

## 〈資料〉

## 4施設における病院・職種連携の抗菌薬適正使用：抗菌薬使用密度、血液培養密度および*Pseudomonas aeruginosa*に対する最小発育阻止濃度をアウトカムに

吉田順一<sup>1,2)</sup>・原田由紀子<sup>1,2)</sup>・村谷哲郎<sup>3)</sup>・小畑秀登<sup>1,4)</sup>・佐藤 稔<sup>1,5)</sup>・  
加藤 彰<sup>1,6)</sup>・菊池哲也<sup>1,2)</sup>・森山紀代子<sup>1,4)</sup>・中野千宏<sup>1,5)</sup>・  
菊池 勉<sup>1,6)</sup>・浅野郁代<sup>1,2)</sup>・國弘健二<sup>1,4)</sup>・三村由佳<sup>1,5)</sup>・  
坪根淑恵<sup>1,6)</sup>・植野孝子<sup>1,2)</sup>・河田武志<sup>1,5)</sup>・岡本朋子<sup>1,6)</sup>

<sup>1)</sup> 感染対策ネットワーク下関

<sup>2)</sup> 下関市立市民病院

<sup>3)</sup> ひびき AMR 研究会

<sup>4)</sup> 山口県済生会下関総合病院

<sup>5)</sup> 国立病院機構関門医療センター

<sup>6)</sup> 地域医療機能推進機構下関医療センター

(2017年6月16日受付)

世界で薬剤耐性に対して抗菌薬適正使用 (AS) が推進されている。

今回、病院・職種連携AS (IIPAS) を開始し、アウトカムとして、*Pseudomonas aeruginosa*の感受性、抗菌薬使用密度 (AUD) と血液培養密度を用いた。

対象は地域4施設における2012～2016年の延べ入院数2,150,827名とした。方法は各病院で多職種チームがIIPASを行い、4病院が統一方式で*P. aeruginosa*に対する90 percentile最小発育阻止濃度 (MIC90, 22剤) とAUDを求め、血液培養密度 = (総セット数 / 延べ入院数) × 1000とした。

その結果、*P. aeruginosa*のMIC90は、4病院平均44.3%の抗菌薬が経年低下した。MIC90 > 64 µg/ml とAUD > 10 (88 percentileの整数) の抗菌薬数は各々、A病院で1剤と1剤、B病院で5剤と2剤、C病院で3剤と1剤、D病院で14剤と4剤であった。血液培養密度は4病院とも上昇した。

考察として、AUD高値の抗菌薬が多かった病院ではMIC90が高いが、*P. aeruginosa*は感性を戻した。これと血液培養密度が増加したことは関連する可能性がある。

世界で薬剤耐性 (AMR) に対して抗菌薬適正使用 (AS) が推進されている<sup>1)</sup>。AMRの指標としては、最小発育阻止濃度90 percentile (MIC90) が

しばしば用いられる。日本政府のアクションプランでは地域感染症対策ネットワーク (仮称) が推奨され、その到達目標の一つに2020年までに

*Pseudomonas aeruginosa* のカルバペネム耐性を10%以下とするとされる<sup>1)</sup>。

ASの取り組みのうち、施設横断的 (inter-institutional) な例は1999年から提唱されている<sup>2)</sup>。また職種横断的 (inter-professional) なASは、医学教育においても重要性が指摘されている<sup>3)</sup>。

ASの評価に用いるグローバルな指標には、抗菌薬使用密度 (AUD) が用いられることが多い。しかし薬物動態・薬理学理論からは高用量の抗菌薬が推奨されることがある一方、腎障害例においては投与量が制限されることからAUDはアウトカムとしての評価が定まっていない。

著者らは、約30万人の医療圏である当地において、2002～2010年の研究で、公的4病院の医師と臨床検査技師が病院・職種の連携により*P. aeruginosa*のMIC90を測定し、病院ごとのAUDとの相関から、AUDが高いと耐性化が進むことを報告している<sup>4)</sup>。その後、職種を薬剤師と看護師へ拡大し、Mailing Listを開設し、また会議やラウンドを行う病院・職種連携のAS (IIPAS) を行っており、AUDの再評価を含めて報告する。

地域4病院の各々で2012～2016年の毎年、延べ入院数2,150,827名で、毎年、発症例から得られた*P. aeruginosa*を各施設で年間20株を目標に凍結保存し、統一施設 (薬剤感受性サーベイランス研究会、現ひびきAMR研究会) で、各種薬剤に対する感受性をCLSI標準法<sup>5)</sup>に準じて寒天平板希釈法にてMICを測定し、MIC90を求めた。全期間に共通の抗菌薬は、piperacillin (PIPC), piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ), cefoperazone (CPZ), cefoperazone/sulbactam (CPZ/SBT), ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), ceftazopran (CZOP), aztreonam (AZT), imipenem (IPM), meropenem (MEPM), gentamicin (GM), amikacin (AMK), tobramycin (TOB), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), tosufloxacin (TFLX), pazufloxacin (PZFX), prulifloxacin (PUFX),

minocycline (MINO), sulfamethoxazole/trimethoprim (SMX/TMP), polymyxin B (PL-B) およびcolistin (CL) の22剤であった。またAUDの計算式は

$$\text{AUD} = (\text{総投与量}) / (\text{DDD} \times \text{のべ入院数}) \times 1,000$$

とし、ここでDDDは世界保健機関が定義する1日使用量<sup>6)</sup>である。またIPMについてはimipenem/cilastatin (IPM/CS)を調べた。なお抗緑膿菌効果に乏しいMINOとSMX/TMPは計算しなかった。また全AUDの約90 percentileを高いAUD値の閾値とした。毎年、各病院について

$$\text{血液培養密度} = (\text{総セット数} / \text{延べ入院数}) \times 1,000$$

を算出した。

ASでは、A病院で5年間、緊急情報を院内メールで伝え、即応した。また届出制と許可制のもと医師・薬剤師は投与前の培養提出等を促し、他3病院も近年で同様とした。

なお本発表は、全4病院で各々の倫理委員会が承認した。この際、「疫学研究に関する倫理指針 (平成24年12月27日文科科学省、厚生労働省告示)」に則るか、これに準じた施設内基準を満たしていることを条件とした。

結果として、*P. aeruginosa*の総数は348株で、尿：124、気道：184、その他：40だった。MIC90は、4病院平均44.3%の抗菌薬が経年低下した (図1)。すなわち感性の回復率は、A病院で31.8%、B病院で22.7%、C病院で63.6%及びD病院で59.1%だった。

なお通年でMIC90 > 64 µg/mlとAUD > 10 (88 percentileである整数)の抗菌薬数は各々、A病院で1剤と1剤、B病院で5剤と2剤、C病院で3剤と1剤、D病院で14剤と4剤であった (図1, 2)。しかしAUDの推移では、経年的に減少や上昇する抗菌薬があった。なおカルバペネム系薬は、A、BおよびC病院でMIC90が他のD病院より低く

保たれたが、D病院では対象の初期年の高値からやや下降した。

血液培養検査密度は4病院とも上昇した(図3上段)が、陽性率(図3下段)は一定の域に留まり、潜在的な陽性例を拾いあげた可能性がある。

井上ら<sup>7)</sup>はASにより、de-escalationに直結する検査が増加して質が改善すること、AUD減少により*P. aeruginosa*の感性率が回復し、IPM/CS<sup>7)</sup>の感性率がAS前の70.5%から導入1年後に80.3%に有意に上がったことを報告している。今回も、AUD高値の抗菌薬が多かったB及びD病院でMIC90が高い抗菌薬が多かった。

ただし経年的な*P. aeruginosa*の感性の回復率では、C及びD病院が高かった。C病院はAUDが低かったので井上らの報告<sup>7)</sup>に合致するが、D病院はAUDが通年で高かったので他の要因も考えられる。これには、在院日数の短縮や院内の接触感染対策の普及による影響が考えられる。過去の研究では、抗菌薬使用による圧力(antibiotic pressure)が*P. aeruginosa*の耐性を生む主因と思われたが、近年は単純な図式ではなくなっている。

次に血液培養について、前田ら<sup>8)</sup>はASにおいてアウトカムとして重要であると報告している。また山田ら<sup>9)</sup>も血液培養陽性例にinfection control team (ICT)による介入が有効であったと述べている。今回は、そのセット数密度により施設間を標準化して評価し、いずれの病院においても、年次推移は増加していた。なお陽性率は検査密度が特に上昇した1病院で下がり、抗菌薬投与前の検査が徹底しつつあると思われる。ASにおいてPlan-Do-Check-Actサイクルを活用するため、今後の課題として、de-escalationや耐性菌など検出の場合に抗菌薬changeにより、救命率を上げる実績を示すことが必要であろう。

本研究の限界として、*P. aeruginosa*の検体由来が発症者からとしたので施設間で偏在があったこと、アウトカムのうち、AUDが各病院の採用抗菌

薬が異なるので一定しなかったこと、AUDよりdays of therapyがアウトカムとして提唱されつつあるところ、そのデータが取得できなかったことがある。これらの分析は将来の課題である。

結語として、地域でアウトカムを病院・職種連携するASは、更に発展が望まれる。

## 謝辞

地域4病院の感染管理チームの各位には、長年にわたる抗菌薬適正使用と病院連携に対して感謝します。

## 利益相反

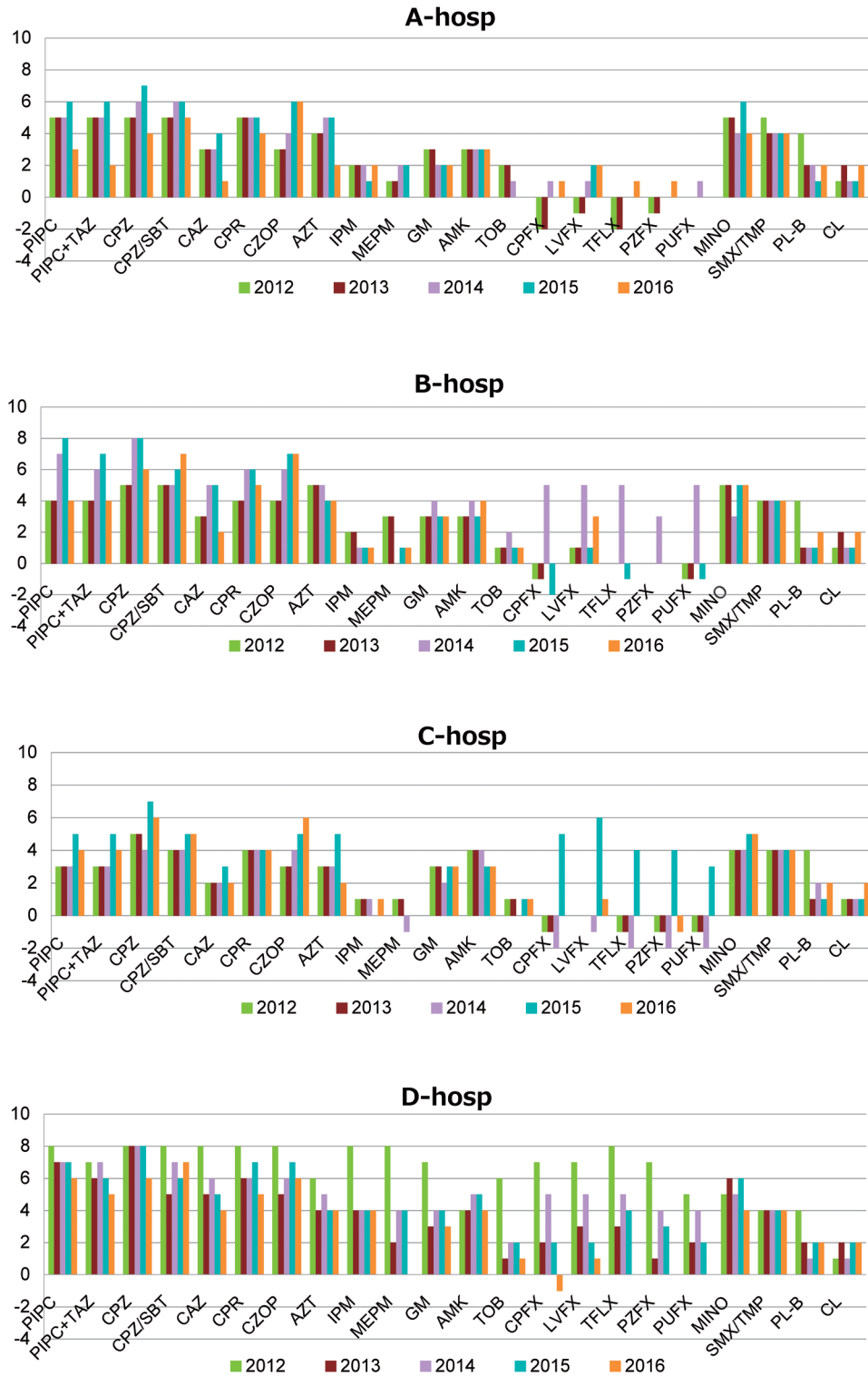
著者 吉田順一は、MSD株式会社、ファイザー株式会社および富山化学工業株式会社から治験費を受けている。

付記 本稿の内容は、第91回日本感染症学会学術講演会・第65回日本化学療法学会学術集會におけるワークショップにて発表した。

## 引用文献

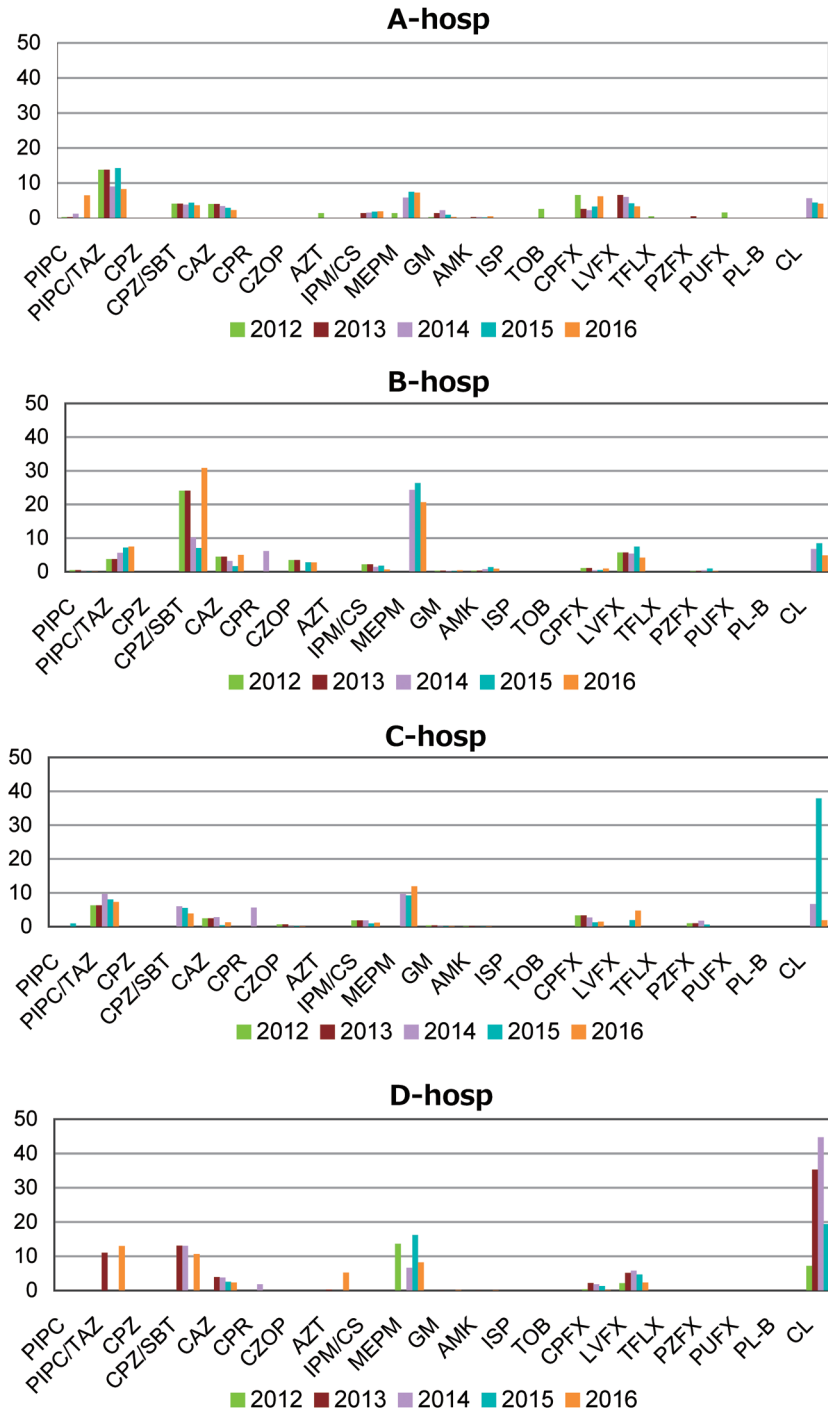
- 1) Government of Japan: National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020. 2016; 1-69. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf> (Available on 6/1/2017)
- 2) Carling PC, Fung T, Coldiron JS: Parenteral antibiotic use in acute-care hospitals: A standardized analysis of fourteen institutions. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 1189-96.
- 3) Foral PA, Anthone JM, Destache CJ, *et al.*: Education and communication in an interprofessional antimicrobial stewardship program. *J Am Osteopath Assoc.* 2016; 116: 588-93.
- 4) 吉田順一, 赤木香織, 石丸敏之, 他: 地域4病院における*Pseudomonas aeruginosa*の薬剤耐性: 抗菌薬使用密度の影響. *Jpn J Antibiot.* 2011; 64: 247-53.

図1. 地域4病院 (hosp) における *P. aeruginosa* の90パーセンタイル最小発育阻止濃度 (MIC90) の年次推移 (2011~2016年)



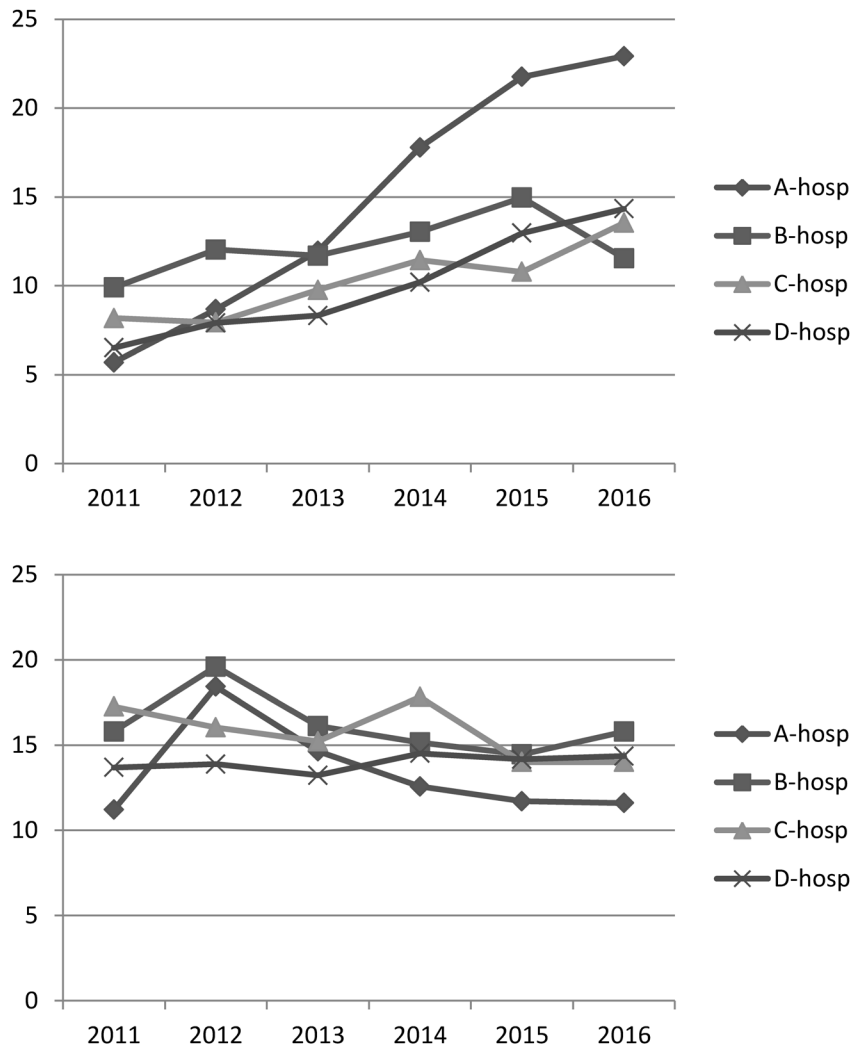
縦軸, log<sub>2</sub> (MIC90) であり, 0 $\mu$ g/ml (MIC90=1) の場合は高さが無いが, 全ての抗菌薬と年次で計測あり。MIC90=64 $\mu$ g/ml すなわち log<sub>2</sub> (MIC90) =6 を超える抗菌薬数は, 図2で高値の病院と呼応する。横軸, 抗菌薬の略語は本文にあり。

図2. 地域4病院 (hosp) における抗菌薬使用密度 (AUD) の年次推移 (2012~2016年)



縦軸、高いAUD>10を示す抗菌薬数は図1の病院と呼応する。横軸、抗菌薬の略語は本文にあり。

図3. 地域4病院 (hosp) における血液培養検査密度 (上段, セット数/のべ入院数×1,000) と陽性率 (下段, %) の年次推移 (2011~2016年)



検査密度は4病院とも上昇したが、陽性率は一定であり、後年は潜在的な陽性例を拾いあげた可能性がある。

- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard—Tenth edition. CLSI document M07-A10. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA 2015.
- 6) World Health Organization: ATC/DDD Index [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (Available on 6/1/2017)
- 7) 井上貴昭, 中沢武司, 麻生恭代, 他: 多職種 ICT ラウンドがもたらす効果について。日本臨床救急医学会誌2014; 17: 25-31.
- 8) 前田真之, 詫間隆博, 吉川雅之, 他: Anti-microbial 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。日本化学療法学会雑誌2015; 63: 350-6.
- 9) 山田武宏, 鏡 圭介, 今井俊吾, 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~Anti-microbial stewardshipの実践とその効果~。YAKUGAKU ZASSHI 2017; 137: 917-25.

Inter-institutional/professional antimicrobial stewardship (IIPAS) in four hospitals with outcomes using antimicrobial use density, blood culture density and minimum inhibitory concentrations against *Pseudomonas aeruginosa*

Junichi Yoshida<sup>1,2)</sup>, Yukiko Harada<sup>1,2)</sup>, Tetsuro Muratani<sup>3)</sup>, Hideto Obata<sup>1,4)</sup>,  
Yutaka Sato<sup>1,5)</sup>, Akira Kato<sup>1,6)</sup>, Tetsuya Kikuchi<sup>1,2)</sup>, Kiyoko Moriyama<sup>1,4)</sup>,  
Chihiro Nakano<sup>1,5)</sup>, Tsutomu Kikuchi<sup>1,6)</sup>, Ikuyo Asano<sup>1,2)</sup>, Kenji Kunihiro<sup>1,4)</sup>,  
Yuka Mimura<sup>1,5)</sup>, Yoshie Tsubone<sup>1,6)</sup>, Takako Ueno<sup>1,2)</sup>,  
Takeshi Kawata<sup>1,5)</sup> and Tomoko Okamoto<sup>1,6)</sup>

<sup>1)</sup> Infection Control Network in Shimonoseki

<sup>2)</sup> Shimonoseki City Hospital

<sup>3)</sup> Hibiki Anti-Microbial Resistance Study Group

<sup>4)</sup> Saiseikai Shimonoseki General Hospital

<sup>5)</sup> National Health Organization Kanmon Medical Center

<sup>6)</sup> Japan Community Health Care Organization Shimonoseki Medical Center

We implemented inter-institutional/professional antimicrobial stewardship (IIPAS) with outcome indices of susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa* strains, antimicrobial use density (AUD) and blood culture density.

Materials were a total of 2,150,827 patient-days in four district hospitals 2012 to 2016. Inter-professional teams conducted IIPAS in those hospitals where 90-percentile minimum inhibitory concentrations (MIC90) in 22 antimicrobials for *P. aeruginosa* isolates were analyzed at a single laboratory. We obtained AUD and blood culture density defined as (number of test sets/patient-days)  $\times$  1,000.

As a result, an average of 44.3% antimicrobials showed decrease of MIC90 for *P. aeruginosa* over years. The antimicrobial numbers of MIC90  $>64\mu\text{g/ml}$  and AUD  $>10$  (a 88-percentile integer) were 1 and 1 in Hospital A, 5 and 2 in Hospital B, 3 and 1 in Hospital C, and 14 and 4 in Hospital D, respectively. The blood culture densities increased in 4 hospitals.

Whereas MIC90 was increased in hospitals showing increased antimicrobials with high AUD, IIPAS may have resulted in return of susceptibility in *P. aeruginosa* strains. This event may have related to increase of blood culture densities.