

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10005

研究課題名（和文）地域での薬剤耐性菌制御と有害事象低減に向けた組織・環境・抗菌薬マネジメントの研究

研究課題名（英文）Research on the management of organizational, environmental and antibiotic use for controlling antimicrobial resistance and reducing adverse events in the community.

研究代表者

矢野 貴久（YANO, Takahisa）

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：90532846

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：地域の医療機関を含めた薬剤耐性菌の制御や薬剤有害事象の低減を目的に、組織・環境・抗菌薬使用に着目して検討した。福岡県の84施設と島根県の24施設の医療機関を対象にした調査から、人員や人材の不足や体制の問題が明らかになった。耐性菌では、ESBL産生肺炎桿菌の検出率が福岡県と島根県とでは大きく異なることが明らかになった。ESBL産生大腸菌は本研究開始後に福岡県、島根県共に顕著に減少した。抗菌薬使用量は福岡県で減少に転じ、島根県では抗MRSA薬等の適正使用の推進に至った。抗菌薬の適正使用では、母集団薬物動態解析により、ピペラシリン/タゾバクタム配合剤等の個別最適化投与法を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、地域における薬剤耐性菌の制御や薬剤有害事象の低減に関わる問題点や課題点が明らかになった。得られた結果を基に、地域の医療機関を含めた取り組みを実施し、組織や管理体制、薬剤耐性菌制御のための活動の強化に至った。本研究により地域の医療機関における抗菌薬の適正使用の推進につながり、ESBL産生大腸菌は顕著に減少したことから、社会的意義が認められた。加えて、母集団薬物動態解析によってピペラシリン/タゾバクタム配合剤等の抗菌薬の個別最適化投与法の構築に至った。抗菌薬使用時の有効性や安全性の向上に寄与することから、学術的にも意義ある研究成果であることが考えられる。

研究成果の概要（英文）：To control antimicrobial resistance and reduce adverse events in local medical institutions, this research focused on managing organizational, environmental, and antibiotic factors. A survey of 84 medical facilities in Fukuoka Prefecture and 24 facilities in Shimane Prefecture revealed personnel shortages, a lack of skilled workforce, and issues with organizational structure. The detection rate of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* differed significantly between Fukuoka and Shimane Prefectures. Additionally, ESBL-producing *Escherichia coli* decreased significantly in both prefectures after the start of this study. Antibiotic usage decreased in Fukuoka Prefecture, while in Shimane Prefecture, it led to the promotion of appropriate use of anti-MRSA drugs and other medications. Individualized optimized dosing methods for drugs such as Piperacillin/Tazobactam were developed through population pharmacokinetic analysis.

研究分野：医療管理学

キーワード：薬剤耐性菌 抗菌薬 抗菌薬適正使用 感染制御 母集団薬物動態解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬剤耐性菌やその感染症は世界的に増加の一途を辿っており、このまま対策を講じない場合、薬剤耐性(AMR)による死亡者数が2050年には年間1000万人に達し、癌による死亡者数を上回ると推計されている(Jim O'Neill, Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations. UK, December 2014)。2015年5月の世界保健機関(WHO)総会ではAMRに関するグローバルアクションプランが採択され、我が国でも2016年4月5日にAMRアクションプランが決定された。「アジア地域等における主導的役割の発揮」が求められているほか、2020年までに達成すべき成果指標として「ヒトの抗微生物剤全体の使用量を2013年比で33%減少させること」や、「黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を2014年の51%から20%以下にすること」といった数値目標が掲げられている。すなわち、各医療機関は他の施設とも連携し、地域として抗菌薬の適正管理による耐性菌制御を押し進めなければならない。しかしながら、医療現場においては、耐性菌増加と共に抗菌薬の使用量も年々増加しており、また、単に抗菌薬の使用量を減らすだけでは、感染症治療の失敗や耐性菌のさらなる増加にも繋がることから、2020年までに耐性菌や抗菌薬使用量を減らすことは、決して容易ではない。薬剤耐性菌の制御には、自施設のみならず地域の医療機関を主導した研究の推進が必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、組織、環境、抗菌薬使用に着目し、地域の医療機関を含めた薬剤耐性菌の制御や薬剤有害事象の低減を目的として実施した。

3. 研究の方法

- 1) 福岡県の医療機関84施設(2022年4月時点)および鳥根県の医療機関24施設(2022年4月時点)を対象に、抗菌薬適正使用や耐性菌制御等に関する調査を年一回実施し、各医療機関や「組織」に関する問題点や課題点の抽出を行うと共に、各施設へのフィードバックや必要に応じた介入を行った。調査で得られた問題点や課題点を基に、地域における薬剤耐性菌制御のための活動を構築し、組織や管理体制の強化を図った。
- 2) 福岡県の医療機関84施設(2022年4月時点)および鳥根県の医療機関24施設(2022年4月時点)を対象にサーベイランスを実施し、抗菌薬や手指消毒薬の使用状況および耐性菌の分離状況を評価した。加えて、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌、カルバペネム耐性緑膿菌、*Clostridioides*(*Clostridium*) *difficile*等の耐性菌の出現リスク評価を行い、成果に基づくフィードバックや介入を行った。
- 3) 抗菌薬による有害事象の回避や適正使用の推進を目的に、母集団薬物動態解析や薬物動態/薬力学(PK/PD)解析による個別最適化投与法の確立を図った。バンコマイシンやリネゾリド、ゲンタマイシン、アンピシリン/スルバクタム配合剤について検討した。ピペラシリン/タゾバクタム配合剤(PIPC/TAZ)については、75歳以上の肺炎患者を対象にPIPC/TAZを投与後の血液検体を、0, 1, 1.5, 2, 3, 5時間にて採取し解析した。母集団PK解析にはNONMEMプログラム(version 7.3.0; ICON Development Solutions, Ellicott)を使用し、全身クリアランス(clearance; CL)、中心コンパートメント分布容積(central volume of distribution; Vc)、コンパートメント間クリアランス(intercompartment clearance; Q)、末梢コンパートメント分布容積(peripheral volume of distribution; Vp)などの母集団PKパラメータを推定した。得られたパラメータを基にPIPC/TAZの母集団PKモデルを構築し、適正使用のための投与方法を評価した。PIPCのPK/PD解析では、遊離型血中薬物濃度が菌の最小発育阻止濃度(MIC)を上回る時間の投与間隔に対する割合が50%以上になる目標達成確率を評価した。TAZのPK/PD解析では、24時間における血中濃度曲線下面積(AUC)が96 mg・h/L以上となる目標達成確率を算出し評価した。

4. 研究成果

- 1) 抗菌薬適正使用や耐性菌制御等に関する調査の結果、福岡県および鳥根県いずれにおいても、多くの医療機関において「人員や人材の不足」が大きな問題であることが明らかになった。加えて、スキルアップのための研修や相談、意見交換の場などの不足も課題であることが示された。抗菌薬適正使用や耐性菌制御に関わる活動における課題では、データ抽出等に多大な労力がかかるなどの「システム」の問題のほか、感染制御チームや抗菌薬適正使用支援チームにおける業務や役割の分担といった多職種協働における「体制」の課題も多く示された。それらの問題点や課題点の解決を目的に、人材育成のための研修プログラムや専門相談員制度といった地域活動のマネジメントを講じた結果、抗菌薬適正使用や薬剤耐性菌制御にかかわる若手医師や薬剤師の連携や資格取得の促進につながり、組織強化に至った。
- 2) 福岡県および鳥根県において抗菌薬・耐性菌・手指消毒薬のサーベイランスを実施した結果、福岡県における抗菌薬使用量AUD(DDDs/1000bed days)の中央値は、2017年度(55施設)91.8、2018年度(48施設)92.2、2019年度(48施設)101.1、2020年度(48施設)95.7、2021年度(59施設)85.3と、2019年度をピークに減少に転じた。一方、鳥根県における抗菌薬使用量AUD(DDDs/1000bed days)の中央値は、2018年度(18施設)79.8、

2019年度(16施設)71.7、2020年度(17施設)80.4、2021年度(16施設)105.0と、2021年度に増加した。抗菌薬の使用量と耐性菌との相関を評価した結果、福岡県および島根県いずれにおいても抗MRSA薬の使用量とMRSA検出割合との間に有意な負の相関がある年があった。特に島根県では、2020年度($r=-0.835, p=0.014$)、2021年度($r=-0.881, p=0.007$)において有意な相関が認められ、MRSA保菌者への対応など適正使用を推進した成果であることが示唆された。手指消毒薬の使用量は2019年以降顕著に増加した。手指消毒薬の使用量と耐性菌との相関では、福岡県において手指消毒薬使用量とESBL産生大腸菌検出割合との間に有意な負の相関が認められ、手指消毒薬の使用量が多い施設では耐性菌の検出割合が低いことが示された。一方、耐性菌については、*Clostridioides (Clostridium) difficile*感染症の発生状況を調査した結果、海外に比べて発生率や重症例が少ないことが示された。ESBL産生大腸菌は、2019年以降顕著に減少した。ESBL産生肺炎桿菌は、福岡県では入院患者の分離率が12~13%であった一方、島根県では非常に少なく各施設数件程度であった。地域や環境により、耐性菌の検出や拡大状況が大きく異なることが明らかになった。

- 3) 抗菌薬の母集団PK解析によってPKパラメータの評価や新規モデルの構築を行った結果、得られたモデルの活用によって小児におけるバンコマイシンやゲンタマイシン、アンピシリン/スルバクタム配合剤および、細菌性前立腺炎患者におけるアンピシリン/スルバクタム配合剤の有効性や安全性が向上することが示された。リネゾリドでは、構築したPK/PDシミュレーションにより血小板減少症のリスク低減につながることを示唆された。高齢肺炎患者でのPIPC/TAZの個別最適化投与方法については、平均年齢 86.5 ± 6.0 歳で、共変量にクレアチニンクリアランス(CLCr)を組み込んだ母集団PKモデルを構築した。PIPCのPK/PD解析の結果「1回2.0gを6時間毎(8g/日)」投与時の目標達成確率は、「1回4.0gを8時間毎(12g/日)」投与時と同等以上であることが明らかになった(図1)。TAZのPK/PD解析では、CLCrが50-60mL/minの場合には「1回0.5gを8時間毎」の投与が、CLCrが30-40mL/minの場合には「1回0.5gを12時間毎」の投与が、それぞれ目標達成に必要であることが示された(図2)。

図1 高齢患者にピペラシリンを各用法用量で投与した場合の目標達成確率

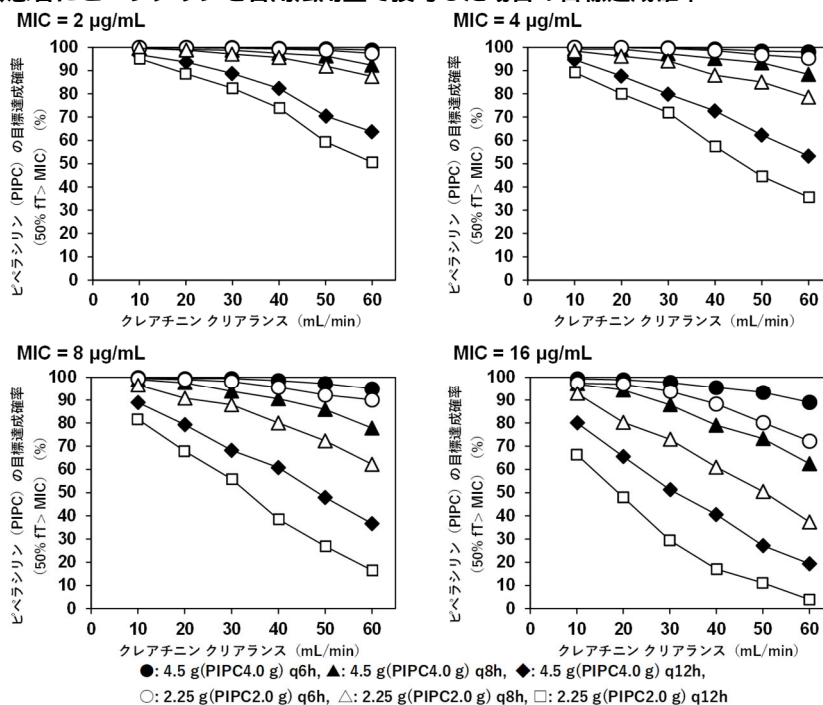
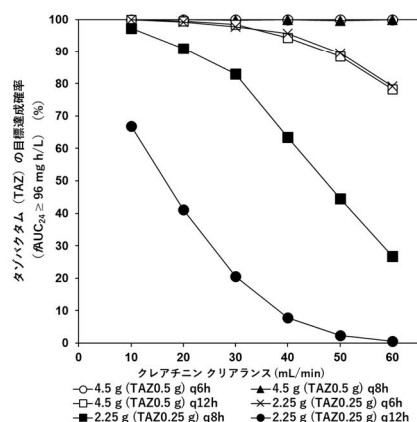


図2 高齢患者にタゾバクタムを各用法用量で投与した場合の目標達成確率



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Onita Tetsushu, Ishihara Noriyuki, Ikebuchi Amika, Yano Takahisa, Nishimura Nobuhiro, Tamaki Hiroki, Ikawa Kazuro, Morikawa Norifumi, Naora Kohji	4. 巻 47
2. 論文標題 Pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation for the quantitative risk assessment of linezolid associated thrombocytopenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 2041～2048
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcpt.13747	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Onita Tetsushu, Ikawa Kazuro, Ishihara Noriyuki, Tamaki Hiroki, Yano Takahisa, Naora Kohji, Morikawa Norifumi	4. 巻 41
2. 論文標題 Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin-sulbactam in Pediatric Patients Using Plasma and Urine Data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Infectious Disease Journal	6. 最初と最後の頁 411～416
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/INF.0000000000003496	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Onita Tetsushu, Ikawa Kazuro, Nakamura Kogenta, Nishikawa Genya, Kobayashi Ikuo, Ishihara Noriyuki, Tamaki Hiroki, Yano Takahisa, Naora Kohji, Morikawa Norifumi	4. 巻 61
2. 論文標題 Prostatic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin Sulbactam for Bacterial Prostatitis and Preoperative Prophylaxis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 820～831
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcph.1800	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishihara Noriyuki, Nishimura Nobuhiro, Ikawa Kazuro, Karino Fumi, Miura Kiyotaka, Tamaki Hiroki, Yano Takahisa, Isobe Takeshi, Morikawa Norifumi, Naora Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Simulation of Piperacillin/Tazobactam for Dosing Optimization in Late Elderly Patients with Pneumonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 113～113
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antibiotics9030113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Haruhisa, Yano Takahisa, Shimono Nobuyuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Inpatient Expenditures Attributable to Hospital-Onset Clostridium difficile Infection: A Nationwide Case-Control Study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PharmacoEconomics	6. 最初と最後の頁 1367 ~ 1376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40273-018-0692-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 矢野貴久, 石原慎之, 城有美, 石飛映美, 坂根圭子, 羽田野義郎, 直良浩司.
2. 発表標題 リアルタイム浮遊菌カウンタBioTrakTMを用いた空気中の生菌数評価による環境整備や感染対策の向上のための取り組み.
3. 学会等名 第37回日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石原慎之, 大仁田哲修, 猪川和朗, 西村信弘, 玉木宏樹, 矢野貴久, 森川則文, 直良浩司.
2. 発表標題 日本人小児におけるラクタマーゼ阻害剤タゾバクタムの母集団薬物動態モデルの構築.
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石原慎之, 大仁田哲修, 猪川和朗, 西村信弘, 玉木宏樹, 矢野貴久, 森川則文, 直良浩司.
2. 発表標題 日本人小児におけるピペラシリン・タゾバクタム配合剤の最適化投与へ向けた検討 ~ 母集団薬物動態モデルの構築と投与法の検討 ~.
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石原慎之, 北郷真史, 大仁田哲修, 中村健志, 玉木宏樹, 矢野貴久, 吉國敏夫, 直良浩司.
2. 発表標題 地域医療連携における「しまね医療情報ネットワーク(まめネット)」の病院・薬局薬剤師による活用状況評価.
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池淵明美伽, 石原慎之, 高橋由, 山戸和美, 大仁田哲修, 岡崎美香, 尾村賢司, 玉木宏樹, 矢野貴久, 直良浩司.
2. 発表標題 注射薬剤の院内搬送トレーの清浄度評価と衛生状態維持のための取り組み.
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山戸和美, 岡崎美香, 高橋由, 石原慎之, 池淵明美伽, 亀井美穂, 坪誠一, 玉木宏樹, 矢野貴久, 直良浩司.
2. 発表標題 調剤環境における衛生状態向上のための評価.
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋由, 山戸和美, 岡崎美香, 石原慎之, 池淵明美伽, 亀井美穂, 坪誠一, 玉木宏樹, 矢野貴久, 直良浩司.
2. 発表標題 ATPおよび一般生菌の迅速検査法を用いた調剤室における環境衛生の実態評価.
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石原慎之, 北郷真史, 玉木宏樹, 大仁田哲修, 中村健志, 矢野貴久, 吉國敏夫, 直良浩司.
2. 発表標題 しまね医療情報ネットワーク(まめネット)の活用と地域医療連携向上のための調査.
3. 学会等名 第14回島根薬剤師学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大仁田哲修, 猪川和朗, 石原慎之, 玉木宏樹, 矢野貴久, 森川則文, 直良浩司
2. 発表標題 小児患者の母集団薬物動態メタ解析に基づくampicillin-sulbactam配合剤の個別投与法.
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北郷真史, 荒木ちなみ, 石原慎之, 玉木宏樹, 矢野貴久, 直良浩司
2. 発表標題 血清シスタチンCおよびクレアチニン値より推算したGFR値の乖離に影響する患者特性因子について.
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池淵明美伽, 大仁田哲修, 石原慎之, 玉木宏樹, 矢野貴久, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司
2. 発表標題 リネゾリド投与患者における血小板減少症の発現と推定トラフ血中濃度を用いたリスク判別.
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石原慎之, 猪川和朗, 大仁田哲修, 玉木宏樹, 矢野貴久, 森川則文, 直良浩司
2. 発表標題 日本人小児におけるゲンタマイシンの母集団薬物動態解析.
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大仁田哲修, 猪川和朗, 石原慎之, 中村小源太, 西川源也, 小林郁生, 玉木宏樹, 矢野貴久, 直良浩司, 森川則文
2. 発表標題 細菌性前立腺炎に対するampicillin-sulbactam配合剤の作用標的部位を考慮した最適投与法の構築.
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jo Y, Hirose M, Sano C, Yano T, Endo S.
2. 発表標題 A study on the factors associated with hospital staffs' influenza at a university hospital in Japan.
3. 学会等名 Virtual ISPOR 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢野貴久、下野信行
2. 発表標題 耐性菌を視野にいれた産婦人科感染症に対する抗菌療法
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢野貴久
2. 発表標題 周術期感染症対策
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎美香、立岡美穂、三浦佳江、石原慎之、玉木宏樹、矢野貴久、西村信弘、直良浩司
2. 発表標題 小児におけるバンコマイシン血中濃度と薬物動態パラメータの解析およびその変動要因
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石原慎之、大仁田哲修、猪川和朗、森川則文、西村信弘、玉木宏樹、矢野貴久、直良浩司
2. 発表標題 小児患者におけるパニペネムの母集団薬物動態解析
3. 学会等名 第36回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsushu Onita, , Kazuro Ikawa, Noriyuki Ishihara, Kogenta Nakamura, Genya Nishikawa, Ikuo Kobayashi, Hiroki Tamaki, Takahisa Yano, Kohji Naora, Norifumi Morikawa
2. 発表標題 Clinical population pharmacokinetics of ampicillin-sulbactam in plasma and prostate.
3. 学会等名 2019 American College of Clinical Pharmacy (ACCP) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢野貴久
2. 発表標題 AMR対策について
3. 学会等名 島根感染対策セミナー第2回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢野貴久 他
2. 発表標題 リアルタイム浮遊菌カウンタBioTrakを用いた病棟の薬液調製環境の空気清浄度評価と環境整備
3. 学会等名 第33回日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukuda H, Yano T, Shimono N
2. 発表標題 Attributable inpatient costs of hospital-onset Clostridium difficile infection: a nationwide casecontrol study in Japan
3. 学会等名 IDWeek 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	下野 信行 (SHIMONO Nobuyuki) (70346782)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------