〈報 告〉

ICT 院内ラウンドによる抗 MRSA 薬適正使用への取り組みに関する評価

山下 和彦^{1,2)}・中村 任^{1,3)}・田中 健太¹⁾・李 宗子²⁾・木下 承皓⁴⁾
横山 直樹²⁾・栄田 敏之^{1,5)}・平井みどり¹⁾・荒川 創一²⁾

Effect of Intervention by the Infection Control Team on Appropriate Use of Anti-MRSA Drugs

Kazuhiko YAMASHITA^{1,2)}, Tsutomu NAKAMURA^{1,3)}, Kenta TANAKA¹⁾, Muneko RI²⁾, Shohiro KINOSHITA⁴⁾,
Naoki YOKOYAMA²⁾, Toshiyuki SAKAEDA^{1,5)}, Midori HIRAI¹⁾ and Soichi ARAKAWA²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Infection Control and Prevention, Kobe University Hospital,

³⁾Department of Clinical Evaluation of Pharmacotherapy, Kobe University Graduate School of Medicine,

⁴⁾Department of Clinical Laboratory, Kobe University Hospital,

⁵⁾Center for Integrative Education of Pharmacy Frontier, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

要 旨

当院では、1999 年度に Infection Control Team (ICT) が発足し、2000 年度より ICT 院内ラウンド (以下、ラウンド) を開始した。今回、ラウンドによる抗菌薬適正使用への取り組みについて、その介入効果を評価した。対象は、抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬投与患者および MRSA 培養陽性患者とした。調査項目は、当院における 2000 年度から 7 年間の抗 MRSA 薬使用状況 (使用量、使用患者数、投与日数) ならびに抗 MRSA 薬 [バンコマイシン (VCM)、アルベカシン、テイコプラニン (TEIC)] の TDM 実施率および TEIC の負荷投与実施率とした。その結果、ラウンドの実施により、抗 MRSA 薬全体の使用量は減少傾向を示した。ラウンド実施後 7 年における評価として、VCM 投与日数は 13.7 ± 14.2 日 (N=172) から 8.2 ± 11.1 日 (N=299) に有意に減少した ($p=0.0001$)。さらに、VCM の TDM 実施率は、33.3% から 70.6% に有意に増加した ($p<0.001$)、抗 MRSA 薬全体の TDM 実施率も 29.7% から 63.4% に有意に増加した ($p<0.001$)。TEIC の負荷投与実施率は増加する傾向が見られた。これらの結果より、ICT によるラウンドが抗 MRSA 薬使用の適正使用につながることを示唆された。

Key words : ICT, 抗 MRSA 薬, 適正使用

はじめに

耐性菌による感染症は、患者の予後を悪化させるだけでなく、長期入院の原因ともなり¹⁾、今日の包括医療制度のもと、その感染防止がより強く求められている。代表的な耐性菌の一つである methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症は 1980 年代半ばから増加し、多くの病院で MRSA 院内感染症が経験されるようになり、社会的問題となった。その後、1990 年代に入り、バンコマイシン (VCM) を初めとする MRSA 感

染症治療薬 (以下、抗 MRSA 薬) が認可され、治療が行える体制が整った。しかしながら、*Staphylococcus aureus* に占める MRSA の割合は 50~70% と依然として高い²⁾。院内感染を抑制するためには、耐性菌の増加防止の観点から根拠に乏しい抗菌薬の長期使用の回避が重要である³⁾。このような背景のもと、神戸大学医学部附属病院 (以下、当院) では、1999 年度より Infection Control Team (ICT) が発足し、2000 年度より ICT 院内ラウンド (以下、ラウンド) を開始した。ラウンドの主な対象は、抗 MRSA 薬使用患者や MRSA 検出患者とした。そこで今回、我々はラウンドによる抗 MRSA 薬適正使用に関する取り組みについて評価を行うため、当院における抗 MRSA 薬の使用状況および TDM の実施状

神戸大学医学部附属病院 ¹⁾薬剤部、²⁾感染制御部、³⁾神戸大学大学院医学研究科臨床薬効評価学、⁴⁾神戸大学医学部附属病院検査部、⁵⁾京都大学大学院薬学研究科統合薬学フロンティア教育センター

表1 ICT ラウンドシート(例)

患者名(年齢) 疾患名																	
項目	日	1	2	3	4	5	6	7	8	**	**	**	27	28	29	30	31
CRP			11.2				3.1										
WBC			10400				7800			**	**	**					
Scr			0.6				0.74			**	**	**					
Alb			3.1				3.0			**	**	**					
VCM (g)			2	2	2	2	2			**	**	**					
VCM-T							12			**	**	**					
VCM-P							33.6			**	**	**					

ICT ラウンド対象(例)

患者名	内 容
A	5/2～ VCM 2 g/2 TDM 測定なし
B	5/3～ TEIC 800 mg/1 TDM 測定なし
C	血液培養 MRSA(+) 抗菌薬投与無し

況について調査したので報告する。

対象と方法

1. ラウンドの実施

ラウンドは 2000 年度より実施した。抗 MRSA 薬の投薬歴、TDM 検査結果、細菌培養結果、血液検査結果を参考として ICT ラウンドシートの作成を行った(表 1)。作成した ICT ラウンドシートを基に、血液培養ならびに髄液培養陽性の症例、耐性菌が検出された症例(MRSA, VRE, MDRP, metallo- β -lactamase 産生菌, ESBLs など)、抗 MRSA 薬などの抗菌薬の使用状況に不明点がある症例(エンピリック投与の症例、予防的使用の症例、1 週間以上の長期使用症例)について積極的な介入を行った。ラウンドを行うメンバーは、医師 2 名、検査技師 1 名、看護師 1 名、薬剤師 1 名の計 5 名を主なメンバーとして、おおむね週に 1 度のタイミングで約 1～3 時間行った。

2. 抗 MRSA 薬の使用量と TDM 実施件数の推移

2000 年度から 2006 年度の期間に、ICU 領域を除く一般病棟で処方された抗 MRSA 薬〔バンコマイシン(VCM)、アルベカシン(ABK)、テイコプラニン(TEIC)] を処方オーダー情報に基づいて集計した。VCM は 0.5 g, ABK は 100 mg, TEIC は 200 mg を 1 バイアル単位として集計した。また、同期間の TDM 実施件数についても調査した。

3. 抗 MRSA 薬の使用状況調査

ラウンド実施後 7 年における評価を行うため、2000 年度と 2006 年度について、抗 MRSA 薬使用患者を対象として、投与患者数、投与日数、TDM 実施率を比較

した。TDM 実施率は、抗 MRSA 薬を 4 日以上投与した患者を対象として算出した。また、TEIC については、同期間の負荷投与実施率を算出し比較した。

4. 統計学的処理

抗 MRSA 薬の投与日数は平均±標準偏差で表した。抗 MRSA 薬の投与日数の比較は Welch's *t*-test および log-rank test を使用し比較した。TDM 実施率、TEIC の負荷投与実施率については、 χ^2 test を使用し比較した。

結 果

図 1 には、2000 年度より 2006 年度までの抗 MRSA 薬の使用量推移を示した。ラウンド実施以降、抗 MRSA 薬全体の使用量は減少傾向を示した。抗 MRSA 薬の使用量は 2000 年度で 12444 バイアルであったのに対して、2004 年度では 6255 バイアルに減少した。2000 年度から 2004 年度において、各薬剤別には、VCM の使用量は減少傾向を示したが、TEIC は増加傾向を示した。2005 年度以降については、VCM と TEIC の使用量は増加傾向を示し、抗 MRSA 薬全体の使用量も増加傾向を示した。

図 2 には、同期間における TDM 実施件数の推移を示した。VCM の TDM 実施件数は 2000 年度が 205 件であったのに対し、2006 年度では 700 件へ増加を示した。ABK と TEIC の TDM 実施件数については、増加傾向は見られなかった。

図 3 には、VCM を継続投与した患者の割合を Kaplan-Meier プロットで示した。VCM を継続投与した患者の割合は、2000 年度と比較し、2006 年度では有

図1 抗MRSA薬の使用量推移

図2 TDM測定件数の推移

意に減少した($p < 0.001$). VCM 投与日数は2000年度が 13.7 ± 14.2 日 ($N = 172$)であったのに対し, 2006年度で 8.2 ± 11.1 日 ($N = 299$)となり, 有意に減少した($p = 0.0001$). ABK を継続投与した患者の割合は, 2000年度と比較し, 2006年度では有意に減少した($p = 0.04$). TEIC を継続投与した患者の割合は, 2000年度と比較し, 2006年度では有意な減少は認められなかった($p = 0.61$). ABK 投与日数は, 2000年度が 11.7 ± 17.5 日 ($N = 62$)であったのに対し, 2006年度では 8.3 ± 10.9 日 ($N = 73$)となり, 減少する傾向が認められた($p = 0.18$). TEIC 投与日数は, 2000年度が 9.4 ± 9.9 日 ($N = 24$)であったのに対し, 2006年度では 8.4 ± 5.6 日 ($N = 117$)となり, 減少する傾向が認められた($p = 0.62$).

図4には抗MRSA薬を継続投与した患者の割合をKaplan-Meierプロットで示した. 抗MRSA薬を継続投与した患者の割合は, 2000年度と比較し, 2006年度では有意に減少した($p < 0.001$). 抗MRSA薬を使用した患者の投与日数は, 2000年度が 13.0 ± 13.9 日 ($N = 258$)であったのに対して, 2006年度では 8.2 ± 10.0 日 ($N = 489$)となり, 有意に減少した($p < 0.001$).

VCMのTDM実施率は, 2000年度が33.3%であったのに対して, 2006年度では70.6%と有意に増加した($p < 0.001$). ABKのTDM実施率は, 2000年度が19.6%であったのに対して, 2006年度では52.8%と有

図3 VCMの投与日数

図4 抗MRSA薬の投与日数

意に増加した($p = 0.01$). TEICのTDM実施率は, 2000年度が31.3%であったのに対して, 2006年度では52.4%と増加する傾向が見られた($p = 0.34$). 抗MRSA薬全体のTDM実施率は, 2000年度が29.7%であったのに対して, 2006年度では63.4%となり, 有意に増加した($p < 0.001$).

TEICの負荷投与実施率は2000年度が42.9%であったのに対して, 2006年度では68.6%となり, 増加する傾向が認められた($p = 0.26$).

考 察

ラウンドにより, 抗菌薬全般について不必要な使用の回避を指導するとともに, 抗MRSA薬については

TDM の実施の必要性を啓発した。その結果、2000 年度以降、抗 MRSA 薬全体の使用量は減少傾向を示し、2006 年度では、2000 年度と比較し、抗 MRSA 薬全体の使用量を 27.7% 減少させることが可能となった。

2005 年度から 2006 年度においては、一時的に、VCM ならびに TEIC の使用量が増加する傾向が見られた。この原因としては、当院では VCM における ICT トラフ推奨濃度域を 2004 年度以前では、 $10 \mu\text{g/mL}$ 以下としていたのに対し、2005 年度以降は、より高い治療効果を得るために $10 \mu\text{g/mL}$ ～ $15 \mu\text{g/mL}$ に変更したこと、同時期に TEIC においても投与開始より早期の段階で $15 \mu\text{g/mL}$ 以上のトラフ濃度を維持することを推奨したことが挙げられる。すなわち、その結果として、TDM 測定患者における 2000 年度と 2006 年度の 1 日あたりの使用量が、VCM では $1.0 \pm 0.5 \text{ g}$ と $1.2 \pm 0.3 \text{ g}$ 、TEIC では $366.6 \pm 233.9 \text{ mg}$ と $481.4 \pm 321.9 \text{ mg}$ であり、いずれでも後者で増加しており、このことが VCM と TEIC の全体の使用量増加につながっていると考察された。一方、MRSA 感染患者数については、2000 年度から 2006 年度にかけて大きな変化は確認されておらず、病院全体としての抗 MRSA 薬の使用において、まず使用期間の適正化、そして使用量の適正化という 2 段階の改善が得られたものと判断している。以下、より具体的に解析し考察を述べる。

ラウンド実施後、VCM を継続投与した患者の割合および VCM 投与日数が有意に減少したことから、漫然とした VCM の使用が減少したものと考えられた。投与日数が減少した要因としては、抗 MRSA 薬を経験的な治療として開始した例や予防的に使用した例に対する介入が効果的であったと考えられた。具体的な介入例としては、当院では、例外的に、VCM を手術において予防投与してよいという場合を、ICT の判断のもと、以下のように限定している。すなわち、心臓血管外科病棟において、MRSA アウトブレイクが疑われるような状況下で、緊急手術かつ人工血管を埋め込む術式で、術前の鼻腔内の MRSA 保菌状況が不明確なとき、手術直前と手術開始後 6 時間目の 2 回、VCM を投与する。術前の鼻腔保菌の状態が否定できれば、それ以上は VCM を投与しない。同様のことは、血液内科病棟で MRSA がよく分離させる状況下にある場合、好中球減少時に発熱が見られたときにも、例外的に容認されることがある。しかし、これらのエンピリックな予防投与は、監視培養の結果が出て、抗 MRSA 薬の必要性がなくなったことがわかった時点で速やかに中止すべきであり、このことが ICT ラウンドにおいてきめ細かく対応できるようになり、VCM の使用量の減少につながったものと考えた。言い換えれば、漫然と、エビデンスがなく抗 MRSA 薬が使用されることが減じた結果、抗 MRSA 薬の処方量

が減ったことが推定された。

小野寺ら⁴⁾は院内感染に伴う財務的損失を日本全体で約 1 兆 7000 億円と試算しており、患者負担にとどまらず、医療機関全体へ多大な影響を及ぼすことを報告している。今回、我々が評価したラウンドによる抗菌薬使用量の減少を、病院への経済的な貢献として評価すると、2000 年度を基準として、2001 年度～2004 年度の期間に減少した抗 MRSA 薬の薬剤費用の総計は、4 年間で約 4900 万円 (2004 年度の保険薬価にて算出、VCM : 3918 円, ABK : 5855 円, TEIC : 8258 円) と算出され、ICT による活動が病院経費の削減にも貢献することが示唆された。

TDM に関しては、ラウンドにおいて、抗 MRSA 薬使用の症例に対して、TDM 未実施例であれば、積極的にその実施を促すとともに、腎機能に変動が見られた症例については、TDM を再実施することの重要性を医師に対して教育してきた。その結果、ラウンド実施前後で TDM 実施率は約 2.1 倍に上昇した。当院薬剤部では、抗 MRSA 薬の薬物血中濃度測定を院内で行っており、推奨値を逸脱した症例においては、解析ソフトを用いて投与設計を薬剤師が行っている。すなわち、TDM 実施率が増加した結果、TDM を起点とし、より多くの患者に、患者個々の病態に応じた適切な投与設計が可能となったものと推察される。また、TEIC の使用においては、負荷投与を適切に実施することの重要性を啓発した。TEIC の適正な投与については、投与開始より早期の段階で $15 \mu\text{g/mL}$ 以上のトラフ濃度に到達することが重要⁵⁾であることを我々はすでに報告しており、ラウンドの実施により、TEIC の負荷投与実施率が上昇したことで、TEIC がより適正に使用されたと考えられた。一方で、腎機能低下患者においては、VCM のトラフ値が目標濃度から大きくはずれる例も散見されており、初期投与量設定、VCM の副作用による腎機能悪化などがその要因として考えられた。従って、今後は初期投与量の設定について、ノモグラムを構築するなど、適正な抗菌薬の使用を推進していくとともに、TDM 実施率をさらに高め、患者個々に応じた投与設計を行っていくことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Song X, Srinivasan A, Plaut D, Perl TM: Effect of nosocomial vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on mortality, length of stay, and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(4): 251-6.
- 2) 奈田 俊, 馬場尚志, 後藤康仁, 西尾小夜子, 大蔵照子, 中西由紀子, 他: 臨床検体からの MRSA 検出状況および薬剤感受性率の推移 1992～2003. *日臨微生物誌* 2004; 14(4): 215-22.
- 3) Brinsley K, Srinivasan A, Sinkowitz-Cochran R, Lawton R, McIntyre R, Kravitz G, *et al.*: Implementation of the

campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings: 12 steps to prevent antimicrobial resistance among hospitalized adults—experiences from 3 institutions. *Am J Infect Control* 2005; 33(1): 53-4.

- 4) 小野寺睦雄: DPC と病院感染対策の経済効果. *INFECTION CONTROL* 2005; 14(10): 18-23.
- 5) 荒川創一, 山下和彦, 李 宗子, 中野雄造, 横山直樹,

瀬尾 靖, 他: 外科領域 MRSA 感染症に対する teicoplanin の適正投与法に関する検討. *環境感染誌* 2006; 21(1): 17-23.

〔連絡先: 〒650-0017 神戸市中央区楠木町 7 丁目 5-2
神戸大学医学部附属病院薬剤部 山下和彦
E-mail: kyamashita-hhp@umin.ac.jp〕

Effect of Intervention by the Infection Control Team on Appropriate Use of Anti-MRSA Drugs

Kazuhiko YAMASHITA^{1,2)}, Tsutomu NAKAMURA^{1,3)}, Kenta TANAKA¹⁾, Muneko RI²⁾, Shohiro KINOSHITA⁴⁾, Naoki YOKOYAMA²⁾, Toshiyuki SAKAEDA^{1,5)}, Midori HIRAI¹⁾ and Soichi ARAKAWA²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Infection Control and Prevention, Kobe University Hospital,

³⁾Department of Clinical Evaluation of Pharmacotherapy, Kobe University Graduate School of Medicine,

⁴⁾Department of Clinical Laboratory, Kobe University Hospital,

⁵⁾Center for Integrative Education of Pharmacy Frontier, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

Abstract

Our hospital Infection Control Team (ICT) has managed the use of anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) drugs [vancomycin (VCM), arbekacin (ABK), and teicoplanin (TEIC)] since 2000. The present study evaluated the effect of intervention by the ICT on the following: Annual total amount of anti-MRSA drugs used; number of patients treated with anti-MRSA drugs and duration of treatment with anti-MRSA drugs. The frequencies of therapeutic drug monitoring (TDM) of anti-MRSA drugs and loading administration of TEIC were also assessed. The total amount of anti-MRSA drugs used in our hospital has tended to decrease since 2000. The mean duration of VCM treatment significantly decreased from 13.7 ± 14.2 days ($N = 172$) in 2000 to 8.2 ± 11.1 days ($N = 299$) in 2006 ($p = 0.0001$). The frequency of TDM for VCM significantly increased from 33.3% in 2000 to 70.6% in 2006 ($p < 0.001$), and the total frequency of TDM for anti-MRSA drugs also significantly increased from 29.7% to 63.4%, respectively ($p < 0.001$). The frequency of loading administration of TEIC in 2006 was higher than that in 2000. These findings suggest that intervention by the ICT promotes the appropriate use of anti-MRSA drugs.

Key words : ICT, anti-MRSA drugs, appropriate use