

〈報告〉

薬剤師主導による antimicrobial stewardship program の導入

佐々木康弘¹⁾・金丸亜佑美²⁾・山口 明子³⁾・矢野 雅隆⁴⁾*Impact of an Antimicrobial Stewardship Program Introduced by Pharmacist*Yasuhiro SASAKI¹⁾, Ayumi KANAMARU²⁾, Akiko YAMAKUCHI³⁾ and Masataka YANO⁴⁾¹⁾Department of Pharmacy, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,²⁾Department of Nursing, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,³⁾Department of Pathology, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,⁴⁾Department of Urology, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation

(2017年3月3日受付・2017年8月4日受理)

要 旨

Antimicrobial stewardship program (ASPs) は抗菌薬の適正使用を目的とした方法の一つである。当院では薬剤師が主導して第4世代セフェム系抗菌薬の採用医薬品整理とカルバペネム系抗菌薬の使用監査を導入した。1000患者あたりの抗菌薬使用日数は、第4世代セフェム系抗菌薬では採用医薬品整理により51.87日から28.09日へ減少し ($p < 0.001$)、カルバペネム系抗菌薬では監査導入により9.35日から3.80日へ減少した ($p < 0.001$)。全抗菌薬集計の薬剤費は、1ヶ月あたり約40万円 (18%) 削減できた。緑膿菌の感受性率に大きな変化はなかった。薬剤師主導による抗菌薬処方適正化を目的とした院内政策の導入により、第4世代セフェム系抗菌薬とカルバペネム系抗菌薬の使用日数と薬剤費を減少させることができた。

Key words : 抗菌薬使用密度, カルバペネム系抗菌薬, antimicrobial stewardship program

序 文

近年、薬剤耐性菌対策として Antimicrobial stewardship program (ASPs) が注目を浴びており、薬剤師は ASPs の中心的役割を期待されている¹⁾。国内の薬剤師による抗菌薬関連の報告は、医薬品の整理²⁾ や TDM による薬物治療支援³⁾ などあるが、抗菌薬監査の報告は少ない。また、医薬品の整理と抗菌薬監査の併用による影響を評価した報告は限られている。

そこで、多摩南部地域病院 (当院) では Infection Control Team (ICT) の薬剤師が主導して、第4世代セフェム系抗菌薬の採用医薬品整理とカルバペネム系抗菌薬の監査を導入し、各抗菌薬の使用状況と薬剤費変動、緑膿菌の感受性変化、カルバペネム系抗菌薬使用の適切性について検討したので報告する。当院は、東京都多摩市に

ある318床の二次救急医療機関であり、感染症医は不在である。なお、本研究は公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院倫理委員会の承認を受けている。(承認番号: 28-7)

方 法

1. 採用医薬品整理

病院感染対策委員会と薬事委員会に提案し、第4世代セフェム系抗菌薬を3品目から1品目へ削減した。セフェピム (CFPM)、セフォゾプラン (CZOP)、セフピロム (CPR) のうち、薬価が一番低く、第4世代セフェム系抗菌薬の中で唯一発熱性好中球減少症の適応を有していたことと各種ガイドラインでも記載があることから CFPM を選定した。

2. カルバペネム系抗菌薬の監査

メロペネム (MEPM)、イミペネム/シラスタチン (IPM/CS) が処方された患者を対象とし、基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ (ESBL) 産生菌などのカルバペ

¹⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院薬剤科, ²⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院看護部, ³⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院検査科, ⁴⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院泌尿器科

表 1 1000 患者あたりの抗菌薬使用日数

	導入前 平均値	(標準偏差)	導入後 平均値	(標準偏差)	p 値
ピペラシリン	7.49	2.68	6.19	2.53	0.271
タゾバクタム/ピペラシリン	20.48	6.30	19.05	5.88	0.748
シプロフロキサシン	4.76	2.66	2.98	1.00	0.060
第 3 世代セフェム	13.56	4.70	31.58	8.22	<0.001 ^a
第 4 世代セフェム	51.87	15.37	28.09	10.29	<0.001 ^a
カルバペネム	9.35	3.11	3.80	1.87	<0.001 ^a
全体	243.36	26.62	237.81	26.01	0.55

^a有意差あり

ネム系抗菌薬のみが感受性を有する細菌による感染症と発熱性好中球減少症、アレルギー等で他の抗菌薬が使用できない症例を適切な使用と判断した。発熱性好中球減少症は、CFPM やタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) も適応を有しているが、ESBL 産生菌等の薬剤耐性グラム陰性菌を含めた治療が必要な場合もあるため、適切な使用と判断した。カルバペネム系抗菌薬以外に感受性がある細菌による感染症や発熱性好中球減少症以外の感染症、起因菌不明な場合、非感染症等にカルバペネム系抗菌薬を使用した場合には、不適切な使用と判断した。不適切な使用症例へは、薬剤師が医師に推奨抗菌薬への変更等を提案した。この提案内容は、ICT 内で共有し、Infection Control Doctor (ICD)：(泌尿器科医師、内科医師) の確認を得た。

3. 調査項目

2014 年 1 月から 2015 年 7 月までを導入前、2015 年 8 月から 2016 年 5 月までを導入後とした。抗菌薬使用データは、電子カルテより収集した。抗菌薬使用密度 (Antimicrobial use density) は、Day of therapy (DOT) 法⁴⁾にて算出した。第 3 世代セフェム系抗菌薬はセフトリアキソン、セフォタキシム、セフトジジム (CAZ) を対象とし、第 4 世代セフェム系抗菌薬は、CFPM、CZOP、CPR を対象とし、カルバペネム系抗菌薬は、MEPM、IPM/CS を対象とした。薬剤費は、2016 年の薬価をもとに使用した抗菌薬を対象に月毎に算出した。薬剤感受性検査は、血液や尿、膿、穿刺液、喀痰等の検体から分離・同定された緑膿菌 (導入前 126 株、導入後 118 株) を対象にピペラシリン (PIPC)、TAZ/PIPC、シプロフロキサシン (CPFEX)、CFPM、CAZ、MEPM、IPM/CS について実施した。緑膿菌の感受性は Clinical laboratory standards institute M100-S22 により判定した。最小発育阻止濃度は、MicroScan WalkAway-40plus system (Siemens, Germany) を用いた。複数材料から分離されていた場合には患者一人当たり一件とした。カルバペネム系抗菌薬使用後の転帰は、使用開始後 30 日時点とした。

4. 統計解析

統計処理は、SPSS ver.2.1 を使用し、薬剤感受性結果はカイ二乗検定、その他は Mann-Whitney U 検定で解析した。p 値<0.05 の場合を有意差ありとした。

結 果

院内政策導入前後の変化

1) 抗菌薬使用日数の変動 (表 1)

院内政策を導入した後、第 4 世代セフェム系抗菌薬の 1000 患者あたりの DOT は、51.87 日から 28.09 日へ減少した (p<0.001)。第 3 世代セフェム系抗菌薬の 1000 患者あたりの DOT は、13.56 日から 31.58 日へ増加した (p<0.001)。カルバペネム系抗菌薬の 1000 患者あたりの DOT は、9.35 日から 3.80 日へ減少した (p<0.001)。抗緑膿菌活性を有する PIPC や TAZ/PIPC、CPFEX、および全抗菌薬の DOT に大きな変化は認められなかった。

2) 薬剤費変動 (表 2)

1 ヶ月当たりの薬剤費は、第 4 世代セフェム系抗菌薬で 570,839 円から 220,036 円へ減少、第 3 世代セフェム系抗菌薬で 55,925 円から 124,566 円へ増加、カルバペネム系抗菌薬で 111,644 円から 47,858 円へ減少、全抗菌薬集計で 2,157,757 円から 1,759,711 円へ減少した。

3) カルバペネム系抗菌薬の監査 (表 3)

カルバペネム系抗菌薬は、39 症例に使用された。このうち、7 症例を適切な使用と判断した。ESBL 産生菌による感染症が 5 症例、発熱性好中球減少症が 2 症例、アレルギー等で他の抗菌薬が使用できない症例は該当がなかった。不適切な使用と判断した症例は、32 症例であった。薬剤師による介入は 28 症例で行われた。介入が行われなかった 4 症例は、短期間の使用 (投与日数 1 日が 2 症例、2 日が 1 症例、3 日が 1 症例) であった。介入が行われた症例のうち、提案が受け入れられた症例が 19 症例 (68%)、提案が受け入れられずカルバペネム系抗菌薬が継続使用された症例が 9 症例 (32%) であった。提案が受け入れられた症例のうち、細菌検査結果をもとにした提案が 12 症例、起因菌不明が 5 症例、非感染症が 2 症例 (間質性肺炎 1 症例、リウマチ性多発筋痛症 1

表2 一ヶ月あたりの薬剤費（日本円）

	導入前 平均値	(標準偏差)	導入後 平均値	(標準偏差)	p 値
ピペラシリン	18,224	6,652	15,410	6,844	0.291
タゾバクタム/ピペラシリン	698,273	218,760	598,991	169,221	0.335
シプロフロキサシン	65,033	34,849	41,581	14,887	0.063
第3世代セフェム	55,925	20,401	124,566	49,390	<0.001 ^a
第4世代セフェム	570,839	150,497	220,036	101,013	<0.001 ^a
カルバペネム	111,644	46,457	47,858	25,600	0.001 ^a
全体	2,157,757	245,872	1,759,711	363,008	0.006 ^a

^a有意差あり

表3 カルバペネム系抗菌薬の使用症例内訳

適切な症例 (7例)		
感染症病名		
腎盂腎炎	4例	
発熱性好中球減少症	2例	
縦隔炎	1例	
不適切な症例 (32例)		
未介入症例 (4例)		
介入した症例 (28例)	受け入れられた症例	受け入れられなかった症例
カルバペネム系抗菌薬以外に感受性がある細菌による感染症	19例	9例
起因菌不明な症例	12例	5例
非感染症	5例	4例
感染症病名		
肺炎	10例	5例
胆管炎	1例	
大腰筋内膿瘍	1例	
腎膿瘍	1例	
骨盤内炎症性疾患	1例	
腹膜炎	1例	1例
腹腔内膿瘍		1例
心内膜炎	1例	
髄膜炎	1例	
腎盂腎炎		1例
カテーテル関連血流感染症		1例
転帰*		
生存	14例	7例
死亡	5例	2例

*カルバペネム使用開始後30日時点

表4 緑膿菌の感受性率

	導入前	導入後	p value
ピペラシリン	91.30%	87.80%	0.3714
タゾバクタム/ピペラシリン	93.70%	91.50%	0.5256
シプロフロキサシン	96.00%	96.60%	0.8207
セフェピム	92.10%	91.50%	0.8783
セフトアジジム	95.20%	91.50%	0.2692
メロベネム	95.20%	97.40%	0.3647
イミベネム/シラスタチン	95.20%	90.60%	0.1565

症例)であった。提案が受け入れられなかった症例のうち、細菌検査結果をもとにした提案が5症例、起因菌不明が4症例であった。使用症例数が最も多かった感染症は、肺炎15症例であった。

4) 緑膿菌の感受性変化 (表4)

緑膿菌の薬剤感受性率に大きな変化はなく、対象抗菌薬のうち PIPC (87.8%) 以外は9割を超え、良好な感受性を維持した。

考 察

効果が同等である同世代セフェム系抗菌薬の採用医薬

品を整理し1種とすることで、医師が抗菌薬の選択で逡巡することはなくなる。一方で、採択された抗菌薬の感受性が低下する⁵⁾、または他薬の使用量が多くなる⁶⁾との報告もあり、採用薬の整理だけでは抗菌薬の適正使用には必ずしも結び付かない。さらに、第4世代セフェム系抗菌薬よりも広域な抗菌薬の使用量が増えることは、耐性菌発生⁷⁾の観点から適切ではない。そのため、今回採用医薬品整理と広域抗菌薬であるカルバペネム系抗菌薬の監査を併用した。

院内政策の導入により、第4世代セフェム系抗菌薬の使用が減り、第3世代セフェム系抗菌薬の使用が増えたことは、緑膿菌の耐性化や薬価の面で好ましいといえる。しかしながら、第3世代セフェム系抗菌薬の使用とESBL産生菌の発生率は相関している⁸⁾ため、第3世代セフェム系抗菌薬の使用が増加し続けることは問題であり傾向を追っていく必要がある。今回、カルバペネム系抗菌薬使用症例については、抗菌薬治療の適切性等についても確認を行ったが、カルバペネム系抗菌薬以外の使用に関しては、調査を行っていない。結果として、第3世代セフェム系抗菌薬の使用が増加しており、今後は抗菌薬が使用される個々の症例に着目していく必要がある。丹波らは、注射用抗菌薬使用全症例を監査するために1日4時間、週5日間の時間を要したと報告⁹⁾している。監査対象抗菌薬を拡げるためには、人員の確保や効率的な介入が今後の課題である。

薬剤費変動においては、第4世代セフェム系抗菌薬の減少が全抗菌薬薬価集計の減少に大きく影響しており、採用医薬品整理は経済的な効果があったといえる。集計期間中の新たな後発医薬品の導入はなく、第4世代セフェム系抗菌薬のうち採用削除としたCZOPが薬価の高い先発医薬品であったことが大きな要因と考える。そのため、採用医薬品整理を行う際は、薬価も選定材料の一つとして考慮する必要がある。また、カルバペネム系抗菌薬の監査を併用することで、採用医薬品の整理後は、第4世代セフェム系抗菌薬CFPMよりも薬価の高いMEPMやIPM/CSの使用増加が抑えられ、全抗菌薬集計において1ヶ月あたり約40万円(18%)が削減できた。医療費は高騰しており、単施設での成果ではあるが、意義のあるものだと考えている。

カルバペネム系抗菌薬が使用された症例のうち、不適切な使用症例の死亡率は、25%(28症例中7症例)と高かったことより、重症症例に対して使用される傾向があったと考えられる。カルバペネム系抗菌薬の監査では、提案が受け入れられた症例の死亡率26%(19症例中5症例)は、カルバペネム系抗菌薬が継続された症例の死亡率22%(9症例中2症例)と比べ、同等であった。カルバペネム系抗菌薬の監査により、非感染症例2例を含む19症例で安全に不必要な暴露を防ぐことができた。一

方、提案が受け入れられなかった症例(9症例)や未介入症例(4症例)が存在し、今後処方医への介入方法は再考する必要があると考えた。

緑膿菌の薬剤感受性に大きな変化はなく、良好な感受性を維持した。第4世代セフェム系抗菌薬およびカルバペネム系抗菌薬のDOTは大幅に減少したため、薬剤感受性の改善が期待できたが有意差はなかった。介入期間が10ヶ月と短かったことや、薬物動態学や薬理学等、他の要因による影響も今後検討の余地がある。

院内政策導入前は、カルバペネム系抗菌薬に関し、週1回ICTで使用患者の把握と介入を行っていた。ICTの介入のみでは週1回に限られ、抗菌薬が開始されてから数日経過している症例や、培養未提出の症例では他剤への切替等が困難な例も散見された。政策導入後は、薬剤師がカルバペネム系抗菌薬の使用を把握した段階で、担当医師と抗菌薬選択の経緯についてディスカッションをし、変更が可能な場合は推奨抗菌薬等の提案を行った。導入により、カルバペネム系抗菌薬のDOTは著しい減少となったが、医師により提案が受け入れられない症例もあった。田頭らは、カルバペネム系抗菌薬の監査では大きな影響はなく、感染症医によるコンサルテーションがカルバペネム系抗菌薬の減少に大きく影響を与えたことを報告している¹⁰⁾。国内の感染症医が充足されているとは言い難い状況であり、ICDは他業務の合間にICT活動を行うなど時間的制約が大きく、全ての医療機関において感染症医やICDがコンサルテーションをうけることは困難である。そのため、抗菌薬の適正使用、特にカルバペネム系抗菌薬に関してはASPの一端を抗菌薬の知識を持った薬剤師が担う必要がある。本報告にて、カルバペネム系抗菌薬監査により使用日数が大幅に減少できたことは、ASPにおける薬剤師の役割がより明確になったものと考えられる。

最後に、耐性菌対策のために、第4世代セフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬等の広域抗菌薬の使用は控えなければならない。特にカルバペネム系抗菌薬は、非常に広範な抗菌薬であるとともに、ESBL産生菌等にも効果が認められる薬剤である。カルバペネム系抗菌薬の使用量の増加は耐性菌の発生と関連しており¹¹⁾、限られた症例に使用されるべきである。今回、薬剤師が主導して第4世代セフェム系抗菌薬の採用医薬品整理とカルバペネム系抗菌薬の監査導入により、第4世代セフェム系抗菌薬及びカルバペネム系抗菌薬の使用が減少し、これによる薬価が削減され、有用であったと考えられる。介入期間が10ヶ月と短く、緑膿菌の薬剤感受性率が改善しなかったため、継続的な介入が今後の課題である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 門田淳一, 岩田 敏, 賀来満夫, 太田 茂, 佐々木均, 上野和行, 他: 抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言 抗菌薬適正支援 (Antimicrobial Stewardship: AS) プログラム推進のために. 日化療会誌 2016; 64: 379-85.
- 2) 戸島洋一, 松田俊之, 河井良智, 服部万里子: 注射用抗菌薬のコントロールと薬剤耐性菌検出数—耐性力濃菌に注目して. 環境感染 2005; 20: 188-92.
- 3) 佐々木康弘, 金丸亜佑美, 内田壽恵, 矢野雅隆, 多田博史: 術後にメチシリン耐性 *Staphylococcus lugdunensis* による髄膜炎を起こした1例. 臨床神経 2016; 56: 773-6.
- 4) Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C: Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. Clin Infect Dis 2007; 44: 664-70.
- 5) Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al: Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998; 280: 1233-7.
- 6) Smith DW: Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. Pharmacotherapy 1999; 19: 129S-132S.
- 7) 枘倉尚広, 籾木盛雄, 山館周恒, 本石寛行, 林 国樹: カルバペネム系抗菌薬の使用と緑膿菌の薬剤耐性. 日環境感染会誌 2009; 24: 195-201.
- 8) Urbánek K, Kolár M, Lovecková Y, Strojil J, Santavá L: Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. J Clin Pharm Ther 2007; 32: 403-8.
- 9) 丹羽 隆, 篠田康孝, 鈴木昭夫, 大森智史, 太田浩敏, 深尾亜由美, 他: Infection Control Teamによる全入院患者を対象とした注射用抗菌薬適正使用推進実施体制の確立とアウトカム評価. 医療薬学 2012; 38: 273-81.
- 10) Tagashira Y, Horiuchi M, Tokuda Y, Heist BS, Higuchi M, Honda H: Antimicrobial stewardship for carbapenem use at a Japanese tertiary care center: An interrupted time series analysis on the impact of infectious disease consultation, prospective audit, and feedback. Am J Infect Control 2016; 44: 708-10.
- 11) Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE: Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 1983-6.

[連絡先: 〒206-0036 東京都多摩市中沢 2-1-2
公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院薬科 佐々木康弘
E-mail: yasuhiko_sasaki@tokyo-hmt.jp]

Impact of an Antimicrobial Stewardship Program Introduced by Pharmacist

Yasuhiko SASAKI¹⁾, Ayumi KANAMARU²⁾, Akiko YAMAKUCHI³⁾ and Masataka YANO⁴⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,

²⁾Department of Nursing, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,

³⁾Department of Pathology, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,

⁴⁾Department of Urology, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation

Abstract

Antimicrobial stewardship programs (ASPs) are essential to optimize the prescription of antibiotics. In this study, we introduced restriction of 4th cepheems and prospective audit of carbapenems. The days of therapy per 1000 patient-days of 4th cepheems significantly decreased from 51.87 to 28.09 after restriction of 4th cepheems, and those of carbapenems significantly decreased from 9.35 to 3.80 after prospective audit of carbapenems. All antibiotic costs were reduced by 400,000 yen (18%) monthly. The susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* showed no difference between the pre- and post-introduction. A hospital policy to optimize antimicrobial prescription introduced by pharmacist decreased the days of therapy per 1000 patient-days of 4th cepheems and carbapenems and antibiotic costs.

Key words: antimicrobial use density, carbapenems, antimicrobial stewardship program