

地域医療支援病院における抗菌薬適正使用支援チームへの薬剤師専従化による抗菌薬適正使用の影響調査

丸山 浩平^{1,2)}・森谷 宏光^{2,3)}・細谷 智^{2,4)}・関谷 潔史^{2,5)}・福元 大介^{2,6)}
安田 秀平^{2,7)}・佐藤 美咲^{1,2)}・鈴木 史帆^{1,2)}・勝海 学¹⁾

¹⁾ 相模原病院薬剤部*

²⁾ 同 抗菌薬適正使用支援チーム

³⁾ 同 外科

⁴⁾ 同 救急科

⁵⁾ 同 アレルギー呼吸器科

⁶⁾ 同 看護部

⁷⁾ 同 臨床検査科

受付日：2023年1月13日 受理日：2023年3月7日

世界的に薬剤耐性が問題となっており、各医療機関における抗菌薬適正使用支援（AS）が求められている。2021年10月、相模原病院（以下、当院）は抗菌薬適正使用の推進を目的として、薬剤師を抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の専従とした。専従後から広域抗菌薬投与患者への連日の処方後のモニタリングとフィードバック（PPRF）を開始した。当院のような地域医療支援病院でのASTへの薬剤師専従化による影響の報告は限られており、本研究は、ASに関する支援状況と抗菌薬の使用状況への影響を明らかにすることを目的とした。

本研究では、専従前の2021年4月～2021年9月と専従後の2021年10月～2022年3月における支援状況、抗菌薬使用状況、緑膿菌耐性率、CDI発生率などを比較した。

その結果、専従前群と専従後群の広域抗菌薬の治療期間は、専従前群が7日[5～10日]、専従後群が6日[4～9日]と、有意に短かった（ $p<0.05$ ）。また、長期投与症例の割合も、専従前群が13.4%、専従後群が6.8%と、有意に少なかった（ $p<0.05$ ）。ASに関する支援率は、専従前群が9.7%、専従後群が33.4%と、有意に高かった（ $p<0.001$ ）。抗菌薬治療日数（DOT）は、メロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、フルオロキノロン系はいずれも、専従前と比較し、有意に短かった（ $p<0.05$ ）。広域抗菌薬および非広域抗菌薬の合計使用金額は、半年間で2,832,345円減少した。さらに、入院患者日数あたりのCDI発生件数の有意な減少を認めた（ $p<0.05$ ）。

本研究の結果から、地域医療支援病院において、ASTに薬剤師を専従化し、広域抗菌薬投与患者へのPPRFを連日行うことで、ASに関する支援率が増加し、抗菌薬使用量減少が期待できることが示唆された。一方で、ASの効果の程度は、医療機関の規模・設備や抗菌薬の使用状況による影響も大きいいため、各医療機関におけるASTへの薬剤師専従化による効果を集積・評価していくことが必要である。

Key words: antimicrobial stewardship team, postprescription review with feedback, full-time equivalent, broad spectrum antibacterial agents

はじめに

近年、世界的に薬剤耐性 (antimicrobial resistance : AMR) が問題となっており、時に感染症治療を困難としている。その結果、入院期間の長期化、死亡率の上昇、医療費の増大を招いている¹⁾。AMRを増加させる主な要因は、抗菌薬の不適切な使用と考えられており、抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship : AS) は、抗菌薬治療日数 (days of therapy : DOT)、院内死亡率を減少させ、医療費削減にも寄与することが示されている^{2,3)}。このような背景もあり、各医療機関において、ASを積極的に推進していくため、抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team : AST) が組織されるようになった。ASTには抗菌薬処方を目撃し、必要に応じて主治医に対して適正使用に関する助言を行うことが求められる。特に、「処方後のモニタリングとフィードバック (postprescription review with feedback : PPRF)」は、有用な戦略とされ⁴⁾、PPRFには病態の評価と原因微生物の同定および感受性結果に基づき広域抗菌薬から狭域抗菌薬へ変更する de-escalation (DE) の推進も含まれている。

各医療機関におけるASTの状況としては、大学病院などの特定機能病院においては、感染症専門医と薬剤師が中心となって、ASTの活動を行っている。一方で、地域医療支援病院は、特定機能病院と比較し、AS実施のための人員や設備の不足が報告されている⁵⁾。この報告では、フルタイム当量 (full-time equivalent : FTE) を用いた各医療機関におけるASが報告され、医師や薬剤師のFTEがその医療機関におけるASの有効性と相関することも示されている⁶⁾。国立病院機構相模原病院 (以下、当院) は、感染症専門医が不在であり、ASTが組織されて以降は、薬剤師が他の業務と兼任でASを中心に行っていた。その当時より、兼任薬剤師1名による活動では時間的制限もあり、実施できるASに限られていたため、ASTのメンバーだけではなく、病棟薬剤師との連携も行い、ASを行っていた。

しかし、タゾバクタム/ピペラシリンを中心に、広域抗菌薬の使用量が大きく推移しており、当院は、2021年10月より、薬剤師がASTの専従 (AST薬剤師) として、抗菌薬適正使用の推進を行うこととなった。

専従前はタゾバクタム/ピペラシリンなどの広域抗菌薬投与患者は、長期投与患者のみを対象に週1回のPPRFしかできていなかったため、専従により確保できた時間を使って、まず初めにタゾバクタム/ピペラシリンなどの広域抗菌薬投与患者に対して、連日のPPRFを開始した。AST全体の活動による抗菌薬使用状況への影響に関する本邦の報告は特定機能病院を中心に行われており⁷⁻⁹⁾、当院のような地域医療支援病院での報告はまだ少ない^{10,11)}。また、ASTへの薬剤師専従化による抗菌薬使用状況への影響は特定機能病院からの報告も¹²⁾、地域医療支援病院からの報告も限られている¹³⁾。そのため、本研究では、地域医療支援病院におけるASTへの薬剤師専従化による効果として、広域抗菌薬を中心にした使用状況への影響について検討を行った。

1. 材料と方法

1. 施設概要

当院は28診療科、458床を有する地域医療支援病院であり、HCUを4床有している。2021年度の平均在院日数は10.9日、平均病床利用率は72.3%である。感染症内科はなく、感染症専門医も在籍していない。また、感染対策向上加算1を算定している。

2. 調査期間と対象患者および対象抗菌薬

本研究では、2021年4月1日から2022年3月31日までに、入院中に下記の広域抗菌薬および非広域抗菌薬が投与された成人患者を対象として、後ろ向き観察研究を行った。そのうち、周術期の予防抗菌薬として、術中のみの投与患者は除いた。対象抗菌薬において、グラム陽性球菌および緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して幅広くスペクトルをもつ抗菌薬を広域抗菌薬、それ以外の β ラクタム系抗菌薬を非広域抗菌薬とした。

- ・広域抗菌薬：メロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、セフェピム、フルオロキノロン系 (レボフロキサシン、シプロフロキサシン)
- ・非広域抗菌薬：ペニシリン系 (アンピシリン、ピペラシリン)、 β ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系 (スルバクタム/アンピシリン)、セフェム系 (セファゾリン、セフォチアム、セフトリアキソン、セフォタキシム、セフトジジム)、オキサセフェム系 (セフメタゾール)、 β ラクタマーゼ阻害薬配合セフェム系 (スルバクタム/セフォペ

Table 1. Changes in antimicrobial stewardship at our hospital in the 'post' as compared with the 'pre' period

NO changes	
Antibiotic treatment notification system	Antibiotics known to be effective against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and carbapenem antibiotics have been the target antibiotics.
Patients with bacteremia	The AST pharmacist conducted a PPRF every week day. The AST pharmacist and other members of the AST team held a discussion once a week about all patients with bacteremia.
Patients receiving the following antibiotics ・ Carbapenem antibiotics ・ Antibiotics known to be effective against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> antibiotics	The AST pharmacist and other members of the AST team held a discussion once a week about long-term use (≥ 10 days) of each antibiotic.
Patients receiving the following antibiotics ・ Tazobactam/Piperacillin ・ Cefepime ・ Levofloxacin ・ Ciprofloxacin	The AST pharmacist and other members of the AST team held a discussion once a week about long-term use (≥ 14 days) of each antibiotic.
Others	Lectures for hospital staff were conducted twice a year. The AST updated the antibiogram to determine the recommended antibiotics, according to the causative bacteria.
Changes	
Patients receiving the following antibiotics ・ Carbapenem antibiotics ・ Antibiotics known to be effective against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> antibiotics	In the 'pre' period, the AST pharmacist conducted PPRF once a week for patients receiving each antibiotic ≥ 10 days. In the 'post' period, the full-time AST pharmacist conducted PPRF every weekday.
Patients receiving the following antibiotics ・ Tazobactam/Piperacillin ・ Cefepime ・ Levofloxacin ・ Ciprofloxacin	In the 'pre' period, the AST pharmacist conducted PPRF once a week for patients receiving each antibiotic ≥ 14 days. In the 'post' period, the full-time AST pharmacist conducted PPRF every weekday.

AST, Antimicrobial stewardship team; PPRF, post-prescription review with feedback.

ラゾン)

3. ASTの活動状況

2021年10月1日より、薬剤師（日本病院薬剤師会感染制御認定薬剤師かつ、日本化学療法学会抗菌化学療法認定薬剤師）がAST専従となった。AST専従前後のFTEは業務状況から、専従前は0.3 FTE（AST業務 [+新型コロナウイルス感染症対応などのInfection Control Team業務+薬剤部業務]）、専従後は0.8 FTE（AST業務 [+新型コロナウイルス感染症対応などのInfection Control Team業務]）と推定した。専従前後のASTの内容の変化について、Table 1に示した。専従前は、対象抗菌薬の長期投与患者のみ、週1回行っていたPPRFを、専従後から対象抗菌薬の投与患者全例に連日行うこととした。PPRFは原則、連日実施し、不在で対応できない場合は翌日に行った。PPRFはAST薬剤師が、血液培養陽性患者、PPRFの対象抗菌薬である抗MRSA薬、メロペネム、タゾバク

タム/ピペラシリン、セフェピム、フルオロキノロン系（レボフロキサシン、シプロフロキサシン）の投与患者を抽出し、感染症名の確認と同時に微生物検査の有無やその結果を確認した。抗菌薬については、適切な選択、肝・腎機能に応じた適切な用量で投与されているかを確認した。また、治療経過はバイタルや血液検査および画像検査などを確認した。これらの確認で医師の判断が必要な症例については、インфекションコントロールドクターと協議を行った。AST薬剤師による医師への支援が必要な場合は、AST薬剤師が直接、もしくは病棟薬剤師を介して提案を行った。また、医師や病棟薬剤師からの相談に対しては、AST薬剤師が窓口として支援を行った。これらの支援における提案内容は受け入れの有無にかかわらず、集計を行った。ASTラウンドでは、血液培養陽性患者は全例、カルバペネム系、抗MRSA薬、タゾバクタム/ピペラシリン、セフェピム、レボフロキサシン、シプロフロキサシ

ンについては長期投与の症例のみを対象に、ASTの他のメンバーと情報共有を行った。

4. 調査項目

(1) 広域抗菌薬投与患者における治療状況とAST薬剤師による支援状況の比較

専従前半年間：2021年4月1日から2021年9月30日（専従前）と専従後半年間：2021年10月1日から2022年3月31日（専従後）において広域抗菌薬投与が開始となった患者の下記情報を診療録から取得した。なお、支援内容は、薬剤部内でデータを集積している支援事例一覧から取得した。1日のみの投与患者は支援が困難であったと考え、対象患者から除外した。

患者情報（年齢、性別）、臨床所見（感染症名、菌血症の合併の有無、起原菌）、治療情報（使用抗菌薬、投与日数、長期投与の有無、抗菌薬投与の転帰、菌血症患者の30日以内全死亡の有無、緑膿菌感染症患者の30日以内全死亡の有無）、提案受け入れ患者の30日以内の全死亡の有無）、支援における提案内容（件数、分類、支援方法、受け入れの有無）。

下記の定義は、先行研究を参考に設定した^{8,12)}。同一の患者が同一エピソードの感染症に対して、複数の広域抗菌薬を投与した場合、使用抗菌薬、投与日数、長期投与の有無、抗菌薬投与の転帰はそれぞれ集計し、それ以外の項目は重複として、1例で集計した。ただし、1日以上抗菌薬未投与の期間があり、広域抗菌薬が開始となった患者は、別のエピソードとして集計した。また死亡による広域抗菌薬中止となった件数は、投与日数、長期投与の有無、抗菌薬投与の転帰への影響があるため、除いた。各定義について、長期投与は対象抗菌薬が14日以上投与された症例数とした。抗菌薬投与の転帰は、死亡による投与中止、投与終了、変更（DE、DE以外の注射薬への変更、内服切替）に分類した。DEは本研究における広域抗菌薬から非広域抗菌薬に変更となったものと定義し、それ以外の静注抗菌薬への変更はDE以外の注射薬への変更と定義した。また、DEした患者数をDEが可能な患者数で除してDE率を算出した。DEが可能な患者とは、起原菌が判明もしくは起原菌が不明であるが、緑膿菌や耐性菌などの検出がないことにより、広域抗菌薬から非広域抗菌薬へのDEが可能と考えられる患者と定義した。なお、広域抗菌薬投与中に死亡した患者数は、

DEが可能と考えられる患者から除いた。

提案内容の分類は、抗菌薬選択（終了、併用、DE、DE以外の注射薬への変更、内服切替）、投与量（投与設計、増量、減量）、検査（培養検査、血液検査、画像検査、CDI検査）に分類し、支援方法は能動的支援（AST薬剤師⇒医師、AST薬剤師⇒病棟薬剤師⇒医師）、受動的支援（医師⇒AST薬剤師、医師⇒病棟薬剤師⇒AST薬剤師、病棟薬剤師⇒AST薬剤師）に分類した。また、DEの提案の受け入れの有無について、血液培養陽性患者と陰性患者における件数とDE提案時に受け入れはされなかったが、提案同日もしくは翌日に抗菌薬終了となった件数も集計した。支援率と提案の受け入れ率も下記の式1と式2に従って、算出した。支援を行った患者数は、同一患者で同一広域抗菌薬を投与している場合に、複数回の支援をした場合も、重複として1例で集計した。

$$\text{支援率 (\%)} = \frac{\text{支援を行った患者数 (名)}}{\text{対象期間に広域抗菌薬が開始となった患者数 (名)}} \times 100 \quad (\text{式 1})$$

※1日のみの投与は除く

$$\text{受け入れ率 (\%)} = \frac{\text{提案が受け入れられた件数 (件)}}{\text{提案件数 (件)}} \times 100 \quad (\text{式 2})$$

(2) 広域抗菌薬および非広域抗菌薬の使用状況の比較

専従前と専従後における広域抗菌薬のDOT、広域抗菌薬および非広域抗菌薬の%DOTと使用金額を1カ月ごとに算出し、専従前後で比較した。DOTと%DOTは式3と式4に従って算出した。なお、この期間において、採用抗菌薬の供給に関する問題は発生しておらず、特定の抗菌薬の使用制限や他剤への推奨は行っていない。

$$\text{DOT (DOTs/100 bed-days)} = \frac{\text{対象期間の抗菌薬使用日数 (日)}}{\text{対象期間の成人入院患者延日数 (bed-days)}} \times 100 \quad (\text{式 3})$$

$$\% \text{DOT} = \frac{\text{各対象抗菌薬の DOT (DOTs/100 bed-days)}}{\text{広域抗菌薬および非広域抗菌薬の合計 DOT (DOTs/100 bed-days)}} \times 100 \quad (\text{式 4})$$

抗菌薬使用金額は、対象期間における各対象抗菌

薬の使用量（バイアル数）に薬価を乗じて算出した。なお、専従前後の期間で薬価改定があったため、各対象抗菌薬の使用金額は2021年度の採用品目における薬価に統一して算出した。また、式5に従って、入院患者日数あたりの抗菌薬使用金額を1カ月ごとに算出し、専従前と専従後で比較を行った。

入院患者日数あたり抗菌薬使用金額（円/bed-days）

$$= \frac{\text{対象期間の抗菌薬使用金額（円）}}{\text{対象期間の成人入院患者延日数（bed-days）}} \quad (\text{式5})$$

(3) 広域抗菌薬の緑膿菌感性率および *Clostridioides difficile* 感染症（以下、CDI）発生率の比較

専従前と専従後における緑膿菌検出数に対する各広域抗菌薬の感性株の割合を算出した。感性判定は、Clinical and Laboratory Standards Instituteに基づき、MICがそれぞれメロペネムは $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、タゾバクタム/ピペラシリンは $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ 、セフェピムは $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ 、レボフロキサシンは $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 、シプロフロキサシンは $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ とした。外来および入院時の検体は除外し、同月内に同一患者から複数回検出された場合は初回の検体のみを使用して算出した。また、専従前と専従後における入院患者日数あたりのCDI発生数を算出した。CDI発生は、対象期間内における入院72時間以降のCDトキシン陽性または、分離菌株のCDトキシン陽性と定義した。CDI発生率は、式6に従って1カ月ごとに算出し、専従前後で比較した。

CDI発生率

$$= \frac{\text{対象期間のCDI発生数（名）}}{\text{対象期間の成人入院患者延日数（bed-days）}} \times 100 \quad (\text{式6})$$

(4) 血液培養提出状況の比較

専従前後において、対象患者の血液培養提出率と血液培養2セット提出率を算出した。血液培養提出率は、広域抗菌薬の投与開始前日または開始日に血液培養が提出された患者数を対象患者数で除して算出した。血液培養2セット提出率は、広域抗菌薬の投与開始前日または開始日に血液培養が提出された患者数のうち、血液培養が2セット以上提出されている患者数の割合として算出した。

(5) 各30日死亡率の比較

臨床的アウトカムとして、菌血症患者、緑膿菌感染症患者、提案受け入れ患者の30日以内の全死亡

の有無から、式7~9に従って、菌血症患者、緑膿菌感染症患者、提案受け入れ患者の30日以内全死亡率を算出した。菌血症患者は、血液培養が陽性となった検体を採取した日から30日以内、緑膿菌感染症患者は、緑膿菌が検出された培養検体を採取した日から30日以内、提案受け入れ患者は、提案を行った日から30日以内の全死亡を分子とした。

菌血症患者の30日以内全死亡率（%）

$$= \frac{\text{30日以内に死亡した菌血症患者（名）}}{\text{菌血症患者（名）}} \times 100 \quad (\text{式7})$$

緑膿菌感染症患者の30日以内全死亡率（%）

$$= \frac{\text{30日以内に死亡した緑膿菌感染症患者（名）}}{\text{緑膿菌感染症患者（名）}} \times 100 \quad (\text{式8})$$

提案受け入れ患者の30日以内全死亡率（%）

$$= \frac{\text{30日以内に死亡した提案受け入れ患者（名）}}{\text{提案受け入れ患者（名）}} \times 100 \quad (\text{式9})$$

5. 統計学的解析

2群間の比較において、連続変数はt検定またはMann-WhitneyのU検定、名義変数はカイ二乗検定またはFischerの正確検定を行った。なお、統計解析には、EZR version 1.54を用い¹⁴⁾、有意水準はいずれも $p < 0.05$ とした。

6. 倫理的配慮

本研究は、個人データを匿名化して倫理的に配慮し、当院倫理審査委員会にて承認を得た後に調査を行った（承認番号：2022年度-027）。

II. 結果

1. 広域抗菌薬投与患者における治療状況とAST薬剤師による支援状況の比較

専従前に広域抗菌薬が開始となった患者（以下、専従前群）と専従後半年間：2021年10月1日から2022年3月31日に広域抗菌薬が開始となった患者（以下、専従後群）の背景を比較した（Table 2）。対象患者は、専従前群が537名、専従後群が471名であった。年齢は、専従前群が79歳 [68~86歳]、専従後群が80歳 [71~86歳]であり、2群において、有意な差はなかった。男性は、専従前群が310名（57.7%）、専従後群が284名（60.3%）であり、2群において、有意な差はなかった。また、感染症名や起因菌の内訳についても、2群において、有意な

Table 2. Backgrounds of the patients during the 'pre' and 'post' periods

Backgrounds	'Pre' period n = 537	'Post' period n = 471	p-value
Age (year)	79 [68-86]	80 [71-86]	0.13
Sex (male)	310 (57.7)	284 (60.3)	0.45
Diagnosis			
Respiratory tract infection	229 (42.6)	212 (45.0)	0.33
Intra-abdominal/biliary/digestive tract infection	138 (25.7)	108 (22.9)	0.34
Urinary tract/genital infection	90 (16.8)	87 (18.5)	0.53
Skin, soft tissue and osteoarticular infection	21 (3.9)	12 (2.5)	0.30
Febrile neutropenia	13 (2.4)	7 (1.5)	0.40
Catheter-related/artificial infection	9 (1.7)	9 (1.9)	0.97
Central nervous system infection	1 (0.2)	5 (1.1)	0.10
Other	1 (0.2)	5 (1.1)	0.10
Unknown reason	35 (6.5)	26 (5.5)	0.60
Complications of bacteremia	80 (14.9)	60 (12.7)	0.37
Pathogens detected			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42 (7.8)	44 (9.3)	0.45
<i>Escherichia coli</i>	40 (7.4)	40 (8.5)	0.62
ESBL-producing enterobacteriaceae	28 (5.2)	14 (3.0)	0.11
<i>Klebsiella</i> spp.	21 (3.9)	24 (5.1)	0.45
<i>Enterobacter</i> spp.	21 (3.9)	15 (3.2)	0.65
MSSA	15 (2.8)	14 (3.0)	1.00
<i>Proteus</i> spp.	5 (0.9)	3 (0.6)	0.73
MRSA	5 (0.9)	4 (0.8)	1.00
Beta-hemolytic streptococci	5 (0.9)	6 (1.3)	0.83
<i>Serratia marcescens</i>	4 (0.7)	5 (1.1)	0.74
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (0.7)	4 (0.8)	1.00
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (0.7)	4 (0.8)	1.00
Coagulase-negative staphylococci	3 (0.6)	4 (0.8)	0.71
<i>Citrobacter</i> spp.	3 (0.6)	3 (0.6)	1.00
<i>Morganella morganii</i>	2 (0.4)	4 (0.8)	0.43
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.2)	4 (0.8)	0.19
Other streptococci	1 (0.2)	5 (1.1)	0.10
Others	11 (2.0)	7 (1.5)	0.66
Unknown	317 (59.0)	267 (56.7)	0.49

ESBL, Extended-spectrum beta-lactamases; spp., species; MSSA, Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Data are expressed as medians (interquartile range) or numerical values (percentages).

差はなかった。

次に、専従前群と専従後群における対象患者の広域抗菌薬による治療状況を比較した (Table 3)。投与された広域抗菌薬の内訳は、メロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、フルオロキノロン系は、専従前群と専従後群の2群において、使用割合に有意な差はなかった。一方で、セフェピムは専従前群が7.9%、専従後群が12.1%であり、使用割合は有意に増加した ($p < 0.05$)。広域抗菌薬における転帰の内訳は、死亡による投与中止、投与終了、DE以外の注射薬への変更、内服切替は、専従前群と専従後群の2群において、有意な差はなかった。一方で、DEは専従前群が22.7%、専従後群が28.5%であり、有意に増加した ($p < 0.05$)。DEが可能な患者数は、専

従前群が556名、専従後群が453名であった。そのため、DE率は、専従前群が23.2%、専従後群が29.8%であり、有意に増加を認めた ($p < 0.05$)。

また、広域抗菌薬の治療期間は、専従前群が7日 [5~10日]、専従後群が6日 [4~9日] であり、有意に短縮した ($p < 0.05$)。さらに、治療期間が長期投与 (14日以上) の症例は、専従前群が74名 (13.0%)、専従後群が32名 (6.8%) であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。

そして、専従前群と専従後群における広域抗菌薬投与患者への提案内容を比較した (Table 4)。AST薬剤師が関連した提案は、専従前群に計74件、専従後群に計221件であった。支援率は専従前群が9.7%、専従後群は33.4%であり、有意に増加した (p

Table 3. Treatment status of the patients during the 'pre' and 'post' periods

	'Pre' period n = 606	'Post' period n = 513	<i>p</i> -value
Broad-spectrum antibiotics			
Meropenem	153 (25.2)	118 (23.0)	0.42
Tazobactam/Piperacillin	339 (55.9)	284 (55.4)	0.89
Cefepime	48 (7.9)	62 (12.1)	<0.05
Fluoroquinolones	66 (10.9)	49 (9.6)	0.52
Outcomes of therapy			
Discontinuing administration for death	37 (6.1)	40 (7.8)	0.32
End of administration ^a	322 (56.6)	251 (53.1)	0.28
De-escalation ^a	129 (22.7)	135 (28.5)	<0.05
Change to other class antimicrobials ^a	76 (13.4)	53 (11.2)	0.34
Parenteral to oral switch ^a	42 (7.4)	34 (7.2)	1.00
About de-escalation			
Number of patients that can be de-escalation	556 (91.7)	453 (88.3)	0.07
Rate of de-escalation	129 (23.2)	135 (29.8)	<0.05
Duration of therapy			
Median days (interquartile range) ^a	7 [5-10]	6 [4-9]	<0.05
Long-term use (≥ 14 days) ^a	74 (13.0)	32 (6.8)	<0.05

Fluoroquinolones, Levofloxacin + Ciprofloxacin. Data are expressed as numerical values (percentages).

a: Expressed as numerical values (percentages) excluding the number of discontinuing administration for death.

<0.001)。提案件数の分類において、投与量は専従前群が39.2%、専従後群が24.9%であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。投与量のうち、増量は専従前群が8.1%、専従後群が1.8%であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。また、支援方法について、能動的支援は専従前群が52.7%、専従後群が81.9%であり、有意に増加した ($p < 0.001$)。能動的支援のうち、AST薬剤師から病棟薬剤師を介した医師への提案は専従前群が36.5%、専従後群が65.6%であり、有意に増加した ($p < 0.001$)。一方で、受動的支援は専従前群が47.3%、専従後群が18.1%であり、有意に減少した ($p < 0.001$)。受動的支援のうち、病棟薬剤師からの相談にAST薬剤師が回答し、病棟薬剤師が医師へ行った提案は専従前群が37.8%、専従後群が6.3%であり、有意に減少した ($p < 0.001$)。さらに、専従前群と専従後群における広域抗菌薬投与患者への提案受け入れ率を比較した (Table 4)。提案全体の受け入れ率は専従前群が93.2%、専従後群が79.6%であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。提案の分類において、抗菌薬選択の受け入れ率は専従前群が90.2%、専従後群が70.4%であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。抗菌薬選択のうち、DEの受け入れ率は専従前群が89.3%、専従後群が59.6%であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。専従前群におけるDEの受

け入れ率は、血液培養陽性患者が94.1% (16/17件)、血液培養陰性患者が81.8% (9/11件)であった。専従後群は、血液培養陽性患者が78.9% (15/19件)、血液培養陰性患者が54.7% (41/75件)であった。なお、専従後群におけるDEの受け入れがされなかった38例のうち、9例 (23.7%)は提案同日もしくは翌日に抗菌薬終了となった。その他の提案の分類においては、専従前群と専従後群の2群間には受け入れ率の有意な差を認めなかった。支援方法について、能動的支援の受入率は専従前群が97.4%、専従後群が76.2%であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。能動的支援のうち、AST薬剤師から病棟薬剤師を介した医師への提案の受け入れ率は専従前群が96.3%、専従後群が71.0%であり、有意に減少した ($p < 0.05$)。

2. 広域抗菌薬および非広域抗菌薬の使用状況の比較

専従前と専従後における広域抗菌薬のDOT (DOTs/100bed-days)を比較した (Table 5)。広域抗菌薬のメロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、フルオロキノロン系はいずれも、専従前と比較し、専従後において、DOTが有意に減少した ($p < 0.05$)。一方で、セフェピムは専従前と専従後の2群間において、DOTは有意な差を認めなかった ($p < 0.42$)。また、専従前と専従後における広域抗菌

Table 4. Details and acceptance rate of antimicrobial stewardship support during the 'pre' and 'post' periods

	Details of Antimicrobial support			Acceptance rate of the antimicrobial support		
	'Pre' period	'Post' period	<i>p</i> -value	'Pre' period	'Post' period	<i>p</i> -value
Total number of recommendation events	74	221				
Support rate	9.7	33.4	<0.001			
Overall acceptance rate				93.2	79.6	<0.05
Classification of recommendations						
Selection of antibiotics	41 (55.4)	135 (61.1)	0.47	37 (90.2)	95 (70.4)	<0.05
Discontinuation of antibiotics	4 (5.4)	12 (5.4)	1.00	4 (100.0)	12 (100.0)	1.00
Combination of antibiotics	1 (1.4)	8 (3.6)	0.46	1 (100.0)	7 (87.5)	1.00
De-escalation	28 (37.8)	94 (42.5)	0.57	25 (89.3)	56 (59.6)	<0.05
Change to other class antibiotics	6 (8.1)	16 (7.2)	1.00	6 (100.0)	16 (100.0)	1.00
Parenteral to oral switch	2 (2.7)	5 (2.3)	1.00	1 (50.0)	4 (80.0)	1.00
Dose optimization	29 (39.2)	55 (24.9)	<0.05	28 (96.6)	54 (98.2)	1.00
Dose determination	19 (25.7)	44 (19.9)	0.38	19 (100.0)	44 (100.0)	1.00
Increase the dose	6 (8.1)	4 (1.8)	<0.05	6 (100.0)	3 (75.0)	0.40
Reduce the dose	4 (5.4)	7 (3.2)	0.48	3 (75.0)	7 (100.0)	0.36
Examination	4 (5.4)	31 (14.0)	0.06	4 (100.0)	27 (87.1)	1.00
Culture test	1 (1.4)	9 (4.1)	0.46	1 (100.0)	8 (88.9)	1.00
Blood test	2 (2.7)	13 (5.9)	0.37	2 (100.0)	12 (92.3)	1.00
Imaging test	1 (1.4)	4 (1.8)	1.00	1 (100.0)	4 (100.0)	1.00
Test of CDI	0 (0.0)	5 (2.3)	0.34		3 (60.0)	
Support Methods						
Active support	39 (52.7)	181 (81.9)	<0.001	38 (97.4)	138 (76.2)	<0.05
AST pharmacist → Doctor	12 (16.2)	36 (16.3)	1.00	12 (100.0)	35 (97.2)	1.00
AST pharmacist → Ward pharmacist → Doctor	27 (36.5)	145 (65.6)	<0.001	26 (96.3)	103 (71.0)	<0.05
Passive support	35 (47.3)	40 (18.1)	<0.001	31 (88.6)	38 (95.0)	0.41
Doctor → Ward pharmacist → AST pharmacist	2 (2.7)	3 (1.4)	0.60	2 (100.0)	3 (100.0)	1.00
Doctor → AST pharmacist	5 (6.8)	23 (10.4)	0.49	5 (100.0)	23 (100.0)	1.00
Ward pharmacist → AST pharmacist → Ward pharmacist → Doctor	28 (37.8)	14 (6.3)	<0.001	24 (85.7)	12 (85.7)	1.00

AST, Antimicrobial stewardship team. Data are expressed as numerical values (percentages).

薬および非広域抗菌薬の%DOTを比較した (Table 5)。広域抗菌薬のメロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、フルオロキノロン系はいずれも、専従前と比較し、専従後において、%DOTが有意に減少した ($p < 0.05$)。一方で、セフェピムは専従前と専従後の2群間において、%DOTは有意な差を認めなかった ($p < 0.27$)。非広域抗菌薬は、アンピシリン、スルバクタム/アンピシリンは専従前と比較し、専従後において、%DOTが有意に減少した ($p < 0.05$)。また、ピペラシリン、セファゾリン、セフトリアキソン+セフォタキシムはいずれも、専従前と比較し、専従後において、%DOTが有意に増加した ($p < 0.05$)。

次に、専従前と専従後における広域抗菌薬および非広域抗菌薬の使用金額を比較した (Fig. 1)。全体の使用金額は、専従前：18,183,366円、専従後：

15,351,021円であり、半年間で2,832,345円減少した。入院患者日数あたりの抗菌薬使用金額は、専従前が321.7±32.3円/bed-days、専従後が262.5±21.4円/bed-daysであり、有意に減少した ($p < 0.05$)。

3. 広域抗菌薬の緑膿菌感性率およびCDI発生率の比較

専従前と専従後における広域抗菌薬の緑膿菌感性率とCDI発生率を比較した (Table 6)。メロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン、レボフロキサシン、シプロフロキサシンはいずれも、専従前と専従後の2群間において、感性率は有意な差を認めなかった。一方で、セフェピムは専従前が92.7±4.2%、専従後が98.8±2.9%であり、感性率は有意に増加した ($p < 0.05$)。次に、入院患者日数あたりのCDI発生数は、専従前が0.042件/bed-days、専従後が0.020件/bed-daysであり、2群間において、有意な

Table 5. Changes in the DOT of each antibiotic during the 'pre' and 'post' periods

DOT (DOTs/100 bed-days)	'Pre' period	'Post' period	p-value
Broad-spectrum antibiotics			
Meropenem	2.10 ± 0.32	1.36 ± 0.43	<0.05
Tazobactam/Piperacillin	4.69 ± 0.75	3.30 ± 0.61	<0.05
Cefepime	0.63 ± 0.29	0.80 ± 0.38	0.42
Fluoroquinolones	0.89 ± 0.30	0.48 ± 0.18	<0.05
%DOT	'Pre' period	'Post' period	p-value
Broad-spectrum antibiotics			
Meropenem	7.57 ± 1.50	5.35 ± 1.48	<0.05
Tazobactam/Piperacillin	16.5 ± 1.84	13.2 ± 2.05	<0.05
Cefepime	2.28 ± 1.06	3.22 ± 1.65	0.27
Fluoroquinolones	3.15 ± 1.03	1.87 ± 0.62	<0.05
Non broad-spectrum antibiotics			
Ampicillin	1.54 ± 0.37	0.90 ± 0.53	<0.05
Piperacillin	0.08 ± 0.10	0.75 ± 0.34	<0.05
Sulbactam/Ampicillin	18.4 ± 1.65	15.7 ± 2.10	<0.05
Cefazolin	10.6 ± 2.46	14.5 ± 2.73	<0.05
Cefotiam	1.57 ± 0.36	1.69 ± 0.67	0.71
Cefmetazole	11.5 ± 1.30	12.1 ± 2.55	0.66
Ceftriaxone, cefotaxime	22.2 ± 2.86	25.8 ± 2.54	<0.05
Ceftazidime	1.06 ± 0.64	0.92 ± 0.74	0.73
Sulbactam/Cefoperazone	3.48 ± 1.20	4.06 ± 1.12	0.41

DOT, days of therapy; Fluoroquinolones: Levofloxacin, Ciprofloxacin.
Data are shown as the means ± standard deviation (S.D.).

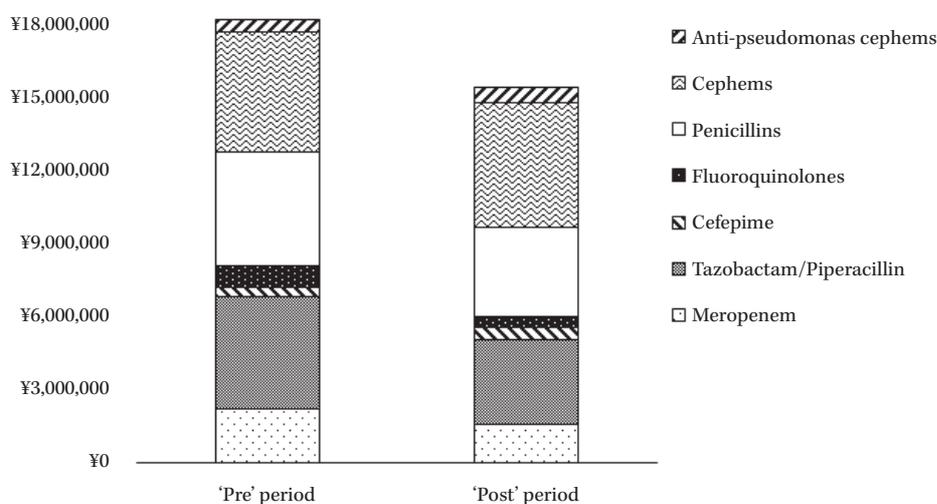


Fig. 1. Comparison of the usage amount of each antibiotic in the 'pre' - and 'post' periods. The overall usage amount decreased by 2,832,345 yen in the 'post' period as compared with the 'pre' period (18,183,366 yen vs. 15,351,021 yen).

Anti-pseudomonas cepheids: Ceftazidime + Sulbactam/Cefoperazone.

Cepheids: Cefazolin + Cefotiam + Cefmetazole + Ceftriaxone + Cefotaxime.

Penicillins: Ampicillin + Piperacillin + Sulbactam/Ampicillin.

減少を認めた ($p < 0.05$)。

4. 血液培養提出状況の比較

専従前後における対象患者の血液培養提出率と血液培養2セット提出率を比較した (Table 7)。血液

培養提出率は、専従前が 65.3%、専従後が 66.3% であり、2 群間において、有意な差を認めなかった ($p = 0.79$)。血液培養2セット提出率は、専従前が 97.0%、専従後が 99.1% であり、2 群間において、有意な差

Table 6. Changes in the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to each antibiotic and the incidence of *Clostridioides difficile* infection during the 'pre' and 'post' periods

	'Pre' period	'Post' period	<i>p</i> -value
Susceptibility of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Meropenem	99.1 ± 2.2	100.0	0.34
Tazobactam/Piperacillin	91.9 ± 3.7	95.2 ± 11.7	0.52
Cefepime	92.7 ± 4.2	98.8 ± 2.9	<0.05
Levofloxacin	86.1 ± 3.2	88.9 ± 2.7	0.13
Ciprofloxacin	93.6 ± 4.3	96.2 ± 21.7	0.78
Number of incidents of CDI per patient-days	0.042	0.020	<0.05

CDI, *Clostridioides difficile* infection. Data are shown as the means ± standard deviation. Number of incidents of CDI is shown as the rate per patient-days.

Table 7. Changes in the status of blood culture submissions during the 'pre' and 'post' periods

	'Pre' period n = 606	'Post' period n = 513	<i>p</i> -value
Rate of blood culture submissions	396 (65.3)	340 (66.3)	0.79
Rate of blood culture submissions in sets of two	384 (97.0)	337 (99.1)	0.06

Data are expressed as numerical values (percentages).

Table 8. Clinical outcomes of the patients during the 'pre' and 'post' periods

	'Pre' period	'Post' period	<i>p</i> -value
Thirty-day mortality in patients with bacteremia ^a	10.0	16.7	0.36
Thirty-day mortality in patients with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection ^b	7.1	6.8	1.00
Thirty-day mortality in patients with acceptance of recommendation ^c	11.1	15.3	0.65

a: Death from any cause within 30 days after the date of first positive blood culture.

b: Death from any cause within 30 days after the culture collection.

c: Death from any cause within 30 days after acceptance of the recommendation by the AST. The 30 day mortality rates are expressed in percentages.

を認めなかった ($p=0.06$)。

5. 各30日死亡率の比較

臨床的アウトカムである専従前後における各30日死亡率を比較した (Table 8)。菌血症患者の30日死亡率は、専従前群が10.0%、専従後群が16.7%であり、2群間に有意な差を認めなかった ($p=0.36$)。緑膿菌感染症の患者の30日死亡率は、専従前群が7.1%、専従後群が6.8%であり、2群間に有意な差を認めなかった ($p=1.00$)。提案受け入れ患者の30日死亡率は、専従前群が11.1%、専従後群が15.3%であり、2群間に有意な差を認めなかった ($p=0.65$)。

III. 考察

本研究の結果から、ASTに薬剤師を専従配置し、広域抗菌薬投与患者への連日のPPRFを行うことにより、広域抗菌薬投与患者への支援率向上および広域抗菌薬の使用量減少に繋がることが示された。

また、使用量減少に伴う使用金額削減も認め、医療経済的な効果も示された。さらに、CDI発生率の有意な減少を認めた。一方で、抗菌薬適正使用に関する医師への提案の受け入れ率低下を認めた。その他、専従前後でセフェピムを除く広域抗菌薬の緑膿菌感性率、血液培養提出率については有意な変化がみられなかった。

当院におけるASの戦略は、AST薬剤師が他のASTメンバーだけではなく、病棟薬剤師とも連携を取りながら、PPRFを実施することである。この実施を良好に継続していくためには、AST薬剤師と病棟薬剤師の密接なコミュニケーションが重要であることも述べられている¹⁵⁾。PPRFは処方後の介入であり、広域抗菌薬のDEや終了を支援することによって、投与期間を短縮し、その結果として広域抗菌薬のDOTを減少させ、使用金額削減効果もあ

ると報告されている^{4,8,9,12,13}。

本研究においても、広域抗菌薬のDE率増加、投与日数短縮、使用量減少とそれに伴う使用金額低下が示されており、先行研究と一致する。なお、本研究において、セフェピムのみが他の広域抗菌薬と同様に支援を行った中で、DOTが減少しなかったことは、AmpC過剰産生菌を起因菌とする場合や嫌気性菌やESBL産生菌カバーを除いて広域なカバーが必要な場合に、メロペネムやタゾバクタム/ピペラシリンからセフェピムへの変更を推奨した影響と考えられる。実際に、Table 3に示すように、広域抗菌薬のうち、セフェピムのみ有意に使用割合が増加した結果と一致している。一方で、非広域抗菌薬の%DOTにおいて、セファゾリン、セフトリアキソン+セフォタキシムが専従後において、増加を認めたことは広域抗菌薬からのDEにより使用割合に影響したものと考えられる。使用金額においては、半年間あたり約280万円削減と医療経済的効果を示した。ASTへの薬剤師専従化による0.5FTE増加という業務時間あたりの人件費を考慮しても、先行研究と同様に費用対効果は期待できると考えられる¹²。ASによる医療経済的効果については、特定機能病院におけるASの導入により、抗菌薬の使用金額に加えて、入院期間短縮による医療費削減により、1年間あたりの削減金額は数億円にもなると推定された本邦からの報告もある¹⁶。その他に、抗菌薬の削減費用だけではなく、耐性菌発生を予防することで感染管理にかかる費用、入院日数や死亡などの患者アウトカムにかかる費用の改善も期待できることを示す研究も海外から報告されている¹⁷。また、専従前後において、臨床的アウトカムである菌血症患者、緑膿菌感染症患者、提案受け入れ患者の30日全死亡率に統計学的な有意差を認めなかったが、菌血症患者、提案受け入れ患者の30日全死亡率は、専従前群と比較し、専従後群のほうが高くなっている。2群間における感染症の重症度、基礎疾患、合併症などの患者背景の比較ができていないため、死亡率の差が患者背景に起因するものなのか、不適切な介入があった影響なのかを判断するのは困難である。複数の先行研究からは抗菌薬適正使用に関する介入が、患者の治療後に悪影響を与えなかったことが報告されているが^{7,9,12}、介入が患者の治療後に影響を与える可能性については留意する必要がある。

ある。

また、本研究では、セフェピムのみ専従後の期間において、有意に緑膿菌感性率の増加を認めた。その他の抗菌薬の有意な緑膿菌感性率の増加がみられなかった原因としては、半年間という短期間の観察期間であること、専従前の時点において、緑膿菌に対する各広域抗菌薬の感性率がすでに良好であったためと考えられる。この結果は、複数の先行研究と一致している^{7-9,11}。CDI発生率は、専従前と比較し、専従後の期間において有意な減少を認めた。これは既報において、広域抗菌薬からのDEは、CDI発生率を有意に低下させたという結果と一致する^{12,18}。ASがCDI発生率には有意な変化を与えなかったとの報告もある一方で^{7,11}、ASに感染対策を組み合わせることによる効果も報告されている¹⁹。これらの報告から、ASによってCDI発生リスクを低下させ²⁰、CDI発生時には感染対策として有効な手指衛生の徹底と環境消毒を行うことが²¹⁻²³、院内におけるCDI発生率を低下させるために最も有効な手段であると考えられる。

次に、専従前群と比較し、専従後群において広域抗菌薬投与患者への支援率が有意に増えたが、提案の受け入れ率が有意に低下している。ASによる支援率増加は、既報においても報告されている^{10,13}。専従後群における受け入れ率低下に大きく影響を与えたのが、広域抗菌薬からのDEの提案と病棟薬剤師を介した医師への提案の受け入れ率である。DEの提案については、実際に提案を行った対象患者の違いが影響していると考えられる。専従前群は広域抗菌薬投与患者自体には連日のPPRFを実施しておらず、連日のPPRFの対象であった血液培養陽性患者を中心に支援を行っていたため、起因菌が判明している患者への広域抗菌薬からのDEの提案が多く、受け入れ率は良好であった。実際に、本研究の専従前群におけるDEの受け入れ率は、血液培養陽性患者が94.1%、血液培養陰性患者が81.8%であった。専従後群は血液培養陰性でその他の培養からも起因菌が判明していない広域抗菌薬投与患者に対しても、連日のPPRFによって治療経過が良好であることを確認し、広域なカバーを不要と考え、DEの提案を積極的に行っていた。専従後群における受け入れ率は、血液培養陽性患者が78.9%、血液培養陰性患者が54.7%と、血液培養陰性患者で大きく受け入れ

率が低下している。広域抗菌薬投与患者は、重症感染症や免疫不全などの背景をもつ患者も多く、血液培養陰性では、明らかな起因菌が判明していない場合も多いため、医師がDEに悩んだ結果に、提案が受け入れられなかったものと考えられる。カルバペネム系投与患者を対象とした既報では、提案の受け入れ率が7~8割弱と専従後群の当院の結果と同程度の報告があり^{7,9)}、重症感染症などの要因により、DEなどの提案受け入れが困難な場合もあったためと考えられる。広域抗菌薬以外の抗菌薬も対象とした報告では、81.2~85.0%とやや受け入れ率が高く^{12,13)}、対象患者の違いによる影響があると考えられる。なお、本研究でDEの提案は受け入れられなかったが、広域抗菌薬が終了となった割合が23.7%と少なくはなかった。これは、DEの提案をきっかけに、医師が治療を再評価したことの結果として、抗菌薬投与自体が終了に至ったものと考えられる。このことより、ASとして、提案を行うこと自体が医師に抗菌薬タイムアウトを促す効果もあったと考える。また、既報では、病棟薬剤師が用法用量などに関する提案を行い、AST専従薬剤師が抗菌薬選択等の医師への確認が必要な提案を行うことにより、良好な提案の受け入れ率を報告している¹⁰⁾。

当院では、病棟薬剤師を介した医師への提案は、PPRFを含めたASの効率化および病棟薬剤師がDE後も継続して支援できることを目的として、広域抗菌薬からのDEも、積極的に病棟薬剤師からの提案を行っていた。しかし、当院の病棟薬剤師は若手も多く、抗菌薬や感染症に関する認定資格取得者もおらず、抗菌薬適正使用に関する知識や経験に関して十分とはいえないのが現状である。そのため、本研究の結果や既報より、状況に応じた提案方法の見直しが今後の課題と考える。海外からはASにかかわる病棟薬剤師への教育の効果も報告され²⁴⁾、米国においては感染症を専門とする医師や薬剤師を中心としたASに関するアプローチモデルから、病棟薬剤師を含むその他の職種への役割拡大が提唱されるようになってきている²⁵⁾。病棟薬剤師がASにかかわるモデルは、病棟薬剤師が日常業務の一環として患者をモニタリングできるため、より効率的で費用対効果が高いと考えられている²⁶⁾。当院においても、PPRFを含むASの継続には病棟薬剤師との連携が不可欠であり、病棟薬剤師向けのASに関する

教育プログラムとより効果のあるアプローチモデルの構築が必要であると考えられる。

本研究においてはいくつかの限界があげられる。1つ目に、本研究の契機となったASTへの薬剤師の専従化は決して簡単なことではなく、医療機関の状況によっては、一般化できることではない。実際に、2019年に行われたASTの専従職種に関する調査では、2割弱が薬剤師で、それ以外を占める7割強は看護師であり⁵⁾、人員や設備など追加リソースやそれに伴う費用などが障壁となる。また、専従に配置する薬剤師は、米国感染症学会のASガイドラインに「感染症治療のトレーニングを受けた薬剤師がASTの構成メンバーであることが推奨される」とあるように²⁷⁾、感染症治療に関する知識や経験を積んだ薬剤師の専従化が望まれる。2つ目に、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)による抗菌薬使用状況への影響である。海外からの報告によると、COVID-19患者の多く、特に重症患者を中心に、広域抗菌薬を含めた抗菌薬が投与されていたことが報告されている²⁸⁾。特に、専従前の期間に該当する2021年8月から9月あたりには、当院でもデルタ株流行による重症患者も多く入院しており、抗菌薬使用状況にも少なからず影響があったと考えられる。3つ目に、2群における研究期間が半年間と短期間であることである。本研究では、各群の患者数およびその調査項目の量から半年間で十分であると考えたが、先行研究では研究期間を1年以上としている報告が多い^{7-9,11,13)}。本研究では半年間の比較で、ASTへの薬剤師専従化による効果を示しているが、医師の行動変容や緑膿菌感性率への影響を評価するためには、より長期の対象期間での検討が望ましいと考えられる。

最後に、薬剤師のAST専従化による連日のPPRF実施により、広域抗菌薬投与患者への支援率が増加し、投与日数短縮による抗菌薬使用量・金額の削減効果を認めた。PPRFによる効果は特定機能病院を中心とした先行研究から明らかではあったが、本研究の結果より、地域医療支援病院においてもAST薬剤師主導のPPRFによる効果が認められた。ただし、PPRFのみでは、DOTに影響するもう一つの要因である投与症例数の減少効果はあまり期待できず、他のASと組み合わせた長期的な効果について、今後検討していく必要がある。一方で、薬剤師

専従化による効果についての報告は本研究を含めてまだ少なく、本邦において規模や医療環境などの背景が異なる各医療機関における効果を集積・評価していくことが必要であると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Giske C G, Monnet D L, Cars O, Carmeli Y: Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 813-21
- 2) Akazawa T, Kusama Y, Fukuda H, Hayakawa K, Kutsuna S, Moriyama Y, et al: Eight year experience of antimicrobial stewardship program and the trend of carbapenem use at a tertiary acute-care hospital in japan-The impact of postprescription review and feedback. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofz389
- 3) Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yoshii N, et al: The intervention by an antimicrobial stewardship team can improve clinical and microbiological outcomes of resistant gram-negative bacteria. *J Infect Chemother* 2019; 25: 1001-6
- 4) 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
- 5) Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, et al: Impact of health policy on structural requisites for antimicrobial stewardship: a nationwide survey conducted in Japanese hospitals after enforcing the revised reimbursement system for antimicrobial stewardship programs. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1-6
- 6) 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
- 7) Komatsu T, Inagaki R, Azuma S, Mochida S, Sato Y, Seto Y, et al: Evaluation of a carbapenem antimicrobial stewardship program and clinical outcomes in a Japanese hospital. *J Infect Chemother* 2022; 28: 884-9
- 8) 内藤結花, 前田真之, 長友安弘, 宇賀神和久, 秋間悦子, 田中道子, 他: 抗菌薬適正使用支援チームのカルバペネム系薬適正使用ラウンドによる処方動向の変化と緑膿菌耐性率への影響に関する検討. *薬学雑誌* 2022; 142: 527-34
- 9) Suzuki A, Maeda M, Yokoe T, Hashiguchi M, Togashi M, Ishino K: Impact of the multidisciplinary antimicrobial stewardship team intervention focusing on carbapenem de-escalation: A single-centre and interrupted time series analysis. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e13693
- 10) Nakamura S, Arima T, Tashiro R, Yasumizu S, Aikou H, Watanabe E, et al: Impact of an antimicrobial stewardship in a 126-bed community hospital with close communication between pharmacists working on post-prescription audit, ward pharmacists, and the antimicrobial stewardship team. *J Pharm Health Care Sci* 2021; 7: 25
- 11) 陶山明日香, 鈴木佳子: 診療報酬改定を契機にASPを導入した市中病院のAST活動の報告. *日環境感染会誌* 2022; 37: 57-61
- 12) 宇田篤史, 木村丈司, 出田理恵, 楠木まり, 西岡達也, 八幡真理子, 他: Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師による抗菌薬適正使用への介入効果. *医療薬学* 2019; 45: 460-9
- 13) 尾花祥世, 吉田朱里, 地守絢子, 葉名良和, 上野一枝, 福田英克, 他: Antimicrobial Stewardship Team における薬剤師専従化で実践した全注射用抗菌薬使用症例に対する介入評価. *医療薬学* 2021; 47: 192-9
- 14) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8 [atistic Bone Marrow Transplantation 2013; 48: 452-8]
- 15) 村木優一: 抗菌薬適正使用支援における薬剤師の役割. *薬学雑誌* 2019; 139: 557-64
- 16) 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
- 17) Ruiz-Ramos J, Frassetto J, Romá E, Poveda-Andres J L, Salavert-Leti M, Castellanos A, et al: Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units. *J Med Econ* 2017; 20: 652-9
- 18) Seddon M M, Bookstaver P B, Justo J A, Kohn J, Rac H, Haggard E, et al: Role of Early De-escalation of Antimicrobial Therapy on Risk of *Clostridioides difficile* Infection Following Enterobacteriaceae Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 414-20
- 19) Umemura T, Mutoh Y, Maeda M, Hagihara M, Ohta A, Mizuno T, et al: Impact of hospital environmental cleaning with a potassium peroxymonosulphate-based environmental disinfectant and antimicrobial stewardship on the reduction of hospital-onset *Clostridioides difficile* infections. *J Hosp Infect* 2022; 129: 181-8
- 20) Baur D, Gladstone B P, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al: Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 990-1001
- 21) Oughton M T, Loo V G, Dendukuri N, Fenn S, Libman M D: Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 939-44
- 22) Wilcox M H, Fawley W N, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J: Comparison of

- the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2003; 54: 109-14
- 23) Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Yamagishi Y, Iwamoto T, et al: A systematic review and meta-analysis of decontamination methods to prevent hospital environmental contamination and transmission of *Clostridium difficile*. *Anaerobe* 2022; 73: 102478
- 24) Khumra S, Mahony A A, Stewart K, Bergen P J, Elliott R A: Coaching ward pharmacists in antimicrobial stewardship: A pilot study. *Explor Res Clin Soc Pharm* 2022; 5: 100131
- 25) Kapadia S N, Abramson E L, Carter E J, Loo A S, Kaushal R, Calfee D P, et al: The Expanding Role of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals in the United States: Lessons Learned from a Multisite Qualitative Study. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2018; 44: 68-74
- 26) Should Traditional Antimicrobial Stewardship (AMS) Models Incorporating Clinical Pharmacists with Full-Time AMS Responsibilities Be Replaced by Models in Which Pharmacists Simply Participate in AMS Activities as Part of Their Routine Ward or Team Based Pharmaceutical Care? *Can J Hosp Pharm* 2016; 69: 45-8
- 27) 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 Health care Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-7
- 28) Langford B J, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J R, Westwood D, et al: Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 520-31

Impact of assigning a full-time antimicrobial stewardship team pharmacist on appropriate use of antimicrobial agents and changes in antibiotic usage in a regional medical care support hospital

Kohei Maruyama^{1,2)}, Hiromitsu Moriya^{2,3)}, Satoshi Hosoya^{2,4)},
Kiyoshi Sekiya^{2,5)}, Daisuke Fukumoto^{2,6)}, Syuhei Yasuda^{2,7)},
Misaki Sato^{1,2)}, Shiho Suzumura^{1,2)} and Manabu Katsumi^{1,2)}

¹⁾ Department of Pharmacy, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital, 18-1 Sakuradai, Minami-ku, Sagamihara, Kanagawa, Japan

²⁾ Antimicrobial stewardship team, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

³⁾ Department of Surgery, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

⁴⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

⁵⁾ Department of Allergy and Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

⁶⁾ Department of Nursing, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

⁷⁾ Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization, Sagamihara National Hospital

Antimicrobial resistance has become a global problem, and antimicrobial stewardship (AS) is required at each medical institution. In October 2021, a pharmacist was assigned to the antimicrobial stewardship team (AST) as a full-time employee (full-time AST pharmacist) at the Sagamihara National Hospital to promote appropriate usage of antibiotics. After the full-time assignment, daily post-prescription review with feedback (PPRF) for patients receiving broad-spectrum antibiotics was initiated. There have been few reports on the impact of assignment of a full-time AST pharmacist in regional medical care support hospitals, and the purpose of this study was to clarify the impact of such assignment on the status of antimicrobial stewardship support and antimicrobial usage at Sagamihara National Hospital.

In this study, we compared the antimicrobial stewardship support status, amount of antimicrobial used, *Pseudo-monas aeruginosa* resistance rate, and incidence rate of *Clostridioides difficile* infection during the 6-month period after assignment of the full-time AST pharmacist ('post' period; October 2021 to March 2022) as compared with the 6-month period prior to assignment of the full-time AST pharmacist ('pre' period; April 2021 to September 2021).

The duration of treatment with broad-spectrum antibiotics was significantly shorter in the 'post' as compared with the 'pre' period (7 days [5-10 days] vs. 6 days [4-9 days]; $p < 0.05$). The percentage of patients receiving long-term broad-spectrum antibiotics was also significantly lower in the 'post' as compared with the 'pre' period (13.4% vs. 6.8%; $p < 0.05$). The antimicrobial stewardship support rate was significantly higher in the 'post' as compared with the 'pre' period (9.7% vs. 33.4%; $p < 0.001$). The days of therapy (DOT) for meropenem, tazobactam/piperacillin, and fluoroquinolones were significantly lower in the 'post' as compared with the 'pre' period ($p < 0.05$). The total amount spent on broad-spectrum and non-broad-spectrum antibiotics was lower by ¥2,832,345 during the 'post' as compared with the 'pre' period.

The results of this study suggest that in regional medical care support hospitals, assigning a full-time AST pharmacist and daily PPRF for patients receiving broad-spectrum antibiotics could be expected to increase antimicrobial stewardship support and reduce the usage of and expenditure on antibiotics. On the other hand, the degree of effectiveness of an AST is greatly affected by the size of a medical institution, the facilities available, and the state of antimicrobial usage at the institution, so that it is necessary to accumulate and evaluate the effects of assigning a full-time AST pharmacist in each type of medical institution.