

第 13 回日本化学療法学会西日本支部支部長賞受賞論文概要

タイトル: Clinical impact of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry combined with antimicrobial stewardship interventions in patients with bloodstream infections in a Japanese tertiary hospital

著者名: 丹羽隆, 米玉利準, 羽山希, 藤林彩里, 伊藤朱里, 鈴木景子, 太田浩敏, 丹羽麻由美, 土屋麻由美, 山本昌代, 畠山大二郎, 林秀樹, 小原道子, 杉山正, 馬場尚志, 鈴木昭夫, 村上啓雄

筆頭著者所属: 岐阜大学医学部附属病院薬剤部

発表年月日: 2018 年 11 月 17 日(第 66 回日本化学療法学会西日本支部総会)

掲載雑誌名・巻号 International Journal of Clinical Practice DOI: 10.1111/ijcp.13332

概要

【背景】 Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS)は従来の生化学的な微生物同定方法と比較して, より迅速で正確な同定が可能であるが¹⁻³⁾, 薬剤感受性結果を得ることはできない. そのため, MALDI-TOF/MSによる微生物同定を導入するのみでは実際の抗菌薬適正使用には結び付きにくく, 最大限の効果を得るには antimicrobial stewardship team(AST)による支援が重要とされる. しかし, ASTによる支援が行われている施設は少なく⁴⁾, ASTによる支援なく MALDI-TOF/MSを導入したのみでは臨床効果は改善しなかったとの報告もある⁵⁾. 岐阜大学医学部附属病院では 2009 年より AST が注射用抗菌薬投与全症例について毎日治療内容を確認し, 想定される起因菌に有効な抗菌薬を提案してきた. さらに 2017 年に MALDI-TOF/MS を導入し, その同定結果を利用して AS 介入を強化した. 本研究では血液培養陽性症例における MALDI-TOF/MS 導入が AS 介入に及ぼす効果を評価した.

【方法】 MALDI-TOF/MS の導入前後の期間(導入前: 2016 年 6 月-2017 年 1 月, 導入後: 2017 年 6 月-2018 年 1 月)に血流感染症を発症した症例を対象とし, 導入前後で臨床効果を比較した. ASTによる支援は MALDI-TOF/MS の導入前後で変化は認めなかった. プロセスアウトカムとして起因菌同定までの時間, 起因菌に有効な抗菌薬投与までの時間, 最適な抗菌薬投与までの時間を評価した. 臨床アウトカムは治療失敗率, 有害事象発現率を評価した. なお, 治療失敗は無効による抗菌薬変更, 副作用による抗菌薬変更, 血流感染の持続, 30 日以内の感染関連死と定義した. さらに, Cox 比例ハザード解析を用いて治療失敗の要因を解析した.

【結果】 対象期間にみられた血液培養陽性例は, 導入前 180 例, 導入後 186 例であった. 患者背景は, 年齢, 血清クレアチニン, CRP, Charlson comorbidity index を除いて導入前後で有意差を認めなかった. また, 感染部位, 起因菌, 初期治療に使用された抗菌薬は導入

前後で有意差を認めなかった。血液培養採取から血液培養陽性までに要する時間は導入前後で差を認めなかったが、起因菌同定までの時間は導入前 78.1±38.9 時間から導入後 48.6±46.0 時間へと有意に短縮した($P<0.001$)。さらに起因菌に有効な抗菌薬投与までの時間(導入前 26.2±44.8 時間 vs 導入後 12.9±19.0 時間)、起因菌に最適な抗菌薬投与までの時間(導入前 91.7±88.7 時間 vs 導入後 53.3±55.0 時間)は有意に短縮した($P<0.001$)。治療失敗率は、導入前 33.3%から導入後 14.0%と有意に低下し ($P<0.001$)、特に、効果不十分による薬剤変更(導入前 13.7% vs 導入後 4.3%, $P<0.001$)、血流感染の持続(導入前 9.4% vs 導入後 3.2%, $P=0.025$)が有意に低下した。また、有害事象発現率は導入前 23.9%から導入後 7.5%へと有意に低下した($P<0.001$)。特に、肝障害(導入前 12.2% vs 導入後 3.8%, $P=0.005$)、腎障害(導入前 5.0% vs 導入後 1.1%, $P=0.033$)、血小板減少(導入前 4.4% vs 導入後 0.0%, $P=0.003$)が有意に低下した。さらに Cox 比例ハザード解析により、MALDI-TOF/MS の導入(hazard ratio[HR]:0.61, 95% confidence interval[CI]:0.38-0.99, $P=0.047$)は、有効な抗菌薬投与までの時間 ≤ 12 時間 (HR:0.37, 95% CI:0.24-0.64, $P<0.001$)、最適な抗菌薬投与までの時間 ≤ 120 時間 (HR:0.44, 95% CI:0.27-0.70, $P<0.001$)と共に治療失敗を減少させる有意な要因であることが判明した。

【考察】我々は血流感染症において AS 介入により有効な抗菌薬投与までの時間が短縮したことを報告している⁶⁾が、MALDI-TOF/MS の導入により起因菌に有効、最適な抗菌薬投与までの時間はさらに短縮するとともに治療失敗率、有害事象発現率の低下を認めた。さらに Cox 比例ハザード解析により、起因菌に有効、最適な抗菌薬投与までの時間が MALDI-TOF/MS の導入とともに治療失敗を減少させる有意な要因と検出された一方で、起因菌判明までの時間は治療失敗の有意な要因として検出されなかった。この結果は MALDI-TOF/MS による起因菌の迅速同定のみでは臨床アウトカムの改善には至らず、AST が MALDI-TOF/MS による同定結果を活用して抗菌薬治療を最適化することの重要性を強く示唆していると考えられた。

【結論】血液培養陽性症例において MALDI-TOF/MS を活用した AS 介入により抗菌薬治療が早期に最適化されるとともに臨床アウトカムの改善が検証された。

【参考文献】

- 1) Vlek AL, Bonten MJ, Boel CH. Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. PLoS One 2012; 7: e32589
- 2) Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. Arch Pathol Lab Med. 2013 ;137:1247-54.
- 3) Huang AM, Newton D, Kunapuli A, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. Clin

Infect Dis. 2013;57:1237-45.

4) Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2015 ;70:1245-55.

5) Jeon YD, Seong H, Kim D, et al. Impact of matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometric evaluation on the clinical outcomes of patients with bacteremia and fungemia in clinical settings lacking an antimicrobial stewardship program: a pre-post quasi experimental study. *BMC Infect Dis.* 2018;18:385.

6) Niwa T, Watanabe T, Goto T, 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(5):721-7.