歯科領域における日帰り手術後の経口抗菌薬適正使用に向けた取り組みとその効果

倉本恵里子^{*1}, 平嶋正樹¹, 中浴伸二², 安藤基純³, 池末裕明¹, 平井雄三⁴, 土井朝子⁵, 橋田 亨¹
 神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部¹, 神戸市立西神戸医療センター 薬剤部², 神戸学院大学 薬学部³
 神戸市立医療センター中央市民病院 歯科・歯科口腔外科⁴, 同 感染症科⁵

Efforts and Effects for Appropriate Use of Oral Antibacterial Drugs after Day Dental Surgeries

Eriko Kuramoto^{*1}, Masaki Hirabatake¹, Shinji Nakasako², Motozumi Ando³,
 Hiroaki Ikesue¹, Yuzo Hirai⁴, Asako Doi⁵ and Tohru Hashida¹

Department of Pharmacy, Kobe City Medical Center General Hospital¹,

Department of Pharmacy, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center²,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobegakuin University³,

Department of Dental and Dental Oral Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital⁴,

Department of Infectious Diseases, Kobe City Medical Center General Hospital⁵

〔 Received April 4, 2018 〕
 〔 Accepted July 4, 2018 〕

The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare declared the National Action Plan on Antimicrobial Resistance in 2016 and emphasized the necessity of antimicrobial stewardship. The amount of oral third-generation cephalosporins administered is greater in Japan than in other countries. Therefore, we promoted the proper administration of oral third-generation cephalosporins.

We investigated the changes in prescriptions before and after the approaches of our hospital toward correct administration of antibacterial drugs after day dental surgeries, and their adverse effects, such as the incidence of surgical site infection and changes in costs.

The percentage of prescribed oral third-generation cephalosporins decreased with an increase in penicillin administration; there was a significant difference before and after implementing the approaches ($P < 0.01$). Due to an increase in penicillin administration, prevention of the development and spread of resistant bacteria was possible.

Furthermore, the incidence of surgical site infection was supposedly not affected and the cost-effectiveness ratio had improved. Efforts toward the appropriate administration of oral third-generation cephalosporins in outpatients have contributed greatly to improving the quality of medical care.

Key words — antimicrobial stewardship, oral third-generation cephalosporins, day dental surgeries, cost-effectiveness ratio, outpatients

緒 言

近年、世界規模で抗菌薬使用量の増加が報告されており、¹⁾ 薬剤耐性への影響が懸念されている。^{2, 3)} そのような情勢を背景として、本邦でも 2016 年に厚生労働省から薬剤耐性対策アクションプランが公表され、抗菌薬に対する耐性菌の蔓延防止を

目的とした抗菌薬適正使用推進 (antimicrobial stewardship: AS)⁴⁾ の必要性が示された (厚生労働省: 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016~2020, 国際的に脅威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)。

* 〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-1-1

これまでに本邦では、入院患者へのASにより、入院期間の短縮、薬剤費の節約および抗菌薬の長期投与（2週間以上）の減少が見られたとの報告がある。⁵⁾ さらに、海外においては外来患者におけるASにより不適切な投与法や不必要な処方が有意に改善したと報告されているが、^{6,7)} 本邦での外来におけるASに関する報告は少ない。⁸⁾

そこで我々は、外来患者において経口抗菌薬の適正使用を推進するため、まず経口第3世代セファロスポリン系薬の使用実態を調査した。その結果、歯科・歯科口腔外科ではセフジトレンピボキシル（経口第3世代セファロスポリン系薬）が日帰り手術におけるクリニカルパスの抗菌薬として登録されており、非常に多く処方されている実態を把握した。そこで2016年11月の世界保健機関による世界抗菌薬啓発週間に合わせ、感染制御チーム（infection control team: ICT）より経口第3世代セファロスポリン系薬の適正使用を周知し、クリニカルパスの変更を提案した。

今回、その取り組みが抗菌薬の処方状況や効果に及ぼした影響を評価したので報告する。

方 法

1. 介入内容

従来より、歯科・歯科口腔外科の日帰り手術後における感染予防の抗菌薬はセフジトレンピボキシルが登録されており、通常、手術後より3日間の内服が指示されていた。

今回、「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2016－菌性感染症－」⁹⁾ に準じて、ICTから歯科・歯科口腔外科へ、日帰り手術におけるクリニカルパスの術後抗菌薬をセフジトレンピボキシルからアモキシシリンへ薬剤変更およびアモキシシリンの1日投与量を750 mgで設定を提案し、2016年11月より実施した。

2. 対象患者

2016年5月1日～2016年10月31日（取り組み前）、2016年12月1日～2017年5月31日（取り組み後）に当院の歯科・歯科口腔外科で抗菌薬が処方された日帰り手術709件（患者613名）を

図1 SSI 評価対象

SSI: surgical site infection.

対象に取り組み前後における抗菌薬処方の変化を調査した。手術部位感染（surgical site infection: SSI）評価は、術式による侵襲度の違いを考慮し、また上顎埋伏智歯、埋伏歯に対する抜歯術の該当症例数が取り組み前後で5件と少なかったことから、下顎の埋伏智歯、埋伏歯に対する抜歯術を実施し、術後1ヵ月以内に再度主治医による診察をうけた患者を対象とした。さらに、術前に抗菌薬を内服した患者、診察時に感染所見の有無について評価がない患者、可吸収性止血剤を填入した患者は除外し、対象患者は78件（患者69名）となった（図1）。

3. 調査項目

年齢、性別、手術の術式、原疾患、手術日に処方された抗菌薬件数、投与日数および薬剤費、可吸収性止血剤の填入有無およびSSI評価について電子カルテを用いて後方視的に調査した。なお、投与日数および薬剤費は手術日に処方された抗菌薬に加え、SSI治療のために処方された抗菌薬もあわせて集計した。

SSI 評価は JANIS における表層切開創の SSI 判定基準に準じた (https://janis.mhlw.go.jp/section/standard/standard_ssi_ver1.2_20150707.pdf, 2015 年 7 月 7 日). ただし今回は後方視的な調査であり, 創部感染の範囲が不明瞭であるため, JANIS の SSI 判定基準に記載がある“切開創の皮膚と皮下組織のみに及んでいる”は除外し本調査における SSI 判定基準とした (図 2). なお, 表層切開創 SSI の診断は, カルテより手術医または主治医が“感染所見あり”と記載があるものを抽出した. SSI 発症率は, SSI 評価対象の手術件数のうち, 本調査で規定した SSI 判定基準に該当する手術件数割合とした. さらに取り組み前後における費用対効果比 [治療期間における 1 人当たりの内服抗菌薬の薬剤費合計/SSI 発生阻止率 (%)] を算出し, 比較検討した. なお, SSI 発生阻止率は [100-SSI 発症率 (%)] とし, 薬剤費は 2016 年 11 月における当院採用薬の薬価を用いて計算した.

以下のA)B)2つの基準を全て満たさなければならない
 A)感染が, 手術後30日以内に起こる
 B)以下の少なくとも1つにあてはまる
 a. 表層切開創から膿性排液がある
 b. 表層切開創から無菌的に採取した液体または組織から病原体が分離される
 c. 表層切開創が手術医によって意図的に開放され, かつ培養陽性または培養されていない
 なおかつ, 以下の感染の徴候や症状の少なくとも1つに該当する
 : 疼痛, 圧痛, 限局性腫脹, 発赤, 熱感
 培養陰性の場合はこの基準を満たさない
 d. 手術医または主治医による表層切開創SSIの診断

図 2 本調査における SSI 判定基準

SSI: surgical site infection.

4. 統計学的評価

2 群の解析は unpaired *t*-test, Mann-Whitney *U*-test, χ^2 -test, Fisher's exact test を使用した. いずれも有意水準 5 % 未満を統計学的に有意として, 統計解析ソフトは GraphPad Prism7 (GraphPad Software Inc, California) を用いた.

5. 倫理規定

本研究における研究内容や個人情報の保護に関する事項は, 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し, 当院の倫理委員会承認 (承認番号 zn170819) を得て実施した.

結 果

1. 全患者における抗菌薬処方件数割合の変化

対象となった全患者の背景を表 1 に示す. 性別や年齢に有意な差は見られなかった. 日帰り手術後に処方された抗菌薬の処方件数割合を取り組み前後で比較したところ, 経口第 3 世代セファロスポリン系薬は 49.7 % (165/332 件) から 0.5 % (2/377 件) へと減少し, ペニシリン系薬および第 1 世代セファロスポリン系薬はそれぞれ 44.3 % (147/332 件) から 68.7 % (259/377 件) および 2.7 % (9/332 件) から 30.0 % (113/377 件) へと増加した (図 3A). 取り組み前後において抗菌薬処方件数割合に有意な差が認められた ($P < 0.01$).

表 1 日帰り手術後 全患者の背景

	取り組み前	取り組み後	<i>P</i>
患者数 (名)	291	322	
性別 (男 / 女) (名)	112 / 179	123 / 199	0.99 ^{a)}
年齢 (歳)	33 (13-94)	32 (11-85)	0.06 ^{b)}
手術数 (件)	332	377	
術式			
抜歯術 (件)	299	340	
歯根嚢胞摘出 (件)	8	14	
インプラント挿入 (件)	6	1	
歯根端切除 (件)	5	8	
腐骨除去 (件)	4	7	
その他 (件)	10	7	

数値は中央値 (最小値 - 最大値) で表記. a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney *U*-test.

図3 抗菌薬処方件数割合

A: 全患者, B: SSI 評価対象患者. ■ 経口第3世代セファロスポリン系薬, ■ ペニシリン系薬, □ 経口第1世代セファロスポリン系薬, □ その他. χ^2 -test. SSI: surgical site infection.

表2 SSI 評価対象 患者背景

	取り組み前	取り組み後	P
患者数 (名)	14	55	
性別 (男 / 女) (名)	3 / 11	15 / 40	0.75 ^{a)}
年齢 (歳)	25 (18-54)	25 (17-56)	0.78 ^{b)}
手術数 (件)	16	62	
原疾患			
埋伏歯 (件)	12	43	
埋伏智歯 (件)	4	19	
抗菌薬投与日数 (日)	3 (3-5)	3 (2-8)	0.07 ^{b)}
1日投与量 (mg)			
アモキシシリン	—	750	
セファクロル	750	750	
セフジトレンピボキシル	300	—	

数値は中央値 (最小値 - 最大値) で表記. a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney *U*-test. SSI: surgical site infection.

2. SSI 評価

SSI 評価対象の背景を表2に示す. 対象患者数は取り組み前に比べ後で多かった. 性別や年齢に有意な差は認められなかった. また, 抗菌薬投与日数の中央値は取り組み前後とも3日, 1日投与量はすべての症例においてアモキシシリン 750 mg, セファクロル 750 mg, セフジトレンピボキシル 300 mg であった. SSI 評価対象の取り組み前後における抗菌薬処方件数割合は, 経口第3世代セファロスポリン系薬が81.3% (13/16件) から1.6% (1/62件) へ減少し, ペニシリン系薬,

第1セファロスポリン系薬はそれぞれ0% (0/16件) から41.9% (26/62件), 18.8% (3/16件) から54.8% (34/62件) へと増加した (図3B). 取り組み前後において抗菌薬処方件数割合に有意な差が認められた ($P < 0.01$).

SSI 発症率はそれぞれ0%と1.6%であり, 有意な差は認められなかった (表3). 一方, 経口抗菌薬の薬剤費の平均値は, 537円から312円へと取り組み後に有意に低下し ($P < 0.01$), 費用対効果比は537から317へ改善した (表3).

表3 SSI 評価と費用対効果比

	取り組み前 (n = 16)	取り組み後 (n = 62)	P
SSI 発症件数 (件)	0 (0%)	1 (1.6%)	0.99 ^{a)}
経口抗菌薬の薬剤費 (円)	537 ± 92	312 ± 231	<0.01 ^{b)}
費用対効果比	537	317	

数値は平均±標準偏差で表記。a) Fisher's exact test, b) unpaired t-test. SSI: surgical site infection.

考 察

日本の国民 1,000 人当たりの 1 日抗菌薬使用量 (daily doses per 1000 inhabitants per day: DID) 割合は、ペニシリン系薬が 9.9%と欧米と比較して低いのに、経口第 3 世代セファロスポリン系薬は、23.8%と非常に高いことが報告されている。¹⁰⁾ 外来の処方実態を調査した結果、当院の歯科・歯科口腔外科では、日帰り手術後の抗菌薬の約 50%が、経口第 3 世代セファロスポリン系薬であるセフトレニピボキシルであり、報告と同様、高い割合を示した。経口第 3 世代セファロスポリン系薬はグラム陽性球菌にあわせて腸内細菌などにも効果を持ち、広範囲な抗菌薬スペクトルをもつ薬剤である。薬剤耐性アクションプランでは成果指標として「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当たりの一日使用量を 2013 年の水準から 50%削減」と明記しており、各医療機関での AS が求められている。そこで本研究では、歯科・歯科口腔外科の日帰り手術後の抗菌薬について AS を実施し、その取り組み前後における抗菌薬処方状況の変化、SSI 発症率、薬剤費、費用対効果比への影響について評価した。

今回取り組みを実施するにあたって「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2016 - 菌性感染症 -」に準じたが、「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」においても、歯科口腔外科における感染予防の術後抗菌薬は、臓器特有の常在菌である連鎖球菌や口腔内嫌気性菌をターゲットとした予防抗菌薬が推奨されており、下顎埋伏智歯抜歯手術では感染予防の抗菌薬として連鎖球菌である *Streptococcus* 属に効果が高いアモキシシリンが第 1 選択薬として推奨されている。¹¹⁾

このような抗菌薬の特性および疾患の特徴を考慮して、ICT と診療科で協議し、軽度の処置である日帰り手術におけるクリニカルパスの抗菌薬をセフトレニピボキシルからアモキシシリンへ変更した。また、「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」において 1 回投与量 250 mg～1 g と推奨されており、今回の取り組みにおける投与量も 750 mg/日で相違はなかった。

さらに、ペニシリン系薬へのアレルギーを懸念する主治医は、同様に *Streptococcus* 属に効果が高い経口第 1 世代セファロスポリン系薬へ変更した。その結果として、全対象患者および SSI 評価対象患者での取り組み後の処方割合が、経口第 3 世代セファロスポリン系薬では減少し、臓器特有の常在菌である *Streptococcus* 属を狭域にカバーするペニシリン系薬および第 1 世代セファロスポリン系薬が増加したと考えられる。一方、取り組み前における全患者のペニシリン系薬の処方件数割合が 44.3%あった。これは、主治医の判断でクリニカルパスを修正しペニシリン系薬で処方された割合であり、本取り組み前から抗菌薬適正使用を実践されていた例も一定割合あったと考えられた。今回クリニカルパスを変更することで経口第 3 世代セファロスポリン系薬の処方割合を確実に減少することができたと思う。

また、取り組み前後で SSI 発生率を評価したが、いずれも有意な増加は認めなかった。当院では従来、可吸収性止血剤を抜歯術後に填入していたが、添付文書では創腔に充填した場合に異物反応が発生する恐れが記載されている (サージセル®・アブソーバブル・ヘモスタット, ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社, 2015 年 7 月改訂)。当院歯科・歯科口腔外科の検討により可吸収性止血剤の SSI への影響が示唆され、填入件数は減少傾向

向にある。今回の SSI 調査は可吸収性止血剤を填入していない症例のみで評価しており、取り組み前後で対象数に偏りが認められた。

SSI 評価対象患者における抗菌薬投与日数は取り組み前後とも中央値 3 日であった。「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」において下顎埋伏智歯抜歯手術の予防抗菌薬投与は、単回～術後 48 時間が推奨されており、感染予防の抗菌薬は耐性菌の蔓延防止のため、できるだけ短い投与期間設定が望まれる。現在、診療科の取り組みにより抜歯術における投与期間は最長 2 日とされ、適正使用が推進されていることを確認している。

さらに近年、医療経済的な観点より、薬剤の適切な選択および治療効果のみならず、薬剤費への影響を考慮することも重要視されており、AS による経済効果についても報告がある。¹²⁻¹⁴⁾ アモキシシリンカプセル（アモキシシリンカプセル、日医工(株)、8.60 円/カプセル）は、セフジトレンピボキシル錠（メイアクト MS[®] 錠、Meiji Seika ファルマ(株)、50.60 円/錠）と比較して安価である。アモキシシリンに変更することにより、治療効果は維持し、薬剤費を有意に減少させ、費用対効果比を改善することができた。今回、アモキシシリンは後発品であったが、先発品であるサワシリン[®] カプセル（アステラス製薬(株)、11.90 円/カプセル）と先発品であるメイアクト MS[®] 錠でもそれぞれ試算し、薬剤費が有意に減少することを確認している（ $P < 0.01$ ）。また後発品であるアモキシシリンカプセルと後発品であるセフジトレンピボキシル錠（大蔵製薬(株)、32.20 円/錠）の試算では、有意差は認めなかったが、薬剤費は取り組み後で減少することを確認している。

本取り組みにより、耐性菌を発現および蔓延させる可能性がある経口第 3 世代セファロスポリン系薬の使用量が減少し、費用対効果比が改善した。ICT による外来患者に対する経口抗菌薬適正使用の取り組みは、医療の質向上に大きく貢献することができたと考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M, A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance, *BMC Infect Dis*, 2014, **14**, 1-25.
- 3) Baditoiu L, Axente C, Lungescu D, Muntean D, Horhat F, Moldovan R, Hogeia E, Bedreag O, Sandesc D, Licker M, Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: a cross-correlation analysis, *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017, **16**, 1-10.
- 4) Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM, Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, *Clin Infect Dis*, 2007, **44**, 159-177.
- 5) Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, Fukao A, Kitaichi K, Matsuura K, Sugiyama T, Murakami N, Itoh Y, Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital, *Int J Clin Pract*, 2012, **66**, 999-1008.
- 6) Dinh A, Duran C, Davido B, Bouchand F, Deconinck L, Matt M, Senard O, Guyot C, Levasseur AS, Attal J, Razazi D, Tritz T, Beauchet A, Salomon J, Beaune S, Grenet J, Impact of an antimicrobial stewardship programme to optimize antimicrobial use for outpatients at an emergency department, *J Hosp Infect*, 2017, **97**, 288-293.
- 7) Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, Wasserman RC, Keren R, Zaoutis TE, Effect of Outpatient Antimicrobial

- Stewardship Intervention on Broad-Spectrum Antibiotic Prescribing by Primary Care Pediatricians, *JAMA*, 2013, **309**, 2345-2352.
- 8) 篠田康孝, 新井かおり, 松岡知子, 森 卓之, 吉田真也, 大橋健吾, 吉村知哲, 杉山 正, 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, *医療薬学*, 2016, **42**, 709-714.
- 9) 金子明寛, 青木隆幸, 池田文昭, 川辺良一, 佐藤田鶴子, 津村直幹, JAID/JSC感染症治療ガイドライン2016 - 菌性感染症 -, *日本化学療法学会雑誌*, 2016, **64**, 641-646.
- 10) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, Watanabe T, Fujimoto S, Takayama K, Murakami N, Okuda M, Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013), *J Glob Antimicrob Resist*, 2016, **7**, 19-23.
- 11) 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会編, “術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン”, 日本化学療法学会/日本外科感染症学会, 2016, p10, p27.
- 12) van Daalen FV, Opmeer BC, Prins JM, Geerlings SE, Hulscher MEJL, The economic evaluation of an antibiotic checklist as antimicrobial stewardship intervention, *J Antimicrob Chemother*, 2017, **72**, 3213-3221.
- 13) Okumura LM, Riveros BS, Gomes-da-Silva MM, Veroneze I, A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs, *Braz J Infect Dis*, 2016, **20**, 255-261.
- 14) Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K, The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review, *Int J Antimicrob Agents*, 2015, **46**, 140-149.