感染制御チームによる週1回の抗菌薬適正使用支援の成果

空保貴幸^{*1}, 大西優里¹, 徳竹裕貴¹, 石井康友², 中西智美¹, 植田宏治³, 松岡裕士⁴, 大久保雅則⁵
JA香川厚生連屋島総合病院 薬剤部¹, 臨床検査部², 外科³, 内科⁴, 一般社団法人水口病院 薬局⁵

Results of Weekly Antimicrobial Stewardship by Infection Control Team

Takayuki Mokubo^{*1}, Yuri Oonishi¹, Yuki Tokutake¹, Yasutomo Ishii², Tomomi Nakanishi¹,
Koji Ueda³, Hiroshi Matsuoka⁴ and Masanori Ookubo⁵
*Department of Pharmacy¹, Department of Central Clinical Laboratory², Department of Surgery³,
Department of Physician⁴, Yashima General Hospital, Department of Pharmacy, Minakuchi Hospital⁵*

〔 Received May 28, 2018
Accepted November 13, 2018 〕

In the field of bacterial infection control, improper use of antibiotics is one of the biggest factors to deteriorate the drug resistance of bacteria. Thus our hospital started AS round, which stands for 'antimicrobial stewardship round' once a week by the infection control team. In this report the contribution of 'AS round' is evaluated by the following categories:

1. Drug selection based on the sensitivity test results, 2. The dosage and administration of antibiotics use based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics theory and renal function, 3. The induction rate of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, 4. Antimicrobial use density (AUD)/days of therapy (DOT), and 6. The 30-day mortality rate of patients infected by bacterial pneumonia.

The results of the AS round show that the dosage and administration of antibiotics has optimized year by year, and the submission rate of bacterial cultures has grown significantly. In addition, the requests for AS round by corresponding doctors and the proposal-acceptance-rate have also increased. Furthermore, broad-spectrum antibacterial drugs, which had been used for more than 8 days, and excessive use of narrow-spectrum antibacterial drugs has diminished. AUD/DOT, regarding carbapenem antibiotics, has also optimized. Moreover, the 30-day mortality rate of severe pneumonia has decreased significantly.

In conclusion, intervention-action by AS round, which optimizes antimicrobial drug use, has improved the outcome of infectious disease in our hospital.

Key words —— infection control team, antimicrobial stewardship, antimicrobial use density, days of therapy

緒 言

抗菌薬適正使用の取り組みとして、日本では米国感染症学会 / 米国医療薬学学会が合同で発表した antimicrobial stewardship (AS) の手法を実施している施設が多く、^{1, 2)} JA 香川厚生連屋島総合病院 (当院) では、広域抗菌薬に焦点を当てた infection control team (ICT) 薬剤師主導による主治医への処方提案が用法・用量の至適化と長期投

与率の低下に有効であったことを報告している。³⁾

しかし、ICT 薬剤師への業務負担の集中、狭域を含むβラクタム系の薬学的処方解析に基づく不適切な適応について課題が残った。そこで我々は、広域抗菌薬使用患者を対象に ICT 薬剤師単独で介入を行っていた従来の体制を改め、ICT の業務として役割分担と情報共有を行う体制を整えた。狭域抗菌薬を含めた抗菌薬使用者を対象とした ICT による組織的な週1回の AS 活動を開始し、

*〒761-0186 香川県高松市屋島西町2105-17

細菌培養と感受性試験結果に基づく薬剤選択の推奨、投与量、投与間隔、薬物動態学/薬力学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics: PK/PD) 理論や腎機能に即した投与方法と投与期間を説明し、処方提案を行った。また、抗菌薬投与開始前の細菌培養検査の必要性について主治医に対する周知と介入を行った。この ICT による抗菌薬適正使用支援が抗菌薬用法・用量の至適投与率と耐性菌の出現、死亡率に関して、どの程度貢献したか検討したので報告する。

方 法

1. AS 活動の対象と介入・活動体系

対象患者は①届出制対象抗菌薬 [注射用抗 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬: バンコマイシン (vancomycin: VCM), アルベカシン (arbecacin: ABK), リネゾリド (linezolid: LZD) の 3 剤, および広域抗菌薬: カルバペネム系のメロペネム (meropenem: MEPM), ドリペネム (doripenem: DRPM) 使用患者], ② ICT 薬剤師が介入の必要性があると判断した患者全例, ③主治医からの相談患者とした。AS 活動は ICT 医師, 看護師 (infection control nurse: ICN), 検査技師 (ICT 検査技師), ICT 薬剤師の 4 職種が参加し, 週に 1 回の開催とした。また, 血液培養結果陽性例などの①~③の対象患者において早急な介入が必要である場合は, AS 活動導入時の協議により ICT 薬剤師の判断で介入を行った。これらの決定事項について, 院内に周知し開始となった。

活動体系は AS 活動対象者について速やかに情報集約するために, 調剤業務と ICT の連携を構築, すべての血液培養や痰培養などの各種細菌培養結果について, ICT 検査技師より AS 活動メンバーへ院内メールを通じて共有した。ICT 薬剤師は, それらの情報を基にして介入 (感受性試験未実施における細菌培養提出依頼) や処方提案内容と結果について AS 活動で報告を行った。AS 活動ではほかに, 1 週間で検出された各種細菌培養で判明した菌種, 感受性試験結果を基に耐性化の動向などを協議した。また, 治療が難渋している患者

や介入が主治医に受容されない患者も報告を行い, ICT 薬剤師による対応が困難な場合に ICT 医師が主治医と協議を行った。介入に際して電子カルテに介入内容やエビデンス, 推奨投与量や投与方法, 推奨投与期間などの記載を行った。AS 活動の活動内容を図 1 に示す。

2. AS 活動で介入した内容, 介入件数と主治医の受入率

調査期間における AS 活動において, その介入内容や主治医の受入率について電子カルテより後方視的に調査した。介入の評価のタイミングは, 提案した当日~翌日までに変更・提出がなければ変更・提出なしと判断した。また, それぞれの介入件数, 主治医の受入率 (= ICT 薬剤師または ICT 医師より介入し主治医が受け入れた件数 / ICT 薬剤師または ICT 医師より介入した件数 × 100 (%) の式で算出した) について経年的変化を示す。

3. 調査期間, 対象患者

調査期間は AS 活動開始前 (2013 年 4 月~2014 年 3 月) と開始 1 年目 (2014 年 4 月~2015 年 3 月), 開始 2 年目 (2015 年 4 月~2016 年 3 月) とした。対象患者は PK/PD 理論や腎機能に即した用法・用量の至適化を明確に比較するため, 広域抗菌薬 (カルバペネム系) を使用しているすべての感染症患者, および主治医より相談が最も多い呼吸器系感染症 (細菌性肺炎, 急性気管支炎, 急性細気管支炎) 患者のうち, 狭域抗菌薬のペニシリン系 [スルバクタム/アンピシリン (sulbactam/ampicillin: SBT/ABPC)] とセフェム系 [セフォチアム (cefotiam: CTM), セフォタキシム (cefotaxime: CTX), セフトジジム (ceftazidime: CAZ)] を使用しているすべての患者とした。また, 抗 MRSA 薬 (VCM, ABK) 使用患者については AS 活動開始前よりすべての症例で therapeutic drug monitoring (TDM) に基づく用法・用量の至適化を実施しており, 調査対象として除外した。

4. 抗緑膿菌活性のある注射用抗菌薬の AUD, DOT, AUD/DOT への影響

抗緑膿菌活性のある注射用抗菌薬 [CAZ, セ

図1 ICTによるAS活動の運用と活動内容

ICT: infection control team, AS: antimicrobial stewardship.

フェピム (cefepime: CFPM), タゾバクタム / ピペラシリン (tazobactam/piperacillin: TAZ/PIPC), レボフロキサシン (levofloxacin: LVFX), MEPM, DRPM] を対象とした。抗菌薬の使用本数は医事会計データから抽出し, それを基に antimicrobial use density (AUD) = 抗菌薬使用量(g) / [defined daily dose (DDD)(g) × 在院延べ日数 (patient

days)] × 1,000の式, days of therapy (DOT) = 抗菌薬使用日数(日) / 在院延べ日数 (patient days) × 1,000 の式, AUD/DOT=AUD法による集計値 / DOT法による集計値にてそれぞれ算出し, 期間およびAS活動による介入の有無ごとの比較を行った。DDDは世界保健機構で規定されている値を用いた。

5. PK/PD 理論や腎機能に即した至適投与の割合と投与日数の変化

β ラクタム薬の PK/PD 理論や腎機能に即した用法・用量の至適化を評価するため、調剤・監査時点における用法・用量の至適投与率 = β ラクタム薬 1 日 3 回以上の投与患者数 (腎機能低下患者において日本腎臓薬物療学会の腎機能別薬剤投与量一覧⁴⁾ の投与回数を参考に適正と判断)/ β ラクタム薬投与患者数 $\times 100$ (%) の式で算出した。投与日数について、広域抗菌薬使用患者を対象とし、8 日以上投与の割合を 8 日以上投与した患者数 / 全広域抗菌薬使用患者数 $\times 100$ (%) の式で算出した。

6. 各種細菌培養提出率、血液培養 2 セット率、MRSA の分離率と緑膿菌の薬剤感受性の動向

細菌培養提出率について、血液培養、痰培養、尿培養などのうち、投与開始日もしくは ICT 薬剤師より介入した場合に当日～翌日までに提出があれば細菌培養提出ありとし、細菌培養提出があった患者数 / 広域抗菌薬使用患者数もしくは狭域抗菌薬 (SBT/ABPC, CTM, CTX, CAZ) 使用患者数 $\times 100$ (%) の式で算出した。血液培養 2 セット率に関して、調査期間におけるすべての患者を対象とし、血液培養 2 セット件数 / (血液培養 1 セット件数 + 血液培養 2 セット件数) $\times 100$ (%) の式で血液培養 2 セット率を算出した。また、MRSA の分離率を、MRSA 検出数 (再検出を除く) / 全 *Staphylococcus aureus* (SA) 検体数 (市中・院内感染の区別無) $\times 100$ (%) の式で算出した。グラム陽性菌、グラム陰性菌の薬剤感受性試験は院内検査としてキット製品であるグラム陽性菌感受性カード (AST-P625)、グラム陰性菌感受性カード (AST-N268)、溶連菌感受性カード (AST-ST01) を用いてバイテック 2 ブルー (バイオメリュー社、米国) による解析を実施しており、緑膿菌の抗菌薬感受性は臨床検査標準化委員会 (CLSI) 23 版の判定基準に準拠し、感受性 (S: susceptible)、中間 (I: intermediate)、耐性 (R: resistant) の判定を行い、解析可能であった CAZ, TAZ/PIPC, CFPM, LVFX, MEPM に対して感受性 (S) を示す菌の割合を示した。なお、1 患者あたり 1 検体とした。

7. 市中肺炎および医療・介護関連肺炎の患者背景と 30 日死亡率

30 日死亡率の対象患者は、調査期間において広域抗菌薬 (カルバペネム系) や狭域抗菌薬 (SBT/ABPC, CTM, CTX, CAZ) を使用している細菌性肺炎に罹患したすべての患者とした。70 歳以上の高齢者の割合、市中肺炎・医療・介護関連肺炎の構成割合、外科的処置の有無、AS 活動による介入の有無、身体所見と検査所見から年齢、脱水、呼吸不全、意識障害、血圧低下の 5 項目 (A-DROP) による重症度分類を行い、抗菌薬開始日より 30 日以内に死亡した人数を基に、30 日死亡率 (= 30 日以内死亡数 / 抗菌薬使用者数 $\times 100$ (%) の式で算出) について、期間および重症度ごとの比較を行った。

8. 統計処理

統計学的解析は、Stat View 5.0 (SAS Institute Inc., Cary) を用いて student's *t*-test, χ^2 -test, Mann-Whitney *U*-test, Tukey-Kramer 法, Fisher's exact-test を行い、有意水準は危険率 5% 未満を有意差ありとした。

9. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づき個人情報保護に最大限留意し、当施設における倫理審査委員会の承認を得て行った。

結 果

1. AS 活動による介入内容、件数と主治医の受入率

AS 活動による介入を行った件数、介入内容や疾患を表 1 に示す。介入疾患の件数と構成割合は呼吸器系感染症が最も多く、2 年目では肝胆膵系や難治例であると考えられる不明熱での介入事例が増加した。対象患者となった内訳として主治医からの介入依頼が最も多く、次いで ICT 薬剤師より介入となった。

介入内容としては、ICT 薬剤師より介入した場合は de-escalation に関すること、PK/PD 理論や腎機能に即した投与方法に関することが多かった。

表1 ICTによるAS活動における介入疾患と内容

	開始前 (n = 38)	開始1年目 (n = 188)	開始2年目 (n = 291)	P 値 開始前 vs 開始2年目
介入疾患：件数（構成割合（%）） ^{a)}				
呼吸器系	11 (29.0)	60 (31.9)	113 (38.8)	0.237 ^{b)}
敗血症（菌血症）	10 (26.2)	45 (23.9)	51 (17.5)	0.1898 ^{b)}
尿路系	5 (13.2)	21 (11.2)	31 (10.7)	0.4041 ^{c)}
肝胆膵系	0	12 (6.4)	28 (9.6)	0.0274 ^{c)}
腹部・消化器系	8 (21.1)	23 (12.2)	28 (9.6)	0.0338 ^{b)}
皮膚系	2 (5.3)	12 (6.4)	3 (1.0)	0.1038 ^{c)}
中枢系	1 (2.6)	2 (1.1)	1 (0.3)	0.218 ^{c)}
不明熱	0	2 (1.1)	22 (7.6)	0.061 ^{c)}
その他	1 (2.6)	11 (5.8)	14 (4.9)	0.4647 ^{c)}
介入内容：受入件数／拒否件数（受入率（%））				
ICT 薬剤師より介入	26 / 3 (89.7)	57 / 2 (96.7)	107 / 2 (98.1)	0.0293 ^{b)}
Empiric	10 / 0 (100)	14 / 0 (100)	9 / 0 (100)	1 ^{c)}
De-escalation	2 / 1 (66.7)	23 / 1 (96.0)	46 / 2 (96.0)	0.0373 ^{b)}
投与量・投与期間	12 / 2 (85.7)	15 / 1 (94.1)	40 / 0 (100)	0.0149 ^{b)}
検査・培養提出	0	4 / 0 (100)	10 / 0 (100)	1 ^{c)}
その他	2 / 0 (100)	1 / 0 (100)	2 / 0 (100)	1 ^{c)}
ICT 医師より介入	0	2 / 0 (100)	2 / 0 (100)	1 ^{c)}
De-escalation	0	1 / 0 (100)	2 / 0 (100)	1 ^{c)}
投与量・投与期間	0	1 / 0 (100)	0	1 ^{c)}
主治医より相談	9 / 0 (100)	129 / 0 (100)	186 / 0 (100)	1 ^{c)}
Empiric	3 / 0 (100)	56 / 0 (100)	64 / 0 (100)	1 ^{c)}
De-escalation	1 / 0 (100)	44 / 0 (100)	56 / 0 (100)	1 ^{c)}
投与量・投与期間	3 / 0 (100)	15 / 0 (100)	27 / 0 (100)	1 ^{c)}
検査・培養提出	0	4 / 0 (100)	17 / 0 (100)	1 ^{c)}
その他	2 / 0 (100)	10 / 0 (100)	22 / 0 (100)	1 ^{c)}

a) 1 症例につき複数の介入を含む, b) χ^2 -test, c) Fisher's exact-test. ICT: infection control team, AS: antimicrobial stewardship.

表2 対象患者背景

	開始前	開始1年目	開始2年目	P 値 開始前 vs 開始2年目
広域抗菌薬使用患者	88	151	160	
年齢 ^{a)}	71.9 ± 15.5	75.1 ± 13.8	73.8 ± 16.5	0.4796 ^{c)}
腎機能（推算 Ccr : mL/min） ^{a) e)}	48.7 ± 27.5	45.0 ± 27.2	49.1 ± 28.9	0.7941 ^{c)}
用法用量の至適投与率（%）	68.2	98.6	95.6	< 0.0001 ^{b)}
細菌培養提出率（%）	63.6	86.8	90.0	< 0.0001 ^{b)}
投与日数 ^{a)}	6.4 ± 5.2	6.6 ± 3.8	6.1 ± 4.6	0.0798 ^{d)}
8 日以上の投与率（%）	35.2	23.3	22.5	0.0228 ^{b)}
狭域抗菌薬使用呼吸器系感染症患者	119	135	180	
年齢 ^{a)}	83.2 ± 10.1	85.8 ± 6.4	80.4 ± 17.2	0.3249 ^{c)}
腎機能（推算 Ccr : mL/min） ^{a) e)}	47.1 ± 20.0	42.9 ± 19.9	46.1 ± 21.3	0.4386 ^{c)}
用法用量の至適投与率（%）	42.9	56.3	88.3	< 0.0001 ^{b)}
細菌培養提出率（%）	76.2	87.5	86.3	0.0326 ^{b)}
投与日数 ^{a)}	7.9 ± 4.8	8.0 ± 4.8	6.1 ± 3.7	< 0.0001 ^{d)}

a) mean ± SD, b) χ^2 -test, c) Student's *t*-test, d) Mann-Whitney *U*-test, e) 推算 Ccr は Cockcroft-Gault 式による. Ccr: creatinine clearance

また、主治医より相談があった場合は empiric therapy に関する内容が最も多かった。ICT 薬剤師より介入した場合の主治医の受入率は、AS 活動開始後は 96% 以上へと有意に増加した。ICT 医師による介入 4 例では、すべてにおいて処方変更が行われた。

2. PK/PD 理論や腎機能に即した至適投与の割合、投与日数や培養提出率の変化

広域抗菌薬使用患者、狭域抗菌薬を使用した呼吸器系感染症患者の患者背景や用法・用量の至適投与率、細菌培養提出率、投与日数の変化を表 2 に示す。用法・用量の至適投与率は広域抗菌薬使

図2 抗緑膿菌活性のある注射用抗菌薬の AUD, DOT, AUD/DOT への影響

Tukey-Kramer 法: * $P < 0.05$ (vs 介入なし開始前), # $P < 0.05$ (介入なし vs 介入あり), \$ $P < 0.05$ (各年比較), AUD: antimicrobial use density, DDD: defined daily dose, DOT: days of therapy.

表3 緑膿菌の薬剤感受性変化

	開始前			開始1年目			開始2年目			P値 ^{b)} 開始前 vs
	耐性株 (件)	感受性株 (件)	感受性率 (%) ^{a)}	耐性株 (件)	感受性株 (件)	感受性率 (%) ^{a)}	耐性株 (件)	感受性株 (件)	感受性率 (%) ^{a)}	
ceftazidime	7	56	88.9	7	49	87.5	2	40	95.2	0.2549
cefepime	4	59	93.7	7	49	87.5	2	40	95.2	0.7314
tazobactam/piperacillin	6	57	90.5	8	48	85.7	3	39	92.9	0.6694
levofloxacin	14	49	77.8	17	39	69.6	9	33	78.6	0.6772
meropenem	5	58	92.1	8	48	85.7	3	39	92.9	0.8806

a) 感受性株数 / (感受性株数 + 耐性株数) × 100, b) χ^2 -test

用患者と狭域抗菌薬使用患者でともに有意な上昇が認められた。また、広域抗菌薬使用患者において、8日以上との投与率は開始前 35.2%から開始2年目 22.5%と有意な低下が認められた。細菌培養提出率は開始前と開始2年目を比較して広域抗菌薬使用患者と狭域抗菌薬使用患者の双方で有意に上昇した。

3. 抗緑膿菌活性のある注射用抗菌薬の AUD, DOT, AUD/DOT への影響

AUD/DOT 比較において、CAZ では AS 活動による介入の有無によって2年目時点での有意な AUD/DOT 比の差が認められ、介入群では理想値とされる1に近い数値へと上昇する結果となった。この変化は介入による DOT の有意な減少が影響している。DRPM では介入なし群における1年目での AUD/DOT 比の有意な低さが示されたが (vs 介入あり1年目)、2年目には介入なし群の AUD の有意な増加と DOT の有意な減少に伴いその差は解消された。CFPM については AUD, DOT とも介入なし群の開始1年目以降の有意な減少が介入あり群の有意な増加とともに認められ、合計 (介入なし+介入あり) 使用量ではいずれの各年比較においても有意な変化が認められなかった。TAZ/PIPC は開始2年目の有意な合計 AUD および合計 DOT の増加が見られ、その増加の要因としては介入あり群での有意な増加があった。AUD/DOT についていずれの群間比較でも有意な変化は示されなかった。LVFX は開始2年目に非介入群において AS 活動開始前と比較し AUD, DOT の有意な低下が進んだものの、合計使用量において AUD, DOT にいずれの群間比較でも有意な差は得られなかった。MEPM については AS 活動開始1年目より介入群 AUD, DOT は有意に増加し、2年目において合計 AUD/

DOT に有意な増加が認められ、理想値とされる1に近い数値となった (図2)。なお、DRPM は AS 活動開始後である2014年4月より院内採用となったために開始前のデータは存在しない。

4. 血液培養2セット率, MRSA の分離率と緑膿菌の薬剤感受性の動向

血液培養2セット率は開始前 65.0% (548件中356件)、開始1年目 89.8% (748件中672件)、開始2年目 92.3% (766件中707件) と経年的に上昇し、開始前と開始2年目との比較では有意な上昇が認められた (χ^2 -test: $P < 0.0001$)。MRSA の分離率は開始前 41.5% (SA: 159件, MRSA: 66件)、開始1年目 36.6% (SA: 153件, MRSA: 56件)、開始2年目 40.3% (SA: 154件, MRSA: 62件) と大きな変化は認められなかった (χ^2 -test: $P = 0.7860$, 開始前 vs 開始2年目)。緑膿菌の薬剤感受性も大きな変化は認められなかった (表3)。なお、薬剤感受性判定における中間型は研究対象株には含まれなかった。

5. 市中肺炎および医療・介護関連肺炎の患者背景と30日死亡率

AS 活動の対象として70歳以上の高齢者や市中肺炎と医療・介護関連肺炎の構成割合について有意な差は認められなかった。A-DROP 重症度分類において重症+超重症例は軽症+中等症例と比較して介入症例に占める割合が有意に高かった。30日死亡率については、重症例において AS 活動による介入群で有意な30日死亡率の低下が示されたが、超重症例では有意な差は認められなかった (表4)。

表 4 市中肺炎および医療・介護関連肺炎の患者背景と 30 日死亡率

患者背景	全体	介入群	非介入群	P 値
	(n = 545)	(n = 111)	(n = 434)	
	開始前 (n = 130)	開始前 (n = 11)	開始前 (n = 119)	
	開始 1 年目 (n = 183)	開始 1 年目 (n = 48)	開始 1 年目 (n = 135)	
	開始 2 年目 (n = 232)	開始 2 年目 (n = 52)	開始 2 年目 (n = 180)	
	n (%)			
年齢 ^{d)}	78.3 ± 13.5	79.5 ± 13.7	78.6 ± 13.5	0.5687 ^{a)}
年齢 70 歳以上	465 (85.3)	90 (81.1)	375 (86.4)	0.1572 ^{b)}
市中肺炎	287 (52.7)	66 (59.5)	221 (50.9)	0.1079 ^{b)}
医療・介護関連肺炎	258 (47.3)	45 (40.5)	213 (49.1)	
A-DROP 重症度分類 ^{e)}				
軽症	60 (11.0)	7 (6.3)	53 (12.2)	0.0761 ^{b)}
開始前	7 (5.4)	0 (0)	7 (5.9)	0.5303 ^{c)}
開始 1 年目	17 (9.3)	2 (4.2)	15 (11.1)	0.1253 ^{c)}
開始 2 年目	36 (15.5)	5 (9.6)	31 (17.2)	0.3179 ^{b)}
中等症	256 (47.0)	40 (36.0)	216 (49.8)	0.0097 ^{b)}
開始前	74 (56.9)	6 (54.5)	68 (57.1)	0.8678 ^{b)}
開始 1 年目	89 (48.6)	16 (33.3)	73 (54.1)	0.0135 ^{b)}
開始 2 年目	93 (40.1)	18 (34.6)	75 (41.7)	0.3608 ^{b)}
重症	167 (30.6)	42 (37.8)	125 (28.8)	0.0654 ^{b)}
開始前	30 (23.1)	4 (36.4)	26 (21.8)	0.2279 ^{c)}
開始 1 年目	58 (31.7)	17 (35.4)	41 (30.4)	0.5187 ^{b)}
開始 2 年目	79 (34.1)	21 (40.4)	58 (32.2)	0.2739 ^{b)}
超重症	62 (11.4)	22 (19.8)	40 (9.2)	0.0017 ^{b)}
開始前	19 (14.6)	1 (9.1)	18 (15.1)	0.4998 ^{c)}
開始 1 年目	19 (10.4)	13 (27.1)	6 (4.4)	< 0.0001 ^{b)}
開始 2 年目	24 (10.3)	8 (15.4)	16 (8.9)	0.1755 ^{b)}
軽症 + 中等症	316 (58.0)	47 (42.3)	269 (62.0)	0.0002 ^{b)}
重症 + 超重症	229 (42.0)	64 (57.7)	165 (38.0)	
30 日死亡率				
軽症	1 (1.7)	0 (0)	1 (1.9)	0.8833 ^{c)}
開始前	1 (14.3)	0 (0)	1 (14.3)	1 ^{c)}
開始 1 年目	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 ^{c)}
開始 2 年目	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 ^{c)}
中等症	11 (4.3)	0 (0)	11 (5.1)	0.1481 ^{c)}
開始前	4 (5.4)	0 (0)	4 (5.9)	0.7078 ^{c)}
開始 1 年目	4 (4.5)	0 (0)	4 (5.5)	0.4458 ^{c)}
開始 2 年目	3 (3.2)	0 (0)	3 (4.0)	0.5204 ^{c)}
重症	11 (6.6)	0 (0)	11 (8.8)	0.0368 ^{c)}
開始前	5 (16.7)	0 (0)	5 (19.2)	0.4616 ^{c)}
開始 1 年目	2 (3.4)	0 (0)	2 (4.9)	0.4961 ^{c)}
開始 2 年目	4 (5.1)	0 (0)	4 (6.9)	0.2824 ^{c)}
超重症	13 (21.0)	3 (13.6)	10 (25.0)	0.2376 ^{c)}
開始前	5 (26.3)	0 (0)	5 (27.8)	0.7368 ^{c)}
開始 1 年目	2 (10.5)	1 (7.7)	1 (16.7)	0.5439 ^{c)}
開始 2 年目	6 (25.0)	2 (25.0)	4 (25.0)	0.6809 ^{c)}
軽症 + 中等症	12 (3.8)	0 (0)	12 (4.5)	0.1395 ^{c)}
重症 + 超重症	24 (10.5)	3 (4.7)	21 (12.7)	0.0552 ^{c)}
外科的処置	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 ^{c)}

a) Mann-Whitney U-test, b) χ^2 -test, c) Fisher's exact-test, d) mean ± SD, e) SpO₂ 測定がない場合, PSI (= PORT study) の呼吸数 ≥ 30回/分を代用

考 察

我々は抗菌薬適正使用支援に向けて ICT として組織立った対応を可能にすべく体制の見直しを図った。各種細菌培養結果が判明した場合、ICT 検査技師より院内メールを用いて AS 活動メンバーへ迅速に情報共有される体制を整え、広域抗菌薬だけではなく狭域抗菌薬を使用している患者に対しても definitive therapy に関する介入が可能となった（表 1 介入内容 De-escalation 開始 1 年目 + 開始 2 年目合計 175 件の内訳：広域抗菌薬：57 件，狭域抗菌薬：118 件）。主治医への細菌培養検査の提出依頼を AS 活動にて行った結果，細菌培養提出率，血液培養 2 セット率に關しても有意な上昇が認められた。また，AS 活動開始前と比較して用法・用量の至適投与率上昇，広域抗菌薬の 8 日以上投与率減少や呼吸器系感染症患者の狭域抗菌薬投与日数の低下が示された。これらの有意な変化は ICT 薬剤師より介入した症例での薬剤選択や投与量・投与期間への介入件数の増加，AUD/DOT の理想値 1 に近づく有意な上昇に示されるように，過小な投与量であった症例への用法・用量の介入において，従来の薬剤業務としての処方提案機会よりも AS 活動を開始することでその介入機会が増加したことが背景として考えられる。

当院では「主治医より相談」があった件数が最も多く，その介入疾患の 3 割以上が呼吸器系感染症に關する症例であったため，呼吸器系感染症の治療は非専門医である主治医の負担になっていることが推察された。また，AS 活動による抗菌薬適正使用の処方介入に關する丹羽らの報告²⁾では主治医の受入率は約 8 割程度であり，AS 活動開始後の薬剤師による提案への受入率は有意に増加し，1 年目 96.7%，2 年目 98.1%と同等以上の結果であった。ICT 薬剤師より介入し受容されなかった件数が 4 件あり，AS 活動において介入が必要であると判断し ICT 医師より介入した 4 件すべてにおいて処方変更が行われた。内容は，誤嚥性肺炎において SBT/ABPC が投与されていた患者に基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ産生菌が検出され，ICT 薬剤師は TAZ/PIPC に変更を推奨（バルプロ酸ナトリウム併用中だったため）した。しかし，主治

医に受容されず，AS 活動で協議を行った。ICT 医師より肺炎患者に対して TAZ/PIPC はカルバペネム系と比較し死亡率が有意に高かったとの報告⁵⁾があることを指摘され，ICT 医師と主治医との協議により SBT/ABPC から MEPM に，バルプロ酸ナトリウムはほかの抗てんかん薬に変更となった。このことは，ICT 薬剤師は感染症以外の病態に關しても主治医とより一層の協議を行うこと，ICT 医師による介入が有用であることが示唆された。

カルバペネム系の使用量が増加するに伴い，緑膿菌の耐性化率が上昇する傾向にあったと報告⁶⁾されているが，本研究では緑膿菌の感受性に有意な影響はなかった。抗緑膿菌活性のある注射用抗菌薬の MEPM，DRPM では AUD/DOT の理想値 1 に近づく有意な上昇が示されており，適切な用法・用量での使用が合計 AUD の増加に寄与していると考えられる。LVFX では AUD，DOT に有意な非介入群での減少が見られ，AUD/DOT の有意な増加がなく，AS 活動の開始によって他剤選択が促されたと考えられる。関連性は明確ではないが，TAZ/PIPC では AS 活動対象群での AUD，DOT 増加が顕著であるも AUD/DOT に有意な変化はなく，不明熱症例の増加や細菌性肺炎症例において示されるように介入症例の重症化によって，TAZ/PIPC 使用症例が増加していると考えられる。

AS 活動の介入件数が多かった細菌性肺炎の 30 日死亡率について A-DROP による重症度分類別に AS 活動の効果を比較検討した結果，重症例における 30 日死亡率に介入による有意な低下が認められた。しかし，本研究における 30 日死亡率は検出菌，基礎疾患など，様々な因子の影響を受けるため，AS 活動による介入効果との直接的因果関係を明らかにするものではないことから，今後の詳細な研究が必要である。

以上のことから，当院の AS 活動と体制整備が主治医からの依頼件数と提案受入率の増加や，細菌培養提出率の増加，広域抗菌薬の 8 日以上投与率減少とカルバペネム系抗菌薬の AUD/DOT の至適化，狭域抗菌薬の投与日数の低下，腎機能に応じた抗菌薬用法・用量の至適投与率の改善，細菌性肺炎の重症例における 30 日死亡率の有意な減少という観点から院内での感染症治療に対して

有効に機能したと考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 丹羽 隆, 抗菌薬適正使用推進プログラム (Anti-microbial Stewardship) の完全実施体制の確立とアウトカム評価, 医療薬学, 2013, **39**, 125-133.
- 2) 前田真之, 詫間隆博, 吉川雅之, 内藤結花, 土屋亜由美, 大戸祐治, 峯村純子, 宇賀神和久, 小司久志, 石野敬子, 二木芳人, Antimicrobial stewardship teamによる血液培養陽性患者ラウンドのアウトカム評価, 日本化学療法学会雑誌, 2015, **63**, 350-356.
- 3) 奎保貴幸, 徳竹裕貴, 石井康友, 植田宏治, 松岡裕士, 大久保雅則, 届出対象抗菌薬に対するASPに基づく薬学的介入の効果, 日本病院薬剤師会雑誌, 2016, **52**, 177-181.
- 4) 秋澤忠男, 平田純生, “腎機能別薬剤投与量 POCKET BOOK”, じほう, 東京, 2016, pp210-219.
- 5) Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE, Antibacterial Resistance Leadership Group: Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia, *Clin Infect Dis*, 2015, **60**, 1319-1325.
- 6) Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M, Consumption of Imipenem Correlates with β -Lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, **46**, 2920-2925.