

〈原 著〉

AST 支援下における電子カルテシステムを利用した抗菌薬使用届出書の記載状況と
抗菌薬適正使用のプロセス指標の適切な実行率との関連性の検証田中 雄大¹⁾・山口 諒¹⁾・山本 武人^{1,2)}・龍野 桂太^{3,4)}
岡本 耕⁴⁾・原田 壮平³⁾・森屋 恭爾^{3,4)}・高田 龍平¹⁾*Investigation of the Association between the Proportion of Appropriate Execution of Antimicrobial
Use Processes and Accurate and Reliable Entry of Notification Forms for Antimicrobial
Use Installed in an Electric Medical Record System under the Support of the
Antimicrobial Stewardship Team*Takehiro TANAKA¹⁾, Ryo YAMAGUCHI¹⁾, Takehito YAMAMOTO^{1,2)}, Keita TATSUNO^{3,4)},
Koh OKAMOTO⁴⁾, Sohei HARADA³⁾, Kyoji MORIYA^{3,4)} and Tappei TAKADA¹⁾¹⁾Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, ²⁾The Education Center for Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, ³⁾Department of Infection Control and Prevention, The University of Tokyo Hospital, ⁴⁾Department of Infectious Diseases, The University of Tokyo Hospital

(2022年9月29日受付・2023年3月22日受理)

要 旨

抗菌薬使用届出書（届出書）への記載状況が抗菌薬適正使用のプロセス指標の適切な実行率（プロセス実行率）に与える影響は十分に検討されていない。本研究は、届出書の正確かつ確実な記載と、抗菌薬適正使用のプロセス実行率との関連性の検証を目的とした。

東京大学医学部附属病院において、2018年1月1日から12月31日に抗MRSA薬あるいはカルバペネム系抗菌薬が投与された入院患者を対象とした。届出書に記載を求めている5項目のプロセス指標（投与量、薬物血中濃度モニタリング予定日（抗MRSA薬のみ）、投与予定期間、想定感染部位、局所培養採取の有無（カルバペネム系抗菌薬のみ）、血液培養採取の有無）のうち、記載項目数が4項目以上の患者を記載良好群、3項目以下の患者を記載不良群と分類し、各記載項目のプロセス実行率を比較した。

対象患者は抗MRSA薬投与群145例（記載良好群89例、不良群56例）およびカルバペネム系抗菌薬投与群254例（記載良好群178例、不良群76例）であった。いずれの薬剤においても、全てのプロセス実行率に記載良好群と不良群の間で有意差を認めなかった。

感染症診療に対する支援体制が整備された施設では、電子カルテシステムを利用した届出書の記載状況が抗菌薬適正使用のプロセス実行率に与える影響は限定的であり、施設の状況に応じて、記載項目数や記載内容には再考の余地があると考えられた。

Key words : 抗菌薬適正使用, 届出制, prospective audit and feedback, 抗MRSA薬, カルバペネム系抗菌薬

序 文

薬剤耐性は国際社会において公衆衛生上の大きな脅威となっており¹⁾、世界中で抗菌薬適正使用の推進に向けた取り組みが進められている。我が国においても、2018

¹⁾東京大学医学部附属病院薬剤部, ²⁾東京大学大学院薬学系研究科医療薬学教育センター, ³⁾東京大学医学部附属病院感染制御部, ⁴⁾東京大学医学部附属病院感染症内科

年の診療報酬改定により抗菌薬適正使用支援加算が新設されたことを受け、多くの医療施設において抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team : AST) が組織され、積極的な介入が進められている。

ASTによる介入方法として、国際的には主に特定抗菌薬の使用制限を主目的とした事前承認制と、抗菌薬適正使用推進を主目的としたモニタリングとフィードバック (prospective audit and feedback : PAF) の二つが採用されている²⁾。事前承認制は各施設で定めた特定抗菌薬を使用する際に、感染症専門医・感染症専門薬剤師の許可を必要とする介入手法であり、一方でPAFは抗菌薬使用開始後にその適正性について感染症専門医・感染症専門薬剤師がフォローし、適宜担当医に対してフィードバックを行う介入手法である。実際に事前承認制やPAFの導入により、感染症治療のアウトカム指標である入院期間が短縮すること^{3,4)}や医療費が低減すること⁵⁾、また、抗菌薬適正使用のプロセス指標である培養採取率や薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) 実施率、標準治療の遵守率が向上すること⁶⁻¹⁰⁾が報告されている。

一方で、我が国においては感染症専門医の不足から、事前承認制 (我が国では“許可制”と表記されることが多い) の導入は多くの施設で困難であるため、代替手段として条件付き届出制 (以下、届出制) が独自に発展してきた経緯がある¹¹⁾。届出制は処方医から提出される抗菌薬使用届出書 (以下、届出書) の記載事項を基に、初期治療の妥当性を迅速に評価し効率的なPAFを可能とする手法であり、感染症専門医の少ない日本の医療環境に適したシステムと言える。実際、抗MRSA薬およびカルバペネム系抗菌薬などの広域抗菌薬の使用に際して届出制または許可制をとり、適正化を図ることが抗菌薬適正使用支援の体制構築の手段の一つであり、感染対策向上加算の要件にも追加された。

届出制では、使用開始と同時に使用目的や使用期間、想定される感染症などの情報を担当医に申告させることで、担当医自身に対する抗菌薬適正使用に関する教育効果も期待できるとされている¹¹⁾。実際、酒井らは第4世代セフェム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬、抗MRSA薬を対象に届出制を導入することで、抗菌薬使用量が34.7%減少したことを報告している¹²⁾。また、前田らは抗MRSA薬およびカルバペネム系抗菌薬を対象に届出制を導入することで、カルバペネム系抗菌薬投与開始時の培養検査提出率が46%から74%へ向上したことを報告している¹³⁾。これらの報告を受け、東京大学医学部附属病院 (以下、当院) においても2015年より届出制を導入し運用している。

一般に、抗菌薬適正使用のためには、抗菌薬の投与方法の検討のみならず患者の感染臓器・起因微生物を適切

に評価することが推奨されており、これらのアセスメントに必要な項目が届出書の記載内容に設定されることが多い。しかし、現在までに届出書の各記載項目の記載割合、記載内容と前述の推奨される抗菌薬適正使用のプロセス指標の適切な実行率 (プロセス実行率) との関係を調査した報告は無く、届出書の記載割合を高めることが抗菌薬適正使用プロセスの改善に寄与するかは不明である。我が国の届出制においては、ASTの介入の基礎情報を得る目的で担当医に多くの記載事項を求めることがしばしばあり、届出書の記載漏れや形骸化が起りやすい状況にある懸念もあり、必要十分量の項目に絞ることも必要であると考えられる。

そこで本研究では、我が国独自に発展してきた届出制の必須ツールである届出書に抗菌薬適正使用のプロセス指標に関係する記載項目が確実かつ正確に記載されていることが、感染症診療を専門としない担当医の抗菌薬適正使用のプロセス実行率と関連しているかを検証することを目的とした。

方 法

1. 届出制の運用およびASTによる介入

当院において、届出制を導入している抗菌薬は抗MRSA薬4薬剤 (バンコマイシン (vancomycin : VCM), テイコプラニン (teicoplanin : TEIC), アルベカシン (ar-bekacin : ABK), リネゾリド (linezolid : LZD)) およびカルバペネム系抗菌薬5薬剤 (メロペネム (meropenem : MEPM), イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin : IPM/CS), ドリベネム (doripenem : DRPM), パニペネム/ベタミプロン (panipenem/betamipron : PAPM/BP), ビアペネム (biapenem : BIPM)) である。なお、抗MRSA薬の中でダプトマイシン (daptomycin : DAP), およびテジゾリド (tedizolid : TZD) の2薬剤については、許可制を導入しているため調査対象から除外した。

届出書は電子カルテシステム (HOPE-EGMAIN-GX, 富士通) を利用して抗MRSA薬およびカルバペネム系抗菌薬の初回処方時に電子的に提出可能としている。そのため、AST担当薬剤師は初回オーダー日の翌業務日に届出書を確認することが可能である。当院で採用している届出書には用法用量、感染部位、投与予定期間、血液培養採取の有無および結果、局所培養採取の有無および結果 (カルバペネム系抗菌薬のみ対象)、TDM予定日 (VCM, TEIC および ABK のみ対象) 等の記入欄が設けられているが (図1)、未記載の項目がある場合でも届出書自体は提出可能としている。

提出された届出書の記載内容は、翌業務日にAST担当薬剤師 (1名) が確認の上、データベースソフトウェア (FileMaker Pro ver. 12, Claris International Inc) に

(A)

抗MRSA薬使用届			
処方医師名: _____			
連絡先 (PHS): _____			
患者ID	患者氏名	病棟	診療科
使用抗菌薬	<input type="checkbox"/> テイコブラニン <input type="checkbox"/> バンコマイシン <input type="checkbox"/> アルペカシン <input type="checkbox"/> リネゾリド <input type="checkbox"/> ダブトマイシン <input type="checkbox"/> テジゾリド		
投与量	1回 ___g 1日 ___回		
TDM 予定日 (該当する場合)	_____		
投与予定期間	___年 ___月 ___日から ___日間		
血液培養	<input type="checkbox"/> 2セット以上採取済み <input type="checkbox"/> 1セットのみ採取 <input type="checkbox"/> 未採取 培養結果: _____		
感染部位	<input type="checkbox"/> 想定される感染部位: _____ <input type="checkbox"/> 不明		
使用理由	<input type="checkbox"/> MRSA感染症確定例 <input type="checkbox"/> MRSA未検出だがMRSA感染症を強く疑う <input type="checkbox"/> その他のグラム陽性菌感染症 (例: メチシリン耐性 <i>S. epidermidis</i> などのコアグラール陰性ブドウ球菌、アンピシリン耐性の腸球菌など) <input type="checkbox"/> その他 (理由記載): _____		

(B)

カルバペネム系抗菌薬使用届			
処方医師名: _____			
連絡先 (PHS): _____			
患者ID	患者氏名	病棟	診療科
使用抗菌薬	<input type="checkbox"/> メロペネム <input type="checkbox"/> イミペネム/シラスタチン <input type="checkbox"/> ドリベネム <input type="checkbox"/> バニペネム/ベタミプロン <input type="checkbox"/> ピアペネム		
投与量	1回 ___g 1日 ___回		
投与予定期間	___年 ___月 ___日から ___日間		
感染部位	<input type="checkbox"/> 想定される感染部位: _____ <input type="checkbox"/> 感染部位からの培養採取: <input type="checkbox"/> 済み <input type="checkbox"/> 予定中 <input type="checkbox"/> しない予定 培養結果: _____		
血液培養	<input type="checkbox"/> 2セット以上採取済み <input type="checkbox"/> 1セットのみ採取 <input type="checkbox"/> 未採取 培養結果: _____		
使用理由	<input type="checkbox"/> 院内発症の感染症の初期治療 重症度: <input type="checkbox"/> 敗血症 <input type="checkbox"/> 臓器障害を伴う敗血症 <input type="checkbox"/> 敗血症性ショック <input type="checkbox"/> カルバペネム系薬が必要となる耐性菌による感染症 <input type="checkbox"/> 好中球減少時の発熱 <input type="checkbox"/> その他 (理由記載): _____		

図1 東京大学医学部附属病院で使用している抗菌薬届出書
A. 抗MRSA薬用の届出書, B. カルバペネム系抗菌薬用の届出書。

入力して管理する。これらの作業は調査対象期間を通して3名のAST担当薬剤師が行うことで入力内容の一貫性を確保している。AST担当薬剤師は、AST担当の感染症専門医と共に1)届出制対象の抗菌薬の投与開始日の翌業務日、2)培養結果が確定された日、および3)届出書に記載された投与予定期間を超過した日の3つのタイミングにおいて、当該患者の診療録の確認を行い、不適正使用が疑われる症例については、対面あるいは電話で担当医にフィードバックを行う。なお、当院のASTは、日本環境感染学会が発出するガイダンス¹¹⁾に示された、我が国の実情に合わせた体制構築のためのチェックリストの項目を全て満たしており、ASTによる感染症診療支援が適切に実施されていると考えられる。

2. 対象患者および調査項目

対象患者

本研究は、当院において2018年1月1日から2018年12月31日までの1年間に抗MRSA薬あるいはカルバペネム系抗菌薬が投与された入院患者を対象とした後ろ向き観察研究である。対象患者の、AST担当の感染症専門医の診断による感染部位を調査し、症例数の多い上位7項目(呼吸器感染症、手術創部感染症、肝胆道感染症、尿路感染症、腹腔内感染症、カテーテル関連血流感染症、皮膚軟部組織感染症)に対する治療を受けた症例を調査対象症例とした。

なお、本研究では、届出書の記載状況が、担当医による抗菌薬適正使用のプロセス実行率へ及ぼす影響を検討することを目的としているため、以下の除外基準を設けた。

1) 抗MRSA薬から別の抗MRSA薬に変更した症例、あるいはカルバペネム系抗菌薬から別のカルバペネム系抗菌薬へ変更した症例。

除外理由: これらの症例は実質的には抗MRSA薬あるいはカルバペネム系抗菌薬による治療継続症例であるため、変更時点で提出された届出書の記載内容は治療開始時点のアセスメントを反映せず、今回の調査対象とするのは不適切であるため。

2) 抗菌薬の使用目的が手術創部感染症予防、あるいは非感染と判断された症例。

除外理由: 本研究では感染症治療目的での抗菌薬使用を対象としたため。

3) 抗菌薬の使用目的が発熱性好中球減少症と判断された症例。

除外理由: 緊急を要する病態であるため、感染部位が明確であるか否かによらず可及的速やかに広域スペクトルを有する抗菌薬を投与することが標準的治療として確立しており、また、治療期間の事前予測も困難であるために届出書の記載状況の評価が困難であるため。

4) 感染症内科が併診中の症例。

除外理由: 感染症専門医が治療に介入するため、担当医の判断による抗菌薬適正使用状況を評価することが困難であるため。

調査項目

調査対象症例の届出書に記載された項目のうち、抗菌薬適正使用のプロセス指標¹¹⁾と直接関連する記載項目である用法用量、血液培養採取の有無、投与予定期間、(想定される)感染部位、TDM予定日(VCM, TEICおよびABKのみ対象)、局所培養採取の有無(カルバペネム系抗菌薬のみ対象)について、届出書の記載状況を調査した。抗MRSA薬およびカルバペネム系抗菌薬いずれについても、各5項目の記載項目のうち実際に担当医が情報を記載した項目数が4項目以上の症例を記載良好

表 1 各評価項目の定義

評価項目	定義	
投与量の適切性	届出書の投与量欄の記載の有無を問わず、全症例を対象として、実際の投与量が当院の投与量一覧に準じている場合を『適切』と判定した。	
TDM の適切性*	届出書の TDM 予定日欄の記載の有無を問わず、TDM 対象抗菌薬を 4 日以上投与した患者を対象として、投与開始後 3～5 日（18 歳未満の患者では 2～5 日）に TDM が行われた場合を『適切』と判定した。	
主要評価項目	投与予定期間	届出書に投与予定期間が記載された症例を対象として、実際の投与期間が記載された投与予定期間を超過しなかった場合を『適切』と判定した。
	感染部位の推定	届出書に推定感染部位が記載された症例を対象として、AST 担当の感染症専門医により診断された感染部位と記載された感染部位が一致している場合を『適切』と判定した。
	局所培養検査の実施	届出書の感染部位からの培養採取欄の記載の有無を問わず、カルバペネム系抗菌薬を投与された全症例を対象として、想定される感染部位（臓器）から抗菌薬投与開始前 48 時間以内に培養検体を採取した場合を『適切』と判定した。
	血液培養検査の実施	届出書の血液培養採取欄の記載の有無に関わらず、全症例を対象として、抗菌薬投与開始前 48 時間以内に血液培養が 1 セット以上採取されている場合を『適切』と判定した。
副次評価項目	AST 介入件数	届出対象抗菌薬を投与中に、AST が担当医に対して以下のいずれかを提案した症例をカウントした。 <ul style="list-style-type: none"> ・抗菌薬の escalation あるいは de-escalation（治療中止を含む） ・抗菌薬の用法用量変更 ・抗菌薬による治療期間の延長あるいは短縮 ・想定感染部位からの培養採取依頼
	TDM 目標達成率*	バンコマイシンあるいはテイコプラニンを 4 日間以上投与継続され、TDM が行われた患者のうち、初回 TDM 結果（トラフ値）が治療濃度域内（バンコマイシン、10～20 µg/mL；テイコプラニン、15～30 µg/mL）であった場合を目標達成症例としてカウントした。
	終了理由	抗 MRSA 薬あるいはカルバペネム系抗菌薬の投与終了時の状況を基に、以下の 3 項目に分類した。 <ul style="list-style-type: none"> ・治療完了：抗 MRSA 薬あるいはカルバペネム系抗菌薬が感染症治療終了まで継続使用された場合 ・De-escalation：以下の状況で抗 MRSA 薬またはカルバペネム系抗菌薬の投与が中止された場合 <ul style="list-style-type: none"> ・抗 MRSA 薬あるいはカルバペネム系抗菌薬から狭域抗菌薬への変更[#] ・不要な抗 MRSA 薬あるいはカルバペネム系抗菌薬の中止[†] ・経口抗菌薬への変更[§] ・その他：上記の治療完了、および de-escalation のいずれにも該当しない場合

TDM：therapeutic drug monitoring；AST：antimicrobial stewardship team；MRSA：methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 *抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 に基づく；# 例：メロペネムからセフェピムへの変更；† 例：バンコマイシンとセフェピムの併用からセフェピム単剤への変更；§ 例：バンコマイシンから経口のトリメトプリム/スルファメトキサゾール合剤への変更

群、3 項目以下であった症例を記載不良群と定義した。

評価項目

主要評価項目は、上述した抗菌薬適正使用のプロセス指標に関する担当医のプロセス実行率とし、抗 MRSA 薬投与群、カルバペネム系抗菌薬投与群のそれぞれにおいて、記載良好群および不良群の間でプロセス実行率を比較した。また、副次評価項目は、臨床的アウトカムである院内死亡率に加え、AST による介入件数、初回 TDM 時における目標血中濃度（VCM，トラフ値 10～20 µg/mL；TEIC，トラフ値 15～30 µg/mL）達成率、届出対象抗菌薬の投与日数、および終了理由とした。表 1 には主要評価項目および副次評価項目の詳細な判定基準を示した。さらに、記載不良群の中で想定感染部位の記載が有る患者群および記載のない患者群の投与日数を比較した。

3. 統計学的処理

統計解析には SPSS Statistics version 24.0 (IBM 社、米国) を用いた。記載良好群と記載不良群の間での年齢および投与日数の比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。一方で、カテゴリー変数の比較には Fisher の直

接確率検定あるいは χ^2 検定を用い、カテゴリー変数が 3 種類以上の場合には必要に応じて残差分析を実施した。なお、全ての検定において統計学的有意水準は 0.05 とした。

4. 倫理的配慮

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認（承認番号：2529）を得て実施した。

結 果

1. 対象患者

調査対象期間内に抗 MRSA 薬もしくはカルバペネム系抗菌薬が使用された症例は 1,553 症例であり、届出書の提出率は 100% であった。そのうち除外基準に該当した症例を除いた 553 症例の感染部位を調査した結果、解析対象となる上位 7 項目の症例数は以下の通りであった：呼吸器感染症、94 症例；手術創部感染症、82 症例；肝胆道感染症、66 症例；尿路感染症、58 症例；腹腔内感染症、52 症例；カテーテル関連血流感染症、33 症例；皮膚軟部組織感染症、14 症例。最終的に記載良好群 267 症例、記載不良群 132 症例の計 399 症例が調査対象と

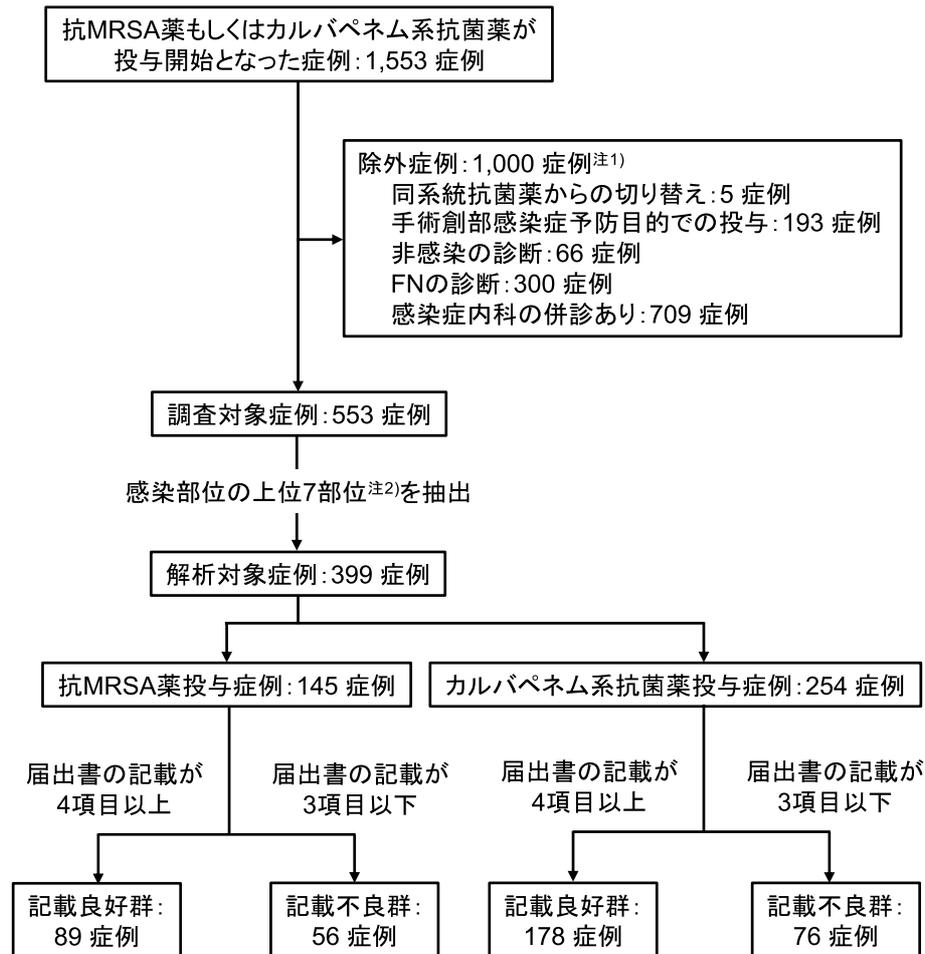


図2 対象患者の組み入れフロー

注1)：複数の除外基準に該当する症例が含まれるため、各除外基準に該当した症例数と最終的な除外症例数は一致しない。

注2)：呼吸器感染症，手術創部感染症，肝胆道感染症，尿路感染症，腹腔内感染症，カテーテル関連血流感染症，および皮膚軟部組織感染症。

なった (図2)。なお、解析対象外とした感染部位の中で主なものは補助人工心臓ドライブライン感染症が11症例、感染源不明が10症例、中枢神経系感染症が4症例であった。

表2には対象399症例の年齢、性別、使用抗菌薬およびAST担当の感染症専門医の診断による感染部位を示した。399症例中、抗MRSA薬およびカルバペネム系抗菌薬を投与された症例はそれぞれ145、254症例であった。その中で、31名の患者において両系統の薬剤が併用で開始されていた。抗MRSA薬の中で最も多く使用された薬剤はVCM(96症例)であり、カルバペネム系抗菌薬ではMEPMが最も使用されていた(242症例)。なお、ABK、BIPMは今回の調査期間中に使用された症例はなかった。感染部位の分布を比較したところ、肝胆道感染症は抗MRSA薬投与群およびカルバペネム系抗菌薬投与群ともに記載良好群で有意に多く(18% vs

5%, $P = 0.028$ および 22% vs 11%, $P = 0.036$)、逆に腹腔内感染症はカルバペネム系抗菌薬投与群において記載良好群で有意に少なかった(12% vs 29%, $P < 0.01$)。また、表3には提出された届出書における各項目の記載割合を示す。調査項目すべてにおいて、記載割合は記載良好群で有意に高かったが、各群内での各項目の記載割合に大きな差は認められなかった。

2. 主要評価項目

抗MRSA薬投与群

表4に示すように、主要評価項目に設定した5項目(投与量の適切性、TDMの適切性、投与予定期間、感染部位の推定、血液培養検査の実施)のプロセス実行率に記載良好群と記載不良群の間で有意差を認めなかった。

カルバペネム系抗菌薬投与群

主要評価項目に設定した5項目(投与量の適切性、投与予定期間、感染部位の推定、局所培養検査の実施、血

表 2 患者背景

調査項目	抗 MRSA 薬			カルバペネム系抗菌薬		
	全体 (n=399)	記載良好群 (n=89)	記載不良群 (n=56)	記載良好群 (n=178)	記載不良群 (n=76)	P 値
年齢, 中央値 (四分位)	66 (51 - 76) *	64 (46 - 74)	66 (48 - 77)	66 (53 - 83)	69 (48 - 80)	0.34#
性別, 男性 (%)	235 (64) *	56 (63)	33 (59)	112 (64)	52 (69)	0.47†
使用抗菌薬						
バンコマイシン, n (%)	96 (24)	55 (21)	41 (31)		-	0.021†
テイコプラニン, n (%)	47 (12)	33 (12)	14 (11)		-	0.62†
リネゾリド, n (%)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)		-	0.62†
メロペネム, n (%)	242 (61)			169 (63)	73 (55)	
イミペネム/シスチチン, n (%)	7 (1.8)			6 (2.2)	1 (0.8)	0.27†
ドリベネム, n (%)	3 (0.8)			2 (0.7)	1 (0.8)	1.00†
バニペネム/ベタミプロン, n (%)	2 (0.5)			1 (0.4)	1 (0.8)	0.62†
感染源別						
呼吸器感染症, n (%)	94 (24)	15 (17)	15 (27)	51 (29)	13 (17)	0.057†
手術創部感染症, n (%)	82 (21)	21 (24)	19 (34)	30 (17)	12 (16)	0.84†
肝胆道感染症, n (%)	66 (17)	16 (18)	3 (5)	39 (22)	8 (11)	0.028†
尿路感染症, n (%)	58 (15)	7 (8)	1 (2)	31 (17)	19 (25)	0.11†
腹腔内感染症, n (%)	52 (13)	5 (6)	3 (5)	22 (12)	22 (29)	0.92†
カテーテル関連血流感染症, n (%)	33 (8)	15 (17)	14 (25)	3 (2)	1 (1)	0.23†
皮膚軟部組織感染症, n (%)	14 (3)	10 (11)	1 (2)	2 (1)	1 (1)	0.036†

* 重複患者を除外した 368 名の集計値を示す; # Mann-Whitney U 検定; † χ^2 検定

液培養検査の実施)のプロセス実行率に記載良好群と記載不良群の間で有意差は認められなかったが、感染部位

の推定が AST 担当の感染症専門医による診断と一致した割合は抗 MRSA 薬投与群 (記載良好群, 不良群でそ

表 3 届出書の各項目の記載割合

項目	抗 MRSA 薬 (n=145)			カルバペネム系抗菌薬 (n=254)		
	記載良好群 (n=89)	記載不良群 (n=56)	P 値†	記載良好群 (n=178)	記載不良群 (n=76)	P 値†
投与量, n (%)	80 (90)	17 (30)	<0.001	159 (89)	39 (51)	<0.001
TDM 予定日*, n (%)	71 (80)	4 (7)	<0.001	-	-	-
投与予定期間, n (%)	81 (91)	14 (25)	<0.001	168 (94)	34 (45)	<0.001
感染部位, n (%)	89 (100)	23 (41)	<0.001	165 (93)	17 (22)	<0.001
感染部位からの培養採取‡, n (%)	-	-	-	171 (96)	16 (21)	<0.001
血液培養採取, n (%)	86 (97)	22 (39)	<0.001	173 (97)	26 (34)	<0.001

* 調査対象はバンコマイシンあるいはテイコプラニン投与症例のみ；‡ 調査対象はカルバペネム系抗菌薬投与症例のみ；† Fisher の直接確率検定

表 4 主要評価項目および副次評価項目

	抗 MRSA 薬 (n=145)			カルバペネム系抗菌薬 (n=254)		
	記載良好群 (n=89)	記載不良群 (n=56)	P 値	記載良好群 (n=178)	記載不良群 (n=76)	P 値
主要評価項目						
投与量 (1 日量, 1 回量), n (%)	67/89 (75)	40/56 (71)	0.70*	151/178 (85)	66/76 (87)	0.85*
適切なタイミングでの TDM, n (%)	62/79 (78)	30/37 (81)	0.81*	-	-	-
投与予定期間, n (%)	47/81 (58)	10/14 (71)	0.39*	106/168 (63)	19/34 (56)	0.44*
感染部位, n (%)	72/89 (81)	15/23 (65)	0.16*	153/165 (93)	16/17 (94)	1.00*
感染部位からの培養採取, n (%)	-	-	-	116/178 (65)	44/76 (58)	0.32*
血液培養採取, n (%)	63/89 (71)	42/56 (75)	0.70*	116/178 (65)	50/76 (66)	1.00*
副次評価項目						
院内死亡率, n (%)	7/89 (8)	9/56 (16)	0.17*	23/178 (13)	10/76 (13)	1.00*
AST 介入件数, n (%)	11/89 (12)	15/56 (27)	0.044*	23/178 (13)	11/76 (14)	0.84*
TDM 目標達成率, n (%)	46/76 (61)	18/35 (51)	0.41*	-	-	-
投与日数, 中央値 (最小 - 最大)	9.0 (1 - 46)	5.5 (1 - 40)	0.006#	7.0 (1 - 28)	7.0 (1 - 26)	0.94#
終了理由						
治療完了, n (%)	37 (42)	16 (29)	0.11†	91 (51)	28 (37)	0.036†
de-escalation, n (%)	48 (54)	32 (57)	0.69†	67 (38)	40 (53)	0.028†
その他, n (%)	4 (4)	8 (14)	0.036†	20 (11)	8 (11)	0.84†

* Fisher の直接確率検定；# Mann-Whitney U 検定；† χ^2 検定

れぞれ 81%, 65%) と比較してカルバペネム系抗菌薬投与群で高い傾向が認められた (記載良好群, 不良群でそれぞれ 93%, 94%)。

3. 副次評価項目

抗 MRSA 薬投与群

院内死亡率は, 記載良好群と不良群の間で有意差は認められなかった (8% vs 16%, $P = 0.17$)。

AST が介入した割合は記載不良群で有意に多い結果であった (12% vs 27%, $P = 0.044$)。また, 実際の投与日数については記載良好群で有意に投与期間が長かった (中央値 9.0 日 vs 5.5 日, $P = 0.006$)。さらに, 記載不良群 ($n = 56$) を対象に感染部位の記載が有る患者群と記載の無い患者群の間で投与日数 (中央値 (最小値 - 最大値)) を比較したところ, それぞれ 6 (1 - 32) 日および 5 (1 - 40) 日であり有意差は認められなかった ($P = 0.213$,

Mann-Whitney U 検定)。

カルバペネム系抗菌薬投与群

院内死亡率は, 記載良好群と不良群の間で有意差は認められなかった (13% vs 13%, $P = 1.00$)。また, 実際の投与日数についても記載良好群と不良群の間で有意差は認められなかった (中央値 7.0 日 vs 7.0 日, $P = 0.94$)。さらに, 記載不良群 ($n = 76$) を対象に感染部位の記載が有る患者群と記載の無い患者群の間で投与日数 (中央値 (最小値 - 最大値)) を比較したところ, それぞれ 5 (1 - 14) 日, および 8 (1 - 26) 日と有意差は認められなかった ($P = 0.082$, Mann-Whitney U 検定)。なお, 抗菌薬の投与終了理由についてはカルバペネム系抗菌薬投与群において治療完了となった割合が記載良好群で有意に高く (51% vs 37%, $P = 0.036$)。逆に de-escalation となった割合は記載良好群で有意に低かった (38% vs

53%, $P = 0.028$) (表 4).

考 察

本研究において抗菌薬適正使用のプロセス指標として評価した全ての項目(投与量の適切性, TDM の適切性, 投与予定期間の遵守状況, 感染部位推定の妥当性, 感染部位からの培養検体採取状況, および血液培養検体採取状況)について, 届出書の記載良好群と不良群の間でプロセス実行率に有意差は認められなかった. この結果は, 感染症診療支援体制が整備され, 届出書を電子カルテシステムで運用している施設においては届出書の項目の記載割合と抗菌薬適正使用のプロセス実行率との関連は限定的であり, 施設の状況に応じて, 記載項目数や記載内容については再考の余地があると考えられた.

投与量の記載割合は記載良好群で有意に高かったが(表 3), 投与量の適正性に関しては抗 MRSA 薬投与群およびカルバペネム系抗菌薬投与群いずれにおいても, 届出書の記載の有無に関わらず 70% 以上のプロセス実行率であり有意差は認められなかった(表 4). 当院では, 抗 MRSA 薬やカルバペネム系抗菌薬など使用頻度の高い抗菌薬の腎機能別抗菌薬投与量一覧を作成し, 各診療科に配布するとともに院内ホームページから閲覧可能にしている. そのため, 処方オーダー入力時点で適切な投与量が入力される場合が多く, 届出書への記載が投与量の適正性に及ぼす影響は小さいと考えられた. このことは, 抗菌薬投与量が標準化され, かつ処方オーダーリングシステムが稼働している施設において, 届出書に投与量の記載を求めることの臨床的意義が限定的であることを示唆していると考えられた.

TDM 予定日の記載割合には, 記載良好群と不良群の間で顕著な差を認めたが(80% vs 7%) (表 3), 適切な TDM のプロセス実行率は両群とも高く, 有意差は認められなかった(78% vs 81%). また, 初回 TDM 時における目標濃度達成率にも両群間で有意差は認められなかった(表 4). なお, TDM が適切に実施されていないと判定された症例についても, TDM そのものが実施されていない症例は無く, TDM 実施時期が本研究で適切と定義した期間(投与開始後 3~5 日(18 歳未満の患者では 2~5 日))から外れたため, 不適切と判定された症例のみであった. これは, 担当医自身の判断や, 病棟薬剤師等との協議により意図的に休日を回避して TDM 実施時期を調整したことに伴うものと考えられた. したがって, 届出書の記載状況に関わらず, 全症例で実質的に適切な TDM が実施されていると考えられ, TDM 予定日の記載の有無が TDM 実施の適切性に及ぼす影響は小さいと考えられた.

感染部位のアセスメントについて, AST 担当の感染症専門医による診断と担当医の想定した感染部位が一致

した割合に記載良好群と不良群の間で有意差は認められなかったが, 抗 MRSA 薬投与群においては記載良好群で高い傾向が見られた(81% vs 65%) (表 4). その原因として, 本研究では, 肝胆道感染症および皮膚軟部組織感染症が記載良好群で有意に多かったことが挙げられる(18% vs 5% および 11% vs 2%). 急性胆管炎では胆汁培養は 67% で陽性に¹⁴⁾, 血液培養も 21~71% で陽性になるとの報告がされており¹⁵⁾, また皮膚軟部組織感染症では一般に局所の発赤, 腫脹, 疼痛, 熱感などが現れることから, これらの感染症は比較的診断が容易であると考えられる. そのため, 全体として AST 担当の感染症専門医による診断との一致率が記載良好群で高い傾向になったものと考えられる. なお, 感染部位の記載割合は記載不良群で顕著に低かったが(表 3), その原因として感染部位のアセスメントが行われているにも関わらず単に記載をしなかった可能性と, 担当医が感染部位を特定できず, 記載できなかった可能性が考えられた. そこで, 仮に後者であれば感染部位が不明な状態での治療となることから, 抗菌薬投与が長期化する可能性が高いと考え, 記載不良群を感染部位の記載の有無で 2 群に分け実際の抗菌薬投与日数を比較した. しかしながら, 抗 MRSA 薬投与群, カルバペネム系抗菌薬投与群のいずれにおいても感染部位の記載が有る患者群と記載の無い患者群の間で投与日数に有意差は認められなかった. このことから, 実際に感染部位を特定できていない症例が大部分を占めている可能性は低いと考えられた.

投与期間について, 記載良好群, 不良群いずれにおいても投与予定期間に記載された日数内に届出対象抗菌薬の投与が終了された割合は 60% 程度であり, 有意差は認められなかった. 一方で, 投与日数の中央値は抗 MRSA 薬投与群において記載不良群で投与期間は短い結果となった(9.0 日 vs 5.5 日) (表 4). これは, 記載良好群では不良群と比較して抗 MRSA 薬によって治療される *Enterococcus faecium* の関与が多い肝胆道感染症¹⁶⁾, メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌など抗 MRSA 薬が必要となるグラム陽性菌の関与が多い皮膚軟部組織感染症が多く, 初回処方時に選択した抗菌薬により治療終了に至りやすいことが原因と考えられた. カルバペネム系抗菌薬では治療完了となるまで使用された割合は記載良好群で有意に高く(51% vs 37%), 逆に de-escalation された割合は記載不良群で有意に高かった(38% vs 53%). これは, 記載不良群では良好群と比較して腹腔内感染症が多く, 治療早期に正確な感染巣の特定が難しいことが多いため治療が長期化しやすく¹⁷⁾, de-escalation は可能であっても治療終了には至らない症例が多いことを反映していると考えられた.

感染部位からの培養採取については, 抗 MRSA 薬投与群, カルバペネム系抗菌薬投与群いずれにおいても記

載良好群、不良群ともに約60%のプロセス実行率で有意差は認められなかった。また、血液培養採取率についても同様の結果であり、記載状況によらず70%程度のプロセス実行率であった。理想的には抗MRSA薬やカルバペネム系抗菌薬などの広域抗菌薬を使用する場合は、経験的治療から標的治療への変更を可能とするため、培養採取率は100%であることが望ましいが、実際には様々な原因から培養採取率は60%程度に留まることも多い^{18,19)}。本研究における想定される感染部位からの培養、血液培養の採取率も60~70%程度であったことから、記載不良群においても一定水準の培養採取は行われていると考えられ、届出書に培養採取状況を記載することの意義は限定的であると考えられた。

本研究において、抗MRSA薬投与群、カルバペネム系抗菌薬投与群いずれにおいてもアウトカム指標として調査した院内死亡率に記載良好群と不良群の間で有意差は認められなかったが(表4)、これは届出書への記載割合が抗菌薬適正使用のプロセス実行率に与える影響が限定的であったことと矛盾しない結果であると考えられた。ただし、ASTの介入率は抗MRSA薬投与群において記載不良群で有意に高い結果となっており(12% vs 27%, $P = 0.044$) (表4)、記載不良群に対してASTがより高頻度に介入したことが、記載不良群における院内死亡率の過小評価につながっている可能性は否定できない。ただし、これまでに届出制導入や、届出書の記載状況と臨床的アウトカムの関係を調査した報告はなく、既報文献との比較が難しいこと、また本研究においては記載良好群と不良群の間で院内死亡率に影響しうる患者背景因子が調整されていないことから、臨床的アウトカムに関して十分な議論は困難であるため、今後さらに症例数を増やし、傾向スコアマッチングなどにより患者背景因子を調整した上で慎重に比較検証する必要があると考えられる。

本研究により得られた知見から、届出制において届出書の項目の記載割合が抗菌薬適正使用のプロセス実行率に与える影響は限定的であり、届出書に記載を求める項目は施設の状況に応じて再考の余地があることが示唆された。届出書への記載項目が多岐にわたる場合、届出書提出の煩雑さから、届出制が導入されている抗菌薬の使用を回避する傾向となり、臨床的に広域抗菌薬が必要な症例に対して、適切な抗菌薬が投与されないことも懸念される。届出制が適切に運用されるためには、プロセス実行率への影響が小さい記載項目を削減する、担当医が判断に迷う項目のみの記入でも許容するなど、届出書の記載の煩雑さを軽減する対応も検討すべきと考えられる。

ただし、記載項目数削減を含む届出書の簡略化により生じうるデメリットにも注意が必要である。投与量の記入を省略した場合、担当医が投与量の妥当性を振り返る

チャンスが失われ不適切な投与量で投与開始されるケースが増加する可能性は否定できないが、薬剤師による処方鑑査の徹底や、各施設における標準投与量リストの整備などによりその影響を最小限度とすることは可能と考えられる。TDM実施日の記載省略により、不適切なTDMが増える可能性も考えられるが、ASTや病棟薬剤師による支援体制を整備することで十分対応可能と考えられる。また、投与期間や感染部位の記載省略により担当医が治療初期において感染部位のアセスメントを意識する機会が失われる可能性があると考えられる。ただし、本研究では記載不良群の中で感染部位の記載の有無により投与期間に統計的に有意な差を認めていないことから、これらの項目の記載を省略することが治療プロセスの適正性に及ぼす影響は限定的と考えられる。一方で、培養採取に関する項目を省略した場合、培養採取に対する意識が低下し、培養採取率が低下する可能性は否定できない。これらの想定されるデメリットについては検証が必要と考えられる。

本研究の限界として、第一に、解析対象患者を感染部位の上位7位に入る部位の感染症と診断された患者に限定したことが挙げられる。したがって、本研究の解析対象としていない部位の感染症に対して本研究の結果を直接外挿することはできない点に注意が必要である。第二に、プロセス実行率に影響を及ぼし得る交絡因子を完全には除外できていない点が挙げられる。本研究においては感染症内科が併診した症例は除外したが、病棟薬剤師による薬学的介入や薬剤部中央部門からの疑義照会が行われた症例は除外できておらず、これらの介入がプロセス実行率に影響を及ぼした可能性は否定できない。第三に、届出書に記載された投与予定期間に投与終了した場合をプロセス指標の適切な実施と定義している点が挙げられる。本研究では、治療初期における検査結果をもとに、より短期間で投与終了できる可能性を意識して投与予定期間を設定したかを評価することを重視してこのような定義を採用した。しかし、実際には後に適切な診断がなされた結果として投与期間が投与予定期間を超過する場合もあり、そのような症例では適正性を正確に評価できない点を念頭に結果を解釈する必要がある。第四に、本研究が大学病院という人員配置の面からも、抗菌薬適正使用を推進するインフラ整備の面からも比較的恵まれた施設において実施されている点が挙げられる。そのため、これらの環境が必ずしも十分でない施設においては、届出書の記載割合が抗菌薬適正使用のプロセス実行率やアウトカムに影響を与える可能性は否定できず、今後さらなる検証が必要と考えられる。

結 語

届出書は、我が国独自に用いられている抗菌薬適正使

用推進ツールとして位置づけられているが、電子カルテシステムが導入され監視対象薬剤の使用患者をリアルタイムで確認でき、かつASTによる抗菌薬適正使用支援体制が整っている施設では届出書の記載割合や記載内容が抗菌薬適正使用のプロセス実行率に及ぼす影響は限定的であると考えられた。今後、施設の状況に応じて、届出書の記載内容は再考の余地があると考えられる。

利益相反自己申告：田中雄大は、日本学術振興会科研費（奨励研究 JP20H01054）の助成を受けている。

文 献

- 1) WHO Antimicrobial Resistance Division, National Action Plans and Monitoring and Evaluation: Global action plan on antimicrobial resistance 2016: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>. accessed December 31, 2019.
- 2) 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; 62: e51-77.
- 3) Pogue JM, Mynatt RP, Marchaim D, Zhao JJ, Barr VO, Moshos J, *et al.*: Automated alerts coupled with antimicrobial stewardship intervention lead to decreases in length of stay in patients with gram-negative bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 132-8.
- 4) Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K: Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2016; 22: 532-5.
- 5) Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN: Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 338-45.
- 6) Coradini D, Oriana S: The role of maintenance proteins in the preservation of epithelial cell identity during mammary gland remodeling and breast cancer initiation. *Chin J Cancer* 2014; 33: 51-67.
- 7) Fujibayashi A, Niwa T, Takeichi S, Suzuki K, Ohta H, Niwa A, *et al.*: Clinical impact of a prospective audit with intervention and feedback without carbapenem restriction in patients receiving carbapenem injection. *Int J Clin*

Pract 2019; 73: e13262.

- 8) LaRocco A Jr: Concurrent antibiotic review programs—a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 742-3.
- 9) Schuts EC, Boyd A, Muller AE, Mouton JW, Prins JM: The Effect of Antibiotic Restriction Programs on Prevalence of Antimicrobial Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8: ofab 070.
- 10) Toth NR, Chambers RM, Davis SL: Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 746-9.
- 11) 二木芳人, 賀来満夫, 青木洋介, 川口辰哉, 小阪直史, 関雅文, 他: 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス. *日本環境感染学会誌* 2017; 32: 1-38.
- 12) 酒井義朗, 井上光鋭, 有馬千代子, 久保裕子, 鶴田美恵子: 指定抗菌薬使用届出制度の導入効果. *日本環境感染学会誌* 2008; 23: 66-71.
- 13) 前田真之, 三浦遼子, 石野敬子: 特定抗菌薬届出制導入による抗菌薬処方への影響とその教育的効果. *日本病院薬剤師会雑誌* 2012; 48: 341-5.
- 14) Salvador VB, Lozada MC, Consunji RJ: Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian academic medical center. *Surg Infect (Larchmt)* 2011; 12: 105-11.
- 15) Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, *et al.*: Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 59-67.
- 16) Kim YJ, Jun YH, Choi HJ, You YK, Kim DG, Choi JY, *et al.*: Impact of Enterococcal Bacteremia in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2019; 51: 2766-70.
- 17) Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, *et al.*: The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18: 1-76.
- 18) Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, Uslan DZ, Kelesidis T, Weisenberg SA, *et al.*: Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 1220-7.
- 19) Roger PM, Montera E, Lesselingue D, Troadec N, Charlot P, Simand A, *et al.*: Risk Factors for Unnecessary Antibiotic Therapy: A Major Role for Clinical Management. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 466-72.

〔連絡先〕〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
 東京大学医学部附属病院薬剤部 田中雄大
 E-mail: ttanaka-pha@g.ecc.u-tokyo.ac.jp〕

Investigation of the Association between the Proportion of Appropriate Execution of Antimicrobial Use Processes and Accurate and Reliable Entry of Notification Forms for Antimicrobial Use Installed in an Electric Medical Record System under the Support of the Antimicrobial Stewardship Team

Takehiro TANAKA¹⁾, Ryo YAMAGUCHI¹⁾, Takehito YAMAMOTO^{1,2)}, Keita TATSUNO^{3,4)},
Koh OKAMOTO⁴⁾, Sohei HARADA³⁾, Kyoji MORIYA^{3,4)} and Tappei TAKADA¹⁾

¹⁾Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, ²⁾The Education Center for Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, ³⁾Department of Infection Control and Prevention, The University of Tokyo Hospital, ⁴⁾Department of Infectious Diseases, The University of Tokyo Hospital

Abstract

The impact of the appropriate entry of the antimicrobial use notification form on the proportion of appropriate execution of the antimicrobial use process (process execution rate) is still unclear. In this study, we aimed to examine whether accurate and reliable entry of notification forms for antimicrobial use associate to improve the process execution rate.

In patients who received anti-MRSA or carbapenem antimicrobial agents from January 1 to December 31, 2018, at The University of Tokyo Hospital were included in this retrospective, observational study. Of the five items required to be entered in the notification forms for anti-MRSA and carbapenem antimicrobial agents use (dosage, expected duration of use, suspected site of infection, planned date of therapeutic drug monitoring [only for anti-MRSA agents], whether cultures of suspected infection site were collected [only for carbapenem antimicrobial agents], and whether blood cultures were collected), patients with ≥ 4 items entered were classified as the good-compliance group, whereas those with ≥ 3 items entered were in the poor-compliance group. The process execution rates by the attending physician for the five items were compared between the two groups.

A total of 399 patients were included: 145 in the anti-MRSA group (89 in the good-compliance group and 56 in the poor-compliance group) and 254 in the carbapenem antimicrobial agents group (178 in the good-compliance group and 76 in the poor-compliance group). No significant differences were observed in process execution rates between the good-compliance and poor-compliance groups in any of the five items for both the anti-MRSA agent group and the carbapenem antimicrobial agent group.

These observations suggest that, in facilities with the support of the Antimicrobial Stewardship Team, the impact of compliance with an entry on notification forms installed in an electric medical record system on the processes execution rates of appropriate antimicrobial use is limited and that there remains room for reconsideration of the items on the notification forms depending on the characteristics of the facility.

Key words: antimicrobial stewardship program, notification forms for antimicrobial use, prospective audit and feedback, anti-MRSA agent, carbapenem antibiotics