

博 士 論 文

抗菌薬適正使用に対するチーム医療  
および薬剤師業務の医療経済的評価に関する研究

日本大学大学院薬学研究科

平成 27 年 3 月

福 田 哲 也



## 目次

図目次.....	iv
表目次.....	v
略語.....	vi
<b>第1章 序論.....</b>	<b>1</b>
第1節 研究の背景.....	1
第2節 Antimicrobial stewardship programs に関する先行研究.....	4
1. Antimicrobial stewardship programs の概要.....	4
2. Antimicrobial stewardship programs による医療経済性.....	6
3. 日本における Antimicrobial stewardship programs.....	7
4. 地域病院における Antimicrobial stewardship programs.....	11
5. 抗菌薬使用量の評価.....	12
第3節 薬剤師参画に関する先行研究.....	15
1. 薬剤師参画の概要.....	15
2. 臨床における Vancomycin と Therapeutic drug monitoring.....	18
3. 感染症治療に対する薬剤師参画.....	20
4. 薬剤師参画による医療経済性評価.....	22
5. 日本における薬剤師参画による医療経済性評価.....	24
<b>第2章 地域病院における抗菌薬適正使用に対するチーム医療の医療経済的評価.....</b>	<b>27</b>
第1節 要旨.....	27
第2節 背景と目的.....	29
第3節 方法.....	30
1. 設定と研究デザイン.....	30
2. 積極的戦略と補足的戦略.....	30
3. 主要アウトカムと二次アウトカム.....	33
4. 情報源.....	33
5. 統計学的手法.....	33



6. 倫理規定 .....	34
第4節 結果 .....	35
1. 対象患者 .....	35
2. 推奨 .....	36
3. 主要アウトカムデータ .....	38
4. 二次アウトカムデータ .....	39
第5節 考察 .....	40
第6節 結論 .....	42
<b>第3章 地域病院における抗菌薬適正使用に対する薬剤師業務の医療経済的評価 .....</b>	<b>43</b>
第1節 要旨 .....	43
第2節 背景と目的 .....	44
第3節 方法 .....	45
1. 設定と研究デザイン .....	45
2. 薬剤師主導の Vancomycin 投与設計 .....	45
3. 変数 .....	45
4. 分析モデル .....	46
5. 統計学的手法 .....	48
6. 倫理規定 .....	48
第4節 結果 .....	49
1. 患者背景 .....	49
2. Vancomycin トラフ値 .....	51
3. 医療アウトカムデータ .....	51
4. 医療経済分析 .....	52
第5節 考察 .....	54
第6節 結論 .....	55
<b>第4章 総括 .....</b>	<b>57</b>



謝辭.....	59
公表.....	61
引用文献.....	63





## 図 目次

<b>Figure 1</b>	<b>Antimicrobial stewardship programs 導入による医療経済性の検討</b>	3
<b>Figure 2</b>	<b>病院獲得型 MRSA 肺炎患者における薬剤師主導 Vancomycin 投与設計の費用効果分析の検討</b>	3
<b>Figure 3</b>	<b>Antimicrobial stewardship 報告数の推移</b>	5
<b>Figure 4</b>	<b>薬剤師参画 報告数の推移</b>	15
<b>Figure 5</b>	<b>Antimicrobial stewardship programs flowchart</b>	32
<b>Figure 6</b>	<b>Recommendation process flowchart</b>	36
<b>Figure 7</b>	<b>Antimicrobial cost</b>	38
<b>Figure 8</b>	<b>病院獲得型 MRSA 肺炎患者に Vancomycin を使用したモデル</b>	47
<b>Figure 9</b>	<b>対象患者を選定する際の流れ図</b>	49
<b>Figure 10</b>	<b>二元感度分析</b>	53



## 表 目次

Table	1	日本における ASPs に関連する主な報告	9
Table	2	Characteristics of core strategy	35
Table	3	Recommendations based on supplemental elements	37
Table	4	Antimicrobial use	39
Table	5	対象患者の背景	50
Table	6	Vancomycin トラフ値	51
Table	7	医療アウトカムと費用の分析結果	52



## 略 語

<b>ACEi</b>	<b>Angiotensin converting enzyme inhibitor</b>
<b>ASPs</b>	<b>Antimicrobial stewardship programs</b>
<b>AT-IIra</b>	<b>Angiotensin II receptor antagonists</b>
<b>AMK</b>	<b>Amikacin</b>
<b>CoNS</b>	<b>Coagulase negative Staphylococcus</b>
<b>CPFX</b>	<b>Ciprofloxacin</b>
<b>CLSI</b>	<b>Clinical and Laboratory Standards Institute</b>
<b>sCre</b>	<b>serum Creatinine</b>
<b>DDD</b>	<b>Defined Daily Doses</b>
<b>DOT</b>	<b>Day of treatment</b>
<b>DPC</b>	<b>Diagnosis Procedure Combination</b>
<b>ESBLs</b>	<b>Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing organisms</b>
<b>HA-MRSA</b>	<b>Hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus</b>
<b>IDSA</b>	<b>Infectious Diseases Society of America</b>
<b>IPM</b>	<b>Imipenem</b>
<b>LZD</b>	<b>Linezolid</b>
<b>MEPM</b>	<b>Meropenem</b>
<b>MRSA</b>	<b>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</b>
<b>MSSA</b>	<b>methicillin-sensitive Staphylococcus aureus</b>
<b>NSAIDs</b>	<b>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</b>
<b>P. aeruginosa</b>	<b>Pseudomonas aeruginosa</b>
<b>PDD</b>	<b>Prescribed Daily Dose</b>
<b>PIDS</b>	<b>Pediatric Infectious Diseases Society</b>
<b>PK/PD</b>	<b>Pharmacokinetics and Pharmacodynamics</b>
<b>SHEA</b>	<b>Society for Healthcare Epidemiology of America</b>
<b>SSI</b>	<b>Surgical site infection</b>
<b>TDM</b>	<b>Therapeutic Drug Monitoring</b>
<b>VCM</b>	<b>Vancomycin</b>



## 第1章 序論

### 第1節 研究の背景

わが国は1961年に導入された国民皆保険制度によって、原則出来高払い制がとられ、患者の自己負担も低く抑えられていたため、医療関係者が医療に経済性を意識する必要性が少なかったのではないかと推測される。

しかし、人口の高齢化や医療高度化により医療費は増加し、2012年度の国民医療費は39兆2,117億円(65歳以上では22兆860億円)となり、6年連続で過去最高値を更新した。これは、国民1人あたり30万7,500円である。また日本経済停滞によって保険財政が悪化し増加した医療費を吸収できず、医療費が患者自己負担に転嫁されたことで、社会的問題化した。近年、医療費抑制のため、後発品使用促進、在宅医療推進や入院費包括による在院日数短縮促進などの戦略が実施されている。2010年より中央社会保険医療協議会において、費用対効果評価の必要性が指摘され、2012年度診療報酬改定の附帯意見に、費用対効果評価の導入に関する検討が含まれた。

今後は、わが国の医療において、薬剤師も医療経済性に対する意識を持つことが求められていくことが予測される。感染症領域においても、医療経済性の関心が高まっている[1, 2]。2012年より感染防止対策加算および感染防止対策地域連携加算が見直し新設された。しかし、医療費は増大しており感染領域における医療経済性を今後も示さなければならない。諸外国から感染症領域における費用効果分析として人工呼吸器関連肺炎対策や*Clostridium difficile*感染治療などさまざまな報告[3-5]されているが、わが国から医療経済性に関する報告は少ない。これまで、著者らは感染制御における薬剤師の意識調査[6]、Levofloxacin錠の相互作用調査[7]、終末期の抗菌薬使

用に関する検討[8]、小児の非定型肺炎例への *Tosufloxacin* の使用に関する検討[9]、新型インフルエンザ[10]および抗菌薬使用量サーベイランス[11]などについて、中規模地域病院における感染症領域への関わりを調査しているが、医療経済性について検討していない。

そこで、本研究では中規模地域病院における抗菌薬適正使用に対するチーム医療および薬剤師業務の医療経済的評価に関して研究を試みた。チーム医療では、近年 *Antimicrobial stewardship programs (ASPs)* という抗菌薬適正使用の概念の導入によって、耐性菌出現予防や患者予後改善などが明らかとなっている[12]。しかし、日本からの報告は少なく医療経済的評価は明らかになっていない。従って、日本の中規模地域病院において *ASPs* の医療経済性を示すことができれば、一般化可能性が示唆される。薬剤師業務では、*methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* 感染症患者に対する *Vancomycin (VCM)* 投与設計への薬剤師参画によって、患者予後改善や腎障害減少などが明らかとなっている[13]。しかし、日本において費用効果分析されていない。よって、*VCM* 処方設計への薬剤師参画の医療経済性を示す必要がある。

第2章では、中規模病院におけるチーム医療の取り組みとして、*ASPs* 導入による医療経済性を検討したこと (**Figure 1**)、第3章では、感染症治療に対する薬剤師業務として、病院獲得型 *methicillin-resistant Staphylococcus aureus (HA-MRSA)* 肺炎患者における薬剤師主導 *VCM* 投与設計の費用効果分析の検討したことについて報告する (**Figure 2**)。

なお、本研究は、医療経済性について複数の統計データを用いた統合型研究ではなく、中規模病院におけるチーム医療や薬剤師の取り組みから得られた臨床データを用いた。そして、本研究は、倫理審査による承認を得ている。利益相反についても該当しない。



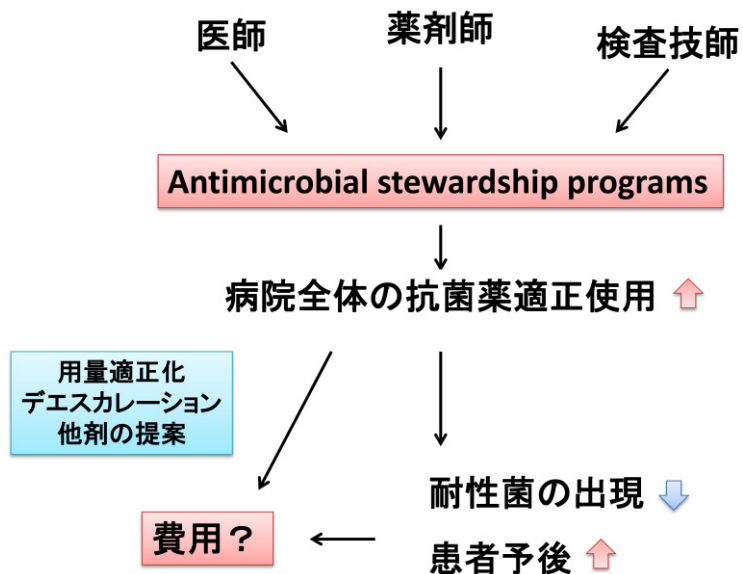


Figure 1 Antimicrobial stewardship programs 導入による医療経済性の検討

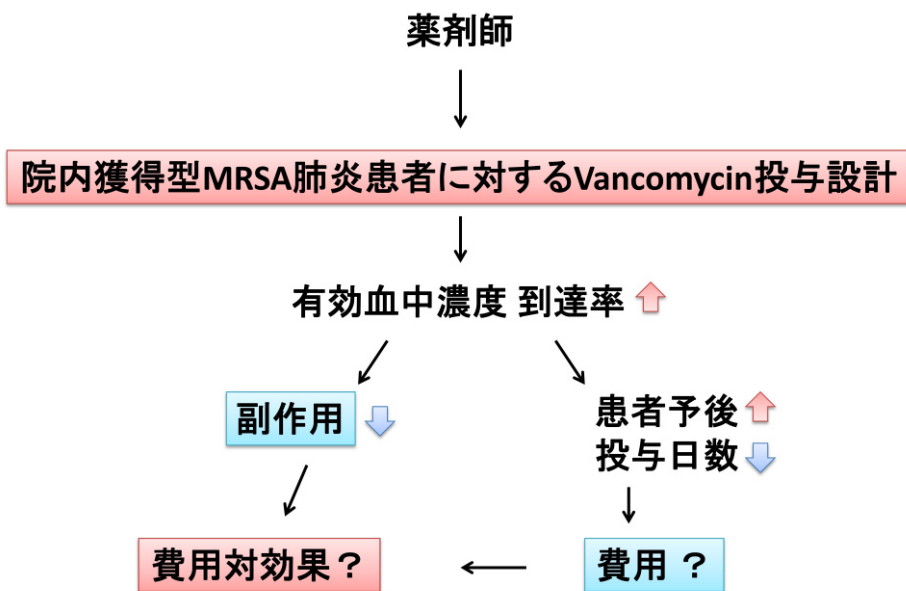


Figure 2 病院獲得型 MRSA 肺炎患者における薬剤師主導 Vancomycin 投与設計の

費用効果分析の検討

## 第2節 Antimicrobial stewardship programs に関する先行研究

### 1. Antimicrobial stewardship programs の概要

感染症治療に対する抗菌薬の不適切使用は多剤耐性菌出現に関連し、多剤耐性菌による感染症は入院期間の延長や死亡率増悪に関連することが知られている[14]。このような多剤耐性菌の脅威に対して Antibiotic control が求められた。その後、戦略的で能動的な Antibiotic management という概念になり、そしてよりきめ細やかな ASPs という概念にシフトした[15]。

ASPs に関しては米国からガイドラインや Policy Statement が発表されている。2007年に米国感染症学会 (IDSA) と米国医療疫学学会 (SHEA) は、ASPs ガイドラインを発表した[12]。このガイドラインでは積極的戦略として「介入とフィードバックによる前向き監査」と「処方制限と事前承認」を、また、補足的戦略として「教育」、「ガイドラインとクリニカルパス」、「抗菌薬サイクリング」、「抗菌薬指示書式」、「併用療法」、「de-escalation」、「用量最適化」および「経静脈投与を経口投与に転換」を推奨している。ASPs チームのコアメンバーは、感染症医と感染症のトレーニングを受けた薬剤師を強く推奨している。2012年には、SHEA や IDSA そして 小児感染症学会 (PIDS) から Policy Statement が発表された[16]。Policy Statement には、ASPs を規制に組み込むべき、薬剤耐性と ASPs に関する教育の必要性、そして ASPs に関する研究がさらに求められると記載された。また、The Cochrane database of systematic reviews[17]など様々な Review においても抗菌薬適正使用による耐性菌出現予防、予後改善および医療経済性の期待や ASPs の一般化が求められている[18-21]。

ASPs は積極的戦略と補足的戦略を施設ごとに組み合わせて施行していることが現状であり、電子カルテ、医師による ordering system や臨床治療意思決定サポートなど医療情報技術を導入した戦略も報告[22-25]がある。ASPs の有用性について小児専門病院[26-29]や外来患者適応の報告

[30]もあり、ASP 適応拡大に期待が高まっている[31]。Bumpass らは 2012 年に米国 41 施設の ASPs に対して現状調査した結果、ASP チームが確認していたデータとして抗菌薬費用は 73%、抗菌薬使用量は 73%、適正使用の有無については 51%、感染症に関連した入院日数については 12%、死亡率については 7%であったことや 76%の施設において ASP チーム責任者は薬剤師であったと報告[32]している。このことから、薬剤師の重要性や医療経済性の関心の高さが現れている。薬剤師は抗菌薬消費を管理しやすいだけでなく、用量最適化や de-escalation[33]など介入しやすい事も、薬剤師が責任者であることが多い理由であろう。

2014 年 10 月 28 日にキーワード「Antimicrobial stewardship」として PubMed を用いて 1990 年から 2013 年までの報告数を検索した。Figure 3 に Antimicrobial stewardship 関連の報告数の推移を示す。最初の報告は 1996 年に米国 Emory University School of Medicine の McGowan らによる Does antibiotic restriction prevent resistance?という薬剤耐性菌予防の観点から ASPs の必要性を主張した報告[34]であった。その後、2007 年の ASPs ガイドラインにより、各施設の ASPs 導入につながり ASPs の報告数が増加したことが示唆された。

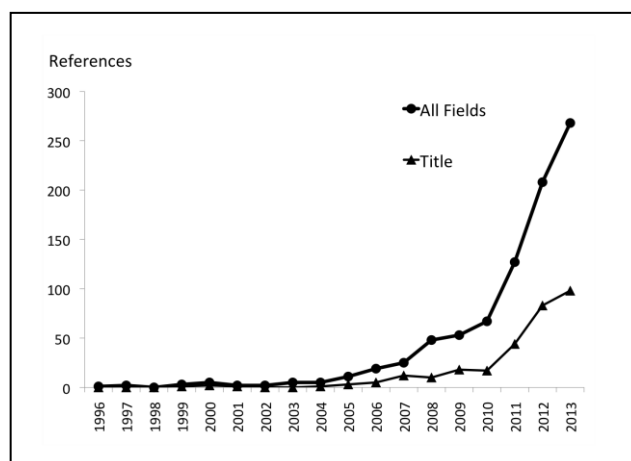


Figure 3 Antimicrobial stewardship 報告数の推移

● All fields、▲Title 中に Antimicrobial stewardships を含んだ報告数

PubMed 検索 (Accessed October 28, 2014)

## 2. Antimicrobial stewardship programs による医療経済性

これまで ASPs に関する医療経済的評価は、抗菌薬費用を用いた検討が諸外国からいくつか報告されている。Ding らは北京の小児病院の 18 床を有する集中治療室において、教育の実施、抗菌薬スペクトラム一覧の提供、特定抗菌薬に対するガイドラインを通じた抗菌薬使用介入により、介入前の比べ抗菌薬費用が patient-days 当たり 17.3ドルから 12.7ドルに有意な減少したと報告[35]している。Fox らは米国の地域外傷センター集中治療室において、微生物サーベイランスや感染症専門医などから成るチームが関与することで、導入前と比べ hospitalized day あたりの抗菌薬費用が 57% 有意に減少したと報告[36]している。Evans らは米国の 12 床を有する集中治療室において、コンピューターによる抗感染症薬管理プログラムを 1 年間導入する事で、導入前と比べて総入院費の平均が 35,283 ドルから 26,315 ドルに有意に減少したことを *The New England journal of medicine* に報告[22]している。Agwu らは 175 床の米国の小児専門大学病院において、World Wide Web を利用した抗菌薬制限プログラムによって制限された抗菌薬の年間費用は、導入前と比べ 370,069 ドル減少したと報告[24]している。Standiford らは米国の大学病院において、ASPs チームが抗菌薬使用の監視や教育することで、導入前と比べ 1,000 patient-days 当たり 44,181 から 23,933 ドルに減少したと報告[37]している。Philmon らは米国の 900 床病院において、コンサルテーション、抗菌薬の静脈注射から内服抗菌薬への変更、清潔または準清潔手術患者への予防抗菌薬見直しによって、導入前と比べ抗菌薬費用が 31%減少し、3 年間で 1,841,203 ドル削減できたと報告[38]している。Nowak らは米国の大学病院において、抗菌薬使用の監視などの ASPs により、導入前と比べ抗菌薬費用が 9.75%減少したと報告[39]している。Boyles らは南アフリカの大学病院 2 病棟において、抗菌薬ラウンドなどの ASPs により導入前と比べ抗菌薬費用が 35%減少したと報告[40]している。Lee らはカナダの大学

病院内科病棟において、研修医による抗菌薬再評価のための time-out による ASPs により導入前と比べ抗菌薬費用が 46% (69,424 カナダドル) 減少したと *Annals of Internal Medicine* に報告[41]している。Yu らは米国の 2 つの病院において、ASPs により抗緑膿菌薬、キノロン系薬と抗 MRSA 薬の合計費用が、導入前と比べ 17.3%減少したと報告[42]している。Morgan らは米国の大学病院において、VCM 処方制限により VCM 費用が 7 ヶ月間で 15,788 ドル減少したと報告[43]している。Del Arco らはスペインの病院において、抗菌薬使用提案などの ASPs により導入前と比べ抗菌薬費用が年間 30,000 ユーロ減少したと報告[44]している。Seah らはシンガポールの婦人科小児科の専門病院において、カルバペネム系抗菌薬使用に対して介入とフィードバックによる前向き監査導入により導入前と比べ小児科では抗菌薬費用が 100 patient-days 当たり 175ドルから 149ドルに有意に減少したが、婦人科では減少しなかったと報告[45]している。ただし、これらは日本と医療制度や医療環境が異なる海外からの報告であり、日本における医療経済性を問えるものではない。

### 3. 日本における Antimicrobial stewardship programs

Table 1 に、日本における ASPs に関連する主な報告を示す。近年、感染制御に関連するチーム医療の報告は増加している[46]。しかし、2014 年 10 月 28 日において Pubmed に収載されている ASP 関連の論文は本研究を除くと大学病院からの 2 報のみであった。Miyawaki らは 1076 床の大学病院においてコンサルテーション、抗菌薬使用サーベイランスや教育から成る ASPs 導入によって、導入前と比べ特定抗菌薬 (カルバペネム系薬、第 4 世代セフェム系薬、抗 MRSA 薬) 使用量が 1,000 patients-days あたり 39.6 から 29.2 に減少したと報告[47]している。Niwa らは 606 床の大学病院において、コンサルテーションや抗菌薬使用ガイドライン作成から成る ASPs の導入により、

導入前と比べ 2 週間以上の抗菌薬使用が 5.9%から 2.9%に有意に減少したことや薬剤耐性菌率の低下や入院期間短縮が見られたことを報告[48]している。しかし、これらの報告は電子カルテなど医療情報技術が必要であり、さらに専門性の高い人材が揃う大学病院における ASPs であるため、中小規模病院にこれらの戦略を一般化できるかは不明である。また、医療経済性についても入院期間の短縮を報告しているが、DPC 制度 による様々な入院期間短縮への取り組みによる影響など交絡因子を踏まえる必要である。

和論文において、ASPs と明記されていないが、大学病院から抗 MRSA 薬の適正使用を中心にいくつかの戦略成果が報告されている。小阪らは抗菌薬適正使用推進チームによる抗 MRSA 薬使用への介入によって、介入前と比べ抗 MRSA 薬の Therapeutic drug monitoring (TDM) 実施率が 55.5%から 80%以上へ増加し、投与期間は 1.7 日有意に短縮したと報告[49]している。西らは感染症チームによる抗 MRSA 薬使用への介入によって、介入前と比べ VCM の TDM 実施率が 29.1%から 71.7%へ有意に増加したと報告[50]している。久保らはカルバペネム系薬や抗 MRSA 薬などに対して指定抗菌薬使用届出制の導入によって、導入前と比べ合計抗菌薬使用量が 39%減少し、陽性 MRSA 患者数は 0.11%から 0.09%へ減少したと報告[51]している。野口らは抗 MRSA 薬、カルバペネム薬やキノロン系注射薬について ordering system と連動した抗菌薬使用届制の導入や抗菌薬ラウンドによって、カルバペネム系薬の使用量や使用期間が減少し、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) における Meropenem の感受性率は 72%から 90%に改善したと報告[52]している。井上ら抗 MRSA 薬およびカルバペネム薬抗菌薬使用届制と血液培養陽性、耐性菌、抗菌薬長期使用の症例に対するラウンドによって、導入前と比べ *P. aeruginosa* における Imipenem/Cilastatin (IPM) の感受性率は 70.5%から 87.3%に有意に改善しカルバペネム系薬の使用量も有意に減少したと報告[53]している。

**Table 1** 日本における ASPs に関連する主な報告

研究デザイン	介入・方法	結果
<b>結論</b>		
<b>Miyawaki [47]</b> Impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a Japanese teaching hospital		
前後比較試験 大学病院 1076 床	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASP の記載あり</li> <li>介入とフィードバック</li> <li>教育</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定抗菌薬 使用量 DDD/1,000PD : 39.6 → 29.2</li> <li>特定抗菌薬投与期間 7 日以内 : 60%上昇</li> <li>MRSA 感染症 発生率 : 0.93% → 0.63%</li> </ul>
ASP は HA-MRSA 感染症を増やすことなく抗菌薬消費を減少させた		
<b>Niwa [48]</b> Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital		
前後比較試験 大学病院 614 床	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASP の記載あり</li> <li>介入とフィードバック</li> <li>全患者を対象</li> <li>電子カルテからの啓発</li> <li>教育</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗菌薬 投与期間 14 日以上 割合 5.2% → 2.9% <math>P &lt; 0.001</math></li> <li>抗菌薬 使用量 減少</li> <li>第 2 世代セフェム系薬 : <math>P &lt; 0.03</math></li> <li>カルバペネム系薬 : <math>P &lt; 0.003</math></li> <li>アミノグリコシド系薬 : <math>P &lt; 0.001</math></li> <li>抗菌薬 費用 : 11.7% 減少</li> <li>感染症 減少 : MRSA, <i>Serratia marcescens</i> <math>P &lt; 0.026</math></li> </ul>
ASP は抗菌薬の不適切使用の減少や医療費の低下、耐性菌予防と入院期間の短縮に寄与した		
<b>Suzuki [54]</b> Impact of intensive infection control team activities on the acquisition of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and the incidence of <i>Clostridium difficile</i> -associated disease		
前後比較試験 地域病院 413 床	<ul style="list-style-type: none"> <li>介入とフィードバック</li> <li>カルバペネム系薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗菌薬使用量 DDD/1,000PD カルバペネム系薬 17.8 → 28.5 <math>P &lt; 0.001</math></li> <li>個人防護用具 消費量 増加 <math>P &lt; 0.001</math></li> <li>感染症 減少 <math>P &lt; 0.001</math> MRSA, <i>Clostridium difficile</i></li> </ul>
感染症チームによる積極的かつ継続的な介入は耐性菌予防に有効であることを示した		
<b>Tsugita [55]</b> Antimicrobial Susceptibility of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Is Improved by Pharmacist's Intervention in the Use of Antimicrobial Agents		
ケースレポート 地域病院 174 床	<ul style="list-style-type: none"> <li>介入とフィードバック</li> <li>細菌培養実施の推奨</li> <li>TDM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>緑膿菌 感受性率 改善 IPM, AMK <math>P &lt; 0.01</math></li> </ul>
細菌培養検査実施の推進, 抗菌薬適正使用ラウンド, 抗菌薬の TDM を行った結果, 緑膿菌の IPM, AMK の感受性は改善した		
<b>小阪 [49]</b> 抗菌薬適正使用推進チームによる抗 MRSA 薬使用適正化の試み		
前後比較試験 大学病院 1065 床	<ul style="list-style-type: none"> <li>介入とフィードバック</li> <li>抗 MRSA 薬、血液培養陽性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TDM 実施率 56% → 83%</li> <li>抗菌薬投与期間 15-28 日間 25% → 10%</li> </ul>
感染症チーム活動が抗 MRSA 薬の使用適正化や投与期間短縮につながることが示唆された		
<b>西 [50]</b> 抗 MRSA 注射薬の適正使用を目的とした ICT ラウンドの効果		
前後比較試験 大学病院 1153 床	<ul style="list-style-type: none"> <li>介入とフィードバック</li> <li>抗 MRSA 薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TDM 実施率 増加 <math>P &lt; 0.01</math></li> <li>アルベカシン適応外使用 減少 <math>P = 0.03</math></li> </ul>
連日の抗 MRSA 薬使用の全症例に対する ICT ラウンドを行うことにより確実な診断がなされた後に効果的な薬物治療が行われるようになったことが示唆された		
<b>久保 [51]</b> 抗菌薬の適正使用に関する当院 ICT の取り組み		
前後比較試験 大学病院 1094 床	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定抗菌薬届出制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗菌薬使用量 注射用抗菌薬 39.0%減少</li> </ul>
抗菌薬使用状況や MRSA など抗菌薬耐性菌の検出状況を調査することは、抗菌薬適正使用を推進するうえで有用と考えられる		

<b>井上 [53]</b>		<b>多職種 ICT ラウンドがもたらす効果について</b>	
前後比較試験 大学病院 656 床	・ 介入とフィードバック 血液培養、耐性菌、長期使用	・ 血流感染の減少 $P<0.05$ ・ 緑膿菌 感受性率 IPM 70.5% → 87.7% $P<0.001$ ・ MRSA 薬検出数 減少 $P<0.05$	
多職種の感染症チームラウンドの導入は、MRSA 検出件数・血流感染の減少、抗菌薬適正使用化をもたらした			
<b>柄倉 [56]</b>		<b>当院における antimicrobial stewardship program の取り組み - 多職種連携による抗 MRSA 薬適正使用の推進 -</b>	
前後比較試験 大学病院 1037 床	・ ASP の記載あり ・ 介入とフィードバック 抗 MRSA 薬	・ 適正使用と判断された症例 割合 65.3% → 83.3% $P<0.01$ ・ de-escalation 割合 33% → 85% $P<0.01$	
多職種連携によるカンファレンスを行いその評価をフィードバックすることは適正使用の推進をもたらすと考えられた			
<b>丸山 [57]</b>		<b>ICT の病棟巡視の効果について</b>	
前後比較試験 地域病院 410 床	・ 介入とフィードバック 抗 MRSA 薬	・ 治療期間 20 日 → 14.6 日 $P<0.05$	
MRSA 薬の投与日数を有意に短縮させることにより適正使用にもつなげられていると考える			
<b>小野 [58]</b>		<b>抗菌薬適正使用を目的としたカルバペネム薬の使用許可制導入</b>	
前後比較試験 地域病院 613 床	・ 特定抗菌薬届出制	・ 抗菌薬使用量 減少 $P<0.01$ ・ 緑膿菌 感受性率 IPM 88.5% → 93.4% $P<0.05$	
使用制限だけでなく適正使用を促すシステムの有用性は高いといえる			
<b>前田 [59]</b>		<b>特定抗菌薬届出制導入による抗菌薬処方への影響とその教育的効果</b>	
前後比較試験 大学病院 291 床	・ 特定抗菌薬届出制	・ 処方件数 カルバペネム系薬 34%減少、抗 MRSA 薬 48%減少 ・ 抗菌薬使用量 DDD/1000PD カルバペネム系薬 44%減少、抗 MRSA 薬 49%減少	
届出制が特定抗菌薬の適正使用における教育システムとして有用に機能する可能性が示唆された			
<b>船越 [60]</b>		<b>薬剤のオーダーリングシステムを利用した抗菌薬推奨投与法の推進について</b>	
前後比較試験 地域病院 612 床	・ ordering system からの啓発	・ PK/PD の遵守 12% → 65%	
薬剤オーダーリングシステムを使った戦略の有用性が証明された			
<b>平野 [61]</b>		<b>当院における Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring 実施率改善に向けた取り組みと臨床評価</b>	
前後比較試験 地域病院 695 床	・ 介入とフィードバック 抗 MRSA 薬 ・ 電子カルテからの啓発	・ TDM 実施率 40% → 80% $P<0.01$ ・ 腎障害 33% → 20%	
電子カルテ付箋機能を用いた介入は TDM 実施率改善に有効であり、VCM の適正使用に貢献したと考える			
<b>村田 [62]</b>		<b>感染制御チームの介入が抗菌薬使用量と緑膿菌感受性へ及ぼした影響</b>	
前後比較試験 地域病院 548 床	・ 特定抗菌薬届出制	・ 抗菌薬使用量 カルバペネム系薬 : 10% 以下 減少 第 4 世代セファロスポリン系薬 : 50% 以下 減少 ・ 緑膿菌 感受性率 カルバペネム系薬 改善 $p<0.001$	
届出制の確立と指定抗菌薬使用患者全症例に対する ICT 病棟ラウンドが不適切な広域抗菌薬の使用量を抑え、特に、抗菌薬耐性緑膿菌の出現頻度を減少させたと考えられた			
<b>山本 [63]</b>		<b>病棟薬剤師と感染制御チームの連携による抗菌薬使用モニタリング</b>	
前後比較試験 地域病院 678 床	・ 介入とフィードバック 病棟薬剤師と感染症チーム ・ De-escalation	・ 抗菌薬使用量 カルバペネム系薬 : 減少 ・ 緑膿菌 感受性率 カルバペネム系薬 改善 $p<0.05$	
病棟薬剤師が抗菌薬をモニタリングし、ICT と連携することは抗菌薬適正使用の推進に重要であると考えられる			

ASP : Antimicrobial stewardship programs, DDD : Defined Daily Doses, PD : patient days, MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

TDM : Therapeutic Drug Monitoring, IPM : Imipenem, PK/PD : Pharmacokinetics and Pharmacodynamics



#### 4. 地域病院における Antimicrobial stewardship programs

2014年10月28日において Title に「Community hospital AND Antimicrobial stewardship」を含む Pubmed に収載されている論文は本研究を除くと 8 報を抽出した。内訳は、Review 2 報、米国から 4 報、カナダから 1 報そしてブラジルから 1 報のみであった。

Ohl らや Septimus らは米国の地域病院において、ASPs の必要性及び可能性並びに薬剤師への期待について報告[64, 65]している。Malani らは 535 床の地域病院において、12ヶ月間いくつかの抗菌薬使用状況を前向き監査する ASPs により、導入前と比べ patient-days あたりの抗菌薬費用が、13.3%減少したことを報告[66]している。Storey らは米国の 100 床地域病院において、週 2 回 1 時間、医師と薬剤師が抗菌薬使用を監視する ASPs により、導入前と比べ patient-days あたりの抗菌薬費用が 25%減少したことを報告[67]している。Vettese らは米国の 253 床病院において、週 3 回の薬剤師主導 ASPs により、導入前と比べ抗菌薬費用が 37%減少したと報告[68]している。Bartlett らは米国の 155 床地域病院において、感染症の特別なトレーニングを受けていない薬剤師主導の ASPs によって、導入前と比べ抗菌薬費用が 26%減少したと報告[69]している。Leung らはカナダの 490 床地域病院の集中治療室において、医師と薬剤師が介入とフィードバックによる前向き監査を連日行うことによって、前年の同期間と比べ抗菌薬費用は 36.2%減少したと報告[70]している。dos Santos らは、ブラジルの地域病院において Telemedicine を用いた ASPs を報告[71]している。よって、地域病院において ASPs は有用である可能性がある。

日本の地域病院においては、ASPs と明記されていないが、いくつかの戦略成果が報告されている。しかし、医療経済性は十分検討されていない。

Suzuki らは 413 床の地域病院において感染症チームが 2 年間カルバペネム系薬使用をすべて監視し介入とフィードバックにより、カルバペネム系薬使用量が導入前と比べ 1,000 patients-days あ

たり 28.5 から 17.8 に減少し、HA-MRSA 症や *Clostridium difficile* 感染症を有意に減少したと報告[54]している。継田は日本の 173 床の地域病院において、細菌検査培養実施の推進や抗菌薬適正使用ラウンドなどの薬剤師による抗菌薬適正使用の取り組みにより、*P. aeruginosa* におけるカルバペネム系薬やアミノグリコシド系薬の感受性率が改善したことを報告[55]している。松本らは 410 床の地域病院において、薬剤師による介入とフィードバックを用いたことで細菌検査を実施した患者に対して主治医に処方提案を行った件数および提案率が有意に上昇したと報告[72]している。丸山らは 410 床の地域病院において、感染症チームによる介入とフィードバックを用いたことで、介入前と比べ抗 MRSA 薬の平均使用日数が 20 日から 14.6 日へ有意に減少し、抗 MRSA 薬費用が年間 270 万円減少したと報告[57]している。小野らは 613 床の地域病院において、カルバペネム系薬の使用許可制を導入したことで、導入前と比べカルバペネム系薬は 62.9%有意に減少し、*P. aeruginosa* における Imipenem/Cilastatin の感受性率が 87.5%から 93.4%に有意に改善したと報告[58]している。船越らは 664 床の地域病院において ordering system に Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (PK/PD) に基づく投与法を組み込むことで、Sulbactam/Ampicillin の 1 日 3 から 4 回投与法の割合が導入前の 12%から 65%に増加したと報告[60]している。

## 5. 抗菌薬使用量の評価

ASPs ガイドライン[12]に「介入とフィードバックによる前向き監査」と「処方制限と事前承認」が積極的戦略として高い推奨度で記載されている。これは、カルバペネム系薬など広域抗菌薬の使用量と *P. aeruginosa* の薬剤耐性が関連することが知られているため、広域抗菌薬使用量を低下させることが目的の 1 つである。

病原微生物の耐性機序は、主に4つある[73]。まず、抗菌薬の主な菌体内取り組み孔 (influx pump) である OperD 減少および欠損による外膜透過性の低下、菌体外へ排出する孔 (efflux pump) の過剰発現による耐性。2つ目は、beta-lactam 系薬共通の細胞壁合成の最終段階におけるペプチド架橋反応に関与する酵素ペニシリン結合タンパク (PBPs) の変異による耐性。3つ目は、metallo-beta-lactamases などの不活化酵素の発現による耐性。4つ目は、Qnr による作用点保護の耐性[74]である。

*P. aeruginosa* における耐性機序は、AmpC beta-lactamase[75, 76]、Extended-spectrum beta-lactamase[77, 78]、OperD 減少および欠損[79, 80]、MexAB-OperM や MexCD-OprJ などの efflux pump 過剰発現[81-85]、biofilm 形成[86, 87]、16S rRNA methylase 産生[88]などが知られている。そのうち、カルバペネム系薬の耐性は、OperD の減少および欠損が臨床的に最も問題であると報告[89]されている。また2011年に高水準消毒薬である glutaraldehyde に耐性の *P. aeruginosa* も報告[90]されており、新たな脅威となっている。

抗菌薬使用量の評価においては、DDD / 100 or 1,000 patient-days (Defined Daily Doses と patient-days による補正值を用いた指標)、PDD (Prescribed Daily Dose) / 100 or 1,000 patient-days および DOT (Day of treatment) などが用いられている。PolkらはDDDとDOTの利点と欠点を報告している[91]。DDDの利点は、異なる病院や地域において比較できることや薬局データを用いて算出できることなどである。DDDの欠点は、異なる抗菌薬クラスとの比較が出来ないこと、小児に使用できないことや腎障害があり投与量減量している場合に過小評価してしまうこと、DDDが変更した場合に混乱を来すことなどである。一方、DOTの利点は、小児に利用できること。DDD変更に影響されないことである。DOTの欠点は、抗菌薬を1日複数回使用する場合に過大評価してしまうことや薬局データを用いる事が困難であることである。

Defined Daily Doses (DDDs) は、体重 70Kg の成人における推奨 1 日使用量であり Anatomical therapeutic chemical / DDD Index 2014 of the WHO Center for Drugs Statistics Methodology ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed October 28, 2014) において規定されている。DDD は ASPs のアウトカム以外にも抗菌薬使用量サーベイランスの指標として世界的に使用されている[92-95]。

日本において DDD を用いた報告が多い。Muraki らは日本の 203 病院 (a total of 91,147 beds) における、カルバペネム系薬使用量は 1.6 DDD / 100 patient-days (median) であったと報告[96]している。臨床において、*P. aeruginosa* におけるカルバペネム系薬の耐性は、DDD / 100 or 1,000 patient-days を用いて評価したカルバペネム系薬の使用量と相関することが報告[97-99]されているが、複数施設による抗菌薬使用量サーベイランスでは、相関を否定する報告[100, 101]もあり、施設特性、患者背景や採用抗菌薬の違いなど抗菌薬使用量以外の交絡因子が関連する可能性が高い。一方、DOT についての検討は少ない。丹羽らは DOT および DDD / DOT の推移を確認する事で 1 日量、使用日数、使用人数など抗菌薬使用の質が評価できる可能性があるとして報告[102]している。

### 第3節 薬剤師参画に関する先行研究

#### 1. 薬剤師参画の概要

2014年10月28日にキーワード「pharmacist intervention OR pharmacist participation」または「pharmacist intervention OR pharmacist participation OR pharmaceutical care」としてPubMedを用いて1990年から2013年まで検索した。Figure 4に薬剤師参画関連の報告数の推移を示す。題名に上記キーワードを含む報告数は年々上昇しており、様々な領域において薬剤師参画の関心は高まっている。

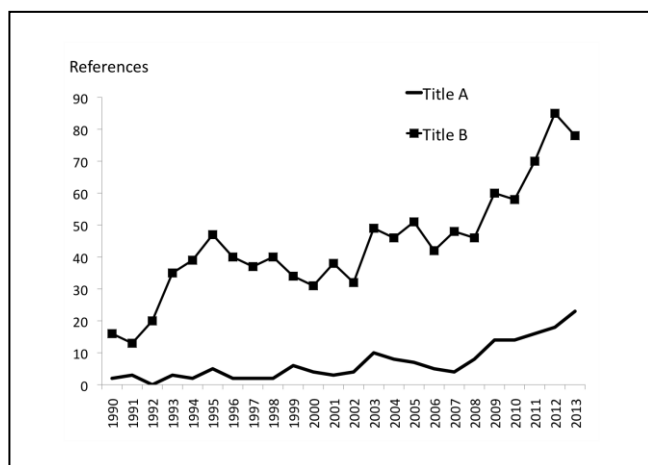


Figure 4 薬剤師参画 報告数の推移

Title A : pharmacist intervention OR pharmacist participation

Title B : pharmacist intervention OR pharmacist participation OR pharmaceutical care

上記の条件を PubMed 検索 (Accessed October 28, 2014)

薬剤師参画による meta-analysis、副作用などのメディカルエラー予防、服薬アドヒアランス向上および Web 通信などが報告されており、質の高いエビデンスの構築されてきている。

2014年の meta-analysis では薬剤師参画による血圧管理 (収縮期血圧 -7.6 mm Hg, 95% CI -9.0 to -6.3 および 拡張期血圧-3.9 mm Hg, 95% CI -5.1 to -2.8) を改善したと報告[103]している。

Hadi らは薬剤師参画による慢性疼痛スケールと患者満足度を改善したと報告[104]している。2012年の meta-analysis では薬剤師参画による脂質検査値の改善を報告[105]している。2011年の meta-analysis では薬剤師参画による心血管疾患リスクファクター管理 (収縮期血圧 -8.1 mm Hg 95% CI -10.2 to -5.9、拡張期血圧-3.1 mm Hg 95% CI -5.3 to -2.3、トータルコレステロール値 -17.4 mg/L 95% CI -25.5 to -9.2、LDL -13.4 mg/L 95% CI -23.0 to -3.8、禁煙によるリスク低下 relative risk [RR] = 0.77, 95% CI 0.67 to 0.89) を改善したと報告[106]している。

薬剤師参画による副作用や誤投与などのメディカルエラー予防の有用性が注目されている [107-110]。Kabolir らは 2006 年の systematic review においてラウンドや使用薬剤の見直しなど薬剤師参画によって、副作用や副反応などメディカルエラーを 12 の trial 中 7 つの trial で減少したと *Archives of internal medicine* に報告[111]している。Leape らは米国の教育病院の集中治療室においてチーム医療に薬剤師が加わることで、導入前と比べ処方による予防可能な副作用が 66%減少 (1000 patient-days あたり 10.4 から 3.5) したと *JAMA* に報告[112]している。Klopotowska らは、オランダの大学病院の ICU において前向きに検討した結果、8.5 ヶ月の期間中に薬剤師が 659 の提案によって処方エラーが減少 (1,000 monitored patient-days あたり 190.5 から 62.5) したと報告 [113]している。Kucukarsian らは、米国の病院の総合内科病棟において、薬剤師の提案によって予防可能な副作用が 78% (1000 hospital days あたり 26.5 から 5.7) 減少したと *Archives of internal medicine* に報告[114]している。Avery らは英国において、薬剤師主導の情報技術による介入が、プロトンポンプ阻害剤の併用処方なく、消化性潰瘍の既往歴のある患者に NSAIDs の処方、喘息の既往歴のある患者に  $\beta$  ブロッカー薬の処方、そして尿素や電解質評価のない 75 歳以上の患者のアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi) やループ利尿薬の長期処方を減少させたと *Lancet* に報告[115]している。

つぎに、服薬アドヒアランスについても報告されている。Leeらは米国の病院において少なくとも4種類以上の薬剤を長らく服用している患者に、6ヶ月間薬剤師による教育や服薬指導など定期的フォローすることで通常のケアと比べて、服薬アドヒアランス向上や血圧管理が改善したと*JAMA*に報告[116]している。Zhangらは中国の大学病院において、小児科患者に薬剤師介入ありと介入無しを無作為に割り付けした結果、薬剤師介入群は呼吸器疾患治療の服薬アドヒアランス率が向上し在院日数が有意に短縮したと報告[117]している。また、Conlyらは、外来患者の糖尿病治療において、薬剤師参画によりヘモグロビン A1c などの検査値低下のみでなく、視力検査など米国糖尿病治療ガイドラインで推奨されている検査アドヒアランス向上に寄与したと報告[118]している。Watanabeらは日本の大学病院において気管支喘息患者に対して薬剤師が参画することで、救急治療室などへの患者来院が薬剤師参画なし群と比べて有意に減少したと報告[119]している。

そして、Web 通信などによる治療マネジメントへの薬剤師参画についても注目されている。Greenらは高血圧症患者に対して Web 通信によって薬剤師が血圧管理することで、通常治療群と比べて血圧コントロールを改善したと*JAMA*に報告[120, 121]している。Wuらは5種類以上服用している polypharmacy の患者に対して薬剤師による電話カウンセリング実施によって、通常治療群と比べて死亡率減少やアドヒアランスが向上したと*BMJ*に報告[122]している。Margolisらは高血圧症患者に対して家庭血圧テレモニタリングと薬剤師による血圧管理によって、通常治療群と比べて血圧コントロールが良好であり、治療終了後6ヶ月間効果が持続していたと*JAMA*に報告[123]した。

## 2. 臨床における Vancomycin と Therapeutic drug monitoring

VCM は日米の MRSA 感染症ガイドライン[124, 125]において、第 1 選択薬としての記載が多い重要抗菌薬であり、副作用対策に薬剤師参画が求められている。VCM 使用方法について 2009 年に米国病院薬剤師会と IDSA からコンセンサスレビューが発表[126]され、統一されてきている[127]。

MRSA 感染症の流行は 1960 年代にヨーロッパで発生し、その後一般的な病原菌の一つになった[128]。methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) が遺伝的に可動性のある染色体配列上の *mecA* 遺伝子を獲得することによって生じる。*mecA* 遺伝子は penicillin binding protein 2a というペニシリン結合蛋白をコードすることで多くの抗菌薬に対して耐性化する[129]。よって、MRSA 感染症治療に VCM、Linezolid (LZD) または Daptomycin などが使用される。

本研究の第 3 章において MRSA 肺炎治療に対して VCM 使用した症例に焦点を当てているが、第 1 選択薬として VCM 以外に LZD がある。MRSA 肺炎に対して VCM と LZD について検討した報告[130]がいくつかあり、2010 年の meta-analysis では予後 (RR = 0.95, 95% CI 0.76-1.18  $p = 0.63$ ) や腎障害 (RR = 0.89, 95% CI 0.56 to 1.43  $p = 0.64$ ) に差がなく、LZD 群に血小板減少 (RR = 1.93, 95% CI 1.30-2.87  $p = 0.001$ ) や消化管出血 (RR = 2.02, 95% CI 1.10 to 3.70  $p = 0.02$ ) が多かったと報告[131]している。2011 年の meta-analysis では、MRSA 肺炎疑いまで症例を拡大して VCM を含むグリコペプチド系薬と LZD を比較検討したが、予後 (RR = 0.91, 95% CI 0.69 to 1.18  $p = 0.47$ ) や副作用発現率 (RR = 0.96, 95% CI 0.86 to 1.07  $p = 0.48$ ) に差がなかったと報告[132]している。Wunderink らは MRSA 肺炎に対して VCM 治療群 224 人と LZD 治療群 224 人を比較した結果、60 日死亡率(17.0% vs 15.7%) や副作用発現率に差がなかったと報告[133]している。よって、臨床において MRSA 肺炎に対する VCM と LZD の予後に明らかな差は



なく、菌血症を合併する症例では静菌的抗菌薬である LZD 治療選択が難しいため、VCM を選択する可能性が高い。

VCM はグリコペプチド系薬で細菌の細胞壁合成酵素の基質であるムレインモノマーの末端の D-alanyl-D-alanine に結合して細胞壁合成を阻害し、菌の増殖を阻止する。抗菌スペクトルは Gram-positive organisms に効力を有すが、分子量が大きいため Gram-negative organisms の外膜透過性が不良であり Gram-negative organisms に対して効力を示さない[73]。

VCM の副作用は様々あるが、特に腎障害が問題である。腎障害は VCM トラフ値および投与期間の関連性が報告[134-136]されている。

Jeffres らは HA-MRSA 肺炎に対して VCM 投与した患者の腎障害あり群は、腎障害なし群と比べの平均トラフ値 ( $20.8 \mu\text{g/mL}$  vs  $14.3 \mu\text{g/mL}$ ,  $P < 0.001$ ) や 14 日以上の長期投与 ( $45.0\%$  vs  $20.4\%$ ,  $P < 0.011$ ) などが関連していたと報告[134]している。2013 年の systematic review and meta-analysis ではトラフ値  $15 \mu\text{g/mL}$  以上が腎障害 (Odds Ratio [OR] = 2.67, 95%CI 1.95 to 3.65) が関連したと報告[136]している。よって VCM 治療は薬物治療モニタリング (TDM) が推奨される。また、MRSA 菌血症や肺炎などの治療に対して TDM 目標値は、日米の MRSA 感染症ガイドラインにおいて VCM トラフ値  $15\sim 20 \mu\text{g/mL}$ [124, 125, 137, 138]が推奨されるようになり、これに伴い高用量の VCM 投与が必要となり副作用出現に対する懸念が増加している。

臨床における TDM の有用性はいくつか検討されている。まず、Ye らは Gram-positive organisms 感染症に対する VCM の TDM に関して 2013 年の systematic review and meta-analysis では、TDM 群は非 TDM 群と比べ、臨床効果の有効性が有意に高く (OR = 2.62, 95%CI 1.34 to 5.11  $P = 0.005$ )、腎障害を生じた割合も低かった (OR = 0.25, 95%CI 0.13 to 0.48  $P < 0.0001$ ) と報告[139]している。

Fernandezらは血液がん患者の重篤な発熱性好中球減少症に対してVCM投与をTDM群37人と非TDM群33人で比較した結果、軽微な腎障害（血清クレアチニン値：sCreが0.5-0.9mg/dL増加）はTDM群13.5%、非TDM群33.3%、中等度の腎障害（sCreが1.0-2.4mg/dL増加）はTDM群0%、非TDM群9.1%であり、TDM群は費用効果も優れていたと報告[140]している。Weltyらは、米国の1100床病院においてVCM投与をTDM群61人と非TDM群55人で比較した結果、腎障害（sCreが0.5mg/dL以上増加）はTDM群7%、非TDM群は24%であったと報告[141]している。

日本からもいくつか報告があり、日本化学療法学会と日本TDM学会はガイドラインを発表[138]している。Iwamotoらは大学病院においてMRSA肺炎や菌血症患者にVCM投与をTDM群73人と非TDM群111人で比較した結果、腎障害（sCreが0.3mg/dL以上の増加）はTDM群8%、非TDM群は18%であったと報告[142]している。一方、望月らはがん専門病院においてCoagulase negative *Staphylococcus* (CoNS) によるカテーテル関連血流感染症患者にVCM投与をTDM群12人と非TDM群8人で比較した結果、腎障害（sCreが0.5mg/dLまたは50%以上の増加）はTDM群8%、非TDM群は0%であったと報告[143]しているが、症例数が少なくさらなる検討が必要である。また、腎障害について検討していないが、佐藤らは地域病院においてVCM投与をTDM群48人と非TDM群31人で比較した結果、臨床結果の有効性はTDM群75%、非TDM群は51.6%であったと報告[144]している。

### 3. 感染症治療に対する薬剤師参画

感染症治療に対する薬剤師参画は、VCMを中心にいくつか報告がなされている。Bondらは米国の961病院において、薬剤師がVCM投与やアミノグリコシド系薬を管理した場合、薬剤師の管

理なしと比較し、死亡率、入院期間、総医療費は有意に低かったと報告[13]している。Wongらは米国の1200床大学病院において、血液培養から迅速ポリメラーゼ連鎖反応によってCoNSが同定された患者に薬剤師が介入することで、VCMなどの抗菌薬投与時間が通常治療と比べ43.5時間減少し、感染症に関連する入院日数も4.5日減少、感染症関連費用も8,338ドル減少したと報告[145]している。PaulらはMRSA菌血症患者に対して、血液培養48時間以内に適切治療群と不適切群を比較した結果、適切治療の30日死亡率は33.3%であり不適切群の49.1%と比較し有意に低かったことを報告[146]しており、VCM初期治療が重要と言える。薬剤師は積極的にVCM処方設計参画する必要がある。またPulciniらはフランスおよびスコットの若手医師への調査において、薬剤師や感染症チームによる抗菌薬処方の提案が有用であったと報告[147]しており、薬剤師参画が評価されている。

日本においてもいくつか報告されている。今浦らは大学病院の集中治療室において、MRSA肺炎患者11例に薬剤師が介入することで、介入ない47例と比べ抗MRSA薬使用期間が平均15.5日から9.6日に短縮し、平均医療費も1,158,719円から935,480円に有意に減少したと報告[148]している。杉浦らは地域病院において、VCM血中濃度測定時から薬剤師が関与した群(測定時群)と、VCM開始時の投与設計から薬剤師が関与した群(投与開始時群)を比較検討した結果、投与開始群はVCMの有効治療濃度到達率が有意に高く、腎障害発現率は有意に低かったと報告[149]している。石原らは大学病院において、抗MRSA薬の適正使用のために薬剤師がTDMや初期投与設計を行うことによって通常治療と比べ、VCM使用日数は17.1日から11.3日に短縮し、TDM群の有効率は93.0%であり未実施群の68.4%と比べて有意性を報告[150]している。寺町らは地域病院2施設において、薬剤師がVCM初期投与設計を実施した初期投与群は途中からTDMに参画した中途TDM群と比べ、VCM使用日

数を 20.2 日から 14.7 日に有意に短縮したと報告[151]している。

白石らは VCM 不適切使用で最も多いのは経験療法による長期間投与と報告[152]しており、重症度や感染部位を踏まえて、治療期間を評価していくことが重要である。しかし、重症度や感染部位を踏まえて評価した報告は少なく、さらなる検討が必要である。また、後藤らは DPC を用いて MRSA 感染症患者に対する TDM をマクロ的に評価する試みを報告[153]している。今後は臨床において医療現場のビッグデータ活用も検討すべきであろう。

#### 4. 薬剤師参画による医療経済性評価

薬剤師参画による費用効果分析は諸外国からいくつか報告されている。2014 年の systematic review and meta-analysis では COPD 治療に薬剤師参画することで、医療費 (standardized mean difference -0.37, 95 % CI -0.59 to -0.15) が減少したと報告[154]している。Patterson らは北アイルランドにおいて老人ホーム入居者に対して、薬剤師が抗精神薬処方の適正化に参画した 11 施設方は、コントロール群の 11 施設に比べて不適切処方であった割合がそれぞれ 19.5%と 50.4%、年間の医療資源も 4,923 ドルと 5,053 ドルであったことから、薬剤師参画群が費用対効果に優れていたと報告[155]している。Perraudin らはフランスにおいて閉塞性睡眠時無呼吸症候群の可能性が高い 50 歳以上の男性に対して、コミュニティ薬剤師主導の家庭医共同スクリーニング実施群と薬剤師が関与しない群を、社会視点で Markov decision model を用いて検討した結果、薬剤師主導群が医療の質、生存と費用から費用対効果に優れていたと報告[156]している。Lowey らは英国の地域総合病院において、薬剤師主導による 2 型糖尿病患者の薬剤管理により冠状動脈性心臓病が 11.9%、脳血管発作が 9.6% 減少し、これらのイベント回避の費用はそれぞれ 34,708、63,320 ポンドと推定されたため費用効果

に優れていたと報告[157]している。Hamblin らは、米国の集中治療室において年間 2,574 件の薬学的介入による副作用回避による医療経済効果は 428,327 ドルであったと報告[158]している。Zhang らは中国の 3 次病院の外科と泌尿器外科において、清潔手術や準清潔手術の予防的抗菌薬投与に薬剤師が参画することで、導入前と比べ抗菌薬費用を 239.64ドル減少し、参画に費やす薬剤師人件費が 12.75ドルであったため benefit-to-cost ratio は 18.79:1 であったと報告[159]している。Yen らは台湾の病院において薬剤師が Levofloxacin 注から経口薬へ変更を促す積極的介入によって、通常治療と比べ入院期間が 27.2 日から 16.1 日に有意に短縮し、総入院費も 6,096ドルから 3,649ドルに有意に減少したと報告[160]している。Aljbouri TM らは、ヨルダンの病院において薬剤師が ICU に参画することで、参画前と比べ抗菌薬費用が 44.7%、心血管系薬の費用が 37.5%減少したと報告[161]している。Thavorn らはタイのコミュニティ薬剤師をベースとした禁煙プログラムの取り組みにより、500 ドル削減したことを報告[162]している。Bauld らも同様に薬剤師主導による禁煙プログラムの費用対効果が優れていたことを報告[163]している。Aspinall らは米国のクリニックにおいて透析治療を受けていない慢性腎障害患者に対して erythropoiesis-stimulating 薬を薬剤師が管理することで、Markov decision model を用いて通常治療と比べ検討した結果、薬剤師管理群の費用対効果が優れていたと報告[164]している。Saokaew らは、タイにおいて薬剤師による Warfarin 治療参画によって、Markov decision model を用いて通常治療と比べ検討した結果、薬剤師参画群の費用効果が優れていたと報告[165]している。

一方、Rubio-Valera らはスペインにおいてうつ病患者をアドヒアランス向上目的としたコミュニティ薬剤師介入群と介入なし群に無作為に割り付け、アドヒアランス、臨床症状、質調整生存年をアウトカムに社会の視点で費用効果分析を行った結果、介入群に優位性が

認められなかったと報告している。著者は、優位性を得るには調査期間の延長と対象数の増加が必要であるとの考察をしている[166]。

## 5. 日本における薬剤師参画による医療経済性評価

日本においては、薬剤師参画による費用効果分析の報告少ない。費用効果分析以外では、薬剤師参画による副作用回避に伴う追加医療費節減推定や後発品変更等いくつか報告されている。鹿村らが 13 施設の薬局薬剤師における疑義照会によって、5 例の重大な副作用回避による医療費節減額試算が 1,188,830 円であったと報告[167]している。川原は薬局薬剤師が後発医薬品について説明することで、後発医薬品への変更が促進され年間に 1 薬局あたり約 520 万円の医療費削減につながったと報告[168]している。加藤らは 280 床の病院において薬剤師による疑義照会を行わない場合に起こると想定される治療や入院期間に対する影響を推定し、疑義照会による医療費の回避額が 755,716 円から 1,903,889 円であったと報告[169]している。田坂らは処方提案や治療への介入などの薬学的介入によって重大な副作用の回避または重篤化の回避につながり、年間 22,816,000 円の医療経済性が推定されたと報告[170]している。

また、チーム医療における薬剤師参画の医療経済性の報告は少ない。医学中央雑誌刊行会 Web (<http://search.jamas.or.jp/index.php>. Accessed October 28, 2014) の検索式「((薬剤師/TH or 薬剤師/AL) and (患者ケアチーム/TH or チーム医療/AL) and (医療経済学/TH or 医療経済/AL)) and ((FT=Y)PT=原著論文)」において 2 件該当し、クリニカルパス実態調査の 1 報を除くと古田らの報告のみであった。古田らは薬剤師の積極的関与のある褥瘡チーム医療治療群が、褥瘡ハイリスクケア加算群と比較し総費用が有意に低下したと報告[171]している。

しかし、増分費用効果比や分析の立場などは検討されていなかった。

近年、感染症領域に関する追加医療費の質の高い研究も日本から報告されている。福田らは Japan Nosocomial Infection Surveillance の手術部位感染部門データと 6 病院の DPC データから一般化線形モデルを用いて胃術後の手術部位感染 (SSI) 発生による追加医療資源を推定した結果、SSI なしの医療費は 439,000 円、SSI ありについて表層切開創 SSI は 645,000 円、深部切開創 SSI は 837,000 円、臓器体腔 SSI は 1,460,000 円であったと報告[172]している。感染症による医療費への影響は大きい。薬剤師参画による術前抗菌薬や消毒薬など治療プロセス見直しによって、SSI が減少し追加医療費削減に寄与する可能性がある。





## 第2章 地域病院における抗菌薬適正使用に対するチーム医療の医療経済的評価

### 第1節 要旨

Do antimicrobial stewardship programs (ASPs) contribute to reduction of antimicrobial therapy costs in Japanese community hospitals? To answer this health economic question, a before-after comparative two-year trial in a community hospital in the country was designed.

The study was conducted at National Hospital Organization Tochigi Medical Center, a community hospital with 429 beds. We compared six-month period before-ASP (January 2010 to June 2010) and 24-month period after ASP (July 2010 to June 2012) in primary and secondary outcome measures. Three medical doctors, three pharmacists and two microbiology technologists participate in the ASPs. The team then provided recommendations based on the supplemental elements to primary physicians who prescribed injectable antimicrobials. Prospective audit with intervention and feedback was applied in the core strategy while dose optimization, de-escalation and recommendations for alternate agents and blood cultures were applied in the supplemental elements. The primary outcome was measured by the antimicrobial therapy costs (USD per 1,000 patient-days), while the secondary outcomes included the amount of antimicrobials used (defined daily doses per 1,000 patient-days), sensitivity rates (%) of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) to Meropenem (MEPM), Ciprofloxacin (CPFX) and Amikacin (AMK), length of stay (days) and detection rates (per 1,000 patient-day) of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and extended spectrum beta-lactamase-producing organisms (ESBLs) through blood cultures. In the study, recommendations were made for 465 cases out of 1,427 cases subject to the core strategy, and recommendations for

251 cases (54.0%) were accepted. After ASP, the antimicrobial therapy costs decreased by 25.8% ( $P = 0.005$ ) from those before ASP. Among the secondary outcomes, significant changes were observed in the amount of aminoglycosides used, which decreased by 80.0% ( $P < 0.001$ ) and the detection rate of MRSA, which decreased by 48.3% ( $P < 0.001$ ). The study suggested the possibility that ASPs contributed to the reduction of the antimicrobial therapy costs in a community hospital with 429 beds.

## 第2節 背景と目的

多剤耐性菌による感染症は世界的な脅威である。最近、病院全体の耐性菌問題に対して、ASPという抗菌薬適正使用の概念が生まれた。ASPは積極的戦略と補足的戦略からなっている。積極的戦略は、介入とフィードバックによる前向き監査や処方制限と事前承認がある。補足的戦略は用量最適化やデエスカレーションすることなどがある。

ASPの目標は二つある[12, 16]。第1に、抗菌薬適正使用促進によって、薬剤耐性菌出現や抗菌薬の副作用を最小限にしながら臨床転帰を最適すること。第2に、医療費を減らすことである。これまで、ASPによる経済効果がいくつか報告されている。集中治療室における報告[35, 36]、World Wide Webを利用した抗菌薬制限[24]や大学病院の抗菌薬管理チームによる抗菌薬費用削減効果の報告[37, 39]などであり、ASPは医療経済的に重要なチーム医療のプログラムになってきている。

日本の大学病院においてASPは有用だと確認されてきている[47, 48]。しかし、日本で多く占める中小地域病院においてASPが医療経済的に有用であるかどうかについては、まだ研究成果が得られていない。

諸外国では、地域病院のASP必要性は高まっており[38, 64]、日本で多くを占める中小地域病院において、ASPが医療経済的に有用であるかどうかについては、まだ研究成果が得られていないが、地域病院においてもASPによるbenefitは十分に期待できる。

そこで、日本の地域病院において、ASPは抗菌薬費用の削減に貢献するのか? という医療経済的疑問に答えるために、ASP実施前後の期間の抗菌薬費用を比較した。

## 第3節 方法

### 1. 設定と研究デザイン

本研究は、429 床を有する地域病院である国立病院機構 栃木医療センターで行った。本研究では、ASP 実施前の6ヶ月間 (2010年1月から2010年6月) とASP 実施後の24ヶ月間 (2010年7月から2012年6月) において、主要アウトカムと二次アウトカムを比較検討した。

入院患者は、High care unit、内科、外科、整形外科、脳外科、眼科、産婦人科、耳鼻科および口腔外科から選定した。除外は小児科患者とした。

ASP チーム構成は、医師3人 (Infection Control Doctor 1人、総合内科医2人)、薬剤師3人 (1人は感染症治療トレーニングを受けている) と細菌検査技師2人であった。チームによる抗菌薬適正使用回診は週1回以上実施した。

### 2. 積極的戦略と補足的戦略

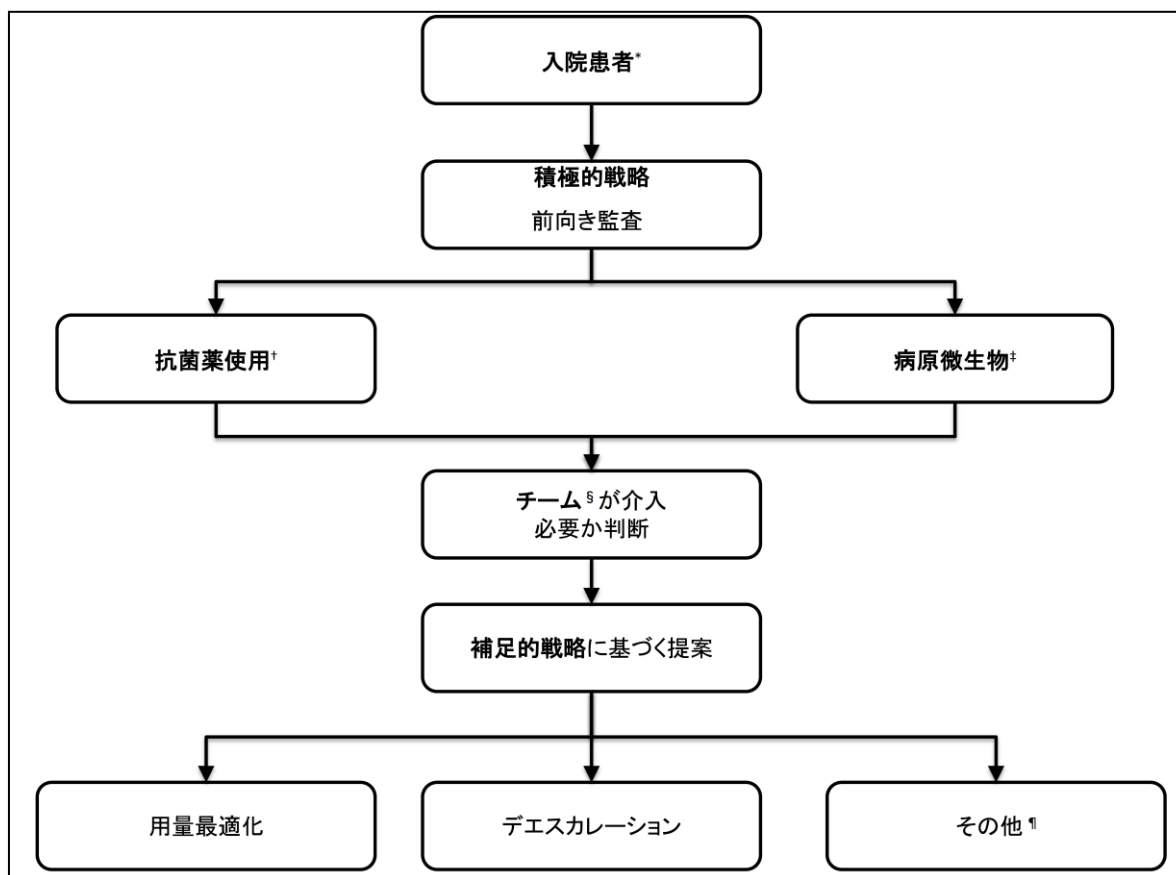
Figure 5 に本研究で行った Antimicrobial stewardship programs flowchart を示す。

本研究のASP では、入院患者に対して積極的戦略として、介入とフィードバックによる前向き監査を用いた。積極的戦略の対象は抗菌薬使用状況と病原微生物分離状況から決定した。

抗菌薬使用状況からは、グリコペプチド系薬またはカルバペネム系薬を使用した例、または3,4世代セフェム系薬またはキノロン系薬を14日以上使用した例を積極的戦略の対象とした。病原微生物分離状況からは、血液培養の陽性例、MRSA、Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing organisms、*Acinetobacter baumannii*、そしてカルバペネム系、キノロン系、アミノグリコシド系薬のうち1系統以上が耐性の *P. aeruginosa* が検出された例を積極的戦略の対象とした。

補足的戦略としては、用量最適化、合理化治療のデエスカレーションをすること、他の抗菌薬変

更や血液培養検査の推奨とした。用量最適化は、PK/PD に基づく投与設計、腎機能に合わせた投与設計、Drug level monitoring に基づく投与設計とした。デエスカレーションには、培養陰性結果に基づいた経験的抗菌薬治療停止を含めた。他剤変更は、移行性や感受性を考慮した抗菌薬を提案した。血液培養検査は原因微生物特定や治療効果確認のため推奨した。



**Figure 5 Antimicrobial stewardship programs flowchart**

\*Hospitalized patients: High care, internal medicine, surgery, orthopedics, cerebral surgery, ophthalmology, obstetrics and gynecology, otolaryngology and oral surgery units.

†Antimicrobial use: used Glycopeptides or Carbapenems used 3,4-Generation Cephalosporins or Quinolones for 14 days or more.

‡Pathogenic microorganisms: Positive blood cultures, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Extended spectrum beta-lactamase-producing organisms, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* resistant to at least one among Carbapenems, Quinolones or Aminoglycosides

§Team: a team comprised of medical doctors, pharmacists and microbiology technologists. The team then provided recommendations based on the supplemental elements to primary physicians who prescribed injectable antimicrobials.

¶ Other: recommendations for alternate agents and blood cultures.

### 3. 主要アウトカムと二次アウトカム

主要アウトカムは、抗菌薬費用とした。各々の薬価は、抗菌薬使用時の薬価に基づいた。

二次アウトカムは、抗菌薬使用量、*P. aeruginosa* における Meropenem (MEPM)、Ciprofloxacin (CPFX)、Amikacin (AMK) の感受性率 (%)、血液培養からの MRSA と ESBLs の検出数 (per 1000 patient-day)、在院日数 (days) とした。抗菌薬使用量は 1,000 patient-days あたりの DDDs を用いた。DDDs の算出 は Anatomical therapeutic chemical / DDD Index 2012 of the WHO Center for Drugs Statistics Methodology によった。菌種同定と薬剤感受性測定は、VITEK 2 (Sysmex-bioMérieux Japan, Kobe, Japan) を用いた。MIC Breakpoint は CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) に準拠した。

### 4. 情報源

本研究の抗菌薬費用と抗菌薬使用量データは、薬剤科システムにより毎月報告されるものを使用した。*P. aeruginosa* における MEPM, CPFX, AMK の感受性率データと MRSA と ESBLs 検出数は、検査科システムから毎月報告されるものを使用した。入院患者数、patient-days と在院日数は、会計システムから毎月報告されるものを使用した。なお、これらのデータからの患者同定は不可能である。

### 5. 統計学的手法

抗菌薬費用、抗菌薬使用量、*P. aeruginosa* における MEPM、CPFX、AMK の感受性率、在院日数、MRSA、ESBLs 検出数の ASPs 前後の中央値の差は、Mann-Whitney *U*-test を実施した。*P* 値が 0.05%未満を統計学的に有意とみなした。検定はすべて両側検定とした。すべての統計計算

は、Windows 版の PASW Statistics (Ver. 18, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた。

## 6. 倫理規定

本研究は、国立病院機構栃木医療センターの倫理委員会の承認を得ている。



## 第4節 結果

### 1. 対象患者

ASPs 実施前 6 ヶ月間の入院患者数は 3,025 人 (56,479 patient-days) であり、ASPs 実施後 24 ヶ月間の入院患者数は 12,654 人 (222,388 patient-days) であった。

**Table 2** に、ASPs 実施後 24 ヶ月間において積極的戦略の対象患者 1,427 例 (男性 822, 女性 605case, 平均年齢 78.3) を示す。抗菌薬使用状況からのものは 573 例であり、カルバペネム系薬を使用した症例が最も多く 288 例であった。微生物分離状況からのものは 854 例であり、血液培養の陽性例が最も多く 360 例であった。

**Table 2 Characteristics of core strategy**

Category		n=1427
抗菌薬使用状況	n (%)	573 (40.2)
・ カルバペネム系薬使用		288 (20.2)
・ 3,4 世代セフェム系、キノロン系 長期使用 >14 日以上		149 (10.4)
・ グリコペプチド系使用		136 (9.5)
病原微生物分離状況	n (%)	854 (59.8)
・ 血液培養陽性例		360 (25.2)
・ MRSA		334 (23.4)
・ ESBLs		73 (5.1)
・ <i>P. aeruginosa</i>		71 (5.0)
・ <i>Acinetobacter baumannii</i>		16 (1.1)

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. ESBLs : Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing organisms. *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa* resistant to at least one among Carbapenems, Quinolones and Aminoglycosides

## 2. 推奨

Figure 6 に提案までの流れ図を示す。我々は、ASPs 実施後の 24 ヶ月間において、積極的戦略の対象患者 1,427 例のうち 465 例に対して、補足的戦略に基づいた提案を行った。Table 3 に、我々が処方医に提案した詳細を示す。提案は 465 例中 251 例 (54.0%) が採択された。用量最適化は 162 例中 110 例 (67.9%) で、デエスカレーションは、208 例中 81 例 (38.9%) で採択された。

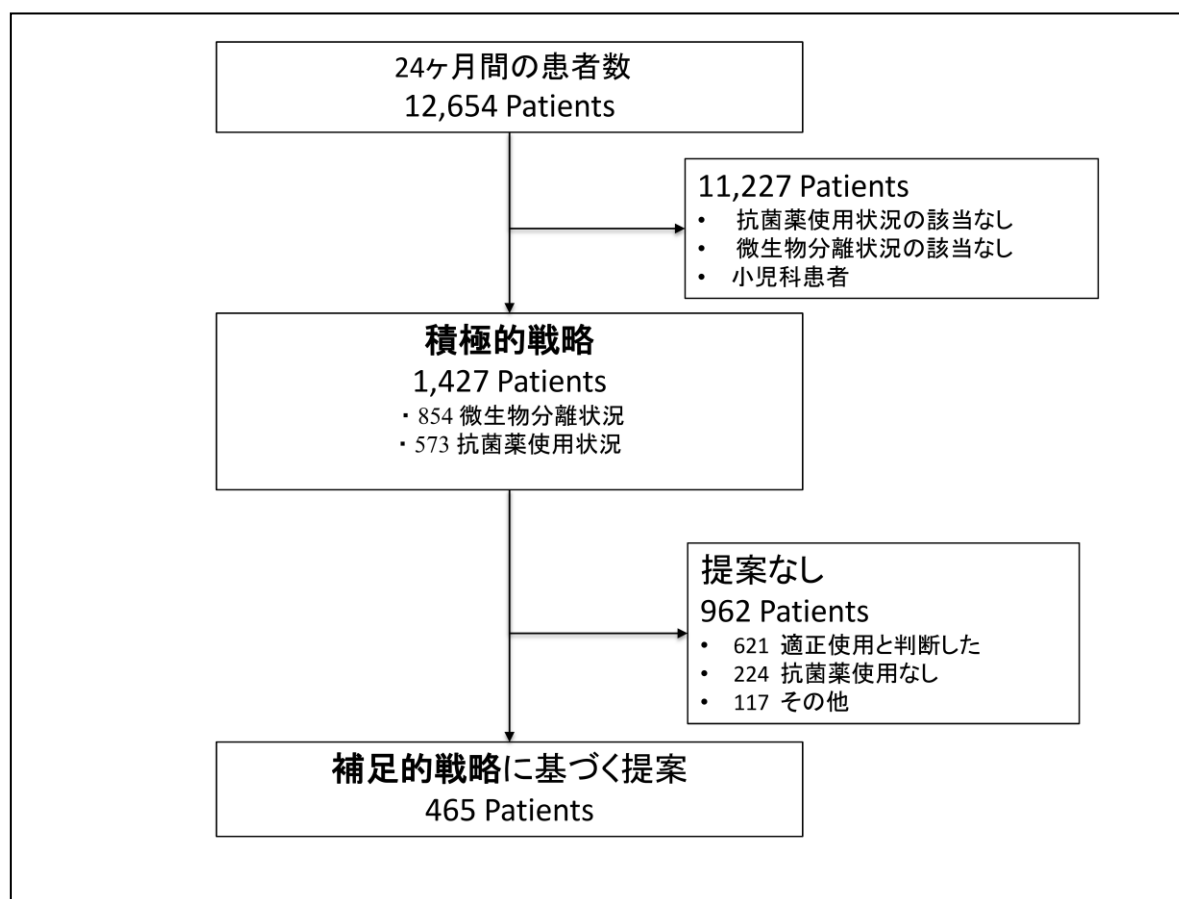


Figure 6 Recommendation process flowchart

**Table 3 Recommendations based on supplemental elements**

<b>Category</b>	<b>提案</b>	<b>受け入れ</b>	<b>受け入れ率 (%)</b>
全体	465	251	54.0
用量適正化	162	110	67.9
・ PK/PD 基づく投与	80	38	47.5
・ 腎機能に基づく投与	67	60	89.6
・ TDM	15	12	80.0
デエスカレーション	208	81	38.9
その他	95	60	63.2
・ 血液培養の提案	74	44	59.5
・ 他剤の提案	21	16	76.2

---

PK/PD: Pharmacokinetic and Pharmacodynamics. Drug level monitoring: Vancomycin and Aminoglycosides were subject to monitoring. Blood cultures: Additional blood cultures were recommended verify sterilization.

### 3. 主要アウトカムデータ

Figure 7 に、抗菌薬費用の推移を示す。抗菌薬費用は、ASP 実施前後で 25.8%削減した。月ごとの抗菌薬費用の平均値は ASP 実施前後で 1,000 patient-days 当たり 602,710.5 円 から 447,600.5 円と有意な削減を示した ( $P = 0.0051$ )。

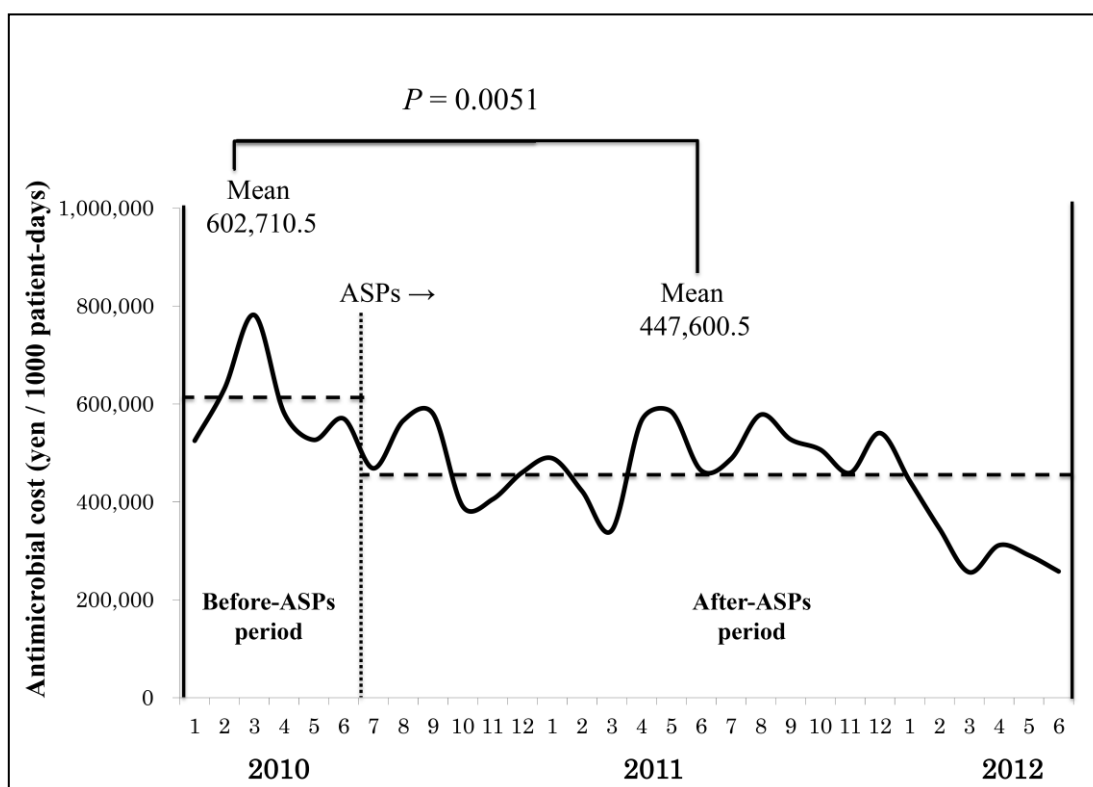


Figure 7 Antimicrobial cost

ASPs: antimicrobial stewardship programs. P values are used for comparisons of After with Before by Mann-Whitney U-test.

#### 4. 二次アウトカムデータ

Table4 に、抗菌薬使用量を示す。月ごとの抗菌薬使用量の平均値は、ASPs 実施前後で 1,000 patient-days あたりアミノグリコシド系薬が 3.0 から 0.6 DDDs に有意な減少を示し( $P < 0.001$ )、キノロン系薬は 4.0 から 2.0 DDDs に減少傾向を示した ( $P = 0.09$ )。ペニシリン系薬は 22.7 から 35.3 DDDs に増加傾向を示した ( $P = 0.06$ )。

*P. aeruginosa* における MEPM の mean 感受性率は、ASPs 前後で 84.0 から 88.5% ( $P = 0.21$ )、CPFX は 74.8 から 75.3% ( $P = 1.00$ )、AMK は 100 から 99% ( $P = 0.37$ ) であった。

月ごとの在院日数の平均値は、ASPs 実施前後で 16.6 から 15.9 days に減少傾向を示した ( $P = 0.09$ )。月ごとの MRSA 検出数は 2.9 から 1.5 per 1000 patient-days に有意な減少を示した ( $P < 0.001$ )、ESBLs 検出数は、0.4 から 0.3 per 1000 patient-days であった ( $P = 0.38$ )。

**Table 4 Antimicrobial use**

	Mean DDDs per 1000 patient-days		P value
	前	後	
全体	138.7	138.8	0.96
アミノグリコシド系薬	3.0	0.6	< 0.001
ペニシリン系薬	22.7	35.3	0.06
キノロン系薬	4.0	2.0	0.09
1,2-世代セフェム系薬	54.6	53.2	0.44
3,4-世代セフェム系薬	33.1	29.0	0.16
カルバペネム系薬	17.5	15.8	0.21
グリコペプチド系薬	3.1	2.4	0.16
抗真菌薬	0.7	0.5	0.35

DDDs: Defined Daily Doses (WHO Center for Drug Statistics Methodology).

P values are used for comparisons of After with Before by Mann-Whitney U-test.

## 第5節 考察

本研究により、ASPs は日本の地域病院において抗菌薬費用の削減に貢献することが明らかとなった。また、ASPs は *P. aeruginosa* における MEPM, CPFX, AMK の感受性率低下を予防し、MRSA 検出数減少に寄与した可能性が示唆された。

我々が前向き監査の対象とした症例に対して、デエスカレーションや抗菌薬用量の最適化を推奨したことで、安価なペニシリン系薬が増加傾向となり、その他の抗菌薬は減少または減少傾向のため、ASPs 実施前後において、抗菌薬費用は有意に削減した。地域病院からの報告として、Malani らは 535 床の地域病院において、12 ヶ月間いくつかの抗菌薬使用状況を前向き監査することで patient-days あたりの抗菌薬費用が 13.3%減少したことを報告[66]している。また、Storey らは 100 床の地域病院において、16 ヶ月の ASPs 実施により patient-days 当たりの抗菌薬費用が 25%減少したと報告[67]している。本研究において抗菌薬費用は 25.8%削減し、これらの報告と一致する結果であった。

ASPs 実施前後において、アミノグリコシド系薬の使用は有意に減少し、キノロン系薬は減少傾向であった。Defez らは、*P. aeruginosa* 感染症例に対する multidrug-resisitant *Pseudomonas aeruginosa* の院内感染リスク因子として、7 日前までのキノロン系薬投与歴の odds ratio が 4.7 であったと報告[173]しており、今回の結果は望ましい可能性がある。また、本研究は *P. aeruginosa* における MEPM, CPFX, AMK の感受性率低下を予防したことが示唆された。MEPM の感受性率が上昇したことから、耐性化抑制に寄与した可能性がある。Dunbar LM らは、用量最適化が耐性菌減少に寄与する可能性を報告[174]しており、我々の結果もこれを支持している。Carmeli Y らは、耐性 *P. aeruginosa* の出現により、死亡率や在院日数の増加を報告[175]しており、本結果は臨床的にも意義がある。本研究では、ASPs 実施前後で在院日数も減少傾向となり、DPC 制度下で

の経済効果も期待できる。Fraser GLらは、感染症専門医と薬剤師による抗菌薬の適正使用の提案によって、在院日数を24.7日から20日に短縮傾向が認められたことを報告[176]している。本研究において、血液培養からのMRSA検出数減少は、ASPsによるMRSA感染症治療プロセスの見直し、チームラウンドによる啓発効果によって医療従事者の標準予防策コンプライアンスが向上したことが寄与した可能性がある。

我々が取り入れたASPs以外でも、IDSAのAntimicrobial stewardshipガイドライン[12]では、処方制限と事前承認や、経静脈投与を経口投与に転換を強く推奨している。また、Bauer KAらは、rapid PCRを用いた迅速診断を利用することで*Staphylococcus aureus* bacteremiaにおける在院日数が1.7日減少することを報告[177]している。Yam Pらは、地域病院の取り組みとしてTelemedicine technologyを用いたことで10,000 patient-daysあたりの*Clostridium difficile* infectionが5.5から1.6 casesに減少したことを報告[178]している。Lewらはカルバペネムから狭域抗菌薬へデエスカレーション提案の受け入れ率が68%であり、エスカレーション症例と比較しデエスカレーション症例は副作用が有意に減少し、臨床的改善や退院などの医療アウトカムに差がなかったと報告[179]している。よって、これらの取り組みを我々のASPsに追加することやデエスカレーション提案の受け入れ率向上することで、一層の耐性菌出現予防と経済的効果が期待できる。

本研究には、3つの限界がある。1つ目は、1施設の検討であることである。医師や薬剤師の臨床知識の違いや施設によって分離菌の頻度や薬剤感受性が異なるため、選択バイアスが存在する可能性がある。2つ目は、抗菌薬費用以外の費用を確認していない事である。*P. aeruginosa*の耐性化を抑制することで、追加の治療費が抑制された可能性があるが、本研究では抗菌薬以外の費用を調査していないため、関連性を示すことができていない。最後に、本研究はASPsと主病名や合併症の関連性を確認していない事である。

## 第6節 結論

研究では、日本の429床地域病院において、ASPは抗菌薬費用を削減することがわかった。中規模病院において一般化可能性を示した。本研究で取り入れていないASPを追加することで耐性菌抑制や経済効果的に有効である可能性が高い。今後はASPを強化し、患者予後や副作用発現率の変動においても検討される価値であろう。



### 第3章 地域病院における抗菌薬適正使用に対する薬剤師業務の医療経済的評価

#### 第1節 要旨

Although pharmacists participate in vancomycin (VCM) administration planning in hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) pneumonia, their contribution has not been assessed in terms of healthmedical economics. Here we report comparative cost-effectiveness study on VCM administration planning in HA-MRSA pneumonia based on medical records. We separated the patientscohorts into two groups; as comparison group , which were conducted with pharmacist participation group (15 patients)or and control group conducted without pharmacist (15 patients), based on medical records. In the pharmacist participation group, which involves 15 patients, incidences of nephrotoxicity and expected cost were 0% and 419,088.0 yen, respectively, while in the control group, the resultsthey were 13.3% and 485,610.5 yen, respectively. In the control group, which involves 15 patients. Thus, we demonstrate that the pharmacist participation group is a more beneficialdominant strategy, as it namely it is safer and has lower cost compared to the control group. Hence, VCM administration planning by pharmacist in HA-MRSA pneumonia is recommended in terms of medical economics, for its better safety and shorter treatment duration.

## 第2節 背景と目的

わが国では人口減少、経済停滞や医療費高騰が社会問題となっており、薬剤師業務についても医療経済の視点から評価を行うことの必要性が高まると予想される。薬剤師業務の医療経済評価については、これまでにいくつか報告がなされている。薬剤師主導の情報技術による介入が投薬過誤を減少させたこと[115]、薬剤師主導による2型糖尿病患者の薬剤管理により冠状動脈性心臓病と脳血管発作リスクが減少したこと[157]やコミュニティ薬剤師ベース禁煙プログラムの取り組み[162]などである。

院内感染は原疾患に悪影響をもたらし、感染治療に伴い入院期間を延長させる[180]。院内感染の代表的微生物に MRSA がある。MRSA 感染症に対して、薬剤師は VCM 投与設計に参画することが多いが、この業務について医療経済評価は行われていない。薬剤師主導で VCM 投与設計することで、血中濃度管理が容易となり、投与期間の延長や腎障害発現を予防することが可能である。

そこで、薬剤師の参画による費用対効果を検討するために、病院獲得型 MRSA (HA-MRSA) 肺炎患者 30 人に対して薬剤経済評価モデル手法[181]を用いて費用効果分析を行った。

## 第3節 方法

### 1. 設定と研究デザイン

国立病院機構栃木病院・現国立病院機構栃木医療センター(429床)における、2008年4月~2010年5月までの期間中の診療録から患者背景や医療アウトカムを調査した。収集担当1人、集計担当2人で1人はコード化し1人は欠測値と外れ値を確認した。

HA-MRSA肺炎患者のうちVCM使用症例を対象とした。ただし、18歳未満、30日以内の抗がん剤使用症例、透析症例、VCM以外の抗MRSA薬使用症例は除外した。また、米国感染症学会MRSA治療ガイドライン[124]で院内肺炎に推奨しているVCM投与期間7~21日以外の症例も除外した。

### 2. 薬剤師主導の Vancomycin 投与設計

薬剤師主導で VCM 投与設計した症例を“薬剤師参画群”、それ以外の症例を“薬剤師参画のないコントロール群 (以下コントロール群)”とした。VCM 投与設計は1回 15mg/kg12時間ごと 1~2 時間点滴静注と設定し、血中濃度値や腎機能値から定常状態におけるトラフ値 15 (range10~20)  $\mu\text{g/ml}$  を目標に用法用量を調節した。

### 3. 変数

対象患者の年齢、性別、体重、sCre、院内肺炎重症度と定常状態 VCM トラフ値を調査した。また、腎障害を生じる可能性がある非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、ACEi、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (AT-IIra) およびアミノグリコシド系薬の併用歴も調査した [182-184]。さらに腎障害の危険因子である糖尿病とショックの病歴を調査した。なお、院

内肺炎重症度は日本呼吸器学会院内肺炎ガイドライン[185]を用いた。

医療アウトカムとして、VCMの副作用である腎障害および死亡率とVCMの投与日数を調査した。腎障害はT.P.Lodiseらの報告[135]に準じて、sCreが50%または0.5mg/dl以上の増加を腎障害とし、死亡率は28日死亡率と60日死亡率を求めた。

費用は、診療報酬明細書をもとにVCM使用開始から終了までの診察料（特定薬剤治療管理料や薬剤管理加算を含む）、投薬料、注射料、処置料、検査料、X線料、入院料、給食料から算出した直接医療費とした。

#### 4. 分析モデル

HA-MRSA 肺炎患者に VCM を使用したモデルを構築し、対象患者のうち腎障害を生じた確率である腎障害発現率をアウトカムとした（**Figure 8**）。期待費用は、**Figure 8** に示した各枝に至る確率にその枝に要する費用を掛け合わせて求めた。増分費用効果比は、以下の式から求めた。

増分費用効果比（円/%）＝

$$\frac{\text{コントロール群の費用} - \text{薬剤師参画群の費用}}{(100\% - \text{コントロール群の腎障害発現率}) - (100\% - \text{薬剤師参画群の腎障害発現率})}$$

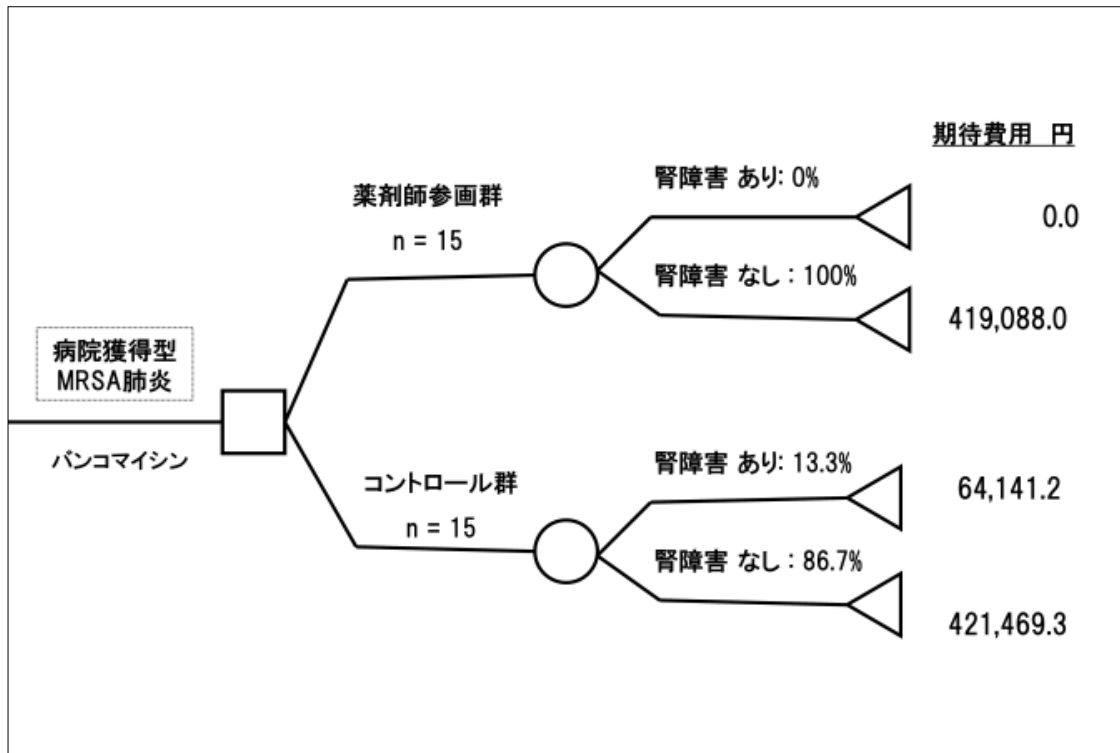


Figure 8 病院獲得型MRSA肺炎患者にVancomycinを使用したモデル

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

腎障害 : sCreが50%または0.5mg/dl以上の増加

## 5. 統計学的手法

分析は“支払者（保険医療における医療費の保険者および患者）の立場”で実施した。

薬剤師参画群とコントロール群との院内肺炎重症度、性別、sCre、併用薬剤、合併症や併存症の人数は *Fisher's exact test* により行った。また、体重は *T-test*、年齢は非正規分布のため *Mann-Whitney U-test* とした。いずれも有意水準は5%とした。

また、薬剤師参画群とコントロール群において、腎障害発現率の差と、薬剤師参画群の費用95%信頼区間を用いて二元感度分析を実施した。

## 6. 倫理規定

本研究は、国立病院機構栃木病院倫理審査委員会の承認を得ている。

## 第4節 結果

### 1. 患者背景

Figure 9 に対象患者を選定する際の流れ図を示す。選定基準を満たす患者は、調査期間の全入院患者 7,020 人中 30 人であった。そのうち、薬剤師参画群は 15 人、コントロール群は 15 人であった。

Table5 に対象患者の背景を示す。VCM 投与開始時の患者背景に 2 群間で有意差は認められなかった。

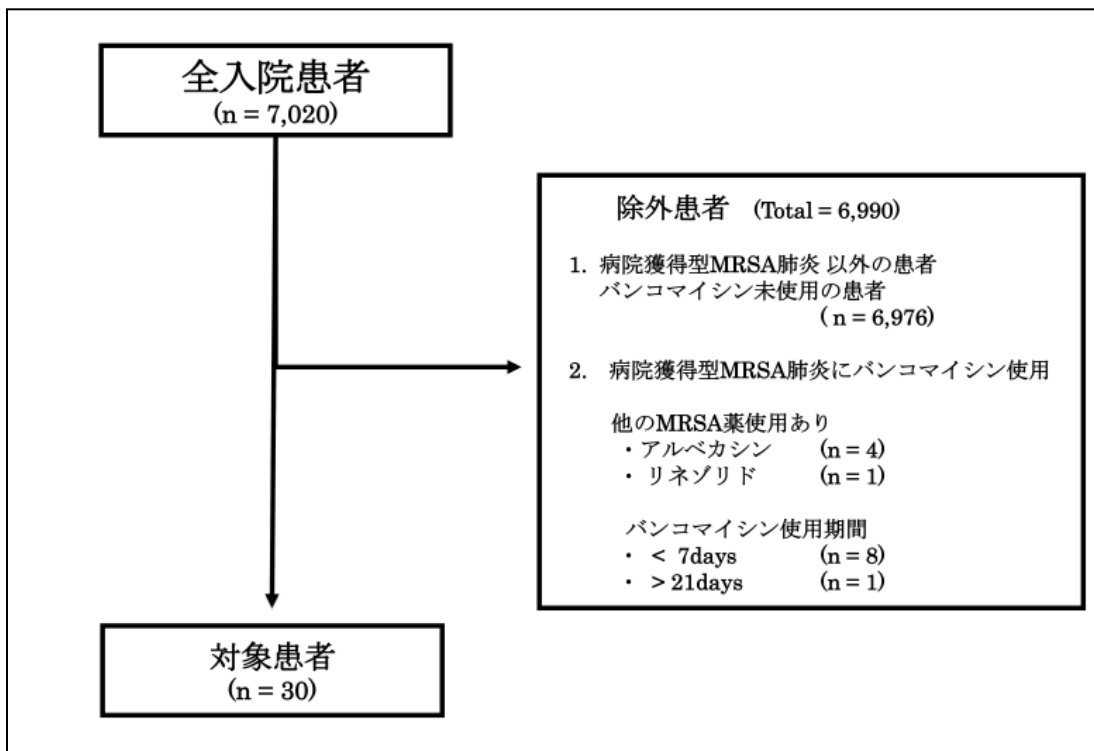


Figure 9 対象患者を選定する際の流れ図

Table 5 対象患者の背景

	薬剤師参画群 n=15	コントロール群 n=15	P 値
院内肺炎重症度, 重症群, n (%)	6 (40)	3 (20)	0.22
年齢, years Mean ± S. D.	84.7 ± 8.3	82.0 ± 12.7	0.93
体重, Kg Mean ± S. D.	52.2 ± 16.2	48.9 ± 12.2	0.68
性別, 女性 n (%)	9 (60)	10 (66.7)	1.0
sCre > 0.7 n (%)	5 (33.3)	1 (6.7)	0.17
併用薬剤 n (%)			
・ NSAIDs	4 (26.7)	3 (20)	1.0
・ ACEi or AT-IIra	3 (20)	3 (20)	1.0
・ アミノグリコシド系	2 (13.3)	0 (0)	0.48
合併症, 併存症 n (%)			
・ 糖尿病	1 (6.7)	1 (6.7)	1.0
・ ショック	2 (13.3)	1 (6.7)	1.0

S. D: 標準偏差      n.s.: 非有意

検定: 院内肺炎重症度、性別、sCre、併用薬剤、合併症や併存症の人数は *Fisher 正確検定*

体重は *T-test*、年齢は *Mann-Whitney U-test*

sCre: 血清クレアチニン値、NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬、

ACEi: アンジオテンシン変換酵素阻害薬、AT-IIra: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬



## 2. Vancomycin トラフ値

Table 6 に VCM トラフ値を示す。定常状態 VCM トラフ値において薬剤師参画群 13 人 (86.7%)、コントロール群 8 人(53.3%)が目標トラフ値であった。

Table 6 Vancomycin トラフ値

定常状態 Vancomycin トラフ値 $\mu\text{g/mL}$	薬剤師参画群	コントロール群
	n=15	n=15
< 10	0 (0.0)	2 (13.3)
10 – 14	12 (80.0)	5 (33.3)
15 – 20	1 (6.7)	3 (20.0)
> 20	2 (13.3)	5 (33.3)

n, (%)

## 3. 医療アウトカムデータ

Table 7 に医療アウトカムと費用の分析結果を示す。両群の死亡率に差は見られないが、腎障害の発現がコントロール群に 2 例見られた。薬剤師参画群の費用 (Mean $\pm$ S.D.) は 419,088.0 $\pm$ 100,372.9 円、コントロール群の費用 (Mean $\pm$ S.D.) は 485,609.3 $\pm$ 253,510.9 円であった。

#### 4. 医療経済分析

薬剤師参画群の腎障害発現率は 0%、期待費用 419,088.0 円。一方、コントロール群の腎障害発現率は 13.3%、期待費用 485,610.5 円であった。よって、薬剤師参画群の方がコントロール群と比較して、安全性や費用の点で優位 (dominant) であった。

感度分析として、腎障害発現率の差と薬剤師参画群の費用を変動した増分費用効果比を

Figure 10 に示す。いずれも薬剤師参画群が優位であった。

Table 7 医療アウトカムと費用の分析結果

	薬剤師参画群 n=15	コントロール群 n=15
腎障害発現率 %	0	13.3
28 日死亡率	20	26.7
60 日死亡率	26.7	33.3
費用 Yen. Mean ± S. D.	419,088.0 ± 100,372.9	485,609.3 ± 253,510.9
(パンコマイシン費用)	(37,970.4 ± 25,726.9)	(61,288.0 ± 30,791.3)
腎障害あり	—	482,265.0 ± 90,531.0
腎障害なし	419,088.0 ± 100,372.9	486,123.8 ± 272,569.2
期待費用の合計 Yen	419,088.0	485,610.5
腎障害あり	—	64,141.2
腎障害なし	419,088.0	421,469.3
増分費用効果比 Yen/%	優位 (dominant)	

S. D: 標準偏差, 優位: 腎障害発現率が少なく、費用も安い

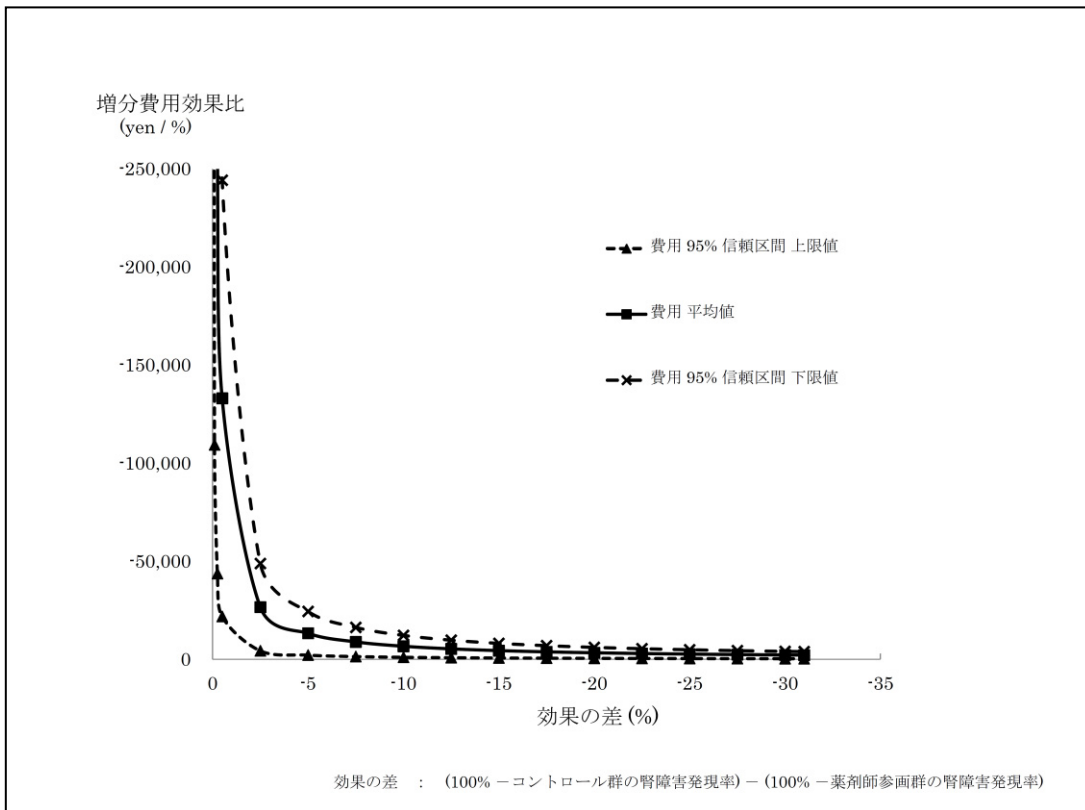


Figure 10 二元感度分析

## 第5節 考察

HA-MRSA肺炎に対するVCM投与について、投与設計への薬剤師の参画が、参画しない場合に比べて、腎障害の発生をアウトカムとした場合に安全性や費用の点で優位であった。

杉浦らは VCM 投与開始から薬剤師が介入することで腎障害発現率が減少したと報告[149]している。また、石原らは TDM による薬剤師介入後に VCM 投与期間が短縮傾向になったと報告[150]している。さらに Jeffres らは VCM トラフ値と投与期間の長期化が腎障害に関連すると報告[134]しており、今回の結果はこれと一致するものであり、HA-MRSA 肺炎に対し薬剤師主導 VCM 投与設計の重要性が確認された。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 JANIS は 2010 年に 341 施設中 MRSA 肺炎は 4,982 人であったと報告している。今回の結果から、HA-MRSA 肺炎に対し薬剤師主導 VCM 投与設計することが社会的に大きな意義のあることは明らかである。

本研究には 2 つの限界がある。第 1 に、単施設を対象としている点と 18 歳未満の患者を除外している点から選択バイアスとなりえる可能性が高い。第 2 に、直接医療費以外の費用や直接医療費内訳詳細の分析ができていないことである。また、薬剤師が参画することで、どの程度医師等の負担軽減につながったかも検討すべきであろう。

本研究により、HA-MRSA 肺炎に対する薬剤師主導 VCM 投与設計は、安全性向上と治療期間短縮の観点から医療経済的にも推奨される業務である可能性があることが明らかになった。また、感度分析を用いても薬剤師参画群が優位である結果が変わらないため、結論の信頼性は高い。

VCM は HA-MRSA 肺炎のみでなく MRSA 敗血症や皮膚軟部組織感染などに使用され、これらの場合においても薬剤師参画の費用効果が高い可能性がある。また、Boud らは薬剤

師が VCM やアミノグリコシド系薬をマネジメントすることで患者死亡率と入院日が改善したと報告[13]しており、薬剤師が参画することで死亡率改善も期待できる。

## 第6節 結論

HA-MRSA肺炎に対する薬剤師主導VCM投与設計は、安全性向上と治療期間短縮の観点から医療経済的にも推奨される業務であることが明らかになった。

今後は、調査対象疾患や対象母集団を増やし、副作用予防のみでなく予後も考慮した医療経済的評価を検討していく価値があろう。



## 第4章 総括

地域病院において、抗菌薬適正使用に対するチーム医療および薬剤師業務は医療経済的に推奨される業務であることが明らかになった。

第2章では、抗菌薬適正使用に向けたチーム医療の取り組みについて医療経済的評価として、ASPという抗菌薬適正使用の概念の導入による費用減少について検討した。その結果、ASPによって抗菌薬費用が有意に減少した。加えて、*P. aeruginosa* における主要抗菌薬の感受性率低下を抑制、MRSA 検出数の有意な減少および在院日数の減少傾向を示唆した。ASPは、分析の立場として病院の立場や支払者の立場とした場合においても推奨しうるチーム医療の取り組みであろう。

第3章では、感染症治療に対する薬剤師業務の医療経済的評価として、HA-MRSA 肺炎患者に対する薬剤師による処方設計の医療経済性について費用効果分析を行った。支払者の立場で分析した場合、HA-MRSA 肺炎に対する薬剤師主導のVCM投与設計は、増分費用効果比が優位であった。薬剤師参画群において定常状態のVCMトラフ値のばらつきが少なく、腎障害発現を予防し治療効果に優れていたことが示唆された。

以上より、中規模病院において、抗菌薬適正使用によるチーム医療や薬剤師業務は医療経済性に優れる可能性が明らかになった。本研究は、代表的なチーム医療と薬剤師業務について検討した。今後は調査アウトカム[186]や疾患をさらに追加し、意思決定へ判断材料を提供していきたい。





## 謝 辞

本研究は、著者が日本大学大学院薬学研究科薬学専攻博士課程在学中に、同大学薬学部薬事管理学 白神誠 教授の指導のもとに行ったものである。

本研究のご指導を賜りました、白神誠 教授に、心より感謝の意を表します。

本研究の副査を引き受けてくださいました、亀井美和子 教授、福岡憲泰 教授、日高慎二 教授に心から感謝申し上げます。適切な助言と有益な議論の場を提供していただきましたことに、改めてお礼申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり、ご協力賜りました 泉澤恵 専任講師、 中島理恵助教、小野寺祐加 前助教に謹んで厚くお礼申し上げます。

本研究に際し、ご協力頂きました 国立病院機構 西埼玉中央病院 薬剤科 伊藤博之 科長および皆様、国立病院機構 薬剤師会 前田和俊 薬事専門職、熱田和美 元科長、小野太郎 元科長、高橋恭久 副科長、櫻井祐人 主任、岡田義教 様、渡辺秀実 修士、田沼健太郎 様、国立病院機構 栃木医療センター 田村明彦 博士 副院長、羽金和彦 博士 臨床研究部長、矢吹拓 医長、山口禎夫 医長、駒ヶ嶺順平 医師、今井雅樹 係長、河尻公樹 検査主任、佐藤利香 感染管理認定看護師、国立病院機構 西埼玉中央病院 坂木晴世 博士 感染症看護専門看護師、国立看護大学校 研究課程部 武田由美 感染管理認定看護師、国立病院機構 東京病院 大和田秀一 感染制御認定臨床微生物検査技、そして Boston University of Medicine 武藤哲也 博士に厚くお礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、励ましとご協力くださいました 葉山達也 博士、北野徹 博士、鈴木弘道 修士、井戸彩恵子 修士、太田美鈴 修士に心からお礼申し上げます。

最後に、両親、家族、有希乃と羽那乃に感謝します。



## 公 表

- Tetsuya Fukuda, Hidemi Watanabe, Saeko Ido, Makoto Shiragami. **Contribution of Antimicrobial Stewardship Programs to Reduction of Antimicrobial Therapy Costs in Community Hospital with 429 Beds --before-after comparative two-year trial in Japan.**  
*Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 2014, 7:10
- 福田 哲也、櫻井 祐人、白神 誠. **病院獲得型 MRSA 肺炎における腎障害予防のための薬剤師主導 Vancomycin 投与設計の費用効果分析.** *日本医療マネジメント学会雑誌*. 2014, 15 : 96-101

日本医療マネジメント学会から転載許可を得ている



## 引用文献

1. 賀来満夫: 病院感染症の制御とその経済効果. *日本内科学会雑誌* 2006, **95**(9):1946-1950.
2. 福田治久: 医療関連感染領域における医療経済評価の実施手法の概要. *日本環境感染学会誌* 2014, **29**(5):324-332.
3. Shorr AF, Zilberberg MD, Kollef M: **Cost-effectiveness analysis of a silver-coated endotracheal tube to reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, **30**(8):759-763.
4. Konijeti GG, Sauk J, Shrimel MG, Gupta M, Ananthakrishnan AN: **Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent Clostridium difficile infection: a decision analysis.** *Clin Infect Dis* 2014, **58**(11):1507-1514.
5. Nathwani D, Cornely OA, Van Engen AK, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA: **Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin versus vancomycin in Clostridium difficile infection.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014, **69**(11):2901-2912.
6. 福田哲也, 高橋恭久, 佐藤利香, 黒柳展子, 原かおり, 井戸彩恵子, 山口禎夫: 病院薬剤師と看護師における接触予防策の意識調査. *日本環境感染学会誌* 2012, **27**(3):215-219.
7. 岡田義教, 福田哲也, 金田知詞, 宮野孝彬, 本杉侑也, 関口英之, 熱田和美: レボフロキサシン錠と金属カチオン含有製剤, NSAIDs, ワルファリンとの併用に関する実態調査. *医療* 2012, **66**(5):189-191.
8. 福田哲也, 工藤浩史, 山花典子, 山口禎夫: 一般病院PCT依頼患者における終末時の抗菌薬使用状況及び終末期肺炎・敗血症に対する抗菌薬治療の clinical outcome の検討. *日本化学療法学会雑誌* 2011, **59**(Suppl):106.
9. 山口禎夫, 花木秀明, 福田哲也, 佐藤吉壮, 岩田敏, 秋田博伸, 砂川慶介: 小児の非定型肺炎例における tosfloxacin(TFLX)の使用経験. *日本化学療法学会雑誌* 2011, **59**(Suppl):145.
10. 山口禎夫, 福田哲也, 佐藤利香, 森澤雄司: 新型インフルエンザのプレパンデミックフェーズにおける小児患者の感染拡大を経験して 栃木県. *日本環境感染学会誌* 2009, **25**(Suppl.):436.
11. 福田哲也: 初心者のための中小規模施設における抗菌薬使用量サーベイランス. *Infect Control* 2014,

- 23(10):68-72.
12. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF *et al*: **Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship.** *Clin Infect Dis* 2007, **44**(2):159-177.
  13. Bond CA, Raehl CL: **Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy.** *Am J Health Syst Pharm* 2005, **62**(15):1596-1605.
  14. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y: **Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli.** *Antimicrob Agents Chemother* 2008, **52**(3):813-821.
  15. 柳原克紀: **IDSA/SHEA ガイドラインから Antimicrobial stewardship を読み解く.** *月刊薬事* 2014, **56**(5):21-25.
  16. **Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS).** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012, **33**(4):322-327.
  17. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M: **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2013, **4**:CD003543.
  18. MacDougall C, Polk RE: **Antimicrobial stewardship programs in health care systems.** *Clin Microbiol Rev* 2005, **18**(4):638-656.
  19. Lesprit P, Brun-Buisson C: **Hospital antibiotic stewardship.** *Current opinion in infectious diseases* 2008, **21**(4):344-349.
  20. Ohl CA, Luther VP: **Antimicrobial stewardship for inpatient facilities.** *Journal of hospital medicine* 2011, **6 Suppl 1**:S4-15.
  21. Goff DA: **Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost.** *Current opinion in infectious diseases* 2011, **24 Suppl 1**:S11-20.
  22. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Jr., Lloyd JF, Burke JP: **A**

- computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents.** *The New England journal of medicine* 1998, **338**(4):232-238.
23. McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, Standiford HC, Perencevich EN, Furuno JP, Harris AD: **Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial.** *J Am Med Inform Assoc* 2006, **13**(4):378-384.
24. Agwu AL, Lee CK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, Townsend T, Lehmann CU: **A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center.** *Clin Infect Dis* 2008, **47**(6):747-753.
25. Webber EC, Warhurst HM, Smith SS, Cox EG, Crumby AS, Nichols KR: **Conversion of a single-facility pediatric antimicrobial stewardship program to multi-facility application with computerized provider order entry and clinical decision support.** *Applied clinical informatics* 2013, **4**(4):556-568.
26. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J: **Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital.** *Pediatrics* 2011, **128**(6):1062-1070.
27. Chan S, Hossain J, Di Pentima MC: **Implications and Impact of Prior Authorization Policy on Vancomycin Use at a Tertiary Pediatric Teaching Hospital.** *The Pediatric infectious disease journal* 2014.
28. Hyun DY, Hersh AL, Namtu K, Palazzi DL, Maples HD, Newland JG, Saiman L: **Antimicrobial stewardship in pediatrics: how every pediatrician can be a steward.** *JAMA pediatrics* 2013, **167**(9):859-866.
29. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, Brogan TV, Shah SS, Kronman MP, Gerber JS *et al*: **Antimicrobial Stewardship Programs in Freestanding Children's Hospitals.** *Pediatrics* 2015, **135**(1):33-39.
30. Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, Wasserman RC, Keren R, Zaoutis TE: **Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial.** *JAMA* 2013, **309**(22):2345-2352.
31. Cosgrove SE, Hermsen ED, Rybak MJ, File TM, Jr., Parker SK, Barlam TF: **Guidance for the knowledge and skills required for antimicrobial stewardship leaders.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014,

- 35(12):1444-1451.
32. Bumpass JB, McDanel PM, DePestel DD, Lamp KC, Chung TJ, McKinnon PS, Crompton MG, Hermsen ED: **Outcomes and metrics for antimicrobial stewardship: survey of physicians and pharmacists.** *Clin Infect Dis* 2014, **59 Suppl 3**:S108-111.
33. Kollef MH: **Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment.** *Crit Care Med* 2001, **29(7)**:1473-1475.
34. McGowan JE, Jr., Gerding DN: **Does antibiotic restriction prevent resistance?** *New Horiz* 1996, **4(3)**:370-376.
35. Ding H, Yang Y, Wei J, Fan S, Yu S, Yao K, Wang A, Shen X: **Influencing the use of antibiotics in a Chinese pediatric intensive care unit.** *Pharm World Sci* 2008, **30(6)**:787-793.
36. Fox BC, Imrey PB, Voights MB, Norwood S: **Infectious disease consultation and microbiologic surveillance for intensive care unit trauma patients: a pilot study.** *Clin Infect Dis* 2001, **33(12)**:1981-1989.
37. 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(4)**:338-345.
38. Philmon C, Smith T, Williamson S, Goodman E: **Controlling use of antimicrobials in a community teaching hospital.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006, **27(3)**:239-244.
39. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ: **Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program.** *Am J Health Syst Pharm* 2012, **69(17)**:1500-1508.
40. Boyles TH, Whitelaw A, Bamford C, Moodley M, Bonorchis K, Morris V, Rawoot N, Naicker V, Lusakiewicz I, Black J *et al*: **Antibiotic stewardship ward rounds and a dedicated prescription chart reduce antibiotic consumption and pharmacy costs without affecting inpatient mortality or re-admission rates.** *PloS one* 2013, **8(12)**:e79747.
41. Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L: **Antibiotic Self-stewardship: Trainee-Led Structured Antibiotic Time-outs to Improve Antimicrobial Use.** *Ann Intern Med* 2014, **161(10 Suppl)**:S53-58.
42. Yu K, Rho J, Morcos M, Nomura J, Kaplan D, Sakamoto K, Bui D, Yoo S, Jones J: **Evaluation of dedicated**



- infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship teams. *Am J Health Syst Pharm* 2014, **71**(12):1019-1028.
43. Morgan AS, Brennan PJ, Fishman NO: **Impact of a vancomycin restriction policy on use and cost of vancomycin and incidence of vancomycin-resistant Enterococcus.** *The Annals of pharmacotherapy* 1997, **31**(9):970-973.
44. Del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, Olalla J, Prada JL, Fernandez F, Rivas F, Garcia-Alegria J, Faus V, Montiel N: **The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014(8).
45. Seah XF, Ong YL, Tan SW, Krishnaswamy G, Chong CY, Tan NW, Thoon KC: **Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Use of Carbapenems in a Tertiary Women's and Children's Hospital, Singapore.** *Pharmacotherapy* 2014, **34**(11):1141-1150.
46. 黒山政一, 平山武司, 高橋沙樹, 玉井慎一郎: **日本病院薬剤師会雑誌への投稿論文からみた病院薬剤師の感染制御にかかわる研究の推移.** *日本病院薬剤師会雑誌* 2010, **46**(11):1541-1544.
47. Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K, Kurokawa N: **Impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a Japanese teaching hospital.** *Yakugaku Zasshi* 2010, **130**(8):1105-1111.
48. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, Fukao A, Kitaichi K, Matsuura K, Sugiyama T *et al*: **Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital.** *Int J Clin Pract* 2012, **66**(10):999-1008.
49. 小阪直史, 国府孝敏, 杉岡信幸, 山田幸司, 京谷憲子, 廣瀬有里, 倉橋智子, 木村武, 小森敏明, 高岡みどり *et al*: **抗菌薬適正使用推進チームによる抗 MRSA 薬使用適正化の試み.** *環境感染* 2005, **20**(4):237-242.
50. 西圭史, 中村貴枝子, 岡崎充宏, 永井茂, 小林治, 河合伸: **抗 MRSA 注射薬の適正使用を目的とした ICT ラウンドの効果.** *環境感染* 2007, **22**(2):85-90.
51. 久保裕子, 酒井義朗, 有馬千代子, 鶴田美恵子, 三宅美穂, 升永憲治, 本田順一, 渡邊浩: **抗菌薬の適正使用に関する当院 ICT の取り組み.** *日本環境感染学会誌* 2008, **23**(3):201-205.
52. 野口周作, 望月徹, 吉田奈央, 上野ひろむ: **段階的な抗菌薬適正使用強化策の効果.** *日本環境感染学会誌*

- 2013, **28**(2):79-85.
53. 井上貴昭, 中沢武司, 麻生恭代, 成田久美, 秋田美佳, 中村美子, 石井幸, 佐々木信一, 田中裕: **多職種 ICT ラウンドがもたらす効果について**. *日本臨床救急医学会雑誌* 2014, **17**(1).
54. Suzuki H, Senda J, Yamashita K, Tokuda Y, Kanesaka Y, Kotaki N, Ishihara H, Ishikawa H: **Impact of intensive infection control team activities on the acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, drug-resistant Pseudomonas aeruginosa and the incidence of Clostridium difficile-associated disease**. *Journal of infection and chemotherapy* 2013, **19**(6):1047-1052.
55. Tsugita M: **Antimicrobial Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa Is Improved by Pharmacist's Intervention in the Use of Antimicrobial Agents**. *Japanese Journal of Infection Prevention and Control* 2012, **27**(4):285-291.
56. 柄倉尚広, 中馬真幸, 今井徹, 菊池憲和, 小林広和, 伊藤美和子, 下口和雄, 矢越美智子, 矢内充: **当院における antimicrobial stewardship program の取り組み - 多職種連携による抗 MRSA 薬適正使用の推進 -**. *日本環境感染学会誌* 2015, **30**(1):56-62.
57. 丸山久美子, 藤井裕史, 高橋利弘, 伊藤清隆: **ICT の病棟巡視の効果について**. *環境感染* 2007, **22**(3):193-196.
58. 小野祐志, 上田恒平, 渋谷豊克, 徳永康行, 清水潤三, 東孝次: **抗菌薬適正使用を目的としたカルバペネム薬の使用許可制導入**. *環境感染* 2007, **22**(4):286-293.
59. 前田真之, 三浦遼子, 石野敬子: **特定抗菌薬届出制導入による抗菌薬処方への影響とその教育的効果**. *日本病院薬剤師会雑誌* 2012, **48**(3):341-345.
60. 船越真理, 森佳寿, 村上稔子, 向井忠晴, 山城裕子, 大野聖子: **薬剤のオーダーリングシステムを利用した抗菌薬推奨投与法の推進について**. *日本環境感染学会誌* 2008, **23**(3):213-215.
61. 平野 龍一, 手代森 隆一, 立花 直樹: **当院における Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring 実施率改善に向けた取り組みと臨床評価** *日本環境感染学会誌* 2014, **29**(2):117-121.
62. 村田龍宣, 福田光治, 本多あずさ, 下城小夜, 杉原徹哉, 松浦真人, 寺澤信博, 林彰彦, 堀田剛, 松村康史 *et al*: **感染制御チームの介入が抗菌薬使用量と緑膿菌感受性へ及ぼした影響**. *日本病院薬剤師会雑誌* 2010, **46**(7):45-949.
63. 山本諭, 前田頼伸, 小林睦, 寺田久仁子, 南橋薫, 太田基博, 中島燈子, 清水潤三, 川村尚久: **病棟薬剤師と感**

- 染制御チームの連携による抗菌薬使用モニタリング. *日本病院薬剤師会雑誌* 2014, **50**(1):37 - 40.
64. Septimus EJ, Owens RC, Jr.: **Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals.** *Clin Infect Dis* 2011, **53** Suppl 1:S8-S14.
65. Ohl CA, Dodds Ashley ES: **Antimicrobial stewardship programs in community hospitals: the evidence base and case studies.** *Clin Infect Dis* 2011, **53** Suppl 1:S23-28; quiz S29-30.
66. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B: **Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program.** *Am J Infect Control* 2013, **41**(2):145-148.
67. Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, Chang F: **Implementation of an antimicrobial stewardship program on the medical-surgical service of a 100-bed community hospital.** *Antimicrob Resist Infect Control* 2012, **1**(1):32.
68. 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**(5):401-404.
69. Bartlett JM, Siola PL: **Implementation and first-year results of an antimicrobial stewardship program at a community hospital.** *Am J Health Syst Pharm* 2014, **71**(11):943-949.
70. Leung V, Gill S, Sauve J, Walker K, Stumpo C, Powis J: **Growing a "positive culture" of antimicrobial stewardship in a community hospital.** *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2011, **64**(5):314-320.
71. dos Santos RP, Deutschendorf C, Carvalho OF, Timm R, Sparenberg A: **Antimicrobial stewardship through telemedicine in a community hospital in Southern Brazil.** *J Telemed Telecare* 2013, **19**(1):1-4.
72. 松本健吾, 星野輝彦, 今泉隆志: **薬剤師による抗菌薬適正使用支援システムの構築と「介入とフィードバック」の推進.** *日本環境感染学会誌* 2014, **29**(2):105-111.
73. 日本化学療法学会抗菌化学療法認定医制度審議委員会: **抗菌薬適正使用生涯教育テキスト.** 日本化学療法学会, 杏林舎, 東京 2013.
74. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC: **The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance.** *The Lancet Infectious diseases* 2006, **6**(10):629-640.

75. Livermore DM: **Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa***. *Antimicrob Agents Chemother* 1992, **36**(9):2046-2048.
76. Masuda N, Gotoh N, Ishii C, Sakagawa E, Ohya S, Nishino T: **Interplay between chromosomal beta-lactamase and the MexAB-OprM efflux system in intrinsic resistance to beta-lactams in *Pseudomonas aeruginosa***. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**(2):400-402.
77. Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ: ***Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase**. *BMC infectious diseases* 2006, **6**:52.
78. Livermore DM: **Has the era of untreatable infections arrived?** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009, **64** Suppl 1:i29-36.
79. Pai H, Kim J, Lee JH, Choe KW, Gotoh N: **Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates**. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, **45**(2):480-484.
80. Kohler T, Michea-Hamzhepour M, Epp SF, Pechere JC: **Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems**. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**(2):424-427.
81. Aires JR, Kohler T, Nikaido H, Plesiat P: **Involvement of an active efflux system in the natural resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides**. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**(11):2624-2628.
82. De Kievit TR, Parkins MD, Gillis RJ, Srikumar R, Ceri H, Poole K, Iglewski BH, Storey DG: **Multidrug efflux pumps: expression patterns and contribution to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms**. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, **45**(6):1761-1770.
83. Sobel ML, McKay GA, Poole K: **Contribution of the MexXY multidrug transporter to aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates**. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, **47**(10):3202-3207.
84. Hocquet D, Bertrand X, Kohler T, Talon D, Plesiat P: **Genetic and phenotypic variations of a resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemic clone**. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, **47**(6):1887-1894.
85. Hooper DC: **Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance**. *Emerg Infect Dis* 2001, **7**(2):337-341.

86. Walters MC, 3rd, Roe F, Bugnicourt A, Franklin MJ, Stewart PS: **Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin.** *Antimicrob Agents Chemother* 2003, **47**(1):317-323.
87. Mah TF, Pitts B, Pellock B, Walker GC, Stewart PS, O'Toole GA: **A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance.** *Nature* 2003, **426**(6964):306-310.
88. Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y: **Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*.** *Lancet* 2003, **362**(9399):1888-1893.
89. Perez FJ, Gimeno C, Navarro D, Garcia-de-Lomas J: **Meropenem permeation through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* can involve pathways other than the OprD porin channel.** *Chemotherapy* 1996, **42**(3):210-214.
90. Tschudin-Sutter S, Frei R, Kampf G, Tamm M, Pflimlin E, Battegay M, Widmer AF: **Emergence of glutaraldehyde-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011, **32**(12):1173-1178.
91. 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**(5):664-670.
92. Kotwani A, Holloway K: **Trends in antibiotic use among outpatients in New Delhi, India.** *BMC infectious diseases* 2011, **11**:99.
93. Sozen H, Gonen I, Sozen A, Kutlucan A, Kalemci S, Sahan M: **Application of ATC/DDD methodology to evaluate of antibiotic use in a general hospital in Turkey.** *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2013, **12**:23.
94. Sedlakova MH, Urbanek K, Vojtova V, Suchankova H, Imwensi P, Kolar M: **Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae.** *BMC research notes* 2014, **7**:454.
95. Haug JB, Myhr R, Reikvam A: **Pharmacy sales data versus ward stock accounting for the surveillance of broad-spectrum antibiotic use in hospitals.** *BMC medical research methodology* 2011, **11**:166.
96. Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, Tsugita M, Tadano K, Takada K,

- Akamatsu T *et al*: **Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010.** *Infection* 2013, **41**(2):415-423.
97. Miyazaki H: **Change in antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* under restricted use of carbapenems.** *Kansenshogaku Zasshi* 2008, **82**(1):6-13.
98. Shigemi A, Matsumoto K, Yaji K, Shimodozono Y, Takeda Y, Miyanohara H, Kawamura H, Orita M, Tokuda K, Nishi J *et al*: **Correlation between meropenem and doripenem use density and the incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.** *Int J Antimicrob Agents* 2009, **34**(6):589-591.
99. Miyawaki K, Miwa Y, Seki M, Asari S, Tomono K, Kurokawa N: **Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan.** *Biol Pharm Bull* 2012, **35**(6):946-949.
100. 梅村拓巳, 望月敬浩, 村木優一, 片山歳也, 滝久司, 大曲貴夫, 山岸由佳, 三嶋廣繁, 森健: **Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily Dose System を利用した注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率.** *日本環境感染学会誌* 2010, **25**(6):376-382.
101. 中居肇, 中村一成, 関野勝弘, 伊藤功治, 渡邊卓嗣, 照沼保徳, 工藤香澄: **注射用抗菌薬使用量と緑膿菌の感性率の関係.** *日本環境感染学会誌* 2012, **27**(4):278-284.
102. 丹羽隆, 外海友規, 鈴木景子, 渡辺珠代, 土屋麻由美, 太田浩敏, 村上啓雄: **Defined daily dose (DDD ) と days of therapy (DOT) を用いた抗菌薬使用量の評価.** *日本環境感染学会誌* 2014, **29**(5):333-339.
103. Santschi V, Chiolerio A, Colosimo AL, Platt RW, Taffe P, Burnier M, Burnand B, Paradis G: **Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Journal of the American Heart Association* 2014, **3**(2):e000718.
104. Hadi MA, Alldred DP, Briggs M, Munyombwe T, Closs SJ: **Effectiveness of pharmacist-led medication review in chronic pain management: systematic review and meta-analysis.** *The Clinical journal of pain* 2014, **30**(11):1006-1014.
105. Charrois TL, Zolezzi M, Koshman SL, Pearson G, Makowsky M, Durec T, Tsuyuki RT: **A systematic review of the evidence for pharmacist care of patients with dyslipidemia.** *Pharmacotherapy* 2012, **32**(3):222-233.

106. Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G: **Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.** *Arch Intern Med* 2011, **171**(16):1441-1453.
107. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA: **Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors.** *Am J Health Syst Pharm* 2002, **59**(21):2089-2092.
108. Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA: **Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients.** *Am J Health Syst Pharm* 2008, **65**(13):1254-1260.
109. Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM: **Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial.** *BMJ quality & safety* 2011, **20**(9):738-746.
110. Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose FX, Bosson JL, Conort O, Allenet B: **Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP(c) website observatory.** *J Clin Pharm Ther* 2014.
111. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL: **Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review.** *Arch Intern Med* 2006, **166**(9):955-964.
112. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW: **Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit.** *JAMA* 1999, **282**(3):267-270.
113. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie AHL, Vroom MB, Smorenburg SM: **On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study.** *Critical care* 2010, **14**(5):R174.
114. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA: **Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units.** *Arch Intern Med* 2003, **163**(17):2014-2018.
115. Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, Armstrong S, Cresswell K, Eden M, Elliott RA, Howard R, Kendrick D,

- Morris CJ *et al*: **A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis.** *Lancet* 2012, **379**(9823):1310-1319.
116. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ: **Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2006, **296**(21):2563-2571.
117. Zhang C, Zhang L, Huang L, Luo R, Wen J: **Clinical pharmacists on medical care of pediatric inpatients: a single-center randomized controlled trial.** *PLoS one* 2012, **7**(1):e30856.
118. Conley MP, Chim C, Magee CE, Sullivan DJ: **A review of advances in collaborative pharmacy practice to improve adherence to standards of care in diabetes management.** *Current diabetes reports* 2014, **14**(3):470.
119. Watanabe T, Ohta M, Murata M, Yamamoto T: **Decrease in emergency room or urgent care visits due to management of bronchial asthma inpatients and outpatients with pharmaceutical services.** *J Clin Pharm Ther* 1998, **23**(4):303-309.
120. Green BB, Cook AJ, Ralston JD, Fishman PA, Catz SL, Carlson J, Carrell D, Tyll L, Larson EB, Thompson RS: **Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2008, **299**(24):2857-2867.
121. Green BB, Anderson ML, Ralston JD, Catz SL, Cook AJ: **Blood pressure 1 year after completion of web-based pharmacist care.** *JAMA internal medicine* 2013, **173**(13):1250-1252.
122. Wu JY, Leung WY, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PC, Chan JC: **Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial.** *BMJ* 2006, **333**(7567):522.
123. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadrmaz HM, Kerby TJ, Klotzle KJ, Maciosek MV, Michels RD *et al*: **Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial.** *JAMA* 2013, **310**(1):46-56.
124. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP,



- Murray BE *et al*: **Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children.** *Clin Infect Dis* 2011, **52**(3):e18-55.
125. 日本化学療法学会抗菌薬 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会: **MRSA 感染症の治療ガイドライン.** 日本化学療法学会, 日本感染症学会, 杏林舎, 東京 2014.
126. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP: **Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**(3):325-327.
127. Vazquez-Guillamet C, Kollef MH: **Treatment of gram - positive infections in critically ill patients.** *BMC infectious diseases* 2014, **14**:92.
128. Benner EJ, Kayser FH: **Growing clinical significance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** *Lancet* 1968, **2**(7571):741-744.
129. Nizam D: **Manual of Infection Prevention and Control, Third Edition.** 2012.
130. 山本舜悟: **非専門医のための肺炎診療指南書 あなたも名医!悔れない肺炎に立ち向かう 31 の方法.** 日本医事新報社, 東京 2013.
131. Kalil AC, Murthy MH, Hermesen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME: **Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care Med* 2010, **38**(9):1802-1808.
132. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS: **Linezolid vs Glycopeptide Antibiotics for the Treatment of Suspected Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** *Chest* 2011, **139**(5):1148-1155.
133. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J: **Linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study.** *Clin Infect Dis* 2012, **54**(5):621-629.
134. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH: **A retrospective analysis of possible renal**

- toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007, **29**(6):1107-1115.
135. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL: **Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**(4):507-514.
136. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP: **Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter.** *Antimicrob Agents Chemother* 2013, **57**(2):734-744.
137. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP: **Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.** *Am J Health Syst Pharm* 2009, **66**(1):82-98.
138. 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会: **抗菌薬 TDM ガイドライン.** 日本化学療法学会, 杏林舎, 東京 2012.
139. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD: **Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis.** *PloS one* 2013, **8**(10):e77169.
140. Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil A: **Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies.** *Clin Pharmacol Ther* 1996, **60**(3):332-340.
141. Welty TE, Copa AK: **Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care.** *The Annals of pharmacotherapy* 1994, **28**(12):1335-1339.
142. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M: **Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin.** *Biol Pharm Bull* 2003, **26**(6):876-879.
143. 望月敬浩, 佐藤智明, 冲中敬二, 岸田直樹, 藤田崇宏, 上田晃弘, 具芳明, 大曲貴夫: **Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) による catheter-related bloodstream infection (CR-BSI) における vancomycin の有効性・安全性.** *日本化学療法学会雑誌* 2010, **58**(3):233-238.

144. 佐藤正一, 齊藤佳子: **Pharmacokinetics/Pharmacodynamics に基づく Vancomycin 投与設計の有用性**. *日本化学療法学会雑誌* 2007, **55**(3):220-224.
145. Wong JR, Bauer KA, Mangino JE, Goff DA: **Antimicrobial stewardship pharmacist interventions for coagulase-negative staphylococci positive blood cultures using rapid polymerase chain reaction**. *The Annals of pharmacotherapy* 2012, **46**(11):1484-1490.
146. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, Samra Z, Paghis D, Bishara J, Leibovici L: **Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia**. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010, **65**(12):2658-2665.
147. Pulcini C, Williams F, Molinari N, Davey P, Nathwani D: **Junior doctors' knowledge and perceptions of antibiotic resistance and prescribing: a survey in France and Scotland**. *Clinical microbiology and infection* 2011, **17**(1):80-87.
148. Imaura M, Kohata Y, Kobayashi K, Takahashi H, Yokoyama H, Akase T, Yamada Y: **Effect of Pharmacists' Intervention on the Antibiotic Therapy for the Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Infectious Diseases in the Intensive Care Unit**. *Yakugaku Zasshi* 2011, **131**(4):563-570.
149. 杉浦洋二, 奥平正美, 中村和行, 桑山結子, 祢宜田和正, 三浦崇則, 犬塚和久, 岡村武彦, 勝見章男: **TDM 介入時期が及ばず Vancomycin(VCM)投与により引き起こされる腎障害発現率への影響 VCM 血中濃度測定時介入と VCM 投与開始時介入の比較**. *TDM 研究* 2009, **26**(2):66-71
150. 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 山本英, 玉木宏樹, 上村智哉, 磯部威, 稲垣文子, 岩本喜久生, 直良浩司: **抗 MRSA 薬適正使用のための薬学的な介入とその評価**. *日本環境感染学会誌* 2010, **25**(1):15-21.
151. 寺町ひとみ, 安田美奈子, 岡田美智代, 高島英滋, 窪田傑文, 今井幸夫, 土屋照雄: **薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システムの評価 2 医療機関による評価**. *医療薬学* 2006, **32**(10):985-996.
152. 白石正, 仲川義人: **インフェクションコントロールドクターと臨床薬剤師によるバンコマイシンの適正使用への介入—メタアナリシス—**. *環境感染* 2004, **19**(4):437-440.
153. 後藤伸之, 山田成樹, 藤森研司: **DPC データを用いた MRSA 感染症患者における TDM の臨床評価**. *医薬品情報学* 2014, **15**(4):165-168.
154. Zhong H, Ni XJ, Cui M, Liu XY: **Evaluation of pharmacist care for patients with chronic obstructive**

- pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.** *International journal of clinical pharmacy* 2014, **36**(6):1230-1240.
155. Patterson SM, Hughes CM, Cardwell C, Lapane KL, Murray AM, Crealey GE: **A cluster randomized controlled trial of an adapted U.S. model of pharmaceutical care for nursing home residents in Northern Ireland (Fleetwood Northern Ireland study): a cost-effectiveness analysis.** *J Am Geriatr Soc* 2011, **59**(4):586-593.
156. Perraudin C, Le Vaillant M, Pelletier-Fleury N: **Cost-Effectiveness of a Community Pharmacist-Led Sleep Apnea Screening Program - A Markov Model.** *PloS one* 2013, **8**(6):e63894.
157. Lowey A, Moore S, Norris C, Wright D, Silcock J, Hammond P: **The cost-effectiveness of pharmacist-led treatment of cardiac risk in patients with type 2 diabetes.** *Pharm World Sci* 2007, **29**(5):541-545.
158. Hamblin S, Rumbaugh K, Miller R: **Prevention of adverse drug events and cost savings associated with PharmD interventions in an academic Level I trauma center: an evidence-based approach.** *The journal of trauma and acute care surgery* 2012, **73**(6):1484-1490.
159. Zhang HX, Li X, Huo HQ, Liang P, Zhang JP, Ge WH: **Pharmacist interventions for prophylactic antibiotic use in urological inpatients undergoing clean or clean-contaminated operations in a Chinese hospital.** *PloS one* 2014, **9**(2):e88971.
160. Yen YH, Chen HY, Wuan-Jin L, Lin YM, Shen WC, Cheng KJ: **Clinical and economic impact of a pharmacist-managed i.v.-to-p.o. conversion service for levofloxacin in Taiwan.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012, **50**(2):136-141.
161. Aljbouri TM, Alkhalwaldeh MS, Abu-Rumman AE, Hasan TA, Khattar HM, Abu-Oliem AS: **Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU.** *Saudi pharmaceutical journal* 2013, **21**(4):371-374.
162. Thavorn K, Chaiyakunapruk N: **A cost-effectiveness analysis of a community pharmacist-based smoking cessation programme in Thailand.** *Tob Control* 2008, **17**(3):177-182.
163. Bauld L, Boyd KA, Briggs AH, Chesterman J, Ferguson J, Judge K, Hiscock R: **One-year outcomes and a cost-effectiveness analysis for smokers accessing group-based and pharmacy-led cessation services.** *Nicotine & tobacco research* 2011, **13**(2):135-145.

164. Aspinall SL, Smith KJ, Good CB, Zhao X, Stone RA, Tonnu-Mihara IQ, Cunningham FE: **Incremental cost effectiveness of pharmacist-managed erythropoiesis-stimulating agent clinics for non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients.** *Applied health economics and health policy* 2013, **11**(6):653-660.
165. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A, Jeanpeerapong N: **Cost-effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management in Thailand.** *Thromb Res* 2013, **132**(4):437-443.
166. Rubio-Valera M, Bosmans J, Fernandez A, Penarrubia-Maria M, March M, Trave P, Bellon JA, Serrano-Blanco A: **Cost-effectiveness of a community pharmacist intervention in patients with depression: a randomized controlled trial (PRODEFAR Study).** *PloS one* 2013, **8**(8):e70588.
167. 鹿村恵明, 大山明子, 高橋淳一, 赤木祐貴, 根岸健一, 伊集院一成, 上村直樹, 青山隆夫: **薬局薬剤師における薬学的疑義照会の医療経済学的研究.** *薬学雑誌* 2012, **132**(6):753-761.
168. 川原弘明: **薬剤師の積極的な介入による患者の後発医薬品希望の変化および医療費削減効果の評価 精神科・他科の比較.** *薬局薬学* 2011, **3**(2):55-61.
169. 加藤隆, 池田俊也, 武藤正樹: **薬剤師による疑義照会の評価 医療の質改善と経済的貢献の定量評価.** *日本医療・病院管理学会誌* 2013, **50**(4):285-293.
170. 田坂祐一, 田中亮裕, 井門敬子, 田中守, 荒木博陽: **薬剤師による薬学的介入から得られる医療経済効果の推算.** *医療薬学* 2014, **40**(4):208-214.
171. 古田勝経, 溝神文博, 宮川哲也, 森川拓, 永田治, 永田実, 福澤悦子, 油座マミ, 櫻井淳二, 庄司理恵 *et al*: **医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療の経済的側面に関する考察.** *日本医療・病院管理学会誌* 2013, **50**(3):199-207.
172. 福田治久: **JANIS/DPC 統合データベース構築による胃手術における手術部位感染発生による追加的医療資源の推定.** *日本環境感染学会誌* 2012, **27**(6):389-396.
173. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daures JP, Sotto A: **Risk factors for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa nosocomial infection.** *J Hosp Infect* 2004, **57**(3):209-216.
174. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, Wiesinger BA, Xiang

- JX, Zadeikis N, Kahn JB: **High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm.** *Clin Infect Dis* 2003, **37**(6):752-760.
175. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH: **Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.** *Arch Intern Med* 1999, **159**(10):1127-1132.
176. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Jr., Wennberg DE, Smith RP, Jr., Prato BS: **Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes.** *Arch Intern Med* 1997, **157**(15):1689-1694.
177. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA: **An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia.** *Clin Infect Dis* 2010, **51**(9):1074-1080.
178. Yam P, Fales D, Jemison J, Gillum M, Bernstein M: **Implementation of an antimicrobial stewardship program in a rural hospital.** *Am J Health Syst Pharm* 2012, **69**(13):1142-1148.
179. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, Ang B, Lye D, Teng CB: **Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014.
180. Boyce JM: **Antiseptic technology: access, affordability, and acceptance.** *Emerg Infect Dis* 2001, **7**(2):231-233.
181. Shiragami M: **Pharmacoeconomics.** *Yakugaku Zasshi* 2003, **123**(3):133-142.
182. Vandecasteele SJ, De Vriese AS: **Recent changes in vancomycin use in renal failure.** *Kidney Int* 2010, **77**(9):760-764.
183. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P: **Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy.** *Int J Antimicrob Agents* 2011, **37**(2):95-101.
184. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA: **Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008, **62**(1):168-171.
185. 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: **成人院内肺炎ガイドライン.** 日本呼吸器学会, 杏林舎, 東京 2008.

186. Nagel JL, Stevenson JG, Eiland EH, 3rd, Kaye KS: **Demonstrating the value of antimicrobial stewardship programs to hospital administrators.** *Clin Infect Dis* 2014, **59 Suppl 3**:S146-153.