〈報 告〉

特定抗菌薬使用前届出制の抗菌薬適正使用への効果

坪井 昭^{1,2)}・小野 朗^{1,3)}・吉本 静雄⁴⁾*Effect of Reporting System before Use of Specific Antibiotics on Their Appropriate Use*Akira Tsuboi^{1,2)}, Akira Ono^{1,3)} and Shizuo Yoshimoto⁴⁾¹⁾Infection Control Team, ²⁾Departments of Pharmacy, ³⁾Clinical Laboratory, Kurashiki-Kojima Municipal Hospital,⁴⁾Department of Medicine, Kosei Hospital

要 旨

抗菌薬適正使用の推進を目的として、カルバペネム系抗菌薬、第四世代セフェム系抗菌薬及び抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬(抗 MRSA 薬)の使用届出制を実施し、その届出制実施前後における抗菌薬使用量変化を調査した。その結果、届出制対象の抗菌薬は3系統全てにおいて、その使用量が届出制開始前と比べて減少し、中でもカルバペネム系抗菌薬と第四世代セフェム系抗菌薬の使用量が大幅に減少した。しかし、届出制開始2年後頃より届出対象薬に加えて、広域抗菌薬の使用量が徐々に増加する傾向が認められた。院内検出菌の各種抗菌薬に対する耐性化率は届出制実施前後で著変なかった。抗菌薬の適正使用のためには薬局からの積極的な情報提供などの薬剤師による持続的な介入が必要不可欠であり、感染管理における感染制御チーム(ICT)の役割は重要である。

Key words : 抗菌薬使用届出制度, 抗菌薬適正使用, 抗菌薬耐性化率

はじめに

近年、耐性菌の出現や増加の原因となる不適切な抗菌薬使用の是正が、医療施設における感染管理上の重要な課題となっている。当院では、2000年から2001年にかけて広域抗菌薬であるカルバペネム系、第四世代セフェム系抗菌薬及び抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬(抗 MRSA 薬)の使用量が著しく増加する傾向がみられていたが、それと時期をほぼ同じくして多剤耐性緑膿菌(MDRP)による尿路感染症を中心としたアウトブレイクを経験した¹⁾。そして、このMDRPによるアウトブレイクへの対応策の一つとして、カルバペネム系と第四世代セフェム系抗菌薬及び抗 MRSA 薬の使用に際して、処方理由と予定使用期間の届け出を義務化した特定抗菌薬使用前届出制(以下届出制)を2002年8月に開始した。今回、届出制開始1年前から5年間の各種抗菌薬使用量と、同期間における抗菌薬に対する各種細菌の耐性化率の変化を解析することにより、届出制の抗菌薬

適正使用化効果について検討したので報告する。

対象および方法

届出制の対象薬は、Imipenem / Cilastatin(IPM/CS), Panipenem / Betamipron (PAPM/BP), Meropenem (MEPM)のカルバペネム系抗菌薬と Cefpirome(CPR), Cefozopran(CZOP), Cefepime(CFPM)の第四世代セフェム系抗菌薬および Vancomycin (VCM), Arbekacin (ABK), Teicoplanin(TEIC)の抗 MRSA 薬の計9抗菌薬とした。抗菌薬使用量の算出は、2001年8月～2006年7月の期間に入院患者に使用された注射用抗菌薬全てを対象とし、医事会計データより抽出して行った。届出対象薬の使用量は、IPM/CS: 0.5 g, PAPM/BP: 0.5 g, MEPM: 0.5 g, CPR: 1 g, CZOP: 1 g, CFPM: 1 g, VCM: 0.5 g, ABK: 100 mg, TEIC: 200 mg を基準とした使用本数で算出し、抗 MRSA 薬についてはさらに使用グラム数でも算出した。届出対象薬以外のβラクタム系抗菌薬の使用割合はグラム数で算出し、薬剤費は保険収載薬価を基準として算出した。抗菌薬に対する耐性化率の算出は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌

倉敷市立児島市民病院 ¹⁾ICT, ²⁾薬局, ³⁾臨床検査科, ⁴⁾光生病院内科

表 1 届出制開始 1 年前から半年毎の届出対象薬の使用量変化(本数)

	01 年 8 月～ 02 年 1 月	02 年 2 月～ 02 年 7 月	02 年 8 月～ 03 年 1 月	03 年 2 月～ 03 年 7 月	03 年 8 月～ 04 年 1 月	04 年 2 月～ 04 年 7 月	04 年 8 月～ 05 年 1 月	05 年 2 月～ 05 年 7 月	05 年 8 月～ 06 年 1 月	06 年 2 月～ 06 年 7 月
CPR	310	90	19	6	0	0	0	0	0	0
CZOP	424	110	7	0	0	11	87	30.5	131	68
CFPM	0	48	0	0	0	10	14	27	50	15
PAPM /BP	370	250	30	25	67	38	81	73	0	0
IPM /CS	29	142	91	232	24	40	0	17	0	0
MEPM	1220	530	164	124	185	153	209	412	785	616
ABK	107	62	148	25	104	2	19	6	1	0
VCM	290	444	90	232	384	159	218	378	372	91
TEIC	0	0	0	3	32	0	0	0	0	0

CPR: Cefpirome, CZOP: Cefozopran, CFPM: Cefepime, PAPM/BP: Panipenem/Betamipron, IPM/CS: Imipenem/Cilastatin, MEPM: Meropenem, ABK: Arbekacin, VCM: Vancomycin, TEIC: Teicoplanin

(MSSA), MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)を対象として行い, MSSA と MRSA は抗 MRSA 薬に対する耐性化率を算出し, *P. aeruginosa* は届出対象薬の IPM/CS, PAPM/BP, MEPM, CPR, CZOP, CFPM と届出対象外の Sulbactam/Cefoperazon (SBT/CPZ), Ceftazidime (CAZ), Piperacillin (PIPC), Aztreonam (AZT), Levofloxacin (LVFX) に対する耐性化率を算出した. 耐性化の判定はデイド・ベアリング社の Pos BP Combo 6.2J, Neg BP Combo 6.23J パネルを用いた微量液体希釈法によりブレイクポイントを測定して行い, 感受性(S), 中間(I), 耐性(R)判定の R 判定されたものを耐性化株とした. 耐性化率は当該期間に検出された耐性化菌株数を同期間に検出された当該細菌の総菌株数で除した値を百分率で算出した. 菌株数の算出は患者単位で行い, 同一患者に複数部位から複数の菌株が検出されても 1 株とした. 届出制の抗菌薬適正使用化に及ぼす効果判定の指標として, 2002 年 2 月から 2003 年 1 月までの届出制開始前後半年間での届出対象薬の使用量の推移と, 2001 年 8 月から 2006 年 7 月までの 5 年間の半年毎の届出対象薬及び各種抗菌薬の使用量の推移を検討した.

結 果

2001 年 8 月～2006 年 7 月における届出制対象薬の半年毎の使用量の推移では(表 1)届出対象薬であるカルバペネム系抗菌薬と第四世代セフェム系抗菌薬の使用量は, 2002 年 8 月の届出制開始半年前から既に減少傾向が認められ, 届出制開始以後, さらに急速に減少した. 特に MEPM は 2001 年 8 月～2002 年 1 月の 1,220 本から 2003 年 2 月～2003 年 7 月には 124 本とほぼ 10 分の 1 にまで減少した. しかし, それ以降は徐々に増加傾向と

表 2 届出制開始前後半年間における各症例数と抗 MRSA 薬の比較

	開始半年前	開始半年後
MRSA 陽性症例数: A(月平均)	82(13.7)	91(15.2)
抗 MRSA 薬投与症例数: B(月平均)	20(3.3)	16(2.7)
B/A	24.4%	17.6%
VCM 使用量(g)	19.2(±32.2)	4.6(±0.7)*
VCM 投与日数	14.2(±8.3)	4.8(±0.7)*
ABK 使用量(g)	1.2(±0.4)	2.1(±1.3)
ABK 投与日数	8.26(±4.2)	11.2(±6.7)
VCM 血中濃度測定症例数/ VCM 投与症例数	7/12(58%)	3/8(37.5%)

mean±S.D. *: p<0.05

MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, VCM: Vancomycin, ABK: Arbekacin

表 3 開始前後半年間の届出対象薬の薬剤費合計の比較

・開始前	4,665,243円
・開始後	1,920,522円
届出対象薬の医療費は 58.8%減少	

なり, 2005 年 8 月以降の使用量は届出制実施直前の水準まで増加していた. 抗 MRSA 薬についても同様の傾向が認められ, 届出制により半減した使用量が時間の経過とともに再び増加傾向を示していた.

届出制開始前後半年間における抗 MRSA 薬を投与された症例の全 MRSA 陽性症例における割合については, 24.4%から 17.6%に減少していた(表 2).

届出制開始前後半年間における全届出制対象薬の薬剤

表4 届出制開始1年前から半年毎のβラクタム系抗生剤(注射)の使用割合(%)

	01年8月～ 02年1月	02年2月～ 02年7月	02年8月～ 03年1月	03年2月～ 03年7月	03年8月～ 04年1月	04年2月～ 04年7月	04年8月～ 05年1月	05年2月～ 05年7月	05年8月～ 06年1月	06年2月～ 06年7月
CEZ	5.9	5	4.7	3.9	2.3	5.6	7.3	5	4.1	2.2
CMZ	9.4	15.3	15.5	20.7	20	24.8	26.3	27.6	26.6	28.5
CTM	11.9	13.1	8.7	11.7	14.8	14	18.1	16.8	17.9	14.7
FMOX	15.3	13.1	15.8	13.7	12.2	11.4	11.1	11.6	9.3	10.8
CTX	0	0.8	1.4	0.5	0.8	0.1	0.1	0.3	0.2	0.1
CAZ	6.3	7.5	10.5	10.2	5.2	5.6	7	6.3	6.4	7.3
SBT/ CPZ	21.9	16	17.4	12.3	15.2	10	10.1	10.9	10.9	13.7
PIPC	2	8.9	10.9	13.6	14	16.2	8.8	8.2	6.6	5.3
SBT/ ABPC	3.3	4.4	6.2	4.4	4	2.7	3.7	3.2	8.1	9.6

CEZ: Cefazolin, CMZ: Cefmetazole, CTM: Cetotiam, FMOX: Flomoxef, CTX: Cefotaxime, CAZ: Ceftazidime, SBT/CPZ: Sulbactam/Cefoperazon, PIPC: Piperacillin, SBT/ABPC: Sulbactam/Ampicillin

表5 MSSA, MRSA の抗 MRSA 薬に対する耐性化率の推移(%)と *Pseudomonas aeruginosa* の主要抗菌薬に対する耐性化率の推移(%)

MSSA（Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> ）						
	2001 年 9 月～ 2002 年 7 月	2002 年 8 月～ 2003 年 7 月	2003 年 1 月～12 月	2004 年 1 月～12 月	2005 年 1 月～12 月	
VCM	0	0	0	0	0	
ABK	5	0	0	2	6	
TEIC	0	0	0	0	0	
菌株数	39	57	63	70	18	
MRSA（Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ）						
VCM	0	0	0	0	0	
ABK	14	9	8	8	11	
TEIC	0	0	1	0	0	
菌株数	111	147	170	190	118	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
届出対象薬	CPR	52	28	20	22	28
	CFPM	42	16	15	13	16
	CZOP	40	19	14	13	13
	IPM	38	23	18	14	17
	MEPM	35	13	11	11	10
届出対象外	SBT/CPZ	51	22	19	22	22
	PIPC	49	22	18	17	17
	CAZ	43	23	16	15	14
	LVFX	47	35	30	30	31
	AZT	47	22	19	17	27
菌株数		95	97	87	88	66

VCM: Vancomycin, ABK: Arbekacin, TEIC: Teicoplanin, CPR: Cefpirome, CFPM: Cefepime, CZOP: Cefozopran, IPM: Imipenem, MEPM: Meropenem, SBT/CPZ: Sulbactam/Cefoperazon, PIPC: Piperacillin, CAZ: Ceftazidime, LVFX: Levofloxacin, AZT: Aztreonam

費の総額については、届出制により約半以下にまで減少していた(表3)。

届出対象薬以外の β ラクタム系抗菌薬の使用割合では届出制実施直後は第三世代セフェム系抗菌薬の一時的な増加が見られたが、その後は次第に減少し、代わりに第二世代セフェムおよびペニシリン系抗菌薬が増加傾向を示した(表4)。

届出制対象薬とそれ以外の主な抗菌薬に対する *Staphylococcus aureus* と *P. aeruginosa* の耐性化率の推移では MSSA, MRSA には届出制実施前後で抗 MRSA 薬に対する耐性化率に変化は認めなかったが、*P. aeruginosa* の届出制実施前の耐性化率は届出制実施後に比して高い値を示していた(表5)。

考 察

抗菌薬の総使用量と微生物の抗菌薬耐性率には一定の相関が認められることがいくつかの研究で証明されており^{2,3)}、抗菌薬の適正使用を如何にして実現するかは感染管理上の重要課題の一つである。当院では MDRP による尿路感染症アウトブレイクを契機に抗菌薬の適正使用を目的として2002年8月からカルバペネム系、第四世代セフェム系抗菌薬及び抗 MRSA 薬の使用前届出制を開始した。その結果、届出対象抗菌薬は3系統全てにおいて、その使用量の減少を認めた。そして、 β ラクタム系抗菌薬に関しては、それとは反対に第二世代セフェム系とペニシリン系抗菌薬の使用割合の増加を認め、抗 MRSA 薬では、届出制開始後に MRSA 陽性症例あたりの抗 MRSA 薬投与症例数の減少が見られた。このことは抗菌薬使用前届出制が広域スペクトラム抗菌薬と抗 MRSA 薬の安易な使用に一定の歯止め効果を示し、さらに薬剤費の減少ももたらし、届出制の抗菌薬適正使用への効果を確認する結果となった。

カルバペネム系と第四世代セフェム系抗菌薬に関しては2002年8月の届出制開始半年前より、その使用量の減少傾向が認められるが、これは2001年5月から2002年7月にかけての MDRP による尿路感染症アウトブレイクに対する対策の一つとして届出制実施に先だって、2002年2月から3月に感染制御チーム(ICT)による抗菌薬使用量と感染率情報に基づく抗菌薬使用の注

意が全職員に通知されたことが原因と思われる。

一方、カルバペネム系と第四世代セフェム系抗菌薬においては、その使用量は届出制実施後2年を経過した頃より再び増加傾向を示し、さらに、カルバペネム系と第四世代セフェム系抗菌薬以外の β ラクタム系抗菌薬の使用割合に関しても、より広域なスペクトラムを有する抗菌薬の使用に移行する傾向にある。このことは届出制による抗菌薬使用抑制効果は確実であるとしても、単に継続するだけでは同等の効果を維持することは難しく、使用状況の把握のみならず、届出制度から得られた情報の効果的なフィードバックや持続的な教育活動などの薬剤師による継続的な介入が必要であると思われる。さらに、今回行った耐性化率の調査では、アウトブレイクによる影響で *P. aeruginosa* のみが届出制開始前後で低下が見られたものの、当院においては抗菌薬の使用量と耐性菌の出現頻度に関しては明らかな関連性は認められなかった。届出制に加え使用期限の制限やクリニカルパスが抗菌薬の適正使用と薬剤耐性菌の検出減少に有用であったとの報告も見られることから^{4,5)}、今後は耐性菌を出さないためにも、他のシステム作りも考慮に入れながら、継続的な監視と積極的な情報提供を行っていくが必要があり、感染管理におけるチーム医療としての ICT の役割は重要であると考えられる。

文 献

- 1) 吉本静雄, 岡内里美, 鉦谷久美子: 多剤耐性緑膿菌による尿路感染症アウトブレイクの疫学的検討と感染対策. 環境感染誌 2005; 20(1): 37-43.
- 2) 佐藤勝紀, 中神真寿美, 山岡恭子: 抗菌剤使用状況への薬剤師関与の検討. 日病薬誌 2004; 40(9): 1141-5.
- 3) 笠原 敬, 山添雅之, 小南清司, 矢戸 毅, 徳谷純子, 小泉 章, 他: 奈良県立医科大学附属病院における抗菌薬の使用状況. 化学療法の領域 2006; 22(8): 89-94.
- 4) 有馬千代子, 酒井義朗, 久保裕子, 鶴田美恵子: 抗菌薬届出制導入とクリニカルパスによる注射用抗菌薬の適正使用の推進. 日病薬誌 2007; 43(8): 1107-10.
- 5) 宮崎博章, 入江利行, 素元美佐, 溝口裕美, 永山眞紀: カルバペネム薬の使用制限下によるイミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の検出率の推移. 環境感染誌 2006; 21(3): 162-7.

〔連絡先〕〒711-0921 岡山県倉敷市児島駅前2-39
倉敷市立児島市民病院薬局 坪井 昭〕