

昭和大学病院における最近 9 年間の 血液培養分離菌と AST からの助言内容の 推移をみた多変量解析

詫間 隆博^{1,2)}・前田 真之³⁾・温 麟太郎¹⁾・山口 梢³⁾・長友 安弘⁴⁾
宇賀神和久⁵⁾・二木 芳人¹⁾・石野 敬子³⁾・時松 一成¹⁾

¹⁾ 昭和医科大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

(旧 昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門)

²⁾ 昭和医科大学横浜市北部病院内科系診療センター感染症内科*

(旧 昭和大学横浜市北部病院内科系診療センター感染症内科)

³⁾ 昭和医科大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門

(旧 昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門)

⁴⁾ 愛泉会日南病院内科

⁵⁾ 昭和医科大学病院臨床検査室

(旧 昭和大学病院臨床検査室)

受付日：2024 年 10 月 25 日 受理日：2025 年 2 月 10 日

昭和大学病院および昭和大学病院附属東病院では、抗菌薬適正使用支援活動の一環として、血液培養陽性者回診を行い、2015 年の 4 月からは中心メンバーと方法を固定して行ってきた。この間の血液培養分離菌と助言内容の推移を検討し、助言率と助言実行率に注目して報告する。

2015 年 4 月から 2024 年 3 月までで初回血液培養陽性の 6,201 例を調査した。患者背景、血液培養分離菌、原因感染巣、診療科、助言率、助言実行率の推移について、標準最小 2 乗法を用いて一部多変量解析を行い評価した。

調査期間中の年次推移で患者数はやや増加したが、患者背景に大きな変化はなかった。多変量解析において診療科では救急診療科 ($P<0.0001$) が減少、血液培養の初回分離菌では *Streptococcus pneumoniae* ($P=0.0013$) が減少、原因感染巣としては不明 ($P<0.0001$) が増加するなどそれぞれいくつかの傾向が認められた。菌種ごとの集計では原因感染巣に偏りがあり、菌種同定が原因感染巣推測の一助になると考えられた。多変量解析で調整した助言内容では、抗菌薬選択 ($P=0.0116$)、抗菌薬の用法用量 ($P=0.0004$)、診断 ($P<0.0001$)、ソースコントロール ($P<0.0001$)、その他 ($P=0.0019$) で助言数の減少傾向を認めたが、微生物学的検査では変化を認めなかった。抗菌薬選択の細分類では、開始 ($P=0.0126$)、追加 ($P=0.0407$) は減少傾向、変更、中止では変化は認めなかった。抗菌薬の用法用量の細分類では、減量 ($P<0.0001$)、血中濃度測定 ($P=0.0524$ ；有意ではないが) では減少傾向で、統合、増量または併用では変化は認めなかった。助言実行率は単変量解析を行ったが、その他 ($P=0.0354$) で増加した他には変化は認めなかった。

抗菌薬適正使用支援活動は、長期に継続していると教育効果が働き、助言を行わなくても実行できる環境が整ってくる。しかし、専門的助言を必要とする部分は継続して残っており、今後も地道に継続して活動することが重要と考えられる。

Key words: antimicrobial stewardship, bacteremia, fungemia, appropriate use, acceptance rate

*神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央 35-1

はじめに

抗菌薬適正使用にはさまざまな概念が包括されており、費用の削減、菌交代現象の抑制や耐性菌の抑制、副作用の軽減、患者の予後の改善などを含んでいる。これらを同時にすべて行うのは難しいが、2007 年に公表された米国感染症学会の antimicrobial stewardship (AS) のガイドライン (初版)¹⁾では、AS の目的は患者の予後改善が第一であり、さらに副作用や菌交代現象、耐性菌の出現も抑えるとされ、副次的に医療費の削減も目標に加えられた。昭和大学病院と同附属東病院ではガイドラインで第一目的とされている患者予後の改善を主な目的として、2013 年 4 月から抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team ; AST) の活動を開始し、血液培養陽性患者における抗菌薬適正使用支援活動を行ってきた^{2,3)}。当初は週 1 回の回診で行っていたが、2015 年 4 月からは血液培養陽性を連日確認し、病態が安定するまでは繰り返し確認して助言するなど、より頻回な対応をすることで予後の改善と、入院期間の短縮傾向が得られたことを報告してきた⁴⁾。その後も同様の対応を継続してきたが、extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生腸内細菌目細菌の増加や、coronavirus disease 2019 (COVID-19) の流行、薬剤耐性 (antimicrobial resistance ; AMR) 対策活動の浸透などといった社会情勢の変化、職員の入退職や教育効果などの影響も考えられ、時代の変化による活動の変化を把握することも重要と考えた。そのため 2015 年 4 月から 2024 年 3 月までの血液培養分離菌とその感染巣、助言内容を集計し、その推移について報告する。

1. 対象と方法

1. 対象と介入方法

血液培養陽性症例の連日確認を始めた 2015 年 4 月から 2024 年 3 月の期間に、昭和大学病院 (815 床) ならびに立地が近接して診療機能を相互に補完している同附属東病院 (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。複数回培養陽性となった症例は、初回のみを対象としたが、退院後の再入院などの別エピソードと考えられるものは、独立した症例と見なして対象とした。感染症内科医が血液培養を確認した時点で非入院 (死亡や退院を含む) の患者は対象外

としたが、その時点で入院していなくとも 3 日以内に入院した場合は対象とした。

血液培養陽性患者は微生物検査室でリスト化し、抗菌化学療法指導医を中心とした感染症内科医が正月三が日と祝日を除く月～土曜日に原則 1～2 回/日確認し、確認した時刻を記録した。感染症内科医は薬剤感受性試験の結果が出て治療方針が安定するまで連日診療録を確認し、必要に応じて診療録 (掲示板および経過記録) に助言を記載し、急ぐ場合には担当医チームに直接電話連絡をした。一方で急がない場合は、ガイドラインなどで一般的に推奨されている項目については担当医チームが自主的に行わないことを確認した後助言を行った。医師のみでは判断が難しい場合は、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助言を受けた。また 1 回/週で抗菌化学療法認定薬剤師、抗菌化学療法指導医とともに AST ラウンドとして感染巣や侵入門戸、基礎疾患や重症度、抗菌薬の投与状況、副作用の有無、治療効果の判定、ドレナージなどの侵襲的処置の必要性、その他患者の病態に応じて追加すべきことがないかを確認、必要に応じて担当医チームに助言を行った。またこの際に原因感染巣について、担当医チームとは別途に合議して推定し、分類を行った。なお、当院では 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が、2020 年 6 月からは集中治療室 (intensive care unit ; ICU) で血液培養が陽性となった場合に限り、血液培養ボトルから直接 multiplex PCR (FilmArray[®]) で一部の菌種・菌名、耐性遺伝子を検出し、感染症内科医の意見を添えて診療録に報告し、ただちに薬剤の追加や変更が必要な場合は感染症内科医から担当医チームに直接電話で連絡した。

2. 調査項目および評価方法

診療録より患者背景 (年齢、性別)、血液培養陽性時刻、血液培養確認時刻 (感染症科医による)、血液培養分離菌、退院時 (または病態安定時) の診療科、原因感染巣、助言内容を抽出し、調査した。血液培養陽性時刻から血液培養確認時刻までの時間 (hour) を集計し、対応までの時間 (Timing) と定義した。診療科名が途中で分離独立して変更になったものについては、変更前の診療科名に統一した。

それぞれ年度ごとに集計し、推移を検討した。

血液培養で複数菌が分離された場合は、最初に分離された菌を代表菌として集計したが、最初に分離された菌がコンタミネーションと判断され、他に原因菌と考えられるものが分離されていた場合は、原因菌と思われるものを代表菌として集計した。また、それぞれの代表菌ごとに感染巣に占める割合について 100 分率で集計した。なお、コンタミネーションの定義としては、その菌が血液培養採取複数セット中の 1 セットのみで分離され、採取時の汚染の可能性があると AST が判断した場合とした。血液培養採取数を母数としたコンタミネーション率は 2～3% と期間を通して一定していた。

3. 助言の種類

行動変容を求める助言内容は先行研究に準じて以下の通りに定義して分類し^{3,4)}、助言を実施したかどうかを含め集計した。助言は 1 症例に対して 2 件以上実施された場合もそれぞれ集計した。

抗菌薬選択については抗菌薬の開始、中止、追加、変更の 4 種類に関する助言を、細分化して集計した。抗菌薬の用法用量については統合（複数薬剤を単一のものに変更）、減量、増量または併用、血中濃度測定⁵⁾の 4 種類に関する助言を、細分化して集計した。診断については感染巣の同定に関する助言で、画像検査、超音波検査などの実施を含む助言を集計した。ソースコントロールについては感染源となっている中心静脈カテーテルなどの異物除去、手術・ドレナージに関する助言を集計した。

微生物学的検査については培養検査および感染症に関わる血清学的補助検査に関する助言を集計した。その他の項目として、合併症（眼内炎も含む）、基礎疾患の診断・治療に関する助言を集計した。

4. 評価項目

アウトカムの評価項目として、各助言内容別の対象症例において助言した割合（助言率）の年度別推移、および各助言内容別の助言例における助言実行の割合（助言実行率）の年度別推移を評価した。

5. 統計処理

年度ごとの集計をしたものについては、年度を従属変数として、その他の項目を独立変数として最小 2 乗法で単変量および多変量解析した。いずれも有意水準 5% 未満を統計学的に有意とした。ただし、全体の症例数は母集団そのものであったため、その

推移について統計学的解析は行えなかった。各背景因子を単変量解析し、そのすべての項目を用いて多変量解析を行い、統計学的に有意でない項目は除外して整理し、交互作用も加味して多変量解析モデルを作成した。助言項目の解析では、対象症例を母集団とした各助言の推移を前述の多変量解析モデルに組み入れて評価した。各助言を行った集団を母集団とした助言実行率の推移については多変量解析モデルでは例数不足で評価できなかったため、単変量解析を行った。それぞれ推定値と t 検定を用いての P 値を算出した。多変量解析で組み入れるかどうかは、F 検定を用いて判断した。統計ソフトは JMP pro 17 (JMP Statistical Discovery LLC) を用いた。

6. 倫理的配慮

本研究は昭和大学における人を対象とする研究などに関する倫理委員会の承認（承認番号 2023-139-B）を得て行った。

II. 結果

1. 患者背景

血液培養陽性患者 8,216 例のうち、非入院 587 例、初回より後の繰り返し陽性例 1,428 例を除いた 6,201 例を対象とした。患者背景の推移を Table 1 に示す。症例数については年度ごとにやや増加傾向を示した。単変量解析では男女比 ($P=0.4857$)、年齢 ($P=0.5400$)、対応までの時間 ($P=0.5350$) はほぼ一定であった。診療科の推移については Table 2 に示す。診療科の推移で皮膚科を基準として統計学的有意であったもののうち、増加を示したのは呼吸器外科 ($P=0.0428$)、脳神経外科 ($P=0.0350$)、泌尿器科 ($P=0.0073$)、減少を示したのはリウマチ・膠原病内科 ($P=0.0289$)、循環器内科 ($P=0.0005$)、救急診療科 ($P<0.0001$) であった。救急診療科は対象期間に該当診療科に転科させる方針となった科で、そのための減少と考えられたが、その他の診療科については特別な原因は発見できなかった。

2. 分離菌と原因感染巣

血液培養分離菌を Fig. 1 に示す。Coagulase negative staphylococci (CNS) (22.5%)、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) (7.3%)、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (3.1%) のブドウ球菌、*Escherichia coli* (18.2%)、*Klebsiella pneumoniae* (7.6%)、その他の腸内細菌目細菌 (7.5%) の腸内細菌目細菌が多かった。単変量解析

Table 1. Changes in patient characteristics

Financial year ^{a)}	Number	Male (%)	Age (year)	Timing ^{b)} (hour)
2015	620	58.1	74 (64-82)	13.3 (7.1-22.9)
2016	618	58.6	74 (61-83)	11.2 (5.2-20.6)
2017	647	59.2	74 (64-83)	9.9 (4.5-17.0)
2018	720	59.7	75 (65-83)	11.8 (5.4-21.9)
2019	714	56.2	76 (65-83)	11.2 (5.8-20.0)
2020	711	61.7	74 (63-83)	10.8 (5.6-17.9)
2021	745	61.2	74 (60.5-84)	11.2 (5.8-21.0)
2022	678	57.8	75 (63-82.3)	12.6 (7.2-24.1)
2023	748	59.6	75 (62-82)	12.3 (6.1-23.4)
Total	6,201	59.2	75 (63-83)	11.6 (5.8-21.0)

Median (interquartile range). Univariate analysis showed no significant changes in any of the factors.

^{a)} From April to March of the following year.

^{b)} Response timing: interval (hours) from the time of positive blood culture to the time of audit started.

Table 2. Changes in medical departments audited

Department	Number of patients by financial year									
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Respirology and Allergology	49	47	48	58	55	71	83	53	66	530
Rheumatology and Clinical Immunology ^{a)}	28	26	16	18	22	26	25	14	19	194
Nephrology	31	29	43	42	53	45	43	41	40	367
Gastroenterology	104	109	108	126	103	112	112	85	100	959
Cardiology ^{a)}	76	66	61	55	53	43	62	51	53	520
Hematology	41	67	92	92	92	82	85	68	83	702
Oncology	27	18	21	18	34	26	17	34	38	233
Diabetes, Metabolism and Endocrinology	6	6	10	6	8	11	13	9	13	82
Neurology	22	18	25	22	21	15	24	32	31	210
Emergency Medicine ^{b)}	32	18	42	20	0	0	0	0	3	115
Pediatrics	22	26	10	18	18	23	27	37	31	212
Thoracic Surgery ^{c)}	0	1	1	2	3	1	5	3	3	19
Cardiovascular Surgery	9	7	7	10	12	14	22	12	8	101
General and Gastroenterological Surgery	49	45	38	47	52	69	43	59	70	472
Urology ^{c)}	29	43	35	45	64	60	58	66	60	460
Breast Surgery	3	2	7	8	5	1	3	4	4	37
Dermatology	9	11	5	4	19	12	6	9	9	84
Plastic Surgery	2	1	0	1	2	2	3	1	1	13
Neurosurgery ^{c)}	6	9	5	8	5	8	6	7	22	76
Ophthalmology	0	0	1	1	0	0	0	0	1	3
Otorhinolaryngology	2	1	5	12	11	4	9	6	10	60
Orthopedic Surgery	19	21	21	38	25	30	30	30	31	245
Obstetrics and Gynecology	14	18	12	10	19	19	15	17	8	132
Emergency and Critical Care Medicine	39	25	27	56	30	32	43	37	43	332
Pediatric Surgery	1	4	7	3	8	5	7	1	1	37

^{a)} Univariate analysis identified a lower rate of audits to the Rheumatology and Clinical Immunology ($P = 0.0289$) and Cardiology ($P = 0.0005$) departments.

^{b)} The system of Emergency Medicine changed to immediately transferring patients to another department once the initial treatment was completed; decrease ($P < 0.0001$) by univariate analysis.

^{c)} Univariate analysis identified a higher rate of audits to the Thoracic Surgery ($P = 0.0428$), Urology ($P = 0.0073$), and Neurosurgery ($P = 0.0350$) departments.

で は, *Streptococcus pneumoniae* ($P=0.0008$) と *Bacillus* spp. ($P=0.0159$) が 減 少 を 示 し, *Pseudo-*

monas aeruginosa ($P=0.0342$) が 増 加 を 示 し た。そ の 他 の 感 染 巣 に つ い て は 統 計 学 的 に 有 意 な 増 減 は 認



Fig. 1. Trends for each species.

The annual trends and number of detections are shown for each bacterial species. Coryneform bacteria includes *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Brevibacterium*, *Microbacterium*, and *Rothia*. Univariate analysis showed a decrease for *Streptococcus pneumoniae* ($P = 0.0008$) and *Bacillus* spp. ($P = 0.0159$), and an increase for *Pseudomonas aeruginosa* ($P = 0.0342$).

められなかった。

原因感染巣を Fig. 2 に示す。コンタミネーション (20.0%) (注：血液培養陽性数を母数とした場合であり、通常コンタミネーション率で用いる血液培養採取数を母数としたものとは異なる集計である) が最も多く、尿路生殖器 (19.4%)、血管内留置カテー

テル (14.1%)、不明 (12.3%)、肝胆道系 (9.6%) が続いた。単変量解析では、不明 ($P < 0.0001$) および尿路生殖器 ($P = 0.0070$) が増加傾向、中枢神経系 ($P = 0.0092$) が減少傾向を示した。その他の感染巣については多少の変動を認めたが、統計学的に有意な増減は認められなかった。



Fig. 2. Trends for infection source.

Trends in infection foci causing bacteremia and the actual numbers are shown. There were a total of 3 causative strains of infections originating from the areas covered by otolaryngology in 2015, 1 in 2016, 4 in 2017, 7 in 2018, 0 in 2019, 2 in 2020-2021, and 3 in 2022-2023. There were 7 causative strains of infections originating from the central nervous system in 2015, 5 in 2016, 2 in 2017, 4 in 2018, 5 in 2019, 1 in 2020-2022, and 3 in 2023. Univariate analysis showed an increase in the rate of "unknown" ($P < 0.0001$) and infections arising from the urogenital tract ($P = 0.0070$), and a decrease in infections arising in the central nervous system ($P = 0.0092$).

Table 3. Matrix of infection source percentage by species

	Central nervous system	Otolar- yngo- logic	Lung and tho- racic	Cardio- vascu- lar	Liver and bili- ary tract	Intra- perito- neal	Diges- tive tract	Uro- genital tract	Bones and joints	Skin, soft tissues and muscles	Intra- vascu- lar cath- eter	Febrile neutro- penia	Con- tamina- tion	Un- known
Total (6,201)	0.5	0.4	3.8	2.4	9.6	3.6	3.3	19.4	2.2	4.2	14.1	4.3	20.0	12.2
Methicillin- resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (190)	0.5	1.1	3.7	4.7	0.5	0.5	1.1	6.3	8.4	12.1	33.7	1.1	5.8	20.5
Methicillin- susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (453)	0.7	1.1	6.8	8.6	0.0	0.7	0.7	8.4	11.7	14.6	21.6	1.3	8.8	15.0
Coagulase- negative staphylococci (1,397)	0.1	0.0	0.4	2.6	0.2	0.5	0.3	0.8	1.3	1.2	24.6	3.4	54.3	10.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (72)	12.5	0.0	61.1	1.4	2.8	0.0	0.0	0.0	2.8	1.4	0.0	0.0	0.0	18.1
β -hemolytic streptococci (210)	1.9	1.0	3.3	4.3	0.5	1.0	1.4	3.8	8.6	45.7	0.5	1.4	0.0	26.7
Other strepto- cocci (182)	1.1	3.8	5.5	15.4	10.4	8.8	3.8	2.2	6.6	3.8	1.1	3.8	11.5	22.0
<i>Enterococcus spp.</i> (372)	0.5	0.0	1.3	3.8	19.1	9.1	0.5	15.6	1.9	1.6	8.6	14.0	7.3	14.8
<i>Escherichia coli</i> (1,127)	0.1	0.0	1.7	0.1	18.4	2.8	3.8	63.2	0.3	0.5	0.8	3.5	0.2	4.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (472)	0.4	0.0	6.8	0.2	32.0	4.4	6.4	30.3	0.2	1.1	5.1	4.0	0.0	8.9
Other Entero- bacterales (462)	0.4	0.2	4.5	0.4	22.1	4.8	8.2	29.2	0.2	2.2	11.7	2.4	0.0	13.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (176)	0.0	1.1	14.8	1.7	4.0	3.4	1.1	25.6	0.0	2.3	17.1	11.4	1.1	16.5
Other non- fermenters (104)	0.0	0.0	2.9	1.9	7.7	1.9	3.8	4.8	0.0	1.0	34.6	3.8	4.8	32.7
<i>Bacillus spp.</i> (205)	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	2.9	0.0	0.0	1.5	16.6	4.9	66.8	5.4
Coryneform bacteria (261)	0.0	0.0	1.1	0.4	0.0	0.4	0.0	0.8	0.8	1.1	0.4	8.8	68.2	9.2
Anaerobes (235)	0.0	2.1	3.0	0.0	2.6	27.7	19.6	4.3	0.4	4.3	0.4	3.0	16.6	16.2
<i>Candida spp.</i> (175)	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	3.4	1.7	3.4	0.0	0.6	67.4	7.4	1.1	13.1
Others (108)	0.9	0.9	13.0	1.9	12.0	0.9	4.6	10.2	1.9	3.7	6.5	2.8	16.7	24.1

Over 10% is written in bold, over 20% is shown in red. Coryneform bacteria includes *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Brevibacterium*, *Microbacterium*, and *Rothia*.

血液培養分離菌と原因感染巣の関係について Table 3 に示す。 *S. pneumoniae* は肺炎が多いが、 β -hemolytic streptococci は皮膚軟部組織感染や感染

巣不明が多かった。 *E. coli* は胆道感染よりも尿路感染が多いが、 *K. pneumoniae* やその他の腸内細菌目細菌では胆管炎と尿路感染が同程度の頻度と菌

種ごとに異なる傾向が認められた。

3. 多変量解析

Figs. 1, 2 および Tables 1, 2 で示した背景因子を多変量解析し、F 検定で有意でなかった項目は除外し、交互作用まで検討したところ、Table 4 にある年齢 (F 検定の $P=0.0556$ 、交互作用項のためにモデルに残した、対数値 1.3)、診療科 (F 検定の $P<0.0001$ 、対数値 21.5)、感染巣 (F 検定の $P<0.0001$ 、対数値 5.0)、分離菌 (F 検定の $P=0.0022$ 、対数値 2.7)、診療科と年齢の交互作用 (F 検定の $P=0.0103$ 、対数値 2.0) のモデルにまとめられた。

それぞれの t 検定の P 値で有意であったものは、診療科ではリウマチ・膠原病内科が全体でも減少傾向 ($P=0.0031$) で、特に年齢が上昇すると減少傾向 ($P=0.0100$)、消化器内科 ($P<0.0001$)、循環器内科 ($P=0.0001$)、および救急診療科 ($P<0.0001$) で減少傾向であった。神経内科 ($P=0.0079$) と救急救命科 ($P=0.0279$) では年齢が上昇すると減少傾向であった。一方で小児科においては有意に増加傾向 ($P=0.0069$) であった。

感染巣においては、中枢神経系 ($P=0.0095$) が有意に減少傾向であったが、一方で肝胆道系 ($P=0.0083$)、尿路生殖器 ($P=0.0043$)、不明 ($P<0.0001$) において有意に増加傾向であった。

血液培養分離菌においては、*S. pneumoniae* ($P=0.0013$) は有意に減少傾向であったが、*coryneform bacteria* ($P=0.0068$) および偏性嫌気性菌 ($P=0.0165$) で有意に増加傾向であった。

4. 助言内容

各助言の推移と、助言実行率の推移を Table 5 に示す。多変量解析で調整した助言数の推移では、抗菌薬選択 ($P=0.0116$)、抗菌薬の用法用量 ($P=0.0004$)、診断 ($P<0.0001$)、ソースコントロール ($P<0.0001$)、その他 ($P=0.0019$) で助言数の減少傾向を認めたが、微生物学的検査 ($P=0.4571$) では変化を認めなかった。抗菌薬選択の細分類では、開始 ($P=0.0126$)、追加 ($P=0.0407$) は減少傾向で、変更、中止では変化は認めなかった。抗菌薬の用法用量の細分類では、減量 ($P<0.0001$) では減少傾向、血中濃度測定 ($P=0.0524$) でも統計学的に有意ではないものの減少傾向で、統合、増量または併用では変化は認めなかった。助言実行率は単変量解析を行ったが、その他 ($P=0.0354$) で増加した他には変化は認めなかった。そ

他の助言項目について助言実行率を菌種別に層別化して検討したところ、解析できたのは CNS ($P=0.5033$)、*E. coli* ($P=0.6220$)、*Candida* spp. ($P=0.0405$) のみであったが、カンジダ血症のみで統計学的に有意であった。

III. 考察

抗菌薬適正使用支援の長期的経過を観察した ICU での広域抗菌薬介入事例³⁾や、教育病院での使用制限型介入事例⁶⁾では、徐々に介入例が増加したことが報告されている。これらの報告では介入できる人員が徐々に増えたことが、介入数の増加に繋がっていたと考えられる。本研究では助言の減少傾向が認められた。本研究においても人員の変動はみられたが、研究期間中に中心となる人員は第一・第二著者に固定され、本研究以前にも助言活動を行っており、すでに十分な助言をできるようになっていたことが、増加しなかった原因と考えられる。さらに助言数が減少に向かったことに関しては複数の要因が考えられ、黄色ブドウ球菌⁷⁾およびカンジダ血症⁸⁾マネジメントバンドルにおける血液培養陰性化の確認、血液培養 2 セット採取、therapeutic drug monitoring (TDM) 対象薬の血中濃度測定といったシンプルな診療行為は教育効果により AST からの助言がなくても実施されるようになった可能性が考えられる。しかしながら、これらの遵守率などの直接的なデータを評価することができなかったため、今後の検討課題である。

助言の減少が認められなかった項目の多くは抗菌薬の変更、中止、統合、増量または併用という抗菌薬の投与方法であり、助言全体の 37% を占める主体の部分であった。それらに加え、微生物学的検査も減少が認められなかった。これらの項目は感染臓器、重症度、原因微生物と薬剤感受性に応じた抗菌薬選択、特殊な培養法や培地、感受性追加などの専門的知識を要するため、全体的に教育するのみでは十分でなく、個々の症例に応じて専門家のアドバイスが必要な状況が続いていたことが示唆される。これは、血液培養陽性患者に対する抗菌薬適正使用支援活動を継続する必要性を強調するものである。

助言実行率については、先行研究では 67% 程度⁹⁾のものから、80~90% 程度^{5,6,10)}と幅があるが、本研究では 91% と比較的高率に受け入れられていた。しかし、活動当初から受け入れ率が高かったわけでは

Table 4. Results of multivariate analysis

Characteristics	Single factor		Interaction with age	
	Estimated value	P-value	Estimated value	P-value
Age	0.0138	0.0556		
Department				
Respirology and Allergology	-0.0875	0.6501	-0.0195	0.0761
Rheumatology and Clinical Immunology	-0.6737	0.0031	-0.0310	0.0100
Nephrology	-0.2744	0.1602	-0.0114	0.3172
Gastroenterology	-0.7097	< 0.0001	-0.0030	0.7465
Cardiology	-0.7461	0.0001	-0.0170	0.1236
Hematology	-0.1758	0.3435	-0.0097	0.3013
Oncology	-0.0260	0.9055	0.0170	0.2572
Diabetes, Metabolism and Endocrinology	-0.0165	0.9573	0.0015	0.9364
Neurology	-0.0659	0.7680	-0.0312	0.0079
Emergency Medicine	-3.0069	< 0.0001	-0.0028	0.8773
Pediatrics	3.6844	0.0069	0.0389	0.0700
Thoracic Surgery	1.1452	0.0595	0.0618	0.1445
Cardiovascular Surgery	-0.0557	0.8545	-0.0224	0.3191
General and Gastroenterological Surgery	-0.0717	0.7120	-0.0162	0.1674
Urology	-0.1449	0.4688	0.0052	0.6405
Breast Surgery	-0.4924	0.2817	0.0201	0.5839
Dermatology	NA	NA	NA	NA
Plastic Surgery	-0.1888	0.7946	-0.0083	0.8550
Neurosurgery	0.3650	0.2529	-0.0079	0.6467
Ophthalmology	0.1339	0.9271	0.1141	0.4096
Otorhinolaryngology	0.3458	0.3315	-0.0115	0.6131
Orthopedic Surgery	-0.1325	0.5709	-0.0116	0.3127
Obstetrics and Gynecology	-0.4464	0.1378	-0.0011	0.9366
Emergency and Critical Care Medicine	-0.2691	0.1774	-0.0236	0.0279
Pediatric Surgery	2.2068	0.3970	0.0340	0.4479
Source of infection				
Lung and thoracic	0.3280	0.0641		
Otolaryngologic	-0.2074	0.6696		
Cardiovascular	0.2040	0.3604		
Central nervous system	-1.1952	0.0095		
Liver and biliary tract	0.4005	0.0083		
Intraperitoneal	NA	NA		
Digestive tract	-0.3061	0.0956		
Urogenital tract	0.3499	0.0043		
Bones and joints	0.1938	0.4312		
Skin, soft tissues and muscles	0.0064	0.9717		
Intravascular catheter	0.0351	0.7579		
Febrile neutropenia	-0.0839	0.6449		
Contamination	-0.0565	0.6310		
Unknown	0.5031	< 0.0001		
Isolated microorganisms				
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	-0.3223	0.0745		
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	0.0324	0.7958		
Coagulase-negative staphylococci	0.0439	0.6403		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-0.9838	0.0013		
β -hemolytic streptococci	NA	NA		
Other streptococci	-0.1667	0.3669		
<i>Enterococcus</i> spp.	-0.1082	0.4179		
<i>Escherichia coli</i>	-0.0587	0.5818		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.0943	0.4588		
Other Enterobacterales	0.0100	0.9358		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.2060	0.2695		
Other non-fermenters	0.2617	0.2713		
<i>Bacillus</i> spp.	-0.2409	0.1851		
Coryneform bacteria	0.4454	0.0068		
Anaerobes	0.4089	0.0165		
<i>Candida</i> spp.	0.1365	0.4782		
Others	-0.1279	0.5824		

NA: Not applicable because of the baseline factors.

Statistically significant P values are shown in red.

The P value for the F test are as follows: age (P = 0.0556), department (P < 0.0001), source of infection (P < 0.0001), isolated microorganisms (P = 0.0022), interaction of age and department (P = 0.0103).

Table 5. Changes in the advice content and acceptance rate

Type of intervention	Acceptance rate by financial year										Changes in intervention rates (multivariate analysis)		Changes in acceptance rates (univariate analysis)	
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total	Estimated value	P-value	Estimated value	P-value
Choice of antibiotics														
Start	19/19 (100)	15/15 (100)	6/6 (100)	11/11 (100)	7/7 (100)	6/6 (100)	8/8 (100)	2/3 (66.7)	5/5 (100)	79/80 (98.8)	-0.3624	0.0126	-2.1076	0.0998
Stop	7/7 (100)	4/4 (100)	7/7 (100)	17/17 (100)	7/8 (87.5)	9/9 (100)	9/9 (100)	10/10 (100)	3/3 (100)	73/74 (98.6)	-0.4783	0.7444	-0.0137	0.9905
Addition	17/17 (100)	12/14 (85.7)	16/17 (94.1)	25/29 (86.2)	10/11 (90.9)	8/9 (88.9)	10/11 (90.9)	7/8 (87.5)	18/18 (100)	123/134 (91.8)	-0.2277	0.0407	0.1101	0.7881
Change	39/40 (97.5)	36/37 (97.3)	36/40 (90.0)	46/48 (95.8)	61/64 (95.3)	40/40 (100)	50/55 (90.9)	33/33 (100)	39/40 (97.5)	380/397 (95.7)	-0.0466	0.4890	0.1053	0.7292
Subtotal	82/83 (98.8)	67/70 (95.7)	65/70 (92.9)	99/105 (94.3)	85/90 (94.4)	63/64 (98.4)	77/83 (92.8)	52/54 (96.3)	65/66 (98.5)	655/685 (95.6)	-0.1344	0.0116	0.0046	0.9843
Dosage and administration														
Simplification	1/1 (100)	1/1 (100)		3/3 (100)						5/5 (100)	-0.9733	0.0809	NA	NA
Decreased dosage	6/6 (100)	5/7 (71.4)	3/4 (75.0)	4/4 (100)	2/2 (100)				0/1 (0)	20/24 (83.3)	-1.2341	<0.0001	-0.7250	0.1546
Increased dosage or combination	2/2 (100)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	5/5 (100)	5/6 (83.3)	4/4 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)	8/8 (100)	35/37 (94.6)	0.1299	0.5386	0.9071	0.3511
Blood concentration measurement	2/2 (100)	3/4 (75.0)	5/6 (83.3)	1/2 (50.0)	2/2 (100)	2/2 (100)	1/2 (50.0)	1/1 (100)	1/1 (100)	18/22 (81.8)	-0.5170	0.0524	0.0278	0.9661
Subtotal	11/11 (100)	13/17 (76.5)	12/14 (85.7)	13/14 (92.9)	9/10 (90.0)	6/6 (100)	2/3 (66.7)	3/3 (100)	9/10 (90.0)	78/88 (88.6)	-0.4851	0.0004	0.1333	0.7516
Diagnostic strategies	43/50 (86.0)	18/19 (94.7)	7/9 (77.8)	9/12 (75.0)	8/10 (80.0)	5/6 (83.3)	3/3 (100)	6/6 (100)	7/8 (87.5)	106/123 (86.2)	-0.9794	<0.0001	0.0649	0.8477
Source control	28/31 (90.3)	20/24 (83.3)	12/12 (100)	20/23 (87.0)	10/13 (76.9)	0/2 (0)	7/7 (100)	2/2 (100)	3/4 (75.0)	102/118 (86.4)	-0.8858	<0.0001	-0.2457	0.3968
Microbiology advice	56/64 (87.5)	31/32 (96.9)	30/34 (88.2)	32/35 (91.4)	22/24 (91.7)	20/22 (90.9)	27/35 (77.1)	34/39 (87.2)	39/40 (97.5)	291/325 (89.5)	-0.0560	0.4571	0.0001	0.9998
Others	15/18 (83.3)	5/9 (55.6)	9/10 (90.0)	6/8 (75.0)	5/5 (100)	5/5 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)	8/8 (100)	58/68 (85.3)	-0.5041	0.0019	0.9690	0.0354
Total	235/257 (91.4)	154/171 (90.0)	135/149 (90.6)	179/197 (90.8)	139/152 (91.4)	99/105 (94.2)	119/134 (88.8)	99/106 (93.4)	131/136 (96.3)	1,290/1,407 (91.7)				

NA: Not applicable.

Statistically significant P values are shown in red.

Intervention rates were assessed by adjusting for all factors in the model shown in Table 4.

なく、2013～2014 年度に週 1 回ラウンドしていた時期は受け入れ率が 6 割程度と低く、その原因としては助言タイミングの遅れ、評価タイミングのずれ、情報収集不足、確認・伝達不足など、技術的な問題も多数考えられた。そこで連日の血液培養陽性者確認に切り替えたが、これらの技術的問題を解決した

ことが助言受け入れ率向上に繋がった⁴⁾と考えられる。それに加え、予後改善を主目的にしたことから、担当医チームとの目標のずれを少なくできたことも大きかったと考えられた。その他の助言項目については統計学的に有意に受け入れ率が上昇していたが、当初に受け入れられなかったものの大半はカンジダ

血症における眼内病変を調べる眼科的診察であった。受け入れられなかった場合のほとんどは、終末期状態であることより、徐々にこのような症例には眼科的診察の推奨を控えるようになったことで、受け入れ率上昇に繋がったと考えられる。実際、その他の助言項目について菌種別に層別化して検討しても、カンジダ血症のみで統計学的に有意 ($P=0.0405$) であった。このように、長期に活動を継続することにより患者の予後を考慮した助言ができるようになるなど、助言者のレベルアップが図れる可能性がある。

血液培養分離菌の推移では、*S. pneumoniae* の減少と、coryneform bacteria と偏性嫌気性菌の増加が統計学的に認められた。肺炎球菌は国立感染症研究所感染症疫学センター（現 国立健康危機管理研究機構）のデータ¹¹⁾でも、劇症型肺炎球菌感染症は2019年までは増加傾向であったが、2020年から激減していた。COVID-19 パンデミックの影響で社会的に飛沫感染対策を行ったことを反映した結果と考えられた。Coryneform bacteria と偏性嫌気性菌の増加は、高齢化や易感染性宿主の増加により複雑な病態が増えていることも可能性の一つとして考えたが、はっきりとした原因は不明であった。

原因感染巣で不明が増加した原因も定かではないが、高齢化や、易感染性宿主の増加により、症状が出にくく原因感染巣を診断できなくなった症例が増えてきている可能性も考えられる。また、菌血症の合併頻度の高い肝胆道系感染や尿路生殖器感染の増加が認められた。調査期間中に、紹介患者の受け入れのために初診受付時間を延長したり、医療連携室が介在することで原則紹介を断らない体制に変化したことで、これらの疾患が増加した可能性も考えられた。中枢神経系が減少傾向となったのは、*S. pneumoniae* (31%) などが減少したことが要因の一つと推測されるが今回は統計学的に証明できなかった。

血液培養分離菌と原因感染巣との関係を調べた先行研究¹²⁻¹⁴⁾では、複数菌種分離した場合を各菌種と同列に扱い検討していた。血液培養で複数菌分離するのは、複数菌感染症があることを示唆するが、複数菌感染症があると必ず血液培養で複数菌分離するわけでもなく、再現性に若干の問題を含む扱いである。また複数菌感染を来す場合は異物や解剖学的異常により常在菌が深部に侵入しやすい病態があることが示唆されるが、それがどこの部位かということ

は複数菌であるか否かとは直接関係なく、むしろこの常在菌が分離したかのほうが感染部位を推定するのに役立つと考えられる¹⁵⁾。複数菌の分類をつくることで、各分離菌の真の頻度が減少し、分離菌から原因感染巣を推測する目的にはそぐわないと考え、今回の分離菌の分類では、最初に分離した菌を代表菌として集計した。Table 3において *K. pneumoniae* やその他の腸内細菌目細菌では肝胆道感染と尿路感染が同程度の頻度であるが、*E. coli* は胆道感染の頻度がやや少なく、胆汁酸が *E. coli* を発育阻止する影響¹⁶⁾が出ていると考えられる。

診療科の推移では、いくつかの診療科が統計学的に有意な傾向を示した。今回の多変量解析モデルでも対数値 21.5 を示したように、診療科ごとに診療する疾患、感染症が異なり、その結果分離される菌の頻度も異なると想定されるため、血液培養の評価において診療科を調査対象とすることは重要と考えられる。

抗菌薬適正使用には、診断が正しいことが前提であり、そのためには、原因感染巣の診断が正確にできているかどうか最も重要である。この活動期間においてASTは診断の補助も行い、診断が不明確な場合は可能な限り追加の検査などを提案し、より診断に迫るよう促した。また診断そのものについても、担当医チームの診断をそのまま採用するのではなく、この期間同じ視点でAST独自の診断を行った。菌血症の原因感染巣についての報告はいくつかあるが⁷⁻⁹⁾、複数の判定者が行った診断を後方視的に検討したものであり、既報では診断基準にばらつきがあることが想定される。ばらつきが少ないと考えられる本研究のデータは意義が大きいと考える。

本論文のlimitationとしては、後方視的研究であることに加え、大学病院という特殊な病院であること、この期間の消化器内科の入院が他の入院が多い科の倍程度と偏った状況であったこと、予後の改善以外のASTの目標とされやすい抗菌薬使用制限には積極的ではなく、一般的に推奨されている項目に対しては助言を遅らせるなど一般的なASTスタイルとは異なっていたことにより、再現するためにはあらかじめ準備をしておく必要があることが挙げられる。

結論として、血液培養陽性患者における抗菌薬適正使用支援活動の継続による教育効果により、助言

を必要としない部分が増加してくるが、抗菌薬の変更や中止、統合、増量または併用、および微生物学的検査といった部分はより専門的であり、AST による診療支援の継続が必要な部分である。

利益相反自己申告：二木芳人は大幸薬品株式会社より役員報酬を受け取っている。二木芳人は一般財団法人 BOAT RACE 振興会より指導料を受け取っている。時松一成は旭化成ファーマ株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社から奨学寄附金を受け取っている。その他の著者は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) 前田真之, 詫間隆博, 吉川雅之, 内藤結花, 土屋亜由美, 大戸祐治, 他: Antimicrobial stewardship team による血液培養陽性患者ラウンドのアウトカム評価. *日化療会誌* 2015; 63: 350-6
- 3) 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
- 4) 前田真之, 詫間隆博, 内藤結花, 宇賀神和久, 寺田真悠子, 小司久司, 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
- 5) Cook P P, Gooch M: Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 262-7
- 6) Langford B J, Nisenbaum R, Brown K A, Chan A, Downing M: Antibiotics: easier to start than to stop? Predictors of antimicrobial stewardship recommendation acceptance. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1638-43
- 7) 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
- 8) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, et al: Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 587-93
- 9) Sehgal P, Elligsen M, Lo J, Lam P W, Leis J A, Fowler R, et al: Long-Term Sustainability and Acceptance of Antimicrobial Stewardship in Intensive Care: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 2021; 49: 19-26
- 10) Shively N R, Jacobs M W, Moffa M A, Schorr R E, Walsh T L: Factors Associated With Acceptance of Telehealth-Based Antimicrobial Stewardship Program Recommendations in a Community Hospital Health System. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9: ofac458
- 11) 国立感染症研究所: 感染症発生動向調査週報 (IDWR) (現 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト) [cited 2024 Oct 18] <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html> (現 <https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/index.html>)
- 12) Mylotte J M, Tayara A, Goodnough S: Epidemiology of Bloodstream Infection in Nursing Home Residents: Evaluation in a Large Cohort from Multiple Homes. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1484-90
- 13) Pedersen G, Schønheyder H C, Sørensen H T: Source of infection and other factors associated with case fatality in community-acquired bacteremia— a Danish population-based cohort study from 1992 to 1997. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 793-802
- 14) Mortensen V H, Søgaard M, Mygind L H, Wolkewitz M, Kristensen B, Schønheyder H C: Incidence and mortality of hospital-acquired bacteraemia: a population-based cohort study applying a multi-state model approach. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 879.e9-879.e15
- 15) Reuben A G, Musher D M, Hamill R J, Broucke I: Polymicrobial bacteremia: clinical and microbiologic patterns. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 161-83
- 16) 松本義孝: 胆汁酸の細菌に対する影響 特に抗生物質存在下の胆汁酸適応大腸菌の態度について. *日化療会誌* 1970; 18: 157-66

Multivariate analysis of long-term sustainability and acceptance of antimicrobial stewardship for bloodstream infections in a Japanese university hospital

Takahiro Takuma^{1,2)}, Masayuki Maeda³⁾, Rintaro On¹⁾,
Kozue Yamaguchi³⁾, Yasuhiro Nagatomo⁴⁾, Kazuhisa Ugajin⁵⁾,
Yoshihito Niki¹⁾, Keiko Ishino³⁾ and Issei Tokimatsu¹⁾

¹⁾ Division of Clinical Infectious Diseases, Department of Medicine, School of Medicine, Showa Medical University
(Past: Division of Clinical Infectious Diseases, Department of Medicine, School of Medicine, Showa University)

²⁾ Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Showa Medical University Northern Yokohama Hospital,
35-1 Chigasaki Chuoh, Tsuzuki-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan
(Past: Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital)

³⁾ Division of Infection Control Sciences, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa Medical University
(Past: Division of Infection Control Sciences, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Showa University)

⁴⁾ Department of Medicine, Aisenkai Nichinan Hospital

⁵⁾ Clinical Laboratory, Showa Medical University Hospital
(Past: Clinical Laboratory, Showa University Hospital)

As part of antimicrobial stewardship, we have been conducting prospective audit and feedback (PAF) on patients with positive blood cultures to improve the prognosis, with fixed core members and methods since April 2015. Herein, we report on the progress of advice that we have provided over this period, focusing on the advice rates and advice implementation rates.

We analyzed the data of 6,201 cases with initial positive blood cultures seen from April 2015 to March 2024. Trends in the patient background, blood culture-isolated bacteria, causative infection site, medical department, advice rate, and advice implementation rate were evaluated using standard least squares analysis; multivariate analysis was also performed.

Although the number of patients increased slightly, there were no significant changes in the patient background. Multivariate analysis revealed several trends, including a decrease in the number of PAFs to emergency departments ($P<0.0001$) among medical departments, a decrease in *Streptococcus pneumoniae* ($P=0.0013$) among initial blood culture isolates, and an increase in the number of “unknown” ($P<0.0001$) among sources of infection. When counted by bacterial species, there were biases in the source of infection, and it was thought that identification of the bacterial species would help in guessing the source of the infection. Multivariate analysis adjusted for advice showed a trend toward decreased advice for antibiotic choice ($P=0.0116$), antibiotic dosage and administration ($P=0.0004$), diagnosis ($P<0.0001$), source control ($P<0.0001$), and others ($P=0.0019$), although there was no change in the microbiology advice. In terms of the subclass of antibiotics selected, there was a decreasing trend for initiation ($P=0.0126$) and addition ($P=0.0407$), but no change for “change” or “discontinuation”. In terms of the antibiotic dosage and administration, there was a trend toward a decrease in dosage ($P<0.0001$) and blood concentration measurement ($P=0.0524$; not significant), but no change in attempts at simplification, increased use or combined use. Univariate analysis showed that the advice implementation rate increased for “other” ($P=0.0354$), but there were no other changes.

It seems that as the long-term educational effects of antimicrobial stewardship become apparent, medical professionals are able to use antimicrobials appropriately without advice. However, there are still areas where expert advice is needed, and we believe that a steady continuation of our activities is important.