

〈原 著〉

Antimicrobial Stewardship Team に配置した専従薬剤師の感染症治療における 支援体制の変化と効果の検討

橋本 詠次^{1,2)}・千葉 宣孝^{2,3)}・佐々木純子²⁾・下口 和雄²⁾

Evaluation of Changes in the Support System and Effectiveness of a Full-time Pharmacist Assigned to the Antimicrobial Stewardship Team in the Treatment of Infectious Diseases

Eiji HASHIMOTO^{1,2)}, Nobutaka CHIBA^{2,3)}, Junko SASAKI²⁾ and Kazuo SHIMOBUCHI²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Nihon University Hospital, ²⁾Department of Infection Control Room, Nihon University Hospital,

³⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nihon University Hospital

(2022年6月24日受付・2023年3月29日受理)

要 旨

日本大学病院では2018年4月から抗菌薬適正支援チームを発足させ専従となった薬剤師がリーダーとなり活動を開始した。全注射抗菌薬と血液培養結果の連日モニタリング、デエスカレーションの実施や周術期の抗菌薬適正使用の介入に力を入れた。活動の評価を介入前2年、介入後の初期2年（介入I期）と病棟担当薬剤師と連携した2年（介入II期）の計6年間で後方視的に調査した。抗菌薬治療の提案件数は介入I期で357件、介入II期で167件と病棟担当薬剤師の連携により減少した。全抗菌薬の使用量は段階的に低下した（中央値；301.5 vs. 282.1 vs. 263.1, $p < 0.001$ ）。周術期の遵守率が低いセファゾリンの介入の効果と考えた。デエスカレーション実施率は増加した（前；73.3% vs. I期；90.3% vs. II期；89.8%, $p < 0.001$ ）。この関係は菌血症患者でも同様であった（前；79.5% vs. I期；90.7% vs. II期；96.8%, $p < 0.001$ ）。一方で30日死亡率に変化はなかった（前；8.4% vs. I期；5.2% vs. II期；3.9%, $p = 0.180$ ）。配置後の効果として全抗菌薬投与量は減少し、デエスカレーション実施率は増加した。これらの効果は病棟担当薬剤師との連携後も維持されていた。

Key words：抗菌薬適正使用支援チーム，30日死亡率，抗菌薬使用日数（days of therapy：DOT），
デエスカレーション実施率

序 文

近年、世界での薬剤耐性菌による感染症の増加が国際的な問題となっている。この問題を解決するために、2015年5月に世界保健機関（WHO）総会で薬剤耐性（antimicrobial resistance：AMR）に関するグローバルアクションプランが採択された。本邦では2016年にAMR対策アクションプランが策定され、抗微生物剤の適正使用と薬剤耐性率に目標値が決められ取り組む課題となっている¹⁾。抗菌薬適正使用支援（antimicrobial stewardship：AS）は、感染症患者の予後の向上と耐性菌抑制

を両立させる主要な役割とされ、抗菌薬適正支援チーム（antimicrobial stewardship team：AST）による活動は薬剤師が中心的に行うことが求められている²⁾。そして、これまでにASの実践によって、抗菌薬の適正使用、血液培養実施率や複数セット採取率の向上、薬剤感受性や死亡率の改善が報告されている³⁻⁶⁾。

日本大学病院（以下、当院、許可病床数320床）では、以前より感染制御チームとして抗菌薬治療のモニタリングを行っていたが、2018年4月にASTを発足させチームリーダーに専従薬剤師を配置し、感染症治療の介入支援を本格的に開始した。介入支援は、早期モニタリングやフィードバック（prospective audit and feedback：PAF）²⁾や術後感染症予防抗菌薬に重点を置いた。特に、

¹⁾日本大学病院薬剤部，²⁾日本大学病院感染対策室，³⁾日本大学病院救急科

全注射抗菌薬の開始の把握と血液培養結果の連日モニタリング、培養結果に基づいた抗菌薬選択のデエスカレーションの実施率の向上、その中で初期に広域抗菌薬が使用されやすい菌血症患者におけるデエスカレーションの実施に力を入れた。その他、周術期の予防投与の適正使用の介入にも力を入れた。特に、当院で定めていた周術期予防抗菌薬マニュアルに従った使用遵守状況の調査で、遵守率が低いセファゾリンに対して介入を行った。そして、それらの結果を現場にフィードバックした。その後、これらの活動が院内で周知されるようになり、支援の需要が高まり業務に負担が生じるようになったため、2020年4月から病棟担当薬剤師との連携による支援に変更した。今回、我々は専従薬剤師を配置した活動の評価や支援体制を変化させたことでフィードバック体制の実行性や、その実効性の評価に変化が生じたか否かをプロセス指標とアウトカム指標を用いて検証した。過去の報告において、これらの指標を評価した報告はあるが^{7,8)}、短期間の検討のため持続可能な効果であったかは不明である。そのため、本研究は介入後の初期2年間と病棟担当薬剤師と連携した2年間の4年間を対象として検証した。

材料と方法

1. 調査期間

専従薬剤師の設置前(介入前)の2016年4月から2018年3月までの2年間、設置後の2018年4月から2020年3月までの2年間(介入I期)および病棟担当薬剤師と連携を始めた2020年4月から2022年3月(介入II期)の計6年間とした。

2. AST, AST 専従薬剤師および病棟担当薬剤師の役割

ASTは医師2名(感染症専門医1名とインフェクションコントロールドクター1名)、薬剤師(抗菌薬化学療法認定薬剤師)2名、感染管理認定看護師1名、感染制御認定臨床微生物検査技師1名で構成され、2018年4月より薬剤師1名をAST専従者として配置した。

専従薬剤師の設置前は、ASTのメンバーが週1回のカンファレンスで感染制御支援システム(La-vietal IS、(株)シスメックスCNA)から特定抗菌薬届出薬(カルバペネム系、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン)・許可薬(リネゾリド、ダプトマイシン、コリスチン)を使用している患者または14日以上同一抗菌薬を使用している患者、血液培養陽性者の状況把握を行い適宜介入していた。設置後は、原則として毎日、新たに開始されたすべての注射抗菌薬の使用および血液培養陽性患者を把握し、主治医に抗菌薬治療における提案の支援を行った。提案は、抗菌薬の変更や追加、投与期間や中止、血液培養を含む微生物検体採取の依頼、抗菌薬の用法・用量の変更、抗菌薬 Therapeutic drug monitor-

ing (TDM) 実施の依頼の5つとした。抗菌薬の変更や追加とは、培養結果からのデエスカレーション実施の提案、培養結果や臨床症状から効果不十分と判断した場合のエスカレーションや併用薬の提案、耐性菌出現時の抗菌薬の変更、副作用が出現した場合の代替薬の提案とした。病棟担当薬剤師との連携後は、この支援の一部は病棟担当薬剤師が担当し、支援内容の情報は全て専従薬剤師に集められた。治療効果が乏しく難渋する患者や菌血症患者など支援の強化が必要な患者に対しては、専従薬剤師が直接または病棟担当薬剤師を介して支援を提案した。そのほか、抗菌薬の選択や治療支援を行う場合はASTのカンファレンスで検討し介入支援を行った。カンファレンスは週1回から2回に強化し介入のタイミングを早めた。そして、抗菌薬適正使用に関する院内感染教育講習会を全職員に対し2回(6月・12月)、臨床初期研修医に1回(4月)を実施した。なお、専従薬剤師の不在時は、各病棟に配置されている病棟担当薬剤師から電話連絡を受け、必要があれば支援内容の共有と介入を依頼し、後日に内容を確認した。病棟担当薬剤師は、各病棟内に配属されている薬剤師であり、以前の主な業務は、入院患者の薬物治療の把握と疑義照会であった。今回、専従薬剤師との連携に伴い、抗菌薬の効果や副作用のモニタリング、腎機能に応じた投与量の提案、TDMの設計などの提案を行った。そのほか、培養結果からのデエスカレーション実施や長期使用による中止、治療に関わる選択薬の推奨や変更、培養検体採取の実施などの専従薬剤師からの依頼を医師や看護師など現場のスタッフにその意図の説明とともに伝達した。

3. 調査項目

調査項目は、(1) AST 専従薬剤師が主治医に提案した5つの項目の提案件数および採択率を介入I期の2年間と介入II期の2年間で集計し比較した。なお、1患者に対して2つ以上提案した場合はそれぞれ別に集計した。(2) プロセス指標の評価として、抗菌薬使用量とデエスカレーション実施率を介入前、介入I期、介入II期で比較した。当院で採用されている抗菌薬は、表1に示した。なお、セファゾリン供給体制の影響により2019年7月から12月まで代替としてスルバクタム/アンピシリンを使用したが、観察期間内での新規の追加採用薬はなかった。抗菌薬使用量は、抗菌薬使用日数(days of therapy: DOT)を用い1か月毎に算出した。DOTは抗菌薬延べ投与日数/在院患者延べ数 \times 1,000の式に従った。デエスカレーション実施の判断は、スペクトルを狭域にした、経口治療薬に変更した場合とした。実施率はデエスカレーションが可能な症例数を母数として算出した。(3) 広域抗菌薬が使用される頻度が高い菌血症患者のデエスカレーション実施率と予後評価を行った。菌血症患者は、血液培養から一般細菌が検出された患者と定

表 1 注射用抗菌薬一覧と特定届出・許可薬区分

管理区分	薬剤系統	成分名
特定届出・許可薬	カルバペネム系	メロペネム ドリペネム イミペネム/シラスタチン
	抗 MRSA 薬	バンコマイシン テイコプラニン アルベカシン リネゾリド ダブトマイシン
	その他	コリスチン
非特定届出・許可薬	ペニシリン系	ベンジルペニシリン アンピシリン スルバクタム/アンピシリン ピペラシリン
	第 1 世代セフェム系	セファゾリン
	第 2 世代セフェム系	セフォチアム セフメタゾール
	第 3 世代セフェム系	セフォタキシム セフトリアキソン スルバクタム/セフォペラゾン セフトジウム
	第 4 世代セフェム系	セフェピム
	広域ペニシリン系	タゾバクタム/ピペラシリン
	キノロン系	シプロフロキサシン レボフロキサシン
	アミノグリコシド系	ゲンタマイシン アミカシン
	リンコマイシン系	クリンダマイシン
	テトラサイクリン系	ミノマイシン
	マクロライド系	アジスロマイシン
	ホスホマイシン系	ホスホマイシン
	ST 合剤	スルファメトキサゾール/トリメトプリム
	抗嫌気性菌薬	メトロニダゾール

義した。 *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., Coagulase negative *Staphylococcus* を検出した場合はコンタミネーションとして判断し除外した。なお、これらの菌種でも同日に2セット以上の検出を認めた場合は菌血症と判断した。そのうち48時間以上の入院を継続している患者を対象とした。以下の項目を予後評価とした。(a) 30日死亡率は、血液培養から一般細菌を検出した日から起算して30日以内の死亡率(%)を算出した。(b) 感染症関連死亡率は、感染症が直接的な死因となった割合とした。なお、新型コロナウイルス感染に細菌感染を合併した患者は、治療法が確立されておらず、また退院基準の影響があったため除外した。

4. 統計解析

統計処理は、3群間の検討では、年齢、抗菌薬使用量は Kruskal-Wallis 検定を行い、中央値(四分位範囲)で表記した。そして多重比較は Steel-Dwass 法を行った。提案件数、性別、感染症病名、分離菌は Fisher's exact 検定を行い、デエスカレーション実施率、30日死亡率、感染症関連死亡率は一元配置分散分析を行い症例数(%)で表記した。多重比較は Tukey 法を行った。p 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。統計ソフトは EZR version 1.55 を使用した⁹⁾。

5. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、日本大学病院 臨床研究審査委員会の承認を得て実施した(承認番号:20220601)。

表2 AST専従薬剤師による提案数と採択率の変化

	提案数			採択率		
	介入I期	介入II期	p値	介入I期	介入II期	p値
合計	357	167		86.8 (310/357)	89.2 (149/167)	
抗菌薬変更や追加	181 (50.7)	80 (47.9)	0.575	87.3 (158/181)	90.0 (72/80)	0.169
投与期間・中止	85 (23.8)	55 (32.9)	0.034	87.1 (74/85)	85.5 (47/55)	0.090
血液培養を含む微生物検体採取	27 (7.6)	26 (15.6)	0.008	74.1 (20/27)	92.3 (24/26)	0.002
用法・用量の変更	38 (10.6)	4 (2.4)	0.001	92.1 (35/38)	100 (4/4)	0.001
TDM実施の推奨	26 (7.3)	2 (1.2)	0.003	88.5 (23/26)	100 (2/2)	0.007

結 果

1. AST専従薬剤師による提案数と採択率

AST専従薬剤師の提案件数は、介入I期の2年間では357件で採択率は86.8%、介入II期の2年間では167件で採択率は89.2%であった。病棟担当薬剤師との連携を始めた介入II期で提案件数の減少が認められていた。提案内容の内訳では、抗菌薬変更や追加と投与期間・中止の提案数が介入I期およびII期ともに全体の7割から8割を占めていた。内訳の比較では、用法・用量の変更とTDM実施の推奨は、介入II期で提案数の低下が認められたが ($p = 0.001$, $p = 0.003$)、投与期間・中止と血液培養を含む微生物検体採取の提案数は増加していた ($p = 0.034$, $p = 0.008$)。採択率では、血液培養を含む微生物検体採取、用法・用量の変更とTDM実施の推奨は、介入II期で増加していた ($p = 0.002$, $p = 0.001$, $p = 0.001$) (表2)。

2. 抗菌薬使用量とデエスカレーション実施率の比較

介入により全抗菌薬の使用量 [中央値 (四分位範囲)] は、301.5 (296.1-315.0), 282.1 (272.0-288.1), 263.1 (254.9-278.0) と段階的に低下していた ($p < 0.001$; 介入前 対 介入I期, $p < 0.001$, 介入前 対 介入II期, $p < 0.001$, 介入I期 対 介入II期, $p = 0.010$)。介入前と介入I期の比較では、第1世代セフェム系, 第3世代セフェム系, ホスホマイシン, アジスロマイシンの使用量が低下していた ($p < 0.001$, $p = 0.028$, $p = 0.006$, $p = 0.024$)。一方で、ミノマイシン, クリンダマイシンの使用量が増加していた ($p = 0.003$, $p = 0.009$)。介入前と介入II期の比較では、ペニシリン系, 第1世代セフェム系, 第2世代セフェム系, ホスホマイシン, アジスロマイシンの使用量が低下していた ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.004$, $p < 0.001$, $p = 0.002$)。一方で、タゾバクタム/ピペラシリン, 抗MRSA薬の使用量が増加していた ($p < 0.001$, $p < 0.001$)。そして、介入I期とII期の比較でもタゾバクタム/ピペラシリン, 抗MRSA薬の使用量が増加していた ($p = 0.012$, $p = 0.006$) (表3A)。デエスカレーションの実施では、デエスカレーション可能な症例数は介入II期で多かったが、専従薬剤師が支援した症例数は少なかった。実施率は、介入前と比較して介入I期お

よびII期で有意に増加していたが、介入I期とII期では有意差は認めなかった (介入前 対 介入I期; $p < 0.001$, 介入前 対 介入II期; $p < 0.001$, 介入I期 対 介入II期; $p = 0.995$) (表3B)。

3. 菌血症患者の検討

対象となった患者は介入前203人, 介入I期207人, 介入II期256人であった。年齢は3群間で有意差を認めたが ($p < 0.001$)、性別, 感染症病名に有意差はなかった。分離菌では、MRSA, その他の腸内細菌目, グラム陰性菌その他, 複数菌で有意差を認めた ($p = 0.037$, $p = 0.036$, $p = 0.036$, $p = 0.007$)。デエスカレーションの実施率は、3群間で有意が認められ段階的に増加していた ($p < 0.001$)。専従薬剤師が支援した症例は介入I期で17件, 介入II期で24件であった。また30日死亡率と感染症関連死亡率に有意差は認められなかった (表4)。

考 察

本研究は、ASTに専従薬剤師を配置し、感染症治療の介入支援を開始した効果とその後、病棟担当薬剤師と連携した介入支援による効果を、それぞれの時期で変化が生じたか否かを支援内容やその採択率、抗菌薬使用量やデエスカレーション実施率の変化および菌血症患者のデエスカレーション実施率や予後で検討した。AST活動を開始する際に、主治医に感染症治療の提案、支援や介入を行った場合、かかる内容が採択されるか否かが課題として挙げられていた。過去の報告では、提案内容はそれぞれの医療施設で異なっているものの、AST活動による提案において、主治医の採択率は高いことが報告されている^{3,5,6)}。当院のAST活動においても、提案の採択率は介入I期で87.3%、介入II期で90.0%であった。採択率が高かった理由のうち、AST業務として、AST介入前は、特定抗菌薬届出・許可薬使用患者、血液培養陽性患者および14日以上投与された患者を週1回のカンファレンスでモニタリングしていたが、AST介入後は、専従薬剤師が全注射用抗菌薬使用患者を対象に連日モニタリングを行い薬剤感受性判明や治療期間を把握することができていたこと、そしてASTカンファレンス

表3 抗菌薬使用量とデエスカレーション実施率の比較

A 全抗菌薬使用量

	介入前	介入I期	介入II期	p値	p値		
					介入前対介入I期	介入前対介入II期	介入I期対介入II期
全抗菌薬	301.5 (296.1-315.0)	282.1 (272.0-288.1)	263.1 (254.9-278.0)	<0.001	<0.001	<0.001	0.010
カルバペネム系	22.5 (19.4-25.4)	21.4 (18.2-24.8)	20.6 (18.2-22.5)	0.438	0.610	0.443	0.955
タゾバクタム/ピペラシリン	19.5 (15.6-22.0)	21.0 (16.7-24.4)	26.2 (23.1-27.8)	<0.001	0.583	<0.001	0.012
抗緑膿菌活性を有する第3・4世代セフェム系	3.4 (2.5-6.5)	4.6 (3.7-6.8)	5.0 (3.7-7.2)	0.215	0.298	0.279	0.961
キノロン系	11.2 (7.4-13.9)	10.4 (8.7-11.8)	8.2 (7.2-12.4)	0.476	0.942	0.763	0.340
抗MRSA薬	10.2 (8.9-14.0)	13.5 (10.0-15.4)	18.3 (14.2-21.4)	<0.001	0.506	0.001	0.006
ペニシリン系	54.3 (51.2-59.0)	56.2 (45.1-71.0)	47.6 (35.1-51.5)	<0.001	0.961	<0.001	0.007
第1世代セフェム系	98.1 (90.4-101.3)	71.9 (55.4-83.3)	69.5 (65.4-73.0)	<0.001	<0.001	<0.001	0.688
第2世代セフェム系	31.1 (28.3-32.9)	29.1 (26.7-31.9)	26.6 (23.8-29.2)	0.005	0.636	0.004	0.074
第3世代セフェム系	36.6 (29.4-40.1)	29.7 (26.4-32.7)	30.6 (26.9-37.9)	0.035	0.028	0.279	0.531
アミノグリコシド系	2.0 (0.9-2.6)	1.4 (0.5-2.2)	0.6 (0.0-1.3)	0.045	0.648	0.056	0.168
クリンダマイシン	11.8 (10.3-13.5)	14.4 (13.3-17.1)	9.3 (7.8-12.2)	<0.001	0.009	0.098	<0.001
ミノマイシン	1.4 (0.8-3.3)	3.5 (2.5-5.1)	3.0 (0.8-3.3)	0.007	0.003	0.139	0.713
ホスホマイシン	0.5 (0.1-0.9)	0.1 (0.0-0.4)	0.0 (0.0-0.2)	<0.001	0.006	<0.001	0.423
アジスロマイシン	0.2 (0.0-0.4)	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.0)	0.001	0.024	0.002	0.467
スルファメトキサゾール/トリメトプリム	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.9)	0.012	0.448	0.014	0.167
メトロニダゾール	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.0)	0.633	0.830	0.951	0.616
コリスチン	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.341	0.341	0.799	0.687

数値は中央値（四分位範囲）で示す。

B デエスカレーション実施率

	介入前	介入I期	介入II期	p値	p値		
					介入前対介入I期	介入前対介入II期	介入I期対介入II期
全症例数, n	307	308	412				
支援症例数, n	—	92	56				
実施率, n (%)	225 (73.3)	278 (90.3)	370 (89.8)	<0.001	<0.001	<0.001	0.995

を週2回にしたため、介入のタイミングが増えたことや臨床で行われている感染症治療と専従薬剤師の支援や介入が実時間であったことが考えられた。介入II期においては、病棟担当薬剤師から情報を収集することで、さらに介入のタイミングが増えたことで採択率が上昇した可能性が考えられた。提案数においては病棟担当薬剤師との連携により減少した。特に用法・用量の変更とTDM実施の推奨は提案数も全体の割合も減少していた。その理由として、介入II期では病棟担当薬剤師の業務として依頼していたこと、そして臨床の現場で完結されており支援の必要がなかったことが考えられた。一方で、抗菌薬変更や追加の提案数は減少したが、全体の割合は、介入I期と介入II期で変化はなかった。投与期間・中止や培養検体採取の支援の割合は介入II期で増加して

いた。提案数の減少に関しては、病棟担当薬剤師は、抗菌薬の効果や副作用のモニタリングを行っているため、主治医にその情報を伝えることで主治医の判断で抗菌薬の治療を変更した可能性が考えられた。しかし、感染症の専門的な知識が必要となる症例は一定数いるため、抗菌薬変更や追加、投与期間や中止の判断などを専従薬剤師に支援や介入を求める場合があると考えられた。そして、介入時には培養検体の採取とその結果が必要となるため、その割合が増加していた可能性が考えられた。病棟担当薬剤師との連携による感染症治療支援の有用性は過去の報告でも示されている¹⁰⁾。ASに必要な活動時間の不足などの人的資源の問題によりASの発展が障害されていることが指摘されている³⁾。抗菌薬使用量と薬剤費を削減するために介入およびフィードバックの活動時

表4 菌血症患者における患者背景と評価

A 患者背景		介入前	介入I期	介入II期	p値
症例数, n		203	207	256	
年齢, (歳) (四分位範囲)		72 (63-81)	74 (63-82)	78 (67-85)	<0.001
性別, (男/女)		119/84	139/68	156/100	0.177
感染症病名, n (%)					
尿路・生殖器		57 (28.1)	55 (26.6)	68 (26.6)	0.915
消化管・腹腔内		57 (28.1)	62 (30.0)	62 (24.2)	0.364
カテーテル関連		29 (14.3)	21 (10.1)	26 (10.2)	0.313
呼吸器		19 (9.4)	18 (8.7)	37 (14.5)	0.102
皮膚・軟部組織・骨・関節		16 (7.9)	19 (9.2)	37 (14.5)	0.056
感染性心内膜炎		10 (4.9)	12 (5.8)	10 (3.9)	0.663
発熱性好中球減少症		2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	0.869
中枢神経		1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.6)	0.668
不明・その他		12 (5.9)	16 (7.7)	10 (3.9)	0.216
B 分離菌					
		介入前	介入I期	介入II期	p値
分離菌数		203	207	256	
分離菌					
グラム陽性菌	MRSA	5 (2.5)	16 (7.7)	10 (3.9)	0.037
	MSSA	25 (12.3)	22 (10.6)	31 (12.1)	0.845
	CNS	21 (10.3)	14 (6.8)	16 (6.3)	0.239
	<i>Streptococcus</i> spp.	17 (8.4)	16 (7.7)	20 (7.8)	0.967
	<i>Enterococcus</i> spp.	11 (5.4)	10 (4.8)	13 (5.1)	0.975
	その他	5 (2.5)	7 (3.4)	8 (3.1)	0.883
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i>	42 (20.7)	49 (23.7)	44 (17.2)	0.221
	<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	6 (3.0)	14 (6.8)	14 (5.5)	0.182
	<i>Klebsiella</i> spp.	25 (12.3)	19 (9.2)	17 (6.6)	0.113
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.8)	0.869
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (1.5)	6 (2.9)	6 (2.3)	0.647
	<i>Enterobacter</i> spp.	7 (3.4)	9 (4.3)	15 (5.9)	0.485
	その他の腸内細菌目	5 (2.5)	6 (2.9)	18 (7.0)	0.036
	その他	7 (3.4)	1 (0.5)	2 (0.8)	0.036
	嫌気性グラム陰性桿菌	4 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0.453
真菌	<i>Candida</i> spp.	4 (2.0)	3 (1.4)	6 (2.3)	0.886
	複数菌	10 (4.9)	9 (4.3)	29 (11.3)	0.007
MRSA : methicillin-resistance <i>Staphylococcus aureus</i> , MSSA : methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> , CNS : Coagulase negative <i>Staphylococcus</i> , ESBL : extended-spectrum β -lactamase					
C プロセス指標とアウトカム指標					
		介入前	介入I期	介入II期	p値
デエスカレーション					
全症例数, n		112	108	157	
支援症例数, n		—	17	24	
実施率, n (%)		89 (79.5)	98 (90.7)	152 (96.8)	<0.001
30日死亡率, n (%)		17 (8.4)	11 (5.2)	10 (3.9)	0.180
感染症関連死亡率, n (%)		19 (9.4)	19 (9.2)	14 (5.5)	0.243

間は20~40時間必要であることが報告されている⁷⁾。今回、病棟担当薬剤師との連携により提案件数の減少が認められた。その結果、モニタリングや介入に時間を割く

ことができ、そして病棟担当薬剤師への感染症における知識の向上やフィードバックによる話し合いにも時間を確保することが可能となった。そのため、今後もタスク・

シフトは必要であると考えられた。

抗菌薬使用量において、全抗菌薬使用量は介入前と比較して介入Ⅰ期とⅡ期で有意に減少していた。薬剤の内訳から第1世代セフェム系の使用量が著明に減少した影響が考えられた。理由として、専従薬剤師の配置後に周術期予防抗菌薬のマニュアルを整備した効果が考えられた。配置後に周術期予防抗菌薬マニュアルに従った薬剤の使用や投与期間の遵守状況を調査し、2018年の遵守率が63.5%であることが判明した。特にセファゾリンにおいて整形外科および耳鼻咽喉科領域の術式で長期使用が判明したため介入を行った。その結果、2022年の遵守率は97.7%まで改善した。今回、遵守率を向上させるためにデータをもとに直接、当該科と協議した結果、慣習的に行っていた抗菌薬の使用や投与日数が改められた効果があったと考えられた。ただし、当院では2019年7月から12月の6か月間はセファゾリン供給体制の影響で第1世代セフェム系は投与されなかったため、その影響は考慮しなくてはならない。一方で、ミノマイシンは介入Ⅰ期で、タゾバクタム/ピペラシリン、抗MRSA薬は介入Ⅱ期で投与量の増加が認められていた。その理由として、ミノマイシンはガイドライン¹¹⁾による推奨で用量が増加したと考えられた。タゾバクタム/ピペラシリンに関しては介入が遅れた可能性が示唆された。当院は、同薬を届出制とはしていないが、使用開始についてはモニタリングしていた。使用に関しては、急性期のエンピリック治療を除き適正使用が行われていたが、有意な検出菌が判明しない症例では臨床経過から判断していた。そのため、想定される感染部位からの培養検査の回数を増やす試みや他の代替薬の提案などの教育活動も含め長期抗菌薬使用時における介入が必要であると考えた。一方で、広域抗菌薬や抗MRSA薬の使用は、患者背景や検出菌の影響をうけることが想定された。そのため、使用を制限することに注視するのは困難であると考えた。かかる抗菌薬の使用時においては、今後も感受性が判明した際の積極的なデエスカレーションの提案を続けていく必要があると考えられた。当院におけるデエスカレーション実施率は、介入後で有意な増加が認められていた。その中で専従薬剤師の支援は、介入Ⅰ期では全体の33% (92件/278件)、介入Ⅱ期では全体の15.1% (56件/370件)であった。一方で、病棟担当薬剤師と連携した介入Ⅱ期では、専従薬剤師の支援は減少したが実施率は維持していることが判明した。当院のデエスカレーション実施率は、他の報告と比較して介入前から高く¹²⁾、さらに抗菌薬適正使用に関する院内感染教育講習会の実施などASTによる啓発活動の成果または医師の感染症治療に対する意識の向上のため、主治医が自発的にデエスカレーションを実施した可能性が考えられた。しかし、不適切な使用や同一抗菌薬の長期使用は耐性化

のリスクとなるため、抗菌薬使用量モニタリングから使用頻度の多い抗菌薬や耐性化が問題となる抗菌薬など、特定の抗菌薬に絞った積極的な介入の継続は必要であると考えられた。

AST活動の役割の一つに感染症患者の予後の向上も掲げられている²⁾。AST介入は、菌血症患者の予後改善に寄与すると報告されている³⁾。今回の調査では30日死亡率、感染症関連死亡率に有意差は認めなかった。感染症病名や分離検出の割合が高い起炎菌に関しては、3群間で変化は認められなかった。一方、MRSAの分離が3群間で有意差を認めた。全菌血症患者の入院日数の中央値は、介入前は19日、介入Ⅰ期は23日、介入Ⅱ期は20日であったが、その中で入院日数が30日を越えた患者割合は、介入前で27.1% (55名/203名)、介入Ⅰ期で31.4% (65名/207名)、介入Ⅱ期で34.7% (89名/256名)であり、入院日数の中央値は、それぞれ42日、44日、50日であった。感染症の長期化はMRSAなどの耐性菌の出現¹³⁾や予後に影響するため¹²⁾、感染症の罹患期間を短期間にしていく治療や支援の介入が今後の課題として考えられた。一方で、デエスカレーションの実施率は、介入後に増加が認められていた。そのため、死亡率の変化を発生させずデエスカレーション実施率を増加させることができた。そして広域抗菌薬が使用されやすい菌血症患者においても、病棟担当薬剤師との連携でデエスカレーション実施率の維持は可能であることが判明した。

本研究の限界は、一つ目は、菌血症患者の基礎疾患や重症度など様々な交絡因子について十分に評価できていないことが挙げられる。過去の報告では、患者背景や重症度の補正の結果、30日死亡率の改善が認められたことが報告されている³⁾。特に、敗血症は、その後の臓器機能障害や免疫反応が予後に影響するといわれているため¹⁴⁾、予後の検討において、敗血症患者は、別に検討する必要があったかもしれない。二つ目は、抗菌薬投与量の減少とAST活動の役割である耐性菌の抑制²⁾、特に薬剤耐性菌、抗菌薬関連の*Clostridioides difficile*感染症や菌交代症に伴うカンジダ感染の発現の関連については評価できなかった。今回の検討は、単一施設での比較であり症例数が少数であった。そして急性期病院であり患者の在院日数も短い。そのため、今後は長期間で症例数を増やした更なる検討が必要であると考えられた。

今回我々は、ASTに専従薬剤師を配置した活動の評価や病棟担当薬剤師との連携による支援体制に変化させたことによる効果について検討した。配置後の効果として全抗菌薬投与量の減少とデエスカレーション実施率の向上が認められた。これらの結果は、病棟担当薬剤師との連携においても効果は持続していた。

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閣僚会議：薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020：https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf：2022年3月1日現在。
- 2) 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イン。環境感染誌 2019; 32(5): 1-38.
- 3) 前田真之, 詫間隆博, 内藤結花, 宇賀神和久, 寺田真悠子, 小司久志, 他：血液培養陽性患者に対する抗菌薬適正支援プログラムに基づく早期介入のアウトカム評価。日化療会誌 2017; 65(5): 751-7.
- 4) 齋藤佑輔, 林由紀子, 海崎佳史, 細田清美, 藤澤克憲：Antimicrobial Stewardship Team 介入とその効果。日病薬誌 2017; 53(6): 681-6.
- 5) 中蔵伊知郎, 板倉広大, 今西嘉生里, 小川吉彦, 廣田和之, 上地隆史, 他：カルバペネム系抗菌薬の適正使用に向けた段階的な antimicrobial stewardship の取り組みがカルバペネム系抗菌薬使用状況および緑膿菌に対するメロペネムの薬剤耐性率に及ぼす影響：単施設の後ろ向き観察研究。医療薬学 2017; 43(8): 457-64.
- 6) 宇田篤史, 木村文司, 出田理恵, 楠木まり, 西岡達也, 八幡真理子, 他：Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師による抗菌薬適正使用への介入効果。医療薬学 2019; 45(8): 460-9.
- 7) 大橋健吾, 篠田康孝, 松岡知子, 吉田真也, 森 卓之, 林秀樹, 他：全注射用抗菌薬使用患者を対象とした薬剤師による prospective audit and feedback の介入状況評価。医療薬学 2018; 44(6): 305-12.
- 8) 尾花祥世, 吉田朱里, 地守絢子, 桑名良和, 上野一枝, 福田英克, 他：Antimicrobial Stewardship Team における薬剤師専従化で実践した全注射用抗菌薬使用症例に対する介入評価。医療薬学 2021; 47(4): 192-9.
- 9) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'ERZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 2013; 48(3): 452-8.
- 10) 赤松隼人, 今村政信, 馬場安里, 福重友理, 中川博雄, 河野 圭, 他：Antimicrobial Stewardship Team と病棟薬剤師の連携による 抗菌薬適正使用支援への取り組み。九州薬学会雑誌 2019; 73: 57-60.
- 11) 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 2019, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2019. p. 160-77.
- 12) 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; 4: 157-62.
- 13) Loke HY, Kyaw WM, Chan MIC, Lim JW, Ang B, Chow A: Length of stay and odds of MRSA acquisition: a dose-response relationship? Epidemiol Infect 2019; 147: e223, 1-8.
- 14) Matthew JD, Peter AW: The Immune System's Role in Sepsis Progression, Resolution and Long-Term Outcome. Immunol Rev 2016; 274(1): 330-53.

〔連絡先〕〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-6
 日本大学病院薬剤部 橋本詠次
 E-mail: hashimoto.eiji@nihon-u.ac.jp]

Evaluation of Changes in the Support System and Effectiveness of a Full-time Pharmacist Assigned to the Antimicrobial Stewardship Team in the Treatment of Infectious Diseases

Eiji HASHIMOTO^{1,2)}, Nobutaka CHIBA^{2,3)}, Junko SASAKI²⁾ and Kazuo SHIMOGUCHI²⁾

¹⁾*Department of Pharmacy, Nihon University Hospital,* ²⁾*Department of Infection Control Room, Nihon University Hospital,*

³⁾*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nihon University Hospital*

Abstract

Since April 2018, the Antimicrobial Stewardship Team (AST) and full-time pharmacists have been assigned to the Nihon University Hospital. Particularly, we focused on daily monitoring of all antimicrobial agents for injection and blood culture results, de-escalation intervention, and appropriate use of antimicrobial agents in the perioperative period. We investigated these activities retrospectively over a 6-year period: 2 years before the intervention, 2 years in the initial period after the intervention (Phase I), and 2 years in collaboration with the pharmacist in charge of the hospital wards (Phase II). The number of antimicrobial therapy proposals decreased from 357 (adoption rate 86.8%) in Phase I to 167 (adoption rate 89.2%) in Phase II, due to the collaboration of ward pharmacists. Total antimicrobial consumption decreased in a stepwise fashion (median; 301.5 vs. 282.1 vs. 263.1, $p < 0.001$). We considered it to be an effect of the cephazolin intervention with low perioperative compliance. The de-escalation rate increased (pre; 73.3% vs. phase I; 90.3% vs. phase II; 89.8%, $p < 0.001$). This relationship was similar in patients with bacteremia (pre; 79.5% vs. stage I; 90.7% vs. stage II; 96.8%, $p < 0.001$). Conversely, there was no difference in 30-day mortality (pre; 8.4% vs. stage I; 5.2% vs. stage II; 3.9%, $p = 0.180$). The effect of the placement of a full-time pharmacist was to decrease the total antimicrobial consumption and increase the de-escalation rate. These results were maintained after collaboration with ward pharmacists.

Key words: antimicrobial stewardship team (AST), 30-day mortality rate, days of therapy (DOT), de-escalation rate