抗菌薬適正使用支援における薬剤師の役割

村 木 優 一

The Role of Pharmacists in Antimicrobial Stewardship

Yuichi Muraki

Department of Clinical Pharmacoepidemiology, Kyoto Pharmaceutical University;
5 Misasagi-Nakauchi-cho, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan.

(Received August 17, 2018)

Antimicrobial resistance (AMR) has been declared a global public health emergency, necessitating the involvement of the whole of society to address this increasingly serious threat. AMR causes prolonged illness, greater risk of infection spread, increased morbidity, and higher mortality rates, which result in increased expenses to the government, healthcare services, and individuals. Inappropriate use of antimicrobials has been indicated as the primary cause for the global expansion of AMR. Under these circumstances, various countries have formulated suitable national action plans to curb AMR. In Japan, the national action plan on AMR was announced in April 2016. Our previous study clarified that orally administered antimicrobials accounted for approximately 90% of total consumption: oral third-generation cephalosporins, macrolides, and fluoroquinolones accounted for approximately 77% of oral consumption. Therefore pharmacists must extend their support for the appropriate use of antimicrobials prescribed by attending physicians to not only hospitalized patients but also outpatients. “Choosing wisely,” a US-based health education campaign, warns against unnecessary use of antimicrobials. Pharmacists should strive to disseminate the concept of “choosing wisely” in relation to other medicines, implement further interventions, and evaluate them. In this article, we present data on use of antimicrobials in Japan, and mention how pharmacists should be involved in enabling physicians choose antimicrobials wisely.

Key words—choosing wisely; antimicrobial stewardship; antimicrobial resistance; national action plan on antimicrobial resistance

はじめに

Choosing Wisely (賢明な選択) は、Brody により各医療分野における根拠が乏しいにもかかわらず、日常的に実施されている医療行為を 5 つ挙げる呼びかけ¹⁾に対して American Board of Internal Medicine (ABIM) 財団が 2012 年に始めたキャンペーンである。現在は 70 以上の学会、団体が 400 余りのリストを提唱し、²⁾ 国際的な活動に発展しており、日本においても徳田や小泉を中心に 2014 年頃から活動が行われている。²⁻⁴⁾ Choosing Wisely は、診断、検査、治療など様々な医療行為に対して推奨されているが、米国の調査において 70 の学会、

415 の推奨のうち、26.5% が薬物治療に関連したものであり、そのうち、抗菌薬 (21.8%) が最も多くを占めていたことを報告している。⁵⁾

一方、抗菌薬耐性 (antimicrobial resistance; AMR) が世界的な公衆衛生上の緊急事態として宣言され、拡大するパンデミックに対処するため、社会全体の行動を必要としている。AMR は疾病の長期化、伝播リスクの増大、罹患率・死亡率の上昇を招き、結果的に財政的かつ社会的費用の増加も伴う。⁶⁾ AMR の拡大の背景には、抗菌薬の不適切な使用が指摘されていることから、世界各国で国家行動計画が策定され、わが国においても 2016 年 4 月に AMR 対策アクションプランが公表された。⁷⁾ Choosing Wisely において抗菌薬が多くを占める理由には、こうした背景も大きく影響していることが考えられる。

また、日本では平成 30 年度診療報酬改定におい

京都薬科大学臨床薬剤疫学分野 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5)

e-mail: y-muraki@mb.kyoto-phu.ac.jp.

本総説は、日本薬学会第 138 年会シンポジウム S22 で発表した内容を中心に記述したものである。

て主治医が抗菌薬を適正に使用できるように支援する (antimicrobial stewardship) 体制を評価した診療報酬制度も新設された。そのため、薬剤師は、入院患者だけでなく、外来患者を含めたすべての患者、国民に対して抗菌薬の適正使用を支援することが求められている。そこで本総説では、筆者がこれまでに得た日本における抗菌薬使用状況や取り巻く現状を示し、抗菌薬における Choosing Wisely (賢明な選択) に薬剤師がどのように関わっていくべきかについて言及したい。

AMR 対策アクションプランとは

ペニシリンが 1928 年に発見され、1940 年代に実用化されるよりも前に大腸菌や黄色ブドウ球菌に分解酵素 (ペニシリナーゼ) が認められたように、抗菌薬の開発と耐性菌の出現は相まっている。⁸⁾ その後も次々と新しい抗菌薬が開発されては新たな耐性菌が出現しているものの、新たな抗菌薬開発やワクチンの普及は感染症がもはや不治の病ではないという認識を広めることとなった。そのため、先進国における主な死因が感染症から非感染性疾患へと変化したことが製薬の主流をシフトさせ、新たな抗菌薬が開発されなくなっている。しかしながら、医療技術は進歩し、手術や医療機器に関連した医療関連感染症や移植医療やがん化学療法などに伴う易感染患者が増加し、耐性菌の脅威はむしろ増している。さらに、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) や多剤耐性緑膿菌 (multi drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MDRP) など、多剤耐性菌による医療関連感染症が時折アウトブレイクし、現在も医療機関において大きな問題となっている。

耐性菌による感染症は国によって規模は異なるものの、米国では年間 200 万人以上が罹患し、死亡率も耐性菌による感染症は選択できる抗菌薬が限定されることから、感性菌による感染症に比べて約 2-3 倍程度高い。⁸⁾ また、耐性菌による感染症は入院期間を延長させ、高額な抗菌薬の治療継続により医療費を増大させる。⁶⁾ さらに、感染拡大を防止するためには、対策費用や病棟閉鎖などによる多大なる損失も引き起こす。こうした現状において WHO は、2015 年に加盟各国に対して 2 年以内の AMR 対策に関する国家行動計画の策定を求めた。それを受けてわが国においても、2016 年 4 月 5 日に行われた

国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議において「AMR 対策アクションプラン」が決定された。⁷⁾

今回、策定された AMR 対策アクションプランは Table 1 に示すように①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力といった 6 つの目標から成り立っている。また、それぞれの目標に対して背景、方針、取り組み、評価指標などが記されており、最終的にアクションプランとしての成果指標が示されている。

例えば、目標②動向調査・監視では、薬剤耐性及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握するため、4 つの戦略が掲げられている。そのうち、戦略 2.2 として医療機関における抗微生物薬の使用量の動向の把握が示されており、後述する筆者がこれまで行ってきた抗菌薬の使用動向調査^{9,10)}が背景に記され、今後は耐性菌のサーベイランス結果と連携して量的・質的な比較・評価を行う体制を構築し、必要に応じて対策につなげる仕組みを検討していくといった方針が示されている。また、成果指標にはこうした取り組みに参加する施設数や検討体制を持つ自治体数を掲げており、国が自治体をも巻き込みながら対策を行っていくとする姿勢が窺える。

このように AMR 対策アクションプランでは、多面的な角度から、より多くの関係者が協力しながら、薬剤耐性に起因する感染症による疾病負荷のない世界の実現を目指している。また、AMR 対策アクションプランは 5 年間で 1 つの区切りとしており、5 年後の 2020 年に向けて毎年成果をまとめながら目標達成を目指すこととなる。

日本における抗菌薬の使用状況

筆者はこれまでに日本病院薬剤師会を通じて調査した日本における注射用抗菌薬の使用動向⁹⁾や厚生労働科学研究で構築した抗菌薬使用動向調査システム (Japan Antimicrobial Consumption Surveillance; JACS, <https://www.jacs.asia>) のなかで販売量に基づく経口抗菌薬も含めた抗菌薬の使用動向¹⁰⁾ レセプト情報・特定健診等情報データベース (National Database; NDB) を用いた年齢別における抗菌薬の使用動向¹¹⁾を明らかにした。

耐性菌や抗菌薬使用の動向を他国と比較する場合、医療費や病床数など様々な背景が異なるため、

Table 1. Goals and Outcome Indexes for AMR Action Plan in Japan

Fields	Goals
1 Public Awareness and Education	Improve Public Awareness and Understanding, and Promote Education and Training of Professionals
2 Surveillance and Monitoring	Continuously Monitor Antimicrobial Resistance and Use of Antimicrobials, and Appropriately Understand the Signs of Change and Spread of Antimicrobial Resistance
3 Infection Prevention and Control	Prevent the Spread of Antimicrobial-resistant Organisms by Implementing Appropriate Infection Prevention and Control
4 Appropriate Use of Antimicrobials	Promote Appropriate Use of Antimicrobials in the Fields of Healthcare, Livestock Production, and Aquaculture
5 Research and Development	Promote Research on Antimicrobial Resistance and Foster Research and Development to Secure the Means to Prevent, Diagnose, and Treat Antimicrobial-resistant Infections
6 International Cooperation	Enhance Global Multidisciplinary Countermeasures against Antimicrobial Resistance
HUMAN-RELATED INDEXES	
1.	Lower the penicillin resistance of <i>Streptococcus pneumoniae</i> to 15% or less by 2020
2.	Lower the methicillin resistance of <i>Staphylococcus aureus</i> to 20% or less by 2020
3.	Lower the fluoroquinolone resistance of <i>Escherichia coli</i> to 25% or less by 2020
4.	Lower the carbapenem (imipenem) resistance of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> to 10% or less by 2020
5.	Maintain the carbapenem resistance of <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> at 0.2% or less in 2020
6.	Reduce the antimicrobial use per day per 1000 inhabitants by 2020 to two-thirds of the level in 2013
7.	Reduce the use of oral cephalosporins, quinolones, and macrolides per day per 1000 inhabitants in 2020 by 50% of the level in 2013
8.	Reduce the use of intravenous antimicrobials per day per 1000 inhabitants in 2020 by 20% of the level in 2013

単に耐性菌の耐性率や発生率と抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density; AUD) などの数値だけではなく、日本における医療環境を示すことが重要である。2013 年の調査では医療機関を機能別に分類し、使用量や耐性菌の発生率には施設特性が関与すること、施設特性によって人的資源が異なり、十分な係わりができない状況が懸念される一方で、「届出制」など、抗菌薬管理プログラムの有無についてはいずれにおいても差がなく、質的な評価が必要であることを報告した。

耐性菌の選択には注射薬だけでなく経口薬も含めたすべての抗菌薬における選択圧を評価しなければならない。そこで、2016 年の調査では販売量に基づき、すべての抗菌薬の使用状況を明らかにした (Fig. 1)。2013 年の日本における抗菌薬全体の総使用量は 15.8 DID (defined daily doses; DDDs/1000 inhabitants/d) であり、2009 年と比較して経口・注射薬ともに増加傾向であった。しかしながら、EU 諸国¹²⁾ (21.6 DID, 2014 年)、韓国¹³⁾ (21.7 DID, 2012 年)、アメリカ¹⁴⁾ (24.9 DID, 2014 年) と比較してもそれほど大きな違いは認めなかったが、使用量の約 9 割を経口薬が占めており、使用比

率では、欧州と比べてペニシリン系が少なく、特に第 3 世代セファロスポリン系、マクロライド系、キノロン系が高いことが明らかになった (Fig. 2)。

NDB を用いた調査では、販売量データと異なり、使用した患者背景で分類できるため、年齢を 5 歳毎に分類して使用状況を明らかにした (Fig. 3)。経口抗菌薬は小児や高齢者で多く使用され、注射用抗菌薬は高齢になる程使用されていた。また、今回示した値は医薬品の主な適応症に対する成人の 1 日仮想平均維持量 (DDD) で補正しているため、実際の小児や高齢者に対して過少評価をしている可能性があり、実際にはさらに使用されていることが推察された。さらに、小児や高齢者において全体の使用割合で多かった第 3 世代セファロスポリン系薬、マクロライド系薬、キノロン系薬の使用頻度も多いことも明らかとなった。

抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship; AS) における薬剤師の役割

AS とは、主治医が抗菌薬を使用する際、個々の患者に対して最大限の治療効果を導くと同時に、有害事象をできるだけ最小限に留め、いち早く感染症治療が完了できる (最適化する) ようにする目的で、

Fig. 1. Consumption of Antibacterial Drugs Based on Sales Data at the ATC Group Level 3 in Japan during 2009–2013
Data are expressed as DDD per 1000 inhabitants and per day.

Fig. 2. Comparison of the Proportion for Antimicrobial Consumption between Japan and European Countries in 2013

Fig. 3. Consumption of Antibacterial Drug Based on Claims Data at the ATC Group Level 3 in Japan, 2013
Data are expressed as DDD per 1000 inhabitants and per day.

感染症専門の医師や薬剤師，臨床検査技師，看護師が主治医の支援を行うことである。¹⁵⁾ 抗菌薬の安易（不必要）な使用や不適切な使用は耐性菌を発生あるいは蔓延させる原因となるため，ASを推進することは耐性菌の出現を防ぐ，あるいは遅らせることができ，医療コストの削減にもつながることが様々な国から報告されている。¹⁶⁾ すなわち，ASは感染症診療における耐性菌抑制と予後向上を両立させるための中心的役割を担っており，平成30年度の診療報酬改定においても，医療機関にASを行うためのチーム（抗菌薬適正使用支援チーム，anti-microbial stewardship team; AST）やASを行うための指針（抗菌薬適正使用支援プログラム，anti-microbial stewardship program; ASP）を整備し，活動することに対して加算が新設された。

わが国におけるASの基本戦略には，①介入（interventions），②抗菌薬使用の最適化（optimization），③微生物検査診断の利用（microbiology and laboratory diagnostics），④ASの評価測定（measurement），⑤特殊集団の選択とASの集中（special

population），⑥教育・啓発（education）が挙げられている。¹⁷⁾ すなわち，抗菌薬の適正使用を支援する対象（患者）をどのように集め，監視し，どのようなタイミングで，どのような内容を，どの程度関与するかについて決定しなければならない。各医療機関では感染症診療や感染制御に関して専門資格を有する人員が不足していることが懸念されるため，施設状況に応じて継続的に取り組める内容を設定する必要がある。

これまで，特定の抗菌薬使用時に届出書を起点とした対象の把握が行われてきたが，施設内での形骸化や既に治療が開始されてしまっているといった問題がある。また，従来の紙ベースの届出制による把握では即時対応に限界があるため，できれば電子カルテや感染管理ソフトなど情報技術（IT）の導入による作業の効率化や省力化が求められている。^{18,19)} 最近では，血液培養陽性など感染の徴候をモニタリング開始のトリガーとすることや，²⁰⁾ 集中治療室の患者や発熱性好中球減少症など特定の患者や疾患群をモニタリング対象とすることも効果的と

Table 2. Evaluation Indexes for Various Interventions in Antibiotic Therapy

Indicator for process	Indicator for outcome
Antimicrobial consumption (ex. AUD, DOT)	Incidence rate of antibiotic resistant
Implementation rate of TDM	Medical costs
Implementation rate of blood culture	Occurrence rate of adverse effects
Time to onset of initial therapy	Mortality rate
Implementation rate of bundle	Length of hospital stay
Achievement rate of PK/PD parameters	Re-hospitalization rate
Implementation rate of De-escalation	Incidence of infectious diseases
<i>etc.</i>	Recurrence rate of infectious diseases
	Resistance rate
	Cure rate
	QALYs
	<i>etc.</i>

AUD, antimicrobial use density; DOT, days of therapy; TDM, therapeutic drug monitoring; PK/PD, pharmacokinetics/pharmacodynamics; QALYs, quality-adjusted life years. Process is not an absolute criterion as it changes with outcome. It is desirable to use objective and reproducible indicators.

されており,¹⁷⁾ こうした介入に対して薬剤師には中心的な役割を担うことが求められている。

抗菌薬適正使用を推進するためには、AST による適切な介入が求められる。有効な介入手段として、欧米では (i) 感染症治療の早期モニタリングとフィードバック (prospective audit and feedback) や (ii) 抗菌薬使用の事前承認 (preauthorization) の 2 項目が推奨されており、^{15,21)} ASP では欠かすことのできない戦略としてわが国でもすべての施設で検討すべきである。一方、わが国では、欧米のように特定の抗菌薬を使用する前に事前の許可や承認を必要とする運用はマンパワーなどの問題から現実的ではない。そのため、わが国では、感染症治療の早期モニタリングとフィードバックの実践が現実的である。すなわち、前述した各施設で決定した把握方法に基づき抽出された対象に対して、治療の早期から後述する内容についてモニタリングを開始し、経過をフォローアップしながら、必要に応じて主治医にアドバイスを行う方法である。投与中の継続的な支援には、マンパワーを要するため、AST を担当する薬剤師を中心として病棟に配置する薬剤師と連携することが重要である。

AMR 対策アクションプランでも掲げられているが、教育・啓発活動も抗菌薬適正使用の推進に欠かすことのできない要素である。^{15,21)} AS の教育は、講義のような受動教育より能動教育、すなわち ASP の実践過程での個別教育が望ましく、AS を行う上で主治医に行われる AST からのフィードバ

クが学びの機会となる。²²⁾ フィードバックは、批判ではなく改善することを目的として行われるべきである。また、主治医が早期に必要な微生物検査をオーダーし、適切な患者検体 (血液培養 2 セット、中間尿、良質の喀痰等) が採取できるような教育・啓発活動も AST の重要な役割である。さらに、医療従事者だけでなく学生や患者など対象範囲を拡大するなど、AS の効果を高める工夫が今後、望まれている。

最後に ASP の効果は自己評価し、ASP の改善に役立てなければならない。自己評価には AS のプロセスとアウトカムの両者を検証する (Table 2)。プロセスの評価指標には、抗菌薬の使用状況を示す AUD や治療日数 (days of therapy; DOT) や therapeutic drug monitoring (TDM) 実施率など介入内容を直接反映する指標が用いられる。これらの指標を正しく算出、評価できる職種は薬剤師が最も適しており、医療機関に勤務する薬剤師だけでなく、保険薬局の薬剤師においても今後中心的な役割を担うことが求められる。

一方、アウトカム指標には臨床的改善を反映する指標 (死亡率、入院期間、治癒率、再発率、治療費など) や、微生物学的な改善を反映する指標 (耐性菌の検出数や発生率など) が用いられる。各施設で決定した ASP を実践し、プロセスやアウトカムが改善したか否かを評価した後、管理者へフィードバックすることで更なる人員の補充なども検討可能となる。その後、ASP をさらに充実したものへ改

訂し、より質の高いASを実践していくことが重要である。

最後に

今回のAMR対策アクションプランでは、筆者が日本病院薬剤師会を通じて調査した日本における抗菌薬使用動向の調査結果⁹⁾や厚生労働科学研究で実施した調査結果¹⁰⁾が引用されている。また、感染対策チームにおいて適正使用に係わる薬剤師²³⁾やクリニックでグラム染色を実施し、適正使用を支援する薬剤師²⁴⁾による医療費の削減効果も引用されている。これまで、わが国では抗菌薬使用動向を把握する仕組みやチーム医療における薬剤師の必要性が評価され難い環境であった。しかしながら、様々な医療情報の電子化が進み、膨大なデータを利用し易い環境が整いつつある。AMR対策アクションプランやChoosing Wiselyといった活動が注目され、更なる医薬品の適正使用が求められる今、感染症診療や感染対策に係わる薬剤師だけでなく、すべての薬剤師が一丸となり、貢献した結果を示していくことが求められている。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- Brody H., *N. Engl. J. Med.*, **362**, 283–285 (2010).
- Tokuda Y., “Japanese Consortium for General Medicine Teachers Vol. 5, Choosing wisely in Japan: Less is More,” Ojima Igaku Kyouiku Kenkyujo, Tokyo, 2014.
- Koizumi S., *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, **105**, 2441–2449 (2016).
- Terada T., *Iyaku Journal*, **52**, 2223–2225 (2016).
- Shane R., Abramowitz P. W., *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **72**, 1529–1530 (2015).
- Giske C. G., Monnet D. L., Cars O., Carmeli Y., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **52**, 813–821 (2008).
- Ministry of Health, Labour and Welfare. “National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR).”: (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>), cited 24 July, 2018.
- The Japanese Association for Infectious Diseases: (http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/1405_teigen2.pdf), cited 24 July, 2018.
- Muraki Y., Kitamura M., Maeda Y., Kitahara T., Mori T., Ikeue H., Tsugita M., Tadano K., Takada K., Akamatsu T., Yamada T., Shiraishi T., Okuda M., *Infection*, **41**, 415–423 (2013).
- Muraki Y., Yagi T., Tsuji Y., Nishimura N., Tanabe M., Niwa T., Watanabe T., Fujimoto S., Takayama K., Murakami N., Okuda M., *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, **7**, 19–23 (2016).
- Yamasaki D., Tanabe M., Muraki Y., Kato G., Ohmagari N., Yagi T., *Infection*, **46**, 207–214 (2018).
- European Centre for Disease Prevention and Control. “Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union: 2015. ESAC-Net surveillance data.”: (<http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-news/Documents/antimicrobial-consumption-ESAC-Net-summary-2015.pdf>), cited 24 July, 2018.
- Yoon Y. K., Park G. C., An H., Chun B. C., Sohn J. W., Kim M. J., *Medicine (Baltimore)*, **94**, e2100 (2015).
- Goossens H., Ferech M., Coenen S., Stephens P., *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 1091–1095 (2007).
- Dellit T. H., Owens R. C., McGowan J. E. Jr., Gerding D. N., Weinstein R. A., Burke J. P., Huskins W. C., Paterson D. L., Fishman N. O., Carpenter C. F., Brennan P. J., Billeter M., Hooton T. M., *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 159–177 (2007).
- Cao H., Phe K., Laine G. A., Russo H. R., Putney K. S., Tam V. H., *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, **6**, 75–77 (2016).
- Niki Y., *Jpn. J. Chemother.*, **65**, 650–687 (2017).
- Muraki Y., Tanabe M., Nakamura A., Matsushima Y., Seno M., Fukuda M., Okuda M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **36**, 316–322 (2010).
- Yamada T., Umetsu N., Ohtaki K., Tsunakawa T., Satoh M., Koshiro K., Ono T., Suno M., Iida S., Yamashita T., Awaya T., Tasaki Y., Matubara K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 419–425 (2008).
- Maeda M., Takuma T., Yoshikawa M., Naito

- Y., Tsuchiya A., Oto Y., Minemura A., Uga-jin K., Shoji H., Ishino K., Niki Y., *Jpn. J. Chemother.*, **63**, 350–356 (2015).
- 21) Barlam T. F., Cosgrove S. E., Abbo L. M., MacDougall C., Schuetz A. N., Septimus E. J., Srinivasan A., Dellit T. H., Falck-Ytter Y. T., Fishman N. O., Hamilton C. W., Jenkins T. C., Lipsett P. A., Malani P. N., May L. S., Moran G. J., Neuhauser M. M., Newland J. G., Ohl C. A., Samore M. H., Seo S. K., Trivedi K. K., *Clin. Infect. Dis.*, **62**, e51–e77 (2016).
- 22) Chung G. W., Wu J. E., Yeo C. L., Chan D., Hsu L. Y., *Virulence*, **4**, 151–157 (2013).
- 23) Niwa T., Shinoda Y., Suzuki A., Ohmori T., Yasuda M., Ohta H., Fukao A., Kitaichi K., Matsuura K., Sugiyama T., Murakami N., Itoh Y., *Int. J. Clin. Pract.*, **66**, 999–1008 (2012).
- 24) Maeda M., Maeda T., Matsumoto K., Morita K., *An Official Journal of the Japan Primary Care Association*, **38**, 335–339 (2015).