

令和 5 年 5 月 13 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10573

研究課題名(和文) 抗菌薬による選択圧評価を通じた抗菌薬適正使用の指標を明らかにする研究

研究課題名(英文) Identifying the measures of appropriate antimicrobial use through the evaluation of selective pressure of antibiotics

研究代表者

早川 佳代子 (Hayakawa, Kayoko)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・その他

研究者番号：70646778

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)：抗菌薬の適正使用はAMR(薬剤耐性)対策の要である。広域抗菌薬であるカルバペネムに代わるカルバペネム代替薬の使用は適正使用として推奨されている。カルバペネム代替薬について、個体レベル並びに施設レベルでの選択圧(薬剤耐性菌を選択的に増加させたり、正常細菌叢を乱すことにより生じる不利益)について調査した。個体レベルでの選択圧はマイクロビーム解析を用い、複雑な菌叢に与える影響を解析した。国内多施設での評価では、カルバペネムの経時的な減少と、一部のカルバペネム代替薬の使用量の増加を確認した。カルバペネム耐性菌検出率は極めて低く推移し、各カルバペネム代替薬ごとの選択圧の明らかな差異は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現状の適正使用の評価指標(量)では、各カルバペネム代替薬の適正使用の観点からの優劣を明らかにできない。質的な評価も含めた新たな評価パラメータの供与を目指して本研究を施行した。本研究では、選択圧評価の結果そのものに加え、個体レベルもしくは施設レベルで経時的な変化やその影響の評価を試みた際の各過程での課題も明らかにした。個体レベルにおいては、起点となるデータや細菌叢影響を与えうる他のパラメータの評価や解釈の重要性、施設レベルにおいては分母データや感染対策のポリシーや環境の影響の考慮などが挙げられる。研究成果に関してはこれらも含めて明らかにすることで、今後の選択圧評価の向上に資するものとする。

研究成果の概要(英文)：Appropriate use of antimicrobial agents is the cornerstone of AMR (antimicrobial resistance) measure. The use of carbapenem sparing therapy instead of carbapenems, which are broad-spectrum antimicrobial agents, is recommended as an appropriate use. We investigated the selective pressure (disadvantage caused by selectively increasing drug-resistant bacteria or disrupting the normal flora) of carbapenem sparing therapy at the individual and institutional levels. Microbiome analysis was used to analyze selective pressure at the individual level and the effect on the complex bacterial flora was evaluated. A multicenter evaluation confirmed a decrease in carbapenem use over time and an increase in the use of some carbapenem sparing therapies. The detection rate of carbapenem-resistant bacteria remained very low, and there were no clear differences observed in the selective pressure for each carbapenem alternative.

研究分野：感染症学・感染症疫学

キーワード：薬剤耐性 抗菌薬適正使用 選択圧 サーベイランス マイクロビーム

## 1. 研究開始当初の背景

薬剤耐性 (Antimicrobial resistance : AMR) の世界的な拡散は人類が直面している多大な脅威である。医療現場の AMR 対策の大きな柱として、抗菌薬適正使用支援プログラム (Antimicrobial Stewardship: ASP) が挙げられ、国内では 2018 年から ASP 加算も新設された。重症感染症患者を診療する高次医療機関では、起因菌には有効だが、他の菌への選択圧 (薬剤耐性菌を選択的に増加させたり、正常細菌叢を乱すことにより生じる不利益) が少なく、可能な限り狭域な抗菌薬選択が求められている。しかし、これにはいくつかの課題がある。1 つ目(1)は「培養結果判明までの時間 (= 培養時間)」である。初期の抗菌薬治療は感染症の患者予後に大きな影響を与え、ショックを伴う敗血症では、有効な抗菌薬投与が 1 時間遅れるごとに死亡率は 7.6% 上昇する (Kumar A, et al. Crit Care Med 2006)。このため、予想される菌をカバーするために広域な抗菌薬治療 (= 経験的治療) を行わざるを得ない。2 つ目(2)は、「培養の採取率・陽性化率」である。経験的な広域抗菌薬から狭域抗菌薬に切り替える (= de-escalation) ためには起因菌の薬剤感受性結果が必要だが、喀痰の喀出困難や侵襲的検査処置に耐えられない等の理由で、培養を採取できない場合があり、培養で検出困難な菌もある。医療関連肺炎のうち、17% でのみ起因菌が検出可能であったという報告もある (Madaras K, et al. J Antimicrob Chemother 2016)。

広域抗菌薬の中でも近年、薬剤耐性グラム陰性桿菌に対する治療の要であったカルバペネムに耐性を示すカルバペネム耐性菌の世界的な拡散に伴い、カルバペネムの使用を制限する動きが広がっている。しかし、先に挙げた(1)(2)の理由から、高次医療機関においては、広域抗菌薬の使用を完全になくすことは困難である。このため、医療機関の ASP の取り組みとしてカルバペネムの使用量を減らした結果、広域ではあるもののカルバペネムよりは狭域であるカルバペネム代替薬 (β-ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬、セファマイシン、セフェピム、フルオロキノロン等) が選択されることが多い (Pilmis B et al. Ann Inten Care 2017)。しかし、各カルバペネム代替薬に適正使用の観点からの優劣はあるのかという問いに対する答えは、これまでのところ明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、カルバペネム代替薬使用患者における前向きマイクロビーム解析を行い、個体レベルでの各抗菌薬の選択圧評価を行う ( )。更に、医療機関向け総合的 AMR 対策プラットフォーム (J-SIPHE) を用い、各カルバペネム代替薬使用量と耐性菌検出率等に与える影響を評価し、施設レベルでの選択圧評価を多施設にて行う ( )。本研究により抗菌薬の「量」のみに着目されていた ASP 評価に関し「質的」な評価も加味することが可能になり、新たな評価パラメーターの供与を行うことで、世界の AMR 対策に貢献することを目指す。

### 3 . 研究の方法

に関しては各症例からは唾液、便検体および問診による臨床情報の収集を行う。各群において唾液と便は抗菌薬使用早期（Day1-3）と後期（Day4-30）に収集する。集積した症例の性別をマッチさせ、カルバペネム群、カルバペネム代替薬群、コントロール群のマイクロビオーム解析を行う。

に関しては J-SIPHE の集計項目には抗菌薬使用量 (AUD・DOT・%AUD・AUD/DOT 等含む)、感染対策関連情報、微生物・耐性菌関連情報、施設ごとの分母データ（入院患者延数）などが含まれ、参加施設はオンラインでの入力が可能である。評価項目に関し連続的なデータ入力があり、経時的な評価が可能な施設を対象に、各施設ごとのカルバペネム及び各カルバペネム代替薬の使用量の解析を行い、合わせて、各施設におけるアルコール性手指消毒剤の使用状況やカルバペネム耐性菌検出率を評価することで、施設レベルでの各代替薬ごとの選択圧の影響を明らかにする。

### 4 . 研究成果

に関しては COVID-19 の流行が続き、患者組み入れが当初の予定より遅延した。2021 年度後半からは組み入れを再開し、65 例の登録を完了した。カルバペネム群 7 例 20 検体、セフトメゾール群 6 例 20 検体、コントロール群 10 例 40 検体のマイクロビオーム解析を行った。16S rRNA 遺伝子を用いたアンプリコンシーケンスを実施し、解析は 多様性をみるために PARMANOVA を行い、Differential abundance analysis も併せて実施した。現在解析結果をまとめ、論文執筆中である。

に関しては病床数ならびにデータの連続性の観点より国内複数地域の計 30 施設を抽出し、施設レベルでの選択圧評価に関して解析を完了した。カルバペネムの経時的な減少と、一部のカルバペネム代替薬やアルコール手指消毒剤の使用量の増加が認められた。カルバペネム耐性菌（カルバペネム耐性腸内細菌目細菌、カルバペム耐性緑膿菌）検出率は極めて低く推移した。いずれの薬剤と耐性菌の組み合わせにおいても、平均的な抗菌薬使用量とカルバペネム耐性菌の検出率の間に有意な相関は認められなかった。2023 年 6 月現在論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	福田 治久  (Fukuda Haruhisa)  (30572119)	九州大学・医学研究院・准教授    (17102)	
研究分担者	齋藤 翔  (Saito Sho)  (40809274)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・国際感染症センター 医師    (82610)	

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