

原 著

京都府立医科大学附属北部医療センターでの 院内採用抗菌薬変更による抗菌薬院内処方日数の減少と 緑膿菌抗菌薬感受性の改善について

石野 秀岳

京都府立医科大学附属北部医療センター総合診療科

Hidetaka Ishino Ph.D.

North medical center, kyoto prefectural university of medicine.
Department of general internal medicine.

Abstract

The trend of antimicrobial resistant bacteria is a globally significant problem. At the Annual Meeting of the World Health Organization (WHO) in 2011, antimicrobial resistance (AMR) was featured as a major topic. In this study, we compared trends in oral antibiotic use in the hospital before and after the addition of CEX and CTM to the formulary. Antimicrobial days of therapy (DOT) of oral antimicrobial agents for every year between January 1, 2010 and December 31, 2018 and the trends of resistance to antimicrobial agents of *Pseudomonas aeruginosa* were analyzed to evaluate the proper use of antimicrobial agents. We observed a significant decrease in the average yearly consumption of third-generation cephalosporins (5.5, 2.9 P<0.01). Concerning the antimicrobial drug sensitivity (%) of *Pseudomonas aeruginosa*, the Meropenem sensitivity before and after the start of activities was 74 and 100%, respectively.

キーワード：薬剤耐性、院内採用抗菌薬、抗菌薬適正使用

緒 言

薬剤耐性 Antimicrobial resistance (AMR) は世界中で大きな問題となっている。しかし AMR の問題が大きくなる一方で、こ

うした耐性菌に対抗できる抗微生物剤の新規開発は停滞している。このまま対策が行われない状態が続けば、2050年には世界で毎年 AMR によって亡くなる人の数が年間 1000 万人に達し、がんで年間に死亡する患者数を

遙かに上回るとの試算がある。¹⁾

抗菌薬の不適切な使用は、黄色ブドウ球菌や緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の耐性菌出現を促進し、結果として、重大な院内感染が起きる。院内感染防止にはスタンダードプリコーションをはじめとする感染予防策が不可欠であるが、同時に抗菌薬の適正使用は最も重要である。

そこで、京都府立医科大学附属北部医療センター（当院）では Infection Control Team (ICT) が主導して、2013 年度末に院内採用抗菌薬の採用医薬品整理を実施し、同時に院内への抗菌薬適正使用研修会を定期的に行い実施継続した。活動前後の抗菌薬使用量について検討したので報告する。当院では、京都府北部にある 295 床（一般病床 276・結核病床 15・感染症病床 4）の第二種感染症指定医療機関であり、感染症専門医は不在である。

方 法

1. 調査期間

2010 年 1 月から 2018 年 12 月まで 8 年間の経口抗菌薬入院処方量を年単位で検討した。当院において内服抗菌薬を変更したのは 2013 年度末である。

2. 当院における経口抗菌薬の絞り込み

2013 年 12 月に、当院の院内処方用経口抗菌薬の採用医薬品を既報^{2) 3)}を参考に院内感染対策委員会にて採用抗菌薬の種類、必要性について検討を行った。検討内容を薬事委員会に提案し、採用承認を得た上で採用抗菌薬を変更した。（表 1）

3. 経口抗菌薬院内処方量の変化を検討

内服抗菌薬処方日数を内服抗菌薬変更前の 2010 年 1 月から 2012 年 12 月までの 3 年間で、抗菌薬変更後の 2016 年 1 月から 2018 年 12 月までの 3 年間で対比して、各年毎の調

内服薬	2010	2014
ペニシリン系		
	アモキシシリン	継続
	アモキシシリン ＋クラブラン酸	継続
セフェム系		
第一世代		セファレキシン
第二世代		セフォチアム
第三世代	セフジニル	採用中止
第三世代	セフジトレン	採用中止
第三世代	セフカペン	継続
ニューキノロン		
	レボフロキサシン	継続
	トスフロキサシン	採用中止

表 1 当院採用抗菌薬 変更一覧

査期間中に院内処方された経口抗菌薬の使用日数（特定期間の特定抗菌薬延べ投与日数 / 特定期間の入院患者延べ日数）× 100（days of therapy :DOT）を指標に院内抗菌薬採用の影響を評価した。抗菌薬使用データは、当院採用電子カルテのオーダリングシステムから、経口抗菌薬の院内処方について検索、集計を実施した。

4. 経口抗菌薬の適正使用に関する研修会の開催

感染対策チームに所属する医師が講師となり、院内の医師、看護師を中心とした全職種を対象に抗菌薬適正使用推進について 1 年に 2 回研修会を開催した。当院救急外来では主に研修医が診療に従事し、処方を行うことから、特に研修医に対し、主な経口抗菌薬と処方すべき疾患、病態についての講習も年に複数回行った。

5. 微生物薬剤感受性の検討

内服抗菌薬変更前の 2012 年 1 月から 2012

年12月までの1年間と、抗菌薬変更後の2017年1月から2017年12月までの1年間における微生物薬剤感受性を対比検討した。各年毎の調査期間中に入院患者より検出した、E.coli、P.aeruginosaの二菌種について、ABPC,ABPC/SBT,CEZ,CTM,LVFXによる感受性の比較検討を行った。

結 果

当院における経口抗菌薬の採用医薬品の変化

当院の院内処方用経口抗菌薬の採用医薬品を2013年12月に採用中止、もしくは新規採用した。経口セフェム系抗菌薬は第1世代、第2世代ともにそれまで採用がなく、第3世代はセフジニル (CFDN)、セフトレニドピキル (CDTR-PI)、セフカニドピキル塩酸塩 (CFPN-PI) の3剤が採用されていた。2013年の変更後には第1世代セフェム薬としてセファレキシシン (CEX)、第2世代セフェム薬セフォチアム (CTM) を新規採用とし、第3世代は完全に採用中止も検討したが混乱も予想されたためセフカニドピキル塩酸塩 (CFPN-PI) の1剤のみ継続として残り2剤は採用を中止した。ニューキノロンについてもレボフロキサシン (LVFX) と、トスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX) の2剤採用のうちTFLX剤を採用中止とした。(表1)

1. 経口抗菌薬院内処方量の変化

2010年から2018年の各年において院内で処方された内服抗菌薬の種類とDOTの傾向をグラフで示す。図1 DOTは、抗菌薬の用量に関わらず、投与された日数を集計する方法である。DOTによる集計は、1年間の抗菌薬使用日数を特定期間の入院患者延べ日数で割ることにより100患者入院日数当たりの値として算出した。採用内服抗菌薬のDOTは、2013年の院内抗菌薬変更後から、ペニシリン (2010年0.37 → 2018年2.73

P < 0.01 以下年度は同様)、配合ペニシリン (0.00 → 2.02 P < 0.01)、第1 (0.00 → 2.15 P < 0.01)、2世代セフェム (0.16 → 1.65 P < 0.01) がそれぞれ有意差を持って増加し、ニューキノロン (1.87 → 0.55 P < 0.01)、第3世代セフェム (5.50 → 2.09 P < 0.01) のDOTがそれぞれ有意差を持って減少を示した。(表2)

2. 微生物薬剤感受性の検討

当院入院患者より検出したE.coliとP.aeruginosaのABPC,ABPC/SBT,CEZ,CTM,LVFXによる抗菌薬感受性率を示す(表3)。感受性はClinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) に準拠した微量液体希釈法を用いて、S: susceptible 感性 I: intermediate 中間 R: resistant 耐性として判定を行い、検出菌のうちS: 感性の割合を%で示した。2011年と2017年の抗菌薬感受性率を比較した。P.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	P値
ニューキノロン	1.87	1.93	1.96	1.28	0.84	1.00	0.90	0.57	0.55	<0.01
ペニシリン	0.37	0.47	0.32	0.40	1.03	1.25	1.76	1.98	2.73	<0.01
ペニシリン(配合薬)	0.00	0.00	0.59	0.67	0.87	1.33	1.74	1.66	2.02	<0.01
第1世代セフェム	0.00	0.00	0.00	0.00	0.23	0.88	0.79	1.48	2.15	<0.05
第2世代セフェム	0.16	0.27	0.00	0.00	0.92	1.98	1.61	1.42	1.65	<0.01
第3世代セフェム	5.50	5.34	4.71	4.26	3.75	3.06	2.90	2.82	2.09	<0.01

表2 当院における院内経口抗菌薬処方動向2010-2018

	大腸菌		緑膿菌	
	2011	2017	2011	2017
ABPC	63	72		
ABPC/SBT	81	77		
CEZ	89	88		
CTM	98	99		
LVFX	88	87	33	96
MEPM	100	100	74	100

表3 微生物感受性の検討 2011-2017

aeruginosa の抗菌薬に対する抗菌薬感受性率は、2013年の院内採用抗菌薬変更後より改善が認められた。P. aeruginosa に対するLVFXの薬剤感受性は33%から96% ($p<0.01$)、MEPMは74%から100% ($p<0.01$)にそれぞれ改善した。E. coliの抗菌薬に対する抗菌薬感受性率は、ABPC, ABPC/SBT, CEZ, CTMについて、それぞれ使用量が増加したが、抗菌薬感受性について大きな増悪は認めていない。ABPC2011年→2017年63%→72%、ABPC/SBT81%→77%、CEZ89%→88%、CTM98%→99%。使用量の減少したLVFXにおいても、2011年→2017年88%→87%と有意な差は認めていない。

考 察

薬剤耐性 Antimicrobial resistance (AMR) が医療における脅威となるなかで、世界的に取り組みが実施されている。World Health Organization (WHO) は、2011年総会と世界保健デーで薬剤耐性 (AMR) を取り上げ、AMRは国際社会の大きな課題であると警告した。また2015年5月のWHO総会においては、AMRに関するグローバル・アクションプランが採択され、AMRに関する国家行動計画を加盟各国に策定することを求めた。⁴⁾

我が国においては2016年4月に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが発表された。⁵⁾ また、2016年4月13日に米国感染症学会と米国医療疫学学会から示された Antimicrobial stewardship guideline がアップデートされたが、抗菌薬適正使用推進のために推奨度の高い方法として、それまでと同様に「抗菌薬の使用制限」と「介入とフィードバック」が抗菌薬適正使用を推進する2大戦略とされている。⁶⁾

薬剤耐性感染症の発生を最小限にとどめ、

それによる疾病負荷を減らすためには、入院及び外来における抗微生物薬の適正使用が極めて重要である。⁷⁾

薬剤使用量を適正に評価するものとして DOT : days of therapy (抗菌薬使用日数) は米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) が推奨する方法であり、抗菌薬使用量の新たな指標として評価が高まっている。抗菌薬の使用量を標準化する方法には、薬の使用量 (力価) を用いる antimicrobial use density (AUD) もあり、AUDは病院全体や病棟など、ある範囲で使用された抗菌薬の量を示す指標である。AUDでは成人の維持投与量を基準に定められた DDD (defined daily dose) : 1日仮想平均維持量を用いるため、1回投与量が少ない場合は小さな値となるが、DOTは1回投与量の影響を受けない。そのため、小児や腎機能低下患者などの集団における使用量の評価に用いられることがあり、また添付文書上で抗菌薬の使用量が少ない我が国での使用量評価にも用いることができる。

日本において抗菌薬がどの程度使用されており、さらに諸外国はどのような状況になっているのか。比較対象によっても異なるが入院、外来抗菌薬処方 of いずれにおいても日本は過剰なことが示されている。日本と欧州各国における人口千人あたりの抗菌薬の使用量の比較を示す。(図1) この図において日本は欧州各国の中でちょうど中央値の部位に位置しており、これは我が国の抗菌薬使用は改善の余地があることを示している。⁸⁾

日本における抗菌薬処方内容についての既報として、2005年の1月から3月の全国レセプトデータから、非細菌性上気道感染症と病名がついている患者の約60%に抗菌薬が処方されていたことが明らかになっている。⁹⁾ その抗菌薬処方内容は第3世代セファロス

院内採用薬変更による抗菌薬処方量の変化

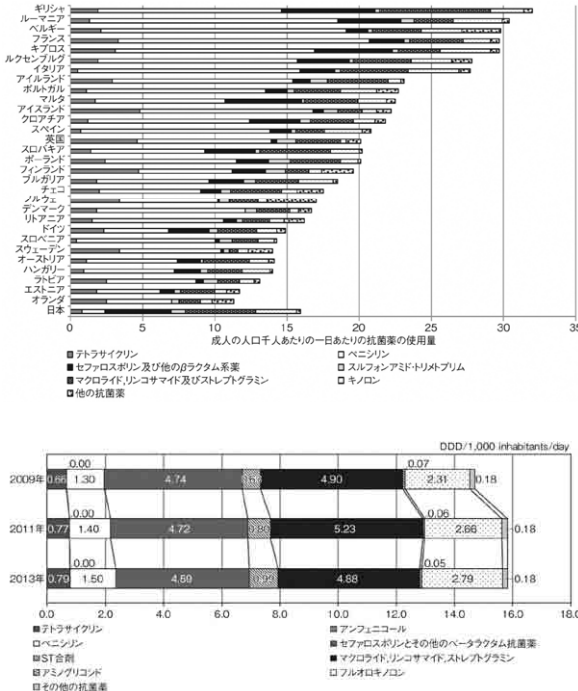


図1 日本と欧州各国における人口千人あたりの抗菌薬の使用量 文献8より

ポリン薬 (46%)、マクロライド (27%)、キノロン (16%) の順に多かった。IMS health という抗菌薬の払い出しデータを用いた研究において、処方された抗菌薬の詳細はマク

ロライド系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、さらに第三世代セファロスポリン系の経口抗菌薬の使用が高かった。¹⁰⁾ また2015年に日経メディカルにて実施された日本人医師3122人のオンラインアンケート調査でも、セフェム系抗菌薬において最も処方の多いセフェム系抗菌薬は第三世代セフェム系 (81%) であった。¹¹⁾

日常診療において、感染症はウイルスや、細菌感染でも自然治癒が見込める疾患が多く、外来細菌感染症などの初期治療に第三世代セフェム系抗菌薬が第一選択薬となる状況は少ない。さらに、第三世代セフェム系内服薬が内服され消化管から吸収される率 (バイオアベイラビリティ) は、他系統の抗菌薬と比較して非常に低く、平均して16~25%である。抗菌薬が必要となる蜂窩織炎や単純性膀胱炎の初期治療においても、第三世代を使用せず、第一世代セフェム系のセファレキシシン等を処方して数日以内に症状を確認することが可能であると考えられる。

当院において、セフェム系抗菌薬は1、2世代の使用量が増加し、3世代は減少した。1世代17% 2世代13% 3世代17%、ニューキノロンの処方割合は4%、ペニシリン系38%となっている。(図2) 日本全国と比較

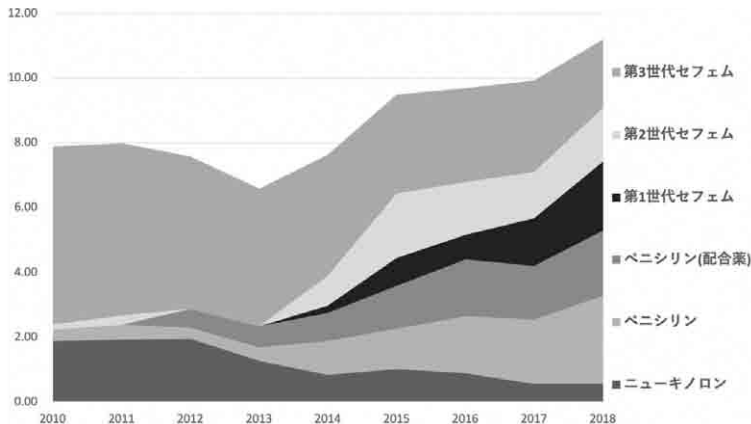


図2 当院における院内経口抗菌薬処方動向 2010-2018

して広域抗菌薬、第3世代セフェム抗菌薬の適正使用は進んでいるが、真の”抗菌薬適正使用”、全体の抗菌薬使用日数の減少には至っていない。今後は適正使用を更に進めると共に、抗菌薬の使用量を減量して、予後の悪化がないことや、耐性菌の頻度が減少するかどうかについても検討が必要である。

病院の中には高齢でかつ基礎疾患を有する耐性菌感染のリスクの高い患者が多く存在するため、これら患者が感染症に罹患した場合には正確な診断に基づく適切な治療が必要となる。しかし同時に耐性菌が出現しないよう抗菌薬は慎重に使用される必要がある。感染症関連の国内8学会から、2017年に抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランスが示された。¹²⁾平成30年度の診療報酬改訂で「感染防止対策加算において、抗菌薬適正使用支援チーム（：Antimicrobial Stewardship Team: AST）の取組に係る加算を新設するとともに、既存の点数について見直す」として抗菌薬適正使用支援加算（入院初日100点）が新規に設定された。当院でも平成30年度からASTを組織し、抗菌薬適正使用の支援を行っている。現時点では当院での介入は入院点滴抗菌薬が主体であるが、今後は内服抗菌薬の適正使用も推進していく必要がある。

風邪、気管支炎、副鼻腔炎など急性気道感染症や、急性下痢症に抗菌薬を処方することは避けることが望ましいとの診療手引きが示された。¹³⁾抗菌薬適正使用に必要な事は、抗菌薬投与前には培養を提出する。特に、ESBL産生大腸菌が増加している今日、尿路感染症の治療前に尿培養を提出しておくことは、その後の抗菌薬の軌道修正に役立つ。悪寒戦慄を伴う高熱があり菌血症が疑われる場合は、必ず血液培養2セットを提出してから抗菌薬加療を開始する。培養結果が判明したら、抗菌薬のde-escalationを行うことが重

要である。

当院での結果から、広域抗菌薬を採用中止として、狭域抗菌薬を院内採用することで、抗菌薬の適正使用につながる事が示された。同時に抗菌薬感受性試験において耐性菌の減少が認められた。しかし、抗菌薬全体の処方量は減少を認めなかったことから、今後薬剤耐性（AMR）アクションプランを推進していく上では不必要な抗菌薬投与を差し控えるような活動が望ましい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

参 考 文 献

1. Resistance TRoA. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf 2018年12月現在
2. 大曲貴夫 抗菌薬適正使用への道 Pharma Medica Vol.29 No.12 :55-58, 2011
3. 椎木創一 抗菌薬のレギュレーション沖縄中部病院 総合臨床Vol58No6:1394-1400, 2009
4. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/> 2018年12月現在.
5. 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）アクションプラン2016-2020 https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf 2018年12月現在
6. Barlam TF. Executive Summary:

- Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 15;62 (10) :1197-1202, 2016
7. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). Infect Control Hosp Epidemiol, 33 (4) : p. 322-327, 2012.
 8. 村木優一 全国を対象とした抗菌薬使用動向調査システムの構築および感染対策防止加算の評価に関する研究：平成26年度総括・分担研究報告書：厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業2015.3.P27.
<http://iss.ndl.go.jp/books/R100000002-I026601844-00> 2018年12月現在
 9. Higashi T, Fukuhara S: Antibiotic prescriptions for upper respiratory tract infection in Japan. Internal medicine (Tokyo, Japan) 48 (16) : 1369-1375, 2009.
 10. Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009- 2013) . J Glob Antimicrob Resist. 6;7:19-23, 2016.
 11. 日経メディカル
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/survey/201510/544211.html> 2018年12月現在
 12. 二木 芳, 賀来 満, 青木 洋, 川口 辰, 小阪 直, 関 雅, 他.抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス.感染症学雑誌 91 (5) : 709-746,2017.
 13. 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版 厚生労働省 2017年6月
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html> 2018年12月現在