

〈報告〉

中規模市中病院における Antimicrobial Stewardship 薬剤師による 全静注抗菌薬の処方後監査

佐々木康弘^{1,8)}・栗島 彬²⁾・天野 美里^{1,8)}・金丸亜佑美^{3,8)}
山口 明子^{4,8)}・高安 博史^{5,8)}・羽田野義郎⁶⁾・矢野 雅隆^{7,8)}

Antimicrobial Stewardship Pharmacist-driven Prospective Audit and Feedback of All Intravenous Antibiotics in a Middle-sized Community Hospital

Yasuhiro SASAKI^{1,8)}, Akira KURISHIMA²⁾, Misato AMANO^{1,8)}, Ayumi KANAMARU^{3,8)},
Akiko YAMAKUCHI^{4,8)}, Hirobumi TAKAYASU^{5,8)}, Yoshiro HADANO⁶⁾ and Masataka YANO^{7,8)}

¹⁾Department of Pharmacy, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ²⁾Department of Pharmacy, Japan Community Health Care Organization Tokyo Shinjuku Medical Center, ³⁾Department of Nursing, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁴⁾Department of Microbiological Laboratory, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁵⁾Department of Pediatrics, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁶⁾Department of infection Control and Prevention, Tokyo Medical and Dental University Hospital, ⁷⁾Department of Urology, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁸⁾Antimicrobial Stewardship Team, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation

(2020年7月6日受付・2020年11月30日受理)

要 旨

抗菌薬適正使用支援として、「抗菌薬の事前承認制」と「介入とフィードバック」が推奨されている。本邦における薬剤師による「介入とフィードバック」として全静注抗菌薬を対象に行った報告は大規模病院からのものはあるが、中規模病院からの報告はない。本研究では、中規模病院における全静注抗菌薬処方後監査を実施することによる全静注抗菌薬の変化を調査した。全静注抗菌薬は、1000患者あたりの抗菌薬投与日数(DOT/1000pd)が248.6日から217.1日へ(12.7%)減少した($p < 0.05$)。さらに、抗緑膿菌活性がある抗菌薬は、DOT/1000pdが60.0日から35.5日へ(40.8%)減少した($p < 0.01$)。1000患者あたりの全抗菌薬にかかる費用は約5万円(18.4%)減少した($p < 0.05$)。中規模病院において薬剤師による全静注抗菌薬処方後監査は、広域抗菌薬を中心とした抗菌薬の減少をもたらした。

Key words: 抗菌薬適正使用支援, 中規模病院, 処方後監査

序 文

薬剤耐性対策に、抗菌薬の適正使用は欠かせない。米国感染症学会および米国医療疫学学会のガイドラインでは、抗菌薬適正使用支援を推進する手段として「抗菌薬

の事前承認制」と「介入とフィードバック」を推奨している¹⁾。Antimicrobial stewardship (AS)のコアメンバーには、感染症専門医と感染症治療のトレーニングを受けた臨床薬剤師がなることが強く推奨されている。本邦の「介入とフィードバック」の報告は、感染症専門医によるものが多い²⁾。耐性菌対策は広く行われる必要があるが、感染症専門医は充足されていない。本邦の薬剤師主導による報告では、特定の抗菌薬を対象にしたものが多く³⁾、全静注抗菌薬を対象に介入を行ったものは、大学病院等の400床以上の大規模病院からのものであり^{4,5)}、200~399床以下の中規模病院のものはない。

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⁾独立行政法人地域医療機能推進機構東京新宿メディカルセンター薬剤部, ³⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院看護部, ⁴⁾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, ⁵⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院小児科, ⁶⁾国立大学法人東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部, ⁷⁾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, ⁸⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院 AST

当院では、2015年よりカルバペネムの「介入とフィードバック」を開始し、カルバペネムの使用減少と第3世代セフェム系抗菌薬の使用増加を報告した⁶⁾。また、2018年3月より血液培養陽性例への介入を行い、広域抗菌薬であるタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の使用量減少を報告した⁷⁾。今回、2019年4月より薬剤師が Antimicrobial stewardship team (AST) に専従となり、全静注抗菌薬の「介入とフィードバック」を開始したので、監査対象抗菌薬の拡大による全静注抗菌薬の使用状況や薬剤耐性菌の分離頻度、変化について検証した。

方 法

1. Antimicrobial stewardship program (ASP)

公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院は東京都多摩市にある病床数287床の二次救急医療機関であり、感染症医は不在である。ASPとして、静注抗菌薬が72時間以上投与された患者を対象に「介入とフィードバック」を2019年4月から実施した。「介入とフィードバック」は以下の通りとした。抗菌薬適正使用支援チーム (AST) 薬剤師は、原則月曜～金曜日の日勤帯に診療録を閲覧し、感染症名と原因菌、抗菌薬、用法・用量、投与期間等を確認した。必要時、AST 薬剤師が主治医へ提案した。提案内容は、以下の13項目に分類し、1症例に対して2件以上提案した場合はそれぞれ別に集計した：薬剤変更 (empirical therapy における薬剤変更 (原因菌が不明な場合)、definitive therapy における薬剤変更、抗菌薬の追加 (嫌気性菌治療薬の追加等))、投与期間 (投与の継続、投与の中止)、用法・用量 (投与量の増量、投与量の減量、用法変更 (投与速度変更や均等投与等))、検査 (細菌培養の追加、細菌培養以外の検査の追加 (心臓超音波検査等の画像検査等)、therapeutic drug monitoring (TDM) 実施)、内服治療へのスイッチ、その他 (他科コンサルトの推奨等)。同提案は6日間の間隔をおいた。患者の抽出は、感染制御支援システム ICT Mate[®] (アイテック阪急阪神株式会社) を使用した。提案内容は、AST ラウンドにてインフェクションコントロールドクター (infection control doctor: ICD)、感染管理認定看護師、検査技師と共有した。

2. 調査項目

本研究は、72時間以上静注抗菌薬を使用した患者を対象とし、薬剤耐性菌の分離頻度調査を含む単施設における後ろ向きコホート研究である。研究期間は、介入前を2018年3月から2019年3月まで、介入後を2019年4月から2020年3月までとした。

調査項目は、AST 薬剤師が処方後監査した日数と回数、症例数、AST ラウンド開催数、AST 薬剤師が提案を行った症例数と提案内容およびその受入率、72時間以上静注抗菌薬が使用された患者の年齢、性別、治療期

間、静注抗菌薬の1000入院患者あたりの使用日数 (DOT/1000 pd)、1000入院患者あたりの全抗菌薬にかかる費用、平均在院日数、精死亡率、薬剤耐性菌の分離頻度として1000入院患者あたりの発生数 (ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、フルオロキノロン耐性大腸菌、カルバペネム耐性緑膿菌) とした。なお、抗緑膿菌活性がある抗菌薬には、シプロフロキサシン (CPFX) と TAZ/PIPC、セフェピム、メロベネムを含めた。DOT/1000 pd および全抗菌薬にかかる費用は1ヶ月あたりの平均値を比較した。

抗菌薬使用密度による集計は、処方後監査により適正投与量への変更による変動が予想されるため、正確な前後比較が実施できず行っていない。全抗菌薬の費用は、2018年度薬価に統一して算出した。最小発育阻止濃度は、MicroScan WalkAway-40plus system (ベックマン・コールター) を用い、感受性は Clinical laboratory standards institute M100-S22 の判定基準に準拠した。なお、重複処理として30日以内に同一患者から同一菌が複数回検出された場合、1件とした。ただし、30日以内に同一患者から同一菌が検出された場合であっても、検査抗菌薬感受性結果に1つ以上不一致がある場合は異なる菌株として集計した。

3. 統計学的処理

統計解析には JMP ver14.2.0 を用いて行った。量的データは Student's *t*-test または Mann-Whitney *U*-test を、名義尺度は χ^2 -test または Fisher's exact test を用いて比較を行い、有意水準は危険率5%未満を有意差ありとした。

4. 倫理的配慮

本研究は公益財団法人多摩南部地域病院の倫理委員会の承認 (承認番号 R02-14) を得ている。

結 果

静注抗菌薬を72時間以上投与した症例数は、1692例 (介入前13ヶ月) と1454例 (介入後12ヶ月) であった。表1に患者情報を示す。年齢が介入後で高かった ($p < 0.05$)。AST 薬剤師は全静注抗菌薬の「介入とフィードバック」を開始後、209日5892回監査を行った。72時間以上静注抗菌薬を使用した患者のうち23.0% (334/1454症例) に対し、590回の提案を行い、受入率は85%であった (表2)。提案内容は「投与の中止」が最も多く152回提案し、受入は118回 (受入率78%)、「静注抗菌薬治療の変更に関する提案」は、131回提案し、受入は111回 (受入率85%)、「用法・用量に関する提案」は84回提案し、受入は70回 (受入率83%)、「内服抗菌薬へのスイッチ」は76回提案し、受入は62回 (受入率82%) であった。主なスイッチ後の内服抗菌薬は、ク

表1 静注抗菌薬4日以上投与患者の基本情報

| | 介入前 (n=1692) | 介入後 (n=1454) | p値 |
|------------------|-----------------|-----------------|--------|
| 年齢 (中央値 (IQR)) | 77 (64-85) | 78 (68-85) | <0.01* |
| 男比 (男/女) | 57.4% (971/721) | 58.9% (856/598) | 0.40** |
| 投与日数 (中央値 (IQR)) | 7 (5-10) | 7 (5-10) | 0.70* |
| 入院期間 (中央値 (IQR)) | 16 (9-32) | 16 (9-33) | 0.73* |

*Mann-Whitney U-test, ** χ^2 -test

IQR: 四分位範囲

表2 Antimicrobial stewardship 薬剤師の提案内容と受入率

| 分類 | 提案件数 | (%) | 受入率 (%) |
|--------------------------------|------|------|---------|
| 投与期間 | 168 | (28) | 80 |
| 投与の中止 | 152 | (26) | 78 |
| 投与の継続 | 16 | (3) | 100 |
| 薬剤変更 | 131 | (22) | 85 |
| definitive therapy における薬剤変更 | 89 | (15) | 90 |
| empiric therapy における薬剤変更 | 26 | (4) | 81 |
| 薬剤追加 | 16 | (3) | 100 |
| 検査 | 116 | (20) | 95 |
| 細菌培養の追加 | 52 | (9) | 96 |
| 培養以外の検査追加 | 41 | (7) | 93 |
| therapeutic drug monitoring 実施 | 23 | (4) | 96 |
| 用法・用量 | 84 | (14) | 83 |
| 投与量の増量 | 49 | (8) | 78 |
| 投与量の減量 | 19 | (3) | 89 |
| 用法変更 | 16 | (3) | 94 |
| 内服治療へのスイッチ | 76 | (13) | 82 |
| そのほか | 15 | (3) | 93 |
| 合計件数 | 590 | | 85 |

ラブラン酸・アモキシシリン 27% (17 件), レボフロキサシン 23% (14 件), セファレキシム 19% (12 件) であった。AST ラウンドは, 66 回実施した。

DOT/1000 pd は, 第 3 世代, 第 4 世代セファロスポリン, ホスホマイシン, クリンダマイシン, CPF, TAZ/PIPC で介入後に有意に減少した。特に, 抗緑膿菌活性がある抗菌薬の DOT/1000 pd は, 60.0 ± 11.5 日から 35.5 ± 6.1 日へ有意に減少した ($p < 0.01$)。一方, スルバクタム/アンピシリンの DOT/1000 pd は, 23.0 ± 6.7 日から 39.2 ± 9.1 日へ有意に増加した ($p < 0.01$) (図 1)。また, 全抗菌薬の DOT は, 248.6 ± 30.5 日から 217.1 ± 24.4 日へ (12.7%) 有意に減少した ($p < 0.05$)。1000 患者あたりの抗菌薬にかかる費用は, $253,258 \pm 42,600$ 円から $206,460 \pm 24,412$ 円に (18.4%) 有意に減少した ($p < 0.05$) (図 2)。

薬剤耐性率に変化は認められなかった (表 3)。平均在院日数の中央値 (四分位範囲) は, 8.0 日 (7.5-8.4) から 7.7 日 (7.5-7.8) と有意差を認めなかった ($p = 0.19$)。精死亡率の中央値 (四分位範囲) は, 3.2% (2.9-3.9) か

ら 3.4% (2.5-3.8) と有意差を認めなかった ($p = 0.66$)。

考 察

本研究の結果から, 本邦の中規模病院において, 特定の抗菌薬や集団に対する介入だけでなく, AST 薬剤師が専任化し対象を全静注抗菌薬へ拡大することで全静注抗菌薬使用日数の減少を認めた。また, 抗緑膿菌活性がある抗菌薬使用日数の減少と抗菌薬にかかる費用の減少を認めた。

本邦の 429 床の市中病院における, グリコペプチドまたはカルバペネム, 14 日以上投与時に第 3 または第 4 世代セファロスポリンとフルオロキノロンを対象とした ASP では, 1000 患者あたりの Defined Daily Dose (DDD/1000 pd) にて全静注抗菌薬に変化はなく, 1000 入院患者あたり約 15 万円 (26%) の費用削減効果の報告がある⁸⁾。また, 本邦の大規模病院の AST 薬剤師による全静注抗菌薬監査の報告では, カルバペネム以外の抗緑膿菌活性がある抗菌薬の減少は認めないが, DDD/1000 pd にて全静注抗菌薬が 8% 減少し, 抗菌薬にかか

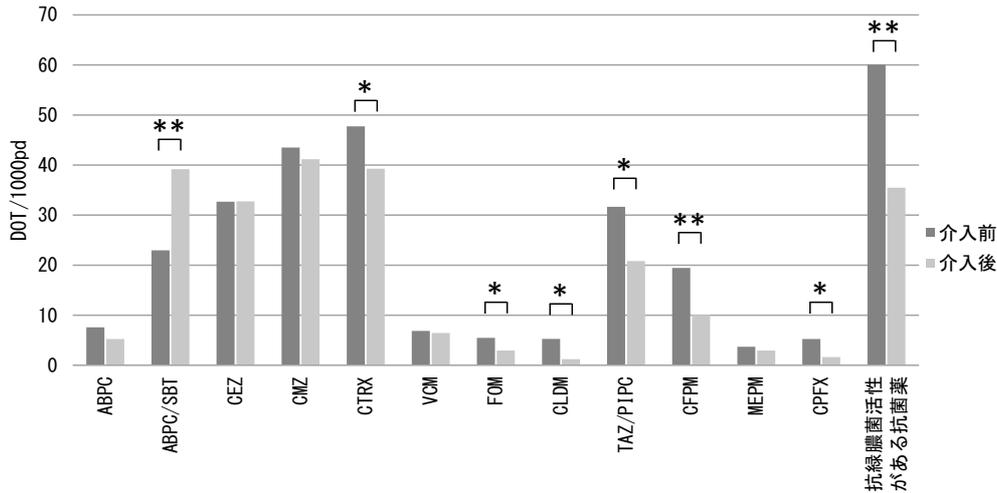


図1 介入前後における抗菌薬使用日数変化

*p<0.05, **p<0.001, DOT/1000pd: 1000患者あたりの抗菌薬使用日数, ABPC: アンピシリン, ABPC/SBT: アンピシリン/スルバクタム, CEZ: セファゾリン, CMZ: セフメタゾール, CTRX: セフトリアキソン, VCM: バンコマイシン, FOM: ホスホマイシン, CLDM: クリンダマイシン, TAZ/PIPC: タゾバクタム/ピペラシリン, CFPM: セフェピム, MEPM: メロペネム, CPFX: シプロフロキサシン, 抗緑膿菌活性がある抗菌薬: TAZ/PIPCとCFPM, MEPM, CPFXを含む, 統計学的検定はStudent's *t*-testにより実施

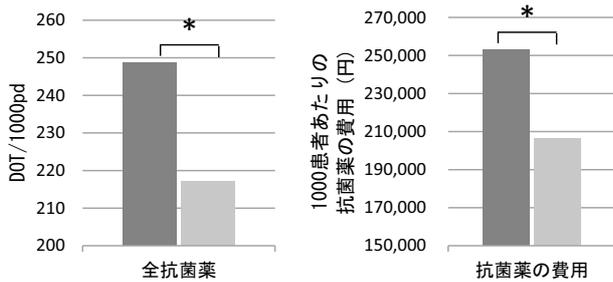


図2 介入前後における全抗菌薬使用日数と抗菌薬の費用の変化
DOT/1000pd: 1000患者あたりの抗菌薬使用日数, *p<0.05, 統計学的検定はStudent's *t*-testにより実施

る費用が12%減少したことを報告している⁵⁾。本研究においては、抗菌薬の中止や内服抗菌薬へのスイッチの提案により、全抗菌薬の使用が減少し、薬価の比較的高い広域抗菌薬からの de-escalation の提案により、抗菌薬にかかる費用の減少に至った。中規模病院では、クリニックからの紹介や前治療のない患者が多いため、抗緑膿菌活性がある抗菌薬の必要性は少なく、介入により減少する可能性がある。

本研究の対象患者への提案割合と受入率は、それぞれ23%、85%であった。大規模病院での報告では、AST薬剤師からの提案数が対象患者の3.7%と低く、受入率は90-93%と高い^{4,5)}。対象患者への提案割合の違いは、対象患者を本研究が抗菌薬を72時間以上投与された患者とし、前述の報告では静注抗菌薬投与者とした違いによると考えられる。本研究では、抗菌薬を72時間以上投与された患者を対象とすることで、培養結果を参照し

て提案することができるため、効率よく介入ができた。受入率の違いに関しては、本研究では、提案内容として投与の中止が多かったことと、介入開始時期が投与開始後72時間以上経過した段階であることが影響していると考えた。一般的に72時間経過した段階では、感染症は改善または増悪傾向かどうか判断でき、改善している場合には治療変更することに医師の葛藤があり、受入率が低くなった可能性が考えられた。今回、受入れられなかった理由を調査していないが、カルバペネムおよびTAZ/PIPCの「介入とフィードバック」を行った研究⁹⁾では入院歴があることと重症度が高い患者で受入れられにくいため、重症度が高い患者を感染症早期からASPの対象にすることが今後の検討課題である。

薬剤耐性率に変化がなかったのは、介入期間が12ヶ月間と比較的短期間であり、また内服抗菌薬を対象としていない等が考えられる。ただし、カルバペネム耐性緑膿菌以外では減少しており、今後の推移に注目したい。

本研究の限界は、単施設での後ろ向きコホート研究であり、介入前後の患者年齢に差があること、患者背景の調整を行っていないことである。そのため、患者背景の調整や多施設での実施が今後の検討課題である。

最後に、中規模病院において、AST薬剤師が全静注抗菌薬の「介入とフィードバック」を実施することで、臨床的アウトカムを悪化させることなく、全静注抗菌薬と抗緑膿菌活性がある抗菌薬の使用日数減少、抗菌薬にかかる費用の減少を認めた。感染症専門医が充足しているとは言えない本邦では、病院の規模に関わらずAST薬剤師がASTの中心的役割を担い、薬剤耐性菌対策と

表3 介入前後の薬剤耐性率変化

| | 薬剤耐性率 (%) | | p 値 |
|-----------------|---------------|---------------|--------|
| | 介入前 | 介入後 | |
| PRSP/肺炎球菌 | 12/28 (42.9) | 5/13 (42.3) | 1.00** |
| MRSA/黄色ブドウ球菌 | 71/168 (42.3) | 56/142 (39.4) | 0.74# |
| FQ 耐性大腸菌/大腸菌 | 75/172 (43.6) | 58/153 (37.9) | 0.50# |
| カルバペネム耐性緑膿菌/緑膿菌 | 1/122 (0.8) | 5/120 (4.2) | 0.21** |

: χ^2 -test, ** : Fisher's exact test

PRSP : ペニシリン耐性肺炎球菌, MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, FQ : フルオロキノロン

して「介入とフィードバック」を行うことが有用である
と考える。

利益相反自己申告 : 申告すべきものなし。

文 献

- 1) Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, *et al.*: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 15: e 51-77.
- 2) Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yohii N, *et al.*: The intervention by an antimicrobial stewardship team can improve clinical and microbiological outcomes of resistant gram-negative bacteria. *J Infect Chemother* 2019; 25: 1001-6.
- 3) 澤田真嗣, 下間正隆, 小野 保, 近藤大志, 藤田将輝, 堀内あす香, 他 : 感染対策ソフトを利用した薬剤師による抗菌薬適正使用支援. *環境感染誌* 2015; 30(6): 411-7.
- 4) Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Mori T, Yoshida S, Yoshimura T, *et al.*: Clinical outcome of pharmacist-led prospective audit with intervention and feedback after expansion from patients using specific antibiotics to those using whole infectable antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 593-600.
- 5) Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, *et al.*: Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 999-1008.
- 6) 佐々木康弘, 金丸亜佑美, 山口明子, 矢野雅隆 : 薬剤師主導による antimicrobial stewardship program の導入. *環境感染誌* 2017; 32(6): 369-73.
- 7) 佐々木康弘, 天野美里, 金丸亜佑美, 山口明子, 高安博史, 矢野雅隆 : Antimicrobial Stewardship 薬剤師主導による血液培養陽性患者への介入. *環境感染誌* 2020; 35(4): 157-62.
- 8) Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Hiragami M: Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 Beds -Before-after comparative two-year trial in Japan. *J Pharm Policy Pract* 2014; 7: 10.
- 9) Takamatsu A, Yao K, Murakami S, Tagashira Y, Hasegawa S, Honda H: Barriers to Adherence to Antimicrobial Stewardship Postprescription Review and Feedback For Broad-Spectrum Antimicrobial Agents: A Nested Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: 1-8.

[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剤科 佐々木康弘
E-mail: yasuihiro_sasakil@tokyo-hmt.jp]

Antimicrobial Stewardship Pharmacist-driven Prospective Audit and Feedback of All Intravenous Antibiotics in a Middle-sized Community Hospital

Yasuhiro SASAKI^{1,8)}, Akira KURISHIMA²⁾, Misato AMANO^{1,8)}, Ayumi KANAMARU^{3,8)},
Akiko YAMAKUCHI^{4,8)}, Hirobumi TAKAYASU^{5,8)}, Yoshiro HADANO⁶⁾ and Masataka YANO^{7,8)}

¹⁾Department of Pharmacy, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ²⁾Department of Pharmacy, Japan Community Health Care Organization Tokyo Shinjuku Medical Center, ³⁾Department of Nursing, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁴⁾Department of Microbiological Laboratory, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁵⁾Department of Pediatrics, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁶⁾Department of Infection Control and Prevention, Tokyo Medical and Dental University Hospital, ⁷⁾Department of Urology, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁸⁾Antimicrobial Stewardship Team, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation

Abstract

The guidelines recommended formulary restriction and pre-authorization and prospective audit and feedback. In Japan, there are some reports of intervention and feedback for all injectable antibiotics from large hospitals, but none from middle-sized hospitals. This study aimed to assess the impact of prospective audit and feedback for all injectable antibiotics of antimicrobial stewardship (AS) pharmacists in changes of antibiotic agents in middle-sized hospitals. The days of therapy per 1,000 patient-days (DOT/1000 pd) of all injectable antibiotics significantly decreased from 248.6 to 217.1 (12.7%) after intervention. Furthermore, DOT/1000 pd of anti-pseudomonas agents significantly decreased from 60.0 to 35.5 (40.8%). All antibiotic costs were reduced by about 50,000 yen (18.4%) monthly. A hospital policy to optimize antimicrobial prescription introduced by AS pharmacists decreased antibiotic consumption, especially wide-spectrum agents.

Key words: antimicrobial stewardship, middle-sized hospital, prospective audit and feedback