

【原著・基礎】

注射用抗菌薬の包括的処方管理システムの有用性

—同様のシステムを導入した附属循環器医療センターにおける5年間の結果をふまえて—

小野寺直人¹⁾・櫻井 滋^{1,4)}・高橋美枝子²⁾・山田 友紀³⁾・諏訪部 章⁴⁾
佐藤 譲¹⁾・嶋崎 淳^{2,5)}・工藤 賢三^{2,5)}・高橋 勝雄^{2,5)}

¹⁾ 岩手医科大学附属病院医療安全管理部感染症対策室*

²⁾ 同 薬剤部

³⁾ 同 中央臨床検査部

⁴⁾ 岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

⁵⁾ 同 薬学部臨床薬剤学講座

(平成22年11月11日受付・平成23年2月14日受理)

抗菌薬適正使用の観点から、岩手医科大学附属病院（本院：1,051床）では、注射用抗菌薬の独自のレベル分類とレベルごとの理由書提出の義務化、抗菌薬の処方履歴カードの利用と払い出し処方日数の制限等を組み合わせた「注射用抗菌薬の包括的処方管理システム」を、2003年4月より導入した。導入後、広域抗菌薬の使用量および薬剤耐性菌の分離数は大きく減少し、注射用抗菌薬の購入額の削減を可能とした。今回、本システムの有用性を検証するために、本院に1年遅れて2004年4月より、同様のシステムを導入した岩手医科大学附属循環器医療センター（HC：115床）での結果から検討した。

調査期間は、HCにおける本システム導入前（2003年度）から導入後（2004年度～2008年度）とし、注射用抗菌薬の使用量は、1,000患者入院のべ日数あたりの規定1日使用量の数値で表した（AUD）。調査項目は、注射用抗菌薬の使用量および総購入額、MRSAをはじめとする耐性菌の分離頻度、MRSA罹患率の推移等とした。HCにおける注射用抗菌薬の総使用量は、導入前の 377.3 ± 62.1 から、導入後5年間はそれぞれ、 299.4 ± 41.2 、 261.6 ± 37.4 、 310.5 ± 70.6 、 295.7 ± 43.1 、 298.7 ± 29.0 と有意に減少し（ $p < 0.05$ ）、特にカルバペネム系、キノロン系、第4セフェム系等の広域抗菌薬は導入前と比較して大きく減少した。また、MRSA分離頻度（%）は月平均で、導入前の 11.5 ± 3.1 から、 10.0 ± 3.0 、 6.2 ± 2.0 、 5.3 ± 2.3 、 4.9 ± 2.3 、 3.7 ± 2.2 とそれぞれ有意に減少し（ $p < 0.05$ ）、MRSA罹患率の明らかな低下とコスト削減を可能とした。

以上の結果から、本システムは本院のみならず異なる施設のHCにおいても効果が認められ、その中長期的な有用性も改めて示唆された。

Key words: antibiotic stewardship, antimicrobial use density (AUD), drug resistance, use notification policy

近年、医学の進歩と医療技術の高度化に伴い感染症治療が複雑化しており、さらなる抗菌薬の適正使用が望まれている。抗菌薬の適正使用は、耐性菌発生抑制の観点からも重要で、患者個人のみならず社会的にも大きな影響を及ぼす¹⁾。すなわち、抗菌薬の使用量の増加や不適切な使用によっては、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）や multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*（MDRP）、extended-spectrum β -lactamase（ESBL）産生菌等が増加し、治療に苦慮する感染症が増す結果となる。また、最近では、多剤耐性アシネトバクター・バウマニの検出の増加やニューデリー・メタロ- β -ラクタマーゼ1（NDM-1）産生多剤耐性菌が

国内でも報告されており、早急に対策を講じなければならない状況にある。したがって、耐性菌を患者間で伝播させない予防策を徹底するとともに、抗菌薬の適正使用も同様に進めていかなければならない。

このような状況下、岩手医科大学附属病院（1,051床、以下本院）では、抗菌薬適正使用の観点から、注射用抗菌薬の独自のレベル分類とレベルごとの理由書提出の義務化、払い出し処方日数の制限等を組み合わせた「注射用抗菌薬の包括的処方管理システム」を2003年4月より導入した。本システムは、独自の抗菌薬適正使用ガイドラインを提示するとともに、薬剤の払い出し時の手続きに使用日数制限策を折り込み、自ら

の抗菌薬使用状況を処方医に意識させることで、抗菌薬の適正使用を促すことを目的としている。結果、本システム導入後、広域抗菌薬の使用量および薬剤耐性菌が減少し、コスト削減も可能となった²⁾。そこで今回、本システムの検証を目的に、2004年4月から、本院に1年遅れて導入した岩手医科大学附属循環器医療センター(115床、以下 Heart Center: HC)において、その有用性を検討した。

I. 材料と方法

1. 材料

注射用抗菌薬は、本システム導入前の1年間(2003年4月~2004年3月)と導入後の5年間(2004年4月~2009年3月)にHCで採用されていた注射用抗菌薬の計39薬剤とした。同様に、HCにおける薬剤耐性菌の分離状況の調査は、入院患者の各種臨床検体から分離されたMRSA, methicillin-resistant coagulase negative staphylococci(MRCNS), MDRP, metallo- β -lactamase産生菌(MBL), ESBL, β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*(BLNAR), penicillin-resistant・penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*(PRSP・PISP), vancomycin resistant enterococci(VRE)とした。また、薬剤耐性率は入院患者の各種臨床検体から分離され、薬剤感受性試験を行ったすべての緑膿菌209株(2003年度:81株, 2004年度:23株, 2005年度:26株, 2006年度:33株, 2007年度:20株, 2008年度:26株)について検討した。

2. 方法

39薬剤の注射用抗菌薬は、本システム導入前後に払い出された本数を薬剤部の記録から調査し、抗菌薬の常用量で補正した入院のべ患者数あたりの使用量として算出した。すなわち、塚本ら³⁾が提唱した方法に準拠し、日本の添付文書に記載されている常用量を規定1日使用量(DDD: defined daily doses)とし、特定期間使用された抗菌薬の総使用量を特定期間の1,000患者入院のべ日数あたりの規定1日使用量の数値で表した(AUD: antimicrobial use density)。なお、添付文書に記載された常用量に幅がある場合は、常用量のなかで最大量を用いた。抗菌薬の使用量は、ここで示したAUDに換算し、本システム導入前の2003年度と以後5年間を比較した。また、医薬品の購入額は、年度ごとに薬剤部の受払簿から調査し、同様に比較した。

薬剤耐性菌は、月ごとに分離数および分離頻度を集計し、本システム導入前の2003年度と以後5年間を比較した。また、本システム導入前後の各種薬剤の緑膿菌に対する耐性率を比較するとともに、カルバペネム系のイミペネム・シラスタチン(IPM/CS)およびメロペネム(MEPM)について、AUDとの相関性を検討した。さらに、把握可能であった2004年度から2008年度までの月ごとのMRSA罹患率(新規MRSA感染患者数/総入院患者数 \times 100)を院内感染対策委員会議事録から調査し、シ

ステムの導入が新規MRSA感染症の発生に及ぼす影響を検討した。

最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)は、Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)に準拠した微量液体希釈法で行った。2004年5月までは、ドライプレート‘栄研’(栄研化学)で、2006年6月以降は、Pos MIC Panel 6.3J, Neg Comb Panel 6.11J, Neg Comb Panel 6.12J, Neg MIC Panel 6.31J(シーメンス)を使用して測定した。CLSIの薬剤感受性判定基準に従い、感性(susceptible), 中間(intermediate), 耐性(resistant)と判定した。なお、ここで示した耐性率における耐性の判定は、中間を含めた。また、*Streptococcus pneumoniae*については、2007年のCLSIのドキュメントの判定基準によって、感性 $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, 中間 $0.12\sim 1 \mu\text{g/mL}$, 耐性 $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ と判定した⁴⁾。

なお、MRSA, MRCNS, PRSP, PISP, VREは、CLSIの判定基準に従い、MDRPは、感染症法の届け出基準に基づき判定した。MBLは、薬剤感受性試験においてセフトチジム(CAZ)とスルバクタム/セフォペラゾン(SBT/CPZ)がともに耐性(*Acinetobacter* spp.はCAZ耐性のみ)となった菌株について、メルカプト酢酸ナトリウムディスク(栄研化学)を用いてメタロ- β -ラクタマーゼの有無を確認した⁵⁾。ESBL産生菌は、CLSIのスクリーニング方法に従い、基準を満たした株をCLSIで設定された確認試験である⁴⁾、セフトキシム(CTX), セフトキシム/クラブラン酸(CTX/CVA), CAZ, セフトチジム/クラブラン酸(CAZ/CVA)のディスク法(栄研化学)と、Double Disk Synergy Test⁶⁾を併用してESBL産生を判定した。BLNARは、薬剤感受性試験のアンピシリン(ABPC)の判定が中間以上の株についてニトロセフィン法で β -ラクタマーゼ産生を確認した。

3. 注射用抗菌薬の包括的処方管理システム

院内採用注射用抗菌薬を、抗菌スペクトル等の特徴をふまえて4つに分類した。その内訳は、バンコマイシン(VCM)やテイコプラニン(TEIC)等の抗MRSA薬群(4薬剤)をレベル1とし、第3・4世代セフェム系やカルバペネム系、キノロン系等の広域抗菌薬群(20薬剤)をレベル2、マイコプラズマやリケッチア等の一般細菌以外にも使用が可能なテトラサイクリン系や β -ラクタム阻害剤との合剤(2006年からレベル4へ変更)、モノバクタム系等の特定抗菌薬群(4薬剤)をレベル3、その他の第1・第2世代セフェム系やペニシリン系等の狭域抗菌薬群(11薬剤)をレベル4とした(Table 1)。

レベル1から3までの抗菌薬を使用する際には、理由書の添付を義務付けた。また、すべての注射用抗菌薬を処方する際には処方箋のほかに、払い出し履歴カードの提出を求め、払い出し日数を、レベル1とレベル2は最長7日分、レベル3は14日分、レベル4は制限なしとした。なお、理由書が提出されない場合でも、緊急対応と

Table 1. Injectable antibacterial agent classification

Level	Classification standard	Agent number
1	Anti-MRSA antibacterial agents vancomycin, teicoplanin, arbekacin, linezolid	4
2	Broad-spectrum antibacterial agents 3rd and 4th-generation cepheims, carbapenems, quinolones, etc.	20
3	Specially available antibacterial agents monobactams, tetracyclines, β -lactamase inhibitors, etc.	4
4	Narrow-spectrum antibacterial agents penicillins, 1st and 2nd-generation cepheims, aminoglycosides, clindamycin, etc.	11

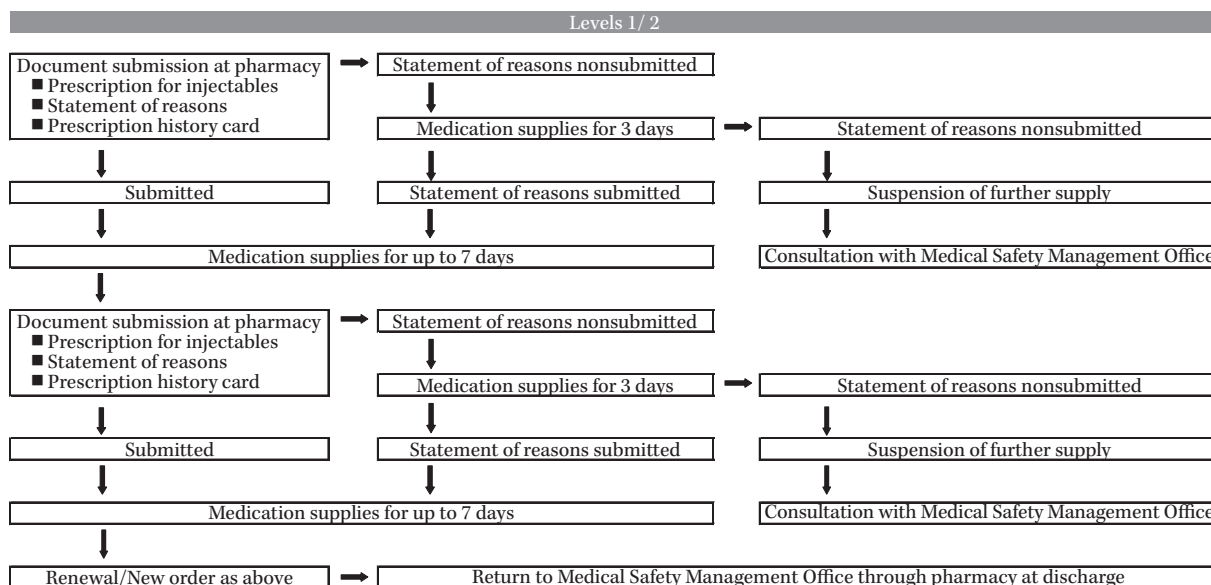


Fig. 1. Level 1 and 2 injectable antibacterial prescription regulation.

して、3日分まで払い出し可能とした (Fig. 1)。

薬剤部では、注射処方箋や理由書とともに、払い出し履歴カードを確認し、適正に払い出されていない場合には、その都度、主治医に問合せ (注意喚起) を行った。

4. 統計学検討

注射用抗菌薬の使用量および月ごとの菌分離数、分離頻度、MRSA 罹患率、各薬剤耐性菌の検出数は Student's t-test 検定を、薬剤感受性試験の耐性率は χ^2 検定を、緑膿菌の耐性率と AUD の相関はスピアマンの順位相関係数の検定を行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 結 果

注射用抗菌薬全体の使用量は、システム導入前の 377.3 ± 62.1 から、導入後5年間はそれぞれ、 299.4 ± 41.2 , 261.6 ± 37.4 , 310.5 ± 70.6 , 295.7 ± 43.1 , 298.7 ± 29.0 とすべての年度において有意に減少した ($p < 0.05$)。特に抗 MRSA 薬であるレベル1は、システム導入前の 10.1 ± 4.6 から減少傾向を認め、2008年度は 3.1 ± 2.4 と有意に減少

した ($p < 0.05$)。また、主に広域抗菌薬群であるレベル2も、システム導入前の 67.9 ± 38.6 から、 33.7 ± 14.0 , 28.4 ± 9.7 , 26.5 ± 15.7 , 28.4 ± 14.3 , 29.7 ± 11.4 とすべての年度において有意に減少した ($p < 0.05$)。なお、レベル1, 2, 3以外の狭域抗菌薬群のレベル4は、導入後5年間は大きな変動はなかった (Table 2)。

また、系統別抗菌薬使用量の推移を見ると、グリコペプチド系やカルバペネム系は、システム導入後に減少傾向を認め、2007年度以降は有意に減少した ($p < 0.05$)。なお、第1セフェム系やペニシリン系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系、オキサセフェム系については大きな変動はなかった (Table 3)。また、注射用抗菌薬の総購入額は、システム導入前の2003年度の約2,186万円から、導入後5年間はそれぞれ、約1,459万円、約1,776万円、約1,783万円、約1,543万円、約1,428万円と、コスト削減を可能とした。

一方、耐性菌分離状況を見ると、MRSA の分離数は導

Table 2. Changes in AUD by injectable antibacterial level

Level	AUD					
	2003 (mean ± SD)	2004 (mean ± SD)	2005 (mean ± SD)	2006 (mean ± SD)	2007 (mean ± SD)	2008 (mean ± SD)
1	10.1 ± 4.6	7.4 ± 6.1	8.6 ± 4.2	7.5 ± 5.7	6.4 ± 5.2	3.1 ± 2.4*
2	67.9 ± 38.6	33.7 ± 14.0*	28.4 ± 9.7*	26.5 ± 15.7*	28.4 ± 14.3*	29.7 ± 11.4*
3	10.4 ± 4.0	7.9 ± 3.0	4.5 ± 4.2*	1.8 ± 2.5*	0.4 ± 1.3*	1.1 ± 1.4*
4	288.9 ± 31.2	250.4 ± 30.0*	220.2 ± 30.2*	247.7 ± 71.6	260.4 ± 44.2	264.9 ± 23.5*
Total	377.3 ± 62.1	299.4 ± 41.2*	261.6 ± 37.4*	310.5 ± 70.6*	295.7 ± 43.1*	298.7 ± 29.0*

*: P < 0.05 vs 2003

Table 3. Changes in AUD by injectable antibacterial level

Antibacterial	AUD					
	2003 (mean ± SD)	2004 (mean ± SD)	2005 (mean ± SD)	2006 (mean ± SD)	2007 (mean ± SD)	2008 (mean ± SD)
glycopeptides	9.8 ± 4.5	6.4 ± 5.0	7.3 ± 4.1	6.4 ± 5.2	5.6 ± 4.4*	3.1 ± 2.4*
1st cepheims	214.6 ± 25.5	198.1 ± 22.1	171.5 ± 21.6*	205.3 ± 40.9	192.4 ± 30.6	191.2 ± 27.4*
2nd cepheims	13.7 ± 6.8	12.5 ± 9.1	4.8 ± 3.1*	4.9 ± 2.4*	5.7 ± 2.6*	7.4 ± 6.4*
3rd cepheims	14.2 ± 10.4	9.5 ± 5.4	6.9 ± 3.4*	5.8 ± 4.9*	12.9 ± 7.1	15.1 ± 8.0
4th cepheims	3.1 ± 2.8	1.2 ± 2.3	0.4 ± 0.8*	0.0	0.0	0.4 ± 1.6*
oxacephems	1.1 ± 1.8	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.5	0.0	0.0	1.0 ± 2.1
carbapenems	38.8 ± 37.5	17.4 ± 7.3	16.6 ± 7.6	19.1 ± 12.2	13.8 ± 7.5*	12.3 ± 7.8*
quinolones	5.3 ± 3.8	1.9 ± 2.0*	2.7 ± 4.4	1.2 ± 1.6*	0.9 ± 2.4*	0.8 ± 1.7*
aminoglycosides	9.0 ± 5.9	6.8 ± 5.2	6.6 ± 3.6	7.3 ± 5.3	7.0 ± 5.8	9.7 ± 8.3
tetracyclines	2.6 ± 4.6	1.2 ± 1.8	1.6 ± 2.5	1.8 ± 2.5	0.4 ± 1.3	0.9 ± 1.4
penicillins	60.2 ± 19.5	41.6 ± 9.0*	41.6 ± 22.6*	57.6 ± 43.0	52.9 ± 19.1	54.0 ± 19.3
others	4.9 ± 5.3	2.8 ± 1.8	1.5 ± 2.0*	1.1 ± 2.6*	4.1 ± 5.0	2.8 ± 3.6

*: P < 0.05 vs 2003

Table 4. Changes in drug-resistant bacteria strain number isolated from inpatients

	Total	Year (Total number of isolates)	2003	2004	2005	2006	2007	2008
			(1,275)	(1,265)	(1,230)	(1,226)	(1,236)	(1,364)
MRSA	520	Isolates Isolation (%)	147 11.5 ± 3.1	126 10.0 ± 3.0*	76 6.2 ± 2.0*	60 5.3 ± 2.3*	60 4.9 ± 2.3*	51 3.7 ± 2.2*
Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci	215	Isolates Isolation (%)	61 4.9 ± 1.7	30 2.4 ± 1.6*	37 3.0 ± 1.8*	27 2.5 ± 1.9*	31 2.6 ± 1.9*	29 2.2 ± 1.1*
Multiple-drug-resistant <i>P. aeruginosa</i>	1	Isolates Isolation (%)	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.1 ± 0.3
Metallo-β-lactamase-producing strains	4	Isolates Isolation (%)	0 0.0	0 0.0	0 0.0	2 0.2 ± 0.4	0 0.0	2 0.1 ± 0.3
ESBL-producing strains	18	Isolates Isolation (%)	1 0.1 ± 0.3	1 0.1 ± 0.2	3 0.2 ± 0.4	3 0.3 ± 0.7	4 0.3 ± 0.7	6 0.4 ± 0.6
BLNAR	20	Isolates Isolation (%)	2 0.2 ± 0.4	2 0.2 ± 0.4	1 0.1 ± 0.3	3 0.3 ± 0.5	2 0.2 ± 0.4	10 0.7 ± 0.7
PRSP·PISP	77	Isolates Isolation (%)	13 1.0 ± 1.1	8 0.6 ± 0.9	14 1.1 ± 1.3	12 1.1 ± 0.9	14 1.2 ± 1.2	16 1.2 ± 0.9
VRE	0	Isolates Isolation (%)	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0

*: P < 0.05 vs 2003

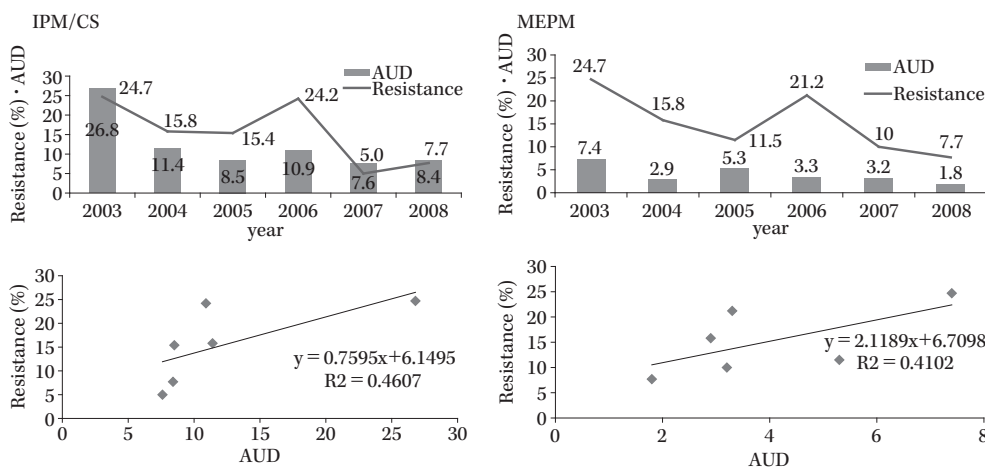
入後に大きく減少し、2008年度においては2003年度の約3分に1に減少した。また、MRSA分離頻度も、すべての年度において有意に減少した (p < 0.05)。なお、

MDRPやMBL, ESBL, BLNAR, PRSP・PISPは、有意な変化は認められず、VREは分離されなかった (Table 4)。また、緑膿菌に対する耐性率は、IPM/CSとMEPM

Table 5. Changes in *P. aeruginosa* antibacterial resistance (%)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
PIPC	14.8	2.6*	0.0*	12.1	5.0	7.7
CAZ	18.5	7.9	7.7	9.1	10.0	7.7
CZOP	9.9	0.0*	0.0	12.1	5.0	7.7
IPM/CS	24.7	15.8	15.4	24.2	5.0	7.7*
MEPM	24.7	15.8	11.5	21.2	10.0	7.7*
GM	4.9	10.5	19.2*	18.2*	20.0*	11.5
AMK	1.2	7.9	7.7	3.0	5.0	7.7
MINO	93.8	94.7	96.2	100.0	100.0	95.8
LVFX	27.2	13.2	0.0*	3.0*	5.0*	3.8*
CPEX	24.7	10.5	0.0*	3.0*	5.0*	3.8*
FOM	92.6	86.8	92.3	97.0	95.0	96.2

*: P<0.05 vs 2003

Fig. 2. Correlation between *P.aeruginosa* resistance and AUD.

が、システム導入後に減少傾向を認め、2008年度においては有意に減少した ($p < 0.05$)。同様に、レボフロキサシンとシプロフロキサシンの耐性率も減少傾向を示したものの、ゲンタマイシンは有意に増加した (Table 5)。

さらに、抗菌薬の使用量と緑膿菌の耐性率の相関性を見ると、IPM/CSのAUDが減少に伴って耐性率 (%) も低下し、正の相関性が認められ ($p < 0.05$)、MEPMのAUDと耐性率も、同様の傾向が認められた ($p = 0.11$) (Fig. 2)。

また、MRSA罹患率の推移を見ると、2004年度から2008年度までのMRSA罹患率 (%) は、0.57, 0.20, 0.36, 0.13, 0.23と減少し、2004年度と各年度を比較するとそれぞれ有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

III. 考 察

抗菌薬の適正使用を推進することは感染症治療を行う観点から重要で、適切な抗菌薬の選択・投与量・投与期間等や安全性に配慮した使用が求められている。一方で、抗菌薬の不適切な使用は、耐性菌の出現や使用量の増加が医療費の増大につながることから、感染制御上はもちろん医療経済的にも、早急かつ継続的に取り組まなければならない課題である⁷⁾。また、抗菌薬の適正使用は、感

染対策の国家的推進事項の一つとされ、2010年4月に改定された診療報酬の感染防止対策加算の算定要件として、広域抗菌薬あるいは抗MRSA薬等における届け出制もしくは許可制が義務付けられている。

岩手医科大学附属病院でも抗菌薬の適正使用を推進する目的で、2003年4月に本院で本システムを導入した。結果、本システム導入後における広域抗菌薬は、導入前と比較して35.2%減少し、MRSAや緑膿菌、*Enterobacter cloacae*の分離数も有意に減少したことを報告している¹⁾。そこで、本システムの有用性を検証するために、2004年4月から本院と同様のシステムを導入した、HCの結果から検討した。

なお、今回、抗菌薬の使用量を表す指標は、塚本ら³⁾が提案した日本の添付文書に記載されている成人常用量を1日使用量と規定して、入院患者あたりの使用量を算出した。現在、日本における統一的な抗菌薬の使用量を比較できる指標はなく、一般的にグラム数やバイアル数換算が使用されている。しかし、各薬剤間で力価が異なることや入院患者数に左右されることから、これらの指標は何らかの補正が必要とされる。また、WHO (World Health Organization) が公表している医薬品の標準化

された規定使用量である DDD (Defined Daily Doses)⁸⁾も、欧米の常用量を基準としているため、日本の実情には合っていないことが問題視されている。特に、ペパシリンについて見ると日本の成人常用量は 4g に対し、この基準値は 14g と 3.5 倍の開きがある。さらに、日本国内のみで販売されているいくつかの抗菌薬には、この基準がなく、統一的に算出できないのが現状である。著者らが使用した指標は、日本の添付文書を利用した標準的で、しかも比較的容易に算出できると考えるが、今後、より正確に各施設間で比較できる統一的な指標の構築が望まれる。

今回、HC における本システムの導入後 5 年間の全注射用抗菌薬の使用量を見ると、システム導入前の 2003 年度と比較して、いずれの年度も有意に減少した。特に、広域抗菌薬群のレベル 2 の使用量が、導入前と比較して、2004 年度で半減し、以後 4 年間も同様の推移を示した。レベル 2 抗菌薬が大きく減少した結果については、本院での結果と同様であり、システム導入が広域抗菌薬減少に与える影響は大きいと考えられた。さらに、今回の論文に示していないが、HC におけるシステム導入前々年度の 2002 年度と 2003 年度の使用量は同等(不変)であったことから、確実にシステム導入の効果があったと思われる。

抗菌薬の適正使用を促す本システムの戦略は、先ず採用抗菌薬を病院推奨レベル別に分類し、病院の方針を明確に示すことであった。すなわち、レベル 1 (抗 MRSA 薬)は、MRSA 感染症を対象に TDM (Therapeutic Drug Monitoring) 等を利用して適正使用を推進することとし、レベル 2 (広域抗菌薬群)は不必要な処方削減を、レベル 3 は特殊な使用が可能などの乱用を避けるべき抗菌薬群、レベル 4 は狭域抗菌薬群とする、病院から処方医へのメッセージである。また、レベル 1 とレベル 2 は 7 日ごと、レベル 3 は 14 日ごとに理由書を義務付けることによって、広域抗菌薬等の漫然投与を防止することとした。さらに、注射用抗菌薬の処方を薬剤部に提出する際には、処方払い出し履歴カードに、処方薬名のみならずレベル分類、用法・用量、理由書有無の記載を義務付けることによって、処方医自らが処方履歴を振り返ることができることも、効果に大きな影響を与えたと考えられた。また、一処方ごとに、薬剤師が理由書提出の有無を確認し、提出がない場合には提出を促すことによって、その効果はより確実となったと考えられる。なお、当院では感染症科がなく、感染症治療を専門とする医師もいないことから、どの抗菌薬を治療に使用するかについては、各科あるいは各領域の信頼できる学会が推奨するガイドラインに準拠することとし、コンサルテーションの依頼がある場合に限り、一定の助言を行った。一方で、病院としての採用抗菌薬制限や品目数削減に介入せず、薬事委員会に一任している。

今回、抗菌薬の使用量が有意に減少した結果に対し、細菌学的指標の一つである耐性菌分離状況を見ると、分離頻度 (%) は、システム導入前 2003 年度の 11.5 から 2008 年度 3.7 と有意に減少した。また、今回の論文には示していないが、入院患者 100 人あたりの MRSA 分離数も、本システム導入前の 2003 年度の 8.6 から年々減少し、2008 年度は 2.9 と 3 分の 1 に減少している。さらに、黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合も 2003 年度の 41.2% から 2008 年度は 19.2% と大きく減少していた。MRSA の分離数減少に係る要因の一つは、本システムが広域抗菌薬の処方量減少に影響を与え、結果的に MRSA が選択される抗菌薬の圧力が抑制されたものと考えられた。倉本ら⁹⁾は、抗菌薬の使用量と MRSA 患者数が相関することを示し、Lipsitch ら¹⁰⁾も、数学的モデルによる耐性菌の消長の予測から、抗菌薬の使用制限が耐性菌の主な減少要因であることを報告している。また、抗菌薬の使用量増加が、多剤耐性菌の検出に影響を与えた報告も多い^{11,12)}。さらに、太田ら¹³⁾は、MRSA と抗菌薬の相関はペニシリン系薬と弱い負の相関、セフェム系薬やカルバペネム系薬と正の相関を示しており、特にセファゾリンの投与量とカルバペネム系薬の投与量の増加が MRSA の分離に影響を与えていると考察している。HC でも、セファゾリンが投与されている状況下、カルバペネム系を含めた広域抗菌薬が減少している状況から、太田らの報告と同様に、MRSA 分離数の減少に影響があったと考えられる。結果的に、MRSA の分離数減少は、抗 MRSA 薬の使用量減少につながり、2008 年度における抗 MRSA 薬の使用量は導入前の 3 分の 1 に減少した。なお、他の耐性菌について見ると、MDRP や MBL, BLNAR 等の耐性菌は、検出数が少なく有意な増減は認められなかった。

さらに、抗菌薬の使用量と緑膿菌の薬剤耐性率について検討した。特に IPM と MEPM の耐性率は、いずれもシステム導入前の 24.7% から 2008 年度には 7.7% と有意に減少した。カルバペネム系等の抗菌薬使用量減少によって緑膿菌の耐性率減少につながった報告も多く¹⁴⁻¹⁶⁾、著者らの結果と同様であった。なお、2008 年度における緑膿菌の感受性検査成績によると¹⁷⁾、全国平均の耐性率が 27.9% であり、明らかに低い水準に達している。一方で、AUD と耐性率の減少が相関しない報告も存在する¹⁸⁾。この現象は、AUD と緑膿菌の耐性率の関連性が、各施設の規模や特徴、感染対策状況等にも影響を受けると考えられるため、今後さらなる検討が必要である。

また、今回、抗菌薬適正使用策が医療経済に及ぼす影響についても検討した。使用量減少による注射用抗菌薬の購入額は、システム導入前と比較して、2008 年度は、758 万円 (34.7%) の大幅なコスト削減が可能となった。当院は診断群分類 (Diagnosis Procedure Combination; DPC) 包括評価対象病院であるため、経営的にも貢献したのと考えている。感染対策の推進が必ずしもコスト

アップにはつながらず、特に抗菌薬を適正に使用する方策はコスト削減を可能とし、新たな感染対策の充実への足掛かりとなるだろう。

抗菌薬の適正使用に関する組織的な対応として、数多くの方法が紹介されている。その方法として、感染症治療に関する教育を受けた感染症専門医等を中心とした抗菌薬管理チームによる介入やコンサルテーションシステムの構築、抗菌薬使用のガイドライン策定や研修会の開催等の教育的介入、定期的な抗菌薬使用量のモニタリングと管理、抗菌薬採用品目の制限、届け出制や許可制の導入等が報告されている^{7,16,19)}。しかしながら、これらの対策が必ずしもすべての医療機関で実施可能とは限らず、特に、十分な知識と権限を備えた感染症専門医が少ないわが国においては、抗菌薬の許可制やコンサルテーションシステム構築は難しい。したがって、自施設で導入可能な適正使用策を導入し、施設ごとのエビデンスを集積する必要がある。

近年、比較的多くの施設で取り入れている抗菌薬の理由書届け出制等の制限策は、その効果が報告されている^{14,20,21)}。しかし、理由書届け出制については、その目的が理解されていない場合や理由書の届け出率が低い状況では、効果が認められない可能性が高い。また、限定した抗菌薬の届け出制の場合には、制限した抗菌薬が減少する一方で、制限していない他の抗菌薬が増加するケースもあり、必ずしも届け出制が効果的であるとは言えない。また、届出制による手続きの煩雑さから、手続きの不要な他剤へ変更し、適切な治療が行われない弊害も否定できない。

本システムは、抗菌薬の使用量制限のみを目的とした届け出制ではない。抗菌薬を処方して払い出す際に、自らの処方を確認させることに主眼を置き、適正使用へと導くための包括的な支援システムである。今回、耐性菌分離数減少の影響については、手指消毒や接触予防策の重要性が、社会的に認識され始めたことによる相乗効果は否定できないが、システム導入の成果として、本院のみならず規模の異なる HC においても広域抗菌薬の使用量減少に同様の影響が確認され、耐性菌の分離頻度や耐性率の減少、コスト削減を可能とした。さらにこの結果は中長期的にも効果が持続し、その有用性が改めて示唆された。

なお、本システムによる抗菌薬の適正使用に対するアウトカムを、個人レベルでの感染症診療の質改善の結果とすることができるかについては、十分に検証できなかった。しかし、本システム以外的大幅な予防策の変更が行われていない状況下、MRSA 分離数の確実な減少と MRSA 罹患率の明らかな低下、さらには黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合も減少していたことから、本システム導入による実質的な効果はあったものと考えられる。したがって、本システムは、施設ごとの特徴をふまえてレ

ベル分類等を工夫する必要があるものの、抗菌薬の適正使用策として利用可能であると思われる。一方で、抗菌薬の適正使用の効果については、明確に表すことは難しく、さまざまな観点から評価することが必要である。今後、著者らの施設では、電子カルテシステムの導入が計画されており、このシステムをサーベイに適用し、個々の症例でどのように抗菌薬が処方されているかについても、新たに検証していく予定である。

文 献

- 1) 賀来満夫：薬剤耐性菌感染症対策。小林寛伊，吉倉廣，荒川宣親，倉辻忠俊 編，エビデンスに基づいた感染制御(第2集)，メヂカルフレンド，東京，2003; 14-23
- 2) 山田友紀，畠山裕司，昆 浩，黒田牧子，伊東みち子，野々宮百合子，他：岩手医科大学附属病院における抗菌薬適正使用ガイドラインの薬剤耐性菌減少に及ぼす効果。JJCLA 2005; 30: 667-72
- 3) 塚本 仁，岩崎博道，中村敏明，後藤伸之，政田幹夫：福井大学医学部附属病院における注射用抗菌剤の使用状況。化学療法の領域 2005; 21: 107-16
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. CLSI document M100-S17. Wayne, PA. 2007
- 5) 柴田尚宏，土井洋平，荒川宣親：薬剤耐性菌をめぐる最近の話題 いま話題の耐性菌 メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌。臨床検査 2001; 45: 840-50
- 6) 小松 方：ESBL の検出法。Medical Technology 1999; 27: 353-8
- 7) Dellit T H, Owens R C, McGowan J E Jr, Gerding D N, Weinstein R A, Burke J P, et al: 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: 159-77
- 8) WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/atcddd/>
- 9) 倉本 秋，瀬尾宏美，山崎 史：耐性菌のコントロール 抗菌薬使用制限。平松啓一 編，耐性菌感染症の理論と実践，医薬ジャーナル，東京，2002; 141-5
- 10) Lipsitch M, Bergstrom C T, Levin B R: The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 1938-43
- 11) Jensen U S, Skjøt-Rasmussen L, Olsen S S, Frimodt-Møller N, Hammerum A M; DANRES Study Group: Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. J Antimicrob Chemother 2009; 63: 812-5
- 12) Jacoby T S, Kuchenbecker R S, Dos Santos R P, Magedanz L, Guzzatto P, Moreira L B: Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. J Hosp Infect 2010; 75: 23-7
- 13) 太田玲子，高橋長一郎，白石 正，富永真琴：MRSA

- 発生と使用抗菌薬の関連性。感染症学雑誌 2009; 81: 370-8
- 14) 田中 大, 深澤鈴子, 喜古康博, 木下かおり, 坂口みきよ, 藤江俊秀: 抗菌薬の幅広い使用届出制が処方動向及び薬剤感受性に及ぼす効果。環境感染誌 2008; 23: 361-5
- 15) 宮崎博章: 抗菌薬制限下における緑膿菌の感受性の推移。感染症学誌 2008; 82: 6-13
- 16) Buising K L, Thursky K A, Robertson M B, Black J F, Street A C, Richards M J, et al: Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 608-16
- 17) 霜島正浩: 各都道府県から分離された新鮮臨床分離株 86 万株の各種抗菌薬に対する感受性検査成績 (第 7 報)。診療と新薬 2009; 46: 13-69
- 18) 梅村拓巳, 望月敬浩, 村木優一, 片山歳也, 滝 久司, 大曲 貴夫, 他: Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily Dose System を利用した注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率。環境感染誌 2010; 25: 376-82
- 19) Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y, et al: Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. J Hosp Infect 2010; 75: 28-32
- 20) Rahal J J, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J: Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. JAMA 1998; 280: 1233-7
- 21) Martin C, Ofotokun I, Rapp R, Empey K, Armitstead J, Pomeroy C, et al: Results of antimicrobial control program a university hospital. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 732-8

Effectiveness of a comprehensive prescription management system for injectable antibacterial agent use: Results of a 5-year heart center study

Naoto Onodera¹, Shigeru Sakurai^{1,4}, Mieko Takahashi²,
Yuki Yamada³, Akira Suwabe⁴, Jo Satoh¹,
Atsushi Kakizaki^{2,5}, Kenzo Kudo^{2,5} and Katsuo Takahashi^{2,5}

¹ Infection Control Office, Department of Medical Safety Administration, Iwate Medical University Hospital, 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate, Japan

² Department of Pharmacy, Iwate Medical University Hospital

³ Department of Clinical Laboratory, Iwate Medical University Hospital

⁴ Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

⁵ Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Science, Iwate Medical University

A major 1,051-bed hospital has promoted appropriate injectable antibacterial agent use through a comprehensive prescription management system since April 2003. It uses unique agent classification, submission of a statement of reasons for the use of each antibacterial level, and prescription history cards with a limited prescription period. Following the system's introduction, the amount of broad-spectrum antibacterials used and the number of drug-resistant bacterial strains detected, cutting the cost of injectable antibacterial agents. To evaluate system effectiveness, we analyzed results at a 115-bed heart center(HC) using the same system since April 2004, one year after its introduction.

The study covered 2003, 2004, and 2008. The antimicrobial use density(AUD) was expressed as defined daily dose per 1,000 patient days. We examined the amount of injectable antibacterials used and corresponding cost, the isolation rate of drug-resistant bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and the change MRSA in prevalence. Before the system was introduced, total antibacterials used at the HC was 377.3 ± 62.1 . This decreased significantly in the 5 years following introduction: 299.4 ± 41.2 , 261.6 ± 37.4 , 310.5 ± 70.6 , 295.7 ± 43.1 , and 298.7 ± 29.0 ($p < 0.05$). The use of broad-spectrum antibiotics such as carbapenem, quinolone, and fourth-generation cephem decreased significantly compared to before system introduction. The mean monthly MRSA isolation rate (%) decreased from 11.5 ± 3.1 before system introduction to 10.0 ± 3.0 , 6.2 ± 2.0 , 5.3 ± 2.3 , 4.9 ± 2.3 , and 3.7 ± 2.2 following introduction, significantly decreasing each year ($p < 0.05$). These reductions, including cost, show the system's effectiveness at both a major hospital and a separate MC and the medium- to long-term benefits of using the system.