短報

カルバペネム系抗菌薬の供給制限が選択抗菌薬の抗菌スペクトラムに与える影響：グラム陰性菌菌血症における Days of Antibiotic Spectrum Coverage を用いた検討

崎山　達矢[1)]・岡田　直人[1)]・吉井　稔紀[1)]・河口　義隆[1)]・枝國　信貴[2)]・北原　隆志[1)]

[1)] 山口大学医学部附属病院薬剤部*

[2)] 同 感染制御部

受付日：2025 年 9 月 18 日　　受理日：2026 年 1 月 21 日

抗菌薬の供給制限が抗菌薬適正使用に与える影響については未だ不明な点が多い。近年，抗菌薬使用評価指標として抗菌スペクトラムを考慮した Days of Antibiotic Spectrum Coverage（DASC）が提唱された。本研究では，グラム陰性菌菌血症症例を対象にカルバペネム系抗菌薬の供給制限が選択抗菌薬の抗菌スペクトラムに与える影響を DASC を用いて検討した。解析対象となったグラム陰性菌菌血症症例は制限前（2022 年 7 月から 2023 年 6 月）が 104 例，制限後（2023 年 7 月から 2024 年 6 月）は 130 例であった。制限後のカルバペネム系抗菌薬の抗菌薬使用日数（DOT）は制限前と比較して有意に減少した。DASC の中央値は制限前が 347/100 patient-days，制限後は 328/100 patient-days，DASC/DOT の中央値は制限前が 8.9，制限後は 8.5 であり，制限前後で有意な差はなかった。本解析から，カルバペネム系抗菌薬の供給制限によって，グラム陰性菌菌血症におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT は減少するが，抗菌薬全体の DASC や DASC/DOT は変化しない可能性が示された。

Key words: days of antibiotic spectrum coverage，antimicrobial stewardship，gram-negative bacteria，bacteremia，antimicrobial shortage

Meropenem（MEPM）は，広範な抗菌スペクトラムを有するカルバペネム系抗菌薬に分類され，Extended Spectrum beta-Lactamase（ESBL）産生菌など薬剤耐性菌を原因とする重症感染症の治療に不可欠な薬剤である。その一方で，カルバペネム系抗菌薬の過剰使用は薬剤耐性菌の増加につながるおそれがあり[1)]，適正使用が重要な薬剤である。近年，抗菌薬の供給停止や供給制限が相次いでおり，このような状況下においては抗菌薬の使用が制限される。2022 年 8 月以降，一部の医薬品メーカーの MEPM が出荷停止となり，他メーカーのカルバペネム系抗菌薬も供給不安から限定出荷となった[2)]。これまでに抗菌薬の供給制限が抗菌薬の処方動向に影響を与え，他の抗菌薬の使用量が変化することが報告されている[3,4)]。その際の評価指標としては，世界保健機関やアメリカ疾病予防管理センターから定義された国際的な指標である抗菌薬使用密度（Antibiotic use density：AUD）や抗菌薬使用日数（Days of therapy：DOT）が用いられることが多い。AUD は総使用量の情報のみで比較的容易に算出可能であるが，総使用量のみに基づくため腎機能などにより投与量を通常用量から増量あるいは減量される症例に影響

*山口県宇部市南小串 1−1−1

DOI: https://doi.org/10.11250/chemotherapy.2026_0019

を受けやすく，AUD の推移だけでは適正使用評価は困難である。一方 DOT は，患者個々のデータが必要となるが，抗菌薬ごとに使用日数を集計するため総使用量に影響しない評価が可能である。しかし，2 種類以上の抗菌薬による併用療法を実施した場合，それぞれの抗菌薬で使用日数が算出されてしまうため，抗菌薬全体で評価すると過大評価されるおそれがある。また，抗菌薬の供給制限下において他の抗菌薬が代替薬として使用されると，同一薬剤内で AUD や DOT を比較してもその増減が適正使用を考慮されたものなのかは判別困難である。このように，AUD や DOT は薬剤ごとの使用量や使用日数に基づく評価であり，その評価には限界がある。さらに，これらの指標には抗菌スペクトラムに関する情報量は乏しく，抗菌スペクトラムに応じた薬剤曝露の影響を評価することは困難であるという欠点がある。抗菌薬の供給制限下で抗菌薬適正使用の取り組みを進めるうえでは，抗菌薬の使用量や使用日数だけでなく，抗菌スペクトラムを考慮した薬剤選択とその評価が必要であると考えられるが，抗菌スペクトラムの情報が乏しい AUD や DOT のみでは，この評価を行うことが困難である。

近年，抗菌スペクトラムを考慮した抗菌薬使用評価指標として，Kakiuchi ら[5]が Days of Antibiotic Spectrum Coverage（DASC）を開発した。DASC は，抗菌スペクトラムに応じたスコアである Antibiotic Spectrum Coverage（ASC）score と DOT の積の合計で算出され，抗菌スペクトラムを含む包括的な情報を提供する。ASC score を用いることにより，DOT のみでは区別できない抗菌スペクトラムの変化を評価することが可能になる。このように，DASC は抗菌薬の供給制限下における抗菌スペクトラムに基づく抗菌薬適正使用評価に有用であると考えられる。しかし，既存指標に加えて DASC を用いて抗菌薬の供給制限の影響を評価し，それぞれの指標によって得られる情報を比較した検討は未だ報告されていない。

そこで本解析では，既存の評価指標に加えて DASC を用いて，カルバペネム系抗菌薬の供給制限が選択抗菌薬の抗菌スペクトラムに与える影響について，グラム陰性菌菌血症症例を対象に検討を行った。

2022 年 7 月から 2024 年 6 月までの期間に山口大学医学部附属病院で血液培養からグラム陰性菌が検出された症例を対象とした。対象症例のうち，18 歳未満の症例は解析から除外した。対象症例における血液培養採取日の年齢，性別，Intensive Care Unit（ICU）入室歴，退院歴，Pitt bacteremia スコア[6]，血液培養の微生物学的結果，血液培養の採取日を起点とした静注抗菌薬の投与歴を調査した。Pitt bacteremia スコアは既報に従い，体温，血圧，昇圧剤使用，人工呼吸器使用，心停止，意識状態から算出した。静注抗菌薬の種類は，国立健康危機管理研究機構 AMR 臨床リファレンスセンター提供の「J-SIPHE（感染対策連携共通プラットフォーム）抗菌薬薬剤系統名一覧」[7]に準じて分類した。対象症例を血液培養陽性日時に基づき，カルバペネム系抗菌薬の供給制限前群（2022 年 7 月から 2023 年 6 月に血液培養陽性）と供給制限後群（2023 年 7 月から 2024 年 6 月に血液培養陽性）に群分けし，各群での DOT および DASC を算出した。DOT は抗菌薬の種類別に，1 日使用するごとに 1 DOT として集計し，次の式で算出した；DOT=抗菌薬総投与日数/調査期間における延べ入院患者数×100。DASC は既報に基づき次の式で算出した；DASC＝Σ(DOTs × ASC score)。なお，ASC score は既報の値[8]を用いた。さらに DASC を DOT で除した DASC/DOT を評価した。

MEPM の供給制限を受けて当院では，2023 年 7 月からカルバペネム系抗菌薬使用にあたり，次の 2 点について院内での対策を実施した。1 点目として，カルバペネム系抗菌薬の使用方法の見直しを行い，カルバペネム系抗菌薬使用対象疾患を，ESBL 産生菌を原因とする感染症症例などに限定し，カルバペネム系抗菌薬を使用した場合は早期に de-escalation をするよう通達した。2 点目として，疾患別にカルバペネム系抗菌薬以外の抗緑膿菌薬を代替薬として提示し，代替薬が使用可能な症例では，他薬剤を優先して使用するよう通達した。それ以外の抗菌薬適正使用支援チームにおける活動に変更はなかった。すなわち，カルバペネム系抗菌薬は出荷制限前より実施していた電子カルテによる届出制を継続し，原則処方開始日から抗菌薬適正使用支援チームにより，prospective audit and feedback が実施された。抗菌薬選択を含む最終的な処方決定は，主治医の判断により実施された。供給制限前後の両群間において，

Table 1. Patient characteristics

	Before the period of limited supply of carbapenems (n = 104)	During the period of limited supply of carbapenems (n = 130)	*p* value
Male	58 (55.8)	67 (51.5)	0.69[a)]
Age (years)	73 (65 - 81.5)	74 (69 - 81)	0.29[b)]
ICU	24 (23.1)	34 (26.2)	0.55[a)]
Detected bacterial species			
Enterobacteriaceae	80 (76.9)	103 (79.2)	0.53[a)]
ESBL-producing Enterobacteriaceae	11 (10.6)	17 (13.1)	0.52[a)]
Enterobacter spp. (included *Klebsiella aerogenes*)	7 (6.7)	10 (7.7)	0.75[a)]
Pseudomonas aeruginosa	11 (10.6)	11 (8.5)	0.66[a)]
Other gram-negative bacteria	17 (16.3)	17 (13.1)	0.58[a)]
Multiple bacterial species	14 (13.5)	19 (14.6)	0.85[a)]
Gram-positive bacteria	7 (6.7)	11 (8.5)	0.63[a)]
Pitt bacteremia score	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0.12[b)]
Pitt bacteremia score ≧4	10 (9.6)	13 (10.0)	0.88[a)]
30-day mortality	12 (11.5)	9 (6.9)	0.26[a)]

Data are shown as number of patients (%) for categorical variables and as median (IQR) for continuous variables.
[a)] Fisher's exact test, [b)] Mann-Whitney's U test

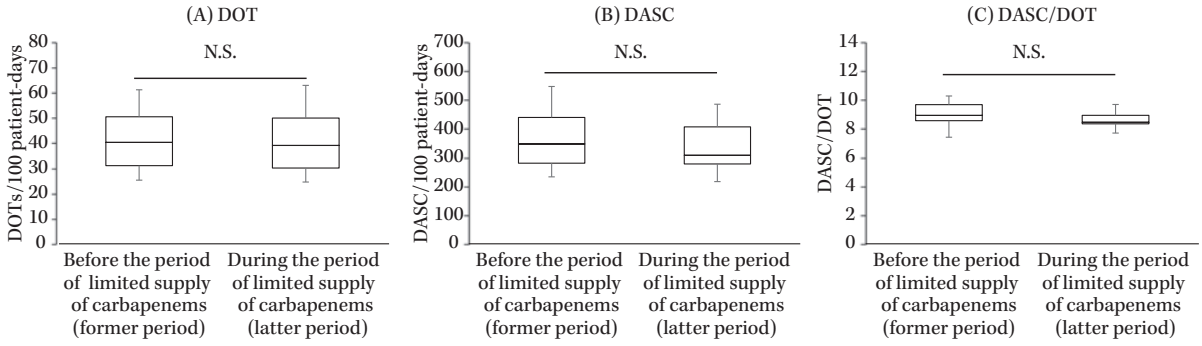


Fig. 1. (A) DOT, (B) DASC, (C) DASC/DOT before and during a period of limited supply of carbapenems
Monthly values are plotted using a box plot.
DOT: days of therapy; DASC: days of antibiotic spectrum coverage; N.S.: not significant (Mann-Whitney's U test)

患者背景および全抗菌薬の DOT，DASC，DASC/DOT を比較した。名義変数はカウント数（%）で表記し，両群間の差は Fisher's exact test を用いて比較した。連続変数は中央値（四分位範囲）で表記し，両群間の差は Mann-Whitney's U test を用いて比較した。有意水準は $p<0.05$ とした。統計処理には，JMP Pro（SAS）を使用した。本研究は山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認のもと実施した（承認番号：H2024-173）。

対象期間内に，血液培養からグラム陰性菌が検出された 243 例のうち 18 歳未満の 9 例を除外した 234 例が解析対象となった。供給制限前の対象症例は 104 例，制限後は 130 例であった。患者背景を Table 1 に示す。供給制限前群，供給制限後群において性別，年齢，ICU 入出歴，Pitt bacteremia スコアに統計学的な差はなかった。また，血液培養からの検出菌は両群間で差はみられなかった。両群間における 30 日死亡も差はみられなかった。

供給制限前後での 100 patient-days あたりの DOT は両群間で差はなかった（$p=0.79$，Fig. 1A）。抗緑膿菌活性を有する抗菌薬について，100 patient-days あたりの DOT はカルバペネム系抗菌薬では，制限前 9.1（7.2～16.2），制限後 4.1（0.7～7.8）であり，有意に減少した（$p=0.001$）。Tazobactam/piperacillin（TAZ/PIPC）では，制限前 5.9（1.7～7.7），制限後 7.7（5.0～9.5）（$p=0.18$），第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬では，制限前 2.0（0～6.9），制

限後 4.0（2.0～6.1）（p＝0.30），フルオロキノロン系抗菌薬では，制限前 0（0～0.6），制限後 1.2（0～4.5）（p＝0.06）であった。抗緑膿菌活性を有さない抗菌薬では，第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬で，制限前 7.8（5.2～11.1），制限後 6.5（2.1～8.1）（p＝0.11），セファマイシン・オキサセフェム系抗菌薬で制限前 2.2（1.4～4.7），制限後 5.1（2.2～10.6）（p＝0.17），TAZ/PIPC を除くペニシリン系抗菌薬で制限前 0（0～3.1），制限後 2.0（0.5～4.2）（p＝0.20）であった。供給制限前後の 100 patient-days あたりの DASC は，供給制限前で 347（280～440），供給制限後で 328（278～407）であった（p＝0.43，Fig. 1B）。また，DASC/DOT は供給制限前で 8.9（8.6～9.7），供給制限後で 8.5（8.4～8.9）であり，両群間に有意差は認めなかった（p＝0.08，Fig. 1C）。

さらに，血液培養より ESBL 産生菌が検出された群（ESBL 検出群）と ESBL 産生菌が検出されなかった群（ESBL 非検出群）に分けて検討を行った。ESBL 検出群の DASC/DOT は制限前 9.4（8.0～11.0），制限後 8.5（7.4～11.1），ESBL 非検出群は制限前 8.9（8.3～9.6），制限後 8.5（8.0～8.9）であり，群間に差は認めなかった（それぞれ p＝0.90，p＝0.06）。

本解析では，MEPM の供給停止を契機としたカルバペネム系抗菌薬の供給制限下における選択抗菌薬の抗菌スペクトラムへの影響について，グラム陰性菌菌血症症例を対象に従来指標に DASC を加えて検討した。カルバペネム系抗菌薬の供給制限前後で MEPM の DOT は減少したものの抗菌薬使用全体を対象とすると DASC および DOT は同様の値を示し，DASC/DOT は変化が認められなかった。この理由として，カルバペネム系抗菌薬の代替薬として使用された薬剤が ASC score の高い薬剤であったことが影響しているものと考えられる。カルバペネム系抗菌薬の ASC score は 12 であるのに対し，TAZ/PIPC やフルオロキノロン系抗菌薬の ASC score も 11～12 である。この結果，DASC は供給制限前後で同様の値を示したものと考えられる。実際に，抗菌薬全体の DOT や DASC/DOT は供給制限前後でほぼ同様の値であった。このことから，抗菌スペクトラムが最も広い抗菌薬であるカルバペネム系抗菌薬の供給が制限されても，感染症治療で使用される抗菌薬の抗菌スペクトラムは変化しない可能性が示唆された。これまでに，国内の急性期病院におけるデータベースを用いた抗菌薬使用状況の調査の報告では，カルバペネム系抗菌薬の DOT が経年的に減少したものの，DASC/DOT は変化しなかったとしており，これは TAZ/PIPC の DOT 増加が要因の一つと考察されている[9]。これらの結果から，抗菌スペクトラムの広い抗菌薬が供給制限などによって使用が制限されても，感染症治療全体の抗菌薬の抗菌スペクトラムは減少しない可能性があるため，抗菌薬の使用を制限する場合も，感染症診療の原則に基づき病態や想定される原因菌を考慮したうえで，選択薬剤の抗菌スペクトラムを加味し，過剰な抗菌スペクトラムを有さない代替薬の提案を行うなど，適切な介入による適正使用の推進が重要であると考えられる。その結果として，より ASC score の低い抗菌薬の使用が増加する可能性がある。

本解析では，抗菌薬の供給制限時の使用量評価において従来指標の評価のみでは不十分である可能性を示唆している。薬剤の供給制限が生じると，当該薬剤の AUD や DOT は減少する。その際に，これ以外の薬剤の AUD や DOT が変化しなければ，抗菌薬使用状況の評価は比較的容易であるが，多くの場合は代替薬の使用が増加すると考えられる。Cefazolin（CEZ）の出荷制限の影響をみた報告[10]では，出荷制限後に CEZ の使用量は減少し，ceftriaxone，flomoxef，clindamycin，cefotiam，TAZ/PIPC，および MEPM の使用が増加したとされている。また，カルバペネム系抗菌薬の出荷制限下においては，他の広域抗菌薬である TAZ/PIPC や第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用が増加したことが報告されている[3,4]。本検討でも，TAZ/PIPC や第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬に加えて，フルオロキノロン系抗菌薬の使用も増加した。これらの傾向は本解析でも同様であった。さらに本検討では，DASC を使用することにより，抗菌スペクトラムへの影響を定量化することを試みた。従来の抗菌薬使用評価においては，薬剤別の AUD や DOT が用いられるため，薬剤ごとの使用量の増減は評価可能であったが，この薬剤の種類から抗菌スペクトラムを解釈する必要があった。供給制限により代替薬へシフトした場合，単一の薬剤ではなく，複数の薬剤に分散してシフトする可能性がある。複数の薬剤の抗菌スペクトラムを客観的に同一の基準で比較するには，薬

剤ごとの AUD や DOT だけでは十分でなく，抗菌薬全体としての評価も困難であった。そのため，DASC を用いることにより，代替薬も含めた抗菌薬全体で，抗菌スペクトラムを数値化できることが利点であると考えられる。さらに本解析の結果からは，DOT のみを抗菌薬適正使用調査の指標とした場合，供給制限によりカルバペネム系抗菌薬の使用量は減少したと解釈される一方で，DASC を用いて評価することで，カルバペネム系抗菌薬の使用量の減少は感染症治療全体で使用した抗菌薬の抗菌スペクトラムの減少には寄与しないという新たな情報を付与することが可能になった。このように，DASC と DOT は評価する内容が異なるため，それぞれを独立して評価するのではなく，これらを複合的に用いることで，抗菌薬適正使用をより適切に評価することが可能になると考えられる。本解析では，カルバペネム系抗菌薬が温存されたことから，同薬剤に対する耐性菌の減少が期待される一方，スペクトラムスコアの観点からは明らかな減少はみられていないため，抗菌スペクトラムを考慮した薬剤選択を検討する余地があったと考えられる。

本研究にはいくつかの制限がある。第一に，単施設の後ろ向き調査であることが挙げられる。特に，他のカルバペネム系抗菌薬の供給が安定している施設や，代替薬の採用状況，供給体制によっては，薬剤供給不足による影響範囲が異なることが考えられる。われわれの施設では，MEPM 以外のカルバペネム系抗菌薬や，その他の菌血症に用いる抗菌薬の供給は流動的であり，これら他の抗菌薬の供給状況が本結果に影響を与えた可能性がある。さらに，カルバペネム系抗菌薬の供給制限において，抗菌スペクトラムのより狭い抗菌薬使用を促す措置は取っていなかった。そのため，カルバペネム系抗菌薬の供給制限時における対応の違いによって得られる結果は変化すると考えられる。また，中断時系列解析による供給制限時のトレンド変化の解析を試みたが，少数例の患者を対象としていたため，DASC や DOT のトレンド変化を解析することはできなかった。このように，われわれの結果は，単一施設の結果であるために，背景が異なる他の施設への一般化には注意が必要である。本結果の妥当性を検証するためにも施設規模や取り組みが異なる多施設での検討が必要である。第二に，本調査はカルバペネム系抗菌薬が最も使用されやすいグラム陰性菌菌血症症例に限定した調査であるため，それ以外の感染症症例への影響は不明であり，その他の感染症の背景を考慮した解析も必要であると考えられる。第三として，DASC が近年開発された評価指標であるため，臨床的なアウトカム指標との関連性は現時点では不明である。本解析では少数例の患者を対象としていたため，DASC の変動による耐性菌への影響など，臨床上のアウトカムへの影響を検討することはできなかった。DASC を用いた抗菌薬適正使用評価の有用性を示すためには，DASC と臨床アウトカムとの関連を解析する必要がある。

結論として，カルバペネム系抗菌薬の供給制限により，同薬剤の DOT は減少するが，抗菌薬治療全体の DASC や DASC/DOT は変化しない可能性が示された。抗菌薬供給制限下では抗菌薬の使用量のみだけでなく，DASC を用いた定量的な抗菌スペクトラム評価を行うことで，より多角的な視点から抗菌薬適正使用に関する情報が得られる可能性が示唆された。

利益相反自己申告：北原隆志は東和薬品（株）より，研究費・助成金の援助を受けている。その他の著者は申告すべきものなし。

文献

1) Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al: Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 1488-95
2) 日本化学療法学会：メロペネムの一部供給停止への対応について。[cited 2025 Jul 17] https://www.chemotherapy.or.jp/modules/news/index.php?content_id=177
3) 髙田正弘，新開美香，前田龍人，吉野弘絵，稲田真由美，首藤　毅：メロペネムの供給停止に伴うカルバペネム系抗菌薬の許可制と薬剤師の専従化による評価指標に及ぼす影響。環境感染誌 2023; 38: 272-7
4) Koutake Y, Nagasaki Y, Hirata R, Soejima K, Nishi H, Tsukada H, et al: Effects of meropenem supply restriction: A multicenter retrospective study. J Infect Chemother 2025; 31: 102475
5) Kakiuchi S, Livorsi D J, Perencevich E N, Diekema D J, Ince D, Prasidthrathsint K, et al: Days of Antibiotic Spectrum Coverage: A Novel Metric for Inpatient Antibiotic Consumption. Clin Infect Dis 2022; 75: 567-76

6） Chow J W, Fine M J, Shlaes D M, Quinn J P, Hooper D C, John M P, et al: Enterobacter Bacteremia: Clinical Features and Emergence of Antibiotic Resistance during Therapy. Ann Intern Med 1991; 115: 585-90
7） 国立健康危機管理研究機構 AMR 臨床リファレンスセンター：J-SIPHE（感染対策連携共通プラットフォーム）抗菌薬薬剤系統名一覧。 [cited 2025 Jun 15] https://j-siphe.jihs.go.jp/SysInfo
8） Maeda M, Kakiuchi S, Muraki Y: Assignments of antibiotic spectrum coverage scores of antibiotic agents approved in Japan: Utilization of the days of antibiotic spectrum coverage. J Infect Chemother 2025; 31: 102667
9） Kanda N, Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Hatakeyama S, et al: Trends in inpatient antimicrobial consumption using days of therapy and days of antibiotic spectrum coverage: A nationwide claims database study in Japan. J Infect Chemother 2024; 30: 228-35
10） Koizumi R, Kusama Y, Asai Y, Yoshiaki G, Muraki Y, Ohmagari N: Effects of the cefazolin shortage on the sales, cost, and appropriate use of other antimicrobials. BMC Health Serv Res 2021; 21: 1118

The impact of limited supply of carbapenems on the antibiotic spectrum of selected antibiotics: an analysis using days of antibiotic spectrum coverage for gram-negative bacteremia

Tatsuya Sakiyama[1)], Naoto Okada[1)], Toshiki Yoshii[1)], Yoshitaka Kawaguchi[1)], Nobutaka Edakuni[2)] and Takashi Kitahara[1)]

[1)] Pharmacy Department, Yamaguchi University Hospital, 1–1–1 MinamiKogushi, Ube, Yamaguchi, Japan

[2)] Division of Infection Control Management, Yamaguchi University Hospital

The impact of limited antibiotic supply on appropriate antibiotic use remains unclear. In recent years, “days of antibiotic spectrum coverage” (DASC) has been proposed as a metric that also takes into account the antibiotic spectrum for evaluating antibiotic use. In this study, we investigated the impact of the adequacy of antibiotic supply on the spectrum of selected antibiotics used to treat gram-negative bacteremia by comparing the DASC before and during a period of limited supply of carbapenems. This analysis included 104 cases of gram-negative bacteremia treated before the period of limited supply (between July 2022 and June 2023; former period) and 130 cases treated during the period of limited supply (between July 2023 and June 2024; latter period) of carbapenems. Significant decrease of the days of therapy (DOT) for carbapenems was observed during the latter period as compared with that during the former period. The median DASC was 347/100 patient-days in the former period and 328/100 patient-days in the latter period. The median DASC/DOT was 8.9 during the former period and 8.5 during the latter period with no significant difference in this ratio between the two periods. This analysis suggests that while a limited supply of carbapenems may reduce the DOT of carbapenems for gram-negative bacteremia, the overall DASC and DASC/DOT may not change.