

## 【総説】

## 抗菌化学療法認定薬剤師の役割と病棟専従薬剤師への支援

—泌尿器科領域—

藤居 賢<sup>1)</sup>・吉岡 薫<sup>1)</sup>・國本 雄介<sup>1)</sup>・清治 翔伍<sup>1)</sup>  
 松山 佳樹<sup>2)</sup>・高橋 聡<sup>3)</sup>・舂森 直哉<sup>2)</sup>・宮本 篤<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 札幌医科大学附属病院薬剤部\*<sup>2)</sup> 札幌医科大学医学部泌尿器科学講座<sup>3)</sup> 同 感染制御・臨床検査医学講座

(平成 29 年 1 月 30 日受付・平成 29 年 3 月 8 日受理)

本邦において 2016 年に抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言「抗菌薬適正使用支援 (AS) プログラム推進のために」が発表され、AS の推進が強く求められている。現在、札幌医科大学附属病院では抗菌薬の適正使用に向けて、Infection Control Team が抗菌薬適正使用支援ラウンドを行っているが、院内におけるすべての感染症患者をフォローするまでにいたっていない。全病棟に専従の薬剤師が配置されている状況を鑑みると、各病棟における感染症患者を細やかにフォローするためには、病棟専従薬剤師との連携が必要不可欠である。このような背景のなか、抗菌化学療法認定薬剤師は、病棟専従薬剤師への感染症治療介入支援と病棟専従薬剤師のスキルアップを図るという 2 つの重要な役割を担う必要がある。院内に発生する感染症のなかでも、尿路感染症は多くの診療科で発生し、その治療にはグラム陰性桿菌を中心とした腸内細菌に有効な抗菌薬が選択されている。しかし、近年、本邦において ESBL 産生菌、キノロン耐性大腸菌、多剤耐性緑膿菌の報告も多数あり、これまでの抗菌薬治療では十分に効果を発揮できない症例も散見されるようになった。このような耐性菌発生の原因の一つに抗菌薬の濫用が挙げられ、耐性菌の発生を意識した適正な抗菌薬使用が強く求められている。抗菌薬適正使用を支援する抗菌化学療法認定薬剤師は、院内の抗菌薬適正使用の評価、病棟専従薬剤師への感染症治療支援、感染症治療開始から終了までの抗菌薬適正使用への介入が必要である。

**Key words:** infectious disease chemotherapy pharmacist, appropriate use, antimicrobial stewardship, urinary tract infection

感染症はどのような基礎疾患をもった患者においても発生しうる疾患であり、各病棟において病棟薬剤業務を行っている薬剤師が、感染症治療に積極的にかかわることが抗菌薬適正使用を推進するうえで必要である。2007 年、IDSA/SHEA (米国感染症学会/米国医療疫学学会) において antimicrobial stewardship (AS) を推進するためのガイドライン<sup>1)</sup>、2016 年には AS を実践するためのガイドライン<sup>2)</sup>が発表された。本邦においては 2016 年に抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言「抗菌薬適正使用支援 (AS) プログラム推進のために」<sup>3)</sup>が発表され、AS の推進が強く求められている。現在、当院では抗菌薬の適正使用に向けて、Infection Control Team (ICT) が Antimicrobial Stewardship Team (AST) として抗菌薬適正使用支援ラウンドを行っている。本稿では、泌尿器科領域に注目し尿培養で分離頻度が増加傾向にある ESBL 産生 *Escherichia coli* とその治療に関する話題を取り上げ、抗菌化学療

法認定薬剤師の役割と病棟専従薬剤師の連携について概説する。

## I. 札幌医科大学附属病院概要

札幌医科大学附属病院 (以下、当院) は、医科系大学の附属総合病院として 26 診療科、938 床 21 病棟の施設を有し、教育・研究活動に加え、遠隔地の多い北海道における地域医療の発展や災害時の受け入れ医療機関として大きな役割を担っている。2015 年度の実績としては、入院患者数 782 人/日、外来患者数 1,814 人/日、平均在院日数 15.2 日、入院処方箋枚数 558.5 枚/日、外来処方箋枚数 892 枚/日 (院外処方せん発行率 92.1%) である。薬剤部の薬剤師数 55 名、2015 年より全病棟に薬剤師を専従配置し、病棟薬剤業務実施加算を算定している。感染症関連資格認定者は、抗菌化学療法認定薬剤師 2 名、感染制御専門薬剤師 1 名、HIV 感染症専門薬剤師 1 名であ

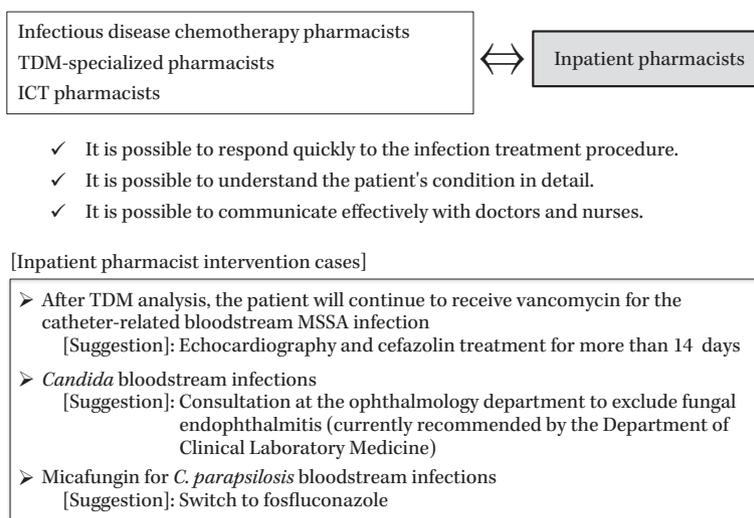


Fig. 1. Infectious disease chemotherapy pharmacists provide support for infection treatment by offering consultations with inpatient pharmacists.

り、現在、薬剤師3名がICTメンバーとして活動している。また、感染防止対策加算については、感染防止対策加算2算定の医療機関6施設と連携し感染防止対策加算1を、感染防止対策加算1算定の医療機関2施設と連携し感染防止対策地域連携加算を算定している。

## II. ICT 薬剤師の役割

当院におけるICT薬剤師の感染対策業務は、抗菌薬のPK/PD理論に基づいた投与の推奨、抗菌薬TDMの実施と投与設計の支援、広域抗菌薬の届出管理、抗菌薬適正使用支援ラウンド、病棟専従薬剤師との連携、抗菌薬の使用調査・統計、抗菌薬使用指針・マニュアル類の作成・改訂、感染症治療に関する薬剤情報提供、研究・エビデンスの構築<sup>4,5)</sup>、啓発・教育など多岐にわたる。特に、当院では感染制御部を設置しており、それぞれのICTスタッフが専門性を活かした感染対策を実施できる環境にある。そのため、薬剤師はその専門領域である消毒薬や抗菌薬の適正使用について、より専門性に特化した役割を果たさなければならない。抗菌薬の適正使用は感染症治療における的確な抗菌薬の選択、副作用発現および重症化の防止、耐性菌発現の抑制などが重要となり、薬剤師がASの中心となるべきである。

## III. 抗菌薬適正使用支援ラウンド

当院感染制御部はICTおよびASTからなる独立した組織であり、所属する医療従事者には感染症関連認定資格をもつ専門スタッフを配置している。われわれは抗菌薬の届出制を契機に、抗菌薬適正使用支援ラウンドを開始した。届出を指定している抗菌薬はカルバペネム系薬、抗緑膿菌ペニシリン系薬、そして抗MRSA薬である。届出は電子カルテシステムと連動させることにより、処方入力時の必須条件(届出率100%)としている。届出された抗菌薬は電子カルテシステム内にデータベース化され

ており、薬剤師がそのデータを取りまとめて抗菌薬適正使用支援ラウンドで報告している。抗菌薬適正使用支援ラウンドでは抗菌薬選択の妥当性、治療経過、培養結果等について症例検討を行っている。介入および情報提供が必要と考えられる症例については、カルテ記載や主治医への直接連絡、または病棟専従薬剤師を介して抗菌薬適正使用の支援を図っている。

## IV. 病棟専従薬剤師との連携

当院では抗菌薬の適正使用に向けて、ASTが抗菌薬適正使用支援ラウンドを行っているが、各病棟・診療科におけるすべての感染症患者をフォローするまでにいたっていない。そこで、全病棟に専従の薬剤師が配置されている今、多くの診療科の感染症患者をフォローするためには、病棟専従薬剤師との連携が必要不可欠となっている。病棟専従薬剤師は各診療科において専従で業務を行っていることにより、感染症治療への迅速な対応、患者の病状等の詳細な把握、医師や看護師との良好なコミュニケーションをとることが可能である。それ故、抗菌薬適正使用支援ラウンドにおいて病棟専従薬剤師への介入および情報提供がより有用と判断した場合は、病棟専従薬剤師を介して抗菌薬適正使用の支援を行っている。また、抗菌薬のTDMは、日本化学療法学会/日本TDM学会 抗菌薬TDMガイドライン作成委員会編「抗菌薬TDMガイドライン改訂版」を基にTDM専任薬剤師および病棟専従薬剤師がTDM解析を行っている。TDM解析報告の際、TDM解析結果の報告だけでなく、各感染症ガイドラインに基づいて抗菌薬の使用を評価し、感染症治療開始から終了まで抗菌薬適正使用に向けた介入を現在進めている(Fig.1)。ASTメンバーである抗菌化学療法認定薬剤師は抗菌化学療法の専門家として、病棟専従薬剤師へのコンサルティングや病棟専従薬

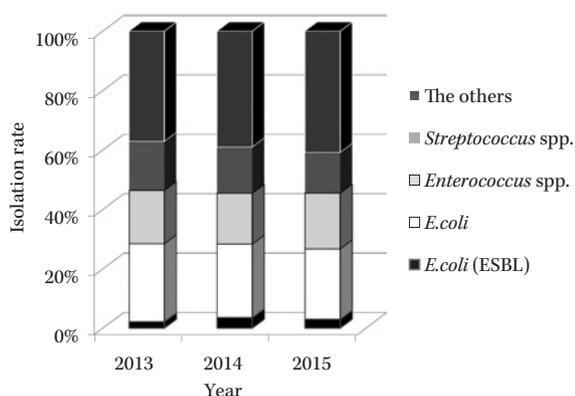


Fig. 2. Bacteria isolated from Commercial Urinary Culture in Hokkaido and Sapporo City Suburbs.

剤師向けの感染症勉強会を充実させることにより、病棟専従薬剤師への感染症治療介入支援とスキルアップを図ることが重要であると考えられる。

#### V. 泌尿器科領域における耐性菌治療

尿路感染症は多くの診療科で発生し、その治療にはグラム陰性桿菌を中心とした腸内細菌に有効な抗菌薬が選択されている。しかし、近年、本邦においてESBL産生菌、キノロン耐性大腸菌、多剤耐性緑膿菌の報告も多数あり、今までの抗菌薬治療では十分に効果を発揮できない症例も散見されるようになった。特にESBL産生菌は院内感染にとどまらず市中感染の原因菌としても認識されるようになってきている。われわれは、2013年1月～2015年12月の外来および入院患者の入院2日以内の尿路培養結果4,062株について調査した結果、分離菌は*E. coli*(27.8%), *Enterococcus* spp.(18.0%), *Streptococcus* spp.(15.0%)が主に検出された。ESBL産生*E. coli*は*E. coli*全体の10.4%で認められ、2013年8.3%, 2014年14.4%, 2015年12.7%と増加傾向であった(Fig. 2)。これは北海道および札幌市近郊においてもESBL産生*E. coli*が市中尿路感染症の原因菌として認識する必要があることを示唆している。ESBL産生菌感染症治療の第一選択薬としてカルバペネム系薬が最も信頼できる抗菌薬であるが<sup>6,7)</sup>、市中においてもESBL産生菌の分離頻度が高まっている今、すべての症例にカルバペネム系薬を選択することが適切であろうか、感受性のある他の抗菌薬の治療について考察する。Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC)は、尿路感染症からの血流感染、大腸菌感染症患者においてカルバペネム系薬と同等の治療成績であった<sup>8)</sup>。一方で、肺炎、カテーテル関連血流感染、免疫不全患者においてカルバペネム系薬と比較し、死亡リスクが1.92倍になるという報告もある<sup>9)</sup>。Cefmetazole(CMZ)はESBL産生大腸菌による尿路感染症治療で有用<sup>10)</sup>、さらに、重篤ではない血流感染治療で有用<sup>11)</sup>であったとの報告がある。Flomoxef (FMOX)はESBL産生大腸菌による感染症治療においてde-escalationの選択肢として有

用<sup>12)</sup>であり、fosfomycin (FOM), faropenem (FRPM)およびclavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC)はESBL産生大腸菌による膀胱炎に有用<sup>13-15)</sup>との報告がある。これらの報告から、ESBL産生菌による重篤な血流感染治療には、第1選択薬としてカルバペネム系薬、比較的重篤ではない血流感染にはTAZ/PIPCまたはCMZ、膀胱炎等の尿路感染にはFMOX, FOM, FRPMおよびCVA/AMPCの選択が可能であると考えられる。ただし、原則、分離菌の感受性結果が感性的の場合に限り、耐性の場合には感受性のある抗菌薬の選択が優先となる。

#### VI. まとめ

抗菌薬化学療法認定薬剤師の育成体制、各医療機関への配置、保険診療上での評価など、未だ決して十分とは言えない現状にある。ASにおける薬剤師の役割は多岐にわたるが、多くの施設で薬剤師のマンパワー不足という問題を抱えているなか antimicrobial stewardship program (ASP)を実践していくためには、抗菌薬化学療法認定薬剤師と病棟専従薬剤師との連携強化が必要不可欠である。抗菌薬適正使用の支援に向けて、抗菌薬化学療法認定薬剤師はおのおのの医療施設に合った役割を確立し、ASPを実践する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) 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) 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
- 3) 日本化学療法学会：抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言「抗菌薬適正使用支援(Antimicrobial Stewardship; AS)プログラム推進のために」。日化療会誌 2016; 64: 379-85
- 4) Fujii S, Takahashi S, Makino S, Kunimoto Y, Nakata H, Noda N, et al: Impact of Vancomycin or Linezolid Therapy on Development of Renal Dysfunction and Thrombocytopenia in Japanese Patients. *Chemotherapy* 2013; 59: 319-24
- 5) Kunimoto Y, Ikeda H, Fujii S, Kitagawa M, Yamazaki K, Nakata H, et al: Plasma tenofovir trough concentrations are associated with renal dysfunction in Japanese patients with HIV infection: a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci* 2016; 2: 22
- 6) Paterson D L, Ko W C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas J M, Goossens H, et al: Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 31-7

- 7) Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al: Cefepime versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Nosocomial Pneumonia in Intensive Care Unit Patients: a Multicenter, Evaluator-Blind, Prospective, Randomized Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3442-7
- 8) Rodríguez-Baño J, Navarro M D, Retamar P, Picón E, Pascual Á:  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 167-74
- 9) Tamma P D, Han J H, Rock C, Harris A D, Lautenbach E, Hsu A J, et al: Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1319-25
- 10) Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T: The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e159-63
- 11) Fukuchi T, Iwata K, Kobayashi S, Nakamura T, Ohji G: Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 427
- 12) 山口征啓, 村谷哲郎, 大久保孔平, 松本哲朗: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 産生 *Escherichia coli* による敗血症患者の背景および治療効果に関する検討。日化療会誌 2009; 57: 491-501
- 13) Veve M P, Wagner J L, Kenney M, Grunwald J L, Davis S L: Comparison of fosfomycin toertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48: 56-60
- 14) Fujino K, Hiyama Y, Uehara T, Ichihara K, Hashimoto J, Fujii S, et al: The efficacy of faropenem for patients with acute cystitis caused by extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli*. *J Infect Chemother* 2016 Dec 2  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.11.003> [Epub ahead of print]
- 15) Rodríguez-Baño J, Alcalá J C, Cisneros J M, Grill F, Oliver A, Horcajada J P, et al: Community Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-902

## The role of infectious disease chemotherapy pharmacist and support for inpatient pharmacists: The field of urology

Satoshi Fujii<sup>1)</sup>, Kaoru Yoshioka<sup>1)</sup>, Yusuke Kunimoto<sup>1)</sup>, Shogo Seiji<sup>1)</sup>,  
Yoshiki Hiyama<sup>2)</sup>, Satoshi Takahashi<sup>3)</sup>, Naoya Masumori<sup>2)</sup> and Atsushi Miyamoto<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hospital Pharmacy, Sapporo Medical University Hospital, South 1, West 16, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, Japan

<sup>2)</sup> Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

In Japan, “For the Promotion of the Antimicrobial Stewardship (AS) Program” was published in 2016 by eight societies with regards to the appropriate usage of antibacterial agents, and it is indeed an important topic to promote. Presently, at Sapporo Medical University Hospital, the Infection Control Team is performing rounds for the appropriate use of antibacterial agents, but it could not follow-up infected patients in all clinical departments. Nowadays, when inpatient pharmacists are assigned to all hospital wards, to follow-up patients with infections in more clinical departments, the help of inpatient pharmacists is essential. It is important for infectious disease chemotherapy pharmacists to improve the skills of inpatient pharmacists and to provide support for infection treatment by offering consultations with inpatient pharmacists. Urinary tract infection is especially common among many clinical departments, and antibacterial agents that are effective against intestinal bacteria, such as gram-negative bacilli, are used for treatment. However, in recent years, there have been a large number of reports of extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains, quinolone-resistant *Escherichia coli*, and multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and in some cases, existing treatments with antibacterial agents were insufficient. A cause for such drug resistance may be the inappropriate use of antibacterial agents; thus, appropriate usage of antibacterial agents that takes such drug resistance into consideration is strongly needed and recommended. Infectious disease chemotherapy pharmacists need to evaluate the appropriate usage of antibacterial agents within the hospital, support inpatient pharmacists in treating infections, and appropriately use antibacterial agents throughout the infection treatment procedure.