

当院での抗菌薬適正使用プログラムによる感染症診療の改善状況について

総合内科・ICT 堀田 剛
 看護部 嶋 雅範, 谷山絵梨子
 薬剤部 溝手 雅子
 臨床検査科 桐山 靖之
 臨床工学科 二谷たか枝

2015年4月から12月にかけての中規模急性期病院における抗菌薬適正使用プログラム (Antimicrobial Stewardship Program) の成果について解析を行った。診療科への介入は感染症専任医へのコンサルト、血液培養陽性症例、監視抗菌薬使用症例が多数を占めた。コンサルト内容では、初期治療に関する相談が最も多かった。実際に介入した症例のうち、81.3%で治療を変更できた。その結果として、抗MRSA薬の使用量については変化が見られなかったが、カルバペネム系抗菌薬のAUDが32%減少した。一方で、フルオロキノロン系抗菌薬のAUDは25%増加しており、今後の課題である。

keywords：抗菌薬適正使用プログラム, AUD, カルバペネム系抗菌薬

1. 緒言

薬剤耐性菌は世界中で蔓延しており、昨今感染症治療において大きな問題となっている。その原因は広域抗菌薬の濫用など抗微生物薬の不適切な使用によるとされている¹⁾。世界保健機関(WHO)によると、現状のまま薬剤耐性菌に対して対策を何も講じなければ、2050年には世界中で1,000万人以上が薬剤耐性菌により亡くなると予測されている²⁾。2015年5月のWHOにおいて薬剤耐性に対する国際行動計画が採択され、本邦でも薬剤耐性(AMR)アクションプランがまとめられた³⁾。その中で薬剤耐性菌の蔓延を防止する方法として、院内感染対策の充実に加えて、抗菌薬の適正使用が挙げられている。近年、抗菌薬適正使用プログラム (Antimicrobial Stewardship Program:ASP) が注目されており、各病院で広域抗菌薬の使用制限・微生物学的検査結果に基づいた抗菌薬適正使用の取り組みが行われている。

三菱京都病院 (以下、当院) は188床の京都市南西部に位置する急性期病院である。当院においても2014年10月よりカルバペネム系抗菌薬および抗MRSA薬を届出制とし、2015年4月より感染症専任医が常勤で一般内科と兼務で就任するにあたってASPを拡充した。今まで抗菌薬適正使用プログラムは主に大学病院や基幹病院などの病床数の多い施設を中心に行われているが、200床未満の施設からの報告は少ない^{4,5)}。今回われわれは、当院におけるASPの状況と抗菌薬使用状況の変化を報告する。

2. 方法

(1) 診療科への介入について

当院では、2012年より非常勤感染症専任医によるラウンドを週1回開始した。カルバペネム系抗菌薬と抗MRSA薬を監視対象抗菌薬に指定し、ラウンド対象は監視抗菌薬使用患者・診療科よりコンサルテーションがあった症例としていた。ラウンド対象患者に対しては、微生物

検査や画像検査など必要な検査が行われているか、使用している抗菌薬が微生物学的検査結果に基づいているか、感染異物の抜去やドレナージができていかなどを評価し、必要に応じてベッドサイドに診察に赴いたうえで主治医に連絡の上、カルテに推奨事項を記載した。また、14日以上 の広域抗菌薬使用症例については、薬剤部より主治医に院内メールにて連絡を行った。2015年4月より感染症専任医が一般内科と兼務で常勤として赴任したため、血液培養陽性症例を介入症例に追加し、診療科からのコンサルテーションを随時受け付けることとした。血液培養陽性症例については細菌検査室より院内メールで連絡を受けたのちに、抗菌薬およびその他の治療が適正か評価し診療支援を行った。

(2) ラウンド症例の調査について

ラウンドによって感染症診療をどのように適正化できたかを評価した。調査期間は、常勤の感染症専任医によるラウンドを開始した2015年4月から同12月までとし、後方視的カルテレビューを行った。診療科に対する介入の動機を調査し、コンサルト症例についてはコンサルトの内容、診療科への推奨項目とそれらに対する遵守状況 を評価した。介入後30日以内に死亡した症例については、死亡の原因となった疾病および重症度を Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA score)⁶⁾にて評価した。

(3) 抗菌薬の使用量について

抗MRSA薬・カルバペネム系抗菌薬の2014年、2015年の月平均使用人数と平均使用日数を比較した。また、2014年、2015年の抗菌薬使用量を種類別にAUD (Antimicrobial Use Density)で算出し比較した。次に、2014年1月から2015年12月の監視抗菌薬およびフルオロキノロン系抗菌薬における月ごとの使用量をAUDで算出し、変化を追った。

3. 結果

2015年4月から12月まで、のべ207症例に介入した。診療科に対する介入の動機の内訳を図1-Aに示す。もっとも多かったのが感染症専

任医への診療科からのコンサルト(48.3%)であり、次に監視抗菌薬の使用(25.8%)、血液培養陽性(21.5%)と続いた。次に、診療科からのコンサルトの中で、どのような内容があったかを、図1-Bに示す。抗菌薬治療選択が半数以上(61.5%)を占め、その中で初期治療の選択に関する相談が最も多く、難治性感染症に対する治療の相談が続いた。感染症治療の次に多い相談は不明熱への対処に関する相談であった(18.8%)。

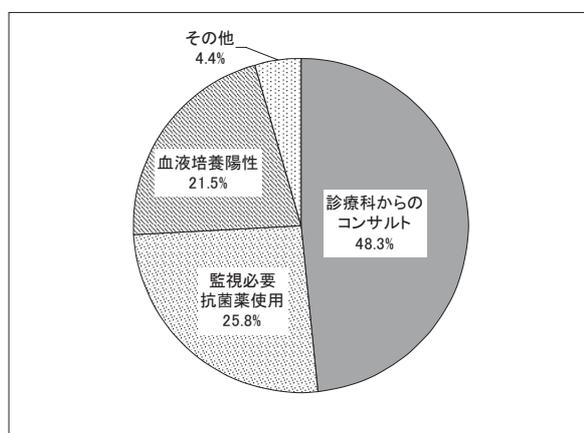


図1-A. 当院におけるラウンド介入理由の内訳

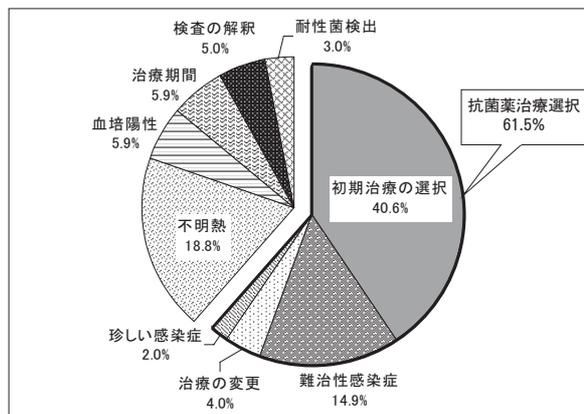


図1-B. 診療科からのコンサルトの内訳

これらの推奨により感染症診療がどのように変化したかを表1に示す。合計で207例に対して289回推奨が行われたが、200回(81.3%)で治療を変更できた。項目別にみると、抗菌薬の狭域化・抗菌薬の追加・経験的治療では、介入により8割以上で推奨が遵守された。その一方

表 1. 当院のラウンドにおける介入の実際と推奨遵守率

推奨内容	介入のべ症例数	推奨を遵守した症例数(%)
治療期間の指定	57	44 (77.2)
抗菌薬の狭域化	57	48 (84.2)
検査の追加	44	35 (79.5)
抗菌薬の追加	30	28 (93.3)
経験的治療	55	51 (92.7)
抗菌薬の中止	26	18 (69.2)
外科的介入	11	5 (45.5)
不適切な初期治療	6	6 (100.0)
合計	289	235 (81.3)

で、抗菌薬の中止や外科的介入を推奨した症例では、推奨遵守率が7割未満にとどまった。推奨にもかかわらず抗菌薬が中止されなかった症例では、発熱かCRP陽性が持続していた。

介入症例における30日死亡は10例(4.8%)であり、その内訳は感染コントロール困難であった症例が4例、入院後発症新規疾患による死亡が2例、原疾患の悪化が原因の死亡が4例であった。感染コントロール困難であった症例では、

SOFA scoreが10点以上であった重症例が3例、外科的ドレナージが全身状態から困難であった症例が1例であり、微生物学的に証明された推奨抗菌薬での治療失敗はみられなかった。

2014年と2015年の抗MRSA薬、カルバペネム系抗菌薬の月平均新規投与開始人数、平均使用日数、月平均7日以上使用患者数の比較を示す(図2-A,B)。抗MRSA薬、カルバペネム系抗菌薬ともに月平均新規投与開始人数、平均使用日数、月平均7日以上使用患者数とも減少傾向であった。次に、2014年と2015年の抗菌薬総使用量(AUD)を示す(図3)。抗MRSA薬のAUDに目立った変化はみられなかったが、カルバペネム系抗菌薬のAUDは32%減少した。その一方で、フルオロキノロン系抗菌薬のAUDは25%増加した。さらに、抗MRSA薬、カルバペネム系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬における1カ月あたりの使用量(AUD)の推移を示す(図4)。カルバペネム系抗菌薬が減少傾向であったのに対して、フルオロキノロン系抗菌薬は増加傾向であった。

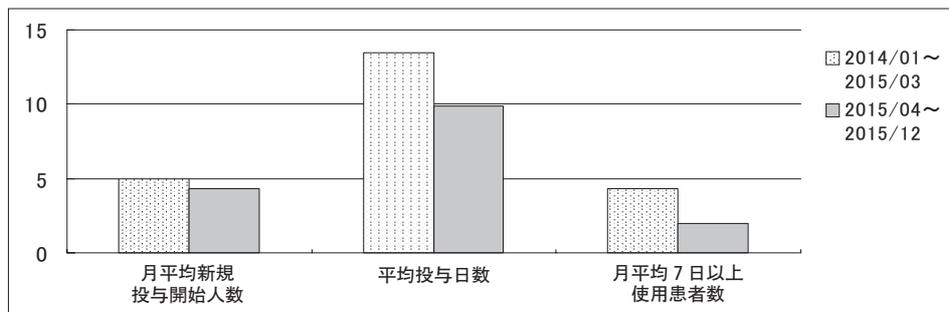


図 2-A. 抗MRSA薬の月平均投与開始人数と月平均投与日数と月平均7日以上使用患者数

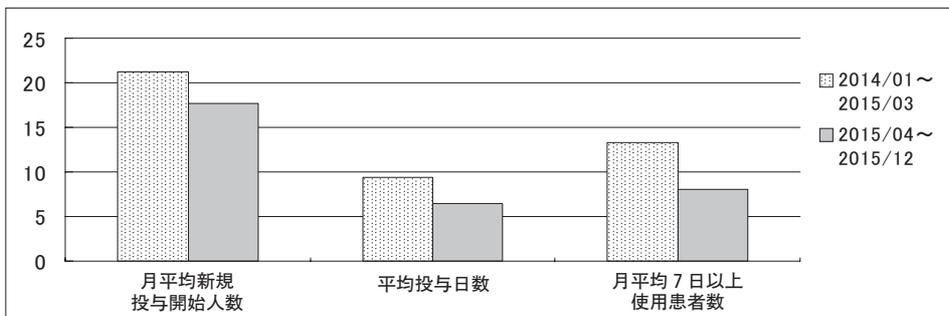


図 2-B. カルバペネム系抗菌薬の月平均投与開始人数と月平均投与日数と月平均7日以上使用患者数

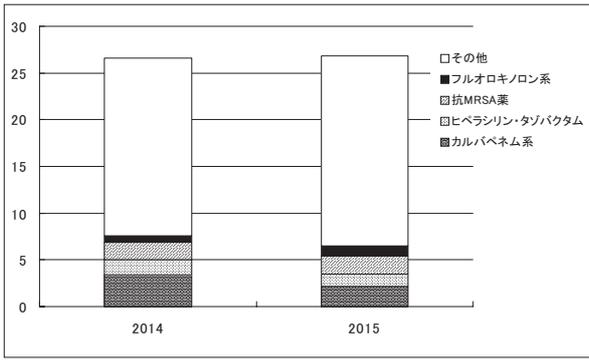


図3. 抗MRSA薬、カルバペネム系抗菌薬使用量の使用比率 (AUD)

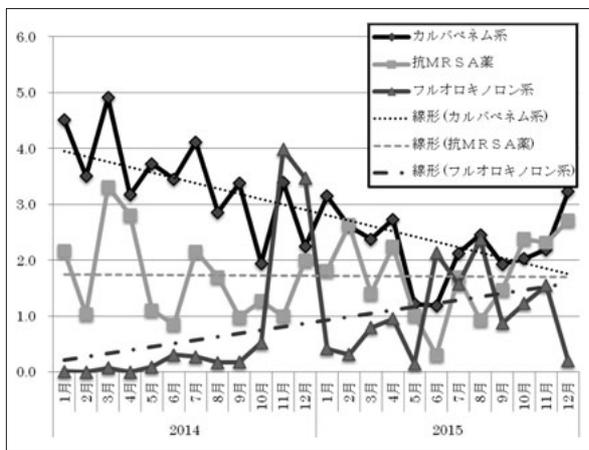


図4. カルバペネム系抗菌薬、抗MRSA薬、フルオロキノロン系抗菌薬の使用量推移

4. 考 察

当院における2014年から2015年にかけてのASPの内容と、感染症診療の改善状況を報告した。診療科から感染症専任医に対して随時コンサルテーションができる体制とした結果、コンサルト症例がラウンド介入理由の半数近くを占めた。また、コンサルト症例の中でも、初期診療に対する相談が半数以上を占めて、そのうち9割以上で推奨が遵守されていた。診療科からの相談に対して、多くの症例で初期診療の時点で相談に応じることができており、その他のコンサルトや菌血症症例にも随時対応することで感染症治療の適正化に貢献できていると考えられる。その一方で、抗菌薬中止や外科的介入の推奨に対する遵守率が低かった。一般的に発熱の原因は感染症に限らず多岐にわたるが⁷⁾、

発熱している状況やCRPが陽性である状況で抗菌薬を中止することが受け入れられにくかったことが原因として考えられる。また、外科的介入の推奨については全身状態や侵襲度、または患者側の希望から適応になりにくい症例が多かったことが原因として推測された。

院内の重症感染症または難治性感染症の症例に対してはほぼ全数介入できていたが、死亡率は5%以下であった。また、死亡した症例はすべて全身状態が重篤であるか、抗菌薬単独では治療が難しい病変に対して適切な外科的介入ができない症例であった。死亡例の中に細菌学的治療失敗例がなかったことも、抗菌薬の選択について安全に治療介入できていることを示唆すると考えられた。

抗MRSA薬・カルバペネム系抗菌薬は両方とも使用人数・日数ともに減少がみられた。カルバペネム系抗菌薬のAUDは2014年から継続的に低下がみられたが、2012年から非常勤の感染症専任医が継続してラウンドを行っていたこと、2014年9月から監視抗菌薬を届出制としたことも一因であると思われる。実際、特定の抗菌薬を届出制にすることで、その使用量が低下することが報告されている⁸⁾。一方で、抗MRSA薬ではAUDの減少傾向がみられなかったことは、抗MRSA薬を投与するに当たっては血中濃度を見ながら用量調節を行うこと(Therapeutic Drug Monitoring:TDM)が浸透し、その結果一患者あたりの使用量が増加したことを反映していると考えられる。

今後の課題として、フルオロキノロン系抗菌薬使用の増加が挙げられる。実際に特定の抗菌薬の使用を制限すると、他の種類の抗菌薬使用量が増加することが指摘されている("squeezing the balloon" phenomenon)⁹⁾。フルオロキノロン系抗菌薬はMRSA保菌や*Clostridium Difficile*による腸炎を発症するリスク因子となる¹⁰⁾上に、頻用されることで耐性化が進むため、適正使用が求められている¹⁾。今後はフルオロキノロン系抗菌薬の使用動向も注意を払う必要があると同時に、カルバペネム系抗菌薬とほぼ

同様のスペクトラムを有するピペラシリン・タゾバクタムも今後使用量が増加する可能性があり、同様に注意が必要である。

5. 結 論

200床未満の急性期病院におけるASP導入の短期アウトカムにつき報告した。200床規模の病院では医師が感染症診療のみに専従することは困難であるのが実情であるが、一般内科と兼務という形でも一定の成果を挙げ、診療科のニーズに答えることができたと考える。今後さらに活動を継続していき、感染症診療の適正化を通して広域抗菌薬使用の減少ひいては薬剤耐性菌の減少に寄与していく予定である。

文 献

- 1) 門田淳一, 二木芳人: 抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言「抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship: AS) プログラム推進のために」—提言発表の背景と目的—。日本化学療法学会雑誌 64(3):379-385, 2016.
- 2) O'Neill J. The Review On Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chairs. [引用2018-07-30].
https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf#search=%27O%E2%80%99Neill+J.+Review+On+Antimicrobial+Resistance%3B+Tackling+a%27
- 3) 厚生労働省. 薬剤耐性 (AMR) アクションプラン (2016-2020). [引用2018-07-30].
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 4) LaRocco A Jr.: Concurrent antibiotic review programs—a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. Clin Infect Dis 37(5):742-743, 2003.
- 5) Pate PG, Storey DF, Baum DL.: Implementation of an antimicrobial stewardship program at a 60-bed long-term acute care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 33(4):405-408, 2012.
- 6) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al.: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA 286(14):1754-1758, 2001.
- 7) 青木眞. 第1章感染症診療の基本原則. レジデントのための感染症診療マニュアル. 2版. 東京: 医学書院; 2008. p.1-38.
- 8) 酒井義朗, 井上光鋭, 有馬千代子 他: 指定抗菌薬使用届け出制度の導入効果. 環境感染 23(1):66-71, 2008.
- 9) Doron S, Davidson LE.: Antimicrobial stewardship. Mayo Clin Proc 86(11):1113-1123, 2011.
- 10) Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al.: Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 41(9):1254-60, 2005.