

メロペネム投与 5 日目および 14 日目の 2 時点に 対する抗菌薬適正使用支援チームの介入効果

津田 泰正¹⁾・高地 恵市¹⁾・森 信好²⁾・松尾 貴公²⁾・古川恵太郎²⁾
鈴木 真澄²⁾・見上裕美子³⁾・坂本 史衣⁴⁾・後藤 一美¹⁾・古川 恵一²⁾

¹⁾ 聖路加国際大学聖路加国際病院薬剤部*

²⁾ 同 感染症科

³⁾ 同 臨床検査科

⁴⁾ 同 QI センター感染管理室

受付日：2018 年 12 月 10 日 受理日：2019 年 4 月 24 日

近年、多剤耐性菌が問題になっており、antimicrobial stewardship team (AST) の活動により抗菌薬感受性率改善や入院期間が短縮したという報告がある。当院では、カルバペネム系抗菌薬で唯一の採用薬であるメロペネム (MEPM) について 2010 年 6 月から許可制を開始した結果、緑膿菌の MEPM 感受性率が上昇した。しかし、近年は緑膿菌の MEPM 感受性率が低下してきたことから、前向きフォローとフィードバックを目的とした AST 活動を 2016 年 8 月から開始した。AST は、MEPM を開始して 5 日目と 14 日目に適切性を評価して主治医に提案を行った。この新たな AST の方策による効果を検討した。

2013 年 4 月から 2017 年 9 月に MEPM が投与された患者を対象とし、後方視的診療録調査を行った。主要評価項目は抗菌薬使用日数の標準的な評価指標 days of therapy (DOT ; /1,000 bed days) の推移および緑膿菌の MEPM 感受性率とした。

延べ介入患者数は 232 名であった。5 日目と 14 日目の介入回数はそれぞれ 205 回、83 回であった。AST の提案に対する主治医の採択率は 84.4% であった。AST 活動開始前の 6 カ月ごとの DOT は 30.0→29.5→32.0→31.4→29.8→30.2→27.2 と推移し、開始後からは 23.2→25.2 と推移した (p=0.065)。緑膿菌の 6 カ月ごとの感受性率は活動開始前 78%→84%→81%→89%→88%→86% と推移し、開始後からは 83%→90%→79% と推移した。

今回の検討結果では、許可制に加えて 5 日目および 14 日目の 2 時点への介入とする AST は DOT 推移や緑膿菌の MEPM 感受性率改善など全体的な指標を改善するにはいたらなかった。しかし、AST の提案採択率は良好であり、個々の症例に関して治療の最適化へ寄与できることが明らかになった。

Key words: antimicrobial stewardship team, meropenem, days of therapy, antimicrobial use density

近年、カルバペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) など多剤耐性菌が問題となっている。そのため、2015 年 5 月に世界保健機構 (WHO) が開始した薬剤耐性 (AMR) に対するグローバルアクションプラン

に基づいて、本邦でも 2016 年 4 月に AMR 対策アクションプランが企画され、AMR 対策を推進するにあたり 5 年間で実施すべき事項や数値目標が示された¹⁾。その中には抗菌薬の適正使用も掲げられており、AMR に対する医療機関のさらなる取り組み

*東京都中央区明石町 9-1

Table 1. Indications for meropenem use at St. Luke's International Hospital

<p>Patients with a history of treatment failure with cefepime or piperacillin/tazobactam and any one of the following conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Severe Gram-negative rod infections in hospitalized patients 2. Severe mixed polymicrobial infections in hospitalized patients (hospital-acquired pneumonia, intra-abdominal infections, skin and soft tissue infections) 3. Multidrug-resistant Gram-negative rod infections (e.g. ESBL-producing bacteria) 4. Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections 5. Possible multidrug-resistant bacterial infections in patients with neutropenia 6. Mixed polymicrobial infections in patients with neutropenia 7. Bacterial meningitis (e.g. PRSP, MSSA, BLNAR, <i>Haemophilus influenzae</i>) 8. Severe infections and inability to use other β-lactam agents due to drug allergy <p>ESBL: extended-spectrum β-lactamase, PRSP: penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>, MSSA: methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>, BLNAR: β-lactamase-negative ampicillin resistant</p>

が求められている。

米国の多くの病院では、抗菌薬の適正使用を支援するための antimicrobial stewardship program (ASP)が導入され、antimicrobial stewardship team (AST)が活動している²⁾。本邦でもASTの活動による薬剤費用の削減や抗菌薬感受性率改善、入院期間短縮など効果があったとする報告がある³⁻⁵⁾。

聖路加国際病院（以下、当院）では、ASPの一環としてメロペネム（MEPM）使用時の適応症を1997年から院内抗菌薬使用ガイドラインで定めていた（Table 1）。その後、2010年6月から感染症科医師がMEPMの使用に関して事前承認をする許可制を開始したところ、*P. aeruginosa*のMEPM感受性率が85.0%から93.6%（2011年上半期）に上昇した。しかし、近年はMEPM使用患者数が増加し、それに伴ってMEPM感受性*P. aeruginosa*の分離率が88%（2015年下半期）に低下してきた。そこで、抗菌薬使用開始時の許可制のみならず、使用開始後に前向きフォローを行い、フィードバックを目的としたAST活動を2016年8月から開始することとした。

これまで、ASTの効果を検証した研究は多数あるが、20時間/週や7.2時間/日など多くの業務量を必要とすることがあった^{6,7)}。同様のAST活動を当院で行うことは困難であり、対象患者と介入時点を限定してAST活動を開始した。今回、当院におけるAST活動効果を評価した。

1. 対象と方法

1. 対象患者

対象は2013年4月から2017年9月までの間に当院でMEPMが投与された入院患者とした。

2. 調査方法

診療記録を元にした後ろ向き観察研究を行った。主要評価項目はASPの評価指標に適するdays of therapy (DOT) 推移⁸⁾と*P. aeruginosa*のMEPM感受性率とした。副次評価項目はantimicrobial use density (AUD) 推移、AUD/DOT 推移、MEPM投与患者の30日死亡率、入院日数、intensive care unit (ICU)入室日数、AST介入による治療変更があった場合の治療失敗例数とした。

3. ASTの介入効果に関する検討

(1) AST活動

当院では、抗methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)薬のうちバンコマイシンは届出制で許可は不要とし、それ以外の抗MRSA薬（ダプトマイシン、リネゾリド、テイコプラニン、アルベカシン）およびカルバペネム系抗菌薬（MEPM）、コリスチンやチゲサイクリンなど多剤耐性菌治療薬を処方する場合は感染症科医師の許可を必要としている。当院では近年、多剤耐性グラム陰性桿菌、特にカルバペネム耐性の*P. aeruginosa*や腸内細菌科細菌の増加が問題となっているため、多剤耐性グラム陰性桿菌出現のリスク因子となるカルバペネム系抗菌薬のうち唯一の当院採用薬であるMEPMの使用患者を対象とした⁹⁾。

ASTの介入は、連日ではなく時点を限定した。MEPMの投与初期における薬剤選択および長期投与の適切性を評価するため、MEPM投与開始日を起点として5日目と14日目に介入して評価を行った。

MEPM投与患者の情報や投与開始日、投与日数を毎日自動抽出する体制について電子カルテ情報を統括する情報システムセンターと構築した。まず、

毎日送付されてくる情報を元に、初期治療薬として使用許可を得てMEPMを開始された患者について、投与5日目と14日目の長期使用患者を対象として薬剤師が抽出し、電子カルテに共通記載用のテンプレートを展開した。次に、薬剤師はテンプレートに抗菌薬使用歴の他、アレルギーなど特記事項を記載し、医師と微生物検査技師に対象患者をメールで連絡した。そして、連絡を受けた微生物検査技師が対象患者の細菌検査歴および検出菌、感受性について記載した。その後、医師はMEPM投与が適正であるかどうかを検討し、MEPM投与継続を妥当と評価した場合以外は投与終了、投与量変更または抗菌薬変更のいずれかを推奨した。また、感染症科医師が毎朝行う入院患者の検討会に薬剤師も参加し、情報共有を行った。そのうえでASTの推奨内容を決定し、各科の主治医に連絡した。今回、ASTによる投与終了、抗菌薬変更または投与量変更推奨について主治医の採択率を集計した。

当初、医師と薬剤師のみがASTとして感染症科の主治医又はコンサルテーション患者以外の入院患者を対象としたが、2017年1月から微生物検査技師も加わりMEPMを投与された全入院患者を対象とした。

(2) 抗菌薬の使用量および使用日数算出

DOT, AUD および AUD/DOT は下記の式を用いて算出した。今回、MEPMのdefined daily dose (DDD)は2gとした¹⁰⁾。DOT, AUD および AUD/DOTの推移は当院でDOTの算出を開始した2013年度以降の6カ月ごとの推移で検討した。

- DOT (/1,000 bed days) : 一定期間における特定の抗菌薬の延べ投与日数 ÷ 同期間の延べ入院日数 × 1,000
- AUD (DDDs/1,000 bed days) : 一定期間における特定の抗菌薬の使用量 (g) ÷ その抗菌薬のDDD ÷ 同期間の延べ入院日数 × 1,000
- AUD/DOT : AUD (DDDs/1,000 bed days) ÷ DOT (/1,000 bed days)

(3) 感受性率の推移

感受性率の検討はAMR対策アクションプランおよび既報を参考に*P. aeruginosa*を対象とした^{1,11)}。薬剤感受性試験で耐性又は中間を示す分離菌を耐性とし、同じ菌全体の中で感受性菌の占める割合を感受性率(%)とした¹⁾。感受性試験の評価はclinical

and laboratory standards institute (CLSI) のM100-S21を用いた。AST活動による感受性率の推移への影響時期は明確になっていないが、遅れて反映される可能性を考慮して2013年次下半期以降の6カ月ごとの推移で検討した¹¹⁾。なお、同一月に複数検体がある場合、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業検査部門仕様確認書に準じて重複を避けた。

(4) 30日死亡率, 入院日数, ICU入室日数の検討

30日死亡率の集計はMEPMを投与された敗血症、肺炎患者とした。病名はdiagnosis procedure combinationデータに基づく傷病名コードを用いて判別し、入院の契機となった傷病名および医療資源を最も投入した傷病名が同一であった場合に対象とした。敗血症は「敗血症」を含む傷病名コードを対象とし、肺炎は「肺炎」を含む傷病名コードのうち、間質性肺炎等の感染症と異なる疾患を除外して対象とした。

入院日数およびICU入室日数はMEPMを投与された患者を対象とした。入院時に抗菌薬が投与されておらず、入院の契機が感染症に由来しない患者は除外した。また、早期死亡による日数短縮への影響を除外するために死亡患者を除いて検討した。さらに、AST活動開始後の期間に合わせて、入院期間が1年以上の場合は除外した。

(5) AST介入により治療変更があった場合の治療失敗数

治療失敗は、ASTの推奨により抗菌薬変更又は終了後7日以内にMEPMを再投与された症例とした。

4. 統計解析

データは平均値±標準偏差もしくは中央値[範囲], 患者数(%)として記載した。量的変数は正規性および分散を考慮してt検定, Welchのt検定, Brunner-Munzel検定を用いた。名義変数はFisherの直接確率検定を用いた。DOT, AUD および AUD/DOT 推移, MEPM感受性率の推移は一元配置分散分析を行い、有意差が認められた場合はTukeyの方法で多重比較を行った。有意確率0.05未満を有意差ありとした。

統計解析ソフトはSPSS ver. 21.0 for windowsを用いた。Brunner-Munzel検定はR ver. 3.5.0を用いた。

5. 倫理的事項

本研究は、当院 研究倫理審査委員会承認を得て

Table 2. Recommendations by the antimicrobial stewardship team

	Acceptance rate (%)	n
End administration		
day 5	95.5	(21/22)
day 14	91.3	(21/23)
Change antimicrobial		
day 5	73.8	(31/42)
day 14	87.5	(7/8)
Change dosage		
day 5	100	(1/1)
day 14	—	0
Total	84.4	(81/96)

Data are percentages (number of patients).

Table 3. Changes in the frequency of meropenem use and proportion of clinical isolates susceptible to meropenem

a) Antimicrobial use of meropenem

	FY2013 /1H	FY2013 /2H	FY2014 /1H	FY2014 /2H	FY2015 /1H	FY2015 /2H	FY2016 /1H	FY2016 /2H	FY2017 /1H	p value
DOT (/1,000 bed days)	30.0	29.5	32.0	31.4	29.8	30.2	27.2	23.2	25.2	p = 0.065
AUD (DDDs /1,000 bed days)	28.3	28.3	31.1	32.2	29.1	34.1	29.8	25.6	27.6	p = 0.426
AUD/DOT	0.94*	0.96	0.97	1.02	0.98	1.13*	1.09	1.11	1.09	p = 0.006

b) Proportion of clinical isolates susceptible to meropenem

	Y2013 /2H	Y2014 /1H	Y2014 /2H	Y2015 /1H	Y2015 /2H	Y2016 /1H	Y2016 /2H	Y2017 /1H	Y2017 /2H
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	78	84	81	89	88	86	83	90	79

The antimicrobial stewardship team was formed in August 2016 (FY2016/1H).

*p = 0.045; FY2013/1H vs. FY2015/2H

FY/1H: fiscal year, first half (April to September), FY/2H: fiscal year, second half (October to March), Y/1H: year, first half (January to June), Y/2H: year, second half (July to December), DOT: days of therapy, AUD: antimicrobial use density, DDD: defined daily dose

から実施した（承認番号 17-R109）。

II. 結果

1. AST 介入結果

AST 介入患者は延べ 232 名であった。介入件数は 5 日目 205 回、14 日目 83 回であった。AST による提案の採択率は 84.4% であった。それぞれの提案内容に対する採択率は、投与終了：5 日目 95.5%・14 日目 91.3%、抗菌薬変更：5 日目 73.8%・14 日目 87.5%、投与量変更：5 日目 100% であった（Table 2）。

AST の介入により MEPM を終了されて抗菌薬を変更後、1 週間以内に MEPM が再開された患者は 2 名であった。1 例目は 1 歳、男性で急性骨髄性白血病への寛解導入療法中に発症した発熱性好中球減少症に対して MEPM を使用され、day 14 時点で中止提案した。その後、化学療法再開 1 週間後に再度発熱があり、MEPM を再開された。2 例目は 61

歳、男性でカテーテル関連尿路感染に対して MEPM を使用され、day 14 にファロペナムへ変更を提案した。変更 6 日後に検査所見から再燃が疑われ、MEPM を再開された。

2. AST 活動開始前後の指標推移

DOT, AUD および AUD/DOT を AST 活動を開始する前後で比較した（Table 3）。6 カ月ごとの DOT は AST 活動開始前 30.0→29.5→32.0→31.4→29.8→30.2→27.2 と推移し、活動開始後からは 23.2→25.2 と推移した（p=0.065）。同様に AUD は 28.3→28.3→31.1→32.2→29.1→34.1→29.8 と推移し、活動開始後からは 25.6→27.6 と推移した（p=0.426）。また、AUD/DOT は 0.94→0.96→0.97→1.02→0.98→1.13→1.09 と推移し、活動開始後からは 1.11→1.09 と推移した（p=0.006）。多重比較を行ったところ、AST 活動開始前の 2013 年度上半期 0.94 と 2015 年度下半期 1.13 で有意差が認められた（p=0.045）。

Table 4. In-hospital 30-day mortality and length of hospital and intensive care unit stay of patients treated with meropenem

	AST				p value
	Before intervention		After intervention		
30-day mortality (%)					
[Sepsis	20.0	(5/25)	10.5	(2/19)	p = 0.680
Pneumonia	9.5	(4/42)	16.7	(5/30)	p = 0.476
Length of hospital stay* (days)	31 [2-330]	(561)	24 [1-254]	(201)	p = 0.009
Length of intensive care unit stay* (days)	5 [1-92]	(147)	4 [1-46]	(63)	p = 0.100

Data are percentages (number of patients), medians [range].

*Only patients who survived.

AST: antimicrobial stewardship team

P. aeruginosa の MEPM 感受性率は AST 活動開始前 78%→84%→81%→89%→88%→86% と推移し、活動開始後からは 83%→90%→79% と推移した (Table 3)。

MEPM を投与された患者における AST 活動開始前後の 30 日死亡率は、敗血症：20.0%→10.5% ($p=0.680$)、肺炎：9.5%→16.7% ($p=0.476$) と推移し、有意差を認めなかった。MEPM 投与患者の入院日数は AST 活動開始前 31 日 [2~330]、開始後 24 日 [1~254] と有意差を認めたが ($p=0.009$)、ICU 入室日数は AST 活動開始前 5 日 [1~92]、開始後 4 日 [1~46] と有意差を認めなかった ($p=0.100$) (Table 4)。

III. 考察

当院では、2010 年から MEPM 使用時における適応症の明確化と感染症科による許可制を導入した。しかし、感染症科併診依頼がない場合など、MEPM の長期投与が問題となることがあった。また、近年、初期治療薬として MEPM を使用する患者が多くなってきた。それらに伴って、MEPM 耐性 *P. aeruginosa* が増加してきた。そこで今回、AST により開始時のみではなく投与継続中の事後評価も行うこととした。

AST による投与終了提案に対する採択率は 5 日目、14 日目共に良好であったが、抗菌薬変更の採択率は 5 日目 73.8%、14 日目 87.5% であった。前向きフォローとフィードバックの欠点として、患者の経過が良い場合に抗菌薬変更提案を受け入れられない可能性が挙げられる⁸⁾。MEPM 開始後 5 日目は患者の状態が変化して間もないため、抗菌薬変更提案の採択率は 14 日目と比較して低値であったと考えられる。AST による提案の合計採択率は 84.4% で

あり、既報と同程度であった⁷⁾。合計採択率は良好であったが、抗菌薬変更提案の採択率向上に向けてフィードバック方法再考の他、血液培養実施率など微生物検査に関連したプロセス指標などを評価することが望ましい⁸⁾。また、AST による投与量変更に関する提案は 1 件のみであった。これは、当院の注射箋には腎機能等の検査値を表示しているため、薬剤師による処方監査時に適切な用量確認を行えることや、使用薬剤や検査値等をシステムで自動抽出した患者ごとのレポートを病棟薬剤師が毎日確認しているため、AST 介入時の投与量変更提案は少なかったと考えられる。

本研究では AST の効果指標として DOT を用いた。当院の DOT は AST 活動開始前から 30 前後で推移しており、同規模病院による AST 活動開始後の DOT と同程度であった⁵⁾。これは、以前から実施していた MEPM 使用の許可制により初期投与の適正化ができていたためと考えられる¹²⁾。また、許可制に加えて AST が前向きフォローとフィードバックを行い、継続使用の最適化を目指すことで活動開始後に DOT は減少傾向であったが有意差は認められなかった。AST 提案の採択率向上を通じて改善の余地があると考えられ、使用状況評価のため引き続き DOT 推移の確認を行うことが望まれる。

感受性率については、*P. aeruginosa* の MEPM 感受性率が AST 活動開始後に 83% から 90% へ上昇したが、79% へと再度低下を認めていた。比較のため厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業に基づく *P. aeruginosa* の MEPM 耐性率を確認したが、同様の推移は認められなかった¹³⁾。また、用量不足による耐性化の助長がないか AUD/DOT を確認したが 1 付近を推移しており、DOT および

AUD 推移からも問題ないと考えられた。なお、MEPM に対する *P. aeruginosa* 耐性の発症率に有意に影響を及ぼす因子として、ピペラシリン/タゾバクタムやキノロン系抗菌薬の使用量、病院特性(特定機能病院)が挙げられ、カルバペネム系抗菌薬の使用量は関連しなかったという報告がある¹⁴⁾。一方、*P. aeruginosa* 耐性の発症率にカルバペネム系抗菌薬の使用量が相関するという報告もある¹¹⁾。また、当院では米国疾病対策センターの定義に基づき、入院4日目以降に初めてMEPM耐性 *P. aeruginosa* が検出された患者を新規院内発生例としてカウントしている。しかし、入院日にスクリーニング検査を実施していないため、市中獲得と院内獲得の厳密な判別はできていない。*P. aeruginosa* のMEPM感受性率はさまざまな要因が関連しており、AST活動開始後における2017年上半期の上昇および2017年下半期の低下は一時的な変化であった可能性がある。今後、AST活動も考慮した *P. aeruginosa* のMEPM感受性率への影響因子を検討することが望まれる。本研究では、許可制に5日目および14日目におけるAST活動を上乘せすることのみでは、MEPM感受性率を有意に改善させることは困難であった。DOTなどプロセス指標だけではなく、耐性菌などアウトカム指標を確認することの重要性も再認識された。

MEPM投与患者の30日死亡率およびICU入室日数はAST活動開始後も改善にいたらなかったが、カルバペネム系抗菌薬を必要とする重症度など患者背景によると考えられる。死亡というハードな評価指標の改善は困難であった。なお、有意ではないが肺炎については上昇しており、今後も注視する必要がある。

AST介入後の治療失敗は2名であり全介入患者の0.86%であった。死亡へ繋がる問題になったような症例は認められず、いずれもMEPMを再開されることで軽快した。AST介入によっても意図しない結果となることがあるため、治療変更および終了後の再評価が重要であることが再認識された。

本研究に関する限界点として、第一に、今回のAST活動に関する各職種の詳細な業務量を把握できていない。ASPを実行するための障害として、人員や体制確保のための時間と経費不足が挙げられるため¹⁵⁾、当院では人的資源の問題からASTによる

介入時点を限定した。AST介入のタイミングとして、感染症結果の判明時や治療効果判定時、長期投与時などが挙げられている¹²⁾。週1回の介入では多くの介入タイミングを失ったという報告もあり¹⁶⁾、投与初期における薬剤選択および長期投与の適切性評価としてそれぞれ5日目、14日目にASTが介入することは的確な感染症治療のために適切であったと考えられるが、ASPの効率性という点に関して評価できていない。

第二に、感受性率、死亡率や入院期間などのアウトカム指標を評価するには交絡因子を除外する必要があるが^{8,12)}、個々の患者背景に関してデータ収集できておらず、年齢や重症度、感染症の種類、入院期間などによってプロペンシティスコアマッチングを行うなど補正することができていない。そのため、MEPM投与患者の入院日数は中央値が7日間短縮したが、今回のAST活動による効果であると結論づけることはできていない。

第三に、AmpC型 β -ラクタマーゼを産生する第三世代セファロスポリン耐性菌やextended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生グラム陰性桿菌の検出率は増加している状況があり^{17,18)}、このようなカルバペネム系抗菌薬の使用が必要となる細菌の検出率推移を考慮できていない。

今回、対象患者をMEPM投与患者に絞り、許可制に加えて投与開始日を起点として5日目と14日目に介入する当院のAST活動を評価した。前向きフォローとフィードバックを追加することで、個々の症例に関して投与終了や抗菌薬変更など治療の最適化へ寄与できることが明らかになった。しかし、DOT推移や *P. aeruginosa* のMEPM感受性率改善など全体的な指標を改善するにはいたらなかった。今後、抗菌薬適正使用支援加算算定に伴い、当院においても人員整備を行い、AST介入頻度や対象薬剤の見直しを行いAMR対策および感染症治療成績向上へ貢献することが必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 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
[https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou)

- 10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf (2018/12/1 アクセス)
- 2) O'Leary E N, van Santen K L, Webb A K, Pollock D A, Edwards J R, Srinivasan A: Uptake of Antibiotic Stewardship Programs in US Acute Care Hospitals: Findings From the 2015 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1748-50
 - 3) Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, et al: Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 999-1008
 - 4) 森脇典弘, 宮崎元康, 塩塚昭一, 戸川 温, 高田 徹, 松尾宏一, 他: 院内感染制御チームの介入による抗菌薬の薬剤費削減効果。日病薬誌 2017; 53: 299-303
 - 5) 齋藤佑輔, 林由紀子, 海崎佳史, 細田清美, 藤澤克憲: Antimicrobial Stewardship Team 介入とその効果。日病薬誌 2017; 53: 681-6
 - 6) 丹羽 隆, 篠田康孝, 鈴木昭夫, 大森智史, 太田浩敏, 深尾亜由美, 他: 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 2012; 38: 273-81
 - 7) 大橋健吾, 篠田康孝, 松岡知子, 吉田真也, 森卓之, 林 秀樹, 他: 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 2018; 44: 305-12
 - 8) 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
 - 9) Ahn J Y, Song J E, Kim M H, Choi H, Kim J K, Ann H W, et al: Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* at a tertiary care center in South Korea: a matched case-control study. *Am J Infect Control* 2014; 42: 621-5
 - 10) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Index 2017 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (2018/12/1 アクセス)
 - 11) 藤原信二, 綺田尚久, 西嶋 長: Antimicrobial Use Density 値と緑膿菌薬剤感受性の経時的相関性。日病薬誌 2017; 53: 448-54
 - 12) 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ライン。日治療会誌 2017; 65: 650-87
 - 13) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会: 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2018 <https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/cvdd.rakuno.ac.jp/wp-content/uploads/2018/11/29085210/3496fcf3687c5214806653feaf70fa17.pdf> (2019/1/1 アクセス)
 - 14) Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, et al: Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection* 2013; 41: 415-23
 - 15) Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, et al: The first nationwide survey of antimicrobial stewardship programs conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother* 2019; 25: 83-8. doi: 10.1016/j.jiac.2018.11.001
 - 16) Doernberg S B, Dudas V, Trivedi K K: 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* 2015; 4: 54
 - 17) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス: 2017年1月~12月年報(全集計対象医療機関) https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2017/3/1/ken_Open_Report_201700.pdf (2018/12/1 アクセス)
 - 18) 赤松紀彦, 柳原克紀, 松田淳一, 木下和久, 城野 智, 脇川富美子, 他: 長崎県における薬剤耐性菌調査ネットワークの設立と耐性菌サーベイランス (2006~2009年)。日臨微生物誌 2012; 22: 66-71

Efficacy of intervention by the antimicrobial stewardship team on days 5 and 14 after the start of meropenem administration

Yasumasa Tsuda¹⁾, Keiichi Takachi¹⁾, Nobuyoshi Mori²⁾, Takahiro Matsuo²⁾,
Keitaro Furukawa²⁾, Masumi Suzuki²⁾, Yumiko Mikami³⁾, Fumie Sakamoto⁴⁾,
Kazumi Goto¹⁾ and Keiichi Furukawa²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, St. Luke's International Hospital, St. Luke's International University, 9-1 Akashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infectious Diseases Department, St. Luke's International Hospital, St. Luke's International University

³⁾ Department of Clinical Laboratory, St. Luke's International Hospital, St. Luke's International University

⁴⁾ Department of Infection Control, Quality Improvement Center, St. Luke's International Hospital, St. Luke's International University

Eradication of multidrug-resistant bacteria is a major medical challenge, and reports show active involvement of an antimicrobial stewardship team (AST) is associated with improved antibiotic susceptibility rates and shorter hospital lengths of stay. At St. Luke's International Hospital, meropenem (MEPM) is the only carbapenem antibiotic available in the hospital formulary. In June 2010, we introduced a program requiring authorization by infectious disease physicians for MEPM prescriptions. Although the MEPM susceptibility rate against *Pseudomonas aeruginosa* improved thereafter, it has decreased again in recent years. Therefore, in August 2016, an AST was formed to conduct a prospective audit and feedback on MEPM use. The AST assessed the appropriateness of MEPM administration on days 5 and 14 of therapy, and forwarded its recommendations to the attending physicians. The purpose of this retrospective study was to evaluate the efficacy of the intervention by the AST.

All patients (232 in total) who received MEPM from April 2013 to September 2017 were included in the study. The primary endpoints were days of therapy (DOT; /1,000 bed days) and the MEPM susceptibility rate against *P. aeruginosa*, which were evaluated every 6 months.

The number of interventions on days 5 and 14 were 205 and 83, respectively. The acceptance rate of the AST recommendations by the attending physicians was 84.4%. DOT changed from 27.2-32.0 before the AST intervention to 23.2-25.2 after the AST intervention ($p = 0.065$). The MEPM susceptibility rate against *P. aeruginosa* changed from 78-89% before the AST intervention to 79-90% after the AST intervention.

In this study, a prospective audit and feedback intervention on days 5 and 14 in addition to preauthorization failed to improve the DOTs and MEPM susceptibility rate of *P. aeruginosa*. However, recommendations made by the AST were well accepted and contributed to the optimization of treatment for individual patients.