

〈原 著〉

アンチバイオグラムとクリティカルパスを用いた抗菌薬投与支援が抗菌薬適正使用に及ぼす影響

松木 祥彦^{1,2)}・石毛 宏治^{1,2)}・石田 雅也²⁾
跡治江理奈^{1,3)}・風間 健美^{1,4)}・谷平 哲哉⁵⁾
荒木 和憲^{1,6)}・渡部多真紀⁷⁾・渡辺 茂和⁷⁾

Improvement of Antimicrobial Drug Administration Using an Anti-biogram and Critical Path

Yoshihiko MATSUKI^{1,2)}, Koji ISHIGE^{1,2)}, Masanari ISHIDA²⁾,
Erina ATOJI^{1,3)}, Takemi KAZAMA^{1,4)}, Tetsuya TANIHIRA⁵⁾,
Kazunori ARAKI^{1,6)}, Tamaki WATANABE⁷⁾ and Shigekazu WATANABE⁷⁾

¹⁾Infection Control Committee, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ²⁾Department of Pharmacy, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ³⁾Department of Nursing, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ⁴⁾Department of Clinical Laboratory, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ⁵⁾Department of Internal Medicine, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ⁶⁾Department of Pediatrics, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ⁷⁾Practical Pharmacy of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

(2018年4月10日受付・2018年9月26日受理)

要 旨

多剤耐性菌の出現は、感染症の重症化や入院期間が延長するなど医療経済的にも大きな負担を生じる。我々は、アンチバイオグラムを用いて有効性の高い抗菌薬を医師に提案することで、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の使用割合を減少させた。また、入院期間が長い肺炎に注目し、クリティカルパス（CP）を用いて治療の標準化を行った。CPの導入は、不適切な抗菌薬の使用により治療効果が十分に発揮されない症例や起因菌が特定できない症例に対して使用していたカルバペネム系抗菌薬を削減した。その結果、抗緑膿菌活性を持つ抗菌薬に対するカルバペネム系抗菌薬の% antimicrobial use densityと% days of therapyは、活動開始前は、それぞれ43.7%と34.1%であったが、活動開始後は、23.6%と25.8%に減少した。Pseudomonas aeruginosaに対する抗菌薬感受性率(%)は、cefepime（活動開始前：71.3/活動開始後：93.6）、meropenem（64.4/92.9）、doripenem（65.0/94.7）、ciprofloxacin（68.8/92.9）と、それぞれ有意に改善した（P<0.01）。今回我々が行った活動は、診療の質を損なわずに広域スペクトラム抗菌薬の使用を減少させ、P. aeruginosaの抗菌薬感受性率を改善させたと考えられた。

Key words : アンチバイオグラム, クリティカルパス, antimicrobial use density, days of therapy, Pseudomonas aeruginosa

序 文

多剤耐性菌の出現は、感染症の重症化や入院期間が延長するなど医療経済的にも大きな負担を生じることが報

告されている¹⁾。柏厚生総合病院（当院）では、広域スペクトラム抗菌薬の使用制限を行うために2011年5月よりカルバペネム系抗菌薬に対して届出制を実施してきた。しかし、カルバペネム系抗菌薬の使用量は増加し、Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa)のmeropenem (MEPM)及びdoripenem (DRPM)に対する抗菌薬感受性率は64.4%及び65.0%に低下していた。

我々は、アンチバイオグラムとグラム染色から得られ

¹⁾上尾中央医科グループ柏厚生総合病院感染管理委員会, ²⁾上尾中央医科グループ柏厚生総合病院薬剤科, ³⁾上尾中央医科グループ柏厚生総合病院看護部, ⁴⁾上尾中央医科グループ柏厚生総合病院検査科, ⁵⁾上尾中央医科グループ柏厚生総合病院内科, ⁶⁾上尾中央医科グループ柏厚生総合病院小児科, ⁷⁾帝京大学薬学部実務薬学

る細菌情報とともに抗菌薬の投与設計支援を行うことで、*P.aeruginosa* の抗菌薬感受性率を改善させる可能性を船橋総合病院として報告した²⁾。当院でもアンチバイオグラムを作成し起因菌に応じた推奨薬剤の情報提供を開始したが、グラム染色による抗菌薬の初期選択や個々の症例に対する抗菌薬の投与設計支援は、業務負担が大きく導入することが困難であった。そこで、入院期間が長い肺炎に注目し、より簡便に起因菌に応じた抗菌薬の選択と pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論に基づいた投与法を可能とするためクリティカルパス (CP) を作成し医師に使用を促した。

今回の活動を評価するため、各抗菌薬の使用量と *P.aeruginosa* の抗菌薬感受性を調査し、抗菌薬の適正使用への効果を検討したので報告する。

材料と方法

1. 施設概要

当院は 318 床を有する一般病院である。1 日平均入院患者数は、269.2 人。平均在院日数は、13.4 日 (平成 28 年度) である。

2. 調査期間

調査期間は、2014 年 10 月から 2017 年 9 月とし、活動開始前の 2014 年 10 月から 2015 年 9 月を I 期、アンチバイオグラムによる情報提供を開始した 2015 年 10 月から 2016 年 9 月を II 期、CP を導入した 2016 年 10 月から 2017 年 9 月を III 期とした。

3. アンチバイオグラムの作成と医師への情報提供

2014 年 1 月から 2014 年 12 月に当院で検出された細菌について抗菌薬感受性率を調べ、アンチバイオグラムを作成した。作成にあたっては次のことを考慮した。(1) 临床上重要となる細菌と抗菌薬の感受性率を一覧で示す。(2) 系統(種)別に細菌や抗菌薬をまとめる。(3) methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (penicillin intermediate *Streptococcus pneumoniae* : PISP)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP)、βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (β-lactamase positive ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* : BLPAR)、βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (β-lactamase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* : BLNAR)、Extended spectrum β-lactamase (ESBL) 産生菌、Ampc β-lactamase (Ampc) 産生菌、metallo β-lactamase (MBL) 産生菌については、感性菌と分けて示す。(4) 感受性率の成績を、90% 以上は◎、80~89% は○、70~79% は△、69% 以下は×で示す。(5) 感受性率が 80% 以上で、使用が推奨される抗菌薬には色分けをして視認性を良くする。(6) 集計期間は、1 月から

12 月とする。(7) 抗菌薬の選択時に確認できるように診療情報として電子カルテに掲載する。使用が推奨される抗菌薬の選定については、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014³⁾などを参考にして、感染対策委員会の承認のもとに決定した。

その後、アンチバイオグラムは毎年更新し、各疾患の起因菌と抗菌薬感受性率に基づく抗菌薬の選択法について II 期の 2015 年 10 月から医師に情報を提供した。

4. 細菌性肺炎 CP・誤嚥性肺炎 CP の作成

肺炎入院治療の標準化と患者ケアの質的向上を目標として細菌性肺炎と誤嚥性肺炎の CP を作成した。作成にあたっては次のことを考慮した。(1) 重症度に応じて CP を選択できるように軽~中等症と重症の 2 種類とする。(2) 初期治療薬は、成人市中肺炎診療ガイドライン⁴⁾、医療・介護関連肺炎診療ガイドライン⁵⁾を参考とし、統計学的に頻度の高い微生物と当院に入院してくる患者の背景を考慮して決定する。(3) 投与量・投与間隔は、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014³⁾やサンフォード感染症治療ガイド⁶⁾を参考とする。臓器障害など患者個別の状態に応じて抗菌薬の投与量や投与間隔などを調整する必要がある場合は、病棟担当薬剤師から情報提供を行う。(4) 原因微生物を推定し、抗菌薬を絞り込むため迅速診断検査を実施する。(5) 原因微生物を特定するために抗菌薬開始前に静脈血培養、喀痰培養を実施する。(6) 画像検査により感染臓器を同定する。(7) 誤嚥性肺炎では、言語聴覚士に嚥下機能の評価、訓練を依頼する。作成した CP は、III 期の 2016 年 11 月から運用を開始した。

5. 活動による影響の評価

活動による影響を評価するため、以下の項目について活動開始前と活動開始後を比較した。

(I) 細菌性肺炎、誤嚥性肺炎患者の分析

調査期間中に DPC 疾患コードで細菌性肺炎、誤嚥性肺炎と分類された患者に対して、年齢、細菌培養提出率、抗菌薬投与日数、在院日数、死亡数、退院後 7 日以内の再入院数、抗菌薬の使用量を CP 導入前の II 期と導入後の III 期を比較し評価した。また治療開始時に実施した細菌培養検査から検出された細菌の件数、検出率を調査した。なお、常在菌については集計対象外とした。本集計においては、在院日数 1 日以下、一般病棟以外の病棟との移動あり、24 時間以内の死亡については、分析対象外とした。

(II) 抗菌薬の種類と使用量の変化

調査期間中に使用した注射用抗菌薬の使用量 (antimicrobial use density : AUD)、使用日数 (days of therapy : DOT) および AUD/DOT と、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の系統別 AUD・DOT・使用比率 (% AUD・%DOT) を指標に活動の影響を評価した。

AUD は、各抗菌薬の総使用量 (g) に基づいた評価

法である。AUDによる集計は、特定期間の抗菌薬使用量を各種抗菌薬の規定1日投与量（defined daily dose：DDD）で割り、抗菌薬延べ使用日数を計算。これを特定期間の入院患者延べ日数で割ることにより100患者入院日数当たりの値として算出した（式1）。また、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の使用割合（%）と系統別AUD、%AUDを算出した（式2）。DDD値は、世界保健機構（WHO）が定めた1日標準維持量を用いた⁷⁾。

$$\text{式1：AUD (DDD/100 bed days)} \\ = \frac{[\text{抗菌薬使用量 (g)/DDD (g)}]}{\text{入院患者のべ在院日数 (bed days)}} \times 100$$

$$\text{式2：\%AUD} \\ = \frac{\text{抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の系統別AUD合計}}{\text{抗緑膿菌活性を有する抗菌薬のAUD合計}} \times 100$$

DOTは、抗菌薬の用量に関わらず、投与された日数を集計する方法である。DOTによる集計は、特定期間の抗菌薬使用日数を特定期間の入院患者延べ日数で割ることにより100患者入院日数当たりの値として算出した（式3）。また、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の使用割合（%）と系統別DOT、%DOTを算出した（式4）。なお、隔日投与や透析毎の投与では、投与された日数のみを集計した⁸⁾。

$$\text{式3：DOT (DOTs/100 bed days)} \\ = \frac{\text{抗菌薬使用日数 (日)}}{\text{入院患者のべ在院日数 (bed days)}} \times 100$$

$$\text{式4：\%DOT} \\ = \frac{\text{抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の系統別DOT合計}}{\text{抗緑膿菌活性を有する抗菌薬のDOT合計}} \times 100$$

AUD/DOTは、AUDによる集計値とDOTによる集計値の比である。1日あたりの投与量、投与日数および使用人数のすべての要素を含むAUDによる集計値を投与日数および使用人数の要素を含むDOTによる集計値で除すことにより、1日用量の指標として算出した⁹⁾。

(III) *P. aeruginosa* の抗菌薬感受性率の変化

調査期間中に *P.aeruginosa* に対する抗菌薬感受性検査を行った piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ceftazidime (CAZ), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), cefepime (CFPM), MEPM, DRPM, ciprofloxacin (CPFX), amikacin (AMK) について、抗菌薬感受性率を求め、この値の変化からも活動の影響を評価した。

抗菌薬感受性判定は、Clinical and laboratory standards institute (CLSI) のブレイクポイント基準¹⁰⁾ に準じて行い、感性 susceptible (S), 中間 intermediate (I), 耐性 resistant (R) で判定した。また、抗菌薬感受性率

は当該期間の月ごとで算出し、1患者1件として、同一患者で重複しないようにした。ただし、同一患者でも検査材料が異なる場合には、1患者複数件として算出した。

6. 統計学的処理

有意差検定は、患者の年齢、抗菌薬投与日数、在院日数の比較としてF検定後に正規性のないものにはWelchのt検定を、正規性のあるものにはStudent'sのt検定を用いた。また、死亡数、退院後7日以内の再入院数については χ^2 検定を用いた。AUD、DOTの比較については、対応のあるt検定、抗菌薬感受性率の比較については χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

7. 倫理的配慮

本研究は、筆者の所属する柏厚生総合病院の倫理委員会から承認を受け、「医療・介護関係事業者における個人情報適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守し、当院の診療によって得られたデータに基づき実施した。（承認番号：17-12）

結 果

1. アンチバイオグラムの作成と医師への情報提供

2016年のアンチバイオグラムを示す（図1）。アンチバイオグラムを用いることで、各疾患の起因菌に対して使用が推奨される抗菌薬を当院の抗菌薬感受性率を用いて医師に情報提供することが可能となった。また、耐性菌を分けて表示し、使用が推奨される抗菌薬には色分けをしたことで、培養結果を確認後に起因菌に有効性が高い狭域スペクトラム抗菌薬を医師に提案できるようになった。院内マニュアルやCPの作成時には、当院の薬剤感受性率と各種ガイドラインで使用が推奨される抗菌薬を照らし合わせて医師に情報提供することで、推奨薬剤が選択されるようになった。

2. 細菌性肺炎 CP・誤嚥性肺炎 CP の作成と評価

(I) 細菌性肺炎 CP・誤嚥性肺炎 CP の作成

作成したCPの詳細を示す（表1）。CPの運用を開始した2016年11月から2017年9月までの期間にDPC疾患コードで細菌性肺炎と分類された患者は166例、誤嚥性肺炎と分類された患者は64例であった。細菌性肺炎と診断された患者のうち、CPを使用した患者は、82例（49.4%）[軽～中等症CP：51例、重症CP：31例]であった。誤嚥性肺炎と診断された患者のうち、CPを使用した患者は、52例（81.2%）[軽～中等症CP：29例、重症CP：23例]であった。III期のCP使用率は、細菌性肺炎44.6%（82例/184例）、誤嚥性肺炎77.6%（52例/67例）であった。

(II) 細菌性肺炎 CP・誤嚥性肺炎 CP 導入前後の治療経過の比較

細菌性肺炎、誤嚥性肺炎と分類された患者の細菌培養提出率、抗菌薬平均投与日数、平均在院日数、死亡数、

■:使用が推奨される薬剤 ※◎:90%以上の菌株が感受性 ○:80~89%の菌株が感受性 △:70~79%の菌株が感受性 ×:69%以下の菌株が感受性 -:データなし

グラム陽性菌に対する薬剤感受性率(%)	検出数	ペニシリン				セファム							カルバペネム		キノロン	アミノグリコシド		その他		
		ABPC	SBT/ABPC	PIPC	TAZ/PIPC	CEZ	CTM	CMZ	CTRX	CAZ	SBT/CPZ	CFPM	MEPM	DRPM	CPFX	AMK	ABK	MINO	CLDM	VCM
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA):黄色ブドウ球菌	176	×	◎	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	△	◎
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	144	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
<i>Streptococcus pyogenes</i> :A群溶連菌	28	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	△	×	×	×	×	
<i>Streptococcus agalactiae</i> :B群溶連菌	56	◎	◎	△	×	△	×	×	×	×	△	◎	◎	◎	×	×	×	×	×	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :肺炎球菌	31	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	◎	◎	◎	◎	◎	×	×	×	×	◎	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	13	◎	◎	◎	◎	×	×	×	◎	×	×	◎	◎	◎	×	×	×	×	◎	
<i>Enterococcus faecalis</i> :腸球菌	114	◎	◎	◎	◎	×	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	×	×	×	×	◎	
<i>Enterococcus faecium</i> :腸球菌	24	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	◎	

グラム陰性菌に対する薬剤感受性率(%)	検出数	ペニシリン				セファム							カルバペネム		キノロン	アミノグリコシド		その他		
		ABPC	SBT/ABPC	PIPC	TAZ/PIPC	CEZ	CTM	CMZ	CTRX	CAZ	SBT/CPZ	CFPM	MEPM	DRPM	CPFX	AMK	ABK	MINO	CLDM	VCM
<i>Moraxella catarrhalis</i> (β-Lac陽性):モラクセラ・カタールリス	71	×	◎	×	◎	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	×	◎	×	◎	
<i>Haemophilus influenzae</i> (β-Lac陰性):インフルエンザ菌	50	△	◎	◎	◎	×	△	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	×	◎	×	◎	
<i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR)	7	×	×	×	◎	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	×	◎	×	◎	
<i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	28	×	×	◎	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	×	×	◎	×	◎	
<i>Acinetobacter baumannii</i> :アシネトバクテリウム・バウマニ	9	×	×	◎	◎	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Escherichia coli</i> :大腸菌	345	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	123	×	×	×	◎	×	×	◎	×	×	◎	×	◎	◎	×	◎	◎	◎	◎	
<i>Citrobacter freundii</i> :シトロバクテリウム・フレウンデー	16	◎	◎	◎	◎	△	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Citrobacter koseri</i> :シトロバクテリウム・コセリ	9	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> :肺炎桿菌	117	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Klebsiella oxytoca</i> :ケイブシエラ・オキソカ	29	×	◎	◎	◎	△	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Enterobacter cloacae</i> :エンテロバクテリウム・クローカ	26	×	×	◎	◎	×	△	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Enterobacter cloacae</i> (AmpC)	12	×	×	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Enterobacter aerogenes</i> :エンテロバクテリウム・アエロゲネス	12	×	◎	◎	◎	×	◎	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Serratia marcescens</i> :セラチア・マルツェンス	22	×	×	◎	◎	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	△	◎	◎	◎	
<i>Proteus mirabilis</i> :プロテウス・ミラビリス	26	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL)	25	×	◎	×	◎	×	×	×	◎	×	◎	×	◎	◎	×	◎	◎	◎	◎	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> :緑膿菌	130	×	×	◎	◎	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (AmpC)	18	×	×	×	×	×	×	×	△	◎	◎	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> :ステノトロホモナス・マルトフィリア	18	×	×	×	◎	×	×	×	◎	◎	◎	×	×	×	△	×	×	◎	◎	

耐性菌に対する薬剤感受性率(%)	検出数	ペニシリン				セファム							カルバペネム		キノロン	アミノグリコシド		その他		
		ABPC	SBT/ABPC	PIPC	TAZ/PIPC	CEZ	CTM	CMZ	CTRX	CAZ	SBT/CPZ	CFPM	MEPM	DRPM	CPFX	AMK	ABK	MINO	CLDM	VCM
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	5	×	×	×	◎	×	×	◎	×	×	◎	×	◎	◎	×	◎	◎	×	◎	
<i>Enterobacter cloacae</i> (ESBL)	1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Serratia marcescens</i> (ESBL)	1	×	×	×	◎	×	×	◎	×	×	◎	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Citrobacter freundii</i> (AmpC)	2	×	×	×	◎	×	×	×	×	×	◎	×	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Enterobacter cloacae</i> (CRE-βラク)	3	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (βラク)	15	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	◎	◎	◎	◎	◎	

ABPC:アンピシリン, SBT/ABPC:スルバクタム/アンピシリン, PIPC:ピペラシリン, TAZ/PIPC:タザバクタム/ピペラシリン, CEZ:セファゾリン, CTM:セフトリアム, CMZ:セフトリアゾール, CTRX:セフトリアキソン, CAZ:セフトリゾーム, SBT/CPZ:スルバクタム/セフトリアゾール, CFPM:セフェピム, MEPM:メロペネム, DRPM:ドリベネム, CPFX:シプロフロキサシン, AMK:アミカシン, ABK:アルベカシン, MINO:ミノサイクリン, CLDM:クリンダマイシン, VCM:バンコマイシン

図1 2016年アンチバイオグラム(集計期間2016年1月1日から2016年12月31日)

肺炎による死亡数, 退院後7日以内の再入院数, 肺炎による7日以内の再入院数を示す(表2).

細菌性肺炎の細菌培養提出率は, II期55.8%からIII期67.9%に有意に上昇した(p<0.05). 抗菌薬平均投与日数と平均在院日数は, それぞれII期8.6±6.3日, 15.7±15.3日とIII期8.5±5.1日, 15.4±10.7日と両群間に差はなかった. 肺炎による死亡率は, II期9例(5.5%), III期8例(4.3%)と両群間に差はなかった(p=0.67). 肺炎による7日以内の再入院数は, II期5件(3.1%), III期5件(2.7%)と両群間に差はなかった(p=0.87).

誤嚥性肺炎の細菌培養提出率は, II期51.9%からIII期88.1%に有意に上昇した(p<0.01). 抗菌薬平均投与日数は, II期12.6±9.9日からIII期9.9±6.2日に有意に減少した(p<0.05)が, 平均在院日数は, II期25.0±20.9

日, III期25.9±19.3日と両群間に差はなかった(p=0.79). 肺炎による死亡数は, II期5例(6.2%), III期2例(3.0%)と両群間に差はなかった(p=0.36). 肺炎による7日以内の再入院数は, II期2件(2.8%), III期3件(4.5%)と両群間に差はなかった(p=0.53).

(III) 細菌性肺炎患者と誤嚥性肺炎患者の細菌培養検査検出菌

治療開始時に実施した細菌培養検査の検出菌を示す(表3). 検出された細菌は多岐に及んでいたが, *Candida spp* 83件(21.5%)と *Staphylococcus aureus* 74件(19.2%)が多く, 続いて *Klebsiella pneumoniae* 34件(8.8%), *Escherichia coli* 34件(8.8%), *Pseudomonas aeruginosa* 29件(7.5%), *Haemophilus influenzae* 22件(5.7%), *Streptococcus pneumoniae* 21件(5.4%)が検

表1 細菌性肺炎クリティカルパスと誤嚥性肺炎クリティカルパスの詳細

病名	細菌性肺炎	細菌性肺炎	誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎
重症度	軽～中等症	重症	軽～中等症	重症
抗菌剤	CTRX1.0g×2 (9・21時)	CFPM1.0g×3 (6・14・22時)	SBT/ABPC3g×3 (6・14・22時)	TAZ/PIPC4.5g×3 (6・14・22時)
初期投与期間	5日間	5日間	5日間	5日間
一般細菌検査	静脈血培養 (2セット採取)	—	○	—
	喀痰培養 (嫌気性菌を含む)	○	○	○
抗酸菌検査	喀痰培養検査 (3日間)・PCR	○	○	○
検体検査	マイコプラズマ抗原迅速	○	○	○
	尿中レジオネラ抗原	○	○	○
	尿中肺炎球菌莢膜抗原	○	○	○
	凝固・線溶検査 (PT, APTT, Fib, FDP)	○	○	○
	プロカルシトニン	—	○	—
	血液ガス	○	○	○
画像検査	胸部 単純CT	○	○	○
嚥下機能評価	—	—	○	○

CTRX:セフトリアキソン, CFPM:セフェピム, SBT/ABPC:スルバクタム/アンピシリン, TAZ/PIPC:タゾバクタム/ピペラシリン
 PCR: polymerase chain reaction PT: prothrombin time APTT: activated partial thromboplastin time
 Fib: fibrinogen FDP: fibrin/fibrinogen degradation products CT: computerized tomography

表2 細菌性肺炎患者と誤嚥性肺炎患者の治療経過の比較 (n=682)

	細菌性肺炎患者				誤嚥性肺炎患者			
	I期	II期	III期	p値	I期	II期	III期	p値
患者数 (人)	148	163	184	—	39	81	67	—
年齢	79.5±15.2	77.9±16.9	77.1±17.7	0.18 ^{†)}	84.9±8.3	82.8±14.5	87.5±6.2	0.01 ^{†)}
性別 (M/F)	75/73	72/91	87/97	—	17/22	36/45	22/45	—
細菌培養提出率 (%)	58 (39.2%)	91 (55.8%)	125 (67.9%)	0.02 ^{§)}	20 (51.3%)	42 (51.9%)	59 (88.1%)	0.00002 ^{§)}
抗菌薬平均投与日数	10.7±7.6	8.6±6.3	8.5±5.1	0.996 ^{†)}	11.0±9.1	12.6±9.9	9.9±6.2	0.048 ^{†)}
平均在院日数	23.5±20.6	15.7±15.3	15.4±10.7	0.858 ^{†)}	29.2±22.4	25±20.9	25.9±19.3	0.787 ^{†)}
死亡数 (%)	13 (8.8%)	10 (6.1%)	16 (8.7%)	0.366 ^{§)}	10 (25.6%)	9 (11.1%)	5 (7.5%)	0.45 ^{§)}
肺炎による死亡数 (%)	9 (6.1%)	9 (5.5%)	8 (4.3%)	0.671 ^{§)}	7 (17.9%)	5 (6.2%)	2 (3.0%)	0.359 ^{§)}
退院後7日以内の再入院数 (%)	2 (1.5%)	8 (5.2%)	6 (3.6%)	0.468 ^{§)}	2 (6.9%)	2 (2.8%)	4 (6.5%)	0.305 ^{§)}
肺炎による7日以内の再入院数 (%)	2 (1.5%)	5 (3.1%)	5 (2.7%)	0.863 ^{§)}	2 (6.9%)	2 (2.8%)	3 (4.5%)	0.53 ^{§)}

クリティカルパス導入前のII期と導入後のIII期を比較した。†) Welchのt検定 ‡) Studentのt検定 §) χ^2 検定
 平均値±SD

出されていた。

(IV) 細菌性肺炎CP・誤嚥性肺炎CP導入前後の抗菌薬使用量の比較

i. 細菌性肺炎患者と誤嚥性肺炎患者のAUDの推移
 細菌性肺炎, 誤嚥性肺炎と分類された患者に使用した, 各抗菌薬の種類とAUDを示す(表4)。採用注射用抗菌薬のAUDは, II期1.77, III期2.15と増加したが, 両群間で差はなかった (p=0.25)。CP導入前後にAUDが有意に増加した抗菌薬は, CFPMであった。II期では, 0.03であったが, III期では, 0.3に増加した (p<0.01)。

有意ではなかったが, CP導入前後でAUDが増加した抗菌薬は, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), TAZ/PIPC, ceftriaxone (CTRX), CPMXであった。AUDが, CP導入前後で有意に減少した抗菌薬はなかった。有意ではなかったが, CP導入前後でAUDが減少した抗菌薬は, PIPC, SBT/CPZ, MEPM, DRPMであった。

ii. 細菌性肺炎患者と誤嚥性肺炎患者のDOTの推移
 細菌性肺炎, 誤嚥性肺炎と分類された患者に使用した, 各抗菌薬の種類とDOTを示す(表4)。採用注射用抗

表3 細菌性肺炎患者と誤嚥性肺炎患者の培養検出菌 (n=682)

検出菌	合計件数 (件)	検出率 (%)	細菌性肺炎		誤嚥性肺炎	
			件数 (件)	検出率 (%)	件数 (件)	検出率 (%)
<i>Candida spp</i>	83	21.5%	60	23.6%	23	17.4%
<i>Staphylococcus aureus</i> [†]	74	19.2%	49	19.3%	25	18.9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [‡]	34	8.8%	21	8.3%	13	9.8%
<i>Escherichia coli</i> [§]	34	8.8%	21	8.3%	13	9.8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [¶]	29	7.5%	16	6.3%	13	9.8%
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{**}	22	5.7%	16	6.3%	6	4.5%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{††}	21	5.4%	18	7.1%	3	2.8%
<i>Moraxella catarrhalis</i> (βLac+)	16	4.1%	9	3.5%	7	5.3%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10	2.6%	5	2.0%	5	3.8%
<i>Prevotella spp</i>	6	1.6%	5	2.0%	1	0.8%
その他	57	14.8%	34	13.4%	23	17.4%
合計	386		254		132	

集計期間：2014年10月から2017年9月（I期からIII期）

†：MSSA 39件（10.1%），MRSA 35件（9.1%） ‡：ESBL 2件（0.5%） §：ESBL 22件（5.7%）

¶：メタロβラクタマーゼ（MBL）1件（0.3%），ムコイド型4件（1.0%） **：BLNAR 5件（1.3%），BLPAR 3件（0.8%） ††：PISP 6件（1.6%），ムコイド型2件（0.5%）

表4 細菌性肺炎と誤嚥性肺炎のAUD法とDOT法およびAUD/DOTによる抗菌薬使用量集計データの比較

	AUD/100 patient days				DOT/100 patient days				AUD/DOT比				DDD [†] (g)
	I期	II期	III期	p値	I期	II期	III期	p値	I期	II期	III期	p値	
MINO	0.1	0.16	0.13	0.539	0.09	0.18	0.13	0.444	0.64	0.87	0.83	0.689	0.2
PIPC	0.01	0.01	0.001	0.096	0.08	0.05	0.002	0.011	0.09	0.05	0.04	0.85	14
SBT/ABPC	0.21	0.42	0.5	0.449	0.43	0.72	0.53	0.242	0.48	0.62	0.93	0.0008	6
TAZ/PIPC	0.2	0.33	0.38	0.479	0.25	0.39	0.46	0.418	0.73	0.84	0.83	0.793	14
CTRX	0.11	0.55	0.63	0.569	0.11	0.49	0.64	0.245	0.69	1.25	0.97	0.296	2
SBT/CPZ	0.1	0.03	0.01	0.115	0.49	0.11	0.03	0.074	0.22	0.13	0.11	0.814	4
CFPM	0.01	0.03	0.3	0.0005	0.01	0.03	0.22	0.0009	0.08	0.33	1.34	0.00004	2
MEPM	0.16	0.12	0.05	0.125	0.28	0.15	0.08	0.101	0.57	0.65	0.45	0.197	2
DRPM	0.03	0.05	0.01	0.077	0.09	0.13	0.02	0.1	0.29	0.19	0.14	0.476	1.5
CPFX	0.01	0.02	0.07	0.083	0.01	0.02	0.09	0.057	0.1	0.38	0.6	0.41	0.5
抗MRSA剤	0.01	0.01	0.03	0.341	0.03	0.02	0.03	0.788	—	—	—	—	—
その他	0.03	0.06	0.04	0.425	0.05	0.1	0.07	0.621	—	—	—	—	—
合計	0.97	1.77	2.15	0.251	1.93	2.37	2.31	0.876	—	—	—	—	—

クリティカルパス導入前のII期（2015年10月から2016年9月）と導入後のIII期（2016年10月から2017年9月）を対応のあるt検定を用いて比較した。

†DDD：defined daily dose

MINO：ミノサイクリン，PIPC：ピペラシリン，SBT/ABPC：スルバクタム/アンピシリン，TAZ/PIPC：タゾバクタム/ピペラシリン，CTRX：セフトリアキソン，SBT/CPZ：スルバクタム/セフォペラゾン，CFPM：セフェピム，MEPM：メロペネム，DRPM：ドリベネム，CPFX：シプロフロキサシン，抗MRSA剤：バンコマイシン，テコプラニン，リネゾリド

菌薬のDOTは、II期2.37、III期2.31と減少したが、両群間で差はなかった（p=0.88）。DOTが有意に増加した抗菌薬は、CFPMであった。II期では、0.03であったが、III期では、0.22に増加した（p<0.01）。有意ではなかったが、CP導入前後で増加した抗菌薬は、TAZ/PIPC、CTRX、CPFXであった。CP導入前後でDOTが有意に減少した抗菌薬は、PIPCであった。II期では、0.05であったが、III期では0.002に減少した（p<0.05）。

有意ではなかったが、CP導入前後で減少した抗菌薬は、SBT/ABPC、SBT/CPZ、MEPM、DRPMであった。

iii. 細菌性肺炎患者と誤嚥性肺炎患者のAUD/DOTの推移

細菌性肺炎、誤嚥性肺炎と分類された患者に対して使用した、各抗菌薬の種類とAUD/DOTを示す（表4）。AUD/DOTが有意に増加した抗菌薬は、SBT/ABPC、CFPMであった。II期では、それぞれ0.62、0.33であっ

表5 AUD法とDOT法およびAUD/DOTによる抗菌薬使用量集計データの比較

	AUD/100 patient days				DOT/100 patient days				AUD/DOT比				DDD [†] (g)
	I期	II期	III期	p値	I期	II期	III期	p値	I期	II期	III期	p値	
MINO	0.66	0.55	0.54	0.259	0.68	0.59	0.54	0.267	0.98	0.94	0.85	0.122	0.2
ABPC	0.5	0.58	0.33	0.132	0.42	0.61	0.35	0.504	1.18	0.98	0.94	0.174	2
PIPC	0.33	0.23	0.14	0.0001	2.07	1.48	0.91	0.00004	0.16	0.15	0.15	0.376	14
SBT/ABPC	0.82	1.23	1.55	0.0001	1.96	2.44	2.13	0.375	0.42	0.51	0.72	0.000000004	6
TAZ/PIPC	0.84	1.02	1.12	0.037	1.06	1.31	1.43	0.037	0.79	0.78	0.79	0.999	14
CEZ	0.63	1.22	2.47	0.00000001	1.02	1.93	3.74	0.000000001	0.62	0.63	0.66	0.013	3
CTM	1.12	1.31	0.78	0.014	2.22	2.58	1.57	0.009	0.5	0.51	0.5	0.859	4
CMZ	0.85	1.12	1.3	0.018	1.41	1.94	1.85	0.034	0.6	0.57	0.69	0.025	4
CAZ	—	0.06	0.06	—	—	0.07	0.08	—	—	0.25	0.21	—	4
CTRX	1.48	2.8	3.13	0.000009	1.60	2.72	3.16	0.00002	0.92	1.03	1.00	0.063	2
SBT/CPZ	0.53	0.31	0.33	0.006	2.15	1.19	1.19	0.0006	0.25	0.26	0.28	0.0008	4
CFPM	0.15	0.56	1.73	0.0000002	0.14	0.52	1.28	0.0000001	0.45	1.06	1.35	0.0002	2
MEPM	1.03	0.89	0.87	0.446	1.65	1.17	1.17	0.13	0.63	0.76	0.74	0.001	2
DRPM	0.73	0.48	0.37	0.00004	1.44	1.05	0.79	0.00005	0.51	0.46	0.48	0.344	1.5
AMK	0.12	0.11	0.07	0.054	0.25	0.31	0.19	0.113	0.47	0.37	0.35	0.094	1
ABK	0.13	0.13	0.13	0.992	0.15	0.14	0.11	0.429	0.87	0.42	0.83	0.861	0.2
CPFX	0.17	0.34	0.46	0.014	0.17	0.3	0.45	0.011	1.08	1.12	1.03	0.474	0.5
VCM	0.36	0.2	0.36	0.993	0.64	0.37	0.54	0.335	0.57	0.56	0.65	0.459	2
TEIC	0.1	0.05	0.02	0.0004	0.14	0.08	0.02	0.0009	0.75	0.41	0.19	0.045	0.4
LZD	0.08	0.03	0.05	0.318	0.08	0.03	0.03	0.147	0.64	0.23	0.37	0.249	1.2
その他	0.26	0.14	0.2	0.171	0.43	0.25	0.34	0.122	—	—	—	—	—
合計	10.87	13.36	15.99	0.00000001	19.68	21.06	21.87	0.004	—	—	—	—	—

活動開始前のI期(2014年10月から2015年9月)と活動開始後のIII期(2016年10月から2017年9月)を対応のあるt検定を用いて比較した。†DDD: defined daily dose

MINO: ミノサイクリン, ABPC: アンピシリン, PIPC: ピペラシリン, SBT/ABPC: スルバクタム/アンピシリン, TAZ/PIPC: タゾバクタム/ピペラシリン, CEZ: セファゾリン, CTM: セフォチアム, CMZ: セフメタゾール, CAZ: セフトアジジム, CTRX: セフトリアキソン, SBT/CPZ: スルバクタム/セフォペラゾン, CFPM: セフェピム, MEPM: メロペネム, DRPM: ドリペネム, AMK: アミカシン, ABK: アルベカシン, CPFX: シプロフロキサシン, VCM: パンコマイシン, TEIC: テイコプラニン, LZD: リネズリド

たが, III期では, 0.93, 1.34に増加した(p<0.01). AUD/DOTが有意に減少した抗菌薬はなかった.

3. 活動による影響の評価

(I) 抗菌薬使用量の変化

アンチバイオグラムとCPを導入したことで, 抗菌薬の使用に変化がみられた.

i. AUDの推移

各抗菌薬の種類とAUDを示す(表5). 採用注射用抗菌薬のAUDは, I期10.87, III期15.99と有意に増加した(p<0.01).

AUDが有意に増加した抗菌薬は, SBT/ABPC, TAZ/PIPC, cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), CTRX, CFPM, CPFXであった. I期では, それぞれ0.82, 0.84, 0.63, 0.85, 1.48, 0.15, 0.17であったが, III期では, それぞれ1.55, 1.12, 2.47, 1.3, 3.13, 1.73, 0.46に増加した(p<0.05). AUDが有意に減少した抗菌薬は, PIPC, cefotiam(CTM), SBT/CPZ, DRPM, teicoplanin(TEIC)であった. I期では, それぞれ0.33, 1.12, 0.53, 0.73, 0.1であったが, III期では0.14, 0.78, 0.33, 0.37, 0.02に

減少した(p<0.05).

抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の系統別AUDと使用比率(%AUD)を示す(表6). 抗緑膿菌活性を有する抗菌薬のAUDは, I期4.02, III期5.27と有意に増加(p<0.01)したが, 採用注射抗菌薬に対する抗緑膿菌活性薬の使用割合(%)は, I期37.0%, III期32.9%と減少した. AUDと%AUDが増加した系統は, 第4世代セフェム系抗菌薬とキノロン系抗菌薬であった. I期ではそれぞれ0.15(3.7%), 0.17(4.3%)であったが, III期では1.73(32.8%), 0.46(8.7%)に増加した(p<0.05). AUDと%AUDが減少した系統は, カルバペネム系抗菌薬であった. I期では1.76(43.7%)であったが, III期では1.25(23.6%)に減少した(p<0.05).

ii. DOTの推移

各抗菌薬の種類とDOTを示す(表5). 採用注射用抗菌薬のDOTは, I期19.68, III期21.87と有意に増加した(p<0.01).

DOTが有意に増加した抗菌薬は, TAZ/PIPC, CEZ, CMZ, CTRX, CFPM, CPFXであった. I期では, そ

表6 AUD法とDOT法による抗緑膿菌活性を有する系統別抗菌薬使用量集計データの比較

	AUD/100 patient days (系統別使用割合%) [†] ・%AUD				DOT/100 patient days (系統別使用割合%) [†] ・%DOT									
	I期	II期	III期	p値	I期	II期	III期	p値						
ペニシリン系	1.17 (10.8)	29.1	1.25 (9.3)	30.2	1.25 (7.8)	23.8	0.529	3.13 (15.9)	34.5	2.78 (13.2)	37.0	2.34 (10.7)	30.8	0.012
第3世代セフェム系	0.53 (4.9)	13.1	0.37 (2.8)	8.9	0.39 (2.4)	7.4	0.075	2.15 (10.9)	23.7	1.25 (6.0)	16.7	1.27 (5.8)	16.7	0.0014
第4世代セフェム系	0.15 (1.4)	3.7	0.56 (4.2)	13.6	1.73 (10.8)	32.8	0.0000002	0.14 (0.7)	1.5	0.52 (2.4)	6.9	1.28 (5.8)	16.8	0.0000001
カルバペネム系	1.76 (16.2)	43.7	1.38 (10.3)	33.3	1.25 (7.8)	23.6	0.025	3.09 (15.7)	34.1	2.21 (10.5)	29.4	1.96 (9.0)	25.8	0.005
アミノグリコシド系	0.24 (2.2)	6.0	0.24 (1.8)	5.9	0.19 (1.2)	3.7	0.263	0.39 (2.0)	4.3	0.45 (2.1)	6.0	0.3 (1.4)	4.0	0.09
キノロン系	0.17 (1.6)	4.3	0.34 (2.5)	8.1	0.46 (2.9)	8.7	0.014	0.17 (0.9)	1.9	0.3 (1.4)	4.0	0.45 (2.0)	5.9	0.011
合計	4.02 (37.0)	100	4.14 (31.0)	100	5.27 (32.9)	100	0.0002	9.07 (46.1)	100	7.52 (35.7)	100	7.6 (34.8)	100	0.011

活動開始前のI期(2014年10月から2015年9月)と活動開始後のIII期(2016年10月から2017年9月)を対応のあるt検定を用いて比較した。

()[†]抗緑膿菌活性を有する抗菌薬のAUD/採用注射抗菌薬のAUD×100

()[†]抗緑膿菌活性を有する抗菌薬のDOT/採用注射抗菌薬のDOT×100

それぞれ1.06, 1.02, 1.41, 1.6, 0.14, 0.17であったが, III期では, それぞれ1.43, 3.74, 1.85, 3.16, 1.28, 0.45に増加した(p<0.05)。DOTが有意に減少した抗菌薬は, PIPC, CTM, SBT/CPZ, DRPM, TEICであった。I期では, それぞれ2.07, 2.22, 2.15, 1.44, 0.14であったが, III期では, それぞれ0.91, 1.57, 1.19, 0.79, 0.02に減少した(p<0.01)。

抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の各系統のDOTと使用比率(%DOT)を示す(表6)。抗緑膿菌活性を有する抗菌薬のDOTは, I期9.07, III期7.6と有意に減少した(p<0.05)。また, 採用注射抗菌薬に対する抗緑膿菌活性薬の使用割合(%)は, I期46.1%, III期34.8%と減少した。DOTと%DOTが増加した系統は, 第4世代セフェム系抗菌薬とキノロン系抗菌薬であった。I期では, それぞれ0.14(1.5%)と0.17(1.9%)であったが, III期では, 1.28(16.8%)と0.45(5.9%)に増加した(p<0.05)。DOTと%DOTが減少した系統は, ペニシリン系抗菌薬, 第3世代セフェム系抗菌薬, カルバペネム系抗菌薬であった。I期では, それぞれ3.13(34.5%), 2.15(23.7%), 3.09(34.1%)であったが, III期では, それぞれ2.34(30.8%), 1.27(16.7%), 1.96(25.8%)に減少した(p<0.05)。

iii. AUD/DOTの推移

各抗菌薬の種類とAUD/DOTを示す(表5)。AUD/DOTが有意に増加した抗菌薬は, SBT/ABPC, CEZ, CMZ, SBT/CPZ, CFPM, MEPMであった(p<0.05)。

AUD/DOTが有意に増加した抗菌薬のうち, AUDとDOTが有意に増加した抗菌薬は, CEZ, CMZ, CFPMであった。AUDが有意に増加したが, DOTに変化が

なかった抗菌薬は, SBT/ABPCであった。AUDとDOTが有意に低下した抗菌薬は, SBT/CPZであった。AUDとDOTに変化がなかった抗菌薬は, MEPMであった。AUD/DOTが有意に減少した抗菌薬は, TEICであった(p<0.05)。

(II) *P. aeruginosa*の抗菌薬感受性率の変化

*P.aeruginosa*の抗菌薬感受性率を示す(表7)。*P.aeruginosa*の各抗菌薬に対する抗菌薬感受性率は, 活動開始後より改善が認められた。活動開始前のI期と活動開始後のIII期の抗菌薬感受性率を比較した。PIPCは68.7%から90.9%(p<0.01), SBT/CPZは68.6%から94.3%(p<0.01), CFPMは71.3%から93.6%(p<0.01), MEPMは64.4%から92.9%(p<0.01), DRPMは65.0%から94.7%(p<0.01), CPFxは68.8%から92.9%(p<0.01)に, それぞれ有意に改善した。

考 察

広域スペクトラム抗菌薬の不適切な使用は, 多剤耐性菌を発生させる原因となり感染症治療を困難なものとしている。当院では, 抗MRSA剤, カルバペネム系抗菌薬に対して届出制を実施してきたが, 各疾患の起因菌に応じた抗菌薬の選択や薬物動態を考慮した投与方法についての情報提供は行っていなかった。不適切な抗菌薬の使用は, 十分な抗菌効果が発揮されず治療期間の長期化や重症化の原因となり, 広域スペクトラム抗菌薬の選択を余儀なくされていた。

その結果, 抗緑膿菌活性を持つ抗菌薬のうち, カルバペネム系抗菌薬の使用比率は, %AUD43.7, %DOT34.1と多くを占め, 当時のMEPM, DRPMの*P.aeruginosa*

表7 *Pseudomonas aeruginosa* の抗菌薬感受性率 (%) の変化

	I期	II期	III期	p値
PIPC	68.7 (112/163) †	72.5 (103/142)	90.9 (130/143)	0.000002
TAZ/PIPC‡	—	73.8 (59/80)	87.5 (98/112)	—
CAZ‡	—	81.3 (65/80)	93.7 (134/143)	—
SBT/CPZ	68.6 (109/159)	78.9 (112/142)	94.3 (132/141)	0.00000002
CFPM	71.3 (114/160)	83.8 (119/142)	93.6 (132/141)	0.0000006
MEPM	64.4 (105/163)	71.1 (101/142)	92.9 (105/113)	0.00000005
DRPM	65.0 (106/163)	75.4 (107/142)	94.7 (107/113)	0.000000008
CPFX	68.8 (110/160)	75.4 (107/142)	92.9 (131/141)	0.0000002
AMK	98 (157/160)	96.5 (137/142)	100 (141/141)	0.102

活動開始前のI期と活動開始後のIII期を χ^2 検定を用いて比較した。

† (感受性 (S) 検出件数/抗菌薬感受性検査件数)

‡ TAZ/PIPCとCAZは、2016年1月から抗菌薬感受性検査を実施した。

PIPC：ピペラシリン，TAZ/PIPC：タゾバクタム/ピペラシリン，CAZ：セフトラジウム，SBT/CPZ：

スルバクタム/セフォペラゾン，CFPM：セフェピム，MEPM：メロペネム，DRPM：ドリペネム，

CPFX：シプロフロキサシン，AMK：アミカシン

の抗菌薬感受性率は、それぞれ64.4%及び65.0%に低下していた。

今回、抗菌薬の適正使用を行うためにアンチバイオグラムとCPを導入したことで抗菌薬の使用法に変化が見られた。AUDが有意に増加した抗菌薬は、SBT/ABPCであった。活動開始前は、SBT/ABPC 1回1.5g 1日2～3回で使用していたが、1回投与量が少ないために治療効果が不十分と考えられる症例が多かった。そのため、誤嚥性肺炎CPを作成時に、十分な治療効果を発揮させるためには、1回3.0g 1日3回で投与する必要があることを医局会やカンファレンスで説明し推奨用量とした。その結果、AUD/DOTは、0.42から0.72に増加した。SBT/ABPCのAUDの増加は、使用日数または使用人数の増加による不適切な要素を含まず、適切に増加したと考えられた。AUDとDOTが増加した抗菌薬は、TAZ/PIPC、CEZ、CMZ、CTRX、CFPM。AUDとDOTが減少した抗菌薬は、PIPC、CTM、SBT/CPZ、DRPMであった。TAZ/PIPCは、医療関連感染の初期治療や免疫不全のある患者の*P.aeruginosa*を想定する疾患で適応となる。今回、誤嚥性肺炎の重症例で使用を推奨した。投与量は、活動開始前より1回4.5g 1日3回で使用していたためAUD/DOTに変化はなかった。TAZ/PIPCのAUDの増加は、使用人数の増加に起因したものと考えられた。

CTRXとCFPMは、細菌性肺炎での使用を推奨した。活動開始前は、細菌性肺炎に対して特定の抗菌薬の推奨はしていなかった。そのため、ペニシリン系抗菌薬のPIPCやSBT/ABPC、第3世代セフェム系抗菌薬のSBT/CPZやCTRXなどが使用されていた。市中の細菌性肺炎の起因菌は、肺炎球菌が最も多く分離され、次にインフルエンザ菌や黄色ブドウ球菌、モラクセラ・カタラーリスが分離される¹¹⁾。市中肺炎で問題となる耐性

菌には、PRSP、BLPAR、BLNARなどが挙げられる。そのため、それらの耐性菌に対しても抗菌効果を持つCTRXを推奨とした。CTRXは、大腸菌や肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリスにも抗菌効果を持つため市中の腎盂腎炎や尿路性敗血症でも使用を推奨したため使用量が増加した。CTRXの投与量は、活動開始前より1回1.0g 1日2回で使用していたためAUD/DOTに変化はなかった。CTRXのAUDの増加は、使用人数の増加に起因したものと考えられた。介護施設や在宅で療養している患者の肺炎は、*P.aeruginosa*が起因菌の可能性がある。CFPMは、腸球菌や嫌気性菌には抗菌効果を持たないが、医療関連感染の起因菌となる腸内細菌や*P.aeruginosa*を想定する疾患で適応となる。そのため、介護施設からの細菌性肺炎や重症細菌性肺炎では、CFPMを推奨とした。CFPMの投与量は、活動開始前は1回1.0g 1日2回で使用していたが、活動開始後は、十分な抗菌効果を発揮させるため1回1.0g 1日3回を推奨用量とした。そのため、AUD/DOTは、0.45から1.35に増加した。CFPMのAUDの増加は、1日投与量の増加と使用人数の増加に起因したものと考えられた。PIPCとSBT/CPZ、DRPMのAUDとDOTは減少した。活動を開始する前は、細菌性肺炎に対してPIPCやSBT/CPZが使用されていたが、CTRXとCFPMを推奨したことで使用頻度が減少した。また、起因菌に応じた薬剤選択と治療初期から十分量の抗菌薬を適切な投与間隔で投与したことで、治療効果が不十分な症例や重症化する症例が減り、カルバペネム系抗菌薬のDRPMの使用量が減少したと考えられる。PIPC、SBT/CPZ、DRPMのAUD/DOTに変化はなかったため、これらの抗菌薬のAUDの減少は、使用人数の減少に起因したものと考えられた。CMZは、軽～中等症の尿路感染や腎盂腎炎で使用を推奨した。アンチバイオグラムを作成したこと

で、尿路感染や腎盂腎炎の起因菌となる大腸菌の26%が、ESBL産生菌であることがわかった。ESBL産生大腸菌の第一選択薬は、カルバペネム系抗菌薬が推奨⁶⁾されるが、軽～中等症の尿路感染や腎盂腎炎では、CMZの有効性が報告されている¹²⁾。当院でもCMZが、ESBL産生大腸菌に対して抗菌効果を示すことが確認できたため、軽～中等症の尿路感染や腎盂腎炎の初期選択薬として推奨した。CMZの投与量は、活動開始前は1回1.0g 1日2回で使用していたが、活動開始後は、1回1.0g 1日3～4回を推奨用量としたため、AUD/DOTは、0.6から0.69に増加した。CMZのAUDの増加は、1回投与量の増加と使用人数の増加に起因したものと考えられた。

アンチバイオグラムは、Empiricな初期治療薬の選択を可能とするため、耐性菌も含めて抗菌薬感受性率を集計することが多い。今回作成したアンチバイオグラムは、耐性菌を分けて表示したことで、Empiricな初期治療薬の選択では、耐性菌の検出状況を参考とし、培養結果を確認後は、起因菌に有効性が高い狭域スペクトラム抗菌薬を医師に提案することを可能とした。有効性の高い抗菌薬を推奨することは、患者の臨床経過にタイムリーに関わりあうことにつながり、安易な広域スペクトラム抗菌薬の使用を減らす。アンチバイオグラムを用いた適切な抗菌薬の選択は、注射用抗菌薬に占める抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の使用割合を減少させた。

感染症の治療初期は、原因菌が特定できないため経験的治療とならざるを得ない。CPを用いた肺炎治療の標準化は、治療開始時から想定される起因菌に対して有効な抗菌薬をPK/PD理論に基づく投与方法で実施することを可能とした。また、感染症治療に必要な検体検査や微生物学的検査、感染臓器を同定する画像検査を容易に実施できるようになり、適切なタイミングで治療効果の判定を行い培養結果に基づいた抗菌薬を選択できるようになった。活動開始後のII期とCP導入後のIII期を比較すると、カルバペネム系抗菌薬(MEPM・DRPE)のAUDとDOTは、それぞれII期0.17と0.28からIII期0.06と0.1に減少したが、肺炎による死亡率に変化はなかった。また、肺炎による7日以内の再入院数は、誤嚥性肺炎患者ではII期2件(2.8%)、III期3件(4.5%)と増加傾向であったが、CP使用患者は2件(2.9%)とCPの使用により、適切な治療期間を完遂することができなかった可能性はなかった。平均在院日数に変化がなかった要因としては、高齢者肺炎の入院期間に直接与える影響は、在宅復帰における家庭の事情や転院先としての後方支援施設などの社会的要因が関与している可能性がある。今回作成したCPには、退院目標を定めていなかった。入院期間を短縮させるためには、入院直後から医療スタッフやケースワーカーによる退院支援計画をCPに

組み込む必要があると考えられた。成人肺炎診療ガイドライン2017では、医療・介護関連肺炎における主な検出菌として*Staphylococcus aureus*やグラム陰性桿菌が多く検出されたと報告されている¹³⁾。今回の調査でも、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia coli*、*P.aeruginosa*などのグラム陰性桿菌が多く検出されていた。疾患ごとに統計学的に頻度の高い微生物とその微生物に対して有効な抗菌薬を重症度に応じて選択できるようにすることで、感染症治療に対してもCPの導入は可能と考えられた。CPの導入は、不適切な抗菌薬の使用により治療効果が十分に発揮されない症例や起因菌が特定できない症例に対して使用していたカルバペネム系抗菌薬を削減した可能性がある。つまりCPの導入が、カルバペネム系抗菌薬の適正使用に寄与したと考えられる。

アンチバイオグラムによる適切な抗菌薬の選択とCPによるPK/PD理論に基づいた投与方法の導入は、院内全体の抗菌薬の使用法を見直し、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の系統別使用比率を変化させた。活動開始前のカルバペネム系抗菌薬(MEPM・DRPM)、ペニシリン系抗菌薬(PIPC・TAZ/PIPC)、第4世代セフェム系抗菌薬(CFPM)の%AUD・%DOTは、それぞれ%AUD(43.7%, 29.1%, 3.7%)、%DOT(34.1%, 34.5%, 1.5%)であったが、活動を開始したことで、%AUD(23.6%, 23.8%, 32.8%)、%DOT(25.8%, 30.8%, 16.8%)と第4世代セフェム系抗菌薬の使用患者数が増加し、カルバペネム系抗菌薬の使用比率が減少した。第4世代セフェム系抗菌薬の%AUDは、WHOが定めたCFPMのDDD(2g)に対して、我々が推奨した1日標準投与量が多かったため、使用患者数の増加に伴い大幅に増加したと考えられる。投与された日数を指標とする%DOTは、他系統に比べて高値ではないため第4世代セフェム系抗菌薬の%AUDの増加は、適切な増加と考えられた。*P.aeruginosa*の抗菌薬感受性率の改善は、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬の使用割合の減少とカルバペネム系抗菌薬の系統別使用比率の減少によりカルバペネム耐性緑膿菌が減少したことが要因と考えられた。診療科を問わず治療を行なう肺炎についてCPを導入したことで、各医師の抗菌薬の使用法を見直す教育的効果が得られたと考えられた。

本検討により、アンチバイオグラムを用いた情報提供とCPを用いた肺炎治療の標準化は、診療の質を損なわずに広域スペクトラム抗菌薬の使用を減少させ*P.aeruginosa*の薬剤感受性率を改善させる可能性が考えられた。今後は、個々の患者状態のモニタリングとフィードバックをおこなうことで、広域スペクトラム抗菌薬の使用期間の短縮や抗菌薬治療の終了時期を検討し、さらなる適正使用に努めていきたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Giske C G, Monnet D L, Cars O, Carmeli Y: ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 813-21.
- 2) 松木祥彦, 大貫敏明, 風間健美, 日向早苗, 塚本哲也: アンチバイオグラムとグラム染色を用いた抗菌薬投与設計支援が抗菌薬使用量と緑膿菌の抗菌薬感受性に及ぼす影響. *環境感染誌* 2012; 27(2): 105-12.
- 3) 日本感染症学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会: JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2014.
- 4) 日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人市中肺炎診療ガイドライン, 杏林舎, 東京, 2007. p. 39-43.
- 5) 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会: 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン, メディカルレビュー社, 東京, 2011. p. 21-6.
- 6) Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT: The Sanford guide to antimicrobial therapy 2016: 46th edition, Antimicrobial Therapy, Inc, Hyde Park, 2016. p. 127, p. 215-22.
- 7) WHO collaborating centre for drug statistics methodology: ATC/DDD index 2018: <http://www.whocc.no/atcddd/>
- 8) Zagorski BM, Trick WE, Schwartz DN, Wisniewski MF, Hershow RC, Fridkin SK, *et al.*: The effect of renal dysfunction on antimicrobial use measurements. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1491-7.
- 9) 丹羽 隆, 外海友規, 鈴木景子, 渡邊珠代, 土屋麻由美, 太田浩敏, 他: Defined daily dose (DDD) と Days of therapy (DOT) を用いた抗菌薬使用量の評価. *環境感染誌* 2014; 29(5): 333-9.
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance standards for antimicrobial susceptibility testing-22th informational supplement. Approved standard, CLSI document M100-S22, CLSI, 2012.
- 11) 日本呼吸器学会 成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会: 成人肺炎診療ガイドライン 2017, メディカルレビュー社, 東京, 2017. p. 9-19.
- 12) 中島一彦, 竹末芳生, 一木 薫, 植田貴史, 土井田明弘, 和田恭直, 他: 耐性菌を念頭においた尿路感染への抗菌薬の使用. *日化療誌* 2016; 64: 513-7.
- 13) 日本呼吸器学会 成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会: 成人肺炎診療ガイドライン 2017, メディカルレビュー社, 東京, 2017. p. 35-7.

〔連絡先〕 〒277-8551 千葉県柏市篠籠田 617 番地
柏厚生総合病院薬剤科 松木祥彦
E-mail: cds306@crest.ocn.ne.jp

Improvement of Antimicrobial Drug Administration Using an Anti-biogram and Critical Path

Yoshihiko MATSUKI^{1,2)}, Koji ISHIGE^{1,2)}, Masanari ISHIDA²⁾,
Erina ATOJI^{1,3)}, Takemi KAZAMA^{1,4)}, Tetsuya TANIHIRA⁵⁾,
Kazunori ARAKI^{1,6)}, Tamaki WATANABE⁷⁾ and Shigekazu WATANABE⁷⁾

¹⁾Infection Control Committee, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ²⁾Department of Pharmacy, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ³⁾Department of Nursing, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ⁴⁾Department of Clinical Laboratory, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ⁵⁾Department of Internal Medicine, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ⁶⁾Department of Pediatrics, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ⁷⁾Practical Pharmacy of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

Abstract

The appearance of multidrug-resistant bacteria markedly increases the medico-economic burden, such as by causing severe infection and prolonging the admission period. We proposed highly effective antimicrobial drugs to physicians using an anti-biogram to decrease the use of antimicrobial drugs with anti-*Pseudomonas* activity. Furthermore, we investigated pneumonia, which requires a long admission period, and standardized treatment using a critical path (CP). The introduction of CP reduced the number of prescriptions for carbapenem preparations, which had been used for patients in whom sufficient therapeutic effects were not obtained due to the inadequate use of antimicrobial drugs or those in whom causative bacteria could not be identified. As a result, the percent antimicrobial use density and percent days of therapy using carbapenem preparations with antimicrobial drugs having anti-*Pseudomonas* activity before the start of CP were 43.7 and 34.1%, respectively. After the start of CP, the values were 23.6 and 25.8%, respectively, showing decreases. Concerning the antimicrobial drug sensitivity (%) of *Pseudomonas aeruginosa*, the cefepime sensitivity before and after the start of activities was 71.3 and 93.6%, respectively. The meropenem sensitivity was 64.4 and 92.9%, respectively. The doripenem sensitivity was 65.0 and 94.7%, respectively. The ciprofloxacin sensitivity was 68.8 and 92.9%, respectively; significant improvements were achieved ($P < 0.01$). Our activities may have decreased the use of broad-spectrum antimicrobial drugs without reducing the quality of medical practice, while maintaining the antimicrobial drug sensitivity of *P. aeruginosa*.

Key words: anti-biogram, clinical path, antimicrobial use density, days of therapy, *Pseudomonas aeruginosa*