

平成 30 年 8 月 31 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19287

研究課題名(和文)大規模医療データベースを用いたCDIのリスク因子の検討

研究課題名(英文)Investigation of risk factors of CDI using large scale medical database

研究代表者

塩田 有史(Shiota, Arufumi)

愛知医科大学・その他部局等・薬剤師

研究者番号：60759398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：Clostridioides difficile infection (CDI)は、原因菌が消毒薬抵抗性である芽胞を形成することから、感染対策上その発生抑制が重要で、CDIのリスク因子を正確に把握することが望まれている。すべての抗菌薬はCDIのリスクとなりうるとされるが、個々の薬剤でのリスク評価が不明の薬剤も存在する。大規模医療データベース(FDA, PMDA)の解析からすべての系統の抗菌薬がCDIのリスクとなりうる可能性があること、およびニューキノロン系、カルバペネム系、嫌気性菌活性の比較的強いセフェム系について特にCDIのリスクが高い可能性を示唆する結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：We should grasp risk factors of CDI to prevent CDI that the C. difficile form disinfectant resistant spores. Analysis of medical database of adverse event (FDA, PMDA) showed that antimicrobial drugs of all may be a risk of CDI. In addition, new quinolones, carbapenems, cepheems of the relatively strong anaerobic antimicrobial activity, especially might be high risk of CDI.

研究分野：病院・医療管理学、感染制御学、医療薬学

キーワード：CDI Clostridioides difficile Risk factor JADER FAERS

1. 研究開始当初の背景

Clostridioides difficile infection (CDI)は、原因菌である *C. difficile*が消毒薬抵抗性である芽胞を形成することから、感染対策上その発生抑制が重要で、CDI のリスク因子を正確に把握することが望まれている。CDI のリスク因子にはいくつか報告があるが、抗菌薬使用が大きな要因の一つとされる。*C. difficile* は、腸内の正常細菌叢の中にも存在するが、通常毒性は示さない。しかし、抗菌薬、とりわけ嫌気性菌をもカバーする広域抗菌薬が使用されることで、腸内の正常細菌叢が破壊されると、*C. difficile*が増殖し、CDIを発症する。これまで、クリンダマイシン(CLDM)やスルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC)などの腸内の正常細菌叢に含まれる嫌気性菌に対する抗菌活性が高い薬剤がリスク因子として報告されてきた¹⁾。しかし、カルバペネム系といった嫌気性菌に抗菌活性が高いにもかかわらずリスク因子となりうる否か明らかとなっていない薬剤も存在する。カルバペネム系は感染症治療上頻用され、CDI のリスクの有無を把握しておくことは極めて重要である。しかし、単施設の報告やメタ解析によって、各系統や個々の薬剤のリスクについて詳細は明らかとなっていない現状がある。そこで、国内外の大規模医療情報データベースを用いることでリスク因子を新たな視点から検討できる可能性を考えた。

2. 研究の目的

CDI は、これまで CLDM や SBT/ABPC など嫌気性菌に対する活性の高い抗菌薬がリスク因子として報告されてきた。しかし、カルバペネムなど嫌気性菌に活性が高いにもかかわらずリスク因子か否か不明の抗菌薬も存在する。そこで本研究では、大規模医療データベース解析を行うことで、これまで不明であった抗菌薬および抗真菌薬の系統に関して CDI のリスク因子の可能性を検討する。

3. 研究の方法

シグナル検出のアルゴリズムとして Reporting Odds Ratio(ROR) と PRR(Proportional Reporting Ratio)を用い、154 種類の抗微生物薬と CDI の関連性について、2004~2017 年第三四半期の米国 FDA 有害事象データベース(FAERS)と PMDA の医薬品副作用データベース(JADER)から約 430 万件の報告を解析した^{2),3)}。

次に示す薬剤の系統毎に ROR, PRR を評価した。

注射用ペニシリン系、注射用セフェム系、注射用カルバペネム系、注射用キノロン系、注射用マクロライド系、注射用抗真菌薬、全抗微生物薬

JADER と FAERS から CDI の件数を抽出した。その後、ROR, PRR を下記式より算出し、付記した条件を満たした場合にシグナルありと判定した。

-	CDIあり	CDIなし	合計
注目する薬剤	A	B	A+B
その他の薬剤	C	D	C+D
合計	A+C	B+D	A+B+C+D

$$ROR = (A/C)/(B/D) = AD/BC$$

95%信頼区間の下限値が1より大きい場合

$$PRR = (A/(A+B))/(C/(C+D)) = A(C+D)/C(A+B)$$

$$PRR \geq 2$$

$$\text{報告数} \geq 3$$

$$X^2 = ((A+B+C+D)$$

$$(|AD-BC| - (A+B+C+D)/2)^2 / ((A+B)(C+D)(A+C)(B+D)) \geq 4$$

上記3つを満たす場合

データ抽出・解析には、Visual mining studio ver.8.4(株式会社 NTT データ数理システム)および CzeekV PRO(株式会社 京都コンストラ・テクノロジーズ)を使用した。

4. 研究成果

JADER および FAERS のデータベースを解析した結果、薬剤毎の報告件数より算出した PRR, ROR を示した(図1, 2)。

JADER のデータベースの結果において、本邦で市販されているすべての抗微生物薬の合計の件数でシグナルありと判定された。加えて、注射用ペニシリン系、注射用セフェム系、注射用カルバペネム系、注射用キノロン系、注射用マクロライド系、注射用抗真菌薬のすべてにおいてシグナルありと判定された。

FAERS のデータベースの結果においても、本邦で市販されているすべての抗微生物薬の合計の件数でシグナルありと判定された。また、JADER のデータベースと同様に、注射用ペニシリン系、注射用セフェム系、注射用カルバペネム系、注射用キノロン系、注射用マクロライド系、注射用抗真菌薬のすべてにおいてシグナルありと判定された。JADER および FAERS のデータベース解析の結果は、両者で同様だった。

これらの結果より、本邦で市販されている抗微生物薬の内どれか一つでもその使用があった場合、CDI のリスク因子となりえる可能性が示唆された。そして、注射用ペニシリン系、注射用セフェム系、注射用カルバペネム系、注射用キノロン系、注射用マクロライド系、注射用抗真菌薬の各グループのすべてにおいて、その使用が CDI のリスク因子となりえる可能性が示唆された。

図1. JADERデータベースにおける系統毎のRORとPRR

①全抗微生物薬						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
①本邦市販の抗微生物薬全て	1,027	89,294	90,321	22.07	3501.27	
①抗微生物薬全て以外	209	405,384	405,593	ROR	95%CI下限	上限
合計	1,236	494,678	495,914	22.31	19.22	25.89
③注射用ペニシリン系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
③注射用ペニシリン系	209	9,236	9,445	10.48	1493.21	
③注射用ペニシリン系以外	1,027	485,442	486,469	ROR	95%CI下限	上限
合計	1,236	494,678	495,914	10.70	9.20	12.43
④注射用セフェム系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
④注射用セフェム系	402	20,892	21,294	10.74	2402.95	
④注射用セフェム系以外	834	473,786	474,620	ROR	95%CI下限	上限
合計	1,236	494,678	495,914	10.93	9.70	12.32
⑤注射用カルバペネム系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
⑤注射用カルバペネム系	195	11,192	11,387	7.97	1003.70	
⑤注射用カルバペネム系以外	1,041	483,486	484,527	ROR	95%CI下限	上限
合計	1,236	494,678	495,914	8.09	6.94	9.44
⑥注射用キノロン系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
⑥注射用キノロン系	191	13,398	13,589	6.49	751.41	
⑥注射用キノロン系以外	1,045	481,280	482,325	ROR	95%CI下限	上限
合計	1,236	494,678	495,914	6.57	5.62	7.67
⑦注射用マクロライド系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
⑦注射用マクロライド系	51	3,264	3,315	6.40	223.11	
⑦注射用マクロライド系以外	1,185	491,414	492,599	ROR	95%CI下限	上限
合計	1,236	494,678	495,914	6.48	4.89	8.59
⑧注射用抗真菌薬						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
⑧注射用抗真菌薬	85	16,416	16,501	2.15	48.54	
⑧注射用抗真菌薬以外	1,151	478,262	479,413	ROR	95%CI下限	上限
合計	1,236	494,678	495,914	2.15	1.73	2.68

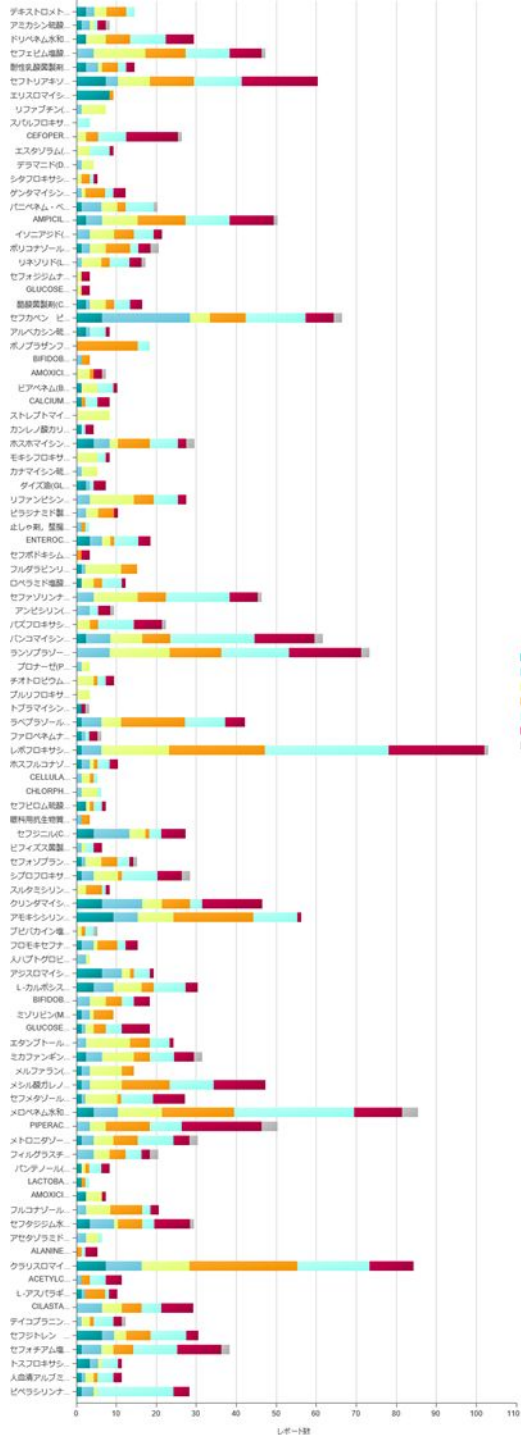
図2. FAERSデータベースにおける系統毎のRORとPRR

①全抗微生物薬						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
①本邦市販の抗微生物薬全て	5,275	594,844	600,119	8.83	22562.67	
①抗微生物薬全て以外	8,421	8,453,743	8,462,164	ROR	95%CI下限	上限
合計	13,696	9,048,587	9,062,283	8.90	8.60	9.21
③注射用ペニシリン系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
③注射用ペニシリン系	562	29,110	29,672	13.03	5992.69	
③注射用ペニシリン系以外	13,134	9,019,477	9,032,611	ROR	95%CI下限	上限
合計	13,696	9,048,587	9,062,283	13.26	12.18	14.44
④注射用セフェム系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
④注射用セフェム系	962	53,640	54,602	12.46	9444.26	
④注射用セフェム系以外	12,734	8,994,947	9,007,681	ROR	95%CI下限	上限
合計	13,696	9,048,587	9,062,283	12.67	11.86	13.53
⑤注射用カルバペネム系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
⑤注射用カルバペネム系	399	19,604	20,003	13.56	4515.17	
⑤注射用カルバペネム系以外	13,297	9,028,983	9,042,280	ROR	95%CI下限	上限
合計	13,696	9,048,587	9,062,283	13.82	12.50	15.28
⑥注射用キノロン系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
⑥注射用キノロン系	1,295	117,686	118,981	7.85	7018.66	
⑥注射用キノロン系以外	12,401	8,930,901	8,943,302	ROR	95%CI下限	上限
合計	13,696	9,048,587	9,062,283	7.92	7.48	8.39
⑦注射用マクロライド系						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
⑦注射用マクロライド系	314	52,303	52,617	4.02	696.48	
⑦注射用マクロライド系以外	13,382	8,996,284	9,009,666	ROR	95%CI下限	上限
合計	13,696	9,048,587	9,062,283	4.04	3.61	4.52
⑧注射用抗真菌薬						
-	副作用あり	副作用なし	合計	PRR	χ^2	
⑧注射用抗真菌薬	522	85,632	86,154	4.13	1192.03	
⑧注射用抗真菌薬以外	13,174	8,962,955	8,976,129	ROR	95%CI下限	上限
合計	13,696	9,048,587	9,062,283	4.15	3.80	4.53

個々の薬剤毎の評価

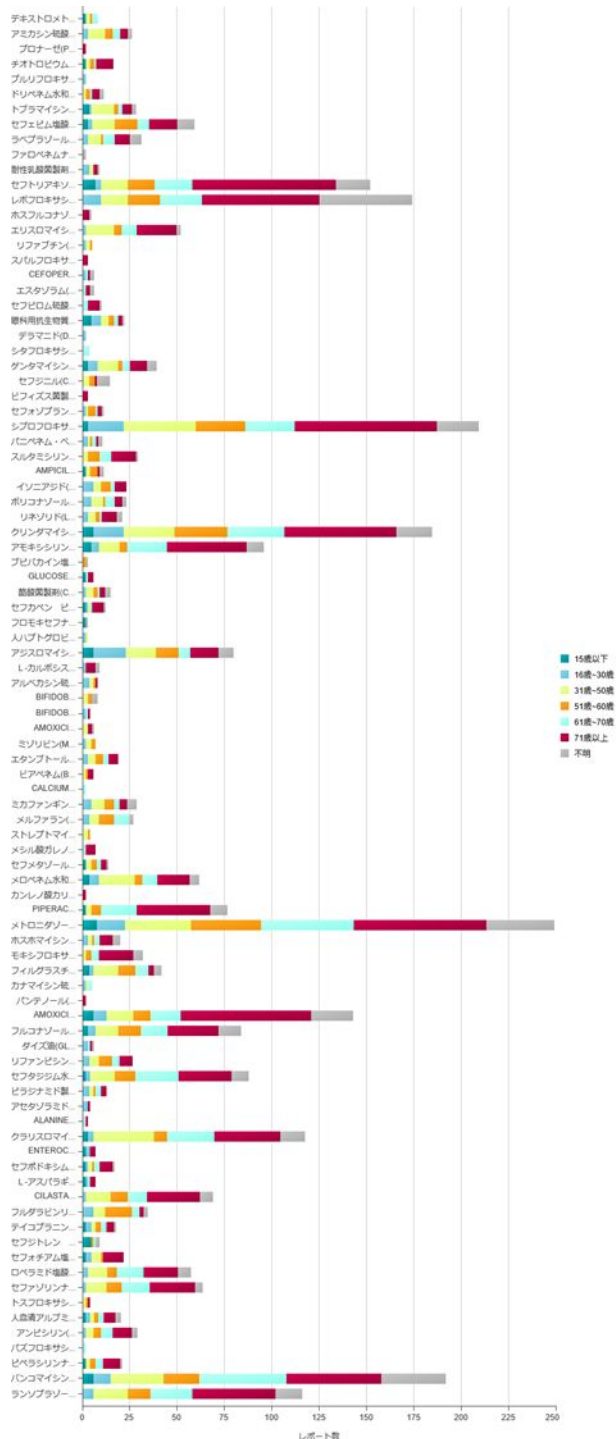
JADER のデータベース解析結果から個々の薬剤毎の CDI 報告件数を図3に示した。件数は抗微生物薬で、件数の多い上位3薬剤はレボフロキサシン(LVFX)、メロペネム(MEPM)、CLDMの順だった。報告件数では、過去の報告と同様のニューキノロン系薬である LVFX および CLDMの件数が多かった。これに加え、カルバペネム系の MEPM の件数が多かった。抗微生物薬以外ではPPIであるランソプラゾールの件数が多かった。これは過去に類似の報告が存在する。

図3 JADER データベースにおける CDI 報告件数



FAERS のデータベース解析結果から個々の薬剤毎の CDI 報告件数を図 4 に示した。件数は抗微生物薬で、件数の多い上位 4 薬剤はメトロニダゾール (MNZ)、シプロフロキサシン(CPFX)、CLDM、VCM の順だった。報告件数では、過去の報告と同様のニューキノロン系薬である CPFX および CLDM の件数が多かった。MNZ、VCM の件数が多かった理由は副作用報告時にすでに CDI の治療薬として MNZ や VCM が使用されていたために使用薬剤の一つとしてカウントされていた可能性が考えられた。

図 4 FAERS データベースにおける CDI 報告件数



JADER のデータベース解析結果から ROR, PRR とともにシグナルありと判定した薬剤は、CPFX、セフメタゾール(CMZ)、およびスルバクタム/セフォペラゾン(SBT/CPZ)であった。過去の報告と同様のニューキノロン系薬である CPFX に加えて、偏性嫌気性菌に活性の比較的強いセフェム系である CMZ と SBT/CPZ が CDI のリスク因子となる可能性が示唆された。

FAERS のデータベース解析結果から、ROR, PRR とともにシグナルありと判定した薬剤は、STFX, SBT/CPZ、およびイミペネム/シラスチン(IPM/CS)だった。過去の報告と同様のニューキノロン系薬である STFX に加えて、偏性嫌気性菌に活性の比較的強いセフェム系である CMZ とカルバペネム系である IPM/CS が CDI のリスク因子となる可能性が示唆された。

以上より、いずれの抗微生物薬も CDI のリスクとなりうる可能性がある。加えて、ニューキノロン系、カルバペネム系、偏性嫌気性菌活性の比較的強いセフェム系について特に CDI のリスクが高い可能性が考えられた。

<引用文献>

1) Leffler DA, Lamont JT. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1539-48

2) 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 企画・編集：PV の概要とノウハウ国内対応からグローバル対応へ (2015.07)

3) 日本の有害事象自発報告データベース (JADER)を用いたアンジオテンシン受容体拮抗薬、サイアザイド系利尿薬併用療法において利尿薬が血中カリウム値、血中ナトリウム値へ与える影響の解析 野口義鉦ら, 医療薬学 2015

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

適正抗菌薬療法 最新マニュアル 1)AMR(薬剤耐性)時代の適正抗菌薬療法を再考する

塩田 有史, 三嶋 廣繁

モダンフィジシャン 38(3) 217 220
2018 年 3 月 (査読なし)

多様化する医療現場にどう適合するか スタッフのための職業感染対策 消毒薬・抗がん剤の曝露問題とその対策 ガイドラインを踏まえて

塩田 有史

感染対策 ICT ジャーナル 12(4) 350 354
2017 年 10 月 (査読なし)

〔学会発表〕(計 2 件)

Clinical significance of regional multicenter surveillance on antimicrobial consumption and resistance in Japanese acute care hospitals

Shiota Arufumi

INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 50 S175 2017年11月

愛知県下における DDD 法と DOT 法を用いた抗菌薬の多施設使用動向調査

塩田 有史, 中村 敦, 八木 哲也, 石川 清仁, 川端 厚, 犬塚 和久, 山岸 由佳, 三鴨 廣繁, 加藤 由紀子, 畠山 和人, 梶川 智弘, 田上 由紀子, 愛知県院内感染ネットワーク委員会

第 59 回日本感染症学会中日本支部総会 2016 年 11 月

〔図書〕(計 1 件)

各種病原体に対する検査とその解釈 - *Clostridium difficile*

塩田 有史

薬剤師が知っておきたいチーム医療実践のための感染症検査 南山堂 2017 年 11 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩田 有史 (Shiota Arufumi)

愛知医科大学・その他部局等・薬剤師

研究者番号：60759398