

医薬品適正使用を目指した薬剤師による介入の
臨床的有用性に関する研究

2021

木村丈司

目次

序論	1
第1章 高齢者のポリファーマシーに対する薬剤師による介入	
第1節 潜在的に不適切な処方に対する STOPP criteria version 2 を用いた薬剤師による介入	
1. 緒言	3
2. 方法	4
1) 研究デザイン及び対象患者	4
2) PIMs の検出と介入	4
3) 薬剤師による介入の評価	4
4) 統計解析	4
3. 結果	9
1) 患者背景	9
2) 薬剤師による介入の評価	11
4. 考察	15
第2節 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 を用いた薬剤師による介入： STOPP criteria version 2 との比較	
1. 緒言	17
2. 方法	18
1) 研究デザイン	18
2) PIMs の検出と介入	18
3) 対象患者	18
4) 統計解析	18
3. 結果	21
1) 患者背景	21
2) STOPP-J と STOPP criteria version 2 の比較	23
3) PIMs の内訳と薬剤師による介入の評価	24
4. 考察	27
第3節 小括	29
第2章 抗菌薬の不適切使用に対する薬剤師主導の介入	
第1節 薬剤師主導の感染症治療の早期モニタリングとフィードバックを中心とした 抗菌薬適正使用支援プログラム	
1. 緒言	30
2. 方法	31
1) 研究デザイン	31

2) PAF	31
3) その他の ASP の戦略	32
4) ASP の評価	33
5) 統計解析	33
3. 結果	34
1) 抗菌薬使用量の変化	34
2) 薬剤耐性菌の動向	36
3) CDI の発生率	38
4) 臨床転帰の評価	38
4. 考察	41
第2節 経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用に対する薬剤師主導の教育的介入	
1. 緒言	44
2. 方法	46
1) 研究デザイン	46
2) 教育的介入	46
3) 介入の評価	47
4) 統計解析	47
3. 結果	49
1) 抗菌薬使用量の変化	49
2) 薬剤耐性菌の動向	51
3) HA-CDI の発生率	52
4) 病院死亡率の評価	53
4. 考察	54
第3節 小括	57
総括	58
謝辞	59
参考文献	60

略語表

ABPC	ampicillin
ACE	angiotensin-converting enzyme
AMK	amikacin
AMR	antimicrobial resistance
ARB	angiotensin II receptor blocker
ASP	antimicrobial stewardship program
BLNAR	β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> infection
CFPM	cefepime
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COX-2	cyclooxygenase-2
DDD	daily defined doses
DOT	days of therapy
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESBL	extended-spectrum β -lactamase
HA-CDI	hospital-acquired <i>Clostridioides difficile</i> infection
IQR	interquartile range
LVFX	levofloxacin
MEPM	meropenem
MIC	minimum inhibitory concentration
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
NYHA	New York heart association
PAF	prospective audit and feedback
PCG	penicillin G
PIM	potentially inappropriate medication
PIPC	piperacillin
PISP	penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PPI	proton pump inhibitor
PPO	potential prescribing omission
PRSP	penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
SD	standard deviation
SGLT2	sodium-glucose transporter 2
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor

STOPP criteria	Screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions criteria
STOPP-J	Screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese
TDM	therapeutic drug monitoring
WHO	World Health Organization

序論

医薬品の不適切な使用は、治療効果の減弱や薬物有害事象発現リスクの増大等を引き起こす深刻な問題である。薬物有害事象が原因となった入院は、全入院の約5%を占めるとの報告があり^{1,2)}、また、米国の調査では65歳以上の高齢者の薬物有害事象による緊急入院が毎年約10万件であったと報告されている³⁾。医薬品の不適切使用が引き起こす問題の中でも、高齢者におけるポリファーマシーと薬剤耐性菌の増加は、本邦において近年特に重要視されている。

本邦における総人口に占める高齢者の割合は世界で最も高く、2019年時点で65歳以上は28.4%、75歳以上は14.7%といずれも過去最高となっている⁴⁾。高齢者の薬物療法の特徴は、加齢に伴い薬物動態や薬物反応性が変化し薬物有害事象が起りやすいことだけでなく、複数疾患を併存していることが多いため多剤服用となりやすいことである⁵⁾。厚生労働省による「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」において、ポリファーマシーとは「単に服用する薬剤数が多いことではなく、それに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態」とされている⁵⁾。つまりポリファーマシーの本質的な問題は、潜在的に不適切な処方（potentially inappropriate medications: PIMs）が含まれることである。PIMsを検出する基準として、海外では2008年に発表された Screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions (STOPP) criteria⁶⁾の有用性が報告されており⁷⁾、2014年には改訂版の version 2 が公表されている⁸⁾。本邦でも、日本老年医学会が2016年に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015: Screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese (STOPP-J)」を公表した^{9,10)}。しかし、本邦ではPIMsの処方実態が明らかにされていないため、ポリファーマシー対策を実施する上での臨床的な情報が不足している。また、PIMsを是正するための具体的な介入の方法及びその効果については、十分に検討されていないのが現状である。

一方、1980年代以降には抗菌薬の不適切使用の結果として世界的に薬剤耐性菌が増加しているが、新たな抗菌薬の開発は減少している^{11,12)}。Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の2019年の報告では、米国において薬剤耐性菌により毎年約290万人の新規感染症が発生し、約36,000人が死亡している¹³⁾。本邦においても、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 菌血症とフルオロキノロン耐性大腸菌菌血症による死亡患者数は、2017年の1年間で約8,000人であったことが報告されている¹⁴⁾。今後、薬剤耐性菌への対策を講じない場合、薬剤耐性菌に起因する死亡者数は2050年には全世界で年間1,000万人に達すると推定され、がんによる死亡者数を超えるとされている¹⁵⁾。薬剤耐性菌の世界的拡大を背景として、2015年のWorld Health Organization (WHO) 総会では、薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択され¹¹⁾、厚生労働省も2016年にAMR対策アクションプランを公表した¹⁶⁾。抗菌薬適正使用に関して、米国感染症学会は2007年及び2016年に抗菌薬適正使用支援プログラム (antimicrobial stewardship programs: ASP) の実施に関するガイドラインを公表しており^{12,17)}、この中では感染症治療の早期モニタリングとフィードバック (prospective audit and

feedback: PAF) が中心的な戦略に位置づけられている^{12,17)}。しかし、PAF は個別の症例を丁寧にモニタリングする必要があるため労働負荷が大きく¹²⁾、その長期的な効果は明らかにされていない。また、本邦では経口抗菌薬の使用量が抗菌薬使用量全体の 90%以上を占め、中でも、欧州や米国と異なり経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量が顕著に多い¹⁸⁻²⁰⁾。しかしながら、経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用は薬剤耐性菌の増加や低カルニチン血症等の薬物有害事象との関連が指摘されている²¹⁻²⁶⁾。従って、本邦において抗菌薬適正使用を推進するうえでの課題として、効果的で持続可能な ASP の確立、並びに経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用の是正が挙げられる。これらの課題の解決にあたり、本邦では感染症専門医が不足しているため、医師に加えて薬剤師を中心に多職種が連携して効果的な介入を実践する必要があるものの^{16,27)}、有効な介入方法は確立されていない。

高齢者のポリファーマシーや薬剤耐性菌の増加の問題に対して、2016 年度及び 2018 年度の診療報酬改定では、薬剤総合評価調整加算及び抗菌薬適正使用支援加算がそれぞれ新設され、国家政策としてポリファーマシー対策や抗菌薬の適正使用が推奨されている。一方、2010 年 4 月 30 日に発出された厚生労働省医政局長通知（医政発 0430 第 1 号）では、「医療の質の向上及び医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが非常に有益である」とされている²⁸⁾。高齢者におけるポリファーマシーと薬剤耐性菌の増加は、共に医薬品の不適切使用が原因となる問題であり、薬物療法の専門家である薬剤師が主体的に介入する方法を確立し、その臨床的有用性を評価することは、社会的に意義ある課題である。しかしながら、これらの課題の改善に向けた薬剤師による介入の具体的な手法はこれまで十分に検討されていない。また、薬剤師の介入が高齢者のポリファーマシー解消や抗菌薬の不適切使用削減、薬剤耐性菌の減少、ひいては患者死亡率の低下といった臨床的アウトカムの改善に繋がるかどうかについては、これまで明らかにされていない。

本研究では、医薬品の不適切使用に関連した緊要課題である高齢者のポリファーマシー並びに抗菌薬不適切使用の改善を目指した薬剤師による介入を実施し、その臨床的有用性を評価した。第 1 章では、神戸大学医学部附属病院（当院）における 65 歳以上の高齢入院患者を対象として、STOPP criteria version 2⁸⁾及び STOPP-J^{9, 10)}を用い PIMs の検出を行うとともに、その是正に向けた薬剤師による介入の効果を検討した。第 2 章では、薬剤師主導の多職種協働による包括的な ASP を実施し、抗菌薬使用量や薬剤耐性菌の状況、臨床転帰に対する長期的な効果について評価した。さらに、経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用の是正を目的とした薬剤師主導の教育的介入を実施し、経口抗菌薬の使用量や薬剤耐性菌に及ぼす影響について評価した。

以上の結果について、本論文では以下 2 章にわたり論述する。

第1章 高齢者のポリファーマシーに対する薬剤師による介入

第1節 潜在的に不適切な処方に対する STOPP criteria version 2 を用いた薬剤師による介入

1. 緒言

高齢者におけるポリファーマシーは、薬物有害事象の増加や医療費の増大、死亡率上昇に繋がり、世界的に重要な課題である^{3, 29-33}。高齢者のポリファーマシーを解決するうえでは、不適切処方を見直すことが重要である⁵。この不適切処方は、PIMs と潜在的に必要な処方の欠落 (potential prescribing omissions: PPOs) に分類される³⁴。PIMs には、投与量や投与間隔、投与方法、投与期間が不適切な処方や、臨床的に重大な薬物-薬物相互作用あるいは薬物-疾患相互作用の原因となる処方、臨床的な適応が明確でない処方等が含まれる³⁴。また PPOs は、疾患の治療や予防に対して臨床的に適応のある有益な処方欠落した状態を指す³⁴。

不適切処方を検出するための基準の代表的なものとしては、Beers criteria³⁵や improving prescribing in the elderly tool³⁶、STOPP criteria⁶が挙げられる。特に STOPP criteria は、処方の質や臨床転帰、quality of life、医療経済的な面での有用性が報告されている^{7, 37}。STOPP criteria は 2008 年に公表され、中枢神経系、心血管系といった系統別の PIMs が具体的な患者の条件とともに示されている⁶。その後、STOPP criteria については、新薬の承認や基礎となるエビデンスの見直しにより改訂の必要性が生じ、2014 年に改訂版が公表された⁸。STOPP criteria version 2 は STOPP criteria version 1 と比較して、不適切処方の検出と是正に対してより効果的である可能性が考えられる。しかし、これまで高齢者に対して STOPP criteria version 2 を適用し、その効果を評価した研究は限られている³⁸⁻⁴⁰。

本邦においては、在宅診療を受ける高齢者を対象とした横断的研究で、STOPP criteria version 1 に基づく PIMs の処方状況が報告されており⁴¹、また日本版 Beers criteria に基づいて PIMs の処方状況を全国規模で調査した研究がある⁴²。また、我々もこれまでに当院の 65 歳以上の新規入院患者を対象として、薬剤師による STOPP criteria version 1 を用いた PIMs の評価と介入の有用性を報告した⁴³。しかしながら、これまで本邦では STOPP criteria version 2 を用いて PIMs の処方実態を評価した研究はなく、PIMs を是正するための薬剤師による具体的な介入の方法についても十分に検討されていなかった。

本節では、当院の 65 歳以上の新規入院患者を対象として、STOPP criteria version 2 を用いて PIMs の現状を評価するとともに、その是正に向けた薬剤師による介入の効果を評価することを目的とした。

2. 方法

1) 研究デザイン及び対象患者

2015年4月から2016年3月を対象期間として、当院A病棟（総合内科、膠原病リウマチ内科、神経内科、放射線科）、B病棟（心臓血管外科、循環器内科）、及びC病棟（整形外科、呼吸器外科）における前向き観察研究を実施した。対象患者は1剤以上の薬剤を使用中の65歳以上の新規入院患者とした。本研究は、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認（承認番号1758）を得て行った。

2) PIMsの検出と介入

合計9名の薬剤師が各病棟1日あたり1-2名でPIMsの検出と介入を行った。薬剤師はSTOPP criteria version 2を用いたPIMsの検出について事前にトレーニングを受けた。STOPP criteria version 2をTable 1に、薬剤師によるPIMsの検出と介入の流れをFigure 1に示す。対象入院患者の持参薬確認時に、薬剤師は当該患者の既往歴や検査値を確認し、STOPP criteria version 2を用いてPIMsを検出した。また、患者の処方変更に対する意向も確認し、PIMsの変更または中止によるベネフィットとリスクを評価した。PIMsの変更または中止によるベネフィットがリスクを上回ると薬剤師が判断し、患者が同意した場合、薬剤師は医師に処方の変更または中止を推奨した。例えば、非ステロイド性消炎鎮痛剤(non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)を服用している患者で、疼痛が強くない場合のNSAIDsの中止あるいはNSAIDsのアセトアミノフェンへの変更等は、ベネフィットがリスクを上回ると判断し、処方変更を推奨した。一方、薬剤の変更により退薬症状の出現や病態悪化のリスクがあり、入院期間中の薬剤調整（薬剤用量の漸減や代替薬への変更等）が困難と判断した場合や、患者が処方変更に同意しなかった場合、薬剤師は医師に処方の変更または中止を推奨しなかった。処方の継続・中止・他剤への変更については、医師と協議のうえで決定した。処方を変更した場合、薬剤師と医師は病態の悪化がないか慎重に観察した。

3) 薬剤師による介入の評価

対象患者の患者背景（年齢、性別、処方薬剤数、入院診療科）について、PIMsの検出患者と非検出患者で比較した。STOPP criteria version 2に該当したPIMsについては薬効分類別に集計した。ただし、PIMsとして検出される薬効分類の評価を目的としたため、STOPP criteria version 2の項目の内、「同系統の薬剤の重複」については、薬効分類別の集計対象から除外した。PIMsの検出患者数、薬剤師によるPIMsの評価に要した時間、PIMsの数及び薬剤師による介入後14日以内に処方変更となった数を評価した。

4) 統計解析

STOPP criteria version 2 該当患者と非該当患者間での各項目の比較について、性別は χ^2 test を、年齢は Student's *t*-test を、処方薬剤数は Mann-Whitney's *U*-test を用い、検定の有意水準は5%とした。全ての統計解析には GraphPad Prism 6 (La Jolla, CA, USA) を用いた。

Table 1 STOPP criteria version 2⁸⁾ (著者日本語訳)

系統	項目
薬剤の適応	エビデンスに基づいた臨床的な適応のない薬剤
	治療期間が定義されている場合に、その推奨投与期間を超える薬剤の使用
	同系統の薬剤の重複
心血管系	心室収縮機能を維持している心不全の患者に対するジゴキシンの使用
	NYHA class IIIまたはIVの心不全の患者に対するベラパミルまたはジルチアゼムの使用
	ベラパミルまたはジルチアゼムとβブロッカーの併用
	症候性の徐脈、2度房室ブロックまたは完全房室ブロックの患者に対するβブロッカーの使用
	上室性頻拍に対する抗不整脈薬の第一選択薬としてのアミオダロンの使用
	高血圧の第一選択薬としてのループ利尿薬の使用
	臨床的、生化学的または画像的に心不全や肝不全、ネフローゼ症候群、腎不全がない患者に対する下腿浮腫に対するループ利尿薬の使用
	低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、または痛風の既往がある患者へのサイアザイド系利尿薬の使用
	尿失禁がある患者に対する高血圧治療としてのループ利尿薬の使用
	他の系統の降圧薬が使用できない、または効果が不足している状況以外での中枢作用性の降圧薬の使用
	高カリウム血症患者に対するACE阻害薬またはARBの使用
	血清カリウムのモニタリングなしのアルドステロン拮抗薬と他のカリウム保持性薬剤の併用
	低血圧を伴う重篤な心不全、または狭心症に対して硝酸薬を使用中の患者に対するホスホジエステラーゼ-5阻害薬の使用
凝固系	160mg/日以上のアスピリンの長期使用
	消化性潰瘍の既往がある患者に対してPPIを併用せずにアスピリンを使用
	重篤な出血リスクがある患者に対するアスピリン、クロピドグレル、ジピリダモール、ビタミンK拮抗薬、直接的トロンビン阻害薬、Xa因子阻害薬の使用
	二次的な脳卒中の予防としてのアスピリンとクロピドグレルの併用（過去12ヶ月以内に冠動脈ステントを挿入された患者や、急性冠症候群がある場合、高度の症候性の頸動脈狭窄がある場合を除く）
	慢性心房細動に対するビタミンK拮抗薬、直接的トロンビン阻害薬またはXa因子阻害薬とアスピリンの併用（アスピリンの適応が明確な場合を除く）
	安定型狭心症、脳血管疾患、末梢動脈疾患に対する抗血小板薬とビタミンK拮抗薬、直接的トロンビン阻害薬またはXa因子阻害薬の併用（抗凝固薬の適応が明確な場合を除く）
	チクロピジンの使用
	初発の深部静脈血栓症に対するビタミンK拮抗薬、直接的トロンビン阻害薬またはXa因子阻害薬の6ヶ月以上の使用（継続が必要なリスク因子がある場合を除く）
	初発の肺血栓塞栓症に対するビタミンK拮抗薬、直接的トロンビン阻害薬またはXa因子阻害薬の12ヶ月以上の使用（継続が必要なリスク因子がある場合を除く）
	NSAIDsとビタミンK拮抗薬、直接的トロンビン阻害薬またはXa因子阻害薬の併用
PPIの予防投与なしのNSAIDsと抗血小板薬の併用	
中枢神経系	認知症、閉塞隅角緑内障、心伝導系障害、前立腺疾患、尿閉の既往がある患者に対する三環系抗うつ薬の使用
	抗うつ薬治療の第一選択薬としての三環系抗うつ薬による治療開始
	前立腺疾患や尿閉の既往がある患者に対する中等度～高度の抗ムスカリン/抗コリン効果を有する抗精神病薬の使用
	現在または直前に重篤な低ナトリウム血症があった患者に対するSSRIの使用

次頁に続く

Table 1 (続き)

系統	項目
中枢神経系	4週間以上のベンゾジアゼピンの使用
	パーキンソニズムやレビー小体型認知症がある患者に対する抗精神病薬（クエチアピンとクロザピンを除く）の使用
	抗精神病薬の錐体外路系の副作用に対する抗コリン薬/抗ムスカリン薬の使用
	せん妄や認知症の患者に対する抗コリン薬/抗ムスカリン薬の使用
	認知症精神行動症状の患者に対する神経遮断性抗精神病薬の使用（症状が重篤な場合や他の治療で失敗した場合を除く）
	睡眠薬としての抗精神病薬の使用（精神病や認知症による睡眠障害を除く）
	持続性の徐脈の既往がある患者や心伝導ブロック、再発性の原因不明の失神、心拍数を低下させる薬剤を同時使用している患者に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の使用
	フェノチアジン系薬剤の第一選択薬としての使用
	良性の本態性振戦に対するレボドパまたはドパミンアゴニストの使用
第一世代抗ヒスタミン薬の使用	
腎臓系	eGFR<30ml/min/1.73m ² の患者に対するジゴキシン 125 μg/日を超える投与量での長期使用
	eGFR<30ml/min/1.73m ² の患者に対する直接的トロンビン阻害薬（例：ダビガトラン）の使用
	eGFR<15ml/min/1.73m ² の患者に対する Xa 因子阻害薬（例：リバーロキサバン、アピキサバン）の使用
	eGFR<50ml/min/1.73m ² の患者に対する NSAIDs の使用
	eGFR<10ml/min/1.73m ² の患者に対するコルヒチンの使用
	eGFR<30ml/min/1.73m ² の患者に対するメトホルミンの使用
消化器系	パーキンソニズムがある患者におけるプロクロロールパジンまたはメトクロプラミドの使用
	合併症のない消化性潰瘍やびらん性消化性食道炎に対する最大量 PPI の 8 週間以上の使用
	慢性便秘の患者に対する便秘の原因となる薬剤の使用（便秘の原因とならない代替薬が存在する場合）
	200mg/日以上以上の投与量での経口鉄剤の投与
呼吸器系	COPD に対してテオフィリンの単剤治療
	中等度から高度の COPD の維持治療として吸入ステロイドの代替としての全身性の副腎皮質ステロイドの投与
	閉塞隅角緑内障の患者や、下部尿路閉塞の既往のある患者に対する抗ムスカリン性気管支拡張薬の使用
	急性または慢性の呼吸障害の患者に対するベンゾジアゼピンの使用
筋骨格系	消化性潰瘍や消化管出血の既往のある患者に対する PPI や H ₂ ブロッカーの併用なしの非 COX-2 選択的 NSAIDs の使用
	高血圧や心不全の患者に対する NSAIDs の使用
	アセトアミノフェンが試されていない場合に、変形性関節症の疼痛の症状緩和のための NSAIDs の長期間（3ヶ月以上）使用
	関節リウマチに対する長期間（3ヶ月以上）の副腎皮質ステロイドの単独使用
	変形性関節症に対する副腎皮質ステロイド
	アロプリノールやフェブキソスタットのようなキサンチンオキシダーゼ阻害薬が禁忌でない場合に、痛風の再発予防として長期間 NSAIDs やコルヒチンの使用
	心血管系疾患がある患者に対する COX-2 選択的 NSAIDs の使用
	PPI による予防なしの NSAIDs と副腎皮質ステロイドの併用
	嚥下障害や食道炎、胃炎、十二指腸炎のような上部消化管疾患や、消化性潰瘍、上部消化管出血の既往がある患者に対する経口ビスホスホネートの使用

次頁に続く

Table 1 (続き)

系統	項目
泌尿器系	認知症や慢性認知障害、閉塞隅角緑内障、慢性前立腺疾患のある患者で、過活動膀胱に対する抗コリン薬の使用 症候性起立性低血圧や排尿性失神がある患者に対する α_1 選択的阻害薬の使用
内分泌系	2型糖尿病に対する長時間作用型のSU剤の使用 心不全の既往のある患者に対するチアゾリジン系薬の使用 頻回に低血糖発作がある糖尿病患者に対する β ブロッカーの使用 乳がんや静脈血栓塞栓症の既往のある患者に対するエストロゲン製剤の使用 子宮がある患者に対してプロゲステロンを併用せずにエストロゲンの使用 原発性または続発性性腺機能低下症がない患者に対するアンドロゲンの使用
高齢者で転倒リスクを増加させる薬剤	ベンゾジアゼピン系薬剤 神経遮断性の抗精神病薬 持続的に起立性低血圧がある患者に対する血管拡張薬の使用 催眠性のZ-drugs
鎮痛薬	軽度の疼痛の第一選択薬としての経口もしくは経皮的な強オピオイドの使用 緩下剤の併用なしの定期的なオピオイドの使用 突出痛に対する短時間作用型のオピオイドの使用なしの長時間作用型のオピオイドの使用
抗ムスカリン/抗コリン薬	抗ムスカリン/抗コリン薬の特性を持つ薬剤の2剤以上の同時使用

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COX-2, cyclooxygenase-2; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NYHA, New York heart association; PPI, proton-pump inhibitors; SSRI, selective serotonin re-uptake inhibitors; SU, sulfonamide.

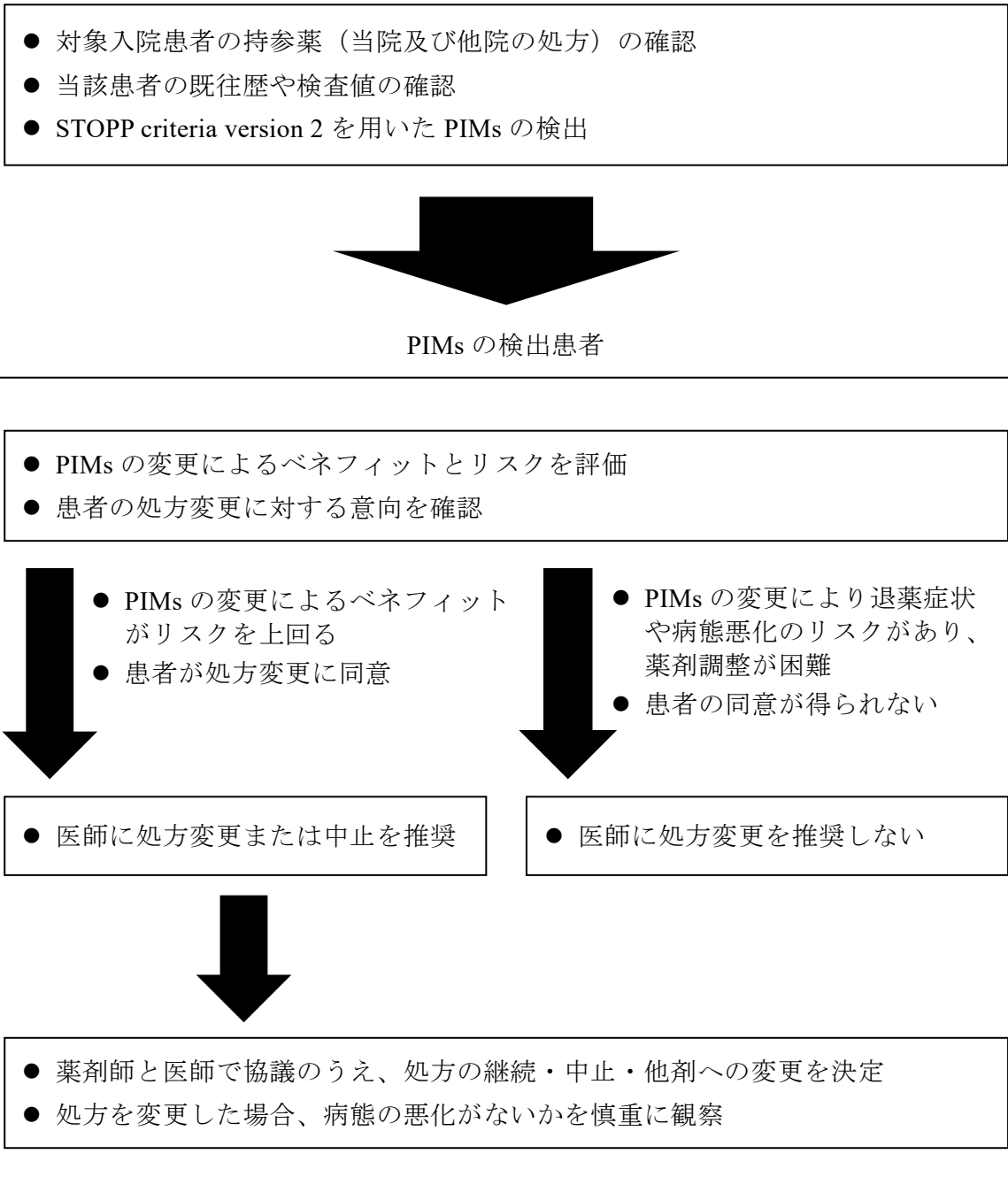


Figure 1 薬剤師による PIMs の検出と介入の流れ

3. 結果

1) 患者背景

対象患者の患者背景を Table 2 に示す。対象患者は 822 人で、年齢の中央値は 75.0 歳、男性が 451 人 (54.9%) を占めた。PIMs が検出された患者は 346 人 (42.1%) で、男性と比較して女性の該当割合が有意に高かった (51.2% vs. 34.6%; $P < 0.001$)。PIMs の検出患者と非検出患者で年齢に有意差はなかった (中央値 (四分位範囲 (IQR)) : 75.0 歳 (71.0–80.0) vs. 74.0 歳 (70.0–79.3) ; $P = 0.11$)。処方薬剤数の中央値は 1 人あたり 8.0 剤で、PIMs の検出患者の服用薬剤数が非検出患者と比較して有意に多かった (10.0 剤 (7.0–13.0) vs. 6.0 剤 (4.0–9.0) ; $P < 0.001$)。PIMs の検出患者の占める割合は、いずれの診療科においても 30% を超えており、さらに、10 剤以上薬剤を服用している患者では 60% を超えていた。担当薬剤師が PIMs の検出に要した時間は、患者 1 人あたり平均 6.2 分であった。

Table 2 患者背景

		All patients	Patients with PIMs	Patients without PIMs	<i>P</i> value
Total	n (%)	822	346 (42.1)	476 (57.9)	
Male	n (%)	451	156 (34.6)	295 (65.4)	<i>P</i> < 0.001
Female	n (%)	371	190 (51.2)	181 (48.8)	
Age	Median (IQR)	75.0 (71.0-80.0)	75.0 (71.0-80.0)	74.0 (70.0-79.3)	<i>P</i> = 0.11
65-69	n (%)	172	66 (38.4)	106 (61.6)	
70-74	n (%)	219	83 (37.9)	136 (62.1)	
75-79	n (%)	221	106 (48.0)	115 (52.0)	
80-84	n (%)	144	63 (43.8)	81 (56.3)	
≥85	n (%)	66	28 (42.4)	38 (57.6)	
Number of medications	Median (IQR)	8.0 (5.0-11.0)	10.0 (7.0-13.0)	6.0 (4.0-9.0)	<i>P</i> < 0.001
1-3	n (%)	135	17 (12.6)	118 (87.4)	
4-6	n (%)	204	63 (30.9)	141 (69.1)	
7-9	n (%)	213	83 (39.0)	130 (61.0)	
10-12	n (%)	132	81 (61.4)	51 (38.6)	
13-15	n (%)	86	61 (70.9)	25 (29.1)	
≥16	n (%)	52	41 (78.8)	11 (21.1)	
Departments					
Cardiovascular surgery	n (%)	333	111 (33.3)	222 (66.7)	
Orthopedic surgery	n (%)	207	121 (58.5)	86 (41.5)	
Breast surgery	n (%)	69	30 (43.5)	39 (56.5)	
Radiology	n (%)	69	22 (31.9)	47 (68.1)	
Cardiovascular medicine	n (%)	43	13 (30.2)	30 (69.8)	
Neurology	n (%)	37	21 (56.8)	16 (43.2)	
Rheumatology and Clinical Immunology	n (%)	18	9 (50.0)	9 (50.0)	
Others	n (%)	46	19 (41.3)	27 (58.7)	

2) 薬剤師による介入の評価

薬効分類別に集計した STOPP criteria version 2 に該当する PIMs は合計 609 件であった（「同系統の薬剤の重複」の該当症例については薬効分類別の集計対象から除外）。Z-drugs（ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン）を含むベンゾジアゼピン（BZD）系薬剤に関連する PIMs が最も多く（50.2%）、次いで NSAIDs（18.2%）やスルホニルウレア（SU）剤（7.2%）、プロトンポンプ阻害剤（PPI）（6.1%）の順であった（Table 3）。

Table 3 STOPP criteria version 2 で検出された PIMs の薬効分類

Pharmacological classes	n (%)
Total	609 (100.0)
Benzodiazepines (z-drugs were included)	306 (50.2)
NSAIDs	111 (18.2)
Sulphonylureas	44 (7.2)
PPI	37 (6.1)
Antimuscarinic/anticholinergic	21 (3.4)
Antiplatelet agents	12 (2.0)
Verapamil	12 (2.0)
Beta-blockers	11 (1.8)
ARB	7 (1.1)
Warfarin	6 (1.0)
Vitamin B complex drugs and multivitamin drugs	4 (0.7)
First-generation antihistamines	4 (0.7)
Others	34 (5.6)

「同系統の薬剤の重複」に該当する PIMs については、薬効分類の集計対象から除外した。

STOPP criteria version 2 の項目別にみた PIMs は計 651 件であった。薬学的評価の後に薬剤師が医師に処方変更を推奨した件数はこのうち 310 件 (47.6%) で、実際に処方変更または中止となった件数は 292 件 (44.9%) であった。すなわち、薬剤師が医師に変更を推奨した結果、変更された PIMs の割合は 94.2% (292 件/310 件) であった。該当する PIMs と、薬剤師による介入後の処方変更数の詳細を Table 4 に示す。BZD 系薬剤に関連する PIMs が最も多く、検出された PIM 全体の約半数を占めており、詳細は以下の通りであった (変更または中止件数/該当件数) : 「4 週間以上の BZD 系薬剤の使用」 (75/205)、「高齢者に対して転倒リスクを増加させる薬剤 ; BZD 系薬剤」 (30/67)、「高齢者に対して転倒リスクを増加させる薬剤 ; 催眠性 z-drugs」 (15/31)。次いで NSAIDs に関連する PIMs が多く、詳細は以下の通りであった : 「確立した高血圧や心不全の患者に対する NSAIDs の使用」 (26/41)、「estimated glomerular filtration rate (eGFR) 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者に対する NSAIDs の使用」 (21/30)、「心血管系疾患がある場合に cyclooxygenase (COX) -2 選択的 NSAIDs の使用」 (11/19)。また、「エビデンスに基づいた臨床的な適応のない薬剤」には、ビタミン欠乏がないにもかかわらずビタミン剤が処方されている症例や、上気道症状または風邪症状に対して抗菌薬が処方されている症例が含まれていた。

Table 4 STOPP criteria version 2 によって検出された PIMs の件数と薬剤師による介入後に
変更となった件数

Criteria	Total	Changed	%
Total	651	292	44.9
Drug indication criteria			
Any drug prescribed without an evidence-based clinical indication	23	20	87.0
Any drug prescribed beyond the recommended duration, where treatment duration is well defined	5	2	40.0
Any duplicate drug class prescription	63	23	36.5
Cardiovascular system criteria			
Verapamil or diltiazem with NYHA Class III or IV heart failure	1	1	100.0
Beta-blocker in combination with verapamil or diltiazem	11	2	18.2
Thiazide diuretic with current significant hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia or with a history of gout	1	1	100.0
ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients with hyperkalaemia	8	3	37.5
Coagulation system criteria			
Long-term aspirin at doses greater than 160 mg/day	1	1	100.0
Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without concomitant PPI	1	1	100.0
Ticlopidine in any circumstances	5	1	20.0
Vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors for first deep venous thrombosis without continuing provoking risk factors for >6 months	1	1	100.0
NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in combination	7	6	85.7
NSAID with concurrent antiplatelet agent(s) without PPI prophylaxis	3	1	33.3
Central nervous system criteria			
Tricyclic antidepressants with dementia, narrow angle glaucoma, cardiac conduction abnormalities, prostatism, or prior history of urinary retention	1	0	0.0
Benzodiazepines for ≥ 4 weeks	205	75	36.6
Anticholinergics/antimuscarinics to treat extra-pyramidal side-effects of neuroleptic medications	4	0	0.0
Anticholinergics/antimuscarinics in patients with delirium or dementia	8	2	25.0
Phenothiazines as first-line treatment, since safer and more efficacious alternatives exist	1	1	100.0
First-generation antihistamines	4	3	75.0
Renal system criteria			
Digoxin at a long-term dose $>125 \mu\text{g/day}$ if $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$	1	0	0.0
NSAID's if $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$	30	21	70.0

次頁に続く

Table 4 (続き)

Criteria	Total	Changed	%
Gastrointestinal system criteria			
PPI for uncomplicated peptic ulcer disease or erosive peptic esophagitis at full therapeutic dosage for >8 weeks	34	20	58.8
Drugs likely to cause constipation in patients with chronic constipation where non-constipating alternatives are appropriate	1	1	100.0
Respiratory system criteria			
Anti-muscarinic bronchodilators with a history of narrow angle glaucoma or bladder outflow obstruction	2	0	0.0
Benzodiazepines with acute or chronic respiratory failure i.e. $pO_2 < 8.0$ kPa \pm $pCO_2 > 6.5$ kPa	3	0	0.0
Musculoskeletal system criteria			
NSAID with established hypertension or heart failure	41	26	63.4
Long-term use of NSAID (>3 months) for symptom relief of osteoarthritis pain where paracetamol has not been tried	3	3	100.0
COX-2 selective NSAIDs with concurrent cardiovascular disease	19	11	57.9
NSAID with concurrent corticosteroids without PPI prophylaxis	8	5	62.5
Oral bisphosphonates in patients with a history of upper gastrointestinal disease	3	1	33.3
Urogenital system criteria			
Antimuscarinic drugs for overactive bladder syndrome with concurrent dementia or chronic cognitive impairment or narrow-angle glaucoma, or chronic prostatism	7	3	42.9
Endocrine system criteria			
Sulphonylureas with a long duration of action with type 2 diabetes mellitus	44	9	20.5
Drugs that predictably increase the risk of falls in older people			
Benzodiazepines	67	30	44.8
Vasodilator drugs with persistent postural hypotension	1	0	0.0
Hypnotic Z-drugs	31	15	48.4
Analgesic drugs			
Use of regular opioids without concomitant laxative	2	2	100.0
Antimuscarinic/anticholinergic drug burden			
Concomitant use of two or more drugs with antimuscarinic/anticholinergic properties	1	1	100.0

4. 考察

本研究では、STOPP criteria version 2 を用いて 65 歳以上の入院患者における PIMs の処方実態を評価した。本研究において、STOPP criteria version 2 に基づく PIMs を処方されていた患者は全体の 42.1%を占め、対象としたいずれの診療科においても 30%以上の患者が PIMs を処方されていた。

イスタンブールの大学病院で実施された後ろ向き観察研究では、STOPP criteria version 2 に基づく PIMs が検出された患者は全体の 39.1%であり、これは本研究の結果と同様であった⁴⁰⁾。アルバニアの大学病院で実施された横断的研究では、STOPP criteria version 2 に基づく PIMs を処方された患者は全体の 63.0%であり、これは我々の結果よりも高かった³⁸⁾。これまでの研究では、PIMs に関連する要因として、患者の服用薬剤数、年齢、性別、研究の実施環境及び研究デザインが挙げられている^{7, 32, 44-46)}。上述の研究の対象は循環器科及び内科の患者で、検出頻度が高かった PIMs はアスピリンやアルドステロン拮抗薬であった³⁸⁾。本研究は当院における外科系を含む様々な診療科の患者を対象としており、先行研究³⁸⁾と結果が異なる要因として、その患者背景の違いが影響した可能性がある。

本研究において、PIMs を処方された患者は処方されていなかった患者よりも多くの薬剤を服用しており、10 剤以上の薬剤を服用していた患者の 60%以上に PIMs が処方されていた。先行研究でも処方薬剤数と PIMs の検出数の関連性が指摘されており^{32, 40, 44, 46)}、処方薬剤数の多い高齢者では、特に注意深く処方の評価及び見直しを行う必要があると考えられる。

本研究では、BZD 系薬剤が PIMs として最も検出数が多かった。先行研究でも同様の結果が報告されている³⁸⁾。STOPP criteria version 2 では、「4 週間以上の BZD 系薬剤の使用」及び「転倒リスクの高い患者への BZD 系薬剤の処方」が PIMs として挙げられている⁸⁾。国際麻薬統制委員会の報告にもあるように、海外と比較して本邦では BZD 系催眠鎮静薬の使用量が多い⁴⁷⁾。BZD 系薬剤が PIMs として多く検出された理由として、STOPP criteria version 2 の内容や本邦における BZD 系薬剤の処方状況が影響した可能性が考えられる。BZD 系薬剤は高齢者における転倒リスクの増加や認知機能障害との関連が指摘されている^{48, 49)}。本研究や先行研究³⁸⁾の結果から、STOPP criteria version 2 は BZD 系薬剤関連を PIMs として検出する適性が高く、本邦のように BZD 系薬剤の処方量が多い環境で活用することは有用であると考えられる。本研究で検出されたその他の PIMs としては、NSAIDs、SU 剤、PPI 及び抗コリン薬があった。また、他の先行研究で STOPP criteria version 2 に基づく PIMs として多かった薬剤は、アスピリン、アルドステロン拮抗薬、BZD 系薬剤、メチルドパ、抗精神病薬、抗コリン薬及びループ利尿薬であった^{38, 40)}。これらは高齢者に対して不適切に使用される頻度が高い薬剤と考えられ、薬物有害事象に特に注意が必要である。

本研究において、薬剤師は患者の意向に加え、処方変更または中止によるベネフィットとリスクを十分に評価したうえで医師に PIMs の変更を推奨した結果、その変更割合は 90%を超えていた。これまでの先行研究と異なり^{38, 40, 50, 51)}、本研究の対象患者は様々な併存疾患を有していた。このような患者では、診療科横断的に介入が可能な薬剤師が重要な役割

を担うものと考えられる。一方、検出された PIMs 全体を母数とした場合の処方変更割合は 44.9%であり、変更されなかった PIMs のほとんどは薬剤師が変更を提案しなかった処方であった。これは STOPP criteria version 2 に含まれる PIMs の処方変更の必要性が低いことを意味するのではなく、薬剤師が個々の患者の病態や患者背景、変更や中止による退薬症状や疾患増悪のリスクを総合的に判断し、実際には、患者にとって継続の必要性が高い処方を変更・中止することを回避できた結果と考えることができる。本研究の実施施設は大学病院であり、対象患者の 75%以上は外科系の患者で、その処方薬剤の多くは他の地域医療機関で処方されたものであった。BZD 系薬剤や SU 剤のように変更に伴う病態悪化のリスクがある薬剤が他の医療機関で処方されていた場合、短期間の入院では処方変更とその後の経過の観察は困難であることが多い。また、BZD 系薬剤については、患者が処方の継続を希望したため変更に対する同意が得られなかった症例も多かった。今後、このような症例における PIMs を是正するためには、地域医療機関とより連携し、病態悪化のフォローや服薬指導を充実させ、長期的に処方の見直しを図る必要があると考えられる。

本研究には以下の限界がある。第一に、本研究は本邦の大学病院で実施した観察研究であるため、他の医療環境に一般化できない可能性がある。また、前述のように、BZD 系催眠鎮静薬は本邦で特に処方頻度が高く⁴⁷⁾、本邦以外で STOPP criteria version 2 を適用した場合、検出される PIMs の内訳は異なる可能性がある。第二に、本研究では PPOs については検討できていない。今後は本邦でも PPOs への介入について検討する必要がある。

本研究結果から、本邦の高齢者における PIMs の処方実態が明らかになった。PIMs は対象とした高齢入院患者の 42.1%に処方されており、また薬剤の種類としては BZD 系薬剤が多く、その不適切使用の現状が明らかとなった。さらに、薬剤師が PIMs の変更によるベネフィットとリスクを適切に評価し、患者の意向を踏まえ医師に処方変更を推奨することで、処方変更の必要性が高い PIMs の見直しが可能であったことから、本手法の有用性が示された。薬剤師は薬物治療に関するジェネラリストとして、PIMs を処方された様々な病態の患者に対応することができるため、PIMs の是正に対して薬剤師が主体的に関与することは意義深いと考えられる。

第2節 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 を用いた薬剤師による介入：STOPP criteria version 2 との比較

1. 緒言

第1章第1節に述べたように、PIMs は本邦の高齢者でも多く処方されており、解決すべき社会的な課題である。本邦の高齢者における薬物治療の安全性の向上を目的として、日本老年医学会は「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005」を公表している⁵²⁾。このガイドラインは新たにシステマティックレビューが行われ、改訂版である STOPP-J が 2016 年に公表された^{9,10)}。STOPP-J には「特に慎重な投与を要する薬物」のリストと、「開始を考慮すべき薬物」のリストの 2 つが含まれている。「特に慎重な投与を要する薬物」のリストには、高齢者において重大な薬物有害事象の原因となりやすい薬剤が、その対象及び推奨される使用法とともに示されている^{9,10)}。「開始を考慮すべき薬物」のリストは PPOs を示したもので、高齢者でも有益性が高いにもかかわらず、臨床現場で使用が少ない傾向にある薬剤が含まれている^{9,10)}。加えて、STOPP-J には PIMs の変更時に参照すべきフローチャートが示されている^{9,10)}。改訂された STOPP-J を高齢者に適用することで、PIMs や薬物有害事象、問題のある薬物相互作用の減少が期待されるが、実際の臨床現場で適用した場合の有用性は十分に検討されていない。

これまでに PIMs をスクリーニングするための様々な基準が作成され、臨床で使用されている。代表的なものとしては、STOPP criteria⁸⁾、Beers criteria³⁵⁾、European Union (7)-PIM list⁵³⁾がある。特に、STOPP criteria は PIMs の処方割合のみならず、転倒、せん妄、入院期間、医療機関への受診、医療コストを減らすことが報告されている³⁷⁾。第1章第1節では、本邦の高齢者における STOPP criteria version 2 による PIMs の処方状況、及び薬剤師による介入の効果を検討した⁵⁴⁾。しかしながら、これまで臨床現場において、STOPP-J と STOPP criteria version 2 の有用性を比較した研究はない。

本節では、PIMs の検出と是正に対する STOPP-J を用いた薬剤師による介入の効果を評価することを目的として、STOPP criteria version 2 を用いた場合と比較を行った。

2. 方法

1) 研究デザイン

2016年4月から9月を対象期間として、当院A病棟（心臓血管外科、循環器内科）において前向き観察研究を実施した。本研究は、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認（承認番号1758）を得て行った。

2) PIMsの検出と介入

薬剤師によるPIMsの検出にはSTOPP-Jにおける「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」^{9,10}及びSTOPP criteria version 2⁸)を用いた。STOPP-Jにおける「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」をTable 5に示す。事前にトレーニングを受けた3人の薬剤師のうち、1日あたり1-2人が対象病棟でPIMsの検出と介入を行った。対象入院患者の持参薬確認時に、薬剤師は当該患者の既往歴や検査値を確認し、STOPP-JとSTOPP criteria version 2の両方を用いてPIMsを検出した。薬剤師は処方変更に対する患者の意志も同時に確認し、患者の同意が得られない場合は、医師に処方の変更または中止を推奨しなかった。STOPP-Jによって検出されたPIMsについては、STOPP-Jのフローチャート（Figure 2）^{9,10}に従って薬剤の減量、中止、または代替薬への変更を検討した。STOPP criteria version 2によって検出されたPIMsは、その変更または中止によるベネフィットとリスクを薬剤師が評価し、ベネフィットがリスクを上回ると判断した場合、薬剤師は医師に処方の変更または中止を推奨した。薬剤の変更により退薬症状や病態悪化のリスクがあり、入院期間中の薬剤調整が困難であると判断した場合、薬剤師は医師に処方の変更または中止を推奨しなかった。処方の変更により退薬症状や病態悪化のリスクがあり、入院期間中の薬剤調整が困難であると判断した場合、薬剤師は医師に処方の変更または中止を推奨しなかった。処方の変更により退薬症状や病態悪化のリスクがあり、入院期間中の薬剤調整が困難であると判断した場合、薬剤師は医師に処方の変更または中止を推奨しなかった。処方の継続・中止・他剤への変更については、医師と協議のうえで最終的に決定した。

3) 対象患者

対象患者は1剤以上使用中の薬剤がある65歳以上の新規入院患者とした。STOPP-Jの対象は75歳以上の高齢者または75歳未満でもフレイルあるいは要介護状態の高齢者であるが^{9,10}、本研究の対象患者が入院患者であること、STOPP criteria version 2の対象患者が65歳以上の患者であることを踏まえ、本研究の対象は65歳以上の患者に統一した。PIMsは薬効分類別に集計した。ただし、STOPP criteria version 2の項目の内、「同系統の薬剤の重複」については薬効分類別の集計対象から除外した。対象患者の患者背景（年齢、性別、処方薬剤数、入院期間）、各基準に該当した患者数、PIMsの薬効分類別の集計内容、薬剤師による介入後14日以内に処方変更となった数をSTOPP-JとSTOPP criteria version 2の該当患者間で比較した。

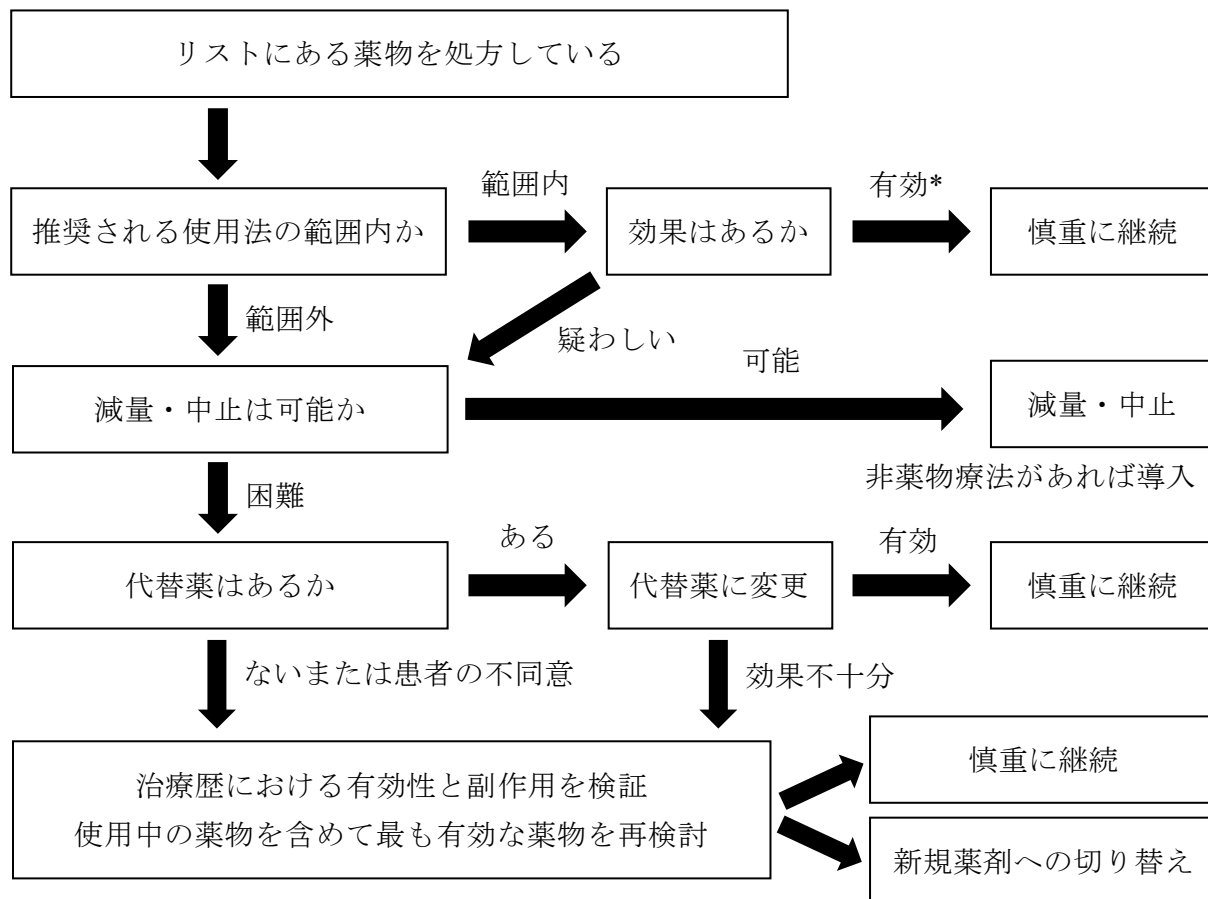
4) 統計解析

STOPP-J及びSTOPP criteria version 2の該当患者間での各項目の比較について、PIMsが検出された患者の割合は χ^2 testを、年齢、処方薬剤数及び入院期間はStudent's *t*-testを用い、検定の有意水準は5%とした。全ての統計解析にはGraphPad Prism 6を用いた。

Table 5 STOPP-J における「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」⁹⁾

分類	薬物（クラスまたは一般名）	対象となる患者・疾患
抗精神病薬	抗精神病薬全般	認知症患者全般
睡眠薬	ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	すべて
	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	すべて
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	すべて
	SSRI	消化管出血のリスクのある患者
スルピリド	スルピリド	すべて
抗パーキンソン病薬	パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）	すべて
ステロイド	経口ステロイド薬	慢性安定期の COPD 患者
抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）	抗血小板薬	心房細動患者
	アスピリン	上部消化管出血の既往のある患者
	複数の抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）の併用療法	すべて
ジギタリス	ジゴキシン	>0.125mg/day での使用
利尿薬	ループ利尿薬	すべて
	アルドステロン拮抗薬	すべて
β 遮断薬	非選択的 β 遮断薬	気管支喘息 COPD
α 遮断薬	受容体サブタイプ選択的 α_1 受容体遮断薬	すべて
第一世代 H_1 受容体拮抗薬	H_1 受容体拮抗薬（第一世代）	すべて
H_2 受容体拮抗薬	H_2 受容体拮抗薬	すべて
制吐薬	制吐薬	すべて
緩下剤	酸化マグネシウム	腎機能低下
糖尿病薬	スルホニル尿素薬	すべて
	ビグアナイド薬	すべて
	チアゾリジン薬	すべて
	α グルコシダーゼ阻害薬	すべて
	SGLT 2 阻害薬	すべて
インスリン	スライディングスケールによるインスリン投与	すべて
過活動膀胱治療薬	オキシブチニン（経口）	すべて
	ムスカリン受容体拮抗薬	すべて
NSAIDs	NSAIDs	すべて

SGLT2, sodium-glucose transporter 2.



*：予防目的の場合、期待される効果の強さと重要性から判断する

Figure 2 STOPP-Jにおける「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の使用フローチャート⁹⁾

3. 結果

1) 患者背景

対象患者の患者背景を Table 6 に示す。対象患者は 230 名（心臓血管外科：201 名、循環器内科：29 名）で、年齢の平均は 75.4 歳、162 名（70%）が男性、平均処方薬剤数は 8.3 剤、平均入院期間は 16.5 日であった。STOPP-J によって検出された PIMs を処方されていた患者は 122 名（53%）で、STOPP criteria version 2 によって検出された PIMs を処方されていた患者は 75 名（33%）であり、STOPP criteria version 2 と比較して STOPP-J は有意に PIMs の検出割合が高かった ($P < 0.001$)。年齢、処方薬剤数及び入院期間については STOPP-J の該当患者と STOPP criteria version 2 の該当患者間で有意な差はなかった。

Table 6 患者背景

		All patients	Patients with PIMs detected by STOPP-J	Patients with PIMs detected by STOPP criteria version 2	<i>P</i> value
Total	n (%)	230	122 (53)	75 (33)	$P < 0.001$
Male	n (%)	162	88 (54)	57 (35)	
Age (years)	Mean \pm SD	75.4 \pm 6.1	75.8 \pm 6.1	76.0 \pm 6.0	$P = 0.82$
No. medications	Mean \pm SD	8.3 \pm 4.2	9.8 \pm 4.1	10.8 \pm 4.1	$P = 0.10$
Length of hospitalization (days)	Mean \pm SD	16.5 \pm 15.3	16.5 \pm 15.8	15.7 \pm 16.8	$P = 0.71$
Departments					
Cardiovascular Surgery	n (%)	201	103 (51)	63 (31)	
Cardiovascular Internal Medicine	n (%)	29	19 (66)	12 (41)	

対象患者において、STOPP-J と STOPP criteria version 2 によって PIMs が検出された割合の詳細を Figure 3 に示す。STOPP-J によってのみ PIMs が検出された患者は 53 名 (23%)、STOPP criteria version 2 によってのみ PIMs が検出された患者は 6 名 (3%)、両方の基準で PIMs が検出された患者は 69 名 (30%)、どちらの基準でも PIMs が検出されなかった患者は 102 名 (44%) であった。

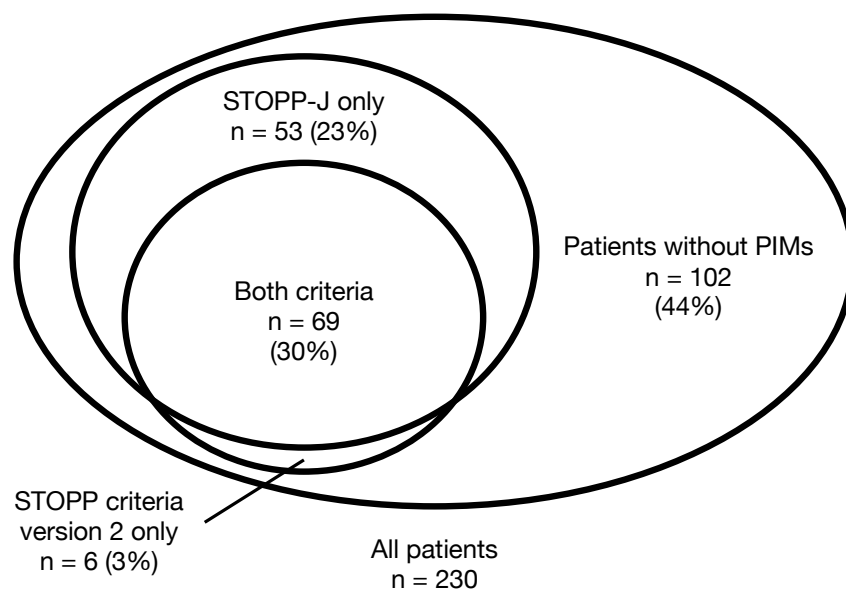


Figure 3 対象患者における STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 に基づく PIMs の検出割合

2) STOPP-J と STOPP criteria version 2 の比較

薬効分類別に集計した PIMs の合計件数は、STOPP-J では 234 件、STOPP criteria version 2 では 104 件であった。STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 によって検出された PIMs の薬効分類別の内訳を Figure 4 に示す。Z-drugs を含む BZD 系薬剤に関連する PIMs が両基準ともに最も多く、STOPP-J では 68 件、STOPP criteria version 2 では 66 件であった。NSAIDs と SU 剤に関連する PIMs は両基準で同程度検出された。STOPP-J では検出されたが、STOPP criteria version 2 では検出が少なかった、または検出されなかった PIMs は、ループ利尿薬、H₂ 受容体拮抗薬、抗血栓薬（抗血小板薬及び抗凝固薬）、アルドステロン拮抗薬、酸化マグネシウム、α₁ 受容体拮抗薬、α グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド系薬及び抗コリン薬に関連する PIMs であった。STOPP criteria version 2 では検出されたが、STOPP-J では検出されなかった PIMs は、ベラパミルと β ブロッカーに関連する PIMs であった。

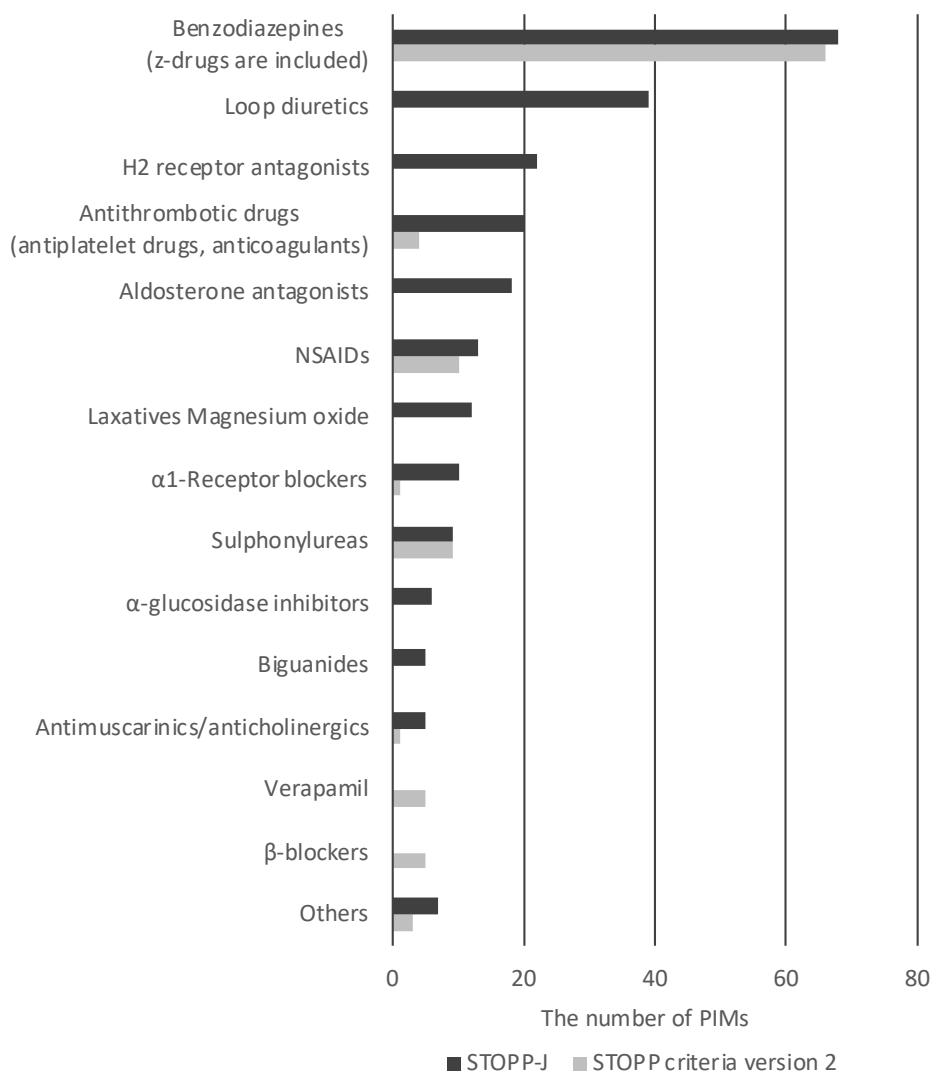


Figure 4 STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 で検出された PIMs の薬効分類

3) PIMs の内訳と薬剤師による介入の評価

STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 によって検出された PIMs の内容と、薬剤師による介入後の処方変更数の詳細をそれぞれ Table 7 及び 8 に示す。STOPP-J によって検出された PIMs は計 232 件あり、薬学的評価の後に薬剤師が医師に処方変更を推奨した件数は 61 件 (26%) で、実際に処方変更または中止となった件数は 50 件 (22%) であった。一方、STOPP criteria version 2 によって検出された PIMs は計 133 件あり、薬学的評価の後に薬剤師が医師に処方変更を推奨した件数は 61 件 (46%) で、54 件 (41%) が処方変更または中止となった。薬剤師が医師に変更を推奨した PIMs の変更割合は、STOPP-J では 82%、STOPP criteria version 2 では 89%であった。

検出された項目の内訳では、両基準で BZD 系薬剤に関連する PIMs が最も多かった。STOPP-J で多く検出された PIMs のうち、「複数の抗血栓薬 (抗血小板薬、抗凝固薬) の併用療法」、「ループ利尿薬」、「アルドステロン拮抗薬」、「非選択的 α_1 受容体拮抗薬」及び「H₂ 受容体拮抗薬」については、薬剤師から医師に処方変更を推奨した件数が少なく、処方変更割合も 25%未満であった。

Table 7 STOPP-J によって検出された PIMs の件数と薬剤師による介入後に変更となった件数

Criteria	Indications (left blank if all subjects are applicable)	Total	Recommended (%)	Changed (%)
Total		232	61 (26)	50 (22)
Hypnotics				
Benzodiazepines		56	24 (43)	20 (36)
Non-benzodiazepine hypnotics		12	8 (67)	7 (58)
Antidepressants				
Tricyclic antidepressants		1	0 (0)	0 (0)
Antithrombotic drugs (antiplatelet drugs, anticoagulants)				
Combined therapy with multiple antithrombotic drugs (antiplatelet drugs, anticoagulants)		18	2 (11)	1 (6)
Digitalis				
Digoxin	Dose >0.125 mg/day	2	2 (100)	0 (0)
Diuretics				
Loop diuretics		39	1 (3)	1 (3)
Aldosterone antagonists		18	0 (0)	0 (0)
α -Blockers				
α_1 -Receptor blockers selective for receptor subtypes		10	1 (10)	1 (10)
H ₂ receptor antagonists				
H ₂ receptor antagonists		22	4 (18)	4 (18)
Laxatives				
Laxative magnesium oxide	Decreased kidney function	12	9 (75)	7 (58)
Antidiabetic drugs				
Sulphonylureas		9	0 (0)	0 (0)
Biguanides		5	1 (20)	1 (20)
Thiazolidine derivatives		3	0 (0)	0 (0)
α -glucosidase inhibitors		6	0 (0)	0 (0)
Insulin				
Insulin administration on a sliding scale		1	0 (0)	0 (0)
Overactive bladder medications				
Muscarinic receptor antagonists		5	1 (20)	1 (20)
NSAIDs				
NSAIDs		13	8 (62)	7 (54)

対象期間中に PIMs として検出された基準のみを示す。

Table 8 STOPP criteria version 2 によって検出された PIMs の件数と薬剤師による介入後に変更となった件数

Criteria [†]	Total	Recommended (%)	Changed (%)
Total	133	61 (46)	54 (41)
Drug indication criteria			
Any drug prescribed without an evidence-based clinical indication	2	2 (100)	2 (100)
Any duplicate drug class prescription	20	9 (45)	9 (45)
Cardiovascular system criteria			
β-blocker in combination with verapamil or diltiazem	5	1 (20)	1 (20)
Thiazide diuretic with current significant hypokalemia, hyponatremia, hypercalcemia or with a history of gout	1	0 (0)	0 (0)
ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients with hyperkalemia	1	0 (0)	0 (0)
Coagulation system criteria			
Ticlopidine in any circumstances	2	0 (0)	0 (0)
NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in combination	1	0 (0)	0 (0)
Central nervous system criteria			
Benzodiazepines for ≥ 4 weeks [‡]	64	29 (45)	25 (39)
Renal system criteria			
NSAIDs if eGFR < 50 mL/min/1.73 m ²	7	6 (86)	5 (71)
Gastrointestinal system criteria			
PPI for uncomplicated peptic ulcer disease or erosive peptic esophagitis at full therapeutic dosage for >8 weeks	1	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal system criteria			
NSAID with established hypertension or heart failure	1	1 (100)	1 (100)
COX-2 selective NSAIDs with concurrent cardiovascular disease	4	4 (100)	4 (100)
Urogenital system criteria			
Selective α ₁ blockers in those with symptomatic orthostatic hypotension or micturition syncope	1	1 (100)	1 (100)
Endocrine system criteria			
Sulphonylureas with a long duration of action with type 2 diabetes mellitus	9	0 (0)	0 (0)
Drugs that predictably increase the risk of falls in older people			
Benzodiazepines	12	8 (67)	6 (50)
Hypnotic Z-drugs	2	0 (0)	0 (0)

[†]対象期間中に PIMs として検出された基準のみを示す。

[‡]“Benzodiazepines for ≥4 weeks”については Z-drugs を含む。

4. 考察

本研究において、対象とした高齢者の 53%が STOPP-J に基づく PIMs を処方されており、STOPP-J は STOPP criteria version 2 と比較して、より多くの PIMs 及び PIMs を有する患者を検出することが示された。

第 1 節の研究では、対象患者の 42.1%が STOPP criteria version 2 に基づく PIMs を処方されていた⁵⁴⁾。本邦のプライマリケアクリニックで実施された前向き観察研究では、STOPP criteria version 2 によって検出された PIMs を処方されていた患者の割合は 32.3%であった⁵⁵⁾。一方、本邦の長期療養施設において実施された後ろ向き観察研究では、Beers criteria 2012 によって検出された PIMs を処方されていた患者の割合は 37.5%であった⁵⁶⁾。STOPP criteria version 2 は、Beers criteria 2012 や European Union (7) -PIM list, comprehensive protocol に比べて、より多くの PIMs を検出したことが報告されている⁵⁷⁻⁵⁹⁾。本研究において、STOPP-J によって検出された PIMs を処方されていた患者の割合は STOPP criteria version 2 を用いた場合よりも高く、また STOPP criteria version 2 や Beers criteria 2012 を用いた本邦の先行研究における PIMs の処方患者の割合よりも高かった⁵⁴⁻⁵⁶⁾。これらの結果から、本邦の高齢者に対して STOPP-J を適用した場合、STOPP criteria version 2 や Beers criteria 2012 など海外の基準を用いた場合よりも多くの PIMs が検出される可能性があることが示された。

本研究では、BZD 系薬剤、NSAIDs および SU 剤に関連する PIMs は、STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 の両方で多く検出された。第 1 節の研究⁵⁴⁾及び STOPP criteria version 2 を用いた本邦の先行研究⁵⁵⁾でも同様に、これらの薬剤は PIMs として多く検出されている。一方、本研究では STOPP-J を用いた場合は PIMs として検出されたが、STOPP criteria version 2 を用いた場合は検出されない、または検出数が少ない薬剤もあった。これらの薬剤の中で、H₂受容体拮抗薬や酸化マグネシウム、 α グルコシダーゼ阻害薬に関しては、該当する項目が STOPP criteria version 2 には含まれておらず、STOPP-J を用いた場合のみ検出可能な PIMs であると考えられる。一方で、ループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬、抗血栓薬、 α_1 受容体拮抗薬、ビグアナイド系薬、抗コリン薬に関しては、STOPP criteria version 2 にも該当する項目が含まれていたが、本研究では多くの症例でその項目の条件に当てはまらなかった。STOPP-J は詳細な条件が設定されていない項目が多く^{9,10)}、より多くの薬剤が PIMs として検出された。しかしながら、STOPP-J における各項目の適用範囲の広さは、処方変更の必要性が低い PIMs を多く検出することに繋がる可能性があるため、注意が必要である。

本研究の重要な点は、STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 に基づく PIMs の処方実態を把握しただけでなく、その是正についても評価したことである。薬局薬剤師による PIMs の見直しに対する患者及び医師を対象とした教育的介入の効果を評価した先行研究では、介入群における 6 カ月後の PIMs の中止割合が 43%であったことが報告されている⁶⁰⁾。本研究において、検出された PIMs 全体を母数とした場合の処方変更割合は、STOPP-J では 26%、STOPP criteria version 2 では 41%であり、先行研究の結果⁵⁹⁾と比較して低かった。しかし、薬剤師が変更を推奨した PIMs の変更割合は両基準ともに 80%を超えており、変更されなかったほとんどの PIMs は、薬剤師が薬学的な評価を行った結果、医師に変更を推奨しな

かった薬剤であった。薬剤師がこれらの PIMs の変更を推奨しなかった理由の多くは、処方薬剤が有効で継続の必要性が高いため、短期間の入院では薬剤の調整が難しいため、代替薬がないため、患者が処方変更に同意しなかったためであった。本研究の対象は心臓血管外科の患者と循環器内科の患者であり、その多くの患者でループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬、抗血小板薬、抗凝固薬、降圧薬は継続の必要性が高かった。このように、PIMs を変更する際はそのリスクを最小化するための薬学的な評価が必須である。ただし、本研究において、PIMs の変更件数は STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 で同程度であり、STOPP-J については、検出されたものの薬剤師が医師に変更を推奨しなかった PIMs がより多かった。上述の通り、STOPP-J は各項目の適用範囲が広いとため、処方変更の必要性が低い PIMs を多く検出する可能性がある。STOPP-J と STOPP criteria version 2 では、対象薬剤は重複するが適用範囲が異なる項目が複数ある。従って、今後は STOPP-J と STOPP criteria version 2 の両基準を精査し、重複する項目を統合した基準を用いた介入が、PIMs を是正するうえで効率的な手法となる可能性が考えられる。

本研究における限界を以下に示す。第一に、本研究では対象患者を当院の単一病棟（心臓血管外科及び循環器内科）に入院した 65 歳以上の新規入院患者としており、検出された PIMs の内訳や変更割合はその患者背景に影響を受けた可能性がある。特に、方法でも記載した通り、本研究の対象患者の年齢は STOPP-J と異なる。もし対象患者の年齢を 75 歳以上とした場合、結果は異なる可能性がある。第二に、本研究では PIMs を是正した患者における臨床転帰については検討できていない。入院患者に対して処方の見直しを行ったランダム化比較試験のメタアナリシスでは、処方の見直しが死亡率や再入院を減らすことはなかったことが報告されている⁶¹⁾。一方で、近年報告された研究では、処方の見直しに加えて、薬剤師を含む多職種による退院後のフォローアップを地域で実施した多面的な介入が、救急外来の受診や再入院の件数を減らしたことも報告されている⁶²⁾。PIMs の是正により臨床転帰を改善させるためには、退院後のフォローアップと多職種における地域医療連携が必要と考えられる。

本研究の結果、循環器疾患を有する高齢者における PIMs の検出と是正に対する STOPP-J を用いた薬剤師による介入の有用性が示された。STOPP-J は STOPP criteria version 2 と比較してより多くの PIMs を有する患者の検出が可能であった。薬剤師が STOPP-J における「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」とフローチャートを用いて薬学的な評価を行い、介入することで、処方変更の必要性が高い PIMs を高い割合で是正することが可能であった。PIMs の変更件数は STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 で同程度であり、今後は STOPP-J と STOPP criteria version 2 の両基準を組み合わせた薬剤師による介入が、効率的かつ有用な手法となる可能性が示された。

第3節 小括

本章では、当院における65歳以上の新規入院患者を対象として、STOPP criteria version 2 及び STOPP-J を用い、PIMs の処方実態の評価ならびにその是正に対する薬剤師による介入の効果を検討し、以下の知見を得た。

1. 当院の複数の診療科に入院中の高齢者における STOPP criteria version 2 に基づく PIMs の処方実態が明らかとなった。特に BZD 系薬剤や NSAIDs に関連する PIMs の検出が多く、その是正の必要性が示唆された。さらに、薬剤師が PIMs の変更について薬学的な評価を行い、患者の意向を踏まえ医師に処方変更を推奨することで、処方変更の必要性が高い PIMs の見直しが可能であったことから、PIMs の是正に対する薬剤師による介入の有用性が示された。
2. 循環器疾患を有する高齢者における PIMs の検出と是正に対して、STOPP-J に基づいた薬剤師による介入の有用性が明らかとなった。STOPP-J は STOPP criteria version 2 に含まれない項目を有するため、より多くの PIMs を有する患者を検出することが可能であった。ただし、PIMs の変更件数は STOPP-J 及び STOPP criteria version 2 で同程度であり、今後は STOPP-J と STOPP criteria version 2 の両基準を統合した介入が、有用な手法となる可能性が示された。

第2章 抗菌薬の不適切使用に対する薬剤師主導の介入

第1節 薬剤師主導の感染症治療の早期モニタリングとフィードバックを中心とした抗菌薬適正使用支援プログラム

1. 緒言

薬剤耐性菌の増加は世界的な脅威となっており⁶³⁻⁶⁵、薬剤耐性菌による感染症の増加は死亡率の上昇や医療コストの増加に繋がっている^{66,67}。抗菌薬の不適切使用は薬剤耐性菌の選択に繋がることから^{68,69}、抗菌薬の適正使用推進は世界中の多くの医療施設における重要な課題である¹¹。薬剤耐性菌の増加に伴う問題への対応を目的に、米国感染症学会及び米国医療疫学学会はASPの実施に関するガイドラインを2007年及び2016年に発表している^{12,17}。抗菌薬適正使用支援(antimicrobial stewardship: AS)とは、主治医が抗菌薬治療を行う際に、感染症を専門とする医師や薬剤師、臨床検査技師、看護師がチームで抗菌薬治療の最適化について支援を行うことであり、またASPは医療施設がASを組織的に実践するためのプログラムである^{12,17,27}。これまでの研究で、ASPは患者予後を増悪させることなく抗菌薬適正使用を促進し、薬剤耐性菌を減少させることが示されている⁷⁰⁻⁷³。ASPの実施に関するガイドラインにおいて、PAFは中心的な戦略に位置づけられている^{12,17}。PAFとは感染症治療を早期にモニタリングし、必要に応じその最適化についてフィードバックを行うことであり^{12,17}、広域スペクトラムを持つ抗菌薬の使用量削減と薬剤耐性菌増加の抑制に有用であることが、多くの先行研究で示されている⁷⁴⁻⁸³。しかしながら、PAFは個別の治療内容が適切かどうかについて丁寧にモニタリングする必要があるため、労働負荷が大きく、その効果は各組織で利用可能な人的資源・設備に依存する¹²。そのため、PAFの長期的な効果を評価した報告は世界的にも少ない^{74,79-82}。ASPの実施に関する研究はアジア太平洋地域でも多く報告されているが、標準的なサーベイランス手法を用いた質の高い研究の不足が指摘されている⁸⁴。特に、本邦では感染症専門医の不足が指摘されており^{16,27,87}、医師に加えて薬剤師を中心に多職種が連携して効果的な介入を実践することが推奨されている^{16,27}。本邦でもASPの実施に関する研究が報告されているが^{83,85,86}、持続可能なASPの構築は多くの医療施設にとって依然として課題であり、ASPに関する臨床研究の充実の本邦のAMR対策アクションプランの戦略の一つに掲げられている¹⁶。

当院では、“Big Gun Project”と称した薬剤師主導のPAFを2010年から開始している。このBig Gun Projectでは、感染症を専門とする薬剤師が対象抗菌薬の使用全症例の臨床的な評価を行い、翌日に当該抗菌薬の継続使用に問題のある症例について多職種チームでミーティングを行い、介入を実施している。このBig Gun Projectに加えて、その効果を補完する戦略を組み合わせた包括的なASPを実施した。本節では、抗菌薬使用量や薬剤耐性菌の出現状況、臨床転帰に対する薬剤師主導の包括的なASPの長期的な効果を評価することを目的とした。

2. 方法

1) 研究デザイン

ASP 実施以前の 2009 年のデータと、ASP 実施後の 2010 年以降の各年のデータを比較する前後比較研究を実施した。本研究は、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認（承認番号 160165）を得て行った。

2) PAF

Big Gun Project は 2010 年 3 月より開始した。Big Gun Project のチームは病院長直属で、メンバーは感染症専門の医師 2~4 名、薬剤師 2 名、臨床検査技師 1~2 名で構成された。Big Gun Project の対象抗菌薬は、注射用の抗緑膿菌薬、抗 MRSA 薬、抗真菌薬、経口バンコマイシンとした (Table 9)。

感染症を専門とする薬剤師 2 名のうち 1 名が各週の PAF を交代で担当した。Big Gun Project の流れは以下の通りである。

- 薬剤師は週 1 回、対象抗菌薬が使用された全症例の臨床的な評価を行い、当該抗菌薬の継続使用に問題のある症例を抽出した。代表的な問題症例としては、抗菌薬の選択や投与量・投与期間が不適切、適切な de-escalation が実施されていない、適切な細菌培養検体が未提出の症例などであった。
- 薬剤師が抽出した問題症例について、翌日にチームメンバーでミーティングを行い、介入が必要と判断された症例については主に感染症専門医が介入を行った。
- 翌週のミーティングにおいて、薬剤師は前週の介入症例の臨床経過を報告した。

Table 9 PAF の対象抗菌薬

Classes	Antibiotics
Anti-methicilin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> agents	Vancomycin, Teicoplanin, Arbekacin, Linezolid, Daptomycin
Antipseudomonal agents	
Carbapenems	Meropenem, Doripenem, (Imipenem/Cilastatin), (Biapenem), (Panipenem/Betamipron)
Antipseudomonal penicillins	Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime, Cefepime, Cefozopran, (Cefpirome)
Fluoroquinolones	Levofloxacin, Ciprofloxacin, Pazufloxacin
Aminoglycosides	Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, (Isepamicin)
Antifungals	Fosfluconazole, Itraconazole, Voriconazole, Miconazole, (Caspofungin), Liposomal-amphotericin B
Oral agents	Vancomycin

2017 年時点で院内の採用から削除された抗菌薬はカッコで示す

3) その他の ASP の戦略

その他の ASP の戦略と開始年を Table 10 に示す。リネゾリド及びダプトマイシンは、感染制御部医師または感染症内科医師の事前の許可を義務付ける使用許可制とした。菌血症患者については感染症内科医師がコンサルテーションを行い、主治医に対して初期の抗菌薬選択や培養結果判明後の de-escalation、治療期間等について助言し、必要に応じ臨床経過をフォローした。院内で採用する抗菌薬については、薬剤部と感染制御部、感染症内科が定期的に協議し、必要に応じて見直しを行った。バンコマイシンやテイコプラニン、アミノグリコシド系抗菌薬、ポリコナゾールの使用時は therapeutic drug monitoring (TDM) を行い、薬剤師は薬物血中濃度の測定結果に基づいて次回投与量を推奨した。それ以外の抗菌薬についても、感染制御部担当薬剤師が中心となって、各薬剤師が国際的な標準用量に基づく投与量の適正化を実施した。院内のアンチバイオグラムについては院内 web サイトで公開し、医師や他の医療スタッフと情報共有した。感染症内科医師または感染制御部医師は、抗菌薬の適正使用に関する勉強会を各年 10 回程度開催し、医師や他の医療スタッフに対する教育を図った。

Table 10 ASP の戦略とそれぞれの実施時期

Year	Strategies
Before 2005	Therapeutic drug monitoring
2006	Mandatory preauthorization when using linezolid
2008	Consultation on bacteremia patients by infectious disease physicians
2009	Dissemination of the hospital antibiogram
2010	Prospective audit and feedback (<i>The Big Gun Project</i>) Renewal of the antibiotics listed in the hospital formulary Dose optimization of antibiotics by the pharmacist
2012	Seminars on appropriate antibiotic use by infectious disease physicians
2013	Mandatory preauthorization when using daptomycin

4) ASP の評価

主要評価項目は注射用抗緑膿菌薬の使用量、副次評価項目は全注射用抗菌薬使用量の合計及び各系統の注射用抗菌薬の使用量、緑膿菌の各抗菌薬に対する薬剤感受性、黄色ブドウ球菌検出患者全体に対する MRSA 検出患者の割合、MRSA の発生率、*Clostridioides difficile* infection (CDI) の発生率、菌血症患者の 30 日死亡率、MRSA 及び緑膿菌による菌血症患者の 30 日死亡率、病院死亡率とした。

既報⁸⁸⁾及び ASP の実施に関するガイドライン¹²⁾に基づき、注射用抗緑膿菌薬の使用量は days of therapy (DOTs) /1000 patient days で評価した。DOTs は 2009 年の月平均のデータと 2010 年から 2016 年の各年の月平均のデータを比較した。緑膿菌の各抗菌薬に対する感受性については初回分離株のみを対象としたが、複数回検出された株であっても感受性が異なる場合は集計の対象に含めた。黄色ブドウ球菌検出患者全体に対する MRSA 検出患者の割合と MRSA の発生率については、MRSA がいずれかの部位の培養検体から検出された入院患者を集計の対象とした。CDI 発生率は CD トキシンの産生が微生物学的に確認された入院患者の数を集計し、複数回検出された患者については 1 回のみを集計に含めた。菌血症患者の 30 日死亡率について、対象はコンタミネーションを除く一般細菌、真菌、抗酸菌全ての菌血症患者として、菌血症発症日から 30 日以内の死亡率を評価した。Coagulase-negative staphylococci、*Bacillus* spp.、*Corynebacterium* spp.、*Propionibacterium* spp.、Viridans-group streptococci、*Micrococcus* spp. が血液培養から検出された患者については、1 セットのみからの検出についてはコンタミネーションと定義し^{89,90)}、複数セットから検出された場合は真の菌血症として対象に含めた。加えて、黄色ブドウ球菌及び緑膿菌による菌血症患者の 30 日死亡率も評価した。同一菌種が 14 日以内に複数回検出された場合は同一エピソードとみなした。

5) 統計解析

注射用抗菌薬の平均使用量の比較は、one-way analysis of variance 及び Dunnett's post hoc test を用いた。カテゴリ変数の割合の群間比較については Cochran-Armitage 傾向検定を用いた (緑膿菌の薬剤感受性、MRSA の割合、MRSA 発生率、CDI 発生率、菌血症患者の 30 日死亡率、病院死亡率)。検定の有意水準は 5%とした。全ての統計解析には JMP statistical software version 9.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

3. 結果

1) 抗菌薬使用量の変化

2009年における抗緑膿菌薬の DOTs/1000 patient days の月平均は 85.5 であったが、2010年の ASP 開始以降は徐々に減少し、2011年以降の各年の月平均 DOTs/1000 patient days は 2009年と比較して有意に減少した (Figure 5)。

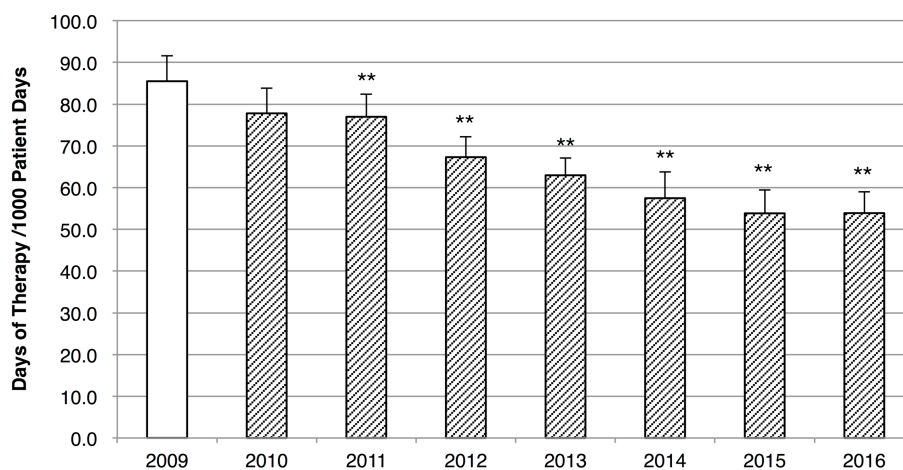


Figure 5 抗緑膿菌薬の DOTs の推移
** $P < 0.01$ compared with 2009 population

各系統の抗菌薬使用量を Table 11 に示す。カルバペネム系抗菌薬の使用量は 2009年と比較して 2010年以降有意に減少した。抗緑膿菌薬と異なり、抗 MRSA 薬の使用量は研究期間中有意な変化は認められなかった。抗緑膿菌用ペニシリンを除くペニシリン系抗菌薬の使用量は、2009年と比較して 2013年以降有意に増加した。注射用抗菌薬全体の使用量は、2009年と比較して 2015年及び 2016年において有意に減少した。

Table 11 各抗菌薬の DOTs の推移

Classification	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	DOTs (SD)	DOTs (SD)	DOTs (SD)	DOTs (SD)	DOTs (SD)	DOTs (SD)	DOTs (SD)	DOTs (SD)
Antipseudomonal agents								
Carbapenems	26.7 (3.4)	21.9 (3.7)*	21.8 (3.6)*	17.5 (1.5)***	15.6 (2.7)***	14.1 (1.9)***	12.3 (2.3)***	13.5 (2.3)***
Antipseudomonal penicillins	14.7 (1.8)	17.2 (2.9)	15.0 (2.0)	14.6 (2.4)	19.6 (3.4)*	21.9 (3.4)***	20.8 (2.5)***	20.1 (1.9)***
Antipseudomonal third generation cephalosporins	17.3 (2.3)	16.0 (1.9)	16.6 (2.7)	15.7 (1.3)	11.3 (2.1)***	9.0 (1.6)***	8.4 (1.5)***	7.6 (1.9)***
Antipseudomonal fourth generation cephalosporins	12.9 (1.6)	12.4 (2.5)	11.8 (2.4)	10.8 (1.9)*	9.5 (1.6)***	7.0 (1.6)***	6.4 (1.4)***	6.9 (1.7)***
Fluoroquinolones	5.4 (1.0)	5.5 (1.4)	6.3 (1.5)	5.4 (2.0)	4.4 (2.2)	3.6 (1.5)*	4.6 (1.9)	4.7 (1.1)
Other antipseudomonal agents	8.5 (2.6)	4.8 (1.1)*	5.5 (1.3)**	3.4 (1.0)***	2.7 (0.8)***	2.0 (0.6)***	1.4 (0.6)***	1.2 (1.1)***
Anti-MRSA agents	17.9 (2.9)	20.1 (2.7)	18.0 (3.0)	21.5 (4.3)	19.6 (2.6)	19.2 (2.7)	18.5 (3.2)	20.4 (2.2)
Antifungals	10.4 (1.5)	11.1 (2.1)	10.1 (2.5)	9.1 (1.9)	7.9 (2.2)*	11.4 (3.2)	7.7 (2.5)	8.1 (2.1)*
Penicillins except for antipseudomonal agents	27.7 (2.3)	29.0 (3.0)	28.0 (2.4)	29.5 (3.0)	35.1 (5.4)**	39.9 (3.2)***	42.1 (3.9)***	44.4 (3.8)***
First generation cephalosporins	38.5 (2.3)	39.3 (3.9)	41.5 (2.4)*	43.9 (3.6)**	44.0 (3.3)*	41.3 (1.8)*	44.2 (3.2)**	45.0 (2.9)***
Second generation cephalosporins	21.8 (4.4)	18.8 (2.3)	19.0 (2.4)	21.7 (1.7)	20.7 (2.1)	17.6 (2.2)*	18.2 (1.7)	18.2 (1.2)
Third generation cephalosporins except for antipseudomonal agents	5.5 (2.0)	7.2 (1.3)	7.3 (2.1)	8.0 (1.2)*	9.7 (2.2)**	7.4 (1.4)	7.5 (2.1)	8.4 (1.4)*
Other antibiotics	8.8 (1.7)	8.4 (1.7)	7.0 (2.0)	5.9 (1.0)**	4.0 (0.9)***	5.7 (1.7)*	6.9 (2.1)	8.0 (1.6)
Total	215.9 (11.4)	211.7 (9.0)	207.9 (10.6)	207.0 (13.0)	204.0 (6.4)	199.0 (12.9)	198.9 (8.0)*	206.4 (7.7)*

Days of therapy/1,000 patient days は各年の月平均 (SD) で示す。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ compared with 2009.

2) 薬剤耐性菌の動向

緑膿菌の各抗菌薬に対する薬剤感受性を Figure 6 に示す。2009 年における緑膿菌のメロペネムに対する感受性は 91.0%で、2010 年から 2016 年にかけて 90%以上を維持し、研究期間中に有意な傾向の変化は認められなかった ($P = 0.57$ for trend)。同様に、ピペラシリン、セフェピム、アミカシンに対する感受性も 84%以上を維持し、研究期間中に有意な傾向の変化は認められなかった。レボフロキサシンに対する緑膿菌の感受性は 2009 年から 2016 年にかけて有意な上昇傾向が認められた ($P = 0.01$ for trend)。

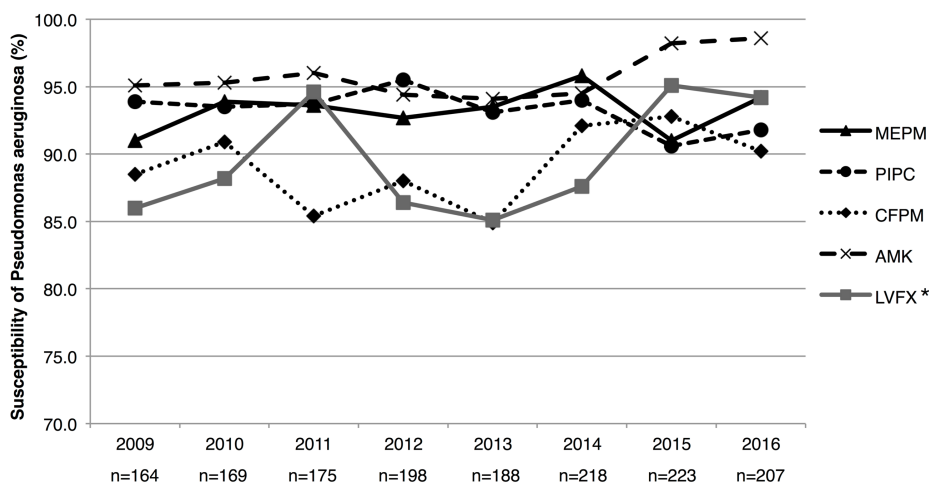


Figure 6 緑膿菌の各抗菌薬に対する感受性の推移

* $P < 0.05$ for trend. MEPM, Meropenem; PIPC, Piperacillin; CFPM, Cefepime; AMK, Amikacin; LVFX, Levofloxacin

黄色ブドウ球菌検出患者全体に対する MRSA 検出患者の割合は、2009 年から 2016 年にかけて有意な低下傾向が認められた ($P < 0.001$ for trend) (Figure 7)。MRSA の発生率も同様に、2009 年から 2016 年にかけて有意な低下傾向が認められた ($P = 0.02$ for trend) (Figure 8)。

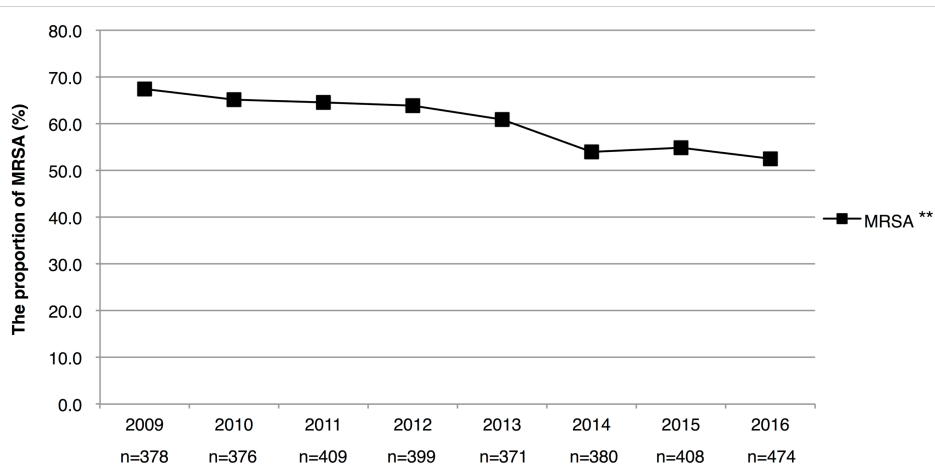


Figure 7 黄色ブドウ球菌検出患者全体に対する MRSA 検出患者の割合の推移
 ** $P < 0.01$ for trend.

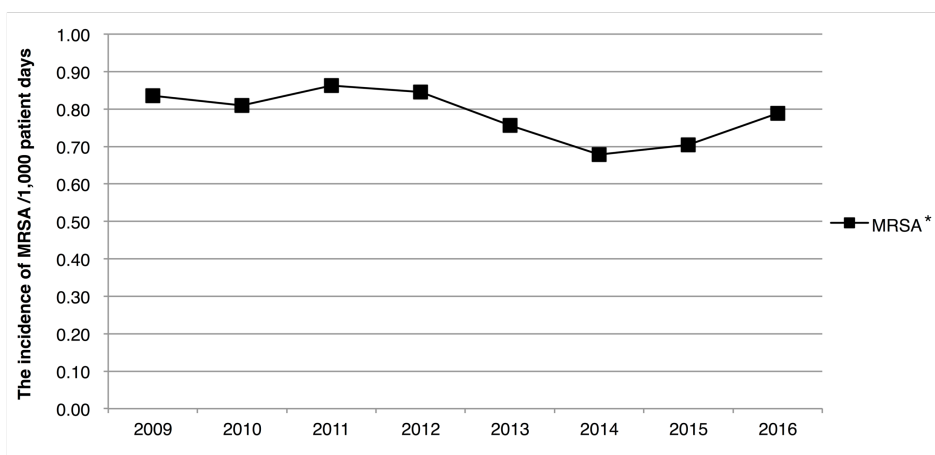


Figure 8 MRSA 発生率の推移
 * $P < 0.05$ for trend.

3) CDI の発生率

CDI の発生率について、2011 年は他の年と比較して高かったものの、研究期間内において有意な傾向の変化は認められなかった ($P = 0.80$ for trend) (Figure 9)。

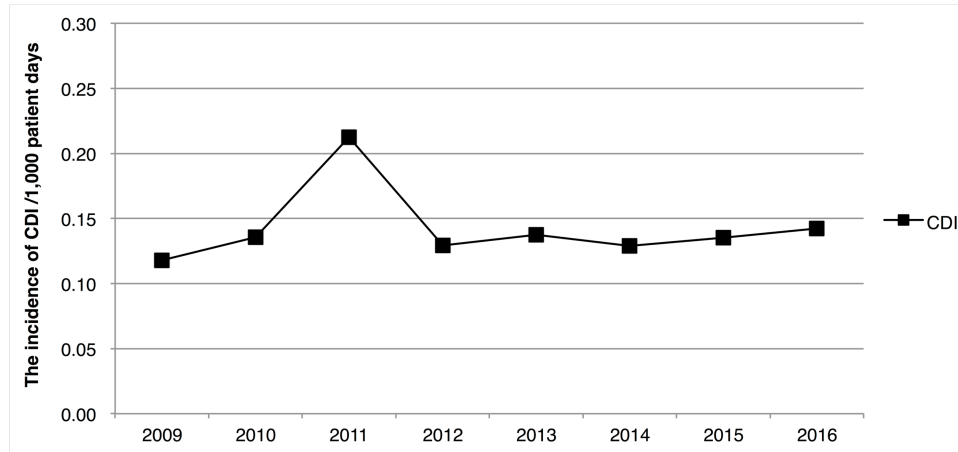


Figure 9 CDI 発生率の推移

4) 臨床転帰の評価

菌血症患者の 30 日死亡率は研究期間中に有意な傾向の変化は認められなかった ($P = 0.57$ for trend) (Figure 10a)。MRSA 菌血症患者の 30 日死亡率は 2009 年から 2016 年にかけて有意な低下傾向が認められた ($P = 0.01$ for trend) (Figure 10b)。緑膿菌による菌血症患者の 30 日死亡率は 2009 年から 2011 年にかけて低下したが、2014 年から 2016 年にかけては上昇し、研究期間中では有意な傾向の変化は認められなかった ($P = 0.89$ for trend) (Figure 10c)。

病院死亡率は、2009 年から 2016 年にかけて有意な低下傾向が認められた ($P < 0.001$ for trend) (Figure 11)。

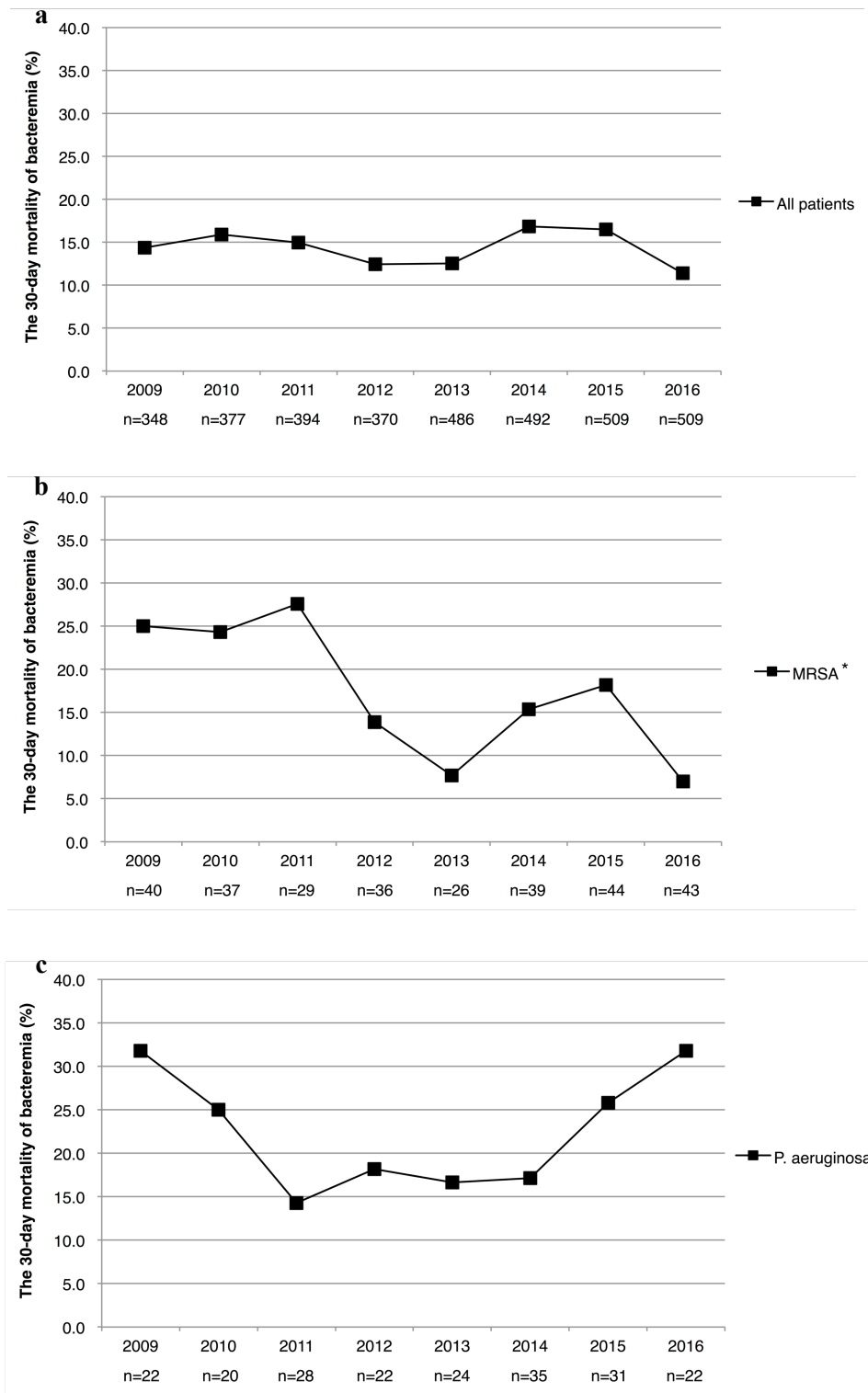


Figure 10 菌血症患者の30日死亡率の推移

a) 全菌血症患者、b) MRSA 菌血症患者、c) 緑膿菌菌血症患者
 * $P < 0.05$ for trend.

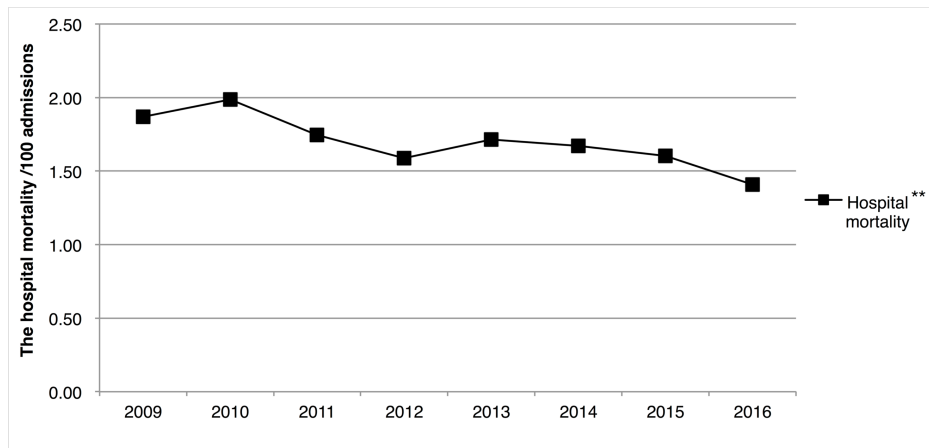


Figure 11 病院死亡率の推移

** $P < 0.01$ for trend.

4. 考察

本研究は、薬剤師主導の PAF を中心とした包括的な ASP の実施が、臨床転帰を増悪させることなく、広域スペクトラム抗菌薬使用量の削減及び薬剤耐性菌の抑制に対し長期的に有益な効果を発揮することを明らかにした。この結果は ASP 実施に関する先行研究の結果と一致しており⁷⁰⁻⁷³⁾、ASP の戦略としての PAF の有用性もこれまでの多くの研究で示されている⁷⁴⁻⁸³⁾。しかしながら、それらの多くは短期間の結果を報告したものであり、特にアジア太平洋地域では質の高い研究の不足が指摘されている⁸⁴⁾。本邦では感染症専門医の不足が指摘されており⁸⁷⁾、このことも ASP の実施と継続を困難にしている要因の一つである。今回当院で実施した ASP では、感染症専門医の負担を減らし、継続可能なシステムを構築するために、薬剤師が主導的に PAF を行い、多職種と連携して実施した点が特徴である。PAF では、感染症内科医師がコンサルテーションを行っていない症例を中心に、薬剤師が臨床的な評価を行い、抗菌薬の継続使用に問題のある症例を抽出した。このことは、院内における抗菌薬不適切使用症例を広く是正することを可能にした。加えて、PAF の効果を補完するための複数の戦略を組み合わせた包括的な ASP を構築した。ASP 自体は薬剤師単独で実施したものではないが、当院での ASP のこれらの特徴が、長期間にわたり有益な効果をもたらすことに繋がったものと考えられる。

ASP の評価指標に関して、ASP の実施に関するガイドラインでは daily defined doses (DDD) よりも DOTs が推奨されている¹²⁾。特に本邦では、抗菌薬の承認用量が WHO の定義する DDD よりも低用量である薬剤もあり、DDD を用いた抗菌薬使用量の評価は正確でない可能性も指摘されている⁹¹⁾。上記の理由から、本研究では抗菌薬使用量の評価指標として DOTs を用いた。本研究の DOTs を指標とした評価では、7年間の ASP 実施により抗緑膿菌薬の使用量は経年的に減少し、2009 年と比較し 2016 年には抗緑膿菌薬全体では 37%、カルバペネム系抗菌薬では 49.2%減少した。ASP に関する研究のメタアナリシスでは、DDD で評価したデータではあるが、対象抗菌薬の使用量が 26.6%、カルバペネム系抗菌薬の使用量が 18.5%減少したことが報告されている⁷²⁾。用いた評価指標は異なるが、上記のメタアナリシス⁷²⁾の結果と比較して、本研究で標的とした抗菌薬の使用量は長期間に亘り、より顕著に減少していた。本研究では、2008 年以前の抗菌薬使用量のデータが得られなかったため、ASP 実施以前として 2009 年の抗菌薬使用量のデータのみを比較対照としたが、上述のように抗緑膿菌薬の使用量は 7年間に渡って経年的に減少していた。これらの点からも、本研究で実施した薬剤師主導の PAF を中心とした継続的な ASP の有用性が示された。

本研究で、各抗菌薬に対する緑膿菌の感受性は、ASP 開始前の時点で 90%前後であり、7年間に亘りその感受性が維持されていた。レボフロキサシンに対する緑膿菌の感受性は介入開始前の 2009 年時点で 86.0%と良好であったが、介入後にさらに上昇した。その他の抗菌薬に対する緑膿菌の感受性も、研究期間中 84%以上を維持していた。先行研究においても、ASP の実施は広域スペクトラムを有する抗菌薬使用量の削減と、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌の薬剤感受性の改善をもたらすことが報告されている^{75, 80, 82)}。先行研究と同様

に、ASPによる広域スペクトラムを有する抗菌薬使用量の改善が、緑膿菌の高い薬剤感受性の維持に寄与した可能性が示唆された。

本研究では、黄色ブドウ球菌が検出された患者全体に対するMRSA検出患者の割合と、MRSAの発生率はともに有意に低下した。これまでの研究でも同様の結果が報告されており^{82,83)}、スコットランドの研究では、全国的なASPの実施による抗菌薬選択圧の低下が、MRSA発生率の低下に寄与したことが報告されている⁹²⁾。ただし本研究では、研究期間内に抗MRSA薬の使用量に変化は認められなかった。抗MRSA薬の使用量が減少しなかった理由として、ASPの実施により血液培養の採取数が増加し、菌血症やその他の感染症の診断プロセスが改善したことで、カテーテル関連血流感染症のような抗MRSA薬が必要な症例⁹³⁾に対して適切に抗菌薬が選択されるようになったことが考えられる。一方で、CDIの発生率はASP実施後も低下しておらず、CDIの発生率に対するASPの効果は検証できなかった。MRSAやCDIの発生率は、抗菌薬使用量に加え手指消毒や接触感染予防策の遵守率にも影響を受けることが示唆されている¹²⁾。ASPによる抗菌薬使用量の変化とMRSAやCDIの発生率の関連を検討するためには、上記の感染予防策についても評価すべきであるが、本研究では実施できていない。感染予防策の遵守率の評価と改善は今後の検討課題である。

ASPは医師の処方行動に変容を促す取り組みであるため、プログラムに問題がないことを確認するために、臨床転帰についても評価する必要がある。ASPに関するシステマティックレビューでは、ASPの実施後に死亡率の増加は認められなかったことが報告されている^{70-73,84)}。本研究のASPでは、感染症専門医が菌血症全症例を評価し、担当医に対して助言を実施している。本研究においてMRSA菌血症患者の30日死亡率は有意に低下した。この結果は、これまでの報告⁹⁴⁾と同様に、菌血症患者に対する感染症医によるコンサルテーションの効果による可能性が考えられる。一方、緑膿菌菌血症患者の死亡率は研究期間中変動があったものの、有意な傾向の変化は認められなかった。本邦の多施設共同研究において、緑膿菌菌血症患者の死亡率は患者背景により異なり、集中治療室患者では46.0%、集中治療室以外の一般病棟患者では12.7%、全体では20.3%であったことが報告されている⁹⁵⁾。本研究では各年の対象患者数が少なく、その患者背景の違いが30日死亡率の変動に影響した可能性がある。ただし、菌血症患者全体の30日死亡率に増悪はみられておらず、病院死亡率についても研究期間中に有意に低下している。上記の結果は、本研究のASPの対象患者の死亡率を全て反映したものではないが、ASPの実施は少なくとも臨床転帰を増悪させてはいないことが示唆された。

本研究におけるPAFは週1回の実施であったため、有益な効果を維持しながら、7年間の実施継続が可能であった。これまでの研究で、連日実施するPAFの長期的な効果も少数ながら報告されている^{74,79-82)}。しかしながら、PAFは労働負荷が大きく、人的資源に限られる施設では連日の実施や、その継続が難しい場合もある¹²⁾。薬剤師が週1回のPAFを実施することで十分な効果を示した本研究の結果は、人的資源に限られる施設におけるASP実施が可能であることを示すものと考えられる。ただし、本研究成果はPAFだけでもたらされたものではない点に留意する必要がある。すなわち、抗菌薬適正使用に関する教育、

院内で採用する抗菌薬の見直し、薬剤師による抗菌薬の投与量の適正化、アンチバイオグラムの周知といった ASP の戦略が、医療スタッフの抗菌薬適正使用に関する知識と意識の向上に繋がったと考えられる。抗菌薬適正使用に関する様々な戦略をバンドルのように組み合わせ実践したことが、各専門職の負担の軽減と ASP の長期的な効果の維持に繋がった可能性がある。感染症を専門とする医療スタッフが限られる医療施設では、PAF の効果を補完する包括的な ASP を構築することが必要不可欠であり、またいずれの戦略の実施にあたっては薬剤師の役割は重要と考えられる。

本研究には以下の限界がある。まず、上述のように本研究の ASP は PAF に加えて様々な戦略を組み合わせたもので、薬剤師単独で実施したものではないため、本研究における評価はプログラム全体の結果のみを対象としている。ASP のどの戦略が最も有効か、またその中で薬剤師による貢献はどの程度かを評価するためには、個々の ASP の要素に関するさらなる検討が必要である。第二に、本研究では ASP を 2010 年から開始したが、以降に発表された様々なガイドラインや研究により治療基準が変化しており、特に抗菌薬の投与期間に関してはより短縮される傾向にある⁹⁶⁻⁹⁹⁾。本研究の結果はこれらの変化にも影響を受けた可能性がある。第三に、本研究では個々の対象患者における治療内容については評価できていない。今後は、個別の患者における抗菌薬選択や投与量、投与期間が妥当であったかについても評価する必要がある。

本研究の結論として、薬剤師主導の PAF を中心とした包括的な ASP 実施が、臨床転帰を増悪させることなく、抗緑膿菌薬使用量の減少や緑膿菌の良好な薬剤感受性の維持、MRSA 発生率の低下に繋がることが明らかとなった。そして今回行った ASP は、7 年間もの長期間に亘り有益な効果を維持した。感染症の専門職が限られる環境であっても、薬剤師を含めた多職種で協働し、補完的な戦略を PAF に組み合わせることで、ASP は長期的に有用な効果を発揮できると考える。

第2節 経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用に対する薬剤師主導の教育的介入

1. 緒言

抗菌薬の中でも経口抗菌薬は不適切に処方されていることが多く、薬剤耐性菌の増加をはじめとした問題に繋がる¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾。CDCは外来患者のASPを推進するための中心的な4つの要素は、「commitment（責任を持った関わり）」、「ポリシーを伴った行動と実践」、「調査と報告」、「教育と専門的知識」であると定義している¹⁰⁴⁾。これまでに、経口抗菌薬の適正使用に関する様々な戦略が報告されている¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾。例えば、医師を対象としたワークショップやセミナー、適正使用に関するキャンペーンを含む多面的な教育的介入は、地域の小児に対する年間の抗菌薬処方率を4年間に亘って削減したことが報告されている¹⁰⁷⁾。また、各施設の抗菌薬の使用量及び薬剤耐性菌のデータを反映したセミナーや、インターネットを通じた抗菌薬適正使用に関する講義等を含む教育的プログラムは、病院への入院や再受診を変化させることなく、経口抗菌薬の使用量を削減したことが報告されている¹⁰⁸⁾。これまでに、外来患者に対するASPは、臨床転帰を増悪させることなく抗菌薬の処方状況を改善させることに関して、低度から中等度のエビデンスが示されている¹⁰⁹⁾。しかしながら、世界的に抗菌薬の消費量は大きく減少しておらず、経口抗菌薬の不適切使用に対する効果的な介入が必要とされている^{110, 111)}。

2009年から2013年における本邦の抗菌薬使用量の調査では、経口抗菌薬は抗菌薬全体の消費量の92.6%を占めたと報告されている¹⁸⁾。中でも、本邦における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量は、欧州や米国と比較して顕著に多い¹⁸⁻²⁰⁾。Figure 12に各セファロスポリン系抗菌薬の抗菌スペクトラムを、Table 12に経口セファロスポリン系抗菌薬の投与量、バイオアベイラビリティを示す。経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有するものの、経口バイオアベイラビリティがセフジトレン-ピボキシルで17%、セフジニルで25%と総じて低く¹¹²⁾、pharmacokinetics/pharmacodynamics理論の観点から治療効果の減弱や薬剤耐性菌の選択に繋がる可能性がある^{16, 21, 22)}。本邦では β -lactamase-nonproducing ampicillin (ABPC)-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) や penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) の検出割合が欧州や米国と比較して多く^{11, 16, 21, 22, 113-117)}、これは本邦における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用が一因となっている可能性が指摘されている^{16, 21, 22)}。加えて、近年本邦ではextended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生腸内細菌の検出が医療施設及び市中でも増加している^{118, 119)}。さらに、セファロスポリン系抗菌薬はCDIのリスクが高い薬剤であることも指摘されている²⁶⁾。また、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の多くは、経口バイオアベイラビリティを改善させる目的でピボキシル基を構造に含むが、これは特に小児における低カルニチン血症及び低血糖の原因となることが報告されている²³⁻²⁵⁾。以上から、経口セファロスポリン系抗菌薬の使用量削減は、本邦のAMR対策アクションプランの中心的な成果指標の一つとされており、その不適切処方のは是正が急務である¹⁶⁾。

第2章第1節では、薬剤師主導の感染症治療のPAFを中心としたASPの主に注射用抗菌薬の使用量に対する効果を検討した¹²⁰⁾。当院では、主に入院患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切処方削減を目的とした薬剤師主導の多職種協働による介入を2017年7月から開始した。介入の内容として、経口抗菌薬の適正使用に関する全医療スタッフを対象とした講義と、各診療科との教育的ミーティングから構成される教育的介入を実施した。本節では、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切処方削減を目指した薬剤師主導の多職種協働による教育的介入が、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬やその他の経口抗菌薬の使用量、薬剤耐性菌の出現状況、臨床転帰に与える影響を評価することを目的とした。

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌			
		腸球菌 (<i>E. faecalis</i>)	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科細菌		緑膿菌	偏性嫌気性菌 (バクテロイデス属)
					<i>Proteus mirabilis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Morganella</i> spp. など		
第1世代 セファロスポリン系	注射)セファゾリン 内服)セファレキシシン		←→					
第2世代 セファロスポリン系	注射)セフォチアム 内服)セファクロル		←→			<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> にも有効		
第3世代 セファロスポリン系	注射)セフトリアキソン 内服)セフジトレン-ピボキシル		←→					
	注射)セフトアジジム				←→			
	注射)スルバクタム/ セフォペラゾン		←→					
第4世代 セファロスポリン系	注射)セフェピム		←→					

Figure 12 セファロスポリン系抗菌薬の抗菌スペクトラム(文献^{112, 121)}を元に作成)

Table 12 経口セファロスポリン系抗菌薬の投与量、バイオアベイラビリティ(文献^{112, 121-126)}を元に作成)

系統	薬剤	1回投与量 /1日投与回数	バイオアベイラビリティ
第1世代 セファロスポリン系	セファレキシシン	500mg/1日4回	99%
第2世代 セファロスポリン系	セファクロル	500mg/1日3回	80%
第3世代 セファロスポリン系	セフジニル	100mg/1日3回	25%
	セフジトレン-ピボキシル	100~200mg/1日3回	17%
	セフカペン-ピボキシル	100~150mg/1日3回	35%

2. 方法

1) 研究デザイン

当院において、教育的介入の実施前（2016年7月～2017年6月）と実施後（2017年7月～2018年6月）の各データを比較する前後比較研究を実施した。本研究は、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認（承認番号 160165）を得て行った。

2) 教育的介入

感染症専門の医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師から構成される多職種チームにより、医療スタッフを対象とした教育的介入を2017年7月から8月にかけて実施した。教育的介入の内容は、経口抗菌薬の適正使用に関する全医療スタッフを対象とした講義と、対象診療科との教育的ミーティングであった。教育的介入に先立って、薬剤師は当院における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の診療科別の処方件数や不適切使用の代表例を分析し、特に介入が必要な診療科を選択したうえで、経口抗菌薬の適正使用に関する講義や提案内容について検討した。なお、介入開始時に当院において使用可能であった経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は、セフカペン-ピボキシル、セフジトレン-ピボキシル、セフテラム-ピボキシル及びセフジニルであった。

経口抗菌薬の適正使用に関する講義は、2017年7月の2週間に計4回同じ内容で実施し、4回のうちいずれか1回に出席することを全医療スタッフに義務付けた。講義の内容は、本邦におけるAMR対策アクションプラン¹⁶⁾、経口抗菌薬の不適切使用の代表例、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の低いバイオアベイラビリティと薬物有害事象、薬剤耐性菌に関する問題であった。

教育的ミーティングでは、まず当院全診療科の代表医師と多職種チームとのミーティングを2017年7月に実施し、その後入院患者に対して経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬を多く使用している診療科の代表医師と多職種チームで個別のミーティングを行った。ミーティングでは、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の各診療科における使用状況や、不適切使用の代表例とその代替薬などについて協議した。経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用の代表例や、多職種チームからの提案内容としては以下のようなものがあつた。

- 整形外科の周術期感染予防目的で注射用抗菌薬終了後に経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬が追加投与されていたため、追加投与は不要であることを提案した⁹⁹⁾。
- 皮膚軟部組織感染症の治療目的で経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬が多く処方されていたため、それらの症例の多くで第1世代フェム系抗菌薬が適切であることを提案した。
- 歯科処置時における感染性心内膜炎の予防目的でも経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬が多く使用されていたため、ハイリスクの心血管疾患がない場合、抗菌薬の予防投与は不要であること、予防が必要な場合であってもペニシリンが第一選択薬であることを提案した¹²⁷⁾。

3) 介入の評価

主要評価項目は入院患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量とした。副次評価項目は外来患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量、入院患者及び外来患者におけるその他の経口抗菌薬（ペニシリン系、その他のセファロスポリン系、ペネム系、フルオロキノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、リンコサミド系、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤) の使用量、*H. influenzae* 検出株全体に対する BLNAR の割合、*S. pneumoniae* 検出株全体に対する PRSP の割合、*Escherichia coli* 検出患者全体に対する ESBL 産生 *E. coli* 検出患者の割合、院内発症 CDI (Hospital-acquired CDI: HA-CDI) の発生率、病院死亡率とした。各評価指標は教育的介入の実施前と実施後のデータを比較した。経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は2018年1月に入院患者に使用可能な抗菌薬のリストから削除した。

第2章第1節での方法¹²⁰⁾と同様、経口抗菌薬の使用量は DOTs/1000 patient days で評価した。外来患者については、各期間における外来患者数の合計を分母として、DOTs/1000 outpatients を算出して評価した。DOTs は各期間における月平均値または中央値を介入前後で比較した。経口抗菌薬は WHO による Anatomical Therapeutic Chemical classification system に基づき系統別に分類した。

H. influenzae 検出株全体に対する BLNAR の割合及び *S. pneumoniae* 検出株全体に対する PRSP の割合については、各菌がいずれかの部位の培養検体から検出された数を集計した。*H. influenzae* の薬剤感受性は Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2012 の基準¹²⁸⁾に従い、 β -lactamase 非産生株で ABPC の minimum inhibitory concentration (MIC) が $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$ の株を BLNAR とした。 β -lactamase の産生はニトロセフィン試験で確認した。*S. pneumoniae* の薬剤感受性は、本邦の過去の PRSP の検出状況に関する報告^{16, 117, 118)}と比較するために、CLSI 2012 における注射用ペニシリンの髄膜炎基準に基づき、ペニシリン G (PCG) の MIC が $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$ の株を PRSP と分類した¹²⁸⁾。

E. coli における ESBL 産生は Double Disk Synergy Test で確認した。ESBL 産生 *E. coli* または ESBL 非産生 *E. coli* が複数回検出された患者はそれぞれ1回のみを集計に含めた。

HA-CDI の発生率は、入院72時間以降に CD トキシン産生が微生物学的に確認された入院患者の数を集計し、複数回検出された患者については1回のみを集計に含めた。CD トキシン産生は enzyme immuno-assay 法で確認した (C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE, Abbott)。CD トキシン検査を実施した入院患者数についても介入前後で評価した。

4) 統計解析

各群のデータが正規分布に従わない場合、中央値の2群間比較については Mann-Whitney's *U*-test を行った (入院及び外来患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量、外来患者におけるリンコサミド系抗菌薬)。各群のデータが正規分布に従う場合、平均値の2群間比較については Student's *t* test を行った (その他の経口抗菌薬)。カテゴリ変数の割合の群間比較については χ^2 test を行った (BLNAR の割合、PRSP の割合、ESBL 産生 *E. coli* の割合、HA-CDI 発生率、病院死亡率)。検定の有意水準は5%とし

た。全ての統計解析には GraphPad Prism 6 (La Jolla, CA, USA) を用いた。

3. 結果

1) 抗菌薬使用量の変化

入院患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の DOTs/1000 patient days の推移を Figure 13 に示す。入院患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬について、介入前（2016年7月～2017年6月）の各月の DOTs/1000 patient days の中央値（IQR）は 24.2（23.5–25.1）で、介入後（2017年7月～2018年6月）は 3.7（0.0–7.1）であり、介入前と比較して有意に減少した（ $P < 0.001$; Table 12）。外来患者の DOTs/1000 outpatients については、介入前が 30.2（25.4–32.1）で、介入後が 13.3（9.6–17.1）であり、入院患者と同様に介入前と比較して有意に減少した（ $P < 0.001$; Table 12）。

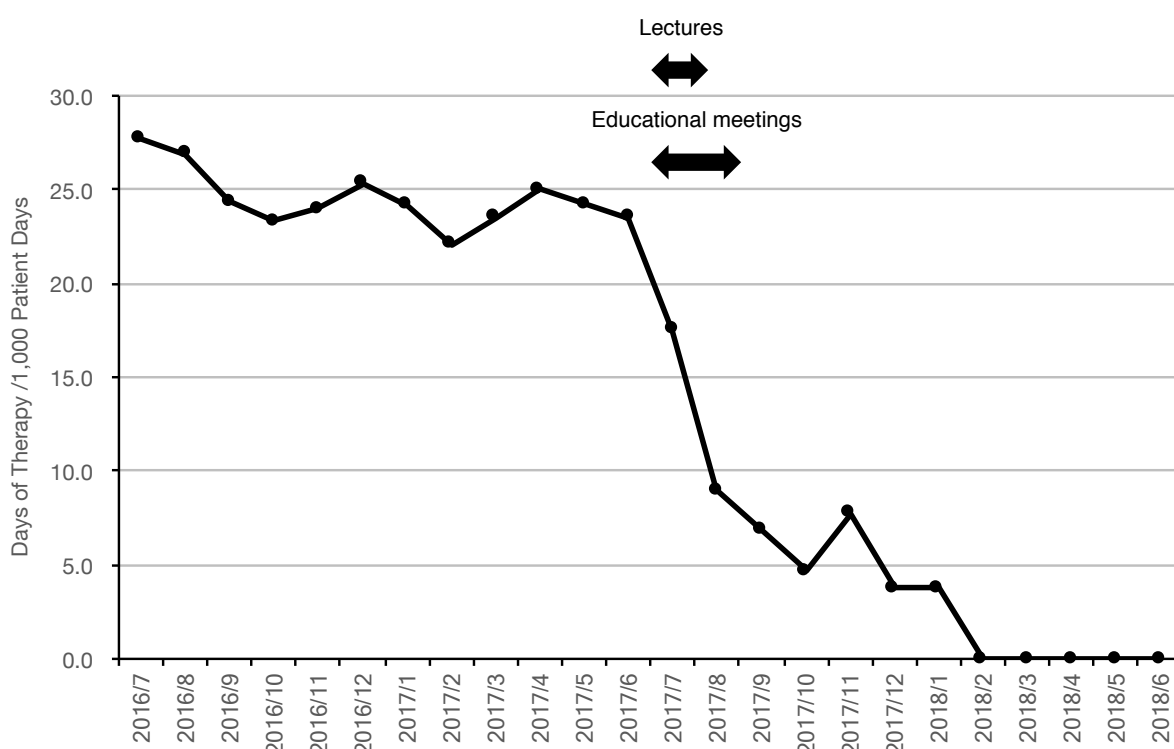


Figure 13 入院患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の DOTs の推移

教育的介入の各対策の実施時期を図中に示す。経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は2018年1月に当院の入院患者に対する採用抗菌薬のリストから削除した。

各系統の抗菌薬使用量を Table 13 に示す。経口第 1 世代セファロスポリン系抗菌薬の DOTs/1000 patient days の中央値 (IQR) は、入院 (8.1 (6.2–8.8) vs. 18.0 (17.4–20.1) ; $P < 0.001$) 及び外来患者 (7.1 (5.9–9.2) vs. 14.4 (10.1–15.9) ; $P < 0.001$) とともに介入前と比較して介入後に有意に増加した。広域型ペニシリン (アモキシシリン) については、入院患者のみで介入後有意に増加した。外来患者について、フルオロキノロン系抗菌薬と ST 合剤の使用量は介入後に有意に減少し、一方でテトラサイクリン系抗菌薬の使用量は有意に増加した。マクロライド系抗菌薬とリンコサミド系抗菌薬の使用量は介入前後で有意な変化は認められなかった。入院患者における経口抗菌薬全体の使用量は介入前後で有意な変化は認められなかったが (195.1 (182.4–203.4) vs. 190.4 (186.9–212.6) ; $P = 0.62$)、外来患者については介入後有意に減少した (609.8 (603.4–619.7) vs. 578.2 (575.2–600.3) ; $P = 0.032$)。

Table 13 介入前後 1 年間における各経口抗菌薬の DOTs の変化

	Inpatients		<i>P</i>	Outpatients		<i>P</i>
	DOTs (IQR)			DOTs (IQR)		
	Before intervention	After intervention		Before intervention	After intervention	
Penicillins with extended spectrum	16.8 (13.5-18.2)	19.3 (18.2-24.2)	0.021	22.8 (21.2-25.5)	27.6 (23.7-29.1)	0.10
Combinations of penicillins, including β -lactamase inhibitors	10.0 (8.8-11.3)	12.5 (10.6-14.0)	0.16	10.6 (8.2-12.9)	11.3 (10.3-12.9)	0.27
First-generation cephalosporins	8.1 (6.2-8.8)	18.0 (17.4-20.1)	<0.001	7.1 (5.9-9.2)	14.4 (10.1-15.9)	<0.001
Second-generation cephalosporins ^a				1.3 (0.9-1.6)	1.3 (1.1-1.4)	0.89
Third-generation cephalosporins	24.2 (23.5-25.1)	3.7 (0.0-7.1)	<0.001	30.2 (25.4-32.1)	13.3 (9.6-17.1)	<0.001
Other cephalosporins and penems ^a				2.2 (1.9-2.8)	2.4 (1.6-2.8)	0.89
Macrolides	10.8 (9.5-12.7)	13.2 (11.9-14.8)	0.051	112.6 (106.2-117.2)	109.3 (103.2-122.9)	0.82
Fluoroquinolones	26.7 (25.0-28.5)	25.3 (23.3-27.9)	0.81	41.1 (39.3-44.5)	35.1 (32.8-40.3)	0.008
Tetracyclines	11.9 (10.3-13.0)	14.3 (11.3-16.8)	0.10	44.7 (38.9-46.9)	50.1 (43.8-52.9)	0.029
Lincosamides	1.5 (0.5-2.4)	1.1 (0.5-1.5)	0.35	3.9 (2.9-4.2)	3.9 (3.4-4.2)	0.79
Sulfamethoxazole and trimethoprim	83.5 (79.0-90.6)	86.4 (80.5-94.5)	0.27	339.6 (330.9-347.5)	315.6 (306.3-324.3)	0.019
Total	195.1 (182.4-203.4)	190.4 (186.9-212.6)	0.62	609.8 (603.4-619.7)	578.2 (575.2-600.3)	0.032

DOTs (外来患者については 1,000 outpatients あたり)は月平均 (IQR) で示す。

^a 入院患者では採用のない系統の抗菌薬

2) 薬剤耐性菌の動向

H. influenzae 検出株全体に対する BLNAR の割合は、介入前が 41.9%、介入後が 30.9%であったが、介入前後で有意な差は認められなかった (Table 14)。 *S. pneumoniae* 検出株全体に対する PRSP の割合は、介入前が 51.2%、介入後が 39.5%であったが、介入前後で有意差は認められなかった (Table 15)。 *E. coli* 検出患者全体に対する ESBL 産生 *E. coli* 検出患者の割合は、介入前が 20.5%、介入後が 23.4%で、介入前後で有意差は認められなかった (Table 16)。

Table 14 *H. influenzae* 検出株全体に対する BLNAR の割合の変化

	Number of strains (%)		P
	Before intervention	After intervention	
BLNAR/Total	26/62 (41.9)	25/81 (30.9)	0.17

Table 15 *S. pneumoniae* 検出株全体に対する PRSP の割合の変化

	Number of strains (%)		P
	Before intervention	After intervention	
PRSP/Total	22/43 (51.2)	15/38 (39.5)	0.29

Table 16 *E. coli* 検出患者全体に対する ESBL 産生 *E. coli* 検出患者の割合の変化

	Number of strains (%)		P
	Before intervention	After intervention	
ESBL/Total	114/557 (20.5)	138/591 (23.4)	0.24

3) HA-CDI の発生率

HA-CDI の発生率について、介入前は 0.14/1000 patient days で、介入後は 0.09/1000 patient days であり、介入前と比較して介入後は有意に低下した ($P=0.029$; Figure 14)。CD トキシン検査を実施した入院患者数は、介入前が 435 人、介入後は 430 人であった。

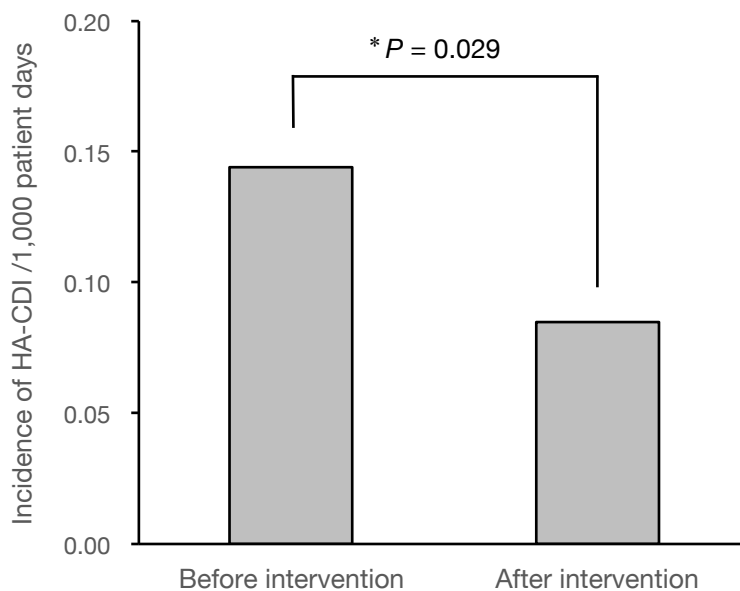


Figure 14 HA-CDI 発生率の変化

4) 病院死亡率の評価

病院死亡率は介入前が 1.30%、介入後は 1.37%であり、介入前後で有意な差は認められなかった ($P = 0.56$; Figure 15)。

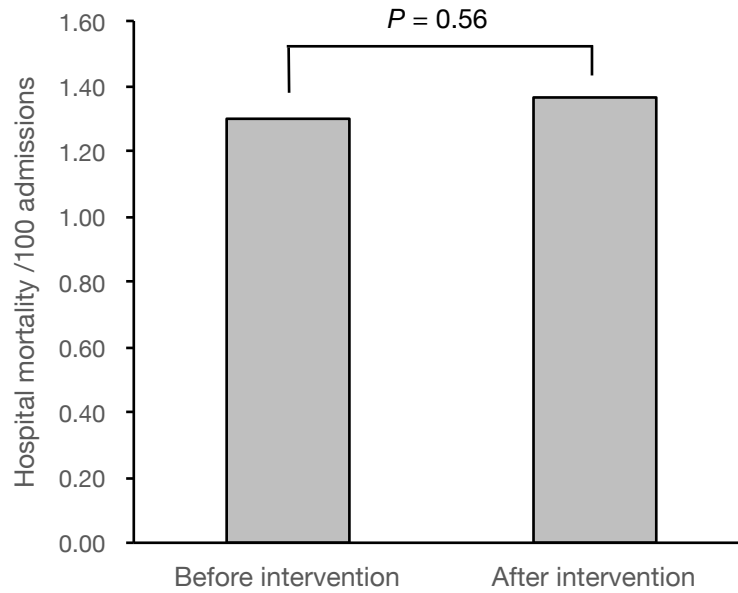


Figure 15 病院死亡率の変化

4. 考察

本研究の結果、薬剤師主導の多職種協働による教育的介入が、入院・外来患者における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量削減に有用であることが明らかとなった。経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量は、介入後6カ月間で大きく減少したため、2018年1月に当院の入院患者に対する採用抗菌薬のリストから経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は削除された。2009年から2013年における本邦の抗菌薬使用量の調査では、経口抗菌薬が抗菌薬全体の使用量の92.6%を占め、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は2013年における経口抗菌薬全体の使用量の23.8%を占めていた¹⁸⁾。また、外来小児患者における経口抗菌薬使用状況の全国調査では、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬が2013-2016年における抗菌薬使用量全体の35.6%を占めていた¹²⁹⁾。本邦におけるこのような使用傾向は、欧州や米国と大きく異なる¹⁸⁻²⁰⁾。一方、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬は、薬剤耐性菌の増加だけでなく^{16, 21, 22)}、低カルニチン血症の原因²³⁻²⁵⁾や、CDIの重要なリスクファクター²⁶⁾であることが指摘されている。本邦のAMR対策アクションプランでは、経口セファロスポリン系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬の人口1000人あたりの1日使用量を2020年までに、2013年の水準から50%削減することが目標とされている¹⁶⁾。本研究で示した、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用に対する教育的介入は、この目標達成に貢献できると考えられる。

本研究では、薬剤師が当院における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用状況及び不適切使用の代表例を分析したうえで、その適正使用に関する講義や提案内容について検討し、多職種チームによって教育的介入を実施した。ASPの実践に関するガイドラインでは、講義のような受動的教育活動は、他のASPの戦略を補完する目的で実践すべきであるとされている¹²⁾。本研究の教育的介入では、講義形式だけでなく、各診療科との教育的ミーティングを組み合わせて実施した。先行研究でも、医師を対象とした教育的介入の経口抗菌薬の使用量削減に対する有用性が報告されている^{107, 108)}。PAFのように個別化された介入を経口抗菌薬の不適切使用全症例を対象に実施することは難しい。そのため、薬剤師が自施設の経口抗菌薬の使用状況を分析し、不適切使用の典型的なケースに焦点を絞って教育的介入を実践することは、その効果を高めることに寄与したと考えられる。加えて、感染症の専門職からなる多職種チームで介入を実践したことが、推奨のスムーズな受け入れと速やかな使用量削減に繋がったと考える。

本研究において、フルオロキノロン系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬のような広域スペクトラム抗菌薬の使用量に増加は認められなかったが、第1世代セファロスポリン系抗菌薬やペニシリンのような狭域スペクトラムの抗菌薬の使用量は増加し、入院患者における抗菌薬全体の使用量は教育的介入前後で減少しなかった。経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量は減少したものの、それ以外の経口抗菌薬の不適切使用例は依然として残っているものと考えられ、更なる改善が必要である。

本研究の教育的介入実施前後で、BLNAR及びPRSPの検出割合に有意な差は認められなかった。BLNARやPRSPの検出状況に有意な差が認められなかった理由の一つとして、サンプルサイズが小さかった影響が考えられる。本邦におけるBLNARの検出割合は近年

増加しており、2010年以降では全 *H. influenzae* 検出株のうち 38-64%を占めたことが報告されている^{21, 22, 112)}。*S. pneumoniae* に関しては、本邦の小児を対象として、2000年から2012年にかけて実施された全国調査において、CLSI 2007の基準（非髄膜炎、経口ペニシリン: PCGのMICが0.12–1.0 µg/mLの株を penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP), PCGのMICが \geq 2.0 µg/mLの株を PRSPと定義)で、PISPとPRSPの合計が49.5%-76.9%であったことが報告されている¹¹⁶⁾。本研究における教育的介入実施後のBLNAR及びPRSPの検出割合は、上記の本邦における報告^{21, 22, 113, 116)}の値と比較していずれも低かった。今回の研究は単施設で実施した研究であり、地域における抗菌薬の使用状況に直接的な影響を与えてはいないと考えられる。地域全体で経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量を削減することによりBLNARやPRSPが減少するかどうかについて、今後検討が必要である。

ESBL産生 *E. coli* は、本邦の医療施設及び市中においても増加している^{118, 119)}。本邦の単一医療施設で実施された研究で、ESBL産生 *E. coli* の検出率は2003年の1.2%から2011年は14.3%まで増加したことが報告されている¹¹⁸⁾。また Japanese Nosocomial Infection Surveillance システムの2016年の年報では、*E. coli* のセフトキシムに対する耐性率は26.0%であった¹³⁰⁾。今回の研究で、ESBL産生 *E. coli* の割合は介入前後で変化がなく、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量削減がESBL産生 *E. coli* の検出割合に与える影響については不明であった。本邦のESBL産生 *E. coli* の特徴を分析した先行研究では、市中獲得型のESBL産生 *E. coli* がESBL産生 *E. coli* 検出患者全体の26%を占め、そのうち85%の患者は過去3ヶ月以内に抗菌薬曝露を受けていなかった¹¹⁹⁾。ESBL産生 *E. coli* の蔓延を防ぐためには、医療機関における抗菌薬不適切使用の是正に加えて、地域における対策が必要と考えられる¹¹⁹⁾。

ASPは入院患者におけるCDI発生率の低下に有効であるため¹³¹⁾、ASPの実施に関するガイドラインでは、CDI発症を誘発するリスクが高い抗菌薬の使用量を減少させることが推奨されている¹²⁾。今回の研究では、HA-CDIの発生率は教育的介入の実施後に有意に低下した。本研究の実施期間中には、第2章第1節で述べたASP¹²⁰⁾も当院で実施しており、このASPもHA-CDIの発生率に影響を与えた可能性がある。一方で、病院死亡率に有意な変化は認められなかった。これらの結果には外来患者が含まれていないため、本研究の対象患者を全て反映してはいないが、教育的介入は少なくとも臨床転帰を増悪させてはいないことが示唆された。

本研究には以下の限界がある。今回の研究では薬剤耐性菌の検出状況やHA-CDIの発生率、病院死亡率に影響を与える教育的介入以外の要因の影響については評価できていない。第2章第1節で述べた当院におけるASP¹²⁰⁾や、地域における抗菌薬の使用状況も本研究の結果に影響を与えた可能性がある。特に、地域における経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量削減が薬剤耐性菌の出現状況に与える影響について、今後検討が必要である。

本研究結果から、薬剤師主導の多職種協働による教育的介入は、広域スペクトラム抗菌薬の使用量を増加させることなく、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量を大

きく削減することが明らかとなった。介入前後で薬剤耐性菌の検出状況に変化は認められなかったが、HA-CDI の発生率は介入後に減少し、また介入による臨床転帰の増悪はなかったことから、本研究で実施した教育的介入の有用性が示された。本邦の多くの医療施設で経口第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用の是正が必要とされている¹⁶⁾。本研究における教育的介入はその是正に貢献できるものであり、また介入を効果的に実施するために、経口抗菌薬の使用状況の分析や、適正使用に関する講義及び推奨内容の検討、主治医チームへの実際の介入など、様々な面での薬剤師の役割が重要と考えられる。

第3節 小括

本章では、抗菌薬適正使用を目指した多職種協働による介入として、薬剤師主導の PAF を中心とした包括的な ASP を実施し、抗菌薬使用量や薬剤耐性菌の状況、臨床転帰に対する長期的な有用性について評価した。さらに、薬剤師主導の多職種協働による教育的介入を行い、それらが経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬やその他の経口抗菌薬の使用量、薬剤耐性菌の出現状況、臨床転帰に及ぼす影響を検討した。本章における検討から、以下の知見を得た。

1. 薬剤師主導の PAF を中心とした包括的な ASP の実施が、臨床転帰を増悪させることなく、抗緑膿菌薬使用量の減少、緑膿菌の良好な薬剤感受性の維持、MRSA 発生率の低下に繋がることが明らかとなり、またその効果は7年間もの長期間に亘り維持することが可能であった。
2. 薬剤師主導の多職種協働による教育的介入は、広域スペクトラム抗菌薬の使用量を増加させることなく、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量を大きく削減した。薬剤耐性菌の検出状況に介入前後で変化は認められなかったが、HA-CDI の発生率は介入後に減少し、また介入による臨床転帰の増悪はなかったことから、薬剤師を含む多職種による教育的介入の有用性が示された。

総括

高齢者のポリファーマシーや薬剤耐性菌の増加は、医薬品の不適切使用によって生じる深刻な問題として近年特に社会的な関心が高まっている。薬剤師はこれらの問題の解決に向けて主体的な関与が求められるが、薬学的な介入を実施するための具体的な方法やその臨床的有用性は十分に評価されていなかった。そこで著者は、高齢者のポリファーマシーと抗菌薬の不適切使用に対して薬剤師による介入を実施し、その臨床的有用性について評価することを目的に研究を実施した。ポリファーマシーについては、PIMsを検出する基準として **STOPP criteria version 2** 及び **STOPP-J** を用いた薬剤師による介入の効果を検討した。抗菌薬適正使用については、薬剤師主導の **PAF** を中心とした **ASP** を実施し、抗菌薬使用量や薬剤耐性菌の出現状況、臨床転帰に対する長期的な有用性について評価した。さらに、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の不適切使用の是正を目指した薬剤師主導の多職種協働による教育的介入を実施し、経口抗菌薬の使用量や薬剤耐性菌の出現状況に及ぼす影響について検討した。

第1章 高齢者のポリファーマシーに対する薬剤師による介入

本邦の高齢入院患者に **STOPP criteria version 2** を適用した場合、42.1%の患者でPIMsが処方されている実態が明らかになり、その是正の必要性が示された。さらに、薬剤師がPIMsの変更について薬学的な評価を行い、患者の意向を踏まえ医師に処方変更を推奨することで、処方変更の必要性が高いPIMsの見直しが可能であったことから、本手法の有用性が示された。また、**STOPP-J**は**STOPP criteria version 2**と比較して、より多くのPIMsを検出することが可能であった。今後は**STOPP-J**と**STOPP criteria version 2**の両基準を組み合わせた薬剤師による介入が、効率的かつ有用な手法となる可能性が示された。

第2章 抗菌薬適正使用を目指した薬剤師主導の介入

薬剤師主導の**PAF**を中心とした**ASP**や、薬剤師主導の多職種協働による教育的介入が、抗緑膿菌薬や経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬の適正使用に対して有用であることを明らかにした。いずれの介入も対象抗菌薬の使用量削減により薬剤耐性菌増加を抑制する可能性が示され、一方で菌血症患者の死亡率や病院死亡率といった臨床転帰に増悪を認めなかったことから、抗菌薬適正使用を目指した薬剤師主導の介入の有用性が示された。

以上より、著者は高齢者のポリファーマシーに対する **STOPP criteria version 2** 及び **STOPP-J** を用いた薬剤師による介入の方法論を提示し、その有用性を明らかにした。また、抗菌薬の適正使用を目指した **ASP** や教育的介入といった薬剤師主導の介入の有用性を示した。本研究は他施設でも応用可能な高齢者のポリファーマシーと抗菌薬不適切使用に対する薬剤師による介入の方法とその臨床的有用性を示したもので、今後多くの医療施設で実践されることで、本邦における薬物療法の適正化及び医薬品適正使用の推進に大きく寄与できるものと考えている。

謝辞

本論文をまとめるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました神戸薬科大学製剤学研究室 坂根稔康教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究の論文審査にあたり、種々の有益な御助言、御指導を賜りました医療薬学研究室 力武良行教授、薬理学研究室 小山豊教授、薬剤学研究室 大河原賢一教授に深謝いたします。

本研究の実施の機会を与えていただき、その遂行にあたって終始御懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました神戸大学医学部附属病院 薬剤部 矢野育子教授、並びに大村友博准教授、山本和宏講師に謹んで感謝の意を表します。

さらに、多くの有益な御助言と御協力を賜りました神戸大学 平井みどり名誉教授、神戸大学大学院医学研究科 感染治療学分野 岩田健太郎教授、神戸大学医学部附属病院 感染制御部 宮良高維特命教授、三田市民病院 荒川創一院長、昭和大学医学部内科学講座 臨床感染症学部門 時松一成准教授、京都橘大学健康科学部臨床検査学科 中村竜也准教授、京都薬科大学 臨床薬学分野 西口工司教授に衷心より御礼申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり多大なる御指導と御協力を賜りました神戸大学医学部附属病院 薬剤部 宇田篤史薬剤師、小倉史愛薬剤師、神戸大学医学部附属病院 感染症内科 西村翔医師に心より感謝申し上げます。さらに、多くの有益な御助言と御協力賜りました神戸大学医学部附属病院 薬剤部、感染制御部、及び感染症内科の諸氏に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm. World. Sci.* **2002**, 24, 46-54.
- 2) Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann. Pharmacother.* **2008**, 42, 1017-25.
- 3) Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N. Engl. J. Med.* 2011, **365**, 2002-2012.
- 4) 総務省統計局. 人口推計 (2019) . <https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1211.html>
- 5) 厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編) (2018) .
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000209384.pdf>
- 6) Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Pre- scriptions) and START (Screening Tool to Alert doc- tors to Right Treatment). Consensus validation. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* **2008**, 46, 72-83.
- 7) Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2013**, 38, 360-372.
- 8) O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age. Ageing.* **2015**, 44, 213-218.
- 9) 日本老年医学会. 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究 研究班. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社, 2015.
- 10) Kojima T, Mizukami K, Tomita N, Arai H, Ohru T, Eto M, Takeya Y, Isaka Y, Rakugi H, Sudo N, Arai H, Aoki H, Horie S, Ishii S, Iwasaki K, Takayama S, Suzuki Y, Matsui T, Mizokami F, Furuta K, Toba K, Akishita M; Working Group on Guidelines for Medical Treatment and its Safety in the Elderly. Screening Tool for Older Persons' Appropriate Prescriptions for Japanese: Report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly". *Geriatr. Gerontol. Int.* **2016**, 16, 983-1001.
- 11) World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance (2015).
<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
- 12) Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK,

- Trivedi KK. 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-e77.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States 2019 (2019). <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
 - 14) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N. National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J. Infect. Chemother.* **2019**, Dec 1. pii: S1341-321X(19)30335-6.
 - 15) Jim O'Neill. The Review on Antimicrobial Resistance (2016). https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
 - 16) The Government of Japan. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016–2020 (2016). <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>
 - 17) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, 44, 159-177.
 - 18) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, Watanabe T, Fujimoto S, Takayama K, Murakami N, Okuda M. Japanese antimicrobial consumption surveillance: first report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009–2013). *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2016**, 7, 19–23.
 - 19) The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012 (2014). <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
 - 20) Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, 44, 1091–5.
 - 21) Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, Kobayashi R, Nagai K, Jacobs MR, Appelbaum PC, Sunakawa K, Ubukata K. Diversity of ampicillin resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. *Microb. Drug. Resist.* **2003**, 9, 39–46.
 - 22) Honda H, Sato T, Shinagawa M, Fukushima Y, Nakajima C, Suzuki Y, Shiraishi T, Kuronuma K, Takahashi S, Takahashi H, Yokota SI. Multiclonal expansion and high prevalence of β -lactamase-negative *Haemophilus influenzae* with high-level ampicillin resistance in Japan and susceptibility to quinolones. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2018**,

- 62, e00851-18.
- 23) Makino Y, Sugiura T, Ito T, Sugiyama N, Koyama N. Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic acid. *Pediatrics*. **2007**, 120, e739–e741.
 - 24) Nasu T, Suzuki M, Uetake K, Kubota M. Newborn hypocarnitinemia due to long-term transplacental pivalic acid passage. *Pediatr. Int.* 2014, 56, 772–4.
 - 25) Ito M, Fukuda M, Suzuki Y, Wakamoto H, Ishii E. Carnitine-related hypoglycemia caused by 3 days of pivalate antibiotic therapy in a patient with severe muscular dystrophy: a case report. *BMC. Pediatr.* **2017**, 17, 73.
 - 26) Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection. *CMAJ*. **2008**, 179, 767–72.
 - 27) 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本感染症学会, 一般社団法人日本環境感染学会, 一般社団法人日本臨床微生物学会, 公益社団法人日本薬学会, 一般社団法人日本医療薬学会, 一般社団法人日本 TDM 学会, 一般社団法人日本医真菌学会, 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. (2017).
 - 28) 2010 年 4 月 30 日, 医政発 0430 第 1 号, 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について (厚生労働省医政局長)
 - 29) Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT, Polypharmacy in elderly patients, *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **2007**, 5, 345-351.
 - 30) Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR, A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital. *Age. Ageing.* **2004**, 33, 110-115.
 - 31) Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP, Markides K, Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **2006**, 61, 170-175.
 - 32) Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K, Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2010**, 69, 543-552.
 - 33) Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G. Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults: results from the CRIME study. *Age. Ageing.* **2014**, 43, 767-73.
 - 34) O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs. Aging.* **2012**, 29, 437-52.
 - 35) The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2015**, 63, 2227-46.
 - 36) Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese Z. Development and validation of an improving

- prescribing in the elderly tool. *Can. J. Clin. Pharmacol.* **2000**, *7*, 103-7.
- 37) Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2016**, *41*, 158-69.
- 38) Hudhra K, Beçi E, Petrela E, Xhafaj D, García-Caballos M, Bueno-Cavanillas A. Prevalence and factors associated with potentially inappropriate prescriptions among older patients at hospital discharge. *J. Eval. Clin. Pract.* **2016**, *22*, 707-13.
- 39) Getachew H, Bhagavathula AS, Abebe TB, Belachew SA. Inappropriate prescribing of antithrombotic therapy in Ethiopian elderly population using updated 2015 STOPP/START criteria: a cross-sectional study. *Clin. Interv. Aging.* **2016**, *11*, 819-27.
- 40) Bahat G, Bay I, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Karan MA. Prevalence of potentially inappropriate prescribing among older adults: A comparison of the Beers 2012 and Screening Tool of Older Person's Prescriptions criteria version 2. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2017**, *17*, 1245-1251.
- 41) Hamano J, Ozone S, Tokuda Y. A comparison of estimated drug costs of potentially inappropriate medications between older patients receiving nurse home visit services and patients receiving pharmacist home visit services: a cross-sectional and propensity score analysis. *BMC. Health. Serv. Res.* **2015**, *15*, 73.
- 42) Onda M, Imai H, Takada Y, Fujii S, Shono T, Nanaumi Y. Identification and prevalence of adverse drug events caused by potentially inappropriate medication in homebound elderly patients: a retrospective study using a nationwide survey in Japan. *BMJ. Open.* **2015**, *5*, e007581. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007581.
- 43) 小倉史愛, 木村丈司, 宇田篤史, 戸田飛鳥, 赤澤由子, 山本和宏, 五百蔵武士, 西岡達也, 久米 学, 槇本博雄, 平井みどり. STOPP Criteria を用いた高齢者のポリファーマシーに対する薬剤師による介入. *医療薬学.* **2016**, *42*, 78-86.
- 44) Gallagher P, O'Mahony D, STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age. Ageing.* **2008**, *37*, 673-679.
- 45) Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2009**, *68*, 936-947.
- 46) Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, Mádlová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *67*, 1175-1188.
- 47) International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board on the availability of internationally controlled drugs: Ensuring adequate access for medical

- and scientific purposes. *United nations*, **2011**, pp32-41.
- 48) Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* **2009**, 169, 1952-60.
 - 49) Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ.* **2005**, 331, 1169.
 - 50) Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2011**, 89, 845-854.
 - 51) Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2014**, 62, 1658-1665.
 - 52) 日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005. メジカルビュー社, 2005.
 - 53) Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, 71, 861-875.
 - 54) Kimura T, Ogura F, Yamamoto K, Uda A, Nishioka T, Kume M, Makimoto H, Yano I, Hirai M. Potentially inappropriate medications in elderly Japanese patients: effects of pharmacists' assessment and intervention based on Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions criteria ver.2. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2017**, 42, 209-214.
 - 55) Masumoto S, Sato M, Maeno T, Ichinohe Y, Maeno T. Potentially inappropriate medications with polypharmacy increase the risk of falls in older Japanese patients: 1-year prospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int.* **2018**, 18, 1064-1070.
 - 56) Ishii S, Kojima T, Ezawa K, Higashi K, Ikebata Y, Takehisa Y, Akishita M. The association of change in medication regimen and use of inappropriate medication based on Beers criteria with adverse outcomes in Japanese long-term care facilities. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2017**, 17, 591-597.
 - 57) Blanco-Reina E, García-Merino MR, Ocaña-Riola R, Aguilar-Cano L, Valdellós J, Bellido-Estévez I, Ariza-Zafra G. Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Patients Using the Updated Version of STOPP-START Criteria: A Comparison of Profiles and Prevalences with Respect to the Original Version. *PLoS One.* **2016**, 11, e0167586.
 - 58) Bahat G, Bay I, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Karan MA. Prevalence of potentially inappropriate prescribing among older adults: A comparison of the Beers 2012 and Screening Tool of Older Person's Prescriptions criteria version 2. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2017**, 17, 1245-1251.

- 59) Mucalo I, Hadziabdić MO, Brajković A, Lukić S, Marić P, Marinović I, Bačić-Vrca V. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU (7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, 73, 991-999.
- 60) Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* **2018**, 320, 1889-1898.
- 61) Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* **2016**, 2, CD008986.
- 62) Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML, Henriksen JP, Nielsen ML, Eriksen CS, Buck TC, Pottegård A, Hansen MR, Hallas J. Effect of an In-Hospital Multifaceted Clinical Pharmacist Intervention on the Risk of Readmission: A Randomized Clinical Trial. *JAMA. Intern. Med.* **2018**, 178, 375-382.
- 63) Kaiser RM, Castanheira M, Jones RN, Tenover F, Lynfield R. Trends in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-positive *K. pneumoniae* in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013, 76, 356-360.
- 64) Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, Cantón R, Carmeli Y, Friedrich AW, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Nordmann P, Poirel L, Rossolini GM, Seifert H, Vatopoulos A, Walsh T, Woodford N, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) Working Group. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet. Infect. Dis.* **2017**, 17, 153-163.
- 65) Weiner LM, Fridkin SK, Aponte-Torres Z, Avery L, Coffin N, Dudeck MA, Edwards JR, Jernigan JA, Konnor R, Soe MM, Peterson K, McDonald LC. Vital Signs: Preventing Antibiotic-Resistant Infections in Hospitals - United States, 2014. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2016**, 65, 235-241.
- 66) Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, 49, 1175-1184.
- 67) Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **2008**, 29, 1099-1106.
- 68) Miliani K, L'Héritau F, Lacavé L, Carbonne A, Astagneau P; Antimicrobial Surveillance Network Study Group. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J.*

- Hosp. Infect.* **2011**, 77, 343-347.
- 69) Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2002**, 46, 2920-2925.
 - 70) Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, Butler M, Wilt TJ. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **2014**, 35, 1209-1228.
 - 71) Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CMPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.* **2016**, 16, 847-856.
 - 72) Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2016**, 60, 4840-1852.
 - 73) Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* **2017**, 2, CD003543.
 - 74) Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **2003**, 24, 699-706.
 - 75) Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, Allen V, Daneman N. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **2012**, 33, 354-361.
 - 76) DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am. J. Infect. Control.* **2012**, 40, 526-529.
 - 77) Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N. Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2013**, 38, 401-404.
 - 78) Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, Dezube R, Hsu S, Cosgrove SE. What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin. Infect. Dis.* **2017**, 64, 537-543.
 - 79) Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **2012**, 33, 338-345.
 - 80) Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2015**, 45, 262-267.

- 81) Chen IL, Lee CH, Su LH, Wang YL, Liu JW. Effects of implementation of an online comprehensive antimicrobial-stewardship program in ICUs: A longitudinal study. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2018**, 51, 55-63.
- 82) Jenkins TC, Knepper BC, Shihadeh K, Haas MK, Sabel AL, Steele AW, Wilson ML, Price CS, Burman WJ, Mehler PS. Long-term outcomes of an antimicrobial stewardship program implemented in a hospital with low baseline antibiotic use. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* **2015**, 36, 664-72.
- 83) Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, Fukao A, Kitaichi K, Matsuura K, Sugiyama T, Murakami N, Itoh Y. 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.
- 84) Honda H, Ohmagari N, Tokuda Y, Mattar C, Warren DK. Antimicrobial Stewardship in Inpatient Settings in the Asia Pacific Region: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, 64, S119-S126.
- 85) Tagashira Y, Horiuchi M, Tokuda Y, Heist BS, Higuchi M, Honda H. Antimicrobial stewardship for carbapenem use at a Japanese tertiary care center: An interrupted time series analysis on the impact of infectious disease consultation, prospective audit, and feedback. *Am. J. Infect. Control.* **2016**, 44, 708-710.
- 86) Maeda M, Takuma T, Seki H, Ugajin K, Naito Y, Yoshikawa M, Yamanaka A, Oto Y, Minemura A, Shoji H, Ishino K, Niki Y. Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in patients with bloodstream infection. *J. Infect. Chemother.* **2016**, 22, 90-95.
- 87) Iwata K. Quantitative and qualitative problems of infectious diseases fellowship in Japan. *Int. J. Infect. Dis.* **2013**, 17, e1098-e1099.
- 88) Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, 44, 664-670.
- 89) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, 24, 584-602.
- 90) Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, Reller LB, Weinstein MP. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am. J. Med.* **2010**, 123, 819-828.
- 91) Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, Tsugita M, Tadano K, Takada K, Akamatsu T, Yamada T, Yamada T, Shiraiishi T, Okuda M. Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection.* **2013**, 41, 415-423.

- 92) Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare CR, Wares KD, Gould IM. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *Lancet. Infect. Dis.* **2015**, 15, 1438-1449.
- 93) Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, 49, 1-45.
- 94) Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, Chiu A, Raybardhan S, Science M, Fernando E, Tomlinson G, Bell CM, Morris AM. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, 60, 1451-1461.
- 95) Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.* **2013**, 19, 852-858.
- 96) Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, 63, e61-e111.
- 97) Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, 52, e103-e120.
- 98) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2010**, 50, 133-164.
- 99) Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **2013**, 70, 195-283.

- 100) Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 (2013). <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 101) Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, Finkelstein JA, Gerber JS, Hyun DY, Linder JA, Lynfield R, Margolis DJ, May LS, Merenstein D, Metlay JP, Newland JG, Piccirillo JF, Roberts RM, Sanchez GV, Suda KJ, Thomas A, Woo TM, Zetts RM, Hicks LA. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. **2016**, 315, 1864-1873.
- 102) Chua KP, Fischer MA, Linder JA. Appropriateness of outpatient antibiotic prescribing among privately insured US patients: ICD-10-CM based cross sectional study. *BMJ*. **2019**, 364, k5092.
- 103) Olesen SW, Barnett ML, MacFadden DR, Lipsitch M, Grad YH. Trends in outpatient antibiotic use and prescribing practice among US older adults, 2011-15: observational study. *BMJ*. **2018**, 362, k3155.
- 104) Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *MMWR Recomm Rep*. **2016**, 65, 1-12.
- 105) Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, Knight TK, Hay JW, Doctor JN. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. **2016**, 315, 562-70.
- 106) Hallsworth M, Chadborn T, Sallis A, Sanders M, Berry D, Greaves F, Clements L, Davies SC. Provision of social norm feedback to high prescribers of antibiotics in general practice: a pragmatic national randomised controlled trial. *Lancet*. **2016**, 387, 1743-52.
- 107) Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Roizin H, Morag B, Hetman S, Ringel S, Ben-Israel N, Varon M, Somekh E, Rubinstein E. Reduction in antibiotic use following a cluster randomized controlled multifaceted intervention: the Israeli judicious antibiotic prescription study. *Clin. Infect. Dis*. **2011**, 53, 33-41.
- 108) Butler CC, Simpson SA, Dunstan F, Rollnick S, Cohen D, Gillespie D, Evans MR, Alam MF, Bekkers MJ, Evans J, Moore L, Howe R, Hayes J, Hare M, Hood K. Effectiveness of multifaceted educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomised controlled trial. *BMJ*. **2012**, 344, d8173.
- 109) Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol*. **2015**, 36, 142-52.
- 110) Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2018, 115, E3463-E3470.
- 111) Centers for Disease Control and Prevention. Outpatient Antibiotic Prescriptions -United States, 2016 (2018). <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/programs->

- measurement/state-local-activities/outpatient-antibiotic-prescriptions-US-2016.html
- 112) M Lindsay Grayson, Suzanne M Crowe, James S McCarthy, John Mills, Johan W Mouton, S Ragnar Norrby, David L Paterson, Michael A Pfaller. Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition. *ASM Press*, 2010.
 - 113) Shiro H, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors. *J. Infect. Chemother.* **2015**, 21, 247-56.
 - 114) Karlowsky JA, Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Karginova EA, Jones ME, Thornsberry C, Sahm DF. Antimicrobial surveillance of *Haemophilus influenzae* in the United States during 2000-2001 leads to detection of clonal dissemination of a beta-lactamase-negative and ampicillin-resistant strain. *J. Clin. Microbiol.* **2002**, 40, 1063-6.
 - 115) Dabernat H, Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in children 5 years of age or less in France, 2001-2008: a retrospective database analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2012**, 31, 2745-53.
 - 116) Okada T, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of *Streptococcus pneumoniae* drug resistance in the pediatric field in Japan. *Pediatr. Int.* **2016**, 58, 192-201.
 - 117) World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 (2014). <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
 - 118) Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Shimono N, Akashi K. Community spread of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*: a long-term study in Japan. *J. Med. Microbiol.* **2013**, 62, 1038-43.
 - 119) Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, Ohmagari N. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL *E. coli*. *J. Infect. Chemother.* **2017**, 23, 117-119.
 - 120) Kimura T, Uda A, Sakaue T, Yamashita K, Nishioka T, Nishimura S, Ebisawa K, Nagata M, Ohji G, Nakamura T, Koike C, Kusuki M, Ioroi T, Mukai A, Abe Y, Yoshida H, Hirai M, Arakawa S, Yano I, Iwata K, Tokimatsu I. Long-term efficacy of comprehensive multidisciplinary antibiotic stewardship programs centered on weekly prospective audit and feedback. *Infection.* **2018**, 46, 215-24.
 - 121) 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 編集. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト (第3版). 日本化学療法学会, 2020.
化学療法学会テキスト
 - 122) ケフレックスカプセル 250mg、シロップ用細粒 100、シロップ用細粒 200 インタビューフォーム. 共和薬品工業株式会社. 2020年10月改訂 (第17版).
 - 123) ケフラールカプセル 250mg、細粒小児用 100mg インタビューフォーム. 共和薬品工

- 業株式会社. 2020 年 10 月改訂 (第 28 版) .
- 124) セフゾンカプセル 50mg、100mg インタビューフォーム. LTL ファーマ株式会社. 2020 年 10 月改訂 (第 20 版) .
- 125) メイアクト MS 錠 100mg、MS 小児用細粒 10% インタビューフォーム. Meiji Seika ファルマ株式会社. 2020 年 9 月改訂 (第 12 版) .
- 126) フロモックス錠 75mg、100mg、小児用細粒 100mg インタビューフォーム. 塩野義製薬株式会社. 2020 年 10 月改訂 (第 14 版) .
- 127) Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. **2007**, 116, 1736-54.
- 128) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100-S22. Wayne, *CLSI*, 2012.
- 129) Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I. Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013-2016). *J Infect Chemother*. **2019**, 25, 22-7.
- 130) Ministry of Health, Labour and Welfare. Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS): annual open report. 2016.
https://janis.mhlw.go.jp/english/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_Eng_201600_clsi2012.pdf
- 131) Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. 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.