抗菌薬適正使用支援活動によるデ・エスカレーションの向上が 血液培養陽性患者アウトカムに及ぼす影響

田井達也^{*1,2}, 山口佳津騎^{1,2}, 渡邊政博⁵, 井上達也¹, 元木貴大¹, 田中裕章¹
間嶋由美子^{2,3}, 根ヶ山清^{2,4}, 横田恭子^{2,6}, 加地雅人¹, 小坂信二¹, 芳地 一¹

香川大学医学部附属病院薬剤部¹, 同感染制御部², 同看護部³, 同検査部⁴
就実大学薬学部生体情報学⁵, 香川県立中央病院感染症科⁶

Effect of De-escalation Facilitated by Antimicrobial Stewardship Activities on Blood Culture Positive Patient Outcomes

Tatsuya Tai^{*1,2}, Kazunori Yamaguchi^{1,2}, Masahiro Watanabe⁵, Tatsuya Inoue¹,
Takahiro Motoki¹, Hiroaki Tanaka¹, Yumiko Mashima^{2,3}, Kiyoshi Negayama^{2,4},
Kyoko Yokota^{2,6}, Masato Kaji¹, Shinji Kosaka¹ and Hitoshi Hochi¹
*Department of Pharmacy¹, Infection Control Service Office², Department of Nursing³,
Department of Central of Clinical Laboratory⁴, Kagawa University Hospital,
Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shujitsu University⁵,
Department of Infectious Diseases, Kagawa Central Hospital⁶*

〔 Received December 31, 2019 〕
〔 Accepted April 3, 2020 〕

To evaluate changes in the efficacy and safety of antimicrobial therapy through de-escalation improved by the antimicrobial stewardship (AS) activities, which started from 2013 in Kagawa University Hospital, we analyzed changes in the de-escalation rate and the patient outcomes. The number of carbapenem-treated cases evaluated as ‘improper use’ had decreased from 2013 to 2017. In most of these cases, improper use of blood culture was indicated. The AS team directed the proper use of carbapenem through weekly rounds, focusing on “intervention and feedback” according to the guideline. This activity was performed with emphasis on the appropriate use of blood culture results and the process of target therapy. As a result, it was shown that the number of blood culture orders and the rates of hospitalized cases, for which multiple sets of blood cultures were ordered, were increased. Also, the de-escalation rate of blood culture-positive cases treated with carbapenem was improved from 13.1% in 2011 to 29.9% in 2017. Furthermore, as a patient outcome, the 90-day mortality rate was decreased from 24.3% in 2011 to 15.6% in 2017. Similarly, the recurrent bloodstream infections rate was decreased from 5.6% to 0%. On the other hand, in 2011 vs 2017, there was no significant difference in the detection rate of resistant bacteria. Taken together, most of the changes in the indicators related to patient outcome analyzed in the present study suggest that AS activities improved the de-escalation rate, and that the de-escalation contributed to the efficacy and safety of antimicrobial therapy.

Key words — antimicrobial stewardship, de-escalation, carbapenem, recurrence rate, 90-day mortality rate, resistance outcome detection rate

緒 言

過剰な広域抗菌薬の使用は耐性菌の蔓延を助長することが知られており,^{1,2)} カルバペネム系抗菌薬耐性菌の報告や extended spectrum beta lactamase (ESBL) 産生腸内細菌の増加が懸念³⁾ されている。

この状態に対処することを目的に本邦では、2016年に薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) 対策アクションプラン⁴⁾ が公表され、抗菌薬適正使用支援 (antimicrobial stewardship: AS) が、近年大変な注目を集めている。

感染症の初期治療では、経験的治療として広域

*〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1

抗菌薬が使用される。抗菌薬を適正に使用するうえでは、細菌培養検査を実施し、感染臓器や原因微生物を同定することで、狭域スペクトラムの抗菌薬を用いた標的治療に変更する必要がある。このプロセスは、デ・エスカレーションと呼ばれている。⁵⁾ デ・エスカレーションを実施するためには、血液培養をはじめとする各種検査の確認体制等の環境が整えられることが必要である。さらに、抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: AST) による多職種介入が求められる。

香川大学医学部附属病院 (当院) では、2013 年より専従看護師、専任医師、専任薬剤師、兼任薬剤師、専任臨床検査技師、事務職員により構成された AST を組織している。当院の AST は、届出抗菌薬に指定しているカルバペネム系抗菌薬を対象に、週 1 回の AS ラウンド等を通じてガイドラインに準じた「介入とフィードバック」⁶⁾ を中心とした活動を継続してきた。この活動では特に、血液培養の実施と、その結果を基に感染原因を同定し、標的治療に移行するデ・エスカレーションのプロセスの啓発を重視している。

これまでに、海外においてデ・エスカレーションの有効性と安全性の検証が行われているものの、⁷⁾ 本邦の事例については十分に検討されていない。そこで本研究では、これまでの当院における AS 活動に伴うデ・エスカレーション率の変化を検討するとともに、アウトカム指標として 90 日死亡率・再発率・耐性菌検出率・*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 耐性率・原因微生物・血液培養と同一の微生物が検出された部位の変化を後ろ向きに調査し、デ・エスカレーションの有効性と安全性の検証を試みた。

方 法

1. 調査項目と評価方法

(1) 当院における AS 活動

当院の AST は、届出抗菌薬に指定しているカルバペネム系抗菌薬が開始された患者情報を抽出し、週 1 回の AS ラウンドにて使用届に記載されている患者基本情報、目的感染症、予定投与日数、使用理由等とカルテ情報および培養結果を参考に

「介入とフィードバック」を中心とした活動を行っている。AST 所属の薬剤師は病棟薬剤師と連携し、新規にカルバペネム系抗菌薬が開始された患者について腎機能を考慮した院内推奨量への適合を確認し、主治医や所属科のリンクドクターへのフィードバックを行う。フィードバックはカルテ記載により行い、医師への確認依頼を行うシステムを構築している。また、AS ラウンドにおいて見出された検査が不十分な症例について、「不適切使用」事例として病院の感染症会議で提示することで、病院全体で取り組むべき課題として啓蒙している。さらに、カルバペネム系抗菌薬の適正使用について、病院長からの通知や院内の感染症ニュースの発行に加えて、全職員対象の勉強会を行い、医師のみならず当院の全職員への周知を図っている。

(2) AS 活動開始後の対象症例におけるカルバペネム系抗菌薬使用の適正性評価

当院における AS 活動では、カルバペネム系抗菌薬が使用された全ての症例について、症例毎に培養結果に基づき適正に抗菌薬が使用されている「適正使用」、抗菌薬の変更が可能な「ほかの選択肢あり」、必要な培養検体を採取することなく抗菌薬の投与を開始されているなどカルバペネム系抗菌薬使用が不適正である「不適正使用」に分類する。これらの評価件数を、2013 年 1 月～2017 年 12 月の対象期間において、1 年毎 (1 月～12 月) に調査し比較した。さらに、「不適切使用」と評価された症例について、この評価となった原因を分類し、比較した。

(3) 血液培養実施件数の変化

2011 年 (AS 活動開始前)、2014 年 (AS 活動 2 年目)、2017 年 (AS 活動 5 年目) の各時期 1 年間 (1 月～12 月) の対象期間、院内の血液培養総提出件数、血液培養複数セット実施割合 (小児を除く)、血液培養陽性の割合について調査した。血液培養の細菌培養期間は 8 日とした。血液培養複数セット採取率 (%) は (血液培養総採取セット数 - 血液培養 1 セット数) ÷ 合計採取セット数 × 100、血液培養陽性の割合 (%) は血液培養陽性の件数 ÷ 血液培養総提出件数 × 100 とした。

(4) 血液培養陽性症例のうちカルバペネム系抗菌薬が使用された症例における AS 活動の有効性と安全性の評価

①調査対象期間および対象薬剤, 対象患者

2011 年 (AS 活動開始前), 2014 年 (AS 活動 2 年目), 2017 年 (AS 活動 5 年目) の各時期 1 年間 (1 月~12 月) の対象期間, 当院で血液培養陽性症例のうち, AS 活動の対象となるカルバペネム系抗菌薬 (メロペネム (meropenem: MEPM), ドリペネム (doripenem: DRPM), イミペネム・シラスタチン (imipenem/cilastatin: IPM/CS), パニペネム・ベタミプロン (panipenem/betamipron: PAPM/BP)) が使用された症例を対象患者として選択した。

②患者背景

年齢, 性別, 身長, 体重, 血清クレアチニン値 (serum creatinine: Scr), 併用薬 [ステロイド, 免疫抑制剤], 病歴 [糖尿病, 固形がん, 血液がん] とした。併用薬のうち, 免疫抑制剤はタクロリムス, シクロスポリン, ミコフェノール酸とし, いずれも抗菌薬投与以前から定期投与されている症例を「併用あり」と評価した。

③調査項目

対象患者のうち, デ・エスカレーションされた割合 (デ・エスカレーション率), デ・エスカレーションした際にカルバペネム系抗菌薬から変更された抗菌薬の内訳, およびデ・エスカレーションした患者におけるアウトカム指標として, 90 日死亡率 (抗菌薬終了後, 90 日以内の死亡率 (全原因死亡率)), 再発率 (抗菌薬投与終了後, 同一菌による再発性の血流感染率), 耐性菌 (extended spectrum β -lactamases (ESBL), メタロベータラクタマーゼの産生菌) 検出率, *P. aeruginosa* の耐性率, 原因微生物, 血液培養と同一の微生物が検出された部位を設定し調査した。*P. aeruginosa* の耐性率は, 期間中に検出された *P. aeruginosa* 分離株について MEPM, IPM/CS に対する耐性株の割合として算出した。また, 薬剤感受性は, 薬剤感受性キット「ドライプレート「栄研」」(栄研化学) を使用して測定を行った。さらに, 尿培養から血液培養と同一の微生物が検出された群について, 内訳を検討した。

(5) 統計解析

性別, 併用薬 [ステロイド, 免疫抑制剤], 病歴 [糖尿病, 固形がん, 血液がん], 群間の割合の差は, Fisher の正確確率検定を実施した。多重比較となる場合, Bonferroni の補正を適用して得られた P 値が 0.05 未満である場合に統計学的に有意差ありと判断した。年齢, Scr, 身長, 体重の分布については Kruskal-Wallis の検定を実施し, P 値が 0.05 未満である場合に統計学的に有意差ありと判断した。統計解析ソフトには SPSS Statistics version 24 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) を使用した。

(6) 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する臨床指針」を遵守して実施し, 当院に設置された倫理委員会 (臨床研究審査委員会) の承認を得て実施した (承認番号平成 30-189)。

結 果

1. AS 活動開始後の対象症例におけるカルバペネム系抗菌薬使用の適正性評価

AS 活動の対象となったカルバペネム系抗菌薬全使用症例における抗菌薬使用の評価結果のうち, 「不適正使用」と評価した症例の割合は, 2013 年 10.2% から 2017 年 4.6% へと減少した (表 1A)。不適正使用の理由は, 2013 年から 2017 年にかけて培養未実施が最も多く, 続いて抗菌薬使用時の理由が不適切・予防投与・外来患者への使用・投与量不適切などであった (表 1B)。「ほかの選択肢あり」と評価した症例の割合は 2013 年 36.2% から 2017 年 36.5% とほぼ横ばいで推移した (表 1A)。

2. AS 活動前後における院内の血液培養数の変化

対象期間中において, AS 活動開始前の 2011 年, AS 活動 5 年目の 2017 年の血液培養総提出件数は, それぞれ 2,666 件と 4,705 件であり, 増加した (表 2)。また, 血液培養が複数セット実施された割合は, 2011 年: 49.5%, 2017 年: 91.2% と有意な増加が認められた ($P < 0.05$) (表 2)。血液培養陽性の割合は, 2011 年: 12.4%, 2017 年: 9.6% と有意な減少が認められた ($P < 0.05$)。

表 1A AS 活動開始後の対象症例におけるカルバペネム系抗菌薬使用の適正性評価

	2013 年 (n = 520)	2014 年 (n = 635)	2015 年 (n = 530)	2016 年 (n = 551)	2017 年 (n = 452)
不適正使用	10.2%	5% * ¹	4.9% * ²	7.4%	4.6% * ³
他の選択肢あり	36.2%	39.4%	28.3%	26.5% [†]	36.5%

当該期間、当院で実施されている週 1 回の AS ラウンドで評価されたカルバペネム系抗菌薬全使用症例について「不適正使用」と評価した症例の割合を 1 年毎 (1 月～12 月) に調査し、推移を示した。群間の割合の差について Bonferroni の補正を適用した Fisher の正確確率検定を実施した。* 1 $P < 0.05$ 2013 vs 2014, * 2 $P < 0.05$ 2013 vs 2015, * 3 $P < 0.05$ 2013 vs 2017, † $P < 0.05$ 2013 vs 2016. AS: antimicrobial stewardship.

表 1B AS 活動により「不適正使用」と評価した症例における評価理由の内訳の推移

	2013 年 (n = 53)	2014 年 (n = 32)	2015 年 (n = 26)	2016 年 (n = 41)	2017 年 (n = 21)
血液培養など必要な検査がない使用	35	28	19	40	19
抗菌薬使用時の理由が不適切	13	1	0	0	0
予防投与として使用	5	2	3	0	1
外来での 1 回投与	0	1	2	0	0
その他	0	0	2	1	1

AS: antimicrobial stewardship.

表 2 AS 活動前後における院内の血液培養数の変化

	2011 年	2014 年	2017 年	P 値
血液培養総採取セット数	1,538	1,737	2,251	—
血液培養 1 セット数	777	681	199	—
血液培養総提出件数	2,666	3,110	4,705	—
血液培養陽性の件数	330	350	452	—
血液培養複数セット採取率	49.5%	60.8% * ¹	91.2% * ²	< 0.05
血液培養陽性の割合	12.4%	11.3%	9.6% * ²	NS

血液培養総提出件数：当該期間中の血液培養総提出件数、培養複数セット実施割合：血液培養を提出した症例数のうち、培養複数セット実施症例数の割合を示した (小児を除く)。血液培養陽性の割合：血液培養総提出件数のうち、血液培養陽性の件数の割合を示した。これらの項目の各群の割合について、Fisher の正確確率検定を実施した。さらに、有意差が認められた場合、特定の群間の割合の割合について Bonferroni の補正を適用した Fisher の正確確率検定を実施した。* 1 $P < 0.05$ 2011 vs 2014, * 2 $P < 0.05$ 2011 vs 2017. AS: antimicrobial stewardship, NS: not significant.

3. 血液培養陽性症例のうち AS 活動の対象となった症例における AS 活動の効果の評価

(1) AS 活動前後における対象患者背景の比較

対象期間中の各項目において、糖尿病病歴のみにおいて 2011 年と比較して 2014 年に有意な増加が認められたが ($P < 0.05$)、その他の項目においては有意な差は認められなかった (表 3)。

(2) AS 活動前後におけるデ・エスカレーション率の変化とデ・エスカレーションした際にカルバペネム系抗菌薬から変更された抗菌薬の内訳

初期治療でカルバペネム系抗菌薬を使用した後、ほかの狭域の抗菌薬へデ・エスカレーションされた患者割合は経年的に増加を認めた。AS 活動開始前の 2011 年と AS 活動 5 年目の 2017 年と比較すると、13.1% から 29.9% へと有意な増加が認められた ($P < 0.05$) (表 4A)。デ・エスカレー

ションの際にカルバペネム系抗菌薬から変更された抗菌薬は、タゾバクタム・ピペラシリン (tazobactam/piperacillin: TAZ/PIPC)、セフェピム (cefepime: CFPM)、セフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) の増加が認められた (表 4B)。

(3) AS 活動前後における患者アウトカム指標の推移

90 日死亡率は、2011 年では 24.3% であった (表 5A)。2014 年、2017 年では、それぞれ 17.8%、15.6% と減少したものの有意差は認められなかった (表 5A)。

再発率は、AS 活動開始前の 2011 年では 5.6% であった (表 5A)。活動 2 年目の 2014 年、活動 5 年目の 2017 年では、それぞれ 5.9%、0% と減少を認めたものの、2011 年と比較して 2017 年は有意な低下が認められなかった (表 5A)。

表 3 AS 活動前後における対象患者背景の比較

	2011 年 (n = 107)	2014 年 (n = 101)	2017 年 (n = 77)	P 値
年齢 (歳) ^{a)}	65.1 ± 16	62.9 ± 20.0	67.7 ± 16.2	NS ^{b)}
性別 (男 / 女) ^{a)}	71 / 37	63 / 38	54 / 23	NS ^{c)}
身長 (cm) ^{a)}	159.6 ± 11.8	155.4 ± 22.4	159 ± 15.7	NS ^{b)}
体重 (kg) ^{a)}	55.6 ± 13.7	52.1 ± 15.0	56.4 ± 13.9	NS ^{b)}
Scr (mg / dL) ^{a)}	1.2 ± 1.8	1.4 ± 1.8	1.2 ± 1.4	NS ^{b)}
ステロイド内服	23.2%	26.7%	16.9%	NS ^{c)}
免疫抑制剤内服	11.1%	6.9%	3.9%	NS ^{c)}
糖尿病病歴	13.0%	31.7% *	28.6%	< 0.05 ^{c)}
固形がん病歴	42.1%	45.5%	46.8%	NS ^{c)}
血液がん病歴	24.3%	24.8%	18.2%	NS ^{c)}

a) 平均 ± 標準偏差, b) Kruskal-Willis の検定, c) Fisher の正確確率検定を実施した。さらに、有意差が認められた場合、特定の群間の割合について Bonferroni の補正を適用した Fisher の正確確率検定を実施した。* $P < 0.05$ 2011 vs 2014. NS: not significant.

表 4A AS 活動前後におけるデ・エスカレーション率の変化

	2011 年 (n = 107)	2014 年 (n = 101)	2017 年 (n = 77)	P 値
デ・エスカレーション率	13.1%	18.8%	29.9% *	< 0.05

各時期 1 年間 (1 月～12 月) の対象期間、当院で血液培養陽性例かつ、カルバペネム系抗菌薬を使用した患者数のうちデ・エスカレーションした患者数の割合を示した。各群の割合について、Fisher の正確確率検定を実施した。さらに、有意差が認められた場合、特定の群間の割合について Bonferroni の補正を適用した Fisher の正確確率検定を実施した。* $P < 0.05$ 2011 vs 2017.

表 4B デ・エスカレーションした際にカルバペネム系抗菌薬から変更された抗菌薬の内訳

	2011 年 (n = 14)	2014 年 (n = 19)	2017 年 (n = 23)		2011 年 (n = 14)	2014 年 (n = 19)	2017 年 (n = 23)
TAZ/PIPC	0	2	8	CEZ	1	1	1
CFPM	0	0	2	ABPC	0	0	1
CTRX	0	0	4	VCM	1	4	1
CTX	0	3	1	TEIC	2	0	0
CPZ/SBT	0	4	1	LVFX	0	1	1
CMZ	3	1	2	CPFX	3	0	1
CTM	3	3	0	SM	1	0	0

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CFPM: cefepime, CTRX: ceftriaxone, CTX: cefotaxime, CPZ/SBT: sulbactam/cefoperazone, CMZ: cefmetazole, CTM: cefotiam, CEZ: cefazolin, ABPC: ampicillin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, LVFX: levofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, SM: streptomycin.

表 5A AS 活動前後における患者予後、耐性菌検出率の推移

	2011 年 (n = 107)	2014 年 (n = 101)	2017 年 (n = 77)	P 値
90 日死亡率	24.3%	17.8%	15.6%	NS
再発率	5.6%	5.9%	0%	NS
Extended spectrum β -lactamases (ESBL) 産生菌検出率	0.9%	8.9% *	3.9%	< 0.05
メタロ β ラクタマーゼ産生菌検出率	0%	0.9%	0%	NS

各時期 1 年間 (1 月～12 月) の対象期間、当院で血液培養陽性例かつ、カルバペネム系抗菌薬を使用した患者について、90 日死亡率、再発率、ESBL 産生菌検出率、メタロ β ラクタマーゼ産生菌検出率を示した。各項目の各群の割合について、Fisher の正確確率検定を実施した。さらに、有意差が認められた場合、特定の群間の割合について Bonferroni の補正を適用した Fisher の正確確率検定を実施した。* $P < 0.05$ 2011 vs 2014. AS: antimicrobial stewardship, NS: not significant.

表 5B AS 活動前後における院内の *P. aeruginosa* 耐性率の推移

	2011 年	2014 年	2017 年	P 値
<i>P. aeruginosa</i> の MEPM 耐性率	10.4% (24 / 233)	9.1% (17 / 186)	9.5% (19 / 201)	NS
<i>P. aeruginosa</i> の IPM/CS 耐性率	12.6% (29 / 230)	9.8% (18 / 183)	11.3% (23 / 203)	NS

各時期 1 年間 (1 月～12 月) の対象期間, 当院で期間中に検出された *P. aeruginosa* 分離株について MEPM, IPM/CS に対する耐性株の割合を示した. 各項目の各群の割合について, Fisher の正確確率検定を実施した. さらに, 有意差が認められた場合, 特定の群間の割合について Bonferroni の補正を適用した Fisher の正確確率検定を実施した. AS: antimicrobial stewardship, MEPM: meropenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin, NS: not significant.

表 6A 血液培養から検出された原因微生物の割合と血液培養から検出された原因微生物と同一の菌が検出された臓器の割合

	2011 年 (n = 123)				2014 年 (n = 106)				2017 年 (n = 84)				P 値
	GNR	GPC	GPR	真菌	GNR	GPC	GPR	真菌	GNR	GPC	GPR	真菌	
	合計				合計				合計				
尿路	0.8%	0%	7.3%	0.8%	6.6%	0%	4.7%	0%	3.6%	0%	21.4%	0%	< 0.05
	8.90%				11.30%				25% ^{*1}				
喀痰, 含嗽液	4.9%	1.6%	5.7%	0.8%	5.7%	0.9%	9.4%	0%	2.4%	1.2%	9.5%	0%	NS
	13.00%				16.00%				13.10%				
皮膚, 関節液, 創傷部	4.9%	0%	7.3%	0%	4.7%	0%	1.9%	0%	0%	0%	1.2%	0%	NS
	8.10%				6.60%				1.20%				
胆汁, 臍, 胃液, 腸管	3.3%	0.8%	2.4%	0%	0.9%	0%	11.3%	0%	3.6%	0%	6.0%	1.2%	NS
	6.50%				12.20%				10.80%				
カテーテル先端	8.9%	0.8%	6.5%	0.8%	9.4%	0%	0.9%	0%	3.6%	0%	2.4%	0%	NS
	17.00%				10.30%				6.00%				
その他 / なし	25.2%	2.4%	17.1%	1.6%	21.7%	1.9%	19.8%	0%	25.0%	4.8%	14.3%	0%	NS
	46.30%				43.40%				44.10%				

各項目の各群の割合について, Fisher の正確確率検定を実施した. さらに, 有意差が認められた場合, 特定の群間の割合について Bonferroni の補正を適用した Fisher の正確確率検定を実施した. * $P < 0.05$ 2011 vs 2017. GNR: Gram negative rods, GPC: Gram positive cocci, GPR: Gram positive rods, NS: not significant.

表 6B 尿から検出された血液培養と同一の微生物内訳

	2011 年 (n = 11)	2014 年 (n = 12)	2017 年 (n = 21)
<i>Escherichia coli</i>	45.5%	25.0%	33.3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18.2%	8.3%	19.0%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0%	8.3%	0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18.2%	0%	4.8%
<i>Providencia rettgeri</i>	0%	0%	4.8%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0%	0%	4.8%
<i>Enterobacter cloacae</i>	0%	8.3%	0%
<i>Proteus vulgaris</i>	0%	0%	4.8%
<i>Ochrobactrum intermedium</i>	0%	0%	4.8%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0%	16.7%	9.5%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0%	16.7%	0%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0%	0%	4.8%
<i>Enterococcus faecalis</i>	9.1%	16.7%	0%
<i>Enterococcus faecium</i>	0%	0%	4.8%
<i>Bacillus cereus</i>	0%	0%	4.8%
<i>Candida albicans</i>	9.1%	0%	0%

ESBL 検出率は, AS 活動開始前の 2011 年 0.9% と比較して, 活動 2 年目の 2014 年に 8.9% と有意な増加が認められたものの ($P < 0.05$), 2017 年に 3.9% と改善が認められた (表 5A). また, メ

タロ β ラクタマーゼの検出率は, 2011 年と比較して, 2014 年, 2017 年でおおむね横ばいであった (表 5A). *P. aeruginosa* の IPM/CS と MEPM の耐性率は, 2011 年と比較して, 2014 年, 2017 年で有意な差はなかった (表 5B).

原因微生物を AS 活動開始前の 2011 年と AS 活動 5 年目の 2017 年で比較すると, グラム陰性桿菌は 44.1% から 51.7% へと増加し, グラム陽性球菌は 46.4% から 40.2% へと減少が認められた (表 6A). 一方, 同様に血液培養と同一の微生物が検出された部位の割合について比較すると, 尿の割合は 8.9% から 25.0% へと有意な増加が認められた ($P < 0.05$) (表 6A). また, 皮膚等の割合は 8.1% から 1.2% へ, カテーテル先端の割合は 17.1% から 6.0% へと減少が認められた (表 6A). 尿路から検出された微生物の内訳は大腸菌の 2011 年 45.5%, 2014 年 25.0%, 2017 年 33.3% をはじめとし, GNR である大腸菌, クレブシエラ, *P. aeruginosa* が大半を占めた (表 6B).

考 察

本研究では、感染症治療におけるデ・エスカレーションの有効性と安全性を評価することを目的として、当院におけるAS活動を通じたデ・エスカレーション率の変化と、それに伴う患者アウトカムの変化を解析した。

当院のASラウンドでは、血液培養などの必要な検査が不十分な状態のカルバペネム系抗菌薬使用や、カルバペネム系抗菌薬の術後予防投与、理由が不適切な抗菌薬使用、外来通院中患者への投与に対して介入を行った。その結果を調査したところ、これらの「不適正使用」症例は、2013年10.2%から2017年4.6%へと有意に減少した($P < 0.05$) (表1A)。

ラウンド結果の「不適正使用」で最も多かったのは、血液培養などの必要な培養検体が採取されない状態で抗菌薬投与が開始されている症例(表1B)であった。これらの症例についてASTでは、処方医へ直接「介入とフィードバック」を実施した。さらに、病院の感染症会議における問題提起や院内ニュースを用いて、病院全体に対しても「フィードバック」を行った。その結果、2011年、2017年の血液培養総提出件数は、2,666件から4,705件へと増加した(表2)。血液培養が複数セット実施された割合も49.5%から91.2%へと有意に増加した(表2)。

また「不適正使用」のうち、活動開始当初2番目に症例数が多かった「抗菌薬使用時の理由が不適切」と評価された症例では、予測される感染臓器と原因菌がカルテに記載されることなく抗菌薬が使用されていた。このような症例は、ASTが介入を開始した2013年以降、ほぼみられなくなった(表1B)。

一方、培養結果に基づいた抗菌薬の変更が可能と評価された「ほかの選択肢あり」の症例数は変化しなかった(表1A)。これは、現在のAS活動が1週間毎の介入であるため、初期選択の抗菌薬としては広いスペクトラムの抗菌薬が使用され、その後の介入によりデ・エスカレーションされるという流れが確立し、適正な抗菌薬投与までに時間を要しているためである可能性が考えられる。現在、当院のASTで実施している早期からの抗菌薬使用監査は、腎機能を考慮した抗菌薬院内推奨量の適切性の確認にとどまっている。今後、他

施設の報告¹⁰⁻¹²⁾を参考として、抗菌薬使用監査内容の見直しなどを考慮する必要がある。

感染症の治療では、初期に経験的治療としてカルバペネム系抗菌薬を使用した後、細菌培養検査により感染臓器や原因微生物が同定され、標的治療へ変更するプロセス(デ・エスカレーション)を遵守する必要がある。本研究の対象とした症例におけるデ・エスカレーション率は、AST介入前の2011年13.1%と比較して、2017年では29.9%と有意な増加を認めた(表4A)。この結果は、経験的治療としてカルバペネム系抗菌薬を処方した医師等に対して、ASTが直接「介入とフィードバック」を実施し、デ・エスカレーションを促した活動が影響していると考えられる。さらに、血液培養実施啓発と同様に、院内の感染症会議における問題提起、院内ニュースや勉強会を通じて、当院におけるデ・エスカレーションの状況を病院全体に「フィードバック」したことも寄与したと考えられる。

また、デ・エスカレーションの際にカルバペネム系抗菌薬から変更された抗菌薬は、TAZ/PIPC、CFPM、CTRXなどであった(表4B)。

本研究の対象とした患者のアウトカム指標である抗菌薬終了後90日以内の死亡率は、2013年24.3%から2017年15.6%へ、抗菌薬の投与終了後の同一菌による再発性の血流感染率は、2013年5.6%から2017年0%へと改善が認められた(表5A)。

耐性菌については、AS活動により病原微生物の感受性が改善したという大規模なランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)による報告はなされていない。しかし、単施設における*P. aeruginosa*の感受性改善や、ESBL検出率の改善などの報告はある。^{11, 13, 18)}本研究では、メタロβラクタマーゼの検出率に変化は認められなかった(表5A)。ESBL検出率は2011年0.9%と比較して2014年8.9%と有意な増加が認められたものの、2017年には改善が認められた(表5A)。2014年の増加は、2013年に開始されたAS活動から1年しか経過しておらず、AS活動開始前の広域抗菌薬使用状況が反映された可能性が考えられる。実際に、活動5年目の2017年には、3.9%と改善が認められた。ESBL検出率は地域や施設によって検出率に相違が認められる。また、当院は性格上、ほかの病院から

の転院事例も多く、対象となる集団が変化している可能性も考えられた。当院の所在する香川県、および当院におけるESBL検出率は、厚生労働省所管の院内感染対策サーベイランス（JANIS）と比較して高い傾向にあり、^{14,15)}さらなるAS活動の徹底が今後必要であると考え、*P. aeruginosa*のIPM/CSとMEPMの耐性率は、2011年と比較して、2014年、2017年でおおむね横ばいであった（表5B）。これはESBLの検出率と同様にAS活動開始前の広域抗菌薬使用状況が反映された可能性が考えられ、今後*P. aeruginosa*の感受性の向上が期待される。

また、感染臓器を反映すると考えられる血液培養と同一の微生物が検出された部位のうち、尿路の原因微生物として大腸菌や*P. aeruginosa*などグラム陰性桿菌（Gram negative rods: GNR）の増加が認められた（表6A）。尿路から検出された微生物の内訳は2011年、2014年、2017年のいずれも大腸菌、クレブシエラ、*P. aeruginosa*などのGNRが大半を占め（表6B）、過去の尿路感染の起原因菌の報告と同様の傾向であり、尿路感染として矛盾がなかった。¹⁶⁾また、皮膚・カテーテル先端の原因微生物として、ブドウ球菌などグラム陽性球菌（Gram positive cocc: GPC）の減少が認められた（表6A）。原則として、感染症の初期治療において、経験的治療としてカルバペネム系抗菌薬を使用するのはグラム陰性桿菌を標的とするものである。従って、グラム陽性菌が原因微生物となることが多い皮膚・カテーテル先端の感染は、カルバペネム系抗菌薬による経験的治療の対象とはならない。解析結果では、血液培養と同一の微生物が検出された部位として皮膚・カテーテル先端が減少し、尿路が有意に増加しており、AS活動によって診療の質が向上し、経験的治療において選択される抗菌薬の傾向が変化した可能性が考えられる。また、血液培養のみ陽性であった症例は約4割であった。培養結果が「なし」は、血液培養と同時に提出される感染源と関連した検体がなかった場合と考えられる。例を挙げると、ドレナージが不要な憩室炎や胆管炎、ドレナージが入院の数日後に施行され、抗菌薬投与前に得られた検体が血液のみとなった場合、抗菌薬投与前に尿培養など血液培養以外の検査を忘れた場合、心内膜炎などの血液培養のみ

で陽性となる感染症の場合などが考えられる。

以上より、当院におけるAS活動はデ・エスカレーション率の向上に寄与しており、その結果として患者アウトカムが改善されたことが示唆された。デ・エスカレーション率が向上した要因として、AS活動により血液培養等の検査が適正に実施されるようになったことが考えられる。さらに、デ・エスカレーションにより標的治療が実施されることが、死亡率や再発率の改善につながったと考えられる。これらの結果は、感染症治療におけるデ・エスカレーションの有効性と安全性を強く示唆している。

他施設においても、AS活動を通じて、「血液培養実施の啓発」や、「介入とフィードバック」の仕組みづくりを行うことにより、患者アウトカムが向上した事例^{8-13,17)}が報告されている。当院のAS活動では、これらの既報の取り組みに加えて、「フィードバック」の対象を処方医のみならず全職員とすることにより、特にデ・エスカレーションのプロセスの重要性を病院全体で共有することを重視した。このことにより、効率的に患者アウトカムを改善できたと考える。

本研究の限界として、今回の調査は単一施設のデータを用いた検討であることが挙げられる。今後、複数施設のデータを統合した解析を実施することにより本研究結果の一般化を図る必要がある。

また、カルバペネム系抗菌薬を使用している症例以外の患者アウトカムについては未評価である。現時点での当院におけるAS活動は、届出抗菌薬であるカルバペネム系抗菌薬使用症例に限定されており、ほかの広域抗菌薬であるTAZ/PIPCやCFPMなどへの介入は、時間的制限や人的資源の問題により実施できていない。丹羽らは、全抗菌薬に対するAS活動は、1日5時間程度必要であると報告している。¹⁷⁾そのため、カルバペネム系抗菌薬使用症例以外に対する活動を行うためには十分な人員の確保や、効率的な活動の実施が必要であると考えられる。

また、デ・エスカレーションは患者アウトカムのみならず医療費の削減にも貢献すると考えられる。経験的治療に用いられる広域抗菌薬は高額であるため、「適切な薬剤を」必要な場合に限り「適切な量と期間」使用するといったデ・エスカレーション率の向上を目指したAS活動推進の徹底は医療機関の支出削減に寄与する。さらに、耐性菌の治療には限

られた抗菌薬しか使用できないうえに、感染予防などの対策を実施することも必要となる。また、耐性菌感染症では入院期間も延長する可能性が高いうえに、死亡率も高く、通常よりも医療費がかかることが知られている。¹⁸⁻²⁰⁾ AS 活動による診療の質の向上を介した患者予後や耐性菌の検出率の改善は、医療費の削減に効果があることが示唆されている。^{9, 17)} 本研究では、デ・エスカレーションによる医療費の削減効果については検討を行うことができなかった。この点についても、今後検討していく必要がある。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Jacoby GA, AmpC beta-lactamases, *Clin Microbiol Rev*, 2009, **22**, 161-182.
- 2) 松本哲也, 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策, *Modern Media*, 2007, **53**, 74-79.
- 3) 川村久美子, 荒川宜親, ESBL産生菌の最前線－知っておきたい診断・治療のすべてESBL（基質特異性拡張型βラクタマーゼ）産生菌の国内外の現状と問題 臨床現場から公衆衛生まで, 感染と抗菌薬, 2017, **20**, 91-97.
- 4) Ministry of Health, Labour and Welfare, “National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020” <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>, 24 July, 2018.
- 5) 荒川創一, 笠井正志, JAID/JSC感染症治療ガイドライン 2017－敗血症およびカテーテル関連血流感染症－, 日本化学療法学会雑誌, 2017, **92**, 10-45.
- 6) Dellit TH, Summary of the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 2007, **15**, 263-264.
- 7) Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A, Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and meta-analysis, *Clin Microbiol Infect*, 2016, **22**, 960-967.
- 8) 高橋俊司, 血液培養の2セット採取の意義と影響, モダンメディア, 2015, **61** (4), 104-111.
- 9) 大石泰也, 尾田一貴, 田嶋信子, 齊藤紀子, 坂田理枝, 中村啓二, 石丸敏之, カルバペネム系注射用抗菌薬使用前の血液培養とde-escalationの推奨による抗菌薬薬剤費削減効果: Infection Control TeamによるAntimicrobial stewardship programの取り組み, 医療薬学, 2018, **44**, 222-228.
- 10) 佐村 優, 國島広之, 血液培養陽性例に対する薬剤師の早期介入体制の構築とその効果, 日本化学療法学会雑誌, 2015, **63**, 544-552.
- 11) 佐々木康弘, 金丸亜佑美, 山口明子, 矢野雅隆, 薬剤師主導による antimicrobial stewardship programの導入, 日本環境感染学会誌, 2017, **32**, 369-373.
- 12) 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**, 105-111.
- 13) 中村伊知郎, 坂倉広大, 今西嘉生里, 小川吉彦, 廣田和之, 上地隆史, 坪倉美由紀, 上平朝子, 佐光留美, 土井敏行, 山崎邦夫, カルバペネム系抗菌薬の適正使用に向けた段階的な antimicrobial stewardshipの取り組みがカルバペネム系抗菌薬使用状況および緑膿菌に対するメロペネムの薬剤耐性率に及ぼす影響: 単施設の後ろ向き観察研究, 医療薬学, 2017, **43**, 457-464.
- 14) 三好そよ美, 根ヶ山清, 当院におけるESBL産生菌の検出状況と遺伝子型について, 医学検査, 2014, **63**, 714-718.
- 15) 森田 幸, 根ヶ山清, 食用鶏管内容物と市販鶏肉におけるESBL産生*E.coli*の検出状況と汚染経路の検討, 医学検査, 2014, **63**, 294-299.
- 16) 山本新吾, 石川清仁, JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015－尿路感染症・男性性器感染症－, 日本化学療法学会雑誌, 2015, **64**, 1-30.
- 17) 丹羽 隆, 抗菌薬適正使用推進プログラム (Antimicrobial Stewardship) の完全実施体制の確立とアウトカム評価, 医療薬学, 2013, **39**, 125-133.
- 18) Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on Antibiotic Resistance, Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, **52**, 813-821.
- 19) Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A, Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis, *Clin Microbiol Infect*, 2016, **22**, 958-959.
- 20) Cao H, Phe K, Laine GA, Russo HR, Putney KS, Tam VH, An institutional review of antimicrobial stewardship interventions, *J Glob Antimicrob Resist*, 2016, **6**, 75-77.