血液培養陽性例への抗菌薬使用に関する積極的介入は患者アウトカムの改善に貢献する～Antimicrobial stewardshipの実践とその効果～

山田武宏,^{a,b} 鏡 圭介,^a 今井俊吾,^{a,b} 秋沢宏次,^b
岩崎澄央,^b 福元達也,^b 石黒信久,^b 井関 健^{*,a,c}

Improved Clinical Outcomes in Patients with Positive Blood Culture by Proactive Intervention of Antimicrobial Use—Impact of Antimicrobial Stewardship Program Implementation on Clinical Practice

Takehiro Yamada,^{a,b} Keisuke Kagami,^a Shungo Imai,^{a,b} Koji Akizawa,^b
Sumio Iwasaki,^b Tatsuya Fukumoto,^b Nobuhisa Ishiguro,^b and Ken Iseki^{*,a,c}

^aDepartment of Pharmacy, Hokkaido University Hospital; Kita 14-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan; ^bDivision of Infection Control and Prevention, Hokkaido University Hospital; Kita 14-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060-8648, Japan; and ^cLaboratory of Clinical Pharmaceutics and Therapeutics, Division of Pharmasciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University; Kita 12-jo, Nishi 6-chome, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan.

(Received February 11, 2017; Accepted March 16, 2017)

Bacteremia is one of the most serious infectious illness resulting from nosocomial infection. Therefore, appropriate antimicrobial chemotherapy should be provided as soon as possible to patients exhibiting symptoms of infectious disease and having positive blood culture results. Antimicrobial stewardship (AS) guidelines were recently released by the Infectious Diseases Society of America. The guidelines recommend “proactive intervention and feedback” as one of the core strategies for implementing optimal antimicrobial drug use to improve patient outcomes in clinical settings. We began using the AS program for optimizing antimicrobial chemotherapy in patients with positive blood culture results. The results of blood cultures and antimicrobial prescriptions for the corresponding patients were daily reviewed by a pharmacist and a physician, members of the infection control team (ICT). If the antimicrobial agents selected were inappropriate, ICT made a recommendation to the attending physicians who prescribed the antibiotics. To evaluate the outcomes of this program, we conducted a single-center, retrospective investigation for near a hundred of patients who underwent intervention by infection-control physician and pharmacist. Resolution of bacteremia (determined by blood culture results) was 96.3% in the group that accepted intervention, whereas only 16.7% of the cases resolved in the group that did not accept intervention. These results strongly suggest the importance of the infection disease-specialist team intervention. This program could become an important method for improving clinical outcomes in patients with bacteremia.

Key words—antimicrobial stewardship; bacteremia; blood culture

緒 言

多剤耐性アシネトバクターや多剤耐性緑膿菌、カルバペネマーゼ産生腸内細菌など、耐性菌の発現増加がもたらされる一方で、新たな抗菌薬開発の停滞が危惧されている。^{1,2)} 耐性菌の発現を未然に防ぐことは、患者個々の治療のみならず、院内全体、地域

全体における今後の感染症治療に重大な影響を与えるため、抗菌薬適正使用の推進が求められる。このような状況下、2007年に抗菌薬適正使用を継続的に推進するための取り組みである“antimicrobial stewardship”(AS)の概念及び、その実行のための基本的戦略が、Infectious Diseases Society of America (IDSA, 米国感染症学会)のガイドラインにおいて提唱され、¹⁾ 2016年にはその改訂版²⁾が出版されている。同ガイドラインにおいては、抗菌薬を適正に使用するためには、「積極的な(感染症患者への)介入とフィードバック」をコア・ストラテ

^a北海道大学病院薬剤部、^b北海道大学病院感染制御部、
^c北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室
*e-mail: ken-i@pharm.hokudai.ac.jp

ジーとして推進するべきと述べられている。また、ASの実施体制として、感染症専門医、トレーニングを受けた臨床薬剤師、臨床微生物専門家等を中心とした集学的 (Multidisciplinary) なチームとしての感染症治療へのアプローチを推奨している。^{1,2)}

北海道大学病院 (以下、当院) 院内感染対策チーム (infection control team; ICT) は「積極的な介入」を実施するための手段の1つとして、血液培養検査において陽性を示した患者 (以下、血培陽性例) への抗菌化学療法への介入を2011年より開始した。血液培養は、発熱を呈し感染症が強く疑われる場合に原則実施される、重要な細菌学的検査の1つである。血液培養実施により、感染症の原因と推定される病原菌や、感受性を示す抗菌薬が明らかとなることから、有効な抗菌薬による治療提案には必要不可欠な情報源となる。血培陽性、すなわち血液中に菌の存在が証明されれば菌血症と診断されるが、重篤になると全身性炎症状態を伴う敗血症を呈し、適切な治療がなされない場合全身性ショックを来し、患者の生命を脅かす病態へと進展する。^{3,4)} したがって、血液培養でなんらかの病原菌が検出された場合は、採血手技等に伴う汚染菌の影響を除外したうえで、速やかに感受性を示す抗菌薬による治療が適切に行われることが求められる。

当院では、感染症患者の治療に対する「積極的な介入」を具体的に実践するため、ICTの薬剤師、医師、臨床検査技師が中心となって血培陽性例を連日抽出、精査し、適切ではないと考えられる抗菌薬処方 (例えば、感受性試験結果に基づいた抗菌薬が使用されていない場合など) が認められた場合は、その処方医に対して、最良と考えられる治療の提案や情報提供を行う取り組み (介入) を実施してきた。

血液培養陽性例へのICT介入により、治療開始早期からの適切な抗菌薬の提案が可能となり、感受性試験結果に従った抗菌薬の選択につながることや、医療コストの削減に貢献したとする報告が数多くなされている。⁵⁻¹⁴⁾ しかしながら、実際に血液培養において、治療早期における菌の消失率を評価した報告は少ない。^{15,16)} 抗菌薬適正使用を支援するチームが積極的な介入を行った際に、どの程度の割合で介入 (提案など) が処方医に受け入れられているか、さらに、介入を受け入れた場合の細菌学的効果 (血液培養からの菌の消失) を含む臨床効果に関

する報告はほとんどない。そこで本研究においては、ICT主導による血培陽性例のレビューと介入 (感受性試験結果に基づく抗菌薬の使用の提案等) を受け入れた群と受け入れなかった群の患者における臨床的転帰 (アウトカム) を比較した。その主要な指標としては、血培陽性患者における治療開始早期 (治療開始7日以内) の菌の消失を比較し、血培陽性例への抗菌薬適正使用への介入の有用性について検討したので、ここに報告する。

方 法

1. 対象患者 血液培養陽性例の抽出は院内医療情報端末から専用の感染制御支援システム (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社; 東京) を用いることにより行った。抽出の頻度は連日 (原則、平日のみ) 実施とした。抽出された血液培養陽性例について患者背景や使用抗菌薬、薬剤感受性試験結果などを基にICT所属の薬剤師と医師が介入対象となり得るか協議し、介入が必要と判断された場合、主治医に連絡し抗菌薬使用に関する助言・提案を行った。対象は2013年1月-2014年3月の期間に血液培養において病原菌 (真菌を含む) が検出された患者 (延べ108例) であり、このうち、抗菌薬の投与期間が3日以下の患者、介入後48時間以内の死亡例、コンタミネーションと判断された患者は解析対象より除外した。さらに「抗菌化学療法の適正化が必要と判断された」 (定義は次項詳述) 全95件から、血液培養が複数回陽性となった患者23例については、初回介入のみ対象とし、これらを除外した72例を解析対象例とした。このうち、ICTからの抗菌薬使用に関する介入内容は53例で処方医に受け入れられ (介入受け入れあり群) たが、一方、19例で受け入れられなかった (介入受け入れなし群) (Fig. 1)。介入受け入れなし群においてICTの推奨を受け入れなかった理由としては、「臨床的に効果が得られていると判断されたため」、「使用経験のある抗菌薬で使いたい」、などが挙げられた。

2. 対象患者 (血液培養陽性例) の基準 抽出された血液培養陽性患者について、血液培養採取日、検出病原菌、その薬剤感受性試験結果 [minimum inhibitory concentration (MIC) 等]、使用抗菌薬の種類とその用量・投与期間、臨床検査値、体温、呼吸数などのバイタルデータは電子カルテにて

Fig. 1. Study Participants

ICT: infection control team, BSC: best supportive care.

確認し、以下に該当する症例を「抗菌化学療法の適正化が必要と判断された」介入対象とした。1) 使用している抗菌薬が感受性試験結果では良好な感受性を示していない（感受性試験結果で耐性あるいは中等度耐性）、2) 血液培養が陽性であるが抗菌薬が使用されていない、3) 抗菌薬の用法用量が適切ではない（用量過少あるいは過剰である）、4) 本来、治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring; TDM）が実施されるべき抗菌薬が使用されているにもかかわらず、TDM が実施されていない、5) 抗菌薬が適切に選択されているが効果が十分に得られていない、6) 使用している抗菌薬で副作用が発現している可能性がある、7) 抗菌薬の de-escalation の推奨や、併用療法の推奨、8) 感染源への対策がなされていない。

3. 介入のアウトカム評価

3-1. ICT 介入による細菌学的効果 介入日を起点とし、介入対象となった治療（抗菌薬）終了後 7 日までの間に、血液培養が再度採取されていたもののうち、薬剤感受性試験結果に基づく抗菌薬選択に関する介入のみを評価対象とした。当初検出された菌が血液培養から検出されていなければ、「菌の消失あり」と判定した。

3-2. 臨床効果 体温、C-reactive protein (CRP) の正常化を指標として、ICT 介入を受け入れた群

と受け入れなかった群との間で、以下の基準により臨床効果の比較を行った。体温（1 日の最高体温を評価対象）は 37.5°C 以上の発熱を認めた患者について、介入前後に解熱（37.5°C 未満への体温の低下）が得られたか否か、また、介入開始時と介入終了時の体温（中央値）の変化について比較した。CRP に関しては、当院基準値である 0.39 mg/dL 以上の患者を対象とし、抗菌化学療法開始後にその値未満へ低下した症例の割合（CRP 陰性化率）、また介入開始時と介入終了時の CRP 値（中央値）の変化を比較した。

4. 統計解析 データは中央値（最小値、最大値）で比較、検定は Mann-Whitney *U*-test, Fisher's exact test, 患者個々の体温・CRP の介入前後での変化については、Wilcoxon signed rank test を用いて行った。

5. 倫理的配慮 本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて実施の承認（臨床研究番号：自 015-0022）を取得し、倫理的側面に配慮して行った。

結 果

1. 対象患者・背景 2013 年 1 月–2014 年 3 月の期間に血液培養においてなんらかの病原菌が検出され、院内感染対策チーム（ICT）による介入の対

Table 1. Baseline Patient Characteristics between the Group That Accepted the Intervention and the One That Did Not Accept the Intervention

Patient Characteristic	Group that accepted the intervention (n=53)	Group that did not accept the intervention (n=19)	p value
Age, years	63.0 (0.23–84)	67.0 (1.50–83)	0.436 ^a
Gender, male	33 (66.7%)	8 (42.1%)	0.178
Body weight (kg)	58.3 (4.25–94.8)	52.5 (9.7–68.4)	0.180 ^a
Days to intervention from BSI positive	5.0 (0–9)	4.0 (3–9)	0.936 ^a
Age under 15 years old	4 (7.54%)	2 (10.5%)	0.651
ICU admission	4 (7.54%)	0 (0%)	0.567
Comorbidity			
Diabetes mellitus	11 (20.8%)	4 (21.1%)	1.000
Hemodialysis or CRRT	6 (11.3%)	1 (5.3%)	0.667
Solid tumor	16 (30.2%)	11 (57.9%)	0.052
Hematological malignancy	11 (20.8%)	5 (26.3%)	0.749
Sources of infection			
Catheter-related	17 (32.1%)	10 (52.6%)	0.167
Genitourinary	6 (11.3%)	1 (5.3%)	0.667
Intra-abdominal	10 (18.9%)	4 (21.1%)	1.000
SSI	1 (1.90%)	3 (15.8%)	0.054
Respiratory tract	4 (7.54%)	0 (0%)	0.567
Other/unknown	15 (28.3%)	1 (5.3%)	0.053
Laboratory data at baseline			
CRP (mg/dL)	5.18 (0.24–26.3)	3.39 (0.09–16.9)	0.112 ^a
Serum creatinine (mg/dL)	0.67 (0.15–6.44)	0.59 (0.24–8.51)	0.468 ^a
ALT (U/L)	25.0 (3.0–162)	26.0 (5.0–77.0)	0.588 ^a
Serum albumin (g/L)	2.80 (0.63–4.00)	2.90 (2.20–4.30)	0.354 ^a
Body temperature (°C)	37.5 (35.9–40.4)	37.6 (36.6–40.9)	0.659 ^a

BSI: bloodstream infection (=positive blood culture), CRRT: continuous renal replacement therapy, SSI: surgical site infection, ALT: alanine aminotransferase. Each value represents mean (minimum–maximum) or %. ^a Mann-Whitney *U*-test, others: Fisher's exact test.

象となったのは 108 件であった。このうち、「抗菌化学療法の適正化が必要である」と ICT により判断された 96 件（延べ件数）のうち、同一症例への重複を除外した 72 件を解析対象とした（Fig. 1）。73 件中、ICT 介入受入れは 53 件（介入受け入れあり群）であり、残り 19 件は ICT からの介入が受け入れられなかった群（介入受け入れなし群）であった（介入受け入れ率=72.6%）。患者背景にはいずれも有意な差を認めなかったが、介入受け入れなし群において、固形がん患者、術後感染が多い傾向にあった（Table 1）。また、血液培養採取から介入までに要した日数（中央値）については介入受け入れあり群、受け入れなし群においてそれぞれ 5.0 日、4.0 日であった。

2. 血液培養における検出菌の内訳と介入内容

血液培養における検出菌の内訳（延べ数）を Table 2 に示す。介入受け入れあり群及びなし群の

合計では、グラム陽性菌が 53 件、グラム陰性菌が 28 件検出されていたのに加え、真菌も *Candida* 属が 2 件検出された。また、Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) は代表的な汚染菌としても知られており、血液培養は 2 セット採取が推奨されているが、介入受け入れあり群では 12 件中 4 件が 1 セットのみの検出、介入受け入れなし群では 6 件中 3 件が 1 セットのみの検出であった。しかしながら、いずれの 1 セットのみ検出患者においても、発熱が認められ抗菌薬が投与開始されていた。

3. 介入内容 ICT による血液培養チェックの結果、介入対象となった理由について Fig. 2 に示す。解析対象 72 例に対する、同一症例への重複を含むのべ 103 件の介入内容のうち、抗菌薬の選択に関する提案が 46.6% と全体の半数近くを占めた。ついで、診断や感染源のコントロールに関する内容

Table 2. Comparison of Outcomes between Accepted Intervention Group and Not-accepted Group

	Group that accepted the intervention	Group that did not accept the intervention
(a) Gram-positive		
MRSE	12 ^a	6 ^b
MRSA	4	0
MSSA	6	1
Other <i>Staphylococcus</i>	3	3
<i>Enterococcus</i> -species	9	3
<i>Streptococcus</i> -species	1	1
Others	3	1
Total	38	15
(b) Gram-negative		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0
<i>Escherichia coli</i> , non-ESBL	5	0
<i>Escherichia coli</i> , ESBL	2	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , non-ESBL	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ESBL	2	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1
Others	4	2
Total	23	5
(c) Fungus		
<i>Candida albicans</i>	1	0
<i>Candida guilliermondii</i>	1	0
Total	2	0
(a) + (b) + (c)	63	20

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, ESBL: extended-spectrum beta-lactamase. ^a Four of 12 cases were only positive in each one set in blood culture. However, all the cases showed elevated fever, CRP levels, and were diagnosed as infectious disease. ^b Three of six cases were 2-set positive. The rest of the patients showed fever and elevated CRP levels.

(21.4%), 投与量・投与期間に関する提案(18.5%), de-escalation や併用療法の推奨 (9.7%) の順であった。

4. 血液培養陽性例への介入による臨床転帰の評価

4-1. 細菌学的効果 血液培養陽性例のうち、介入後に再度血液培養を採取されている 73 例について、介入受け入れあり群となし群に分け、その後の菌の消失について評価した。

血液培養結果に基づいた介入（助言・提案）を受け入れ、かつ介入後も血液培養を採取しており評価可能であった 53 例のうち、薬剤感受性試験に基づく抗菌薬の使用（適切な抗菌薬の選択）に関する介

Fig. 2. Recommendation Made by ICT to the Blood Culture-positive Patients

Recommendations were made in a total of 103 cases, 85 of which were in the group that accepted intervention. The remaining 18 cases were in the group that did not accept intervention. Numbers in parentheses represent the total number of cases in the group that accepted intervention and the group that did not accept intervention, respectively.

入内容に着目した。処方医による初期治療において、使用されていた薬剤感受性試験の結果に基づいた抗菌薬の選択がなされていない場合や、感受性試験と合致した抗菌薬が選択されていたにもかかわらず十分な臨床効果が得られていない場合に、ICTが介入し抗菌薬の選択・使用を推奨した 27 例中 26 例（約 96%）において菌の消失が得られた。一方で、介入を受け入れなかった群における血培養陰性化率は 6 例中 1 例のみ（22%）であり、介入受け入れあり群において有意に高い確率で菌が消失した (Fig. 3)。なお、各群における介入理由の内訳としては、介入受け入れあり群では、27 例中 14 例において、使用中の抗菌薬が薬剤感受性試験で耐性を示していた（残り 13 例では、感受性ありの抗菌薬を使用していたにもかかわらず十分な効果が得られていなかったため、感受性を示すその他の抗菌薬を推奨した）。介入受け入れなし群では 6 例中 4 例で、薬剤感受性試験において耐性を示した抗菌薬が使用されており、残り 2 例は感受性を示してはいるが、効果不足のため他の抗菌薬を推奨した。これら介入受け入れなし群 6 例のうち 3 例については ICT 介入後、数日間経過した後に、主治医グループの判断により、薬剤感受性試験で感受性ありと判定された抗菌薬に変更されていた。残る 3 例は、発熱などバイタルに異常なく経過しており、ICT 介入後も初期治療が継続されていた。

Fig. 3. Bacteriological Effect of ICT-intervention Concerning “Appropriate Antibiotic Selection for Treatment of Bloodstream Infections (%)”

* $p < 0.05$ by Fisher's exact test.

4-2. 臨床症状（発熱及び炎症反応）に及ぼす効果 血液培養陽性となった日を起点とした 30 日後の粗死亡率は、介入受け入れあり群が 1.89% (53 例中 1 例死亡)、介入受け入れなし群が 5.26% (19 例中 1 例死亡) で差を認めなかった ($p = 0.461$).

感染症の非特異的な指標として調査した両群の介入前後の CRP 及び体温の変化については、CRP 陰性化率には両群間に差は認められなかったものの、介入受け入れあり群においては CRP 値の有意な低下を認めた (介入前 CRP 中央値 5.18 → 介入後 0.80; $p < 0.0001$) [Fig. 4(a)]. これに対し、介入受け入れなし群においては有意な変化を認めなかった (介入前 CRP 中央値 3.39 → 介入後 2.69; $p = 0.418$) [Fig. 4(b)]. 体温に関しても、介入受け入れあり群においてのみ、介入前に比して有意な低下が認められた (介入受け入れあり群: 介入前体温中央値 37.5°C → 介入後 37.0°C; $p < 0.0001$, 介入受け入れなし群: 介入前 37.6°C → 介入後 37.0°C; $p = 0.090$) [Figs. 4(c) and (d)].

考 察

感染症治療において、「積極的な介入」を行うためには、院内において迅速に感染症患者の情報を把握することがまず重要である。またその情報を基に、抗菌薬の選択・用法用量・投与期間・組織移行性や、相互作用・副作用・薬剤アレルギー歴を考慮した使用がなされているか否かを把握し、有効性・安全性の評価を行い、必要に応じて介入を行うこと

で、感染症治療最適化のための支援を行うことが求められる。^{1,2)}

培養検査にて非感受性である抗菌薬が治療に使用されている場合や、感受性を示していても抗菌薬の用法用量が不足あるいは過剰である場合、また投与日数が十分ではない場合や、さらに、血中濃度と効果・副作用が関連する抗菌薬についてはその血中濃度測定結果に基づく最適な投与量設定 (TDM) が実施されていない場合などにおいては、感染対策チームの薬剤師や医師が、微生物検査の詳細については臨床検査技師と、耐性菌の院内発生状況や伝播防止については感染対策専任の看護師とも適宜協働し、積極的な介入 (抗菌化学療法に関する適切な助言・提案) を処方医に対して行うことで、薬物療法の有効性・安全性向上に寄与することが期待される。^{1,2)}

今回、われわれは血液培養陽性例において、菌の消失という観点から、患者アウトカムの改善がもたらされていたかを後ろ向きに検証した。薬剤師・医師を中心とした ICT の介入を受け入れた群と、受け入れなかった群との間で、細菌学的な効果を調べた結果を Fig. 3 に示した。Figure 3 では薬剤感受性試験結果に基づいた抗菌薬の選択を ICT が推奨した場合、それを受け入れた群において非常に高い割合で菌の消失を認めた。一方で、介入を受け入れなかった群においては、血培において菌が消失しない例が多く認められた。介入受け入れなし群では 6 例と例数は少ないものの、両群の差は明らかであっ

Fig. 4. Impact of ICT Intervention on Patient's CRP [(a), (b)] and Body Temperature [BT; (c), (d)]

(a), (c): Group that accepted ICT intervention; (b), (d): Group that did not accept ICT intervention. "pre" means "pre-intervention", "post" means "post-intervention". Open circles in each figure represent median in respective groups. Each value means median and range (minimum, maximum). * $p < 0.0001$ by Wilcoxon signed-rank test. NS: not significant.

た。一般に、薬剤感受性試験の結果はあくまでも *in vitro* の結果であるため、この試験結果で「感受性あり」と判定された抗菌薬が、その感染症において（すなわち *in vivo* において）かならずしも臨床効果が得られるとは限らないが、適切な抗菌薬を選択する際には唯一の根拠となる臨床検査である。したがって、薬剤感受性試験結果に基づく適切な抗菌薬の選択と推奨は、抗菌薬適正使用を推進する上で必須の要素である。Figure 3 において ICT 介入を受け入れなかった全 6 例のうち、半数の症例において、介入時に発熱が顕著にみられない、あるいは、バイタルが安定しているなどの理由から、ICT の提案通りに初期治療が変更されなかった。一方で残る半数の症例においては、介入後も感染兆候が改善しなかったためか、介入後にある程度の日数が経過してから、主治医グループの判断によって、感受性ありの抗菌薬に変更されていた。しかしながら、介入受け入れなし群においては血培陰性化率が低かったため、症状は安定していても血培結果を参考に抗菌薬の選択を決定することの重要性が示唆された。

抗菌薬適正使用のための ICT 介入が受け入れられない体制に関しては今後改善の余地がある。ICT

の介入が受け入れられなかった場合、特に薬剤感受性試験の結果に基づいた抗菌薬選択がなされていない場合の患者の臨床的転帰に関しては、これまでに当院では詳細に調査されたデータがなかったが、今後は今回得られたデータを基に、ICT による血培介入の有用性を広く院内に周知し、介入受け入れ率を向上させるための取り組みを行っていく必要がある。抗菌薬の感受性試験に基づいた抗菌薬の選択が迅速になされなければ、血液中から菌が駆逐されない可能性が高いことは Fig. 3 の結果からも明白である。以上より、ICT が患者の血液培養結果を参照し、処方医の感染症治療に積極的に介入することで、感染症治療の質の向上に寄与するものと考えられる。

結論として、血液培養陽性例に対する抗菌化学療法が行われている場合、ICT の薬剤師と医師を中心とした抗菌薬適正使用支援チームによる介入は、細菌学的にも、臨床効果の面でも、良好な転帰をもたらすことが示された。

本研究のリミテーションとしては、後ろ向き観察研究であるため、全例において治療前後（介入前後）の血液培養採取が実施されている訳ではないことから、細菌学的効果の評価においては症例数が少なく

なった点が挙げられる。

また、介入により血培陰性化した後、さらに一定の期間経過後の再発の頻度についても評価できていない点があり、今後、血液培養陽性における適切な抗菌薬の投与期間に関しても明確なエビデンスの構築が必要と考えられる。

本研究においては、介入までの全例（介入受け入れの有無によらず）中央値が4.0–5.0日であった（Table 1）。今後、血培陽性例への介入において改善すべき点として、血液培養を採取した日から、実際に介入するまでの日数を短縮することが挙げられる。このことを解消するために、われわれは2015年7月より、matrix assisted laser desorption/ionization (MALDI) -time of flight mass spectrometry (TOFMS) の検出結果を基にしたさらに早期の血液培養陽性患者介入を開始した。今後、より早期に介入し適切な抗菌薬使用を促すことは、血培陽性患者の予後をさらに改善するという意味で重要である。

本研究における介入は、ICTの枠組みで実施しているが、ICTは感染症治療のみに特化しているわけではなく、院内感染の伝播防止など、環境衛生の保持に従事するという役割も求められている。米国においては、ICTの役割は主に感染症治療以外の感染対策であり、一方で感染症治療のみに特化した antimicrobial stewardship team (AST) が医師、薬剤師を中心として組織されている。日本においては医療スタッフの人員不足の問題もあり、ICTとは別個に早急にASTを組織することは今後の課題であるが、将来的にはASTが各施設において組織され、感染症患者のアウトカムの改善のみならず、薬剤耐性菌の蔓延を未然に防ぐことにも貢献し得ることが期待される。

本研究において得られた結果より、病院内において抗菌薬適正使用支援を行う薬剤師・医師のチームが血培陽性患者の感染症治療に積極的に係わることで、そのアウトカム改善へ寄与することが示唆された。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

1) Dellit T. H., Owens R. C., McGowan J. E. Jr., Gerding D. N., Weinstein R. A., Burke J.

P., Huskins W. C., Paterson D. L., Fishman N. O., Carpenter C. F., Brennan P. J., Billeter M., Hooton T. M., *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 159–177 (2007).

2) Barlam T. F., Cosgrove S. E., Abbo L. M., MacDougall C., Schuetz A. N., Septimus E. J., Srinivasan A., Dellit T. H., Falck-Ytter Y. T., Fishman N. O., Hamilton C. W., Jenkins T. C., Lipsett P. A., Malani P. N., May L. S., Moran G. J., Neuhauser M. M., Newland J. G., Ohl C. A., Samore M. H., Seo S. K., Trivedi K. K., *Clin. Infect. Dis.*, **62**, e51–e77 (2016).

3) Retamar P., Portillo M. M., López-Prieto M. D., Rodríguez-López F., de Cueto M., García M. V., Gómez M. J., del Arco A., Muñoz A., Sánchez-Porto A., Torres-Tortosa M., Martín-Aspas A., Arroyo A., García-Flgueras C., Acosta F., Corzo J. E., León-Ruiz L., Escobar-Lara T., Rodríguez-Baño J., SAEI/SAMPAC Bacteremia Group, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **56**, 472–478 (2012).

4) Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S. M., Seifert H., Wenzel R. P., Edmond M. B., *Clin. Infect. Dis.*, **39**, 309–317 (2004).

5) Wang H. Y., Chiu C. H., Huang C. T., Cheng C. W., Lin Y. J., Hsu Y. J., Chen C. H., Deng S. T., Leu H. S., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **44**, 520–527 (2014).

6) Maeda M., Takuma T., Seki H., Ugajin K., Naito Y., Yoshikawa M., Yamanaka A., Oto Y., Minemura A., Shoji H., Ishino K., Niki Y., *J. Infect. Chemother.*, **22**, 90–95 (2016).

7) Sugawara T., Murakami N., Uetake N., Hiraki K., *Yakugaku Zasshi*, **135**, 829–833 (2015).

8) Niwa T., Shinoda Y., Suzuki A., Ohmori T., Yasuda M., Ohta H., Fukao A., Kitaichi K., Matsuura K., Sugiyama T., Murakami N., Itoh Y., *Int. J. Clin. Pract.*, **66**, 999–1008 (2012).

9) Cairns K. A., Doyle J. S., Trevillyan J. M., Horne K., Stuart R. L., Bushett N., Yong M. K., Kelley P. G., Dooley M. J., Cheng A. C., *J. Antimicrob. Chemother.*, **71**, 3276–3283 (2016).

10) Wong J. R., Bauer K. A., Mangino J. E., Goff D. A., *Ann. Pharmacother.*, **46**, 1484–1490 (2012).

- 11) Takeda K., Konishi Y., Fukawa S., Iwasaki J., Mizuoka D., Itou R., Hori S., Tsuchishita Y., Itou K., Fujimura Y., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **48**, 207–210 (2012).
- 12) Box M. J., Sullivan E. L., Ortwine K. N., Parmenter M. A., Quigley M. M., Aguilar-Higgins L. M., MacIntosh C. L., Goerke K. F., Lim R. A., *Pharmacotherapy*, **35**, 269–276 (2015).
- 13) Niwa T., Watanabe T., Goto T., Ohta H., Nakayama A., Suzuki K., Shimoda Y., Tsuchiya M., Yasuda K., Murakami N., Itoh Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 721–727 (2016).
- 14) Maeda M., Takuma T., Yoshikawa M., Naito Y., Tsuchiya A., Oto Y., Minemura A., Ugajin K., Shoji H., Ishino K., Niki Y., *Jpn. J. Chemother.*, **63**, 350–356 (2015).
- 15) Tsukamoto H., Higashi T., Nakamura T., Yano R., Hida Y., Muroi Y., Ikegaya S., Iwasaki H., Masada M., *Am. J. Infect. Control*, **42**, 970–975 (2014).
- 16) Huang A. M., Newton D., Kunapuli A., Gandhi T. N., Washer L. L., Isip J., Collins C. D., Nagel J. L., *Clin. Infect. Dis.*, **57**, 1237–1245 (2013).