

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

薬剤師が主導する抗菌薬適正使用支援体制の確立と
臨床薬学的介入の有用性に関する研究

大橋 健吾

2019 年

目次

緒論	1
第1章 感染管理支援システムを用いた薬剤師主導 antimicrobial stewardship の有用性評価	
第1節 緒言	5
第2節 方法	7
第3節 結果	16
第4節 考察	19
第2章 バンドルを基にした薬剤師の早期介入が methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> 菌血症患者の治療アウトカムに及ぼす影響の評価	
第1節 緒言	23
第2節 方法	25
第3節 結果	30
第4節 考察	37
第3章 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	
第1節 緒言	40
第2節 方法	42
第3節 結果	46

第4節 考察	49
第4章 全注射用抗菌薬使用患者への監視対象拡大による薬剤師主導 prospective audit and feedback の臨床的アウトカム評価	
第1節 緒言	53
第2節 方法	55
第3節 結果	59
第4節 考察	64
総括	69
謝辞	71
引用文献	72
略語	84

緒 論

近年、抗菌薬に耐性をもった細菌（薬剤耐性菌）による感染症が深刻な問題となっている¹⁾。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA）による感染症は、もはや医療現場において珍しくない感染症となっており、多剤耐性緑膿菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌によるアウトブレイクも多数報告されている^{2,3)}。その一方で、新規作用機序を有した抗菌薬の開発は停滞しており⁴⁾、我々は現存の抗菌薬を駆使して薬剤耐性菌に対峙しなければならない。厚生労働省による報告では、わが国の2014年における薬剤耐性菌による医療費の追加コストは年間1,700億円、死亡者数は年間1万人にも上ると推定された⁵⁾。さらに、このまま世界が薬剤耐性（antimicrobial resistance, AMR）に対する対策を講じなければ、2050年には薬剤耐性菌による感染症の死亡者数は、がんによる死亡者数を超え、全世界で1,000万人に達し、1,000兆ドルの国内総生産が失われると試算された⁶⁾。このような背景から世界保健機関（world health organization, WHO）は薬剤耐性を世界的な健康危機と認識し、2015年5月の世界保健総会において「薬剤耐性（AMR）に関するグローバルアクションプラン」が採択されるに至った⁷⁾。わが国でもそれに追随する形で2016年4月に厚生労働省より「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が策定された⁸⁾。

医療現場における薬剤耐性対策には大きく二つの手法が考えられる。一つ目は環境を介した患者間での水平伝播を阻止することである。二つ目は抗菌薬の不適正使用を是正することである。抗菌薬の過少投与は感染症治療失敗のリス

クになるばかりではなく、薬剤耐性菌の出現を助長することが報告されている^{9,10)}。その一方で、抗菌薬の不必要な投与や過量投与は副作用のリスクを上昇させ¹¹⁾、*Clostridioides difficile* 感染症のリスクを高める弊害を生む¹²⁾。したがって、抗菌薬投与の必要な症例に限り、病態に応じた適正な抗菌薬を最適な投与量で使用すべきである。しかしながら、医師が処方した抗菌薬の 34-57%は不適正な処方であるとの報告がなされ^{13, 14)}、医師の処方に対して積極的に介入を行うことが必要と考えられるようになった。2007 年に米国感染症学会ならびに米国医療疫学学会は合同で抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship, AS) を推進することを目的としたガイドラインを発表した¹⁵⁾。このガイドラインでは AS の中核となる効果的な手法として、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 : 以下、モニタリングとフィードバック) ならびに抗微生物薬使用の事前承認 (使用許可制) を推奨している。モニタリングとフィードバックは医師の処方を日常的に監視し、必要時に医師に対して適切な薬剤変更や投与方法の提案を行うことである。モニタリングとフィードバックの利点としては医師に対しタイムリーな処方提案が可能となることや、医師への教育効果につながり、適正使用が維持されることが挙げられる¹⁶⁾。また、モニタリングとフィードバックによって抗菌薬の使用量やコストの削減¹⁷⁾、入院期間の短縮¹⁸⁾、薬剤耐性菌の減少¹⁹⁾、*Clostridioides difficile* 感染症の減少²⁰⁾などが報告されている。欠点としては、モニタリングとフィードバックを行う側の人的資源および情報技術システム導入などの物的資源の不足などが挙げられる²¹⁾。欧州臨床微生物感染症学会は、ガイドラインにおいて 750 床の施設に対して最低限の AS を行うために、AS に従事する医師や薬剤師が少なくとも 1 人必要であり、AS の手法としてモニタリングとフィードバックを実践する場合

には2人以上必要と報告した²²⁾。また、米国感染症学会の調査では501-1000床の急性期ケア病院に対して、ASに従事する薬剤師の数が少なくとも2人必要と報告された²³⁾。わが国における2018年時点でのASの現状に関する調査では、ベッド数が500床以上ある病院でさえ、ASに従事する薬剤師の業務時間は半日程度であったと報告された²⁴⁾。つまり、わが国においてASに費やす時間は、理想の半分にも満たないと想定される。そのため、限られた時間で効果的なASを行う方法が求められる。

薬剤師は薬物療法の適正化に貢献する責務を担っており、モニタリングとフィードバックは薬剤師業務の本質である。2017年にわが国で発表されたAS実践のためのガイダンス²⁵⁾においても、薬剤師はASの中心的役割を担い、多職種をリードしていくことが期待されており、「薬剤師主導の臨床薬理的なアプローチによる抗微生物薬使用の最適化を支援する仕組みが必要である」と明記されている。しかし、薬剤師が主導する具体的な支援体制に関して定式化した手法は記載されていない。薬剤師が主導する抗菌薬適正使用支援体制を確立し、その有用性を示すことは、薬剤師の責務を明確にし、今後多くの施設に広めていくためのエビデンスとなり得る。

本研究では、著者らが薬剤師を主導とした抗菌薬適正使用支援体制を確立し、その臨床薬学的介入の有用性を明らかにすることを目的とし、以下に示す知見を得た。第1章では市販の感染管理支援システムを独自にカスタマイズしたシステムを用いて、薬剤師が処方開始翌日から連日のモニタリングとフィードバックを行う体制を確立し、その有用性を明らかにした。第2章ではMRSA菌血症患者に対する治療バンドルに基づき、薬剤師が迅速に治療に介入する体制を確立し、その有用性を明らかにした。第3章では薬剤師による処方監視対象薬

を届出抗菌薬から全注射用抗菌薬に拡大し、処方開始翌日から連日のモニタリングとフィードバックを行う体制を確立し、早期から全注射用抗菌薬使用患者を対象とした介入を行う必要性を見出した。第4章では薬剤師による全注射用抗菌薬使用患者を対象とした連日のモニタリングとフィードバック体制について評価し、その有用性を明らかにした。

以上の結果について、本論文では4章にわたり詳述する。

第1章

感染管理支援システムを用いた薬剤師主導 antimicrobial stewardship の有用性評価

第1節 緒言

近年、抗菌薬の臨床効果を最大限に引き出すために抗菌薬の選択、投与量、投与方法および治療期間を最適にし、不適正な使用を制限する AS が各施設において行われている²⁶⁻²⁸⁾。米国感染症学会と米国医療疫学学会による AS のガイドライン^{15,21)}では、「感染症専門医」と「感染症治療のトレーニングを受けた臨床薬剤師」をコアメンバーとして AS を行うことを強く推奨しており、薬剤師が AS へ参画することを重要視している。また、これらのメンバーに対し AS を実践するための時間が補償されるべきであると推奨している。Johannsson ら²⁹⁾は 522 施設に対し、AS のガイドライン^{15,21)}に推奨される「モニタリングとフィードバック」を実践するために費やす薬剤師数についてアンケート調査を行った。その結果、1 日当たり 0.5-1 人の薬剤師を費やしたと回答した施設が最も多かったと報告している。また丹羽ら²⁸⁾は 606 床の総合病院において注射用抗菌薬使用患者の全症例を監視するために、1 週間当たり 20 時間を要したと報告している。しかしながら、Howard ら³⁰⁾による世界規模の調査においては、AS のために費やす 1 週間あたりの薬剤師の平均活動時間が、北米の 32 時間と比べアジアにおいては 13 時間と非常に少ないことを報告している。大垣市民病院（以下、当院）は病床数 903 床の急性期医療を中心とした総合病院であるが、薬剤師の人員不足や病棟業務の拡充などにより、AS に費やすことができる時間は 1 週間

当たり 10 時間程度であった。しかしながら、感染症専門医が常勤していない当院において、薬剤師が AS を主導する必要があった。

当院では、感染制御チーム (infection control team, ICT) のメンバーが抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team, AST) を兼務しており、2012 年より AST が抗菌薬適正使用を目的とした AST 症例検討会を開始した。これに伴い AST 薬剤師が、届出抗菌薬使用患者へのモニタリングとフィードバックを開始した。2012 年から 2013 年の間は、モニタリングとフィードバックのためのデータ管理と AST 症例検討会に使用する資料作成には、汎用ソフトウェアである File Maker Pro[®] (ファイルメーカー社) を使用していた。しかし、患者情報の抽出および入力作業は作業時間と人的資源を要する作業であった。そこで、我々は AS の効率化を期待し、2014 年に当院独自にカスタマイズした感染管理支援システム (BACT Web[®]、栄研化学株式会社と共同開発：以下、BACT システム) を導入した。わが国では、電子カルテベンダーによる既存のソフトウェアを用いて AS の効果を評価した報告³¹⁾にとどまり、AS 業務時間の短縮や効率化のための具体的な方法に関する報告は見当たらない。そこで、BACT システムを用いた薬剤師による AS 体制を確立し、その有用性について評価した。

第 2 節 方法

1. BACT システムの機能

BACT システムは既存の機能として、薬剤耐性菌の検出状況、デバイスや薬剤等のサーベイランスおよび疫学・抗菌薬使用状況統計などの感染管理に必要な様々なデータを自動で収集し、日々の感染対策業務を軽減するための機能を有する。しかし、AS を実施する際に重要な抗菌薬使用患者の抽出機能および患者毎のデータベース管理機能などは無く、当院では AS 業務の効率化を目的に、これらの機能を付与するようにカスタマイズした。2014 年 1 月より電子カルテ（HAPPY ACTIS、東芝医療情報システムズ社）と連動した BACT システムを稼働した。Figure 1 に BACT システムを用いた AST 薬剤師によるモニタリングとフィードバックの流れを示した。

AST pharmacists use BACT Web® to monitor the patients and provide feedback to the attending doctor.

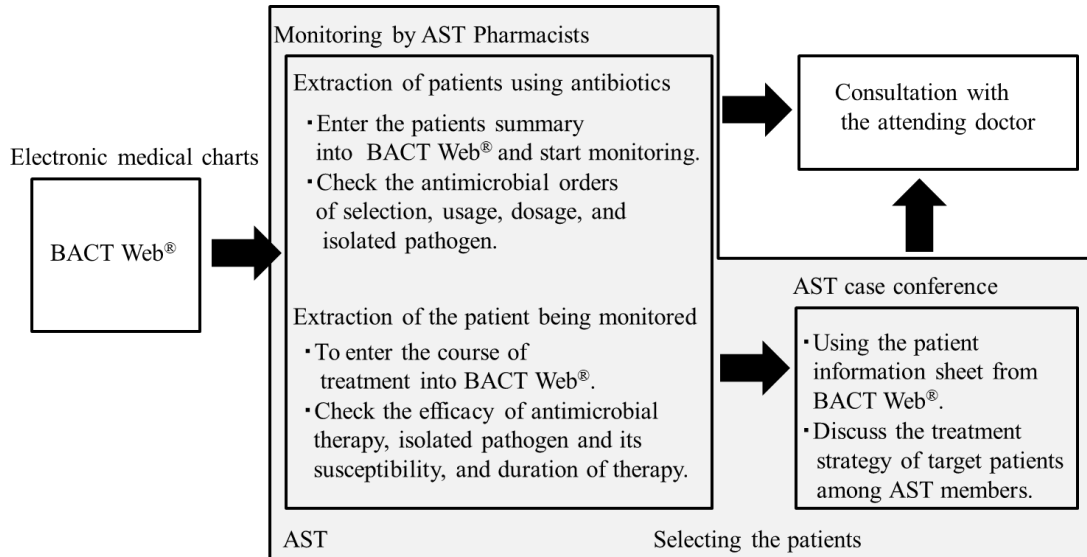


Figure 1 Flow of prospective audit and feedback by AST pharmacists using BACT Web®

The AST pharmacist uses BACT Web® in the electronic medical record to extract the target patient. The target patients are patients newly initiated on antimicrobials and patients who have already been selected for monitoring. Identification of patients newly initiated on antimicrobials triggers registration of a summary in the patient database in BACT Web® and monitoring is initiated. The AST pharmacist enters the clinical course of the patient being monitored in the patient database, confirms how to use the antibiotic, and consults the doctor if necessary. AST pharmacists select a patient to discuss in the AST case conference. We conduct an AST case conference using the BACT Web® patient information sheet and consult with the doctor if necessary.

AST薬剤師はBACTシステムを用いて対象期間の抗菌薬使用患者を抽出した。

Figure 2 に対象患者を効率よく把握するためにカスタマイズした対象患者の一覧画面を示した。対象患者は監視の進捗状況によって「未監視」、「フォロー中」および「終了」と色分けされ、視覚的に把握できるようにした。また薬剤名、抗菌薬使用日数、AST 症例検討会対象か否かおよび感染症名などの表示を可能とした。さらに患者の臨床経過を効率よく監視し、情報共有を簡便にするために患者毎にデータベース管理できるようにカスタマイズした。

患者情報		現在の所属	医師名	経路	薬剤名	開始日 終了日	日数	監視日	介入	ステータス	ラウンド	感染症名
	2小 NICU			注	バンコマイシン0.5(MEK) (点滴静注用) (抗MRSA薬)	15-05-21 15-05-23	3			未監視	未対象	
	呼吸 3-7			注	メロペネム点静注用0.5g(明治) (カルバペネム系)	15-05-15 15-05-28	12	2015-05-07	★介入 監視薬剤	フォロー中	未対象	肺炎
	2小 NICU			注	バンコマイシン0.5(MEK) (点滴静注用) (抗MRSA薬)	15-05-14 15-05-28	14	2015-05-15	★介入 監視薬剤	フォロー中	未対象	敗血症
	消化 3-7			注	ソシシ静注用0.25g (広域ペニシリン系)	15-05-14 15-05-25	12	2015-05-15	★介入 監視薬剤	フォロー中	対象	腹腔内臓傷
	心外 3-3			注	バンコマイシン0.5(MEK) (点滴静注用) (抗MRSA薬)	15-05-18 15-05-28	9	2015-05-18	TM介入○	フォロー中	対象	関節炎
	泌尿 2-5			注	フィコバックス点静注用0.5g (カルバペネム系)	15-05-18 15-05-28	9	2015-05-18	増量○	フォロー中	対象	尿路感染症
	循環 3-3			注	バンコマイシン0.5(MEK) (点滴静注用) (抗MRSA薬)	15-05-15 15-05-22	8	2015-05-18	TM介入○	フォロー中	対象	血管内留置カテーテル関連血流感染症
	整形 2-3			注	キュピシン静注用50mg (抗MRSA薬)	15-05-15 15-05-28	12	2015-05-18	★介入 監視薬剤	フォロー中	対象	皮膚軟部組織感染症
	泌尿 2-8			注	キュピシン静注用50mg (抗MRSA薬)	15-05-18 15-05-28	9	2015-05-18	★介入 培養陽性	フォロー中	対象	敗血症
	2小 NICU			注	バンコマイシン0.5(MEK) (点滴静注用) (抗MRSA薬)	15-05-14 15-05-20	7	2015-05-20	介入終了	終了	未対象	

Figure 2 Screen listing target patients

Data regarding patient information, drugs used, date of use, number of days used, progress situation, AST intervention patient and infectious disease name for any drugs in any period are displayed in a list. Since the monitoring status is displayed using three colors for "unmonitored," "monitoring," and "finished," it is easy for any observer to understand the progression of the situation.

a: Patient name, b: Affiliation ward, c: Route of administration, d: Drug name, e: Administration day, f: Administration dates, g: Last intervention date, h: Progress situation, i: AST intervention patient, j: Infectious disease name.

データベース管理画面 (Figure 3) は熱型グラフ、抗菌薬使用状況、デバイス管理状況、臨床検査値および細菌検査結果など、感染症の原因や治療法の決定および経過の評価に必要な情報の一画面表示を可能とした。患者情報のサマリーや既往歴はフリーコメントで記載でき、電子カルテの診療録をコピーして貼り付けることも可能である。また、臨床経過、医師への提案内容および医師からの情報などを日付毎に記載することができる。これらの機能は電子カルテと連動しているため、患者に関わる全ての医療従事者が閲覧可能である。

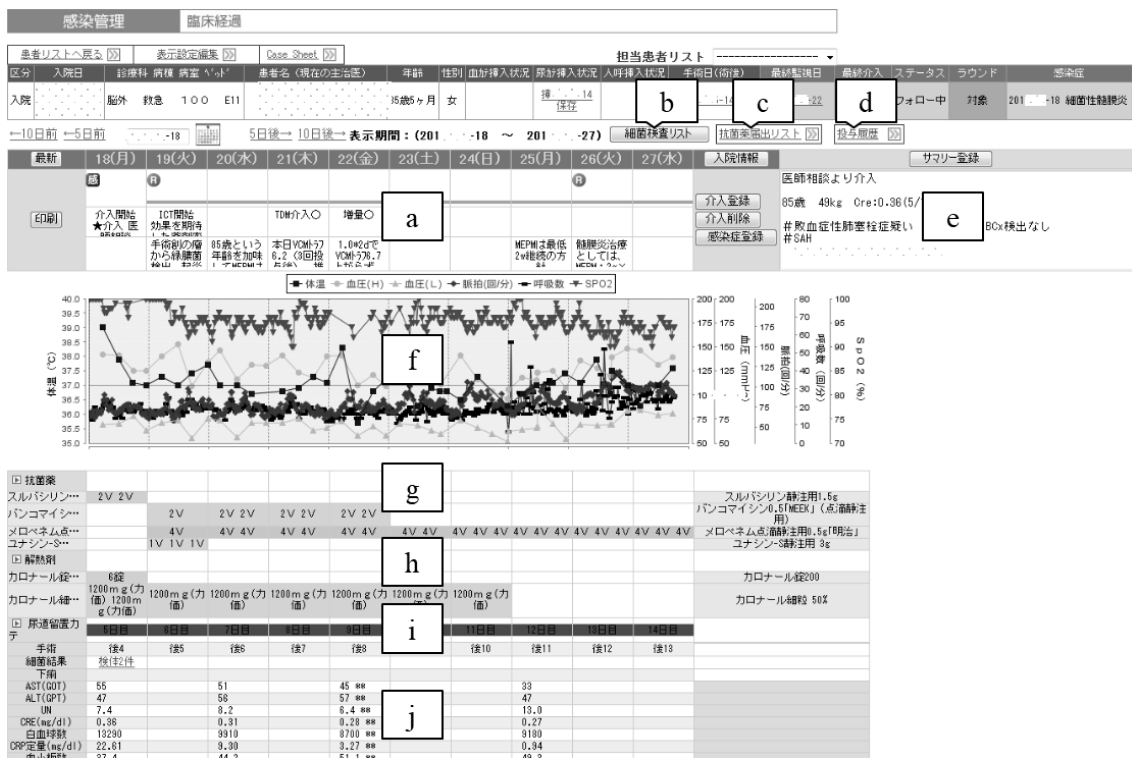


Figure 3 Patient database management screen

The patient database includes the following components: vital signs graphs; antibiotic, antipyretic, and device usage; bacterial culture results; and clinical laboratory values. The course of treatment and interventions are categorized by date.

a: Course of treatment and intervention content, b: Bacterial culture, c: Confirmation report, d: Administration history list, e: Summary, f: Vital signs graphs, g: Antibiotic usage, h: Antipyretic usage, i: Device usage, j: Clinical laboratory values.

2. 当院における薬剤師の AS

2-1. モニタリングとフィードバックの概要

モニタリングとフィードバックは主に感染制御専門薬剤師 1 名が担当し、主担当が不在の場合は、代替りの AST 薬剤師（主担当含め 3 名）が、平日に約 2 時間行った。届出抗菌薬使用患者を対象に投与翌日より監視を開始し、感染症の終息あるいは退院まで行った。監視開始時に対象患者の経過をまとめ、BACT システムの患者データベースに入力した。また、患者の経過を週 5 日確認し、「病原微生物や感染臓器を考慮した抗菌薬の選択」、「腎機能や

pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) を基にした最適な用法・用量」および「de-escalation」の可否などをチェックし、必要に応じて医師に処方提案を行った。特記すべき臨床経過や処方提案内容などはその都度、患者データベースに入力し、AST 薬剤師間で情報共有を行った。

2-2. AST 症例検討会

AST 症例検討会は 1 回 3 時間程度を週 2 回、医師、AST 薬剤師、臨床検査技師および看護師で行った。AST 症例検討会の患者選定は AST 薬剤師が行い、「主治医から相談のあった症例」、「AST 薬剤師の提案に対し医師の受け入れが困難な症例」、「AST 薬剤師のみでは適正使用の判断が困難な症例」および「8 日以上の投与で治療方針が不明瞭な症例」などを対象とした。AST 症例検討会時の患者資料として、BACT システムに入力したデータベースを基に自動で作成される患者情報シート (Figure 4A) と、細菌検査および抗菌薬使用状況に関するリスト (Figure 4B) を活用した。

(A) 介入情報シート ID: _____ 年齢 85歳5ヶ月 体重 49.0kg 入院日 _____ 主治医 _____

診療科・病棟 脳外 救急 最終監視日 _____ 最終介入 増量○ ステータス フォロー中 ラウンド 対象 感染症名 細菌性髄膜炎

既往歴	特に病院受診なし	サマリー	医師相談より介入 85歳、49kg Cre0.36(5/18)→Ca53 #敗血症性肺塞栓症疑い 今のところBCO検出しなしAH 生来健康な方。 5/9 右側胸部痛。 5/10 右下部痛。37.6度の発熱。プロモックス内服。 5/11 右下部痛は少し改善したが、精密目的にER紹介。 敗血症性肺塞栓症の疑いで呼吸器内科に入院。スルバシリンにて治療開始 ■入院時所見 #右側胸部痛 右傍背肋部の圧痛あり 腫脹Xp. CTでは加齢性変化のみ 骨折や骨質性変化はみられません #肺内多発結節影 画像上はまず乾渉性性 どのmassの疑い 肺外、肺内転移も含め 肺内転移もみ 前高1.4cm腫瘍大程度 敗血症性の肺塞栓症や肺動脈血栓の肺内肺塞栓も考慮し心エコーも追加した方がよさそうです 5/13 頸部(内頸静脈)VDUS異常なし 5/14 3時頃から突如の頭痛ありCTにてくも膜下出血あり脳外紹介。 open(ワイス的)clippingは困難でtrappingとなった 5/16 脳神経科にて 5/18 USにて正再評価も異常指摘なし CTでは、両側の多発結節はcavity形成(若干サイズの縮小あり)+再側胸水貯留 発熱は依然38度以上を推移 ★これまでの経過として… HACEBもしっかりカバール来て高用量ということで、5/18よりエナシン3g 60mlに変更 (HACEBはよくよく調べると市中の庄でも5-10%とそれなりの頻度があるよう。)増量は3-4wを目標に長期で培養。
経過 (入院 21 - 20)	a		
05/18 【介入開始】			
05/18 【★介入 医師相談】			
05/18 【細菌性髄膜炎】			
05/18 【OTラウンド開始】			
05/18 【効果を期した薬剤変更○】手術前の種から髄液菌検出 起炎菌としては考えにくい結果に基づきMEPM(変更)に投与量は髄膜炎と腎機能より2g/2日			
05/19 【OTラウンド】画像上はやはりseptic emboliを強く疑う所見です。 CFPMが有効で、菌培養できなくなった可能性大です。 現在発熱特別については、抗菌薬のスペクトラムとしてカバーできていない可能性と、抗菌薬は効いているにもかかわらず感染病巣全体をカバーできていない可能性があります。感染性動脈瘤の可能性を考慮すると、髄膜炎を念頭に置いた治療が必要と考えます。 また、原因菌としては、培養が陰性となっていることからCFPMが有効な菌を想定すべきと考えます。 以上から原因菌としては、①プロト球菌、②連鎖球菌 などを念頭に置き、髄膜炎治療を推奨します。 ・OTRX-2g×2/日 ・VCM1.5g×2/日 への変更を推奨します。 侵入門について、悪寒出現前に、性致などを確認をお願いします。	b	c	
VCM初期解析実施。1.0kgを1日、以降0.5kgで確認。呼吸器科医師との相談の上開始を検討すること。85歳という年齢を考慮してMEPMは2g/2日のこと。			
05/20 【TDM介入○】本日VCMは762(3回投与後)推奨トットとしては20であるが、臨床的に改善しておりVCMの値は(MEPMが効いたのではないかと)明日から一度再検し、VCMの必要性について検討されとのこと			
05/21 現行量では予測720くらいであるが時間差を要するため、loading:1g/3/日を1日行うことで20まで上昇することは情報提供した。			
05/21 CRPの改善あるが、E2VGM、顕微鏡的			
05/22 【増量○】1.0kgでVCMは767上がります。1.0kgでも720は20近くを推移するのだが、クリアランスが良いのか。VCMは中止との事だが、クリアランス良好と推測するのであればMEPMは2.0kgが望まれる。医師と協議の結果増量へ。			
05/25 MEPMは最低2w継続の方針			
05/26 【OTラウンド】髄膜炎治療としては、MEPM:2g×3/日にて最低2週間必要です。が、有効な治療開始が遅れており、+2週間程度必要となる可能性があります。臨床経過および、画像による病変の経過を診て判断する必要があります。 投与量は髄膜炎、投与期間は感染性動脈瘤に準ず			

(B)

d	e	f	g						
採取日(イオン)番号	所部	材料部(イオン)番号	菌名1	菌量1	菌量2	菌量3	菌量4	菌量5	菌量6
05-11	外末 救急	静脈血・2セット 右上肢 左上肢	好気ボトル (-陰性)		好気ボトル (-陰性)	嫌気ボトル (-陰性)			あり
05-11	外末 救急	中間尿	培養陰性						なし
05-14	救急 脳外	生検・手術 中大脳動脈瘤	Pseudomonas aeruginosa	1+					なし
05-18	救急 呼吸	静脈血・2セット 記載なし	嫌気ボトル (-陰性)		好気ボトル (-陰性)	好気ボトル (-陰性)			あり
05-18	救急 呼吸	静脈血 記載なし	好気ボトル (-陰性)		嫌気ボトル (-陰性)				なし
05-08	2.7 整形	関節液	培養陰性						なし
h	i	j	k	l	m				
患者情報	薬剤名	開始日 最終投与日	日数	開始日	最終投与日	用量	回数	投与日数	感出状況
	スルバシリン静注用1.5g	05-11 05-18	8	05-11	05-18	2V	2回	8日	未
	バンコマイシン0.5f(MEEK) (点滴静注用)	05-19 05-22	4	05-19	05-22	2V	1回	1日	済
	メロペナム点滴静注用0.5g(明治)	05-19 05-16	29	05-19	05-16	4V	3回	16日	済
				05-20	05-22	2V	2回	3日	
				05-19	05-19	4V	1回	1日	
				05-20	05-23	4V	2回	4日	
				05-24	05-08	4V	3回	16日	
				05-09	05-09	2V	1回	1日	
				05-09	05-09	4V	2回	1日	
				05-10	05-16	2V	3回	7日	

Figure 4 Patient information sheet at the time of the AST case conference

(A) Patient information sheet.

(B) Bacterial culture and administration history list.

The medical history, course of treatment, patient summary, antibiotic usage, and bacterial culture results can be automatically summarized from BACT Web®.

a: Medical history, b: Course of treatment and intervention content, c: Summary, d: Date, e: Clinical department, f: Sampling site, g: Bacterial name, h: Patient name, i: Drug name, j: Administration day, k: Administration dates, l: Dosage, m: Reporting status.

3. BACT システムを用いた AS の有用性評価

3-1. 患者データベース作成時間の調査

薬剤師 8 名（実務経験年数の差異による業務スキルのバイアスを減らすために、経験年数 3 年目 4 名および 5 年目 4 名）を対象に、BACT システム導入前後の方法で新規患者データベースの作成に要する時間を比較した。調査項目は患者基本データ（年齢、性別、体重、病棟、診療科）、既往歴、経過、サマリー、臨床検査値、抗菌薬使用状況、細菌検査結果、デバイス使用状況および届出提出状況とし、それらの記録作成時間の総計を計測した。対象症例は同程度の記録作成時間が想定される 2 症例とした。いずれも入院 4 日後の精巣上体炎に対しエンピリックにメロペネムを使用し、起因菌同定後セフォチアムへ de-escalation した症例とした。割り付けは 3 年目と 5 年目の薬剤師 1 名ずつを 4 群に分け、各群で調査の順番と対象症例が重複しないように行った。

3-2. BACT システム導入前後の比較

調査期間は 2013 年 1 月から 2014 年 12 月までとした。2013 年 1 月から 2013 年 12 月を導入前、2014 年 1 月から 2014 年 12 月を導入後とした。監視対象は届出抗菌薬使用患者とし、導入前はカルバペネム系薬（メロペネム、ドリペネム）と抗 MRSA 薬（バンコマイシン、テイコプラニン、ダプトマイシン、リネズリド、アルベカシン）を使用した全症例、導入後は前者に加え、タゾバクタム・ピペラシリンを使用した全症例とし、以下の内容について BACT システム導入前後で比較した。

(1) 監視人数

1ヶ月当たりの平均監視人数を算出した。

(2) 処方提案

不適正使用症例に対する薬剤師から医師への処方提案件数とその内容を調査した。処方提案内容は「用法・用量」、「薬剤変更」および「薬剤中止」に分類した。

(3) 抗菌薬使用量

入院患者に対する抗菌薬の使用量データをもとに、カルバペネム系薬、タゾバクタム・ピペラシリンおよび抗MRSA薬の1,000患者・日あたりの antimicrobial use density を算出し、1ヶ月あたりの平均 antimicrobial use density を比較した。antimicrobial use density の算出には WHO が規定した defined daily dose (DDD) を用いた。

(4) 抗菌薬使用金額

カルバペネム系薬、タゾバクタム・ピペラシリンおよび抗MRSA薬の使用バイアル数を算出し、2015年12月時点の薬価を乗じて年間の抗菌薬使用金額を算出し、その差額を算出した。

4. 統計処理

患者データベース作成時間の比較、監視人数、antimicrobial use density は平均 ± 標準偏差で示した。患者データベース作成時間の比較には Welch's *t*-test を用い、

監視人数の比較、antimicrobial use density の比較には Student's *t*-test を用い、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありとした。統計解析ソフトウェアは EZR (v 1.31) を用いた³²⁾。

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」を遵守して実施し、当院倫理委員会の承認（承認番号：20160128-11）を得て実施した。

第3節 結果

1. 患者データベース作成時間の調査

1 患者当たりの新規患者データベース作成時間について Figure 5 に示した。BACT システム導入前は 24 ± 6 分、導入後は 12 ± 2 分であり導入後において有意に短縮した。

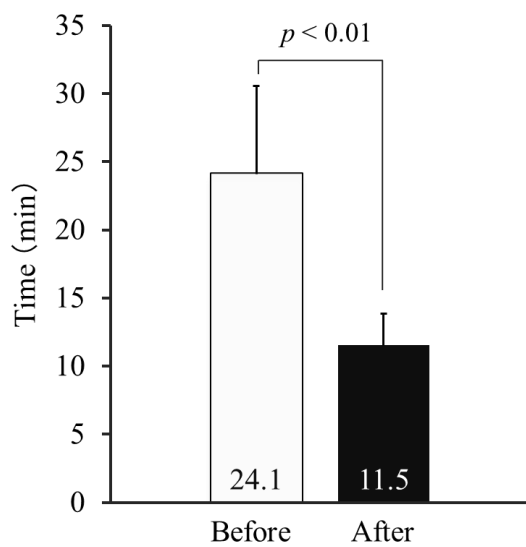


Figure 5 Time required to create a new patient database

Welch's *t*-test applied ($n = 8$).

2. 監視人数

1 ヶ月当たりの新規監視人数について Figure 6 に示した。BACT システム導入前は 51 ± 7 人、導入後は 72 ± 12 人であり導入後において有意に増加した。

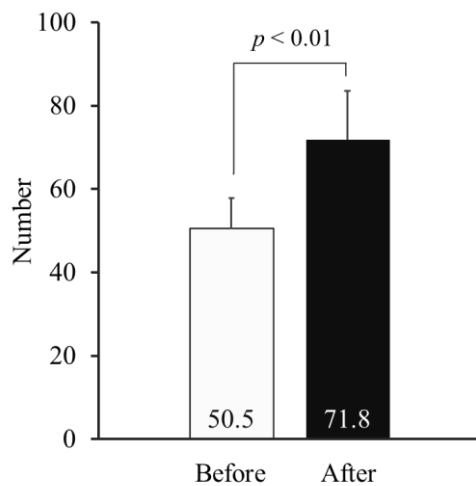


Figure 6 The average monitoring number of patients being monitored per one month

Student's *t*-test applied.

3. 処方提案

不適正使用症例に対する AST 薬剤師から医師への処方提案件数は BACT システム導入前後で 189 件から 238 件へ増加した。処方提案内容については「用法・用量」は 103 件から 92 件へ減少し、「薬剤変更」は 61 件から 81 件へ、「薬剤中止」は 25 件から 65 件へ増加した (Figure 7)。

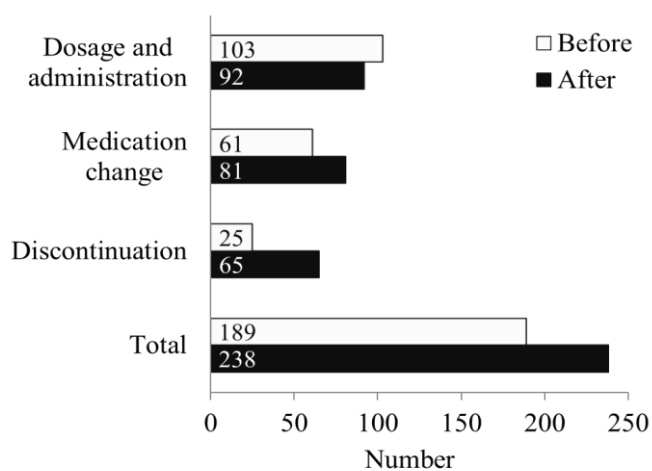


Figure 7 Number of proposed prescriptions

4. 抗菌薬使用量

1 ヶ月当たりの平均 antimicrobial use density については BACT システム導入前後でカルバペネム系薬 30.8 ± 8.6 DDD/1000 patients-days から 21.1 ± 5.3 DDD/1000 patients-days へ、タゾバクタム・ピペラシリン 9.6 ± 1.6 DDD/1000 patients-days から 6.3 ± 2.7 DDD/1000 patients-days へ有意に減少した。抗 MRSA 薬は導入前 13.8 ± 5.1 DDD/1000 patients-days、導入後 10.4 ± 3.6 DDD/1000 patients-days であり若干減少したが、有意な変化は見られなかった (Figure 8)。

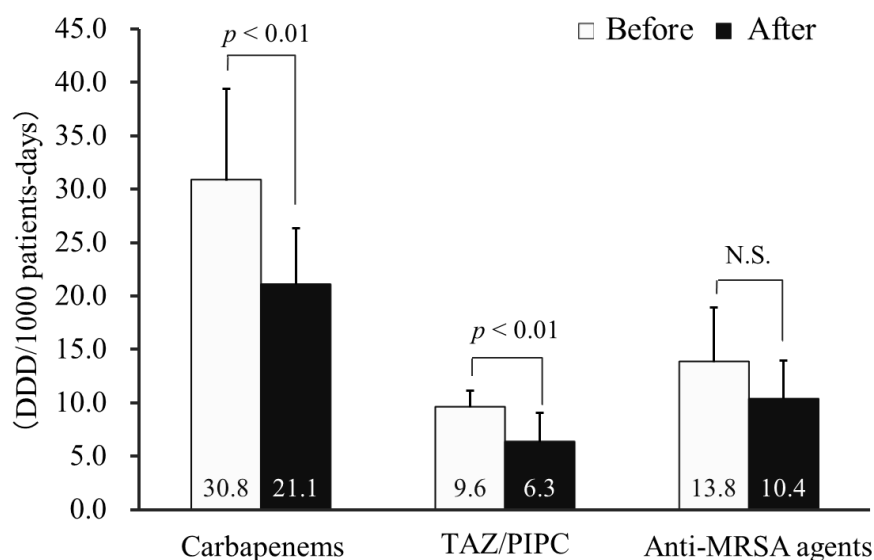


Figure 8 Antibiotic usage per one month

Student's *t*-test applied.

DDD, defined daily dose; N.S., not significant; TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

5. 抗菌薬使用金額

抗菌薬使用金額は導入前 1 億 2,252 万円、導入後 9,300 万円であり、削減額は 2,952 万円であった。

第4節 考察

AS 推進のためには効率的かつ効果的な AS 体制の構築が望まれる。本研究では、市販の感染管理支援システムを当院独自にカスタマイズした BACT システムを用いて、薬剤師がモニタリングとフィードバックを行う体制を確立し、業務の効率化と臨床的有用性について評価した。

米国の AS のガイドラインでは、AS の手法として「モニタリングとフィードバック」ならびに「抗微生物薬使用の事前承認」を強く推奨しており、コアストラテジーとしている^{15, 21)}。当院では以前よりカルバペネム系薬などに対しモニタリングとフィードバックを行っていたが、カルバペネム系薬と同等に広域スペクトラムを有するタゾバクタム・ピペラシリンの使用量の増加が問題であった。そこで、タゾバクタム・ピペラシリンに対しても抗菌薬使用の抑止効果がある届出制^{33, 34)}を開始し、監視対象薬とすることが AST の中で考案された。しかし、BACT システム導入前は汎用ソフトウェアを用いて、手入力で患者データベースの作成を行っていたため、時間的制約から、監視患者数をさらに増やすことは困難であった。そこで、BACT システムを導入したところ、対象患者の臨床経過の把握が容易となり、患者データ入力が省略化され、AS 業務時間の短縮が可能となった。そのため、届出対象抗菌薬にタゾバクタム・ピペラシリンを追加することを可能とし、監視対象人数を増加させた。したがって、BACT システムのように、患者情報の収集時間を短縮するための機能を付与することは、AS の効率化に寄与し、監視患者の拡大に寄与すると考えられる。

不適正使用症例に対する処方提案内容は「用法・用量」が減少傾向であった。当院では 2012 年より AS を開始し、腎機能や PK/PD を考慮した投与方法を提言

してきた。これが医師への教育効果となって「用法・用量」の適正化につながったと考える。全注射用抗菌薬使用患者に対して2週間に1回モニタリングとフィードバックを行った Watanabe ら³⁵⁾も AS を行うに従い、介入を必要としない症例が増加する印象があり、1例ずつの小さな積み重ねが結果として各主治医の意識を向上させ、病院全体として抗菌薬の適正使用に繋がった可能性があるとして報告している。その一方で、「薬剤変更」や「薬剤中止」は増加した。これは BACT システムが薬剤使用日数の表示を可能としたことや、臨床経過および治療効果の評価を容易にした視覚的効果のためと考える。また、これらの患者情報を AST 薬剤師間だけでなく病棟薬剤師などの医療従事者間で共有できたことも BACT システムの特徴であり、処方提案件数増加の要因の一つと考える。以上のことから患者の経過に合わせて、適切な提案を効率よく行うことが可能となったと考えられる。BACT システムのように、患者毎にデータを管理し、経時的に介入を行うことは、時期を逸することなく、より適切な提案を行うことへの一助となると考える。小阪ら³⁶⁾もケーディーアイコンズ株式会社と共同開発した感染対策支援ソフトの専用のデータベースを利用して、患者毎にデータを登録し、介入を行うことによって、初期治療における抗菌薬の適切性や de-escalation 率の改善等が見られたことを報告している。しかし、本研究ではシステムが与える多面的な影響については評価できておらず、より詳細な検討が必要である。

海外では、複数の患者データを入力することにより、症例固有に自動でアドバイスを提供する能動的な知識システムである **clinical decision support system** を利用し、抗菌薬使用量を減少させた多数の報告³⁷⁻³⁹⁾がある。しかし、このようなシステムを用いた前向き研究において、臨床医の処方と **clinical decision support system** で推奨した処方的一致率が 33% しかなかったとの報告⁴⁰⁾もある。この低

い一致率の要因として、筆者らはコンピューターによる支援では患者個々のきめ細やかな対応が難しく、臨床医の満足感が得られず、**clinical decision support system** の推奨を受け入れられなかったのではないかと考察している。その一方で、**BACT** システムにおいては詳細な患者状態を連日監視し、適宜主治医と連絡を取り合いながらモニタリングとフィードバックを行っているため、前述のような危惧は少ない。ゆえに、**BACT** システムを用いた **AS** における処方提案受け入れ率は約 86%と全注射用抗菌薬使用患者に対して 2 週間に 1 回モニタリングとフィードバックを行った Niwa ら⁴¹⁾の報告と同様に高率であった。

本研究において、カルバペネム系薬およびタゾバクタム・ピペラシリンの **antimicrobial use density** が減少した。これは **BACT** システムを利用し、薬剤師を主導とした **AST** による頻回なモニタリングを主治医とコミュニケーションをとりながら実践したことにより、「薬剤変更」や「薬剤中止」の提案が増加したからだと考える。Niwa ら⁴¹⁾も、頻回な **AST** によるモニタリングにより **de-escalation** や薬剤の早期中止が促進され、広域スペクトラム抗菌薬の **antimicrobial use density** 減少につながったことを報告している。

多様化する薬剤師業務を背景に、限られた時間の中で、監視対象薬を拡大し、多くの情報を得て頻回に介入していくことは困難である。そのため、**BACT** システムのような患者の経過を効率的に管理し、医療従事者間で情報を共有できるシステムが必須である。これにより **AST** 薬剤師のみでなく病棟薬剤師を含んだ医療従事者全体の業務改善にもつながる可能性が考えられる。システム導入には費用がかかるが、**BACT** システム導入後は抗菌薬使用量の減少に伴い年間約 3,000 万円の薬剤費の削減が図られた。これまでに、**clinical decision support system** を用いることにより抗菌薬使用金額が削減した報告があるが、周術期における

検討⁴²⁾や急性気管支炎における検討⁴³⁾など症例を限定した報告が散見される。

BACTシステムにおいては症例を限定することなくASを行うことが可能である。

また現時点では、わが国において clinical decision support system の導入は一般的ではない。ただし、本研究においては、BACTシステム以外による他の要因を完全に排除することができず、今後費用対効果のための詳細な検討が必要である。

結論として、薬剤師による BACT システムを用いたモニタリングとフィードバックは、業務の効率化による監視患者の拡大を促すことにより、抗菌薬適正使用の推進に寄与する可能性を明らかにした。

第2章

バンドルを基にした薬剤師の早期介入が **methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*** 菌血症患者の治療アウトカムに及ぼす影響の評価

第1節 緒言

黄色ブドウ球菌菌血症は高い罹患率および死亡率を有した疾患である^{44,45)}。黄色ブドウ球菌菌血症の治療において **quality-of-care indicators** を遵守することは患者の予後改善につながる事が報告されている^{46,47)}。しかしながら、MRSAに起因する感染症はメチシリン感性黄色ブドウ球菌 (**methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA**) 感染症と比較して、罹患した集団の脆弱性の差⁴⁸⁾や、適切な抗菌薬治療の遅れの差⁴⁹⁾などにより有害なアウトカムと関連している事が報告されている。また、黄色ブドウ球菌菌血症の中でもメチシリン耐性は独立した予後増悪因子との報告^{44,50)}もある。近年、薬剤耐性への対策のひとつに **AS** が推進されている^{15,21)}。米国感染症学会と米国医療疫学学会による **AS** のガイドライン^{15,21)}では、「感染症専門医」と「感染症治療のトレーニングを受けた臨床薬剤師」をコアメンバーとした **AST** の発足を推奨している。当院では、2012年より **AST** 薬剤師が **AS** 活動の一環として、血液培養陽性患者に対する監視を行っている。さらに、2013年5月より **MRSA** 菌血症患者に対して、**MRSA** 菌血症治療バンドル (以下、バンドル) を設定し、これを基にした薬剤師による迅速な介入を開始した。

これまでに、感染症専門医による助言によって、黄色ブドウ球菌菌血症患者に対する治療の質の向上および予後改善が認められたとの報告がある⁵⁰⁻⁵⁵⁾が、

薬剤師を主導とした治療介入の評価を行った報告はない。そこで、MRSA 菌血症患者に対するバンドルを策定し、これに基づいて薬剤師が迅速に治療に介入する体制を確立し、その有効性について評価した。

第2節 方法

1. 介入方法

血液培養より MRSA が検出された場合におけるフローチャートを Figure 9 に示した。

AST pharmacists were implemented bundle intervention quickly for attending doctor in the case of MRSA positive from blood culture.

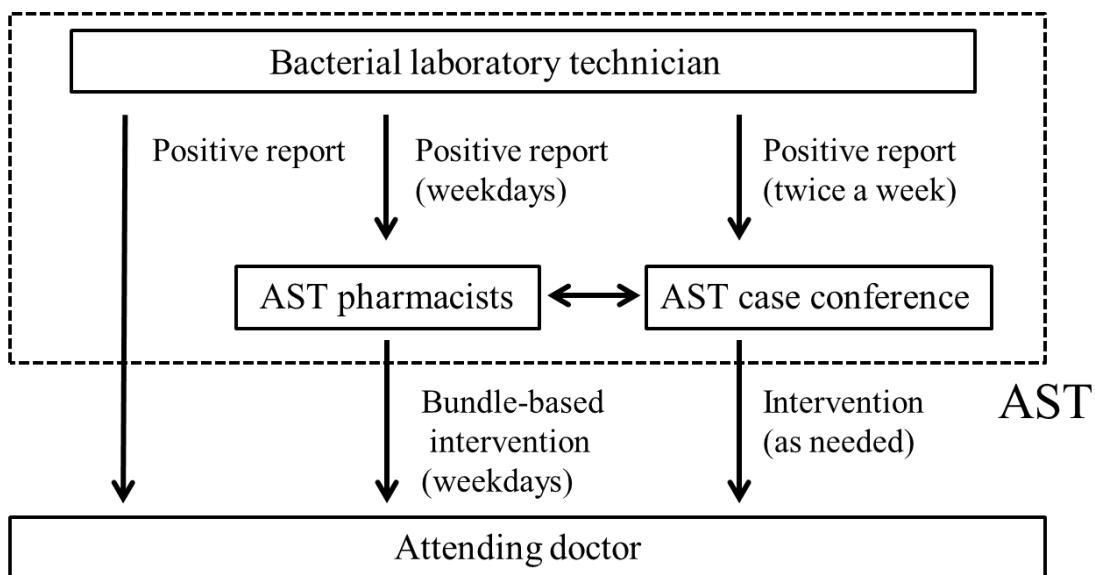


Figure 9 Flowchart of the AST processes, from the first positive blood culture tests for MRSA

Intervention cases were followed up on weekdays by AST pharmacists and feedback was presented to the attending doctor, as appropriate.

AST, antimicrobial stewardship team; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

AST 薬剤師は、細菌検査技師から血液培養より MRSA が検出された患者の報告を受け、バンドルに従って直ちに介入を行った (Table 1)。

Table 1 Recommendation and definitions of the MRSA bacteremia bundle

Recommendations	Definition	Reference
Appropriate duration of therapy	A duration of antimicrobial therapy of at least 14 days, for cases of uncomplicated bacteremia, and 28 days for cases of complicated bacteremia. Oral treatment with linezolid was included in the administration.	49, 53, 55
Early use of anti-MRSA drug	Anti-MRSA drug injection within the first 24 hours after methicillin resistance was detected.	52, 56
Follow-up blood cultures	Re-examination of blood culture after 48-96 hours from the start of antimicrobial treatment, in the cases of patients who survived at least 96 hours.	52-54
Early source control	Removal of temporary vascular catheter when the catheter was suspected or confirmed as the source of MRSA bacteremia, or there was drainage of an abscess in < 72 hours.	52-54
Echocardiography	Echocardiography performed in cases of patients with complicated bacteremia, surviving 96 hours, or patients predisposed to endocarditis.	52, 53
Dose adjustment of anti-MRSA drug	Measurement of the trough levels of vancomycin, teicoplanin or arbekacin in patients treated for at least 3 days with these antibiotics and the adjustment of dosages in order to achieve plasma trough levels, in survivors.	57-59

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

ASTは医師、薬剤師、臨床検査技師および看護師の4職種を基本メンバーとし、週1回のAST症例検討会にのみ非常勤の感染症専門医が参加した。バンドルは感染症専門医を含めたASTで協議して設定した。設定基準として、黄色ブドウ球菌菌血症管理の臨床的改善を示す報告を参照した。ガイドライン⁵⁸⁾の推奨に従い、心臓超音波検査による感染性心内膜炎の精査や、菌血症が複雑性であるか否かを判断した。黄色ブドウ球菌菌血症が疑われる場合は経験的な抗MRSA薬の投与を推奨した。また、AST症例検討会において、AST薬剤師より患者の経過報告を行い、今後の治療方針などについて協議を行った。AST症例検討会は週2回実施した（そのうちの週1回は感染症専門医不在）。介入は主に

電子カルテの診療録を参照し、電子カルテにバンドル推奨項目を記載した上で、必要に応じて主治医に電話連絡もしくは直接連絡を行った。対象患者に対するフォローアップは、薬剤師が月曜日から金曜日まで連日行い、適宜バンドルの推奨項目に関して主治医に提案を行った。

2. 介入研究の設定

対象患者の割り付けを Figure 10 に示した。対象は 2012 年 1 月から 2015 年 12 月までに、当院において血液培養から MRSA が 1 セット以上検出された 18 歳以上の成人を対象とした。2012 年 1 月から 2013 年 4 月までを介入前群、2013 年 5 月から 2015 年 12 月までを介入群として割りつけた。各群において、抗菌薬が投与されなかった症例、入院期間が 4 日間未満の症例、緩和医療を受けた症例ならびに MRSA 検出後 48 時間以内に死亡した症例は対象から除外した。

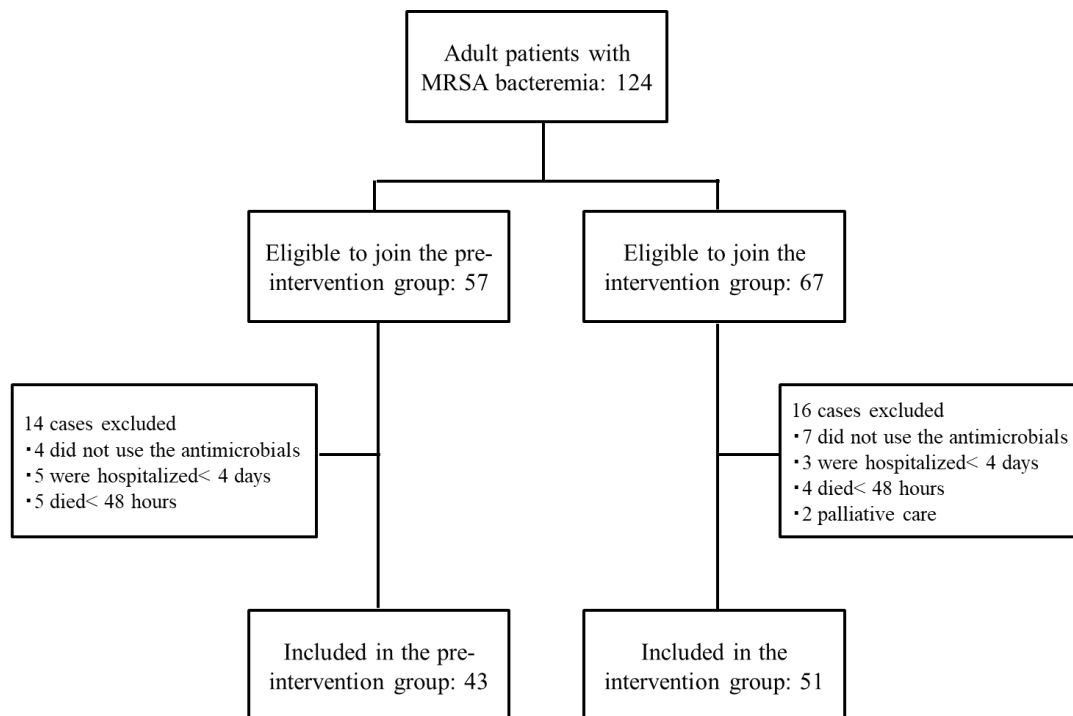


Figure 10 Flowchart of patients included in the study

3. 評価項目と定義

主要評価項目を AST 介入前後のバンドルの実施率とした。副次評価項目を AST 介入前後の 30 日死亡率および院内死亡率とした。

評価項目は電子カルテより後方視的に調査した。MRSA 菌血症は血液培養の少なくとも 1 セットから MRSA を検出したものと定義した。炎症の評価には systemic inflammatory response syndrome (SIRS) を用いた⁶¹⁾。併存疾患の重篤度の評価には Charlson comorbidity index を用いた⁶²⁾。重症度の評価には sequential organ failure assessment (SOFA) score⁶³⁾を用いた。SOFA score の算出にあたり、血液ガス分析が実施されていない症例は、Rice ら⁶⁴⁾の報告より動脈血酸素分圧 (PaO₂)、吸入気酸素濃度 (FiO₂) の比を経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) にて代用した [$SpO_2/FiO_2 = 64 + 0.84 \times (PaO_2/FiO_2)$]。敗血症の定義は文献⁶⁵⁾に準じ、感染症が疑われ、ベースラインより SOFA score が 2 点以上上昇したものとした。非複雑性菌血症の定義は文献⁵⁸⁾に準じ、感染性心内膜炎がないもの、埋め込み型の人工物がないもの、最初の血液培養検出から治療開始後 2-4 日目以降に施行された血液培養で MRSA が分離されないもの、適正な治療開始後 72 時間以内に解熱がみられたものおよび遠隔感染巣がないものの全てを満たす患者とし、これ以外を複雑性菌血症と定義した。感染症の分類は Friedman の定義⁶⁶⁾に則り、市中、ヘルスケア関連および院内の 3 つに分類した。入院期間は血液培養検体の提出日を起点とした。

4. 統計処理

連続変数の解析は Mann-Whitney *U* test、カテゴリー変数の解析は Fisher's exact test を用いた。死亡率に影響を与える因子を探索するために、まず 30 日

死亡および院内死亡における単変量解析を行った。その後、変数減少法を用いて30日死亡および院内死亡を従属変数とする多重ロジスティック回帰分析を行った。いずれも有意水準5%未満を統計学的に有意とした。変数の選択はそれぞれ単変量解析によって $p < 0.2$ 未満のものを用いた。年齢、SOFA score および Charlson comorbidity index の閾値は receiver operating characteristic 曲線より感度と特異度の和が最大となるポイントとして算出した。多重共線性の検証は variance inflation factor が5を超える因子がないことを確認した。統計解析ソフトウェアは EZR (v 1.31) を用いた³²⁾。

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」を遵守して実施し、当院倫理委員会の承認（承認番号：20161027-3）を得て実施した。

第3節 結果

1. 患者背景

患者背景を Table 2 に示した。介入群は 51 例、介入前群は 43 例であった。

Charlson comorbidity index は介入群で有意に高かったが、その他の背景因子には統計学的な有意差はみられなかった。感染部位に関しては両群とも不明が最も多く、次いでカテーテル関連感染が多かった。MRSA 同定後、最初に使用された抗菌薬は両群ともバンコマイシンが最も多かった。

Table 2 Features of the patients with MRSA bacteremia

Category	Pre-intervention (n = 43)	Intervention (n = 51)	p value
Median age, y, (IQR)	78 (73-84.5)	76 (70.5-83)	0.202
Sex, female	11 (25.6)	16 (31.4)	0.649
Length of stay, d, (IQR)	54 (33.5-80)	43 (29.5-104)	0.497
SIRS	34 (86.0)	45 (88.2)	0.767
Sepsis	28 (65.1)	34 (66.7)	1.000
SOFA score (IQR)	4 (2.0-7.0)	4 (2.0-5.5)	0.368
Charlson comorbidity index (IQR)	4 (3.0-5.5)	6 (4.0-7.0)	0.007
Complicated bacteremia	24 (55.8)	34 (66.7)	0.296
Hemodialysis	8 (18.6)	8 (15.7)	0.786
CVC inserted	14 (32.5)	17 (33.3)	1.000
Nosocomial and healthcare acquired infection	29 (67.4)	29 (56.9)	0.395
Source of bacteremia			
Catheter related	10 (23.3)	7 (15.7)	0.287
Other medical devices related	3 (7.0)	7 (11.8)	0.336
Unknown origin	17 (34.9)	17 (29.4)	0.667
Respiratory tract	3 (9.3)	6 (11.8)	0.501
Infective endocarditis	1 (2.3)	1 (2.0)	1.000
Intra-abdominal	3 (7.0)	3 (7.8)	1.000
Kidney and urinary tract	2 (4.7)	8 (15.7)	0.103
Skin and/or soft tissue	1 (2.3)	0 (0)	0.457
Bone and/or joint	3 (7.0)	2 (5.9)	0.657
Antibiotics ^a			
Vancomycin	19 (44.1)	24 (47.1)	0.837
Teicoplanin	10 (23.3)	12 (23.5)	1.000
Daptomycin	5 (11.6)	12 (23.5)	0.181
Linezolid	6 (14.0)	3 (5.9)	0.292
Arbekacin	1 (2.3)	0 (0)	0.457
Other	2 (4.7)	0 (0)	0.207
Vancomycin MIC < 2	39 (90.7)	48 (94.1)	0.699

^a first choice.

Data are expressed as the number of patients (%), unless otherwise indicated.

IQR, interquartile range; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SOFA, sequential organ failure assessment; CVC, central venous catheter.

2. アウトカムの評価

2-1. 介入前後におけるバンドルの実施率および臨床的アウトカムの比較

バンドルの実施率について調査したところ、適正な治療期間、抗 MRSA 薬の早期使用、血液培養のフォローアップに有意な増加が認められた (Table 3)。感染症の早期コントロール、心臓超音波検査の実施、抗 MRSA 薬の用量調節は増加傾向であったが統計学的な有意差は認められなかった。またバンコマイシン (目標トラフ濃度 15-20 µg/mL) およびテイコプラニン (目標トラフ濃度 15-30 µg/mL) の目標トラフ値達成率は増加傾向であったが統計学的な有意差は認めなかった。

Table 3 Adherence to MRSA bacteremia treatment bundle

	Pre-intervention (n = 43)	Intervention (n = 51)	p value
Appropriate duration of therapy	13/29 (44.8)	31/43 (72.1)	0.027
Early use of anti-MRSA drug	27/43 (62.3)	42/51 (82.4)	0.038
Follow-up blood cultures	16/40 (40.0)	40/50 (80.0)	< 0.001
Early source control	12/32 (37.5)	20/35 (57.1)	0.144
Echocardiography	7/22 (31.8)	19/33 (57.6)	0.098
Dose adjustment of anti MRSA drug	28/29 (96.6)	36/36 (100)	0.446
VCM trough 15-20 µg/mL	6/16 (37.5)	15/24 (62.5)	0.196
TEIC trough 15-30 µg/mL	6/12 (50.0)	10/12 (83.3)	0.193

Data are expressed as the number of patients (%).

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VCM, vancomycin; TEIC, teicoplanin.

Table 4 に介入前後による患者アウトカムの比較を示した。30 日死亡は介入前群に比べて介入群の方が有意に低かった。また入院死亡も同様に介入群の方が低かった。生存患者における菌血症後の入院期間は短縮傾向であったが有意差は認めなかった。生存患者における治療期間においては介入群で延長傾向であったが有意差は認めなかった。

Table 4 Differences in the outcomes of the cases of MRSA bacteremia, before and after intervention

Outcome	Pre-intervention (<i>n</i> = 43)	Intervention (<i>n</i> = 51)	<i>p</i> value
30-day mortality	18/43 (41.8)	11/51 (21.6)	0.044
Hospital mortality	25/43 (58.1)	14/51 (27.5)	0.003
Length of stay, day, * (IQR)	52.5 (23.75-70.0)	35 (22.0-59.0)	0.282
Length of treatment, day, * (IQR)	14 (8.0-29.0)	17 (14.0-27.0)	0.285

*After bacteremia, in surviving patients.

Data are expressed as the number of patients (%), except otherwise indicated.

IQR, interquartile range.

2-2. 30日死亡ならびに院内死亡に影響する因子の探索

30日死亡に対する単変量解析の結果を Table 5 に、院内死亡に対する単変量解析の結果を Table 6 にそれぞれ示した。

Table 5 Univariate analysis of variables associated with 30-day mortality

Variable		Dead/Exposed, No (%)	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
Age	< 76 years	12/37 (32.4)	0.89	0.33-2.40	0.822
	≥ 76 years	17/57 (29.8)			
Sex	male	22/67 (32.8)	0.72	0.22-2.12	0.625
	female	7/27 (25.9)			
SIRS	NO	3/12 (25)	1.39	0.31- 8.62	0.749
	YES	26/82 (31.7)			
Sepsis	NO	3/32 (9.4)	6.86	1.82-38.92	0.001
	YES	26/62 (41.9)			
SOFA	< 5	11/56 (19.6)	3.63	1.34-10.3	0.006
	≥ 5	18/38 (47.4)			
Charlson comorbidity index	< 7	20/69 (29)	1.37	0.46-3.98	0.615
	≥ 7	9/25 (36)			
Intervention	NO	18/43 (41.9)	0.39	0.14-1.03	0.044
	YES	11/51 (21.6)			
Complicated bacteremia	NO	9/36 (25)	1.57	0.57-4.56	0.368
	YES	20/58 (34.5)			
Hemodialysis	NO	25/78 (32.1)	0.71	0.15-2.65	0.768
	YES	4/16 (25)			
CVC inserted	NO	17/63 (27)	1.70	0.61-4.66	0.342
	YES	12/31 (38.7)			
Acquisition	Community onset	6/36 (16.7)	3.24	1.09-11.1	0.022
	Nosocomial and healthcare acquired	23/58 (39.7)			
Appropriate duration of therapy	NO	4/28 (14.3)	0.77	0.15-4.29	0.728
	YES	5/44 (11.4)			
Early use of anti-MRSA drug	NO	6/25 (24)	1.58	0.51-5.50	0.456
	YES	23/69 (33.3)			
Follow-up blood cultures	NO	16/34 (47.1)	0.22	0.07-0.64	0.003
	YES	9/56 (16.1)			
Early source control	NO	15/35 (42.9)	0.45	0.13-1.41	0.197
	YES	8/32 (25)			
Echocardiography	NO	8/29 (27.6)	1.38	0.38-5.13	0.771
	YES	9/26 (34.6)			
Dose adjustment of anti MRSA drug	NO	1/1 (100)	0.00	0.00-13.8	0.262
	YES	16/64 (25)			
VCM trough 15-20 µg/mL	NO	2/19 (10.5)	1.40	0.14-18.8	1.000
	YES	3/21 (14.3)			
TEIC trough 15-30 µg/mL	NO	6/8 (75)	0.12	0.01-1.05	0.032
	YES	4/16 (25)			

CI, confidence interval; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SOFA, sequential organ failure assessment; CVC, central venous catheter; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VCM, vancomycin; TEIC, teicoplanin.

Table 6 Univariate analysis of the variables associated with hospital mortality

Variable		Dead/Exposed, No (%)	Odds ratio	95% CI	p value
Age	< 76 years	16/37 (43.2)	0.89	0.35-2.24	0.832
	≥ 76 years	23/57 (40.4)			
Sex	male	29/67 (43.3)	0.77	0.27-2.11	0.648
	female	10/27 (37)			
SIRS	NO	4/12 (33.3)	1.48	0.36-7.28	0.755
	YES	35/82 (42.7)			
Sepsis	NO	5/32 (15.6)	6.43	2.07-24.2	0.000
	YES	34/62 (54.8)			
SOFA	< 5	14/56 (25)	5.65	2.14-15.74	0.000
	≥ 5	25/38 (65.8)			
Charlson comorbidity index	< 7	25/69 (36.2)	2.22	0.80-6.33	0.101
	≥ 7	14/25 (56)			
Intervention	NO	25/43 (58.1)	0.28	0.10-0.70	0.003
	YES	14/51 (27.5)			
Complicated bacteremia	NO	13/36 (36.1)	1.43	0.57-3.72	0.519
	YES	26/58 (44.8)			
Hemodialysis	NO	34/78 (43.6)	0.59	0.15-2.07	0.416
	YES	5/16 (31.3)			
CVC inserted	NO	22/63 (34.9)	2.24	0.86-5.97	0.078
	YES	17/31 (54.8)			
Acquisition	Community onset	11/36 (30.6)	2.10	0.82-5.67	0.131
	Nosocomial and healthcare acquired	28/58 (48.3)			
Appropriate duration of therapy	NO	8/28 (28.6)	0.84	0.25-2.83	0.788
	YES	11/44 (25)			
Early use of anti-MRSA drug	NO	11/25 (44)	0.87	0.31-2.46	0.815
	YES	28/69 (40.6)			
Follow-up blood cultures	NO	21/34 (61.8)	0.21	0.07-0.57	0.001
	YES	14/56 (25)			
Early source control	NO	18/35 (51.4)	0.50	0.16-1.47	0.218
	YES	11/32 (34.4)			
Echocardiography	NO	12/29 (41.4)	1.04	0.31-3.46	1.000
	YES	11/26 (42.3)			
Dose adjustment of anti MRSA drug	NO	1/1 (100)	0.00	0.00-22.83	0.369
	YES	23/64 (35.9)			
VCM trough 15-20 µg/mL	NO	4/19 (21.1)	1.17	0.21-7.09	1.000
	YES	5/21 (23.8)			
TEIC trough 15-30 µg/mL	NO	7/8 (87.5)	0.10	0.00-1.03	0.033
	YES	6/16 (37.5)			

CI, confidence interval; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SOFA, sequential organ failure assessment; CVC, central venous catheter; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VCM, vancomycin; TEIC, teicoplanin.

Table 5 および 6 の結果より、30 日死亡および院内死亡を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、敗血症が 30 日死亡および院内死亡を増加させる独立した因子であった。また AST 介入が 30 日死亡および院内死亡を減少させる独立した因子であった (Table 7)。

Table 7 Factors related to hospital and 30-day mortality, using logistic regression with a multivariate model

Factors	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
30-day mortality			
Sepsis	7.89	2.10-29.70	0.002
Intervention	0.33	0.12-0.86	0.023
Nosocomial and healthcare acquired infection	-	-	0.059
SOFA score ≥ 5	-	-	0.629
Hospital mortality			
Sepsis	8.75	2.70-28.40	< 0.001
Intervention	0.20	0.07-0.53	0.001
SOFA score ≥ 5	-	-	0.059
Charlson comorbidity index ≥ 7	-	-	0.127
Nosocomial and healthcare acquired infection	-	-	0.607
CVC inserted	-	-	0.813

The backward stepwise method was used.

CI, confidence interval; SOFA, sequential organ failure assessment; CVC, central venous catheter.

第4節 考察

MRSA 菌血症は高い死亡率を有しており^{44,45)}、適切な管理を行わないと感染の再燃や治療の失敗を来す危険性が考えられる。そこで MRSA 菌血症患者の治療に重要なバンドルを AST で作成し、これを基に AST 薬剤師を中心とした迅速かつ継続的な介入体制を確立した。本研究は、バンドルを基にした薬剤師の早期介入が MRSA 菌血症患者の治療において効果的であるかを評価した。

バンドルの実施率について調査したところ、適切な治療期間に有意な増加がみられた。介入前群で実施率が低い理由として、当院において正しい治療期間を認識している医師が少なかったためと考える。介入群で改善がみられたのは、薬剤師が連日対象患者をフォローアップすることにより、主治医に対して適宜病態に応じた適切な治療期間に関する介入を行うことができたためと考える。抗 MRSA 薬の早期使用患者の増加は、細菌検査室から MRSA が検出された際に、主治医および AST 薬剤師へ迅速な報告がなされたためである。AST 薬剤師は陽性報告を受けると、速やかに患者カルテを参照し、PK/PD を考慮した適切な抗菌薬の選択を主治医に推奨した。また、初期投与設計すべき薬剤に関しては therapeutic drug monitoring (TDM) ソフトウェアによるシミュレーションを行い、初期投与量の提案を主治医に行った。これにより、時期を逸することなく最適な対応が可能となり、早期の MRSA 治療につながったと考える。血液培養陰性化確認の増加は AST 薬剤師が抗菌薬の選択や投与量だけでなく、血液培養の陰性化確認に対する提案も積極的に行った結果であると考えられる。また、バンドルの項目に対して 30 日または院内死亡率に関する単変量解析を行ったところ、血液培養陰性化の確認が有意に死亡リスクを軽減させる因子となった。これは黄

色ブドウ球菌菌血症に対する quality-of-care indicators 遵守を実践した Nagao⁴⁷⁾らの報告と同様であった。早期の感染巣コントロールについては増加傾向であったが統計学的有意差はなかった。黄色ブドウ球菌菌血症の感染源としてはカテーテルやその他の医療器具関連が 30-40%を占めており^{46, 50, 54)}、本研究においても感染巣の約 30%を占めていた。その中でも中心静脈カテーテル挿入症例において有意差はないものの介入前群では 64%、介入群では 82%と高いカテーテル抜去率であった。これは AST 薬剤師による継続的な介入により、MRSA の感染源となりやすいカテーテルを早期に除去してもらうことを周知できた教育効果による影響と考える。心臓超音波検査の実施についても増加傾向ではあったが、統計学的な有意差はなかった。これは黄色ブドウ球菌菌血症における心臓超音波検査の実施率が 感染症専門医の介入によって 29%から 66%に有意に増加した報告⁵⁰⁾や、37%から 64%に有意に増加した報告⁵⁶⁾と比較してもほぼ同等であり AST 薬剤師を中心とした介入の効果は高いと考えられる。介入前群に比べて介入群において死亡率の有意な減少が認められた。これは黄色ブドウ球菌菌血症における quality-of-care indicators 遵守における結果と同様^{46, 47)}にバンドルの実施率の増加による結果であると考え。しかしながら、介入前群の院内死亡率が既報⁴⁵⁾に比べるとかなり高かった。これは治療の初期段階での MRSA 菌血症治療の質の低さに起因すると考える。介入群では経験的治療として抗 MRSA 薬を早期に十分量投与できたため、患者の予後改善に寄与したと考える。これは、介入前群においてバンコマイシンおよびテイコプラニンの有効血中トラフ値達成率が低い傾向にあったことが示唆している (Table 3)。さらに、介入前群では、MRSA の経験的カバーまたはバンドルの推奨事項の重要性についての認識は非常に低かった。したがって、薬剤師による迅速なバンドル介入体制の確立は、

介入群におけるバンドルの実施率増加により、死亡率の減少に寄与した可能性がある。生存患者における入院期間は短縮傾向であったが有意差はなかった。

MRSA 菌血症は入院期間の延長とコスト増大に寄与するとの報告⁶⁷⁾もあり、介入によって入院期間を短縮することができれば、医療経済的にも効果は高いと推察される。しかし、本研究においては、薬剤師を中心とした AST 介入における直接的な医療経済効果を評価できず、今後の課題である。

多変量解析では薬剤師を中心とした AST 介入が独立したリスク軽減因子となった (Table 7)。López ら⁴⁶⁾は黄色ブドウ球菌菌血症の quality-of-care indicators 実践のための推奨項目を設定したことが quality-of-care indicators 遵守率の増加と予後改善に寄与したと考察している。我々も AST がバンドルを作成し、チーム内で共通の治療方針を推奨できたことが今回の結果につながったと考える。さらに、個々の事例への介入だけでなく、AST からの教育活動もバンドルの実施率増加に影響を与えた可能性がある。

本研究の限界として一つ目に、単施設による非無作為化前後比較研究であることがあげられる。したがって、より多くの施設から同様の報告がなされる必要がある。二つ目に菌血症患者の患者背景は多彩であり、患者背景を厳密に揃えることができなかったことである。今後は、疾患や重症度を揃えた比較検討が必要と考える。

結論として、バンドルに基づいた薬剤師の介入は MRSA 菌血症患者の治療の質ならびに予後を改善させることを明らかにした。

第3章

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

第1節 緒言

2016年に厚生労働省から「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」⁸⁾が打ち出され、わが国においても抗菌薬適正使用に対する活動が広がっている。ASのガイドラインは有効な介入手段として、「モニタリングとフィードバック」ならびに「抗微生物薬使用の事前承認」の2項目を推奨している²¹⁾。モニタリングとフィードバックの利点は抗菌薬の不適正使用を減らし、適切なタイミングで処方提案を行えることと記載されている。問題点は膨大な人的資源を要することや、感染に関するサーベイランス可能なコンピューターシステムの導入が必要であることなどである。アメリカ疾病予防管理センターは2015年の米国において、満足なASを実践している施設は48%に過ぎないと報告している⁶⁸⁾。わが国においても2017年における感染症専門医は1,354名⁶⁹⁾、感染制御認定薬剤師は986名⁷⁰⁾であり、病院の8,439施設⁷¹⁾に対して圧倒的に少なく、十分なASが行えていないことが推察される。したがって、わが国においては、「特定の抗菌薬使用患者」^{31, 72, 73)}や「血液培養陽性症例」⁷⁴⁾のみに対する断片的な介入の評価に関する報告が散見される。また、モニタリングとフィードバックを行う頻度については抗菌薬開始から3日毎⁷⁵⁾、週1回⁷⁶⁾または週3日⁷⁷⁾などにおける有用性が報告されているが、ガイドラインに具体的な推奨はない。2017年にわが国において発表されたAS実践のためのガイダンスではモニタリングと

フィードバックはすべての抗微生物薬の使用症例を対象に行うことが理想であり、介入のタイミングは、「抗菌薬の選択や用法・用量の変更が必要となる時」、「感染症検査結果の判明時」、「治療効果判定時」、「投与経路変更時」および「長期間投与時」と提言されている²⁵⁾。しかしながら臨床上、上記のような介入が抗菌薬使用開始からどのようなタイミングで必要となるかについては情報が無い。介入のタイミングをあらかじめ想定しておくことは効率的な AS の普及に重要と考えられる。

これまでに我々は、2012 年 1 月よりカルバペネム系薬および抗 MRSA 薬を使用した患者を対象に抗菌薬開始翌日よりモニタリングとフィードバックを行い、対象薬剤使用患者の適正使用、死亡率の低下ならびに入院期間の短縮に寄与したことを報告した⁷⁸⁾。また、2014 年 1 月からは第 1 章で詳述した BACT システムを導入し、業務が効率化され、広域ペニシリン系薬使用患者をモニタリングとフィードバックの対象に加えることが可能となり、対象抗菌薬の使用量の減少および薬剤費削減などがみられたことを報告した⁷⁹⁾。さらに、2017 年 1 月からは処方監視対象薬を届出抗菌薬から全注射用抗菌薬に拡大し、処方開始翌日から連日のモニタリングとフィードバックを行う体制を確立した。今後、わが国で多くの施設が効率的かつ効果的な介入を実現するためにはモニタリングとフィードバックの実態を詳細に解析する必要がある。そこで、全注射用抗菌薬を対象にした薬剤師によるモニタリングとフィードバックの介入状況を調査することで、効率的かつ効果的な AS の普及に資するデータを収集することを目的に検討を行った。

第2節 方法

1. モニタリングとフィードバックの手法

AST 薬剤師は、第1章に詳述した BACT システムを用いて注射用抗菌薬を開始した翌日よりモニタリングとフィードバックを開始し（翌日が休日の場合は休日明け）、週5日（平日の月曜から金曜）感染症の終息あるいは退院まで継続した。開始時には、周術期予防投与を除く全患者毎に患者サマリーを記載し、AST 薬剤師間で患者情報を共有した。具体的なチェックポイントとしては「病原微生物や感染臓器を考慮した抗菌薬の選択」、「腎機能や PK/PD を基にした最適な用法・用量」、「感染症治療継続の必要性」、「培養検査追加の必要性」、「内服抗菌薬へのスイッチ」および「de-escalation」の可否などとした。改善が必要と考えられた場合は、電子カルテへ記載、医師へ電話もしくは直接 AST 薬剤師から医師に処方提案を行った。特記すべき臨床経過や処方提案内容などはその都度、BACT システムを活用し、AST 薬剤師間で情報共有を行った。

2. モニタリングとフィードバック対象抗菌薬拡大前後における概要

調査期間はモニタリングとフィードバック対象抗菌薬拡大前（拡大前、2016年10月1日～2016年12月31日）と対象抗菌薬拡大後（拡大後、2017年2月1日～2017年4月30日）とした。当院において注射用抗菌薬を使用した入院患者を調査対象とし、拡大前は届出抗菌薬使用患者（カルバペネム系薬、抗 MRSA 薬およびタゾバクタム・ピペラシリン）、拡大後は全注射用抗菌薬使用患者とした。Table 8 にモニタリングとフィードバック対象注射用抗菌薬リストを示した。

Table 8 List of prospective audit and feedback target injection antibiotics used in our hospital

Class	Abbreviations	Antibiotics	Antibiotic use notification	
Carbapenems	IPM/CS	Imipenem/Cilastatin	target	
	DRPM	Doripenem		
	MEPM	Meropenem		
Broad-spectrum penicillin	TAZ/PIPC	Tazobactam/Piperacillin		
Anti-MRSA drugs	VCM	Vancomycin		
	TEIC	Teicoplanin		
	ABK	Arbekacin		
	LZD	Linezolid		
	DAP	Daptomycin		
Penicillins	PCG	Benzylpenicillin		
	ABPC	Ampicillin		
	PIPC	Piperacillin		
	SBT/ABPC	Sulbactam/Ampicillin		
First-generation cepheims	CEZ	Cefazolin		
Second-generation cepheims	CTM	Cefotiam		
	FMOX	Flomoxef		
	CMZ	Cefmetazole		
Third-generation cepheims	CTX	Cefotaxime		
	CAZ	Ceftazidime		
	CTRX	Ceftriaxone		
	LMOX	Latamoxef		
	SBT/CPZ	Sulbactam/Cefoperazone		
Fourth-generation cepheims	CZOP	Cefozopran		non-target
	CFPM	Cefepime		
Fluoroquinolones	PZFX	Pazufloxacin		
	LVFX	Levofloxacin		
Aminoglycosides	GM	Gentamicin		
	TOB	Tobramycin		
	AMK	Amikacin		
	SM	Streptomycin		
Others	MINO	Minocycline		
	AZM	Azithromycin		
	CLDM	Clindamycin		
	FOM	Fosfomicin		
	MNZ	Metronidazole		
	ST	Sulfamethoxazole/Trimethoprim		

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

拡大前は薬剤師経験年数 25 年の感染制御専門薬剤師 1 名がモニタリングとフィードバックを担当した。拡大後は上記薬剤師 1 名に加えて、経験年数 6 年の感染制御認定薬剤師 1 名あるいは経験年数 4 年の薬剤師 1 名が担当した。各期間において 1 日あたりのモニタリングとフィードバックに要した時間、総モニタリング患者数、薬剤師から医師への総提案件数および提案受入率を調査した。なお、TDM による提案は除外した。

3. 注射用抗菌薬の各系統における提案件数と提案率および提案受入率

拡大後において、提案時に使用された注射用抗菌薬の各系統における提案件数と提案率および提案受入率を調査した。別系統の注射用抗菌薬が併用された場合は、提案対象となった抗菌薬としてカウントした。提案率は注射用抗菌薬毎に対象期間内における提案件数を抗菌薬使用人数で除し、100 を乗じて算出した。なお TDM による提案は除外した。

4. 注射用抗菌薬開始から提案までに要した日数の調査

拡大後において、全ての提案および提案内容毎に注射用抗菌薬開始から提案までに要した日数の分布を調査した。さらに提案時に使用されていた注射用抗菌薬が届出対象薬か否かについて分類した。なお TDM による提案は除外し、注射用抗菌薬開始日を 0 日とした。

5. 統計処理

カテゴリ変数の解析は Fisher's exact test を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。統計解析ソフトウェアは EZR (v 1.31) を用いた³²⁾。

6. 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」を遵守して実施し、当院倫理委員会の承認（承認番号：20170928-5）を得て実施した。

第3節 結果

1. モニタリングとフィードバック対象抗菌薬拡大前後における概要

Table 9 にモニタリングとフィードバック対象抗菌薬拡大前後における概要を示した。対象患者数は拡大前 377 人から拡大後 3,117 人へ大幅な増加が認められた。1 日あたりのモニタリングとフィードバックに要した時間は拡大前平均 2.9 時間から拡大後 7.2 時間へ約 2.5 倍に増加した。総提案件数は拡大前 62 件から拡大後 203 件へ約 3.3 倍に増加した。提案受入率は拡大前 95.2 %、拡大後 88.7 %であり有意差はなかった。

Table 9 Overview before and after the expansion of prospective audit and feedback target antibiotics

	Before	After
Target period	October-December 2016	February-April 2017
Monitored antibiotics	Notification target antibiotics ^{a)}	All intravenous antibiotics
Number of pharmacists engaged	1	2
Total number of monitored patients	377	3,117
Average time required for PAF per day (hr)	2.9	7.2
The total proposed number	62	203
The total proposed acceptance rate (%)	95.2	88.7

^{a)} Carbapenems, Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* drugs, Tazobactam/Piperacillin. PAF, prospective audit and feedback.

2. 注射用抗菌薬の各系統における提案件数と提案率および提案受入率

届出抗菌薬使用患者に対する提案率は 18.9 %、非届出抗菌薬使用患者に対する提案率は 4.3 %であり有意に届出抗菌薬使用患者に対する提案率が高かった ($p < 0.001$) (Table 10)。提案受入率については届出抗菌薬 92.2 %、非届出抗菌薬では 87.5 %であり有意差はなかった。

Table 10 Proposed number, proposed rate, and acceptance rate by intravenous antibiotic class

Class	Number of patients used	Number of proposals	Proposed rate (%)	Acceptance rate (%)
Notification target antibiotics	270	51	18.9	92.2
Carbapenems	137	29	21.2	89.7
Broad-spectrum penicillin	68	8	11.8	100
Anti-MRSA drugs	65	14	21.5	92.9
Non-notification antibiotics	3,505	152	4.3	87.5
Penicillins	457	50	10.9	88.0
First-generation cepheems	1,363	20	1.5	85.0
Second-generation cepheems	640	12	1.9	75.0
Third-generation cepheems	818	52	6.4	86.5
Fourth-generation cepheems	74	7	9.5	100
Fluoroquinolones	31	4	12.9	100
Aminoglycosides	37	0	0	-
Others	85	7	8.2	100
Total	3,775	203	5.4	88.7

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

3. 注射用抗菌薬開始から提案までに要した日数の調査

Figure 11 に注射用抗菌薬開始から提案までに要した日数を提案内容毎に示した。提案日の中央値は「用法・用量変更」が1日（四分位範囲, 1-3.5日）、「薬剤変更」が3日（2-4日）、「薬剤終了」が7日（5-10.25日）、「培養依頼」が3日（1.5-4日）、「全ての提案」では3日（1-6日）であった。また3日以内の提案は「全ての提案」で117件（57.6%）であり、7日以内の提案は162件（79.8%）であった。

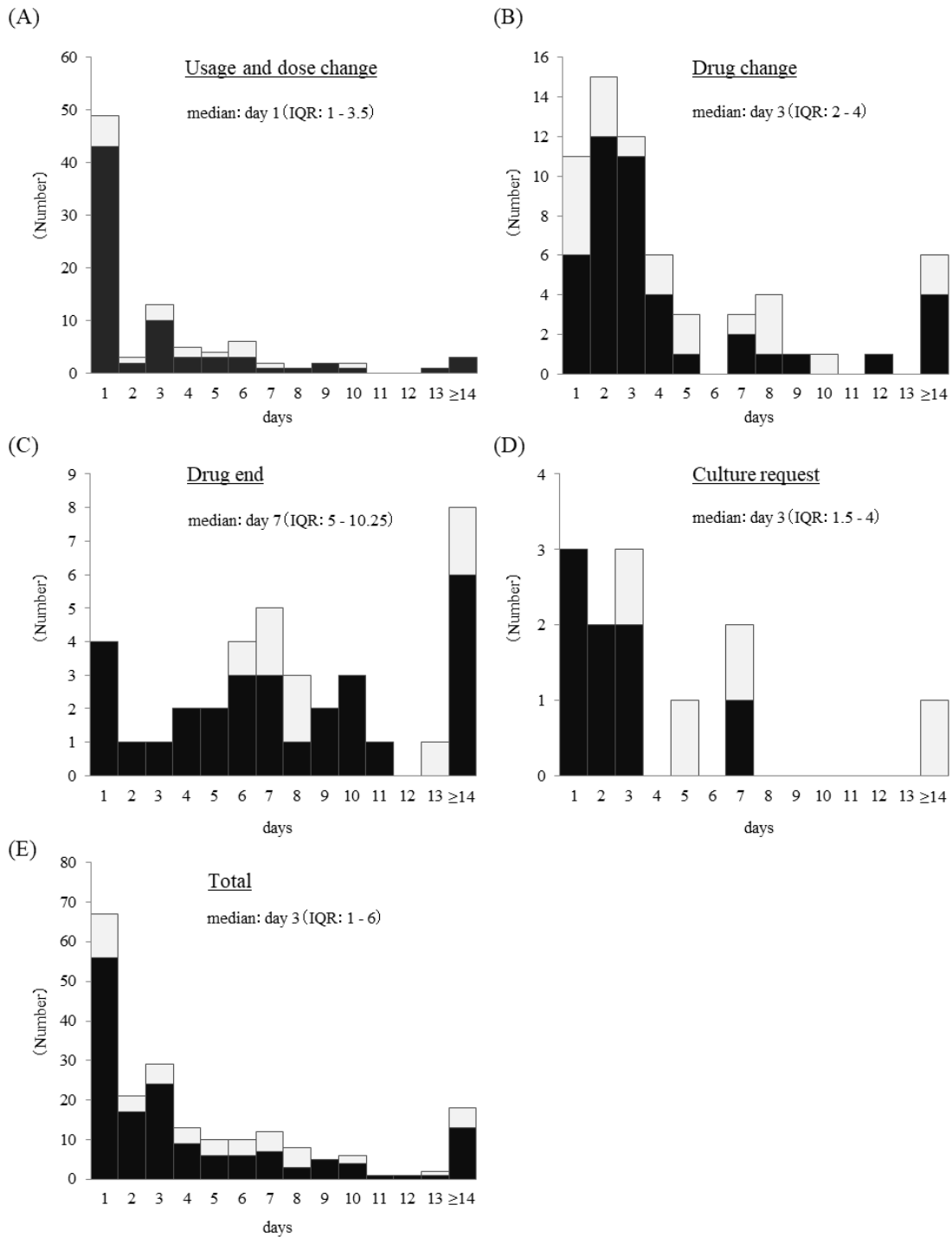


Figure 11 Distribution of the number of days from the start to the proposal of antibiotics for injection

A: Usage and dose change, B: Drug change, C: Drug end, D: Culture request, E: Total.

□ Notification target antibiotics ■ Non-notification antibiotics

Antibiotic start date was set as Day 0.

IQR, interquartile range.

第4節 考察

2017年にわが国においてAS実践のためのガイダンスが発表され、モニタリングとフィードバックを行うことが推奨されたが²⁵⁾、その具体的な介入タイミングについては明記されていない。今回、薬剤師が全注射用抗菌薬使用患者を対象に投与開始翌日から連日のモニタリングとフィードバックを行う体制を確立し、効率的かつ効果的なASを実践するための情報を見出すことを目的に検討を行った。

当院において、薬剤師による全注射用抗菌薬使用患者のモニタリングとフィードバックを実現するために1週間あたり36時間要することが判明した。HowardらはASのために費やす1週間あたりの薬剤師の平均活動時間が、アジアでは13時間、ASの進んだ北米においては32時間であったと報告している³⁰⁾。病床数や取り組み内容に違いがあるため一概に比較はできないが、ASの進んだ欧米とほぼ同程度の時間であることを考えると、決して多くない業務時間であると考えられる。この業務時間で全注射用抗菌薬使用患者に対してモニタリングとフィードバックを行うことができた理由として、当院ではBACTシステムが導入されており、効率的な介入ができたためと考える。Johannssonらは人的または金銭的不足がASを行うための一番の障害になると報告している²⁹⁾。我々はBACTシステムの導入により、効率的なASを可能とし、年間約3,000万円の薬剤費用削減につながったことを報告している⁷⁹⁾。また、全注射用抗菌薬の使用開始時および2週間後のみにモニタリングとフィードバックを行うことにより5.2億円の医療費用削減につながったとの報告²⁸⁾もある。本研究では費用対効果についての検討は行っていないが既報と併せて考えると、感染管理支援シ

システムの導入による効率的な運用が、より高い AS の効果を生む可能性が示唆される。

当院では 2012 年より届出抗菌薬使用患者に対しモニタリングとフィードバックを継続していたにもかかわらず、非届出抗菌薬よりも届出抗菌薬を使用した患者に対する提案率が高かった。これは届出抗菌薬使用患者には重症患者が多く、病態が変化し、薬物動態が急激に変化するなどにより、薬剤師による逐次の提案が必要であったケースが多かったことが想定される。また、非届出抗菌薬であるペニシリン系薬、第 4 世代セフェム系薬およびキノロン系薬使用患者への提案率も高かった。ペニシリン系薬の中でもスルバクタム・アンピシリンは、慣習化された投与方法として 3 g を 1 日 2 回投与する症例が多く、これに対する増量の提案が多くみられた。緑膿菌に抗菌活性を有する第 4 世代セフェム系薬およびキノロン系薬なども耐性菌対策のためにもモニタリングとフィードバックを行う必要性が高い。提案件数の面で見ると、届出抗菌薬に比べて非届出抗菌薬では約 3 倍の提案件数を占めていた。つまり、届出抗菌薬を対象とした限定的なモニタリングとフィードバックのみを継続したとしても、約 75 % の注射用抗菌薬適正使用に関する改善提案の機会を逃してしまう可能性がある。したがって、全注射用抗菌薬使用患者を対象としたモニタリングとフィードバックを行うことが重要である。

提案時期に関して、本研究では「用法・用量変更」の提案を行うまでの日数の中央値は 1 日であった。抗菌薬投与を開始する際には PK/PD 理論を考慮して処方する必要があるが、薬剤師が投与早期からモニタリングとフィードバックを行うことによって、速やかに適切な投与量へ是正されると考える。ゆえに、投与開始翌日にモニタリングとフィードバックを行うことが投与量の適正化に

は重要である。「薬剤変更」の提案を行うまでの日数の中央値は3日であった。これは培養結果が注射用抗菌薬開始後3日目までに判明することが多く、培養結果を基にした薬剤変更を推奨したためと考える。細菌の種類などによって培養結果報告日にはばらつきがみられるため、連日監視を行う必要性が高い。つまり、継続して患者を監視することは、より効果的な抗菌薬の使用に際して有用である。「薬剤終了」の提案を行うまでの日数の中央値は7日であった。抗菌薬の治療期間については種々の疾患により違いがあるため、長期間の継続した監視が必須となる。抗菌薬投与期間と耐性菌発現の関係は密接であり、抗菌薬終了時期の検討は治療期間を通して重要と考えられる。提案中央値を考慮すると、モニタリングとフィードバックには最低限7日目において抗菌薬継続の可否を検討する必要がある。「培養依頼」の提案を行うまでの日数の中央値は3日であった。全12件の内訳としては起炎菌が不明な場合に対しての提案が9件(75%)、黄色ブドウ球菌菌血症の陰性化確認のための提案が3件(25%)であった。早期から起炎菌をターゲットとした十分な治療が行えないことは治療失敗につながる重要な因子であり⁸⁰⁾、早期に培養の提案が行えたことは有用である。また黄色ブドウ球菌菌血症は血液培養の陰性化を確認することが推奨されており⁴⁶⁾、薬剤師が適切なタイミングで「培養依頼」を提案することは意義が大きい。「全ての提案」を行うまでの日数の中央値は3日であり3日以内の提案は全体の57.6%と半数以上を占めていた。これは薬剤師が投与早期からモニタリングとフィードバックを行うことの重要性を示唆する。48時間以内にモニタリングとフィードバックを行い、提案受け入れ群と拒否群において比較した研究では、提案受け入れ群の方が有意に抗菌薬治療期間の短縮や30日死亡率の減少がみられたとの報告もある⁸¹⁾。ゆえに、我々の取り組みのような早期から連

日の監視は理想的であると考え。ただし、本研究は単施設によるものであり、今後も同様の検討が多施設で必要となる。抗菌薬処方 of 適切性を評価する際には、抗菌薬使用開始から3日毎に治療を見直すことが重要と報告されており⁷⁵⁾、効率的な手法と考えられる。しかしながら、今回の提案日の分布を考えると、提案日にはばらつきがあり、全注射用抗菌薬使用患者のモニタリングとフィードバックを連日行うことは適切なタイミングで適切な治療を推奨するために理想的な方法であり、人的・設備的なリソースが十分な状況であれば積極的に行うべきであると考え。全注射用抗菌薬の使用開始時および2週間後のみのモニタリングとフィードバックにおいても長期投与症例の減少ならびに入院期間の短縮とそれによる医療費の削減などの利点が報告されている²⁸⁾。我々の取り組みにおいても、同様の利点が得られる可能性も示唆される。しかし、本研究では臨床的および経済的アウトカムについて検証できておらず、本研究の限界と考える。今後薬剤師によるモニタリングとフィードバックを継続し、臨床的および経済的アウトカムの評価を行う必要がある。

結論として、薬剤師による介入が届出抗菌薬ならびに長期抗菌薬使用患者に対してのみに行われることは介入としては不十分であり、早期から全注射用抗菌薬使用患者を対象として介入を行う必要性を見出した。

第4章

全注射用抗菌薬使用患者への監視対象拡大による薬剤師主導

prospective audit and feedback の臨床的アウトカム評価

第1節 緒言

抗菌薬の不適正処方 は薬剤耐性菌の蔓延と密接な関係があり⁸²⁾、AS が世界で広まっている^{21,25)}。AS のガイドラインでは AS を行うためのコアストラテジーとして、「モニタリングとフィードバック」ならびに「抗微生物薬使用の事前承認」の2項目を推奨している²¹⁾。モニタリングとフィードバックの利点は適切なタイミングで介入を行えることであるが、問題点は時間や費用を確保することが困難なことである²⁹⁾。わが国においては、「特定の抗菌薬使用患者」や「血液培養陽性患者」のみを対象とした、断片的なモニタリングとフィードバックに対する有用性を評価した報告が大半である⁸³⁻⁸⁶⁾。モニタリングとフィードバックはすべての感染症患者を対象に行うことが理想であり、今後わが国においても監視対象患者の拡大が望まれる。しかしながら、モニタリングとフィードバック対象患者の拡大による臨床的アウトカムを評価した報告はない。

わが国においては感染症専門医が不足しており、医師が AS を主導している施設は少なく、薬剤師が AS を主導することを期待されている⁸⁷⁾。我々は、2012年1月よりカルバペネム系薬および抗 MRSA 薬を使用した患者を対象に薬剤師がモニタリングとフィードバックを行い、特定の抗菌薬使用患者の適正使用ならびに死亡率の減少や入院期間の短縮に寄与したことを報告した⁷⁸⁾。また、2014年1月からは第1章で詳述した BACT システムを導入し、業務が効率化され、

対象患者を拡大することが可能となった⁷⁹⁾。そして、2017年からはモニタリングとフィードバックの対象を全注射用抗菌薬使用患者に拡大し、ASの強化を図った。そこで、薬剤師主導のモニタリングとフィードバックを特定の抗菌薬使用患者から全注射用抗菌薬使用患者へ拡大することの臨床上的有用性を見出すことを目的に検討を行った。

第2節 方法

1. 研究デザインと設定

当院は 903 床を有する公立病院である。モニタリングとフィードバックの監視対象患者拡大前後におけるアウトカムを評価するために 2016 年 1 月から 2017 年 12 月までの期間において前後比較研究を行った。監視対象拡大前（2016 年 1 月から 2016 年 12 月）を期間 1、監視対象拡大後（2017 年 1 月から 2017 年 12 月）を期間 2 とした。期間 1 は入院中の届出抗菌薬使用患者（抗 MRSA 薬、カルバペネム系薬、広域ペニシリン系薬）を、期間 2 は入院中の全注射用抗菌薬使用患者を対象とし、薬剤師によるモニタリングとフィードバックを行った（Table 11）。

Table 11 Targeted intravenous antibiotics in the prospective audit and feedback

Class	Antibiotics
Carbapenems*	Meropenem, Doripenem, Imipenem/Cilastatin
Broad-spectrum penicillin*	Piperacillin/Tazobactam
Anti-methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> drugs*	Vancomycin, Teicoplanin, Arbekacin, Linezolid, Daptomycin
Penicillins	Benzympenicillin, Ampicillin, Piperacillin, Sulbactam/Ampicillin
First-generation cepheps	Cefazolin
Second-generation cepheps	Cefotiam, Flomoxef, Cefmetazole
Third-generation cepheps	Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Latamoxef Sulbactam/Cefoperazone
Fourth-generation cepheps	Cefepime, Cefozopran,
Fluoroquinolones	Levofloxacin, Pazufloxacin
Aminoglycosides	Gentamicin, Tobramycin, Amikacin
Others	Minocycline, Azithromycin, Clindamycin, Fosfomycin, Metronidazole, Sulfamethoxazole/Trimethoprim

*The only targeted specific antibiotics used during Period 1 of the prospective audit and feedback.

2. モニタリングとフィードバックの手法

AST は医師、薬剤師、臨床検査技師および看護師の 4 職種を基本メンバーとした。AST の薬剤師は、BACT システムを用いて注射用抗菌薬を開始した翌日よりモニタリングとフィードバックを開始し（翌日が休日の場合は休日明け）、週 5 日（平日の月曜から金曜）感染症の終息あるいは退院まで継続した。チェック項目としては「病原微生物や感染臓器を考慮した抗菌薬の選択」、「腎機能や PK/PD を基にした最適な用法・用量」、「感染症治療継続の必要性」、「培養検査追加の必要性」および「内服抗菌薬へのスイッチ」や「de-escalation」の可否などとした。改善が必要と考えられた場合は、電子カルテへの記載、医師への電話もしくは薬剤師から医師に対面で処方提案を行った。薬剤師は問題と考えられる症例について AST 症例検討会に提示し、AST のメンバーで週 2 回協議を行い、主治医にフィードバックを行った。そのうち週 1 回は他院の感染症専門医を招請し、当院 AST と一緒に協議を行った。

3. アウトカム

主要評価項目は注射用抗菌薬使用患者の注射用抗菌薬使用開始から 30 日以内の死亡率、入院期間および注射用抗菌薬治療期間とした。副次評価項目は微生物の薬剤耐性率、長期投与症例の割合および薬剤師から医師への提案件数と受け入れ率とした。抗菌薬適正使用への影響は大腸菌菌血症患者における臨床的アウトカムを評価した。

評価項目は電子カルテよりレトロスペクティブに調査した。入院期間は全入院患者、注射用抗菌薬使用患者および抗菌薬未使用患者において評価した。注射用抗菌薬の治療期間は入院中に注射用抗菌薬を開始し、連続して使用された

注射用抗菌薬の使用日数として算出した（例：メロペネムを3日使用後、セフトリアキソンへ de-escalation し4日使用した場合は7日間）。また、投与終了後3日を超えてから再開した場合は新たな治療期間として算出した。微生物の薬剤耐性率は「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」の成果指標を参照し⁸⁾、期間中に検出された全黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合、全大腸菌に占めるレボフロキサシン耐性大腸菌の割合および全緑膿菌に占めるイミペネム耐性緑膿菌の割合を算出した。大腸菌菌血症は血液培養から大腸菌が1セット以上検出されたものと定義した。大腸菌菌血症患者における除外基準は、入院していない患者、複数菌の菌血症患者、大腸菌検出後48時間以内に死亡した患者、緩和的医療を受けた患者、抗菌薬が投与されなかった患者ならびに18歳未満の患者とした。重症度の評価には Pitt bacteremia score を用いた⁸⁸⁾。併存疾患の重篤度には Charlson comorbidity index を用いた⁶²⁾。腎機能の評価は Cockcroft-Gault 式より creatinine clearance を算出した⁸⁹⁾。感染の獲得については Friedman の定義に則り、市中とそれ以外（ヘルスケア関連および院内）に分類した⁶⁶⁾。大腸菌菌血症患者の入院期間および抗菌薬治療期間は、血液培養検体の提出日を起点とした。抗菌薬の適正投与量に関しては Japanese association for infectious diseases（JAID）/ Japanese society of chemotherapy（JSC）感染症治療ガイド2014を参照に評価した⁹⁰⁾。

4. 統計解析

大腸菌菌血症患者のアウトカム評価における連続変数の解析は Mann-Whitney U test を用い、それ以外の連続変数については Student's *t*-test を用いた。カテゴリ変数の解析は Fisher's exact test を用いた。入院期間の解析には Log rank test

を用いた。いずれも有意水準 5%未満を統計学的に有意とした。統計解析ソフトウェアは EZR (v 1.37) を用いた³²⁾。

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」を遵守して実施し、当院の倫理委員会の承認（承認番号：20180628-2）を得て実施した。

第3節 結果

1. モニタリングとフィードバック対象患者拡大前後の患者背景

Table 12 にモニタリングとフィードバック対象患者拡大前後における患者概要を示した。平均年齢は期間 1 で 59.8 ± 24.6 歳、期間 2 で 61.9 ± 23.9 歳と有意に期間 2 で高かった。全注射用抗菌薬使用患者に占めるモニタリングとフィードバックの対象患者は期間 1 から期間 2 にかけて 973 人 (8.4%) から 11,103 人 (100%) へ有意に増加した。全死亡率および注射用抗菌薬開始から 30 日以内の死亡率に関しては有意差がなかった。黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は期間 1 から期間 2 にかけて 46.9%から 40.3%へ有意に減少した。

Table 12 Overview of intravenous antibiotic use in patients before and after the expansion of prospective audit and feedback target patients

	Period 1 (n = 11,571)	Period 2 (n = 11,103)	p value
Sex (male/female)	6,298/5,273	6,052/5,051	0.915
Age, years (SD)	59.8 (24.6)	61.9 (23.9)	< 0.001
Prospective audit and feedback target patients	973 (8.4)	11,103 (100)	< 0.001
All-cause mortality	501 (4.3)	481 (4.3)	1.000
30-day mortality from intravenous antibiotics started	395 (3.4)	404 (3.6)	0.368
Detection of resistant bacteria			
Number of MRSA in total <i>Staphylococcus aureus</i>	215/458 (46.9)	173/429 (40.3)	0.049
Number of levofloxacin-resistant <i>E. coli</i> in total <i>E. coli</i>	121/398 (30.4)	147/433 (33.9)	0.298
Number of imipenem-resistant <i>P. aeruginosa</i> in total <i>P. aeruginosa</i>	13/225 (5.8)	16/209 (7.7)	0.449

Data are expressed as the number of patients (%), unless otherwise indicated.

SD, standard deviation; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; *E. coli*, *Escherichia coli*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*.

2. 不適正な抗菌薬の使用

薬剤師から医師への提案内容の内訳と提案受入率について Figure 12 に示した。

総提案件数は期間 1 で 256 件、期間 2 で 732 件であった。

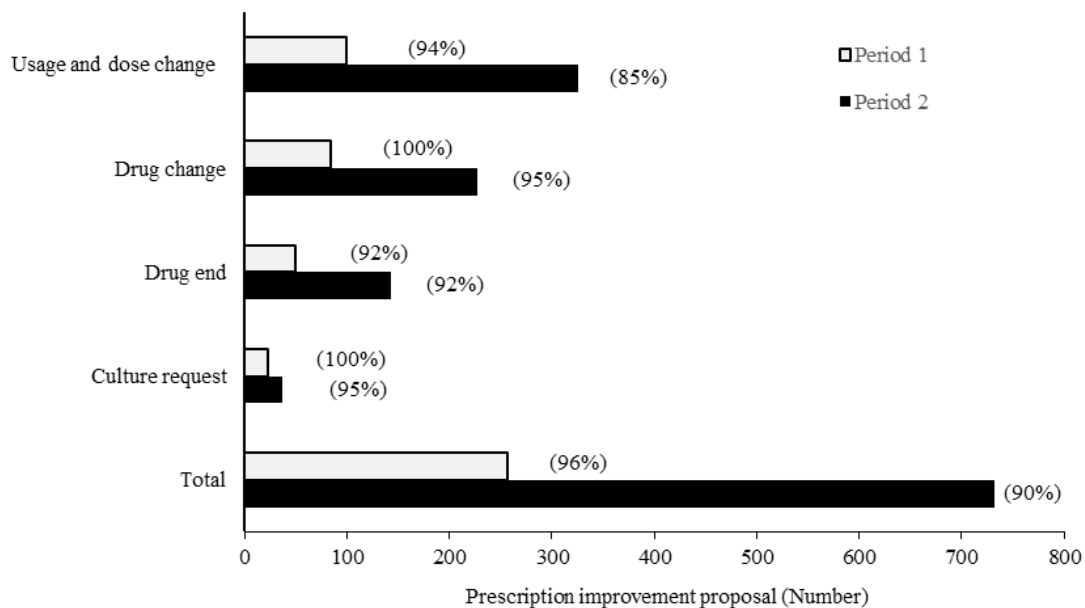


Figure 12 The proposed contents to prescribers by pharmacists

Percent values indicate the accepted rate by the prescriber.

3. 注射用抗菌薬治療期間

注射用抗菌薬の平均治療期間は期間 1 で 4.74 ± 5.50 日、期間 2 で 4.57 ± 5.32 日と有意な短縮がみられた ($p = 0.013$)。注射用抗菌薬の 10 日を超える投与症例は期間 1 で 10.9%、期間 2 で 9.6%であり有意に減少した ($p < 0.001$)。

4. 入院期間

入院期間に関する Kaplan-Meier plots を Figure 13A に示した。期間 1、期間 2 における入院期間の中央値は、いずれも 9.0 日であり期間 2 の方が有意に短縮した。注射用抗菌薬使用患者の平均入院期間は期間 1 から期間 2 にかけて 15.4 ± 19.1 日から 13.9 ± 14.7 日へ有意に短縮した (Figure 13B)。その一方で、注射用抗菌薬未使用患者において有意差はなかった。入院患者全体としては期間 1 から期間 2 にかけて 13.2 ± 16.3 日から 12.3 ± 13.5 日へ有意に短縮した。

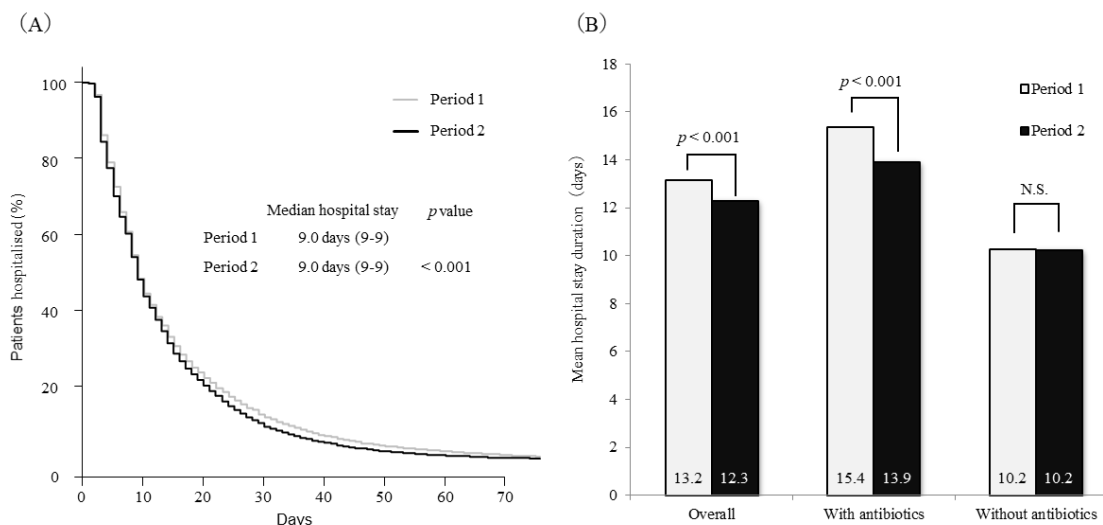


Figure 13 Comparison of the duration of hospital stay before and after target expansion

Kaplan–Meier plot for the duration of hospital stay of patients who received intravenous antibiotics (A) and comparison of the duration of hospital stay in patients with and without antibiotics and in all patients (B) before and after target expansion. The number of patients receiving intravenous antibiotics was 11,571 and 11,103 during Periods 1 and 2, respectively, whereas the overall number of patients was 20,293 and 19,711 during Periods 1 and 2, respectively. The expansion of PAF target patients significantly shortened the duration of hospital stay (log-rank test). Solid line: the period of expansion of PAF target patients (Period 2), grey line: the period targeted only antibiotics with notifications in the PAF (Period 1).

5. 大腸菌菌血症患者の臨床的アウトカム

大腸菌菌血症患者は対象期間中 383 例であった。対象患者の割り付けについて Figure 14 に示した。研究対象とした患者は期間 1 で 117 例、期間 2 で 147 例あり、その患者背景および臨床的アウトカムを Table 13 に示した。モニタリングとフィードバックの対象となった患者は期間 1 から期間 2 にかけて 20 人 (17%) から 146 人 (99.3%) へ有意に増加した。薬剤師から医師への処方提案は、12 件 (10.3%) から 36 件 (24.5%) へ有意に増加した。生存患者における菌血症発症日からの入院期間の中央値は、13 日から 12 日と短縮傾向であったが有意差はなかった。全死亡率、30 日以内死亡率および再燃率に関しては両群に

において有意差はなかった。内服抗菌薬を含めた全抗菌薬治療期間は両群において有意差はなかったが、注射用抗菌薬治療期間の中央値は9日から8日へ有意に短縮した。適正な抗菌薬投与量での治療率は82.9%から98.0%へ有意に増加した。De-escalation率は21.4%から36.1%へ有意に増加がみられた。経口抗菌薬へのスイッチ率は33.3%から44.2%へ増加傾向であったが有意差はなかった。

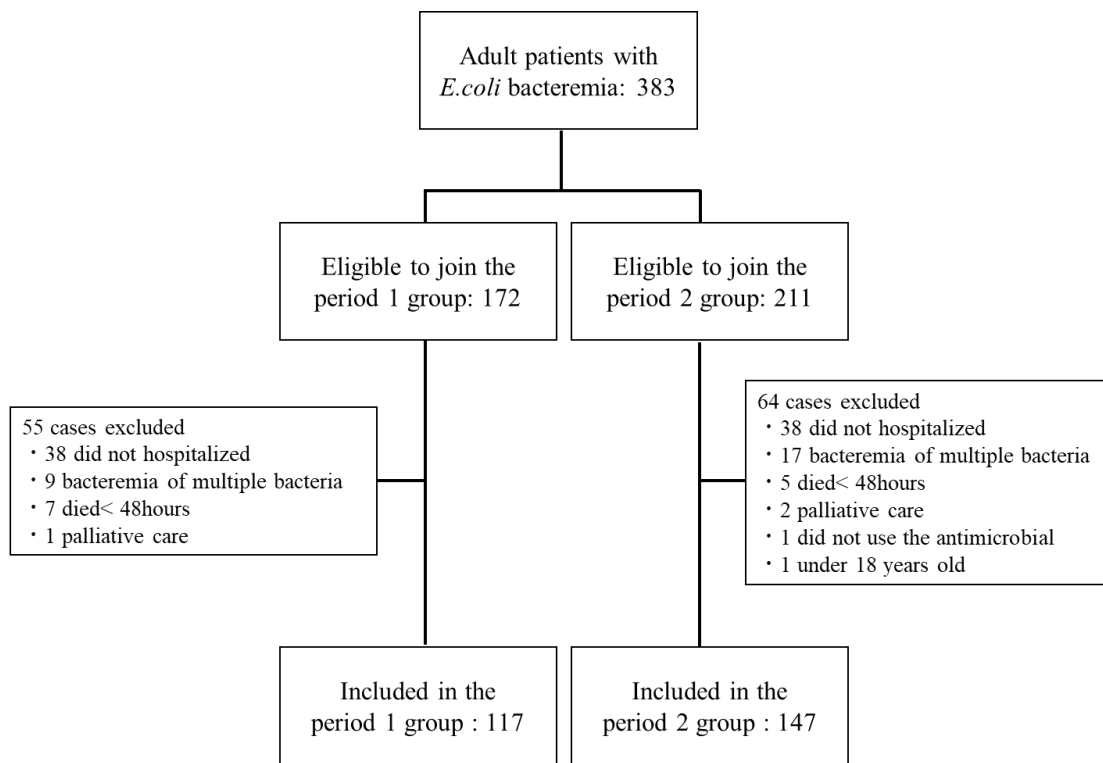


Figure 14 Flowchart of patients with *Escherichia coli* bacteremia during the study period
E. coli, Escherichia coli.

Table 13 Overview of patients with *E. coli* bacteremia before and after expansion of PAF target patients and their clinical outcomes

	Period 1 (n = 117)	Period 2 (n = 147)	p value
Background			
Sex (male/female)	60/57	79/68	0.711
Age, years (IQR)	81 (74-87)	80 (71-86)	0.218
Pitt bacteremia score (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.700
Charlson comorbidity index (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.491
Hemodialysis	2 (1.7)	6 (4.1)	0.307
Community acquired infection	95 (81.2)	119 (81.0)	1.000
Levofloxacin susceptible	95 (81.2)	121 (82.3)	0.873
Creatinine clearance, mL/min (IQR)	35.2 (19.4-55.3)	38.8 (26.0-59.6)	0.102
Source control	46 (39.3)	58 (39.5)	1.000
Source of bacteremia			
Unknown origin	5 (4.3)	15 (10.2)	0.100
Respiratory tract	4 (3.4)	1 (0.7)	0.174
Biliary tract	29 (24.8)	40 (27.2)	0.675
Intra-abdominal	6 (5.1)	9 (6.1)	0.795
Kidney and urinary tract	73 (62.4)	81 (55.1)	0.259
Skin and/or soft tissue	0 (0)	1 (0.7)	1.000
Antibiotics (first choice)			
Penicillins	11 (9.4)	13 (8.8)	1.000
First-generation cepheims	2 (1.7)	1 (0.7)	0.586
Second-generation cepheims	2 (1.7)	9 (6.1)	0.119
Third-generation cepheims	80 (68.4)	103 (70.1)	0.789
Fourth-generation cepheims	9 (7.7)	7 (4.8)	0.437
Carbapenems	11 (9.4)	13 (8.8)	1.000
Oral quinolones	2 (1.7)	1 (0.7)	0.586
Outcome			
PAF target patients	20 (17)	146 (99.3)	< 0.001
Prescription improvement proposal from pharmacist	12 (10.3)	36 (24.5)	0.004
All-cause mortality	5 (4.3)	9 (6.1)	0.588
30-day mortality from bacteremia	4 (3.4)	5 (3.4)	1.000
Relapse	2 (1.7)	4 (2.7)	0.696
Length of stay, days, ^a (IQR)	13 (9-21)	12 (8-18.5)	0.152
Total antibiotics treatment duration, days, ^a (IQR)	12 (8-15)	12 (8-15)	0.609
Intravenous antibiotics treatment duration, days, ^a (IQR)	9 (7-12)	8 (6-10.5)	0.036
Appropriate dose adjustment	97 (82.9)	144 (98.0)	< 0.001
De-escalation	25 (21.4)	53 (36.1)	0.010
Post oral switching	39 (33.3)	65 (44.2)	0.077

^aAfter bacteremia, in surviving patients.

Data are expressed as the number of patients (%), unless otherwise indicated.

E. coli, *Escherichia coli*; PAF, prospective audit and feedback; IQR, interquartile range.

第4節 考察

米国および日本におけるガイドラインにおいてモニタリングとフィードバックは AS のコアストラテジーとして推奨されている^{21,25)}。本研究は、薬剤師による届出抗菌薬使用患者に対するモニタリングとフィードバックを行っている施設が全注射用抗菌薬使用患者へと対象を拡大した場合の臨床的有用性を評価した。

モニタリングとフィードバックの拡大により薬剤師から医師への提案件数は 2.9 倍に増加した。我々は薬剤師から医師への提案件数の約 75%が、届出対象抗菌薬以外の注射用抗菌薬使用患者への提案であったことを報告しており⁹⁾、監視対象の拡大は重要である。Niwa ら⁴⁾は全注射用抗菌薬使用患者を対象としたモニタリングとフィードバックを 2 週間に 1 回行い、3.1%の提案率であったことを報告している。本研究における提案率は期間 2 で 6.6%であり、既報よりやや高かった。これはモニタリングとフィードバックのタイミングが既報よりも頻回であったためと考える。したがって、患者に適切なタイミングで介入を行うためには連日のモニタリングとフィードバックが有効である。提案受入率に関しては約 90%と高かった。当院ではモニタリングとフィードバックを開始した 2012 年の提案受入率は 78% (データ未掲載) であったが、経時的に受入率が上昇した。これは連日のモニタリングとフィードバックにより医師と AST 薬剤師との信頼関係が得られたためと考える。

全死亡率や注射用抗菌薬開始から 30 日以内の死亡率に関しては有意差がみられなかった。これは本研究において、死亡リスクの低い患者も含めた全注射用抗菌薬使用患者を対象にしているためと考える。また、当院では 2012 年から届

出抗菌薬使用患者に対してモニタリングとフィードバックを行っており、開始前 28.2%から開始後 19.9%へと有意な死亡率減少を報告している⁷⁸⁾。したがって、すでに死亡リスクの高い患者における感染症治療がコントロールされている状態であったため、死亡率の減少を検出することができなかったと考える。

注射用抗菌薬治療期間および 10 日を超える長期投与患者割合は、期間 2 において有意な減少がみられた。これは監視対象患者を拡大し、薬剤師が適切なタイミングで投与の終了や内服抗菌薬へのスイッチを提案できたためと考える。我々は注射用抗菌薬開始から投与終了の提案までの日数の中央値が 7 日であったことを報告しており⁹¹⁾、薬剤師による抗菌薬投与終了の提案および内服抗菌薬へのスイッチの推奨が 10 日を超える投与症例の減少につながったと考える。Dunn ら⁹²⁾も薬剤師を主導とした注射用抗菌薬から内服抗菌薬へのスイッチ戦略によって、注射用抗菌薬治療期間の有意な短縮がみられたことを報告している。Macheda ら⁹³⁾は感染症専門家に抗菌薬治療期間に関するアンケート調査を行ったところ、抗菌薬の短期治療を推奨できているのはわずか 36%であり、感染症専門医に比べ薬剤師の方が短期治療を推奨できたことを報告している。したがって、注射用抗菌薬治療期間の短縮には、薬剤師による連日のモニタリングとフィードバックが重要である。

入院期間においては抗菌薬未使用患者に変化がなかったにもかかわらず、抗菌薬使用患者は 1.5 日短縮した。これは全注射用抗菌薬使用患者へ監視対象を拡大したことにより、病院全体の抗菌薬適正使用が推進された結果であると考えられる。Shen ら⁹⁴⁾はランダム化比較試験において薬剤師の介入が呼吸器感染症患者の入院期間を 15.8 日から 14.2 日に有意に減少させ、有意な医療費の削減に寄与したことを報告している。また、606 床の大学病院において入院患者の全注射用

抗菌薬使用患者を対象に抗菌薬開始時および2週間後のみモニタリングとフィードバックを行い、全入院患者の入院期間が1.2日短縮し、390万ドルの医療費削減につながった報告もある⁴¹⁾。本研究では医療費削減についての検討を行っていないが、同様な医療費削減効果が得られる可能性がある。

抗菌薬の適正使用は市中および院内の黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合を減少させることが報告されている⁹⁵⁾。本研究では黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合において有意な減少がみられた。これは不必要な長期投与が減り、MRSAが惹起される環境が減少した結果と考える。Kimuraら⁸⁵⁾は7年間のモニタリングとフィードバックを中心としたASによって院内の黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合を経時的に減少させたことを報告しており、今後もASを継続的に行っていくことでさらに低下していく可能性もある。ただし、MRSAの制御には手指衛生など水平感染の伝播対策も重要な位置を占めるため、ICTによる活動も共に推進していくことが重要である。

抗菌薬適正使用のための評価については定式化した方法は存在しない。ASのガイドラインではde-escalationや経口抗菌薬へのスイッチなどが推奨されており²¹⁾、抗菌薬の適正使用を評価するためには重要な項目である。そこで、本研究では抗菌薬適正使用のサロゲートエンドポイントとして、大腸菌菌血症患者におけるアウトカムを評価した。全注射用抗菌薬使用患者へのモニタリングとフィードバックを行った期間2においては内服キノロン抗菌薬で完遂治療した1名を除き99.3%の患者の監視を行うことができた。これは全注射用抗菌薬使用患者に対するモニタリングとフィードバックを実践することで、新たに菌血症患者の抽出を行うことなく、ほぼ全例の菌血症患者の監視も実践できることに他ならない。死亡率は両群とも低値を維持した。これは重症な患者に対しては

広域抗菌薬を使用するケースが多く、期間 1 においてもモニタリングとフィードバックの対象として、適切な感染症治療がサポートできていたためと考える。内服抗菌薬を含めた抗菌薬治療期間の中央値は期間 1 と期間 2 において 12 日であり有意差はなかったが、注射用抗菌薬治療期間の中央値は期間 1 で 9 日、期間 2 で 8 日であり有意な短縮が認められた。大腸菌菌血症患者の治療期間については定まったものはないが、Wintenberger ら⁹⁶⁾は非複雑性の腸内細菌属菌血症患者の治療期間として 7 日を推奨している。また Doi ら⁹⁷⁾は菌血症を有したドレナージ良好な胆管炎患者に対して短期治療群（7 日以下）と長期治療群（8 日以上）を比較した結果、死亡率や再燃率に有意差はなかったと報告している。その一方で、Nelson ら⁹⁸⁾は非複雑性のグラム陰性菌菌血症患者の治療期間について短期治療群（7-10 日）と長期治療群（10 日を超える）を比較検討したところ、短期治療群は治療失敗の有意なリスク因子であり、経静脈的もしくはバイオアベイラビリティ良好な抗菌薬による治療が有意なリスク抑制因子であることを報告している。本研究において、死亡率や再燃率を増悪させることなく注射用抗菌薬の治療期間を短縮できた。これは AST 薬剤師による連日のモニタリングとフィードバックにより、患者個々に適正なタイミングで内服へのスイッチや投与終了を推奨できたからである。適正な抗菌薬投与量での治療率は期間 2 で有意に改善がみられた。これは薬剤師によるモニタリングとフィードバックを実践することにより、PK/PD に基づいた適正な投与量で治療を行うことが可能となったためと考える。De-escalation については有意に期間 2 で増加がみられた。内服抗菌薬へのスイッチについても有意差はないものの増加傾向であった。これらは AS のガイドラインでも取り上げられている戦略の一部であり²¹⁾、抗菌薬が適正に使用されていることの証明となり得る。大腸菌菌血症患者に限

らず抗菌薬適正使用が推進されたことが、入院期間や治療期間の短縮ならびに MRSA 検出率の減少といった、入院患者全体の臨床的アウトカム改善に繋がった可能性が考えられる。

本研究の限界として、一つ目に単施設での非無作為化前後比較研究であることが挙げられる。したがって、より多くの施設から同様の報告がなされる必要がある。また、複数施設間でのランダム化比較試験の実施も期待される。二つ目にモニタリングとフィードバック以外によるアウトカムへの影響である。わが国において抗菌薬適正使用を推進する機運が高まっている昨今、AS 活動は想定以上の効果を発揮した可能性もある。

結論として、全注射用抗菌薬使用患者への薬剤師による連日のモニタリングとフィードバックは、臨床的アウトカムの改善に寄与することを明らかにした。

総 括

近年、薬剤耐性菌拡大の対策として、AS が重要視されており、薬剤師の積極的な介入が期待されている。薬剤師は薬物療法の適正化に貢献する責務を担っており、AS は薬剤師業務の本質である。しかし、現状では薬剤師による AS 体制は確立されておらず、その有用性に関する報告も限られている。そこで、本研究では、薬剤師が主導する AS 体制を確立し、その臨床薬学的介入の有用性を検討し、以下に示す知見を得た。

第 1 章では、市販の感染管理支援システムを独自にカスタマイズした BACT システムを用いて、薬剤師が処方開始翌日から連日のモニタリングとフィードバックを行う体制を確立した。BACT システムによって、患者の状況を視覚的に把握でき、業務時間短縮により監視人数の増加が図られた。監視対象抗菌薬の使用量は BACT システム導入後減少し、年間約 3,000 万円の薬剤費削減に貢献した。以上より、薬剤師による BACT システムを用いたモニタリングとフィードバックは、業務の効率化による監視患者の拡大を促すことにより、抗菌薬適正使用の推進に寄与する可能性を明らかにした。

第 2 章では MRSA 菌血症患者に対する治療バンドルを策定し、これに基づいて薬剤師が迅速に治療に介入する体制を確立した。介入によりバンドルの実施率向上および死亡率減少を示した。さらに、薬剤師による介入が 30 日死亡および入院死亡のリスク軽減因子として見出された。以上より、バンドルに基づいた薬剤師の介入は MRSA 菌血症患者の治療の質ならびに予後を改善させることを明らかにした。

第3章では、薬剤師による処方監視対象薬を届出抗菌薬から全注射用抗菌薬に拡大し、処方開始翌日から連日のモニタリングとフィードバックを行う体制を確立した。確立後に処方提案した203件のうち非届出抗菌薬使用患者に対する提案が74.9%を占め、注射用抗菌薬開始日から3日以内の提案は57.6%を占めた。以上より、薬剤師による介入が届出抗菌薬ならびに長期抗菌薬使用患者に対してのみに行われることは介入としては不十分であり、早期から全注射用抗菌薬使用患者を対象として介入を行う必要性を見出した。

第4章では薬剤師による全注射用抗菌薬使用患者を対象とした連日のモニタリングとフィードバック体制について臨床上的有用性を評価した。監視拡大によって、入院期間ならびに注射用抗菌薬の治療期間の短縮、さらには薬剤耐性菌検出率の低下を示した。大腸菌菌血症患者では使用抗菌薬の狭域化や適正な投与量での治療率に増加が認められ、薬剤師による介入が適正使用の推進にも寄与した。以上より、全注射用抗菌薬使用患者への薬剤師による連日のモニタリングとフィードバックは、臨床的アウトカムの改善に寄与することを明らかにした。

以上、本研究では、薬剤師が主導する全注射用抗菌薬使用患者に対するAS体制を確立し、それに基づく薬学的介入が、臨床的および経済的観点から有用であることを明らかにした。これら薬剤師による臨床薬学的介入は、AS体制の確立ならびに感染症治療成績向上のための有益な知見となりえる。

謝 辞

本研究を行うにあたり、多大なご指導、ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学分野教授 八木哲也先生、大垣市民病院副院長 進藤丈先生、愛知医科大学病院消化器外科講師 深見保之先生に深く感謝いたします。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授 北市清幸先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授 足立哲夫先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室准教授 井口和弘先生に深く感謝いたします。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご懇切な指導、ご鞭撻を賜りました大垣市民病院薬剤部長 吉村知哲先生に心より感謝いたします。

本研究にご支援いただいた大垣市民病院薬剤部 松岡知子先生、篠田康孝先生をはじめとする大垣市民病院感染対策チーム諸先生方に深謝いたします。

また、多岐にわたるご協力を賜りました森卓之先生、吉田真也先生、大塚崇史先生をはじめとする大垣市民病院薬剤部諸先生方に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemother*, **52**, 813–821 (2008).
- 2) 吉本静雄, 岡内里美, 鉦谷久美子, 多剤耐性緑膿菌による尿路感染症アウトブレイクの疫学的検討と感染対策, 日本環境感染学会誌, **20**, 37–43 (2005).
- 3) 荒川宜親, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 等 新型多剤耐性菌のグローバル化と臨床的留意点, 日本化学療法学会雑誌, **63**, 187–197 (2015).
- 4) 舘田一博, 抗菌薬開発停滞の打破へ向けて, 日本内科学会雑誌, **102**, 2908–2914 (2013).
- 5) 大曲貴夫, 難波吉雄, AMR の問題が医療現場にどのような影響を及ぼすか, 医療の質・安全学会誌, **12**, 301–303 (2017).
- 6) O’Neill J, Review on antimicrobial resistance : tackling a crisis for the health and wealth of nations (2014). ([https://amr-review.org/sites/default/files/AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf), 2019/05/01)
- 7) World Health Organization, Global action plan on antimicrobial resistance (2015). (<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en>, 2019/05/01)
- 8) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議, 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン2016-2020 (2016). (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>, 2017/10/28)
- 9) Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ, Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of

- bacterial resistance in acutely ill patients during therapy, *Antimicrob Agents Chemother*, **42**, 521–527 (1998).
- 10) Drlica K, The mutant selection window and antimicrobial resistance, *J Antimicrob Chemother*, **52**, 11–17 (2003).
 - 11) Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE, Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients, *JAMA Intern Med*, **177**, 1308–1315 (2017).
 - 12) Leffler DA, Lamont JT, Clostridium difficile infection, *N Engl J Med*, **372**, 1539–1548 (2015).
 - 13) Kawanami GH, Fortaleza CMCB, Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil, *Scand J Infect Dis*, **43**, 528–535 (2011).
 - 14) Kisuule F, Wright S, Barreto J, Zenilman J, Improving antibiotic utilization among hospitalists: a pilot academic detailing project with a public health approach, *J Hosp Med*, **3**, 64–70 (2008).
 - 15) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM, Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, *Clin Infect Dis*, **44**, 159–177 (2007).
 - 16) Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, Dezube R, Hsu S, Cosgrove SE, What is the more effective antibiotic stewardship intervention: pre-prescription authorization or post-prescription review with feedback?, *Clin Infect Dis*, **64**, 537–543 (2017).
 - 17) Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, Oliva ME, A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance, *Clin Infect Dis*, **37**, 180–186 (2003).
 - 18) Liew YX, Lee W, Loh JCZ, Cai Y, Tang SSL, Lim CLL, Teo J, Ong RWQ, Kwa AL-H, Chlebicki MP, Impact of an antimicrobial stewardship programme on patient safety in Singapore general hospital, *Int J Antimicrob Agents*, **40**, 55–60

- (2012).
- 19) DiazGranados CA, Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes, *Am J Infect Control*, **40**, 526–529 (2012).
 - 20) Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML, Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis, *J Antimicrob Chemother*, **69**, 1748–1754 (2014).
 - 21) Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK, Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Clin Infect Dis*, **62**, e51–e77 (2016).
 - 22) Ten Oever J, Harmsen M, Schouten J, Ouwens M, Van der Linden PD, Verduin CM, Kullberg BJ, Prins JM, Hulscher MEJL, Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report, *Clin Microbiol Infect*, **24**, 1273–1279 (2018).
 - 23) Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, Fishman NO, Goodman EL, Kravitz GR, Leggett JE, Moehring RW, Newland JG, Robinson PA, Spivak ES, Tamma PD, Chambers HF, Essential resources and strategies for antibiotic stewardship programs in the acute care setting, *Clin Infect Dis*, **67**, 1168–1174 (2018).
 - 24) Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, Kawaguchi T, Seki M, Tanabe Y, Fujita N, Morita K, Yanagihara K, Yoshida K, Niki Y, The first nationwide survey of antimicrobial stewardship programs conducted by the Japanese society of chemotherapy, *J Infect Chemother*, **25**, 83–88 (2019).
 - 25) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会, 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス, 日本化学療法学会雑誌, **65**, 650–687 (2017).

- 26) Owens RC, Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century, *Diagn Microbiol Infect Dis*, **61**, 110–128 (2008).
- 27) Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K, Kurokawa N, The impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a Japanese teaching hospital, *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 1105–1111 (2010).
- 28) 丹羽 隆, 篠田康孝, 鈴木昭夫, 大森智史, 太田浩敏, 深尾亜由美, 安田満, 北市清幸, 松浦克彦, 杉山 正, 村上啓雄, 伊藤善規, Infection control teamによる全入院患者を対象とした 注射用抗菌薬適正使用推進実施体制の確立とアウトカム評価, *医療薬学*, **38**, 273–281 (2012).
- 29) Johannsson B, Beekmann SE, Srinivasan A, Hersh AL, Laxminarayan R, Polgreen PM, Improving antimicrobial stewardship: the evolution of programmatic strategies and barriers, *Infect Control Hosp Epidemiol*, **32**, 367–374 (2011).
- 30) Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, Nathwani D, An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals, *J Antimicrob Chemother*, **70**, 1245–1255 (2015).
- 31) 澤田真嗣, 下間正隆, 小野 保, 近藤大志, 藤田将輝, 堀内あす香, 西川靖之, 三上 正, 感染対策ソフトを利用した薬剤師による抗菌薬適正使用支援, *日本環境感染学会誌*, **30**, 411–417 (2015).
- 32) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452–458 (2013).
- 33) 酒井義郎, 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*, **23**, 66–71 (2008).
- 34) 田中 大, 深澤鈴子, 喜古康博, 木下かおり, 坂口みきよ, 藤江俊秀, 抗菌薬の幅広い使用届出制が処方動向及び薬剤感受性に及ぼす影響, *日本環境感染学会誌*, **23**, 361–365 (2008).

- 35) 渡邊珠代, 村上啓雄, 学ぶ、取り組む、実践する！AST (抗菌薬適正使用支援チーム), 医薬ジャーナル社, 大阪, pp. 110–118 (2014).
- 36) 小阪直史, 学ぶ、取り組む、実践する！AST (抗菌薬適正使用支援チーム), 医薬ジャーナル社, 大阪, pp. 99–109 (2014).
- 37) Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Lloyd JF, Burke JP, A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents, *N Engl J Med*, **338**, 232–238 (1998).
- 38) Sintchenko V, Iredell JR, Gilbert GL, Coiera E, Handheld computer-based decision support reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care, *J Am Med Informatics Assoc*, **12**, 398–402 (2005).
- 39) McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, Standiford HC, Perencevich EN, Furuno JP, Harris AD, Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial, *J Am Med Informatics Assoc*, **13**, 378–384 (2006).
- 40) Thursky K, Use of computerized decision support systems to improve antibiotic prescribing, *Expert Rev Anti Infect Ther*, **4**, 491–507 (2006).
- 41) Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, Fukao A, Kitaichi K, Matsuura K, Sugiyama T, Murakami N, Itoh Y, Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital, *Int J Clin Pract*, **66**, 999–1008 (2012).
- 42) Okumura LM, Veroneze I, Burgardt CI, Fragoso MF, Effects of a computerized provider order entry and a clinical decision support system to improve cefazolin use in surgical prophylaxis: a cost saving analysis, *Pharm Pract (Granada)*, **14**, 717 (2016).
- 43) Michaelidis CI, Kern MS, Smith KJ, Cost-effectiveness of decision support strategies in acute bronchitis, *J Gen Intern Med*, **30**, 1505–1510 (2015).
- 44) Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ, Gozel MG, Alkan S, Çelik AD, Yetkin MA, Bodur H, Sınırtaş M, Akalın H, Altay FA,

- Şencan İ, Azak E, Gündeş S, Ceylan B, Öztürk R, Lelebicioğlu H, Vahaboglu H, Mert A, Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study, *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, **15**, 7 (2016).
- 45) Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB, Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Microbiol Rev*, **25**, 362–386 (2012).
- 46) López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, Natera C, Corzo JE, Lomas JM, Pasquau J, Del Arco A, Martínez MP, Romero A, Muniain MA, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Group R, Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis*, **57**, 1225–1233 (2013).
- 47) Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Yokota I, Takakura S, Teramukai S, Ichiyama S, Complete adherence to evidence-based quality-of-care indicators for *Staphylococcus aureus* bacteremia resulted in better prognosis, *Infection*, **45**, 83–91 (2017).
- 48) Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA, Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Arch Intern Med*, **162**, 2229–2235 (2002).
- 49) Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri MG, Johnson LB, Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **25**, 181–185 (2006).
- 50) Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, De With K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J, Dettenkofer M, Kaasch A, Seifert H, Schneider C, Kern W V, Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation – a study of 521 patients in Germany, *J Infect*, **59**, 232–239 (2009).
- 51) Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK, The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Am J Med*, **123**, 631–

- 637 (2010).
- 52) Paulsen J, Solligård E, Damås JK, DeWan A, Åsvold BO, Bracken MB, The impact of infectious disease specialist consultation for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review, *Open Forum Infect Dis*, **3**, ofw048 (2016).
 - 53) Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, Gottlieb G, McClelland RS, Corey GR, Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients, *Clin Infect Dis*, **27**, 478–486 (1998).
 - 54) Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ, Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis*, **46**, 1000–1008 (2008).
 - 55) Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K, Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Medicine (Baltimore)*, **88**, 263–267 (2009).
 - 56) Nagao M, Iinuma Y, Saito T, Matsumura Y, Shirano M, Matsushima A, Takakura S, Ito Y, Ichiyama S, Close cooperation between infectious disease physicians and attending physicians can result in better management and outcome for patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia, *Clin Microbiol Infect*, **16**, 1783–1788 (2010).
 - 57) Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ, Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis*, **36**, 1418–1423 (2003).
 - 58) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, Rybak MJ, Talan DA, Chambers HF, Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children, *Clin Infect Dis*, **52**, e18–e55 (2011).
 - 59) Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, Lambson J, Recommendations to achieve

- rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis, *Int J Antimicrob Agents*, **32**, 455–458 (2008).
- 60) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Tsuchida T, Takahashi Y, Ishihara M, Tatsumi S, Kimura T, Ikeuchi H, Uchino M, Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration, *J Infect Chemother*, **18**, 296–302 (2012).
 - 61) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine, *Chest*, **101**, 1644–1655 (1992).
 - 62) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J Chronic Dis*, **40**, 373–383 (1987).
 - 63) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG, The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure, *Intensive Care Med*, **22**, 707–710 (1996).
 - 64) Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, Comparison of the Spo₂/Fio₂ ratio and the Pao₂/Fio₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS, *Chest*, **132**, 410–417 (2007).
 - 65) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC, The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3), *JAMA*, **315**, 801–810 (2016).
 - 66) Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ, Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections, *Ann Intern Med*, **137**, 791–797

- (2002).
- 67) Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y, The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges, *Infect Control Hosp Epidemiol*, **26**, 166–174 (2005).
 - 68) Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic use in the United States, 2017: progress and opportunities (2017). (<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report.pdf>, 2017/10/28)
 - 69) 日本感染症学会, 専門医名簿. (<http://www.kansensho.or.jp/senmoni/meibo.html>, 2017/10/28)
 - 70) 日本病院薬剤師会, 感染制御認定薬剤師認定者. (<https://www.jshp.or.jp/senmon/senmon2-7.pdf>, 2017/10/28)
 - 71) 厚生労働省, 医療施設動態調査(平成29年1月末概数). (https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/m17/dl/is1701_01.pdf, 2017/10/28)
 - 72) 添田博, 金子亜希子, 犬伏厚夫, 明石貴雄, 千葉勝己, 佐藤久美, 草間由美子, 中村 造, 松永直久, 腰原公人, 松本哲哉, 広域抗菌薬使用への使用調査制による介入が緑膿菌の抗菌薬感受性に及ぼす効果, *日本環境感染学会誌*, **25**, 158–162 (2010).
 - 73) 梶倉尚広, 中馬真幸, 今井 徹, 菊池憲和, 小林広和, 伊藤美和子, 下口和雄, 矢越美智子, 矢内 充, 当院における antimicrobial stewardship program の取り組み —多職種連携による抗MRSA薬適正使用の推進—, *日本環境感染学会誌*, **30**, 56–62 (2015).
 - 74) 山田武宏, 鏡 圭介, 今井俊吾, 秋沢宏次, 岩崎澄央, 福元達也, 石黒信久, 井関 健, 血液培養陽性例への抗菌薬使用に関する積極的介入は患者アウトカムの改善に貢献する～antimicrobial stewardshipの実践とその効果～,

- 薬学雑誌, **137**, 917–925 (2017).
- 75) Pulcini C, Defres S, Aggarwal I, Nathwani D, Davey P, Design of a “day 3 bundle” to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions, *J Antimicrob Chemother*, **61**, 1384–1388 (2008).
- 76) Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK, Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis, *Antimicrob Resist Infect Control*, **4**, 54 (2015).
- 77) Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N, Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital, *J Clin Pharm Ther*, **38**, 401–404 (2013).
- 78) Matsuoka T, Kato M, Shinoda Y, Ohashi K, Yoshida S, Mori T, Tachi T, Yoshimura T, Teramachi H, Evaluation of antimicrobial stewardship (AS) for appropriate use of antimicrobial agents, *Pharmazie*, **72**, 296–299 (2017).
- 79) 大橋健吾, 松岡知子, 篠田康孝, 吉田真也, 新井かおり, 加藤未紗, 森 卓之, 吉村知哲, 感染管理支援システムを用いた薬剤師主導antimicrobial stewardship programの有用性, 薬学雑誌, **137**, 643–650 (2017).
- 80) Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, De Cueto M, García M V., Gómez MJ, Del Arco A, Muñoz A, Sánchez-Porto A, Torres-Tortosa M, Martín-Aspas A, Arroyo A, García-Figueras C, Acosta F, Corzo JE, León-Ruiz L, Escobar-Lara T, Rodríguez-Baño J, SAEI/SAMPAC Bacteremia Group, Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis, *Antimicrob Agents Chemother*, **56**, 472–478 (2012).
- 81) Liew YX, Lee W, Tay D, Tang SSL, Chua NGS, Zhou Y, Kwa AL-H, Chlebicki MP, Prospective audit and feedback in antimicrobial stewardship: is there value in early reviewing within 48h of antibiotic prescription?, *Int J Antimicrob Agents*, **45**, 168–173 (2015).
- 82) Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A,

- Guerin PJ, Piddock LJV, Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance, *Lancet*, **387**, 176–187 (2016).
- 83) Fukuda T, Watanabe H, Ido S, Shiragami M, Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 beds --before-after comparative two-year trial in Japan, *J Pharm Policy Pract*, **7**, 10 (2014).
- 84) Murakami M, Komatsu H, Sugiyama M, Ichikawa Y, Ide K, Tsuchiya R, Kunieda K, Magishi A, Akiyama G, Miura F, Okada K, Ikezoe M, Antimicrobial stewardship without infectious disease physician for patients with candidemia: a before and after study, *J Gen Fam Med*, **19**, 82–89 (2018).
- 85) Kimura T, Uda A, Sakaue T, Yamashita K, Nishioka T, Nishimura S, Ebisawa K, Nagata M, Ohji G, Nakamura T, Koike C, Kusuki M, Irooi T, Mukai A, Abe Y, Yoshida H, Hirai M, Arakawa S, Yano I, Iwata K, Tokimatsu I, Long-term efficacy of comprehensive multidisciplinary antibiotic stewardship programs centered on weekly prospective audit and feedback, *Infection*, **46**, 215–224 (2018).
- 86) Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T, Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality, *Int J Infect Dis*, **64**, 69–73 (2017).
- 87) Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ, Enhancing pharmacists' role in developing countries to overcome the challenge of antimicrobial resistance: a narrative review, *Antimicrob Resist Infect Control*, **7**, 63 (2018).
- 88) Chow JW, Yu VL, Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary, *Int J Antimicrob Agents*, **11**, 7–12 (1999).
- 89) Cockcroft DW, Gault MH, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31–41 (1976).
- 90) 日本感染症学会・日本化学療法学会, JAID/JSC感染症治療ガイド2014, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, (2014).

- 91) 大橋健吾, 篠田康孝, 松岡知子, 吉田真也, 森 卓之, 林 秀樹, 吉村知哲, 杉山 正, 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*, **44**, 305–312 (2018).
- 92) Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C, Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study, *Int J Clin Pharm*, **33**, 208–214 (2011).
- 93) Macheda G, Dyar OJ, Luc A, Beovic B, Béraud G, Castan B, Gauzit R, Lesprit P, Tattevin P, Thilly N, Pulcini C, Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey, *J Antimicrob Chemother*, **73**, 1084–1090 (2018).
- 94) Shen J, Sun Q, Zhou X, Wei Y, Qi Y, Zhu J, Yan T, Pharmacist interventions on antibiotic use in inpatients with respiratory tract infections in a Chinese hospital, *Int J Clin Pharm*, **33**, 929–933 (2011).
- 95) Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare CR, Wares KD, Gould IM, Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study, *Lancet Infect Dis*, **15**, 1438–1449 (2015).
- 96) Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, Castan B, Cohen R, Diamantis S, Lesprit P, Maulin L, Péan Y, Peju E, Piroth L, Stahl JP, Strady C, Varon E, Vuotto F, Gauzit R, Recommendation Group of the SPILF, Proposal for shorter antibiotic therapies, *Med Mal Infect*, **47**, 92–141 (2017).
- 97) Doi A, Morimoto T, Iwata K, Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study, *Clin Microbiol Infect*, **24**, 1184–1189 (2018).
- 98) Nelson AN, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN, Optimal duration of antimicrobial therapy for uncomplicated gram-negative bloodstream infections, *Infection*, **45**, 613–620 (2017).

略 語

AMR	antimicrobial resistance
AS	antimicrobial stewardship
AST	antimicrobial stewardship team
CI	confidence interval
CVC	central venous catheter
DDD	defined daily dose
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FiO₂	inspired oxygen fraction
ICT	infection control team
IQR	interquartile range
JAID	Japanese association for infectious diseases
JSC	Japanese society of chemotherapy
MRSA	methicillin-resistant <i>Stapylococcus aureus</i>
MSSA	methicillin-susceptible <i>Stapylococcus aureus</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAF	prospective audit and feedback
PaO₂	partial pressure of arterial oxygen
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics
<i>SD</i>	standard deviation
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA	sequential organ failure assessment
SpO₂	arterial oxygen saturation of pulse oxymetry
TAZ/PIPC	tazobactam/piperacillin
TDM	therapeutic drug monitoring
TEIC	teicoplanin
VCM	vancomycin
WHO	world health organization