

薬剤耐性菌と抗菌薬適正使用に関する検討

神林直大¹ 川崎カオル¹ 小嶋忠之¹
金 秀樹¹ 高田 訓¹ 柴田由美子²

Study on Drug-resistant Bacteria and Proper Use of Antibacterial Drugs

Naohiro KANBAYASHI¹, Kaoru KAWASAKI¹, Tadayuki KOJIMA¹
Hideki KON¹, Satoshi TAKADA¹ and Yumiko SHIBATA²

In Japan, the number of drug-resistant bacteria are increasing due to the abuse of antimicrobial drugs. On this account, National Action Plan on Antimicrobial Resistance was formulated in 2016. It lists proper use of antibacterial drugs as one of the most important goals, and urges medical institutions to reduce the use of peroral cephalosporins, fluoroquinolones and macrolides by 50 percent by 2020.

In this study, we isolated bacteria from patients' abscesses and carried out susceptibility tests against those bacteria, and examined the appropriateness of antibacterial drug use.

Key words : AMR(Antimicrobial Resistance), antimicrobial drugs, drug-resistant

緒 言

本邦では抗微生物薬の乱用により薬剤耐性菌が増加しており¹⁾, 厚生労働省は2016年に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランを策定した²⁾。その中で抗菌薬の適正使用が最重要分野の一つとして挙げられ, 医療機関に求められる2020年までの成果目標として, 黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率や緑膿菌のカルバペネム系耐性率など減少目標が掲げられている³⁾。

今回著者らは, 奥羽大学歯学部附属病院口腔外科の外来および入院症例の膿瘍から検出された分離菌と, その菌の感受性検査を検索し, 抗菌薬の適正使用について検討を行った。

材料および方法

1. 対 象

2015年4月から2018年3月までに本学歯学部附属病院口腔外科を受診した化膿性炎患者のうち, 細菌検査によって細菌を検出した198症例(男性116例, 女性82例, 平均年齢56.6 ± 21.2歳)とした。

2. 方 法

開放性膿瘍はシードスワブ[®]γ 2号‘栄研’ (栄研化学株式会社, 東京)を用いて採取し, 閉塞膿瘍は滅菌注射針を用いてケンキポーター[®] II (テルモ・クリニカルサプライ株式会社, 岐阜)に採取した。検体は株式会社江東微生物研究所に送付し, 分離菌を検索した。薬剤感受性試験はアンピ

受付: 令和元年10月4日, 受理: 令和元年11月7日
奥羽大学歯学部口腔外科学講座口腔外科学分野¹
奥羽大学歯学部附属病院臨床検査室²

Division of Oral Surgery, Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Ohu University, School of Dentistry¹
Clinical Laboratory, Ohu University Dent Hospital²

表1 対象抗菌薬

ペニシリン系	アンピシリン (ABPC)	ニューキノロン系	レボフロキサシン (LVFX)
	アモキシシリン (AMPC)	カルバペネム系	メロペネム (MEPM)
セフェム系	セファクロル (CCL)	ミノサイクリン系	ミノサイクリン (MINO)
	セフジトレン (CDTR)		ドキシサイクリン (DOXY)
	セフジニル (CFDN)	ホスホマイシン系	ホスホマイシン (FOM)
	セフテラム (CFTM)	グリコペプチド系	バンコマイシン (VCM)
	セフカペン (CFPN)	リンコマイシン系	リンコマイシン (LCM)
	セフメタゾール (CMZ)	アミノグリコシド系	アミカシン (AMK)
	セフトリアキソン (CTR)		
マクロライド系	クラリスロマイシン (CAM)		
	アジスロマイシン (AZM)		

_____ : 注射剤

表2 検出した菌種および株数

開放性膿瘍		閉塞膿瘍	
菌種	株数 (%)	菌種	株数 (%)
<i>Streptococcus</i> 属	135 (83.9%)	<i>Neisseria</i> 属	33 (26.8%)
<i>S.mitis</i>	84 (52.2%)	<i>Streptococcus</i> 属	26 (21.1%)
<i>S.oralis</i>	38 (23.6%)	<i>S.oralis</i>	7 (5.7%)
<i>S.salivarius</i>	6 (3.7%)	<i>S.anginosus</i>	7 (5.7%)
<i>S.anginosus</i>	4 (2.5%)	<i>S.constellatus</i>	7 (5.7%)
<i>S.constellatus</i>	3 (1.9%)	<i>S.mitis</i>	4 (3.3%)
<i>Neisseria</i> 属	11 (6.8%)	<i>S.salivarius</i>	1 (0.8%)
<i>Prevotella</i> 属	5 (3.1%)	<i>Prevotella</i> 属	8 (6.5%)
<i>Bacteroides</i> 属	3 (1.9%)	<i>Staphylococcus</i> 属	7 (5.7%)
<i>Acinetobacter</i> 属	3 (1.9%)	<i>Haemophilus</i> 属	7 (5.7%)
<i>Fusobacterium</i> 属	2 (1.2%)	<i>α-Streptococcus</i>	6 (4.9%)
<i>Pseudomonas</i> 属	2 (1.2%)	<i>Veillonella</i> 属	4 (4.9%)
<i>Veillonella</i> 属	1 (0.6%)	<i>Fusobacterium</i> 属	3 (2.4%)
<i>Peptostreptococcus</i> 属	1 (0.6%)	<i>Peptostreptococcus</i> 属	3 (2.4%)

シリン (ABPC), アモキシシリン (AMPC), セファクロル (CCL), セフジトレン (CDTR), セフジニル (CFDN), セフテラム (CFTM), セフカペン (CFPN), セフメタゾール (CMZ), セフトリアキソン (CTR), クラリスロマイシン (CAM), アジスロマイシン (AZM), レボフロキサシン (LVFX), メロペネム (MEPM), ファロペネム (FRPM), ミノサイクリン (MINO), ドキシサイクリン (DOXY), ホスホマイシン (FOM), バンコマイシン (VCM), リンコマイシン (LCM), アミカシン (AMK) を含有する20種のD-センシディスク™ (ベクトンディッキンソン・アンド・カンパニー, USA) を用い (表1), ディスク (Kirby-Bauer) 法にて実施した。判定は CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の定める判定基準 (CLSI M100) に基づき, 薬剤毎に阻止円の直径を判定し, S (感受性), I (中間), R (耐性) とした。

各分離菌の耐性率を薬剤毎に算出し, 抗菌薬の

耐性率を検索し, グラフ化した。グラフの塗りつぶしは AMR 対策アクションプランの2020年までの成果指標である, 黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率 (20% 横太線) を参考に, 耐性菌検出率が20% 以下を単色, 20% 以上を点線, その菌への感受性が低いものを斜線とした。

なお, 本研究では I は除外している。

結 果

2015年4月から2018年3月までの分離菌の検査結果は開放性膿瘍と閉塞膿瘍に分けて集計した (表2)。

Staphylococcus aureus は5.7% 分離され, うちペニシリンに耐性を持つ菌は86.0% であり (図1), *Staphylococcus* 属の株数から算出したペニシリン耐性黄色ブドウ球菌分離率は6.35% であった。

一方 *Pseudomonas aeruginosa* は1.2% 分離され, うちカルバペネム系の耐性菌は検出されな

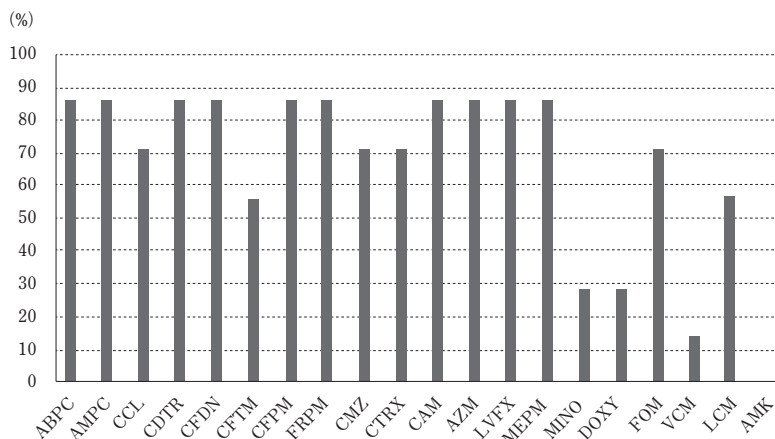


図1 *Staphylococcus aureus* 薬剤耐性率
ペニシリン系に耐性を持つ菌は86.0%であった。

かった。

開放性膿瘍では*Streptococcus* 属 (83.9%) が最も分離され, AZM (55.3%), LVFX (25.3%), CAM (23.9%) に耐性を持つ菌の検出率が高かった (図2, 3)。閉塞膿瘍では*Neisseria* 属 (26.8%) が最も分離され, DOXY (48.5%), AZM (33.3%), FOM (30.3%), ABPC (27.7%), AMPC (27.7%), CCL (27.7%), CAM (24.2%), MINO (21.1%) に耐性を持つ菌の検出率が高かった (図4, 5)。

考 察

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infection Surveillance : JANIS) によると全国のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌分離率は6.42%⁴⁾ であるのに対し, 福島県では8.11%⁵⁾ と報告されている。また, 全国のカルバペネム耐性緑膿菌分離率は0.73%⁴⁾ であるのに対し, 福島県では0.80%⁵⁾ と報告されている。本研究において, 閉塞膿瘍から検出された *Staphylococcus* 属の株数から算出したペニシリン耐性黄色ブドウ球菌分離率は6.35%であった。この結果は福島県の分離率より低く, 全国水準に近いものとなった。このことは, 本院において比較的抗菌薬の適正使用がなされている可能性が示唆された。また, 本研究ではカルバペネム耐性緑膿菌は検出されなかったが, これは当院において MEPM の使用は許可制であり, 乱用が抑えられているという背景が関係しているのではないかと

推察された。本院は福島県の中央に位置しながら分離菌検出の分布は福島県全体の統計と比べ JAID/JSC 感染治療ガイドライン2016⁶⁾ に近い傾向を示した。

AMR 対策アクションプラン (2016-2020) の成果目標に黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を20%以下に低下させるが掲げられている²⁾。本研究では, この20%をベースラインに感受性の判断をしたが, 開放性膿瘍から検出された割合の高かった *Streptococcus* 属や *Neisseria* 属はセファロスポリン系に対してペニシリン系は感受性が高い傾向を示し, FRPM はいずれに対しても極めて高い感受性を示し, CAM, AZM, LVFX は顕著に耐性を認めた (図2, 3)。したがって, 経口薬としては FRPM, AMPC が効果的であり, 注射薬としては MEPM, CTRX, ABPC が効果的であると示唆され, CAM, AZM, LVFX 投与の注意喚起の必要性があると考えられた。

閉塞膿瘍では, 検出率が高かった *Neisseria* 属と *Streptococcus* 属に対して第3世代セファロスポリンやペニシリン系, CMZ, MEPM に対して高い感受性を示し, AZM, MINO, DOXY などに対して耐性を認めた (図4, 5)。したがって, 経口薬としては第3世代セファロスポリン薬が効果的であり, 注射薬としては MEPM, CTRX が効果的であると示唆され, DOXY, AZM 投与には注意喚起の必要性があると考えられた。

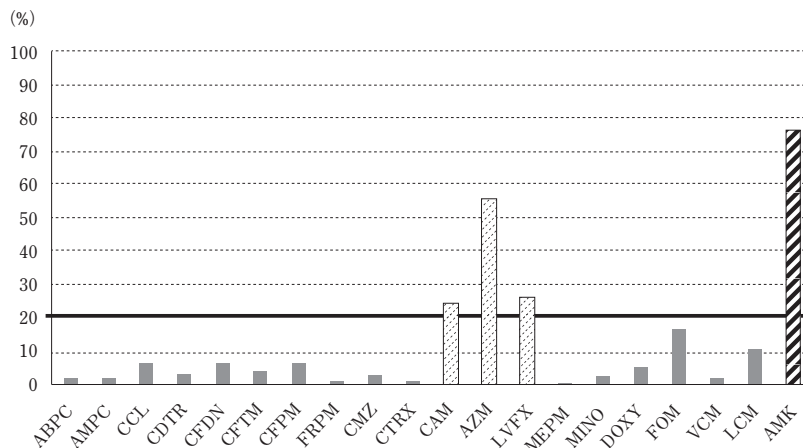


図2 Streptococcus属 開放性膿瘍 薬剤耐性率

グラフの塗りつぶしはAMR対策アクションプランの2020年までの成果指標である、黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率(20%横太線)を参考に、耐性菌検出率が20%以下を単色、20%以上を点線、その菌への感受性が低いものを斜線とした。セファロスポリン系に対してペニシリン系は感受性が高い傾向を示した。CAM, AZM, LVFXは顕著に耐性を認めた。

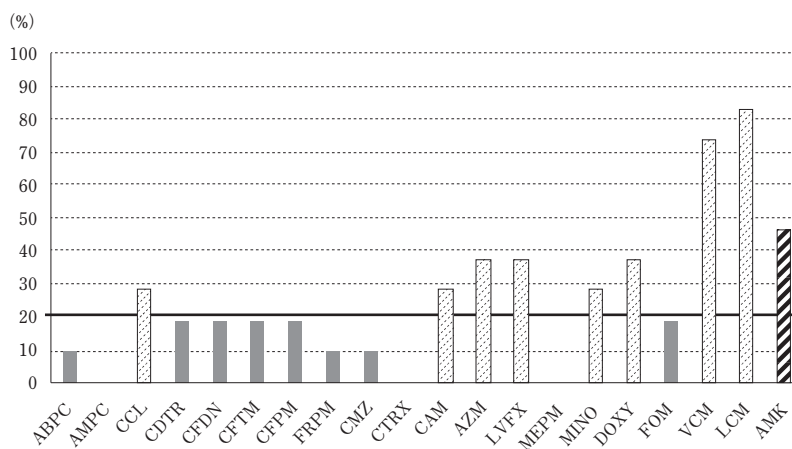


図3 Neisseria属 開放性膿瘍 薬剤耐性率

セファロスポリン系に対してペニシリン系は感受性が高い傾向を示した。一方でCCL, CAM, AZM, LVFX, MINO, DOXYに耐性を認めた。

結 論

今回われわれは、当科において膿瘍より検出された細菌の耐性菌検出状況を調査した。当院においてどのような抗菌薬を選択するかを検討し報告した。

本論文の要旨の一部は、第67回奥羽大学歯学会(令和元年6月15日郡山)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反は無い。

文 献

- 1) Muraki, Y., Kitamura, M., Maeda, Y., Kitahara, T., Mori, T., Ikeue, H., Tsugita, M., Tadano, K., Takada, K., Akamatsu, T., Yamada, T., Yamada, T., Shiraiishi, T. and Okuda, M.: Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection*. 41; 415-23 2013.
- 2) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議: 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016-2020.

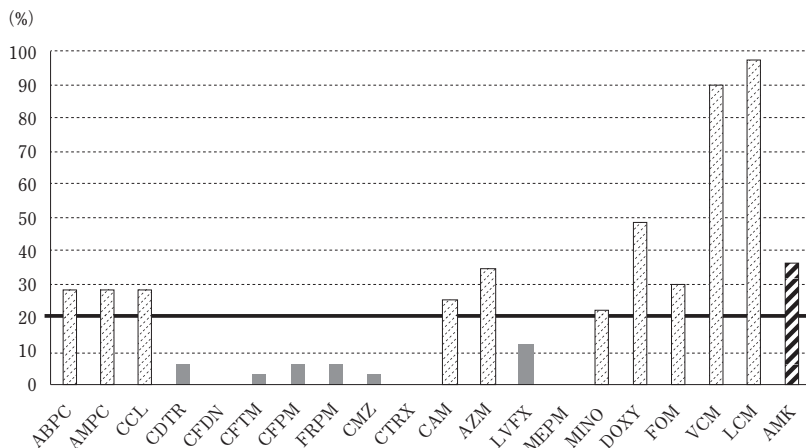


図4 *Neisseria*属 閉塞膿瘍 薬剤耐性率

第3世代セファロスポリンは高い感受性を認めた。一方で、ペニシリン系、CCL、CAM、AZM、MINO、DOXY、FOMに耐性を認めた。

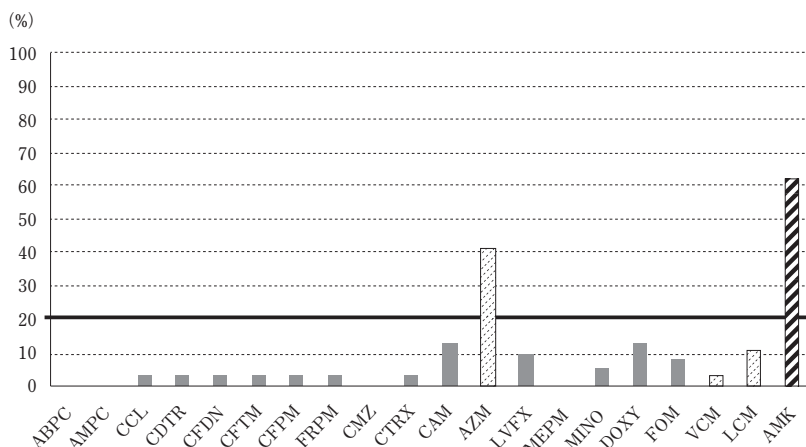


図5 *Streptococcus*属 閉塞膿瘍 薬剤耐性率

ペニシリン系、CMZ、MEPMに対して高い感受性を示した。一方でAZMおよびDOXYに顕著な耐性を認めた。

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
(最終アクセス：2017.12.27)

- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課：抗微生物薬適正使用の手引き，第1版。

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf> (最終アクセス：2017.12.27)

- 4) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業：公開情報 2018年 1月～12月年報 院内感染対策サーベイランス検査部門。

https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2018/3/1/ken_Open_Report_201800.pdf

- 5) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業：(福島県)公開情報 2018年 1月～12月年報 院内感染対策サーベイランス検査部門。

https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2018/3/1/prefectures/ken_Open_Report_201800_P07_%E7%A6%8F%E5%B3%B6.pdf

- 6) 金子明寛，青木隆幸，池田文昭，川辺良一，佐藤田鶴子，津村直幹：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2016－菌性感染症－ 日本化学療法学会雑誌 64：641-646 2016。

著者への連絡先：神林直大，(〒963-8611)郡山市富田町字三角堂31-1 奥羽大学歯学部口腔外科学講座口腔外科学分野

Reprint request：Naohiro Kanbayashi，Division of Oral Surgery，Department of Oral and Maxillofacial Surgery，Ohi University School of Dentistry 31-1 Misumido，Tomita，Koriyama，963-8611，Japan.