

外来の急性下痢症に対する経口抗菌薬の適正使用に向けた医師への教育効果

佐原 祥子^{1,2)}・木下 照常²⁾・柴田 大地²⁾・石原 歩実²⁾
國遠 孝斗²⁾・正木 猛史²⁾・滝本 典夫²⁾・岡 圭輔³⁾

¹⁾刈谷豊田総合病院安全環境管理室*

²⁾同 薬剤部

³⁾名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

受付日：2022年7月25日 受理日：2022年10月6日

細菌の薬剤耐性化は世界的な問題となっており、適正使用が薬剤耐性菌対策の重要な役割を担っている。日本国内で示された薬剤耐性アクションプランでは経口抗菌薬の使用量を減少させることがうたわれており、診療報酬改定にて外来における急性気道感染症および急性下痢症に対する経口抗菌薬の使用状況把握が義務づけられた。当院における外来の経口抗菌薬の使用状況を調査したところ、救急外来において急性下痢症に対する fosfomycin (FOM) の処方が慣例的に行われていることが判明し、抗菌薬適正使用に向けた介入が必要であると考えられた。今回消化器内科と協働し救急外来診療に携わる医師に向けて、厚生労働省が発行している「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」に準拠した急性下痢症の治療についての教育を行った。その結果、経過不良による再診や入院を増加させることなく、FOMの処方件数は介入前 30.0% (90 件/300 件) から介入後には 4.5% (11 件/244 件) へ大きく減少した ($p < 0.01$)。抗菌薬適正使用にむけた医師への教育を実施することは急性下痢症の治療の最適化につながると考えられた。

Key words: antimicrobial stewardship, acute diarrhea, outpatient

抗菌薬の濫用や不必要な使用により薬剤耐性 (antimicrobial resistance : AMR) 菌が増加し世界中で問題となっている。2015 年には世界保健機関で薬剤耐性に対するグローバル・アクションプラン¹⁾が策定され、それに伴い 2016 年には国内で AMR アクションプラン (2016~2020) が示された。一方で、AMR 対策を推進するためには抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship : AS) が必須であり、AS 活動に対する評価として 2018 年度の診療報酬改定で抗菌薬適正使用支援加算が新設された。続く 2020 年度診療報酬改定では外来患者における急性気道感染症、急性下痢症の患者数ならびに当該患者に対する経口抗菌薬の処方状況の把握が義務づけら

れた。これを受けて、当地域における感染防止対策加算 1 取得施設間で 2020 年度 1 年間における外来の急性気道感染症、急性下痢症に対する経口抗菌薬について比較検討したところ、医療法人豊田会刈谷豊田総合病院 (以下、当院) の外来急性下痢症の患者に対する経口抗菌薬処方割合が他施設と比較して多く、そのほとんどが fosfomycin calcium hydrate (FOM) であることが判明した。厚生労働省健康局結核感染症課が発行している「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」²⁾では、急性下痢症の大部分はウイルス性であり細菌によるものであっても自然軽快するものが多いとされており、急性下痢症の患者全員に対して便培養検査によって原因微生物を特定

*愛知県刈谷市住吉町 5-15

する意義は小さいと記載されている。軽症の場合の治療は基本的に対症療法のみを行うことが推奨されているため、当院では外来の急性下痢症の患者に対し、不必要な経口抗菌薬処方と便培養検査が実施されている可能性が考えられた。ASの一環として当院の外来を受診した急性下痢症の患者に対する抗菌薬の処方状況、便培養検査の提出状況を調査したところ、急性下痢症の診療はほとんどが救急外来で行われていた。本報告では救急外来を担当する医師への教育の実施がFOMの処方量に及ぼす効果の検証を目的とした。

教育の目的は、①急性下痢症に対する抗微生物薬の適正使用について啓発、②近隣との処方状況の解離について周知、③便培養の意義、必要性の再考、とした。教育資料 (Fig. 1) には、厚生労働省健康局結核感染症課が発行している「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」²⁾、JAID/JSC 感染症治療ガイド³⁾、米国消化器病学会の急性下痢症に対する治療指針⁴⁾を参考に、①急性下痢症の大半はウイルス性であり、治療の基本は水分摂取の励行と対症療法であり抗菌薬投与は不要と示されていること、②当院の2020年度の急性下痢症患者の内訳は、基礎疾患がなく合併症リスクが少ないと考えられる50歳未満の患者が61.9% (1131件/1827件)を占めており、それらに対する処方割合は25.6% (290件/1131件)であり50歳以上で処方されている割合と同程度であったこと (Fig. 1a)、③近隣の施設と比較して当院の急性下痢症に対する処方割合が突出して多いこと (Fig. 1b)、④入院が不要な合併症リスクの低い若年層に対して原則抗菌薬投与は不要であること、⑤抗菌薬投与時は便培養検査を必須とし、対症療法のみ患者に対しては主治医が細菌性腸炎を疑った場合に便培養検査の追加を考慮するよう明示した。教育資料は消化器内科カンファレンスにてコンセンサスを取得するとともに、電子カルテ上に作成されていた急性下痢症患者へのセットオーダーを修正した (Fig. 1c)。そのうえで作成した資料を使用し、2021年8月に救急外来カンファレンスにて教育を実施した。

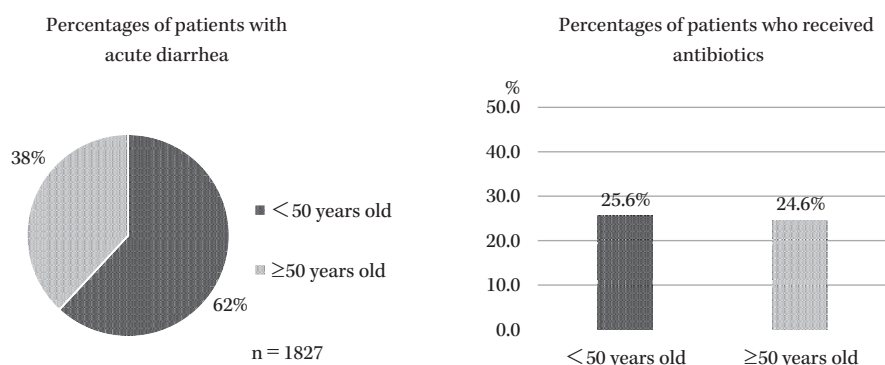
教育後の効果を検証するため、教育前2020年9月から11月と、2021年9月から11月のそれぞれ3カ月間で、腸管感染症と診断された外来患者への経口抗菌薬の処方割合と抗菌薬の系統別処方割合を後

方視的に調査した。抽出は富士通製医事会計システムのData Ware House機能を用い、腸管感染症と診断された外来患者 (国際疾病分類ICD-10コードA00~09)に該当する患者を対象とした。調査項目として年齢、性別、血便・発熱 (38.5℃以上)の有無、「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」²⁾に示されている抗菌薬投与を考慮する背景因子の有無 (①血圧の低下、悪寒戦慄など菌血症が疑われる、②重度の下痢による脱水やショック状態などで入院加療が必要、③菌血症のリスクが高い場合 [CD4陽性リンパ球数が低値のHIV感染症、ステロイド・免疫抑制薬投与中など細胞性免疫不全患者等]、④合併症のリスクが高い [50歳以上、人工血管・人工弁・人工関節等]、⑤渡航者下痢症、⑥サルモネラ腸炎において重症化の可能性が高く、抗菌薬投与を考慮すべき症例 [3カ月未満の小児または65歳以上の高齢者、ステロイドおよび免疫抑制薬投与中の患者、炎症性腸疾患患者、血液透析患者、ヘモグロビン異常症、腹部大動脈瘤がある患者、心臓人工弁置換術後患者])、経口抗菌薬の処方件数とその種類、1週間以内の再診率・入院率、便培養提出率とその陽性率を挙げた。除外基準として、化学療法による下痢と診断されている患者、受診理由が明らかに急性下痢症ではない患者 (肺炎・皮膚軟部組織感染症・虫垂炎などの診断名がカルテ上に記載されているもの、腹部症状が一切カルテ上に記載されていないもの、慢性下痢症で検査目的の受診)、炎症性腸疾患で定期受診の患者、該当日に受診歴がない・入院中・入院した患者とした。

統計解析にはEZR ver.1.54⁵⁾を使用した。連続変数の比較にはデータの正規性および分散を確認したうえで2群間の比較ではStudent' *t*-test, Mann-Whitney *U* testを用い、名義変数の比較にはFisher's exact testを用いた。 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意な差とした。なお、本研究は、「人を対象とする医学的研究に関する倫理指針」を遵守し、刈谷豊田総合病院の承認 (承認番号: 727号)を得て行った。患者の同意について、当院ホームページにてオプトアウト手法を用いた。

結果をTable 1に示す。対象症例は介入前300件、介入後244件であった。50歳以上の患者は介入前29.0% (87件/300件)、介入後31.6% (77件/244件)であった。対象患者のうち介入前91.3% (274件/300

a) Percentages of patients who visited us with acute diarrhea and percentages of patients who received antimicrobials by age group in our hospital (2020.4 - 2021.3)



b) Comparison of antimicrobial prescriptions for acute diarrhea at our hospital and other facilities (2020.4 - 2021.3)

Antimicrobial prescription rate	Our hospital	Hospital A	Hospital B	Hospital C
Cephalosporins	1.20	2.83	2.32	1.73
Fluoroquinolones	1.42	3.16	3.28	4.19
Macrolides	0.82	0.95	0.58	0.95
Others	21.78	7.10	7.34	6.76
Total	25.22	14.04	13.52	13.63

The numbers indicate percentages

c) Substances of set order for acute diarrhea

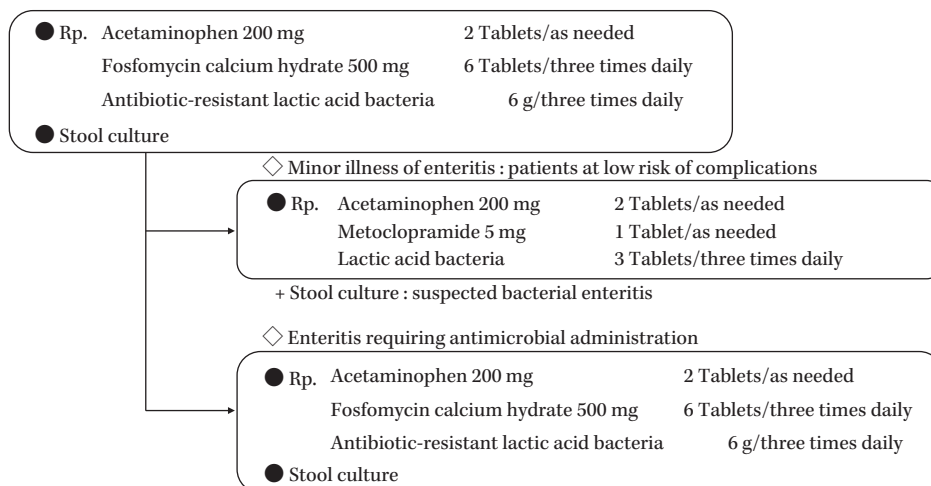


Fig. 1. Materials used for the education

件), 介入後 91.0% (222 件/244 件) が救急外来の患者であった ($p=0.88$)。性別, 年齢, 血便・発熱 (38.5℃ 以上) の有無, 抗菌薬投与を考慮する背景因子は介入前後において統計学的な差を認めなかった。外来の急性下痢症患者に対する抗菌薬処方割合は, 介入前 34.3% (103 件/300 件) から介入後 6.1%

(15 件/244 件) へ減少した ($p<0.01$)。FOM が処方されていた割合は介入前 30.0% (90 件/300 件) から介入後には 4.5% (11 件/244 件) へ減少 ($p<0.01$) した。FOM が処方されていた患者のうち「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」²⁾において合併症リスクが高いとされる 50 歳以上の割合は, 介入前 35.6%

Table 1. Patient characteristics and changes in the number of antimicrobial prescriptions, rates of return visits, and hospitalizations

	Before Education (n = 300)	After Education (n = 244)	p-value
Characteristics of the patients			
Sex (male/female)	154/146	131/113	0.61
Age median (IQR)	33 (22-55)	26 (15-53)	0.08
≥ 50 years old (%)	87 (29.0%)	77 (31.6%)	0.57
Emergency outpatient	274 (91.3%)	222 (91.0%)	0.88
Background for considering antimicrobial prescriptions *	11 (3.7%)	12 (4.9%)	0.52
Body temperature ≥ 38.5°C	24 (8.0%)	29 (11.9%)	0.15
Bloody stool	20 (6.7%)	11 (4.5%)	0.35
Prescription status			
Antimicrobial prescriptions (%)	103 (34.3%)	15 (6.1%)	< 0.01 *
Fosfomycin prescriptions (%)	90 (30.0%)	11 (4.5%)	< 0.01 *
≥ 50 years old (%)	32 (35.6%)	2 (18.2%)	0.33
Adverse event			
Return visits (%)	80 (26.7%)	50 (20.5%)	0.11
Return visits due to worsening of physical condition (%)	11 (3.7%)	7 (2.9%)	0.64
Hospitalizations within a week (%)	8 (2.7%)	5 (2.0%)	0.78
Stool cultures			
Number of patients (%)	136 (45.3%)	37 (15.2%)	< 0.01 *
Patients with positive stool culture (%)	31 (22.8%)	5 (13.5%)	0.26

*Statistically significant

Median (IQR)

* Background for considering antimicrobial prescriptions: Anticancer agent use, biological agent use, immunosuppressive drug use, steroidal drug use, artifact retention, inflammatory bowel disease, dialysis, abdominal aortic aneurysm.

(32件/90件), 介入後 18.2% (2件/11件) であり ($p=0.33$), 50歳以上と 50歳未満で減少率に差を認めなかった。その他の抗菌薬が処方されていた割合は介入前 4.3% (13件/300件), 介入後 1.6% (4件/244件) と変化を認めなかった ($p=0.09$)。1週間以内の再診割合は, 介入前 26.7% (80件/300件), 介入後 20.5% (50件/244件) と有意な差を認めなかった ($p=0.11$)。また再診理由として症状改善がなかったものは, 介入前 3.7% (11件/300件), 介入後 2.9% (7件/244件) と, こちらも有意な差を認めなかった ($p=0.64$)。1週間以内の入院割合においても, 介入前 2.7% (8件/300件), 介入後 2.0% (5件/244件) と有意な差を認めなかった ($p=0.78$)。便培養提出割合は, 介入前 45.3% (136件/300件) から介入後 15.2% (37件/244件) へ減少した ($p < 0.01$)。便培養の陽性割合は, 介入前 22.8% (31件/136件), 介入後 13.5% (5件/37件) と有意な差を認めなかった ($p=0.26$)。便培養陽性と判定した菌種の内訳は *Campylobacter jejuni* が介入前 64.5%, 介入後 80.0% と, 多くを *C. jejuni* が占めていた。

今回, 急性下痢症に対する経口抗菌薬の処方状況

について他施設との比較検討を実施したことで, 当院の急性下痢症に対する抗菌薬の不必要と思われる処方が明らかとなった。「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」²⁾では急性下痢症に対する治療方法について, 「まずは水分摂取を励行した上で, 基本的には対症療法のみ行うことを推奨する」と記載されている。成人の急性下痢症では, ウイルス性, 細菌性に関わらず自然軽快することが多く, サルモネラ腸炎・カンピロバクター腸炎についても健常者における軽症 (日常生活に支障のない状態) であれば抗菌薬を投与しないことが推奨されている。今回の調査では他施設と比較した当院の経口抗菌薬処方割合が明らかに多かったこと, 介入後に著明に処方割合と便培養検査件数が減少したことから, 手引きに示されているような経口抗菌薬投与を考慮するものに該当しないと考えられる患者へ, 細菌性腸炎の可能性を評価することなく FOM 投与と便培養検査の指示がセットオーダーを使用して慣例的に行われていたことが推察された。消化器内科医師へ当院の急性下痢症の診療における問題提起を行い, 消化器内科医師と協働して救急外来を担当する若い医師への教育

の実施・セットオーダーの修正を行ったことで、FOM 処方削減につながり、併せてオーダーされていた便培養検査も削減することとなった。調査対象となった患者の中には経過不良で他院を受診した患者が一定数含まれている可能性は考えられるものの、症状改善がなかったものによる再診割合や入院割合に差がみられなかったこと、便培養検査で陽性となった患者の多くは *C. jejuni* であり軽症で外来フォローが可能な場合には抗菌薬投与は不要とされていることから、今回の教育によって不必要と思われる FOM の処方を削減できたと考えられる。ただ、今回の介入により合併症リスクが高いとされている 50 歳以上の患者に対する FOM 処方も同様に減少したことからは、本来抗菌薬投与が考慮されるべきであった少数の患者に対して投与されていない可能性も考えられる。

米国消化器病学会の急性下痢症に対する治療指針⁴⁾では便培養を採取することを考慮する背景として、①渡航者下痢症、②重度・持続性の下痢、③ 38.5℃ 以上の発熱、④血性の下痢が挙げられている。今回の調査では、COVID-19 による渡航規制の影響で渡航者下痢症患者はおらず、高度脱水を呈するような入院が必要な重度の下痢患者は除外しており、調査対象となった患者の中に血便や 38.5℃ 以上の発熱など、抗菌薬投与を考慮すべき背景因子をもつ患者は少数であった。今回の教育により急性下痢症患者の背景と細菌性腸炎の可能性をしっかりと評価いただいたことで、便培養検査の減少につながったと考えられる。ただし介入後の便培養検査の陽性率が増加していないことから、本来便培養検査を考慮すべき患者に検査がなされていない可能性も考えられ、今後も継続的に教育を行う必要があると思われる。

抗菌薬の過剰投与が耐性菌の増加に関与していることは周知の事実であり、外来での経口抗菌薬の適正使用は AS に重要な役割を果たす。今回当院で多く処方されていた FOM は、ESBLs 産生菌や AmpC 型 β ラクタマーゼ産生菌など、現在問題となっている耐性菌に対しての治療効果が示され^{6,7)}、難治性感染症における治療のキードラッグとなる可能性を秘めているため、安易な FOM 使用による薬剤耐性化は避けなければならない。当院で急性下痢症の治療に FOM が使用されていた理由としては、原因微

生物が腸管出血性大腸菌 (Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: EHEC) であった場合を考慮し FOM を使用したい、という消化器内科医師の意向であった。EHEC 腸炎に対する抗菌薬投与については賛否両論があり統一的な見解が得られていないため³⁾、当院では消化器内科医師と協議のうえでセットオーダーの抗菌薬は FOM を選択した。FOM は *Campylobacter* 属や *Salmonella* 属に対しても効果があることを示す報告はあり⁸⁾、今後もその妥当性について評価していく必要がある。

臨床医にとって長年の処方習慣を変えることは非常に難しく、ベテランの医師ほど新たな標準治療への遵守率が低い傾向があるとする報告⁹⁾がある。外来における内服抗菌薬の使用状況把握と、不適切使用の解消に向けた医師への継続的な教育は AS の推進に今後も必要不可欠である。

本報告の限界として、①電子カルテ上の医師記録からの後方視的調査であったため、基礎疾患や服薬歴などの患者背景の収集が不十分である可能性、②保険病名に関する記載がない、もしくは不十分である症例も含まれ、正確な急性下痢症の患者数を抽出しきれていないことが想定されること、③今回の調査期間は介入前、介入後ともに COVID-19 蔓延による渡航規制から渡航者下痢症患者がいなかったこと、④調査期間は 9 月から 11 月の 3 カ月間となっており、食中毒好発時期である春から夏にかけての評価ができていないこと、などが考えられる。そのため今後も継続的に処方状況を確認し、抗菌薬適正使用の推進に寄与していくことが必要である。

謝 辞

本稿を終わるにあたり、教育資料作成にご協力いただきました刈谷豊田総合病院消化器内科の医師の方々に感謝申し上げます。また、英文校正にご協力いただきました Editage (www.editage.com) に感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) World Health Organization: GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE [cited 2022 Jul 5]
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1

- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課：抗微生物薬適正使用の手引き第二版 [cited 2022 Jul 5] <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>
- 3) 日本感染症学会, 日本化学療法学会, JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 腸管感染症ワーキンググループ：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—。日化療会誌 2016; 64: 31-5
- 4) Riddle M S, DuPont H L, Connor B A: ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 602-22
- 5) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8
- 6) Falagas M E, Vouloumanou E K, Samonis G, Vardakas K Z: Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 321-47
- 7) Dijkmans A C, Zacarias N V O, Burggraaf J, Mouton J W, Wilms E B, van Nieuwkoop C, et al: Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)* 2017; 6: 24
- 8) Kasai Y, Komatsu M, Toyama Y, Nakano S, Hisata K, Niizuma T, et al: Characteristics and antimicrobial choice of pediatric bacterial enteritis in the Kanto region of Japan: A multi-center retrospective observational study. *J Infect Chemother* 2022; 28: 723-8
- 9) Silverman M, Povitz M, Sontrop J M, Li L, Richard L, Cejic S, et al: Antibiotic Prescribing for Nonbacterial Acute Upper Respiratory Infections in Elderly Persons. *Ann Intern Med* 2017; 166: 765-74

Effectiveness of educating physicians on the appropriate use of oral antimicrobials for acute diarrhea among outpatients

Shoko Sahara^{1,2)}, Teruhisa Kinoshita²⁾, Daichi Shibata²⁾, Ayumi Ishihara²⁾, Takato Kunito²⁾, Takeshi Masaki²⁾, Norio Takimoto²⁾ and Keisuke Oka³⁾

¹⁾ Safety Environment Management Office, Kariya Toyota General Hospital, 5-15 Sumiyoshi, Kariya, Aichi, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Kariya Toyota General Hospital

³⁾ Department of Infectious Diseases, Nagoya University Hospital

Antimicrobial resistance has become a global problem, and effective use of antimicrobial agents is important for combating antimicrobial drug resistance. The action plan for combating antimicrobial drug resistance in Japan calls for a reduction in the use of oral antimicrobial agents, and a revision of the reimbursement system requires monitoring of the use of oral antimicrobial agents for acute respiratory tract infections and acute diarrhea in outpatient services. We investigated the use of oral antimicrobial agents among outpatients at our hospital. We found that fosfomycin (FOM) was frequently prescribed in the emergency department for cases of acute diarrhea at our hospital. In collaboration with the Department of Gastroenterology, we educated physicians involved in emergency outpatient care regarding the treatment of acute diarrhea using the "Guide for the Proper Use of Antimicrobial Agents, Second Edition" published by the Ministry of Health, Labour and Welfare. Following this intervention, the incidence of FOM prescriptions significantly decreased from 30.0% (90/300) before the intervention to 4.5% (11/244) after the intervention ($p < 0.01$), without increasing the number of return visits or hospitalizations due to poor outcomes. Thus, educating physicians on the proper use of antimicrobial agents can help optimize the treatment of acute diarrhea.