

第 14 章 抗菌剤使用法の変容による院内感染と抗菌剤耐性菌・*Clostridium difficile* とバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に対する影響

ポイント

抗菌剤の適正使用は、院内感染防御の最優先事項である。ほとんどの研究で抗菌剤使用変更により *C.difficile* と VRE の発生率の著明な減少を示した。抗菌剤使用の監視と院内感染菌の感受性検査を継続するための費用は、適切な抗菌剤使用のために欠かせない。

背景

手洗いやバリア・プレコーションの章で (第 12 章及び第 13 章) で論じたように、歴史的に院内感染管理は、院内病原菌の伝播 (患者から患者へ、あるいは医療従事者から患者へ) 防止を重視してきた。病院全体の抗菌剤使用を監査することが院内感染コントロールの有用な一手段であることは、長年にわたり認識されてきた [1]。最近 10~15 年間、抗菌剤耐性菌による院内感染症の出現が問題となった結果、各医療機関の抗菌剤使用コントロールは、院内感染管理の最優先事項になってきた [2,3]。

この章で概説する診療行為は、抗菌剤の過量使用や誤用が原因の合併症をコントロールするための医療機関の取り組みである。このような取り組みの有用性を評価するにあたり、バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci : 以下 VRE) [4]、および *Clostridium difficile* (以下 *C.difficile*) [5]、感染症に対する抗菌剤使用法の影響に焦点を置いた。この二つの病原菌は、不適切な抗菌剤使用の結果生じた院内感染の中で主要な病原体である。さらに最近の研究の結果、*C.difficile* の感染は VRE の危険因子であることが、示唆されている [6]。

実践内容

抗菌剤の使用制限を意図した介入は多様である。この章で取り上げる診療行為は、以下の如くである。

- ・感染症専門医の認可 [7] — 全ての抗菌剤使用に際して、使用法が適切かについて感染症医と協議する。
- ・薬剤部による抗菌剤使用のモニタリング [8] — 薬剤師が特定の抗菌剤使用をモニターし、処方者に対して処方内容を変更するよう勧告する。
- ・抗菌剤使用ガイドライン [8] 適切な使用、不適切な使用を記述したガイドラインを医師に配布する。

- ・代替治療 [9] 同じ抗菌スペクトラムをもつ別の抗菌薬への代替
- ・コンピュータ支援処方システム [10] コンピューターが抗菌剤使用適応に関する報告を要求するプロンプト（ユーザーに対して入力を促す記号）を発して、特定の抗菌剤の使用を制限する。
- ・抗菌剤管理プログラム（AMP）[11] 一定の期間を超えて抗生剤を使用する場合には、感染症専門医あるいは薬剤師の許可を得る必要がある。

対象となる安全問題の頻度と重大性

本章は、主要な二つの院内感染症の病原体、VRE および *C. difficile* に焦点を当てる。VRE は院内で証明される腸球菌の 25% 以上を占め [4] 合併症の有無（合併症が存在すると、幹線のリスクが増加する）とは無関係に、死亡のリスクを増大させる [12]。VRE 感染症はバンコマイシンに感受性のある腸球菌感染症と比較して、有意に入院コストを増加させる（第 13 章参照のこと）[12]。 *C. difficile* は唯一の原因ではないものの、院内感染による下痢症の主要因である [17]。 *C. difficile* による死亡は患者の 5% 以下だが [17] 重症例で検査や外科的治療が必要になると [20] 在院期間は 18-30 日延長する [18,19] 衰弱した患者（リハビリセンターや長期療養施設などに入所している患者）が *C. difficile* に感染すると、さらに合併症や死亡のリスクが増大すると推定される [21]。 *C. difficile* 腸炎の関連費用について明確な記述はないものの、患者一人当たり 1 万ドルと推定される [22]（13 章参照）。

予想される影響

入院患者の半数以上は抗菌剤で治療される [23]。 抗菌剤にかかるコストは医療費のかなりの部分を占め、入院中の総薬剤費の 20 ~ 50% に昇ると推定される [23]。 抗菌剤処方の半分に、投与量、薬剤選択、あるいは投与期間の誤りが見られると推定されている [24,25] 従って、抗菌剤処方行為には、改善の余地が相当残っている。

大部分の病院は、特定の薬剤に対する使用制限規定を設けている（特に高価な薬剤に対して、同等の薬剤群から一つを選択する）。しかし、抗菌剤全般や特定の抗菌剤の使用制限規定を設けている病院は少ない。使用制限規定がある病院の多くは、感染コントロールのためでなく、コスト管理を目的として抗菌剤使用の制限を行っている [26] 従って、既存の使用制限プログラムの適用範囲を抗菌剤にまで拡大して、耐性病原菌をコントロールする余地が、かなり残されている。

研究デザインと結果

PubMed（MEDLINE を含む）の構造的検索および参考文献レビューを行い、VRE と
draft version 2003-May-9 (<http://med-econ.umin.ac.jp>)

C.difficile 感染に対する抗菌剤使用法を変容させる方法を検討した 10 研究を同定した (表 14.1)。研究の全てが、介入前後を比較した観察コホート研究 (レベル 3) であり、介入後の VRE あるいは *C.difficile* 感染症の発生率を調べ、介入前のベースライン・データと比較したものであった。6 つの研究において、介入前グループと介入後グループを比較するためのベースライン情報が示されていない [8-11,21,27]。2 研究は介入前後で入院率や調査率が変化しなかったことのみ報告しており [7,28]、他の 2 研究は介入前後の患者群を様々な変数を用いて比較していた [29,30]。

すべての研究が、抗菌剤使用に対する介入の結果 VRE あるいは *C.difficile* 感染症の発生率や有病率が変化すると報告している。(レベル 1) *C.difficile* を調査した研究は臨床的感染を測定し、VRE を調査した研究は VRE 感染 [11] あるいは VRE のコロニー形成を検討した [8-10,27]。

実践の有効性のエビデンス

表 14.1 に挙げた 10 研究中 3 つの研究 [8,11,21] を除いて、抗菌剤使用法の変更により *C.difficile* あるいは VRE の発生率が著明に減少した。3 つの研究でネガティブな結果が出た原因として、抗菌剤使用法がそれほど変化しなかった結果、目標となった病原体の感染率も変化しなかった、患者から患者へ感染が伝播 (通常医療者の手を介して伝播する、13 章参照) した結果 [31,32] 介入の有効性が限定された、これらの病原体による環境汚染が存在するため、介入を成功させるためには強力な消毒作業を施行する必要がある [33,34] 大勢の感染者や保菌者がリザーバーの役目を果たすため、これらの病原菌を減らすために抗菌剤使用法をターゲットにする方法は、あまり効果的でないかもしれない。もしそうだとしたら、患者から患者への病原体伝播を予防する対策としてバリア・プレコーションを追加するべきかもしれない。今回レビューした研究全てにおいて、抗菌剤処方行為の変容が基本的介入であったが、バリア・プレコーションを介入に含む研究が一つあった [21] 将来の研究は、VRE、*C.difficile*、およびその他の院内感染病原菌に対する多面的な介入の影響を検討するべきである。

他の潜在的利益

この章の本題ではないが、この章で触れた介入は、広域スペクトラム ラクタマーゼ (ESBL) 産生 *Enterobacteriaceae* など抗菌剤の不適正使用と強い相関をもつ院内感染病原体出現に対して有用な影響を及ぼす可能性がある。さらに、われわれは VRE のコントロールそれ自体を最終目標としたが、VRE を減少させるそもそもの動機は、バンコマイシン耐性ブドウ球菌の出現を防止することにある [36,37] ブドウ球菌は最も一般的な院内感染菌であ

るから [38]、高いバンコマイシン耐性菌出現率は、公衆衛生上大きな問題である [39]、このように VRE 出現率の減少は、間接的にせよバンコマイシン耐性ブドウ球菌出現防止に重要な役割を果たし得る。

潜在的な害

抗菌剤使用法に対する介入の結果として生じる潜在的な害について評価した研究は、殆どなかった。ある抗菌剤（あるいは、ある種の抗菌剤）の使用を制限すれば、他の抗菌剤や代替薬剤の使用を増やす可能性がある。実際あるレビューによると、クリンダマイシンの使用が減ると、他の抗菌剤の使用が増えたという[7]。抗菌剤使用法の変容が、研究対象である病原体（VRE や *C.difficile* など）や他の院内感染病原体の抗菌剤感受性を変えるかどうかは、今後の研究のテーマである。

最後に、ある種の抗菌剤の使用を減らそうとして必要な抗生剤の投与が差し控えられる結果、感染率が増加するかもしれない。しかしあるレビューによると、術前のバンコマイシン予防的投与を減らしても、手術創感染率が増加しなかったという（20.1 章参照）[10]。

コストと実践

抗菌剤使用法変容のためのプログラム実施コストは、プログラムによる節減コストと釣り合わなくてはならない。節減コストは、抗菌剤使用量の減少や高価な新薬よりも安価な薬剤を使用することにより生じる節減分、介入の結果減少した院内感染から生じる節減分等である。いくつかの研究は、節減コストは抗菌剤使用減少からのみ生じると報告しているが [10,11,29]、結果として生じる感染症の発生（あるいは予防）に関連した費用を分析した研究は殆どない。ある研究によると、クリンダマイシンの使用減少により節減されたコストは、他の抗菌剤使用が増加したために相殺されたという [7]。

抗菌剤使用に対する介入にかかるその他の費用は、抗菌剤使用のモニターと院内感染菌の感受性検査を施行するための費用である。適切な抗菌剤使用について効果的な勧告を行うには、抗菌剤感受性試験がルーチンに施行できる（財政的・ロジスティックな支援も含めて）必要がある。耐性菌の出現に対応し最も有効な抗菌剤を選択するためには、耐性パターンに応じて抗菌剤処方を変更し、病原体の抗菌剤感受性に応じて最も効果性の高い抗菌剤を選択するために、各医療機関における耐性菌パターンをモニタリングすることが重要である。

コメント

（*C.difficile* と VRE で実証されたように、）抗菌剤使用とそれに引き続く感染の間に強い

相関があることを考えると、抗菌剤使用法の変容がこれらの病原体による感染率を減少させることは、驚くに値しない。今回レビューした研究の殆どにおいて、*C.difficile* と VRE の発生率が減少した。これらの研究は全て短期的な成功を示したが、今後これらの介入の長期的効果を確認する必要がある。さらに、バリア・プレコーション（第 13 章参照）の拡大と抗菌剤処方に関する戦略を組み合わせた場合の硬化性及び実行可能性を検討するべきである。最後に、このような戦略の費用効果性（モニタリングと適正な抗菌剤使用に要する費用、抗菌剤耐性菌感染関連費用を全て考慮する）を検討するべきである。

表 14.1 抗菌剤使用法改善に関する前後比較研究*

研究対象および介入法	アウトカム	結果：介入前 対 介入後
英国の大規模教育病院の高齢者介護病棟、1984-85;経験的な抗菌剤使用法の見直し [29]	レベル 1	<i>C.difficile</i> 感染が 37 例から 16 例に減少 (p=0.002)
ボルチモアの長期療養施設, 1985-86;多面的な介入 [21]	レベル 1	<i>C.difficile</i> 毒素が検出された患者が 28% から 24% に減少 (p=NS); <i>C.difficile</i> 培養陽性患者は 33% から 42% に増加(p=NS)
アリゾナの退役軍人医療センター, 1990-92 ; クリンダマイシンの使用制限 [28]	レベル 1	<i>C.difficile</i> 感染発生率が 1 か月あたり 7.7 例から 1.9 例に減少 (p < 0.001)
カリフォルニアの 660 床の退役軍人病院、1992-94 ; 抗菌剤使用制限の解除 [30]	レベル 1	1 か月入院 1,000 人当りの <i>C.difficile</i> 感染症の発生率が、3.4 から 6.2 へ増加 (p<0.001)
バージニアの 703 床の退役軍人医療センター, 1993-94 ; クリンダマイシンの使用制限 [7]	レベル 1	<i>C.difficile</i> 感染が 1 か月あたり 11.5 例から 3.33 例に減少(P<0.001)
メリーランドの 557 床の大学病院, 1994 ; バンコマイシンの使用制限 [8]	レベル 2	VRE の 1 か月の平均有病率が 26% から 25% に減少 (p=NS)
英国の大規模医療センターにある 35 床の血液悪性疾患病棟, 1994-95 ; 抗菌剤処方の段階的変更 [9]	レベル 2	第 1、2、3 段階における VRE 定着率が各々 57%、19%、36% (p<0.001 第 1 対 第 2 段階 ; p=0.08 第 2

		対 第3段階)
バージニアの大規模な大学病院， 1994-95；コンピュータを使ったバン コマイシン使用制限 [10]	レベル2	VRE 定着の減少($p < 0.001$ ，トレンド 検定)
ニューヨークの 310 床の退役軍人医 療センター、1995；複数の抗菌剤使用 制限 [27]	レベル2	VRE の罹患率(Point prevalence)が 42% から 15% に減少($P < 0.001$)
725 床のフィラデルフィアの教育病 院、1995-96；バンコマイシンの使用 制限 [11]	レベル2	VRE 発生率は 30% で不変($P = NS$)

*NS は統計学的有意差なし； VRE：バンコマイシン耐性腸球菌