

日本のがんセンターにおける院内経口第3世代セファロスポリンの削減戦略

愛知県がんセンター 感染症内科部

医長 伊東直哉

愛知県がんセンター 感染症内科部

医員 赤澤奈々

1. 研究の背景・目的

経口第3世代セファロスポリン(3GCs)は、生体内利用率が低く[1]、乱用により薬剤耐性菌の出現リスクがあるため使用は推奨されていない[2]。しかしながら、標準的かつ効果的な使用量の削減方法は未だ確立されていない。我々は、がんセンターにおける経口3GCsの使用削減を目的として、3段階の介入の有効性を検討した。

2. 研究の対象ならびに方法

2017年4月1日～2022年3月31日の60ヶ月間、単施設の中断時系列解析を実施し、患者の経口3GCsの使用を減らすための3段階の介入の有効性を評価した。それぞれの介入期間は次の通りである：Phase1（介入前）、Phase2（クリニカルパスの見直し）、Phase3（感染症内科へのコンサルテーションサービスと抗菌薬適正使用支援プログラムの導入）、Phase4（経口抗菌薬の教育講演と処方時の警告表示）。主要評価項目は、3GCsのDOT(Days of therapy)とした。副次評価項目は、介入が適切に行われたかどうかの指標として狭域抗菌薬のセファレキシム、アモキシシリン、アモキシシリン・クラブリ酸、スルファメトキサゾール・トリメトプリムのDOT、3GCsから単純に置き換わりが置いていないかどうかを確認するために広域抗菌薬のキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬のDOTとした。また、薬剤耐性菌による院内感染症の発生率、3GCsおよび経口抗菌薬のコスト、院内死亡率、在院日数も評価した。

3. 研究結果

3GCs は、Phase3、Phase4 では大きな変化は見られなかったが、初回の介入で、DOT の傾向 (coefficients: -0.08 ; 95% confidence interval [CI]: -0.15 to -0.01 , $p < 0.05$) および水準 (coefficients: -0.5 ; 95% CI: -0.93 to 0.03 , $p < 0.05$) が有意に低下した (図 1)。

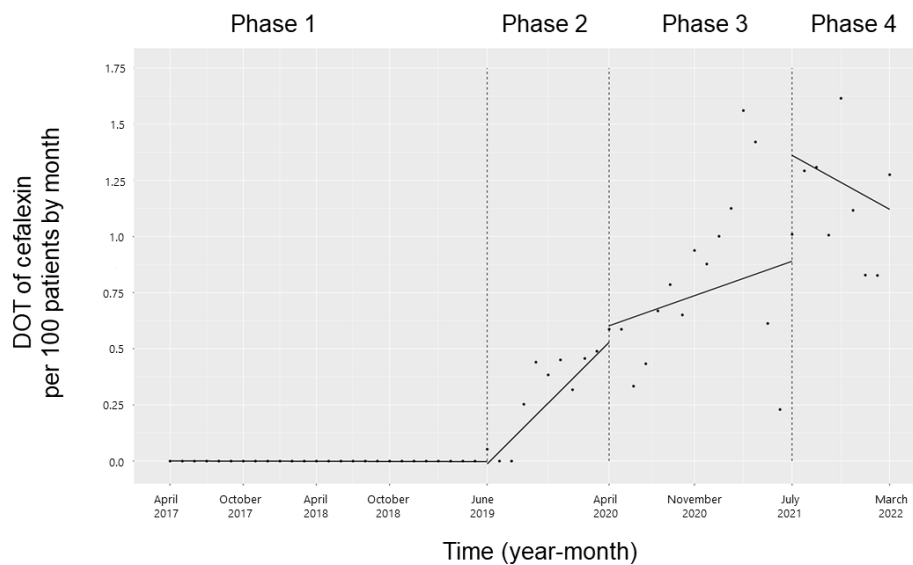


図 1: Phase1 から Phase4 までの月別の患者 100 人あたりの 3GCs の DOT

狭域抗菌薬については、Phase4 でセファレキシンの DOT の水準と (coefficients: 0.42 ; 95% CI: 0.03 to 0.81 , $p = 0.04$)、スルフアメトキサゾール・トリメトプリムの DOT の傾向 (coefficients: 0.26 ; coefficient: 0.38 ; 95% CI: 0.07 to 0.70 , $p = 0.02$)が増加し(図 2、3)、アモキシシリンとアモキシシリン・クラブラン酸の DOT の傾向は Phase 3 で増加した(coefficients: 0.26 ; 95% CI: 0.07 to 0.45 , $p = 0.01$))(図 4)。

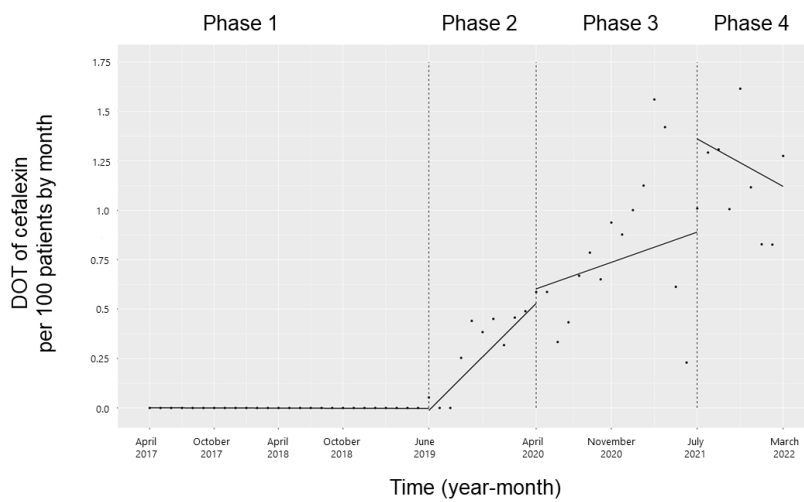


図 2: Phase1 から Phase4 までの月別の患者 100 人あたりのセファレキシンの DOT

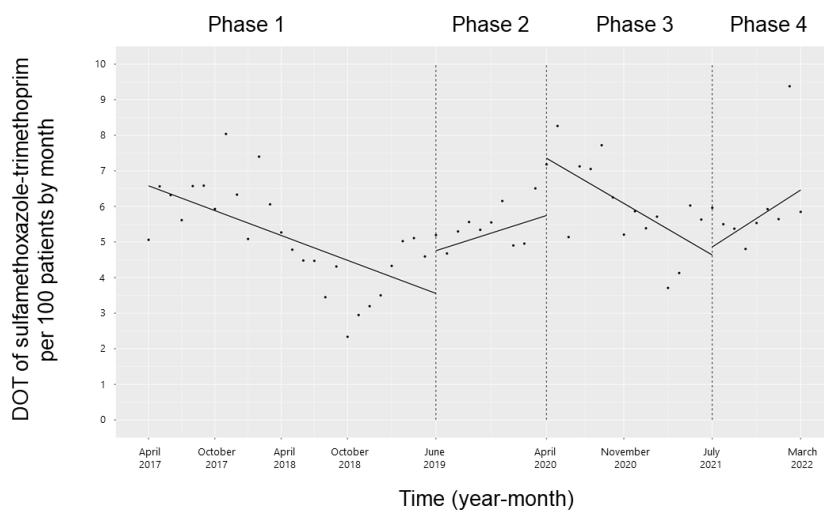


図 3: Phase1 から Phase4 までの月別の患者 100 人あたりのスルファメトキサゾール・トリメトプリムの DOT

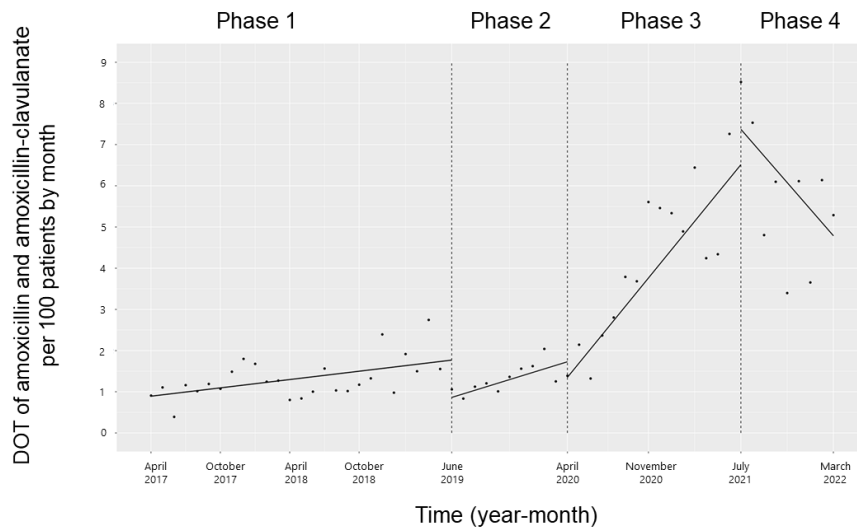


図 4: Phase1 から Phase4 までの月別の患者 100 人あたりのアモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン酸の DOT

広域抗菌薬については、マクロライド系抗菌薬の DOT は Phase2 (coefficients: -0.13 ; 95% CI: -0.22 to -0.04 , $p < 0.01$)、Phase 4 で傾向が減少し (coefficient: -0.96 ; 95% CI: -1.62 to -0.30 , $p < 0.01$)、Phase3 (coefficient: -0.96 ; 95% CI: -1.62 to -0.30 , $p < 0.01$)、Phase4 (coefficients: 0.92 ; 95% CI: 0.28 to 1.57 , $p < 0.01$) で水準が増加した (図 5)。キノロン系抗菌薬には変化が見られなかった。

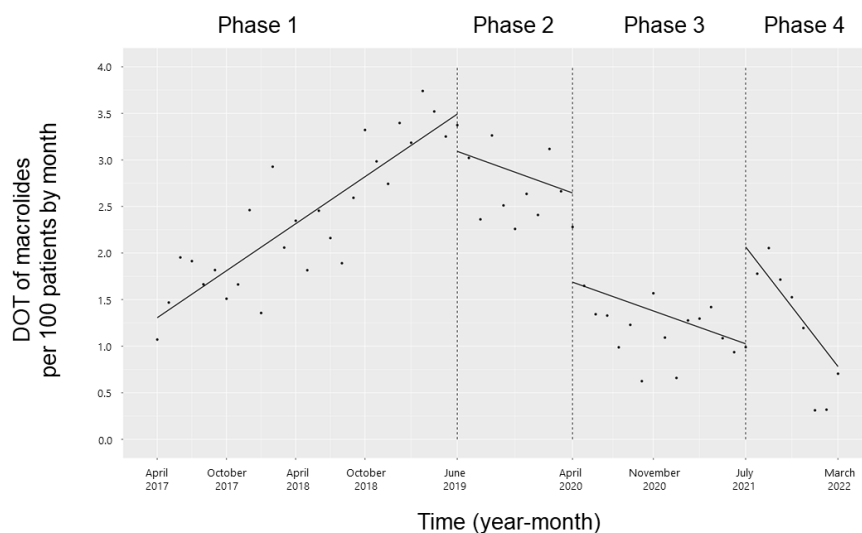


図 5: Phase1 から Phase4 までの月別の患者 100 人あたりのマクロライド系抗菌薬の DOT

3GCs の実費 (Phase 1 to 2: $p < 0.001$; Phase 2 to 3: $p < 0.01$, Phase 3 to 4: $p < 0.001$) および調整後購入費は (Phase 1 to 2: $p < 0.001$; Phase 2 to 3: $p < 0.01$, Phase 3 to 4: $p < 0.01$)、全試験期間において有意に減少し、経口抗菌薬の実費は Phase2 で減少し ($p < 0.01$)、Phase3 ($p < 0.01$)、Phase4 ($p = 0.01$) で増加した。薬剤耐性菌感染症、在院日数、死亡率には有意な低下は観察されなかった。

4. 考察

本研究は、がん患者における経口 3GCs の削減効果を報告した初めての報告である。我々は、がんセンターにおいてクリニカルパスの見直し、感染症内科へのコンサルテーションサービスと抗菌薬適正使用支援プログラムの導入、経口抗菌薬の教育講演と処方時の警告表示を行った。がん患者における抗菌薬の使用量は、一般集団と比較して多いが[3, 4]、このような抗菌薬使用量が多い集団においても、患者の転帰を悪化させたり、代替の広域抗菌薬の単純な使用量増加をきたすことなく、経口 3GCs の使用削減に寄与し、経口抗菌薬の総コストを減少させることに成功した。このように、抗菌薬使用量が多い施設であっても、効率的かつ容易に 3GC の使用を削減することが可能であることが示された。

5. 文献

1. Lindsay Grayson M, Crowe SM, McCarthy JS, et al. Kucers' the use of antibiotics. 7th ed. USA: ASM Press; 2017
2. Hosokawa H, Mitsuboshi S, Isobe H, Kobayashi K, Moro H, Kikuchi T. Association between extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and oral third-generation cephalosporins. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021; 1-2.
3. Itoh N, Akazawa N, Kanawaku E, Murakami H, Ishibana Y, Kawamura D, et al. Effects of infectious disease consultation and antimicrobial stewardship program at a Japanese cancer center: An interrupted time-series analysis. *PLOS ONE*. 2022;17(1): e0263095.
4. Itoh N, Hadano Y, Yamamoto Y, Terada N, Kurai H. Infectious disease specialist consultations in a Japanese cancer center: A retrospective review of 776 cases. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1): 500.

6. 論文

Itoh N, Kawabata T, Akazawa N, Kawamura D, Murakami H, Ishibana Y, et al. (2023) Reduction strategies for inpatient oral thirdgeneration cephalosporins at a cancer center: An interrupted time-series analysis. PLoS ONE 18(2): e0281518. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281518>