セファレキシンおよびアモキシシリン/クラバン酸の追加採用が 救急外来の経口抗菌薬使用に与える影響

篠田康孝^{*1}, 新井かおり¹, 松岡知子¹, 森 卓之¹, 吉田真也¹, 大橋健吾¹, 吉村知哲^{1,2}, 杉山 正²
大垣市民病院薬剤部¹, 岐阜薬科大学実践社会薬学²

Changing Trends in Oral Antimicrobial Use in the Emergency Department following the Introduction of Cephalexin and Amoxicillin/clavulanic Acid to the Hospital Formulary

Yasutaka Shinoda^{*1}, Kaori Arai¹, Tomoko Matsuoka¹, Takayuki Mori¹, Shinya Yoshida¹,
Kengo Ohashi¹, Tomoaki Yoshimura^{1,2} and Tadashi Sugiyama²,

Department of Pharmacy, Ogaki Municipal Hospital¹,

Laboratory of Pharmacy Practice and Social Science, Gifu Pharmaceutical University²

〔 Received May 9, 2016
Accepted August 30, 2016 〕

The National Action Plan on Antimicrobial Resistance was implemented by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan in 2016. The aim is to reduce the use of broad spectrum antibacterial drugs and optimize the use of oral antimicrobials. Ogaki Municipal Hospital has been promoting the use of cephalexin (CEX) and the combination of amoxicillin and clavulanate potassium (AMPC/CVA) since these drugs were added to the drug formulary in December 2012. In this study, we compared trends in oral antibiotic use in the emergency department before and after the addition of CEX and AMPC/CVA to the formulary. We observed a significant decrease in the average monthly consumption of third-generation cephalosporins (before: 264.3 ± 58.2 days; after: 108.5 ± 35.2 days; $P < 0.01$), and of macrolides (before: 52.7 ± 21.9 days; after: 18.9 ± 13.7 days; $P < 0.01$). Cost savings on oral antibiotics following the formulary revisions were calculated as 500,000 yen over three years. No difference in clinical effect was observed when comparing CEX, AMPC/CVA, and a third-generation cephalosporin. Therefore, we recommended the use of CEX and AMPC/CVA, according to the hospital formulary, in order to change trends in oral antibiotic use and achieve the objectives of the National Action Plan on Antimicrobial Resistance.

Key words — National Action Plan on Antimicrobial Resistance, cephalexin, amoxicillin clavulanate, oral antibiotics, antimicrobial stewardship

緒 言

院内採用薬の審議や決定には薬剤師が密接に関与する分野であり、採用による将来的なメリット/デメリットを予測して院内採用薬について決定する必要がある.¹⁾ 患者に対する薬剤使用に対しては病院ごとに採用医薬品の制限を受け、特に救急外来では診療時間などの関係でその傾向が強い。五味らは、院内採用抗菌薬を少なくすることが系統別抗菌薬使用比率を変化させ、偏った抗菌薬使用を是正し、薬剤耐性菌を減らすための1つの具体策で

あると述べている.²⁾ しかし、渡辺らは多種類の抗菌薬を揃え、適応を守りながら、適正に使用することが重要であり、単純な絞り込みは耐性菌抑制の目的においては逆効果であることが多い、との見解を示している.³⁾ 実際の報告として戸島らは、注射用抗菌薬の採用のうち、第4世代セファロスポリン系薬、カルバペネム系薬を削減、ペニシリン系薬とフルオロキノロン系薬を増加したところ、系統別の使用動向が変化し、多剤耐性グラム陰性菌の一部の検出数が減少傾向を示したことを報告している.⁴⁾

世界的な抗菌薬消費データの解析から、系統別

*〒503-8502 岐阜県大垣市南瀬町4-86

に比較した場合、日本では諸外国で使用量の少ないセファロスポリン系薬の使用量が約 50% 程度と多く、ペニシリン系薬の使用は約 10% と少ないことが報告されている (https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf, 2016 年 4 月 30 日).⁵⁾ 当院救急外来においても同様の傾向があった。それは、第 1 世代セファロスポリン系薬の採用が小児用製剤のみであることや、 β ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬が採用されていなかったことが理由と考えた。また、経口抗菌薬の適正使用に関する情報提供が不足していることが挙げられた。

そこで、当院の採用経口抗菌薬を追加し、選択肢を広げ、さらに適正使用に関する情報提供を行うことで第 3 世代セファロスポリン系薬などの広域スペクトル経口抗菌薬の使用減少を目指した。具体的には、当院では、セファレキシン (CEX) およびアモキシシリン/クラブラン酸カリウム (AMPC/CVA) を 2012 年 12 月より採用とした。また、感染対策チームから経口抗菌薬の適正使用に関する勉強会を開くなどし、その使用を促していった。本研究では、経口抗菌薬の追加採用とその使用の推進が救急外来での経口抗菌薬使用動向に及ぼす影響について検討した。

方 法

1. 当院における経口抗菌薬の採用医薬品の変化

当院の CEX および AMPC/CVA 採用前後における経口抗菌薬の採用医薬品を表 1 に示す。

2. 経口抗菌薬の適正使用に関する勉強会の開催

感染対策チームに所属する薬剤師が講師となり、救急外来に所属する医師、看護師を対象に経口抗菌薬適正使用推進について 1 年に 1 回勉強会を開催した。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 1 年に 1 回行った。勉強会は、CEX および AMPC/CVA 採用後に定期的に行った。また、CEX および AMPC/CVA 採用後の経口抗菌薬の使用状況についても追跡し、情報提供を行った。採用前に上記情報提供は行っていない。

表 1 採用経口抗菌薬

抗菌薬系統	一般名	規格
ペニシリン系薬	ペニシリン G カリウム	40 万単位 /g 顆粒
	アモキシシリン	250 mg カプセル 100 mg/g 顆粒
	<u>アモキシシリン クラブラン酸 カリウム</u>	<u>250 mg 錠</u>
第 1 世代 セファロスポリン 系薬	セファクロル	100 mg/g 細粒
	<u>セファレキシン</u>	<u>500 mg/g 顆粒</u>
第 3 世代 セファロスポリン 系薬	セフジニル	100 mg カプセル 100 mg/g 細粒
	セフカペン ピボキシル	100 mg 錠 100 mg/g 細粒
	セフジトレン ピボキシル	100 mg/g 細粒 100 mg 錠
	レボフロキサシン	100 mg/g 細粒 500 mg 錠
フルオロ キノロン系薬	ガレノキサシン	200 mg 錠
	シタフロキサシン	50 mg 錠
	モキシフロキサシン	400 mg 錠
	トスフロキサシン	150 mg/g 細粒 150 mg 錠
マクロライド系薬	エリスロマイシン	100 mg 錠 200mg/g ドライシロップ
	クラリスロマイシン	200 mg 錠 50 mg 錠 100 mg/g ドライシロップ
	アジスロマイシン	100 mg/g 細粒 250 mg 錠 2g ドライシロップ
	ロキシスロマイシン	150 mg 錠
	ミノサイクリン	20 mg/g 顆粒 50 mg 錠
その他	ホスホマイシン	500 mg 錠 400 mg/g ドライシロップ
	ファロパネム	200 mg 錠
	ST 合剤	スルファメトキサゾール 400 mg + トリメトプリム 40 mg 錠
	<u>クリンダマイシン</u>	<u>150 mg カプセル</u>

太字下線は 2012 年 12 月採用

3. CEX および AMPC/CVA 採用前後での系統別経口抗菌薬使用量の変化

CEX および AMPC/CVA 採用前 2 年間 (2010 年 12 月～2012 年 11 月) と採用後 3 年間 (2012 年 12 月～2015 年 11 月) を本研究の対象とした。対象期間において救急外来における経口抗菌薬の使用動向を系統別に調査し、月ごとの平均使用量について採用前後で比較を行った。経口抗菌薬の使用量についてはそれぞれの経口抗菌薬の使用量 (g) を集計し、WHO の定める標準使用量 (defined

daily dose: DDD) で除したのち、合計することで DDD 単位に換算した (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Index 2016, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/, 2016 年 5 月 1 日). DDD が設定されていない経口抗菌薬は添付文書の標準投与量を暫定の DDD として設定した。

4. 経口抗菌薬費用削減効果

対象期間における採用後の経口抗菌薬削減費用を以下に基づいて算出した。

経口抗菌薬費用削減額 = (採用前の 1 処方あたり平均経口抗菌薬使用金額 - 採用後の 1 処方あたり平均経口抗菌薬使用金額) × 採用後の総経口抗菌薬処方数

1 処方あたり経口抗菌薬使用金額については経口抗菌薬総使用金額を経口抗菌薬総処方数で割ることにより求めた。経口抗菌薬使用金額については 2015 年現在の薬価により計算した。

5. CEX および AMPC/CVA の処方理由および臨床効果

2015 年 10 月、11 月における CEX および AMPC/CVA の処方患者の疾患名について電子カルテより後ろ向きに調査した。また、代表的な疾患について 2012 年 10、11 月における第 3 世代セファロスポリン系薬使用患者の臨床効果と、2015 年 10、11 月における CEX および AMPC/CVA 使用患者との臨床効果の比較を行った。臨床効果の指標は救急外来受診後 7 日間以内の入院率とした。

6. 統計解析

統計解析には EZR version 1.26⁶⁾ を用い、平均経口抗菌薬使用量の比較には student-*t* 検定を用いて行った。また、 $P < 0.05$ を有意差とした。臨床効果の比較についてはフィッシャーの直接確率検定法を用いた。

7. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理審査委員会の承認を得て (受付番号: 20160324-5)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、研究を行った。

結 果

1. CEX および AMPC/CVA 採用前後での系統別経口抗菌薬使用量の変化

採用前 2 年間と採用後 3 年間の系統別月平均経口抗菌薬使用量の比較において、ペニシリン系薬は採用前 30.9 ± 8.4 (days), 採用後 128.3 ± 61.1 (days) と有意に増加した ($P < 0.01$)。同様に第 1 世代セファロスポリン系薬は採用前 3.1 ± 3.7 (days), 採用後 77.3 ± 38.1 (days) と有意に増加した ($P < 0.01$)。それに対し、第 3 世代セファロスポリン系薬は採用前 264.3 ± 58.2 (days), 採用後 108.5 ± 35.2 (days) と有意に減少した ($P < 0.01$)。また、マクロライド系薬についても採用前 52.7 ± 21.9 (days), 採用後 18.9 ± 13.7 (days) と有意に減少していた。しかし、キノロン系薬やその他の経口抗菌薬系統については採用前と採用後で有意な増減はなかった (図 1)。また、採用前後で月平均全経口抗菌薬使用量に有意な増減は見られなかった (採用前 2 年間 572.2 ± 86 (days), 採用後 3 年間 532.0 ± 81.6 (days), 平均 ± 標準偏差) (図 2)。抗菌薬処方件数は 4,269 件 (採用前 2 年), 4,198 件 (採用前 1 年), 3,852 件 (採用後 1 年), 3,871 件 (採用後 2 年), 3,881 件 (採用後 3 年) と採用後に減少が見られた。また、12 歳未満の小児患者の割合は 32% (採用前 2 年), 34% (採用前 1 年), 28% (採用後 1 年), 25% (採用後 2 年), 25% (採用後 3 年) と採用後に減少が見られた。

図 1 採用前後での平均経口抗菌薬使用量の系統ごとの比較

■ 採用前, □ 採用後 * $P < 0.01$ vs 採用前, student *t*-test

図2 月平均経口抗菌薬使用量の推移

全体の月平均抗菌薬使用量に採用前後で有意差はなかった。
student t-test

□ ペニシリン系 □ 第1世代セファロスポリン系
■ 第3世代セファロスポリン系 ▨ マクロライド系
▩ フルオロキノロン系 □ その他

2. 経口抗菌薬費用削減効果

採用前2年間の総経口抗菌薬使用金額は5,329,863円、採用後3年間の総経口抗菌薬使用金額は6,431,629円であった。総経口抗菌薬処方数は採用前2年間で8,467件、採用後3年間で11,006件であった。1処方あたりの平均経口抗菌薬使用金額の差は629(採用前)–584(採用後)=45(円)であった。よって、経口抗菌薬費削減額は $45 \times 11,006 = 496,659$ (円)と算出された。

3. CEXおよびAMPC/CVAの処方理由および臨床効果

2015年10、11月におけるCEXおよびAMPC/CVAの使用患者はそれぞれ199例、56例であった。CEXの処方理由として最も多かったものは外傷後感染予防であり、160例(80%)、次いで皮膚感染症28例(14%)であった。AMPC/CVAの処方理由として最も多かったものは動物咬傷に対する感染予防であり、30例(53%)であり、次いで外傷後感染予防が10例(18%)、肺炎が8例(14%)であった。

2012年10、11月において第3世代セファロスポリン系薬を使用している患者のうち、外傷後感染予防として処方を受けていた患者は178例、動物咬傷に対する感染予防として処方を受けていた

患者は42例であった。外傷後感染予防としてCEXを使用していた患者の年齢は50(32–67)歳であり、第3世代セファロスポリン系薬を使用していた患者は48(30–69)歳であった(中央値(4分位値))。また、男性の割合はそれぞれ68%、65%と同等であった。処方後1週間以内の入院患者数は、外傷後感染予防としてCEXの処方を受けていた患者では160例中2例、第3世代セファロスポリン系薬の処方を受けていた患者では178例中3例で、その割合に有意差はなかった。

動物咬傷に対し、AMPC/CVAを使用していた患者の年齢は45(22–71)歳であり、第3世代セファロスポリン系薬を使用していた患者は51(26–68)歳であった(中央値(4分位値))。また、男性の割合はそれぞれ47%、52%と同等であった。動物咬傷に対する感染予防として経口抗菌薬を投与されていた患者の中に処方後1週間のうちに入院していた例は存在しなかった。

考 察

平成28年4月5日、厚生労働省から薬剤耐性対策アクションプラン(2016–2020)が打ち出された(厚生労働省：薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016–2020, 国際的に驚異となる感染症対策関係閣僚会議, 2016年4月5日。http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf, 2016年4月30日)。そのなかで、我が国における問題点として、他国と比して幅広いスペクトルを持つ第3世代セファロスポリン系薬の使用割合が多いことやペニシリン系薬の使用割合が少ないことが挙げられている。そのことから、2013年と比べ2020年までに経口第3世代セファロスポリン系薬の使用を50%削減することなどが具体的な目標値として設定されている。また、外来における経口抗菌薬処方の多くは不適正との報告もあり、経口抗菌薬の適正使用の必要性については多くの国で課題となっている。⁷⁾しかし、経口抗菌薬の適正使用推進の方法に関しては情報が少ない。

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。⁸⁾ これらの方法の有用性は主に入院患者に対してのエビデンスが示されているものの、救急外来患者に対して適応することは人員的にも時間的にも現実的ではない。従って、外来患者に対する経口抗菌薬の適正使用推進の方法を考える必要がある。

本研究では、CEX および AMPC/CVA の採用前後で第 3 世代セファロスポリン系薬の使用が顕著に減少した。薬剤耐性対策アクションプランにおいて、厚生労働省は抗菌薬適正使用に対しての目標を幾つか定めている。その目標として、「2020 年の経口セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬の人口千人あたりの一日使用量を 2013 年の水準から 50% 削減する。」と記載されている。本検討において、CEX および AMPC/CVA の採用前後でセファロスポリン系薬、マクロライド系薬の月平均使用量がそれぞれ 30.5%、64% 減少した。第 3 世代セファロスポリン系薬のみで計算すると約 59% 減少しており、これは元来第 3 世代セファロスポリン系薬、マクロライド系薬が使用されていた症例において、広域スペクトル経口抗菌薬の使用量減少、狭域スペクトル系薬の適正使用を推進する情報提供を行った結果、新たに採用された CEX および AMPC/CVA が選択されるようになったためであると考えられる。よって、CEX および AMPC/CVA の採用とその使用の推進は、薬剤耐性対策アクションプランの目標を達成するためにも意義のあることと考えられる。しかし、フルオロキノロン系薬については 2 剤の採用前後で変化がなかった。これは、CEX および AMPC/CVA で治療可能な症例であっても、1 日 1 回の使用により効果を発現する簡便なフルオロキノロン系薬から切り替えが進まなかったことが原因であると考えられる。また、経口抗菌薬の全使用量にも変化がなかった。薬剤耐性対策アクションプランに含まれる「全抗菌薬使用量を 3 分の 2 に削減する」という目標の達成には CEX および AMPC/CVA の採用とその使用の推奨以外に個々の症例に対し介入とフィードバックを行うことや、

不適正な経口抗菌薬の処方率をほかの医師と比較できるようなシステムを活用するなど別の対策が必要と考えられ、今後の課題である。^{9,10)}

抗菌薬費削減は抗菌薬適正使用の重要なアウトカムの 1 つである。今回採用となった CEX や AMPC/CVA は第 3 世代セファロスポリン系薬よりも成人 1 日当たりの使用において安価である (L- ケフレックス[®] 顆粒 500 mg, 塩野義製薬(株), 大阪, 1 日 2 回: 158.8 円, オーグメンチン[®] 錠 250RS, グラクソ・スミスクライン(株), 東京, 1 日 3 回: 108.3 円, セフゾン[®] カプセル 100 mg, アステラス製薬(株), 東京, 1 日 3 回: 189 円, フロモックス[®] 錠 100 mg, 塩野義製薬(株), 1 日 3 回: 165 円, 2015 年における薬価)。今回の検討では CEX および AMPC/CVA の採用とその使用の推奨による経口抗菌薬削減額は 3 年間で約 50 万円と算出された。この金額は、2015 年現在の薬価で計算したものである。採用前時点の薬価は 2015 年現在の薬価よりも僅かではあるが高いため、採用前時点の経口抗菌薬使用金額をその当時の薬価で計算した場合には、抗菌薬削減額は今回の算出額よりも僅かに大きくなると想定される。以上より、第 3 世代セファロスポリン系薬の使用量が減少し、追加採用の安価な経口抗菌薬の使用量が増加したため、経口抗菌薬使用金額を減少させ、医療費削減につながる可能性も示唆される。

本研究では CEX および AMPC/CVA の処方理由について調査することで適正に使用されているかについても検討した。調査の結果、CEX および AMPC/CVA の処方理由には外傷後における感染予防や皮膚感染症、動物咬傷が多かった。外傷後の感染予防や皮膚感染症に対しては、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌をターゲットとする場合が多く、サンフォードガイドラインなどにおいても第 1 世代セファロスポリン系薬、ペニシリン系薬が第 1 選択とされ、腸内細菌などにも抗菌スペクトルを持つ第 3 世代セファロスポリン系薬の使用は不適切とも考えられる。¹¹⁾ 同様に、イヌ/ネコなどの動物咬傷における感染予防に対する第 1 選択は AMPC/CVA であり、第 3 世代セファロスポリン系薬は推奨されていない。¹²⁾ 患者の重症度など患者背景に関しての情報が不足しているため、一概には

言えないが、本検討内での実際の臨床効果について CEX および AMPC/CVA と第3世代セファロスポリン系薬の間には有意な差はなかった。より狭い抗菌スペクトル、より推奨度の高い経口抗菌薬選択を行っていることから CEX および AMPC/CVA 採用とその使用の推進は適正使用に繋がっていると考えられる。勉強会では、ガイドラインに基づく抗菌薬適正使用の推進を重要視しており、本結果と一致していると考えられる。しかし、不要な経口抗菌薬投与に対しての影響については本検討内では言及できず、今後の検討課題である。

本報告では3年という短い期間、かつ救急外来での取り組みであり、CEX および AMPC/CVA の採用およびその使用促進による耐性菌の動向については報告できなかった。しかしながら、偏った抗菌薬の使用は耐性菌発現と密接にかかわっており、均一な異種抗菌薬系統の使用 (antimicrobial heterogeneity) は耐性菌の減少に寄与するとの報告もある。¹³⁾ 第3世代セファロスポリン系の不適切な使用は extended-spectrum β -lactamase 産生菌の発生リスクになり得ることが言われている。¹⁴⁾ 故に、今回の CEX および AMPC/CVA の採用およびその使用促進による第3世代セファロスポリン系薬の偏った使用の抑制は耐性菌の減少に寄与する可能性も考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 草間真紀子, 赤沢 学, 津谷喜一郎, 医療機関における採用医薬品集作成と医薬品採否に関する実態調査 - 過去10年間の変遷を踏まえて -, 臨床薬理, 2012, **43**, 43-49.
- 2) 五味晴美, 米国における抗菌薬使用制限 - その現状と問題点 -, *INFECTION CONTROL*, 2005, **14**, 1003-1007.
- 3) 渡辺 彰, 病院採用抗菌薬品目数の絞り込みは是か非か? 耐性菌抑制の観点から, 感染と抗菌薬, 2004, **7**, 206-211.
- 4) 戸島洋一, 松田俊之, 河井良智, 服部万里子, 注射用抗菌薬のコントロールと薬剤耐性菌検出数 - 耐

- 性緑膿菌に注目して, 環境感染, 2005, **20**, 188-192.
- 5) Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R, Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data, *Lancet Infect Dis*, 2014, **14**, 742-750.
- 6) Kanda Y, Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, **48**, 452-458.
- 7) Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL, Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09, *J Antimicrob Chemother*, 2014, **69**, 234-240.
- 8) Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK, Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Clin Infect Dis*, 2016, doi: 10.1093/cid/ciw118.
- 9) Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, Wasserman RC, Keren R, Zaoutis TE, Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial, *JAMA*, 2013, **309**, 2345-2352.
- 10) Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, Knight TK, Hay JW, Doctor JN, Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 2016, **315**, 562-570.
- 11) 戸塚恭一, 橋本正良, "日本語版サンフォード感染症治療ガイド2016", ライフサイエンス出版, 東京, 2011, pp1-346.
- 12) Morgan M, Palmer J, Dog bites, *BMJ*, 2007, **334**, 413-417.
- 13) Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y, Tsuchida T, Ikeuchi H, Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria, *J Hosp Infect*, 2010, **75**, 28-32.
- 14) Rawat D, Nair D, Extended-spectrum β -lactamases in Gram Negative Bacteria, *J Glob Infect Dis*, 2010, **2**, 263-274.