

日本の国公立大学附属病院における注射用抗菌薬 使用の現状と課題

泉川 公一^{1,2)}・富田 隆志^{1,3)}・西村 信弘^{1,4)}・丹羽 隆^{1,5)}・高山 和郎^{1,6)}
大花 昇^{1,7)}・草間 文子^{1,8)}・飛田 征男^{1,9)}・根ヶ山 清^{1,10)}・松田 淳一^{1,11)}
勝見 真琴^{1,12)}・佐藤 智明^{1,13)}・徳江 豊^{1,14)}・村上 啓雄^{1,15)}

¹⁾ 国公立大学附属病院感染対策協議会

²⁾ 長崎大学医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野*

³⁾ 広島大学病院薬剤部

⁴⁾ 島根大学医学部附属病院薬剤部

⁵⁾ 岐阜大学医学部附属病院薬剤部

⁶⁾ 東京大学医学部附属病院薬剤部

⁷⁾ 福島県立医科大学附属病院検査部

⁸⁾ 新潟大学医歯学総合病院検査部

⁹⁾ 福井大学医学部附属病院検査部

¹⁰⁾ 香川大学医学部附属病院検査部

¹¹⁾ 長崎大学病院検査部

¹²⁾ 東北大学病院診療技術部検査部門

¹³⁾ 東京大学医学部附属病院検査部

¹⁴⁾ 群馬大学医学部附属病院感染制御部

¹⁵⁾ 岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

受付日：2018年3月22日 受理日：2018年6月20日

2016年に厚生労働省から発表された、薬剤耐性アクションプランは抗菌薬適正使用をはじめさまざまな提言がされている。抗菌薬適正使用について、国公立大学附属病院感染対策協議会のサーベイランス作業部会・臨床検査技師部会ならびに、薬剤師部会でのデータをもとに日本の国公立大学附属病院における主要な耐性菌の検出状況と注射用抗菌薬使用の現状について経年的な変化も含めて検討した。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌は2015年には657症例に検出されていた。基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌は経年的に増加が顕著であったが、多剤耐性緑膿菌、2剤耐性を含む緑膿菌の検出は概ね横ばいであった。注射用抗菌薬の使用量は全体として増加傾向にあり、なかでもペニシリン系薬の増加が顕著で、カルバペネム系薬は顕著ではないものの増加傾向にあった。それぞれの大学病院において、カルバペネム系薬は比較的、均一に使用されている一方で、タゾバクタム/ピペラシリンは使用が少ない病院と多い病院のばらつきが強い傾向にあった。薬剤耐性アクションプランの確実な遂行により、抗菌薬適正使用が進み、薬剤耐性菌が十分にコントロールされることが重要である。

Key words: national action plans on antimicrobial resistance, appropriate use of antimicrobials, national and public university hospitals, current status, parenteral antimicrobials

*長崎県長崎市坂本 1-7-1 国際医療センター 3階

はじめに

日本政府は2016年4月5日、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議を開催し、薬剤耐性(antimicrobial resistant: AMR)対策アクションプランを策定した。その内容として、(1)啓発・教育、(2)サーベイランス、(3)感染予防・管理、(4)抗菌薬適正使用、(5)研究開発・創薬、(6)国際協力の6項目があがる。2020年までの成果指標として、ヒトの抗微生物薬の使用量(人口1,000人あたりの1日抗菌薬使用量)の削減(Table 1)と、主な微生物の薬剤耐性率の減少(Table 2)があげられた。具体的な成果指標が定められたことは意義があるものの、当然のことながら、削減は主目的ではなく、不適切に使用されている可能性のある抗菌薬を適正使用することにより、結果として削減が達成できた、というアウトカムが得られるべきである。成果指標の達成のために、全国の大学病院が果たす責任は大きい。大学病院は高度医療を行う病院であり、必然的に重症や難病患者を受け入れることが多く、抗菌薬の使用は増加することが予測される。一方、感染制御における地域連携の重要性は自明であるが、大学病院は地域の医療機関において、感染制御、ならびに診療について、教育的、指導的立場にあり、日本全体の抗菌薬の使用状況について間接的に影響を与えることになる。抗菌薬適正使用の推進には、ま

Table 1. Reduction of antimicrobial use per day per 1,000 inhabitants (Outcome indices for the Japanese action plan)

	in 2020 (compared to 2013)
Total	33% reduction
oral cephalosporins	50% reduction
oral quinolones	
oral macrolides	
intravenous antimicrobials	20% reduction

Table 2. Reduction of the antimicrobial resistance rate of bacteria (Outcome indices for the Japanese action plan)

	resistance rate in 2014	resistance rate in 2020 (comparing to 2013)
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	48%	15% or less
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	51%	20% or less
Fluoroquinolone-resistant <i>Escherichia coli</i>	45%	25% or less
Carbapenem (imipenem)-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17%	10% or less
Carbapenem-resistant <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.1-0.2%	maintain at 0.2% or less

ずは、現状を把握する必要があるが、日本の感染症診療をリードする人的資材が豊富な大学病院において、抗菌薬がどの程度、使用されているかについては、まとまったデータに乏しかった。

本総説では、国公立大学附属病院感染対策協議会のサーベイランス作業部会・臨床検査技師部会ならびに薬剤師部会によりまとめられた、全国の国公立大学附属病院における、各種耐性菌の検出状況、薬剤の使用量を紹介し、抗菌薬適正使用における大学病院の役割について概説する。なお、本稿で紹介する内容は、2017年4月8日に、東京で開催された第91回日本感染症学会・第65回日本化学療法学会合同学会のシンポジウムで発表した。

1. 各種薬剤耐性菌の検出状況

国公立大学附属病院感染対策協議会のサーベイランス作業部会・臨床検査技師部会により調査された、国公立大学54施設における、2015年1月から12月までの1年間における、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae: CRE)、多剤耐性緑膿菌(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP)、2剤耐性を含む緑膿菌、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ(extended-spectrum β -lactamase: ESBL)産生菌の検出状況は以下のとおりである。なお、各種薬剤の感受性試験結果は、CLSI M100-S22のブレイクポイントに準拠し判定された。CRE、MDRPは、本邦の感染症法の検査方法と届出基準に基づいて定義され、2剤耐性緑膿菌はカルバペネム系薬、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬のいずれかの2薬剤に耐性を示したものと定義された。

1. CRE

2015年にCREは全国の国公立大学附属病院では、657症例において検出され、うち、137例は感染症法に基づいて届出が行われた(Fig. 1)。一方で、届出義務のないCREは520症例に検出された。1大

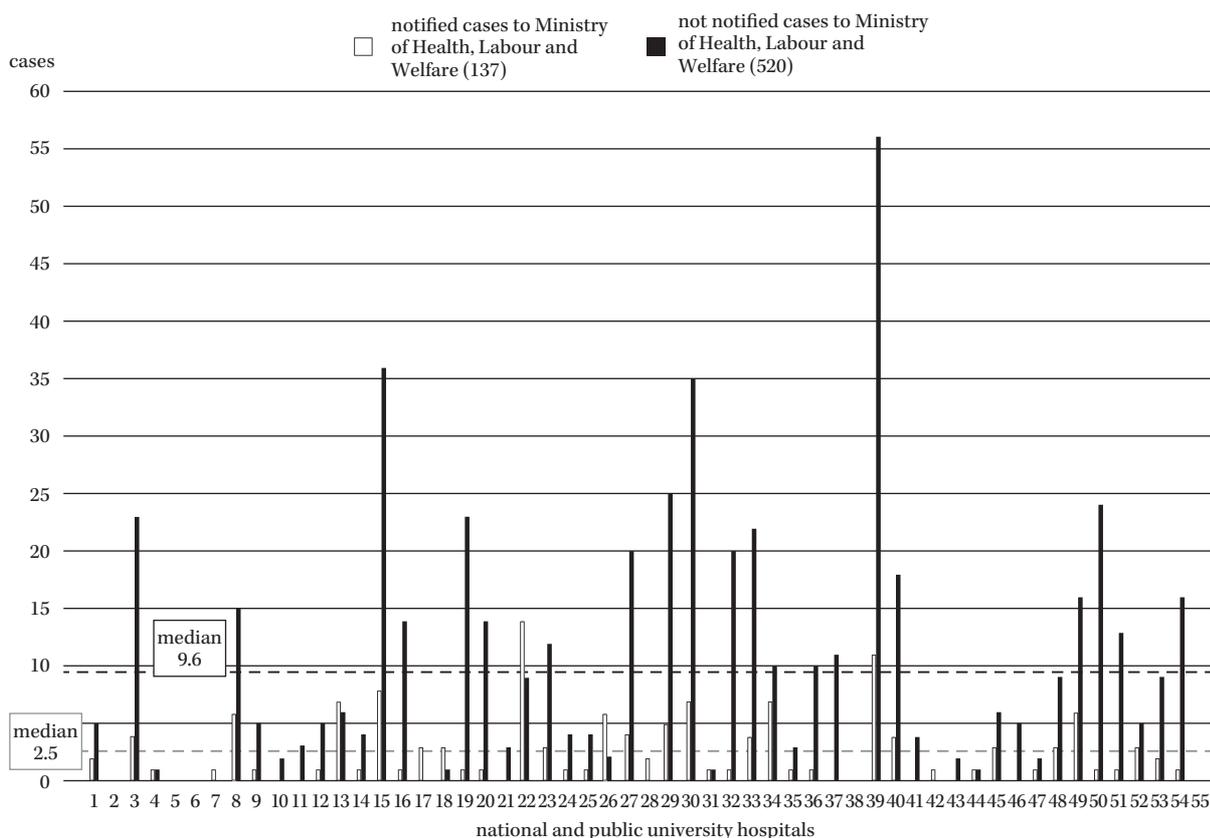


Fig. 1. Number of cases of carbapenem-resistant enterobacteriaceae detected in Japanese national and public university hospitals in 2015

Carbapenem-resistant enterobacteriaceae were isolated from a total of 657 cases in Japan. While 137 of these cases were notified to the Ministry of Health, Labour and Welfare by National Order, the remaining 520 cases were not notified as they did not satisfy the criteria for notification. The median number of cases at each Japanese national and public university hospital that were notified and not notified were 2.5 and 9.6, respectively. Number indicate the blind identification number of each hospital.

学あたりの検出症例数の中央値は、届出ありの場合は2.5症例で、届出がない場合は9.6症例であった。国立感染症研究所の病原微生物検出情報による2016年9月6日の報告¹⁾によると、2015年に、全国で届けられたCREの報告数は、1,669症例であり、そのうちの8.2%は全国の国公立大学附属病院から検出されたことになる。また、2016年に、全国で感染症法に基づいて報告されたCREの報告数は、1,581症例であった²⁾。この2年間だけの推移をみると日本全体におけるCREの検出状況は必ずしも増加傾向ではない。一方、ここで報告されているCREは、いわゆるカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(carbapenemase-producing enterobacteriaceae: CPE)であるか、あるいはカルバペネマーゼ非産生腸内細菌科細菌であるかは不明である。さらには、

感染症法の基準を満たしていないが、カルバペネマーゼを産生する、いわゆるステルス型CPEについても把握されていないという問題点が残る。正確なCREの浸淫率については、今後、より詳細なサーベイランスが求められる。

2. MDRP, 2剤耐性を含む緑膿菌

緑膿菌は、全国の国公立大学附属病院において、2009年から2015年までに年間12,000から19,000例程度の検出が認められている。ciprofloxacin (CPFX), amikacin (AMK), meropenem (MEPM), imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC)に対する感受性の経年変化をFig. 2に示す。これらの薬剤のうち、AMKに関しては、感受性率が最も保たれており、2008年から2015年までほぼ変化がない。CPFX, MEPM, IPM, CAZについ

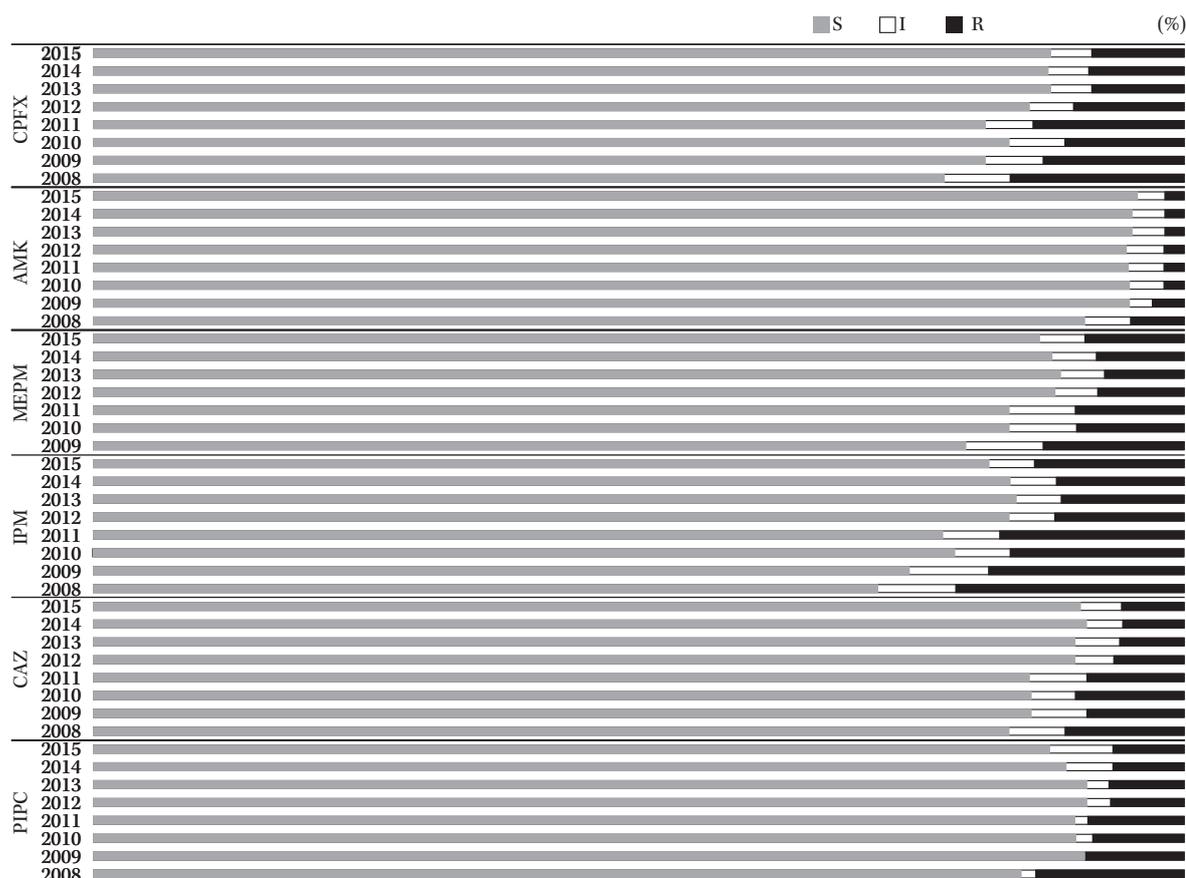


Fig. 2. Annual changes in the isolation rates of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japanese national and public university hospitals from 2008 to 2015

Susceptibility of *P. aeruginosa* to amikacin remains high, and no annual changes in the rate of isolation of amikacin-resistant *P. aeruginosa* were detected from 2008 to 2015. A trend towards recovery of drug susceptibility to ciprofloxacin, meropenem, imipenem, and ceftazidime from 2008 to 2015 was noted. The rate of emergence of *P. aeruginosa* species showing intermediate resistance to piperacillin increased in 2014 and 2015.

CPFX, ciprofloxacin; AMK, amikacin; MEPM, meropenem; IPM, imipenem; CAZ, ceftazidime; PIPC, piperacillin. S, sensitive; I, intermediate; R, resistant.

では、経年的に感受性が回復傾向にある。一方、PIPCについては、耐性菌の検出率は変化がないが、中等度耐性を示す株数がやや増加傾向にある。MDRPの検出率は、この7年間で横ばいであり、IPMとCPFXの2剤に同時に耐性を示す緑膿菌が、IPMとAMK、あるいは、AMKとCPFXの2剤に同時に耐性を示す緑膿菌より多く検出される傾向にあるものの、MDRPと同様に、経年的な増加傾向は認めていない (Fig. 3)。

2017年8月に公表されたJANISの院内感染対策サーベイランス検査部門の集計³⁾では、CLSI2007年の判定基準に準拠すると、全国1,435の医療機関(全体で8,493病院のうちの16.9%にあたる)での2015年の1年間に収集したデータから、緑膿菌のPIPC、

IPM、MEPMの感性株は、それぞれ89.4% (解析対象株数: 182,193株)、80.6% (解析対象株数: 168,580株)、86.6% (解析対象株数: 181,170株)で、AMKでは84.9% (解析対象株数: 185,327株)が感性を示していた。これらのデータは、全国国立大学附属病院のデータと比較して数%の誤差に留まりほぼ一致している。

3. ESBL 産生菌

ESBL産生菌は、大腸菌 (23,153株)、肺炎桿菌 (10,318株)、*Klebsiella oxytoca* (4,192株)、*Proteus mirabilis* (1,291株)について検討され、2012年から2015年までの監視培養で検出されたESBL産生菌も含めて、その検出頻度をFig. 4に示す。大腸菌は2009年には13%台であったものが、4年間

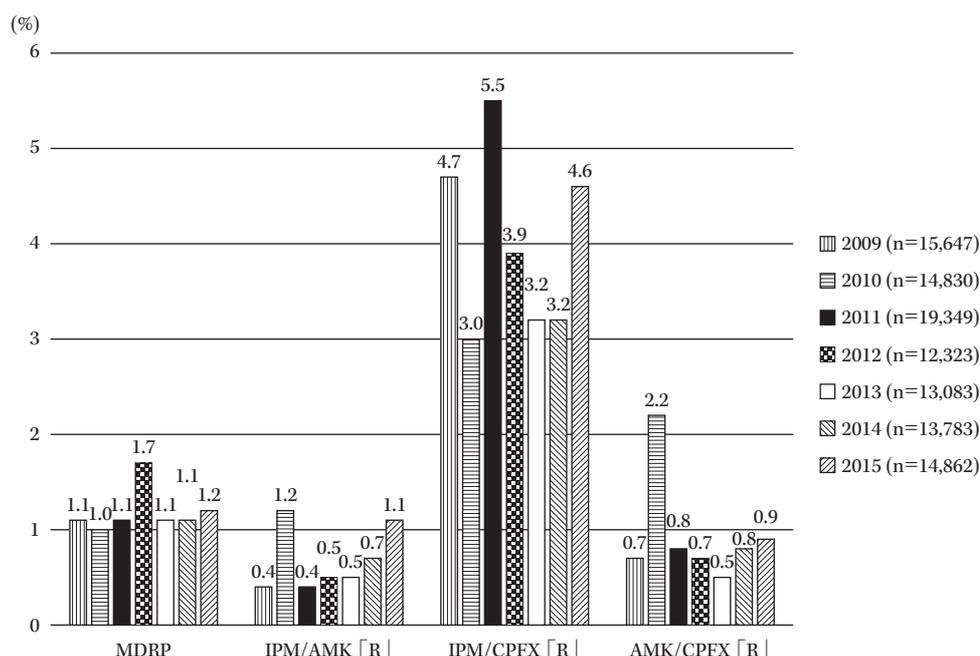


Fig. 3. Annual changes in the rate of isolation of *Pseudomonas aeruginosa* showing multidrug resistance or resistance to at least two anti-pseudomonal drugs in Japanese national and public university hospitals from 2009 to 2015

The detection rate of multidrug-resistant *P. aeruginosa* remained at around 1% to 2% during the last seven years of the study period. The detection rate of *P. aeruginosa* resistant to both imipenem and ciprofloxacin was 3% to 6%, with no trend towards increase.

MDRP, multidrug-resistant *P. aeruginosa*; IPM/AMK, imipenem/amikacin; IPM/CPFX, imipenem/ciprofloxacin; AMK/CPFX, amikacin/ciprofloxacin; R, resistance.

で3~4%程度の顕著な増加傾向を示している。肺炎桿菌も含む *Klebsiella* 属は大腸菌ほど急激ではないが、増加傾向にある。最近の日本の複数の疫学データ⁴⁻⁷⁾から、ESBL産生菌は増加傾向にあるが、国公立大学附属病院のデータも、それを裏付けている。一方、家畜や海外渡航者からの持ち込みや市中の健常者における保菌状況に関する疫学データはきわめて限られており、ESBL産生菌の正確な浸淫率については、今後、サーベイランスを強化する必要がある⁶⁾。

II. 各種注射用抗菌薬の使用状況

国公立大学附属病院感染対策協議会のサーベイランス作業部会・薬剤師部会により国公立大学52大学55施設における、第4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)、キノロン系薬を含む抗菌薬の使用状況を antimicrobial use density (AUD) (DDDs: defined daily dose/100 beds-days) と days of therapy (DOT) にて調査された結果は以下のとおりである。

系統別抗菌薬の平均 AUD の2008年から2015年の年次推移を Fig. 5 に示す。AMR 対策のアクションプランの成果指標とは逆に、全体として使用状況は増加傾向にある。2008年と比較して、2015年はAUDで約1.4倍に増加している。ペニシリン系薬の増加が顕著で、カルバペネム系薬は顕著ではないが増加傾向にあり、2011年から承認されたマクロライド系注射薬 (azithromycin) はいったん増加したあと、近年はやや減少傾向にある (Fig. 6)。さらに、カルバペネム系薬、TAZ/PIPC、第4世代セフェム系薬の平均 AUD と DOT の年次推移を Fig. 7 に示す。前述のとおり、カルバペネム系薬と TAZ/PIPC は、2008年以降、使用量は増加しているが、治療日数について、カルバペネム系薬は増加傾向にはないものの、TAZ/PIPC では顕著な増加傾向にある。一方、第4世代セフェム系薬は、使用量、治療日数ともに減少傾向にある。また、TAZ/PIPC とカルバペネム系薬の各病院における使用傾向は大きく異なることがわかる。カルバペネム系薬

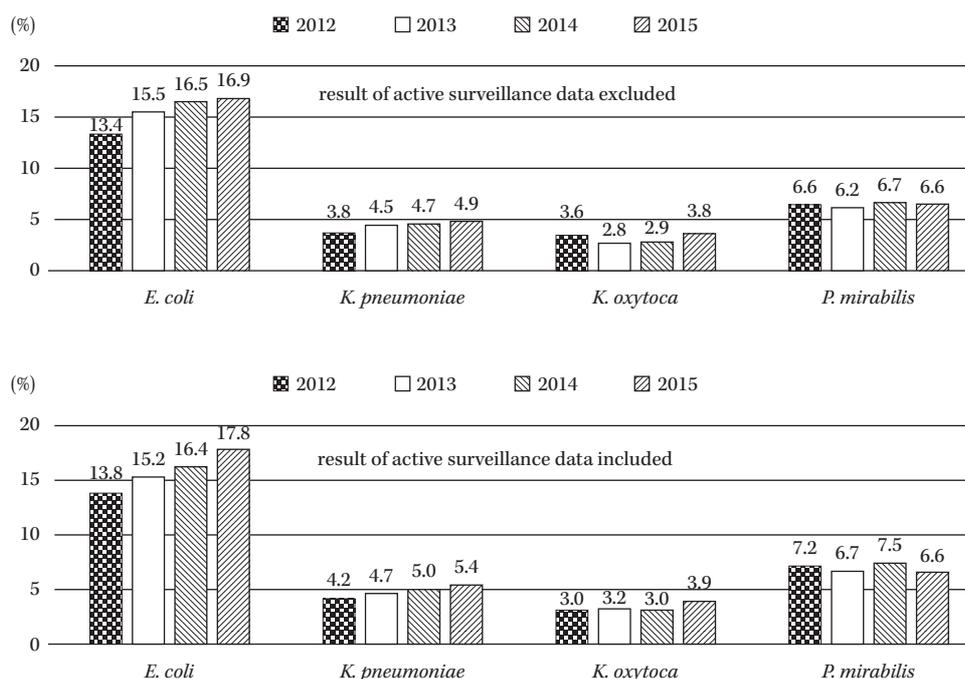


Fig. 4. Annual changes in the isolation rates of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in Japanese national and public university hospitals from 2012 to 2015

The isolation rate of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* was 13.4% in 2012, with a marked increase to 16.9% in 2015. The isolation rate of *Klebsiella* species, including *K. pneumoniae*, also showed a trend towards increase.

E. coli, *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *K. oxytoca*, *Klebsiella oxytoca*; *P. mirabilis*, *Proteus mirabilis*.

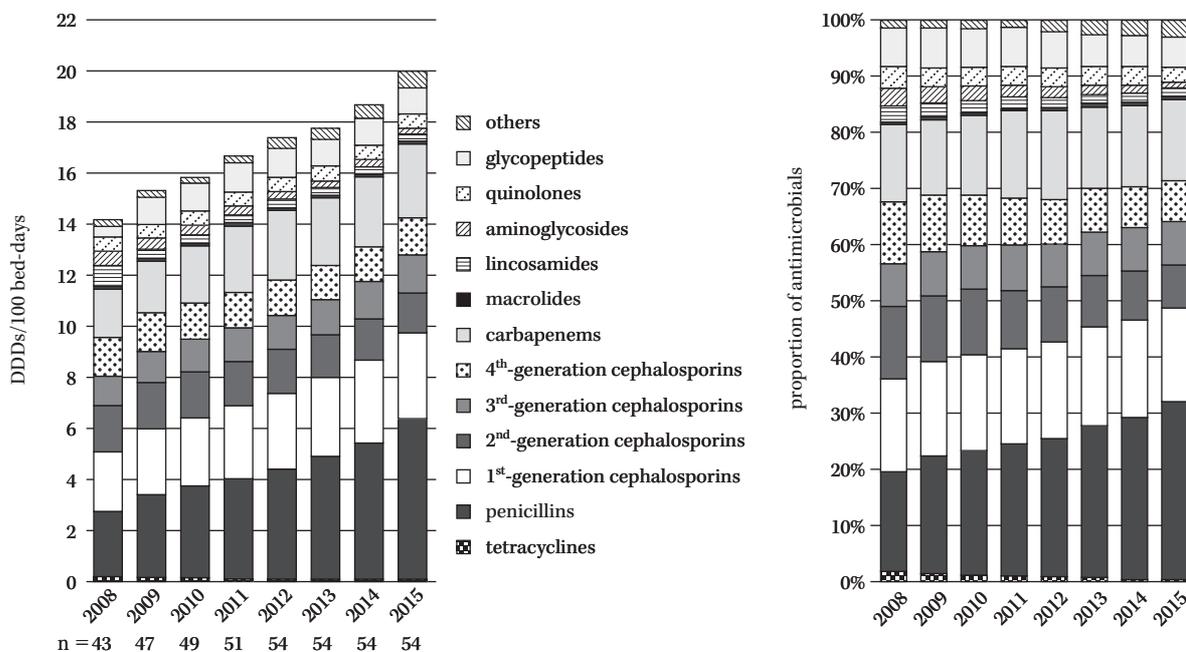


Fig. 5. Annual changes in the rates of use of major antimicrobial drugs in Japanese national and public university hospitals from 2008 to 2015

An annual trend towards increase in the rate of use density for almost all classes of antimicrobial drugs was seen, which is totally inconsistent with the outcome indices of the Japanese action plan.

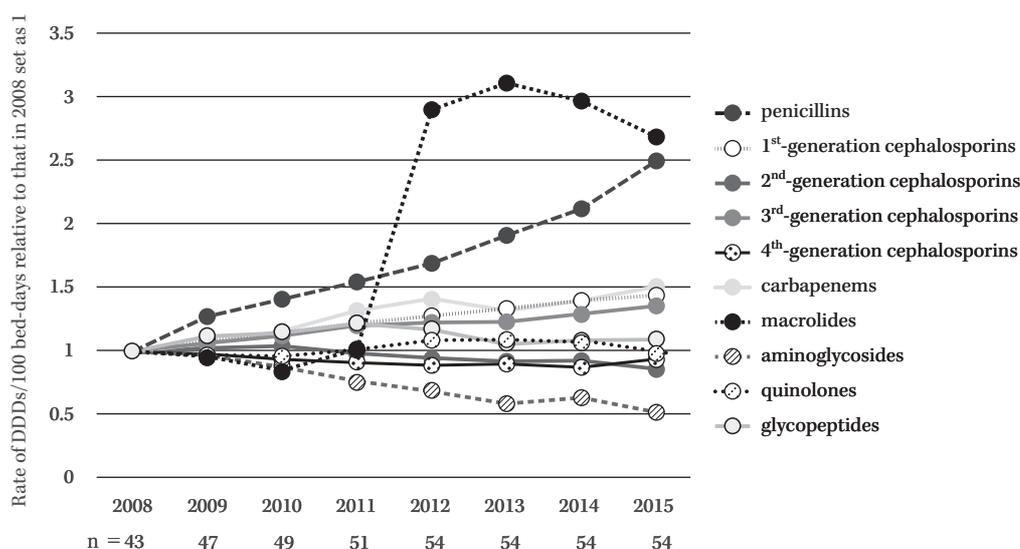


Fig. 6. Annual changes in the antimicrobial use density in Japanese national and public university hospitals relative to the AUD in 2008

The antimicrobial use density (AUD) was 1.4-fold higher in 2015 as compared to that in 2008. Significant increase in the density of penicillins was also recognized. The AUD of carbapenems is also increasing gradually, but has not reached statistical significance.

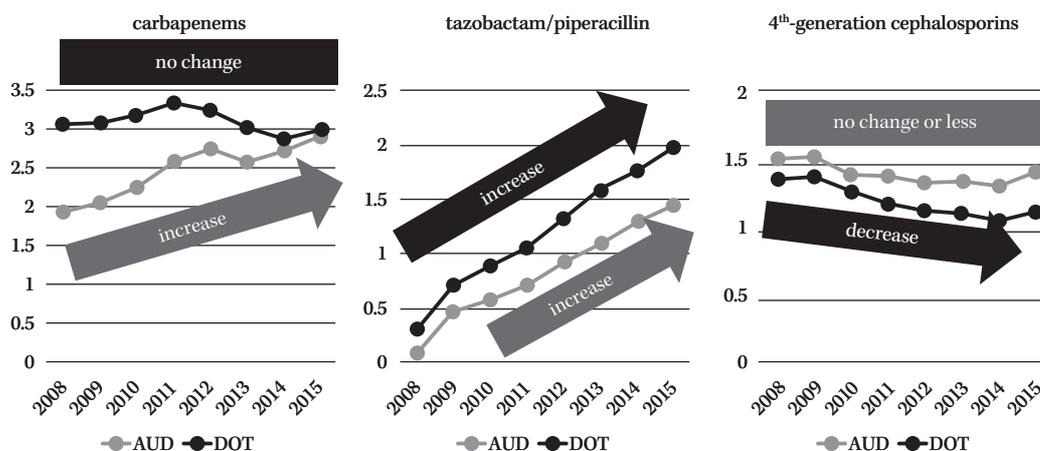


Fig. 7. Annual changes in the rates of use AUD and duration of therapy (DOT) for carbapenems, tazobactam/piperacillin and 4th-generation cephalosporins in Japanese national and public university hospitals from 2008 to 2015

Both the AUD and DOT for tazobactam/piperacillin increased significantly from 2008 to 2015. The AUD for carbapenems is also increasing, although the DOT showed no change during the study period of eight years.

AUD, antimicrobial use density; DOT, days of therapy.

は比較的、均一に使用されている一方で、TAZ/PIPCは使用が少ない病院と多い病院のばらつきが強い傾向にある (Fig. 8)。

日本全体の注射用抗菌薬の使用状況に関するまとまったデータは少ないが、2010年における日本国内の203病院、計91,147床での注射用抗菌薬使用

状況のアンケート調査では、全体の抗菌薬のAUDは15.49で、その内訳はペニシリン系薬が4.27、カルバペネム系薬が1.60、キノロン系薬が0.41であり、病院の機能別での大きな違いはみられなかったと報告⁸⁾されている。国公立大学附属病院のデータも、2010年当時のデータと比較すると、ペニシリ

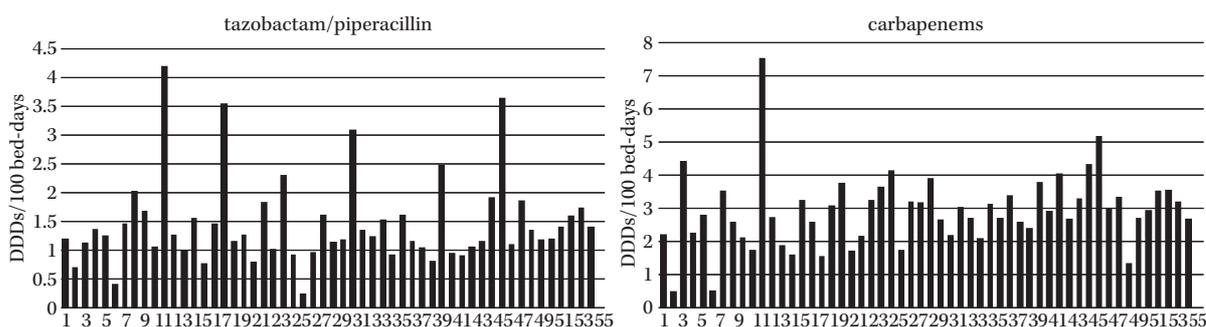


Fig. 8. Antimicrobial use density for tazobactam/piperacillin and carbapenems in Japanese national and public university hospitals in 2015

The trend of usage of tazobactam/piperacillin and carbapenems varies among Japanese national and public university hospitals. Carbapenems are used evenly, whereas the rate of use of tazobactam/piperacillin varies among hospitals. Numbers indicate the blind identification number of each hospital.

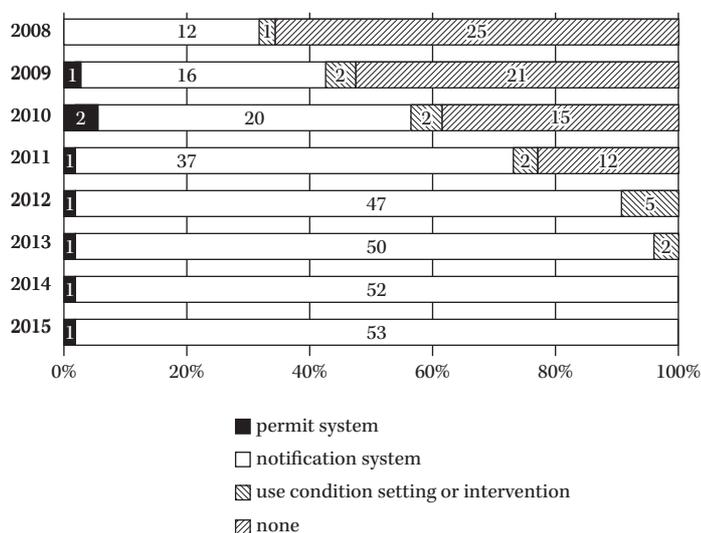


Fig. 9. Interventions to control use of carbapenems in Japanese national and public university hospitals in 2015

A permit system or notification system was made applicable to all Japanese national and public university hospitals in 2015.

ン系薬がやや少ないものの、カルバペネム系薬、キノロン系薬はほぼ同様の AUD になっている。さらに、IMS ジャパン株式会社の抗菌薬販売の卸データ（日本全国の 98% の使用状況を反映すると考えられる）を使用した最近の解析では、2009、2011、2013 年において、注射用抗菌薬の DID (defined daily doses per 1,000 inhabitants per day, DDD と日本の人口で補正、国民 1 人あたりの使用量に相当) は、それぞれ、1.070、1.159、1.225 と増加傾向にある。中でも β ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬の DID は、0.257 (2009 年)、0.316 (2011 年)、0.389

(2013 年) と著明に増加し、カルバペネム系薬も 0.098 (2009 年)、0.105 (2011 年)、0.109 (2013 年) とわずかではあるものの増加傾向にある⁹⁾。これらのデータは、直接の比較はできないが、全国のデータと国公立大学附属病院の注射用抗菌薬の使用状況の変化が概ね一致していることを示している。

III. 耐性菌の検出状況と注射用抗菌薬使用量の関係について

McLaughlin らの報告によるとカルバペネム系薬の使用と CRE の検出については、正の相関関係があることが示されている¹⁰⁾。国公立大学附属病院に

における CRE の検出数は、2015 年のみデータであり、前後のデータが比較できないことから、CRE の検出数とカルバペネム系薬の使用量増加との相関は不明であるが、カルバペネム系薬の使用は確実に増加傾向にあるので、CRE の検出数の推移は今後、注意深く見守ることが重要である。

一方、大腸菌と肺炎桿菌を含む *Klebsiella* 属の ESBL 産生菌は、近年、著明な増加傾向にあり、本邦の耐性菌対策における最も重大な課題の一つである。ESBL 産生菌の検出頻度とカルバペネム系薬の使用量 (AUD) の伸び率を比較すると、2015 年は 2012 年と比して、いずれも約 1.2 から 1.3 倍の伸び率を示しており、ほぼ相関していると考えられる。今後、ESBL 産生菌が増加すると必然的にカルバペネム系薬の使用が増加することが予想されるが、その選択圧が、CRE の検出率にどのような影響を及ぼすか、きわめて重要な問題となる。

緑膿菌は、PIPC については横ばいであるが、CPFX, MEPM, IPM, CAZ については経年的に感受性が回復傾向にあり、MDRP の検出率も増加傾向にはない。以前、われわれはカルバペネム系薬をはじめとした広域 β ラクタム薬の使用は、緑膿菌の耐性化に相関することを報告した¹¹⁾。しかし、今回の解析では、国公立大学附属病院におけるカルバペネム系薬の使用量は経年的に増加しているものの、感受性はむしろ回復しており、相関していないことがわかる。推察の域をでないが、感染防止対策加算や感染防止対策地域連携加算などの施策による全国的な感染対策の技術や実践が地域の病院においても向上し、院内や連携医療機関間における水平伝播が減少したのではないかと考えられる。

IV. 抗菌薬適正使用における大学病院の役割

病床数が多く、複雑な背景をもつ重症患者の多い大学病院における抗菌薬適正使用には、いくつかの課題が存在する。感染防止対策加算の要件にあげられる広域抗菌薬の audit について、許可制や届出制などにより、その使用に一定の制限をかけることに成功はしていると考えられる。実際に、すべての国公立大学附属病院において、許可制、届出制が導入されている (Fig. 9)。ただし、届出制だけでは、抗菌薬適正使用の活動としては不十分であり、本来、広域抗菌薬だけに限らず、すべての抗菌薬使用症例に介入することが望ましい。

すべての国公立大学附属病院には、感染制御にかかわる部門があり、概ね、何らかの抗菌薬適正使用にかかわる活動が行われ、いわゆる抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team: AST) を組織している施設もある。全例介入を検討した場合、実現は可能であろうか? 例えば、長崎大学病院 (862 床) における試算では、1 日の平均抗菌薬使用患者数は 173.2 人/日 (2016 年) にのほり、実に全入院患者の 20% を占めている。当然のことながら、抗菌薬の不要な不適切な症例も含まれている可能性があるが、全例介入のために必要な人員は、医師あるいは薬剤師が、1 人あたり 30 人/日の抗菌薬処方患者までフォローできると仮定すると、最大で $173.2/30=5.8$ 人の人員が必要となる。一般的な感染制御部では、AST 活動以外にも種々の活動が求められており、AST の中心となる医師、薬剤師を十分な数だけ確保することは難しいと考えられる。すなわち、今後の抗菌薬の適正使用の遂行のためには、感染症医の育成が必須であり、AMR 対策アクションプランの一環として、長期的な視野にたった人材育成の方法を考えておく必要がある。

日本の施策である AMR 対策アクションプラン 2016—2020 の成果指標の達成について、今回、紹介した国公立大学附属病院のデータをもとに考えると、国公立大学附属病院における注射用抗菌薬を 2020 年までに 20% 削減することは、困難なことが予想される。今後、AST 活動も盛んになり、適正使用がますます推進されることとなり、期待も大きい一方で、抗菌薬の適正使用が正しく実践されているか、という点に関しては、その指標がまだ確立されていない。すなわち、Fig. 8 に示されるような、大学間における注射用抗菌薬の使用状況の差異が、地域のアンチバイオグラムの差異による適正使用の結果なのか、入院する患者背景によるものか、感染制御の破綻により一時的に耐性菌が蔓延した結果なのか、あるいは、AST による適正な活動の結果であるのか、さらには、この差異が、患者の予後に影響していないか、といった点について、それを評価する指標が存在しない。したがって、各大学における抗菌薬の使用状況を適切に評価できない点が問題点としてあがる。削減が困難であるのであれば、その理由について、相互に、適切に評価し、何が問題なのか、問題点を抽出する努力が求められる。

おわりに

本総説では、国公立大学附属病院の主要な耐性菌の分離頻度、注射用抗菌薬の使用状況に関して概説した。日本には、8,500 近くの病院があるが、経口、注射用抗菌薬のすべての使用実態に関する、詳細でリアルタイムに反映されるナショナルデータは存在しないため、今回示したデータはきわめて重要である。AMR 対策アクションプランの中では、サーベイランスの重要性も謳われており、大学病院に限らず、全国のデータが、容易に、だれでもアクセスできるようなデータベースの開発も望まれる。

抗菌薬の適正使用は結果として、使用の削減に繋がる可能性はあるが、AMR 対策アクションプランの成果指標にとらわれすぎて、使用の削減が主目的となり、患者の予後に影響を与えることがあってはならない、と考える。未来の感染症診療のためにも、今回の AMR 対策アクションプランが適切に、かつ、確実に遂行され、耐性菌による感染症が確実にコントロールされることを望む。

謝 辞

2017 年 4 月 8 日に、東京で開催された第 91 回日本感染症学会・第 65 回日本化学療法学会合同学会のシンポジウムにおける発表にあたり、データを提供いただいた国公立大学附属病院感染対策協議会のサーベイランス作業部会・臨床検査技師部会・薬剤師部会の皆様に感謝する。

利益相反申告：泉川公一は、ファイザー株式会社、大日本住友製薬株式会社、MSD 株式会社、アステラス製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、第一三共株式会社から報酬（講演料、コンサルテーション料など）を受けている。また、大日本住友製薬株式会社、MSD 株式会社、アステラス製薬株式会社、ファイザー株式会社、大正富山医薬品株式会社、塩野義製薬株式会社、杏林製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社より奨学寄付金を受けている。

文献

- 1) 国立感染症研究所：感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況 (2015 年 1~12 月)。2016 年 9 月 6 日報告 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-iasrs/6726-439p02.html>
- 2) 国立感染症研究所：感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況、2016 年。2017 年 6 月 13 日報告 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/7393-cre-20170613.html>
- 3) JANIS：公開情報 2015 年 1 月~12 月年報（全集計対象医療機関）、院内感染対策サーベイランス 検査部門【CLSI 2007 版】。厚生労働省院内対策サーベイランス事業, 2017 年 https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2015/3/1/ken_Open_Report_201500.pdf
- 4) Ishii Y, Aoki K, Tateda K, Kiyota H: Multicenter collaboration study on the β -lactam resistant Enterobacteriaceae in Japan - The 65th anniversary public interest purpose project of the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother 2017; 23: 583-6
- 5) Sugimoto N, Yamagishi Y, Mikamo H: Proposed breakpoint of piperacillin/tazobactam against extended spectrum β -lactamases producing bacteria in bacteremia. J Infect Chemother 2017; 23: 65-7
- 6) Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, et al: Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL *E. coli*. J Infect Chemother 2017; 23: 117-9
- 7) Kawamura I, Ohmagari N, Tsukahara M, Kudo T, Kurai H: Surveillance of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a comprehensive cancer center in Japan, 2009-2013. Am J Infect Control 2015; 43: 185-7
- 8) Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, et al: Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. Infection 2013; 41: 415-23
- 9) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, et al: Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). J Glob Antimicrob Resist 2016; 7: 19-23
- 10) McLaughlin M, Advincula M R, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz M H: Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 5131-3
- 11) Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, Izumikawa K, Mine M, Aoki S, et al: Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37: 26-32

The current status and issue of usage of intravenous antimicrobial agents in national and public university hospitals in Japan

Koichi Izumikawa^{1,2)}, Takashi Tomita^{1,3)}, Nobuhiro Nishimura^{1,4)}, Takashi Niwa^{1,5)},
Kazuo Takayama^{1,6)}, Noboru Ohana^{1,7)}, Fumiko Kusama^{1,8)}, Yukio Hida^{1,9)},
Kiyoshi Negayama^{1,10)}, Junichi Matsuda^{1,11)}, Makoto Katsumi^{1,12)}, Tomoaki Sato^{1,13)},
Yutaka Tokue^{1,14)} and Nobuo Murakami^{1,15)}

¹⁾ Japan Infection Prevention and Control Conference for National and Public University Hospitals

²⁾ Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

³⁾ Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital

⁴⁾ Department of Pharmacy, Shimane University Hospital

⁵⁾ Department of Pharmacy, Gifu University Hospital

⁶⁾ Department of Pharmacy, Tokyo University Hospital

⁷⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine, Fukushima Medical University Hospital

⁸⁾ Clinical Laboratory Medicine, Niigata University Medical & Dental Hospital

⁹⁾ Department of Clinical Laboratories, University of Fukui Hospital

¹⁰⁾ Department of Clinical Laboratory, Kagawa University Hospital

¹¹⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

¹²⁾ Department of Laboratory Medicine, Tohoku University Hospital

¹³⁾ Department of Laboratory Medicine, The University of Tokyo Hospital

¹⁴⁾ Infection Control and Prevention Center, Gunma University Hospital

¹⁵⁾ Center for Nutrition Support and Infection Control, Gifu University Hospital

National action plans to manage antimicrobial resistance were proposed by the Ministry of Health, Labour and Welfare in 2016 in Japan. Various plans, including plans to ensure appropriate use of antibiotics, have been proposed. We analyzed the national data on the rate of emergence of major drug-resistant bacteria and usage rate of intravenous antibiotics in Japan, based on the data from surveillance, results of a survey conducted by lab technician and pharmacy group of the Japan Infection Prevention and Control Conference for National and Public University Hospitals. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae were isolated from 657 cases in 2015. The number of isolates of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria has increased significantly, although the number of multi-drug resistant *Pseudomonas* species, including those resistant to at least two anti-pseudomonal drugs are levelling off annually. The rate of use of intravenous antibiotics has steadily increased. In particular, the rate of use of intravenous penicillins has increased dramatically, as has that of carbapenems, although the latter, not significantly. Carbapenems are used evenly at university hospitals, while the tazobactam/piperacillin differs among university hospitals. It is important that national action plans for combating drug-resistant bacteria are firmly executed in Japan, so as to ensure appropriate use of antibiotics and a reduced rate of emergence of drug-resistant bacteria.