

【原著・臨床】

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

佐村 優¹⁾・國島 広之³⁾・倉田 武徳¹⁾・廣瀬 直樹¹⁾・石井 淳一¹⁾
腰岡 桜¹⁾・南雲 史雄¹⁾・山本 隼也¹⁾・國香 則文²⁾・関根 寿一¹⁾

¹⁾ 医療法人社団 緑成会横浜総合病院薬剤科*

²⁾ 同 内科

³⁾ 聖マリアンナ医科大学内科学総合診療内科

(平成 26 年 12 月 22 日受付・平成 27 年 9 月 1 日受理)

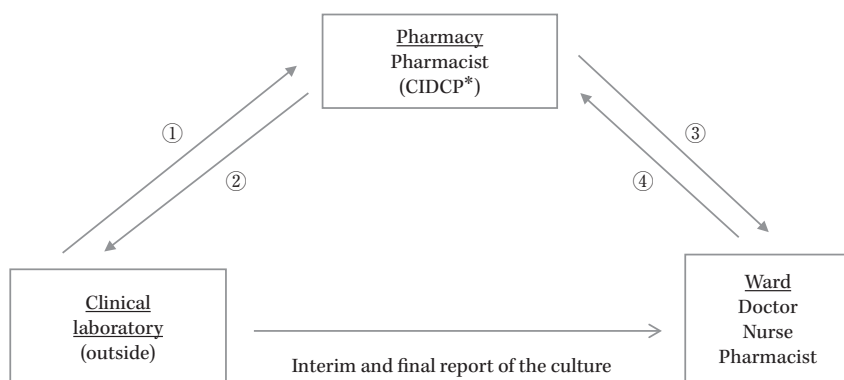
近年、医療施設における抗菌薬適正使用の推進のなかで、薬剤師のさらなる貢献が期待されている。当院では 2012 年度から血液培養陽性例の中間報告を薬剤科でも把握する体制を構築し、血液培養結果前も含めた重症感染症、血液培養陽性例の早期介入を試みたため、今回その効果を検証した。2012 年 4 月から 2013 年 11 月に血液培養陽性となった当院入院患者を、初期治療から薬剤師が介入した群（初期治療介入群）、初期治療に薬剤師が未介入の群（初期治療未介入群）に分類し、対象患者における適正抗菌薬の使用率を主要評価項目とし、Kaplan-Meier 法による適正抗菌薬使用の累積達成率を算出して、初期治療薬に対する薬剤師の介入効果を検討した。その結果、初期治療介入群における累積達成率は 1 日目に 82.1%、2 日目に 85.7%、4 日目に 96.4%、初期治療未介入群では、1 日目に 47.2%、2 日目に 50.0%、3 日目に 77.8%、4 日目に 86.1% であり、初期治療介入群のほうが有意に高かった ($p=0.03$)。また、初期治療の選択薬の適正性から、適正抗菌薬使用群、非適正抗菌薬使用群に分類し、院内感染症の有無、広域抗菌薬による治療歴の有無、薬剤師介入の有無を独立変数、適正抗菌薬使用を従属変数として多変量解析を行った結果、広域抗菌薬による治療歴を有した場合の補正オッズ比が 0.06 (0.01~0.35: 95% 信頼区間)、薬剤師が介入した場合の補正オッズ比が 7.4 (1.67~32.89: 95% 信頼区間) であった。今回の検討結果から、菌血症に対して薬剤師が初期治療から介入することは、早期に適正な抗菌薬の選択に繋がること示唆された。

Key words: bacteremia, antimicrobial agents, appropriate use

菌血症は致死的な感染症の一つであり、適正抗菌薬の開始時期が遅れると生存率が低下し、患者の生命予後に大きな影響を与える^{1,2)}。そのため、早期に適正な抗菌薬の投与が重要となり、Surviving Sepsis Campaign のガイドラインでは、診断後、1 時間以内に頻度の高い原因菌を十分カバーできる広域抗菌薬の経験的投与を推奨している³⁾。近年、抗菌薬適正使用の推進において antimicrobial stewardship という概念が浸透している。海外で推進されてきた antimicrobial stewardship は「抗菌薬の使用制限」と「介入とフィードバック」を 2 大戦略としており、後者では抗菌薬の処方時に感染症科医または感染症のトレーニングを受けた薬剤師が、処方医と直接やり取りして抗菌薬の適正使用に貢献することが求められている⁴⁾。国内では、日本化学療法学会において、抗菌化学療法に関する十分な知識と技能をもった薬剤師を養成し、至適な抗菌化学療法をとって国民の健康に貢献することを目的として抗菌化学療法認定薬剤師制度を制定しており、海外と同様に感染症治療の専門知識をもった薬剤師の積極的な活動

が求められている。感染症領域での薬剤師の活動については、抗菌薬の適正使用における使用量の管理に関する介入効果、処方介入効果に関する報告は多数ある^{4~12)}。また、重症肺炎に対する薬剤師の早期介入効果に関する報告もあるが¹³⁾、感染症治療に対する直接介入に関し、治療効果を含めた有用性を検討した報告は少ない。

横浜総合病院(以下、当院)は 300 床の中規模病院であり、感染症専門の常勤医が不在であるとともに、院内に微生物検査室を有しておらず感染症診療体制は必ずしも十分ではない。しかしながら、感染症は頻度の高い疾患のため、これまで、主治医と各病棟担当薬剤師が連携しながら感染症治療、抗菌薬の TDM を行ってきた。また、培養結果がすぐに主治医に連絡されないといった課題があり、菌血症などの重症感染症の初期治療が十分ではなかった。そこで、当院では 2012 年度から感染症担当薬剤師を配置して血液培養の中間報告を薬剤科でも把握するとともに、必要に応じて外部委託の細菌検査センターにその詳細を確認する体制とした。陽性例については



*CIDCP; Certified Infectious Disease Chemotherapy Pharmacist

- ① CIDCP received the interim report of the culture from the clinical laboratory.
- ② CIDCP consulted with the clinical laboratory about the pathogenic bacteria in the interim report.
(For example when CIDCP received Gram positive cocci in the interim report, CIDCP noted *staphylococcus* spp. or *streptococcus* spp. or others.)
- ③ CIDCP discussed the focus of infection and pathogenic bacteria and inspection with the doctor.
- ④ CIDCP consulted with the doctor or the pharmacist in the ward, and CIDCP discussed the infectious disease and pathogenic bacteria with them.

Fig. 1. System of early intervention for infectious disease by pharmacists.

We started the system from 2012, after the pharmacists received blood culture-positive interim report, the pharmacists intervened for patients with bacteremia. Furthermore, the pharmacists consulted with doctors. This aim of this system was to achieve an early and the adequate antimicrobial therapy by pharmacists.

医師、病棟薬剤師と抗菌薬を再考し、早期に適正な抗菌薬を選択するための体制を構築した。さらに、感染担当薬剤師と病棟薬剤師、医師との相談応需体制も設け、早期介入を試みた (Fig. 1)。今回、薬剤師の早期介入効果について後方視的に調査したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象患者

2012年4月から2013年11月に血液培養陽性であった当院の入院患者について、抗菌薬投与前に主治医から薬剤師に相談があり、薬剤師が初期治療薬選択にかかわった群 (以下、初期治療介入群) と初期治療薬を主治医が単独で選択した群 (以下、初期治療未介入群) に分類して検討した。なお、医師と検討しコンタミネーションと判断した患者、抗菌薬を投与していない患者、抗菌薬投与から48時間以内の死亡例については除外した。なお、本研究は当院の倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: 26-5)。

2. 薬剤師の介入効果に関する検討

1) 初期治療薬の介入に関する比較検討

対象患者における適正抗菌薬の使用率を主要評価項目とし、Kaplan-Meier法を用いて適正抗菌薬使用の累積達成率を算出して、両群の初期治療薬に対する介入効果を検討した。また、適正抗菌薬投与までの日数は、血液培養採取日を1日目として算出し、「適正抗菌薬の使用」については薬剤感受性試験で感受性を有する抗菌薬を使用した場合と定義した。さらに、両群の初期治療薬、中間

報告・最終報告時の抗菌薬の変更率、最終報告後の de-escalation 実施率、両群の30日後の生存率についても検討した。次に、対象患者を初期治療薬の選択内容から適正抗菌薬使用群、非適正抗菌薬使用群に分類し、適正抗菌薬を選択するうえで重要な因子となる院内感染症の割合、広域抗菌薬による治療歴の割合と薬剤師の介入率を調整因子として、初期治療における適正抗菌薬の選択に関する調整オッズ比についても検討した。

2) 初期治療未介入群に対する事後介入の効果の検討
初期治療未介入群を対象として、初期治療薬開始後から血液培養最終報告までの介入率、介入内容、抗菌薬の変更内容について調査した。

3. 統計学的処理

量的データは正規および分散性を考慮して student's t-test, Welch's test, Mann-Whitney's U-test のいずれかを選択し、名義尺度については Chi-square test または Fisher's exact test を用いて比較した。また、適正抗菌薬の累積達成率については、Log-rank 検定を用いて比較した。さらに、初期治療における適正抗菌薬の選択に関する検討では、適正抗菌薬選択の有無を従属変数、院内感染症の有無、広域抗菌薬による治療歴の有無、薬剤師の介入の有無を独立変数とし、多重ロジスティック回帰分析にて補正オッズ比を算出した。なお、統計学的有意性は $p < 0.05$ で判断した。

Table 1. Patient characteristics at the initial therapy

Characteristic	Intervention group for the initial therapy n = 28	Non-intervention group for the initial therapy n = 36	p-value
Age (years)	72.4 ± 10.3 ^{**1}	78.6 ± 12.4 ^{**1}	0.03
Gender (male/female)	17/11	18/18	0.45
WBC (× 10 ³ /μL)	11.3 ± 0.5	10.3 ± 0.5	0.47
CRP (mg/dL)	13.5 ± 9.1	10.4 ± 7.4	0.15
Scr (mg/dL)	1.4 ± 1.1	1.2 ± 0.9	0.52
eGFR ^{**2} (mL/min/1.73 m ²)	50.1 ± 24.5	57.2 ± 30.7	0.34
Diabetes mellitus (%)	11 (39.3)	10 (27.8)	0.43
Chronic kidney disease ^{**3} (%)	16 (57.1)	16 (44.4)	0.45
Hemodialysis (%)	3 (10.7)	2 (5.6)	0.65
Malignancy (%)	3 (10.7)	7 (19.4)	0.49
Two sets of blood cultures (%)	21 (75.0)	21 (58.3)	0.19
Nosocomial infection (%)	22 (78.6)	31 (86.1)	0.51
Prior treatment with broad-spectrum antimicrobial agents ^{**4} (%)	12 (42.9)	23 (63.9)	0.13

^{**1}a ± b: Means ± SD

^{**2}eGFR was the estimated glomerular filtration rate.

^{**3}Chronic kidney disease was defined as eGFR < 60 mL/min/1.73 m².

^{**4}Prior treatment with broad-spectrum antimicrobial agents was defined as administration of piperacillin, 4th generation cephalosporins, tazobactam/piperacillin, carbapenems, or fluoroquinolones within three months.

Table 2. Type of infections in patients with intervention or non-intervention for the initial therapy

Type of infections	Number of patients (%)		p-value
	Intervention group for the initial therapy n = 28	Non-intervention group for the initial therapy n = 36	
Catheter-related bloodstream infection	8 (28.6)	18 (50.0)	0.08
Surgical site infection	7 (25.0)	7 (19.4)	0.59
Urinary tract infection	5 (17.9)	3 (8.3)	0.25
Osteomyelitis	4 (14.3)	0 (0)	0.02
Abdominal infection	3 (10.7)	4 (11.1)	0.96
Infective endocarditis	1 (3.6)	0 (0)	0.25
Pneumonia	0 (0)	2 (5.6)	0.21
Febrile neutropenia	0 (0)	1 (2.8)	0.37
Fever of unknown origin	0 (0)	1 (2.8)	0.37

II. 結 果

1. 患者背景

2012年4月から2013年11月に血液培養陽性であった入院患者91例のうちコンタミネーションと判断された患者、48時間以内死亡例、抗菌薬未投与例の27例を除外した結果、初期治療介入群は28例、初期治療未介入群は36例であり、両群の患者背景では、年齢以外で有意な差を認めなかった (Table 1)。感染症の内訳は、初期治療介入群ではカテーテル関連血流感染症が最も多く、次いで手術部位感染症、尿路感染症であり、初期治療未介入群ではカテーテル関連血流感染症が最も多く、次いで手術部位感染症、消化器関連感染症であった。また、初期治療介入群において骨感染症の割合が有意に高く、その他では有意な差は認めなかった (Table 2)。

検出菌の内訳は、初期治療介入群でメチシリン感性

Staphylococcus aureus (MSSA) が最も多く、次いで MRSA、メチシリン耐性コアグラウゼ陰性 *Staphylococcus* (MRCNS) であり、初期治療未介入群では、MRCNS が最も多く、次いで、*Streptococcus* spp. であった。また、MRCNS、MSSA の割合に有意な差を認めたが、その他では有意な差は認めなかった (Table 3)。

2. 薬剤師の介入効果に関する検討

1) 初期治療薬の介入に関する比較検討

両群の血液培養採取日から適正抗菌薬投与開始までの日数の累積到達率を Fig. 2 に示す。初期治療介入群における累積達成率は1日目に82.1%、2日目に85.7%、4日目に96.4%、初期治療未介入群では、1日目に47.2%、2日目に50.0%、3日目に77.8%、4日目に86.1%であり、累積到達率は初期治療介入群のほうが有意に高かった (p=0.03)。初期治療における選択薬では、広域抗菌薬

Table 3. Detected bacteria reports in blood culture in patients with intervention or non-intervention for the initial therapy

Detected bacteria	Number of patients (%)		p-value
	Intervention group for the initial therapy n = 28	Non-intervention group for the initial therapy n = 37	
MRSA	4 (14.3)	2 (5.4)	0.22
MSSA	5 (17.9)	1 (2.7)	0.04
MRCNS	3 (10.7)	15 (40.5)	< 0.01
CNS	0 (0)	2 (5.4)	0.21
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (7.1)	2 (5.4)	0.21
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (14.3)	1 (2.7)	0.61
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (7.1)	1 (2.7)	0.08
<i>Escherichia coli</i>	1 (3.6)	2 (5.4)	0.72
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (10.7)	1 (2.7)	0.18
<i>Bacteroides</i> spp.	2 (7.1)	2 (5.4)	0.77
<i>Candida</i> spp.	0 (0)	3 (8.1)	0.12
Others	2 (7.1)	3 (8.1)	0.88

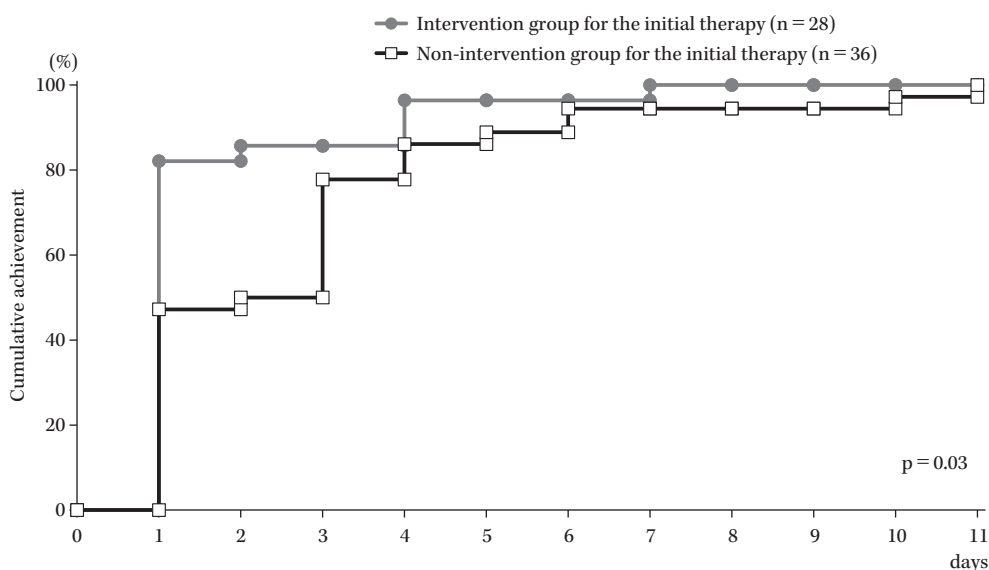


Fig. 2. The cumulative achievement rate of the adequate antimicrobial therapy in patients with intervention or non-intervention for the initial therapy.

The cumulative achievement rate of the appropriate antimicrobial use with Kaplan-Meier method was 82.1% at day 1, 85.7% at day 2 and day 3, and 96.4% at day 4 in intervention group for the initial therapy, and 47.2% at day 1, 50.0% at day 2, 77.8% at day 3, and 86.1% at day 4 in non-intervention group for the initial therapy. The cumulative achievement rate in intervention group for the initial therapy was significantly higher than non-intervention group ($p = 0.03$).

(carbapenems, tazobactam/piperacillin, fluoroquinolones) の使用率が初期治療介入群で 19 例 (67.9%), 初期治療未介入群で 23 例 (63.9%) と両群に差を認めなかったが ($p = 0.80$), 抗 MRSA 薬の使用率は初期治療介入群で 15 例 (53.6%), 初期治療未介入群で 4 例 (11.1%), 抗菌薬の併用率は初期治療介入群 16 例 (57.1%), 初期治療未介入群で 5 例 (13.9%) であり, 初期治療介入群で有意に高かった (Table 4, $p < 0.001$). また, 中間報告・最終報告時の抗菌薬変更率は, 初期治療介入群で 7 例

(25.0%), 初期治療未介入群で 19 例 (52.8%) と初期治療介入群で有意に低く ($p = 0.04$), 最終報告後の de-escalation 実施率は初期治療介入群で 6 例 (21.4%), 初期治療非介入群で 1 例 (2.8%) と初期治療介入群で有意に高かった (Table 5, $p = 0.04$). さらに, 30 日後の生存率については, 初期治療介入群で 26 例 (92.9%), 初期治療未介入群で 27 例 (75.0%) であり, 有意な差は認めなかった (Table 6, $p = 0.09$).

次に, 適正抗菌薬使用群, 非適正抗菌薬使用群におけ

Table 4. Antimicrobial agents of the initial therapy in patients with intervention or non-intervention for the initial therapy

	Number of patients (%)		p-value
	Intervention group for the initial therapy n = 28	Non-intervention group for the initial therapy n = 36	
Broad-spectrum antimicrobial agents ^{*1}	19 (67.9)	23 (63.9)	0.80
Carbapenems ^{*2}	7 (25.0)	12 (33.3)	0.72
Tazobactam/Piperacillin	10 (35.7)	10 (27.8)	0.50
Fluoroquinolones ^{*3}	2 (7.1)	1 (2.8)	0.43
Others	8 (28.6)	14 (38.9)	0.92
Anti-MRSA agents ^{*4}	15 (53.6)	4 (11.1)	<0.001
Combination therapy	16 (57.1)	5 (13.9)	<0.001

^{*1}Broad-spectrum antimicrobial agents were tazobactam/piperacillin, carbapenems, fluoroquinolones.

^{*2}Carbapenems were meropenem and doripenem.

^{*3}Fluoroquinolones were pazufloxacin and levofloxacin.

^{*4}Anti-MRSA agents were vancomycin, teicoplanin, daptomycin and linezolid.

Table 5. Change of antimicrobial agents at interim and final reports in patients with intervention or non-intervention for the initial therapy

Change of antimicrobial agents	Number of patients (%)		p-value
	Intervention group for the initial therapy n = 28	Non-intervention group for the initial therapy n = 36	
At the interim and final report	7 (25.0)	19 (52.8)	0.04
De-escalation after the final report	6 (21.4)	1 (2.8)	0.04

Table 6. Survival rate 30 days later in patients with intervention or non-intervention for the initial therapy

	Number of patients (%)		p-value
	Intervention group for the initial therapy n = 28	Non-intervention group for the initial therapy n = 36	
Survival	26 (92.9)	27 (75.0)	0.09

Table 7. Univariate analysis of factors associated with adequate initial therapy and inadequate initial therapy

Factors	Number of patients (%)		p-value
	Adequate initial therapy n = 41	Inadequate initial therapy n = 23	
Pharmacist intervention	24 (58.5)	4 (17.4)	<0.01
Nosocomial infection	30 (73.2)	23 (100)	<0.01
Prior treatment with broad-spectrum antimicrobial agents [*]	14 (34.1)	21 (91.3)	<0.001

^{*}Prior treatment with broad-spectrum antimicrobial agents was defined as the administration of piperacillin, 4th generation cephalosporins, tazobactam/piperacillin, carbapenems, and fluoroquinolones within three months.

る単変量解析の結果を Table 7 に示す。非適正抗菌薬使用群では、適正抗菌薬使用群と比較して、有意に院内感染症の割合、広域抗菌薬による治療歴の割合が高く、薬剤師の介入率が低かった。また、これらの因子を独立変数、適正抗菌薬使用を従属変数として多変量解析を行っ

た結果、広域抗菌薬による治療歴があった場合の補正オッズ比が 0.06 (0.01~0.35 : 95% 信頼区間)、薬剤師が介入した場合の補正オッズ比が 7.4 (1.67~32.89 : 95% 信頼区間) であった (Table 8)。

Table 8. Multivariate analysis of factors associated with adequate initial therapy and inadequate initial therapy

Factors	crude OR ^{**1}	95%CI ^{**2}	AOR ^{**3}	95%CI	p-value (Wald's test)
Pharmacist intervention	6.71	(1.93-23.28)	7.4	(1.67-32.89)	<0.01
Nosocomial infection	ND ^{**4}	ND	ND	ND	ND
Prior treatment with broad-spectrum antimicrobial agents ^{**5}	0.05	(0.01-0.24)	0.06	(0.01-0.35)	<0.01

^{**1}OR: odds ratio

^{**2}CI: confidence interval

^{**3}AOR: adjusted odds ratio

^{**4}ND: no data

^{**5}Prior treatment with broad-spectrum antimicrobial agents was defined as the administration of piperacillin, 4th generation cephalosporins, tazobactam/piperacillin, carbapenems and fluoroquinolones within three months.

Table 9. Result of intervention for non-intervention group after starting the initial therapy

Suggestions for antimicrobial therapy	Non-intervention group for the initial therapy n = 36 Number of patients (%)		
	from day 1 to day 3	from day 4 to day 7	After day 8
Addition of anti-MRSA agents			
Suspected or defined <i>Staphylococcus</i> spp. (including MRSA, MRCNS)	9 (25.0)	3 (8.3)	1 (2.8)
Suspected or defined <i>Enterococcus</i> spp. or <i>Corynebacterium</i> spp.	0 (0)	1 (2.8)	1 (2.8)
Addition of anti-fungal agents	1 (2.8)	2 (5.6)	0 (0)

2) 初期治療未介入群に対する事後介入の効果の検討
初期治療未介入群に対する介入内容を Table 9 に示す。医師からの相談、血液培養の中間報告、最終報告を受けて介入し、初期治療における非適正の抗菌薬使用が疑われた 21 例に対して、培養報告に基づいた抗菌薬の追加または変更を提案した。その内訳は、メチシリン耐性 *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium* spp. による菌血症例での抗 MRSA 薬の追加、*Candida* 血症に対する抗真菌薬の追加であり、1~3 日目で 10 例、4~7 日目で 6 例、8 日目以降で 2 例の計 18 名で薬剤師の提案が採択され、適正抗菌薬に変更となった。

III. 考 察

早期に適正抗菌薬を開始するには①発熱の原因、②感染臓器の特定、③原因微生物の推定の過程が重要となる。これまで当院では、これらの過程を十分検討せずに初期治療として経験的に広域抗菌薬が選択される傾向にあった。そのため、薬剤師の介入時には医師と①~③について十分に検討した後に抗菌薬を推奨する体制とした。今回の検討で、薬剤師の初期治療介入群では、初期治療未介入群に比べて、適正抗菌薬投与までの日数における累積達成率は有意に高かったことから、今回構築した体制は有用であったと考える。また、初期治療時の抗 MRSA 薬の選択率に有意な差を認めたが、今回の対象患者の約 80% が院内感染症であったこと、90 日以内の広域抗菌薬使用例が 40~60% 程度存在したことから、非適正使用群では

有意に広域抗菌薬による治療歴の割合が高かったことがその理由として考えられた。特に初期治療未介入群では、疾患としてカテーテル関連血流感染症、原因微生物として MRCNS の割合が高かったが、当院のアンチバイオグラムでは、*Staphylococcus aureus* のうち約 60%、CNS のうち約 80% がメチシリン耐性であった。また、McConeghy らは、MSSA に対する治療効果は vancomycin よりも oxacillin, nafcillin, cefazolin などの β -ラクタム系薬のほうが治療失敗例は少ないことから、vancomycin 単剤よりも vancomycin と β -ラクタム系薬の併用療法のほうが治療成績は良くなる可能性があることを述べている¹⁴⁾。そのため、当院でも、*Staphylococcus* spp. による感染症を疑った場合には、副作用に注意したうえで抗 MRSA 薬を併用し、感受性結果に応じて de-escalation を行った。今回の検討では、初期治療未介入群での 1 日目の適正抗菌薬投与の割合が 45% 程度であり、非適正抗菌薬投与の多くが tazobactam/piperacillin, carbapenems を初期治療で選択していたため、中間報告で *Staphylococcus* spp. による菌血症(カテーテル関連血流感染症、手術部位感染症など)が疑われ、3 日目以降に薬剤師が介入して抗 MRSA 薬を追加する傾向にあった。Kollef らは、不適正な抗菌薬治療の背景について検討しており、市中感染症よりも院内感染症、単純な院内感染症よりも市中感染症治療後に発症した院内感染症のほうが不適正な抗菌薬治療の割合が多くなること、そのリス

ク因子として抗菌薬の使用歴、耐性菌の関与を挙げている¹⁵⁾。そのため、今回の初期治療における適正抗菌薬使用群、非適正抗菌薬使用群における検討においては、初期治療時に収集可能な情報である院内感染症、広域抗菌薬による治療歴を適正抗菌薬使用に影響を与える因子として検討した。単変量解析では、それぞれの因子において有意な差を認めたと、非適正抗菌薬使用群ではすべてが院内感染症であったため、院内感染症を反映した多変量解析結果とはならなかった。一方で、多変量解析の結果、薬剤師の介入は適正抗菌薬使用に影響する因子となっており、初期治療介入における有用性が示唆された。特に当院のような常勤の感染症専門医が不在の中規模病院では、適正抗菌薬を開始するために重要となる①発熱の原因、②感染臓器の特定、③原因微生物の推定の過程が十分に検討されずに広域抗菌薬が開始される傾向にあるため、そこに薬剤師が介入して医師と検討することで、過去の抗菌薬の使用歴を考慮した原因微生物の推定、院内のアンチバイオグラムを活用した適正な抗菌薬の選択が可能になると考える。今回の検討では、初期治療における適正抗菌薬使用群、非適正抗菌薬使用群での耐性菌の割合は、それぞれ 24.3%、65.2% であり ($p < 0.01$)、初期治療薬を選択する際に院内感染症、広域抗菌薬による治療歴などの情報に関する評価、アンチバイオグラムの活用は重要と考えられた。

今回の検討では、適正抗菌薬投与までの日数における累積達成率では有意な差を認めたと、両群の生存率では有意な差はなかった。その背景としては、カテーテル関連血流感染症、手術部位感染症などでは、抗菌薬以外の治療も行っていることから、早期から適正抗菌薬を選択した場合の効果として、反映されないことが考えられた。

今回の検討結果で、初期治療介入群、初期治療未介入群における de-escalation 実施率はそれぞれ 21.4%、2.8% であった。初期治療介入群における de-escalation の主な内訳としては、手術部位感染症、カテーテル関連血流感染症に対して、抗 MRSA 薬、広域抗菌薬で治療開始後に MSSA が同定され cefazolin へ変更した例、*Enterococcus* spp. の同定後に ampicillin へ変更した例、*Enterobacter* spp. の同定後に ceftazidime に変更した例などであった。一方、初期治療未介入群における de-escalation はカテーテル関連血流感染症に対して抗 MRSA 薬、広域抗菌薬で治療開始後に MRCNS が同定され、抗 MRSA 薬単剤とした 1 例のみであった。その理由として、血液培養の中間報告前後での escalation を行っている例が多いこと、40% 程度が 14 日未満の投与例であったことが考えられた。Khasawneh らは、尿路感染症の菌血症における de-escalation の効果を検討し、de-escalation 群、非 de-escalation 群の入院期間、死亡率に差を認めなかったと報告している¹⁶⁾。一方で、重症敗血症における de-escalation と経験的治療との検討では、de-escalation 群

で ICU 在室日数を延長させたという報告もあり¹⁷⁾、疾患と背景を考慮して de-escalation を行う必要がある。

2012 年度の診療報酬改定で新設された病棟薬剤業務実施加算は、病棟に薬剤師を配置することで薬物治療の適正化に貢献することを目的としており¹⁸⁾、感染症治療でも同様である。また、病棟薬剤業務においては、医師との協働下でのプロトコルの運用も推奨されている^{18,19)}。米国では 10 年以上前から病棟薬剤師と感染症薬剤師の連携に加えて、抗菌薬の適正使用ガイドライン、プロトコルの活用を行っており、その効果も示されており²⁰⁾、*S. aureus* の菌血症に対する Bundle の有用性に関する報告もある²¹⁾。今回は薬剤師が積極的に介入することで、早期に適正な抗菌薬を開始する体制を構築したが、全例に適正な治療を提供できている訳ではない。今後は各種ガイドライン、Bundle、アンチバイオグラムを活用した院内独自の感染症治療のプロトコルを医師と協働で作成して感染症治療を標準化することで、さらなる質の向上を図る必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Kumar A: Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2009; 25: 733-51
- 2) Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo J E, et al: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136: 1237-48
- 3) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会：日本版敗血症診療ガイドライン。日集中医誌 2013; 20: 124-73
- 4) Dellit T H, Owens R C, McGowan J E Jr, Gerding D N, Weinstein R A, Burke J P, et al; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77
- 5) 木村文司, 甲斐崇文, 高橋尚子, 佐々木秀美: ICT 及び薬剤師の主導による PK/PD 理論に基づいた抗菌薬適正使用の実践効果。日環境感染症誌 2010; 25: 310-6
- 6) 酒井義朗, 井上光鋭, 有馬千代子, 久保裕子, 鶴田美恵子: 指定抗菌薬使用届出制度の導入効果。日環境感染症誌 2008; 23: 66-71
- 7) 田中 大, 深澤鈴子, 喜古康博, 木下かおり, 坂口みよ, 藤江俊秀: 抗菌薬の幅広い使用届出制が処方動向及び薬剤感受性に及ぼす効果。日環境感染症誌 2008; 23: 361-5
- 8) 村木優一, 田辺正樹, 中村明子, 松島佳子, 妹尾昌幸, 福田みどり, 他: 病院情報管理システムと連動した広域抗菌薬の使用届出制の構築と有用性の評価。医療薬 2010; 36: 316-22
- 9) 梅村拓巳, 望月敬浩, 村木優一, 片山歳也, 滝 久司, 大曲 貴夫, 他: Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily Dose System を利用した注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率。日環境感染

- 会誌 2010; 25: 376-82
- 10) 木村丈司, 甲斐崇文, 高橋尚子, 佐々木秀美: 抗菌薬の投与量・投与間隔の適正化に対する薬剤師の貢献。日環境感染症誌 2013; 28: 18-24
 - 11) 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。日環境感染症誌 2014; 29: 105-11
 - 12) 丹羽 隆, 篠田康孝, 鈴木昭夫, 大森智史, 太田浩敏, 深尾亜由美, 他: Infection Control Team による全入院患者を対象とした注射用抗菌薬適正使用推進実施体制の確立とアウトカム評価。医療薬 2012; 38: 273-81
 - 13) 今浦将治, 横山晴子, 木幡雄至, 五十嵐崇, 高橋宏行, 菅野 浩, 他: 重症肺炎治療への薬剤師の早期介入効果。薬誌 2013; 133: 283-8
 - 14) McConeghy K W, Bleasdale S C, Rodvold K A: The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for Staphylococcal bacteremia. Clin Infect Dis 2013; 57: 1760-5
 - 15) Kollef M H, Sherman G, Ward S, Fraser V J: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999; 115: 462-74
 - 16) Khasawneh F A, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri S F, Tate M E, et al: Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. Infection 2014; 42: 829-34
 - 17) Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J Y, Albanèse J, Jaber S, et al: De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med 2014; 40: 1399-408
 - 18) 日本病院薬剤師会: 薬剤師の病棟業務の進め方 (Ver.1.1)。平成 25 年
<http://www.jshp.or.jp/cont/13/0327-2.pdf> (2014/12/20 アクセス)
 - 19) 厚生労働省医政局長通知 (医政発 0430 第 1 号): 「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」 日本病院薬剤師会による解釈と実践事例 (Ver.2.0)。日本病院薬剤師会, 平成 26 年
<http://www.jshp.or.jp/cont/14/0417-2-1.pdf> (2014/12/20 アクセス)
 - 20) Thomas A R, Cieslak P R, Strausbaugh L J, Fleming D W: Effectiveness of pharmacy policies designed to limit inappropriate vancomycin use: a population-based assessment. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 683-8
 - 21) López-Cortés L E, Del Toro M D, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas M C, Sanz-Franco M, et al: Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis 2013; 57: 1225-33

The system construction of early pharmacist intervention for patients with bacteremia and the effect of this system

Masaru Samura¹⁾, Hiroyuki Kunishima³⁾, Takenori Kurata¹⁾, Naoki Hirose¹⁾,
Junichi Ishii¹⁾, Sakura Koshioka¹⁾, Fumio Nagumo¹⁾, Shunya Yamamoto¹⁾,
Norifumi Kunika²⁾ and Hisakazu Sekine¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Yokohama General Hospital, 2201-5 Kurogane, Aoba-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Yokohama General Hospital

³⁾ Division of General Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine

Purpose: In Yokohama General Hospital, we established the system by which pharmacists received blood culture-positive interim reports from 2012, and we tried early intervention for patients with bacteremia by pharmacists. The aim of this study was to evaluate the effect of early intervention by pharmacists.

Method: We classified bacteremia patients in two groups, namely the intervention group for the initial therapy (pharmacists intervened in the initial therapy before starting antimicrobial therapy) and the non-intervention group for the initial therapy (pharmacists did not intervene in the initial therapy) between April, 2012 and November, 2013. In addition, we evaluated the effect of pharmacists' intervention in both groups using the rate of adequate antimicrobial therapy that was calculated with the Kaplan-Meier method. In addition, we further classified patients into the adequate therapy group and the inadequate therapy group from the initial therapy, and evaluated the association between the adequate initial therapy and nosocomial infection, prior treatment with broad-spectrum antimicrobial agents and pharmacists' intervention using a multivariate analysis.

Results: The cumulative achievement rate of the adequate antimicrobial therapy was 82.1% at day 1, 85.7% at day 2, 96.4% at day 4 in intervention group for the initial therapy and 47.2% at day 1, 50.0% at day 2, 77.8% at day 3, 86.1% at day 4 in non-intervention group for the initial therapy. The cumulative achievement rate of the adequate antimicrobial therapy in the intervention group for the initial therapy was significantly higher than the non-intervention group ($p = 0.03$). In addition, from the result of the multivariate analysis, prior treatment with broad-spectrum antimicrobial agents significantly decreased the rate of the adequate initial therapy (adjusted odds ratio 0.06 [95% confidence interval, 0.01-0.35]) and pharmacists' intervention significantly increased the rate of the adequate initial therapy (adjusted odds ratio 7.4 [95% confidence interval, 1.67-32.89]).

Conclusion: It was suggested by this investigation that early pharmacists' intervention for patients with bacteremia was able to lead to an early and adequate antimicrobial therapy.