

# 薬剤師主導の抗菌薬適正使用支援活動 —抗菌薬適正使用支援の有用性と病棟専従薬剤師を中心 とした活動体制の構築—

佐村 優

横浜総合病院薬剤科\*

受付日：2018年9月19日 受理日：2019年3月4日

本邦で2017年8月に8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会より発表された「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」では、薬剤師を主要構成メンバーに加えた antimicrobial stewardship team (AST) の発足とともに専門資格を有している薬剤師が中心となる活動を推奨している。横浜総合病院は300床、7病棟の中規模病院で、感染症専門医は常勤しておらず、非常勤の感染症専門医が1名勤務しているのみであるが、2012年度より薬剤師主導の抗菌薬適正使用支援を開始した。主な活動内容としては、血液培養陽性例および重症感染症例を中心とした抗菌薬適正使用支援、一部の感染症における治療プロトコルの作成、プロトコルに基づく薬物治療管理による抗菌薬の薬物治療モニタリングの導入、感染対策チームとの連携による血液培養採取の推進などの取り組みを通じた抗菌薬適正使用支援を行っている。また、継続的に抗菌薬化学療法認定薬剤師の養成を行い、各病棟に配置することで、ASTの活動と病棟における抗菌薬 time outs (抗菌薬開始後72時間程度で感染症の種類、抗菌薬選択、用法・用量、投与経路、de-escalationの可否、治療期間などを評価)の充実を図ってきた。

一般的にAST活動は人数、活動時間の制限があるため、主治医と良好な関係を構築している病棟専従薬剤師は抗菌薬適正使用支援におけるキーパーソンとなり得ると考えられる。また、各病棟に抗菌薬化学療法認定薬剤師を配置することによって、抗菌薬適正使用支援活動の充実を図ることが可能となり、プロセス指標、アウトカム指標の向上に寄与できる可能性がある。特に、感染症専門医が不在の施設における抗菌薬適正使用支援活動では、病棟専従薬剤師の果たすべき役割は大きいと考える。

**Key words:** antimicrobial stewardship, infectious disease chemotherapy pharmacist, bacteremia

## はじめに

抗菌薬の適正使用を推進する方法として、2007年に米国感染症学会と米国医療疫学学会から antimicrobial stewardship program (ASP) のガイドラインが公表された<sup>1)</sup>。本ガイドラインは「抗菌薬の使用制限」と「前向きな介入(早期モニタリング)とフィードバック」を主要な戦略としており、後者では感染症専門医または感染症のトレーニングを受けた薬剤師による抗菌薬の適正使用支援を推奨して

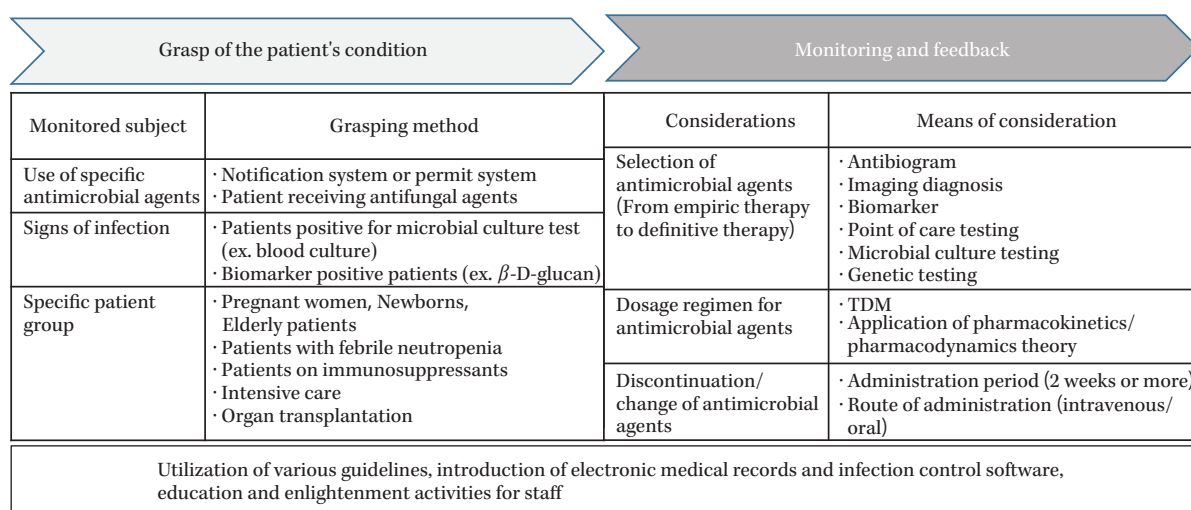
いる<sup>1)</sup>。また、「教育の実践」、「ガイドラインの利用」、「抗菌薬のサイクリング」、「抗菌薬オーダシートの利用」、「de-escalation やターゲットを絞った抗菌薬の合理化」、「PK/PD理論に基づいた抗菌薬投与量の適正化」、「注射薬から経口薬への変更」などの活動を主要なストラテジーとしており<sup>1)</sup>、2016年にはTable 1に示す28項目の具体的な内容も示されている<sup>2)</sup>。

他方で、米国疾病管理予防センター (centers for disease control and prevention : CDC) は、抗菌薬

\*神奈川県横浜市青葉区鉄町2201-5

Table 1. Recommendations for implementing an antimicrobial stewardship program

Recommendations	Strength of recommendation	Quality of evidence
<b>Interventions</b>		
1. Preauthorization and/or prospective audit and feedback about the absence of such interventions	Strong	Moderate
2. Didactic materials should not be solely relied upon for stewardship	Weak	Low
3. Antimicrobial stewardship programs (ASPs) should develop facility-specific clinical practice guidelines coupled with a dissemination and implementation strategy	Weak	Low
4. ASPs should implement interventions to improve antibiotic use and clinical outcomes that target patients with specific infectious diseases syndromes	Weak	Low
5. Antimicrobial stewardship interventions should be designed to reduce the use of antibiotics associated with a high risk of <i>Clostridium difficile</i> infection as compared to that in the absence of intervention	Strong	Moderate
6. Strategies such as antibiotic time-outs and stop orders should be used to encourage prescribers to perform routine review of antibiotic regimens to improve antibiotic prescribing	Weak	Low
7. Computerized clinical decision support system should be incorporated into the electronic health record at the time of prescribing be incorporated as part of ASPs to improve antibiotic prescribing	Weak	Moderate
8. Antibiotic cycling should not be used as a stewardship strategy	Weak	Low
<b>Optimization</b>		
9. Hospitals should implement PK monitoring and adjustment programs for aminoglycosides	Strong	Moderate
10. Hospitals should implement PK monitoring and adjustment programs for vancomycin	Weak	Low
11. ASPs should advocate the use of alternative dosing strategies vs. standard dosing for broad-spectrum $\beta$ -lactams to decrease costs	Weak	Low
12. ASPs should implement programs to increase both appropriate use of oral antibiotics for initial therapy and timely transition of patients from intravenous to oral antibiotics	Strong	Moderate
13. In patients with a history of $\beta$ -lactam allergy, ASPs should promote allergy assessments and penicillin skin testing when appropriate	Weak	Low
14. ASPs should implement guidelines and strategies to reduce antibiotic therapy to the shortest effective duration	Strong	Moderate
<b>Microbiology and Laboratory Diagnostics</b>		
15. Stratified antibiograms should be developed over solely relying on nonstratified antibiograms to assist ASPs in developing guidelines for empiric therapy	Weak	Low
16. Selective and cascade reporting of antibiotics should be performed over reporting of all tested antibiotics	Weak	Low
17. Rapid viral testing for respiratory pathogens should be used to reduce the use of inappropriate antibiotics	Weak	Low
18. Rapid diagnostic testing should be performed in addition to conventional culture and routine reporting on blood specimens if combined with active ASPs support and interpretation	Weak	Moderate
19. In adults in ICUs with suspected infection, serial PCT measurements should be performed as an intervention by ASPs to decrease antibiotic use	Weak	Moderate
20. In patients with hematologic malignancy at risk of contracting invasive fungal disease, nonculture-based fungal markers should be incorporated in ASPs interventions to optimize antifungal use	Weak	Low
<b>Measurement</b>		
21. Antibiotic use should be monitored by days of therapy (DOTs) in preference to defined daily dose (DDD)	Weak	Low
22. Antibiotic costs should be measured based on prescriptions or administrations instead of on purchasing data	Good practice recommendation	
23. Measures that take into consideration the goals and size of the syndrome-specific interventions should be used	Good practice recommendation	
<b>Special Populations</b>		
24. ASPs should develop facility-specific guidelines for Fever and Neutropenia management in hematology-oncology patients over no such approach	Weak	Low
25. Implementation of ASPs interventions to improve prescriptions of antifungal agents for immunocompromised patients	Weak	Low
26. In nursing homes and skilled nursing facilities, implementation of antibiotic stewardship strategies to decrease unnecessary use of antibiotics	Good practice recommendation	
27. Implementation of antibiotic stewardship interventions to reduce inappropriate antibiotic use and/or resistance in the NICU	Good practice recommendation	
28. In terminally ill patients, ASPs provide support to clinical care providers in making decisions related to antibiotic treatment	Good practice recommendation	



(Modified from the reference 4)

Fig. 1. Example of an antimicrobial stewardship intervention process in Japan

For conducting the intervention, each institution must first determine how to monitor the patient as the target of antimicrobial stewardship and how to monitor the proper use of antimicrobial agents. In general, use of specific antimicrobial agents and positive blood cultures are as the trigger to start monitoring. However, it is also effective to target specific infectious diseases or groups of diseases. It is possible to select the indications according to the situation at each facility.

適正使用支援の介入手法として「事前許可制」, 「前向きな介入 (早期モニタリング) とフィードバック」, 「抗菌薬 time outs (抗菌薬開始後 48 時間で感染症の種類, 抗菌薬選択, 用法・用量, 投与経路, de-escalation の可否, 治療期間などを確認すること)」を推奨している<sup>3)</sup>。

本邦では, 2017 年 8 月に 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会より「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」が発表され, 2018 年度の診療報酬改定では「抗菌薬適正使用支援加算」が新設されている。本ガイドンスでは, 米国と同様に薬剤師を主要構成メンバーに加えた antimicrobial stewardship team (AST) の発足とともに専門資格を有している薬剤師の中心的な活動を推奨している<sup>4)</sup>。また, ここでは Fig. 1 に示す国内向けの介入プロセスを示しているが<sup>4)</sup>, 各施設で AST の活動状況は異なるため, それぞれの施設に応じた対応が必要となる。特に, 感染症専門医が不在である多くの中小病院では薬剤師の主体的な活動が重要となる。

現在, 本邦の診療報酬上で規定されている薬剤師の病棟活動には, 薬剤管理指導 (薬剤師による処方薬の服薬支援と薬学的管理) と病棟薬剤業務 (薬剤師が医療従事者の負担軽減および薬物療法の有効性,

安全性の向上に資する業務) がある。後者は医師の負担軽減を目的に 2010 年 4 月 30 日に発出された「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」に関する厚生労働省医政局長通知 (医政発 0430 第 1 号) を基本としており, 薬剤師を積極的に活用することが可能な業務として, 「薬剤選択, 投与量, 投与方法, 投与期間等について, 医師に対し, 積極的に処方提案すること」, 「薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき, 副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに, 医師に対し, 必要に応じて薬剤の変更等を提案すること」<sup>5)</sup>などを挙げ, 2012 年に新設された病棟薬剤業務実施加算にも反映されている。したがって, 感染症領域で病棟専従薬剤師が積極的に病棟薬剤業務を実践することは, 抗菌薬 time outs を通じた抗菌薬適正使用支援に繋がる可能性がある。

横浜総合病院 (以下, 当院) は常勤の感染症専門医が不在の 300 床の中規模病院である。当院では細菌検査は外部業者に委託しているため, 対応の遅れによって菌血症などの重症感染症例で, 治療に難渋することがあった。そのため, 病院長の指示の下に 2012 年度から感染症担当薬剤師を配置し, 病棟専従薬剤師とともに薬剤師主導による早期からの抗菌薬適正使用支援活動を行っている。今回, その支援

活動の内容と活動を通じて得られた結果のプロセス指標およびアウトカム指標を用いた評価について概説する。

### 1. 薬剤師による初期治療および培養結果に基づく抗菌薬適正使用支援

当院は300床、7病棟、外来28診療科の中規模病院であり、地域の基幹病院として感染防止対策加算1、感染防止対策地域連携加算、抗菌薬適正使用支援加算を取得している。また、2018年度8月現在ではインфекションコントロールドクター(ICD)5名、抗菌薬化学療法認定薬剤師9名(うち感染制御専門薬剤師2名)、感染管理認定看護師2名が在籍している。一方で、感染症専門医は常勤しておらず、非常勤の感染症専門医が1名勤務しているのみであり、微生物検査および薬物血中濃度測定を含む一部の血液検査項目は外部業者に委託している。

当院では、1990年2月から脳神経外科病棟で病棟専従薬剤師(主に病棟業務を行う薬剤師)による薬剤管理指導と薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間に関する処方提案による医師の診療支援(現行の病棟薬剤業務)を開始し、その後全病棟に展開して2012年度からは病棟薬剤業務実施加算も取得した。また、2005年に病棟専従薬剤師の業務の一環としてバンコマイシン(VCM)、テイコプラニンなどの抗MRSA薬の薬物治療モニタリング(therapeutic drug monitoring:TDM)を開始し、同時に一部の病棟専従薬剤師による感染症診療支援も開始した。しかし2011年度に、感染症治療に遅れを生じたと考えられた症例や治療に難渋した重症感染症を数例経験した。当時の当院では、「感染症患者の感染臓器、起炎菌を熟慮せずに安易に広域抗菌薬を使用する」、「抗菌薬投与前に血液培養などの適切な検査の実施が不十分である」、「検査室からの培養報告が迅速に主治医に連絡されない」、「細菌検査結果に基づく使用抗菌薬の再評価体制が不十分である」などの問題点があり、その結果として血流感染症などの重症感染症の対応が遅れたと考えられた。そのため、病院長から薬剤師の感染症治療に対する積極的な支援を院内全体に展開するように指示があり、2012年度から抗菌薬化学療法認定薬剤師1名を感染症担当薬剤師(血液培養陽性例の対応、医師および病棟専従薬剤師から感染症の相談応需を行う薬剤

師)として専任で薬剤科内に配置し、主治医および病棟専従薬剤師と連携して、薬剤師による初期治療および培養結果に基づく抗菌薬適正使用活動を開始した。まず1)~3)の支援活動を中心とした支援を試みた<sup>6)</sup>。

#### 1) 初期治療に対する薬剤師の支援内容

抗菌薬適正使用支援活動開始前は主に主治医の判断または一部の病棟専従薬剤師による自主的な支援によって初期治療を開始していたが、全例にはかかわれていなかった。抗菌薬適正使用支援活動後は抗菌薬の開始時に病棟専従薬剤師と主治医との協議により非感染性疾患を除外したうえで、抗菌薬投与前の血液培養2セット採取を含む各種培養採取、患者背景、感染臓器、推定起炎菌に応じた初期の抗菌薬選択に関する支援を開始した。休日や時間外、他の業務などで初期の抗菌薬選択に関与できない場合は、その翌日または休日明けの朝に病棟専従薬剤師が担当病棟の使用抗菌薬を確認してその妥当性を検証することで支援を行っている。また、病棟専従薬剤師がこれらの活動を通じて重症例と判断した場合や全身性炎症反応症候群の基準を満たす場合には、感染症担当薬剤師も含めた感染症診療の支援を実施している。さらに、病院長の指示の下で必要に応じて主治医から感染症担当薬剤師に相談する体制も設けるとともに、感染症担当薬剤師が専用のPHSを携帯し、院内に不在時でも状態に応じて血液培養陽性例や重症例の相談を受けることで感染症診療を支援している。

#### 2) 血液培養の中間報告に基づく薬剤師の支援内容

当院では、抗菌薬適正使用支援活動前は血液培養の中間報告書が検査室から該当病棟に運搬されるのみで、主治医への連絡が遅れて治療に影響することがあった。そのため、2012年度からの薬剤師主導の抗菌薬適正使用支援活動開始後は感染症担当薬剤師が検査科からの血液培養陽性の中間報告書を受け、必要に応じて菌種にかかわる情報を外部委託先の検査室に直接確認したうえで、ただちに主治医と病棟専従薬剤師とともにその結果および対象患者の臨床所見、検査所見から、現行の抗菌薬の選択と用法・用量の妥当性を評価する支援を開始した。その際、抗菌薬選択や用法・用量の適正化に加え、適宜血液培養の再検査や陰性化確認を含む各種培養検査および治療上で必要となる検査項目なども提案すること

Table 2. Rates of infectious diseases in pharmacist-driven antimicrobial stewardship between 2012 and 2013

Diagnosis	Total number of patients (%)		P-value*
	2012 n = 138	2013 n = 347	
Catheter-related bloodstream infection	31 (22.5)	47 (13.5)	0.02
Bloodstream infection (other than CRBSI)	21 (15.2)	40 (11.5)	0.27
Pneumonia	27 (19.6)	74 (21.3)	0.67
Surgical site infection	14 (10.1)	66 (19.0)	0.02
Urinary tract infection	9 (6.5)	11 (3.2)	0.09
Diabetic foot	17 (12.3)	30 (8.6)	0.22
Osteomyelitis	4 (2.9)	21 (6.1)	0.16
Abdominal infection	8 (5.8)	28 (8.1)	0.39
Febrile neutropenia	1 (0.7)	9 (2.6)	0.19
Others	6 (4.3)	21 (6.1)	0.46

\*Data were compared using the chi-squared test with the statistical significance level set at  $p < 0.05$ .

で、適正な感染症診療に繋がる支援を実施している。

### 3) 最終報告に基づく薬剤師の支援内容

抗菌薬適正使用支援活動前における最終報告に基づくさまざまな支援は一部の医師または病棟で行われていた。そのため、薬剤師主導の抗菌薬適正使用支援活動後は感染症担当薬剤師と病棟専従薬剤師が中心となって全病棟における細菌検査の最終報告書を確認し、起炎菌、感受性結果、臨床経過とともに現行の抗菌薬治療を評価する体制とした。また、感染症担当薬剤師は評価した情報をもとに、escalation, de-escalation, 経口薬へのスイッチ、適切な治療期間の設定、各種必要な検査の実施について病棟専従薬剤師を通じて主治医に提案することで、薬剤師主導による適正な感染症診療支援を院内全体で実施している。

なお、1) ~3) における 2012 年度以降の病棟専従薬剤師の活動は、病棟薬剤業務の一環として実施している。

## II. 薬剤師による抗菌薬適正使用支援内容の分析とそれに基づく院内プロトコルの作成

### 1. 2012 年度、2013 年度の感染症診療支援内容に関する評価

2012 年度、2013 年度の感染症診療支援患者数はそれぞれ 85 名、169 名、延べ支援件数は 138 件および 347 件と 2013 年度で増加していた。2012 年度に支援した延べ疾患の割合はカテーテル関連血流感染症が最も多く、次いで肺炎であった。また、2013 年度では肺炎が最も多く、次いで手術部位感染症であった。両年度の割合を比較すると 2013 年度にカテーテル関連血流感染症の割合が有意に減少し、手

術部位感染症の割合が有意に上昇していた (Table 2)。感染症診療の支援内容について「抗菌薬選択」、「用法・用量」、「TDM」、「感染源」、「細菌培養・血液検査」、「抗菌薬の副作用」、「抗菌薬の相互作用」の項目に分類のうえで各項目における延べ件数とその割合を比較したところ、両年度の延べ件数は 313 項目および 653 項目であり、2013 年度で増加していた。両年度とも抗菌薬選択が最も多く、次いで用法・用量に関する支援であった。両年度の割合を比較すると 2013 年度に TDM が有意に上昇し、細菌培養・血液検査が有意に減少していた (Table 3)。

### 2. 支援内容の結果に基づく効率的な抗菌薬支援体制の構築

支援率の高かった抗菌薬の選択については、各種ガイドラインをもとに肺炎における抗菌薬使用前の適切な検査、重症度に応じた抗菌薬選択に関するプロトコルの作成、MRSA 感染症における疾患、重症度、腎機能に応じた抗菌薬選択と投与量に関するプロトコルの作成を行い、感染症の診療支援を行った。また、抗菌薬の選択に次いで支援率の高かった抗菌薬の用法・用量については、腎機能に応じた標準投与量表を作成して適切な用法・用量の支援を図った。さらに、TDM 対象薬ではガイドラインをもとにした血中濃度測定のタイミングおよび重症例などにおける早期での血中濃度測定に関するタイミングも記載し、TDM の適正化と外部委託による結果報告の遅れを防ぐ支援も行った (Fig. 2)。

Table 3. Rates of types of intervention in pharmacist-driven antimicrobial stewardship between 2012 and 2013

Types of intervention	Total number of interventions (%)		P-value*
	2012 n = 313	2013 n = 653	
Antimicrobial use	123 (39.3)	268 (41.0)	0.61
Dosage and administration	76 (24.3)	167 (25.6)	0.66
Therapeutic drug monitoring	17 (5.4)	60 (9.2)	0.04
Source of infection	31 (9.9)	55 (8.4)	0.45
Bacterial culture tests and laboratory tests	49 (15.7)	52 (8.0)	<0.001
Adverse drug reactions	11 (3.5)	38 (5.8)	0.13
Drug interactions	6 (1.9)	13 (2.0)	0.94

\*Data were compared using the chi-squared test with the statistical significance level set at  $p < 0.05$ .

#### 【Target serum concentration】

Trough concentration of vancomycin: 10-15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (severe cases: 10-20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

#### Caution:

When the trough concentration of VCM is more than 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , the rate of development of renal function impairment increases. Therefore, if the target trough concentration exceeds 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in the early stages, it is necessary to pay close attention to the kidney function.

If VCM is administered concomitantly with aminoglycosides, the trough concentration of VCM should be less than 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

#### 【Timing of measurement of the serum concentration】

#### Principle:

Immediately prior to administration on the third day of administration (it is nearly steady-state at this time when a loading dose is given on the first day or the injection is administered twice a day).

When the administration is continued for 7 days or more, the serum concentration is measured again after day 7.

#### Exception1:

Depending on the blood collection schedule, it is also possible to measure the serum concentration just before administration on the fourth day (e.g., severe case, acute kidney injury, chronic kidney disease).

#### Exception2:

In case of weekends or cases where it is difficult to estimate the serum concentration, measurement on day 2 of administration may also be considered.

Fig. 2. Example of measurement of the serum concentration of vancomycin

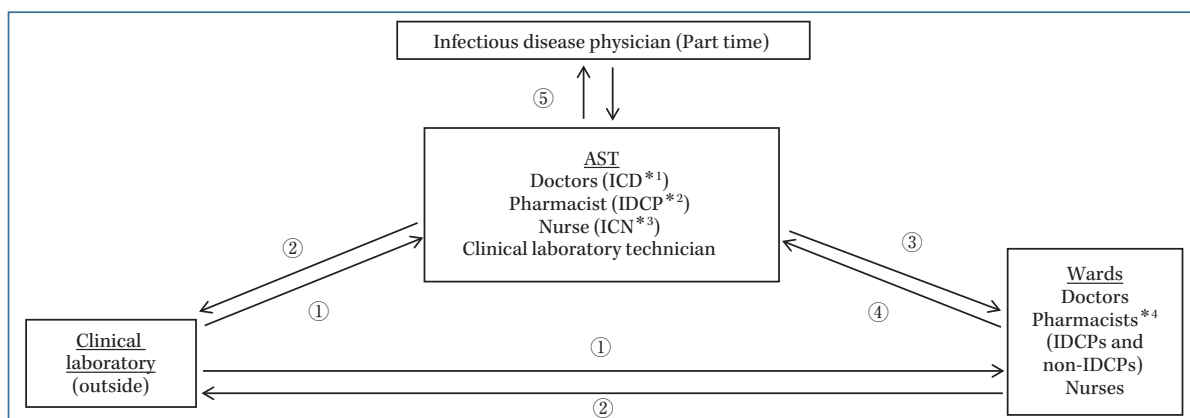
We modified the TDM guideline<sup>7)</sup> to a method that is consistent with the practice at our hospital to avoid outsourcing the serum concentration measurement. In addition, we also introduced PBPM by ward pharmacists.

### III. プロトコールに基づく薬物治療管理(protocol-based pharmacotherapy management: PBPM)による抗菌薬適正使用支援体制の構築

2010年4月30日に発出された「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」に関する厚生労働省医政局長通知(医政発 0430 第1号)では、薬剤師を積極的に活用することが可能な業務の一つとして「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコール

に基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」を奨励している<sup>5)</sup>。それを受けて日本病院薬剤師会では、医師・薬剤師等が事前に作成・合意したプロトコールに基づき、薬剤師が薬学的知識・技能の活用により、医師等と協働して薬物治療を遂行するPBPMによる薬剤師の専門性の発揮を推奨している<sup>8)</sup>。

当院では、2014年5月から病棟専従薬剤師によるPBPMを導入した。感染症領域におけるPBPMでは、医師との事前合意の下「TDM対象薬の血中



\*1 ICD: infection control doctor

\*2 IDCP: infectious disease chemotherapy pharmacist

\*3 ICN: infection control nurse

\*4 We have allocated IDCPs to each ward since 2016.

Fig. 3. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship system for bacteremia and severe infections

① The IDCPs receive the interim and final results of bacteriological examination. ② The IDCPs consult the clinical laboratory about the pathogenic bacteria in the reports (For example, the IDCPs consult the laboratory about the shape of the bacteria in the interim report, the MIC for the identified microorganism, the setting breakpoint, etc.). ③ The pharmacist and doctors in the AST confirm and support the activities of the ward pharmacist including IDCPs. ④ For patients with severe or refractory infectious diseases, the IDCP in the AST consult with doctors or pharmacists in the ward. ⑤ The IDCP in the AST report cases of bacteremia and cases with refractory infections at the weekly AST meetings and receive advice from the infectious disease physician or doctors in the AST, as needed. In addition, for patients suffering from severe and/or refractory infectious diseases despite AST support, the IDCPs consult the infectious disease physician along with the ward pharmacists or attending doctors.

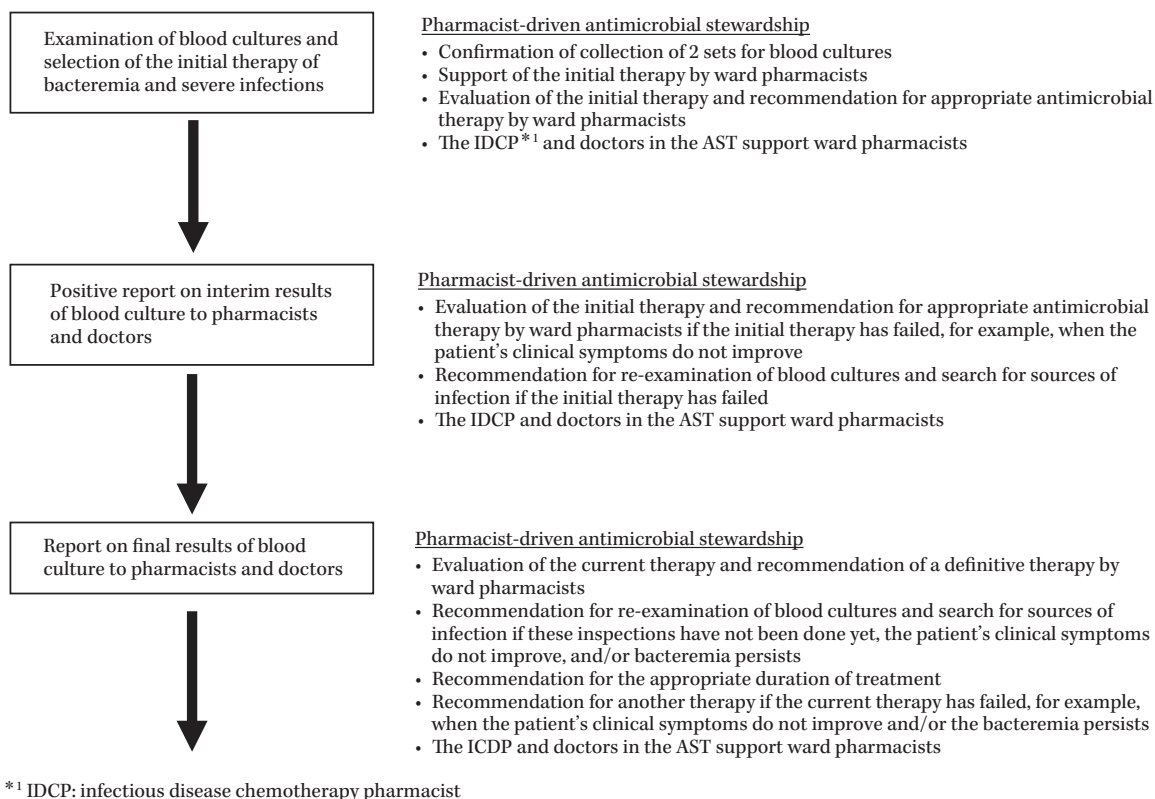


Fig. 4. Outline of pharmacist-driven antimicrobial stewardship for patients with bacteremia and severe infections Pharmacist-driven antimicrobial stewardship system, support attending doctors from the initial therapy to definitive therapy for patients with bacteremia and severe infections. In addition, IDCP and doctors in the AST support the ward pharmacists.

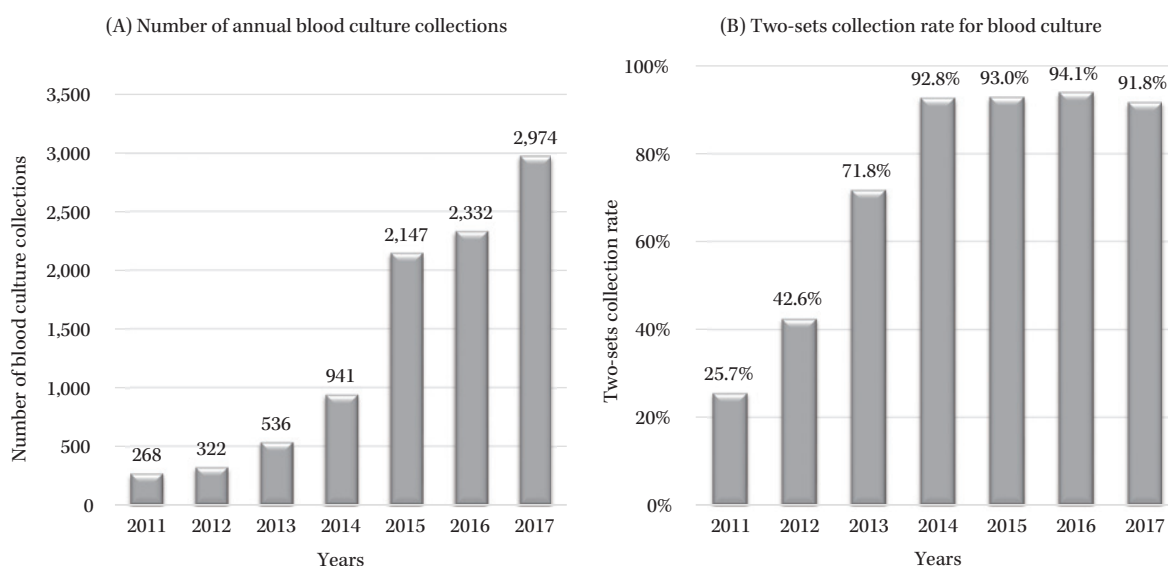


Fig. 5. Trends in the number and two-set sample collection rate for blood cultures per year

(A) Annual number of blood culture collections between 2011 and 2017. Data on blood cultures were collected yearly between April 1 and March 31 of the following year. (B) Two-set sample collection rate for blood culture between 2011 and 2017. Data on the two-set sample collection rate for blood culture were collected yearly between April 1 and March 31 of the following year.

濃度」,「市中肺炎における尿中肺炎球菌抗原, レジオネラ抗原」,「敗血症例(疑い例を含む)におけるプロカルシトニン」,「真菌感染症例(疑い例を含む)におけるβ-D-グルカン」,「daptomycin投与患者におけるクレアチンホスホキナーゼ」,「liposomal amphotericin B投与患者におけるK値, Mg値」などに関する検査項目の院内プロトコールを作成し,薬剤師も代行入力できる体制とした。また,感染対策チーム(infection control team: ICT)と協働で各診療科の指示書に「38℃以上の場合に血液培養2セット採取」を加え,夜間でも看護師が血液培養を採取できる体制も構築した。

#### IV. 病棟専従薬剤師を中心とした抗菌薬適正使用支援体制の構築

当院薬剤科では,可能な限り病棟で感染症診療支援を行える薬剤師を育成する目的で,前述の抗菌薬適正使用支援を感染症担当薬剤師と病棟専従薬剤師で行うことで業務を通じた育成を図るとともに,日本化学療法学会の認定制度である抗菌化学療法認定薬剤師の取得を推進して感染症診療支援に貢献できる薬剤師の育成を行った。その結果,抗菌化学療法認定薬剤師数は2011年に1名であったが,2015年に2名,2016年に6名,2017年に7名,2018年に9名となった。また,2016年からは各病棟に抗菌化学療法認定薬剤師を配置して可能な限り病棟専従薬

剤師が抗菌薬適正使用支援の中心的な役割として,ASTと連携した主治医による感染症治療の支援と病棟活動を通じた抗菌薬time outs(当院では抗菌薬開始後72時間程度で感染症の種類,抗菌薬選択,用法・用量,投与経路,de-escalationの可否,治療期間などを評価することとしている)を行い,感染症担当薬剤師はその活動を後方支援する役割へと体制をシフトした(Figs. 3, 4)。

#### V. 抗菌薬適正使用支援体制の成果(プロセス指標,アウトカム指標に関する検証)

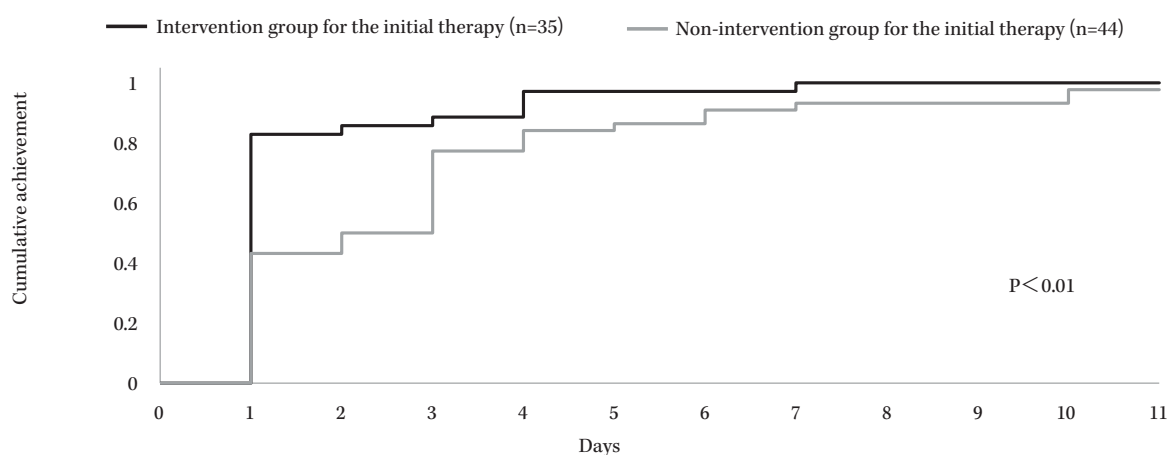
##### 1. 血液培養採取件数,2セット率の推移

2011年度から2017年度における血液培養採取件数,2セット遵守率をFig. 5に示す。活動前の2011年度は年間採取件数268件,2セット遵守率は25.7%であったが,前述の取り組みによって年間採取件数は2015年度以降に2,000件以上となり,2セット遵守率は2014年度以降に90%以上となった。

##### 2. 血液培養陽性例における支援内容

2012,2013年度における血液培養陽性例に対する薬剤師の早期支援効果の検証結果をFig. 6, Table 4に示す。初期治療から薬剤師が支援した群(初期治療支援群)と初期治療は薬剤師が支援せず血液培養の中間報告以降に支援した群(初期治療非支援群)に分類して検証した結果,累積適正抗菌薬使用率とde-escalation実施率は初期治療支援群で有意に高く,





No. of patients												
Intervention	35	6	5	4	1	1	1	0	0	0	0	0
Non-intervention	44	25	22	10	7	6	4	3	3	3	1	0

Fig. 6. Cumulative rate of achievement of appropriate antimicrobial therapy in patients with intervention or non-intervention in relation to the initial therapy

We set the day on which the sample for blood culture was collected as Day 1. The cumulative rate of achievement of appropriate antimicrobial use for the initial therapy as assessed by the Kaplan-Meier method was 82.9% on day 1, 88.6% on day 3, and 97.1% on day 4 in the intervention group, and 43.2% on day 1, 50.0% on day 2, 77.3% on day 3, and 84.1% on day 4 in the non-intervention group; the rate was significantly higher in the intervention group than that in the non-intervention group ( $p < 0.01$ ). The intervention for the initial therapy was supported by the IDCP. Data were collected between April 1, 2012 and March 31, 2014, analyzed by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ .

Table 4. Rates of 30-day survival, change of antimicrobial agents at interim and final reports and de-escalation in patients with intervention and non-intervention for the initial therapy

	Number of patients (%)		P-value*
	Intervention group for the initial therapy (n = 35)	Non-intervention group for the initial therapy (n = 44)	
30-day survival rate	33 (94.3)	35 (79.5)	0.10
At the interim and final reporting	8 (22.9)	24 (54.5)	<0.01
De-escalation after the final reporting	9 (25.7)	3 (6.8)	0.03

\*Data were compared using the Fisher's exact test with the statistical significance level set at  $p < 0.05$ .

感受性のない不適正な抗菌薬の使用によって中間・最終報告後に抗菌薬を変更した割合は初期治療支援群で有意に低かった。一方、30日生存率は初期治療支援群で高い傾向を認めたが、統計学的に有意な差は認めなかった。

### 3. 市中肺炎に対する支援内容<sup>9)</sup>

抗菌薬適正使用支援前の2011年度、支援1年目である2012年度、支援2年目である2013年度における尿中肺炎球菌抗原・尿中レジオネラ抗原の同時採取件数をFig. 7に示す。各年度の中央値は2011年度が7.0件(6.8~11.3)、2012年度が11.5件(9.0~12.3)、2013年度が14.0件(12.8~17.5)であり、2013

年度(支援2年目)で有意に増加した。また、尿中肺炎球菌抗原陽性例のうち、適正抗菌薬が使用されていた割合は2011年度が33.3%(2/6例)、2012年度が37.5%(3/8例)、2013年度が92.3%(12/13例)であり、2013年度(支援2年目)では2011年度(支援前)と2012年度(支援1年目)に比べて有意に上昇した。

### 4. PBPM導入前後におけるTDM実施率の推移

PBPM導入の効果を導入前(2014年1~4月)、導入後(2014年6~9月)におけるVCMとamikacin(AMK)のTDM実施率、VCMにおけるトラフ値の推移で検証したところ、VCMのTDM実施率は

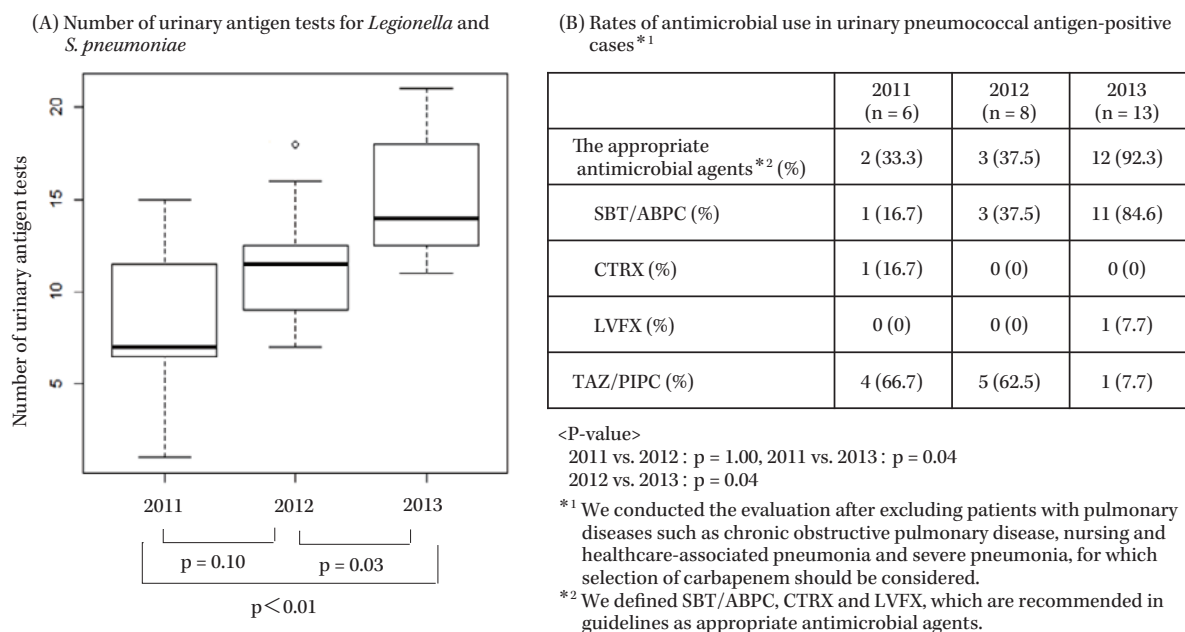


Fig. 7. Number of urinary antigen tests for *Legionella* and *S. pneumoniae* and rate of antimicrobial use for urinary pneumococcal antigen-positive cases

(A) Number of urinary antigen tests for *Legionella* and *S. pneumoniae* between 2011 and 2013. Data on urinary antigen tests for *Legionella* and *S. pneumoniae* were collected yearly between April 1 and March 31 of the following year and established monthly. (B) The rate of antimicrobial use in urinary pneumococcal antigen-positive cases between 2011 and 2013. Data on antimicrobial use for urinary pneumococcal antigen-positive cases were collected yearly between April 1 and March 31 of the following year and compared using the Kruskal-Wallis test (A) and chi-squared test (B). The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ .

導入前：87.5% (21/24)，導入後：97.1% (34/35) と有意ではないものの上昇を認めており ( $p = 0.29$ , fisher's exact test), AMKでは導入前：22.2% (4/18)，導入後：64.7% (11/17) と有意な上昇を認めた ( $p = 0.02$ , fisher's exact test)。一方で、VCMにおけるトラフ値の推移は、PBPM導入前で10  $\mu\text{g/mL}$  以下：14.3% (3/21)，10~20  $\mu\text{g/mL}$ ：61.9% (13/21)，20  $\mu\text{g/mL}$  以上：23.8% (5/21)，導入後は10  $\mu\text{g/mL}$  以下：11.8% (4/34)，10~20  $\mu\text{g/mL}$ ：79.4% (27/34)，20  $\mu\text{g/mL}$  以上：8.8% (3/34) であり、両群で有意な差は認めなかった ( $p = 0.27$ , chi-squared test)。

### 5. *Staphylococcus aureus* 菌血症 (SAB) における支援<sup>10)</sup>

SABを対象に薬剤師による抗菌薬適正使用支援の有用性を、支援前(2008~2011年度: pre-ASP)、支援後(2012~2015年度: post-ASP)に分類して30日生存率、早期の適正抗菌薬使用、同定後のde-escalation、血液培養の再検査、経胸壁心エコーの実施、14日以上抗菌薬投与について検証した。そ

の結果、アウトカム指標である30日生存率では両群で有意な差を認めなかったが、MRSA菌血症における早期の適正抗菌薬使用、同定後のde-escalation、14日以上抗菌薬投与は支援後で有意な上昇を認めた (Fig. 8, Table 5)。

### おわりに

.....

抗菌薬適正使用支援を実践していくうえで、病床規模、感染症専門医、ICD、抗菌薬化学療法認定薬剤師などの人数、ASTのマンパワーなどの影響は大きい。したがって、各施設に応じた体制を構築することが重要であるが、担当者の兼務などで人数と活動時間に制限のあるAST活動には限界もある。そのような施設では、主治医と信頼関係を構築している病棟専従薬剤師は抗菌薬適正使用支援におけるキーパーソンとなり得ると考えられる。また各病棟に抗菌薬化学療法認定薬剤師を配置して病棟薬剤業務を通じた抗菌薬適正使用支援活動を行うことにより、その効果としてプロセス指標およびアウトカム指標

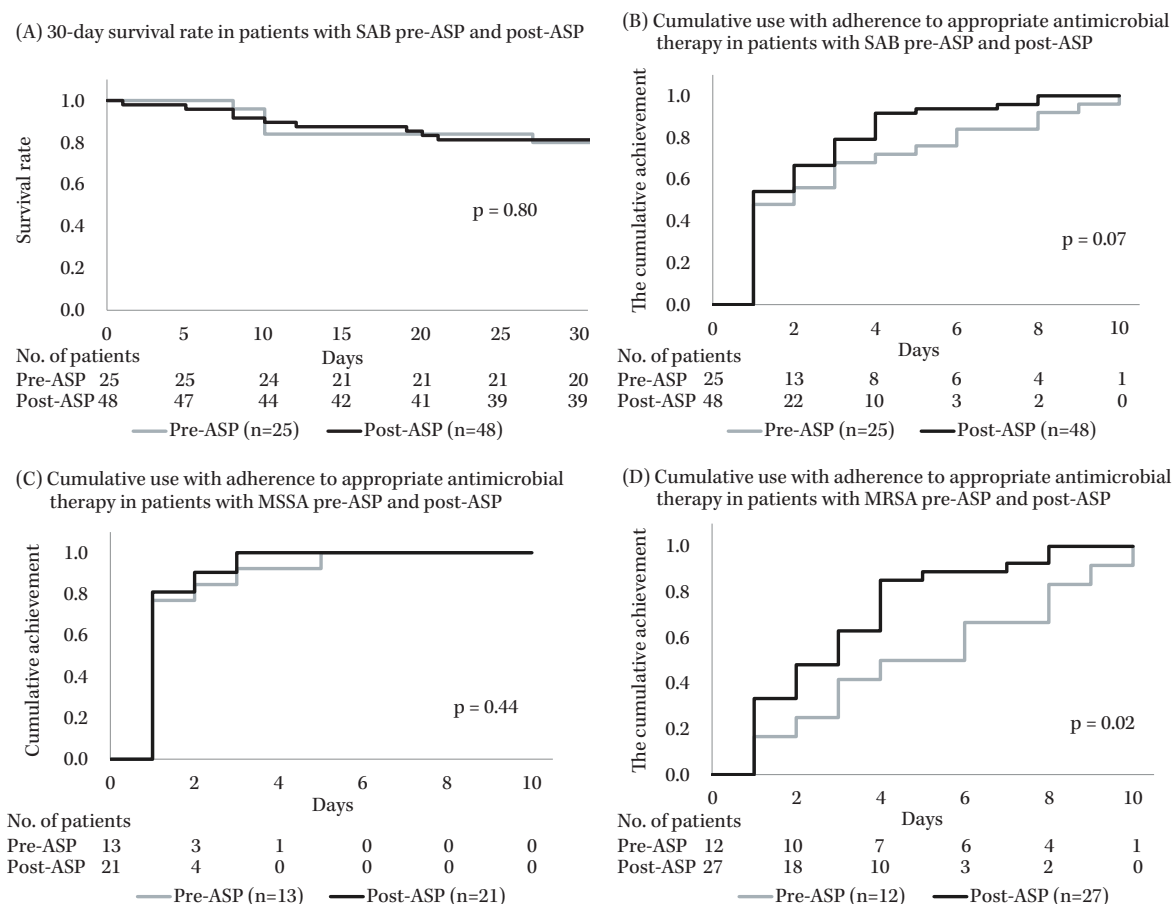


Fig. 8. 30-day survival rate and cumulative use with adherence rate appropriate antimicrobial therapy in SAB patients pre-ASP and post-ASP

(A) 30-day survival rate in SAB patients pre-ASP and post-ASP. (B) Cumulative use with adherence rate to appropriate antimicrobial therapy in patients pre-ASP and post-ASP for SAB. (C) Cumulative use with adherence rate appropriate antimicrobial therapy in MSSA infection patients pre-ASP and post-ASP. (D) Cumulative use with adherence rate to appropriate antimicrobial therapy in MRSA infection patients pre-ASP and post-ASP. We set the day on which the sample for blood culture was collected as Day 1. The pre-ASP group data were collected from April 1, 2008 to March 31, 2012 and the post-ASP group data were collected from April 1, 2012 to March 31, 2016. Data were analyzed by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test, with the statistical significance level set at  $p < 0.05$ .

Table 5. Rates of adverse drug reactions, de-escalation and adherence with care bundle in patients with SAB in pre-and post-ASP

	Pre-ASP (n = 25)	Post-ASP (n = 48)	P-value* <sup>3</sup>
Rate of adverse drug reactions	4 (16.0%)	4 (8.3%)	0.43
Rate of de-escalation* <sup>1</sup>	2 (8.0%)	17 (35.4%)	0.01
Administration for 14 days or more	12 (48.0%)	38 (79.2%)	<0.01
Re-examination of blood culture* <sup>2</sup>	9 (36.0%)	27 (56.3%)	0.13
Implementation of TTE* <sup>2</sup>	9 (36.0%)	23 (47.9%)	0.46

\*<sup>1</sup> We evaluated the rate of de-escalation during antimicrobial agent administration after antimicrobial susceptibility testing reports pre-and post-ASP.

\*<sup>2</sup> We evaluated these events with or without implementation before treatment completion.

\*<sup>3</sup> Data were compared using the chi-squared test with the statistical significance level set at  $p < 0.05$ .

のいずれの向上にも寄与できる可能性があり、特に、感染症専門医不在施設における抗菌薬適正使用支援活動では、病棟専従薬剤師の果たすべき役割は大きいと考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) Dellit T H, Owens R C, McGowan J E Jr, Gerding D N, Weinstein R A, Burke J P, et al; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007; 44: 159-77
- 2) Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e51-77
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation/core-elements.html> (2018/8/28 アクセス)
- 4) 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ダンス。日化療会誌 2017; 65: 650-87
- 5) 厚生労働省医政局長：医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について（医政発0430第1号）。2010年4月30日 <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0512-6h.pdf> (2018/8/28 アクセス)
- 6) 佐村 優, 國島広之, 倉田武徳, 廣瀬直樹, 石井淳一, 腰岡 桜, 他：血液培養陽性例に対する薬剤師の早期介入体制の構築とその効果。日化療会誌 2015; 63: 544-52
- 7) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—：抗菌薬 TDM ガイドライン。日化療会誌 2012; 60: 393-445
- 8) 日本病院薬剤師会：プロトコールに基づく薬物治療管理 (PBPM) の円滑な進め方と具体的実践事例 (Ver.1.0) <http://www.jshp.or.jp/cont/16/0331-1.pdf> (2018/8/28 アクセス)
- 9) 佐村 優, 倉田武徳, 廣瀬直樹, 石井淳一, 南雲史雄, 鯉淵寛之, 他：感染症担当薬剤師配置を通じた病棟薬剤業務による感染症治療支援の有用性に関する検討。日病薬誌 2016; 52: 518-22
- 10) 佐村 優, 廣瀬直樹, 倉田武徳, 石井淳一, 南雲史雄, 高田啓介, 他：薬剤師主導の抗菌薬適正使用支援活動を通じた *Staphylococcus aureus* 菌血症に対する診療支援の有用性に関する検討。日化療会誌 2018; 66: 587-99

# Pharmacist-driven antimicrobial stewardship activities: efficacy of pharmacist-driven antimicrobial stewardship activities and construction of a system centering on ward pharmacists

Masaru Samura

Department of pharmacy, Yokohama general hospital, 2201-5 Kurogane-cho, Aoba-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

Guidelines for implementing antimicrobial stewardship programs in Japan recommend the formation of antimicrobial stewardship teams (ASTs) with the active involvement of pharmacists specially qualified in infectious diseases. Yokohama General Hospital is a medium-sized hospital with 7 wards and 300 beds. Our hospital does not have a full-time infectious disease physician. However, we started pharmacist-driven antimicrobial stewardship in 2012. Our pharmacist-driven antimicrobial stewardship to ensure appropriate antimicrobial therapy mainly involves implementation of early intervention for cases with bacteremia and severe infections, preparation of treatment protocols for some infectious diseases, performance of therapeutic drug monitoring of antimicrobial agents on protocol-based pharmaceutical care, which we called protocol-based pharmacotherapy management, and promotion of sample collection for blood culture with the cooperation of the infection control team. In addition, we have continuously trained infectious disease chemotherapy pharmacists (IDCPs) and placed them in each ward to improve the activities of the AST and antimicrobial agent time-outs (to evaluate the type of infection, antimicrobial selection, dosage, route of administration, propriety of de-escalation and duration of treatment at about 72 hours after the start of antimicrobial therapy) in the wards. In general, because the activities of the AST are limited by the number of members and the available time, it is considered that ward pharmacists establishing relationships with the attending doctors could be the key persons in antimicrobial stewardship.

Placement of IDCPs in each ward may enhance the quality antimicrobial stewardship and possibly contribute to improvements of the process indicators and outcomes. In particular, we think that the roles played by IDCPs in wards play a major role in supporting the proper use of antibiotics in the absence of infectious disease specialists.