

〈報告〉

中規模病院外来部門における抗菌薬適正使用支援による経口抗菌薬使用量および
検出微生物の抗菌薬耐性率低減への効果
—AMR 対策アクションプランの成果指標の達成—

倉田 賢生¹⁾・堀内 寿志²⁾・斧沢 京子³⁾

*Effect of Antimicrobial Stewardship on Reduced Oral Antibiotic Use and Bacterial Resistance at
an Outpatient Department in a Medium-Sized Hospital
—Achievement of the Target Values of the National Action Plan on Antimicrobial Resistance
in Japan—*

Yasuo KURATA¹⁾, Hisashi HORIUCHI²⁾ and Kyoko ONOZAWA³⁾¹⁾Department of Pharmacy, Fukuoka City Hospital, Fukuoka City Hospital Organization, Local Incorporated Administrative Agency,²⁾Department of Clinical Laboratory, Fukuoka City Hospital, Fukuoka City Hospital Organization, Local Incorporated Administrative³⁾Department of Infectious Diseases, Fukuoka City Hospital, Fukuoka City Hospital Organization, Local Incorporated Administrative Agency

(2021年3月15日受付・2021年6月14日受理)

要 旨

福岡市民病院外来部門における抗菌薬適正使用支援 (AS) の効果を評価した。2011年1月から2020年12月までに外来患者に処方された各系統経口抗菌薬の使用密度 (AUD) および治療日数 (DOT) ならびに検出微生物の抗菌薬耐性率を求め、ASを開始した2016年前後と比較した。また、薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランの成果指標との比較を行った。AS開始後、第3世代セファロスポリン系、マクロライド系、およびフルオロキノロン系の AUD (および DOT) は AS 開始前と比較しそれぞれ 83.8% (83.3%)、49.8% (59.9%) および 40.5% (37.3%) 有意に減少し、*P. aeruginosa* および *E. coli* のレボフロキサシン耐性率ならびに *S. pneumoniae* のエリスロマイシン耐性率も有意に低下した。ASにより抗菌薬使用量が減少し、その結果各微生物の抗菌薬耐性率が低下したと考えられた。また、AMR対策アクションプランが掲げる複数の目標を満たした。中規模病院外来部門において、ASは一病院単独の実施によっても一定の効果をもたらすことが示唆された。

Key words : 抗菌薬適正使用支援, 経口抗菌薬使用量, 抗菌薬耐性菌, AMR 対策アクションプラン

序 文

2014年12月、英国薬剤耐性に関するレビュー委員会の第一次報告において、2050年における世界の薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : 以下, AMR) 関連の死

亡者が1000万人にのぼることが予測された¹⁾。オニールレポートと呼ばれるこの報告において明記された AMR 関連死亡者数は、2013年におけるがん死亡者数の820万人よりも多い¹⁾ことから、世界に大変な衝撃を与えた。これ以降、保健分野における国際会議では AMR 対策に関する議題が次々と取り上げられるようになり、2015年5月の世界保健機関 (WHO) 総会において、AMR に関する国際行動計画が採択され、日本を含む加盟各国

¹⁾地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市民病院薬剤部, ²⁾地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市民病院検査部, ³⁾地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市民病院感染症内科

に対し自国の行動計画を策定することが要請された。厚生労働省は2015年11月に「AMRタスクフォース」を、12月に「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」の枠組みの下に「薬剤耐性に関する検討調整会議」を設置した。このような過程を経て、AMR対策を推進するにあたり実施すべき事項が取りまとめられたAMR対策アクションプランが策定された²⁾。当該アクションプランにおいては、2016年から2020年の5年間において、教育・啓発、調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用等の6つの分野に関する「目標」「戦略」及び「具体的な取組」が盛り込まれ、「成果指標」までが掲げられた。特に抗微生物剤の適正使用は、AMR対策に不可欠なものとして位置づけられており、医療機関における抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship：以下、AS）は、これを促すものとして期待されている^{2,3)}。

福岡市民病院（以下、当院）は、感染症病床4床を含む病床数204床の中規模病院である。当院は2014年に第二種感染症指定医療機関の指定を受け、2015年に感染症内科が開設された。これに伴い2016年より、ASに基づく抗菌薬適正使用のための活動が本格的に開始された。我々は、当院外来部門におけるASの効果を検討するため、AS開始前後における各経口抗菌薬の使用量、投与日数および検出微生物における抗菌薬耐性率について評価した。また、AMR対策アクションプランが掲げる成果指標との比較を行った。

材料と方法

1. 倫理審査

本研究を実施するにあたり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院倫理委員会において承認を得た（承認番号：199）。

2. 調査対象経口抗菌薬

2011年1月から2020年12月までに当院外来を受診した患者に対し院内処方および院外処方された経口抗菌薬を評価の対象とした。ただし、非吸収性抗菌薬およびフルオロキノロン系抗菌薬を除く抗結核薬は除外した。各系統薬のうち、ペニシリン系、第1世代セファロスポリン系、第3世代セファロスポリン系、マクロライド系、フルオロキノロン系、およびその他系統抗菌薬の年間使用量・投与日数を調査した。抗菌薬の使用量および投与日数をもとに、以下のとおり各系統の抗菌薬使用密度（Antimicrobial Use Density：以下、AUD）および抗菌薬治療日数（Days of Therapy：以下、DOT）を各年ごとに算出した。規定1日投与量（以下、DDD）としてATC/DDD index 2020を用いた。

$AUD = (\text{年間抗菌薬総使用量} \times 1000) / (DDD \times \text{年間評価対象外来患者のべ数})$

$DOT = (\text{年間抗菌薬のべ投与日数} \times 1000) / \text{年間評価対}$

象外来患者のべ数

AS開始前（2011年から2015年まで）、および開始後（2016年から2020年まで）における各系統抗菌薬のAUDおよびDOTの年平均値について比較した。

3. 調査対象微生物および抗菌薬耐性率

2011年1月から2020年12月までに当院外来を受診した患者において検出された *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)、および *Escherichia coli* (*E. coli*) を評価の対象とした。*S. pneumoniae* についてはエリスロマイシン（以下、EM）およびペニシリンG（以下、PCG）耐性率を、*P. aeruginosa* および *E. coli* についてはレボフロキサシン（以下、LVFX）耐性率を、1) AS開始前（2011年から2015年まで）、および2) AS開始後（2016年から2020年まで）の期間ごとに調査した。さらに *E. coli* については、基質拡張型βラクタマーゼ（extended-spectrum β-lactamase：以下、ESBL）の産生の有無をダブルディスクシナジーテストにて確認し、ESBL産生・非産生株ごとにLVFX耐性率を算出した。耐性判定はClinical and Laboratory Standards Instituteのブレイクポイント（M100-S25）に基づき行った。耐性率は当該微生物検出件数に占める耐性微生物検出件数（susceptible以外を耐性と判定）として算出した。ASによる効果を評価するため、AS開始前後の期間における各微生物の抗菌薬耐性率について比較した。

4. AMR対策アクションプランの成果指標²⁾ との比較

2020年および2013年における全経口抗菌薬、セファロスポリン系、マクロライド系、およびフルオロキノロン系抗菌薬のAUD、および2020年の2013年に対する増減を算出した。また、2020年の *S. pneumoniae* のPCG耐性率および *E. coli* のLVFX耐性率を算出した。それぞれAMR対策アクションプランの対応する成果指標と比較した。

5. 外来部門におけるAS

当院では、AS開始以前において外来診療可能な肺炎や尿路感染等に対し第3世代セファロスポリン系やマクロライド系およびフルオロキノロン系抗菌薬が用いられており、この点に鑑みASの一環として、医師に対し院内研修会および医局会において外来患者への抗菌薬の適正使用についての啓発・情報提供を以下のとおり実施した。なお実施に際し、AMR対策アクションプラン²⁾ や抗微生物薬適正使用の手引き第二版³⁾ を参考とした。

- ・ 不要な抗菌薬の処方を控えること。
- ・ 上気道感染や急性下痢症等、一般に抗菌薬化学療法の必要度の低い感染症患者に対してみだりに抗菌薬を処方しないこと、反対に必要度の高い患者に対しては十分な投与量や投与期間を設けること。
- ・ 外来で対応可能な肺炎については、喀痰培養等を実

施して起炎菌を確認し、内服加療に関してはアモキシシリンやアモキシシリン/クラブラン酸の使用が推奨されること。

・外来の尿路感染についても、当院における主な起炎菌が *E. coli* や *K. pneumoniae* であったこと、および2015年の当院アンチバイオグラムにおいて、当該菌種に占めるセファクロル感受性株が7割以上を占めていたことに鑑み、第1世代セファロスポリン系を経口治療薬の中心に据えることが推奨されること。抗菌薬処方前には尿培養等を実施すること。

・外来で対応可能な他の感染症についても、原則ペニシリン系や第1世代セファロスポリン系抗菌薬を使用することが推奨されること。

・第3世代セファロスポリン系抗菌薬はその使用を非推奨とすること。

・マクロライド系やフルオロキノロン系抗菌薬については、食中毒の外来治療の一部や非定型肺炎の外来治療時等、やむを得ないときのみ使用が許されるものであること。

・フルオロキノロン系抗菌薬は、その使用前に結核の除外を行うこと。

また個々の症例について、必要に応じ主治医に助言・介入を行った。

さらに当該取り組みの定着・歯止めを図るため、以下のとおり定期的な情報提供・啓発を継続した。

・毎週月曜日に開催される医療安全報告会において、前週に行われた助言・介入内容について報告した。また、毎月開催される院内感染対策委員会およびその実務委員会、ならびに医局会において、前月の助言・介入内容について報告した。それぞれ必要に応じ、抗菌薬適正使用に関する情報提供・啓発を含めた。

・外来患者に対する抗菌薬の使用法を含む、抗菌薬適正使用に関する院内研修会を年2回以上実施した。

・抗菌薬適正使用に関する院内マニュアル改訂時に、医師を含む全職員の注意を促すため、院内電子カルテ初期画面における掲示板において周知した。

6. 統計学的検定法

有意水準を5%とし、AUDおよびDOTの比較については student の *t* 検定を、各微生物の抗菌薬耐性率については Fisher の正確確率検定を用いた。

結 果

1. AS 開始前後における AUD および DOT の変化

AS 開始後、調査対象患者における全経口抗菌薬、第3世代セファロスポリン系、マクロライド系、フルオロキノロン系、およびその他系統抗菌薬の AUD は、それぞれ31.5% (AS 前: 132.4 ± 13.2 , AS 後: 90.7 ± 5.8 , $p < 0.01$, 以下同), 83.8% (19.7 ± 3.6 , 3.2 ± 1.9 , $p < 0.01$),

49.8% (25.3 ± 6.7 , 12.7 ± 3.3 , $p < 0.01$), 40.5% (34.9 ± 5.6 , 20.7 ± 2.1 , $p < 0.01$), および 46.3% (37.8 ± 9.0 , 20.3 ± 4.0 , $p < 0.01$) 有意に減少した (図 1)。また、第1世代セファロスポリン系の AUD は 469.2% (3.2 ± 2.9 , 17.9 ± 5.4 , $p < 0.01$) 有意に増加し、ペニシリン系は 36.1% (11.6 ± 3.0 , 15.8 ± 2.4) 増加する傾向を示した。

DOT は、全経口抗菌薬、第3世代セファロスポリン系、マクロライド系、フルオロキノロン系、およびその他系統抗菌薬が AS 後にそれぞれ 29.7% (155.9 ± 12.9 , 109.6 ± 10.9 , $p < 0.01$), 83.3% (31.8 ± 4.4 , 5.3 ± 3.3 , $p < 0.01$), 59.9% (26.0 ± 7.4 , 10.4 ± 3.3 , $p < 0.01$), 37.3% (36.5 ± 5.2 , 22.9 ± 1.6 , $p < 0.01$), および 47.0% (42.7 ± 9.7 , 22.7 ± 5.1 , $p < 0.01$) 有意に低下し、第1世代セファロスポリン系およびペニシリン系は AS 後にそれぞれ 408.2% (4.1 ± 3.3 , 21.0 ± 6.3 , $p < 0.01$) および 85.7% (14.7 ± 2.4 , 27.4 ± 3.6 , $p < 0.01$) 有意に上昇した (図 1)。

2. AS 開始前後における各微生物の耐性率の変化

AS 開始後、*S. pneumoniae* の EM 耐性率 (AS 前: 96.3% [検出総数: 81, 耐性株検出数: 78], AS 後: 87.1% [検出総数: 70, 耐性株検出数: 61], $p < 0.05$, 以下同), *P. aeruginosa* の LVFX 耐性率 (31.6% [57, 18], 15.4% [65, 10], $p < 0.05$), および *E. coli* の LVFX 耐性率 (46.7% [276, 129], 38.3% [426, 163], $p < 0.05$) はそれぞれ有意に低下した (図 2)。さらに、ESBL 産生 *E. coli* における LVFX 耐性率も有意に減少した (92.6% [94, 87], 81.4% [113, 92], $p < 0.05$) (図 2, C)。ESBL 非産生 *E. coli* の LVFX 耐性率は変化しなかった (23.1% [182, 42], 22.7% [313, 71])。

PCG 耐性 *S. pneumoniae* は、2019 年に *S. pneumoniae* 検出総数 11 件のうち 1 件のみに確認されたほかは、すべての調査期間において未検出であった。

3. AMR 対策アクションプランの成果指標²⁾ との比較

AS 開始後の 2020 年の全経口抗菌薬、マクロライド系、およびフルオロキノロン系抗菌薬の AUD は、AS 開始前の 2013 年と比較して、それぞれ 37.0% (2013 年: 155.6, 2020 年: 98.0, 以下同), 55.0% (31.3, 14.1), および 50.4% (42.3, 21.0) 減少した。一方で、2020 年における経口セファロスポリン系の AUD は、2013 年比で 14.6% の低下 (25.6, 21.9) にとどまったものの、このうち第3世代セファロスポリン系の AUD は 94.9% 減 (24.3, 1.2) と著しく低下した。また、2020 年の *S. pneumoniae* の PCG 耐性率および *E. coli* の LVFX 耐性率はそれぞれ 0% [検出総数: 8, 耐性株検出数: 0, 以下同], および 43.7% [87, 38] であった。AMR 対策アクションプランは、抗菌薬使用量の目標値として 2020 年の経口セファロスポリン系、マクロライド系、およびフルオロキノロン系抗菌薬の使用量を 2013 年比でそれぞれ 50% 低下させること、ならびに薬剤耐性率の目標値と

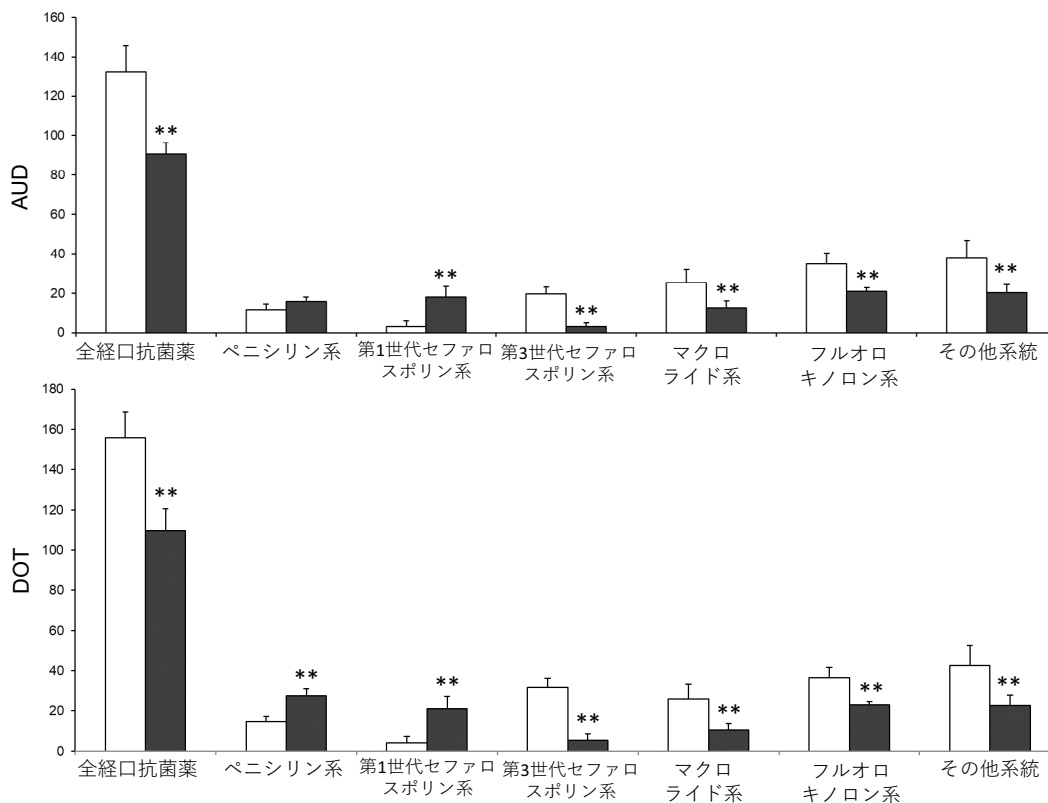


図1 AS開始前後における各系統抗菌薬AUDおよびDOT

AS, 抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship); AUD, 抗菌薬使用密度 (Antimicrobial Use Density); DOT, 抗菌薬治療日数 (Days of Therapy). open bar, AS開始前; closed bar, AS開始後 (年平均±標準偏差). **Significantly different from values before AS as determined by Student's *t*-test ($p < 0.01$).

して2020年の *S. pneumoniae* のペニシリン耐性率および *E. coli* のフルオロキノロン耐性率をそれぞれ15%および25%以下とすることを掲げている²⁾。これら目標値と比較し、2020年におけるマクロライド系およびフルオロキノロン系のAUD, ならびにPCGを指標とした *S. pneumoniae* のペニシリン耐性率についてAMR対策アクションプランが掲げる目標が達成された。

考 察

世界的急務であるAMR対策において、ASが果たすべき役割は大変大きい^{2,3)}。AMR対策アクションプランにおいては、世界情勢を視野に日本におけるASのあり方や目標が定められている²⁾。また、AMR対策アクションプランを基に策定された抗微生物薬適正使用の手引きでは、特に医療機関の外来診療における経口抗菌薬の適正使用の推進が求められている³⁾。本研究では、これらを踏まえ実施された当院外来部門でのASの効果について評価した。

AS開始後の2016年から2020年において、経口抗菌薬全体、第3世代セファロスポリン系、マクロライド系、フルオロキノロン系、およびその他系統抗菌薬のAUD

およびDOTの年平均値は、AS開始前の2011年から2015年までと比較してそれぞれ有意に減少した。特に、第3世代セファロスポリン系では顕著な低下が認められた。一方、第1世代セファロスポリン系抗菌薬のAUDおよびDOTは有意に増加し、ペニシリン系抗菌薬ではAUDが増加傾向を、DOTが有意な増加を示した(図1)。ASの一環としての医師への啓発およびその定着・菌止めのため一連の取り組みが第3世代セファロスポリン系、マクロライド系およびフルオロキノロン系抗菌薬の使用量の減少や治療日数の短縮に寄与し、ペニシリン系および第1世代セファロスポリン系抗菌薬のAUDおよびDOTの上昇から示唆される当該狭域系統抗菌薬への代替に貢献したものと考えられる。

AS開始後、マクロライド系抗菌薬およびフルオロキノロン系抗菌薬の使用量や治療日数が有意に減少したことにあわせ、*S. pneumoniae* のEM耐性率、*P. aeruginosa* のLVFX耐性率、および *E. coli* のLVFX耐性率も有意に低下した(図2)。抗菌薬の使用量の抑制は、微生物の耐性率を低下させることが示されている⁴⁾。また、フルオロキノロン系およびマクロライド系抗菌薬の使用量の低減は、*E. coli* のフルオロキノロン耐性率および *S.*

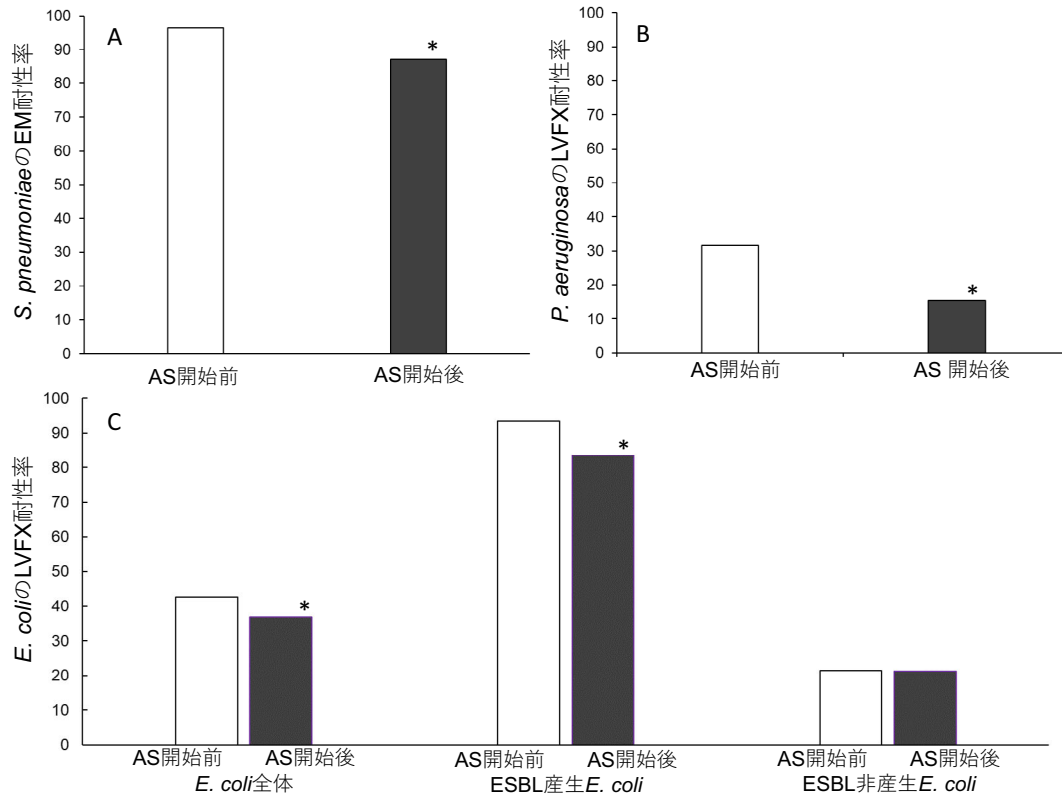


図2 AS開始前後における *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* および *E. coli* の抗菌薬耐性率の比較

A, *S. pneumoniae* の EM 耐性率；B, *P. aeruginosa* の LVFX 耐性率；C, *E. coli* の LVFX 耐性率.

AS, 抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship)；ESBL, 基質拡張型βラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase)；EM, エリスロマイシン；LVFX, レボフロキサシン.

*Significantly different from values before AS as determined by Fisher's exact test ($p < 0.05$).

pneumoniae の EM 耐性率をそれぞれ低下させる可能性が示唆されている^{5,6)}. マクロライド系抗菌薬およびフルオロキノロン系抗菌薬の使用量を低減させることは、AMR 対策アクションプランにおいても成果指標として掲げられている²⁾. *S. pneumoniae* における EM 耐性率改善の臨床上的意義は限定的であるものの、本研究で認められた AS 開始後の各微生物耐性率の改善は、AS による抗菌薬使用量や治療日数の制御によりもたらされた AS の成果のひとつと考えられる。

AMR 対策アクションプランが掲げる成果指標²⁾ と照らし合わせ、AS 開始後の 2020 年におけるマクロライド系およびフルオロキノロン系の AUD, ならびに *S. pneumoniae* のペニシリン耐性率について、その目標を達成した。これらは、AS が適正に実施されたことを示すものである。このほか AMR 対策アクションプランは、全抗菌薬 (経口および静注) の目標として、2020 年の使用量を 2013 年と比較し 33.3% 減とすることを掲げている²⁾. 2013 年の日本における 1 日全抗菌薬、経口抗菌薬、および注射抗菌薬使用量 (各人口千人あたり) はそれぞれ 15.8, 14.6, および 1.2 であり、全抗菌薬に占める経口抗菌薬使用量の割合は 9 割以上を占めたとされて

いる^{2,7)}. これら数値をもとに、経口抗菌薬使用量の低減のみで全抗菌薬の削減目標を達成させるために必要な値を算出すると、削減すべき経口抗菌薬使用量の目標値は 36.1% であると推定される。本研究において、2020 年の全経口抗菌薬の AUD は 2013 年比で 37.0% 減少しており、推定された目標値を上回るものであった。また、経口セファロsporin 系抗菌薬の AUD は 2013 年比で 14.6% の低下にとどまったものの、このうち、より抗菌スペクトラムの広い第 3 世代セファロsporin 系抗菌薬の AUD は 94.9% 減と著しく低下した。上述した医師への啓発によりもたらされた結果と考えられる。AMR アクションプランでは抗菌薬使用量の指標として、千人あたりの 1 日抗菌薬使用量が用いられている。一方本研究においては、外来患者における千人あたりの 1 年間の抗菌薬使用量に DDD を加味して算出した AUD を用いた。両者の定義は 1) DDD の有無、および 2) 1 日量と年間量とで違いがあるものの、年比率を算出する場合にあってはこれらの違いは相殺されるため、1 日抗菌薬使用量を AUD で代替しての評価は許容されるものと考えられる。

AMR 対策アクションプランが示す成果指標は国内全

体としての目標値であり、個々の医療機関に対して設定されたものではないと解される⁸⁾。一方で逆説的ではあるが、この目標の達成のためにはそれぞれの医療機関が適正な AMR 対策に取り組むことで、まずは一医療機関単位で一定の成果を上げることも重要である。これまで多くの研究により、AS は外来部門における抗菌薬の使用量、処方率、および処方時のガイドライン順守率、ならびに耐性微生物検出率を改善させることが報告されている⁹⁻¹⁵⁾。これらは大規模病院や複数の医療施設、地域、および国単位で評価されたものであった。本研究では、中規模病院一施設における AS により、外来部門の抗菌薬の使用量や治療日数が制御され、その結果検出微生物の抗菌薬耐性率が改善すること、および AMR 対策アクションプランが設定した複数の成果指標が達成されたことを示した。単施設でのレトロスペクティブな検討であるため、結果の解釈には限界があるものの、中規模病院単独で実施された AS であっても、一定の成果がもたらされる可能性を示せたことは、大変有意義であると思われる。

謝 辞：本研究の実施にあたり、調査にご協力いただきました当院井上昇先生、吉住香葉先生に深くお礼申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) The Review on Antimicrobial Resistance, chaired by Jim O'Neill. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, 2014: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. accessed January 28, 2021.
- 2) 厚生労働省：国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020, 2016 年 4 月： https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansei/pdf/yakuzai_honbun.pdf：2021 年 1 月 28 日現在。
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き 第二版, 東京, 2019 年 12 月： <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>：2021 年 1 月 28 日現在。
- 4) Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, *et al.*: A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resis-

tance. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 180-6.

- 5) 森岡慎一郎, 桑江美子, 大曲貴夫：療養病床を有する医療機関における薬剤耐性菌および抗菌薬使用の現状、および感染症診療への教育的介入効果. *環境感染誌* 2017; 32: 201-9.
- 6) Bergman M, Huikko S, Huovinen P, Paakkari P, Seppälä H: Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3646-50.
- 7) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, *et al.*: Japanese antimicrobial consumption surveillance: First report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009-2013). *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 7: 19-23.
- 8) 北原隆志, 浜田幸宏, 松元一明, 村木優一：AMR 対策につながる抗菌薬の使い方実践ガイド. *月刊薬事* 2018; 60: 176-407.
- 9) Metlay JP, Camargo CA Jr, MacKenzie T, McCulloch C, Maselli J, Levin SK, *et al.*: Cluster-randomized trial to improve antibiotic use for adults with acute respiratory infections treated in emergency departments. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 221-30.
- 10) Finkelstein JA, Huang SS, Kleinman K, Rifas-Shiman SL, Stille CJ, Daniel J, *et al.*: Impact of a 16-community trial to promote judicious antibiotic use in Massachusetts. *Pediatrics* 2008; 121: e15-23.
- 11) van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Timmersma E, Monen J, Goossens H, *et al.*: Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1722-30.
- 12) Dowell D, Tian LH, Stover JA, Donnelly JA, Martins S, Erbeling EJ, *et al.*: Changes in fluoroquinolone use for gonorrhoea following publication of revised treatment guidelines. *Am J Public Health* 2012; 102: 148-55.
- 13) Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, *et al.*: Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 2345-52.
- 14) Jenkins TC, Irwin A, Coombs L, Dealleaume L, Ross SE, Rozwadowski J, *et al.*: Effects of clinical pathways for common outpatient infections on antibiotic prescribing. *Am J Med* 2013; 126: 327-35e12.
- 15) Xiao Y, Shen P, Zheng B, Zhou K, Luo Q, Li L: Change in Antibiotic Use in Secondary and Tertiary Hospitals Nationwide After a National Antimicrobial Stewardship Campaign Was Launched in China, 2011-2016: An Observational Study. *J Infect Dis* 2020; 221: S148-55.

〔連絡先〕：〒812-0046 福岡市博多区吉塚本町 13 番 1 号
福岡市民病院薬剤部 倉田賢生
E-mail: kurata.y@fcho.jp

Effect of Antimicrobial Stewardship on Reduced Oral Antibiotic Use and Bacterial Resistance at an Outpatient Department in a Medium-Sized Hospital
—Achievement of the Target Values of the National Action Plan on Antimicrobial Resistance in Japan—

Yasuo KURATA¹⁾, Hisashi HORIUCHI²⁾ and Kyoko ONOZAWA³⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Fukuoka City Hospital, Fukuoka City Hospital Organization, Local Incorporated Administrative Agency, ²⁾Department of Clinical Laboratory, Fukuoka City Hospital, Fukuoka City Hospital Organization, Local Incorporated Administrative Agency, ³⁾Department of Infectious Diseases, Fukuoka City Hospital, Fukuoka City Hospital Organization, Local Incorporated Administrative Agency

Abstract

This study aimed to assess changes in oral antibiotic use and bacterial resistance through the antimicrobial stewardship (AS) program at an outpatient department in Fukuoka City Hospital, a medium-sized hospital. Antimicrobial use density (AUD) and days of therapy (DOT) of each antibiotic class administered orally to outpatients in the hospital from 2011 to 2020 and resistance rates of each antibiotic in bacterial isolates from the patients were evaluated. Means of the AUD and DOT for every year and the resistance rates during the period after AS (2016-2020) were compared with those during the period before AS (2011-2015), respectively. The means of the AUD and DOT of third-generation cephalosporins, macrolides, and fluoroquinolones in the period after AS were significantly lower than those in the period before AS. The rates of levofloxacin resistance in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* and erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* also decreased during the period after AS. AS optimized antimicrobial use, which may lead to decreased antimicrobial resistance rate in each microorganism. Several target values of the National Action Plan on Antimicrobial Resistance in Japan were achieved. These observations suggest that AS, even if it is performed in a medium-sized hospital, contributes to the proper use of antibiotics and to the reduction of detection rates of resistant organisms.

Key words: antimicrobial stewardship, oral antibiotic use, antibiotic resistant bacteria, National Action Plan on Antimicrobial Resistance