抗菌薬適正使用に向けた注射抗真菌薬使用届出制の評価

渡邊真一^{1,2}, 田中亮裕^{1,2}, 中野夏代², 宮本仁志², 中西和雄², 流郷昌裕²,
伊東亮治², 田内久道², 守口淑秀¹, 池川嘉郎¹, 末丸克矢^{*1},
長谷川 均², 高田清式², 相引眞幸², 安川正實², 荒木博陽¹
愛媛大学医学部附属病院薬剤部¹
愛媛大学医学部附属病院感染制御部²

Evaluation of Notification System for Proper Use of Antifungal Drugs

Shinichi Watanabe^{1,2}, Akihiro Tanaka^{1,2}, Natsuyo Nakano², Hitoshi Miyamoto²,
Kazuo Nakanishi², Masahiro Ryugo², Ryoji Itoh², Hisamichi Tauchi²,
Toshihide Moriguchi¹, Yoshiro Ikegawa¹, Katsuya Suemaru^{*1}, Hitoshi Hasegawa²,
Kiyonori Takada², Mayuki Aibiki², Masaki Yasukawa² and Hiroaki Araki¹

Division of Pharmacy, Ehime University Hospital¹
Division of Infection Control, Ehime University Hospital²

{ Received September 1, 2009 }
{ Accepted March 29, 2010 }

While it is necessary to use antifungal drugs for opportunistic deep mycosis in patients with immune system dysfunction, the inappropriate use of such drugs needs to be reduced to prevent occurrence of antifungal drug resistance as well as from the pharmacoeconomic viewpoint. In this study, we evaluated a notification system for the proper use of antifungal drugs that was introduced at Ehime University Hospital in January 2008. We investigated changes in antimicrobial use densities (AUD) of antifungal drugs, dosage period, number of patients receiving them and average dosage period of antifungal drugs in -D glucan negative or unidentified patients from January 2007 to December 2008. After the introduction of the notification system, there was a significant decrease in the average monthly AUD of antifungal drugs (from 12.8 ± 1.8 to 7.6 ± 1.8 ; $p < 0.01$). The number of patients treated with antifungal drugs for periods of over 12 days and the average dosage period of antifungal drugs in -D glucan negative or unidentified patients also decreased ($p < 0.05$). These results suggested that the notification system was effective in reducing purposeless empirical therapy and ensuring the proper use of antifungal drugs in our hospital.

Key words antifungal drugs, notification system, proper use of antibiotics, infection control, anti microbial use density, deep mycosis

緒 言

病院内における infection control team (ICT) の役割は院内感染の防止や感染症のモニタリングなど多岐にわたり、その一つに抗菌薬の管理が挙げられる。これまでに抗 MRSA 薬やカルバペネム薬の使用届出制導入による有用性が多く報告されているが、抗真菌薬の適正使用に関する報告はほとんどされていない¹⁻³⁾。深在性真菌症はさまざまリスクファクターを有する患者に主として日和見的に発症するため、抗真菌薬の使用においてはエビデンスに基づいた選択や使用法が重要である。また、耐性化の防止のためには漫然とした使用を避けることが

不可欠である。さらに、抗真菌薬の適正使用の推進には、耐性化防止のみならず、高額な抗真菌薬が多く、抗菌薬全体の使用金額に占める割合が高いため、医療経済的な観点からも抗真菌薬の使用を監視することは重要と考えられる。愛媛大学医学部附属病院(以下、当院と略す)では、不適切な抗真菌薬の長期投与を制御する目的で 2008 年 1 月より注射薬に関して抗真菌薬長期使用理由書の届出制を導入した。本研究では、届出制導入前後の使用実態について抗真菌薬使用量、長期投与患者数、平均投与日数、抗真菌薬投与患者の平均在院日数および真菌症のスクリーニング法である -D グルカン陽性患者 1 人あたりの平均投与日数を指標に長期使用理由書の届出制を評価したので報告する。

* 愛媛県東温市志津川 ; Shitsukawa, Toon-shi, Ehime, 791 0295 Japan

方 法

1. 運用方法

届出制運用のフローチャートを図1に、ならびに長期使用理由書の様式を図2に示す。当院ではこれまで、抗MRSA薬およびカルバペネム薬の不要な長期投与(2週間以上)を防ぐ目的で12日間継続使用している患者をチェックし、長期使用理由書の送付を行ってきた。抗真菌薬に関しても連続12日以上投与された患者を対象に、薬剤部から長期使用理由書を担当医宛に送付し、回答を薬剤部へ返送する形式で運用した。送付するためのデータ集計は、当院の病院情報システム上の情報検索サーバーにOracleデータベースとして保存されている各種データを、薬剤部クライアント端末よりMS-ACCESS 2000®を用いてOpen Database Connectivity (ODBC)接続することにより行った。また、不適切な使用が疑われる症例については、infection control doctor (ICD)と協議のうえ、担当医に使用状況を聴取するなどの介入を行った。

2. 使用量の算出

抗真菌薬長期使用理由書の届出制は2008年1月より開始した。使用量の調査期間は届出制開始前後1年間の2007年1月から2008年12月とした。各薬剤の使用量はWHOの提唱するdefined daily dose (DDD)を用いたantimicrobial use density (AUD)により算出した。なお、AUDは使用量を特定期間の入院患者延べ日数で除することから、入院患者数や在院日数に左右されない使用量の指標としてその有用性が示されている^{4,5)}。今回の調査では、当院に採用されている抗真菌薬の注射薬(リボソーム化アムホテリシンB(L-AMB)、ミコナゾール(MCZ)、ホスフルコナゾール(F-FLCZ)、ポリコナゾール(VRCZ)およびミカファンギン(MCFG))についてAUDを以下の方法で算出した。

$$AUD = \frac{\text{抗菌薬使用量(g)}}{DDD \times \text{特定期間の入院患者延べ日数}} \times 1000 \text{ patient days}$$

長期使用理由書届出制の評価は届出制開始前後での使用量、平均在院日数、長期(12日以上)投与患者数、長期投与患者1人あたり平均投与日数および-Dグルカン陽性患者1人あたりの平均投与日数を比較することにより行った。なお、当院では-Dグルカンの測定法はワコー法を用いており、カットオフ値は11 pg/mLとした。

3. 統計

データは平均値±標準偏差として示した。有意差検定にはMann-WhitneyのU検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

抗真菌薬長期使用理由書の様式は使用理由、検査結果、患者状態等に関する項目をチェック形式とした(図2)。対象期間中の使用理由書の回収率は100%であった。

2007年1月から2008年12月までの3カ月ごとの抗真菌薬使用量(AUD)を図3に示す。届出制を開始した2008年1月より顕著なAUDの減少がみられ、その後使用量は増加なく、ほぼ横ばいであった。1カ月あたりの平均AUDは届出制前後で 12.8 ± 1.8 から 7.6 ± 1.8 へと有意に($p < 0.01$)減少した。なお、1年間の抗真菌薬総投与患者数は届出制前後でそれぞれ282人(男性:169, 女性:113)および221人(男性:139, 女性:82)であった。平均年齢は開始前 60.3 ± 20.3 歳、開始後 59.2 ± 20.9 歳であり、平均在院日数は開始前 45.8 ± 22.3 日、開始後 46.4 ± 24.1 日といずれも差はみられなかった。

抗真菌薬が12日間以上投与された長期投与患者数および長期投与患者1人あたりの平均投与日数の推移を

図1. 長期使用理由書届出制運用のフローチャート

病棟	診療科	作成日： 年 月 日
患者 I D	患者氏名	

抗真菌薬長期使用理由書

感染制御部

近年、新規抗真菌薬が次々と臨床応用が可能になり、深在性真菌症の治療薬の選択枝が増え、様々な領域で深在性真菌症のリスクの高い症例では疑いの段階で経験的治療が開始することが推奨されています。しかし、抗真菌薬の薬価が高価なこともあり、不必要な抗真菌薬は避け、適正使用に努めることは重要です。抗真菌薬の不必要な投与を避けるために抗真菌薬投与の患者様に対して主治医へ投与の理由をお聞きしています。なお、抗真菌薬長期使用症例は I C T 回診の対象となる場合があります。

以下のアンケートにお答えください。

主治医 (PHS)

A.

☐ 2週間以上の投与を行う予定である

☐ 投与終了の予定である

真菌症診断チェックリスト(あてはまる項目にチェックして下さい。)

B.

☐ 通常無菌部位（血液・胸水・髄液・血管内留置カテ・関節液・骨組織）からの真菌の検出

☐ 抗菌薬が無効の感染症

☐ 画像診断にて疑い

☐ β -D-グルカン陽性 ☐ カンジダ抗原陽性 ☐ アスペルギルス抗原陽性

☐ 骨髄移植後 ☐ 臓器移植後

☐ 易感染状態の宿主

☐ 人工呼吸器使用 ☐ 中心静脈栄養カテーテル留置

☐ 広範囲な外傷、熱傷 ☐ その他（ ）

図 2 . 抗真菌薬長期使用理由書の様式

図 3 . 抗真菌薬使用量の推移

データは 3 カ月間の使用量を示す。(MCZ は 2007 年 12 月に当院採用中止)

リポソーム化アムホテリシン B : L-AMB, ミコナゾール : MCZ, ホスフルコナゾール : F-FLCZ, ポリコナゾール : VRCZ, ミカファンギン : MCFG

図 4 に示す．長期投与患者数および平均投与日数ともに減少傾向にあり，届出制開始前(2007 年)と開始後(2008 年)での長期投与患者の平均投与日数を比較すると， 23.6 ± 15.8 日から 18.7 ± 10.0 日へと有意($p < 0.05$)に短縮した．抗真菌薬が長期投与された患者のうち， β -D グルカンが未確認(未検出あるいは未検査)の患者を対象として届出制前後での平均投与日数を比較した結果， 22.9 ± 14.8 日から 17.6 ± 8.8 日へと有意($p < 0.05$)な短縮がみられた．また，抗真菌薬長期投与患者における β -D グルカン検査実施率は届出制前後で 49.4% から 58.9% へと上昇した(表 1)．

考 察

当院では ICT の活動の一環として，これまでに抗 MRSA 薬に関しては使用開始時の届出制を導入し，さらに抗 MRSA 薬とカルバペネム薬に関しては連続 12 日間以上投与された患者を対象に，長期使用理由書の届出制を導入することにより長期投与患者の抑制に対して一

定の効果をあげてきた⁶⁾．今回，抗真菌薬に関しても長期使用理由書届出制を導入することにより，MCFG, VRCZ および F-FLCZ の使用量が顕著に減少した(図 3)．L-AMB のみ使用量の増加がみられたが，投与症例は少なく，難治症例のため長期投与に至ったことが原因であり，不適切な使用ではなかった．一方，抗真菌薬投与患者の平均在院日数は届出制前後で変化はなく，使用量の減少による治療期間の延長は認められなかった．したがって，届出制の導入は抗真菌薬の適正な使用量の制御に有効であったと考えられる．当院における抗真菌薬長期使用理由書届出制のシステムは，回収率 100% と良好であり，書式もチェック形式と簡便なものにしたことから，医師に対して不要な長期投与を抑制する意識付けがなされた結果と思われる．

今回の抗真菌薬長期使用理由書届出制の取り組みでは， β -D グルカン値の測定を深在性真菌症発症のスクリーニング法として用いた．深在性真菌症の診断において β -D グルカンは抗原検出法のように病原真菌の特定の属に特異的なものではなく，偽陽性を生じる場合もあ

図 4．抗真菌薬長期投与患者数および長期投与患者一人あたりの平均投与日数の推移

表 1．抗真菌薬長期投与患者における平均投与日数および β -D グルカン検査実施率

		患者数(人)	平均投与日数(日)	β -Dグルカン検査率(%)
2007年	長期投与患者(全体)	99	23.6 ± 15.8	49.4
	長期投与患者(β -Dグルカン未確認)	77	22.9 ± 14.8	—
2008年	長期投与患者(全体)	73	$18.7 \pm 10.0^*$	58.9
	長期投与患者(β -Dグルカン未確認)	56	$17.6 \pm 8.8^*$	—

各年下段は β -D グルカン未確認(未検出あるいは未検査)患者における値を示す．

* $p < 0.05$ ，Mann-Whitney の U 検定(vs 2007 年)

り、接合菌症などでは陰性となることが知られている。しかしながら、 $-D$ グルカン値測定は深在性真菌症のスクリーニング検査として位置づけられており、欧米のガイドラインでもその有用性が述べられている⁷⁻⁹⁾。今回の調査で、届出制導入後に $-D$ グルカンが未確認かつ長期投与が行われた患者の平均投与日数に有意な短縮がみられた。このことは、経験的投与が長期にわたり行われていた患者に対する使用量の減少が、その要因となっていることを示唆している。また、 $-D$ グルカン検査実施率が届出制導入後に上昇したことから、使用理由書にチェック項目として $-D$ グルカン値の測定を設けたことが、検査実施への意識向上に有用と考えられる(表 1)。

深在性真菌症は免疫不全状態や感染抵抗性減弱状態など、宿主状態が不良な場合が多く、確定診断を待てない場合が多い。したがって、血液内科領域や臓器移植領域など、深在性真菌症を発症するリスクの高い症例を扱う診療科では抗真菌薬の予防投与が行われ、その他の領域でも深在性真菌症疑いの段階で経験的治療を行うように推奨されている。近年では、確定診断までは得られなくとも、血清診断法など比較的信頼性の高い迅速診断法を用いて早期に深在性真菌症を臨床診断し、可及的早期に治療を開始する早期推定治療(early-presumptive therapy)や、真菌の定着が認められた時点で抗真菌薬の投与を開始し、深在性真菌症の発症を防止しようとする先制攻撃的治療(preemptive therapy)と呼ばれる概念が浸透してきている¹⁰⁻¹²⁾。しかしながら、エビデンスに基づいた経験的治療が原則であり、耐性菌出現の抑制や薬剤費削減などの観点からも、不必要な抗真菌薬の使用は避けるべきである。今回の届出制開始により、2008 年の抗真菌薬の年間使用金額(薬価)は 2007 年と比較して約 2,370 万円の減少がみられ、経済的側面からもその有用性が明らかとなった。今回の届出制は注射薬を対象に行ったが、今後は経口薬についても検討が必要と考えられる。

以上のことから、ICT の取り組みとして抗真菌薬使用量のモニタリングを継続し、適正使用の推進に努めることは重要である。今回の結果から、長期にわたる経験的投与の期間短縮が示唆されたが、さらなる適正使用のためには、使用理由書の発行期間短縮も含めた検討が必要と考えられる。そしてこれら医薬品適正使用に関する情報は、ICT から院内へ共有されることが望まれる。

引用文献

- 1) 田中広紀, 鷲見正宏, 平林麻里, 並木美加子, 宇賀神和久, 阿南晃子, 丸茂健治, 田口和三, 菊池敏樹, 長島梧郎, 齋藤正志, 管理抗真菌薬の使用届出制導入による影響と評価, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 1519-1521 (2008).

- 2) 太田垣昌志, 抗菌薬適正使用化に向けた特定抗真菌薬の使用届出制と許可制の導入, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 121-123 (2008).
- 3) 大江利治, 阿部佳史, 抗菌薬の使用状況調査 - 指定抗真菌薬使用届出制度導入の影響 -, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 1113-1116 (2007).
- 4) E. Meyer, F. Schwab, P. Gastmeier, H. Rueden, F. D. Daschner, Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004, *Infection*, **34**, 303-309 (2006).
- 5) 片山歳也, 感染制御及び医療安全に貢献する薬剤師の必要性, 薬学雑誌, **127**, 1789-1795 (2007).
- 6) 檜垣宏美, 田中亮裕, 中野夏代, 池川嘉郎, 守口淑秀, 末丸克矢, 荒木博陽, 適正使用に向けた特定抗真菌薬使用理由書届け出制の評価と抗 MRSA 薬の TDM, 愛媛県病院薬剤師会雑誌, **104**, 13-19 (2009).
- 7) “深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007”, 深在性真菌症のガイドライン作成委員会, 協和企画, 東京, 2007, pp. 36-48.
- 8) T. J. Walsh, E. J. Anaissie, D. W. Denning, R. Herbrecht, D. P. Kontoyiannis, K. A. Marr, V. A. Morrison, B. H. Segal, W. J. Steinbach, D. A. Stevens, J. A. van Burik, J. R. Wingard, T. F. Patterson, Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infect. Dis.*, **46**, 327-360 (2008).
- 9) B. De Pauw, T. J. Walsh, J. P. Donnelly, D. A. Stevens, J. E. Edwards, T. Calandra, P. G. Pappas, J. Maertens, O. Lortholary, C. A. Kauffman, D. W. Denning, T. F. Patterson, G. Maschmeyer, J. Bille, W. E. Dismukes, R. Herbrecht, W. W. Hope, C. C. Kibbler, B. J. Kullberg, K. A. Marr, P. Muñoz, F. C. Odds, J. R. Perfect, A. Restrepo, M. Ruhnke, B. H. Segal, J. D. Sobel, T. C. Sorrell, C. Viscoli, J. R. Wingard, T. Zaoutis, J. E. Bennett, Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group, *Clin. Infect. Dis.*, **46**, 1813-1821 (2008).
- 10) H. Tanaka, H. Goto, S. Sakaki, Efficacy study of early presumptive therapy (EPT) for deep fungal infection, *Jpn. J. Med. Mycol.*, **45**, 203-208 (2004).
- 11) J. Maertens, D. Deeren, D. Dierckx, K. Theunissen, Preemptive antifungal therapy: still a way to go, *Clin. Infect. Dis.*, **48**, 1042-1051 (2009).
- 12) C. Cordonnier, C. Pautas, S. Maury, A. Vekhoff, H. Farhat, F. Suarez, N. Dhedin, F. Isnard, L. Ades, F. Kuhnowski, F. Foulet, M. Kuentz, P. Maison, S. Bretagne, M. Schwarzniger, Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial, *Clin. Infect. Dis.*, **48**, 1052-1054 (2009).