

〈報告〉

診療報酬改定を契機に ASP を導入した市中病院の AST 活動の報告

陶山明日香¹⁾・鈴木 佳子²⁾*A Brief Report of Antimicrobial Stewardship Activities in a Community Hospital after the Revision of the Japanese Medical Payment System*Asuka SUYAMA¹⁾ and Yoshiko SUZUKI²⁾¹⁾Department of Pharmacy, Itabashi Chuo General Hospital, ²⁾Department of Nursing, Itabashi Chuo General Hospital

(2021 年 4 月 2 日受付・2021 年 12 月 23 日受理)

要 旨

板橋中央総合病院（以下、当院）は、2018 年の 4 月の診療報酬改定で新設された抗菌薬適正使用支援加算後の 2018 年 5 月から ASP を導入した。抗菌薬適正使用支援プログラム（antimicrobial stewardship program：ASP）は多くの施設で導入され、広域抗菌薬の使用量減少や薬剤感受性率回復の報告がされている。本研究では、診療報酬改定を契機に抗菌薬適正使用支援チーム（antimicrobial stewardship team：AST）を組織した市中病院の ASP 導入による効果を検証するため、当院採用の抗緑膿菌活性のある抗菌薬の使用量を主要評価項目、緑膿菌の薬剤感受性の変化と *Clostridioides difficile* 感染症（CDI）発生率、経済的效果、AST による介入症例の受諾率を副次評価項目として後ろ向き調査を実施した。ASP 導入後に注射抗菌剤の薬剤費の減少とカルバペネム系抗菌薬の使用量を半減することができた。

Key words：抗菌薬使用日数（DOT）、抗菌薬適正使用支援プログラム（ASP）、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）

序 文

近年、多剤耐性アシネトバクター属菌や幅広い菌種に効果を有するカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*：CRE）など新たな抗菌薬耐性菌の出現による難治症例の増加が世界的な問題となっている。わが国でも、2016 年 4 月に「薬剤耐性（antimicrobial resistance：AMR）対策アクションプラン¹⁾」が作成され、耐性菌感染症に積極的に取り組む姿勢を明確にしている。抗菌薬適正使用支援プログラム（antimicrobial stewardship program：ASP）は、個々の患者に対して抗菌薬処方を改善することにより安全で最適な治療を実践することを目的に開発され、抗菌薬適正使用支援チーム（antimicrobial stewardship team：AST）は ASP を実践するために重要な役割を担っている。本研究は、診療報酬改定を契機に AST を

組織した市中病院において、ASP 導入後の約 2 年間でどのような効果が得られたか検証した。

材料と方法

当院は東京都板橋区にある感染症科を有しない 569 床の二次救急医療機関であり、2018 年 5 月に ASP を導入した。

ASP 導入前後の期間〔導入前期間（2016 年 6 月～2018 年 4 月）と導入後期間（2018 年 5 月～2020 年 3 月）〕に当院で入院加療された患者を対象に、主要評価項目を当院採用の抗緑膿菌活性のある抗菌薬の使用量、副次評価項目を緑膿菌の薬剤感受性の変化、*Clostridioides difficile* 感染症（CDI）発生率、経済的效果、AST による介入症例の受諾率として後ろ向き調査を実施した。導入前期間の延べ入院患者数は 280,555 人、平均年齢 66.5 歳（男女比 1：0.87）、平均在院日数 11.7 日、導入後期間の延べ入院患者数は 274,759 人、平均年齢 68.9 歳（男女比 1：0.88）平均在院日数 11.3 日であり、調査期間中に診

¹⁾医療法人社団明芳会板橋中央総合病院薬剤部、²⁾医療法人社団明芳会板橋中央総合病院看護部

療科数等の大きな変更はなかった。

ASP 導入前は、届出制を導入している指定注射用抗菌薬 [カルバペネム系抗菌薬 {メロペネム (MEPM), ドリペネム (DRPM) : 2018 年 8 月以降採用中止}, 広域ペニシリン系抗菌薬 {タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC)}, キノロン系抗菌薬 {レボフロキサシン (LVFX), シプロフロキサシン (CPFX)}, 抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) {バンコマイシン (VCM), ダプトマイシン (DAP), リネゾリド (LZD), アルベカシン (ABK)}] の使用状況のモニタリングと薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) を感染対策チーム (infection control team : ICT) 担当薬剤師 1 名が実施するに留まっていた。

ASP 導入後は、AST を医師 3 名 (非常勤感染症専門医 1 名), 薬剤師 1 名, 看護師 1 名, 臨床検査技師 1 名, 事務職員 1 名で組織した。AST の活動として (1) 指定注射用抗菌薬の長期投与 (7 日間以上) で検討が必要と判断された症例やコンサルテーション症例等について週に 1 回多職種カンファレンスを実施 (2) 多職種カンファレンスの主治医参加の義務付け (3) AST 薬剤師と病棟担当薬剤師の連携体制の構築による血液培養陽性例への速やかな介入 (4) 届出制に加え一部薬剤の許可制を導入 [MEPM, DAP, LZD, ABK] (5) アンチバイオグラムや採用薬の腎機能別抗菌薬使用量の作成と職員手帳への掲載 (6) 年間 3~4 回程度の抗菌薬適正使用に関する院内研修会の実施 (7) 喀痰培養の品質等の細菌検査の表示方法の改訂を順次実施した。

1. 抗菌薬使用量

抗菌薬使用量は抗菌薬使用日数 (days of therapy : DOT) で評価した。調査期間中に入院患者へ使用した各薬剤の DOT を下記の式を用いて導入前, 導入後期間で月ごとに集計し, 平均したものを比較した。

DOT (DOTs/1,000bed-days)

$$= \{ \text{抗菌薬使用延日数 (日)} / \text{在院患者延数 (bed-days)} \} \times 1,000$$

比較検討に用いる抗菌薬は、抗緑膿菌活性のあるカルバペネム系抗菌薬 [MEPM, DRPM : 2018 年 8 月以降採用中止], TAZ/PIPC, 注射薬及び内服薬キノロン系抗菌薬 (LVFX, CPFX), 第 4 代セフェム系抗菌薬 {セフェピム (CFPM), セフピロム (CPR) : 2017 年 2 月以降採用中止} を対象とした。DOT が 2 未満のアミノグリコシド系抗菌薬, セフトジジム (CAZ), ピペラシリン (PIPC) と CEZ 供給停止の影響により導入後期間に 3 ヶ月間供給停止となった SBT/CPZ は、対象薬剤から除外した。

2. 緑膿菌薬剤感受性率の変化

調査期間中に入院患者から採取された検体のうち、対

象期間内に同一患者から複数検出された菌株は重複を省き、初回分離株のみを採用して導入前, 導入後期間で比較した。分離・同定された緑膿菌の薬剤感受性は微量液体希釈法 (CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute M100-24 (2014) 準拠) を用いて測定し, MEPM, TAZ/PIPC, LVFX, CFPM の 4 剤について ASP 導入前後の緑膿菌の薬剤感受性率変化を比較した。薬剤感受性試験の判定基準は MEPM (Susceptible (以下, S) : $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, TAZ/PIPC は S : $\leq 16/4 \mu\text{g/mL}$, LVFX は S : $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, CFPM は S : $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ の判定基準を用いて総検数に対する S の割合を感性率とした。

3. 注射用抗菌薬の使用薬剤費の比較

調査期間中に入院患者へ使用した注射用抗菌薬の薬剤費を導入前, 導入後期間で比較した。薬価改定による薬剤費の変動の影響をなくすため 2018 年薬価で算出し, 調査期間中に後発品へ変更した薬剤は先発品の薬価で算出した。

4. *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 発生率

CDI 発生件数は調査期間中に下痢便をきたし CDI が疑われた入院患者の糞便検体を迅速検査あるいは便培養にてトキシンが陽性もしくはトキシン産生性の *Clostridioides difficile* (CD) が分離された件数とした。

迅速検査は C.DIFF QUIK CHEK COMPLETE ((株) アボット) を用いて, CD トキシン (Toxin A および B) の検出を行った。検査キットの感度の問題から当院では迅速検査と同時に便培養を提出し, CD 培養で発育した分離菌株を C.DIFF QUIK CHEK COMPLETE を用いて CD トキシン産生の有無を確認している。CDI の発生率は、入院患者の CDI 発生件数/在院患者延数 (bed-days) $\times 10,000$ で算出し, ASP 導入前後の発生率を比較した。

5. 感染症早期モニタリングとフィードバックによる主治医の受諾率

感染症早期モニタリングの対象は、薬剤部注射室がリストアップした指定抗菌薬が開始となった患者のうち長期投与 (7 日間以上) で検討が必要と判断された症例, コンサルテーション症例, 許可申請が必要な抗菌薬使用例等とし, 週に 1 回多職種でカンファレンスを実施した。ASP 導入後の 2018 年 5 月~2020 年 3 月の 23 ヶ月間において AST で症例検討した 445 例を調査した。調査内容は介入症例数, 介入に対する受諾率とした。

6. 対象と調査期間

2016 年 6 月~2020 年 3 月に当院において入院治療を行った患者を対象とした。

7. 統計処理

薬剤感受性試験はカイ二乗検定, その他は Mann-Whitney U 検定で解析を行った。その際, $p < 0.05$ を統計学的に有意な差と判定した。統計解析には EZR (Ver.

表1 一ヶ月あたりの DOT (day of therapy : 1,000 入院患者日数あたりの抗菌薬使用日数)

抗菌薬	導入前 平均値 (標準偏差)	導入後 平均値 (標準偏差)	p 値
カルバペネム系	32.5 (8.5)	13.1 (7.6)	<0.01
タゾバクタム/ピペラシリン	28.9 (5.3)	33.8 (4.1)	<0.01
キノロン系	50.8 (7.5)	43.2 (9.7)	0.02
第4世代セフェム系	13.6 (3.9)	11.3 (3.4)	0.07

表2 緑膿菌の感受性率 (%)

抗菌薬	導入前	導入後	p 値
メロペネム	90.6	94.6	0.05
タゾバクタム/ピペラシリン	89.8	89.8	1
レボフロキサシン	91.3	89.8	0.61
セフェピム	91.9	91.7	1

表4 10,000 入院患者日数あたりの *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 発生率

	導入前	導入後	p 値
CDI	2.87	2.60	0.55

表3 一ヶ月あたりの注射用抗菌薬使用薬剤費 (2018年薬価) (円)

抗菌薬	導入前 平均値 (標準偏差)	導入後 平均値 (標準偏差)	p 値
全体	4,629,989 (809,949)	4,110,810 (516,877)	0.04
指定抗菌薬	2,448,425 (747,268)	2,019,746 (583,024)	0.03

指定抗菌薬：カルバペネム系抗菌薬，広域ペニシリン系抗菌薬，キノロン系抗菌薬，抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌薬

2.6-2) を使用した。

8. 倫理的配慮

本研究を遂行するにあたり，個人情報 の取扱いに関して，「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成29年2月28日一部改訂)，「改正個人情報保護法」(平成29年5月30日)及び適用される法令，条例等を遵守し，当院における倫理審査委員会の承認(承認番号：第202200722号，審査日：2020年7月27日)を得て実施した。

結 果

1. 抗菌薬使用量

ASP 導入前後の各薬剤の DOT の変化を表1に示す。ASP 導入後の DOT は，カルバペネム系抗菌薬は，32.5日から13.1日，キノロン系抗菌薬は，50.8日から43.2日へいずれも有意に減少し，第4世代セフェム系抗菌薬は，有意差はないものの13.6日から11.3日へと減少傾向にあった。一方，TAZ/PIPCは28.9日から33.8日へと増加した(表1)。

2. 緑膿菌の薬剤感受性

ASP 導入前後の緑膿菌の薬剤感受性の変化を表2に示す。緑膿菌の薬剤感受性は，大きな変化は見られなかったが，有意差はないもののMEPMに対する回復傾向が見られた(表2)。

3. 注射用抗菌薬使用薬剤費

ASP 導入前後の注射用抗菌薬の使用薬剤費の変化を表3に示す。注射用抗菌薬の使用薬剤費の平均値は，4,629,989円から4,110,810円，指定注射用抗菌薬のみでも2,448,425円から2,019,746円といずれも有意な減少を認めた(表3)。

4. CDI 発生率

ASP 導入前後の CDI 発生率の変化を表4に示す。導入前は2.87件/10,000 patient-days，介入後は2.6件/10,000 patient-daysであり，大きな変化は認められなかった(表4)。

5. 感染症早期モニタリングの件数および受諾率

介入症例は250例，提案件数は256件であり，その内容は「投与期間，薬剤中止」が124件(48%)，「薬剤の選択」87件(34%)，「検査依頼」31件(12%)，「用法・用量」14件(6%)であった。受諾件数は239件，受諾率は93.3%であり，「投与期間，薬剤中止」94%(117件)，「薬剤の選択」92%(80件)，「検査依頼」94%(29件)，「用法用量」93%(13件)であった。

考 察

感染症治療の早期モニタリングとフィードバックによる効果は，抗菌薬の使用量や医療費の削減，薬剤感受性の回復，CDIの減少等が報告^{2,3)}されている。本研究では，抗菌薬の使用量は，ASP 導入後にTAZ/PIPCは増加したが，カルバペネム系抗菌薬，キノロン系抗菌薬，第4世代セフェム系抗菌薬は減少傾向がみられた。

TAZ/PIPCの使用量の増加は、2018年10月から導入したMEPMの許可制やASTの提案によりMEPMの代替薬となったことが考えられた。しかし、TAZ/PIPCとカルバペネム系抗菌薬の合計使用量は、ASP導入後に減少しており、その要因として、MEPM使用許可制導入による使用量減少に加え、AST介入症例において「投与期間・薬剤中止」の受諾件数が多いことから、早期モニタリングとフィードバックにより抗菌薬適正使用が推進された結果と考えられた。なお、AST介入症例による「用法・用量」の提案受諾率は6%であり、適正化による使用量増加の影響は少なかった。

緑膿菌の薬剤感受性は、抗菌薬の使用量増加と薬剤耐性に密接な関連がある⁴⁾ことが知られているが、本研究では、使用量の増加したTAZ/PIPCの薬剤感受性に大きな変化はなかった。感受性回復に関して既報^{5,6)}では、5年間の観察期間で感受性の改善が認められており、本症例の2年間の観察期間では薬剤感受性を評価するには短期間であった可能性が考えられた。

使用薬剤費に関しては、導入後期間に指定注射抗菌薬以外でも減少を認めた。当院では、導入後期間に発生したCEZ供給停止により代替薬としてSBT/ABPCやCLDMの使用量が増加したが、Defined daily dose (DDD)に基づく薬剤費はCEZよりも高額であり、代替薬による薬剤費減少はなかった。

CDI発生率は、キノロン系抗菌薬やセファロスポリン系抗菌薬よりもカルバペネム系抗菌薬の方がCDI発症に関与していると報告⁷⁾されている。本研究ではカルバペネム系抗菌薬の使用量は有意な減少を認めたが、ASP導入前後でCDI発生率に差はなかった。CDI発生率はリスクが高いとされる抗菌薬使用の減少を目指したAS介入の二次評価項目として含むことが推奨⁸⁾されているが、手指消毒の遵守など様々な因子の影響を受けるため今回の調査では評価が困難であった。

本研究の限界として、2019年3月からのCEZ供給停止による影響を除外できなかった点やCDIの診断では便培養が必ずしも同時に提出されていない例があった。また、ASを評価するための指標⁹⁾である入院期間や副作用発現率、死亡率等を十分に評価できなかった。しかし、カルバペネム系抗菌薬の使用量半減やAST介入症例の高い受諾率など一定の効果が出ており、ASTによる感染症早期のモニタリングとフィードバックや職員の普及啓発・教育などが有効であったと推察された。

診療報酬改定を契機にASPを導入した市中病院のAST活動の効果を報告した。感染症科を有しない市中病院においてもASTを組織することにより抗菌薬使用量減少などの効果が得られた。また、AST介入症例に対する主治医の高い受諾率から短期間でも抗菌薬適正使用が着実に浸透されたことが検証できた。今回、十分な

調査に至らなかった患者死亡率等の項目の評価を行うことが今後の課題だが、調査には多くの時間と労力を要するため業務の効率化が必要不可欠であると考えられる。澤田らは感染対策ソフトの利用により短時間に効率的にAST活動を実施できるようになり、支援件数が約3.4倍に増加したと報告⁹⁾しており、当院のような十分な人員を確保できない市中病院でもASを推進できる可能性があると考えられる。今後は体制の整備を進め、ASの効果を経験的な臨床的指標を用いて評価することが院内にASを広める上で重要であると考えられる。

謝 辞：本論文作成にあたり多大なご教示をいただきました。東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部 羽田野義郎先生、板橋中央総合病院小児科 高橋昌里先生、呼吸器内科 粟屋幸一先生に深謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 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 : <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/000120769.pdf> : 2021年2月26日現在
- 2) Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, Wennberg DE, Smith RP Jr, Prato BS: Antibiotic optimization. Anevaluation of patient safety and economic outcomes. Arch Intern Med 1997; 157: 1689-94.
- 3) 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 resistance. Clin Infect Dis 2003; 37: 180-6.
- 4) Brian G Bell, Francois Schellevis, Ellen Stobberingh, Herman Goossens, Mike Pringle: A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis 2014; 14: 13.
- 5) Honda H, Murakami S, Tagashira Y, Uenoyama Y, Goto K, Takamatsu A, et al.: Efficacy of a Postprescription Review of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents With Feedback: A 4-Year Experience of Antimicrobial Stewardship at a Tertiary Care Center. Open Forum Infect Dis 2018 Nov 22; 5(12).
- 6) García-Rodríguez JF, Bardán-García B, Juiz-González PM, Vilarinho-Maneiro L, Álvarez-Díaz H, Mariño-Callejo A: Long-Term Carbapenems Antimicrobial Stewardship Program. Antibiotics (Basel) 2020; 10(1): 15.
- 7) Vardakas K Z, Trigkidis K K, Boukouvava E, Falagas M E: Clostridium difficile infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2016; 48: 1-10.
- 8) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドライン。日本化学療法学会雑誌 2017; 65(5): 650-87.
- 9) 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.

[連絡先 : 〒174-0051 東京都板橋区小豆沢 2-12-7
医療法人社団明芳会板橋中央総合病院薬剤部 陶山明日香
E-mail: asuka0226s@gmail.com]

A Brief Report of Antimicrobial Stewardship Activities in a Community Hospital after the Revision of the Japanese Medical Payment System

Asuka SUYAMA¹⁾ and Yoshiko SUZUKI²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Itabashi Chuo General Hospital, ²⁾Department of Nursing, Itabashi Chuo General Hospital

Abstract

After the antimicrobial stewardship program (ASP) was introduced in many community hospitals, decreased consumption of broad-spectrum antimicrobials and improved drug susceptibility rates have been reported. Itabashi Chuo General Hospital introduced ASP in May 2018 after the addition of support for the appropriate use of antimicrobial agents, which was newly established in the 2018 revision of medical service fees. There have been few reports from community hospitals that organized antimicrobial stewardship teams (AST) and implemented ASP in response to the revision of the medical fees. To confirm the changes before and after the introduction of ASP in community hospitals, we conducted a retrospective study with the primary endpoint being the consumption of antimicrobial agents with enhanced surveillance, and secondary endpoints being the change in drug susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and the incidence of *Clostridioides difficile* infection (CDI), the economic effect, and the acceptance rate of intervention cases by AST. The primary endpoint of carbapenem and quinolone antimicrobial consumption decreased significantly after the introduction of ASP, which suggested an effect of ASP introduction.

Key words: days of therapy (DOT), antimicrobial stewardship program (ASP), antimicrobial stewardship team (AST)