

Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師による抗菌薬の 副作用への対応とその転帰

高田 正弘^{1,2)}・大森慶太郎³⁾・新開 美香¹⁾
星川 果南²⁾・首藤 毅^{1,4)}

Management of Antimicrobial Adverse Effects by a Full-Time Pharmacist at an Antimicrobial Stewardship Team and Their Outcomes

Masahiro TAKADA^{1,2)}, Keitaro OMORI³⁾, Mika SHINGAI¹⁾,
Kanami HOSHIKAWA²⁾ and Takeshi SUDO^{1,4)}

¹⁾Division of Infection Control and Prevention, National Hospital Organization Kure Medical Center, ²⁾Division of Pharmacy, National Hospital Organization Kure Medical Center, ³⁾Department of Infection Diseases, Hiroshima University Hospital, ⁴⁾Department of Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center

(2025 年 2 月 20 日受付・2025 年 5 月 16 日受理)

要 旨

抗菌薬適正使用支援チーム (AST) 薬剤師の専従化により、抗菌薬の副作用 (ADE) への介入とその転帰がどのように変化したかを明らかにする目的で、AST 介入の中で「ADE への対応」を調査した。本研究は、入院患者を対象に、専従化前後 (Pre 群, Post 群) で比較した単施設コホート調査である。AST 介入における ADE への対応患者は、Pre 群 1.9% (5 名/264 名) から Post 群 7.2% (67 名/936 名) へ有意に増加した ($p=0.002$)。ADE の重症度で Grade 1 は、Pre 群 0 件から Post 群 10 件へ増加した。また、介入した ADE の種類は Pre 群 3 つから Post 群 18 つへ増加した。最も多く介入した ADE は、*Clostridioides difficile* 感染症 19% (14 件; Pre 群 0 件, Post 群 14 件)、皮膚障害 15% (11 件; Pre 群 2 件, Post 群 9 件)、好酸球数増加 12% (9 件; Pre 群 0 件, Post 群 9 件) であった。ADE の転帰は「回復」が 87% (65 件; Pre 群 5 件, Post 群 60 件)、感染症治療の転帰は「治癒」が 90% (53 名; Pre 群 5 名, Post 群 48 名) と、それぞれ有意な変化を認めなかった。よって、AST 薬剤師の専従化は、ADE への対応患者の増加と共に、多様な ADE の軽症での発見に寄与でき、感染症治療を完遂させる支援に有効である。

Key words : 抗菌薬の副作用, AST 介入, 専従薬剤師, 転帰

序 文

抗菌薬適正使用支援の目的は、抗菌薬の治療効果を最大限に導くと同時に、有害事象をできるだけ最小限にとどめ、感染症治療が完遂できるように支援することである¹⁾。病院における抗菌薬適正使用支援プログラム コア・エレメント 2019 においても、医師、薬剤師、看護師に対する抗菌薬有害事象の教育が記されている²⁾。また、病棟で発生する医薬品の副作用は悪性腫瘍用薬の次

に抗菌薬が多く、病棟薬剤師は薬物療法へ積極的に介入することで副作用の発見及び重篤化回避に寄与できることが報告されている^{3,4)}。よって、抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST) 薬剤師は、感染症治療だけでなく抗菌薬関連の副作用 (以下、antibiotic-associated adverse drug events : ADE) に対して積極的に支援することが求められる。入院患者の ADE とその発生率に関する包括的な報告はあるものの⁵⁻⁷⁾、AST 専従薬剤師が遭遇し対応した ADE に関して包括的に評価した報告は、筆者が調べる限りない。

NHO 呉医療センター (以下、当院) は、2022 年 9 月

¹⁾NHO 呉医療センター感染対策部, ²⁾NHO 呉医療センター薬剤部,
³⁾広島大学病院感染症科, ⁴⁾NHO 呉医療センター外科

より AST 薬剤師を専従化し、感染症治療への介入件数を増加させ、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) とメロペネム (MEPM) の広域抗菌薬を中心とした処方日数 (Days Of Therapy : DOT) 削減と耐性菌抑制などの成果を報告した^{8,9)}。本研究は、ADE への対応について、AST 薬剤師の専従前後でどのように変化したか、また専従化することにより転帰にどのような影響を与えたかについて調査した。

方法と材料

1. 当院の抗菌薬適正使用支援プログラム

当院は広島県呉市にある病床数 700 床、37 診療科、三次救急医療体制を有する大規模市中病院である。常勤の感染症専門医は不在である。AST 活動の内容は、従来からの医師・薬剤師・看護師・臨床検査技師による週 1 回の AST ミーティングと、AST 薬剤師主導による血液培養陽性患者と監視対象抗菌薬 [リネゾリド (LZD), MEPM, 注射用バンコマイシン (VCM), テイコプラニン (TEIC), ダプトマイシン (DAP)] 使用患者への早期モニタリング・フィードバック (Prospective Audit and Feedback : PAF) に加え、専従後に髄液・腹水・胸水等の無菌検体と監視対象抗菌薬 [注射用レボフロキサシン (LVFX), TAZ/PIPC, セフェピム (CFPM), タゾバクタム/セフトロザン] 使用患者への PAF を実施している。AST 介入は、直接的に主治医へ連絡、あるいは、診療録掲示板を通じて主治医へ連絡し、患者診療録に記載した。

2. 調査項目

本研究は、入院患者を対象とした単施設後ろ向きコホート調査である。調査期間は 2021 年 4 月から 2024 年 1 月の 34 ヶ月とし、AST 薬剤師を専従化する前の 2021 年 4 月から 2022 年 8 月 (以下、Pre 群) と専従化後の 2022 年 9 月から 2024 年 1 月 (以下、Post 群) で比較した。本研究の評価指標は、電子カルテと感染管理支援システムから集計した。

A. AST 介入の ADE への対応患者数の変化

AST 介入は、高田らの報告を参考に⁹⁾、1,000 入院患者あたりの介入患者 (名/1,000 patient-days) とし、同一患者に対して複数の介入でも同一入院期間であれば 1 名として集計した。本研究では、AST 介入の複数項目の 1 つである「ADE への対応」に着目した。ADE への対応の患者数 (名) は「AST による発見」と「主治医からの相談」の 2 項目に分類し、集計した。その割合は、AST 介入の患者数で除して算出した。また、介入の受入数も集計した。

B. AST 介入の ADE の抗菌薬別件数及びその発生までの日数

ADE は、主治医により診断されたものを採用した。そ

の ADE は、有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版¹⁰⁾ (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 : CTCAE v5.0-JCOG) に準じて分類し、抗菌薬別の件数 (件) を集計した。なお、同基準に掲載のない ADE (具体的には、薬剤熱) はその他に分類した。Clostridioides difficile infection (以下、CDI) は、迅速診断キットまたはリアルタイム PCR 法を用いて診断し、入院 72 時間以降の CD トキシン陽性患者を対象とした。ADE の発生までの日数は、Tamma らの報告を参考に⁵⁾、ADE の被疑薬を開始した日から AST 介入までの日数 (日) とし、中央値 [Interquartile Range : IQR] で示した。更に、ADE 別に算出した。なお、同一患者に対して複数の場合は各 1 件として集計した。

C. AST 介入の ADE の重症度及びその対応

ADE の重症度は、CTCAE v5.0-JCOG¹⁰⁾ に準じて分類した。Grade 1 は軽症、Grade 2 は中程度、Grade 3 は重症、Grade 4 は生命を脅かす、Grade 5 は死亡と定義されている。なお、同基準に掲載のない ADE (具体的には、薬剤熱) はその他に分類した。ADE への対応は、今浦らの報告を参考に³⁾、被疑薬の投与を中止した場合が「中止」、被疑薬の投与を中止して他の抗菌薬へ変更した場合が「中止と代替薬へ変更」、被疑薬を変更せず継続、または、被疑薬を変更せず用法用量を減量して継続した場合が「継続」の 3 項目に分類した。更に、重症度別の件数 (件) を集計した。

D. AST 介入の ADE の転帰及び感染症治療の転帰

ADE の転帰は、今浦らの報告を参考に³⁾、投与前の状態に復した、または、復する傾向が認められる場合が「回復」、投与前の状態に復しなく悪化もない場合が「未回復」、投与前の状態よりも悪化、または、新たな ADE が発生した場合が「悪化」の 3 項目に分類し、件数 (件) を集計した。その ADE が発生した患者の感染症治療の転帰は、抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインに準じて¹¹⁾、感染症治療を完遂でき抗菌薬による治療が必要ないと判断した場合が「治癒」、症状の悪化や死亡、または対象疾患治療を目的に追加の抗菌薬療法を行った場合が「治癒せず」、いずれにも該当しない場合が「判定不能」の 3 項目に分類し、患者数 (名) を集計した。なお、CDI 患者の転帰は ADE の転帰と定義し、感染症治療の転帰からは除外した。転帰は、AST 医師と AST 専従薬剤師の 2 名で判断した。

3. 統計解析

Pre 群と Post 群の量的変数は Mann-Whitney U-test、カテゴリー変数は Fisher's exact test を用いて解析した。統計解析には JMP[®] ver. 16.2 を使用し、 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

4. 倫理的配慮

本研究は当院の倫理審査委員会の承認 (番号 2024-34)

表 1 ADE への対応患者の背景

	全期間 (n=72)	Pre 群 (n=5)	Post 群 (n=67)	p 値
年齢, 中央値 [IQR]	78 [70–83]	69 [68–81]	78 [72–84]	<0.001 *
女性 (%)	37 (51)	4 (80)	33 (49)	0.388
診療科の患者数 (%)				
整形外科	12 (17)	0 (0)	12 (18)	0.762
外科	8 (11)	1 (20)	7 (10)	0.935
リウマチ膠原病科	8 (11)	0 (0)	8 (12)	0.934
循環器内科	8 (11)	2 (40)	6 (9)	0.164
脳神経内科	7 (10)	0 (0)	7 (10)	0.983
呼吸器内科	6 (8)	1 (20)	5 (8)	0.889
その他	23 (32)	1 (20)	22 (33)	0.923
感染症の患者数 (%)				
<i>Clostridioides difficile</i> 感染症 ^{a)}	13 (18)	0 (0)	13 (19)	0.627
膿瘍 (膿胸, 腹腔内膿瘍など)	11 (15)	1 (20)	10 (15)	0.734
骨髓炎	10 (14)	0 (0)	10 (15)	0.794
関節炎	8 (11)	0 (0)	8 (12)	0.935
肺炎	8 (11)	0 (0)	8 (12)	0.935
尿路感染症	6 (9)	1 (20)	5 (8)	0.889
その他	16 (22)	3 (60)	13 (19)	0.121
抗菌薬の使用数 (%)				
1 剤	56 (78)	5 (100)	51 (76)	0.496
2 剤	12 (17)	0 (0)	12 (18)	0.678
3 剤以上	4 (5)	0 (0)	4 (6)	0.653
感染症治療日数, 中央値 [IQR]	27 [12–49]	20 [16–35]	28 [12–54]	0.002 *

^{a)} *Clostridioides difficile* 感染症は, 本研究において抗菌薬の副作用 (ADE) とする.

統計解析には Mann-Whitney U-test, または Fisher's exact test を用いた. *: $p < 0.05$. IQR: 四分位範囲.

を得ている. また, 個人情報と倫理の観点からオプトアウトを掲載した.

結 果

在院患者延数は全期間で 515,722 名 (Pre 群 262,320 名, Post 群 253,402 名), PAF 対象患者は全期間 1,705 名 (Pre 群 561 名, Post 群 1,144 名) であり, その内 AST 介入した患者は全期間 1,200 名 [Pre 群 264 名 (47%), Post 群 936 名 (82%), $p < 0.001$] であった. ADE への対応患者は全期間 72 名であり, 詳細を表 1 に示した.

A. AST 介入の ADE への対応患者数の変化 (表 2)

AST 介入で ADE への対応患者は, Pre 群 5 名/264 名 (1.9%) から Post 群 67 名/936 名 (7.2%) へ有意に増加した ($p = 0.002$). また, その介入の端緒として, 「AST による発見」は Pre 群 4 名/5 名 (80%) から Post 群 32 名/67 名 (49%) へ有意に増加し ($p = 0.039$), 「主治医からの相談」は Pre 群 1 名/5 名 (20%) から Post 群 35 名/67 名 (51%) と増加の傾向がみられた ($p = 0.07$). その受入率は Pre 群 5 名/5 名, Post 群 67 名/67 名と, いずれも 100% であった.

B. AST 介入の ADE の抗菌薬別件数及びその発生までの日数 (表 3)

ADE は, Pre 群 5 件, Post 群 70 件であった. 全期

間において CDI が 14 件と最も多く, 次に多い ADE とその発生までの日数 (中央値 [IQR]) は, 皮膚障害 11 件 (15%; 10 日 [6–14 日]), 好酸球数増加 9 件 (12%; 21 日 [14–40 日]), 肝逸脱酵素上昇 8 件 (11%; 8 日 [7–14 日]), 好中球数減少 6 件 (8%; 16 日 [11–25 日]), クレアチニン増加 6 件 (8%; 10 日 [7–13 日]) であった. また, ADE の被疑薬は, TAZ/PIPC 10 件 (13%) が最も多く, 次いでセファゾリン (CEZ) 7 件 (9%), 注射用 VCM 7 件 (9%), セフトリアキソン (CTRX) 6 件 (8%) スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST) 5 件 (7%), MEPM 5 件 (7%) であった.

C. AST 介入の ADE の重症度及びその対応 (表 4)

ADE の重症度は, Grade 1 が 10 件 (13%; Pre 群 0 件, Post 群 10 件), Grade 2 が 25 件 (33%; Pre 群 2 件, Post 群 23 件), Grade 3 が 29 件 (39%; Pre 群 1 件, Post 群 28 件), Grade 4 が 6 件 (8%; Pre 群 2 件, Post 群 4 件), Grade 5 が 0 件 (0%), その他の薬剤熱が 5 件 (7%; Pre 群 0 件, Post 群 5 件) であり, Grade 1~3 の件数が Post 群で増加した. ADE への対応は, 「中止」27 件 (36%; Pre 群 1 件, Post 群 26 件), 「中止と代替薬へ変更」39 件 (52%; Pre 群 4 件, Post 群 35 件), 「継続」9 件 (12%; Pre 群 0 件, Post 群 9 件) であり, Pre 群と Post 群の両方で「中止と代替薬へ変更」の割

表2 ASTの全介入及びそのADEへの対応患者数の変化

プロセス指標	全期間	Pre 群	Post 群	p 値
AST 介入の患者数 ^{a)} , 名/1,000 patient-days	2.33	1.01	3.70	<0.001 *
AST 介入の患者数 ^{b)}	1,200	264	936	<0.001 *
AST による発見 (%)	699 (58)	192 (73)	507 (54)	0.007 *
主治医からの相談 (%)	501 (42)	72 (27)	429 (46)	<0.001 *
AST 介入の受入数 (%)	1,074 (90)	213 (81)	861 (92)	<0.001 *
AST 介入で ADE への対応患者数, 名/1,000 patient-days	0.15	0.02	0.28	<0.001 *
AST 介入で ADE への対応患者数 (%) ^{c)}	72 (6)	5 (2)	67 (7)	0.002 *
AST による発見 (%)	36 (50)	4 (80)	32 (49)	0.039 *
主治医からの相談 (%)	36 (50)	1 (20)	35 (51)	0.07
AST 介入で ADE への対応の受入数 (%)	72 (100)	5 (100)	67 (100)	1

^{a)} 在院患者延数は、全期間 515,722 名 (Pre 群 262,320 名, Post 群 253,402 名) である。

^{b)} PAF 対象患者は、全期間 1,705 名 (Pre 群 561 名, Post 群 1,144 名) である。

^{c)} ADE への対応患者の割合は、AST 介入患者で除して算出した。

統計解析には Fisher's exact test を用いた。*: p<0.05. AST: 抗菌薬適正使用支援チーム, ADE: 抗菌薬の副作用。

合が高かった。

D. AST 介入の ADE の転帰及び感染症治療の転帰 (表 5)

ADE の転帰は、「回復」65 件 (87%; Pre 群 5 件, Post 群 60 件), 「未回復」7 件 (9%; Pre 群 0 件, Post 群 7 件), 「悪化」3 件 (4%; Pre 群 0 件, Post 群 3 件) であり, 有意な変化を認めなかった (p=0.782)。その ADE が発生した患者の感染症治療の転帰は, 「治癒」53 名 (90%; Pre 群 5 名, Post 群 48 名), 「治癒せず」4 名 (7%; Pre 群 0 名, Post 群 4 名), 「判定不能」2 名 (3%; Pre 群 0 名, Post 群 2 名) であり, 有意な変化を認めなかった (p=0.674)。

考 察

本研究は, AST 専従薬剤師による ADE への対応に関して包括的に評価した。AST 薬剤師を専従化することで, AST 介入で ADE への対応患者 (Pre 群 1.9%, Post 群 7.2%) は有意に増加した。そして, ADE の重症度で Grade 1 の件数 (Pre 群 0 件, Post 群 10 件) は増加し, ADE の種類 (Pre 群 3 つ, Post 群 18 つ) も増加したことから, 多様な ADE の軽症での発見に寄与できた。ADE の転帰は「回復」が 87% (65 件; Pre 群 5 件, Post 群 60 件), 感染症治療の転帰は「治癒」が 90% (53 名; Pre 群 5 名, Post 群 48 名) と, それぞれ有意な変化を認めない支援であった。我々は, AST 薬剤師の専従化が広域抗菌薬の適正使用支援に有効であると報告し^{8,9)}, 更に, 感染症治療を完遂させる ADE への支援にも有効であると示すことができた。

AST 介入の ADE への対応が Pre 群 1.9% から Post 群 7.2% へ有意に増加した要因として, AST 専従薬剤師による AST 介入の患者数が増え, 継続した PAF により ADE を発見し介入できる機会を増やしたと考えら

れた。しかし, 海外の報告として, 抗菌薬の副作用は 1,000 入院患者あたりの発生が 2.3 とある⁵⁾。AST 介入で ADE への対応患者は 1,000 入院患者あたり Post 群 0.28 であり, 既報と比べると, 本結果が示す以外の介入できていない ADE があると考えられた。また, 主治医からの相談のうち ADE への対応は Post 群 8.2% (35 名/429 名) であり, AST 専従薬剤師へのコンサルテーションのうち副作用への対応は 6.3% とする報告と¹²⁾, ほぼ同等であった。こうした ADE への対応は, 主治医と協議し最善策を導き出せた結果, 受入率が 100% になったと考えられた。各施設の AST 活動において, 一定の割合で ADE へ対応していると推察され, 本結果が 1 つの成果指標になるかもしれないが, さらなる報告が期待される。

最も介入が多い ADE は, CDI (19%) であった。抗菌薬を投与された入院患者で抗菌薬関連下痢症 (4.7%) が最も多かった報告と同じである⁶⁾。抗菌薬の適正使用により CDI の発生率は減少するとの報告があるが³⁾, 本研究は, 抗菌薬による ADE の 1 つとして CDI を発見し介入することの重要性を示している。CDI に次いで, 皮膚障害, 好酸球数増加, 肝逸脱酵素上昇, 好中球数減少があり, 診療録や検査値から発見できる ADE であった。その理由として, 当院の AST 活動は微生物情報と抗菌薬情報を電子カルテなどから確認することが主体であるためと考えられた。3 番目に多かった好酸球数増加は, 臓器障害の報告があり¹³⁾, 早期の適切な対応が重要である。また, Post 群だけで介入した件数の少ない ADE は, 食欲不振, 血管炎, 脳症や低血糖などがあり, AST 専従薬剤師と病棟薬剤師が情報を直接共有する病棟ラウンド¹⁴⁾にて発見できた ADE であると推察した。DAP による好酸球数増加¹³⁾, ペンタミジンによる低血糖¹⁵⁾, 腎不全患者で CFPM による脳症など¹⁶⁾, それぞれ添付文書だけでなく症例報告があり, 本研究でも同様な ADE

表 3 AST 介入の ADE の抗菌薬別件数及びその発生までの日数

ADE	全期間の件数 (%)	Pre 群	Post 群	全期間の ADE 発生までの 日数 ^{a)}	抗菌薬別の ADE 発生件数																						
					TAZ/PIPC	CEZ	注射用 VCM	CTRX	ST	MEPM	LVFX	VRCZ	TEIC	DAP	RFP	CMZ	SBT/ABPC	CFPM	ABPC	ペンタミジン	PZA	MINO	注射用 FOM	PCG	GM	LZD	注射用 AZM
CDI	14 (19)	0	14	— ^{b)}	5			3		1	1	2				1	1										
皮膚障害	11 (15)	2	9	10 [6–14]	1	4	1	1	1	2			1														
好酸球数増加	9 (12)	0	9	21 [14–40]	1	2								3		1											
肝逸脱酵素上昇	8 (11)	1	7	8 [7–14]	1		1			1	1	2				1	1										
好中球数減少	6 (8)	2	4	16 [11–25]		1			1		1							1		1		1					
クレアチニン増加	6 (8)	0	6	10 [7–13]	1		1		3															1			
その他 (薬剤熱)	5 (7)	0	5	10 [10–12]			3						2														
血小板数減少	3 (4)	0	3	8 [7–11]			1			1																	
ビリルビン増加	2 (3)	0	2	6 [5–6]																							
脳症	2 (3)	0	2	5 [3–6]														2									
肺臓炎	2 (3)	0	2	17 [11–22]	1			1																			
食欲不振	1 (1)	0	1	9 [9–9]																	1						
胸水	1 (1)	0	1	32 [32–32]																							
高尿酸血症	1 (1)	0	1	8 [8–8]																							
低血糖	1 (1)	0	1	6 [6–6]																							
胆管狭窄	1 (1)	0	1	3 [3–3]																							
貧血	1 (1)	0	1	23 [23–23]				1																1			
血管炎	1 (1)	0	1	1 [1–1]																					1		
合計	75 ^{c)}	5	70	10 [6–17]	10	7	7	6	5	5	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1		

^{a)} ADE の被疑薬を開始した日から AST 介入までの日数 (日) とし、中央値 [IQR] で示した。

^{b)} CDI は ADE 発生までの日数を算出していない。

^{c)} 同一患者に対して複数の場合は各 1 件として集計した (複数介入患者 3 名)。

AST : 抗菌薬適正使用支援チーム, ADE : 抗菌薬の副作用, IQR : 四分位範囲, CDI : *Clostridioides difficile* infection, VRCZ : ポリコナゾール, RFP : リファンピシン, CMZ : セフメタゾール, SBT/ABPC : スルバクタム/アンピシリン, ABPC : アンピシリン, PZA : ピラジナミド, MINO : ミノサイクリン, FOM : ホスホマイシン, PCG : ペンジルベニシリン, GM : ゲンタマイシン, AZM : アジスロマイシン。

表4 AST 介入の ADE の重症度及びその対応

プロセス指標	合計	重症度 ^{a)}					その他 薬剤熱
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
全期間の ADE 発生件数 (%)	75	10 (13)	25 (33)	29 (39)	6 (8)	0 (0)	5 (7)
全期間の ADE 対応件数 (% ^{b)})							
中止	27 (36)	2 (20)	7 (28)	15 (52)	1 (17)	0 (0)	2 (40)
中止と代替薬へ変更	39 (52)	6 (60)	13 (52)	12 (41)	5 (83)	0 (0)	3 (60)
継続	9 (12)	2 (20)	5 (20)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pre 群の ADE 発生件数 (%)	5	0 (0)	2 (40)	1 (20)	2 (40)	0 (0)	0 (0)
Pre 群の ADE 対応件数 (% ^{b)})							
中止	1 (20)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中止と代替薬へ変更	4 (80)	0 (0)	1 (50)	1 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
継続	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Post 群の ADE 発生件数 (%)	70	10 (14)	23 (33)	28 (40)	4 (6)	0 (0)	5 (7)
Post 群の ADE 対応件数 (% ^{b)})							
中止	26 (37)	2 (20)	6 (26)	15 (54)	1 (25)	0 (0)	2 (40)
中止と代替薬へ変更	35 (50)	6 (60)	12 (52)	11 (39)	3 (75)	0 (0)	3 (60)
継続	9 (13)	2 (20)	5 (22)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^{a)} ADE の重症度は、有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版に準じて分類した。

^{b)} 各 ADE への対応の割合は、各重症度 ADE で除して算出した。ADE：抗菌薬の副作用。

表5 AST 介入の ADE の転帰及び感染症治療の転帰

アウトカム指標	全期間	Pre 群	Post 群	p 値
ADE の転帰件数 (%)	75	5	70	0.782
回復	65 (87)	5 (100)	60 (86)	
未回復	7 (9)	0 (0)	7 (10)	
悪化	3 (4)	0 (0)	3 (4)	
感染症治療の転帰 ^{a)} 患者数 (%)	59 ^{b)}	5	54	0.674
治癒	53 (90)	5 (100)	48 (89)	
治癒せず	4 (7)	0 (0)	4 (7)	
判定不能	2 (3)	0 (0)	2 (4)	

^{a)} 感染症治療の転帰は、抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインに準じて分類した。

^{b)} 感染症治療の転帰は、CDI 患者 13 名と重複介入患者数 (3 名) を除外した。

統計解析には Fisher's exact test を用いた。

ADE：抗菌薬の副作用，CDI：Clostridioides difficile infection。

に介入していたことから、AST 専従薬剤師の継続した AST 活動が多様な ADE を発見できることを示唆している。

ADE の発生までの日数 [IQR] について考察する。Tamma らの報告では、早い順に、神経 (精神症状の変化など) 3 日 [2-4 日]、肝胆道系 (血中ビリルビン増加、腎臓 (クレアチニン増加) 5 日 [2-9 日]、肝逸脱酵素上昇) 8 日 [4-12 日]、血液学的 (白血球数減少、血小板数減少、貧血) 12 日 [6-24 日] とある⁵⁾。また、他の既報において、VCM による好中球数減少は 20 日¹⁷⁾、DAP による好酸球数増加は累積投与量に依存した 25 日とある¹³⁾。これらと比べると、本結果の ADE の発生までの日数は、早い順に、脳症 5 日 [3-6 日]、血中ビリルビン増加 6 日 [5-6 日]、肝逸脱酵素上昇 8 日 [7-14 日]、血小板数減少 8 日 [7-11 日]、クレアチニン増加 10 日 [7-

13 日]、好中球数減少 16 日 [11-25 日]、好酸球数増加 21 日 [14-40 日] であり、ADE 発生の時期とほぼ同時に介入できていることが分かった。また、本結果の薬剤熱 (VCM が 3 件、TEIC が 2 件) は 10 日 [10-12 日] であり、グリコペプチド系抗菌薬を含めた抗菌薬 (VCM と TEIC が 16 件中 5 件) による薬剤熱は 8.6 ± 5.3 日である既報と比べると¹⁸⁾、ほぼ同等であった。よって、本研究は、包括的に ADE 別の発生件数と発生までの日数を示しており、AST 活動において有用な情報と考えられた。

ADE の重症度は、重症度の高い Grade 3~4 が 47% (Pre 群 60%, Post 群 46%) であった。病棟薬剤師が介入した副作用は Grade 3~4 が 9.4% であることと比べると³⁾、AST 活動で発見し介入する ADE は重症度が高かった。病棟薬剤師に比べ AST 専従薬剤師は、より

重症度の高い ADE や主治医が対応に難渋する症例に介入できる可能性を示唆している。また、重症度の低い Grade 1 が Pre 群 0 件から Post 群 10 件へ増加したことは、ADE の軽症での発見につながったことを示している。次に、ADE の約 20% は抗菌薬が適応とならない患者に発生していた既報があり⁵⁾、本研究でも ADE への対応で「中止」が 36% (Pre 群 20%, Post 群 37%) であったことは本研究においても同様な理由が含まれている可能性がある。その「中止」27 件の対応として、6 件は抗菌薬を 2 剤使用しており被疑薬の片方 1 剤を中止、10 件は感染症の標準治療日数の終了付近でありそのまま終了、11 件は CDI の被疑薬として終了する介入であった。よって、ADE が発生した時点で、抗菌薬治療の適応やその代替薬、更には感染症治療日数の評価といった専門的知識と共に、主治医との良好な関係構築が重要である。

本研究は、ADE の転帰及び感染症治療の転帰を示した。ADE の転帰は「回復」が 87% (Pre 群 100%, Post 群 86%) と高かったことから、安全性が担保された ADE への対応であった。「未回復」と「悪化」の 9 件のうち 4 件で ADE への対応が「継続」であった。その内容は、皮膚障害 Grade 2 の被疑薬である MEPM を「継続」したが皮膚障害の状態が変わらなかった 1 例と、低血糖 Grade 1 の被疑薬であるペンタミジンを高濃度糖液負荷のうえ「継続」したが Grade 3 まで悪化した 1 例である。いずれも主治医と協議した対応であったが、各被疑薬は最終的に中止された。また、感染症治療の転帰は「治癒」が 90% (Pre 群 100%, Post 群 89%) と高かったことから、有効性も担保された ADE への対応であった。よって、当院の AST 活動は、感染症治療を完遂させる支援であることを示唆している。

本研究の限界を述べる。第 1 に、本研究は AST 介入の ADE を集計しており、入院患者もしくは抗菌薬使用患者における ADE 発生率は算出できていない。第 2 に、抗菌薬の副作用・アレルギー情報を基に未然回避及び投薬エラーへの対応は含まれていない。これらは、主に病棟薬剤師が介入することが多く、情報を一元管理し医療安全体制を構築するとともに¹⁹⁾、病棟薬剤師への教育が重要である¹⁴⁾。本研究の ADE が発生した患者において、25% (Pre 群 0 名, Post 群 17 名) で電子カルテ登録、21% (Pre 群 0 名, Post 群 3 名) でお薬手帳への記載により患者と薬局へ情報共有したが、院内基準が無いため今後の課題の 1 つと考えられた。第 3 に、単施設調査であること。第 4 に、既報から DOT と ADE の関係性が示唆されるものの⁵⁾、本研究では DOT での検討を行っておらず関連性については不明であり、更なる検討が必要である。

結 語

本研究より、AST 薬剤師の専従化は、ADE への対応患者の増加と共に、多様な ADE の軽症での発見に寄与でき、感染症治療を完遂させる支援に有効であることが示された。

謝 辞：本論文作成にあたり、ご助言賜りました当院薬剤部長 小川喜通先生に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 門田淳一, 二木芳人：抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言「抗菌薬適正使用支援プログラム推進のために」。日化療学会誌 2016; 64(3): 379-85.
- 2) CDC: Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>. accessed January 29, 2025.
- 3) 今浦将治, 山谷武司, 上原 望, 眞野匠智, 永瀬怜司, 木村耕二, 他：副作用の発見及び重篤化回避に対する薬剤師の介入効果とその解析。日薬会誌 2017; 137(6): 767-74.
- 4) 田中広紀, 平嶋志穂, 柳原麻里, 八木仁史, 向後麻里, 鈴木寛子, 他：医薬品の副作用収集と報告体制の構築。日病薬会誌 2014; 50(2): 157-60.
- 5) Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE: Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. JAMA Intern Med 2017; 177: 1308-15.
- 6) Suh Y, Ah YM, Chun HJ, Lee SM, Kim HS, Gu HJ, *et al.*: Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: A multicenter retrospective study. Antibiotics 2021; 10: 853.
- 7) Hagiya H, Kokado R, Ueda A, Okuno H, Morii D, Hama-guchi S, *et al.*: Association of adverse drug events with broad-spectrum antibiotic use in hospitalized patients: A single-center study. Intern Med 2019; 58: 2621-5.
- 8) 高田正弘, 新開美香, 前田龍人, 吉野弘絵, 稲田真由美, 首藤 毅：メロペネムの供給停止に伴うカルバペネム系抗菌薬の許可制と薬剤師の専従化による評価指標に及ぼす影響。日環境感染会誌 2023; 38(6): 272-7.
- 9) 高田正弘, 首藤 毅, 星川果南, 前田龍人, 吉野弘絵, 新開美香：Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師による広域抗菌薬使用前の細菌培養提出率向上への取組とその効果。日環境感染会誌 2024; 39(6): 215-20.
- 10) 日本臨床主要研究グループ：有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版：https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20220901_v25_1.pdf：2025 年 1 月 29 日現在。
- 11) 公益社団法人 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価ガイドライン改定委員会：抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン。日化療会誌 2018; 66(1): 3-81.
- 12) 下原朋美, 星野輝彦：中小規模病院における抗菌薬適正使用支援チーム専従薬剤師へのコンサルテーションに関する記述的研究。日環境感染会誌 2023; 38(6): 251-6.
- 13) 星野祐太, 渡邊卓嗣, 伊藤亮太, 菊地未由, 中嶋丈晴, 三浦元彦, 他：ダプトマイシンが原因と考えられた好酸球性肺炎に対して薬剤師主導の Antimicrobial Stewardship により迅速に対応できた 1 例。日病薬会誌 2022; 58(5): 551-5.
- 14) 高田正弘, 首藤 毅, 前田龍人, 星川果南, 岡本 満, 新開美香, 他：Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師

- による感染症教育の効果に関するアンケート調査. 広島県病薬会誌 2024; 59(1): 6-12.
- 15) Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mulan RJ, Elamin MB, *et al.*: Drug-induced hypoglycemia: A systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 741-5.
 - 16) 雨宮伸幸, 水谷美保子, 梨本友美, 川口絢美, 岩谷洋介, 能木場宏彦, 他: 腹膜炎加療中にセファロスポリン系抗菌薬関連脳症を生じた腹膜透析患者の1例. 日透析会誌 2023; 56(6): 243-9.
 - 17) 高橋諒多, 辻本高志, 小林正拓, 大谷 薫, 大下直宏, 上田 晃, 他: 整形外科領域においてバンコマイシン塩酸塩により好中球減少を来した4症例. 日病薬会誌 2022; 58(8): 931-6.
 - 18) Yaita K, Sakai Y, Masunaga K, Watanabe H: A retrospective analysis of drug fever diagnosed during Infectious disease consultation. Intern Med 2016; 55: 605-8.
 - 19) 荒木良介, 加藤加奈恵, 村上春奈, 濱本知之, 田中恒明, 山田英紀: 副作用・アレルギー情報の一元管理体制に基づく薬物治療の安全管理体制の評価. 医療薬学 2022; 48(5): 203-11.
- 〔連絡先: 〒737-0023 広島県呉市青山町 3-1
NHO 呉医療センター感染対策部 高田正弘
E-mail: takada.masahiro.gu@mail.hosp.go.jp〕

Management of Antimicrobial Adverse Effects by a Full-Time Pharmacist at an Antimicrobial Stewardship Team and Their Outcomes

Masahiro TAKADA^{1,2)}, Keitaro OMORI³⁾, Mika SHINGAI¹⁾,
Kanami HOSHIKAWA²⁾ and Takeshi SUDO^{1,4)}

¹⁾Division of Infection Control and Prevention, National Hospital Organization Kure Medical Center; ²⁾Division of Pharmacy, National Hospital Organization Kure Medical Center; ³⁾Department of Infection Diseases, Hiroshima University Hospital, ⁴⁾Department of Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center

Abstract

To evaluate how the involvement and outcomes of antibiotic-associated adverse drug events (ADEs) changed as a result of full-time pharmacists in the Antimicrobial Stewardship Team (AST), we investigated the “response to ADEs” as part of AST interventions. This single-center cohort study compared process and outcome measures between two periods: pre-introduction from April 2021 to August 2022 and post-introduction from September 2022 to January 2024 of full-time AST pharmacists, among hospitalized patients. The number of patients responding to ADEs in the AST intervention increased significantly from 1.9% (5/264 patients) in the pre-introduction group to 7.2% (67/936 patients) in the post-introduction group ($p = 0.002$). Grade 1 ADEs increased from 0 cases pre-introduction to 10 cases post-introduction. The variety of ADEs intervened increased from 3 to 18. The most frequent intervened ADEs were *Clostridioides difficile* infection 19% (14: 0 in pre-introduction, 14 in post-introduction), skin disorders 15% (11: 2 in pre-introduction, 9 in post-introduction), and eosinophilia 12% (9: 0 in pre-introduction, 9 in post-introduction). In terms of clinical outcomes, 87% of ADEs cases resulted in recovery (65: 5 in pre-introduction, 60 in post-introduction), and 90% were cured (53: 5 in pre-introduction, 48 in post-introduction), with no statistically significant differences in outcome rates between groups. Therefore, full-time employment of AST pharmacists is effective in increasing the number of patients responding to ADEs, as well as in detecting a variety of ADEs in mild cases, and in supporting the completion of treatment of infectious diseases.

Key words: antibiotic-associated adverse drug events, intervention, full-time pharmacist, outcome