

【原著・臨床】

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—

前田 真之¹⁾・詫間 隆博²⁾・内藤 結花³⁾・宇賀神和久⁴⁾・寺田真悠子¹⁾
小司 久志²⁾・関 はるか^{1,5)}・石野 敬子¹⁾・二木 芳人²⁾¹⁾ 昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門*²⁾ 昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門³⁾ 昭和大学病院薬局⁴⁾ 同 細菌検査室⁵⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

(平成 29 年 2 月 3 日受付・平成 29 年 3 月 10 日受理)

抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team ; AST) は、患者個別の感染症治療の適正化を推進するために重要な役割を果たしている。昭和大学病院では 2013 年より AST を設置し、血液培養陽性患者に対してのラウンドを開始した。われわれは先行研究で、週 1 回の AST ラウンドにより、血流感染症患者の不適切治療を減少させるが、患者予後には差がみられなかったことを報告した。2015 年より AST のラウンドに加えて感染症専門医による連日の先行ラウンドを実施したため、患者予後にもどのような影響を与えたかを検討した。ラウンド前群、週 1 回ラウンド群、連日ラウンド群について、患者の基礎疾患、重症度を調査した。週 1 回ラウンド群と連日ラウンド群についてはプロペンシティスコアマッチングにて患者背景、重症度の補正を行ったうえで、患者予後と入院日数を比較した。その結果、連日ラウンド群では死亡リスクが有意に低かった (22.6% vs. 14.3%, $P=0.016$, odds ratio, 0.57 ; 95% confidence interval, 0.36–0.90)。入院日数の中央値については両群で有意な差はみられなかった (28 日 vs. 22 日 ; $P=0.053$)。血液培養陽性患者に対し、週 1 回の AST ラウンドに加え感染症専門医が連日のラウンドを行うことにより、適切な感染症治療に関する助言が実施され、患者の予後が改善することが示された。

Key words: antimicrobial stewardship, bloodstream infection, mortality, rapid intervention

抗菌薬使用に関連した薬剤耐性菌の広がり、公衆衛生ならびに患者個々の感染症治療において大きな問題となっている¹⁾。Antimicrobial stewardship (AS) は抗菌薬使用を適正化することにより、耐性菌の発生を抑制するだけでなく、個々の患者に利益をもたらすことを目的としている²⁾。米国感染症学会と米国医療疫学学会より公表されたガイドラインでは AS を推進するためのプログラム (antimicrobial stewardship programs ; ASPs) の一つとして prospective audit and feedback (PAF) を強く推奨している^{2,3)}。この活動は広域抗菌薬の処方、血液培養などの微生物検査結果、各種感染症に対して、感染症の専門家で構成された集学的な医療チーム (antimicrobial stewardship team ; AST) による介入の実施に焦点を当てている。ASPs のアウトカムを検証した研究は多数報

告されているが^{4,5)}、近年、AST 介入の有無によるアウトカムを比較した PAF に関するランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) が報告された⁶⁾。この RCT では、血流感染症患者に対する AST の早期介入より適正な抗菌薬治療が早期に実施されることが示されているが、患者の予後や臨床的アウトカムの検討は不十分であった。

昭和大学病院では 2013 年 4 月より AST を設置し、血液培養陽性患者を対象としてラウンドを開始した。われわれは先行研究で、週 1 回の AST ラウンドは血流感染症に関する不適切治療を減少させるが、患者の予後には差がみられなかったことを報告した⁷⁾。そこで、2015 年 4 月より血液培養陽性患者に対して感染症専門医による連日の先行ラウンドを AST ラウンドに加えて実施した。本研究では、血液培養陽性患者に

に対する早期介入が患者予後にどのように影響するかを検討した。

I. 対象と方法

1. 対象

昭和大学病院 (815 床) ならびに昭和大学病院附属東病院 (199 床) (合わせて以下, 当院) において血液培養が陽性となった入院患者を対象とした。2012 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までをラウンド前群, 2013 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日までを週 1 回ラウンド群 (以下, weekly intervention group; weekly-IG), 2015 年 4 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日までを連日ラウンド群 (以下, daily intervention group; daily-IG) とした。なお, 2014 年 4 月 1 日から 2015 年 3 月 31 日の期間は, 週 1 回ラウンドを前年度と同様に実施したが, 評価期間を他の群と合わせるために評価対象から除外した。活動と評価対象の時系列を Fig. 1 に示す。複数回血液培養陽性となった症例は初回エピソードのみを評価した。コンタミネーションの可能性が高率である菌種⁸⁾, *Bacillus* sp., coagulase-negative staphylococcus (CNS), *Corynebacterium* sp., *Propionibacterium* sp. が検出された症例は除外した。また, 菌血症後早期 (3 日以内) に退院した症例は感染症治療のアウトカム評価に適さないと考え評価対象からは除外した。

2. ラウンドの実施方法と助言内容

AST ラウンドは抗菌化学療法指導医 1 名, 抗菌化学療法認定薬剤師 2 名, 感染制御認定臨床微生物検査技師 1 名を基本メンバーとし, 2013 年 4 月以降の週 1 回火曜日の午後実施した (weekly-IG)。抗菌化学療法指導医の先行ラウンドは, 2015 年 4 月以降の月曜～金曜日に原則連日実施し, 血液培養陽性患者リストを微生物検査室から受け取った後に実施した (daily-IG)。その際, 抗菌化学療法指導医は必要に応じて, 抗菌化学療法認定薬剤師と感染制御認定臨床微生物検査技師に電話での助言を受けた。Daily-IG の期間における各職種の本活動における業務量はフルタイム当量 (full-time equivalent; FTE) 換算で, 医師が FTE=0.4, 薬剤師が FTE=0.19, 微生物検査技師が FTE=0.16 であった。

AST ラウンドは紙媒体運用の診療録を主に参照し, 各職種の観点から診断, 検査, 治療内容を確認し, 助言内容は主に診療録 2 号紙に直接記載した。

すべての対象期間において, 血液培養陽性時は微生物検査室から主治医へ電話で報告した。ラウンド前群は微生物検査室からの血液培養陽性の電話連絡のみを行った。なお, 当院は polymerase chain reaction (PCR) あるいは matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) を用いた微生物の迅速同定法は実施していない。

助言内容は以下のとおりに分類し, 集計した。助言は 1 症例に対して 2 件以上実施されたケースもそれぞれ集計した。

診断; 感染症の診断に関する助言で, 画像検査, 超音波検査などの実施を含む助言

微生物検査; 培養検査に関する助言

抗菌薬選択; 抗菌薬の開始・中止, definitive therapy, de-escalation に関する助言

抗菌薬の用法・用量; 腎機能あるいは感染症病態に応じた用法・用量の推奨, TDM に関する助言

ソースコントロール; 感染源となっている中心静脈カテーテル等の異物除去, 手術・ドレナージに関する助言

その他; 合併症, 原疾患のマネジメントに関する助言

3. 調査項目および評価方法

診療録より年齢, 性別, 基礎疾患 [Charlson comorbidity index (CCI)⁹⁾], 重症度 [sequential organ failure assessment (SOFA) score¹⁰⁾], 感染部位 (呼吸器, 消化管・腹腔内, 尿路・生殖器, 皮膚・軟部組織・骨・関節, 人工物, 中枢神経, 感染性心内膜炎, その他・不明), 転帰, 手術の実施, 入院期間, 菌血症の持続 (血液培養の再検査で, 同一の菌種が再検出された場合), 感受性のない抗菌薬投与 (Clinical and Laboratory Standards Institute の基準¹¹⁾で Resistance の薬剤の投与, または真菌に対して抗菌薬投与のみが行われた場合) についてレトロスペクティブに調査した。SOFA score 算出にあたり血液ガス分析 (blood gas analysis; BGA) が実施されていない症例は, 動脈血酸素分圧 (PaO₂), 吸入酸素濃度 (FiO₂)

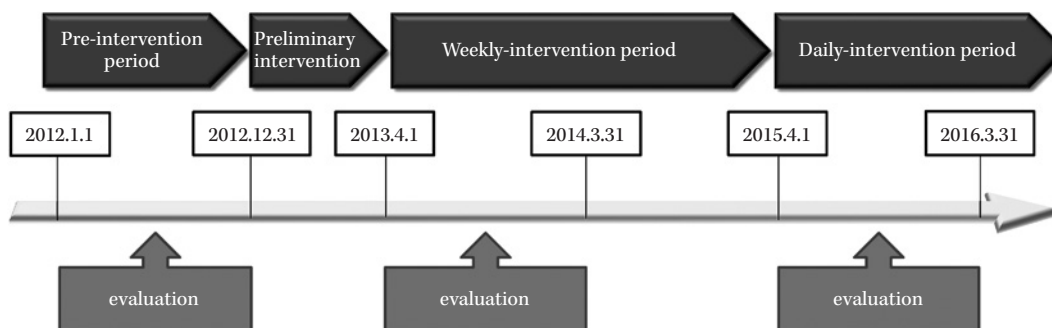


Fig. 1. Timeline of antimicrobial stewardship team activity and evaluation period.

Table 1. Patients' baseline demographics

Characteristic	Pre-IG (n = 308)	Weekly-IG (n = 324)	Daily-IG (n = 392)	P-value of Pre- vs. Daily-IG	P-value of Weekly- vs. Daily-IG
Age, years	74.5 (63-82)	74 (61-82)	75 (66-82)	0.425	0.169
Male gender	59.1%	56.5%	57.9%	0.753	0.701
Length of stay ^a , days	32 (18-68)	36 (19-62)	25.5 (13-49)	<0.001	<0.001
Surgery	10.7%	9.6%	9.9%	0.741	0.864
SOFA score ^b	4 (2-6)	4 (2-6)	5 (3-8)	<0.001	<0.001
CCI	3 (2-4)	3 (1-5)	3 (2-5)	0.007	0.023
Infection site					
Respiratory tract	10.4%	4.9%	8.4%	0.372	0.066
Intra-abdominal	30.2%	33.3%	25.8%	0.194	0.027
Urinary tract	26.6%	25.6%	28.6%	0.568	0.377
Skin, soft tissue, and bone	11.7%	12.3%	7.1%	0.038	0.018
Catheter and medical device-related	9.1%	12.7%	13.8%	0.126	0.968
Infective endocarditis	1.3%	2.5%	3.6%	0.059	0.395
Central nervous system	1.3%	0.3%	3.6%	>0.99	>0.99
Other and unknown	9.4%	8.3%	12.5%	0.198	0.072

Data are presented as median (interquartile range), unless otherwise specified.

Pre-IG, pre-intervention group; Weekly-IG, weekly-intervention group; Daily-IG, daily-intervention group; SOFA, sequential organ failure assessment; CCI, Charlson comorbidity index

^aPeriod from hospital admission to discharge.

^bData are from 281, 286 and 365 patients in the pre-, weekly- and daily-intervention groups, respectively.

の比を、Rice らの報告¹²⁾の換算式 $[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 = 64 + 0.84 \times (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2)]$ を用いて経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) にて代用した。

アウトカム評価は院内死亡、菌血症後 30 日死亡、菌血症後の入院日数、菌血症の持続、感受性のない抗菌薬投与の有無とした。

4. プロペンシティスコアマッチング

早期介入の臨床的アウトカムへの影響を検討するために、weekly-IG と daily-IG についてマッチングによる交絡因子の調整を行った。Weekly-IG と daily-IG におけるプロペンシティスコアの算出にはロジスティック回帰分析を用いた。その共変量に年齢、性別、総入院日数、手術の実施、SOFA score、CCI、各感染部位を用いた。プロペンシティスコアをもとに 1 対 1 マッチングした共変量の適合の許容度 (caliper) を 0.03 とし、caliper の範囲内で最もスコアの近似する weekly-IG と daily-IG の症例をマッチングさせた。

5. 統計処理

連続変数の解析は Mann-Whitney の U 検定、カテゴリ変数の解析は χ^2 検定または Fisher の直接確率検定を適用した。いずれも有意水準 5% 未満を統計学的に有意とした。なお、介入前群、weekly-IG、daily-IG 間の比較では多重性について考慮しなかった。統計ソフトは IBM SPSS Statistics 23 [日本 IBM(株)] を用いた。

6. 倫理的配慮

本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の承認 (承認番号 1499 号) を得て行った。

II. 結 果

1. 患者背景

血液培養陽性となった症例はラウンド前群が 781 例、weekly-IG は 920 例、daily-IG は 933 例であった。そのうち、評価対象となった症例はラウンド前群 308 例、weekly-IG は 324 例、daily-IG は 392 例であった。各群の患者背景を Table 1 に示した。

2. 助言の実施状況

Weekly-ID では 109 件、daily-ID では 190 件の助言を行った。各助言の実施件数と非実施件数を Fig. 2 に示した。助言の受け入れ率は weekly-ID では 78.0% (85/109)、daily-ID では 86.3% (164/190) であった。主治医が血液培養を提出してから、ラウンドを実施するまでの時間 (平均値 \pm 標準偏差) は、weekly-ID が 184.6 ± 65.8 時間、daily-ID が 55.6 ± 43.7 時間であった。

3. アウトカムの評価

Daily-ID では、介入前群と weekly-ID と比較して有意に菌血症後の入院日数が短かった。また、daily-ID ではラウンド前群と比較して感受性のない薬剤を投与された症例の割合が有意に低かった。それ以外の項目において統計学的に有意な差はみられなかった (Table 2)。

4. プロペンシティスコアマッチングによるアウトカム比較

プロペンシティスコアマッチングにより 252 ペアが weekly-ID と daily-ID でそれぞれ選択された。共変量としたすべての交絡因子の標準化効果量は 0.1 未満であり、両群において交絡因子のバランスは取れていた (Table 3)。交絡因子が調整された両群において、アウトカム

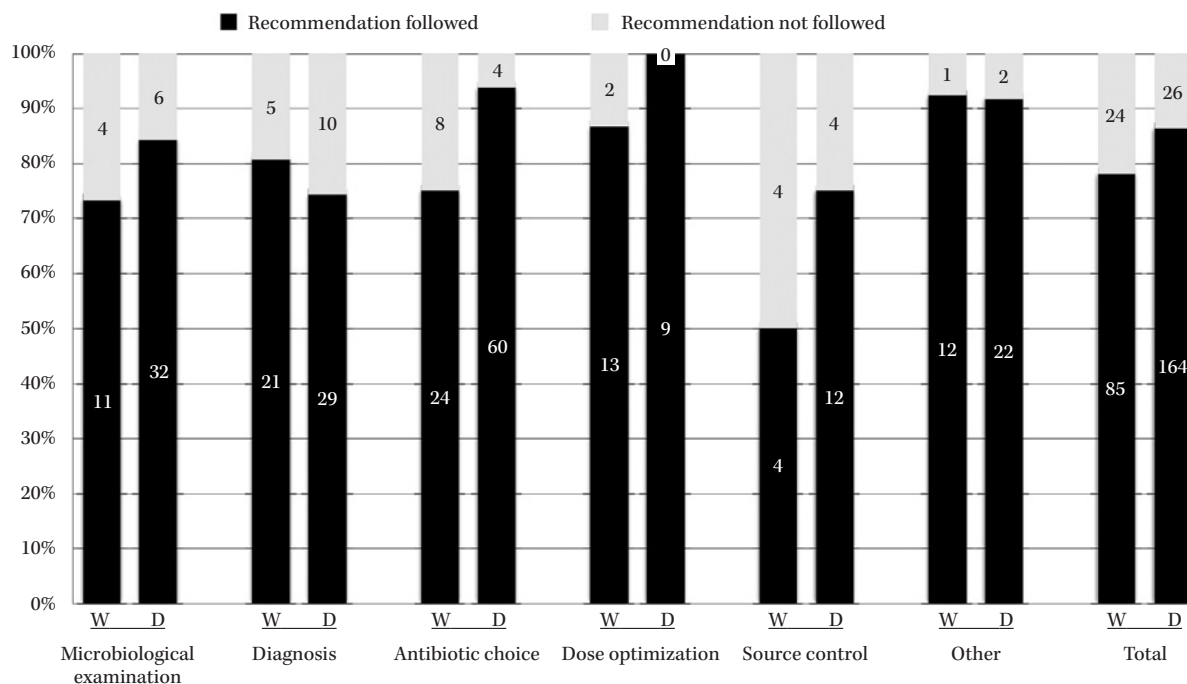


Fig. 2. The acceptance rate of therapeutic recommendations made by antimicrobial stewardship team in weekly- and daily-intervention groups. Number of recommendations shown on bar and proportion of total shown on the y-axis.

Black bars = recommendation followed, Gray bars = recommendation not followed

W, weekly-intervention period; D, daily-intervention period

Table 2. Effect of AST intervention on clinical outcomes in patients with bloodstream infection

	Pre-IG (n = 308)	Weekly-IG (n = 324)	Daily-IG (n = 392)	P-value of Pre- vs. Daily-IG	P-value of Weekly- vs. Daily-IG
In-hospital mortality	18.2%	19.8%	15.8%	0.407	0.169
30-day mortality	11.0%	10.8%	9.9%	0.640	0.709
Length of stay*, days	24 (13-48)	28 (15-44)	19 (11-37)	0.002	<0.001
Treatment of non-susceptible antibiotics	9.7%	3.4%	4.6%	0.007	0.301
Persistent bacteremia	10.7%	8.6%	6.9%	0.073	0.380

Data are presented as median (interquartile range), unless otherwise specified.

Pre-IG, pre-intervention group; Weekly-IG, weekly-intervention group; Daily-IG, daily-intervention group

*Days from initial blood sampling for culture to discharge.

を比較した結果, daily-IDにおいて院内死亡率 [22.6% vs. 14.3%, $P=0.016$, odds ratio (OR) 0.57; 95% confidence interval (CI), 0.36-0.90] ならびに菌血症後30日死亡率 (13.5% vs. 6.7%, $P=0.012$, OR, 0.46; 95% CI, 0.25-0.85) が有意に低かった (Table 4)。一方で, 菌血症後の入院日数には統計学的に有意な差はなかったが, daily-IDにおいて減少する傾向がみられた (28日 vs. 22日; $P=0.053$)。

III. 考 察

本研究では, 血液培養陽性患者に対する AST のラウンドに加えて, 感染症専門医による早期のラウンドを実施することにより患者予後が改善されることを示した。われわれの先行研究では週1回の AST ラウンドによる

不適切治療の減少を報告したが⁷⁾, 連日の介入はさらに, 死亡リスクを低下させることが示された。早い段階で介入することにより, 総助言数が増加し, 特に抗菌薬選択とソースコントロールなどの感染症治療の有効性に直結する部分での助言数や受け入れ率の増加が予後改善につながったと考えられる。早期介入による患者予後の改善については, peptide nucleic acid fluorescent *in situ* hybridization (PNA FISH)¹³⁾あるいは, MALDI-TOF MSを用いた報告¹⁴⁾があるが, このような迅速同定法が未導入の施設においても, 患者アウトカムに寄与できることが示された。なお, 当院での血液培養陽性患者に対する連日の先行ラウンドの実施にあたっては, 常勤の専門医 0.4人程度の人的資源が必要であったが, 電子カルテある

Table 3. Patients' baseline characteristics between propensity score matched groups

Characteristic	Weekly-IG (n = 252)	Daily-IG (n = 252)	Effect size
Age, years	75 (64-83)	75 (67-83)	0.005
Male gender	56.3%	55.6%	0.008
Length of stay*, days	33 (19-59)	30 (16-56)	0.065
Surgery	9.1%	9.1%	<0.001
SOFA score	4 (2-7)	4 (3-6)	0.006
CCI	3 (2-6)	3 (2-5)	0.006
Infection site			
Respiratory tract	6.0%	6.0%	<0.001
Intra-abdominal	32.5%	30.6%	0.021
Urinary tract	26.6%	27.8%	0.013
Skin, soft tissue, and bone	10.7%	9.9%	0.013
Catheter and medical device-related	13.1%	11.5%	0.024
Infective endocarditis	2.8%	3.6%	0.023
Central nervous system	0%	0%	—
Other and unknown	8.3%	10.7%	0.041

Data are presented as median (interquartile range), unless otherwise specified.

Weekly-IG, weekly-intervention group; Daily-IG, daily-intervention group; SOFA, sequential organ failure assessment; CCI, Charlson comorbidity index

*Period from hospital admission to discharge.

Table 4. Clinical outcomes in propensity score matched weekly- and daily-intervention groups

Outcome	Weekly-IG (n = 252)	Daily-IG (n = 252)	P-value	Odds ratio (95% CI)
In-hospital mortality	22.6%	14.3%	0.016	0.57 (0.36-0.90)
30-day mortality	13.5%	6.7%	0.012	0.46 (0.25-0.85)
Length of stay*, days	28 (15-41)	22 (13-45)	0.053	—

Data are presented as median (interquartile range), unless otherwise specified.

Weekly-IG, weekly-intervention group; Daily-IG, daily-intervention group; CI, confidence interval

*Days from initial blood sampling for culture to discharge.

いは各種部門システム等の活用により業務量は軽減すると考えられる。

PAFの効果測定に関する研究は観察研究が主であったが、近年、ASTによる早期介入により適切な抗菌薬治療が早期に実施されることがRCTにて報告された⁶⁾。しかしながら、このRCTでは患者アウトカムの検証が不十分であり、さらなるRCT実施のためにも観察研究でのエビデンスの集積が必要と考えられた。本研究で得られた患者予後に関する有効性の差(22.6% vs. 14.3%)で、有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力(1- β)を80%と設定した場合には約700症例のサンプルサイズが必要となるため¹⁵⁾、RCTで臨床的なアウトカムを検証することは容易ではない。本研究では直接の助言を行っていない症例も評価されているため、有効性の差は本研究の結果より大きくなる可能性がある。しかし、本邦の大学病院における血流感染症の疫学調査¹⁶⁾でも本研究の介入前の死亡率と同程度であるため、敗血症等の重症病態の患者のほうが生命予後のアウトカムを評価するのに適していると考えら

れる¹⁷⁾。

本研究では、3群間で菌血症後の入院期間に大きな差がみられた。これには入院患者の原疾患あるいは重症度の相違など複数の要因が考えられるが、Diagnosis Procedure Combination (DPC) 導入の影響が最も大きいと考えられる。昭和大学病院は2003年にDPC対象病院となったが、経年的な病院全体の平均在院期間の減少が、部分的に結果に影響したと考えられる。また、各群の患者背景や重症度のばらつきが大きいため、単純なアウトカム比較が困難であった。そこで、患者背景や重症度、全入院期間をマッチングさせたうえで患者予後あるいは菌血症後の入院日数を検討したところ、daily-IDで死亡リスクの低下が確認され、統計的には有意ではなかったが、daily-IDにおいて入院日数が短くなる傾向がみられた。血流感染症は医療関連感染症として発症する場合も多く(e.g.カテーテル関連血流感染症)、初期の診断・治療が適切に行われなければ原疾患の治療に影響を与えるため、それが入院期間の延長に関与していると推察される。

本研究の限界として、第1に、カテーテル関連血流感染症の重要な原因菌である CNS 等が評価対象から除外されているが、これらの微生物が分離された場合も AST ラウンドの対象になっているため、一定の基準を設けて評価対象とする必要がある。また、週1回ラウンドを実施した2014年度の期間を評価対象から除外したため、評価期間の連続性が失われている。各群2年間のデータを収集し、連続した期間で評価する必要がある。第2に、分離された微生物の検討が不十分である。血液培養から分離された微生物は数十種類に及び、これらを共変量とするとマッチングされるペアが少なくなってしまうため、本研究では解析ができなかった。第3に、本研究の quasi-experimental design は同一期間内の対照群を設定していない¹⁸⁾。同一期間内にラウンドを行わない対照群を置くことは倫理的に難しいため、より質の高いデザインでの実施は今後の課題である。

ASPs において PAF は重要な戦略の一つであり、規模や特徴にかかわらずすべての医療機関において AMS 推進のために実施することが強く推奨されている³⁾。本研究は、血液培養陽性患者に対する迅速な介入が感染症治療を適正化し、患者予後を改善させることを示した。これにより、AST 活動の重要性とそれを遂行するための人的資源の必要性、期待できるアウトカムが示された。各医療機関は、PAF を継続的に実施可能なあらゆるリソースを確保する必要があると考えられる。

利益相反自己申告：

著者 二木芳人は、ファイザー株式会社、第一三共株式会社、アステラス製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、MSD 株式会社、大日本住友製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を受けている。

著者 前田真之、二木芳人は杏林製薬株式会社から受託研究費を受けている。

著者 詫間隆博、小司久志、二木芳人は、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大正製薬株式会社、MSD 株式会社から奨学寄付金を受けている。

著者 詫間隆博、小司久志、二木芳人は、アステラス製薬株式会社、杏林製薬株式会社、第一三共株式会社、塩野義製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、富山化学工業株式会社、富士フィルムファーマ株式会社からの寄付講座に所属している。

文 献

- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi A K, Wertheim H F, Sumpradit N, et al: Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057-98
- 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 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
- Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e51-77
- Coulter S, Merollini K, Roberts J A, Graves N, Halton K: The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 140-9
- Schuts E C, Hulscher M E, Mouton J W, Verduin C M, Stuart J W, Overdiek H W, et al: Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-56
- Cairns K A, Doyle J S, Trevillyan J M, Horne K, Stuart R L, Bushett N, et al: The impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team on the timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3276-83
- Maeda M, Takuma T, Seki H, Ugajin K, Naito Y, Yoshikawa M, et al: Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in patients with bloodstream infection. *J Infect Chemother* 2016; 22: 90-5
- Weinstein M P, Towns M L, Quartey S M, Mirrett S, Reimer L G, 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
- Charlson M E, Pompei P, Ales K L, MacKenzie C R: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83
- Vincent J L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. M 100-S18. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2008
- Rice T W, Wheeler A P, Bernard G R, Hayden D L, Schoenfeld D A, Ware L B: Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132: 410-7
- Forrest G N, Roghmann M C, Toombs L S, Johnson J K, Weekes E, Lincalis D P, et al: Peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization for hospital-acquired enterococcal bacteremia: delivering earlier effective antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3558-63
- Huang A M, Newton D, Kunapuli A, Gandhi T N, Washer L L, Isip J, et al: Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/

- ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1237-45
- 15) Lehr R: Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates. *Stat Med* 1992; 11: 1099-102
- 16) Nagao M: A multicenter analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 852-8
- 17) Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1651-64
- 18) Schweizer M L, Braun B I, Milstone A M: Research Methods in Healthcare Epidemiology and Antimicrobial Stewardship-Quasi-Experimental Designs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 1135-40

Evaluation of daily review by an infectious diseases physician combined with antimicrobial stewardship team interventions on clinical outcomes in patients with bloodstream infections, using a quasi-experimental design

Masayuki Maeda¹⁾, Takahiro Takuma²⁾, Yuika Naito³⁾,
Kazuhisa Ugajin⁴⁾, Mayuko Terada¹⁾, Hisashi Shoji²⁾,
Haruka Seki^{1,5)}, Keiko Ishino¹⁾ and Yoshihito Niki²⁾

¹⁾ Division of Infection Control Sciences, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Division of Clinical Infectious Diseases, Department of Medicine, School of Medicine, Showa University

³⁾ Department of Pharmacy Services, Showa University Hospital

⁴⁾ Department of Microbiological Laboratory, Showa University Hospital

⁵⁾ Department of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University

The antimicrobial stewardship team (AST) plays an important role in assisting with the treatment of infectious diseases. We organized an AST at our hospital comprising infectious disease specialists who focused on patients with bloodstream infections (BSIs). Our previous study reported that weekly AST interventions could decrease inappropriate therapy in BSI patients. Our aim was to determine whether a daily review by an infectious diseases physician (IDP) combined with weekly AST intervention would improve the clinical outcomes for patients with BSIs.

We conducted a retrospective, pre-post quasi-experimental study of BSI patients at a single Japanese university hospital. Hospitalized BSI patients during weekly- (April, 2013 – March, 2014) and daily-intervention (April, 2015 – March, 2016) period were included. All positive blood culture results were reviewed daily by IDP and reviewed weekly by the AST. The AST including IDP provided recommendations to attending physicians regarding appropriate diagnosis, therapy, and management of BSI patients. Propensity score matching was used to estimate the effects of patients demographics, comorbidities, severity indices, and infection site on mortality and length of stay (LOS).

During the weekly- and daily-interventions, 109 and 190 recommendations were made by the AST, respectively. Based on the propensity score, 252 patients in the weekly-intervention group were matched with 252 patients in the daily-intervention group. Comparing the 2 groups matched by the propensity score, the odds ratio for daily-intervention was 0.57 for in-hospital mortality (95% confidence interval, 0.36–0.90; $P = 0.016$). No significant difference in median LOS was observed between the matched groups (28 days vs. 22 days; $P = 0.053$).

Daily review by an IDP combined with weekly AST intervention reduced mortality in BSI patients compared with only weekly AST intervention. Our study demonstrates that rapid intervention by infectious disease specialists decreased time to effective and optimal therapy, which was associated with a decrease in mortality.