

〈報告〉

Antimicrobial Stewardship 薬剤師主導による血液培養陽性患者への介入

佐々木康弘^{1,6)}・天野 美里^{1,6)}・金丸亜佑美^{2,6)}
 山口 明子^{3,6)}・高安 博史^{4,6)}・矢野 雅隆^{5,6)}

Impact of an Antimicrobial Stewardship Pharmacist's Intervention on Blood Culture-positive Patients

Yasuhiro SASAKI^{1,6)}, Misato AMANO^{1,6)}, Ayumi KANAMARU^{2,6)},
 Akiko YAMAKUCHI^{3,6)}, Hirobumi TAKAYASU^{4,6)} and Masataka YANO^{5,6)}

¹⁾Department of Pharmacy, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ²⁾Department of Nursing, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ³⁾Department of Microbiological Laboratory, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁴⁾Department of Pediatrics, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁵⁾Department of Urology, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation, ⁶⁾Antimicrobial Stewardship Team, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation

(2019年11月8日受付・2020年4月20日受理)

要 旨

多摩南部地域病院抗菌薬適正使用支援チーム (AST) は、2018年3月より血液培養陽性患者への積極的な介入を開始した。抗菌薬適正使用支援薬剤師は血液培養陽性患者の抗菌薬治療について監査を行い、経験的治療および標的治療の変更を主治医へ提案した。全247患者を評価した。介入後102回提案を行い、88%の受入率であった。介入前後におけるde-escalation率は55%から79%へ有意に増加した ($p < 0.05$)。

全抗菌薬の使用量は介入前後で変化はなかったが、広域抗菌薬のタゾバクタム/ピペラシリンは著減した。ASTが血液培養陽性患者へ積極的に介入することは、適切な抗菌薬の選択において重要であることがわかった。

Key words : 抗菌薬適正使用支援プログラム, 菌血症, de-escalation

はじめに

抗菌薬適正使用支援加算が平成30年度診療報酬改定で新設された。要件に、抗菌薬適正使用を支援するチームを院内に設置することや、感染症治療の早期モニタリングと主治医へのフィードバックを行うこと、微生物検査・臨床検査の利用を適正化すること、抗菌薬適正使用に関わる評価を行うこと、抗菌薬適正使用の教育・啓発等を行い抗菌薬の適正使用を推進することが盛り込まれ

ている。多摩南部地域病院では、2018年3月に抗菌薬適正使用支援チーム (AST) を発足し、感染症治療の早期モニタリングと主治医へのフィードバックとして、血液培養陽性患者へ積極的な介入を開始した。これまでの報告では血液培養陽性患者への積極的なde-escalationの提案により医療経済効果があった¹⁾。De-escalationは、広域抗菌薬の使用を減少させるための方法の一つであり、薬剤耐性対策として欠かせないものである。今回、Antimicrobial Stewardship (AS) 薬剤師主導による血液培養陽性患者への積極的な介入によるde-escalation実施率と抗菌薬使用量の変化を評価した。

方 法

当院は東京都多摩市にある287床の二次救急医療機関であり、感染症専門医は不在である。血液培養陽性患者

¹⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院薬剤科, ²⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院看護部, ³⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院検査科, ⁴⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院小児科, ⁵⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院泌尿器科, ⁶⁾公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院抗菌薬適正使用支援チーム

の監査対象期間は、介入前を2017年2月から2018年2月まで、介入後を2018年3月から2019年3月までとした。AS薬剤師は2018年3月より祝日を除く月曜～金曜日に原則毎日午前に細菌検査室より血液培養陽性患者リストの提供を受け、午後に血液培養が陽性になった場合には電話連絡による報告を受けた。AS薬剤師は、診療録より感染症名と抗菌薬を確認し、想定または同定された細菌と抗菌薬が不適合の場合には即時に、それ以外のde-escalationを含めた提案は翌日までに変更がない場合に主治医へフィードバックを行った。血液培養結果および提案内容は週1回のASTラウンドでチームで情報共有した。

調査項目は、介入前後の血液培養陽性患者の年齢、性別、感染症名、血液培養陽性患者数、分離菌、抗菌薬の使用量、抗菌薬の費用、血液培養陽性患者の30日時点死亡率、血液培養採取日から退院日までの入院期間、全入院患者の*Clostridioides difficile*感染症(CDI)発生率、平均在院日数、退院時死亡率とした。また、血液培養陽性患者の初回抗菌薬を開始する際に診療録に感染症診断名の記載があるかを調査した。感染症診断名の記載がある場合は、JAID/JSC感染症治療ガイド2014等ガイドライン^{2,3)}を基にempirical therapyにおける適切性を抗菌薬の選択と投与量について確認した。なお、第一選択薬が使用できない場合に第二選択薬の使用でも適切と判断した。De-escalationにおける適切性は、初期治療よりスペクトルを狭域にした場合と経口治療への切替を含め適切な使用と判断した。Empirical therapyにおける適切性の検討では初回抗菌薬開始時に診断名がある症例数を分母とした(適切なempirical therapy実施率(%)=適切なempirical therapy症例数/初回抗菌薬開始時に診断名がある症例数×100)。De-escalationの実施率はde-escalation可能な症例数を分母とした(適切なde-escalation実施率(%)=de-escalation実施症例数/de-escalation可能な症例数×100)。

複数回血液培養が陽性になった場合は初回のみを対象とし、除外項目はコンタミネーション例、血液培養採取後48時間以内の死亡例、転院例とした。コンタミネーションは、複数回の培養が行われた内、コアグラゼ陰性ぶどう球菌とバシラス属およびコリネバクテリウム属などのグラム陽性桿菌が1セットのみ陽性となった場合⁴⁾とした。

抗菌薬使用量は、電子カルテより収集し、Day of therapy法にて算出した。抗菌薬の費用は2018年4月の薬価をもとに月毎に算出した。

微生物検査室は、原則月曜～金曜日の日勤帯のみ稼働しており、業務時間外や休診日は稼働していない。稼働していない時間に血液培養検査を実施した際には、培養を開始するが陽性時の対応は稼働時のみ行った。血液培

養陽性時および同定時は、微生物検査担当者から主治医または同チーム医師、AS薬剤師、AS看護師へ電話連絡を行った。血液培養のカルチャーボトルはバイオメリュー・ジャパン株式会社のBacT/ALERT FA/FN Plusを用い、BACT/ALERT3Dシステムで培養し、最終観察期間は原則7日間とした。菌種の同定および感受性結果は原則としてベックマン・コールター株式会社のMicroScan WalkAway-40plus systemを用いた。Streptococcus属とHeamophilus属、嫌気性菌、真菌はそれぞれBD BBLCRYSTAL GP, IDテスト・HN-20ラピッド「ニッスイ」、BD BBLCRYSTAL ANR, アピCオクサノグラムを用いて同定を行った。

なお、当院の介入前後における基本情報として在院患者延数は、介入前が6072人、介入後が6122人であった。1000患者あたりの血液培養実施件数は、介入前が23.1件、介入後が29.9件であった。コンタミネーション率は、介入前が2.6%、介入後が1.1%であった。2セット以上の割合は、介入前が99.4%、介入後が99.0%であった。陽性率は、介入前が15.4%、介入後が13.9%であった。

統計解析

患者の年齢と血液培養採取日から退院までの入院期間、抗菌薬の使用量、抗菌薬の費用、CDI発生率、平均在院日数、退院時死亡率はMann-Whitney *U*検定にて解析した。患者の背景とempirical therapyにおける適切性等については、Fisherの正確確率検定にて解析した。解析には、SPSS Statistics ver.21を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

倫理審査

本研究は公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院倫理委員会の承認を受けている(承認番号:31-10)。

結果

全血液培養陽性患者数は、介入前後でそれぞれ165例、166例であった。このうち、それぞれコンタミネーション47例、25例、血液培養採取後48時間以内の死亡7例、3例、転院1例、1例を除外し、110例、137例を対象とした。対象患者の年齢の中央値は、それぞれ78歳、81歳、男性の率は52%、58%であった。患者背景や感染症内訳に有意差は認めなかった。分離菌では、レンサ球菌属等で有意差を認めた(表1)。

介入前後の診断名の記載は、74%(81/110)から80%(110/137)と微増した。適切なempirical therapyの実施率は、56%(45/81)から61%(67/110)と微増した。適切なde-escalationの実施率は55%(38/69)から79%

表 1 介入前後における患者背景と血液培養からの分離菌

血液培養陽性患者数	介入前	介入後	p 値
	110	137	
年齢 (中央値)	78	81	0.29
男性の率	52%	58%	0.90
感染症病名			
腎・尿路感染症	49	51	0.30
腹腔内感染症	29	32	0.66
血管内留置カテーテル関連血流感染症	11	18	0.55
呼吸器感染症	6	17	0.08
皮膚軟部組織・骨感染症	6	8	1.00
感染性心内膜炎	4	3	0.70
中枢神経感染症		1	—
不明	5	7	1.00
分離菌			
<i>Escherichia coli</i>	40	39	0.22
<i>Streptococcus</i> spp.	6	20	0.02*
コアグラセ陰性ぶどう球菌	10	16	0.54
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	14	0.36
<i>Klebsiella</i> spp.	4	11	0.19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	6	1.00
<i>Enterobacter</i> spp.	5	5	0.76
<i>Citrobacter</i> spp.	2	5	0.47
<i>Enterococcus</i> spp.	4	5	1.00
嫌気性菌	3	4	1.00
<i>Candida</i> spp.	2	2	1.00
複数菌	11	5	0.07
その他	12	5	0.04*

* $p < 0.05$, spp : species

(72/91) へ有意に増加した ($p < 0.05$)。薬剤師による提案は、全 102 回行われ、受入は 90 回 (受入率 88%) であった。このうち、de-escalation の提案は 35 回行われ、受入れは 31 回 (受入率 89%) であった。

全抗菌薬の使用量は介入前後で変化はなく、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の投与日数は 236 日から 192 日へ、1000 患者あたりの投与日数で 38.7 日から 31.7 日へ減少した ($p < 0.05$)。第 3 世代セフェム系抗菌薬の投与日数は 217 日から 305 日へ、1000 患者あたりの投与日数で 39.7 日から 46.4 日へ増加し ($p < 0.05$)、抗 MRSA 薬の投与日数は 26 日から 47 日へ、1000 患者あたりの投与日数で 4.5 日から 6.5 日へ増加した ($p < 0.05$) (表 2)。全抗菌薬の費用は介入前 154 万円から介入後 147 万円と大きな変化はなかった ($p = 0.34$)。

血液培養陽性患者の 30 日時点死亡率は、介入前 11% から介入後 14% と有意差は認められなかった。血液培養採取日から退院までの入院期間は、介入前 17 日から介入後 18 日と有意差は認められなかった。全入院患者の CDI 発生率と退院時死亡率に有意差は認めなかったが、平均在院日数は 8.42 日から 7.94 日へ短縮した ($p = 0.04$) (表 3)。

考 察

AS 薬剤師が血液培養陽性患者の抗菌薬治療を監査し、経験的治療および標的治療の変更を提案することは、広域抗菌薬の削減に有効であった。

AS 薬剤師主導で血液培養陽性症例に積極的に介入することで、死亡率に影響を与えずに安全に de-escalation を提供することができた。これまでの報告においても、死亡率の低下はなく¹⁾、AS 薬剤師の業務として血液培養陽性症例への de-escalation の推奨は適切であると考えられる。当院の血液培養陽性患者の 30 日時点死亡率は、介入後において 14% であった。同様に血液培養陽性症例への AST ラウンドをおこなった報告³⁾ 18.8% と比較して高くはない。薬剤師による血液培養陽性症例への積極的な介入により早期に菌血症の消失を認めた報告⁶⁾ や不適切な抗菌薬治療を減らせる報告等があるが、本研究を含め患者予後の改善には結びついていない。患者の予後は、抗菌薬治療以外の要素では医師による診察・診断⁷⁾ や外科的治療、感染症の重症度、合併症、年齢等多くの要素により決定されるものであり、これらの調整を本研究では実施していないため、今後の検討事項である。

医師による介入前後の診断名の記載および適切な em-

表2 介入前後の1000患者あたりの投与日数

抗菌薬	介入前		介入後		p 値
	中央値	(範囲)	中央値	(範囲)	
ペニシリン G+アンピシリン	5.5	(1.0-11.9)	8.1	(2.6-23.1)	0.17
タゾバクタム/ピペラシリン	38.4	(26.7-54.6)	29.2	(23.5-48.7)	0.01*
第1世代セフェム	30.1	(20.7-40.1)	30.3	(25.3-42.1)	0.27
第2世代セフェム	40.9	(33.5-49.9)	45.2	(33.2-55.4)	0.32
第3世代セフェム	39.7	(24.4-43.9)	46.4	(42.3-65.7)	<0.01*
第4世代セフェム	18.6	(7.8-24.6)	19.5	(12.7-27.9)	0.34
キノロン	6.1	(1.9-13.7)	5.0	(0.6-19.0)	0.29
カルバペネム	4.8	(0.5-9.5)	4.4	(0.3-6.0)	0.09
抗 MRSA 薬	4.5	(0.0-11.6)	6.5	(1.7-17.4)	0.01*
全抗菌薬	253.0	(233.9-306.8)	247.8	(200.3-314.7)	0.32

*p<0.05

表3 介入前後の血液培養陽性患者の CDI 発生率, 平均在院日数, 死亡率の変化

	介入前	介入後	p 値
10000 患者あたりの CDI 発生率	2.49	1.95	0.66
平均在院日数	8.42	7.94	0.04*
1000 患者あたりの退院時死亡率	4.90	4.89	0.94

*p<0.05

CDI : *Clostridioides difficile* 感染症

pirical therapy の実施率は微増した。増加した要因として AS 薬剤師による感染症名の医師への確認があげられる。血液培養陽性時または同定時に、細菌学的情報のみでは感染症診療の支援を行うことは難しく、診断名の記載がない場合には AS 薬剤師が感染巣・感染症名の確認を行い、抗菌薬治療支援へ繋がったことが実施率の増加に反映された可能性がある。当院ではカルバペネム系抗菌薬の処方後監査を実施し⁸⁾、抗菌薬適正使用支援活動を行っていたが、感染症専門医が不在のためコンサルテーション等は行っておらず、血液培養陽性症例への介入を通して初期治療における適切な抗菌薬選択につながったものと考えられる。

血液培養から分離された菌は、Streptococcus 属が介入後で増加した。また、コアグラウゼ陰性ぶどう球菌、Staphylococcus aureus 等グラム陽性球菌が微増した。尿路感染症や腹腔内感染症の症例数に変化がなく、血管内留置カテーテル関連血流感染症や呼吸器感染症の症例増加により、分離菌の内訳は影響され、この結果として抗 MRSA 薬の使用増加に結びついたものと考えた。AS 薬剤師の血液培養陽性症例への積極的な介入による効果や医師の感染症診療の遵守率向上等により、介入前後で血液培養セット数が増加した結果、症例数に変動を与えたものと考えた。血液培養セット数に関しては、調査された病院間で大きな差はあるものの1000患者あたり25.2セットの報告があり⁹⁾、介入後においてこれを超え

た値を示した。目標数値に関しては判然としないものの、陽性率やコンタミネーション率等とあわせて、介入後に増加した血液培養採取は必要性があったと考えている。抗菌薬の使用量は、介入後に広域抗菌薬である TAZ/PIPC が有意に減少し、第3世代セファロスポリンと抗 MRSA 薬が有意に増加した。TAZ/PIPC は非常に広域な抗菌薬であり、腹腔内感染症等の複数菌感染症が主な適応である。今回最も多かった感染症は尿路感染症であり、単純性腎盂腎炎等の単一菌感染症では TAZ/PIPC を不適切な使用と考え、抗菌薬の変更を提案した。症例を介した医師への教育により、TAZ/PIPC の使用量が減り、第3世代セファロスポリンの使用量が増えたものと考えた。

全抗菌薬の費用は介入前後で大きな変化がなかった。TAZ/PIPC の減少による費用減少を期待したが、抗 MRSA 薬と後発医薬品が発売されていないペニシリン G やアンピシリンの増加により、有意差が認められなかった。それぞれの抗菌薬の増加は、グラム陽性球菌菌血症時の開始や適切な治療期間を遂行するための投与期間延長と、De-escalation による影響と考えた。De-escalation による医療経済効果を示す報告もある¹⁾が、後発医薬品の普及率が低い状況であった影響も考えられる。後発医薬品の普及率が高い現状では、De-escalation により高価な先発医薬品の使用に繋がることは薬剤耐性対策および医療経済として問題と考える。

平均在院日数がわずかに短縮しているが、介入前後の血液培養陽性患者の退院日までの入院期間に変化がなかったことより、今回の介入による影響ではなく、退院支援強化によるものと考えた。

血液培養のコンタミネーションは介入前後で微減した。血液培養採取は動脈血採取および実施困難例を除き看護師が採取している。2018年3月から5月に感染管理認定看護師が手指衛生と手袋の着脱、点滴接続部位の消毒方法に重点をおいた研修を手術室看護師を除く全看護師263名に実施した。また、2017年11月より血液培養採取前の消毒方法を10%ポビドンヨードから1%クロルヘキシジンエタノール製剤に変更した。10%ポビドンヨードよりも1%クロルヘキシジンエタノール製剤使用によるコンタミネーション率が減少した報告¹⁰⁾もあり、血液培養の採取手技と製剤の変更が、血液培養のコンタミネーション率の減少に寄与したと考えた。

本研究の限界は、血液培養陽性患者の患者背景の補正を行っていないことである。つまり、感染症名や年齢、性別等の基本情報における患者背景は検討しているが、基礎疾患や重症度による検討を行っていないため、これらは今後の課題である。

最後に、AS薬剤師が血液培養陽性患者の抗菌薬治療を監査することは、広域抗菌薬の削減に有効だった。広域抗菌薬の削減を継続することは、薬剤耐性対策として重要である。本研究が、感染症専門医が不在の施設での抗菌薬適正使用推進の一助となることを期待する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 田中広紀, 田口和三, 平林麻里, 並木美加子, 宇賀神利久, 丸茂健治, 他: 血液培養陽性患者への積極的介入と抗菌薬のde-escalation療法による医療経済効果. 日病薬誌 2011;

- 47(3): 301-3.
- 2) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会: JAID/JSC 感染症治療ガイド2014. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2014.
- 3) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, *et al.*: Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 133-64.
- 4) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, *et al.*: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997; 24: 584-602.
- 5) 前田真之, 詫間隆博, 吉川雅之, 内藤結花, 土屋亜由美, 大戸祐治, 他: Antimicrobial Stewardship teamによる血液培養陽性患者ラウンドのアウトカム評価. 日化療誌 2015; 63(3): 350-5.
- 6) 山田武宏, 鏡圭介, 今井俊吾, 秋沢宏次, 岩崎澄史, 福元達也, 他: 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～. 薬学誌 2017; 137(7): 917-25.
- 7) 前田真之, 詫間隆博, 内藤結花, 宇賀神利久, 寺田真悠子, 小司久志, 他: 血液培養陽性患者に対する抗菌薬適正使用支援プログラムに基づく早期介入のアウトカム評価—後ろ向き準実験的研究—. 日化療誌 2017; 65(5): 751-7.
- 8) 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. 環境感染誌 2017; 32(6): 369-73.
- 9) 大曲貴夫, 高倉俊二, 松村康史, 杉山知代, 竹下望, 高橋真菜美, 他: 日本の病院における血液培養採取状況および陽性率の実態調査—パイロットスタディー—. 日臨微生物会誌 2012; 22(1): 13-9.
- 10) 大手裕之, 須垣佳子, 西川佳友, 南仁哲, 川端厚: 1%クロルヘキシジナルコール皮膚消毒による血液培養の汚染率に与える影響の評価. 感染症誌 2018; 92(1): 46-50.

[連絡先: 〒206-0036 東京都多摩市中沢2-1-2

公益財団法人東京都保健医療公社多摩南部地域病院薬剤科 佐々木康弘

E-mail: yasuihiro_sasakil@tokyo-hmt.jp]

Impact of an Antimicrobial Stewardship Pharmacist's Intervention on Blood Culture-positive Patients

Yasuhiro SASAKI^{1,6)}, Misato AMANO^{1,6)}, Ayumi KANAMARU^{2,6)},
Akiko YAMAKUCHI^{3,6)}, Hirobumi TAKAYASU^{4,6)} and Masataka YANO^{5,6)}

¹⁾*Department of Pharmacy, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,* ²⁾*Department of Nursing, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,* ³⁾*Department of Microbiological Laboratory, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,* ⁴⁾*Department of Pediatrics, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,* ⁵⁾*Department of Urology, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,* ⁶⁾*Antimicrobial Stewardship Team, Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation*

Abstract

In March 2018, an antimicrobial stewardship (AS) team commenced an active intervention in patients with bacteremia at the Tama-Nanbu Chiiki Hospital, Japan. An AS pharmacist audited and reviewed the prescription of antimicrobial agents in patient with bacteremia and suggested empirical and definitive changes to the antimicrobials. A total of 247 patients were evaluated, which resulted in 102 interventions, with 88% acceptance rate. The rate of appropriate de-escalation rose from 55% to 79% ($p < 0.05$).

Although the total consumption of antimicrobial agents did not markedly change the observation period, the use of broad-spectrum antibiotics such as tazobactam/piperacillin was significantly decreased. It was concluded that the activities of the AS team are important as they lead to proper selection of antimicrobial drug therapy.

Key words: antimicrobial stewardship program, bacteremia, de-escalation