

多職種協働 Antimicrobial Stewardship Program による抗菌化学療法の適正使用推進における臨床薬剤師の貢献に関する研究

Studies on the Contribution of Clinical Pharmacists in Promoting Rational Antimicrobial Chemotherapy with Multidisciplinary Antimicrobial Stewardship Program

平成 27 年度 論文博士申請者 栃倉尚広 (Tochikura, Naohiro)

指導教員 越前宏俊

抗菌薬に対する耐性菌の出現と蔓延は世界的な問題である。我が国においても臨床分離された黄色ブドウ球菌の 50% 程度がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) であり、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) や多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) など様々な耐性菌が医療現場で問題となってきた。耐性菌による感染症の死亡率は、感受性菌の場合と比べて 2~3 倍高く、耐性菌感染治療は遷延することが多いため、より多くの医療資源 (薬剤費、入院費、医療スタッフの人件費) を消費するため医療保険財政への影響も莫大なものとなる。米国の統計では耐性菌感染症によって年間の医療費が 200 億ドル増大し、さらに社会的に 350 億ドルの経済損失が起こっていると推定されている。

米国感染症学会 (IDSA) は、耐性菌対策として耐性菌の状況を把握し拡がりを防ぎ、抗菌薬の適正使用を推進すること、さらに新しい抗菌薬や検査法を開発することが特に重要であると指摘し、これらの行動目標を実現させるために、2007 年に米国医療疫学学会と合同で

Antimicrobial Stewardship Program (ASP) ガイドラインを発表した。そこで、本研究では ASP の理念を実現する包括的な抗菌化学療法管理に関する臨床薬学的実践の試みとして、1) カルバペネム系抗菌薬と緑膿菌の薬剤耐性状況に関するサーベイランス、2) 抗菌薬使用届出制度および多職種感染症専門家による抗 MRSA 薬適正使用推進が与える抗菌薬使用状況への影響の検討、3) ヘルニア根治術における術後創感染 (SSI) に対する抗菌薬予防投与の有効性の検討を行った。

### 1. カルバペネム系抗菌薬の使用と緑膿菌の薬剤耐性<sup>1)</sup>

【方法】日本大学医学部附属練馬光が丘病院において 2005 年 1 月～2008 年 6 月のカルバペネム系抗菌薬使用量、および入院患者から分離された緑膿菌 813 株に対する抗緑膿菌活性を有する抗菌薬 (イミペネム [IPM]、メロペネム [MEPM]、ゲンタマイシン [GM]、アミカシン [AMK]、シプロフロキサシン [CPFX]、レボフロキサシン [LVFX]、ピペラシリン [PIPC]、セフトジジム [CAZ]、セフェピム [CFPM]) の感受性動向と交差耐性を後方視的に診療録調査した。また、2007 年 11 月～2008 年 1 月の入院患者から分離された緑膿菌 38 株については、5 種のカルバペネム系抗菌薬 (MEPM、IPM、パニペネム [PAPM]、ビアペネム [BIPM]、ドリペネム [DRPM]) の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定値を調査した。耐性化率の比較には  $\chi^2$  検定または Fisher 直接確率計算法を用い、危険率は 5%とした。

【結果】2007 年 1 月～6 月以前では、感受性率の経時変化は乏しく AMK、GM、CPFX、LVFX、PIPC、CFPM では 90%以上が感受性であり、IPM、MEPM においても感受性率 80%以上を維持していた。

表 1 臨床分離された緑膿菌株に対するカルバペネム系抗菌薬の耐性率の比較

Antibacterial agents	Our data (n=38)	Nationwide surveillance	
		Yoshida et al. 2002 (n=90) <sup>#</sup>	Yamaguchi et al. 2006(n=322) <sup>##</sup>
MEPM	24%**	16%	10%
IPM	21%	34%	25%
PAPM	21%** <sub>*</sub>	40%	43%
BIPM	16%	18%	15%
DRPM	5%	10%	

\*: Comparison of the resistant *p.aeruginosa* in our data with Yoshida et al.2002 (p<0.05)

\*\* : Comparison of the resistant *p.aeruginosa* in our data with Yamaguchi et al.2006 (p<0.05)

#: 日治療会誌, **54**, 355-77(2006).

##: *Jpn. J. Antibiot.*, **60**, 344-377(2007).

一方、2008 年にカルバペネム使用量の著明な増加がみられると、90%以上の感受性率を示した抗菌薬は AMK、GM、 PIPC の 3 抗菌薬のみに減少したため、カルバペネム薬使用量増加と感受性菌減少との関連が示唆された。2007 年 7 月から 1 年間に分離された IPM 耐性 35 株と MEPM 耐性 27 株の比較では、MEPM 耐性株の方が、各種抗菌薬の感受性率が低く、80%以上の感受性を示す抗菌薬はみられなかった。また、全国サーベイランスとの耐性率の比較を表 1 に示した。当院では MEPM 耐性率が 23.7%と有意に高かった。カルバペネム系抗菌薬の交差耐性の比較では、DRPM に対する耐性率が 22~33%と最も低かった。なお、メタロ-β-ラクタマーゼ産生株、MDRP は検出されなかった。

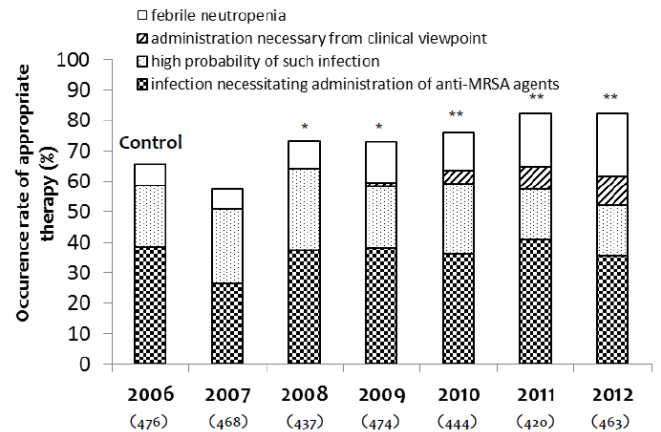
【考察】本研究でもカルバペネム使用量の増加と耐性菌出現率の増加の関連性が示唆された。特に MEPM 耐性株ではセフェム系をはじめとする各種抗菌薬の感性率の低下が認められた。耐性菌出現防止の観点から、カルバペネムの適正使用を目指す ASP 活動として継続的な抗菌薬使用動向調査と耐性菌サーベイランスが重要であると考えられた。

## 2. 多職種協働による抗 MRSA 薬適正使用推進の効果<sup>2)</sup>

【方法】日本大学医学部附属板橋病院にて ASP 活動として多職種（医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師）の感染症専門家による「抗 MRSA 薬適正使用カンファレンス」を開始した 2006 年以降の診療録を調査対象とした。本 ASP では、抗 MRSA 薬が使用された全患者を対象に、

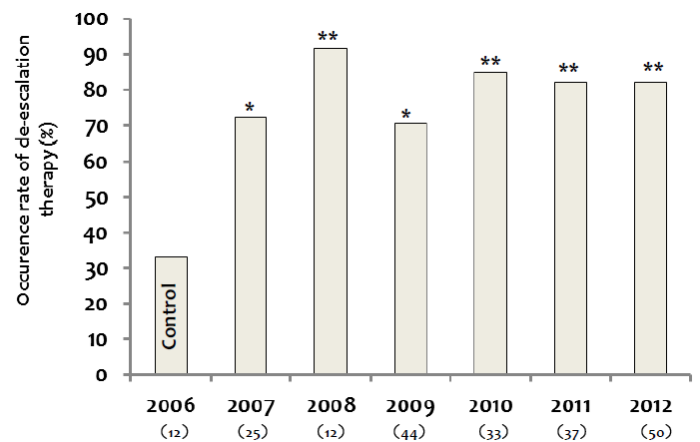
ASP チームが対象患者の診療録や細菌検査結果に基づき抗 MRSA 薬投与の適正性を評価した。適正性の区分は、「確実に必要」、「必要の可能性が高い」、「臨床的状況から投与が容認される」、「発熱性好中球減少症」であった。一方、培養検査が未実施で「評価不能」な例と培養菌体の由来がコロナイゼーション（定着）または汚染と考えられた場合には「投与不要」と判定され、主治医に抗 MRSA 薬の使用目的を確認し、必要に応じて抗菌薬の変更・中止、薬物血中濃度モニタリング（TDM）の実施、細菌検査の実施などの介入を行った。同時に ASP 活動の効果指標として抗 MRSA 薬の使用動向と薬剤感受性動向を調査した。

【結果】ASP 開始後の抗 MRSA 薬使用患者数は年間 420～476 名、抗 MRSA 薬の antimicrobial usage density (AUD) は 12.9～16.5 を推移し、著明な経年変化はみられなかった。一方、抗 MRSA 薬の適正使用状況については、「適正使用」と判断された症例を 2006 年と 2012 年間で比較すると 65.3%から 82.3%に増加し ( $p<0.01$ )、de-escalation 実施率も 33%から 85%に有意に増加した ( $p<0.01$ ) (図 1、2)。なお、MRSA に対する VCM、TEIC、ABK、LZD の感受性率は 96～100%と良好に維持されていた。



( ) : Number of patients  
\* $p<0.05$  and \*\* $p<0.01$  as compared the appropriate antimicrobial use with 2006

図 1 感染症治療に対する抗 MRSA 薬選択における適正使用率の年次推移



( ) : Number of patients.  
\* $p<0.05$  and \*\* $p<0.01$  as compared the appropriate antimicrobial use with 2006

図 2 感染症治療に対する抗 MRSA 薬から他剤への De-escalation 実施率の年次推移

【考察】ASP活動の一環として多職種協働によるカンファレンスを行い抗MRSA薬使用患者の薬物適正使用評価を実施し主治医にフィードバックすることにより、抗MRSA薬適正使用の増進につながると考えられた。ASP活動の意義が確認された。

### 3. 鼠径ヘルニア根治術における予防的抗菌薬投与の有効性<sup>3)</sup>

【方法】2007年6月からの4年間に、mesh-plug法による鼠径ヘルニア根治術のために日本大学医学部附属練馬光が丘病院一般外科に入院した患者を対象に、手術開始前抗菌薬投与の術後感染症予防に対する意義についてプラセボ対照、無作為化二重盲検群間比較試験を実施した。参加への文書同意が取得出来た患者を執刀直前に、セファゾリン（CEZ）1回1gを30分間で点滴静脈内投与する群（抗菌薬投与群）と、生理食塩液を投与する群（プラセボ群）に無作為に割りつけた。主要評価項目は術後創感染（SSI）の発生率とし、群間の比較にはKaplan-Meier生存曲線を用いlog-rank検定（危険率5%）を行った。なお、本研究計画は事前に施設内倫理審査委員会の承認を得たうえで実施した。

【結果】各群100例（計200例）が試験の対象となった。年齢、性別、体格指数、鼠径ヘルニアの特徴、合併疾患、手術の内容、および入院期間において両群間で有意な差異は認めなかった。SSIの発生率は予防抗菌薬群とプラセボ群でそれぞれ2例（2%）と13

例（13%）であり、SSI発生率は予防的菌薬群で有意に少なかった（相

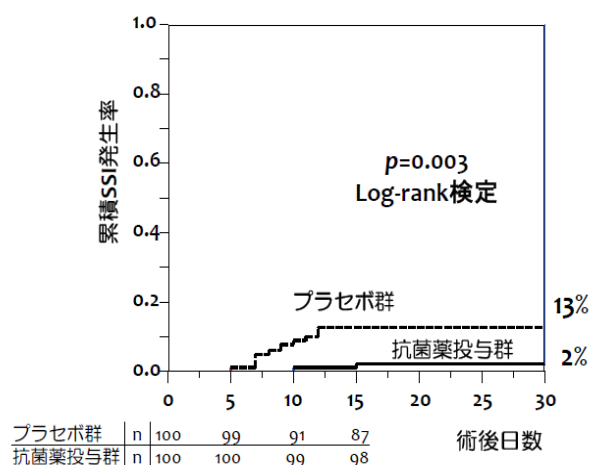


図3 抗菌薬投与による術後創感染の予防効果

対危険度 0.25 [95%信頼区間 0.07~0.92]、 $p=0.003$ ；図 3)。その他の合併症（血腫、漿液腫など）は予防抗菌薬群で 7 例（7%）、プラセボ群で 16 例（16%）に認められ、予防抗菌薬群で有意に少なかった（ $p=0.046$ ）。

【考察】本研究により、mesh-plug 法によるヘルニア根治術施行患者に対する予防抗菌薬が SSI リスクの減少に寄与することが示唆され、そのおよそ 10% の患者で予防抗菌薬の恩恵を受けると推定できた（NNT=10）。従って、現行の手術前 CEZ 単回投与を標準的に行うことは、抗菌薬適正使用の観点から推奨できると考えられた。

#### 4. 総括

本研究では、有効な抗菌薬の選択と長期的な抗菌薬感受性の維持を目指す ASP 活動として、抗菌薬サーベイランスを継続的に実施し、多職種感染症専門家による前向き・同時的な抗菌薬使用調査と介入により患者の抗菌薬化学療法へ還元すること、および抗菌薬適正使用を臨床試験で検証することが、院内抗菌薬適正使用の点で有用であった。今後は、医療経済面での効果についても検討する必要があると考えた。

#### 《参考文献》

- 1) 栃倉尚広、鏑木盛雄、山舘周恒、本石寛行、林 国樹、日環境感染症誌、**24**、195-201(2009)。
- 2) 栃倉尚広、中馬真幸、今井 徹、菊池憲和、小林広和、伊藤美和子、下口和雄、矢越美智子、矢内 充、日環境感染症誌、**30**、56-62(2015)。
- 3) Mazaki T., Mado K., Masuda H., Shiono M., Tochikura N., Kaburagi M., *Am. J. Surg.*, **207**, 476-484(2014)。