

腸内細菌科細菌血液培養陽性患者に対する Antimicrobial Stewardship Team 専従薬剤師の介入効果の検証

宿利 美香¹⁾・笹野 央¹⁾・吉澤 寿宏¹⁾・松本 博志¹⁾・青嶋 瑞樹¹⁾・畦地 拓哉¹⁾
川上 剛明²⁾・長南 正佳²⁾・佐藤 邦義¹⁾・荒川隆太郎¹⁾・内藤 俊夫³⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院薬剤部*

²⁾ 同 臨床検査部

³⁾ 順天堂大学医学部総合診療科学講座

受付日：2020年9月10日 受理日：2021年4月26日

Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌や carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) などの薬剤耐性菌が世界中で増加しており、Antimicrobial Stewardship (AS) の推進が求められている。AS の実施体制として、薬剤師を含む Antimicrobial Stewardship Team (AST) が感染症治療を担うことが求められている。順天堂大学医学部附属順天堂医院では、2018年11月よりASTの専従者として感染制御専門薬剤師を配置した。今回、腸内細菌科細菌の血液培養陽性患者を対象に、専従薬剤師配置前後の介入に対する受諾率を比較し、AST 薬剤師専従化による AS 推進効果を検証した。薬剤師専従化後では、「腎機能に応じた投与量の提案」における受諾率が有意に上昇し、感染症患者の治療期間を短縮させた。薬剤師が院内マニュアルに基づき患者に適した投与量の処方支援を行ったことが要因と考える。AST の専従者として薬剤師を配置することは、感染症治療の質を向上するために有用である。

Key words: antimicrobial stewardship team, bacteremia, Enterobacteriaceae

近年、抗菌薬が効かない薬剤耐性 (Antimicrobial resistance: AMR) をもつ細菌が増加し、全世界規模での AMR 対策が求められている。

抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship: AS) の推進は、耐性菌検出患者の減少、患者予後の改善や医療コストの削減に繋がると報告されている¹⁾。米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA) のガイドラインでは、AS の実施体制として感染症専門医、薬剤師、微生物検査技師や看護師等を中心とした抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: AST) が感染症治療の支援を行うことを推奨している²⁾。

本邦では、2018年4月の診療報酬改定において、AST の活動に対して AS 加算が新設され、順天堂

大学医学部附属順天堂医院 (以下、当院) においても同月より加算の算定を開始した。当初、看護師を AST の専従者としていたが、感染症治療と制御の専門知識を有する感染制御専門薬剤師 (board certified infection control pharmacy specialist) を 2018 年 11 月より専従者として配置した。

近年、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (Extended-spectrum β -lactamase: ESBL) 産生菌やカルバペネム系に対して耐性を示す腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) などの耐性菌が問題視されている³⁾。これらの耐性菌は、プラスミド性に伝播し、院内感染のみならず市中感染でも問題になることから、AS 推進が重要である。

*東京都文京区本郷 3-1-3

今回、腸内細菌科細菌の血液培養陽性患者を対象に、AST 薬剤師専従化による AS 推進効果を検証したので報告する。

AST 専従薬剤師の主な業務として、届出抗菌薬の管理、グリコペプチド系やアミノグリコシド系の Therapeutic Drug Monitoring (TDM) 解析、カルバペネム系長期投与症例の抽出、血液培養陽性症例の確認（血液培養ラウンド）が挙げられる。このうち、血液培養ラウンドでは、血液培養およびカテーテル先端培養の全陽性症例を対象に、検出菌に対する適切な抗菌薬の選択、腎機能に応じた投与量、治療期間、追加検査の必要性について主治医に直接電話連絡し、助言・提案内容を電子カルテ上に記録している。このラウンドは、診療報酬改定以前より実施されていたが、薬剤師が参加する多職種ラウンドは週 1 回に限られており、大半は専任の感染症専門医のみで行われていた。薬剤師専従化後以降、平日 5 日間の専従薬剤師と感染症専門医によるラウンド体制に変更した。

対象は、薬剤師専従化前の 2018 年 1 月 1 日～6 月 30 日と薬剤師専従化後 2019 年 1 月 1 日～6 月 30 日のそれぞれ 6 カ月間で当院に入院し、腸内細菌科細菌が血液培養で陽性となった患者とした。なお、血液培養陽性から 1 週間以内の死亡もしくは転院となった患者は除外した。

臨床背景については、電子カルテの情報に基づき、性別、年齢、診療科、検出菌種、感染巣、初期治療抗菌薬、抗菌薬種類変更提案後における実施の有無、腎機能を調査した。検出菌種については、1 症例につき複数の菌種が検出された場合には、それぞれ別に集計を行った。また、初期治療抗菌薬は血液培養提出後に主治医が開始した抗菌薬として調査を行った。

評価項目としては、以下の (A) ～ (C) に分類し、薬剤師専従化前後での介入に対する受諾率を分類ごとに比較した。なお、1 症例に対して 2 件以上提案したケースはそれぞれ別に集計した。

(A) 腎機能に応じた投与量の提案：

治療投与量が、院内感染症治療マニュアルで推奨している腎機能に応じた投与量を逸脱していたため、適切な投与量への変更を提案した場合。なお、腎機能の指標として、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR, mL/min/1.73

m²) に体表面積を考慮して算出した体表面積未補正 eGFR (mL/min) を用いた。

(B) 抗菌薬変更の提案 (de-escalation もしくは escalation)：

菌種、薬剤感受性、患者の状態から適切な抗菌薬に de-escalation もしくは escalation を提案した場合。

(C) 現在の抗菌薬治療継続の提案：

血液培養提出後に主治医が開始した抗菌薬を変更せず継続投与するよう提案した場合。

さらに、血液培養陽性となった菌血症患者を対象に、アウトカム指標として 30 日以内の死亡率、30 日および 60 日再入院率、治療期間、在院日数を用いて⁴⁾、薬剤師専従化前後で比較を行った。

統計解析は、専従化前後における連続変数の解析には Mann-Whitney U-test、カテゴリー変数の解析には χ^2 検定を用いた。p 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。

本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院倫理委員会にて実施の承認（承認番号：19-104）を取得し、倫理的側面に配慮して行った。

薬剤師専従化前後での対象人数、性別、年齢に大きな差はなかった。診療科は内科系診療科が多く、感染巣は、胆管炎などの消化器系や腎盂腎炎などの泌尿器系が専従化前後で 60% 以上を占めていた。初期治療抗菌薬は、広域抗菌スペクトルを有するカルバペネム系あるいは tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) が、専従化前では 55.2%、専従化後では 53.3% で選択されていた。また、専従化後では、カルバペネム系よりも TAZ/PIPC が選択されている症例が多かった。一方、初期治療抗菌薬としてセフェム系が選択された症例は、専従化前後ともに全体の 1/4 程度であった (Table 1)。血液培養において検出された腸内細菌科細菌は、薬剤師専従化前後ともに *Escherichia coli* の検出が最も多く、*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. と続いた。また、ESBL 産生菌やメタロ β -ラクタマーゼ (metallo- β -lactamase : MBL) 産生菌といった耐性菌が 1～6% 程度検出された (Table 2)。提案件数は、専従化前 107 件、専従化後 109 件であった。「(A) 腎機能に応じた投与量の提案」における受諾率は、専従化前 57.9% (提案件数：19 件、受諾件数：11 件)、専従化後 89.5% (提案件数：19 件、受諾件数：17 件) で

Table 1. Baseline characteristics of the patients before and after placement of a full-time pharmacist in the AST

	before n = 105 (%)	after n = 103 (%)
Gender, male	59 (56.2)	56 (54.4)
Age, years (mean $\pm$ SD)	68.4 $\pm$ 21.6	63.7 $\pm$ 25.0
< 60 years old	22 (21.0)	27 (26.2)
$\geq$ 60 years old	83 (79.0)	76 (73.8)
Medical department		
Internal medicine	69 (65.7)	56 (54.4)
Surgery	24 (22.9)	28 (27.2)
Others	12 (11.4)	19 (18.4)
Infectious nest		
Gastroenterology	35 (33.3)	39 (37.9)
Urogenital organs	29 (27.6)	28 (27.2)
Respiratory	10 (9.5)	11 (10.7)
Catheter-related	4 (3.8)	6 (5.8)
Febrile neutropenia	10 (9.5)	5 (4.9)
Skin soft tissue	2 (1.9)	2 (1.9)
Gynecology	0 (0.0)	2 (1.9)
Cardiology	2 (1.9)	1 (1.0)
Others	3 (2.9)	1 (1.0)
Unknown	10 (9.5)	8 (7.8)
^a Antimicrobial agents		
Carbapenems	54 (43.2)	40 (32.8)
TAZ/PIPC	15 (12.0)	25 (20.5)
Glycopeptides	20 (16.0)	15 (12.3)
First-generation cepheims	2 (1.6)	3 (2.5)
Second-generation cepheims	11 (8.8)	13 (10.7)
Third-generation cepheims	15 (12.0)	11 (9.0)
Fourth-generation cepheims	2 (1.6)	4 (3.3)
Others	6 (4.8)	11 (9.0)

^a In some cases, drugs were used in combination.

あり、専従化後の受諾率は有意に上昇した ($p=0.02$, Fig. 1A)。一方で、「(B) 抗菌薬変更の提案」における受諾率は、専従化前 82.5% (提案件数: 40 件, 受諾件数: 33 件), 専従化後 90.9% (提案件数: 44 件, 受諾件数: 40 件) と変化はなく ($p=0.25$, Fig. 1B), 「(C) 現在の抗菌薬治療継続の提案」における受諾率も、専従化前 97.9% (提案件数: 48 件, 受諾件数: 47 件), 専従化後 91.3% (提案件数: 46 件, 受諾件数: 42 件) と変化はなかった ($p=0.15$, Fig. 1C)。

専従化の前後ではそれぞれ de-escalation を提案することが多く (Fig. 2A), 第二世代セフェム系への提案が多かった (Fig. 2B)。一方で, escalation ではカルバペネム系や TAZ/PIPC への提案が多かった (Fig. 2C)。

治療期間は、専従化前は 14 (11~21) 日間に対して、専従化後は 12 (9~16) 日間であり、治療期間が有意に短縮された ($p=0.016$, Table 3)。

30 日以内の死亡率, 30 日および 60 日再入院率, 菌血症患者の在院日数は、専従化前後での変化はなかった。

2017 年 8 月に抗菌薬適正使用支援プログラム (Antimicrobial Stewardship Program: ASP) を実践するためのガイドランスが公表され, AS 推進の機運が一段と高まっている。

血液培養検査は、感染症の原因となっている病原菌や抗菌薬の感受性を明らかにできることから、最適な抗菌薬での治療を提案するために必要不可欠な情報源となる。血液培養が陽性となり、血液中の菌の存在が証明されれば菌血症と診断され、採血手技等に伴う汚染菌の影響を除外したうえで、速やかに感受性を示す抗菌薬による治療が適切に行われることが求められる。本研究で検出された腸内細菌科細菌は、頻度順で *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. となっており、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infections

Table 2. Isolated bacteria before and after placement of a full-time pharmacist in the AST

	before	after
(A) Gram-positive		
MRSA	16 (4.2)	8 (2.1)
MSSA	37 (9.7)	47 (12.5)
Other <i>Staphylococcus</i>	80 (20.9)	60 (15.9)
<i>Enterococcus</i> spp.	24 (6.3)	34 (9.0)
<i>Streptococcus</i> spp.	34 (8.9)	15 (4.0)
Others	27 (7.0)	38 (10.1)
Total	218 (56.9)	202 (53.6)
(B) Gram-negative		
<i>Escherichia coli</i> , non-ESBL	43 (11.2)	53 (14.1)
<i>Escherichia coli</i> , ESBL	9 (2.3)	11 (2.9)
<i>Klebsiella</i> spp., non-ESBL	32 (8.4)	23 (6.1)
<i>Klebsiella</i> spp., ESBL	3 (0.8)	1 (0.3)
<i>Enterobacter</i> spp.	19 (5.0)	15 (4.0)
<i>Serratia</i> spp.	6 (1.6)	7 (1.9)
MBL producing bacteria	0 (0.0)	1 (0.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (4.2)	17 (4.5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0.3)	0 (0.0)
Others	29 (7.6)	36 (9.5)
Total	158 (41.3)	164 (43.5)
(C) Fungus		
<i>Candida albicans</i>	6 (1.6)	6 (1.6)
Others	1 (0.3)	5 (1.3)
Total	7 (1.8)	11 (2.9)
(A) + (B) + (C)	383	377

Data are expressed as the number of patients (%). The bacteria may be duplicated.

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; ESBL: extended-spectrum β -lactamase; MBL: metallo- β -lactamase

Surveillance : JANIS) の 2018 年報と同様の結果となった⁵⁾。また感染臓器についても、消化器系および泌尿器系が 60% 以上を占めており、過去の報告と同様であった⁶⁾。

菌血症治療に際しては、生命予後の改善を図るため速やかな抗菌薬投与が望まれており、特に敗血症性ショックでは、診断後 1 時間以内の抗菌薬による治療が推奨されている。また、グラム陰性桿菌 (gram-negative rods : GNR) が疑われる場合、治療の失敗を回避する目的で empiric に広域抗菌薬を使用するという報告⁷⁾や、近年の ESBL 産生菌増加に伴い、それらの菌をカバーすることを想定した場合の第一選択薬になることから、初期治療として広域抗菌薬が半数以上の症例で選択されていたと考える。

山田らは、感染対策チーム (Infection Control Team : ICT) による血液培養陽性患者への積極的介入を行い、90% 以上の提案が受諾され、細菌学および臨床効果の面で良好な転帰が得られたことを報告している⁸⁾。当院における薬剤師専従化前の提案受諾率は、全体では 85.0% と既報と同程度の結果となったが、腎機能に応じた投与量の提案は、専従化前では 57.9% と低い受諾率であった。専従化前後ともに院内マニュアル推奨投与量よりも少ない投与量で治療されている症例が多く、抗菌薬増量

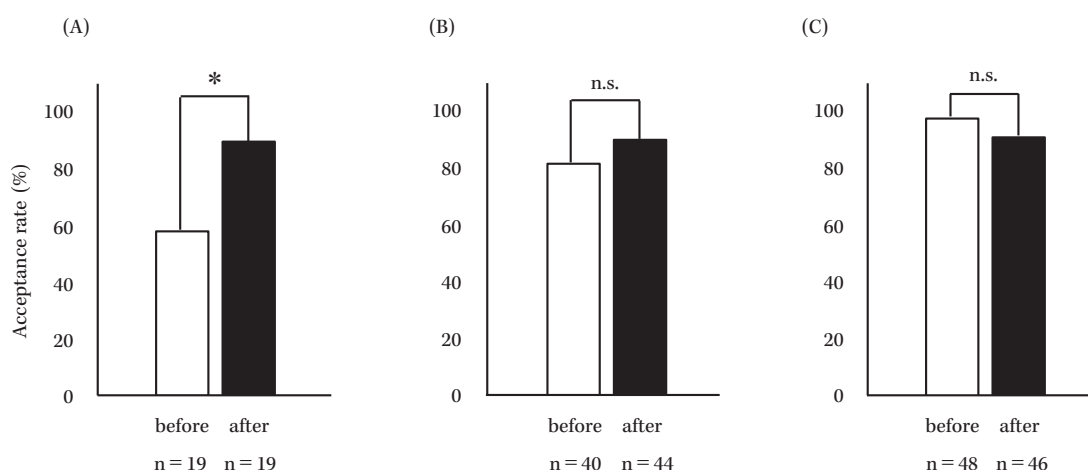


Fig. 1. Comparison of the acceptance rates of the intervention contents before and after placement of a full-time pharmacist in the AST

(A) Proposal of dosage according to renal function. (B) Proposal to change antibiotics. (C) Proposal of the ongoing antimicrobial treatment. Data were compared using the χ^2 test. * $p < 0.05$, n.s.: not significant

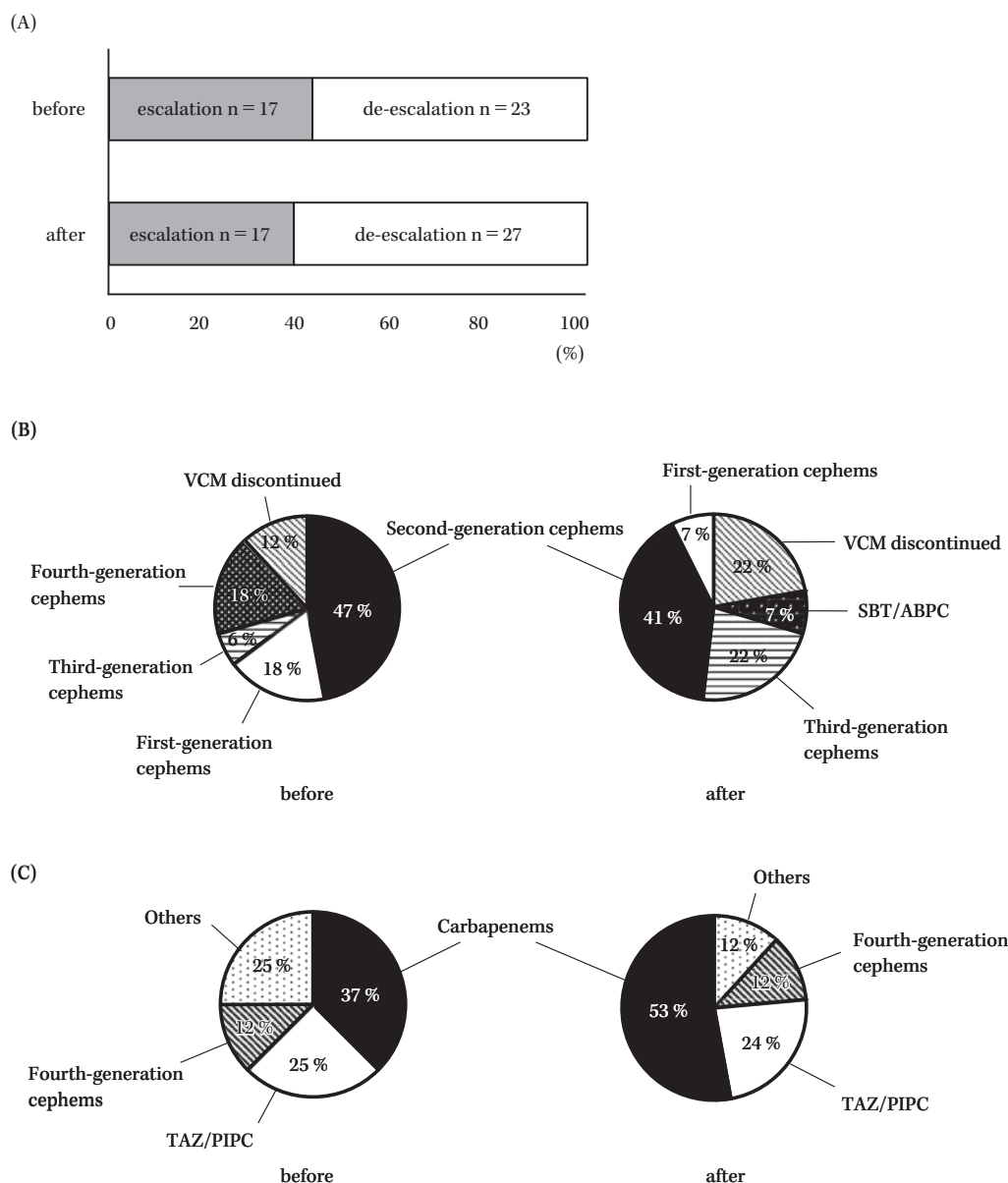


Fig. 2. Proposals for changing the antibiotics before and after placement of a full-time pharmacist in the AST

(A) Proposal for changing antibiotics (de-escalation or escalation). There were 23 de-escalations and 17 escalations prior to the inclusion of a pharmacist in the AST (before-AST). Post installation of a pharmacist in the AST (after-AST), there were 27 de-escalations and 17 escalations. (B) Contents of the proposals for de-escalation. There were many proposals for omission of second-generation cepheids both before- and after-AST periods (47% before-AST, 41% after-AST). (C) Contents of the proposals for escalation. There were many proposals for initiation of carbapenems and TAZ/PIPC both before- and after-AST (carbapenems: 37% before-AST, 53% after-AST; TAZ/PIPC: 25% before-AST, 24% after-AST).

の提案が70%以上であった。初期投与の時点では、腎機能障害に応じた投与量で投与されていたが、血液培養ラウンドの時点で腎機能が改善していたにもかかわらず、投与量が変更されていなかったことが要因であったと考える。Bagshawらは、敗血症に

より引き起こされる急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) は、他の病態に起因するAKIと比べて重症化しやすく、死亡率が高いが、全身状態改善に伴い腎機能の回復も得られやすいと報告している⁹⁾。腎機能が改善したにもかかわらず、抗菌薬の

Table 3. Comparison of the clinical outcomes before and after placement of a full-time pharmacist in the AST

	before	after	<i>p</i> value
^a 30-day all-cause mortality (number [%])	6 (6.3)	7 (8.0)	0.636 ^f
^b 30-day readmission (number [%])	14 (14.6)	16 (18.2)	0.509 ^f
^c 60-day readmission (number [%])	5 (5.2)	3 (3.4)	0.539 ^f
^d Duration of therapy (days) (median [IQR])	14 (11-21)	12 (9-16)	0.016 [*]
^e Length of stay (days) (median [IQR])	23 (14-49)	21 (13-46)	0.867

Data were compared using the χ^2 test and Mann-Whitney U-test.

^a Mortality within 30 days from the date of bacteremia onset. ^{b, c} 30- and 60-day readmission rate calculated from the time of discharge. ^d Duration of therapy was calculated from the day on which the blood culture was reported to be positive. Interruption of treatment with antibiotics for more than 3 days, the subsequent treatment was counted as another treatment. ^e Length of stay was calculated from the day on which the blood culture was reported to be positive. ^f χ^2 test, others: Mann-Whitney U-test, ^{*} $p < 0.05$

投与量を変更しないことは過少投与となるため、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) に対する十分な抗菌作用を示す血中濃度を確保できずに治療効果を低下させる可能性がある。さらに、専従薬剤師が病棟薬剤師と連携し、院内マニュアルに基づき患者に適した投与量を提案したことで受諾率が有意に上昇し、過少投与による治療失敗や耐性菌発生を是正できたと考える¹⁰⁾。

介入の臨床的な影響を評価するために、抗菌薬使用 (プロセス) の変化だけでなく、変化に伴うアウトカムを測定する必要があるとされている。入院期間や 30 日以内の再入院率を有意に変化させることなく、抗菌薬使用期間を減少させた⁸⁾という既報と同様に、本研究においても専従化前後での 30 日以内の死亡率、30 日再入院率、在院日数を有意に変化させることなく、抗菌薬投与期間は短縮する結果となった。GNR による菌血症患者の治療期間は 7~14 日とされていることから、院内マニュアルに基づく適切な投与量の提案に加え、主治医が抗菌薬の投与終了時期を検討できるように治療期間の目安についても提案したことで、対象患者の臨床アウトカムを悪化させることはなかったと考えられる。

本研究の限界は、単一施設における後方視的短期間での調査研究であり、プロセスおよびアウトカム指標の変化については十分な調査期間ではないこと、菌血症症例の中でも腸内細菌科細菌に限定していること、再入院や死亡の要因が感染症あるいは原疾患か不明であることがあげられる。今後は調査期間、グラム陽性菌や真菌などを含めた血液培養陽性症例における対象範囲の拡大、死亡要因について調査を

行うことが検討される。

AS を推進する目的に薬剤師を専従化させることで、患者に適した投与量の処方支援を行うことが可能となり、死亡率や再入院率に影響を与えることなく、菌血症患者の抗菌薬治療期間を有意に短縮させることができた。AST における薬剤師の存在は、感染症治療における質の向上に有用である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Cao H, Phe K, Laine G A, Russo H R, Putney K S, Tam V H: An institutional review of antimicrobial stewardship interventions. *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 6: 75-7
- 2) Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al: Executive Summary: 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: 1197-202
- 3) 四学会連携提案：カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題 (2017) —カルバペネマーゼ産生菌を対象とした感染対策の重要性—。感染症誌 2018; 92: 1-9
- 4) Khodour M R, Hallak H O, Aldeyab M A, Nasif M A, Khalili A M, Dallashi A A, et al: Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 708-15
- 5) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS): 2018 年 1~12 月分年報 (全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス 検査部門 【入院検体】 [cited 2020 Apr 2] https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2018/3/1/ken_Open_Report_201800.pdf
- 6) Hyun M, Noh C I, Ryu S Y, Kim H A: Changing

- trends in clinical characteristics and antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Korean J Intern Med 2018; 33: 595-603
- 7) Micek S T, Welch E C, Khan J, Pervez M, Doherty J A, Reichley R M, et al: Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1742-8
- 8) 山田武宏, 鏡 圭介, 今井俊吾, 秋沢宏次, 岩崎澄央, 福元達也, 他: 血液培養陽性例への抗菌薬使用に関する積極的介入は患者アウトカムの改善に貢献する～Antimicrobial stewardship の実践とその効果～. Yakugaku Zasshi 2017; 137: 917-25
- 9) Bagshaw S M, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al: Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 431-9
- 10) Schrag S J, Peña C, Fernández J, Sánchez J, Gómez V, Pérez E, et al: Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. JAMA 2001; 286: 49-56

Effects of an intervention by a pharmacist on an antimicrobial stewardship team for patients with positive blood cultures for Enterobacteriaceae

Mika Shikuri¹⁾, Hiroshi Sasano¹⁾, Toshihiro Yoshizawa¹⁾, Hiroshi Matsumoto¹⁾, Mizuki Aoshima¹⁾, Takuya Azechi¹⁾, Takaaki Kawakami²⁾, Masayoshi Chonan²⁾, Kuniyoshi Sato¹⁾, Ryutaro Arakawa¹⁾ and Toshio Naito³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Juntendo University Hospital, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital

³⁾ Department of General Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine

As the isolation rates of antimicrobial-resistant bacteria, such as extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, are increasing around the world, there is urgent need to promote antimicrobial stewardship (AS) programs. As part of the AS implementation system, antimicrobial stewardship team (AST) including pharmacists should be responsible for the treatment of infectious diseases. To investigate the inclusion of pharmacists in ASTs, we compared the acceptance rates of interventions before and after a pharmacist was assigned as a full-time employee of our AST in November 2018 for patients with positive blood cultures for Enterobacteriaceae, and verified the effects of AS promotion by the full-time pharmacist. After assignment of the dedicated pharmacist to the AST, the acceptance rates for “proposal of dosage according to renal function” increased significantly, and the treatment period for patients with infectious diseases decreased significantly, suggesting that the intervention by the pharmacist, who provided prescription support based on an in-house antimicrobial prescription manual, led to more appropriate drug treatment. These findings indicate that placing a full-time pharmacist on an AST is very helpful for improving the quality of treatment for infectious diseases.