

特 集

獨協医科大学越谷病院における抗菌剤の使用実態調査と 適正使用への取り組み

獨協医科大学越谷病院 薬剤部

松本 富夫

はじめに

強い抗菌力、広い抗菌スペクトルを有する抗菌剤が医療の現場に登場し、感染症治療に役立っているが、抗菌剤の安易な使用による耐性菌の増加が問題になっている。獨協医科大学越谷病院（以下当院）での院内感染防止対策委員会（以下委員会）は、患者及び教職員への院内感染を防止し、またその対策を講じ、病院内の環境保全と安全衛生を確保することを目的として活動している。

その目的を果たすために、当院では月1回、定期的な委員会を開催し、病院長を含む各部門の委員が、病院感染に関する諸問題について、討議・検討し、各部門への指導ならびに、感染対策を徹底することを業務としている。

感染防止対策における薬剤師の役割の1つとして、抗菌剤の適正使用を推進する事が上げられる。その中で、平成12年7月（以下2000年）に当院における抗菌剤の使用状況を調査した結果、広域スペクトルである第3世代セフェム系やカルバペネム系の使用量の多さが判明し、検討課題となり、対策が立てられてきた。

そこで今回、平成15年7月（以下2003年）同様な使用実態調査をし、比較検討したので報告する。さらに、委員会の抗菌剤適正使用のための取り組みの効果、今後の院内感染防止対策についても検討する。

1. 調査方法

2003年7月1日～31日の1ヶ月間について、当院で使用された注射用抗菌剤の使用量を入院注射箋より調査し、抗菌剤を種類別（系統別）、診療科別に分類して、2000年7月1日～31日の1ヶ月間の使用量と比較検討し

た。調査した抗菌剤は、ペニシリン系（以下PC）、セフェム系（以下CEP）、カルバペネム系（以下PNEM）、ホスホマイシン系（以下FOM）、アミノグリコシド系（以下AG）、テトラサイクリン系（以下TC）、リンコマイシン系（以下LM）、ニューキノロン系（以下NK）、抗Methicillin resistant S.aureus（以下MRSA）薬、抗真菌薬、抗Vancomycin resistant enterococci（以下VRE）薬とした。

なお、マクロライド系（以下ML）と、モノバクタム系（以下MBT）、抗ウイルス薬については、使用量が少なかったため、結果には示さないこととした。

さらに薬物血中濃度モニタリング（Therapeutic drug monitoring：以下TDM）報告数を調査し、抗MRSA薬の使用状況を検討した。

2. 結 果

1) 入院患者数

調査時の1日平均入院患者数は、それぞれ704名（2000年）、645名（2003年）であった。

2) 採用抗菌剤品目数

調査時の採用品目数は、それぞれ38品目（2000年）、44品目（2003年）で、2000年と比べ、6品目増加していた（表1）。

増えた抗菌剤は、PNEM、NK、抗真菌薬、抗VRE薬であった。

逆に減少した抗菌剤は、第二世代CEP、第三世代CEPであった。

3) 種類別（系統別）による使用量の比較

系統別抗菌剤使用量を示した。（図1）2003年での使用量は、2000年と比べて減少傾向であった。その内訳を見ると、PC、CEP、AGの使用量が減少していた。特に、第3世代CEP系使用量の減少が顕著であった。LM、TCは増加傾向であった。PNEM、FOMについては、ほぼ使用量に変化がなかった。抗MRSA薬のアルベカシン（以下ABK）、バンコマイシン（以下VCM）にはあ

別刷請求先：松本富夫

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50
獨協医科大学越谷病院 薬剤部

表1 抗生物質採用品目数

系統	PC	1CEP	2CEP	3CEP	PNEM	FOM	AG	TC	LM	NK	抗MRSA	抗真菌	抗VRE	計
H.12	6	1	3	12	3	1	6	1	1	0	3	1	0	38
H.15	6	1	2	11	4	1	6	1	1	2	3	4	1	44

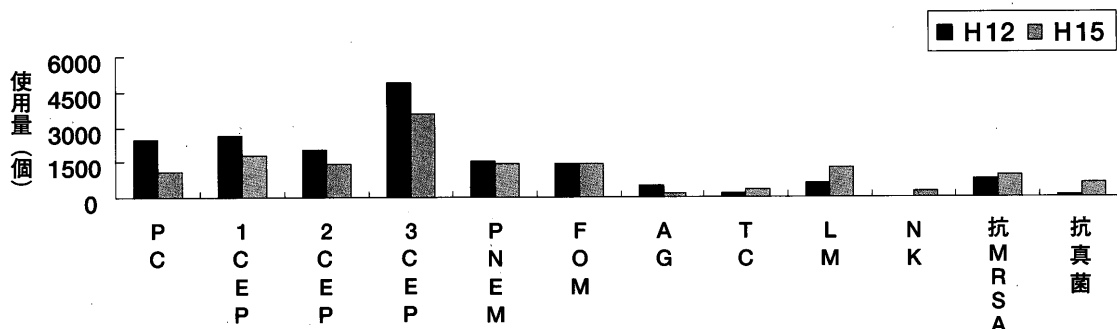


図1 系統別抗生物質使用量

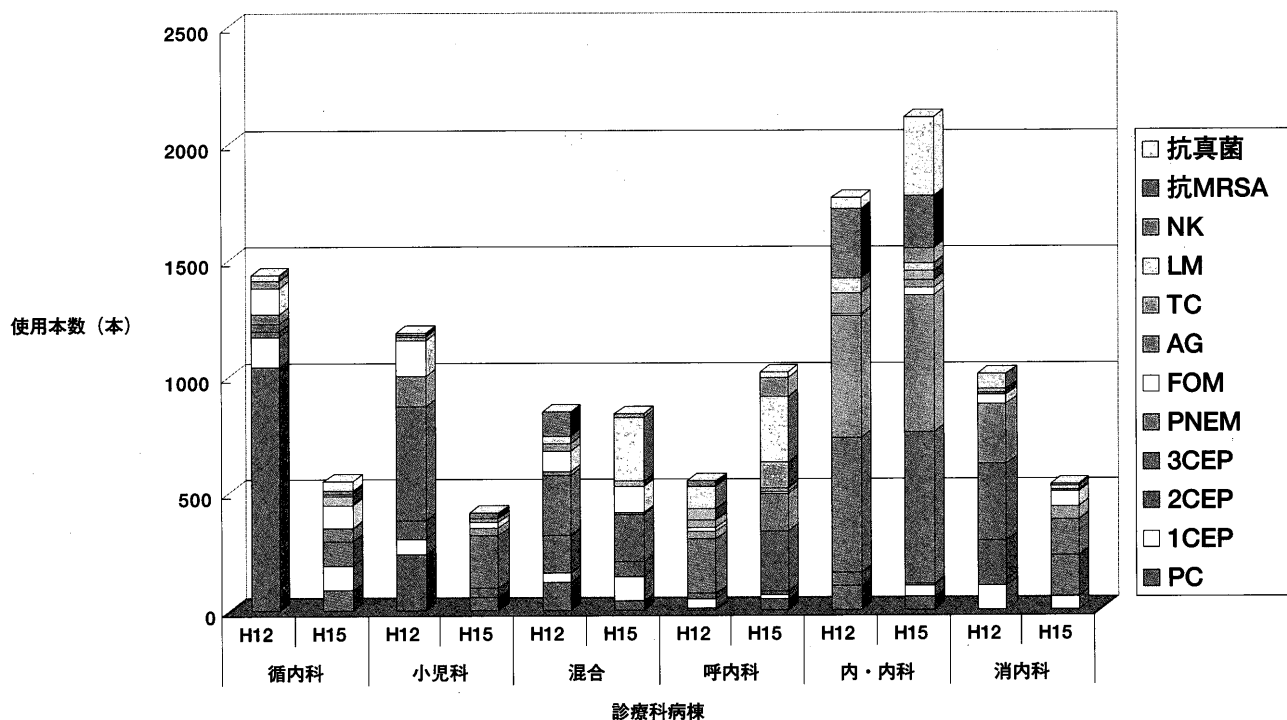


図2 診療科(内科系)別抗菌剤使用量

まり変化はなかったが、テイコプラニン（以下TEIC）は約2倍に増加していた。抗真菌薬は、使用量が増加した。抗VRE薬は、使用されなかった。

4) 診療科別による使用量の比較

診療科別抗菌剤の使用割合を内科系（図2）、外科系（図3）に分けて示した。2000年と比べて、全体的な使用量が減少していたのは、小児科病棟、循環器病棟、消化器内科病棟、婦人科病棟、であった。小児科病棟においては、広域スペクトルの使用量が極度に減少していた。循環器病棟、消化器内科は、第1世代CEP、第2世代

CEP中心の使用に移行してきていた。ICUにおいては、狭域スペクトルの抗菌剤の使用が多く、広域スペクトルの抗菌剤の使用は極度に少なかった。しかし、抗MRSA薬の使用量は増加していた。使用量が増えたのは、呼吸器内科病棟、一般内科病棟であった。呼吸器内科においては、肺癌や重症な肺炎患者へのPNEMや、LMの使用量の多さが目立っていた。一般内科においては、様々な病態の患者がいることから、多種の抗菌剤が使用されていた。眼科病棟においては、患者の病態によって使い分けをしているが、多くの患者に同一の抗菌剤の使用が

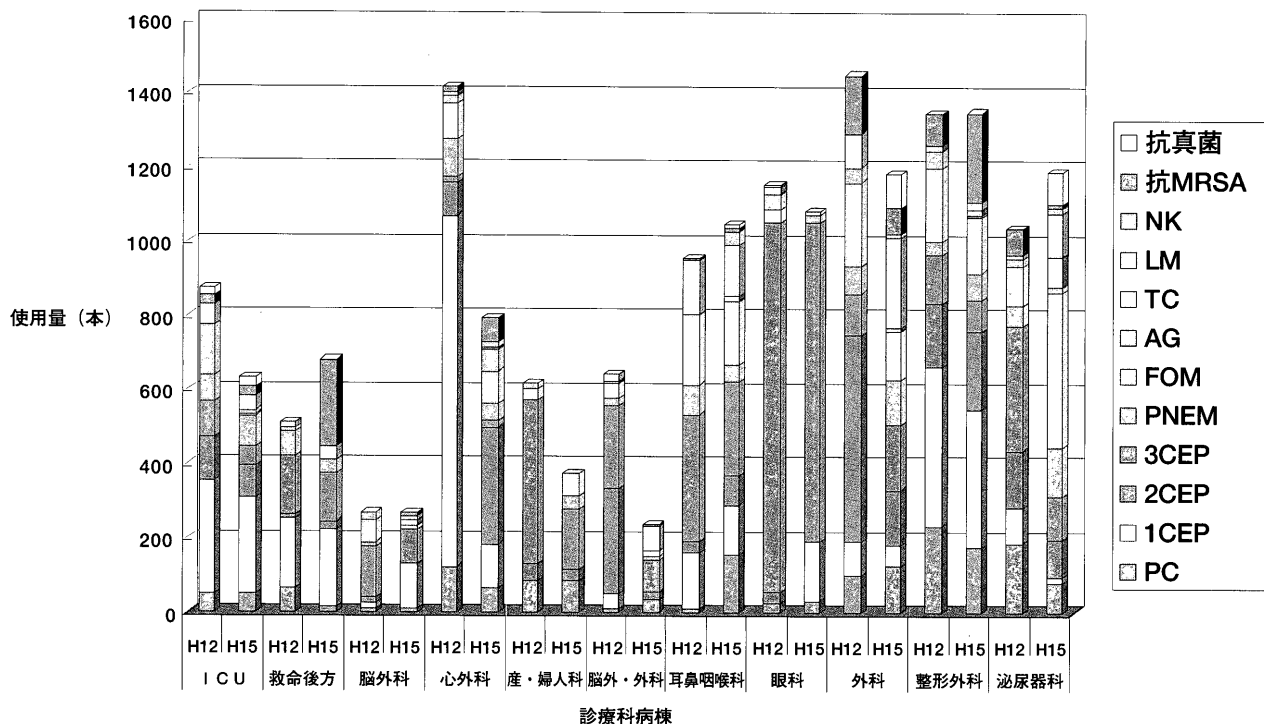


図3 診療科（外科系）別抗菌剤使用量

表2 抗菌剤のTDM報告数

	1997年	1998年	1999年	2000年	2001年	2002年	2003年
VCM	31	75	52	86	125	116	128
TEIC	0	5	7	29	31	46	45
ABK	1	17	13	61	55	50	46
他のAG剤	7	43	12	56	34	33	26

みられた。その使用傾向は2000年とほぼ同じであった。

5) TDM 報告数の調査

MRSA用薬剤及び他のAG剤のTDM報告件数は、2000年は、VCM 86件、TEIC 29件、ABK 61件、他のAG剤56件であった。2003年は、VCM 128件、TEIC 45件、ABK 46件、その他のAG剤26件であった(表2)。

3. 考 察

1) 入院患者数と採用品目数

入院患者数は、2000年と比べて、2003年は、約9%減少していた。患者も違うことから、抗菌剤使用の絶対量の違いだけで、比較する事はできないと考えられた。採用品目数は、広域の抗菌剤と抗真菌剤が採用され、6品目増加した。今後は、抗菌剤の採用に関しても、委員会が主導的立場を取り、薬事委員会に進言していきたいと考えられた。

2) 種類別（系統別）による使用量の比較とTDM指導数

2003年での使用量は、2000年と比べて減少傾向であることが認められた。その内訳を見ると、PC、CEP、AGの使用量が減少していた。特に、第3世代CEP使用量の減少が顕著であり、適正使用への取り組みの効果が表れ始めてきたと考えられた。品目別に見てみると、CZOP、FMOXの減少が大きい結果となった。LM、TC、抗MRSA薬、抗真菌薬は増加傾向であった。抗真菌薬については、AMPHほど毒性が強くない、副作用も少ない、使用しやすい薬剤が採用品目になったことで、使用量が増加した。PNEM、FOMについては、ほぼ使用量に変化はなかった。抗VRE薬は、新規に採用されていたが使用はされなかった。抗MRSA薬のABK、VCMにはあまり変化はなかったが、TEICにおいては、使用量が約2倍に増加していた。抗MRSA薬、特にTEIC使用量増加の理由としては、製薬企業の宣伝活動、MRSA

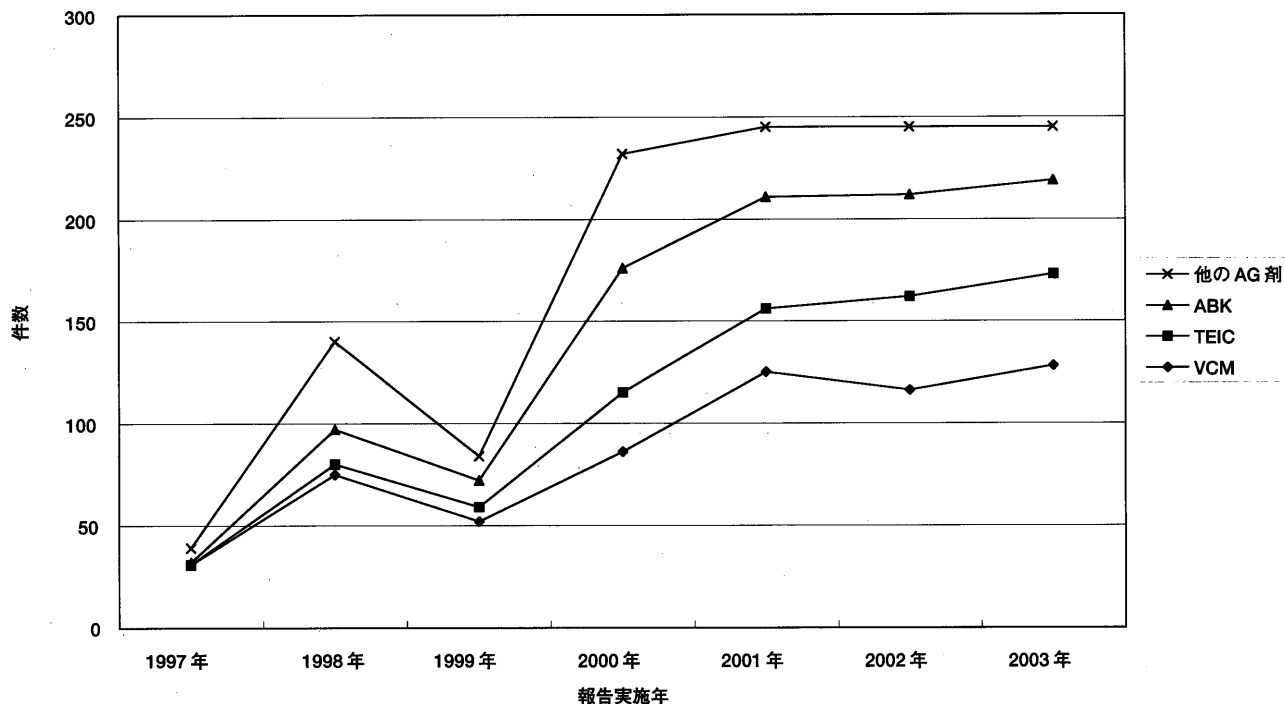


図4 MRSA用薬剤のTDM報告件数

発生患者数が増加，薬剤師が医師に対して抗MRSA薬のTDM等を介しての薬剤の紹介，又，それに伴い処方量が適正濃度に達しない時の増量（場合によっては，腎機能等が悪く，処方量を減量するよう時もある）等，適正使用を呼びかけてきたことなどがあげられる．TDMによる報告件数の推移（図4）を示す．依頼件数は，年々増加し，院内でのTDMが普及してきているのがわかった．

3) 診療科別による使用量の比較

小児科病棟においては，広域スペクトルの使用量が極度に減少していた．この病棟では，2000年には，髄膜炎患者多く，PC剤と第3世代CEP使用量が多くなっていったが，2003年は対象患者が少なかった．循環器病棟，消化器内科は，第1世代CEP，第2世代CEP中心の使用に移り変わってきている．消化器内科は，重症患者がいず，MRSAも少ない病棟であった．循環器病棟でPCの変動は，2000年の調査時，細菌性心内膜炎患者に結晶PCを大量に用いていた．ICUにおいては，狭域スペクトルの抗菌剤の使用が多く，広域スペクトルの抗菌剤の使用は極度に少なかった．しかし，抗MRSA薬の使用量が増加していた．呼吸器内科は，PNEMや，LMの使用量の多さが目立っていた．対象患者として，高齢者の呼吸器感染症があげられる．呼吸器の場合，原因菌が見つかった頃には，すでに症状が進んでしまう事があるので，経験のうえから，ある程度予測して，投与しなければならない時もある．高齢者においては，呼吸・循環器

機能が落ちているほかに，糖尿病，などの代謝障害，等多くの人に基礎疾患がある．又，MRSAや緑膿菌などによる誤嚥性肺炎が多い．さらにPC耐性の肺炎球菌などにも，NK剤やPNEM剤が使用されていた^{1~3)}．一般内科においては，様々な病態の患者がいることからか，多種の抗菌剤が使用されていた．抗悪性腫瘍剤投与による好中球減少時に伴う，血液疾患患者に対して，感染症が死亡原因の上位を占めることは広く認識されており，感染予防のために，広域のPNEMや抗真菌薬等の複数以上の使用が多かった．これは，「好中球減少による，発熱患者における抗菌剤使用のガイドライン」によるものと考えられる^{4,5)}．さらに現行の検査では，発熱の起因菌を特定するには，時間がかかり，感受性も特異性も不十分であるため，どうしても広域スペクトルの抗菌剤の経験的使用が必要になってくる．PNEMは，現在において，最もスペクトルが広く，耐性菌の少ない薬剤であるが，今後乱用による耐性菌の出現を遅らせるためにも使用には，十分な検討が必要である．

4) 抗菌薬の適正使用の実現むけて

日本において，抗MRSA薬のVCMは，1980年代に，クロストリジウム・ディフィシル偽膜性大腸炎などの経口薬として認可されたが，1991年にMRSA感染症に有効な注射薬として認可されるまで，米国ほどには，繁用されていなかった．その後も米国における教訓を基に，比較的慎重な投与が行われて，VREやその他のVCM耐性菌が病院内に，拡散する危険性を考慮して，VREに

に対する伝播予防策やVCMの適正使用が国内でも望まれている⁶⁾。

2000年厚生労働省の全国三百床以上の病院でのMRSAは全国平均で、入院・外来を合わせて65.2%で、入院患者では、70%を超える検出率が報告されている。2002.9には、WHOが薬剤耐性菌の増加に警告をだした。当院の報告では、80%を越えている。

これらの対策として、抗菌薬を適正使用することによって、患者の感染を的確に治療する。それに加え、耐性菌を作らない事が重要になってくる。

抗菌剤の適正使用にたいしての取り組みとして、

- ① 適切な抗菌薬を選択、適切な量を、適切な期間投与し、副作用を少なくする。
- ② 耐性菌の出現を出きる限り少なくするために、問題のある菌の出現を早めに把握する。
- ③ 抗菌剤の採用を限定し、同系統の中では、特徴的で大切なもののみを採用する。
- ④ PNEMの適応症を、院内感染による重症のグラム陰性桿菌感染症または複数菌感染症と院内感染による重症の肺炎、特に多剤耐性グラム陰性桿菌に限定する。

これは広い抗菌スペクトラムであるほど常在菌が叩かれて減り、長く続ければ続くほど、菌交代現象が起きて耐性菌が残り、後でその耐性菌による二次的な感染を起こすことになるからである。この様な、きびしい基準で使用を制限し、対策をとっている施設もあり、効果を上げている⁷⁾。

高度耐性菌は、VCM、ABK、TEIC等を適正に使用しない場合、増加してくる。当院における適正使用対策の一環として、オーダーシートの導入やTDM等があげられる。

オーダーシートの運用では、多施設でも導入しており、オーダーシートを出さないと使用できない、または使用しても必ずオーダーシートを出す、一定期間供給すると供給を中止する等があげられている。オーダーシートを導入している施設において、その前後のVCMの使用量を見ると統計的に明らかに減少し、効果を上げていた⁸⁾。

当院においても、オーダーシートを導入することを委員会検討し、本年度から、MRSA・VRE用薬剤等を使用する場合、感染対策委員会に「MRSA・VRE用薬剤等使用届」(図5)を提出することになった。上記の届には、TDMの依頼や使用目的、対象疾患を記載し、使用状態を把握することになっている。本届を使用し、抗菌剤の有効性・安全性確保のために、さらなるTDMの普及を進めていく必要がある。

TDMに関しては、抗菌薬治療において、適切な薬剤

を選択し、十分な薬効を得ることができ、かつ副作用を最小限にするため、患者毎に適切な投与量、投与間隔を設定し、効果と安全性をより高くすることが期待できる。TDMの対象に指定されている薬物は、グリコペプチド系(GPs)のVCMおよびTEIC、AG系のABKなどの抗MRSA薬やその他のAG剤で、いずれも血中濃度の有効・安全域が狭く、TDMに基づく投与設計が効果的である。腎機能低下者および高齢者等による量の問題は、量を加減することや、使用時の間隔をあけることにより解消できる。緑膿菌においては、AG剤を使用することがあるが、濃度に依存するので、1日1回の量を腎機能(クレアチンクリアランス)に応じて調節することが必要である。

抗菌剤の有効性には、感染部位における薬剤濃度の推移が大きな影響を及ぼす。

抗菌剤の選択、投与量、投与方法等の計画において、臨床薬物動態的パラメータを十分に考慮することが必要である。PC、CEP、MBT、PNEM、ML、GPsが、殺菌作用を示すのは、時間依存性で、血中濃度が最小発育阻止濃度 minimum inhibitory concentration (以下MIC)を超えている時間の長さを示すTime above MICが有効性を左右する。一方AG剤、NK剤は、濃度依存性で、血中濃度下面積 area under the curve (以下AUC)は薬剤の1回投与量に相当し、どのレベルに達すれば、感染病巣に必要な薬剤濃度を供給し得るかが重要で、AUC/MICが有効性を左右する⁹⁾。これらのことから、当院では、TDMを有効性・安全性確保のために、導入し、現在さらなる普及、啓蒙に努めている。

4. まとめ

2003年度における抗菌剤の採用品目数は増加していたが、全体的な使用量は減少していた。2000年での調査において課題事項となった広域スペクトラムの第3世代セフェム系とカルバペネム系の使用量の多さについての問題は、今回の調査で減少傾向であることが認められた。広域スペクトル抗菌剤の使用量の減少、狭域スペクトル抗菌剤の増加傾向など、院内感染防止委員会による抗菌剤適正使用の取り組みの成果が少しずつであるが、現れてきたものと考えられた。

さらに今年度から抗MRSA薬・抗VREについては、新規に使用する場合、委員会への使用届を提出することになった。安易な使用に一定の歯止めがかけられ、適正使用に、つながるものと考えられる。抗菌剤の使用は、他の医薬品と違い、環境に及ぼす影響が大きいため、今後は、各委員会と緊密な連携を取りながら、TDM等、抗菌剤の適正使用を積極的に啓蒙し、当院における抗菌

患者 ID	
患者名	様
生年月日	
科	
病棟	
発行日	

使用者→薬剤部管理用→院内感染防止対策委員会用

MRSA・VRE 用薬剤等の使用届 (図 5)

インプリして下さい

院内感染防止委員会委員長殿

科 医師名

下記の抗菌薬を使用します。

1. 使用薬剤 (○を記す)

商品名 (規格)	一般名 (略名)	適用
①塩酸バンコマイシン注 (0.5g/V)	Vancomycin	MRSA
②ハベカシン注 (100mg/A)	Arbekacin	MRSA
③タゴシッド注 (200mg/V)	Teicoplanin	MRSA
④バクトロバン軟膏 (2%3g/本)	Mupirocin	MRSA
⑤ザイボックス注 (600mg/V)	Linezolid	VRE
⑥ザイボックス錠 (600mg/T)	Linezolid	VRE

2. 使用目的 (○を記す)

MRSA (methicillin resistant S.aureus) 感染症治療のため
VRE (vancomycin resistant enterococci) 感染症治療のため
その他 (具体的に)

3. 対象疾患 (○を記す)

敗血症	肺炎
創感染	腸炎
鼻腔の除菌 (バクトロバンのみ)	その他 ()

4. 投与開始予定日

年 月 日	使用予定期間	日間
-------	--------	----

5. TDM (①②③の薬剤) 依頼は、 必要・不必要

不必要な場合はその理由 ()

- ・患者の安全確保 (副作用防止) 及び耐性菌の産生防止のため、使用時には必ず薬剤部・医薬品管理室に提出して下さい。
- ・VCM、ABK、TEICの使用時は、血中濃度測定 (TDM依頼) してください。
- ・初回投与量の設定も実施しています。 TDM依頼 (薬剤部・内線 2220)

院内感染防止対策委員会/03.7.7

図 5 MRSA・VRE 用薬剤等の使用届

剤使用ガイドラインを推進させながら、パスを導入した抗菌剤の投与期間の短縮，標的療法と予防投与における広域抗菌剤の使用制限，耐性菌に対する院内感染対策等のより一層の対策が重要と考えられた。

謝 辞 今回の調査にあたり，御協力頂いた城西大学薬学部大学院生の平船寛彦氏にこの紙面を借りて深謝します。

参考文献

- 1) 青木治人，他，抗菌薬使用の手引き，日本感染症学会・日本化学療法学会編（株）協和企画，東京，2001.
- 2) 嶋田甚五郎，抗菌薬の使用指針，日病薬誌，Vol 38，No. 11，2002.
- 3) オーストラリア治療ガイドライン委員会，“抗菌剤治療ガイドライン”，医薬品・治療研究会編訳，医薬ビジランスセンター，プリメド社，大阪，1999.
- 4) 正岡 徹：日本の好中球減少による発熱患者における抗菌薬使用に関するエビデンスに基づく勧告.
- 5) Infectious Diseases Society of America：Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis*, 161：381-396, 1990.
- 6) 厚生科学特別研究事業：バンコマイシン耐性腸球菌等対策に関する研究班. 薬剤耐性菌対策に関する専門家会議報告書，平成9年3月，1997.
- 7) 古川恵一：抗菌薬の適正使用をどう実現させるか，日本医事新報No 4138（2003. 8. 16）
- 8) 庄野文章：徳島大学医学部付属病院における抗菌薬適正使用の取り組み，医療薬学，Vol 29, No5：611-615, 2003.
- 9) 森田邦彦：抗菌薬のTDM，内科，Vol 91, No. 6, p1254, 2003.

**Surveillance and the Approach for the Proper Use of Antibiotics at Dokkyo University School of Medicine
Koshigaya Hospital**

Tomio Matsumoto

Department of Pharmacy, Koshigaya Hospital Dokkyo University School of Medicine