

中小病院における Antifungal Stewardship が及ぼす *Candida* 血症の患者アウトカム検討

星 貴薫¹⁾・和田 直樹²⁾・井畑 理沙³⁾・菅沼 美里³⁾
松田まなぶ³⁾・山田 和範⁴⁾・佐藤 秀紀⁵⁾

Effects of Antifungal Stewardship on Outcomes of Patients with Candidemia in a Small and Medium-Sized Hospital

Takanobu HOSHI¹⁾, Naoki WADA²⁾, Risa IBATA³⁾, Misato SUGANUMA³⁾,
Manabu MATSUDA³⁾, Kazunori YAMADA⁴⁾ and Hideki SATO⁵⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Sapporo Tokushukai Hospital, ²⁾Department of Clinical Laboratory, Sapporo Tokushukai Hospital, ³⁾Division of Infectious Disease, Sapporo Tokushukai Hospital, ⁴⁾Department of Pharmacy, Nakamura Memorial Hospital, ⁵⁾Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University of Science

(2022年4月11日受付・2022年6月24日受理)

要 旨

中小病院で実践する抗真菌薬適正使用支援 (Antifungal Stewardship: AFS) の有用性と AFS の介入ポイントについて検討した。2016年4月~2020年3月の期間に血液培養より *Candida* spp. が検出された入院患者を2016~2017年度 (介入前群), 2018~2019年度 (介入後群) に割付けし, AFS前後における患者アウトカムの変化について比較検討を行った。対象例は介入前群28例, 介入後群23例の全51例, 除外症例は4例であった。30日死亡率は, 介入前群39.3%, 介入後群39.1% で有意差は認められなかった。抗真菌薬の変更割合 (種類) は, 介入前群7.1% から介入後群44.0% と有意な増加を示した ($p < 0.05$)。また30日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析において, 血液培養陽性から72時間以内の適正抗真菌薬の投与, *Candida glabrata* の分離が死亡リスク低下因子であることが示された ($p < 0.05$)。これら結果より, *Candida* 菌株を早期に同定し, 適正な抗真菌薬治療を早期に開始することが, 重点的介入ポイントであることが示された。多くの中小病院では, これら役割を担うのは薬剤師であり, 主導的関わりが重要である。

Key words: 抗真菌薬適正使用支援, *Candida* 血症

序 文

真菌感染症の中でも *Candida* 血症における死亡率は29~49%と報告され¹⁾, その死亡率の高さから, 治療早期より適正な抗真菌薬投与や合併症スクリーニング検査など, 治療マネジメントが必要とされる。真菌症フォーラムの「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」においても, 侵襲性 *Candida* 症の予後改善を目的に「AC-TIONs Bundle 2014」(以下, Bundle) の実施を推奨し

ており²⁾, 近年では *Candida* 血症における多面的アプローチを含む, 抗真菌薬適正使用支援 (Antifungal Stewardship: AFS) が注目されている。AFSに関連するBundle遵守と臨床転帰については, 「血液培養陰性化確認後最低2週間治療」, 「治療開始3~5日目における臨床効果の評価・抗真菌薬の再考」が臨床転帰に寄与する独立項目であることが報告³⁾されている。一方, 日本におけるBundle遵守率は, 全項目遵守率が6.9%と報告されている³⁾。この報告が, 主に感染症専門医などの有資格者が所属している施設から得られた結果を元にしたことを考慮すると, 環境的・人的資源が限られた中小病院におけるBundle遵守率は更に低いことが予測され,

¹⁾札幌徳洲会病院薬剤部, ²⁾札幌徳洲会病院臨床検査室, ³⁾札幌徳洲会病院感染管理室, ⁴⁾中村記念病院薬剤部, ⁵⁾北海道科学大学薬学部薬学科臨床薬学系薬物治療学分野

AFSのどの部分に介入の比重をおくべきかの知見が求められる。そこで本研究では、Bundleの多面的アプローチの中で患者アウトカムに強く影響する因子を明らかにし、中小病院におけるAFS介入のポイントを示すことを目的に、*Candida*血症の患者アウトカム変化についてAFS前後で比較検討した。

材料と方法

1. 施設概要

医療法人徳洲会札幌徳洲会病院（以下、当院）は北海道札幌市にある病床数301床の二次救急医療機関であり、成人診療に携わる感染症専門医は不在である。細菌検査室は院内整備されているが、抗真菌薬感受性検査は外注である。抗菌薬適正使用支援加算は2018年5月より算定開始し、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）構成は医師1名、看護師3名、検査技師3名、薬剤師3名である。

2. 対象

2016年4月～2020年3月の期間に血液培養より*Candida* spp. が検出された入院患者を2016～2017年度（介入前群）、2018～2019年度（介入後群）に割付けし、AFS前後における患者アウトカム変化について比較検討を行った。

3. AFS実践内容

<介入前群>

Bundle遵守に関する積極的アプローチは行っておらず、マネジメントは主治医に一任。

<介入後群>

当院で実践しやすい項目をBundle項目（Key項目）から選出し、適切な抗真菌薬投与支援（初期選択、投与量、治療期間）、眼科的検査、血液培養陰性化、カテーテル（末梢・中心静脈）抜去について、支援を行った。その他実践項目として、ASTへのリアルタイムな血液培養陽性報告を共有化すること、血液培養報告に眼科受診・血液培養再提出を促すコメントを添付することを実践し、より早期のBundle遵守を支援した。

4. 調査項目

主要評価項目は、30日死亡率とした。副次評価項目は、死亡原因、患者背景（年齢、性別、身長、体重、デバイス挿入状況、基礎疾患、90日以内の抗真菌薬・抗真菌薬投与の有無、初期使用抗真菌薬、血液培養陽性時の臨床検査値、*Candida*分離菌種）、カテーテル抜去状況、介入による抗真菌薬変更・投与量変更の有無、血液培養再提出の有無、血液培養陰性化確認の有無、血液培養陰性化までの期間、*Candida*血症治療期間、血液培養報告に要した期間、適正な抗真菌薬投与までの期間、眼科対診の有無、眼科対診までの期間、眼内炎合併時の適正な抗真菌薬投与の有無、Bundle遵守率とした。

5. 死亡率の定義

30日死亡率（%）：陽性血液培養報告日から30日以内の死亡率

6. 各種期間の定義

陽性血液培養「報告日」をカウント開始基準とし、治療期間（抗真菌薬終了までの期間）、血液培養陰性化までの期間、抗真菌薬投与までの期間、眼科対診までの期間を算出した。血液培養報告に要した期間は、陽性血液培養「提出日」をカウント開始基準とした。

7. 適正な抗真菌薬選択の定義

(1) 真菌性眼内炎非合併時

Candida albicans：fluconazole (FLCZ) or micafungin (MCFG), *Candida glabrata*：MCFG

Candida parapsilosis：FLCZ, *Candida tropicalis*：FLCZ or MCFGとした。

(2) 真菌性眼内炎合併時

C. albicans：FLCZ, *C. glabrata*：liposomal amphotericin B (L-AMB)

C. parapsilosis：FLCZ, *C. tropicalis*：FLCZとした。

8. 腎機能障害の定義

腎代替療法施行、慢性腎臓病（G4、G5）のいずれかを腎機能障害有りとした。

9. 30日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析

目的変数を30日死亡の有無とし、説明変数をAFS介入、年齢 ≥ 80 歳、腎機能障害の有無、適正抗真菌薬投与までの期間 < 3 日、血液培養報告までの期間 < 3 日、*Candida*菌種、眼内炎合併の有無として多変量ロジスティック回帰分析を行なった。

10. 除外基準

治療途中の転院症例、未治療症例は除外とした。

11. 統計学的処理

2群間の患者背景の比較には、量的データは正規分布の有無によりStudent's *t*-test, Mann-Whitney *U*-testを用いた。名義尺度は期待度数によりChi-squared test, Fisher's exact testを用いた。有意水準は危険率5%未満を有意差ありとした。30日死亡に対するリスク因子の算出、2群間の抗真菌薬変更割合の差、*Candida*分離菌種の差については、多変量ロジスティック回帰分析を用いた。統計ソフトはEZR ver 1.54を用いた。

12. 倫理的配慮

本研究は未来医療研究センターの承認を得て実施した。（倫理審査番号：1413）

結 果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。基礎疾患は腎疾患、その他疾患についても各群間で有意差は認められなかった。介入後群において*C. parapsilosis*の分離割合に有意差が

表1 患者背景の比較

	介入前群 (n=28)	介入後群 (n=23)	p 値
年齢 (歳)	81.6±9.7	80.7±11.0	0.734*
性別 (男, 女)	男性: 20, 女性: 8	男性: 14, 女性: 9	0.553***
身長 (cm)	159.7±11.1	158.0±9.0	0.571*
体重 (kg)	45.9±8.4	43.1±8.5	0.234*
90日以内の抗真菌薬投与歴, n (%)	有: 0 (0), 無: 28 (100.0)	有: 0 (0), 無: 23 (100.0)	0.578***
90日以内の抗菌薬投与歴, n (%)	有: 24 (85.7), 無: 4 (14.3)	有: 21 (91.3), 無: 2 (8.7)	0.678***
初期治療選択抗真菌薬, n (%)	FLCZ: 9 (32.1), MCFG: 19 (67.9)	FLCZ: 5 (21.7), MCFG: 18 (78.3)	0.319****
総蛋白質 (g/dL)	5.6±1.1	5.7±0.9	0.978*
アルブミン (g/dL)	2.1±0.6	2.3±0.5	0.427*
尿素窒素 (mg/dL)	32.9±22.1	29.7±18.3	0.670**
血清クレアチニン (mg/dL)	1.2±0.74	1.5±1.6	0.478**
eGFR (mL/min/1.73m ²)	59.1±34.7	64.2±39.4	0.626*
CRP (mg/dL)	9.4±7.9	8.4±7.0	0.700**
白血球数 (×10 ² /uL)	98.4±58.6	89.0±55.8	0.576**
<i>Candida</i> 分離菌種, n (%) ^{a)}	29	23	
<i>C. albicans</i>	15 (51.7)	8 (34.8)	
<i>C. glabrata</i>	9 (31.0)	4 (17.4)	
<i>C. parapsilosis</i>	4 (13.8)	9 (39.1)	p<0.05*****
<i>C. tropicalis</i>	1 (3.4)	1 (4.3)	
<i>Candida</i> sp ^{b)}	0 (0)	1 (4.3)	
腎臓疾患	5	5	1.000
慢性腎臓病	5	2	
血液透析	0	3	

連続変数は平均値±標準偏差で示した。

A/G 比: albumin-globulin ratio, eGFR: estimated glomerular filtration rate, CRP: C-reactive protein

a) including multiple isolates b) 同定不可

* Student's t-test ** Mann-Whitney U-test *** Fisher's exact test **** Chi-squared test ***** Logistic regression analysis

認められた (p<0.05). その他項目は各群間で有意差は認められなかった. 除外症例は4例であった.

2. デバイス挿入状況

デバイス挿入状況 (介入前群, 介入後群) については, 中心静脈カテーテル (14名, 11名) であり, その他デバイス挿入状況含め各群間で有意差は認められなかった. また, 各群において血管内留置カテーテルは, 全例抜去または入れ替えが行われていた.

3. 主要評価項目

30日死亡率は介入前後 (39.3%, 39.1%) と有意差は認められなかった (表2).

4. 副次評価項目

副次評価項目結果について表2に示す. AST 介入による抗真菌薬変更の有無 (種類変更, 用量変更, 変更無し) について, 変更有り (種類変更+用量変更) の割合が介入前後 (21.4%, 68.0%) で有意差が認められた (p<0.05). 更に, 介入前後いずれの項目 (種類変更, 用量変更, 変更無し) に有意差が認められたか検証するため, 多変量ロジスティック回帰分析を行った. その結果「抗真菌薬の種類変更」が, 介入前後 (7.1%, 44.0%) と

有意差を認めた (p<0.05). 介入前後における Bundle 遵守率は, 項目毎および全項目いずれも有意差は認められず, その他評価項目にも有意差は認められなかった.

5. 30日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析

30日死亡リスク因子に対する多変量ロジスティック回帰分析結果を表3に示す. 適正抗真菌薬投与までの期間が3日未満であること, *C. glabrata* であることについて, 有意差が認められた (p<0.05). その他の項目に有意差は認められなかった.

考 察

本研究は, 多岐にわたる AFS アプローチの中で, 患者アウトカムに影響を与える重要因子を明確化し, 中小病院で実用できる AFS アプローチの介入ポイントを示すことを目的としている. 主要評価項目である30日死亡率については, AFS 前後で有意差は認められなかった (表2). 死亡リスク因子について調査した先行研究³⁻⁵⁾では, 死亡リスク上昇因子として年齢 (65歳≤), SOFA スコア ≥6, 腎機能障害, 血液培養陽性時間が短いこと, 死亡リスク低下因子としては, 72時間以内の適正抗真

表2 AFSによる患者アウトカム変化

評価項目	介入前群 (n=28)	介入後群 (n=23)	p 値
30日死亡率, n (%)	11 (39.3)	9 (39.1)	1.000****
死亡原因, n	肺炎: 3 呼吸不全: 1 Candida 菌血症: 5 腎不全: 1 記載なし: 1	肺炎: 4 Candida 菌血症: 4 癌性腹膜炎: 1	-
Candida 菌血症治療期間 (日) ^{a)}	29.8±21.0	22.4±20.0	0.201**
AST 介入による抗真菌薬変更, 投与量変更, n (%) ^{b)}	種類変更: 2 (7.1) 用量変更: 4 (14.3) 変更無し: 22 (78.6)	種類変更: 11 (44.0) 用量変更: 6 (24.0) 変更無し: 8 (32.0)	p<0.05*****
血液培養報告に要した期間 (日) ^{c)}	6.5±1.5	6.0±1.9	0.587**
血液培養再提出率, n (%)	23 (82.1)	20 (86.9)	0.715***
血液培養陰性化確認率, n (%)	18 (64.3)	13 (56.5)	0.774***
血液培養陰性化までの期間 (日) ^{a)}	13.4±12.5	8.1±4.9	0.328**
適正抗真菌薬投与までの期間 (日) ^{a), d)}	2.7±2.5	2.9±1.8	0.310**
適正抗真菌薬投与までの期間≤3日, n (%)	21 (75.0)	15 (65.2)	0.542***
眼科対診率, n (%)	21 (75.0)	20 (86.9)	0.480***
眼科対診までの期間 (日) ^{a)}	6.2±6.8	4.1±5.2	0.238**
眼内炎合併率, n (%) ^{e)}	5 (23.8)	8 (40.0)	0.501***
眼内炎合併時の適正抗真菌薬投与率, n (%) ^{f)}	4 (80.0)	8 (100.0)	0.648***
Bundle 遵守率 (%) ^{g)}	83.3 (16.7-100.0)	83.3 (16.7-91.7)	0.496**

AST: Antimicrobial Stewardship Team, 連続変数は平均値±標準偏差で示した。

^{a)} 陽性血液培養「報告日」からカウントした期間

^{b)} 患者あたり複数選択のカウントを含む。

^{c)} 陽性血液培養「提出日」からカウントした期間

^{d)} 適正な抗真菌薬投与基準 C. albicans: fluconazole (FLCZ) or micafungin (MCFG), C. glabrata: MCFG, C. parapsilosis: FLCZ, C. tropicalis: FLCZ or MCFG

^{e)} 眼内炎合併患者数/眼科対診患者数×100より算出。

^{f)} 眼内炎合併時の適正抗真菌薬投与基準 C. albicans: FLCZ, C. glabrata: liposomal amphotericin B (L-AMB), C. parapsilosis: FLCZ, C. tropicalis: FLCZ

眼内炎合併時の適正抗真菌薬投与患者数/眼内炎合併患者数×100より算出。

^{g)} 「ACTIONS Bundle 2014」の「Key項目」から中心静脈カテーテル抜去項目以外の項目遵守率 (%) について、中央値 (最小値 - 最大値) で示した。

* Student's t-test ** Mann-Whitney U-test *** Fisher's exact test **** Chi-squared test ***** Logistic regression analysis

表3 30日死亡に対する多変量ロジスティック回帰分析

要因	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
AFS 介入 (+)	1.05 (0.29-3.70)	0.940
年齢≥80 歳	1.28 (0.39-4.29)	0.685
腎機能障害 (+)	1.02 (0.032-32.70)	0.992
適正抗真菌薬投与までの期間<3日	0.20 (0.05-0.74)	p<0.05
血液培養報告までの期間<3日	0.50 (0.013-19.6)	0.711
non-albicans	0.37 (0.12-1.17)	0.090
C. glabrata (C. albicans 対比)	0.10 (0.01-0.70)	p<0.05
C. parapsilosis (C. albicans 対比)	0.47 (0.08-2.68)	0.292
C. tropicalis (C. albicans 対比)	0.78 (0.02-30.90)	0.953
眼内炎合併 (+)	4.08 (0.99-16.90)	0.055

菌薬の投与, 24 時間以内の中心静脈カテーテル抜去, C. parapsilosis の分離などが報告されている。本研究では, これら因子のうち C. parapsilosis の割合 (介入前群 13.8%, 介入後群 39.1%) に有意差を認めたと (p<0.05) (表 1), 30 日死亡率 (介入前群 39.3%, 介入後群 39.1%)

への影響はなかった。その要因としては, 初期治療に C. parapsilosis の低感受性が懸念される MCFG が多く選択されていたことが挙げられる。一方で, その状況下で死亡率を同等に担保できたことは有用な結果であり, 早期に適正抗真菌薬への変更を促した AFS の成果と考え

る。

Bundle 遵守率を調査した Takesue らの報告³⁾において 80% 以上の達成率を認めた項目は、「*Candida* 血症診断後 24 時間以内の中心静脈カテーテル抜去」、「適正抗真菌薬の初期選択」、「治療開始後 3~5 日目における臨床評価と必要に応じた抗真菌薬変更の検討」の三項目であり、比較的どの施設でも実践しやすい介入ポイントである。本研究では、介入前後の Bundle 遵守率 (83.3%, 83.3%) に変化はなかったが、抗真菌薬変更 (種類) 割合に介入後群で有意な増加を認めた ($p < 0.05$) (表 2)。デバイス抜去・入れ替えについては、各群全例で実施されており、遵守率が高い点で先行研究と一致している³⁾。介入後群の抗真菌薬変更割合 (種類) が増加した要因は、介入後群で non-*albicans* group の分離が 65.0% であり、初期治療薬として MCFG が多く選択されたこと、眼内炎合併率が 40.0% であることが挙げられる。日本の *Candida* 属の分離報告では、*C. albicans* が最も多いが、近年では *C. parapsilosis* などの non-*albicans* group が増加傾向とされている⁶⁾。本研究の *Candida* 分離状況は、これまでの報告と大きな相違はないが、介入後群で *C. parapsilosis* が 39.1% と有意差を認めた ($p < 0.05$) (表 1)。本研究では、抗真菌薬感受性試験を全例実施しておらず、疫学データを元にした適正抗真菌薬支援が必要とされ、これら影響が介入後群の抗真菌薬変更割合を増加させた要因の一つと考える。

多変量ロジスティック回帰分析において、適正抗真菌薬投与までの期間が 72 時間以内、*C. glabrata* の分離がリスク低下因子であることが示唆された ($p < 0.05$) (表 3)。カットオフ値 72 時間以内という見解は Kim らの報告⁸⁾と一致している。また本研究では、血液培養の陽性報告に要した平均日数が介入前後 (6.5 日, 6.0 日) と Kim らの先行研究と比較して長く、そこからカウントした 72 時間以内の適正抗真菌薬投与による死亡リスクの低下が示唆されている。この結果は、細菌検査が外注の施設においても、血液培養の陽性報告から 72 時間以内の適正抗真菌薬の投与を行うことで、患者アウトカム改善に寄与できる可能性を示唆している。一方で、抗真菌薬の適正使用支援には、治療開始時、治療開始後 (菌株同定時、感受性判明時、臨床経過評価時) など複数の支援ポイントが存在し、各地点の抗真菌薬選択・投与量の適正化など、それら全てが治療成績に影響する可能性がある。今後はこれら要因を全て網羅した検討が望まれるが、いずれのタイミングにおいても適正抗真菌薬の早期投与に関わることは、重要な介入ポイントと考える。

Candida 分離菌株と死亡率の関連性については、*C. parapsilosis* の予後が良好と報告されている⁵⁾。本研究では、*C. parapsilosis* が死亡リスク低下因子となる結果は得られなかった一方で、*C. glabrata* が死亡リスク低

下因子となる新たな知見を得た。これまでに *C. glabrata* の血液培養陽性時間が他の菌株よりも長いこと、血液培養陽性時間の短さと死亡率の関連性が報告され、抗真菌薬の感受性では、*C. glabrata* における FLCZ の低感受性が報告されている⁷⁾。これら要因や各群の初期選択薬として *C. glabrata* に有効である MCFG が多く選択されたことが、死亡リスクの低下に関与したと考える。一方で、FKS 遺伝子変異による *C. glabrata* の MCFG 耐性が死亡リスクへ与えた影響を除外できない点に留意が必要である。AFS のもう一つの介入ポイントとして、これら *Candida* 分離菌株の死亡リスクの違いを踏まえた適正抗真菌薬選択の早期支援が重要と考える。

本研究ではいくつかの限界が存在する。第一に単一施設の研究であり、患者数が少なく、AFS の死亡率への影響評価の際に各群の患者背景の偏りを除外できていない点が挙げられ、今後は中小病院の多施設共同研究が必要である。第二に患者背景に SOFA スコアなどの重症度評価を組み込まず、アウトカム評価に影響を与えた可能性が挙げられる。中小病院における重症度評価を行う上では qSOFA など、より簡便的な指標を組み入れた評価を行う必要がある。第三に *Candida* 分離菌株と死亡リスクの関連性については、抗真菌薬感受性の実施をしておらず、感受性結果を踏まえた検討の必要性が挙げられる。

結 語

本研究から血液培養陽性から 72 時間以内の適正抗真菌薬の投与と *C. glabrata* の分離が死亡リスク低下因子であることが示された。*Candida* 菌株を早期に同定し、菌株毎に異なるリスクを踏まえつつ、適正な抗真菌薬治療を早期に開始することが、多岐にわたる AFS アプローチにおける重点的介入ポイントであり、薬剤師の主導的関わりが重要である。

謝 辞：本論文作成にあたり、ご助言賜りました北海道科学大学薬学部 山 佳織先生に深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014, 協和企画, 東京, 2014.
- 3) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, et al: Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015; 70: 587-93.

- 4) Samura M, Hirose N, Kurata T, Ishii J, Nagumo F, Takada K, *et al.*: Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2020; 26: 272-9.
- 5) Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, Shimizu H, Ide K, Sugiyama Y, *et al.*: Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A multicenter study. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2019; 25: 341-5.
- 6) Takeya H, Yamada K, Kaneko Y, Yanagihara K, Tateda K, Maesaki S, *et al.*: National Trends in the Distribution of *Candida* Species Causing Candidemia in Japan from 2003 to 2014. *Medical Mycology Journal* 2018; 59: E19-22.
- 7) Takakura S: National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53: 283-9.
- 8) Kim S-H, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW: Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; 68: 2890-7.

[連絡先 : 〒004-0041 北海道札幌市大谷地東1条1丁目1-1
医療法人徳洲会札幌徳洲会病院薬剤部 星 貴薫
E-mail: hoshi.s.t.h@gmail.com]

Effects of Antifungal Stewardship on Outcomes of Patients with Candidemia in a Small and Medium-Sized Hospital

Takanobu HOSHI¹⁾, Naoki WADA²⁾, Risa IBATA³⁾, Misato SUGANUMA³⁾,
Manabu MATSUDA³⁾, Kazunori YAMADA⁴⁾ and Hideki SATO⁵⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Sapporo Tokushukai Hospital, ²⁾Department of Clinical Laboratory, Sapporo Tokushukai Hospital, ³⁾Division of Infectious Disease, Sapporo Tokushukai Hospital, ⁴⁾Department of Pharmacy, Nakamura Memorial Hospital, ⁵⁾Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University of Science

Abstract

This study aimed to investigate the effectiveness of antifungal stewardship (AFS) and the intervention points of AFS among patients with candidemia in small and medium-sized hospitals. To this end, hospitalized patients from whose blood cultures *Candida spp.* were isolated from April 2016 to March 2020 were included. The patients were assigned to the pre-intervention group (2016-2017) and post-intervention group (2018-2019), and the changes in patient outcomes before and after aggressive AFS were compared. Overall, 51 patients (28 and 23 in the pre-intervention and post-intervention groups, respectively) were included in the study, and four were excluded. The 30-day mortality rates were 39.3% and 39.1% in the pre-intervention and post-intervention groups, respectively, with the intergroup difference not being significant. The rate of change in the type of antifungal medication significantly increased from 7.1% in the pre-intervention group to 44.0% in the post-intervention group ($p < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis for 30-day mortality showed that the administration of appropriate antifungal medication within 72 hours on a positive blood culture and *Candida glabrata* isolates were factors associated with a reduction in the risk of mortality ($p < 0.05$). These results indicate that early identification of *Candida spp.* and early initiation of appropriate antifungal therapy are the intervention points that should be focused on in the AFS approach. In many small and medium-sized hospitals without infectious disease specialists, many of the roles of these specialists are played by pharmacists. Our findings indicate that it is important for pharmacists to play a leading role in candidemia management.

Key words: support for appropriate use of antifungal drugs, candidemia