

感染領域におけるプレアボイド報告 「薬物治療効果の向上」(様式3)を考える

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会
担当委員 佐村 優 (横浜総合病院薬剤科)

平成11年よりプレアボイド報告制度が開始され、昨年度末までに累計30万件を超える事例が報告されています。これまで、プレアボイドの報告様式は、副作用の重篤化回避(様式1)と、副作用の未然回避(様式2)に大別してきましたが、平成28年4月より、新様式の薬物治療効果の向上(様式3)を新設し¹⁾、1年間で6,000件を超える報告をいただいています。今回は、その様式3に関する報告のうち、感染領域について取り上げます。

近年、抗菌薬の適正使用を推進する手法として、米国では2007年にantimicrobial stewardship program (ASP)のガイドラインが公表されました²⁾。本ガイドラインでは、「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ます²⁾。一方、本邦では、2017年8月に「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、従来の院内感染制御チーム(infection control team:以下、ICT)とは異なる抗菌薬適正使用チーム(antimicrobial stewardship team:以下、AST)の発足、表に示す活動を推奨しています³⁾。そこで、今回は、抗菌薬適正使用支援(antimicrobial stewardship:以下、AS)によって治療効果を改善したプレアボイド事例から、これらの基本戦略に関する具体的な手法について紹介します。

◆事例1

薬剤師のアプローチ:

病棟活動を通じて血液培養陽性例、薬物血中濃度モニタリング(therapeutic drug monitoring:以下、TDM)対象薬の支援を行った事例

患者情報:70代、女性、肝機能障害(-)、腎機能障害(+)、アレルギー歴(-)、副作用歴(-)

【臨床経過】

大腸がん手術前、心不全治療目的で入院中に、血液培養2セットから*Enterobacter cloacae*(以下、*E. cloacae*)が検出されたが、抗菌薬を投与していなかった。

【介入の契機】

血液培養陽性のため、主治医に抗菌薬投与を提案するも、全身状態は良好のため、経過観察となった。その後、悪寒を伴う発熱を認め、スルバクタム/セフォペラゾン注1回1g、1日2回とアミカシン(amikacin:以下、AMK)注1回150mg、1日2回が併用され、AMK血中濃度(トラフ値)は8.1µg/mL、eGFR:35mL/min/1.73m²であった。

【介入・提案内容】

腹腔内感染症が疑われたため、*E. cloacae*に感受性があり、嫌気性菌もカバーできるセフメタゾール(ceftazidime:以下、CMZ)注を1回1g、1日3回で使用

表 抗菌薬適正使用支援の基本戦略

I. 介入	血培養陽性例、重症例などの早期モニタリング 特定抗菌薬の事前承認(広域抗菌薬、抗MRSA薬など) 主治医へのフィードバック
II. 抗菌薬使用の最適化	経験的治療に関する支援 PK/PDに基づいた用法用量の決定 TDMの実施 De-escalationの実施 経口薬へのスイッチ療法 各種ガイドラインの活用
III. 微生物検査診断の利用	適切な検体採取や培養検査の実施 血液培養2セット以上の採取の実施 アンチバイオグラムの作成と活用 Point of care-testingによる感染症迅速診断の実施
IV. ASの評価測定	①ASのプロセス評価の実施 ・抗菌薬使用状況のモニタリング ・TDM実施率のモニタリング ②ASのアウトカム評価の実施 ・耐性菌検出率のモニタリング ・治療成績のモニタリング
V. 特殊集団に対するAS	免疫低下患者を対象としたAS活動 集中治療患者を対象としたAS活動(ICU、NICU) 抗真菌薬使用患者を対象としたAS活動
VI. 教育・啓発	ASに関する院内啓発 ASに関する学生教育

PK/PD: pharmacokinetics/pharmacodynamics
ICU: intensive care unit
NICU: neonatal intensive care unit

すること、AMKは現在の用法用量ではトラフが高値のため、1回150 mg、1日1回に減量することを提案。

【介入の根拠】

*E. cloacae*は血液培養2セット陽性の場合、100%起炎菌である⁴⁾。本症例では、腹腔内感染によって*E. cloacae*菌血症となった可能性が考えられたため、嫌気性菌も考慮してCMZの選択を提案、投与量はPK/PD理論に基づき1日3回とした。また、*E. cloacae*はCMZの耐性率が高いため、AMKの併用を推奨、投与量は1日量を1回投与とし、トラフ値から副作用の危険性を考慮して減量も提案した。

【転帰・結果】

CMZ、AMKの投与により、軽快した。減量後のAMKトラフ値は1.2 µg/mLであり、腎機能障害の悪化、聴力障害などの副作用は認めなかった。

【薬剤師関与による具体的な効果（アウトカム）】

血液培養陽性で無治療の症例に対する治療を提案し、薬剤感受性結果、PK/PD理論などから抗菌薬選択、用法用量について主治医と協議することで、適切な抗菌薬治療ができた。

【コメント】

本症例は、病棟活動を通じて、血液培養陽性例に繰返し介入した事例になります。血液培養による起炎菌の検出率は、1セットで70%程度ですが、2セット採取で90%程度まで上昇すると言われています⁵⁾。従って、起炎菌、コンタミネーションの有無を評価するうえで、2セットの血液培養を採取することが重要です。また、耐性菌の発現を抑制するうえで、本症例のような感受性結果に基づくde-escalationの提案、PK/PD理論に基づく抗菌薬の用法用量の支援も、AS活動では重要な点となります。なお、本症例の介入の根拠の通り、一般的に*E. cloacae*はCMZの耐性率が高い点には注意する必要があります⁶⁾。従って、de-escalationを含む抗菌薬の選択に際しては、本症例のように、薬剤感受性結果に加えて、患者の臨床経過、院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance：JANIS）の結果、自施設の感受性結果などを総合的に評価すること、提案後は必ず臨床経過を確認することも重要です。

Enterobacter spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp.は、元々染色体性にAmpCを有しているため、第3世代セファロスポリン系薬の継続的な使用でAmpC型β-ラクタマーゼ過剰産生菌となり、耐性化すると言われています⁷⁾。一方、第4世代セファロスポリン系であるセフェピム（cefepime：以下、CFPM）では、症例数は限られ

ているもののカルバペネム薬と同程度の有効性という報告もあるため⁸⁾、今後、AS活動を通じて多剤耐性菌を防止するためにも重要な点となります。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

ICT活動を通じて適切な感染症治療支援を行ったメチシリン感受性黄色ブドウ球菌菌血症の事例

患者情報：60代、男性、肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、アレルギー歴（-）、副作用歴（-）

【臨床経過】

カテーテル関連血流感染症に対して、バンコマイシン（vancomycin：以下、VCM）注1 g、1日1回で開始となっていた。

【介入の契機】

ICT担当薬剤師の介入日であった治療開始6日目に、VCM投与前の血液培養を確認したところメチシリン感受性ブドウ球菌（methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*（以下、MSSA）であった。

【介入・提案内容】

薬剤感受性結果に基づき、VCMからセファゾリン（cefazolin：以下、CEZ）注への変更を主治医に依頼した。また、腎機能（クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：以下、CCr）：55 mL/min）に基づき、CEZ 1 g 1日4回を推奨した。

【介入の根拠】

MSSAに対してはVCMよりCEZのほうが予後がよいとの報告がある。また、JAID/JSC感染症治療ガイド2014においても、MSSA菌血症ではCEZが推奨されている。

【転帰・結果】

治療7日目にCEZへ変更、治療13日目に血液培養を再検し、陰性を確認。

臨床症状の改善とともに治療16日目に投与終了となった。

【薬剤師関与による具体的な効果（アウトカム）】

培養結果に基づき、適切な抗菌薬の選択を提案することで、感染症の治癒に繋がった。

【コメント】

カテーテル関連血流感染症は、院内で遭遇する代表的な感染症の1つです。代表的な起炎菌は、coagulase negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*（以下、*S. aureus*）などであるため、自施設の耐性率を把握しておく必要があります。また、近年、MSSAに対して、VCMはβ-ラクタム系薬よりも生存率、治療成功率など

が劣る可能性が指摘されています⁹⁾。従って、本症例のようなMSSA菌血症では、VCMよりもCEZなどのβ-ラクタム系薬の使用が望ましいと考えられます。また、重症例などでは、初期からVCMとβ-ラクタム系薬を併用することも推奨されているため⁸⁾、患者の背景に応じて検討する必要もあります。

本症例のような*S. aureus*による菌血症では、①血液培養の陰性化（持続的菌血症の有無の確認）、②合併症の確認と感染巣のコントロール、③心エコーの実施（感染性心内膜炎の有無の確認）、④MSSA菌血症ではクロキサシリン（国内では単剤の製剤はない）またはCEZへのde-escalation、⑤VCMのトラフ値を15~20 μg/mLで投与設計、⑥適切な治療期間（非複雑性：14日以上、複雑性：28日以上）がケアバンドルの項目として挙げられています¹⁰⁾。これらの遵守は、生存率を改善させるとの報告もあることから¹¹⁾、AS活動では重要となります。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

耐性菌のリスク因子の評価によって、初期治療薬の選択を支援した事例

患者情報：80代、男性、肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、アレルギー歴（-）、副作用歴（-）

【臨床経過】

神経因性膀胱にて20年前より尿道カテーテル留置中。他院にてカテーテル交換後に血尿、発熱、血圧低下があり、当院に救急搬送された。

【介入の契機】

複雑性腎盂腎炎、敗血症性ショックにて、血液培養、尿培養を提出後にCFPM注1回1g、1日2回を投与開始となった。

【介入・提案内容】

CFPMからメロペネム（meropenem：以下、MEPM）注への切り替え、用法用量は、腎機能（CCr：22 mL/min）に応じて1回0.5g、1日2回を提案した。

【介入の根拠】

長期の尿道カテーテル留置例であり、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（extended-spectrum β-lactamase：以下、ESBL）産生菌が起炎菌となる可能性を考慮し、MEPMへの変更を提案した。

【転帰・結果】

血液培養、尿培養より、グラム陰性桿菌を認めため、主治医と相談のうえ、MEPMへ変更。最終報告にて*Escherichia coli*（ESBL産生株）が検出されたため、MEPM

を7日間継続し、臨床症状は改善した。その後、腎機能が改善したため、MEPM 1回0.5g、1日3回へ増量し、計3日間投与後に退院となった。

【薬剤師関与による具体的な効果（アウトカム）】

初期治療における適切な抗菌薬選択の支援によって、重症感染症例の救命に貢献した。

【コメント】

近年、ESBL産生菌は、院内感染だけではなく、市中感染でも問題となっている耐性菌です。そのリスク因子には、男性、抗菌薬の使用歴（ペニシリン系薬、セファロスポリン系薬など）、介護ケア関連、尿道カテーテル留置例などがあるため¹²⁾、本症例のように、適切にその因子を評価する必要があります。ESBL産生菌の抗菌薬治療には、カルバペネム系薬、CMZ、タゾバクタム/ピペラシリン（tazobactam/piperacillin：以下、TAZ/PIPC）などが用いられますが、TAZ/PIPCはカルバペネム系薬と比較して、ICU入室例、最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）≥8 μg/mL、尿路、胆道系以外の感染症などで、有効性が劣る可能性も指摘されています¹³⁾。そのため、本症例のような敗血症ショックでは、初期からカルバペネム系薬を使用する必要があります。また、重症感染症例では、急性腎障害の合併も多いため、本症例のように腎機能の回復に合わせた用量調整もAS活動の重要な点となります。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

Clostridium difficile（以下、*C. difficile*）腸炎（*C. difficile* infection：以下、CDI）に対して適切な薬物治療を支援した事例

患者情報：90代、男性、肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、アレルギー歴（-）、副作用歴（-）

【臨床経過】

発熱、肺炎で入院、アンピシリン・スルバクタム注、レボフロキサシンで加療し、経過は良好であった。しかし、粘性性の便を認めたため、*C. difficile*トキシンの検査を行ったところ陽性であったため、VCM散が開始されていた。

【介入の契機】

VCM散を開始から4日目で、下痢症状および検査値に改善が認められたため、主治医から中止の可否について相談を受けた。

【介入・提案内容】

VCM散は最低10日間の投与が望ましいことを主治医

に提案した。

【介入の根拠】

CDIの再発率は20%と非常に高く、ガイドラインではVCM散は10～14日間の投与が推奨されていること。

【転帰・結果】

VCM散は12日間継続され、経過良好にて転院となった。

【薬剤師関与による具体的な効果（アウトカム）】

VCM散の適正使用により、CDIの再燃を防ぐことができたと考えられる。

【コメント】

*C. difficile*は、芽胞形成の特徴を有する偏性嫌気性菌で、入院中の患者で最も多くみられる下痢症の起炎菌です。また、CDIは再発率が5～50%とされ、通常、治療終了後1～2週間に起こりやすいと言われて¹⁴⁾います。その理由に、芽胞形成菌に対して抗菌薬が十分に作用せずに再燃するということがあるため、CDIの治療では10～14日間の治療期間の遵守が重要となります¹⁴⁾。CDIの治療薬には、メトロニダゾール（metronidazole：以下、MNZ）もありますが、治療効果の違いから、重症例ではVCM散の使用が推奨されています¹⁴⁾。また、VCM散は、軽症、中等症において、1回125 mg、1日4回と1回500 mg、1日4回で有効性に差がないため、医療費の観点からも低用量での使用が推奨されていますが、ショック、中毒性巨大結腸症などの重症例では、1回500 mg、1日4回の投与、MNZの併用を考慮する必要があります¹⁴⁾。

おわりに

今回は、感染領域から抗菌薬適正使用支援に関連した内容を紹介しました。近年は、国策として薬剤耐性菌対策が進められているため、抗菌薬適正使用支援を推進すること、特に感染症専門医数が不足している本邦では、ICT、AST、病棟業務などにかかわる薬剤師の活躍が重要となります。皆様の介入について報告していただくことで、優良事例を共有することもできますので、今後も積極的なプレアボイド報告をよろしくお願い致します。

引用文献

- 1) 日本病院薬剤師会ホームページより：プレアボイド報告への新様式、「薬物治療効果の向上」（様式3）について。
<http://www.jshp.or.jp/cont/16/0407-2.html>, 2017年12月15日参照
- 2) TH Dellit *et al.* : Infectious Diseases Society of America ; Society for Healthcare Epidemiology of America. 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*, **44**, 159-177 (2007).

- 3) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：「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, 日本化学療法学会雑誌, **65**, 650-687 (2017).
- 4) MP Weinstein *et al.* : The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s : a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults, *Clin Infect Dis*, **24**, 584-602 (1997).
- 5) A Lee *et al.* : Detection of bloodstream infections in adults : how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*, **45**, 3546-3548, (2007).
- 6) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業：院内感染対策サーベイランス公開情報検査部門 2016年報（1月～12月）。
https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf, 2017年12月20日参照
- 7) 日本臨床微生物学会：多剤耐性菌検査の手引きIV. 多剤耐性菌を判別するための各種検査法とその注意点。
http://www.jscm.org/tazaitaisei/54_04-01.html, 2017年12月15日参照
- 8) PN Harris *et al.* : Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter*, *Citrobacter* or *Serratia* species : a systematic review with meta-analysis, *J Antimicrob Chemother*, **71**, 296-306 (2016).
- 9) KW McConeghy *et al.* : The Empirical Combination of Vancomycin and a β -Lactam for *Staphylococcal* Bacteremia, *Clin Infect Dis*, **57**, 1760-1765 (2013).
- 10) LE López-Cortés *et al.* : REIPI/SAB group. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Infect Dis*, **57**, 1225-1233 (2013).
- 11) E Wenzler *et al.* : An Automated, Pharmacist-Driven Initiative Improves Quality of Care for *Staphylococcus aureus* Bacteremia, *Clin Infect Dis* [Internet], 2017 Apr 4. doi: 10.1093/cid/cix315.
- 12) E Calbo *et al.* : Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases, *J Antimicrob Chemother*, **57**, 780-783 (2006).
- 13) PD Tamma *et al.* : The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections, *Clin Infect Dis*, **64**, 972-980 (2017).
- 14) JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会：JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015 —腸管感染症—, 日本化学療法学会雑誌, **64**, 31-65 (2016).