

抗菌薬適正使用支援チームが効果的に活動するためのストラテジー

前田 真之

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部部門*

受付日：2019年9月18日 受理日：2019年9月26日

抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship ; AS) は、抗菌薬使用の適正化を支援することにより、薬剤耐性を抑制するとともに、患者に利益をもたらすことを目的としている。ASを推進するためには、構造的な前提条件として抗菌薬適正使用支援プログラム (antimicrobial stewardship programs ; ASPs) を実践するための抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team ; AST) の設置が必要である。本邦では、2018年度の診療報酬改定において、感染防止対策加算に抗菌薬適正使用支援加算が新設された。その算定要件としてASTの設置、包括的なASPsの実践およびその活動評価などが求められている。本総説では、ASTが効果的に活動するためのストラテジーを解説する。

Key words: antimicrobial stewardship team, antimicrobial stewardship program, human resource, full-time equivalent

はじめに

抗菌薬適正使用支援プログラム (antimicrobial stewardship programs ; ASPs) を実践するための抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team ; AST) を設置することが国内外の指針で推奨されている^{1,2)}。本邦における2018年度の診療報酬改定では、感染防止対策加算に抗菌薬適正使用支援加算が新設され、その算定要件としてASTの設置、ASPsの実践およびその活動評価などが求められている³⁾。

本邦ではinfection control team (ICT) 活動の一環として、特定抗菌薬の届出制や長期投与への介入が実施されてきた⁴⁾。これらの活動はやや形式的な側面があり、得られる成果も部分的であったが、ASTが実践するASPsはより包括的かつ戦略的な取り組みと明確なアウトカムが要求される^{1,5)}。本総説では、各医療機関においてASTが効果的に活動していくためのストラテジーを解説する。

I. ASTの組織体制

ASTは感染症を専門とする医師および薬剤師をコアメンバーとし、臨床検査技師および看護師などを含めた多職種で構成することが推奨されている^{1,2)}。中でも、コアメンバーである医師と薬剤師はチームのリーダーとして、ASPsの実施と継続した活動を行うことに対する責務がある⁵⁾。

機能的かつ持続可能なAST活動に必要な人的資源は国際的にも議論されており^{6,7)}、各国からさまざまな勧告が示されている (Table 1)。人的資源を評価する指標としては、フルタイム当量 (full-time equivalent ; FTE) が国際的に用いられている。FTEは常勤職員換算の仕事量 (率) を表す単位であり、単純な人数よりも定量的かつ実情に即した人的資源の評価や比較が可能である。例えば、常勤職員が週40時間勤務であれば、そのうちASPsの業務を週に20時間実施している場合はFTE=0.5である。

米国、オーストラリア、カナダはほぼ共通した内容となっており、急性期の病床1,000あたり、医師

*東京都品川区旗の台1-5-8

Table 1. Staffing standards recommendations from various countries for antimicrobial stewardship teams in hospitals

Country	Staffing standards
United States	Physician: 1.0 FTE per 1,000 acute-care beds Pharmacist: 3.0 FTE per 1,000 acute-care beds
Canada	Physician: 1.0 FTE per 1,000 acute-care beds Pharmacist: 3.0 FTE per 1,000 acute-care beds Project administrative and coordination support: 0.5 FTE per 1,000 acute-care beds Data analyst: 0.4 FTE per 1,000 acute-care beds
Australia	Clinician in hospitals with existing programs suggest that for every 100 acute beds, at least 0.3 FTE of senior pharmacists and 0.1 FTE of lead clinicians should be dedicated to AMS activities.
France	Infection specialist (medical doctors, ideally infectious diseases specialists): 3.6 FTE per 1,000 acute-care beds Pharmacist: 2.5 FTE per 1,000 acute-care beds Microbiologist: 0.6 FTE per 1,000 acute-care beds
Austria and Germany	Antimicrobial stewardship team: minimum of 2.0 FTE per 1,000 beds The team should consist of at least one infectious diseases physician and an experienced clinical pharmacist, as well as a specialist in microbiology.

FTE, full-time equivalent

Table 2. Suggested minimum essential human resources for antimicrobial stewardship teams by bed size in Japanese hospitals

	Licensed bed size			
	≤100	101-300	301-500	>500
Physician FTE	0.5	0.5	0.8	0.8
Pharmacist FTE	0.5	0.8	1.3	1.6
Total FTE	1.0	1.3	2.1	2.4

FTE, full-time equivalent

FTE=1 および薬剤師 FTE=3 が推奨されている。一方、オランダからは、複数の ASPs の展開および AST 活動に関連するさまざまな管理業務を遂行するための AST への人的資源として、300 床規模で 1.25~1.49 FTE, 750 床規模で 2.09~2.33 FTE, 1,200 床規模で 2.93~3.18 FTE が必要と報告されている⁸⁾。

実際の活動である各 ASPs の実施に必要な人的資源の報告は限られているが、オランダの調査においては、感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバック (prospective audit and feedback; PAF) を 1 つ実施するために、病床規模 300 床あたり年間 300 hr (約 0.2 FTE) が必要と報告されている⁸⁾。また、米国感染症学会の調査によると、米国の病院では、AST の医師は平均 4.5 hr/週 (約 0.1 FTE), AST の薬剤師は 19.5 hr/週 (約 0.5 FTE) を PAF の実施に費やしていると報告されている⁷⁾。本邦からもいくつか報告があるが、業務量は各施設における広域抗菌薬の処方頻度・使用量、電子カルテや部門システムの導入状況、検査部門の体制、活

動内容によって相違が生じる⁹⁻¹²⁾。一定の成果を出すためには、活動 (介入) 内容と頻度は重要な要素であり、週 1 回の介入と連日の介入では、期待されるアウトカムが異なる¹²⁾。

本邦では、2018 年に日本化学療法学会の抗微生物薬適正使用推進検討委員会が実施した ASPs に関する全国調査において、ASPs にかかわる人的資源の不足と、多くの医療機関が感染症を専門とする医師および薬剤師の育成と人員充足を望んでいることが明らかとなっている¹³⁾。さらに、医師および薬剤師の FTE と ASPs の実施には強い正の相関関係が認められることから、同委員会より、本邦における AST コアメンバーの FTE 推奨値が公表されている (Table 2)¹⁴⁾。抗菌薬適正使用支援加算の算定要件では³⁾、AST には専任 (FTE≥0.5) の医師、看護師、薬剤師、検査技師を配置し、その内 1 名を専従 (FTE≥0.8) とするよう定められている (専任・専従の基準; 厚生労働省健康局総務課がん対策推進室: がん診療連携拠点病院の指定更新等に向けた留意事項について。事務連絡 平成 21 年 6 月 22 日)。しかし、これはあくまでも算定するための基準であり、AST が機能するための人的資源とは限らないことに注意が必要である。前述のとおり、病床規模と ASPs の活動対象および内容によって必要な人的資源は大きく異なる。特に 300 床を超える中~大規模の病院では、薬剤師の専従者が 1 名では展開できる ASPs に制約が生じる可能性がある。ただし、やみくもに人的資源を投入するのではなく、システム

Table 3. Standard rules for antimicrobial prescribing

Microbiology should guide therapy wherever possible
Indications should be evidence-based
Dosage and choice should be appropriate to the site and type of infection
Narrower spectrum required
Minimize duration of therapy

化やマニュアル化による業務の効率化は重要であり^{15,16)}, ASPs の実施に特化した電子カルテ・部門システムの普及が望まれる^{7,17)}。

II. 問題点の状況分析とそれに基づく活動対象の設定

ASPs の対象は、各施設の抗菌薬適正使用に関する問題点に基づいて設定されることが理想である。そのためには問題点の状況分析および可視化は重要なステップである¹⁸⁾。問題点は可視化/数値化されることにより、介入における優先順位の設定と目標設定が可能となる。医療関連感染サーベイランスでは方法が確立されている分野（手術部位感染、人工呼吸器関連肺炎など）があるが、ASPs においては抗菌薬使用量および耐性菌検出率など限られたものしか存在しない。ガイドラインあるいは個別の先行研究を参考にしながら状況を分析することになるが、以下の3つの要素は、その対策に関するエビデンスもあり、多くの施設において適応可能と考えられる。

①適正化させる必要性の高い抗菌薬は何か？

一広域抗菌薬、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) の対象薬など

②検出された際に問題となる薬剤耐性菌は何か？

一多剤耐性緑膿菌、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌 (extended-spectrum β -lactamase; ESBL), メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) など

③治療支援が必要な感染症・病態は何か？

一血液培養陽性 (血流感染症) 患者、黄色ブドウ球菌菌血症、カンジダ血症など

状況分析において他施設との比較は重要であり、そのためには同一の定義・指標・尺度を用いなければならない。これも個別の先行研究を参照するか、感染対策連携共通プラットフォーム (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology; J-SIPHE)¹⁹⁾などのデータベースを活用

して自施設の状況を分析する必要がある。

III. ASPs の展開と評価

各施設の抗菌薬適正使用に関する問題点を解決するための方法が ASPs である^{2,17)}。その手法は多岐にわたるが、直接的な処方への介入として、PAF および抗菌薬使用の事前承認 (preauthorization) の2つがコアとなる ASPs であり、実施が強く推奨されている^{1,2,17)}。両者は抗菌薬の処方前に介入するか、処方後に介入するかが大きな違いであり、双方にメリット・デメリットが存在する¹⁷⁾。PAF および事前承認を実施するにあたり、適正使用支援のポイントとなる抗菌薬処方の原則を Table 3 に示す^{20,21)}。

抗菌薬使用の事前承認は、本邦では許可制と届出制の2つの手法が認知されている²²⁾、診療報酬の算定要件であること、および導入が容易であることから多くの医療機関で届出制が実施されている^{4,13)}。PAF と事前承認のどちらが効果的か議論されることがあるが^{17,22)}、本邦ではすでに届出制が広く普及していることから、AST の早期介入を伴う届出制 (条件付き届出制) で PAF と事前承認の両方を実施することにより、部分的な処方制限と処方後の適正化の両方が期待できる²⁾。しかしながら、届出制に関するエビデンスが乏しいため、その有用性については今後の検討課題である。

活動の評価に関しては、可視化/数値化された問題点の改善状況がアウトカム指標であり、それを改善するために実施した対策 (ASPs) の実施状況がプロセス指標となる。確立された指標はないが、ASPs とそれに対応するプロセス指標とアウトカム指標の例を Table 4 に示す²³⁻²⁹⁾。アウトカム指標は必ずしも死亡率や入院期間などの臨床的アウトカムを評価しなければならないわけではなく、副作用および有害事象の減少、耐性菌の抑制、医療費に関するものもアウトカムとなり得る。届出制のように ASPs の対象として抗菌薬ベースで介入した場合は、対象と活動内容にもよるが臨床転帰の改善度を評価

Table 4. Examples of process and outcome measures in antimicrobial stewardship programs

Antimicrobial stewardship program	Process	Outcome
Preauthorization (antimicrobial registration/notification system)	antimicrobial consumption notification rate	AMR medical costs
TDM	appropriate dosing measuring of drug concentration	adverse event target concentration
Syndrome/disease-specific interventions (e.g. bloodstream infections)	acceptance rate of recommendations rate of collection of two sets of samples for blood culture follow-up blood cultures	mortality LOS cure rate
PAF (e.g. broad-spectrum antimicrobial agents)	antimicrobial consumption length/days of therapy acceptance rate (e.g. de-escalation, appropriate dosing, etc.)	LOS adverse event medical costs AMR
Consultation service (e.g. SAB and candidemia)	acceptance rate of recommendations compliance rate with the bundles (e.g. appropriate duration of antimicrobial/antifungal therapy, removal of central venous catheter, etc.)	mortality LOS cure rate medical costs

AMR, antimicrobial resistance; TDM, therapeutic drug monitoring; LOS, length of stay; PAF, prospective audit and feedback; SAB, *Staphylococcus aureus* bacteremia

することは困難である。一方で、血流感染症のように疾患・病態ベースで介入した場合は患者の臨床転帰をアウトカムとして設定しやすいが、あくまでもその施設において、介入対象とする疾患の治療内容や臨床転帰に改善の余地があるという前提が必要である^{12, 25, 30)}。

IV. 今後の展望

本邦は他の先進諸国と比較して人口あたりの病床数が非常に多く、都道府県ごとの地域差も大きいことが行政機関において長らく議論されている³¹⁾。これは、ASTの人員不足における根本的な問題が医師や病院薬剤師の不足あるいは偏在に起因しており、個々の医療機関で容易には解決できないことを示唆している。AST活動を新規に開始するにあたっては、各施設が現状有するリソースに基づいて実施可能な活動を展開していくことが現実的である。その次のステップとして、PAF等の効果的なASPを複数展開していくために必要なリソースを確保（人材の育成とともに）していくことが重要である¹⁴⁾。

米国の薬剤耐性ナショナルアクションプランでは、2020年までにCenters for Disease Control and Prevention (CDC)の7つのコアエレメントに基づくASPが、すべての急性期病院で実践されることを目標の一つとして掲げており、その実施率は上昇傾向にある^{5, 32, 33)}。本邦ではASPの実践およびAST

の設置は不十分な状況であり¹³⁾、各医療機関が抱える問題点に基づいた戦略的なASPの展開と、それを実施するためのASTの体制整備は急務である。それとともに、ASPを実践することによる成果指標の設定、およびそれを達成するための指針・ガイドラインの策定・改訂を、集積されつつある科学的根拠に基づいて実施していく必要がある。

謝辞

本総説は2019年5月に開催された第67回日本化学療法学会総会のシンポジウムにおける発表内容に基づいて詳述したものである。総説執筆の機会を与えてくださった本誌編集委員会の委員長および委員に感謝を申し上げる。

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 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) 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
- 3) 厚生労働省：平成30年度診療報酬改定について

- <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html> (2019/09/02 アクセス)
- 4) 厚生労働省：平成 22 年度診療報酬改定 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuoken/iryuuoken12/index.html (2019/09/02 アクセス)
 - 5) Centers for Disease Control and Prevention: Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: CDC. 2014 <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html> (accessed 02/09/2019)
 - 6) Pulcini C, Morel C M, Tacconelli E, Beovic B, de With K, Goossens H, et al: Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 785-7
 - 7) Doernberg S B, Abbo L M, Burdette S D, Fishman N O, Goodman E L, Kravitz G R, et al: Essential resources and strategies for antibiotic stewardship programs in the acute care setting. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1168-74
 - 8) Ten Oever J, Harmsen M, Schouten J, Ouwens M, van der Linden P D, Verduin C M, et al: Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 1273-9
 - 9) 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. *医療薬学* 2012; 38: 273-81
 - 10) 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. *医療薬学* 2018; 44: 305-12
 - 11) Honda H, Murakami S, Tagashira Y, Uenoyama Y, Goto K, Takamatsu A, et al: Efficacy of a Postprescription Review of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents With Feedback: A 4-Year Experience of Antimicrobial Stewardship at a Tertiary Care Center. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy314
 - 12) 前田真之, 詫間隆博, 内藤結花, 宇賀神和久, 寺田真悠子, 小司久志, 他: 血液培養陽性患者に対する抗菌薬適正使用支援プログラムに基づく早期介入のアウトカム評価—後ろ向き準実験的研究—. *日化療会誌* 2017; 65: 751-7
 - 13) 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
 - 14) Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, et al: Essential human resources for antimicrobial stewardship teams in Japan: Estimates from a nationwide survey conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother* 2019; 25: 653-6
 - 15) 村木優一, 田辺正樹, 中村明子, 松島佳子, 妹尾昌幸, 福田みどり, 他: 病院情報管理システムと連動した広域抗菌薬の使用届出制の構築と有用性の評価. *医療薬学* 2010; 36: 316-22
 - 16) 山田武宏, 宮本剛典, 川岸 亨, 今井俊吾, 沖洋充, 秋沢宏次, 他: オーダリングシステムと連動した特定抗菌薬使用届出システムの導入とその有用性. *日病薬誌* 2014; 50: 293-7
 - 17) 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
 - 18) 坂本史衣: 医療関連感染リスクと改善を可視化する疫学, サーベイランス, リスクアセスメント. *環境感染誌* 2016; 31: 10-6
 - 19) AMR 臨床リファレンスセンター: J-SIPHE 感染対策連携共通プラットフォーム <https://j-siphe.ncgm.go.jp/> (2019/09/02 アクセス)
 - 20) The Lancet: NICE antimicrobial stewardship: right drug, dose, and time? *Lancet* 2015; 386: 717
 - 21) Dyar O J, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship): What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 793-8
 - 22) Tamma P D, Avdic E, Keenan J F, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al: What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis* 2017; 64: 537-43
 - 23) Coulter S, Merollini K, Roberts J A, Graves N, Halton K: The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 140-9
 - 24) Schuts E C, Hulscher M E J L, Mouton R P, Verduin C M, Stuart J W T C, Overdiek H W P M, et al: Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-56
 - 25) Foolad F, Nagel J L, Eschenauer G, Patel T S, Nguyen C T: Disease-based antimicrobial stewardship: a review of active and passive approaches to patient management. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 3232-44
 - 26) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, et al: Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 587-93
 - 27) López-Cortés L E, Del Toro M D, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas M C, Sanz-Franco M, et al: Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1225-33
 - 28) Vogel M, Schmitz R P, Hagel S, Pletz M W, Gagelmann N, Scherag A, et al: Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016; 72: 19-28
 - 29) Sherbuk J E, McManus D, Topal J E, Malinis

- M: Improved mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia with the involvement of antimicrobial stewardship team and infectious disease consultation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019; 40: 932-5
- 30) Hattori H, Maeda M, Nagatomo Y, Takuma T, Niki Y, Naito Y, et al: Epidemiology and risk factors for mortality in bloodstream infections: A single-center retrospective study in Japan. *Am J Infect Control* 2018; 46: e75-9
- 31) 財務省：財政制度等審議会財政制度分科会。令和時代の財政の在り方に関する建議（令和元年6月19日）
https://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/report/zaiseia20190619/index.html（2019/09/02アクセス）
- 32) The White House: National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. Washington, DC: The White House, 2015
https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf (accessed 02/09/2019)
- 33) 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

Effective antimicrobial stewardship strategies for an antimicrobial stewardship team

Masayuki Maeda

Division of Infection Control Sciences, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University, 1-4-5 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

Antimicrobial stewardship (AS) aims to support the appropriateness of antimicrobial use to reduce antimicrobial resistance and benefit patients. There are structural prerequisites for implementation of antimicrobial stewardship programs (ASPs), such as the presence of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team (AST), to ensure appropriate antimicrobial use at healthcare facilities. In 2018, the Japanese medical reimbursement system was revised to allow fee for the implementation of ASPs, in addition to reimbursement for infection prevention and control costs. This reimbursement system requires implementation of comprehensive ASPs and securing staffing resources in AST. This review provides a framework for strategic planning and implementation of ASPs and accountability for the activities and outcomes of ASTs.