

—論 説—

臨床現場における薬剤師の役割 (9)

救命救急センターにおける専任薬剤師の抗菌薬適正使用支援の取り組み

長野 槇彦 近藤 匡慶 菅谷 量俊 高瀬 久光

日本医科大学多摩永山病院薬剤部

The Role of the Pharmacist in Clinical Settings (9):

Efforts to Support Antibacterial Stewardship by Full-time Pharmacists in the Intensive Care Unit

Makihiko Nagano, Masayoshi Kondo, Kazutoshi Sugaya and Hisamitsu Takase

Department of Pharmacy, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Purpose: Efficient antimicrobial stewardship (AS) effectively involves monitoring targets for infectious disease treatments, including the use of antimicrobial agents, infectious disease test results, special populations, and special pathological conditions. Many institutions have collaborated with antimicrobial stewardship teams (ASTs) to evaluate antibiotic use and infectious disease test results and have reported their usefulness. Although the intensive care unit (ICU) is considered an intervention for special populations, AST intervention alone in the ICU is insufficient, and no usefulness of AST has been reported to date. This study investigated the patient mortality rate and susceptibility to antimicrobial and antifungal drugs in the ICU before and after a pharmacist was assigned to actively perform AS.

Methods: All study patients had tested positive for bacterial infection in blood cultures. Those treated during the period when no pharmacist was assigned to the ICU (June–November 2013) were used as the control group, and those treated during the period when a pharmacist was assigned to the ICU and actively performed AS (June–November 2017) made up the active intervention group. The primary endpoints were ICU death and death within 30 days of ICU admission. The secondary endpoints were the intervention status of antibacterial and antifungal agents, days of therapy (DOT) in the ICU, and the susceptibility of each antimicrobial agent to *Pseudomonas aeruginosa*.

Results: ICU deaths occurred in 45% (5/11) and 28% (5/18) of patients in the control and intervention groups, respectively ($P=0.33$). The 30-day mortality rates were 44% (4/9) and 33% (4/12) in the control and intervention groups, respectively ($P=0.64$). Regarding the secondary endpoint, pharmacists confirmed 90% antibiotic usage and intervened in the treatment of 18% of the patients. The number of interventions accepted was 196, and the number of non-interventions was 13. Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) increased DOT in the ICU, whereas quinolones and carbapenems decreased DOT in the ICU. The susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime and TAZ/PIPC decreased, while its susceptibility to quinolone and carbapenem antibiotics increased.

Correspondence to Makihiko Nagano, Department of Pharmacy, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: m-nagano@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

Conclusion: Although there were no statistically significant differences between the groups in terms of ICU deaths or death within 30 days of ICU admission, effective AS can be performed by a ward pharmacist with knowledge of the pathologies of the infectious disease patients. We suggest that the resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to each antibiotic can be prevented with the intervention of a ward pharmacist.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 81-87)

Key words: pharmacist, intensive care unit, antimicrobial stewardship

はじめに

救急医療は、重症度や緊急度の高い患者に対して、迅速かつ高度な医療の提供が必要とされ、様々な医薬品を使用するため、薬剤師の積極的な関与が必要な領域のひとつである。厚生労働省は2007年に「集中治療室(Intensive Care Unit: ICU)における安全管理について(報告書)」を公表した¹。薬剤師は集中治療室における医薬品管理責任者として、薬剤投与の適切性の確認を行うことや配合禁忌等の最新情報を速やかに提供することが指針として示されており、ICUでの薬剤師の関与が期待されている。このような状況から、2011年に日本臨床救急医学会より救急認定薬剤師の認定制度が設立されたことや2020年に日本集中治療学会より「集中治療室における薬剤師の活動指針」が公開された²等救急集中治療領域への薬剤師活動体制が整備されつつある。

当院薬剤部は、薬剤師27名(2021年1月現在)所屬しており、うち日本臨床救急医学会救急認定薬剤師が2名在籍している。病棟薬剤業務は2013年より内科病棟から運用を開始し、2014年10月より「病棟薬剤実施加算1」取得に伴い全病棟に専任薬剤師を配置した。当時、病棟薬剤業務は、特定集中治療室管理料をはじめとする特定入院料に含まれ、ICU等の入院患者は算定対象とはならず努力目標とされていた。しかし、薬剤師配置の要望が強く、救命救急センターも専任薬剤師を配置し病棟薬剤業務を開始した。2018年度の診療報酬改定では、ICUにおいてチーム医療を推進する観点から、薬剤師配置に対する評価として「病棟薬剤実施加算2」が新設され、同年4月より取得を開始している。

救命救急センターでは、救急認定薬剤師を中心とした薬剤師2名が交代制で日勤帯に常駐し、病棟薬剤業務を実施している。業務内容としては、入院前服薬状況の確認、薬物治療の相談応需・提案、抗菌薬適性支

援(Antimicrobial Stewardship: AS)、点滴ルート管理、TPN無菌調製及び医薬品管理等多岐にわたる。日本化学療法学会は「抗菌薬適性使用プログラム実践のためのガイドンス」を公表し³、ASを統計的に実施するためには感染症専門の薬剤師や医師が中心となっていくのが望ましいとしている。また、薬剤師主導の臨床薬学的なアプローチによる抗菌薬使用の最適化を支援する仕組み(治療効果、用法・用量や治療期間について必要に応じて主治医にアドバイスを行う)が必要であり、病棟担当薬剤師と連携することで効率的なASが可能になると述べている。

救命救急センター病棟担当薬剤師によるASの有用性についての評価を行ったため報告する。

背景

抗菌薬適正使用支援プログラム実践ガイドンスでは、感染症治療のモニタリング対象として、抗菌薬の使用、感染症検査結果、特殊集団や特殊病態などを挙げている³。多くの施設では、カルバペネム系などの特定抗菌薬使用患者や血液培養陽性患者へ抗菌薬適正支援チーム(Antimicrobial Stewardship Team: AST)が介入しており、有用性についての報告が挙げられている^{4,5}。しかし、特殊集団としてICU病棟が挙げられているものの有用性の報告はない。特殊集団をモニタリングする場合は、抗菌薬・抗真菌薬の効果や妥当性などについて連日評価する必要がある。ASTだけで特殊集団への介入を行うことは難しいのが現状である。

病棟薬剤業務実施前は、注射供給担当薬剤師と感染制御チーム(Infection Control Team: ICT)及び抗菌化学療法認定薬剤師を中心に使用状況を確認し、ASを実施してきた。病棟薬剤業務実施後では、病棟担当薬剤師が中心となり、持続的ろ過透析(Continuous hemodiafiltration: CHDF)や血液透析(Hemodialysis: HD)施行患者をはじめとした腎機能低下時の投与量

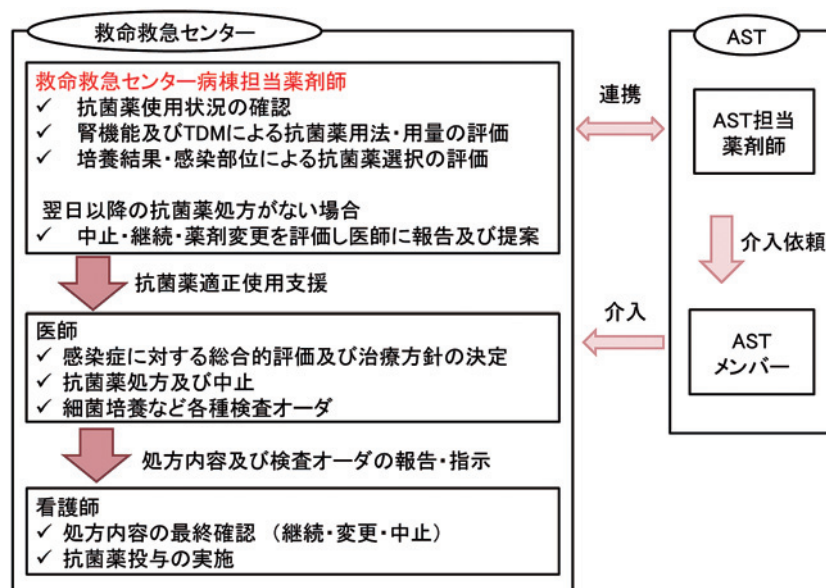


図1 救命救急センター担当薬剤師の抗菌薬適性支援体制

の提案や治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring : TDM) に基づく投与量設計, 及び細菌培養に基づく de-escalation (経験的に投与された広域抗菌薬を培養結果や臨床経過に基づいて狭域抗菌薬に変更もしくは中止するなど抗菌薬治療の最適化を行うこと) の推奨等迅速な AS を実施している。

当初, 病棟薬剤業務実施は翌日以降の抗菌薬と抗真菌薬の処方がない場合, 看護師が中心となって医師に継続有無を確認していたが, 2017年6月より病棟担当薬剤師が処方継続時に積極的に関与し看護師との連携を強化した。処方前に, 病棟担当薬剤師は, 臨床症状, 検査結果, 培養結果を基に医師と共に継続の有無及び抗菌薬選択の妥当性を評価し, 翌日以降の抗菌薬処方及び中止を依頼し, 看護師は医師より報告・指示を受け最終確認を実施するように体制を強化した。加えて, 救急担当薬剤師と AST 担当薬剤師で連携し, 必要な場合は AST の介入を依頼している (図1)。このように病棟業務の一環として救命救急センターの抗菌薬使用患者へのモニタリング体制を確立させた。

本研究目的は, 特殊集団として救命救急センター病棟での病棟担当薬剤師が行った AS の有用性を評価するために, 救命救急センター病棟に薬剤師が配置されなかった期間と, 救命救急センター病棟に薬剤師が配置され AS を積極的に行った期間で患者死亡率や抗菌薬・抗真菌薬の感受性などの比較検討を行った。

方法

救命救急センター病棟に薬剤師が配置されなかった期間 (2013年6月から2013年11月) を対照群とし, 救命救急センター病棟に薬剤師が配置され AS を積極的に行った期間 (2017年6月から2017年11月) を積極的介入群とした。この研究は, 当院倫理委員会によって承認されている (No.540)。救命救急センター病棟に配属された薬剤師は2名であり, 日本臨床救急医学会救急認定薬剤師の資格を取得している。

対象は, 血液培養陽性患者とした。主要評価項目は, 血液培養陽性後救命救急センター病棟内の死亡率, 血液培養陽性後30日以内の死亡率とした。除外患者は, 当日退院した患者, コンタミネーションの可能性が高い菌種 (*Bacillus* sp, Coagulase-negative staphylococcus, *Corynebacterium* sp, *Propionibacterium* sp) が検出された患者とした。

副次評価項目は, 抗菌薬・抗真菌薬の介入状況, 救命救急センター病棟における Days of Therapy (DOT) (一定期間における抗菌薬治療日数の合計を患者延べ日数で補正した値) と各抗菌薬の緑膿菌の感受性の推移とした。

結果

対象患者はそれぞれ, 対照群 11例, 積極的介入群

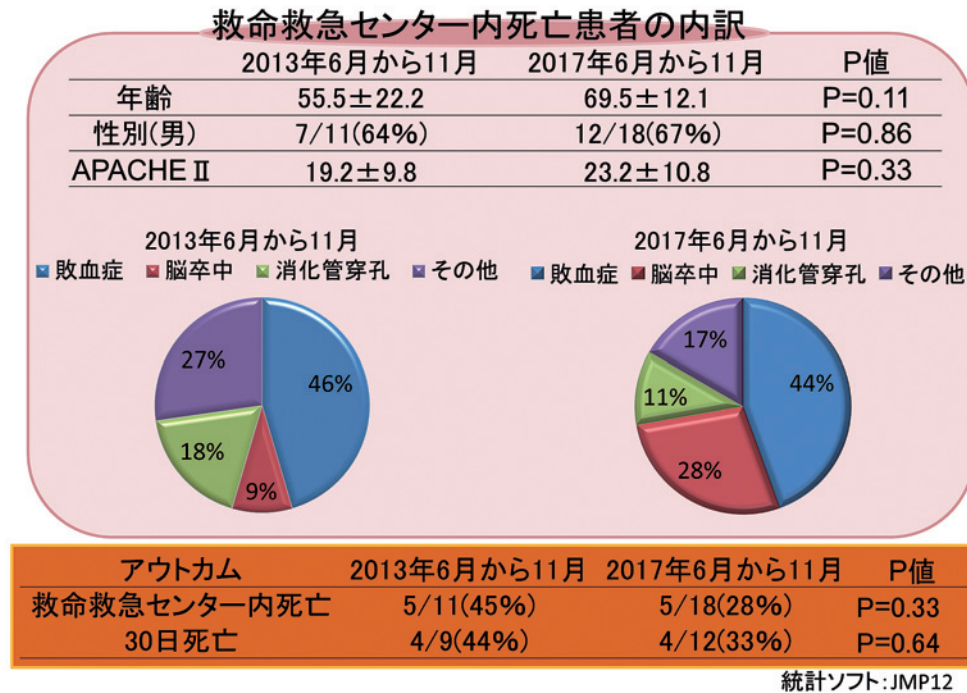


図2 薬剤師の病棟常駐後の患者内訳及び死亡率

18例であり、年齢、性別、APACHEIIスコアに有意差はなく、入院時病名については図2に示した。また、それぞれの期間での血液培養2セット実施率は対照群30/31(84%)、積極的介入群27/32(97%)であった(図2)。

主要評価項目は、救命救急センター内死亡率は対照群5/11(45%)、積極的介入群5/18(28%)であった。30日死亡率においては、対照群4/9(44%)、積極的介入群4/12(33%)であった。

副次評価項目は、抗菌薬・抗真菌薬の介入状況では、積極的介入群の延べ抗菌薬使用患者1,436名のうち、薬剤師が救命救急センター病棟に常駐していた日の抗菌薬使用確認は893/988(90%)となっている。そのうち、全介入延べ患者数181名(18%)に介入していた(図3)。また、積極的介入群での介入件数は209件であり、うち介入が受理された件数は196件であり、採択率は95.1%であった(図4)。救命救急センター病棟におけるDOTでは、タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)が増加し、キノロン系およびカルバペネム系抗菌薬は減少した(図5)。各抗菌薬の緑膿菌の感受性は、セフトジジム(CAZ)およびTAZ/PIPCは低下し、キノロン系およびカルバペネム系抗菌薬は上昇した(図6)。

考 察

翌日以降の抗菌薬処方がない場合、看護師主体で医師に継続有無を確認していた対照群と比べて、病棟担当薬剤師が継続有無に積極的に関与し医師・看護師との連携を強化した積極的介入群は、効率的なASが行えていると考えられた。救命救急センター病棟に抗菌薬・抗真菌薬の使用へ精通した薬剤師を配置し、薬剤師が中心となってASを実施することでASTだけでは難しい特殊集団へのASを行うことが可能となる。主要評価項目である救命救急センター内死亡率と30日死亡率は有意差を示さなかったものの、死亡率は減少傾向にあった。これは先行論文⁶で、薬剤師が救命救急センター入室患者へ介入することにより生命予後が延長したと報告しているものと類似した結果になった。病棟担当薬剤師が効率的なASを行うことにより、死亡率が減少することが示唆された。

副次評価項目である抗菌薬・抗真菌薬の介入状況では、病棟担当薬剤師の常駐日の抗菌薬使用確認は90%とほぼ抗菌薬処方の把握は行っていた。ほとんどの介入内容は受理され薬剤師による質の高い介入が行っていたと考えられる。一方で、非採択となった事例としては、抗菌薬無効時のescalation(狭域抗菌薬で治療を開始し、反応を見ながら抗菌薬を併用することや、より広域抗菌薬に変更すること)、投与量の増量など

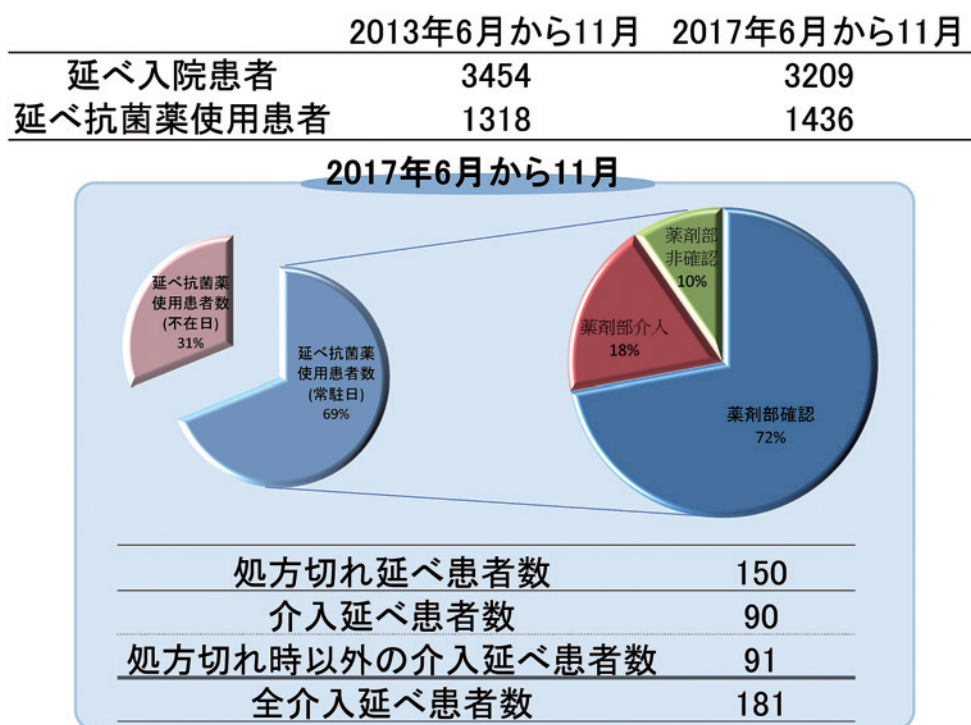


図3 抗菌薬・抗真菌薬の介入状況①

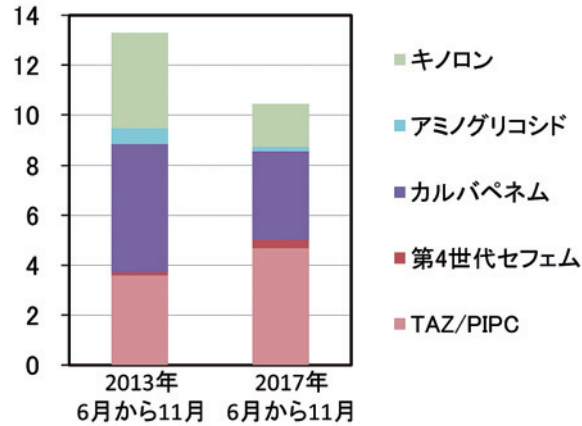
2017年6月から11月の介入内訳			
	受理	不受理	合計
継続	31	1	32
中止	48	3	51
初回投与設計	18	0	18
投与量減量	4	0	4
投与量増量	10	3	13
ディエスカレーション	17	1	18
エスカレーション	13	3	16
薬剤変更	4	0	4
新規薬剤提案	17	2	19
検査オーダー依頼	38	0	38
培養依頼	17	0	17
PCT、β-Dグルカン	11	0	11
TDM検査依頼	10	0	10
合計	196	13	209

図4 抗菌薬・抗真菌薬の介入状況②

変更提案が示され、原因菌不明の感染症治療において医師と想定する原因菌の違いによるものなどの理由が考えられた。介入内容については割愛するが、バンコマイシンのTDM、抗菌薬のde-escalation・escalation、CHDF時の投与量設定など多岐にわたる。また、介入内訳では、抗菌薬の中止依頼が48件ともっとも多く、他の報告と同様に費用削減につながる可能性が示唆された⁷。救命救急センター病棟におけるDOTで

は、TAZ/PIPCの使用量は増えたものの、キノロン系およびカルバペネム系抗菌薬の使用量を減らすことができた。これにより近年問題となっているキノロン系およびカルバペネム系抗菌薬の緑膿菌の耐性化は防げていると考える。TAZ/PIPCの使用量の増加については、当院のキノロン系およびカルバペネム系抗菌薬の感受性率が、低下傾向であったことを懸念し、その代わりとして使用したことが原因と考える。

	2013年6月から11月	2017年6月から11月
TAZ/PIPC	3.59	4.67
第4世代セフェム	0.12	0.34
カルバペネム	5.12	3.55
アミノグリコシド	0.64	0.16
キノロン	3.82	1.71



DOT=(特定期間の抗菌薬延べ投与日数/特定期間の入院患者延べ日数)×100

図5 救命救急センターのDOT (Days of therapy) の推移

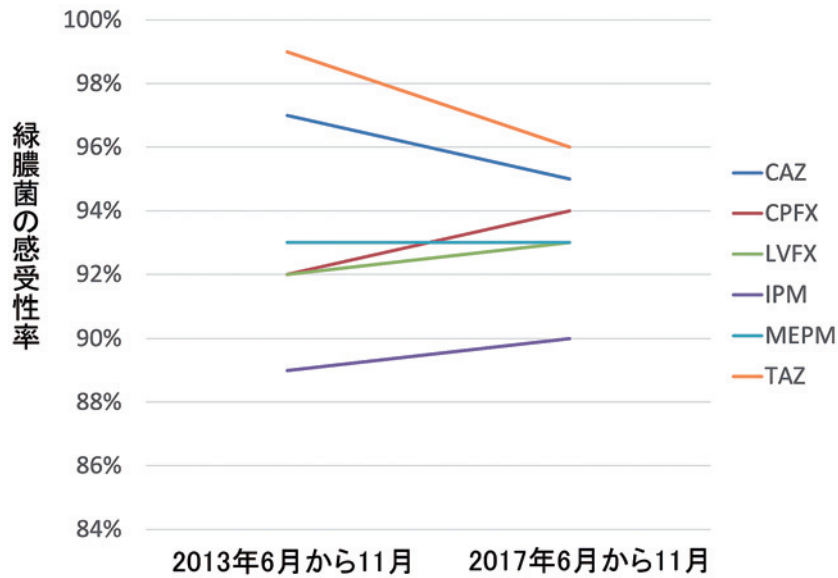


図6 各抗菌薬の緑膿菌の感受性率の推移

今回の報告は、①抗菌薬の知識を十分に持っていると考えられる救急認定薬剤師が2名救命救急センター病棟に配置され、積極的にASを行った期間が短かったため、対象期間が短かった、②対象期間中、救命救急センター勤務医は同一ではない、などのいくつかの限界があった。

まとめ

病棟薬剤師が感染症患者の病態を把握することによ

り、抗菌薬・抗真菌薬使用全患者に対してリアルタイムに介入することが可能となった。これにより今まで以上にASTと連携と取ることができ、効果的なASが行えると考えられる。今後病棟薬剤師は、ASTだけでなく、栄養サポートチーム (Nutrition Support Team : NST) や緩和ケアチーム (Palliative Care Team : PCT) などと連携を取り、チーム医療の一員として貢献していくことが必要であると考え。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 厚生労働省：集中治療室（ICU）における安全管理について（報告書）. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0401-1.html> Accessed February 5, 2020.
2. 日本集中治療医学会集中治療における薬剤師のあり方検討委員会：集中治療室における薬剤師の活動指針. 日集中医誌 2020; 27: 244-247.
3. 日本化学療法学会：抗菌薬適性使用プログラム実践のためのガイダンス（最終版）. <http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/ASPguidance.pdf>
4. 前田真之, 三浦遼子, 石野敬子：特定抗菌薬届出制導入による抗菌薬処方への影響とその教育的効果. 日病薬誌 2012; 48: 341-345.
5. 前田真之, 詫間隆博, 吉川雅之ほか：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. 日治療会誌 2015; 63: 350-356.
6. Bond CA, Raehl CL, Franke T: Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 556-564.
7. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS: Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2019-2022.

(受付：2021年2月27日)

(受理：2021年3月23日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。