

# 小規模病院における Antibiotic Heterogeneity Index (AHI) を用いた抗菌薬適正使用評価の試み

中澤 りさ<sup>1)</sup>・山岸 由佳<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 高知県立あき総合病院薬剤科<sup>2)</sup> 高知大学医学部臨床感染症学講座

受付日：2023年12月11日 受理日：2024年3月11日

薬剤耐性 (antimicrobial resistance : AMR) 菌による感染症が世界的に問題となっており, AMR 対策の一つである抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship : AS) 活動が推進されている。AS 活動の評価の指標として antibiotic heterogeneity index (AHI) が有用である可能性が示されているが, 小規模病院において AHI を指標とした場合の対象菌種におけるアンチバイオグラムにもたらす影響は明らかではない。耐性菌の抑制を目標とする AS 活動の効果を測定するための指標が確立されていないため, 検討が必要である。当院では, 抗緑膿菌薬 4 系統 (ペニシリン系薬, セファロスポリン系薬, カルバペネム系薬, フルオロキノロン系薬) である 5 剤 (tazobactam/piperacillin, ceftazidime, cefepime, meropenem, levofloxacin) について, 2015 年度上半期から 2021 年度下半期まで, 6 カ月ごとの 4 系統の抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density : AUD) における比率 (%AUD) から算出した AHI (AHI・AUD) の目標値を 0.85 以上とし, 各系統の %AUD の割合によって 2017 年より使用制限を行った。さらに入院患者から検出された *Pseudomonas aeruginosa* について, 2016 年度上半期から 2021 年度下半期までの半期ごとの院内アンチバイオグラムを算出し, 感性率が 85% 以下の抗菌薬は次のアンチバイオグラム判明までは使用制限を行った。それらの介入後に抗菌薬使用動向と院内アンチバイオグラムの関連性について検討した結果, AS 活動の前後で AHI・AUD の平均値は 0.63 から 0.77 ( $p=0.046$ ) と有意に上昇した。また, *P. aeruginosa* の 4 系統における感性率が 81% 以上であった AHI は, AHI・AUD の平均値が 0.78 であり, days of therapy (DOTs) における比率 (%DOT) から算出した AHI (AHI・DOT) の平均値は 0.80 であった。以上の結果より, AHI を用いた AS 活動により抗緑膿菌薬 4 系統における使用偏重は改善し, 薬剤感受性を改善させることが期待でき, 薬剤耐性菌の発現を抑制する可能性が示唆された。

**Key words:** antibiotic heterogeneity index, antimicrobial use density, days of therapy, antimicrobial stewardship, *Pseudomonas aeruginosa*

## はじめに

薬剤耐性 (antimicrobial resistance : AMR) が世界的規模で問題となっており国内では AMR アクションプランが策定されている<sup>1,2)</sup>。AMR 対策の一環として抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship : AS) が推奨され<sup>3)</sup>, 適正使用の有用な指

標として, 抗菌薬の使用量 (力価) に基づき算出される抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density : AUD), 使用日数に基づき算出される投与日数 (days of therapy : DOT) が提示されているが, antibiotic heterogeneity index (AHI) は有用な指針の一つとして期待されているものの国内での報告が少ない<sup>4)</sup>。一方で, 微生物の薬剤感受性の動向を把握するため

の薬剤耐性ワンヘルス動向調査では *Staphylococcus aureus*, Enterococci, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* 属などの薬剤耐性菌が問題となっている<sup>5)</sup>。特に *P. aeruginosa* は病院や施設内の湿潤環境に存在し、医療関連感染の原因ともなり得る<sup>6)</sup>ほか、健康人に比べ基礎疾患を有している患者での保菌率が高い<sup>7)</sup>。AMR を獲得する機序には複数あるが、抗菌薬の選択圧、抗菌薬分解酵素の産生、プラスミド性の耐性因子の伝播のいずれも偏重な抗菌薬選択により耐性率増加のリスクが高まる<sup>8)</sup>ため、偏重な使用をモニタリングし対策を講ずることが必要である。また抗菌薬の使用状況や薬剤感受性動向は自施設内のみならず地域の医療機関と比較することによって自施設の AS 活動や感染防止策の指標になり得る<sup>2)</sup>。

あき総合病院（以下、当院）では、高知県独自で開始していた地域サーベイランス<sup>9)</sup>に参加し、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) の使用密度が高く、院内アンチバイオグラムにおける *P. aeruginosa* の TAZ/PIPC の感性率低下が危惧されたことから、*P. aeruginosa* の薬剤感受性を改善させることを目的とした AS 活動を 2017 年 1 月より開始した。抗菌薬使用の偏重を評価する指標として使用されている AHI と、対象期間に判明している感受性に関する情報を用いて、院内入院患者の経験的治療薬選択の参考として活用しているが、AHI がアンチバイオグラムにどのような関連性をもたすかを示したデータはない。そこで、TAZ/PIPC を含む抗緑膿菌薬 4 系統の AUD 比率 (%AUD) から算出した AHI (AHI・AUD) をもとに AS 活動前後で *P. aeruginosa* の感性率の変化を検討した。

## 1. 材料と方法

### 1. 対象

対象施設は高知県東部に位置する 270 床の当院、1 施設とした。一般 130 床、結核 5 床、精神 90 床、地域包括ケア 45 床、23 診療科を有する急性期病院である。調査対象期間は、感性率は 2016 年 4 月から 2022 年 3 月まで、抗緑膿菌薬の使用状況は 2015 年 4 月から 2022 年 3 月まで、2015 年 4 月から 2017 年 3 月までを AS 活動前、2017 年 4 月から 2022 年 3 月までを AS 活動後とした。

## 2. 抗菌薬使用に関するデータ算出

### (1) AUD と DOTs

一般、結核、地域包括の病棟の入院患者に投与された経口 levofloxacin (LVFX) を含めた注射用抗菌薬の AUD, DOTs を毎月算出した。

精神科病棟では在院日数が長期間であるため、別途に算出した。

それぞれの算出式を示す。

AUD = 抗菌薬使用量(力価総量)(g)/defined daily dose(DDD)(g) × 100/在院患者延数 (bed-days)

DOT = 抗菌薬使用延日数(日) × 100/在院患者延数 (bed-days)

なお、DDD は世界保健機関 (World Health Organization : WHO) の Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index を使用し、2019 年 1 月からは version 2018<sup>10)</sup>を使用した。また、抗緑膿菌薬のうちアミノグリコシド系薬は使用量が少ないこと、aztreonam (AZT) と colistin は院内採用がないことから調査対象から除外した。

(2) %AUD, AHI・AUD, 投与日数比率 (%DOT), %DOT から算出した AHI (AHI・DOT)

ペニシリン系薬の TAZ/PIPC, セファロsporin 系薬の ceftazidime (CAZ) と cefepime (CFPM), カルバペネム系薬の meropenem (MEPM), フルオロキノロン系薬の LVFX の抗緑膿菌薬 4 系統について、%AUD, AHI・AUD, %DOT, AHI・DOT を対象期間の半期ごと (上半期 : 4~9 月, 下半期 : 10~3 月) に算出した。算出式を示す。

$$AHI = 1 - \ln/[2 \times (n-1)] \times \sum |a_i - b_i|$$

n : 比較する抗菌薬系統数

a<sub>i</sub> : 均等使用した場合の比率

b<sub>i</sub> : 実際の使用比率 (%AUD または %DOT)

(3) %AUD, AHI・AUD, %DOT, AHI・DOT とアンチバイオグラムとの相関

対象期間の半期ごと (上半期 : 4~9 月, 下半期 : 10~3 月) に算出した %AUD, AHI・AUD, %DOT, AHI・DOT を下記の 3 期間に分類して、半期ごとに算出した院内アンチバイオグラムとの相関関係を検討した。

期間① : 2016 年度上半期~2021 年度下半期

期間② : 2015 年度下半期~2021 年度上半期 (6 カ月前)

期間③：2015年度上半期～2020年度下半期（12カ月前）

また、対象期間の3カ月ごと（4～6月，7～9月，10～12月，1～3月）に算出した%AUD，AHI・AUD，%DOT，AHI・DOTについて下記の3期間に分類し，半期ごとに算出した院内アンチバイオグラムとの相関関係を検討した。

期間④：2016年（4～6月）～2022年（1～3月）

期間⑤：2015年（10～12月）～2021年（7～9月）（6カ月前）

期間⑥：2015年（4～6月）～2021年（1～3月）（12カ月前）

### 3. *P. aeruginosa* の微生物学的検査とアンチバイオグラム

2016年4月から2022年3月までの間に，入院後48時間以降に血液，尿路，呼吸器，消化管，耳漏，膿から採取された検体のうち，当院検査室で菌種同定と薬剤感受性検査を行った724株の結果を対象とした。

菌種同定は一般細菌キット VITEK<sup>®</sup>2 同定カードを使用し，薬剤感受性試験は VITEK<sup>®</sup>2 COMPACT（バイオメリュウ社，日本）を用い，Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の M100-S22<sup>11</sup> に示されているブレイクポイントを用いて判定した。感性率（%）を記載し，感性和判定した割合を0～50%，51～80%，81～100%の3カテゴリーに分類して色分けした表を半期ごと（上半期：4～9月，下半期：10～3月）に作成し，これをアンチバイオグラムとした。

### 4. AS 活動

#### (1) 情報共有

2016年度から AUD，使用量と投与日数から算出される1日の使用量の割合（AUD/DOTs）を毎月算出し，指定抗菌薬の届出率，ASの実施内容について感染対策委員会とinfection control team（ICT）委員会で報告した。半期ごとに%AUDとAHI・AUDを用いて抗緑膿菌4系統の偏重の有無を確認し，各診療科カンファレンスで情報提供した。さらに，地域連携として2017年からは高知県内の抗菌薬使用状況に関するサーベイランス事業に参加し，その結果を院内で共有した。

微生物の情報は，半期ごとに作成した院内アンチバイオグラムを電子カルテの掲示板に掲載し，医師

全員には紙媒体で配布した。

#### (2) 各症例への支援

2017年より抗菌薬適正使用支援チーム（antimicrobial stewardship team：AST）が発足し，AS活動を開始した。ASTは医師1名をチームリーダーとし，薬剤師1名，臨床検査技師1名，看護師1名で構成され，活動内容は抗緑膿菌作用のあるTAZ/PIPC，CFPM，MEPM，LVFXの4剤，4系統を含む指定抗菌薬が届出された症例について適正に使用されているかを日々確認し，不適切使用例における抗菌薬の選択，用法用量について処方医に提案した。血液培養陽性例については薬剤感受性検査の結果が判明したタイミングで，抗菌薬の変更，追加，用法用量について処方医に提案した。それ以外に，週1回ASTカンファレンスを行い，AS対象者の治療経過を共有し，抗菌薬の変更，追加検査の実施などを検討し，主治医へ内容をフィードバックした。また，各診療科からの症例ごとの相談へ対応した。抗緑膿菌薬4系統については，de-escalationや他剤への変更の提案を行った。その際に，複数の抗菌薬を同期間に同時に使用し，各抗菌薬の使用頻度を平均化することで発生が予想される耐性菌の広がりを予防することにつながると考えられている手法であるミキシングを用いて，症例ごとの症状や培養結果をもとに治療抗菌薬を提案したperiodic antibiotic monitoring and supervision（PAMS）の報告<sup>1</sup>において設定されている，*P. aeruginosa*の耐性化の抑制に有用であったとするAHI 0.85，抗緑膿菌薬4系統のAHIが0.85以上となるよう算出したとする各系統の%AUD 12.5%以下の抗菌薬の使用を推奨し，20.9%以上であれば使用を控え，12.5～20.9%の間であれば使用制限なし，また，*P. aeruginosa*の感性率が85%以下の抗菌薬は，次のアンチバイオグラム判明までは使用しない<sup>4</sup>ことを採用し，周知した。AHI 0.85以上となる抗菌薬4系統（A，B，C，D）のAUD比の組み合わせをTable 1に示す。なお，カルバペネム系薬の使用制限については主治医がカルバペネム系薬を必要と判断した場合には，意向に沿う支援としたことから20.9%を超えた場合に制限し，それ以外では使用可能とした。

### 5. 統計解析

検定法には，量的データにはMann-Whitney U test，質的データにはStudent's *t*-testを用いた。比

Table 1. Setting the antimicrobial use density (AUD) ratio of four classes of antibiotic agents (A, B, C, D) to achieve an antibiotic heterogeneity index (AHI) of 0.85 or higher

Four classes of antibiotic agents A, B, C, D (n = 4)	Combination of AUD ratio					
	4 equal parts	1 class (A): 15.0%	1 class (A): 14.0%	1 class (A): 13.5%	1 class (A): 13.0%	1 class (A): 12.6%
ai	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
bi (A)	0.250	0.150	0.140	0.135	0.130	0.126
bi (B, C, D) → $\{1 - bi(A)\} / (n - 1)$	0.250	0.283	0.287	0.288	0.290	0.291
$  ai - bi(A)  $	0.000	0.100	0.110	0.115	0.120	0.124
$  ai - bi(B, C, D)  $	0.000	0.033	0.037	0.038	0.040	0.0413
bi'(A) = $ai \pm   ai - bi(A)  $	0.25, 0.250	0.15, 0.350	0.14, 0.360	0.135, 0.365	0.13, 0.370	0.126, 0.374
bi'(B, C, D) = $ai \pm   ai - bi(B, C, D)  $	0.25, 0.250	0.217, 0.283	0.213, 0.287	0.212, 0.288	0.21, 0.290	0.209, 0.291
AHI	1	0.866	0.853	0.846	0.84	0.834

$$AHI = 1 - \frac{|n/[2 \times (n-1)] \times \sum | ai - bi |}{n}$$

n, the number of antibiotic classes; n = 4 in this study; ai, ratio used equally; bi, actual usage ratio; bi', possible usage ratio

較にはピアソンの相関係数を用いた。有意水準は0.05とした。これらの統計解析には、RおよびRコマンドーの機能を拡張した統計ソフトであるEZR Version 1.61<sup>12)</sup>を用いた。

## 6. 倫理的配慮

本研究は診療情報を用いた後方視的研究であり、個人の情報は含まない。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 2022-4）。

## II. 結果

AS活動前後で、抗緑膿菌薬5剤のAUDの平均は、CAZを除く4剤は以下のごとく減少（TAZ/PIPC 2.81→1.17, CAZ 0.19→0.26, CFPM 0.36→0.17, MEPM 1.08→0.79, LVFX 1.44→0.89）し、DOTsの平均はAUDと同様にCAZ以外は減少（TAZ/PIPC 3.69→1.56, CAZ 0.36→0.44, CFPM 0.73→0.34, MEPM 2.18→1.32, LVFX 2.44→1.05）した。%AUDが最高値であったTAZ/PIPCの%AUDの平均値はAS活動前後で49.13→37.01%、CAZ+CFPMでは9.46→14.03%、MEPMでは18.79→22.02%、LVFXでは22.62→26.95%と変化し、AHI・AUDの平均値は0.63→0.77 ( $p = 0.046$ )と上昇した(Figs. 1~4)。P. aeruginosaの直近6カ月間の感率と抗緑膿菌薬の各AHI・AUD、AHI・DOTの同期間の関連性は期間①（2016年度上半期～2021年度下半期）においてP. aeruginosaの感率が81%以上のAHI・AUDは平均値0.78 [95%信頼区間：0.68～0.89]、AHI・DOTは平均値0.80 [95%信頼区間：0.70～0.90]であった。TAZ/PIPCに対するP. aerug-

inosaの感率は、直近6カ月間の感率と同時期よりさらに6カ月前（12カ月前）に遡った期間③ {2015年度上半期～2020年度下半期（12カ月前）}において、%AUD、AHI・AUD、%DOTs、AHI・DOTのそれぞれに相関関係が認められ、%AUDとの間に負の相関関係 ( $r = -0.676$ ,  $p = 0.016$ )が、AHI・AUDとの間に強い正の相関関係 ( $r = 0.776$ ,  $p = 0.003$ )がそれぞれ認められた。また%DOTとの間に負の相関関係 ( $r = -0.672$ ,  $p = 0.017$ )が、AHI・DOTとの間に正の相関関係 ( $r = 0.676$ ,  $p = 0.016$ )が認められた。CAZでは、AHI・AUDとの間に強い正の相関関係 ( $r = 0.863$ ,  $p < 0.01$ )がみられた。CFPMとMEPMでは3期間のいずれにも相関が弱かった。LVFXでは、AHI・AUDとの間に強い正の相関関係 ( $r = 0.747$ ,  $p = 0.005$ )、AHI・DOTとの間に正の相関関係 ( $r = 0.635$ ,  $p = 0.026$ )が認められた。3カ月算出では、TAZ/PIPCに対するP. aeruginosaの感率において12カ月遡った期間⑥ {2015年（4～6月）～2021年（1～3月）}でAHI・AUDとの間に正の相関関係 ( $r = 0.667$ ,  $p = 0.018$ )、AHI・DOTとの間に負の相関関係 ( $r = -0.668$ ,  $p = 0.018$ )が認められた。CAZでは、6カ月遡った期間⑤ {2015年（10～12月）～2021年（7～9月）}でAHI・DOTとの間に強い負の相関関係 ( $r = -0.714$ ,  $p = 0.009$ )、12カ月遡った期間⑥ {2015年（4～6月）～2021年（1～3月）}でAHI・AUDとの間に強い正の相関関係 ( $r = 0.752$ ,  $p = 0.005$ )、AHI・DOTとの間に強い負の相関関係 ( $r = -0.738$ ,  $p = 0.006$ )がみられた。LVFXでは、12カ月遡った期間⑥ {2015年（4～6月）～2021年（1～

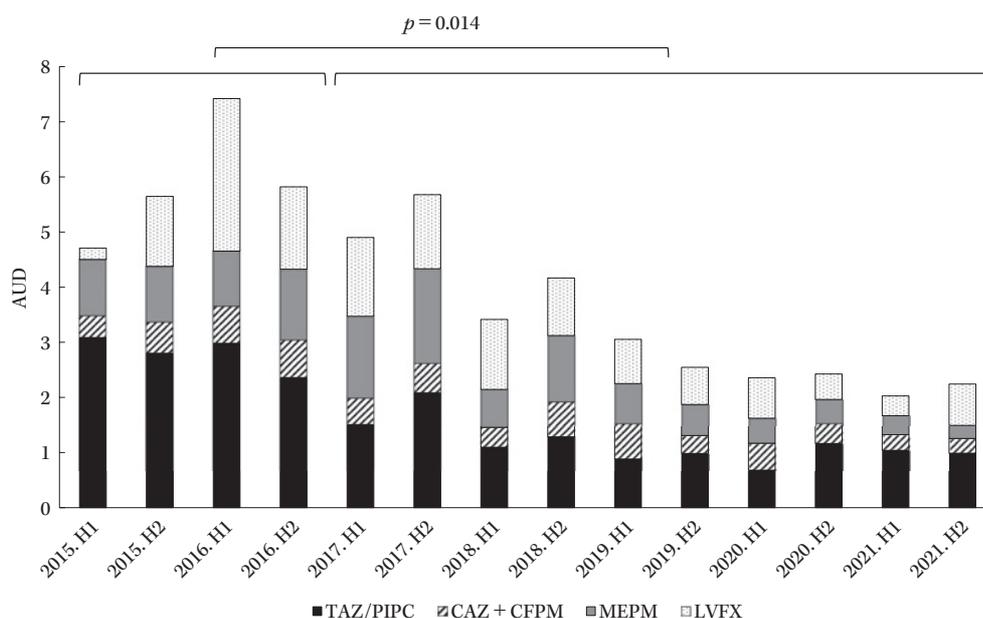


Fig. 1. Changes in the antimicrobial use density (AUD) of four classes of antipseudomonal agents. The vertical line is the AUD calculated every 6 months from the first half of FY2015 to the second half of FY2021. FY2015 represents the period between April 2015 and March 2016, and FY2021 represents the period between April 2021 and March 2022.

The horizontal axis is period of use of antimicrobials every 6 months from the first half (H1) of FY2015 to the second half (H2) of FY2021.

TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; CAZ, ceftazidime; CFPM, cefepime; MEPM, meropenem; LVFX, levofloxacin

3月)で AHI・AUD との間に正の相関関係 ( $r = 0.645$ ,  $p = 0.024$ ), AHI・DOT との間に負の相関関係 ( $r = -0.582$ ,  $p = 0.047$ ) が認められた。以上の抗緑膿菌薬 5 剤における *P. aeruginosa* の感性率と %AUD, AHI・AUD, %DOT, AHI・DOT との相関係数 (有意確率) を Table 2 に, 抗緑膿菌薬 5 剤の感性率の推移を Fig. 5 に示す。

### III. 考察

AS 活動の指標は, 抗菌薬の使用量 (力価) に基づき算出される AUD, 使用日数に基づき算出される DOTs の他, AUD/DOTs, 抗菌薬未投与日数, length of therapy (LOT), DDDs/inhabitant/day (DID) がある<sup>3)</sup>。当院では添付文書上で使用量に幅がある抗菌薬の 1 日投与量の評価を目的として, AUD/DOTs のデータを活用しているが, 抗菌薬未投与日数は感染症治癒のため抗菌薬投与が終了された症例であっても在院日数が長い場合は不適であった。LOT は, 単剤投与であれば, 指標として適しているが併用薬がある場合には評価が困難であった。DID は, 外来処方を対象とした数値と考えている。

また days of antibiotic spectrum coverage (DASC) は, DOTs と比べて de-escalation の指標になることが示されているが現時点で標準化されていない<sup>13)</sup> のが現状である。そこで当院は 2017 年より AHI を指標<sup>4)</sup>とした AS 活動を実施してきたが, 本研究の結果, AST の活動により抗緑膿菌薬 4 系統の 6 カ月ごとの %AUD は 25% に近づく傾向となり, AHI・AUD は有意に上昇し, 抗菌薬の使用偏重が改善されたことで, 耐性化が抑制され, 院内アンチバイオグラムにおける *P. aeruginosa* の感性率が増加した可能性が考えられた。

AST の活動は小規模病院では報告が少ない。その理由として, 感染対策や AS のために必要な人的, 時間的, 財政的な資源が不足していることが考えられる<sup>14)</sup>。そのようななか, 国内では Morosawa らが AST 活動における抗菌薬使用と *P. aeruginosa* を含む AMR について小規模病院と三次医療機関を比較し risk-adjusted antibiotic use (AU) が有用であると示している<sup>15)</sup>が, AHI に関する検討はない。

ミキシングの手法を用いた研究には, 4 系統を

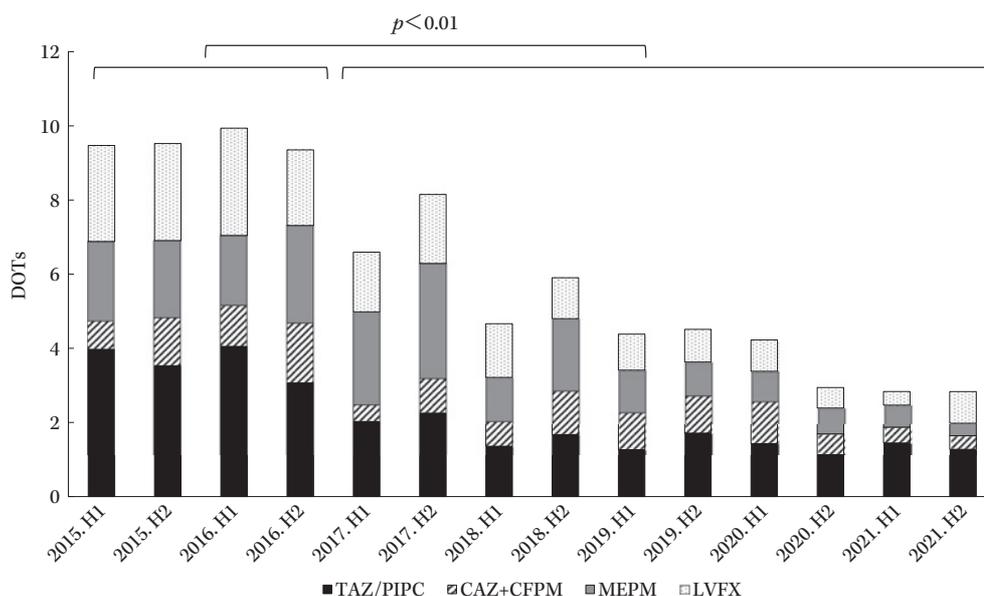


Fig. 2. Changes in the days of therapy (DOTs) of the four classes of antipseudomonal agents examined in this study.

The vertical line is the DOTs measured every 6 months from the first half of FY2015 to the second half of FY2021. FY2015 represents the period between April 2015 and March 2016, and FY2021 represents the period between April 2021 and March 2022.

The horizontal axis is period of use of antimicrobials every 6 months from the first half (H1) of FY2015 to the second half (H2) of FY2021.

TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; CAZ, ceftazidime; CFPM, cefepime; MEPM, meropenem; LVFX, levofloxacin

25% ずつ均等使用した場合、AHI・AUD が 0.85 以上を達成したことで多剤耐性グラム陰性菌が減少したとの報告や、同施設からカルバペネム系薬、TAZ/PIPC、第 4 世代セファロsporin 系薬+CAZ+AZT、フルオロキノロン系薬の 6 剤を 4 系統とした DOTs における AHI を疾患ごとに検討した結果、フルオロキノロン系薬の使用を 10% とし、それ以外の 3 系統を 30% ずつ均等に使用した場合について *P. aeruginosa* と *Klebsiella pneumoniae* の耐性率に有意な負の相関が認められたという報告がある<sup>16)</sup>。また、指標に AUD を用いた、耐性菌と抗菌薬使用動向をモニタリングした real-time antimicrobial use density monitoring system (RAMS) を開発したとの報告がある<sup>17)</sup>。そのほかに、ミキシングに類似した方法としてサイクリングの手法があるが、3~4 カ月を 1 期間として 1 薬剤を継続して使用することによる耐性化の抑制に対する有用性は低いと考えられており<sup>18)</sup>、当院の 6 カ月を 1 期間とした AS 活動では、1 剤を 6 カ月継続して使用することは長期使用となることから、不適切であると判断した。

しかしながら、ミキシングを含めたどの手法が最も有用かは確立されていない。本研究で参考としたミキシングの手法を用いた PAMS の報告<sup>4)</sup>では、4 系統の %AUD 12.5% 以下の薬剤の使用を推奨し、20.9% 以上と感性率 85% 以下の薬剤の使用を制限しており、当院では CFPM においては、どの期間においても %AUD 12.5% 以下、かつ感性率 85% 以上であり、常に使用が推奨される対象に該当した。一方、%AUD 20.9% 以上と感性率 85% 以下の両方を満たした期間は、TAZ/PIPC 64%、CAZ 18%、MEPM 36%、LVFX 46% であり、TAZ/PIPC は対象期間の半分以上の期間で使用を制限する対象に該当した。これらの状況から、4 系統の %AUD 20.9% 以上の薬剤と *P. aeruginosa* の感性率 85% 以下の薬剤における 2 つの使用制限を行うことで、使用偏重の改善と耐性化の抑制が期待できると考えた。4 系統の均等使用については 25% ずつの使用を目標とした場合、AHI は 1 となるが、本研究で参考とした Takesue らの報告<sup>4)</sup>では、キノロン系薬の使用を 12.5% に設定したことから AHI の目標値は 0.85

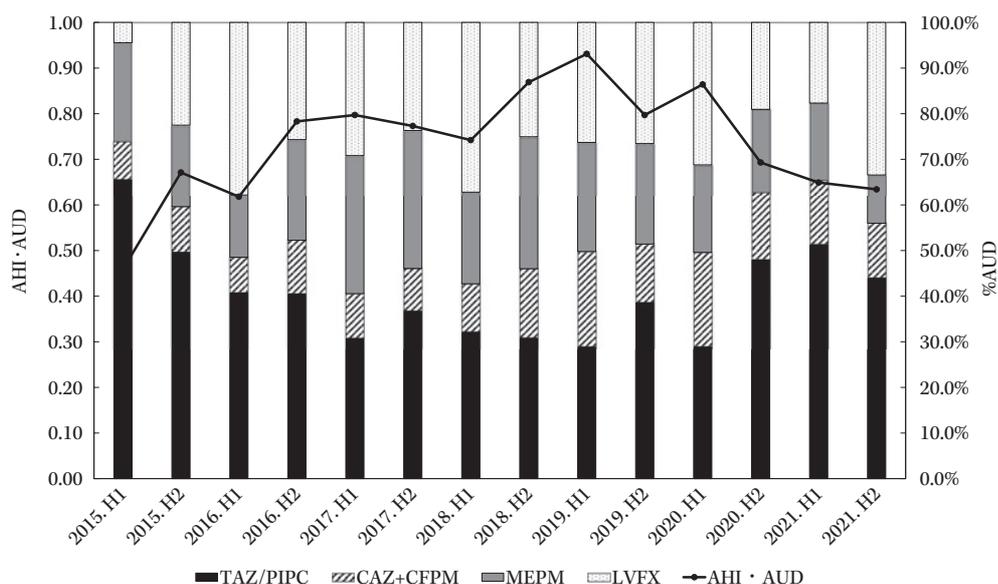


Fig. 3. Changes in the antibiotic heterogeneity index (AHI) of antimicrobial use density (AUD) and antimicrobial use density ratio (%AUD).

The vertical line is the AHI·AUD calculated every 6 months from the first half of FY2015 to the second half of FY2021. FY2015 represents the period between April 2015 and March 2016, and FY2021 represents the period between April 2021 and March 2022.

The horizontal axis is period of use of antimicrobials every 6 months from the first half (H1) of FY2015 to the second half (H2) of FY2021.

TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; CAZ, ceftazidime; CFPM, cefepime; MEPM, meropenem; LVFX, levofloxacin

となっており、微生物の AMR の状況や施設ごとの抗菌薬使用状況を考慮して、AHI の目標値を設定することが重要と考える。本研究では、症例ごとの症状や培養結果から、効果的であると判断した抗菌薬を提案し、感染症治療が終了するまで支援を継続したことで、TAZ/PIPC 以外の選択肢があることを情報提供でき、使用過剰の薬剤の使用削減につながったと考える。さらに、個々の症例から検出された *P. aeruginosa* において TAZ/PIPC に耐性を示す株が 1 例、2 例みられる状況を、新たな耐性菌の出現と伝播における重要な情報の検出<sup>19)</sup>と捉えて、抗菌薬の過剰使用の早期検出<sup>16)</sup>とあわせてモニタリングしたことは、AMR への対策として有意義であったと考える。さらには、本研究では *P. aeruginosa* の感性率を指標としたが、その他のグラム陰性菌において AMR が問題となっている ESBL 産生菌に対しては、セファマイシン系薬の cefmetazole の使用を推奨しており、MEPM の使用減少につながった。また、CPE の検出の経験はないが、CRE が検出された症例については、原因菌と判断された

場合は、薬剤感受性結果を確認し、アミノグリコシド系薬を提案し、therapeutic drug monitoring (TDM) を実施した。CAZ と CFPM を提案した際の嫌気性菌の関与が疑われた症例には、clindamycin や metronidazole の併用を提案した。

AHI を指標としたミキシングの期間については、3 カ月を 1 期間としている研究<sup>4, 16, 20)</sup>や、6 週間としている研究<sup>21)</sup>、4 カ月ごととしている研究<sup>22)</sup>もあり、定まった期間はない。本研究では 6 カ月を 1 期間としたが、その理由として、微生物検査室の運用上、院内アンチバイオグラムの算出期間が 6 カ月ごとであったためアンチバイオグラムから得られる薬剤感受性データをもとに次の 6 カ月後までの期間をミキシング期間とした。

AHI の指標について、Takesue らは 3 カ月を 1 期間とした AUD における AHI 0.85 の有用性を示している<sup>4)</sup>。また最近 Ueda らは 3 カ月を 1 期間とした DOTs における AHI において、*P. aeruginosa* と *K. pneumoniae* では AHI と耐性率との間に有意な負の相関関係が認められ、AHI の算出法を修正

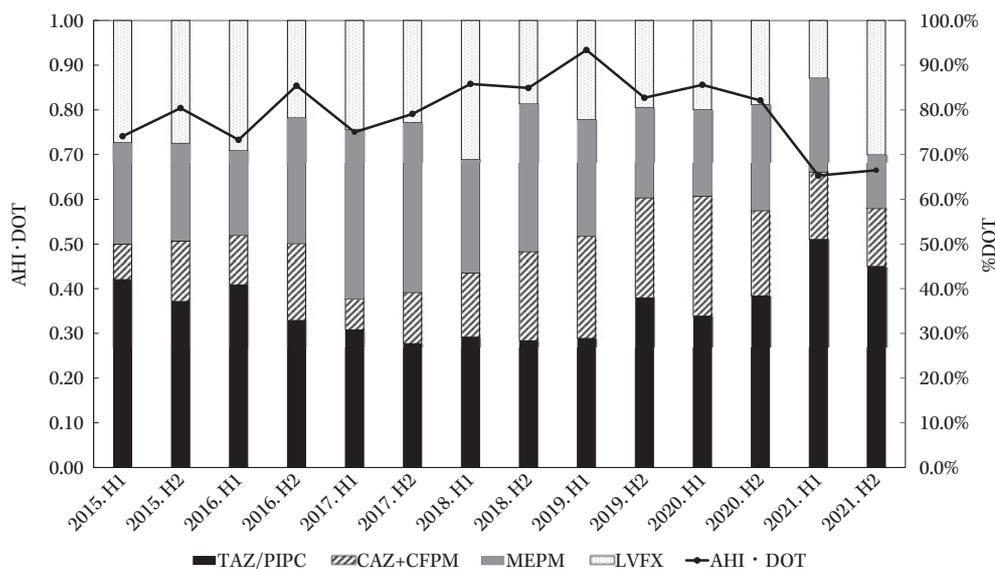


Fig. 4. Changes in the antibiotic heterogeneity index (AHI) of days of therapy (DOTs) and days of therapy ratio (%DOT).

The vertical line is the AHI·DOT calculated every 6 months from the first half of FY2015 to the second half of FY2021. FY2015 represents the period between April 2015 and March 2016, and FY2021 represents the period between April 2021 and March 2022.

The horizontal axis is period of use of antimicrobials every 6 months from the first half (H1) of FY2015 to the second half (H2) of FY2021.

TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; CAZ, ceftazidime; CFPM, cefepime; MEPM, meropenem; LVFX, levofloxacin

AHI とすることで *K. pneumoniae* における耐性リスクが識別可能なカットオフ値としての修正 AHI 0.889 を測定し、より相関が高くなることを報告している<sup>16)</sup>。本研究では、6 カ月を 1 期間として抗菌薬使用を評価した結果、*P. aeruginosa* の感性率が 81% 以上の AHI・AUD は平均値 0.78 [95% 信頼区間：0.68~0.89] で、AHI・DOT は平均値 0.80 [95% 信頼区間：0.70~0.90] であり、AHI を適正な指標とした場合には、当院の適正使用の指標となると考えられた。

フィードバックに使用したアンチバイオグラムと AHI の相関関係については、アンチバイオグラム 6 カ月・ミキシング 3 カ月フィードバックよりアンチバイオグラム 6 カ月・ミキシング 6 カ月フィードバックのほうに有意な相関が得られた。これについてはアンチバイオグラム 3 カ月・ミキシング 3 カ月フィードバックは実践できてはいないが、アンチバイオグラムのフィードバックも同期間で算出したほうが、有用性がより高いことが予想された。

アンチバイオグラムの情報更新のタイミングにつ

いては、2019 年以降、アンチバイオグラムの集計法や作成法が標準化され、算出期間は 1 年に 1 回とされている<sup>23)</sup>が、耐性率の変化を監視し、新たな耐性菌の出現と伝播を検出するためには 1 年に 1 回の報告では重要な情報の普及の遅れを引き起こす可能性があり、より頻繁なデータの提示が必要であるとの報告<sup>19)</sup>がある。当院は、抗菌薬使用と院内検出菌の薬剤感受性との関連を検討することを目的に、対象 1 菌種あたり菌株数 30 以上を満たすこと、臨床検査科の業務に負担がかからないこと、年度始期は異動が多く抗菌薬の使用に変化が生じる傾向があることを考慮し、4~9 月、10 月~次年 3 月の半期ごとに作成することとした。標準とされるアンチバイオグラムとの半期のずれについては、抗菌薬の使用状況は月ごとに変化がみられるのに対し、院内における微生物の薬剤感受性の傾向を知る機会が 1 年に 1 度では少ないと考えている。

さらに、*P. aeruginosa* の TAZ/PIPC への感性率は、12 カ月前に遡った期間③における %AUD, AHI・AUD, %DOTs, AHI・DOT のすべてに相

Table 2. Correlation coefficient between susceptibility rate of *Pseudomonas aeruginosa* and each indicator (%AUD, AHI·AUD, %DOT, AHI·DOT) for 5 antipseudomonal agents belonging to four drug classes (penicillin, cephalosporins, carbapenem, and fluoroquinolone)

Antimicrobial agent	Indicator	Correlation coefficient ( <i>p</i> -value)					
		2016.Apr.-2022.Mar.		2015.Oct.-2021.Sep.		2015.Apr.-2021.Mar.	
		period ① 6 month	period ④ 3 month	period ② 6 month	period ⑤ 3 month	period ③ 6 month	period ⑥ 3 month
TAZ/PIPC	%AUD	-0.18 ( <i>p</i> = 0.576)	-0.203 ( <i>p</i> = 0.527)	-0.182 ( <i>p</i> = 0.571)	-0.137 ( <i>p</i> = 0.671)	-0.676 ( <i>p</i> = 0.016)	-0.544 ( <i>p</i> = 0.067)
	AHI·AUD	0.382 ( <i>p</i> = 0.221)	0.365 ( <i>p</i> = 0.244)	0.019 ( <i>p</i> = 0.953)	0.156 ( <i>p</i> = 0.628)	0.776 ( <i>p</i> = 0.003)	0.667 ( <i>p</i> = 0.018)
	%DOT	-0.137 ( <i>p</i> = 0.672)	-0.132 ( <i>p</i> = 0.683)	-0.139 ( <i>p</i> = 0.667)	-0.123 ( <i>p</i> = 0.704)	-0.672 ( <i>p</i> = 0.017)	-0.442 ( <i>p</i> = 0.150)
	AHI·DOT	0.253 ( <i>p</i> = 0.428)	-0.366 ( <i>p</i> = 0.242)	-0.143 ( <i>p</i> = 0.658)	-0.156 ( <i>p</i> = 0.629)	0.676 ( <i>p</i> = 0.016)	-0.668 ( <i>p</i> = 0.018)
CAZ	%AUD	0.522 ( <i>p</i> = 0.081)	0.457 ( <i>p</i> = 0.135)	0.438 ( <i>p</i> = 0.155)	0.398 ( <i>p</i> = 0.200)	0.558 ( <i>p</i> = 0.059)	0.483 ( <i>p</i> = 0.111)
	AHI·AUD	0.42 ( <i>p</i> = 0.175)	0.470 ( <i>p</i> = 0.123)	0.488 ( <i>p</i> = 0.107)	0.530 ( <i>p</i> = 0.076)	0.863 ( <i>p</i> < 0.01)	0.752 ( <i>p</i> = 0.005)
	%DOT	0.51 ( <i>p</i> = 0.090)	0.495 ( <i>p</i> = 0.102)	0.415 ( <i>p</i> = 0.179)	0.403 ( <i>p</i> = 0.194)	0.444 ( <i>p</i> = 0.148)	0.427 ( <i>p</i> = 0.166)
	AHI·DOT	0.278 ( <i>p</i> = 0.381)	-0.470 ( <i>p</i> = 0.122)	0.291 ( <i>p</i> = 0.357)	-0.714 ( <i>p</i> = 0.009)	0.477 ( <i>p</i> = 0.116)	-0.738 ( <i>p</i> = 0.006)
CFPM	%AUD	0.311 ( <i>p</i> = 0.325)	0.456 ( <i>p</i> = 0.136)	-0.323 ( <i>p</i> = 0.305)	-0.006 ( <i>p</i> = 0.985)	-0.214 ( <i>p</i> = 0.504)	-0.086 ( <i>p</i> = 0.789)
	AHI·AUD	0.180 ( <i>p</i> = 0.575)	0.360 ( <i>p</i> = 0.249)	0.107 ( <i>p</i> = 0.740)	0.112 ( <i>p</i> = 0.728)	0.323 ( <i>p</i> = 0.304)	0.311 ( <i>p</i> = 0.326)
	%DOT	0.06 ( <i>p</i> = 0.854)	0.051 ( <i>p</i> = 0.874)	0.122 ( <i>p</i> = 0.705)	0.073 ( <i>p</i> = 0.821)	-0.398 ( <i>p</i> = 0.200)	-0.290 ( <i>p</i> = 0.361)
	AHI·DOT	0.202 ( <i>p</i> = 0.529)	-0.343 ( <i>p</i> = 0.276)	-0.083 ( <i>p</i> = 0.797)	-0.152 ( <i>p</i> = 0.637)	0.093 ( <i>p</i> = 0.773)	-0.302 ( <i>p</i> = 0.339)
MEPM	%AUD	-0.187 ( <i>p</i> = 0.561)	0.067 ( <i>p</i> = 0.835)	-0.256 ( <i>p</i> = 0.421)	-0.138 ( <i>p</i> = 0.670)	-0.05 ( <i>p</i> = 0.877)	-0.158 ( <i>p</i> = 0.623)
	AHI·AUD	0.248 ( <i>p</i> = 0.437)	0.401 ( <i>p</i> = 0.197)	0.064 ( <i>p</i> = 0.844)	0.111 ( <i>p</i> = 0.730)	0.142 ( <i>p</i> = 0.658)	0.088 ( <i>p</i> = 0.785)
	%DOT	-0.243 ( <i>p</i> = 0.447)	-0.213 ( <i>p</i> = 0.506)	-0.368 ( <i>p</i> = 0.239)	-0.312 ( <i>p</i> = 0.324)	-0.012 ( <i>p</i> = 0.970)	-0.01 ( <i>p</i> = 0.975)
	AHI·DOT	0.402 ( <i>p</i> = 0.194)	-0.442 ( <i>p</i> = 0.150)	0.402 ( <i>p</i> = 0.194)	-0.178 ( <i>p</i> = 0.580)	-0.014 ( <i>p</i> = 0.967)	-0.174 ( <i>p</i> = 0.588)
LVFX	%AUD	-0.341 ( <i>p</i> = 0.278)	-0.266 ( <i>p</i> = 0.404)	-0.062 ( <i>p</i> = 0.847)	0.035 ( <i>p</i> = 0.915)	0.218 ( <i>p</i> = 0.496)	0.343 ( <i>p</i> = 0.275)
	AHI·AUD	0.130 ( <i>p</i> = 0.686)	0.067 ( <i>p</i> = 0.837)	0.177 ( <i>p</i> = 0.582)	0.427 ( <i>p</i> = 0.166)	0.747 ( <i>p</i> = 0.005)	0.645 ( <i>p</i> = 0.024)
	%DOT	-0.459 ( <i>p</i> = 0.133)	-0.326 ( <i>p</i> = 0.301)	-0.469 ( <i>p</i> = 0.124)	-0.311 ( <i>p</i> = 0.324)	-0.670 ( <i>p</i> = 0.017)	-0.497 ( <i>p</i> = 0.100)
	AHI·DOT	-0.037 ( <i>p</i> = 0.910)	-0.026 ( <i>p</i> = 0.935)	0.080 ( <i>p</i> = 0.803)	-0.454 ( <i>p</i> = 0.138)	0.635 ( <i>p</i> = 0.026)	-0.582 ( <i>p</i> = 0.047)

TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; CAZ, ceftazidime; CFPM, cefepime; MEPM, meropenem; LVFX, levofloxacin

関係性が認められたことから、12カ月前の抗菌薬使用が *P. aeruginosa* の薬剤感受性に最も影響している可能性が考えられた。抗菌薬の使用状況と薬剤感受性との関連性をフィードバックするには、相関

のあった期間の抗菌薬使用状況と感性率を次の期間のミキシング指標とし、相関が得られるまでその指標を維持することでより適正使用につながる事が示唆された。ただし指標期間を延長することによる

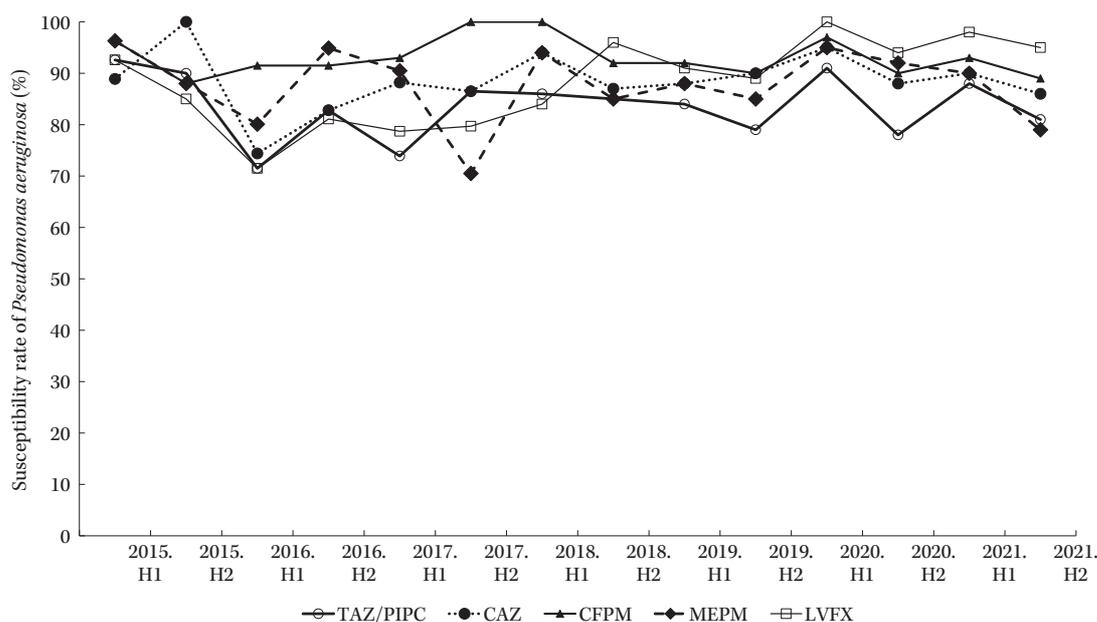


Fig. 5. Susceptibility rate of *Pseudomonas aeruginosa*.

The vertical line is susceptibility rate of *P. aeruginosa* measured every 6 months from the first half of FY2015 to the second half of FY2021. FY2015 represents the period between April 2015 and March 2016, and FY2021 represents the period between April 2021 and March 2022.

The horizontal axis is period of use of antimicrobials every 6 months from the first half (H1) of FY2015 to the second half (H2) of FY2021.

TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; CAZ, ceftazidime; CFPM, cefepime; MEPM, meropenem; LVFX, levofloxacin

弊害については検討が必要である。

AST が支援する機会を増加させることは、耐性菌出現防止ならびに医療費の削減にもつながるとの報告<sup>24)</sup>や広域抗菌薬の DOTs に影響を与え、AS 活動に良好な結果をもたらすと報告<sup>25)</sup>があり、本研究においても、AHI・AUD や薬剤感受性検査結果を定期的に共有する院内アンチバイオグラムを用いた数字によるフィードバックを行ったことで抗緑膿菌薬 4 系統の選択の基準や微生物の薬剤感受性の現状が明確となり、抗菌薬選択の際の行動変容につながった可能性が考えられた。また培養結果に基づいた de-escalation や他剤への変更の提案など、AST による診療支援によって使用機会が減少したこと、薬剤師が pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) パラメータに基づいた抗菌薬の投与設計を行ったことによって適切な投与量での薬物療法が実践されたことが、抗菌薬治療日数の減少につながった可能性が考えられた。また、*P. aeruginosa* における TAZ/PIPC の感性率の低下には、地域の患者が入退院を繰り返す治療<sup>7)</sup>の中で、TAZ/PIPC の使用による選択圧以外に院内環境からの伝播<sup>9)</sup>に

よる可能性も考えられ、手指衛生の徹底や院内の環境衛生の感染対策<sup>7)</sup>と抗菌薬適正使用を両立した対策の継続が重要と考える。さらに、当院では、感染症を専門とする医師は不在であり、感染症診療の訓練を受けた医師による入院期間や直近の抗菌薬使用歴を考慮した症例ごとの抗菌薬選択を以って、経験的治療からその後の抗菌薬治療が継続されることが、感染症診療において重要であると考えられた。

本研究の限界は、単施設対象であること、AS 活動が業務時間内に限られていたこと、抗菌薬投与対象者全例に投与時から支援が実施できていなかったこと、抗緑膿菌薬の一部の薬剤のみの検討であること、抗緑膿菌薬の使用目的の確認、患者背景や転帰、入院期間、生存期間、治療失敗例の検証について評価ができていないことがあげられる。

小規模病院における抗菌薬使用と耐性菌の発現の関係性を評価するための明確な指標はなく、小規模病院における AS 活動を評価するための指標として有用であるかどうかは、継続した活動によるデータの蓄積が必要であり、AMR を予防するための理想的な各抗菌薬の使用比率についての検討や Ueda ら

の報告<sup>16)</sup>にある修正 AHI を指標とした検討も今後の課題としたい。他施設との比較・検討も必要であると考え。今後は抗緑膿菌薬使用例への対応、患者背景や転帰と抗緑膿菌薬の使用目的の精査、などが可能な体制を構築しつつ、継続した抗菌薬適正使用の推進に寄与していくことが必要である。

#### 謝 辞

当院在職中の院内感染対策における活動に取り組んでいただいた内科の江田雅志医師、感染管理室のスタッフの皆様をはじめ職員の皆様に深く感謝申し上げます。

また、このたびの研究を継続するにあたり、支援いただいた現所属の幡多けんみん病院の三浦雅典氏をはじめ職員の皆様に深く感謝申し上げます。

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 [cited 2023 Nov 17]  
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 2) 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2023-2027 [cited 2023 Nov 17]  
[https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap\\_honbun.pdf](https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf)
- 3) 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ンス。日治療誌 2017; 65: 650-87
- 4) Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y, et al: Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect* 2010; 75: 28-32
- 5) 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 2022 [cited 2023 Nov 17]  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001177622.pdf>
- 6) Frem J A, Doumat G, Kazma J, Gharamti A, Kanj S S, Abou Fayad A G, et al: Clinical predictors of mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *PLoS One* 2023; 18: e0282276
- 7) Zahornacký O, Porubcín Š, Rovňáková A, Jarčuška P: Gram-negative rods on inanimate surfaces of selected hospital facilities and their nosocomial significance. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 6039
- 8) Lister P D, Wolter D J, Hanson N D: Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 582-610
- 9) 高知県：高知県医療関連感染対策地域支援ネットワーク事業 [cited 2024 Feb 25]  
<https://www.pref.kochi.lg.jp/soshiki/131301/2017051800044.html>
- 10) 感染症教育コンソーシアム 抗菌薬使用量集計マニュアル作成チーム：抗菌薬使用量集計マニュアル Ver 1.1 2018年11月 [cited 2023 Nov 21]  
[https://amr.ncgm.go.jp/pdf/koukin\\_manual.pdf](https://amr.ncgm.go.jp/pdf/koukin_manual.pdf)
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2012; M100-S22: 32, no.3
- 12) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8
- 13) Kakiuchi S, Livorsi D J, Perencevich E N, Diekema D J, Ince D, Prasadthratsint K, et al: Days of Antibiotic Spectrum Coverage: A Novel Metric for Inpatient Antibiotic Consumption. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 567-76
- 14) Stenehjem E, Hyun D Y, Septimus E, Yu K C, Meyer M, Raj D, et al: Antibiotic Stewardship in Small Hospitals: Barriers and Potential Solutions. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 691-6
- 15) Morosawa M, Ueda T, Nakajima K, Inoue T, Toyama M, Ogasiwa H, et al: Comparison of antibiotic use and antibiotic resistance between a community hospital and tertiary care hospital for evaluation of the antimicrobial stewardship program in Japan. *PLoS One* 2023; 18: e0284806
- 16) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Yamada K, et al: Correlation between antimicrobial resistance and the hospital-wide diverse use of broad-spectrum antibiotics by the antimicrobial stewardship program in Japan. *Pharmaceutics* 2023; 15: 518
- 17) Murata S, Mushino T, Hosoi H, Kuriyama K, Kurimoto M, Watanuki J, et al: Real-time monitoring of antimicrobial use density to reduce antimicrobial resistance through the promotion of antimicrobial heterogeneity in a haematology/oncology unit. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2661-4
- 18) Warren D K, Hill H A, Merz L R, Kollef M H, Hayden M K, Fraser V J, et al: Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2450-6
- 19) Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al: European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 349-83
- 20) Jayashree M, Singhi S, Ray P, Gautam V, Ratol S, Bharti S: Longitudinal comparative trial of antibiotic cycling and mixing on emergence of gram negative bacterial resistance in a pediatric medical intensive care unit. *J Crit Care* 2020; 56: 243-8

- 21) van Duijn P J, Verbrugghe W, Jorens P G, Spöhr F, Schedler D, Deja M, et al: The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: A cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 401-9
- 22) Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, et al: Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1197-204
- 23) 感染症教育コンソーシアム アンチバイオグラム作成ガイドライン 作成チーム：アンチバイオグラム作成ガイドライン 2019年3月 [cited 2023 Nov 21]  
[https://amr.ncgm.go.jp/pdf/201904\\_antibiogram\\_guideline.pdf](https://amr.ncgm.go.jp/pdf/201904_antibiogram_guideline.pdf)
- 24) Cao H, Phe K, Laine G A, Russo H R, Putney K S, Tam V H: An institutional review of antimicrobial stewardship interventions. *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 6: 75-7
- 25) Umemura T, Mutoh Y, Ota A, Ito Y, Mizuno T, Oguchi H, et al: Influence of change of full-time equivalents on post-prescription review with feedback interventions in an antimicrobial stewardship. *Biol Pharm Bull* 2022; 45: 235-9

## An attempt to evaluate the appropriate use of antimicrobials using the antibiotic heterogeneity index (AHI) in a small hospital

Risa Nakazawa<sup>1)</sup> and Yuka Yamagishi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Kochi Prefectural Aki General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases, Kochi Medical School, Kochi University

Infections caused by antibiotic-resistant organisms have become a global problem, and at present, antimicrobial stewardship (AS) activity is being promoted as one of the measures against antimicrobial resistance (AMR). Measurement of the antibiotic heterogeneity index (AHI) has been reported as being useful for evaluating AS activities against AMR, but the effect of using AHI on the antibiogram of the target strains in small hospitals remains unclear. Studies are needed to measure the effects of AS activities aimed at suppressing resistant bacteria in small hospitals, as no indicators have been established yet. Since 2017, we have set an AHI · AUD (antimicrobial use density) target of 0.85 or higher for four classes (penicillins, cephalosporins, carbapenems, and fluoroquinolones) of antipseudomonal agents (tazobactam/piperacillin, ceftazidime, cefepime, meropenem, and levofloxacin), calculated from the %AUD every 6 months from the first half of FY2015 to the second half of FY2021, and restricted the use of each of these classes of antimicrobials according to its %AUD value. Moreover, the in-hospital antibiogram for *Pseudomonas aeruginosa* was calculated for each semi-annual period from the first half of FY2016 to the second half of FY2021, and the use of antimicrobials with a susceptibility rate of 85% or less was restricted until the next antibiogram was determined. Based on the results, we examined the relationship between antimicrobial use and the in-hospital antibiograms. Consequently, the mean AHI · AUD value increased significantly from 0.63 before the above AS activity was introduced to 0.77 after the AS activity was introduced ( $p=0.046$ ). In addition, the mean AHI values for the four classes of antipseudomonal agents with a susceptibility rate of 81% or higher were as follows: AHI · AUD, 0.78; AHI · DOT (days of therapy), 0.80. Therefore, evaluation of the AS activity using AHI could improve the bias in the use of antipseudomonal agents with improved drug susceptibility, thereby suppressing the emergence of drug-resistant bacteria.