

抗 MRSA 薬および carbapenem 系抗菌薬適正使用化の試み

室 高広¹⁾・秀島 里沙¹⁾・中村 権一²⁾・神村 英利³⁾

¹⁾飯塚病院薬剤部*

²⁾飯塚病院総合診療科

³⁾福岡大学筑紫病院薬剤部

(平成 18 年 6 月 19 日受付・平成 18 年 8 月 23 日受理)

抗菌薬の濫用は耐性菌の増加を招く。このため抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下, MRSA) 薬および carbapenem 系抗菌薬の使用制限を行う試みがなされている。飯塚病院 (以下, 当院) では, これらの抗菌薬に対する使用理由書の提出を義務づけるとともに, 血液培養陽性患者の主治医に対して感染管理医師による指導的介入 (以下, 血培ラウンド) を行っている。さらには抗 MRSA 薬投与患者の主治医に対して, therapeutic drug monitoring (以下, TDM) に基づき至適投与量の提案を行っている。そこで, これらの取り組みに対する抗菌薬使用制限効果を検証した。その結果, 血培ラウンド開始後に抗 MRSA 薬の使用患者数は減少した。また使用理由書に血培ラウンドと TDM を加えることで, 使用理由書のみ期間に比べ, vancomycin の 1 日処方量は有意に減少し, teicoplanin も減少傾向であった。一方, carbapenem 系抗菌薬に関しては使用理由書の提出と血培ラウンドの併用で, これらの対策前に比べて, panipenem/betamipron (0.5 g/V) の 1 日処方量は, むしろ増加した。

以上のことから, TDM と血培ラウンドは抗 MRSA 薬の使用抑制効果があり, 抗 MRSA 薬の適正使用を推進し, 耐性菌の出現を抑えるために有効な手段と考えられる。また carbapenem 系抗菌薬の使用量の抑制は, 使用理由書の提出と血培ラウンドのみでは不十分であり, 薬物動態/薬力学 (以下, PK/PD) 理論に基づく明確な投与基準を確立することが望まれる。

Key words: anti MRSA agent, carbapenem, therapeutic drug monitoring (TDM)

抗菌薬の耐性化を防止することは重要な課題である。特に他薬剤で代用できない抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下, MRSA) 薬¹⁾や広域な抗菌スペクトラムを有する carbapenem 系抗菌薬²⁾については適正使用を推進し, 耐性菌を増加させない工夫が求められている。近年, 抗菌薬の使用制限は耐性菌の発生を抑制することが報告されている²⁻⁴⁾。また細菌の耐性化率に変化がみられない場合でも, 抗菌薬の使用制限は医療費削減の面から有益⁵⁾とする報告もある。これらのことから最近では, 多くの施設で抗菌薬の適正使用に向けた啓蒙⁶⁾, 使用報告書の提出義務化^{4,5,7,8)}, 使用許可制度の導入⁹⁻¹⁵⁾および抗 MRSA 薬投与患者への therapeutic drug monitoring (以下, TDM) の施行^{9,16,17)}等が試みられている。

飯塚病院 (以下, 当院) においても抗 MRSA 薬と carbapenem 系抗菌薬について, 使用量を制限するための方策を実施してきた。すなわち 2001 年 9 月から抗 MRSA 薬を処方する際には, 事前に使用理由書を感染対策チームに提出するように義務づけ, 2003 年 11 月には carbapenem 系抗菌薬も対象とした。また 2003 年 10 月には血液培養陽性例の主治医に対して, 感染管理医師 (以下, ICD) による指導的介入 (以下, 血培ラウンド) を開始した。さらに 2004 年 1 月より, すべて

の抗 MRSA 薬投与患者を対象に TDM に基づいて, 薬剤師が推奨投与計画を立案し, 主治医に情報提供している。そこで本研究では, これらの方策の抗菌薬使用制限効果を検証した。

I. 対象および方法

1. 調査対象

当院採用の抗 MRSA 薬 vancomycin (以下, VCM), arbekacin (以下, ABK), teicoplanin (以下, TEIC) および carbapenem 系抗菌薬 meropenem (以下, MEPM), panipenem/betamipron (以下, PAPM/BP), imipenem/cilastatin (以下, IPM/CS) を調査対象とした。

2. 調査方法

抗 MRSA 薬については 2002 年 1 月～2004 年 12 月および carbapenem 系抗菌薬では 2003 年 1 月～2004 年 12 月を調査期間として, 調査対象薬の使用症例数, 全使用量, 1 症例あたりの使用期間, 平均 1 日処方量および平均投与間隔, 使用患者の年齢, 性別, 入院診療科名を処方オーダーシステムから抽出した。

さらに各月の延べ入院患者数を用いて抗菌薬使用密度 (以下, AUD) を求めた。なお PAPM/BP 以外の対象薬の Defined Daily Dose (以下, DDD) は世界保健機関

(以下, WHO) によって定められた値を使用した。海外で販売されていない PAPM/BP の DDD は添付文書に記載された値を用いた (Table 1)。AUD の算出には同じく WHO の指針に従い, $AUD = (\text{抗菌薬月間使用量 (g)} / (\text{DDD} \times \text{月間入院患者延べ日数})) \times 1,000$ (単位: 1,000 患者日) の式によって求めた。

各試みの効果を検証するために, 抗 MRSA 薬では使用

Table 1. Defined Daily Dosage

Generic	Defined Daily Dose *1
panipenem/betamipron *2	2
meropenem	2
imipenem/cilastatin	2
vancomycin	2
teicoplanin	0.4
arbekacin	0.2

*1 Unit of dosage: g

Values, except for panipenem/betamipron, are quoted from <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/>.

*2 Panipenem/betamipron is not marketed in Europe or the United States, so we followed instructions on the package insert in Japan.

理由書の提出のみの対策を行っていた 2002 年 1 月～2003 年 9 月 (以下, I 期), 血培ラウンドが開始となった 2003 年 10 月～12 月 (以下, II 期), そして TDM の全例施行が加わった 2004 年 1 月～12 月 (以下, III 期) の 3 群で, 一方, carbapenem 系抗菌薬では具体的対策のなかった 2003 年 1 月～9 月 (以下, A 期), 血培ラウンドを始めた 2003 年 10 月 (以下, B 期), 使用理由書の提出義務が加わった 2003 年 11 月～2004 年 12 月 (以下, C 期) の 3 群で, 上記各項目を比較した。なお 1 年を 4 期に分けて, 対象薬の使用量を比較し, 季節による変動がないことを確認したうえで, 各試みの効果を検証した。なお, データの一部が欠落している症例があったため, 解析対象症例数は検討項目ごとに異なることとなった。

抗 MRSA 薬の TDM は VCM では点滴静注用塩酸バンコマイシン TDM データ薬物速度論の解析支援用ソフトウェア VCM-TDM on Excel ver2.0 (塩野義製薬), TEIC ではテイコプラニン TDM 解析支援ソフトウェア (Ver.1) (藤沢製薬), ABK ではハベカシン TDM 解析ソフト (Ver1.0) (明治製薬) を用いて行った。

MRSA 検出検体数の年次推移および臨床分離株に対する MEPM および IPM/CS の感受性を調査した。感受

Table 2. Patient profiles in anti-MRSA drug prescription

period	I	II	III	total			
cases	898	107	682	1,687			
mean cases (per month)	99.8	35.7	56.9	46.9			
gender (male/female) [%]	62.9/37.1	59.8/40.2	60.6/39.4	61.8/38.2			
age (range)	70.2 (0-100)	65.8 (8-93)	67.0 (0-95)	68.6 (0-100)			
department of prescription [%]							
cardiac surgery	18.2	cardiac surgery	16.8	hematology	17.9	cardiac surgery	17.0
hematology	15.0	hematology	13.1	cardiac surgery	15.4	hematology	16.1
cardiorogy	10.6	general medicine	12.1	cardiorogy	11.6	cardiorogy	10.8
general medicine	8.1	pulmonology	9.3	surgery	10.1	surgery	8.1
neurosurgery	7.9	surgery	8.4	general medicine	6.9	general medicine	7.9
pulmonology	7.1	cardiorogy	8.4	neurosurgery	6.3	neurosurgery	7.1
surgery	6.5	neurology	8.4	pulmonology	6.2	pulmonology	6.9
nephrology	6.2	orthopedic surgery	4.7	nephrology	5.9	nephrology	5.7
neurology	3.9	neurosurgery	4.7	neurology	4.1	neurology	4.3
orthopedic surgery	3.3	hepatology	3.7	orthopedic surgery	2.5	orthopedic surgery	3.1
hepatology	2.7	dermatology	2.8	pediatrics	2.3	hepatology	2.5
gastroenterological medicine	1.9	otolaryngology	1.9	hepatology	2.1	gastroenterological medicine	1.7
endocrinology	1.7	gastroenterological medicine	1.9	dermatology	1.8	dermatology	1.6
Chinese medicine	1.3	Chinese medicine	0.9	gastroenterological medicine	1.5	endocrinology	1.1
dermatology	1.3	emergency department	0.9	urology	1.2	urology	1.1
urology	1.1	dental surgery	0.9	otolaryngology	0.9	pediatrics	1.0
ophthalmology	1.0	nephrology	0.9	ophthalmology	0.7	Chinese medicine	0.9
otolaryngology	0.8			psychiatry	0.6	otolaryngology	0.9
emergency department	0.3			endocrinology	0.6	ophthalmology	0.8
psychiatry	0.3			Chinese medicine	0.4	emergency department	0.4
radiology	0.2			emergency department	0.4	psychiatry	0.4
dental surgery	0.2			gynecology	0.4	dental surgery	0.2
obstetrics	0.1			psychosomatic medicine	0.3	gynecology	0.2
pediatrics	0.1					radiology	0.1
						psychosomatic medicine	0.1
						obstetrics	0.1

period I (2002.1-2003.9): required to report reason of choice of antibiotics

period II (2003.10-2003.12): "reason report" plus support by infection control physician for bacteremia

period III (2004.1-2004.12): "reason report" plus "ICD support" plus TDM

Table 3. Patient profiles in carbapenem prescription

period	A	B	C	total
cases	876	84	1,388	2,348
mean cases (per month)	97.3	84.0	106.8	65.2
gender (male/female) [%]	61.2/38.8	71.4/28.6	62.2/37.8	62.2/37.8
mean of age (range)	66.2 (0-97)	63.1 (3-91)	65.1 (0-98)	65.5 (0-98)
department of prescription [%]				
	pulmonology 15.5	pulmonology 20.2	pulmonology 17.4	pulmonology 16.8
	surgery 12.1	hematology 17.9	hematology 14.2	hematology 12.9
	general medicine 11.9	surgery 10.7	surgery 13.3	surgery 12.7
	hematology 10.4	general medicine 9.5	general medicine 11.7	general medicine 11.7
	neurology 6.5	gastroenterological medicine 8.3	hepatology 8.3	hepatology 7.0
	hepatology 5.5	neurology 6.0	pediatrics 4.1	pediatrics 4.2
	pediatrics 4.5	cardiology 4.8	nephrology 4.1	gastroenterological medicine 4.2
	cardiology 4.1	ophthalmology 3.6	gastroenterological medicine 4.0	cardiology 4.0
	gastroenterological medicine 4.1	orthopedic surgery 3.6	cardiology 3.9	neurology 3.8
	gynecology 3.8	emergency department 2.4	neurosurgery 3.0	nephrology 3.5
	orthopedic surgery 3.2	pediatrics 2.4	gynecology 2.4	neurosurgery 2.9
	nephrology 2.9	endocrinology 2.4	cardiac surgery 2.3	gynecology 2.9
	neurosurgery 2.9	neurosurgery 2.4	neurology 1.9	cardiac surgery 2.2
	cardiac surgery 2.1	hepatology 1.2	orthopedic surgery 1.4	orthopedic surgery 2.2
	ophthalmology 1.8	otolaryngology 1.2	endocrinology 1.4	endocrinology 1.6
	endocrinology 1.8	cardiac surgery 1.2	ophthalmology 1.2	ophthalmology 1.5
	urology 1.5	nephrology 1.2	urology 1.2	urology 1.2
	dermatology 1.5	gynecology 1.2	emergency department 1.0	dermatology 1.1
	psychiatry 1.4		dermatology 0.9	emergency department 1.0
	Chinese medicine 1.1		psychiatry 0.7	psychiatry 0.9
	emergency department 0.9		pediatric surgery 0.4	Chinese medicine 0.6
	pediatric surgery 0.3		Chinese medicine 0.4	pediatric surgery 0.4
	otolaryngology 0.2		otolaryngology 0.4	otolaryngology 0.3
	obstetrics 0.1		psychosomatic medicine 0.2	psychosomatic medicine 0.1
			dental surgery 0.1	obstetrics 0.1
			obstetrics 0.1	dental surgery 0.1

period A (2003.1-2003.9): no intervention

period B (2003.10): support by infection control physician for bacteremia

period C (2003.11-2004.12): "ICD support" plus required to report reason of choice of antibiotics

性検査は日本ビオメリユー社製 VITEK 2 自動測定器を用いて行い、臨床分離株の感受性を S (感受性), I (中等度感受性) および R (耐性) に分け、全検体に対する S 株数の割合を算出した。

3. 統計処理

AUD, 1 症例あたりの使用期間, 1 症例の平均 1 日処方量, 平均投与間隔のそれぞれに対して Kruskal Wallis H-test を用いて各期間の 3 群間で両側の有意差検定を行った。これで有意差が認められたものに対しては Mann-Whitney U-test を用いた両側の有意差検定を行った。いずれの場合も危険率が 5% 未満の場合を有意と判定した。

II. 結 果

1. 患者背景

抗 MRSA 薬使用患者および carbapenem 系抗菌薬使用患者の背景を、それぞれ Tables 2, 3 に示す。調査期間における抗 MRSA 薬使用患者の総数は 1,687 名で、その男女比は 6 : 4, 平均年齢は約 69 歳 (0~100 歳) であった。carbapenem 系抗菌薬の使用患者数は 2,348 名, 男女比は 6 : 4, 平均年齢は約 66 歳 (0~98 歳) であった。抗 MRSA 薬使用患者の受診科目は心臓血管外科や循環器

科が上位を占めたのに対して、carbapenem 系抗菌薬使用患者では呼吸器内科や総合診療科の比率が高かった。また血液内科は、いずれの抗菌薬についても処方頻度が高かった。

2. 抗 MRSA 薬の使用状況

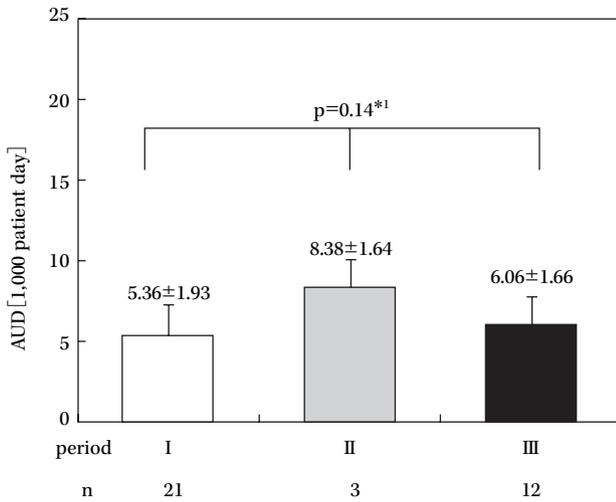
II 期ならびに III 期の月間使用症例数は、I 期に比べて減少した (Table 2)。また AUD は III 期が 6.1 であり、II 期 (8.4) と比較して低下傾向がみられた (Fig. 1)。平均使用期間は約 8 日/症例で、有意な変化はなかった (Fig. 2)。なお I 期の期間内に AUD の経時的な変化はみられなかった。

TEIC の 1 日平均処方量は、II 期が 2.3 本/症例で、I 期 (1.8 本/症例) に比べて有意に増加したが、III 期では 1.74 本/症例となり、II 期に比べて有意に減少した。VCM では I 期の 2.6 本/症例に比べ、III 期では 2.4 本/症例と有意に減少した。ABK では 3 群間で有意差は認められなかった (Fig. 3)。

投与間隔は ABK と TEIC に関しては有意差が認められなかったが、VCM では I 期の 17.0 時間に対して、II 期および III 期ではそれぞれ 18.5 時間および 18.3 時間となり、有意に延長した (Fig. 4)。

3. carbapenem 系抗菌薬の使用状況

C 期の使用症例数は A 期に比べて増加した (Table 3) が, AUD は低下傾向を示した (Fig. 5)。平均使用期間は



period I (2002.1-2003.9): required to report reason of choice of antibiotics

period II (2003.10-2003.12): "reason report" plus support by infection control physician for bacteremia

period III (2004.1-2004.12): "reason report" plus "ICD support" plus TDM

AUD (antimicrobial use density) is calculated per each month in period below.

AUD=DDD (Defined Daily Dose) / 1,000 patients

*1 Result of Kruskal Wallis H-test

Fig. 1. AUD of anti-MRSA drugs at Iizuka Hospital.

A 期の 6.9 日に対し, B 期 5.7 日と有意に短縮したものの, C 期では 7.6 日と B 期と比べ有意に延長し, A 期と比べても延長傾向が認められた (Fig. 6)。1 日平均処方量は MEPM と PAPM/BP の 0.25 g 入りバイアルには有意な変化が認められなかった。PAPM/BP の 0.5 g 入りバイアルの処方量は, B および C 期では A 期に比べて有意に増加した (Fig. 7)。投与間隔は PAPM/BP の 0.25 g 入りバイアルの C 期において, A 期ならびに B 期のいずれと比較しても有意な短縮が認められたが, MEPM および PAPM/BP の 0.5 g 入りバイアルでは有意な変化は認められなかった (Fig. 8)。なお IPM/CS は 2003 年 3 月で採用取消しとなったため, 処方量と投与間隔の比較は行わなかった。

4. MRSA 検出検体数

MRSA の検出検体数は 2002 年が 803 件, 2003 年が 706 件および 2004 年が 1,872 件であった。

調査期間中にアウトブレイクは発生しなかった。

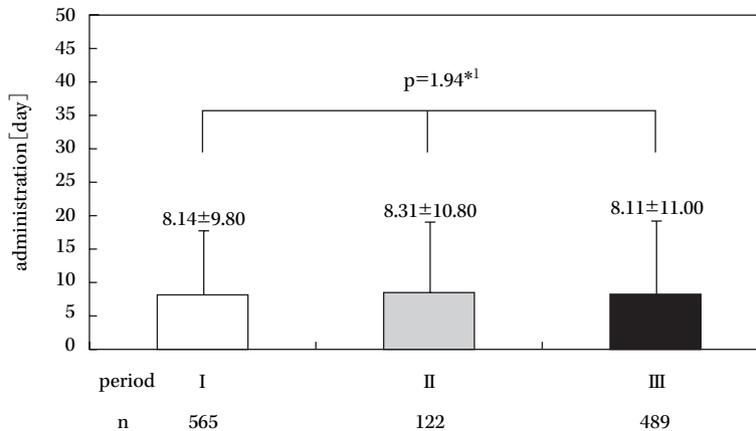
5. 臨床分離株の carbapenem 系抗菌薬に対する感受性の変化

MEPM および IPM/CS に対する成人と小児の感受性株検出率を Table 4 に示す。当院のコンピュータシステム上, 各検体の検出部位に関して詳細な調査は行えなかったが, MEPM および IPM/CS の感受性が大きく変化した菌種はなかった。

III. 考 察

1. 使用理由書の提出義務化

抗菌薬の濫用防止のため, 何らかの制限を設けることで使用量を減少させた施設は多い^{11,12,14,15)}。一方, 使用制限を行わず, 処方医からの報告のみで使用量を減少させ



period I (2002.1-2003.9): required to report reason of choice of antibiotics

period II (2003.10-2003.12): "reason report" plus support by infection control physician for bacteremia

period III (2004.1-2004.12): "reason report" plus "ICD support" plus TDM

*1 Result of Kruskal Wallis H-test

Fig. 2. Administration term of anti-MRSA drugs at Iizuka Hospital.

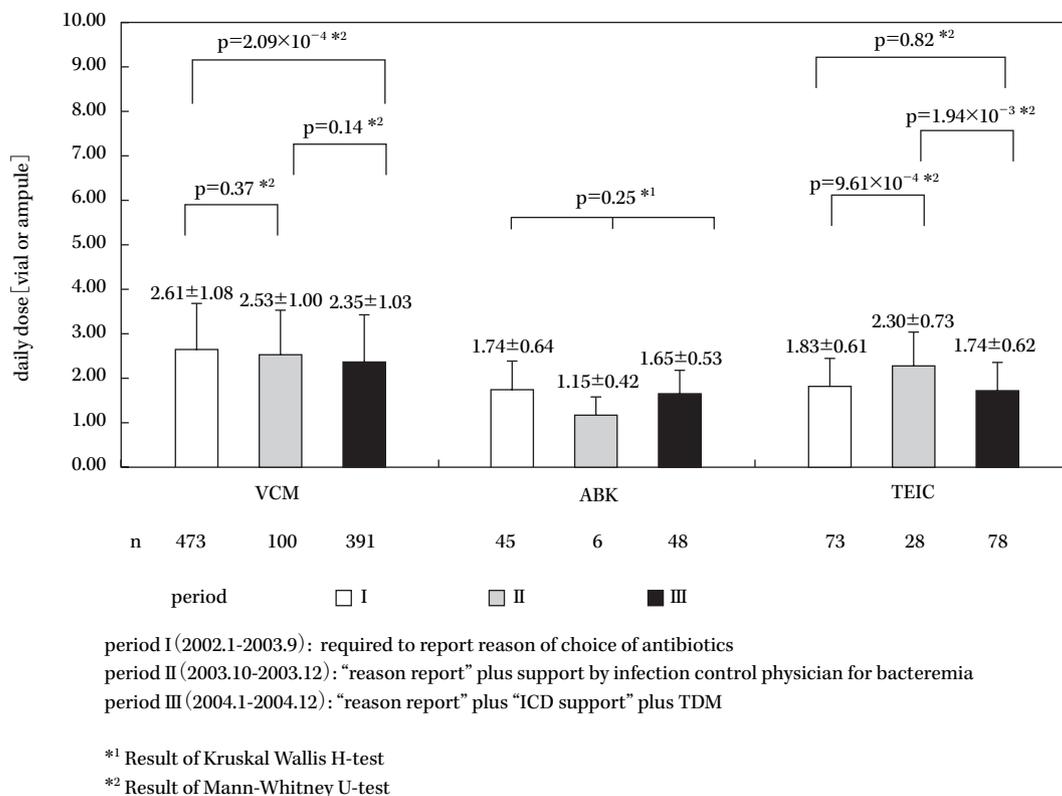


Fig. 3. Daily dose of anti-MRSA drugs at Iizuka Hospital.

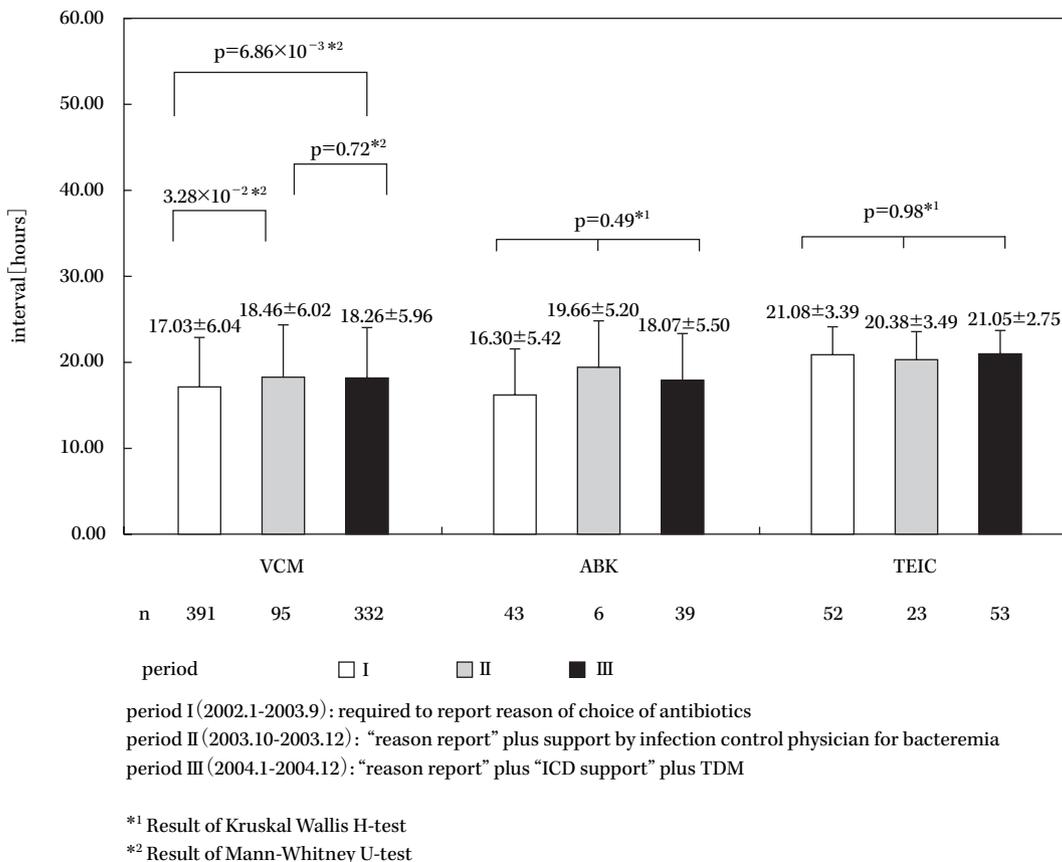
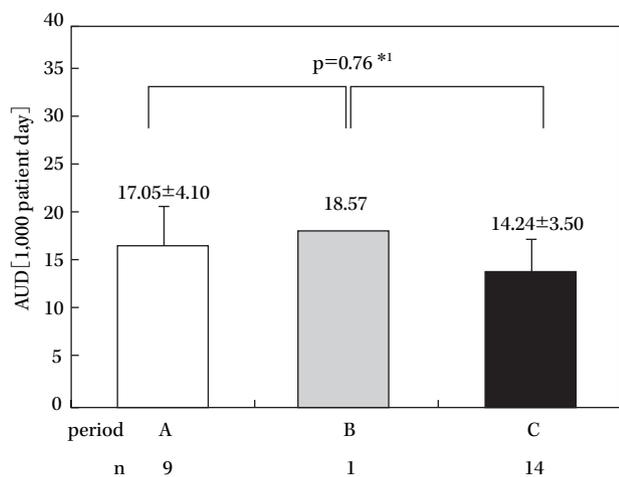


Fig. 4. Interval of anti-MRSA drugs at Iizuka Hospital.



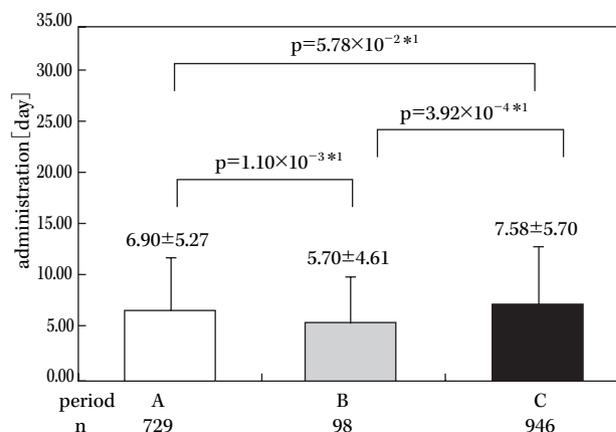
period A (2003.1-2003.9): no intervention
 period B (2003.10): support by infection control physician for bacteremia
 period C (2003.11-2004.12): "ICD support" plus required to report reason of choice of antibiotics

AUD (antimicrobial use density) is calculated per each month in period below.

AUD=DDD (Defined Daily Dose) / 1,000 patients

*1 Result of Kruskal Wallis H-test

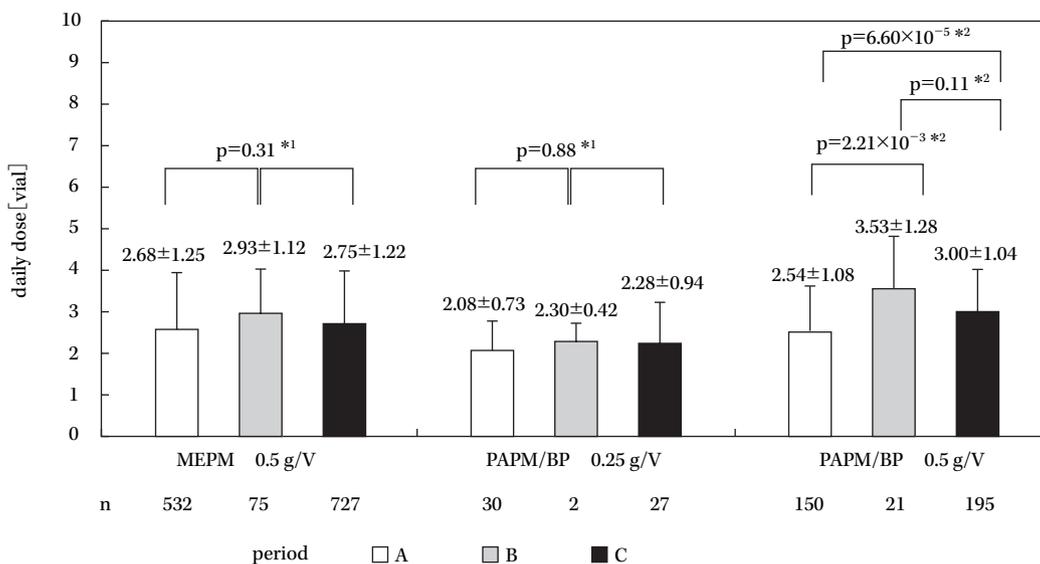
Fig. 5. AUD of carbapenems at Iizuka Hospital.



period A (2003.1-2003.9): no intervention
 period B (2003.10): support by infection control physician for bacteremia
 period C (2003.11-2004.12): "ICD support" plus required to report reason of choice of antibiotics

*1 Result of Mann-Whitney U-test

Fig. 6. Administration of carbapenems at Iizuka Hospital.

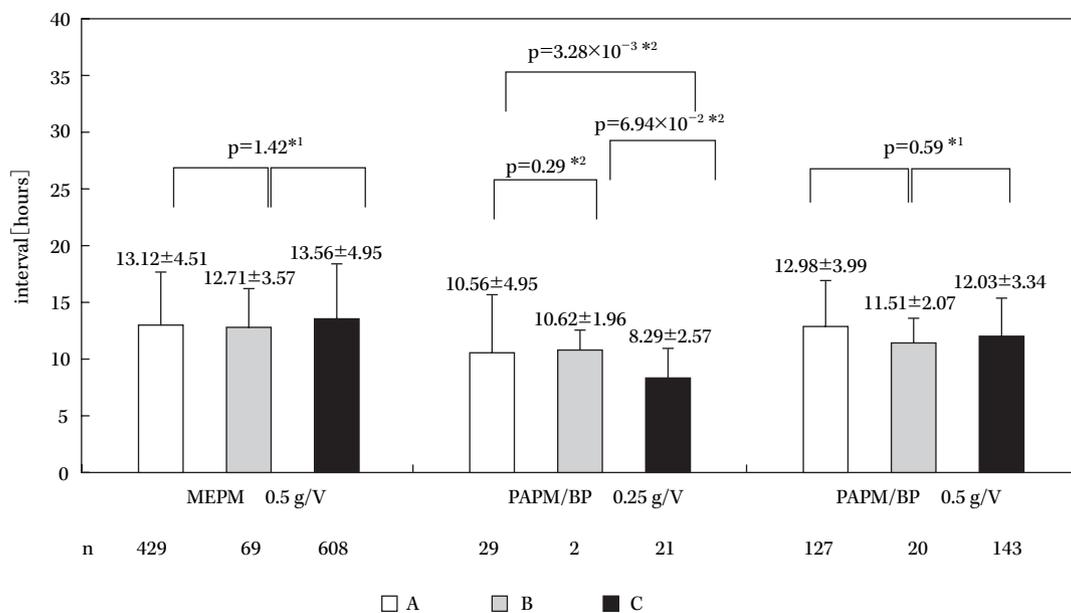


period A (2003.1-2003.9): no intervention
 period B (2003.10): support by infection control physician for bacteremia
 period C (2003.11-2004.12): "ICD support" plus required to report reason of choice of antibiotics

*1 Result of Kruskal Wallis H-test

*2 Result of Mann-Whitney U-test

Fig. 7. Daily dose of carbapenems at Iizuka Hospital.



period A (2003.1-2003.9): no intervention
 period B (2003.10): support by infection control physician for bacteremia
 period C (2003.11-2004.12): "ICD support" plus required to report reason of choice of antibiotics

*1 Result of Kruskal Wallis H-test

*2 Result of Mann-Whitney U-test

Fig. 8. Interval of carbapenems at Iizuka Hospital.

Table 4. Detection rate of sensitive organisms for meropenem or imipenem/cilastatin isolated from Iizuka Hospital in 2003 and 2004

organism	drug		IPM/CS		
	year	2003	2004	2003	2004
Gram-positive coccus					
(sample from adult / from child) <i>Enterococcus faecalis</i>				99 (339) / 96 (25)	96 (241) / 85 (17)
<i>Enterococcus faecium</i>				6 (82) / 25 (4)	19 (63) / 0 (6)
<i>Staphylococcus aureus</i>				100 (1,179) / 100 (104)	100 (702) / 100 (128)
MRSA				0 (1,794) / 0 (78)	0 (631) / 0 (75)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>				26 (311) / 25 (12)	36 (271) / 14 (22)
<i>Streptococcus agalactiae</i>				100 (276) / 100 (11)	100 (216) / 100 (8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				100 (77) / 100 (84)	100 (37) / 100 (115)
PISP				100 (86) / 99 (151)	100 (117) / 100 (216)
PRSP				81 (42) / 90 (94)	87 (23) / 100 (108)
<i>Streptococcus pyogenes</i>		100 (28) / 100 (21)	100 (35) / 100 (10)		
Gram-negative rod					
(sample from adult / from child) <i>Acinetobacter baumannii</i>		99 (108) / 100 (4)	99 (76) / 100 (3)	98 (108) / 100 (4)	99 (76) / 100 (3)
<i>Citrobacter freundii</i>		100 (55) / 100 (1)	100 (36) / 100 (2)	100 (55) / 100 (1)	97 (36) / 100 (2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>		98 (60) / —	100 (52) / 100 (2)	98 (60) / —	100 (52) / 100 (2)
<i>Enterobacter cloacae</i>		99 (164) / —	100 (127) / 100 (6)	99 (164) / —	100 (127) / 100 (6)
<i>Escherichia coli</i>		100 (792) / 100 (63)	100 (621) / 100 (42)	100 (792) / 100 (63)	100 (622) / 100 (42)
<i>Klebsiella oxytoca</i>		100 (68) / 100 (4)	100 (60) / 100 (4)	100 (68) / 100 (4)	100 (60) / 100 (4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		100 (286) / 100 (9)	100 (190) / 100 (5)	100 (286) / 100 (9)	100 (190) / 100 (5)
<i>Morganella morganii</i>		100 (35) / 100 (4)	100 (31) / 100 (2)	97 (35) / 100 (4)	100 (31) / 100 (2)
<i>Proteus mirabilis</i>		100 (105) / 100 (1)	100 (63) / 100 (1)	86 (105) / 100 (1)	95 (63) / 100 (1)
<i>Proteus vulgaris</i>		100 (22) / 100 (2)	100 (20) / 100 (3)	95 (22) / 100 (2)	95 (20) / 100 (3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		87 (787) / 100 (20)	90 (387) / 100 (25)	79 (788) / 90 (20)	80 (389) / 96 (25)
<i>Serratia marcescens</i>		100 (155) / 100 (4)	100 (70) / 100 (3)	99 (155) / 100 (4)	100 (70) / 100 (3)

* The first number is the sensitivity rate for the organism (%) and the second is the total number of specimens detected each year. Values are shown before slash are samples from adult and values are shown after slash are samples from children.

た施設⁹⁾は少ない。当院は抗 MRSA 薬の使用理由書の提出を 2001 年 9 月から義務づけているが、この取り組みが定着した I 期においても AUD には有意な変化がみられなかった。carbapenem 系抗菌薬については 2003 年 11 月に使用理由書の提出を義務づけたが、その後の AUD の減少は有意ではなかった。すなわち当院の場合も使用理由書の提出義務化のみでは、抗 MRSA 薬および carbapenem 系抗菌薬の使用制限には至らないと考えられ、使用許可制の導入⁷⁾を検討するべきと思われる。

2. 血培ラウンドによる指導的介入

ある医療機関において、菌血症の確定後、広域スペクトルの抗菌薬から狭域スペクトル薬に変更された症例は 14% 程度との報告がある¹⁸⁾。また ICD や感染対策チームの積極的な介入は、抗菌スペクトルが広く、経験的投与の際に選択されやすい薬剤の適正使用を促し、結果的に投与症例数の減少効果や抗菌薬使用量の抑制効果があると考えられている。当院においても、血培ラウンドの開始後、抗 MRSA 薬の使用症例数は減少した。これは血培ラウンドにより、偽陽性例と感染例の鑑別が行われ、治療対象患者が限定された結果であると考えられる。また、2003 年 10 月以降に carbapenem 系抗菌薬の使用期間が一時的に短縮したことも、適正薬剤への変更指導などの血培ラウンドの成果であると推測される。

3. TDM

TDM は抗菌薬の使用量減少に寄与すると報告されている^{5,8)}。当院においても抗 MRSA 薬の TDM を完全実施した 2004 年からは前年までに比べて、使用期間と AUD が低下傾向を示し、TEIC に関しては平均 1 日処方量が有意に減少した。また TDM 開始後は、適正使用の対策が使用理由書の提出のみであった期間と比較して、VCM の平均 1 日処方量も有意に減少し、投与間隔は延長傾向を示した。これらの結果は、2004 年以前は主治医の依頼のあった患者に対してのみ行っていた TDM を、抗 MRSA 薬が処方された時点で全患者に対して初期投与設定から介入するようにかえたことで、適切な投与設計による治療がなされた症例が増加したことによると考えられる。今後は、PK/PD 理論に基づく処方設計が抗 MRSA 薬の適正使用を推進し、結果的に使用量の制限をもたらすか否かについて検討する必要があると考えられる。

4. carbapenem 系抗菌薬の投与基準の必要性

carbapenem 系抗菌薬では、使用期間の延長および平均 1 日処方量の増加傾向がみられた。また投与間隔の有意な短縮は、血培ラウンド開始後、使用理由書を義務づけた後の PAPM/BP 0.25 g 入り製剤で認められたのみであった。これらの結果は、抗 MRSA 薬に対する TDM のような理論的な投与法決定指針が carbapenem 系抗菌薬で確立されていないことに起因すると考えられる。現在、carbapenem 系抗菌薬についても PK/PD 理論を

応用した投与法での臨床効果が確認されつつあるが、まだ報告が少なく^{19,20)}、さらに多くの研究成果が集積される必要がある。

IV. 結 論

- ①使用理由書の提出義務のみでは抗菌薬の使用量抑制に対する効果は十分とはいえない。
- ②ICD による指導的介入は抗 MRSA 薬の使用症例数を減少させる効果がある。
- ③TDM は抗 MRSA 薬の適正使用をもたらし、結果として使用量の減少に寄与する。
- ④carbapenem 系抗菌薬の PK/PD 理論に基づく投与基準を確立する必要がある。

謝 辞

本論文を執筆するにあたり、有用な細菌感受性データを提供していただいた飯塚病院中央検査部、真名子順一郎部長他、細菌検査室スタッフの方々にご心よりお礼申し上げます。

文 献

- 1) 蔵園瑞代, 山田恵子, 平井洋子, 井田孝志, 井上松久: MRSA の疫学動向と各種抗菌薬の抗菌活性について。日化療会誌 2002; 50: 494-9
- 2) 竹末芳生, 松浦雄一郎, 横山 隆, 板羽秀之: 緑膿菌における治療薬の選択理由とその実際。日本外科感染症研究 1999; 11: 219-22
- 3) 武内 一: 抗生物質を使用しなければ、小児医療における耐性菌は確実に減少する。外来小児科 1999; 2: 51-6
- 4) 橋本 治: 抗菌薬体制化防止のための薬剤師の役割。Infection Control 2005; 14: 1017-23
- 5) 小笠原康雄, 八島加八, 近藤里美, 播野俊江, 小滝照子, 長崎信浩, 他: 抗 MRSA 用抗生物質の適正使用のための TDM 活用システムの有用性。環境感染 2003; 18: 323-8
- 6) 新宮行雄, 青山平一, 狩野京子, 漆谷義徳: 松江赤十字病院における抗菌薬適正使用の取り組みと評価。日病薬誌 2005; 41: 1519-22
- 7) 阿南節子, 芝イク子, 藤本卓司: 抗菌薬の使用制限に関する医師アンケート調査。環境感染 2001; 16: 225-9
- 8) 高瀬尚武, 湊 幸一, 中田日早枝, 他: 塩酸バンコマイシン適正使用における薬剤師の役割~TDM 施行症例から見た有用性の評価について~。全自病協雑誌 2002; 42: 1058-61
- 9) 草地信也, 炭山嘉伸, 川井邦彦, 他: 抗菌剤の臓器別指定と監視。日本外科感染症研究 1994; 6: 59-64
- 10) 藤本卓司: 抗菌薬の使用制限と ICD。Infection Control 2002; 11: 456-8
- 11) 藤田芳正, 山崎芳郎: 特定抗菌薬使用許可制の導入に関する臨床的検討。環境感染 2005; 20: 31-6
- 12) 古川恵一: 抗菌薬の適正使用と病院感染対策。臨床と微生物 2003; 30: 479-86
- 13) Gould I M, Jappy B: Trends in hospital antibiotics prescribing after introduction of an antibiotic policy. J Antimicrob Chemother 1996; 38: 895-904
- 14) Quale J, Landman D, Saurina G, et al: Manipulation of a Hospital Antimicrobial Formulary to Control an Outbreak of Vancomycin-Resistant *Enterococci*. Clin

- Infect Dis 1996; 23: 1020-5
- 15) Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, et al: Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant Gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med 1998; 26: 1893-9
- 16) 鈴木仁志, 貴田岡節子: 抗 MRSA 薬の適正使用システムの構築とバンコマイシンにおける初期投与設定の有用性。環境感染 2004; 19: 365-72
- 17) 石坂敏彦, 向井淳治, 福嶋 誠, 他: 血中濃度からみた抗 MRSA 薬の適正使用。日病薬誌 2004; 40: 1125-8
- 18) 小阪直史, 志馬伸朗: 京都府立医科大学附属病院における抗菌薬適正使用のためのコントロール。Infection Control 2005; 14: 998-1002
- 19) 三嶋廣繁, 二宮望祥, 玉舎輝彦: カルバペネム系抗菌薬の投与方法に関する検討。The Japanese Journal of Antibiotics 2002; 55: 875-81
- 20) 三嶋廣繁: 重症感染症における PK/PD に基づいたメロペネムの最適投与方法。化学療法の領域 2005; 21: 105-13
- 21) 真下啓二: 抗菌薬の使用制限はなぜ必要か。Infection Control 2000; 9: 152-4

Effort to promote proper use of anti methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents and carbapenems

Takahiro Muro¹⁾, Risa Hideshima¹⁾, Kenichi Nakamura²⁾ and Hidetoshi Kamimura³⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Iizuka Hospital, 3-83 Yoshiomachi, Iizuka, Fukuoka, Japan

²⁾Department of General Medicine, Iizuka Hospital

³⁾Department of Pharmacy, Fukuoka University Chikushi Hospital

Antibiotics abuse causes drug resistance. Between 2001 and 2004, we conducted several trials to evaluate the effectiveness of measures to inhibit antibiotic use. From September 2001, we required physicians treating patients with anti-MRSA agents, and from November 2003, those treating patients with carbapenems, to report the reason for their choice of antibiotics to an Infection Control Committee prior to administration to patients (reason-report). From October 2003, physicians with patients suffering from bacteremia were supported by infection control physicians (Guidance by ICD). In addition to the interventions above, from April 2004, through therapeutic drug monitoring (TDM), physicians prescribing drugs for all patients with MRSA received advice from pharmacists on optimal dosage. We studied the effects of these interventions on the prescription of carbapenems and anti-MRSA agents.

Combined, TDM and the other two interventions significantly reduced daily doses of vancomycin. Guidance by ICD decreased the number of patient prescribed anti-MRSA agents. Taking reason-report and guidance by ICD together raised the daily dose of panipenem/betamipron (0.5 g/V) significantly.

In conclusion, we found that presentation of a report detailing reasons for prescription is ineffective in limiting the amount of anti-MRSA agents prescribed, but both TDM and guidance by an infection control physician effectively reduced prescribed amounts. We consider that administration criteria of carbapenems are necessary.