

### 3 カルバペネム系薬剤の臨床での使用状況と問題点

田邊 嘉也

新潟大学医歯学総合病院 感染管理部

#### The Current Situation and Issue of the Carbapenems in Clinical use

Yoshinari TANABE

Division of Infection control and prevention  
Niigata University Medical and Dental Hospital



#### 要 旨

新潟大学は全国的にもカルバペネム系抗菌薬の使用量が多い大学である。カルバペネム系抗菌薬はグラム陽性、陰性菌のみならず嫌気性菌にも幅広いスペクトラムを持ち抗菌力も強い。しかし、ある特定の抗菌薬にかたよった使用が続くとその抗菌薬に対して耐性を獲得した菌種が増加することが知られており注意が必要である。多くは院内感染として問題となる緑膿菌については交差感染予防対策としての標準予防策ならびに接触予防策の遵守が最も大切であるが、単一の対策では限界がある。重症者や日和見患者の多い大学において救命を第一に考えた場合にカルバペネム系薬が選択されることが多いのはある意味当然であるが、安易なカルバペネム信仰のような選択は慎むべきであり、抗菌薬を選択する際には起炎菌を想定する努力や起炎菌を判明させるために適切に検体を採取した上で培養に提出することも重要である。そしてひとたび起炎菌が判明した後は広域からターゲットを絞った抗菌薬へ変更することが求められる。

#### はじめに

カルバペネム系薬はグラム陽性、陰性菌に加えて嫌気性菌にも幅広く感受性を有し臨床的には非常に有用な抗菌薬であるが近年、カルバペネム系抗菌薬をも分解するメタロβラクタマーゼ産生菌の広がりが問題となってきている。カルバペネム系薬の使用により選択されることが指摘されており、さらにプラスミド性に広がる可能性が高いことから十分な対策が必要とされている。臨床的に問題となるメタロβラクタマーゼ産生多剤耐性菌としては緑膿菌が中心であり感染症法の5類全数把握とされている。多くは院内感染で問題とされ、とくに高度先進医療を担う大学病院の多剤耐性緑

膿菌の院内感染について毎年のように報道されてきた。ここに、今年さらには新たな耐性菌が二つ大きく報道された。一つは関東の大学付属病院における多剤耐性 *Acinetobacter* の院内感染の問題で、もう一つがインドを中心に発見されたニューデリーメタロβラクタマーゼ (NDM-1) 産生グラム陰性桿菌の英国での広がり<sup>1)</sup> である。いずれもカルバペネム系薬をはじめ基本的に日本において使用できる抗菌薬では治療できないということである。NDM-1産生菌は日本にもすでに持ち込まれていることが明らかとなり、今後の蔓延には注意が必要である。カルバペネムを使用することと、これら耐性菌が広がることは必ずしも一致している訳ではないがやはり偏った抗菌薬の使用

Reprint requests to: Yoshinari TANABE  
Division of Infection control and prevention  
Niigata University Medical and Dental Hospital  
1-757 Asahimachi - dor Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学医歯学総合病院 感染管理部 副部長  
田邊 嘉也

による選択の結果として病院環境への定着には注意が必要である。そこで臨床におけるカルバペネム系薬の使用について新潟大学医歯学総合病院の状況について紹介しその問題点について述べる。なお、本寄稿はシンポジウムの内容の紹介ではあるが、文章化にあたってある程度再構築していることをあらかじめお断りさせていただく。

### 当院におけるカルバペネム系抗菌薬およびβラクタマーゼ配合ペニシリン系薬の使用状況について

当院における抗菌薬の使用に関する対策としては2009年5月に二つの動きがあった。一つは抗菌薬の手引きの改訂である。前回発行から3年を経過し院内の状況の変化、ガイドラインの改定、新規薬剤の追加等を考慮して改訂を行った。緑膿菌の感受性について院内antibiogramを更新した。さらにキノロン系薬の耐性化が著しい大腸菌について新たに院内antibiogramを掲載した。その中でもっとも強調したいこととして前文においてカルバペネム系薬の使用に偏ることについて処方医に対して再考をお願いした(図1)。さらに時を同じくして抗MRSA薬、カルバペネム系薬の届け出規制を採用した(図2)。電子カルテ上で抗菌薬を入力する際に起炎菌の検出の有無、感染症発症部位等の必要事項を入力しなければ処方できないシステムである。また、抗MRSA薬においては薬剤血中濃度測定について画面上に提示した。このことで効果を得るために十分量を使用しながら、副作用の危険域に入らない用量設定について感染管理部と検討できるようにした。

この届け出制により抗MRSA薬ならびにカルバペネム系抗菌薬を使用する際に起炎菌検出への意識を高め不必要な使用が抑制されるなどいわゆる適正使用に結びつくことを期待していた。抗MRSA薬の血中濃度測定についてはかなり浸透してきているが、カルバペネム系薬の使用については、期待したような動きになっていないようである。ある特定のカルバペネム系薬の使用ののびが目立っている(図3)。これは同薬がカルバペネム系薬の中でもエビデンスが豊富であること、髄膜

炎に適応があること、好中球減少症患者の発熱(FN)に対して1日3gの大量使用が認められたことなどの要因が関与していると思われるが、かなり偏った使用状況であり今後の耐性菌の検出に影響を与える可能性があり要注意と思われる。

### 緑膿菌の累積MIC分布の比較

多剤耐性菌の院内感染の問題として多く取り上げられる菌種として緑膿菌がある。当院でも2000年に多剤耐性緑膿菌のアウトブレイクを経験している。その際には院内感染対策委員会および感染対策チームの活動と、新病棟の移転が合わさって終息を見た。そこで当院では緑膿菌については経時的にantibiogramを検討している。カルバペネム系抗菌薬であるメロペネム、イミペネムの緑膿菌に対する累積MIC分布の年次推移をみる(図4)と、経年的に一定の動きがあるわけではないが、IPMが概してMEPMに比してMIC不良な株が多いことは明らかである。そしてMEPMにおいても2009年には累積MIC分布が右側へ移動している。つまりMICが不良な株が多くなってきており要注意である。また、そのほかの抗菌薬についての耐性率をみると、ピペラシリン(PIPC)、セフトジジム(CAZ)、アミノグリコシド系薬については耐性率が非常に低く保たれている。これらは院内において使用頻度が少なく、これまでいわれているように偏った使用は耐性率の上昇を招くことがわかる。また、当院において、緑膿菌以外の菌種でカルバペネム系薬を分解する能力をもつメタロβラクタマーゼ産生菌が徐々に増えている。弱毒の環境菌であるがプラスミドを介して他の菌種への伝搬の可能性もあり、免疫不全患者への感染も懸念される。環境菌の院内伝搬の予防は交差感染対策としての標準予防策の遵守が第一であるが抗菌薬の使用についても今後、十分注意しなければならないと考える。

### 世界におけるカルバペネム系薬の使用状況

日本と欧州各地のカルバペネムの使用量を検討

した報告<sup>2)</sup>によれば、欧米と日本で使用 vial 数を比較した場合、経年的にみて日本は徐々に減少し欧米諸国で増加しているという興味深い結果が示されている。保険使用量の違い（欧米では日本より一日最大使用量が多い。）や、また他の抗菌薬全体に占める割合等も加味する必要があり、単純比較での評価は難しいが、これまで日本においてカルバペネム偏重が叫ばれてきていたが状況が変化してきている可能性がある。これまで抗菌薬の適正使用といった場合、特にカルバペネム系薬の使用に関して、欧米に学びもっとペニシリン系薬を使用した方がよいということが言われてきていた。しかし、その欧米諸国（とくにエビデンスの国、アメリカが中心であるが）において徐々にカルバペネム系薬の使用が増加してきている可能性が示されたことは興味深い。

#### なぜカルバペネム系薬が選択されるのか

カルバペネム系薬はグラム陽性、陰性のみならず嫌気性菌に対しても強力な殺菌力を示し各種βラクタマーゼにも安定である。つまり重症例において救命を第一に考えれば起炎菌が不明な場合には第一選択として選ぶことは躊躇すべきではない。大学病院では日和見感染症の頻度が高く、また患者の集中治療が多く救命を優先する中でカルバペネム系薬の使用が多くなることもある程度致し方ない部分はある。また、起炎菌の判明を待つ余裕がないことも多く、また肺炎などでは起炎菌が判明せずターゲットを絞ることが困難な疾患もある。そうなると途中でターゲットを絞った抗菌薬へ変更（de-escalation）することも難しくなり長期使用という問題もでてくる。さらに使い慣れた抗菌薬は副作用も予測しやすい。また、幅広くカバーしていることで、逆にカルバペネム系薬で効果不良な際にカバーすべき菌種が想定しやすいこともある。そして日本の抗菌薬の一日最大使用量が欧米に比して少ないことで抗菌薬の能力を最大限に生かせないことがあり、そのためカルバペネム系薬でないとならぬ効果が実感できない場合もある。その他にも理由があるとは思いますがおおよそこ

ういったことで説明できるのではないかとただ、全国の国立系大学病院における統計をみると当院ほど、カルバペネム系薬を使用していない施設の方が多いいことを考えれば、当院においてもその使用割合を変化させることは可能であろうと考える。

#### 抗菌薬の適正使用について

近年抗菌薬の開発がすすまらず現行の抗菌薬の有効性を長期にわたって維持していく必要性が叫ばれている。感染症患者の救命と抗菌薬の適正使用の両立については感染管理部として今後も継続して活動していかなければならない重要な分野である。そのために各担当医にお願いしていることは抗菌薬を使用する際には安易に広域スペクトラムの薬剤にたよるのではなく起炎菌を想定しターゲットを絞る努力をしてほしいということ、治療開始後に起炎菌が判明した際には起炎菌にターゲットを絞った抗菌薬へ de-escalation すること、そして抗菌薬は感染部位への移行を考慮して十分量を使用することに心がけてほしいといったことである。

最後に感染症治療において抗菌薬の適正使用をすすめるために今後も各担当医にたいして適切な情報提供ができるようにしていくことが重要と考える。細菌検査部、薬剤部はじめ院内各部署との連携もはかっている。

#### 謝 辞

今回の発表にあたり多くの尽力をいただいた細菌検査部 高野操、薬剤部 田村隆、同 磯部浩和 各氏他、日頃から院内感染対策、抗菌薬の適正使用等にご理解をいただいている大学職員の皆様に深謝いたします。

#### 引用文献

- 1) Kumarasamy KK, et. al: Lancet Infect Dis. Sep; 10: 597-602, 2010.
- 2) 関 雅文 他：化学療法領域 2007年増刊号 (Vol. 23 S-2)