

# 眼科日帰り手術クリニカルパスの変更に伴う 経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬 使用量変化に関する検討

倉本恵里子<sup>1)</sup>・室井 延之<sup>1,2)</sup>・平島 正樹<sup>1)</sup>・平山 晴奈<sup>1)</sup>  
柴谷 直樹<sup>2)</sup>・土井 朝子<sup>3)</sup>・栗本 康夫<sup>4)</sup>・橋田 亨<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部\*

<sup>2)</sup> 神戸市立神戸アイセンター病院薬剤部

<sup>3)</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院感染症科

<sup>4)</sup> 神戸市立神戸アイセンター病院眼科

受付日：2019年9月4日 受理日：2020年12月9日

2016年に厚生労働省は薬剤耐性アクションプランを宣言し、抗菌薬適正使用支援（antimicrobial stewardship：AS）の必要性を強調した。本邦における経口第3世代セファロスポリン系薬の使用量は他国と比べて多いため、われわれは経口第3世代セファロスポリン系薬の適正使用を推進した。

神戸市立医療センター中央市民病院（以下、当院）における使用状況を調査したところ、経口第3世代セファロスポリン系薬のセフカペンピボキシル錠が眼科の日帰り手術におけるクリニカルパスの抗菌薬として登録されており、非常に多く処方されていた（AS介入前）。当院では、抗菌薬適正使用支援チーム（antimicrobial stewardship team：AST）設置前に、感染制御チーム（infection control team：ICT）が外来患者に対するASを実施していたことから、ICTと眼科で協議し、2016年11月にクリニカルパスへ登録されていたセフカペンピボキシル錠を削除した（AS介入後）。今回、このAS介入前後における抗菌薬使用量の変化、術後眼内炎および薬剤費への影響について調査した。

結果、AS介入前後においても術後眼内炎の発症は認められず、セフカペンピボキシル錠の使用量である処方件数割合と薬剤費が有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。

AS介入前後においても術後眼内炎の発症はなく、術後予防経口抗菌薬の使用量を減少させ、抗菌薬の適正使用を支援することができたと考える。

**Key words:** antimicrobial stewardship, oral third-generation cephalosporins, endophthalmitis, outpatient

## はじめに

抗菌薬使用量増加による薬剤耐性菌の蔓延が報告されている<sup>1,2)</sup>。日本における国民1,000人当たりの1日抗菌薬使用量（defined daily doses per 1,000 inhabitants per day）の割合は92.6%が経口抗菌薬で、そのうち第3世代セファロスポリン系薬、マクロラ

イド系薬、フルオロキノロン系薬の使用割合が77.1%と非常に高い<sup>3)</sup>。さらに、外来感染症由来と指摘されている基質特異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ（extended-spectrum  $\beta$ -lactamase）は、この10年間で増加しており、特に外来では20~30%を占め治療効果に大きく影響を与えている<sup>4)</sup>。この現状をうけ、2016年に公表された薬剤耐性アクションプ

\*兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目1-1

ランでは外来における抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship : AS)<sup>5)</sup>の実施を推奨している<sup>6)</sup>。

われわれは外来患者に対する AS 実施に際して、抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team : AST) 設置前に AS を行っていた感染制御チーム (infection control team : ICT) により、全診療科における外来での経口第 3 世代セファロスポリン系薬の使用状況を調査し、眼科の処方件数が最も多いことから抗菌薬の見直しが必要と考えた。白内障手術において避けるべき最も重大な合併症は術後眼内炎であり、発症率は非常に少ないが、発症すると失明など重篤な転帰にいたる可能性がある。米国の American Society of Health-System Pharmacists ガイドライン<sup>7)</sup>では、予防投与は一般的であるが、術後眼内炎の発症率が低いことから、予防投与の有効性を示すための適切な臨床試験が困難であるとしている。また、抗菌薬の投与方法や投与期間についても特定の推奨はないとしている。一方、本邦における白内障術後眼内炎に対する前向き多施設共同研究の結果では、術後眼内炎発症率は 0.0395% であり、その術後の感染予防としては点眼・軟膏の局所投与が 98%、点滴投与 13.9%、内服投与は 86.3% であった<sup>8)</sup>。神戸市立医療センター中央市民病院 (以下、当院) 眼科においても、経口第 3 世代セファロスポリン系薬のセフカペンピボキシル錠が日帰り手術におけるクリニカルパスの抗菌薬として登録されており、ほぼすべての患者に処方されていた。眼科の日帰り手術におけるクリニカルパスの術後抗菌薬であるセフカペンピボキシル錠を削除し、経口第 3 世代セファロスポリン系薬の使用量変化ならびに術後眼内炎の発症状況について検討した。

## 1. 方法

### 1. 全診療科における外来での経口第 3 世代セファロスポリン系薬の使用状況調査

診療科別における経口第 3 世代セファロスポリン系薬の使用量である処方件数について、電子カルテより抽出を行い後方視的に調査した。調査期間は 2015 年 8 月から 2016 年 7 月までの 1 年間とした。

### 2. 介入内容

従来より、眼科の日帰り手術後における感染予防の抗菌薬はモキシフロキサシン点眼とあわせてセフカペンピボキシル錠が登録されており、通常、術後

4 日間の内服が指示されていた。

2016 年 11 月の世界保健機関による世界抗菌薬啓発週間に合わせ、ICT から眼科へ日帰り手術におけるクリニカルパスの術後抗菌薬であるセフカペンピボキシル錠の削除を提案し、2016 年 11 月より実施した。

### 3. 対象患者

2015 年 11 月 1 日から 2016 年 10 月 31 日 (日帰り手術におけるクリニカルパスのセフカペンピボキシル錠削除前 ; AS 介入前)、2016 年 12 月 1 日から 2017 年 11 月 30 日 (日帰り手術におけるクリニカルパスのセフカペンピボキシル錠削除後 ; AS 介入後) に、当院の眼科において、眼内レンズ (intraocular lens : IOL) 挿入、超音波吸引術 (phacoemulsification and aspiration : PEA) および硝子体内注射の日帰り手術がクリニカルパスを用いて実施された患者を対象とした。

### 4. 調査項目

性別、年齢、病名、術式、手術日に処方された経口抗菌薬の件数および投与日数、術後眼内炎発症の有無、経口抗菌薬の薬剤費について、電子カルテより抽出を行い後方視的に評価した。なお、術後眼内炎は米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の National Nosocomial Infections Surveillance マニュアルにおける感染の部位を決定するための基準<sup>9)</sup>を参考に眼科専門医が診察所見、検査所見、自覚症状などから総合的に判定した。また、術直後の眼内炎、術後 4 週間以内の急性細菌性眼内炎ならびに術後 5~8 週の遅発性眼内炎までを対象とした。

### 5. 統計学的評価

連続変数の解析は Mann-Whitney *U* test、カテゴリ変数の解析はカイ二乗検定を使用し、有意水準 5% 未満を統計学的に有意とした。解析ソフトは GraphPad Prism 7 (GraphPad Software Inc, California) を用いた。

### 6. 倫理規定

本研究における研究内容や個人情報の保護に関する事項は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の臨床研究審査委員会で承認を得て実施した (承認番号 : zn181221)。

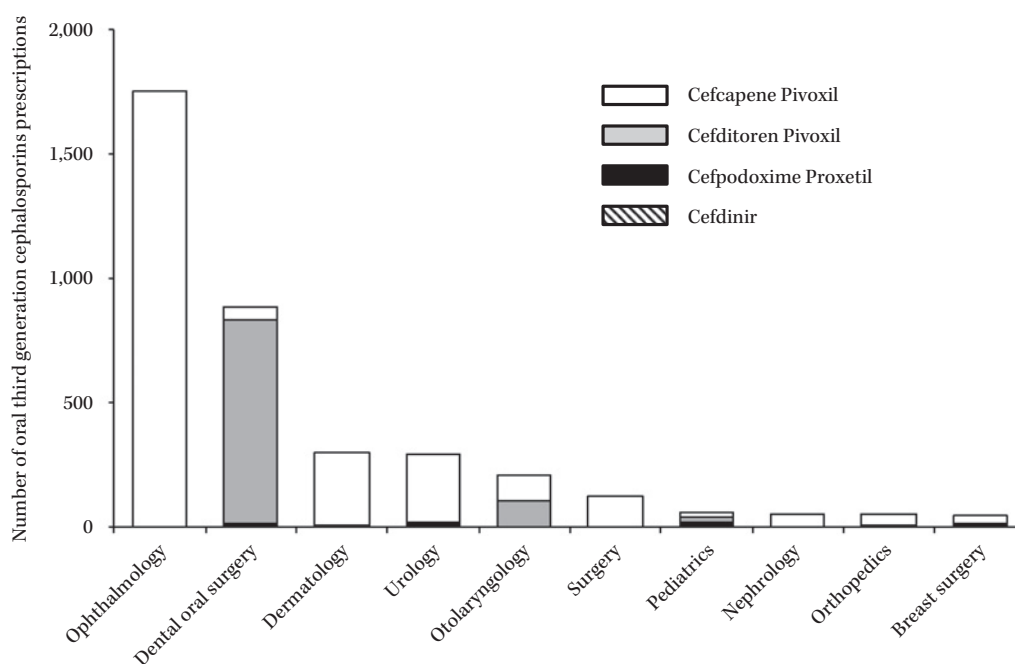


Fig. 1. The amount of use of oral third-generation cephalosporins.

The white, gray, black and diagonal pattern columns represent Cefcapene Pivoxil, Cefditoren Pivoxil, Cefpodoxime Proxetil and Cefdinir, respectively.

Table 1. Patient characteristics

	Before AS (n = 1,803)	After AS (n = 1,867)	<i>p</i> -value
Gender (male/female)	1,074 / 729	1,064 / 803	0.113 <sup>a)</sup>
Age (years)	74 [31-97]	75 [33-94]	0.076 <sup>b)</sup>
Diagnosis			
Cataract	281 (15.6)	283 (15.2)	0.720 <sup>a)</sup>
Macular degeneration	951 (52.7)	1,046 (56.0)	0.046 <sup>a)</sup>
Macular edema	199 (11.0)	161 (8.6)	0.014 <sup>a)</sup>
Retinal vein branch occlusion	171 (9.5)	184 (9.9)	0.704 <sup>a)</sup>
Others	201 (11.1)	193 (10.3)	0.428 <sup>a)</sup>
Surgical form			
Secondary IOL insertion	17 (0.9)	8 (0.4)	0.058 <sup>a)</sup>
PEA	305 (16.9)	320 (17.1)	0.857 <sup>a)</sup>
Intravitreal injection	1,481 (82.1)	1,539 (82.4)	0.818 <sup>a)</sup>

Categorical data and continuous data are shown by the number of subjects (%) and median values [range], respectively.

*p*-values assessed by the chi-square test <sup>a)</sup> and Mann-Whitney *U* test <sup>b)</sup>.

IOL: intraocular lens; PEA: phacoemulsification and aspiration.

## II. 結果

### 1. 全診療科における外来での経口第3世代セファロスポリン系薬の使用状況

2015年8月から2016年7月までの1年間における経口第3世代セファロスポリン系薬の使用量である処方件数は3,938件であり、セフカペンピボキシ

ル錠の処方が2,878件と全体の73.1%を占めていた。最も処方件数の多かった診療科は眼科の1,750件で全体の約44%であった (Fig. 1)。

### 2. 患者背景

患者背景を Table 1 に示す。対象の手術件数は、AS 介入前は1,803件、AS 介入後は1,867件であっ

Table 2. The influence of antimicrobial stewardship (AS)

	Before AS (n = 1,803)	After AS (n = 1,867)	p-value
Prescriptions of antimicrobial agents			<0.001 <sup>a)</sup>
Cefcapene Pivoxil	1,719 (95.3)	5 (0.3)	
Levofloxacin	31 (1.7)	0 (0)	
No oral antimicrobial agent	53 (2.9)	1,862 (99.7)	
Duration of administration of oral antimicrobial agents (day)	4 [0-4]	0 [0-4]	<0.001 <sup>b)</sup>
Cost of oral antimicrobial agent use (yen)	375.6 [0-679.6]	0 [0-375.6]	<0.001 <sup>b)</sup>
Postoperative endophthalmitis	0 (0)	0 (0)	

Categorical data and continuous data were shown by the number of subjects (%) and median values [range], respectively.

p-values assessed by the chi-square test<sup>a)</sup> and Mann-Whitney U test<sup>b)</sup>.

AS: antimicrobial stewardship.

た。性別、年齢は AS 介入前後において統計学的な差を認めなかった。

疾患は AS 介入前後とも黄斑変性症が最も多く半数以上を占めていた。黄斑変性症は AS 介入後で、黄斑浮腫は AS 介入前で有意に多かった。また、術式は硝子体内注射が最も多く 8 割以上を占め、AS 介入前後において統計学的な差を認めなかった。

### 3. 経口抗菌薬処方件数の変化

日帰り手術後に処方された経口抗菌薬の使用量である処方割合と件数を AS 介入前後で比較したところ、セフカペンピボキシル錠は 95.3% (1,719 件/1,803 件) から 0.3% (5 件/1,867 件) へ、レボフロキサシン錠は 1.7% (31 件/1,803 件) から 0% へ減少した (Table 2)。また、経口抗菌薬処方なしの割合は 2.9% (53 件/1,803 件) から 99.7% (1,862 件/1,867 件) へ増加し、AS 介入前後において抗菌薬の使用量である処方件数割合に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。

### 4. 術後眼内炎の発症率と薬剤費の変化

AS 介入前後における術後眼内炎の発症率はどちらも 0% であった (Table 2)。また、AS 介入後で経口抗菌薬の投与日数は有意に減少した ( $p < 0.001$ )。手術日に処方された経口抗菌薬の薬剤費 (中央値) は 375.6 円から 0 円へ有意に減少した ( $p < 0.001$ )。

### III. 考察

経口第 3 世代セファロスポリン系薬は、肺炎球菌やグラム陰性桿菌に対しても広くスペクトラムをもつため、適正使用が求められる薬剤である。薬剤耐性アクションプランでは、成果指標として「2020 年の経口セファロスポリン系薬の人口千人あたりの一日使用量を 2013 年の水準から 50% 削減」が明記

され、各施設での外来における AS 実施を推奨しており、当院においては 2017 年 4 月に AST を設立した。

今回、AS 介入前 1 年間における白内障、黄斑変性症などに対する眼科の日帰り手術を調査した結果、95.3% の手術において、経口第 3 世代セファロスポリン系薬であるセフカペンピボキシル錠が約 4 日間処方されていた。本研究では、AS として眼科日帰り手術のクリニカルパスに登録されていたセフカペンピボキシル錠を削除し、AS 介入前後における抗菌薬処方の変化、術後眼内炎発症率、薬剤費について評価した。

海外において、白内障術後にモキシフロキサシンを前房内注射することにより有意に術後眼内炎が減少したことが報告されている<sup>10,11)</sup>。一方、日本の「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」では、眼科手術においてターゲットとする常在菌は黄色ブドウ球菌、連鎖球菌としているが、白内障手術における術後抗菌薬については明記していない<sup>12)</sup>。従来より、当院では予防抗菌薬としてモキシフロキサシン点眼とあわせてセフカペンピボキシル錠がクリニカルパスとして登録されていた。調査期間である 2015 年 8 月から 2016 年 7 月は未だ AST 設置前であり、AS を行っている ICT と眼科で協議し、セフカペンピボキシル錠を削除し、日帰り手術における抗菌薬はモキシフロキサシン点眼のみとした。クリニカルパスを変更することで、セフカペンピボキシル錠の使用量である処方件数を確実に減少することができたと考える。また、ペニシリン系アレルギーが既往にある患者に対して、AS 介入前は

主治医の判断によりセフカベンピボキシル錠からレボフロキサシン錠へ処方変更されていたが、セフカベンピボキシル錠の削除に伴い、AS介入後はレボフロキサシン錠の処方も減少した。

さらに、AS介入前後において術後眼内炎の発症率を評価したが、どちらも0%であった。今回、白内障術後の感染予防として、モキシフロキサシン点眼のみで術後眼内炎が発症することなく治療が行えた。クリニカルパスとして登録されているモキシフロキサシン点眼は手術3日前から術後まで施行する。モキシフロキサシンは房室内へ高濃度で移行し<sup>13)</sup>、術野の無菌化に有効であるため<sup>14)</sup>、術後眼内炎の発症予防に有効な抗菌薬であると考えられている。また、本研究ではAS介入前後それぞれ約1,800件の手術について検討しており、既報<sup>15)</sup>と比べ多数例の調査であるが、本邦における白内障術後眼内炎の発症率は日本眼科学術学会会員施設によるアンケート調査結果で0.052%<sup>16)</sup>、前向き多施設共同研究結果では0.0395%<sup>8)</sup>と非常に少ないことから、セフカベンピボキシル錠削除による術後眼内炎発症に及ぼす影響については、本研究でも眼内炎発症率は同様にきわめて低いと推察される。今後、症例を集積し詳細に検討するとともに、セフカベンピボキシル錠削除後の安全性についても引き続きモニタリングを行っている。

近年、薬剤の適切な選択や治療効果のみならず、医療経済の観点から薬剤費への影響を考慮することも重要視されている<sup>17-19)</sup>。セフカベンピボキシル錠（セフカベンピボキシル、ファイザー、31.3円/錠）、レボフロキサシン錠（レボフロキサシン、DSEP、169.9円/錠）は安価ではあるが、術後の経口抗菌薬を削除することにより、安全性を損なうことなく年間約60万円の薬剤費を削減することができた。

本研究の限界として、報告されている術後眼内炎の発症頻度が0.05%以下と低いことから、今回のクリニカルパスからのセフカベンピボキシル錠削除が術後眼内炎発症に及ぼした影響を検討するには症例数が少ない可能性も否定できない。また、感染症発症リスクを上げる要因である糖尿病治療薬、抗がん薬、免疫抑制薬併用の有無による影響については検討できていない。

## おわりに

眼科日帰り手術のクリニカルパスからセフカベンピボキシル錠を削除することによる術後眼内炎の発症に及ぼす影響は低く、適正使用を支援することができたと考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) Bell B G, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M: A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 13
- 2) Baditoiu L, Axente C, Lungeanu D, Muntean D, Horhat F, Moldovan R, et al: Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: a cross-correlation analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16: 71
- 3) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, et al: Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 7: 19-23
- 4) 中浜 力, 村谷哲郎: 外来診療における耐性菌問題と経口抗菌薬の適正使用. *日化療会誌* 2018; 66: 185-202
- 5) Dellit T H, Owens R C, McGowan J E Jr, Gerdling 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
- 6) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）  
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou/10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 7) Bratzler D W, Dellinger E P, Olsen K M, Perl T M, Auwaerter P G, Bolon M K, et al: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 195-283
- 8) 井上智之：白内障術後眼内炎の現状. *眼科グラフィック* 2019; 8: 10-4
- 9) The United States Department of Health & Human Services Public Health Service 編, 小林寛伊, 廣瀬千也子 監訳：サーベイランスのためのCDCガイドライン—NNISマニュアル（2004年版）より、改訂3版, メディカ出版, 大阪, 2005; 205-6
- 10) Haripriya A, Chang D F, Ravindran R D: Endophthalmitis Reduction with Intracameral Moxifloxacin Prophylaxis: Analysis of 600 000 Surgeries. *Ophthalmology* 2017; 124: 768-75
- 11) Melega M V, Alves M, Cavalcanti Lira R P, Cardoso da Silva I, Ferreira B G, Assis Filho H

- L, et al: Safety and efficacy of intracameral moxifloxacin for prevention of post-cataract endophthalmitis: Randomized controlled clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45: 343-50
- 12) 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会 編: 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン, 日本化学療法学会/日本外科感染症学会, 東京, 2016; 10
- 13) Kim D H, Stark W J, O'Brien T P, Dick J D: Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology* 2005; 112: 1992-6
- 14) 渡邊雅一, 石塚啓司, 池元敏雄: モキシフロキサシン点眼液 (ベガモックス™点眼液 0.5%) の薬理学的特性および臨床効果。日薬理誌 2007; 129: 375-85
- 15) 廣戸照龍, 寺澤邦子, 大谷道輝, 山村喜一, 善本三和子, 松元 俊, 他: 白内障手術クリニカルパスにおける予防的経口抗菌薬削除の評価。医療薬学 2015; 41: 480-7
- 16) Oshika T, Hatano H, Kuwayama Y, Ogura Y, Ohashi Y, Oki K, et al: Incidence of endophthalmitis after cataract surgery in Japan. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 848-51
- 17) van Daalen F V, Opmeer B C, Prins J M, Geerlings S E, Hulscher M E J L: The economic evaluation of an antibiotic checklist as antimicrobial stewardship intervention. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 3213-21
- 18) Okumura L M, Riveros B S, Gomes-da-Silva M M, Veroneze I: A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. *Braz J Infect Dis* 2016; 20: 255-61
- 19) Coulter S, Merollini K, Roberts J A, Graves N, Halton K: The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 140-9

## Changes in the pattern of use of oral third-generation cephalosporins and their association with the outcomes of ophthalmic day surgeries

Eriko Kuramoto<sup>1)</sup>, Nobuyuki Muroi<sup>1,2)</sup>, Masaki Hirabatake<sup>1)</sup>, Haruna Hirayama<sup>1)</sup>, Naoki Shibatani<sup>2)</sup>, Asako Doi<sup>3)</sup>, Yasuo Kurimoto<sup>4)</sup> and Tohru Hashida<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Kobe City Medical Center General Hospital, 2-1-1 Minatojiminamimachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pharmacy, Kobe City Eye Hospital

<sup>3)</sup> Department of Infectious Diseases, Kobe City Medical Center General Hospital

<sup>4)</sup> Department of Ophthalmology, Kobe City Eye Hospital

The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare implemented the National Action Plan on Antimicrobial Resistance in 2016 and emphasized the necessity of implementation of antimicrobial stewardship (AS). The prescription frequency of oral third-generation cephalosporins appears to be higher in Japan than in other countries. Therefore, we attempted to promote appropriate use of these cephalosporins.

Cefcapene pivoxil, an oral third-generation cephalosporin, was designated as an antimicrobial agent for prophylactic use after ophthalmic day surgeries at our hospital. However, use of this antibiotic accounted for a high proportion of antimicrobial agent use at the hospital (before AS). At our hospital, before the establishment of the antimicrobial stewardship team (AST), an infection control team (ICT) had been supporting the proper use of antimicrobial agents. In November 2016, we deregistered cefcapene pivoxil tablets from the clinical pathway for ophthalmic day surgeries (after AS).

We investigated the changes in prescriptions, incidence of endophthalmitis and costs before and after AS at our hospital, so as to ensure appropriate use of cefcapene pivoxil tablets after ophthalmic day surgeries.

The percentage and costs of prescriptions of cefcapene pivoxil tablets decreased significantly after AS ( $p < 0.001$ ); however, no effect of implementation of AS was observed on the incidence of endophthalmitis.

Efforts at AS contributed to improving the quality of medical care.