

## 【原著・臨床】

## 血液内科病棟薬剤師による抗菌薬適正使用への介入効果

田沼 道也・田中 昌代・折井 孝男

NTT 東日本関東病院薬剤部\*

(平成 27 年 11 月 24 日受付・平成 28 年 1 月 14 日受理)

抗菌薬の適正使用は、院内感染対策の重要な課題であり、耐性菌の出現等を防止するためにも重要である。そこで、抗菌薬使用量の多い血液内科病棟において抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density : AUD) を用いて抗菌薬使用量を把握し、院内検出菌の薬剤感受性からアンチバイオグラム作成を行い、AUD の推移と使用抗菌薬の変化について比較検討した。

血液内科病棟の AUD は、全診療科の AUD に比較し高値であったが、薬剤師の介入により 623.2 から 354.2 と減少が認められた。系統別 AUD では、第 4 世代セフェム系やカルバペネム系の使用量が高値であったが病棟薬剤師配置後、カルバペネム系は 233.7 から 96.5 へ有意に減少した。

血液内科病棟のアンチバイオグラムは、全診療科に比較し耐性率が高く、特に *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性は、全診療科での imipenem (IPM) の耐性率 11%、meropenem (MEPM) の耐性率 7% に比較し血液内科病棟での耐性率は IPM 耐性 34%、MEPM 耐性 31% と高値であり、アンチバイオグラムに基づいた慎重な薬剤選択の必要性が示唆された。

**Key words:** antimicrobial use density, antibiogram, hematology, clinical pharmacist

抗菌薬の適正使用は、感染症の治療効果を高めるだけでなく、耐性菌の出現を抑制する。近年、抗菌薬の適正使用を推進し、耐性菌の出現防止や治療効果を高めることを目標とする手法として antimicrobial stewardship (AMS) という言葉が提唱されており、2007 年の米国感染症学会 (Infection Disease Society of America) より AMS ガイドラインが公表されている<sup>1)</sup>。

NTT 東日本関東病院 (以下、当院) は病床数 606 床であり、35 の診療科を有する急性期の総合病院である。血液内科病棟は 48 床 (医師 7 名、薬剤師 1 名) となっている。当院では、薬剤師が中心となり特定の抗菌薬を指定し、使用期間や使用患者の把握、長期使用例の状況確認を行い抗菌薬の適正使用に向けた介入を行っている。また、使用量に関しては世界保健機関 (World Health Organization) が推奨する抗菌薬の評価方法である抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density : AUD) を用いて把握し<sup>2)</sup>、院内検出菌の薬剤感受性からアンチバイオグラム作成を行い耐性菌減少のために対応を行っている。しかし、診療科ごとの抗菌薬使用量の偏りの問題については未介入であった。

そこで今回、抗菌薬の使用量の多い血液内科病棟を対象として抗菌薬使用量の調査とアンチバイオグラム作成を行った。さらに、病棟薬剤師を配置し infection control team (ICT) と連携をとり、現状把握と病棟薬剤師の介入による抗菌薬使

用状況の変化の検討を行ったので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 血液内科病棟での抗菌薬使用状況の把握

#### 1) 抗菌薬使用量の算出

2011 年 4 月から 2014 年 3 月までの抗菌薬 (注射剤) 使用状況を薬剤部門システムから抽出し、第 I 期 : 2011 年 4 月から 2012 年 3 月、第 II 期 : 2012 年 4 月から 2013 年 3 月、第 III 期 : 2013 年 4 月から 2014 年 3 月とし、全診療科の AUD と血液内科病棟の AUD とを算出し比較した。

AUD の算出は抗菌薬に規定された 1 日投与量 (defined daily dose : DDD) を定数とし、 $AUD = [特定期間の抗菌薬使用量 (g) / (DDD \times 特定期間の入院患者延べ入院日数)] \times 1,000$  で求めた。

#### 2) アンチバイオグラムの作成

2008 年 1 月から 2014 年 12 月の期間で検出された菌株を対象とし、血液内科病棟のアンチバイオグラムを作成し、全診療科と比較した。また、AUD とアンチバイオグラムとの関連性を調査した。アンチバイオグラムは Clinical and Laboratory Standards Institute の薬剤感受性に基づき耐性、中度耐性、感受性とした<sup>3)</sup>。各対象薬剤については感受性率を数値で示した。

Table 1. Comparison of the antimicrobial use density (AUD) between all sections of the hospital and the hematology ward

	I (2011.4-2012.3)	II (2012.4-2013.3)	III (2013.4-2014.3)
All sections	16.4	16.5	18.3
Hematology	623.2	559.3	354.2

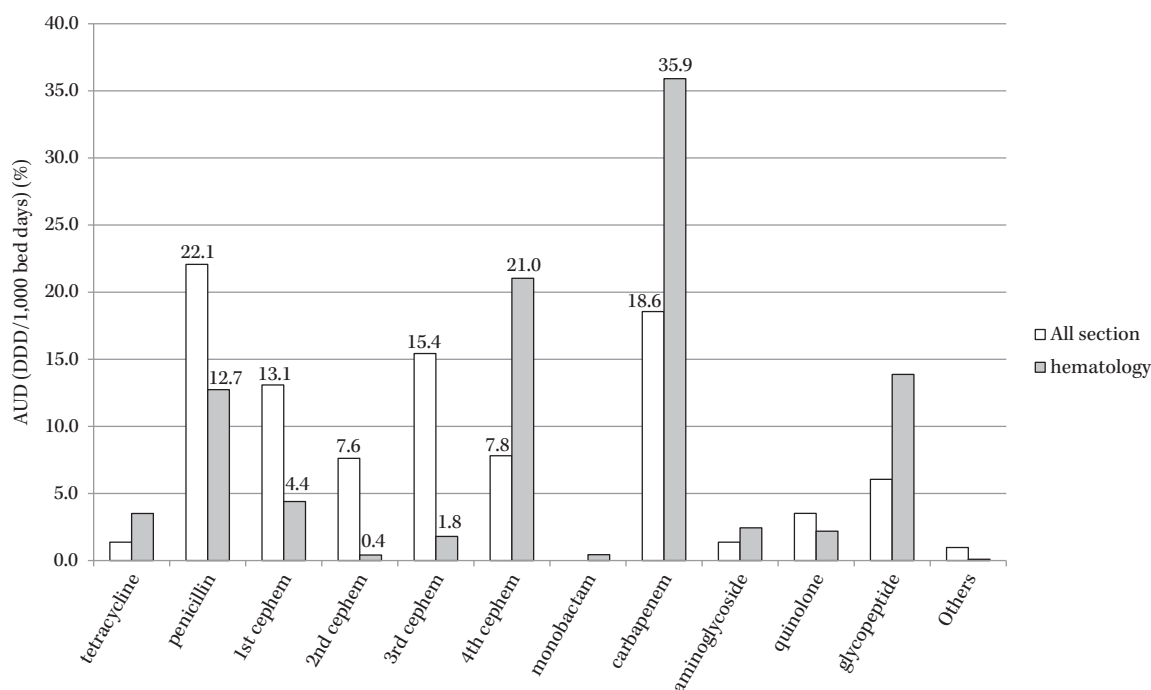


Fig. 1. Comparison of the ratio of the AUD between the hematology ward and all sections of the hospital (2011.4-2014.3).

## 2. 病棟薬剤師介入とその効果

### 1) 薬剤師による介入

血液内科病棟での抗菌薬処方時には、病棟薬剤師による処方内容の確認を実施し、病態や検体の状況について確認を行い抗菌薬処方についての確認を行った。また、TDM実施薬剤については血中濃度測定への依頼を行い、結果による処方提案を実施した。

抗菌薬の処方内容に疑問がある症例や変更の必要が考えられる症例に対しては、ICT薬剤師へ相談し、病棟薬剤師とICT薬剤師が相互に連携して処方内容を確認し、随時担当医師へ確認や提案を行った。

抗菌薬の使用期間については主にICT薬剤師が中心となり調査を行い、長期使用患者を病棟薬剤師へ報告し、長期使用の必要性や妥当性について病棟薬剤師と連携して判断を行い、必要性が認められない場合には担当医へ変更や中止の依頼を行った。

### 2) 介入による効果

当院では、2012年5月から血液内科病棟で薬剤師の配置を開始した。そこで、本研究では第I期を薬剤師配置開始前、第II期を移行期、第III期を薬剤師配置後とし、

AUDの推移と使用抗菌薬の変化について比較検討した。また、2015年8月から2015年10月の3カ月間における介入内容について調査した。

### 3. 統計学的解析

薬剤師介入が抗菌薬使用量へ及ぼす効果として、AUDの系統別使用量の変化について $\chi^2$ 検定を行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

## II. 結 果

### 1. 血液内科病棟での抗菌薬使用状況の把握

#### 1) 全診療科AUDと血液内科病棟AUDとの比較

抗菌薬の使用データから、全診療科と血液内科病棟とのAUDを比較した(Table 1)。年度別AUDは全診療科で2011年が16.4、2012年が16.5、2013年が18.3であったのに対し、血液内科病棟のAUDは2011年が623.2、2012年が559.3、2013年が354.2であった。血液内科病棟のAUDは全診療科のAUDに比較して高値であることが明らかになった。

系統別AUDを比較した結果、全診療科ではペニシリン系の使用割合22.1%、カルバペネム系が18.6%、第3世代セフェム系15.4%、第1世代セフェム系13.1%で

## a) Hospital antibiogram

	Isolates	PCG	ABPC	PIPC	CEZ	CMZ	CTM	CAZ	FMOX	CFPM	CTRX	AZT	IPM	MEPM	SBT/CPZ	SBT/ABPC	GM	AMK	ABK	MINO	LVFX	CLDM	VCM
<i>S.aureus</i> (MRSA)	1,183	100	100		100		100		100				100			100	67		1	43	83	84	0
<i>S.aureus</i> (MSSA)	1,434	59	59		0		0		0				0			0	21		0	0	6	15	0
<i>S.epidermidis</i>	1,777	92	92		80		79		80				80			79	55		1	3	60	41	0
<i>E.faecalis</i>	2,205	1	0										0							39	18		0
<i>E.faecium</i>	572	79	78																	37	76		0
<i>E.coli</i>	3,568		39	35	15	1	12	11	1	14	16	11	0	0	2	21	10	0		7	23		
<i>K.pneumoniae</i>	1,240		80	13	4	1	4	4	1	3	3	3	0	0	1	5	1	0		6	2		
<i>E.cloacae</i>	586		83	23	97	85	90	26	64	4	23	21	0.5	2	14	45	6	0.5		13	8		
<i>P.aeruginosa</i>	1,568			5					7			6	9	11	7	7		6	3		48	9	
<i>S.maltophilia</i>	561							48		77		92					74	76		0	4		

## b) Hematology antibiogram

	Isolates	PCG	ABPC	PIPC	CEZ	CMZ	CTM	CAZ	FMOX	CFPM	CTRX	AZT	IPM	MEPM	SBT/CPZ	SBT/ABPC	GM	AMK	ABK	MINO	LVFX	CLDM	VCM
<i>S.aureus</i> (MRSA)	50	100	100		100		100		100				100			100	66		0	32	90	87	0
<i>S.aureus</i> (MSSA)	25	70	70		0		0		0				0			0	14		0	0	5	7	0
<i>S.epidermidis</i>	213	98	98		94		94		94				94			94	76		0	15	92	47	0
<i>E.faecalis</i>	256	6	0										0							23	56		0
<i>E.faecium</i>	246	86	85																	49	85		0
<i>E.coli</i>	188		59	58	30	1	24	22	1	29	33	22	0	0	9	37	21	0		22	47		
<i>K.pneumoniae</i>	68		78	22	13	3	12	12	3			10	1		6		7	0		15	12		
<i>E.cloacae</i>	51		86	33	98	94	96	29	70			24	4		20		0	0		29	33		
<i>P.aeruginosa</i>	71			23					30			30	24	34	31	30		24	17			34	
<i>S.maltophilia</i>	61							43		73										0	11		

Fig. 2. Comparison of the antibiograms between the hematology ward and all sections of the hospital (2008.1-2014.12).

あった。血液内科病棟ではカルバペネム系が35.9%、第4世代セフェム系が21.0%と高い傾向が認められた (Fig. 1)。

## 2) 血液内科病棟独自のアンチバイオグラムの作成

血液内科病棟では抗菌薬の使用量が多く、院内全体でのアンチバイオグラムと異なることが懸念された。そのため、本研究では、血液内科病棟患者由来の検出菌の薬剤感受性データから血液内科病棟独自のアンチバイオグラムを作成した (Fig. 2)。 *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性は院内全体と比較すると低く、全診療科での imipenem (IPM) の耐性率11% meropenem (MEPM) の耐性率7% に比較し血液内科病棟での耐性率は IPM 耐性34%、MEPM 耐性31%と高値であった。さらに levofloxacin (LVFX) に対しても全診療科の耐性率は9%であったのに比較し、血液内科病棟では34%と高値であった。

*Escherichia coli* については ampicillin (ABPC) や piperacillin (PIPC) の耐性率が全診療科では39%、35%であったのに対し血液内科病棟では59%、58%と高かった。また LVFX に対する耐性率は、全診療科では23%であったのに対し血液内科病棟では47%と高かった。 *Klebsiella pneumoniae* については ABPC 以外の薬剤に対する耐性率は血液内科病棟で高い傾向が認められた。

## 2. 病棟薬剤師介入による効果

薬剤師配置前後での血液内科病棟における AUD を比較した結果では、薬剤師の病棟配置前の AUD は 623.2、

配置後の AUD は 354.2 と低下が認められた (Fig. 3)。

血液内科病棟での系統別使用量の推移を比較した結果では、使用量の多かったカルバペネム系は薬剤師配置前が233.7、配置後が96.5と有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。第4世代セフェム系では薬剤師配置前が128.9、配置後が78.3と AUD の低下は示したが有意な差は認めなかった。

## 3. 薬剤師介入内容

3カ月間における主な介入例としては、投与量や投与方法の変更や提案の介入が16件であり、そのうち腎機能や肝機能に応じた減量の提案が8件、増量提案が1件、抗菌薬開始前の相談により投与量を提案した事例が7件であった。感受性結果に基づいて薬剤変更を提案したのが3件であった。TDM 介入は33件であり、vancomycin (VCM) が31件、amikacin が2件であった。長期使用や病態の改善のため、抗菌薬使用の期間への介入が8件、薬剤変更 (de-escalation 含む) が3件、抗菌薬処方薬剤の提案が2件であった (Table 2)。その他の介入例としては、ニューモシスチス肺炎予防の sulfamethoxazole 処方依頼や bortezomib 使用時の valaciclovir 依頼や提案等であった。

## &lt;症例1&gt;

91歳、男性、左下葉肺炎にて ceftriaxone 2 g q24h で開始となったが38度の発熱継続し day5 に VCM 処方オーダーされたが、喀痰から *P. aeruginosa* の検出があったため抗菌薬変更について担当医に相談。MEPM へ薬剤

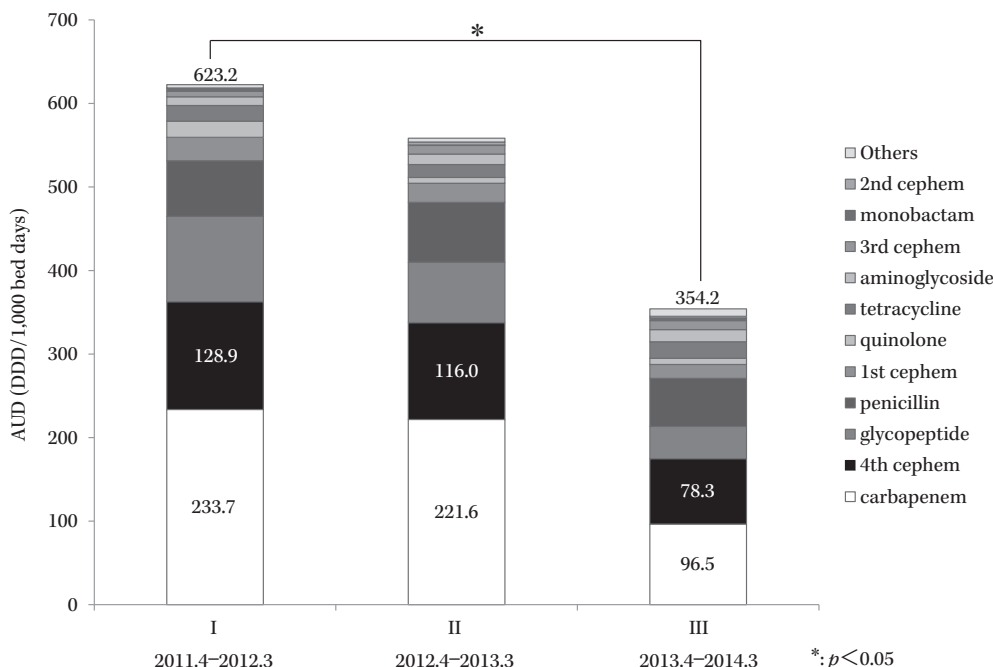


Fig. 3. The effect of pharmacist involvement on the AUD.

Table 2. Intervention analysis of antimicrobial prescription by the pharmacists in the past three months

Intervention analysis	n
Dosage and administration	16
Duration of administration	8
Medication change	3
Drug selection	2
Therapeutic drug monitoring	33
Others	4
Total	66

変更となった。

#### <症例 2>

23 歳, 男性, 急性骨髄性白血病の寛解導入時に 39 度の発熱あり, 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) として MEPM 1 g q8hr で治療開始するも解熱なく day5 にて tazobactam/piperacillin 4.5 g q8hr, micafungin 150 mg q24hr へ変更するが解熱効果が乏しく day10 で VCM 追加予定となり, 1 g q12hr 投与を推奨。その後, 血中濃度はトラフ値が 2.58 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と低く, 1 g q6hr への増量を提案し投与するもトラフ値は 8.36 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と上昇が乏しく発熱症状は継続であった。担当医師より linezolid (LZD) への変更の相談があったが血球も低く LZD が静菌的な作用であることから ICT 薬剤師と相談し, VCM を 1.25 g q6h へ増量を提案。その後, 血中濃度は 20.3 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と上昇し以降 TDM 実施にてフォロー実施。day13 で VCM 終了となった。

### III. 考 察

抗菌薬の適正使用の推進は感染治療を行う観点からきわめて重要である。感染治療では適切な抗菌薬の選択や投与量, 投与期間等に配慮した使用が求められている。一方で抗菌薬の不適切な使用は耐性菌の増加を引き起こすため医療経済的にも早急, かつ継続的に取り組まなければならない課題である。本研究では, 抗菌薬使用量が多い血液内科病棟における抗菌薬の使用量と薬剤感受性について調査を行い, 病棟薬剤師による介入効果について検討を行った。今回, 調査を行った 2011 年から 2014 年の当院血液内科の入院実績を比較したところ, 主な疾患である急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病, 骨髄異形成症候群, 悪性リンパ腫, ホジキンリンパ腫, 多発性骨髄腫, 再生不良性貧血, 造血幹細胞移植の対象件数は大きな変化がなく, 各年度において患者背景には大きな違いは認められなかった。

抗菌薬の使用データから, 血液内科病棟と全診療科との AUD を比較し, 血液内科病棟の AUD は, 全診療科の AUD に比較して高値であった。その理由として, 血液内科病棟での FN に対する抗菌薬使用, 化学療法, 移植に伴う感染症治療および感染症予防のため, 他科に比較し使用量が多いと推測された。

系統別抗菌薬使用量においては, 第 4 世代セフェム系やカルバペネム系が多く使用されており, FN の治療として第 4 世代セフェム系やカルバペネム系が選択されることが原因と考えられた。その他の系統別抗菌薬使用量では, グリコペプチド系の AUD が高かった。これは血球減少時の発熱に対して FN として治療が開始されるもの

の解熱が得られない際に追加薬剤として使用されることが原因と考えられた<sup>4,5)</sup>。VCMの投与に関しては、病棟薬剤師が100%の症例でTDM介入を行っており適正使用へ向けて取り組んでいる。VCMのTDM介入での提案受け入れは、別途実施した3カ月間での調査でも、100%であった。

抗菌薬処方に対して病棟薬剤師が常に確認し、処方内容について疑問がある場合には担当医に確認を行っており、病棟薬剤師は常にICT薬剤師と相談しながら処方内容がより適切になるように努めている。過去3カ月間における薬剤師による抗菌薬処方への介入としては、腎機能や肝機能に応じた減量の提案が8件あり、提案は全例で受け入れられた。増量提案は1件であり、これは透析患者の投与量についての提案であった。また、担当医からの抗菌薬開始前の投与量の相談により投与量を提案した例が7件あり、疾患や腎機能・肝機能、PK/PD理論に基づいて提案を行った。

アンチバイオグラムでは病院環境で耐性化を生じやすく、院内耐性菌の一つの指標とされる*P. aeruginosa*について<sup>6-8)</sup>、血液内科病棟での第4世代セフェム系やカルバペネム系の耐性率が高くAUDを反映している結果となった。このことから、血液内科病棟にて*P. aeruginosa*の感染を視野に入れて治療を行う場合は、一般的なスペクトラムを考慮することに加え当院独自の血液内科病棟におけるアンチバイオグラムを活用することが重要であると考えられる。さらに血液内科病棟では、他科に比較し耐性率が高いことを考慮して治療を行う必要があることが示唆された。*E. coli*に対するLVFX耐性率が高かった理由として、血液疾患患者での予防内服としてLVFXの経口投与を行っていることが要因であると考えられた。

当院における薬剤師の病棟配置後のAUDは、配置前のAUDに比較し低下が認められた。さらに、血液内科病棟での系統別使用量の推移の比較では使用量の多かったカルバペネム系で有意な低下が認められた。これは、病棟薬剤師の常駐により抗菌薬使用状況をカルテで確認し必要時に医師と相談していること、さらに、抗菌薬長期使用症例に対するICT介入の成果と考えられた。

病棟薬剤師配置後、病棟薬剤師とICTとの連携により、抗菌薬使用量は適正化が図られている。血液内科病

棟では血球低下がみられる症例も多く、血球回復前の安易な抗菌薬変更、安易なde-escalationや中止は感染症発症のリスクからも避けることが重要である。また、化学療法施行中の場合は、血球減少の可能性を考慮し抗菌薬を継続使用する場合がある。このような局面に対して、血液内科病棟のカンファレンス参加や診療科医師とのコミュニケーションを図れる病棟薬剤師とICT薬剤師とが密に連携することでAMSの質がさらに向上すると考える。

今後、知識の共有や治療方針、患者状態の把握など病棟薬剤師とICT薬剤師との連携を強め積極的な介入を行い、抗菌薬使用の適正化を図りたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) Merlo J, Wessling A, Melander A: Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 27-30
- 3) Institute CaLS: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2008
- 4) 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, 2014
- 5) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 6) Buising K L, Thursky K A, Robertson M B, Black J F, Street A C, Richards M J, et al: Electronic antibiotic stewardship-reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 608-16
- 7) 田中 大, 深澤鈴子, 喜古康博, 木下かおり, 坂口みきよ, 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. *環境感染誌* 2008; 82: 365
- 8) 宮崎博章: 抗菌薬制限下における緑膿菌の感受性の推移. *環境感染誌* 2008; 82: 6-13

## Contribution of ward pharmacists to appropriate antimicrobial use in the hematology ward

Michiya Tanuma, Masayo Tanaka and Takao Orii

Department of Pharmacy, NTT Medical Center Tokyo, 5-9-22 Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

Appropriate antimicrobial use is an important issue considering measures against nosocomial infections, and is also important in terms of the prevention of the emergence of resistant strains. Therefore, we quantified the degree of antimicrobial use in the hematology ward, where large amounts of antimicrobial agents are used, on the basis of antimicrobial use density (AUD) and compared it with the prescription of antimicrobials in all departments of the hospital, in order to reveal the current situation of antimicrobial use through antibiograms generated from drug sensitivity of bacteria detected in our hospital. In addition, changes in antimicrobial use after intervention by ward pharmacists were also investigated.

The AUD in the hematology ward was higher than that in all departments, but decreased from 623.2 to 354.2 after the intervention by ward pharmacists. The AUD analyzed for each drug class indicated greater use of amounts of fourth-generation cepheims and carbapenems. However, after assignment of the ward pharmacists, the amount of carbapenem use significantly decreased.

The antibiograms revealed that the resistance rates were higher in the hematology ward than those in all departments. Regarding the drug sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* in particular, the resistance rates to imipenem (IPM) and meropenem (MEPM) were higher (34% and 31%, respectively) in the hematology ward than those in all departments (11% and 7%, respectively). These findings suggest that drugs need to be selected carefully based on antibiograms.