、以下に報告させていただきます。
着施設の今後の対策にお役立てください。

【貴施設データ】

カルバペネム系抗菌薬 AUD (DDD/100 bed days)	0.04
緑膿菌に対する imipenem 感受性率 (%)	83.2%

【Monnet らの報告に基づいた分類】

図3 報告書記載例

バイオグラムの全施設での作成ができなかったことが課題として残されている。今後は、アンチバイオグラムを参加全施設でとり、継続した調査を実施していく予定である。

謝 辞：本研究において、「北九州東部地域における carbapenem 使用量と緑膿菌の耐性率の相関性調査について」にご協力頂きました施設に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 宮崎博章, 入江利行, 素元美佐, 溝口裕美, 永山眞紀：カルバペネム薬の使用制限下によるイミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の検出率の推移．環境感染 2006; 21(3): 162-7.
- 中居 肇, 田村健悦, 平賀 元, 古川卓哉, 伊藤宏彰, 舘 幸子：地域感染対策ネットワーク構築による抗菌薬適正使用への試み；Effect of Appropriate Antimicrobial Agents Use for Regional Infection Control Network．環境感染 2007; 22(1): 37-40.
- 北村正樹, 赤松 孝, 池上英文, 北原隆志, 白石 正, 高田勝利, 他：感染制御認定および専門薬剤師による医

療経済を含めた病院感染制御活動への貢献度実態調査．日病薬師会誌 2012; 48(8): 932-4.

- 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.
- 小笠原康雄, 長崎信浩, 荒川隆之, 池本雅章, 岡田麻衣子, 岡野太一, 他：広島県下 19 施設における抗菌薬使用密度と耐性菌検出率に関するサーベイランス．環境感染誌 2011; 26(6): 378-84.
- 丸山晴生, 鹿角昌平, 大塚祥子, 松岡慶樹, 清原健二, 久保田健, 他：長野県北信地域における抗菌薬使用密度と耐性菌検出率に関するサーベイランスからみた菌種毎の特性と経年変化．環境感染誌 2014; 29(5): 361-8.
- 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.
- Monnet DL: Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe. Int J Antimicrob Agents 2000; 15(2): 91-101.

〔連絡先：〒804-0082 福岡県北九州市戸畑区新池 1-5-5
戸畑けんわ病院薬剤科 橋本 治
E-mail: hashimoto@kenwakai.gr.jp〕

Monitoring Use of Antimicrobial Agents and Incidence of Drug-Resistance in the Kitakyushu Eastern Region

Osamu HASHIMOTO^{1,5)}, Hiroaki MIYAZAKI^{2,5)}, Yukihiro YAMAGUCHI^{3,5)}, Kenichi CYONAN⁴⁾ and Tetsuro MATSUMOTO⁵⁾

¹⁾*Department of Pharmacy, Tobata Kenwa Hospital,* ²⁾*Infection Control Team, Kokura Memorial Hospital,*

³⁾*Division of Infectious Diseases, Kenwakai Ootemachi Hospital,*

⁴⁾*Faculty of Pharmacy, Suzuka University of Medical Science,*

⁵⁾*NPO-KRICT (Kitakyushu Regional Infection Control Team)*

Abstract

To control the spread of drug-resistant microorganisms in a local community, preventive action should be based not on action at a single health-care facility but rather should involve cooperation across facilities. We explored the association between the use of antimicrobial agents and drug resistance in the eastern region of Kitakyushu-shi. The results were compared between two groups: additional reimbursement for infection prevention regional collaboration 1 and 2. We also surveyed the incidence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in each facility. Antimicrobial use density (AUD) was measured in terms of carbapenem use. The results showed no significant difference in antimicrobial use and resistance ratio of *P. aeruginosa* between the two groups. Therefore, antimicrobial use was not correlated with resistance ratio of *P. aeruginosa*. Based on these results, infection-control measures other than the AUD of antimicrobial agents are important in controlling the susceptibility ratio. In addition, as multidrug-resistant *P. aeruginosa* was found in several facilities, prevention of spread of infection through inter-regional cooperation is necessary.

Key words : antimicrobial use density, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial appropriate use, surveillance