

菌血症患者を対象とした抗菌薬適正使用支援チーム介入の評価

小田原真希,^a 山科卓也,^a 入江健司,^a 山下克也,^a 鶴田南奈子,^a 塚田寛子,^a
鶴山萌子,^b 金内弘志,^c 原 利宝,^d 児玉真由子,^e 久保徳彦,^e 平木洋一*,^a

Evaluation of Intervention by an Antimicrobial Stewardship Team for Patients with Bacteremia

Miki Odawara,^a Takuya Yamashina,^a Kenji Irie,^a Katsuya Yamashita,^a Minako Tsuruta,^a Hiroko Tsukada,^a
Moeko Tsuruyama,^b Hiroshi Kaneuchi,^c Riho Hara,^d Mayuko Kodama,^e Norihiko Kubo,^e and Yoichi Hiraki*,^a
^aDepartment of Pharmacy, National Hospital Organization Beppu Medical Center; 1473 Uchikamado, Beppu, Oita 874-0011, Japan; ^bDepartment of Pharmacy, National Hospital Organization Kyushu Medical Center; 1-8-1 Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka 810-8563, Japan; ^cDepartment of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Beppu Medical Center; 1473 Uchikamado, Beppu, Oita 874-0011, Japan; ^dDepartment of Nursing, National Hospital Organization Beppu Medical Center; 1473 Uchikamado, Beppu, Oita 874-0011, Japan; and ^eDepartment of General Medicine, National Hospital Organization Beppu Medical Center; 1473 Uchikamado, Beppu, Oita 874-0011, Japan.

(Received August 14, 2019; Accepted October 28, 2019)

In this study, antimicrobial stewardship team (AST) intervention was evaluated by comparing patient outcomes and consumption of broad-spectrum antibiotics [carbapenem antibiotics and tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)] before and after the intervention. There was no fluctuation in the consumption rate of carbapenem, TAZ/PIPC and other antibiotics, but there was a decreased annual consumption of antibiotics after AST intervention compared to before intervention. For the carbapenems, antimicrobial use density (AUD) of meropenem (MEPM) was highest in both periods, at 20.1 and 20.4 before and after AST intervention, respectively, with no significant change after AST intervention. However, the days of therapy (DOT) for MEPM were 27.4 and 24.8 d, respectively, with a decreasing trend after AST intervention. AUD and DOT for TAZ/PIPC after AST intervention were 6.5 and 8.1 d, respectively, which were lower than the pre-intervention values. Rapid identification of the causative strain enables early de-escalation and may improve the economics of antibiotic use, but there was no difference from before to after AST intervention. Compared with before and after strain identification, the carbapenem administration rate after AST intervention was significantly lower than the pre-intervention rate ($p < 0.01$). There was no difference in 28-day mortality and treatment period before and after AST intervention, and there were no differences in outcomes such as resolution of bacteremia, mortality, exacerbation and no change from before to after AST intervention. Based on these results, we suggest that AST intervention can reduce consumption of antibiotics without altering patient outcomes.

Key words—antimicrobial stewardship; bacteremia; blood culture; antimicrobial consumption

緒 言

薬剤耐性菌の増加や、抗菌薬による効果的な治療が行える環境を整備する目的で、「薬剤耐性菌対策に関する提言（平成 27 年 4 月 1 日）」が発出され、医療機関では抗菌薬の適正使用が求められている。さらに、平成 30 年度診療報酬改定で、従来の感染制御チーム（infection control team; ICT）に加え、

抗菌薬適正使用支援プログラム（antimicrobial stewardship programs; ASP）を実践する抗菌薬適正使用支援チーム（antimicrobial stewardship team; AST）の設置を条件に、抗菌薬適正使用支援体制が評価されるようになった。¹⁻³⁾ AST のモニタリング対象患者として、広域スペクトルの抗菌薬（以下、広域抗菌薬）による治療を受ける重篤な症例も例示されており、⁴⁾ 適正使用のより一層の強化が求められている。また、ASP を実践したことにより、薬剤耐性菌の出現を抑制でき、臨床転帰の改善や費用の削減につながったとの報告もされている。⁵⁾ 別府医療センター（以下、当院）では感染症専門医が不在であるため、平成 30 年 4 月より AST

^a国立病院機構別府医療センター薬剤部、^b国立病院機構九州医療センター薬剤部、^c国立病院機構別府医療センター臨床検査部、^d国立病院機構別府医療センター看護部、^e国立病院機構別府医療センター総合診療科

*e-mail: hiraki.yoichi.ej@mail.hosp.go.jp

を構成し薬剤師主導のASP実践を開始した。特に、薬剤耐性菌の抑制を目的に、カルバペネム系抗菌薬及び、タゾバクタム／ピペラシリン (tazobactam/piperacillin; TAZ/PIPC) の適正使用の推進に取り組んできた。AST 活動の介入前後における抗菌薬の投与量や投与期間などのプロセス評価や、薬剤消費金額や患者の死亡率などを評価することは、薬剤耐性菌の抑制や抗菌薬の適正使用の向上につながると考えられる。^{6,7)} これまでに、AST 介入による抗菌薬の適正使用や 28 日死亡率について検討した報告がされてきた。⁸⁾ 敗血症による 30 日死亡率は改善されているが、⁹⁾ 急性期以降に生じる臓器障害や免疫不全による二次感染の重症化が治療期間を遷延させるとの報告もされている。⁹⁾ そのため、患者の臨床転帰も含めた検討が必要と考える。

そこで今回、血液培養（以下、血培）陽性の患者を対象とし、AST 介入前後における広域抗菌薬の使用状況とアウトカムを指標として、当院における薬剤師主導の AST 活動の評価を行ったので報告する。

方 法

1. 対象 AST 介入前の平成 29 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日の 1 年（以下、AST 介入前）及び、AST 介入後の平成 30 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日（以下、AST 介入後）の間、血培陽性と判定された患者を対象とし、広域抗菌薬の使用状況とアウトカムの比較検討を行った。本報告では、TAZ/PIPC 及びカルバペネム系抗菌薬 [イミペネム／シラスタチン (imipenem/cilastatin; IP/CS)、パニペネム／ベタミプロン (panipenem/betamipron; PAMP/BP)、メロペネム (meropenem; MEPM) 及び、ドリペネム (doripenem; DRPM)] を広域抗菌薬と定義した。なお、①血培 2 セット中、1 セットのみが陽性の場合、②コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (coagulase-negative-staphylococci; CNS) などの皮膚常在菌が検出された場合及び、③血培から検出される頻度が低い菌株が分離された場合のいずれかに該当し、コンタミネーション疑いとされた場合、infection control doctor (ICD) が臨床症状と総合的に評価しコンタミネーションの判断を行った。また、本研究において、コンタミネーションの判断がされた患者は除外した。^{10,11)}

2. 抗菌薬の消費金額の比較 AST 介入前後の期間における、広域抗菌薬の消費金額の比較を行った。なお、AST 介入前後において、抗菌薬の採用品目及び規格は同じであり、消費金額は薬価基準の変動の影響を受けるため、介入前後の各抗菌薬の使用本数に 2019 年 4 月の薬価を乗じて算出した。

3. AUD 及び DOT の計算方法 抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density; AUD) は WHO の ATC index に準じて以下の式 Eq. (1) より算出した。¹²⁾

$$\text{AUD (DDD/1000 bed-days)} = [\text{抗菌薬使用量 (g)/DDD}] \times 1000 / \text{在院患者延数 (defined daily dose; DDD)}^{13)} \quad (1)$$

抗菌薬治療日数 (days of therapy; DOT) は抗菌薬の使用日数を集計し、以下の式 Eq. (2) より算出した。¹⁴⁾

$$\text{DOT (DOT/1000 bed-days)} = \text{抗菌薬延べ投与日数} \times 1000 / \text{在院患者延数} \quad (2)$$

算出した各抗菌薬の AUD 及び DOT を基に、AST 介入前後の AUD 及び DOT の比較を行った。

4. グラム染色及び菌株同定までの日数 電子カルテの情報を基に、血培検体の提出日からグラム染色及び、菌株同定までの日数の算出を行った。なお、バイテック 2 自動細菌同定検査装置 (バイオメリュー・ジャパン：東京) により、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) と同時に菌株同定された。

5. 治療に使用された抗菌薬の比較 治療に使用された抗菌薬について、①感染症の兆候後に使用された抗菌薬 (エンピリック)、②グラム染色の結果報告後に使用された抗菌薬及び、③菌株同定の報告後に使用された抗菌薬の患者数を調べ、AST 介入前後での使用割合について調査した。また、AST が提案した抗菌薬の受入率についても検討を行った。

6. 緑膿菌の薬剤感受性についての検討 AST 介入の有用性の指標として、抗菌薬に対する緑膿菌の薬剤感受性推移の検討を行った。すなわち、TAZ/PIPC、セフトジジム (ceftazidime; CAZ)、セフェピム (cefepime; CFPM)、IP/CS、MEPM、アミカシン (amikacin; AMK)、ゲンタマイシン (gentamicin; GM)、シプロフロキサシン (ciprofloxacin; CPFX) 及びレボフロキサシン (levofloxacin;

LVFX) の 9 薬剤を対象に、2016 年から 2018 年の間における緑膿菌の薬剤感受性の推移について検討を行った。また、薬剤感受性は、微生物検査用のバイテック 2 感受性カード AST-N229 (バイオメリュー・ジャパン株式会社、東京) を使用して測定を行った。

7. 28 日以内の死亡率と抗菌薬による治療期間の比較 菌血症患者のアウトカムとして 28 日以内の死亡率 (%) の低下が重要視されていることより、^{15,16)} AST 介入前後における、治療開始から 28 日以内の死亡率 (%) 及び抗菌薬による治療期間 (日数) の比較を行った。

8. 患者の臨床転帰の比較 AST 介入前後の主治医が判断した患者の臨床転帰について、①軽快 (疾患に対して治療行為を行い改善がみられたもの)、②死亡、③治癒 (退院時に、退院後に外来通院治療の必要が全くない、又は、それに準ずると判断されたもの)、④増悪 (当該疾患に対して改善を目的として治療行為を施したが、改善がみられず悪化という転帰をたどったもの)、⑤不変 (当該疾患に対して改善を目的として治療行為を施したが、それ以上の改善がみられず不変と判断されたもの) 及び、⑥その他 (明確な転帰が判断できないもの) に分類し患者の転帰の比較を行った。

9. 解析 AST 介入前後における比較は、カイ二乗検定及びフィッシャーの正確確率検定を使用した。また、3 変量の比較では、ボンフェローニ法により多重比較を行った。抗菌薬の使用期間の比較はマン・ホイットニーの *U* 検定を用いた。なお、有意水準は $p = 0.05$ として解析を行い、統計アプリケーションは EZR (Ver. 1.40; 2019/5/1) を使用した。¹⁷⁾

10. 倫理的配慮 本研究は別府医療センター倫理委員会 (承認番号: 別医管発第 94 号 令和元年 8 月 2 日) の承認を得て実施した。患者データは個人情報保護に十分配慮して管理した。

結 果

1. AST の構成と主な活動内容 AST は医師 2 名 (ICD)、感染管理認定看護師 1 名、細菌検査技師 1 名及び薬剤師 3 名で構成し、抗菌薬の適正使用の管理や提案を行った。主な活動内容として、週 1 回の抗菌薬ラウンド、週 1 回の耐性菌ラウンドを

実施し、適切な抗菌薬と投与量及び投与方法の情報を主治医にフィードバックを行った。また、画像診断の結果、抗菌薬使用後の体温、C-reactive protein 値、白血球数、好中球数の変動により抗菌薬の効果を判断し、他の抗菌薬への変更やデ・エスカレーション及びエスカレーションの提案を行った。また、スタッフへの教育・啓発活動として、抗菌薬の適正使用についてのセミナーを実施した。

2. 患者の背景 血培陽性と判定され、抗菌薬が使用された 260 名を対象とした。内訳は、AST 介入前の期間中に血培陽性であった 124 名及び、AST 介入後の期間中に血培陽性であった 136 名、合計 260 名を対象とした。患者の背景を Table 1 に示す。年齢の中央値 (interquartile range; IQR) は、AST 介入前で 74 歳 (67.0–83.0 歳)、介入後では 76 歳 (70.0–83.0 歳) であった。性別は AST 介入前は、男性が 75 名で女性が 49 名、介入後では、男性が 67 名で女性が 69 名であった。AST の介入前後の Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアの中央値はいずれも 3 点であった。AST の介入前後において肝胆膵感染が最も多く診断され、AST の介入前で 38 名、介入後では 39 名であった。ついで、尿路感染症と診断された患者は、介入前で 34 名、介入後では 33 名、骨軟部組織感染症と診断された患者は、介入前で 15 名、介入後では 18 名であった。これら肝胆膵感染症、尿路感染症及び骨軟部組織感染症で、AST の介入前で 70.1% 及び介入後で 66.2% と半数以上の割合を占めていた。AST の介入前後において患者背景の各項目に有意な差は認められなかった。また、各感染症で検出された分離菌を Supplementary material Table 1 に、骨軟部組織感染症の内訳を Supplementary material Table 2 に示す。

3. AST 介入前後における抗菌薬の消費金額

AST 介入前後における抗菌薬の消費金額を Table 2 に示す。AST 介入前の抗菌薬の消費額は 4,180 万円で、カルバペネム系抗菌薬は 824 万円 (19.7%)、TAZ/PIPC は 827 万円 (19.8%) であり、その他の抗菌薬は 2,529 万円 (60.5%) であった。AST 介入後の消費額は 3,612 万円であり、介入前と比較して 568 万円の消費額の低下が認められた。また、カルバペネム系抗菌薬は 699 万円 (19.4%)、TAZ/PIPC は 712 万円 (19.7%) であり、その他の抗菌

Table 1. Patient Demographics

Characteristic	Pre-intervention (<i>n</i> = 124)	AST intervention (<i>n</i> = 136)	<i>p</i> value
Demographics			
Number (%) of females	49 (38.7)	69 (50.7)	0.313 ^{a,ns}
Median age (IQR)	74.0 (67.0–83.0), 0–94.0 ^c	76.0 (70.0–83.0), 3.0–96.0 ^c	0.081 ^{b,ns}
Clinical status			
Median SOFA score (IQR)	3 (1–5), 0–17 ^c	3 (1–6), 0–19 ^c	0.752 ^{b,ns}
Number (%) of patients with comorbidity			
Hepatobiliary and pancreatic infection	38 (30.6)	39 (28.7)	0.786 ^{a,ns}
Urinary tract infection	34 (27.4)	33 (24.3)	0.573 ^{a,ns}
Bone and soft tissue infection	15 (12.1)	18 (13.2)	0.853 ^{a,ns}
Catheter-related infection	11 (8.9)	9 (6.6)	0.642 ^{a,ns}
Pneumonia	9 (7.3)	8 (5.9)	0.803 ^{a,ns}
Intestinal infection	4 (3.2)	12 (8.8)	0.073 ^{a,ns}
Bacteremia	3 (2.4)	7 (5.1)	0.340 ^{a,ns}
Intra-abdominal infection	4 (3.2)	2 (1.5)	0.429 ^{a,ns}
Infective endocarditis	2 (1.6)	3 (2.2)	> 0.99 ^{a,ns}
Pelvic infection	2 (1.6)	1 (0.7)	0.607 ^{a,ns}
Febrile neutropenia	1 (0.8)	2 (1.5)	> 0.99 ^{a,ns}
Sepsis	0 (—)	2 (1.5)	0.499 ^{a,ns}
Central nervous system infection	1 (0.8)	0 (—)	0.477 ^{a,ns}

IQR: interquartile range, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score (maximum SOFA score from pre-transfer period until 24 h of admission). ^{ns} Not significant at a significance level of $p < 0.05$ by ^a Fisher's exact test or ^b Mann-Whitney *U* test. ^c Data are shown as median (IQR), min-max.

Table 2. Comparison of Costs of Antibiotic Consumption before and after AST Intervention

Category	Carbapenem	TAZ/PIPC	Other agents
Pre-intervention	8,237,786 (19.7%)	8,270,489 (19.8%)	25,292,791 (60.5%)
AST intervention	6,993,478 (19.4%)	7,124,177 (19.7%)	22,004,154 (60.9%)

AST: antimicrobial stewardship team, TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin. Consumption costs are displayed in Japanese yen (JPY).

薬は 2,200 万円 (60.9%) であった。AST 介入前後でカルバペネム系抗菌薬、TAZ/PIPC 及び、その他の抗菌薬の消費金額に差は認められなかった。

4. AST 介入前後における広域抗菌薬の AUD 及び DOT の比較 AST 介入前後における広域抗菌薬の AUD 及び DOT を Table 3 に示す。AST 介入前の AUD は、カルバペネム抗菌薬の MEPM が 20.1 で最も高い値であった。また、AST 介入後の MEPM の AUD は 20.4 であり AST 介入前後で MEPM の使用量は変わらず、最も使用量が高い抗菌薬であった。IP/CS 及び DRPM の AUD は介入前は、2.9 及び 3.4、介入後は 1.8 及び 2.2 であり、介入後に低下傾向を示した。TAZ/PIPC の AUD は介入前に 9.8 で、介入後は 8.1 と低下傾向を示し

Table 3. Comparison of Antimicrobial Use and Days of Therapy before and after AST Intervention

Antibiotics	Pre-intervention		AST intervention	
	AUD	DOT	AUD	DOT
IP/CS	2.9	3.8	1.8	2.5
PAPM/BP	0.0	0.0	0.0	0.0
MEPM	20.1	27.4	20.4	24.8
DRPM	3.4	3.0	2.2	2.4
TAZ/PIPC	9.8	13.0	8.1	11.0

AST, antimicrobial stewardship team; AUD, antimicrobial use density; DOT, days of therapy; IP/CS, imipenem/cilastatin; PAPM/BP, panipenem/betamipron; MEPM, meropenem; DRPM, doripenem; TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin.

た。DOT は今回対象としたすべての広域抗菌薬において低下しており使用期間の短縮傾向が認められた。

5. AST 介入前後の菌株同定に要する時間の比較 AST 介入前後における菌株同定までに要した時間を Table 4 に示す。血培検体の提出から、グラム染色の結果報告までに要した時間の中央値 (IQR) は、AST 介入前で 48 h (24–72 h) を要していたが、介入後では 24 h (24–48 h) と報告までに要する時間に有意な短縮が認められた ($p <$

Table 4. Comparison of Time Required to Identify Strains before and after AST Intervention

Categories	Pre-intervention	AST intervention	<i>p</i> value
	median (IQR)	median (IQR)	
Time required for Gram staining (h)	48 (24–72)	24 (24–48)	0.0041*
Time required for bacteria identification (h)	72 (48–96)	96 (48–144)	0.0631 ^{ns}

AST, antimicrobial stewardship team; IQR: interquartile range. * Significant at $p < 0.05$ by Mann-Whitney *U* test, ^{ns} not significant.

0.05). また、菌株同定及び MIC の報告までに要した時間の中央値 (IQR) は、AST 介入前で 72 h (48–96 h) であったが、介入後では 96 h (48–144 h) と介入前後で有意な差は認められなかった。

6. 抗菌薬に対する緑膿菌の感受性の比較

2016 年から 2018 年の抗緑膿菌抗菌薬に対する緑膿菌の感受性の推移を Fig. 1 に示す。AST 介入を開始した 2018 年の感受性は前年と比較して、全体的に改善傾向が認められ、TAZ/PIPC で感受性は 79% から 85% への改善が認められた。また、カルバペネム系抗菌薬において、IP/CS が 81% から 90% へ、MEPM が 83% から 91% と感受性の改善が顕著に認められた。なお、DRPM の薬剤感受性は、試験に使用した感受性カードに組み込まれていなかったため測定できなかった。

7. 使用された広域抗菌薬の変化 AST 介入前後に使用された広域抗菌薬について、①エンピ

リックに使用された割合、②グラム染色の結果報告後に使用された割合及び、③菌株同定及び MIC の報告後に使用された割合について Fig. 2 に示す。AST 介入前では、エンピリックに広域抗菌薬が使用された患者は 35 人 (28.2%)、グラム染色の結果報告後に使用された患者は 46 人 (37.1%)、菌株同定及び MIC の報告後に使用された患者は 34 人 (27.4%) であり、使用された割合に有意な差は認められなかった。介入後は、エンピリック時に広域抗菌薬が使用された患者は 46 人 (33.8%)、グラム染色の結果報告後に使用された患者は 52 人 (38.2%) であった。また、菌株同定及び MIC の報告後に使用された患者は 30 人 (22.1%) であり、グラム染色の結果報告後に使用された患者より有意に低い割合であった ($p < 0.05$)。また、AST から主治医への提案の受入率は 92.7% であった。内訳は用法・用量の提案は月平均 (%) で 22.7 件 (48.9%)、臨床検査オーダーの提案は 9.9 件 (21.3%)、抗菌薬の選択の提案は 9.5 件 (20.5%)、投与期間に関する提案は 2.2 件 (4.7%) 及び、有害事象回避の提案は 2.1 件 (4.5%) であった。提案に対し処方変更された件数は月平均 (%) で、43.1 件 (92.7%) であった。

8. 治療開始から 28 日以内の死亡率と治療期間の比較 AST 介入前後における、治療開始から 28 日以内の死亡率 (%) と抗菌薬による治療期間を Table 5 に示す。AST 介入前の治療開始から 28 日以内の死亡患者数 (%) は 20 名 (16.1%) で、

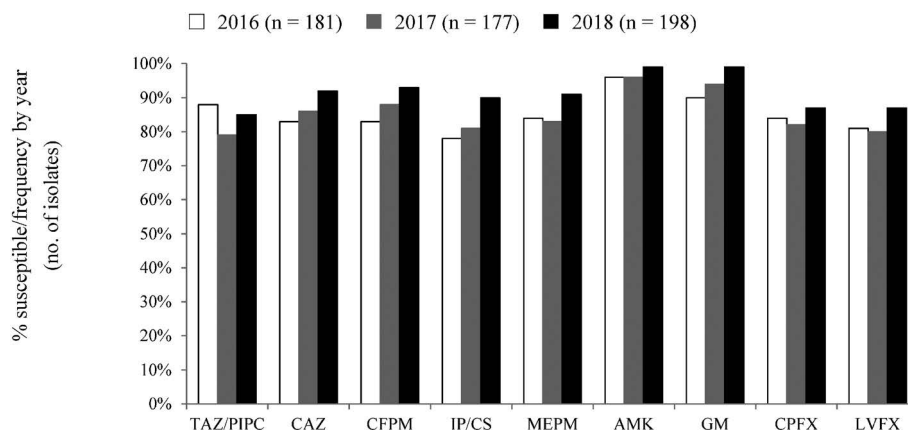


Fig. 1. Yearly Susceptibility Rates for *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) Isolates from Beppu Medical Centers (2016 to 2018)

Susceptibility rates (%) of according to clinical and laboratory standards institute (CLSI) criteria for antibiotics against *P. aeruginosa* isolates tested in this study. TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; CAZ, ceftazidime; CFPM, cefepime; IP/CS, imipenem/cilastatin; MEPM, meropenem; AMK, amikacin; GM, gentamicin; CPFX, ciprofloxacin; LVFX, levofloxacin.

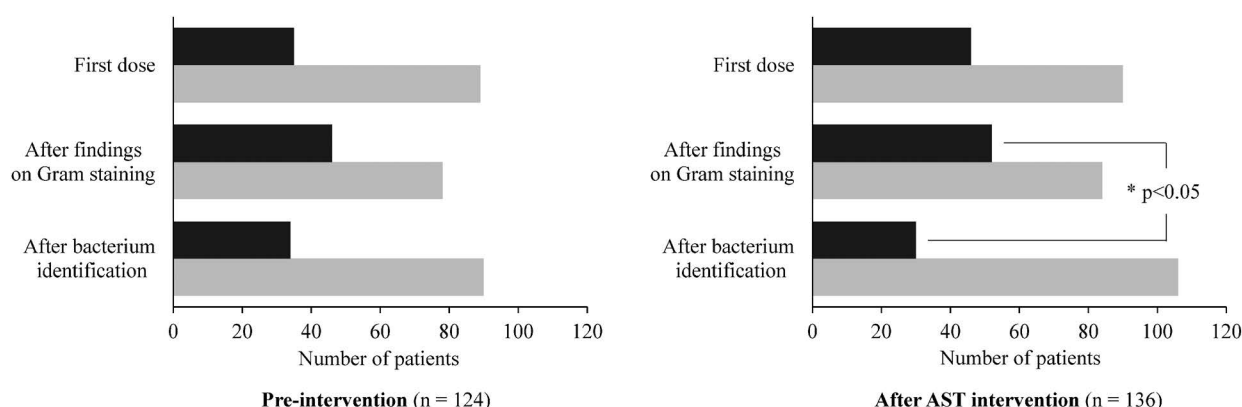


Fig. 2. Comparison of the Proportion of Broad Spectrum Antimicrobial Agents Administered before and after AST Intervention
 ■ Broad spectrum antimicrobial agents. ■ Other agents. AST: antimicrobial stewardship team. *Significant at $p < 0.05$ by chi-squared test with Bonferroni correction for multiple testing.

Table 5. Outcomes for Patients with Blood Culture-positive Infection

Category	Pre-intervention (n = 124)	AST intervention (n = 136)	p value
28-day mortality, n (%)	20 (16.1)	12 (8.8)	0.0893 ^{ns}
Treatment period, d (IQR)	10 (6–15)	10 (6–15)	0.976 ^{ns}

AST: antimicrobial stewardship team, IQR: interquartile range. ^{ns} Not significant at a significance level of $p < 0.05$ by chi-squared test.

Table 6. Comparison of Outcomes before and after AST Intervention

Outcome	Pre-intervention n (%)	AST intervention n (%)	p value
Resolution of bacteremia	67 (54.0%)	78 (57.4%)	0.092 ^{ns}
Mortality	38 (30.6%)	25 (18.4%)	
Recovery	7 (5.6%)	11 (8.1%)	
Exacerbation	2 (1.6%)	1 (0.7%)	
Other symptoms	1 (0.8%)	1 (0.7%)	
Unchanged	9 (7.3%)	20 (14.7%)	

AST: antimicrobial stewardship team. ^{ns} Not significant for outcomes before vs. after AST intervention at a significance level of $p < 0.05$ by Fisher's exact test.

介入後の死亡患者数は12名(8.8%)であった。抗菌薬による治療期間の中央値(IQR)は、ASTの介入前後において、いずれも10日(6–15日)であった。また、ASTの介入前後において、治療開始から28日以内の死亡率(%)及び、抗菌薬による治療期間に有意な差は認められなかった。

9. 患者の臨床転帰についての比較結果 AST介入前後の患者の臨床転帰をTable 6に示す。介入前は軽快が67名(54%)、死亡が38名(30.6%)、治癒が7名(5.6%)、増悪が2名(1.6%)、その他が1名(0.8%)及び不変が9名(7.3%)であった。また、介入後は軽快が78名(57.4%)、死亡が25名(18.4%)、治癒が11名(8.1%)、増悪が1名(0.7%)、その他が1名(0.7%)及び不変が20名(14.7%)であり、ASTの介入前後における患者の臨床転帰に有意な差は認められなかった。

考 察

血培陽性の患者を対象とし、AST介入前後における広域抗菌薬の使用状況とアウトカムを指標として、AST活動の評価を行った。

菌血症の治療で、グラム陰性桿菌(gram negative rods; GNR)が疑われる場合、治療の失敗を回避する目的でエンピリックに広域抗菌薬を使用するケースがある。¹⁸⁾ 今回対象とした患者から分離された菌株はGNRが最も多く(Supplementary material Table 1)、AST介入前では28.2%、介入後で33.8%の患者にエンピリックに広域抗菌薬が使用されていた(Fig. 2)。

山田らは、ICTによる血培陽性患者への積極的介入を行い、90%以上の提案の受入がされ、細菌学的及び臨床効果の面で良好な転帰が得られたことを報告している。¹⁹⁾ 当院においても、ASTが進言する提案の受入率は92.7%と既報と同様な高い受入率であった。また、用法・用量の提案が月平均で22.7件(48.9%)と半数を占めており、腎機能に応じた用量調整やpharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD)理論に基づいた抗菌薬の使い方など処方支援に貢献できたと考える。さらに、臨床検査

の実施や抗菌薬の選択、投与期間が適正化されたことにより、広域抗菌薬の使用割合の減少や広域抗菌薬の AUD 及び DOT の減少が得られた。これらのことにより、AST 介入は有効性と安全性を兼ね備えた抗菌薬の適正使用の向上に貢献できると示唆された。

Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) の公開情報によれば、国内の AMR 対策の推進により緑膿菌の抗菌薬に対する耐性率は減少傾向であることが報告されている。²⁰⁾ 当院では、AST 介入前の 2016 年及び 2017 年における緑膿菌の感受性にバラツキが認められた (Fig. 1)。しかし、AST 介入後 (2018 年) の緑膿菌の感受性は全体的な改善がみられ、広域抗菌薬において顕著な傾向がみられた (Fig. 1)。このことは、AST 介入により国内の AS の動きに遅れることなく ASP を進めることができ、緑膿菌の感受性の向上が図られていると考えられた。

また、介入前と比較して介入後の抗菌薬の消費金額は 568 万円軽減されたが (Table 2)、介入前後でのカルバペネム系抗菌薬、TAZ/PIPC 及び他の抗菌薬の消費金額に差は認められなかった。AST 介入前後では、血培陽性患者の感染症の診断名や SOFA score に有意な差は認められなかった (Table 1)。そのため、感染症治療に使用された抗菌薬に変化はなく、消費金額の割合に変化が認められなかった要因の 1 つと考えられる (Table 2)。

AST 介入後では、MEPM を除いたカルバペネム系抗菌薬及び TAZ/PIPC の AUD は低下傾向が認められた (Table 3)。MEPM は、敗血症や化膿性髄膜炎を始めとする重症・難治性感染症や *Pseudomonas aeruginosa* による感染症等に対して有効であり、最も繁用されているカルバペネム系抗菌薬である。²¹⁾ また、化膿性髄膜炎では 1 日用量が 6 g (力価) と高用量の使用が承認・推奨されているため、MEPM の AUD は低下しなかったと考える。抗菌薬使用動向調査システム (Japan Antimicrobial Consumption Surveillance; JACS) の公開情報 (2016 年) によれば、わが国におけるカルバペネム系抗菌薬の AUD 及び DOT は、17.5 及び 21.3 で、AUD/DOT は 0.72 であることが報告されている。²²⁾ しかし、AST 介入後の MEPM の AUD 及び DOT は 20.4 及び 24.8 と、これらの公開情報より

若干の高値を示していた (Table 3)。今回対象とした感染症例では、肝胆脾感染、尿路感染症について骨軟部組織感染症が、AST 介入前で 15 例 (12.1%)、介入後で 18 例 (13.2%) と高い割合を占めていた (Table 1)。中でも、化膿性関節炎・脊椎炎及び壊死性筋膜炎などの症例では、壊死組織の除去の目的でデブリドマンやドレナージによる創傷管理が行われていたが、高用量で長期間の抗菌薬による治療が必要な症例が多かった (Supplementary material Table 2)。これらの症例では約 51.5% の患者で MEPM が使用されており、約 2 週間にわたる投与が行われていた (Supplementary material Table 2)。また、菌株の同定ができて感染源が不明であった菌血症の症例が、AST 介入前で 3 症例 (2.4%) 及び介入後で 7 症例 (5.1%) 認められた (Table 1)。これらすべての菌血症例では治療初期より MEPM が使用されていた。これらのことが AUD や DOT を高めた要因と考えられた。しかし、AST 介入前と比較して、介入後は腸管感染症や菌血症の症例が多かったにもかかわらず、MEPM の AUD に増加は認められず、DOT は低下傾向を示していた (Table 3)。AST 介入後では、全体的に AUD は MEPM を除き低下し、DOT も低下しているため、AUD/DOT 比の値は増加傾向にあった。このことは、AUD の低下傾向は使用量に依存しておらず、使用期間の短縮が要因として考えられる。以上のことから、MEPM は適正な抗菌薬として選択されており、AST 介入により治療期間が短縮したと考えられる。AST 介入により、PK/PD 理論に基づく投与方法の実施がされ、14 日を超える長期使用症例も有意に減少 ($p < 0.05$) したとの報告もされている。²³⁾ 当院においても、AST 介入により 14 日を超えたカルバペネム系抗菌薬及び TAZ/PIPC 使用症例に対して、必要性を検討し積極的に変更や中止の進言を行っている。そのため、AST 介入後では対象とした抗菌薬すべてにおいて、DOT の低減が認められたと考えられた。

菌血症では、生命予後の改善を図るために速やかな抗菌薬による治療が望まれており、^{24,25)} 敗血症ショックでは診断後 1 h 以内の抗菌薬による治療が推奨されている。^{26,27)} Nagel らは、matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) を使用した迅速な同定法を導入したことに

より、AST 介入が速やかに実施可能となり、死亡率の減少が認められたことを報告している。²⁸⁾しかし、当院では従来の方法で菌株同定を行っているため、血培検査の培養に時間を要しているのが現状である。また、MALDI-TOF の導入はコストが高価であるため難しい状況である。そのため、AST 介入前後において菌株同定まで 72 h 及び 96 h と長時間を要し、また介入前後で有意な差は認められなかった。迅速な起因菌の同定を行うことは、早期に適切な抗菌薬を選択し治療を開始することができるため、アウトカムの改善が図れる可能性がある。そのため、感染兆候が認められた患者から、早期に血培検体を採取し、結果報告までの時間の短縮を図ることが今後の課題と思われた。

これまでの報告では、AST 介入の臨床的な影響を評価する指標として 30 日以内の死亡率が使用されているが、介入の前後で差は認められていない。^{19,29)} また、抗菌薬のデ・エスカレーションが、敗血症治療に有効で安全であるとの根拠は明らかにされていない。³⁰⁾ そのため、AST 介入の評価は、死亡率を含め、患者の臨床転帰も評価する必要があると考える。しかし、患者の臨床転帰も含めた報告は見当たらない。今回のわれわれの調査においても、治療開始から 28 日以内の死亡率は介入前の 16.1% から、介入後の 8.8% と減少傾向が認められたが、有意な差は認められなかった (Table 5)。Abdul-Aziz らは、重症菌血症患者に対する β ラクタム系抗菌薬の治療における 30 日死亡率は 26–37% と報告しており、³¹⁾ 当院の AST 介入後の 28 日死亡率はこの範囲以下であり、抗菌薬による治療効果が得られていると考えられる。しかし、介入前後における患者の臨床転帰に差は認められなかった (Table 6)。これらのことから、AST 介入により抗菌薬の使用量や使用期間が制限されても、抗菌薬による治療効果が得られていることを示しており、患者の 28 日死亡率や患者の臨床転帰を維持できているとともに、抗菌薬の適正使用が図られていると考えられた。

AST 介入前後において、広域抗菌薬を使用した治療期間の中央値はいずれも 10 日間であった (Table 5)。ガイドラインによれば、重症敗血症の治療期間は 10–14 日とされており、¹⁵⁾ 当院においても同様な治療期間であり、AST の介入により抗菌

薬を用いた治療期間に変動は認められなかった。これらのことから、当院で実施した薬剤師主導の AST 介入は、アウトカムを悪化させることなく、広域抗菌薬の使用割合及び使用量を低下させ、緑膿菌の感受性を改善したと考える。

本試験では血培陽性の患者のみを対象とした。また、検討に用いた AUD 及び DOT は、病院全体で使用された抗菌薬の量と入院患者数を基に算出した値である。そのため、AST 介入と AUD 及び DOT の関連性を完全に明らかにできなかった。また、AST を構成する以前より、ICT を組織し、抗菌薬の長期使用の監視や届出制度を実施し、抗菌薬の適正使用の向上を図ってきた。そのため、AST 介入前後の抗菌薬の消費金額や、AUD 及び DOT の値に差が生じ難かった可能性がある。本試験での抗菌薬の消費金額は、全入院患者に対して消費された抗菌薬の消費額であり、血培陽性患者のみに使用された抗菌薬の消費額をかならずしも反映していない。また、患者の臨床転帰は主治医の治療経験や、臨床検査データを基に診断されるため、情報のバイアスが生じている可能性がある。そのため、AST の介入前後における患者の臨床転帰の差は、かならずしも将来的にすべてのケースに適応するとは言えない。

結論として、AST の介入により、広域抗菌薬の AUD、DOT の減少、血培陽性患者に対する広域抗菌薬の使用比率減少が認められた。広域抗菌薬のプロセス指標の改善が得られ、患者のアウトカムを維持できることが明らかとなった。さらに、緑膿菌に対する感受性の改善もでき、抗菌薬の適正使用と ASP の推進のために薬剤師主導の AST 介入は有効であると考ええる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

Supplementary materials この論文のオンラインに Supplementary materials (電子付録) を含んでいる。

REFERENCES

- 1) The Government of Japan. “National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR).”: [〈https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujou](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujou)

- hou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf), cited 5 September, 2019.
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare. "Outline of FY 2018 Revision of Medical Fee.": <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196287.pdf>, cited 5 September, 2019.
 - 3) The Japanese Society of Chemotherapy, The Japanese Association for Infectious Diseases, The Japanese Society for Infection Prevention and Control, The Japanese Society for Clinical Microbiology, The Pharmaceutical Society of Japan, The Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences, The Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring, The Japanese Society for Medical Mycology Joint Committee, *Jpn. J. Chemother.*, **65**, 650–687 (2017).
 - 4) 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).
 - 5) Barlam T. F., Cosgrove S. E., Abbo L. M., *et al.*, *Clin. Infect. Dis.*, **62**, e51–e77 (2016).
 - 6) Standiford H. C., Chan S., Tripoli M., Weekes E., Forrest G. N., *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **33**, 338–345 (2012).
 - 7) Goff D. A., Bauer K. A., Reed E. E., Stevenson K. B., Taylor J. J., West J. E., *Clin. Infect. Dis.*, **55**, 587–592 (2012).
 - 8) Mokubo T., Oonishi Y., Tokutake Y., Ishi Y., Nakanishi T., Ueda K., Matsuoka H., Ookubo M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **45**, 34–43 (2019).
 - 9) Delano M. J., Ward P. A., *J. Clin. Invest.*, **126**, 23–31 (2016).
 - 10) Weinstein M. P., Towns M. L., Quartey S. M., Mirrett S., Reimer L. G., Parmigiani G., Reller L. B., *Clin. Infect. Dis.*, **24**, 584–602 (1997).
 - 11) Pien B. C., Sundaram P., Raoof N., Costa S. F., Mirrett S., Woods C. W., Reller L. B., Weinstein M. P., *Am. J. Med.*, **123**, 819–828 (2010).
 - 12) WHO. "WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Index 2019.": https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, cited 14 August, 2019.
 - 13) Capellà D., *WHO Reg. Publ. Eur. Ser.*, **45**, 55–78 (1993).
 - 14) Morris A. M., Brener S., Dresser L., Dane-man N., Dellit T. H., Avdic E., Bell C. M., *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **33**, 500–506 (2012).
 - 15) Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W., *et al.*, *Intensive Care Med.*, **43**, 304–377 (2017).
 - 16) Nishida O., Ogura H., Egi M., *et al.*, *J. Intensive Care*, **6**, 7 (2018).
 - 17) Kanda Y., *Bone Marrow Transplant.*, **48**, 452–458 (2013).
 - 18) Micek S. T., Welch E. C., Khan J., Pervez M., Doherty J. A., Reichley R. M., Kollef M. H., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **54**, 1742–1748 (2010).
 - 19) Yamada T., Kagami K., Imai S., Akizawa K., Iwasaki S., Fukumoto T., Ishiguro N., Iseki K., *Yakugaku Zasshi*, **137**, 917–925 (2017).
 - 20) Japan Nosocomial Infections Surveillance. "Open Reports (Clinical Laboratory Division)": <https://janis.mhlw.go.jp/index.asp>, cited 13 September, 2019.
 - 21) Mikamo H., Mikasa K., Iwata S., Yanagihara K., *Jpn. J. Chemother.*, **60**, 198–209 (2012).
 - 22) Japan Antimicrobial Consumption Surveillance. "Open Reports (First report)": <https://www.jacs.asia/>, cited 7 January, 2020.
 - 23) Mokubo T., Tokutake Y., Ishii Y., Ueda K., Matsuoka H., Ookubo M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **52**, 177–181 (2016).
 - 24) Ferrer R., Artigas A., Suarez D., Palencia E., Levy M. M., Arenzana A., Pérez X. L., Sirvent J. M., Edusepsis Study Group, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **180**, 861–866 (2009).
 - 25) Gaieski D. F., Mikkelsen M. E., Band R. A., Pines J. M., Massone R., Furia F. F., Shofer F. S., Goyal M., *Crit. Care Med.*, **38**, 1045–1053 (2010).
 - 26) Kumar A., Roberts D., Wood K. E., Light B., Parrillo J. E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M., *Crit. Care Med.*, **34**, 1589–1596 (2006).
 - 27) Morrell M., Fraser V. J., Kollef M. H., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**, 3640–3645 (2005).
 - 28) Nagel J. L., Huang A. M., Kunapuli A., Gandhi T. N., Washer L. L., Lassiter J., Patel T.,

- Newton D. W., *J. Clin. Microbiol.*, **52**, 2849–2854 (2014).
- 29) Uda A., Kimura T., Izuta R., Kusuki M., Nishioka T., Yahata M., Yano I., Miyata T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **45**, 460–469 (2019).
- 30) Silva B. N., Andriolo R. B., Atallah A. N., Salomão R., *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD007934 (2013).
- 31) Abdul-Aziz M. H., Sulaiman H., Mat-Nor M. B., Rai V., Wong K. K., Hasan M. S., Abd Rahman A. N., Jamal J. A., Wallis S. C., Lipman J., Staatz C. E., Roberts J. A., *Intensive Care Med.*, **42**, 1535–1545 (2016).