

薬剤師主導の抗菌薬適正使用支援活動を通じた *Staphylococcus aureus* 菌血症に対する 診療支援の有用性に関する検討

佐村 優¹⁾・廣瀬 直樹¹⁾・倉田 武徳¹⁾・石井 淳一¹⁾・南雲 史雄¹⁾
高田 啓介¹⁾・腰岡 桜¹⁾・内田 仁樹¹⁾・山本 隼也¹⁾・井上 純樹¹⁾
関根 寿一¹⁾・石田 明²⁾・國香 則文²⁾・國島 広之³⁾

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感染症学講座

受付日：2017年9月25日 受理日：2018年5月2日

Staphylococcus aureus による菌血症 (SAB) は死亡率の高い感染症であり、感染性心内膜炎、膿瘍、骨髄炎などの合併症を呈することもあるため、早期の適正な治療薬の選択と適正な治療期間を遵守することが重要である。横浜総合病院 (以下、当院) は、300床の中規模病院であり、常勤の感染症専門医は不在であるが、抗菌薬化学療法認定薬剤師主導で、血液培養の中間報告、最終報告を収集し、主治医、病棟薬剤師とともに適正な感染症治療を支援する Antimicrobial stewardship program (ASP) 活動を行っている。今回、当院で発症した SAB を対象として、支援前 (2008~2011年度)、支援後 (2012~2015年度) に分類し、30日生存率などをアウトカム指標、適正抗菌薬の累積使用率、14日以上の抗菌薬使用率、血液培養の陰性化確認率、経胸壁心エコー実施率などをプロセス指標として検証した。その結果、両群における30日生存率は、支援前：80.0% (20/25)、支援後：81.3% (39/48) ($p=0.80$) であった。また、両群における適正抗菌薬の累積使用率は、SAB全体、MSSAでは有意な差を認めなかったが ($p=0.07, 0.44$)、MRSAでは有意な差を認めた ($p=0.02$)。両群における14日以上の適正抗菌薬使用率は、48.0% (12/25)、79.2% (38/48) ($p<0.01$)、血液培養再検査率は、36.0% (9/25)、56.3% (27/48) ($p=0.13$)、経胸壁心エコー実施率は36.0% (9/25)、47.9% (23/48) ($p=0.46$) であった。多変量解析の結果、本研究における死亡率を増加させる因子は、MRSA菌血症がオッズ比4.34 (95%信頼区間：1.10~22.90)、感染巣不明がオッズ比5.87 (95%信頼区間：1.43~29.98)、感染性心内膜炎がオッズ比4.00 (95%信頼区間：1.06~244.47) であった。本研究では、生存率の改善にはいたらなかったが、薬剤師主導のASP活動を通じたSABの感染症診療の支援は、適正抗菌薬の早期使用率、SABにおける適切な治療期間の達成と必要な検査の施行率などのプロセス指標の向上に繋がる可能性が示唆された。

Key words: antimicrobial stewardship, *Staphylococcus aureus* bacteremia, pharmacists

はじめに

Staphylococcus aureus はヒトの皮膚、消化管などに常在し、菌血症、皮膚軟部組織感染症などの代

表的な起炎菌となるグラム陽性球菌であり、Methicillin 感性 (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* : MSSA) と Methicillin 耐性 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) に大別

*神奈川県横浜市青葉区鉄町 2201-5

される。*S. aureus* による菌血症 (*Staphylococcus aureus* bacteremia : SAB) の死亡率は報告によって異なるが, MSSA では 20% 程度, MRSA では 30~50% 程度と高率であり, MRSA では約 2 倍上昇すると報告されている¹⁾。また, 年齢 10 歳の上昇で死亡のリスクは 1.3 倍上昇するといわれている²⁾。したがって, SAB では, 初期に適正な抗菌薬を使用することが重要となる。また, SAB は感染性心内膜炎, 膿瘍, 骨髄炎などの合併症を呈することもあり, 14 日未満の治療期間では再燃する危険性が指摘されているため, 非複雑性 SAB では 14 日以上の治療期間, 複雑性 SAB では 28 日以上の治療期間が推奨されている³⁾。さらに, 近年ではさまざまな MRSA 感染症の第一選択薬である vancomycin (VCM) において, MSSA に対しては β -ラクタム系薬よりも治療成績が劣ることが報告されており⁴⁾, 感染性心内膜炎, 人工物留置例などの初期治療として, β -ラクタム系薬との併用療法についても言及されている^{4,5)}。

近年, 抗菌薬の適正使用を推進する方法として, 2007 年に米国感染症学会と米国医療疫学学会から Antimicrobial stewardship program (ASP) のガイドラインが公表された⁶⁾。本ガイドラインは「抗菌薬の使用制限」と「前向きな介入とフィードバック」を主要な戦略としており, 後者では, 感染症専門医または感染症のトレーニングを受けた薬剤師による抗菌薬の適正使用支援を推奨している⁶⁾。本邦においても, 2017 年 8 月に 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会より「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」が発表され, 米国と同様に薬剤師を主要構成メンバーに加えた Antimicrobial stewardship team (AST) の発足を推奨している。

横浜総合病院 (以下, 当院) は常勤の感染症専門医が不在の 300 床の中規模病院である。また, 細菌検査は外部業者に委託しているため, 菌血症などの重症感染症では, 対応の遅れによって患者の生命予後に影響を与える可能性がある。したがって, 結果判明後の迅速な対応が求められる。そのため, 当院では, 2012 年度から主治医と病棟薬剤師, 感染症担当薬剤師が協働し, 血液培養陽性例を対象に薬剤師の早期支援による Antimicrobial stewardship 活動を行っている⁷⁾。

これまでに, 本邦における Antimicrobial stewardship 活動を通じた菌血症に対する AST や薬剤師の支援活動に関する報告はあるが^{8,9)}, 常勤の感染症専門医不在の中規模病院において, 薬剤師主導の Antimicrobial stewardship 活動による SAB への診療支援に関する報告は限られている。今回, 当院における支援内容を後方視的に検証した。

1. 対象と方法

1. 薬剤師主導の ASP 活動における感染症診療の支援内容

当院では, 全 7 病棟に薬剤師が 1 名ずつ常駐している。また, 2012 年度から病院長の指示のもとで, 抗菌化学療法認定薬剤師 1 名を感染症担当薬剤師として専任で薬剤科内に配置し, 主治医および病棟薬剤師と連携して, 薬剤師主導の ASP 活動を開始した⁷⁾。その主な活動内容を 1)~3), SAB に対する具体的な支援内容を 4), Fig. 1 に示す。

1) 初期治療に対する薬剤師の支援内容

ASP 活動の前は主治医または一部の病棟薬剤師の裁量で初期治療を開始していたが, ASP 活動後は抗菌薬の開始時に病棟薬剤師と主治医で協議して非感染性疾患を除外したうえで, 抗菌薬投与前の血液培養 2 セット採取を含む各種培養採取, 患者背景, 感染臓器, 推定起炎菌に応じた初期の抗菌薬選択に関する支援を開始した。休日や時間外, 他の業務などで初期の抗菌薬選択に関与できていない場合は, その翌日または休日明けの朝に病棟薬剤師が担当病棟の使用抗菌薬を確認してその妥当性を検証することで支援を行っている。また, 病棟薬剤師がこれらの活動を通じて重症例と判断した場合や全身性炎症反応症候群の基準を満たす場合には, 感染症担当薬剤師も含めた感染症診療の支援を実施している。さらに, 病院長の指示のもとで必要に応じて主治医から感染症担当薬剤師に相談する体制も設けるとともに, 感染症担当薬剤師が専用の PHS を携帯し, 不在時でも必要に応じて血液培養陽性例や重症例の相談を受けることで感染症診療を支援している。当院では, これらの活動を通じて薬剤師による感染症の初期治療に関する支援を行っている。

2) 血液培養の中間報告時における薬剤師の支援内容

当院では検体検査が外部委託ということもあり, ASP 活動前は血液培養の中間報告が該当病棟に運

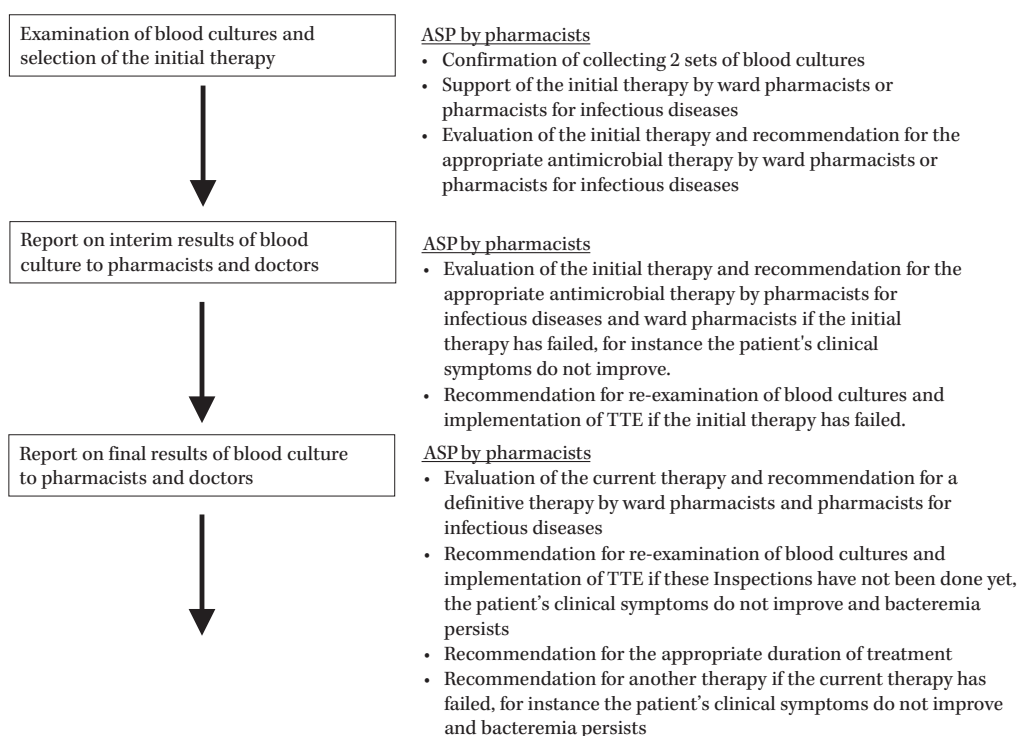


Fig. 1. Outline of pharmacist-driven support through an ASP for *Staphylococcus aureus* bacteremia
Pharmacists for infectious diseases and ward pharmacists support the doctors from initial therapy to definitive therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia.

搬されるのみで、主治医への連絡が遅れて治療に影響することがあった。そのため、2012年度からの薬剤師主導のASP活動開始後は、感染症担当薬剤師が検査科からの血液培養陽性の中間報告を受け、必要に応じて菌種にかかわる情報を外部委託先の検査室に直接確認したうえで、ただちに主治医と病棟薬剤師とともにその結果および対象患者の臨床所見、検査所見から、現行の抗菌薬の選択と用法用量の妥当性を評価する支援を開始した。その際、抗菌薬選択や用法用量の適正化に加え、必要に応じて血液培養の再検査や陰性化確認を含む各種培養検査および治療上必要となる検査項目なども提案することで、適正な感染症診療に繋がる支援を実施している⁷⁾。

3) 最終報告後における薬剤師の支援内容

ASP活動前は主治医の裁量または一部の病棟薬剤師の支援によって最終報告に基づくEscalation, De-escalation, 経口薬へのスイッチ、適切な治療期間の設定、各種必要な検査を実施していた。そのため、薬剤師主導のASP活動後は、主治医に加えて感染症担当薬剤師と病棟薬剤師も細菌検査の最終報告を確認し、起炎菌、感受性結果、臨床経過とともに

に現行の抗菌薬治療を評価する体制とした。また、感染症担当薬剤師は評価した情報をもとに、Escalation, De-escalation, 経口薬へのスイッチ、適切な治療期間の設定、各種必要な検査の実施を主治医に提案することで、適正な感染症診療に繋がる支援を試みた。

4) SABに対する薬剤師主導の具体的な支援内容

病棟におけるSABの初期治療支援および中間報告でブドウ球菌と連絡があった場合の対応として、市中発症例はMSSAのカバーとMRSA感染に関するリスク因子の有無を確認し¹⁰⁾、その危険性がある場合や重症例の場合には原則的に抗MRSA薬の使用を推奨している。また、院内発症例では原則的に抗MRSA薬の使用を推奨している。その際、初期からVCMを使用する場合は初期投与設計、Therapeutic drug monitoring (TDM)に関する支援に加え、VCMがMSSAに効果不十分であることも考慮して⁴⁾、原則的にはβ-ラクタム系薬などのMSSAに有効な抗菌薬の併用を提案している。さらに、抗MRSA薬の選択時はVCMの投与可否についても検討している。具体的には、重症例や治療が遅れて

いる症例，血中濃度コントロールの難しい高齢者および腎機能障害例は，不適切な VCM の血中濃度が生命予後や腎毒性に影響する可能性があるため，肺炎を除外したうえで daptomycin (DAP) を使用することも推奨している。

最終報告後に SAB と確定した場合の対応として，単純性 SAB では 14 日以上，複雑性 SAB では 28 日以上の治療期間¹⁰⁾の提案を行っている。また，単純性および複雑性の治療期間を判断する際は先行研究に基づいて¹¹⁾，中間報告後または最終報告後の血液培養再検査による持続的菌血症の除外および経胸壁心エコー (Transthoracic echocardiography : TTE) の実施による感染性心内膜炎の除外を原則的に全例で主治医に提案し，持続的菌血症を認める場合は髄膜炎および化膿性血栓性静脈炎，膿瘍の精査についても主治医に提案している。

De-escalation については，主治医と協議したうえで可能な範囲で狭域となるように提案し，原則的には，他の感染が疑われずに MRSA が起炎菌と診断された場合は抗 MRSA 薬の単剤使用とし，MSSA が起炎菌と診断された場合には，可能な限り狭域な抗菌薬への De-escalation を推奨している。また，中間報告以降で，血液培養再陽性の例や臨床所見の改善が乏しい患者では，その感染巣について主治医と検討するとともに，現行治療を再評価し，必要に応じて他の抗菌薬の選択を提案することで，適切な感染症診療の支援を試みている。

2. 対象患者

2008 年 4 月～2016 年 3 月に SAB を発症した当院の入院患者を対象とし，薬剤師主導の ASP 活動前である 2008 年 4 月～2012 年 3 月の 4 年間（以下，支援前）と ASP 活動後である 2012 年 4 月～2016 年 3 月の 4 年間（以下，支援後）の 2 群に割り付け，比較検討した。なお，コンタミネーションと判断された患者，終末期などを理由に主治医の判断で無治療となった患者，転院で追跡困難であった患者は除外した。

3. SAB のアウトカム指標に関する検討

SAB のアウトカム指標として，30 日生存率，抗菌薬治療終了後の再燃率，治療中の副作用発現率を設定し，支援前後で比較した。なお，副作用については，抗菌薬による副作用と確定診断された症例を抽出した。

4. SAB のプロセス指標に関する検討

SAB のプロセス指標として，適正抗菌薬の累積使用率，初期治療薬の内訳，初期治療開始後から Definitive therapy 前までの抗菌薬の内訳，最終報告後の Definitive therapy の内訳，VCM を 4 日以上使用した患者における初回トラフ値の分布，De-escalation 実施率，SAB の Care bundle として推奨されている 14 日以上の抗菌薬使用率，抗菌薬投与終了前までの血液培養の陰性化確認率，TTE 実施率^{3,11,12)}を設定し，支援前後で比較した。

なお，適正抗菌薬は感受性を有する抗菌薬と定義し，適正抗菌薬の累積使用率は MSSA，MRSA の起炎菌別でも比較した。また，初期治療は血液培養施行から 2 日以内と定義した。VCM の初回トラフ値は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満を低値，10～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を治療域，トラフ値 >20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を高値と定義した¹⁰⁾。SAB の Care bundle 項目は先行研究^{3,11,12)}から引用し，血液培養陰性化の確認期間については薬剤師主導の ASP 活動という点を加味して抗菌薬投与終了前までと定義した。De-escalation は先行研究¹³⁾と細菌検査の外部委託によるタイムラグを考慮して，感受性結果報告から 2 日以内の実施率で評価し，併用療法から単剤療法への変更も含む感受性結果に基づいた狭域抗菌薬への変更と定義した。

5. SAB による死亡のリスク因子に関する検討

対象患者を生存群，死亡群に分類し，調査項目から 30 日以内の死亡に影響するリスク因子について検討した。なお，リスク因子は先行研究を参考に^{2,11)}，年齢，透析，悪性腫瘍などの患者背景，MRSA，ASP 活動，感染源を組み込み検討した。

6. 統計解析

量的データは正規性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，適正抗菌薬使用の割合は血液培養施行日を Day1 として Kaplan-Meier 法にて累積率を算出し，Log-rank 検定を用いて比較した。さらに，SAB によるリスク因子の検討は生存と死亡を目的変数，その他の調査項目のうち $p < 0.10$ の項目を説明変数とし，ロジスティック回帰分析にて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

	Pre-ASP (n = 25)	Post-ASP (n = 48)	P-value
Age (years) * ¹	75.9 ± 11.4	73.2 ± 14.8	0.39
≥75 years (%)	15 (60.0)	23 (47.9)	0.46
Gender (male/female)	20/5	31/17	0.19
White blood cell counts (/μL) * ¹	16108.0 ± 5043.2	11020.8 ± 4646.8	<0.01
Blood urea nitrogen (mg/dL) * ^{1,2}	23.5 ± 10.8	28.5 ± 21.4	0.59
eGFR (mL/min/1.73 m ²) * ^{1,2,3}	67.6 ± 24.9	58.9 ± 24.9	0.17
Hemodialysis	3 (12.0)	8 (16.7)	0.74
Malignancy	1 (4.0)	6 (12.5)	0.41
Diabetes mellitus	7 (28.0)	25 (52.1)	0.08
Acute kidney injury* ⁴	7 (28.0)	15 (31.3)	1.00
Acute liver injury* ⁵	6 (24.0)	9 (18.8)	0.76
MSSA (%)	13 (52.0)	21 (43.8)	0.62
MRSA (%)	12 (48.0)	27 (56.3)	
Nosocomial infections (%)	23 (92.0)	44 (91.7)	1.00
Source of infections			
Catheter-related bloodstream infection (%)	11 (44.0)	19 (39.6)	0.72
Diabetic foot (%)	4 (16.0)	3 (6.3)	0.18
Surgical site infection (%)	3 (12.0)	7 (14.6)	0.76
Infective endocarditis (%)	1 (4.0)	2 (4.2)	0.97
Bone and joint infections (%)	0 (0.0)	3 (6.3)	0.20
Pyelonephritis (%)	0 (0.0)	2 (4.2)	0.54
Others * ⁶ (%)	1 (4.0)	5 (10.4)	0.66
Unknown source of infection (%)	5 (20.0)	7 (14.6)	0.55

*¹ a ± b: Means ± SD*² Excluding patients with hemodialysis.*³ eGFR was the estimated glomerular filtration rate.*⁴ We evaluated acute kidney injury based on the KDIGO criteria.*⁵ We defined acute liver injury that as levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase more than twice the normal ranges or abnormal total bilirubin.*⁶ Others were liver abscess in pre-ASP, febrile neutropenia, bacterial aneurysm, infectious aortic dissection, subcutaneous abscess, and graft infection of dialysis patient in post-ASP.

7. 倫理的配慮

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: 29-009)。

II. 結果

1. 患者背景

2008年4月～2016年3月に血液培養から、*S. aureus* が検出された患者98例のうち、コンタミネーションと判断された16例、主治医の判断で無治療となった7例、転院で追跡困難であった2例を除外した結果、SABは支援前で25例、支援後で48例であった。両群の患者背景をTable 1に示す。MRSA菌血症は支援前で48.0%、支援後で56.3%、両群とも院内発症率が92%程度であり、感染巣としては、カテーテル関連血流感染症 (Catheter-related bloodstream infection: CRBSI) が最も多かった。白血球数以外の項目では、両群とも有意な差を認めなかった。

2. SABのアウトカム指標に関する検討

支援前後における30日生存率、抗菌薬治療終了後のSABの再燃率、治療中の副作用発現率をFig. 2, Table 2に示す。SABのアウトカム指標とした30日生存率、SAB再燃率、副作用発現率は有意な差を認めなかった。

両群における死亡例は支援前: 5例、支援後: 9例であり、その内訳は支援前で感染巣不明: 2例、感染性心内膜炎: 1例、CRBSI: 1例、糖尿病性足病変: 1例であり、4例がMRSA菌血症であった。一方、支援後はCRBSI: 4例、感染巣不明: 3例、感染性心内膜炎: 1例、手術部位感染: 1例であり、7例がMRSA菌血症であった。

副作用の内訳は、支援前で、急性腎障害: 3例、血小板減少症: 1例、支援後では、*Clostridium difficile* 感染症: 1例、血小板減少症: 1例、QT延長: 1例、間質性腎炎: 1例であった。

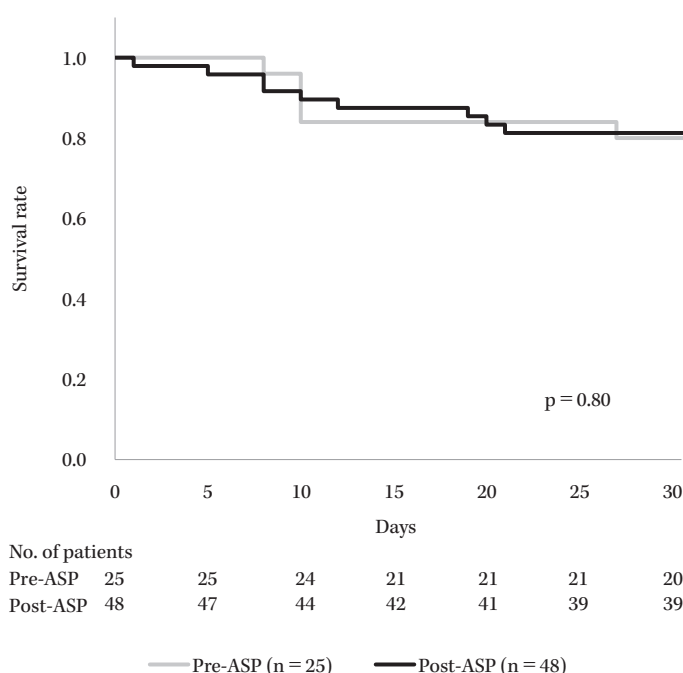


Fig. 2. Cumulative 30-day survival rate in patients pre-ASP and post-ASP for SAB. Data of the pre-ASP group were collected between April 1, 2008 and March 31, 2012, and data of the post ASP group were collected between April 1, 2012 and March 31, 2016. Data were compared using the Kaplan-Meier method and log-rank test.

Table 2. Rate of recurrence of SAB and adverse drug reactions in pre-and post-ASP

	Number of patients (%)		P-value
	Pre-ASP (n = 25)	Post-ASP (n = 48)	
Recurrence of SAB after the treatment	4 (16.0)	5 (10.4)	0.48
Adverse drug reactions	4 (16.0)	4 (8.3)	0.43

3. SABのプロセス指標に関する検討

適正抗菌薬の累積使用率を Fig. 3 に示す。全体における適正抗菌薬の累積使用率、MSSA における適正抗菌薬の累積使用率では有意な差を認めなかったが、MRSA における適正抗菌薬の累積使用率では、支援後で有意に上昇していた (p=0.02)。

次に、支援前後における初期治療薬、初期治療開始後から Definitive therapy 前までの使用抗菌薬、最終報告後の Definitive therapy を Tables 3~5 に示す。初期治療薬では、抗 MRSA 薬と他剤の併用率が支援前：16.0%、支援後：41.7%であり、支援後で有意に上昇していた (p=0.04)。また、未治療率は支援前：20.0%、支援後：4.2%であり、支援後で有意に低下していた (p=0.04)。抗 MRSA 薬の使用率は支援前：24.0%、支援後：47.9%であった (p

=0.08)。初期治療開始後から Definitive therapy 前までの使用抗菌薬では、抗 MRSA 薬と他剤の併用率が支援前：32.0%、支援後：72.3%であり、支援後で有意に上昇していた (p<0.01)。抗 MRSA 薬の使用率は、支援前：60.0%、支援後：83.0%であり、有意に上昇していた (p=0.046)。最終報告後の Definitive therapy では、抗 MRSA 薬と他剤の併用率は、支援前：16.7%、支援後：19.6%であり (p=1.00)、抗 MRSA 薬の使用率は、支援前：66.7%、支援後：65.2% (p=1.00) と両群に大きな差は認めなかった。一方、最終報告後に Definitive therapy に移行せず、治療中止となった割合は支援前：16.7%、支援後：0%であり、支援後で有意に低下していた (p=0.01)。4日以上 VCM を使用した 25 例 (支援前：10 例、支援後：15 例) における血中濃度の初

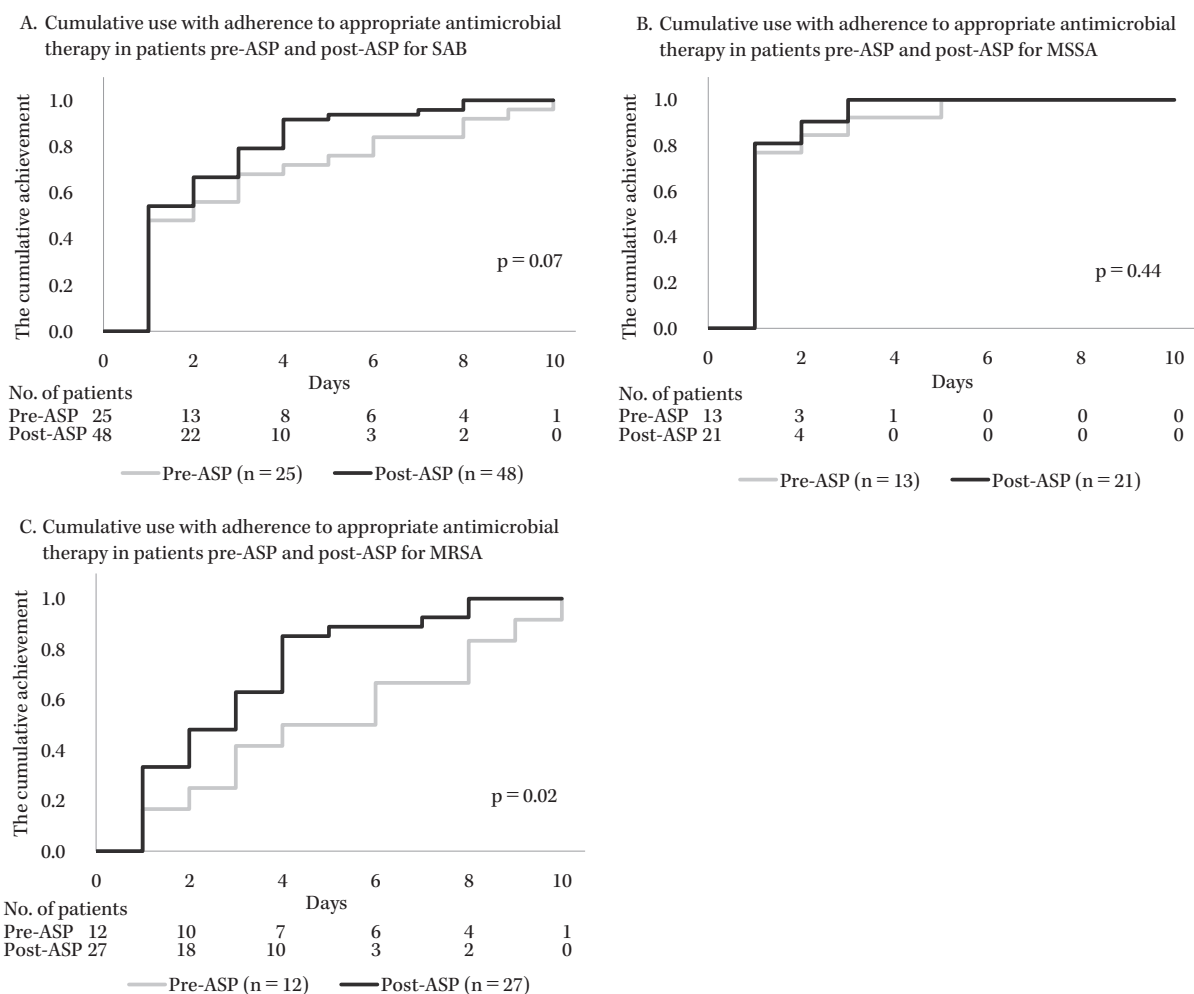


Fig. 3. Cumulative use adherence to appropriate antimicrobial therapy in patients pre-ASP and post-ASP for SAB, MSSA and MRSA

(A) Cumulative use adherence to appropriate antimicrobial therapy in patients pre-ASP and post-ASP for SAB. (B) Cumulative use adherence to appropriate antimicrobial therapy in patients pre-ASP and post-ASP for MSSA. (C) Cumulative use adherence to appropriate antimicrobial therapy in patients pre-ASP and post-ASP for MRSA. Data of the pre-ASP group were collected between April 1, 2008 and March 31, 2012 and data of the post-ASP group were collected between April 1, 2012 and March 31, 2016. Data were compared using the Kaplan-Meier method and log-rank test.

回トラフ値分布を Table 6 に示す。支援前後の比較では、治療域である 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の割合が支援後で有意に上昇し ($p=0.03$)、高値であるトラフ値 > 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の割合は支援後で有意に低下していた ($p=0.046$)。

De-escalation 実施率は支援前：14.3%、支援後：47.7% であり、支援後で有意に上昇していた ($p=0.01$, Table 7)。

支援前後における 14 日以上 の適正抗菌薬使用率、抗菌薬投与終了前までの血液培養の陰性化確認率、TTE 実施率を Table 8 に示す。14 日以上 の適正抗菌薬使用率は、支援前：48.0%、支援後：79.2% で

あり、支援後で有意な上昇を認めた ($p<0.01$)。

血液培養の陰性化確認率、TTE 実施率では、支援前後で有意な差は認めなかった。

4. SAB による死亡のリスク因子に関する検討

対象患者を生存群：59 例、死亡群：14 例に分類し、調査項目から死亡に影響するリスク因子について検討した結果、MRSA 菌血症 ($p=0.04$)、感染巣不明 ($p=0.03$)、感染性心内膜炎 ($p=0.03$) を説明変数とした (Table 9)。多変量解析では、MRSA 菌血症がオッズ比 4.34 (95% 信頼区間 1.10~22.90, $p=0.04$)、感染巣不明がオッズ比 5.87 (95% 信頼区間 1.43~29.98, $p=0.02$)、感染性心内膜炎がオッズ

Table 3. Antimicrobial agents for the initial therapy in pre-and post-ASP

	Number of patients (%)		P-value
	Pre-ASP (n = 25)	Post-ASP (n = 48)	
Administration of anti-MRSA agents	6 (24.0)	23 (47.9)	0.08
Vancomycin	3 (12.0)	10 (20.8)	0.59
Daptomycin	1 (4.0)	12 (25.0)	0.01
Teicoplanin	1 (4.0)	0 (0)	0.16
Linezolid	1 (4.0)	1 (2.1)	0.63
Other antimicrobial agents	18 (72.0)	43 (89.6)	
Tazobactam/Piperacillin	3 (12.0)	17 (35.4)	0.03
Other Penicillins	1 (4.0)	3 (6.3)	0.69
1st Cephalosporin	0 (0)	4 (8.3)	0.14
4th Cephalosporins	3 (12.0)	1 (2.1)	0.08
Other Cephalosporins	1 (4.0)	3 (6.3)	0.68
Carbapenems	10 (40.0)	13 (27.1)	0.26
Fluoroquinolones	0 (0)	1 (2.1)	0.47
Others	0 (0)	1 (2.1)	0.47
No therapy	5 (20.0)	2 (4.2)	0.04
Combination with anti-MRSA agents and others	4 (16.0)	20 (41.7)	0.04

Table 4. Antimicrobial agents from starting the initial therapy to before the definitive therapy in pre-and post-ASP

	Number of patients (%) ^{*1}		P-value
	Pre-ASP (n = 25)	Post-ASP (n = 47)	
Administration of anti-MRSA agents	15 (60.0)	39 (83.0)	0.046
Vancomycin	9 (36.0)	11 (23.4)	0.26
Daptomycin	2 (8.0)	24 (51.1)	<0.01
Teicoplanin	4 (16.0)	0 (0)	<0.01
Linezolid	0 (0)	4 (8.5)	0.13
Other antimicrobial agents	18 (72.0)	42 (89.4)	
Tazobactam/Piperacillin	3 (12.0)	17 (36.2)	0.03
Other Penicillins	0 (0)	2 (4.3)	0.30
1st Cephalosporin	0 (0)	3 (6.4)	0.20
4th Cephalosporins	2 (8.0)	1 (2.1)	0.24
Other Cephalosporins	2 (8.0)	2 (4.3)	0.51
Carbapenems	11 (44.0)	16 (34.0)	0.41
Fluoroquinolones	0 (0)	1 (2.1)	0.46
Combination with anti-MRSA agents and others	8 (32.0)	34 (72.3)	<0.01

*1 We evaluated the use of antimicrobial agents for surviving cases.

比 4.00 (95% 信頼区間 1.06~244.47, p=0.046) であり、これら 3 項目が有意なリスク因子であった (Table 10)。

III. 考察

感染症専門医による ASP 活動を通じた SAB に対する適正な治療管理、Care bundle の遵守率、生存率などを検討した報告は複数あり^{11,12,14,15)}、これらの先行研究では、生存率の向上、14 日以上の上適正抗菌薬使用率、血液培養再検率、TTE 実施率の改善を認めている。また、Wenzler らは薬剤師主導の取り組みにおいても同様の効果を報告している¹⁶⁾。

今回のわれわれの研究では、プロセス指標とした MRSA 菌血症に対する適正抗菌薬の累積使用率、14 日以上の上適正抗菌薬使用率、VCM の初回トラフ値における治療域の割合で有意な改善を認めたが、アウトカム指標とした 30 日生存率は支援前後で有意な差を認めなかった。

本研究は SAB による死亡のリスク因子に MRSA 菌血症、感染巣不明、感染性心内膜炎を特定しており、支援前後の死亡例の内訳からもこれらの因子が生存率に影響していると考えた。MRSA 菌血症と死亡のリスクについてだが、Cosgrove らは MRSA

Table 5. Antimicrobial agents for the definitive therapy in pre-and post-ASP

	Number of patients (%) * ¹		P-value
	Pre-ASP (n = 24)	Post-ASP (n = 46)	
Administration of anti-MRSA agents	16 (66.7)	30 (65.2)	1.00
Vancomycin	9 (37.5)	12 (26.1)	0.32
Daptomycin	2 (8.3)	15 (32.6)	0.02
Teicoplanin	3 (12.5)	1 (2.2)	0.08
Linezolid	0 (0.0)	2 (4.3)	0.30
Arbekacin	2 (8.3)	0 (0.0)	0.047
Other antimicrobial agents	7 (29.2)	25 (54.3)	
Tazobactam/Piperacillin	0 (0.0)	5 (10.9)	0.09
Other Penicillins	0 (0.0)	5 (10.9)	0.09
1st Cephalosporin	2 (8.3)	4 (8.7)	0.95
4th Cephalosporins	1 (4.2)	1 (2.2)	0.63
Other Cephalosporins	0 (0.0)	1 (2.2)	0.47
Carbapenems	4 (16.7)	7 (15.2)	0.87
Oral Levofloxacin	0 (0)	2 (4.3)	0.30
Discontinue treatment before the definitive therapy	4 (16.7)	0 (0.0)	0.01
Combination with anti-MRSA agents and others	4 (16.7)	9 (19.6)	1.00

*¹ We evaluated the use of antimicrobial agents for surviving cases.

Table 6. Rate of serum trough concentrations of vancomycin in pre-and post-ASP

Trough concentrations of vancomycin	Number of patients * ¹ (%)		P-value
	Pre-ASP (n = 10)	Post-ASP (n = 15)	
Too low: <10 µg/mL	2 (20.0)	2 (13.3)	0.66
Target: 10-20 µg/mL	3 (30.0)	11 (73.3)	0.03
Too high: >20 µg/mL	5 (50.0)	2 (13.3)	0.046

*¹We evaluated the rate of serum trough concentrations of vancomycin for patients who used it for more than 4 days in pre-and post-ASP.

Table 7. Rate of de-escalation in pre-and post-ASP

	Number of patients * ¹ (%)		P-value
	Pre-ASP (n = 21)	Post-ASP (n = 44)	
De-escalation within 2 days after antimicrobial susceptibility testing reports	3 (14.3)	21 (47.7)	0.01

*¹We evaluated the rate of de-escalation for possible modifiable patients and excluded untreated case and definitive therapy from the initial therapy in pre-and post-ASP.

Table 8. Rate of adherence with care bundle on SAB in pre-and post-ASP

	Number of patients (%)		P-value
	Pre-ASP (n = 25)	Post-ASP (n = 48)	
Administration for 14 days or more	12 (48.0)	38 (79.2)	<0.01
Re-examination of blood culture * ¹	9 (36.0)	27 (56.3)	0.13
Implementation of TTE * ¹	9 (36.0)	23 (47.9)	0.46

*¹We evaluated these events with or without implementation before treatment completion.

では MSSA よりも 1.93 倍上昇すると報告しており¹⁾, van Halらの Review においても MRSA は SAB のリスク因子として報告されている²⁾。本研究

では, MRSA 菌血症に対して適正抗菌薬使用率は支援後で有意に上昇していたが, 2 日目までの使用率は 50% 程度であり, この結果も生存率に影響し

Table 9. Univariate and multivariate analysis of mortality by risk factor in patients with SAB

	Number of patients (%)		P-value
	Alive (n = 59)	Dead (n = 14)	
75 years or more	29 (49.2)	9 (64.3)	0.38
Hemodialysis	7 (11.9)	4 (28.6)	0.20
Malignancy	5 (8.5)	2 (14.3)	0.61
Diabetes mellitus	25 (42.4)	7 (50.0)	0.77
MRSA bacteremia	28 (47.5)	11 (78.6)	0.04
Appropriate treatment in the initial therapy	39 (66.1)	7 (50.0)	0.36
Administration of anti-MRSA agents in the initial therapy	23 (39.0)	6 (42.9)	1.00
Acute renal injury	19 (32.2)	3 (21.4)	0.53
Acute liver injury	12 (20.3)	3 (21.4)	1.00
ASP intervention	39 (66.1)	9 (64.3)	1.00
Source of infections			
Catheter-related bloodstream infection	25 (42.4)	5 (35.7)	0.65
Unknown	7 (11.9)	5 (35.7)	0.03
Surgical site infection	9 (15.3)	1 (7.1)	0.43
Osteomyelitis and diabetic foot	9 (15.3)	1 (7.1)	0.43
Infective endocarditis	1 (1.7)	2 (14.3)	0.03
Pyelonephritis	2 (3.4)	0 (0)	0.48
Others	6 (10.2)	0 (0)	0.21

Table 10. Multivariate analysis of mortality by risk factor in patients with SAB

	Odds rate (95% CI)	P-value
MRSA bacteremia	4.34 (1.10-22.90)	0.04
Unknown	5.87 (1.43-29.98)	0.02
Infective endocarditis	4.00 (1.06-244.47)	0.046

ている可能性が考えられた。感染巣不明と死亡のリスクについてだが、López-Cortés らが行った SAB の感染症診療における Bundle の検証では、早期の感染巣コントロールも治療を成功させるための項目の一つとしており、死亡のリスク因子として感染巣不明は 1.5~2 倍上昇すると報告している¹⁴⁾。本研究においても支援後で 3 例が感染巣不明のまま死亡していることから、これらの症例では早期の感染巣の特定とコントロールが重要であり、抗菌薬の適正使用支援を主とする薬剤師主導の ASP 活動は生存率の向上に寄与できない可能性が考えられた。感染性心内膜炎と死亡のリスクについてだが、支援後の 2 例とも左心系感染性心内膜炎であった。このうち 1 例は高齢のため薬物治療のみを実施したが永眠された。van Hal らの SAB における死亡予測因子に関する検証では、左心系感染性心内膜炎は死亡率の高い疾患の一つとして報告されている²⁾。また、一般的に左心系心内膜炎は薬物治療に加えて手術も必要となるため、これらのことが本研究の生存率に影響

していると考えた。

本研究のプロセス指標とした SAB に対する適正抗菌薬の累積使用率は MRSA 菌血症において支援後で有意に上昇していた。また、初期治療、初期治療後から Definitive therapy 前までにおける抗 MRSA 薬の使用率は有意に上昇し、Definitive therapy 移行前の治療中止率が有意に減少していた。これらのことから、SAB の感染症診療に対する薬剤師主導の ASP 活動は有用であることが示唆された。

初期治療の支援および初期治療開始後から Definitive therapy 前までの支援内容における検討では、支援後で抗 MRSA 薬と β -ラクタム系薬などの併用療法が有意に増加していた。両群で多く使用されていた VCM は MSSA に対する治療成績が低くなると報告されていること⁴⁾、当院では細菌検査を外委託しており細菌検査に関する報告の遅れが直接予後に影響する可能性もあることから、薬剤師主導の ASP 活動の結果として初期に抗 MRSA 薬と β -ラクタム系薬などの併用療法が増加したと考えられる。本研究は支援前後で抗 MRSA 薬の使用状況に違いを認めたが、2011 年 10 月から当院で DAP を採用したことがこの結果に影響したと考えられた。

VCM の AUC/MIC は菌血症で 400 以上が望ましいと考えられており、その代替指標であるトラフ値は 15~20 $\mu\text{g/mL}$ が求められているが、腎機能障害のリスクも上昇する¹⁰⁾。そのため、ASP 活動とし

て VCM の初期投与設計や TDM を支援することは重要である。一方で、近年、敗血症時に抗菌薬の腎クリアランスや分布容積が亢進するという概念が提唱されており、通常量投与しても低濃度となる危険性が示唆されている¹⁷⁾。また、本研究の支援前後で 30% 程度認め急性腎障害例で VCM を使用する場合は、初期用量は変更せずに状態に応じて維持用量を調整するという推奨もあるため¹⁸⁾、血中濃度のコントロールが不良となる可能性のある症例では他剤を考慮する必要がある。当院では血中濃度測定も外部に委託しているが、重症例では測定結果が判明するまでのタイムラグが予後に影響する可能性もあるため、高齢者、腎障害例、重症例などでは、DAP の使用を推奨している。両群における VCM の使用率の差はこれらの背景も影響していると考えられた。本研究における 4 日以上 VCM 使用例での初回トラフ値分布の検証では、支援後で治療域の割合が有意に上昇して高値の割合が有意に減少したことから、支援後の VCM の推奨と投与設計は有用であったと考える。

プロセス指標とした De-escalation 実施率は支援後においても有意に上昇していた。一方で、本研究では支援後においても狭域抗菌薬の使用率が低い傾向にあった。その背景には以前より広域抗菌薬の使用率が高いこと⁷⁾、両群とも院内感染症が 90% 以上を占めており、SAB だけを対象とした Definitive therapy に移行しづらかったことが考えられた。

プロセス指標とした SAB の Care bundle 項目は、14 日以上適正抗菌薬使用率で有意な上昇を認めしたが、血液培養の陰性化確認率および TTE 実施率では統計学的に有意な変化を認めなかった。これらの SAB の Care bundle 項目について、本研究結果と感染症医および感染症コンサルトの支援である先行研究を比較検証したところ、先行研究における 14 日以上適正抗菌薬使用率は、介入前の遵守率 15~86% から介入後は 55~95% と上昇しており^{11,12,14,15)}、本研究の支援後遵守率である 79.2% は先行研究と同程度であった。次に、先行研究における血液培養の陰性化確認率は、介入前の遵守率 32~85% から介入後は 65~96% と上昇しており^{11,12,14,15)}、本研究における 56.3% は先行研究よりもやや低値であった。なお、本研究は薬剤師主導の ASP 活動のため、血液培養の陰性化確認までの期間を治療終了前の実施

と定義したが、先行研究は SAB 同定後 3~5 日以内に実施しているため、参考値として評価する必要がある。また、本研究では支援前後で統計学的に有意な改善を認めていないが、近年は血液培養の陰性化日を基準とした治療期間の推奨もあることから¹⁹⁾、薬剤師主導の ASP 活動においても早期の血液培養の陰性化確認に基づく抗菌薬の治療期間の設定と推奨は重要と考える。先行研究における TTE 実施率は、介入前の遵守率 13~85% から介入後は 55~93% と上昇しているが^{11,12,14,15)}、本研究における 47.9% は先行研究よりもやや低値であった。本研究は薬剤師主導の ASP 活動であるが、感染症非専門医である主治医を支援することで、SAB の Care bundle である 14 日以上適正抗菌薬使用率が有意に上昇し、その成績は感染症医主導の先行研究に近づくことが示唆された。

おわりに

本研究は単施設での検証で症例数が少なく検出力が不十分であったこともあり、アウトカム指標とした生存率、SAB の再燃率、副作用発現率の改善にはいたらなかったという限界点はあるが、薬剤師主導の ASP 活動を通じて SAB の感染症診療を支援することは、適正抗菌薬の早期使用率および SAB における適正な治療期間の達成率と VCM の初回トラフ値における治療域の割合というプロセス指標の向上に繋がる可能性が示唆された。

利益相反自己申告：著者 國島広之は MSD 株式会社、富山化学工業株式会社、大正富山医薬品株式会社から講演料を受けている。

文献

- 1) Cosgrove S E, Sakoulas G, Perencevich E N, Schwaber M J, Karchmer A W, Carmeli Y: Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36: 53-9
- 2) van Hal S J, Jensen S O, Vaska V L, Espedido B A, Paterson D L, Gosbell I B: Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 362-86
- 3) Thwaites G E, Edgeworth J D, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török M E, et al: Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacte-

- raemia. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 208-22
- 4) 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
 - 5) Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Tleyjeh I M, Rybak M J, et al: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435-86
 - 6) 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
 - 7) 佐村 優, 國島広之, 倉田武徳, 廣瀬直樹, 石井淳一, 腰岡 桜, 他: 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。日化療会誌 2015; 63: 544-52
 - 8) Niwa T, Watanabe T, Goto T, Ohta H, Nakayama A, Suzuki K, et al: Daily Review of Antimicrobial Use Facilitates the Early Optimization of Antimicrobial Therapy and Improves Clinical Outcomes of Patients with Bloodstream Infections. *Biol Pharm Bull* 2016; 39: 721-7
 - 9) 前田真之, 詫間隆博, 内藤結花, 宇賀神和久, 寺田真悠子, 小司久志, 他: 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—。日化療会誌 2017; 65: 751-7
 - 10) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会: MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2017, 日本化学療法学会/日本感染症学会, 東京, 2017
 - 11) Nagao M, Inuma Y, Saito T, Matsumura Y, Shirano M, Matsushima A, et al: Close cooperation between infectious disease physicians and attending physicians can result in better management and outcome for patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1783-8
 - 12) Pragman A A, Kuskowski M A, Abraham J M, Filice G A: Infectious Disease Consultation for *Staphylococcus aureus* Bacteremia Improves Patient Management and Outcomes. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2012; 20: 261-7
 - 13) Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A: Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 960-7
 - 14) 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
 - 15) Nguyen C T, Gandhi T, Chenoweth C, Lassiter J, Dela Pena J, Eschenauer G, et al: Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3390-6
 - 16) Wenzler E, Wang F, Goff D A, Prier B, Mellett J, Mangino J E, et al: An Automated, Pharmacist-Driven Initiative Improves Quality of Care for *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 194-200
 - 17) Shimamoto Y, Fukuda T, Tanaka K, Komori K, Sadamitsu D: Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1247-52
 - 18) Matzke G R, Aronoff G R, Atkinson A J Jr, Bennett W M, Decker B S, Eckardt K U, et al: Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 1122-37
 - 19) Holland T L, Arnold C, Fowler V G Jr: Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* 2014; 312: 1330-41

Evaluation of the efficacy of pharmacist-driven support for infectious diseases through an antimicrobial stewardship program for *Staphylococcus aureus* bacteremia

Masaru Samura¹⁾, Naoki Hirose¹⁾, Takenori Kurata¹⁾, Junichi Ishii¹⁾,
Fumio Nagumo¹⁾, Keisuke Takada¹⁾, Sakura Koshioka¹⁾, Masaki Uchida¹⁾,
Syunya Yamamoto¹⁾, Junki Inoue¹⁾, Hisakazu Sekine¹⁾, Akira Ishida²⁾,
Norifumi Kunika²⁾ and Hiroyuki Kunishima³⁾

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

²⁾ Internal Medicine, Yokohama General Hospital

³⁾ Department of Infectious Disease, St. Marianna University School of Medicine

Staphylococcus aureus bacteremia (SAB) is a high-mortality infectious disease and may cause complications such as infective endocarditis, abscess formation, or osteomyelitis. Therefore, it is very important to select appropriate antimicrobial agents at an early stage and to adhere to treatment for more than 14 days.

Although the Yokohama General Hospital is a medium-sized hospital with 300 beds, full-time infectious disease specialists are lacking. Therefore, pharmacists of the Certified Infectious Disease Chemotherapy Pharmacists (CIDCPs) group have implemented an antimicrobial stewardship program in which CIDCPs assist physicians and ward-pharmacists to evaluate interim and final reports of blood culture, and provide support for appropriate infectious disease treatment.

In this study, we evaluated the 30-day survival rate and adherence to cumulative use of appropriate antimicrobial agents, treatment with antimicrobial agents for more than 14 days, re-examination of blood culture, and implementation of transthoracic echocardiography in the pre-ASP (2008-2011) and post-ASP (2012-2015) periods. Results showed that the 30-day survival rate as one of the outcome indicators was 80.0% (20/25) in the pre-ASP period, and 81.3% (39/48) in the post-ASP period, which was not a significant difference. Although adherence to the cumulative use of appropriate antimicrobial agents for SAB and MSSA bacteremia as process indicators was not significantly different between the pre-ASP and post-ASP groups, that for MRSA was significantly different ($p=0.02$). Treatment adherence for more than 14 days in the pre-ASP and post-ASP groups as one of the process indicators was 48.0% (12/25) and 79.2% (38/48) ($p<0.01$), respectively; adherence to re-examination of blood culture as one of the process indicators was 36.0% (9/25) and 56.3% (27/48) ($p=0.13$), respectively; and adherence to implementation of transthoracic echocardiography as one of the process indicators was 36.0% (9/25) and 47.9% (23/48) ($p=0.46$), respectively. In a multivariate analysis, factors which increased mortality were MRSA bacteremia (odds rate 4.34, 95% confidence interval 1.10-22.90), unknown infection sites (odds rate 5.87, 95% confidence interval 1.43-29.98), and infective endocarditis (odds rate 4.00, 95% confidence interval 1.06-244.47). In conclusion, although this study found that pharmacist-driven ASP did not improve 30-day survival as one of the outcome indicators, it improved adherence to appropriate antimicrobial therapy for MRSA, the appropriate treatment duration for SAB, and the rate of the target trough concentration of vancomycin as process indicators.