昭和学士会誌　第76巻　第4号〔498-504頁，2016〕

原　　著

カルバペネム系抗菌薬投与患者における抗菌薬適正使用の評価因子の探索

昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門
路　昭欣　　前田　真之*
岩柳　美波　　石野　敬子
昭和大学薬学部病院薬剤学講座
大戸　祐治
昭和大学医学部内科学講座（消化器内科学部門）
馬場　俊之　　吉田　仁
昭和大学医学部内科学講座（循環器内科学部門）
金子　堯一　　茅野　博行　　小林　洋一

抄録：抗菌薬適正使用は抗菌薬処方を最適化し，患者に利益をもたらすことを目的としている．その効果測定にはプロセス指標として抗菌薬の使用量が用いられてきたが，患者アウトカム評価の検討が不十分であった．そこで，新たな抗菌薬適正使用を評価する因子を探索するため，カルバペネム系抗菌薬投与患者の基礎疾患，検査データ，鑑別診断などを調査し，30日死亡に関連する因子を探索した．対象患者は生存群が289名で，死亡群が43名であった．多重ロジスティック回帰分析の結果，鑑別診断が30日死亡に関連する因子であった（オッズ比：0.228；95%信頼区間：0.109-0.476；P = 0.000）．プロペンシティスコアマッチングによる解析においても，鑑別診断が30日死亡に関連する有意な因子であった．以上より，カルバペネム系抗菌薬投与患者における抗菌薬適正使用の評価項目として，疾患や患者重症度，背景を加味した因子を評価することの重要性が示された．

キーワード：抗菌薬適正使用，鑑別診断，カルバペネム系抗菌薬，プロペンシティスコアマッチング

近年，耐性菌の出現が世界的な問題となっており[1]，その発生抑制のため医療現場において抗菌薬適正使用を推進することが重要とされている[2]．抗菌薬適正使用は効果的な感染症の治療，耐性菌の蔓延防止，医療資源の有効利用を目的としている[2]．抗菌薬適正使用を推進するためには感染症の有無や重症度の把握，原因菌の推定に基づいた抗菌薬の選択および治療効果の判定といった感染症診療の基本プロセスを行うことが重要である[3]．

イミペネムやメロペネムをはじめとするカルバペネム系抗菌薬は，多くのグラム陽性球菌，グラム陰性桿菌，嫌気性菌にスペクトルを持つ広域抗菌薬であり，本邦において頻用されている．そのため，不適切な使用や漠然とした継続投与によって耐性菌が生じるリスクを有している[4,5]．現在，本邦でのカルバペネム系抗菌薬の適正使用の指標としては，抗菌薬使用量と微生物の薬剤感受性への影響が主に用いられている[6-9]．しかし，これらは必ずしも相関しておらず，また患者背景や重症度は十分に検討されていない[10-13]．

そこで，患者アウトカムに影響を及ぼす新たな抗菌薬適正使用の評価因子を探索するため，本研究ではカルバペネム系抗菌薬投与患者の予後に影響を与える因子について解析を行った．

研究方法

1．対象

2012年4月から2013年3月の期間に，昭和大学

*責任著者

病院で研究協力の得られた診療科において，初回にカルバペネム系抗菌薬［イミペネム・シラスタチン（IPM/CS），メロペネム（MEPM），ドリペネム（DRPM），パニペネム・ベタミプロン（PAPM/BP），ビアペネム（BIPM）］を3日以上投与された入院患者を対象とした．2日以内に投与が中止された症例は，感染症治療を目的とした投与期間に満たないため，評価対象から除外した．

本研究は昭和大学薬学部倫理委員会の承認（承認番号162号）を得て行った．

2. 調査項目および評価方法

診療録より年齢，性別，体重，Cockcroft-Gaultの式を用いた推定クレアチニンクリアランス（creatinine clearance；Ccr），基礎疾患として悪性腫瘍・糖尿病・透析導入の有無，抗菌薬使用量（投与量，総投与バイアル数），投与期間，投与前培養提出の有無，鑑別診断の有無，重症度としてsequential organ failure assessment（SOFA）score[14]，systemic inflammatory response syndrome（SIRS）の有無を調査項目とした．抗菌薬使用量については，Antimicrobial Use Densityが症例ごとに算出できないため，投与量と投与期間内の使用バイアル総数を評価した．悪性腫瘍，糖尿病，透析導入（腎不全）の有無については，これら3つの条件を有する数に応じて0～3の4段階に設定し，基礎疾患のRisk index（RI）とした[15]．SOFA score算出にあたり血液ガス分析が実施されていない症例は，動脈血酸素分圧（PaO_2），吸入酸素濃度（FiO_2）の比をRiceらの報告[16]の換算式［$SpO_2/FiO_2 = 64 + 0.84 \times (PaO_2/FiO_2)$］を用いて経皮的動脈血酸素飽和度（$SpO_2$）にて代用した[17]．鑑別診断は，カルバペネム系抗菌薬処方時の感染症病名を鑑別疾患とし，診療録2号紙への記載の有無で判定した．病名は国際疾病分類第10版（ICD10）に準じて判定した．また，各種培養検査の陽性報告あるいはグラム染色結果をもとに処方が開始された場合は鑑別診断有とした．適正使用のアウトカムはカルバペネム系抗菌薬投与後30日死亡とした．

3. 統計処理

連続変数の解析はt検定，カテゴリー変数の解析はχ^2検定を適用し，いずれも有意水準5%未満を統計学的に有意とした．単変量解析において有意確率が0.20未満となった因子については，30日死亡の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析で解析した．統計ソフトはIBM SPSS Statistics 23［日本IBM（株）］を用いた．

4. プロペンシティスコアによるマッチング

ロジスティック回帰分析において有意となった30日死亡に影響する因子を検討するに当たって，マッチングによる交絡因子の調整を行った．30日死亡におけるプロペンシティスコアの算出にはロジスティック回帰分析を用いた．その共変量に年齢，性別，体重，Ccr，基礎疾患として悪性腫瘍・糖尿病・透析導入の有無，使用量（投与量，総投与バイアル数），投与前培養提出の有無，SOFA score，SIRSの有無を用いた．プロペンシティスコアをもとに1対1マッチングした共変量の適合の許容度（caliper）を0.03とし，caliperの範囲内で最もスコアの近似する死亡群と生存群をマッチングさせた．

結　果

1. 30日死亡に影響を与える因子の解析

基準を満たした症例は332例で，そのうち30日死亡群は43例，生存群は289例であった．各カルバペネム系抗菌薬の処方割合は，30日死亡群はIPM/CSが2.3%，MEPMが69.8%，DRPMが27.9%であり，生存群では，IPM/CSが1.4%，MEPMが74.4%，DRPMが24.2%であった．PAPM/BPとBIPMが処方された症例はなかった．各群の単変量解析の結果をTable 1に示す．単変量解析で有意確率が0.20未満であった7つの因子を独立変数，30日死亡を従属変数とし，多変量解析を行った．多重ロジスティック回帰分析を行うに当たり，各連続変数の散布図で著しく直線関係を示す変数は存在しなかった．変数増加法ステップワイズ（尤度比）による多重ロジスティック回帰分析の結果，SOFA score［オッズ比（odds ratio；OR）：1.291，95%信頼区間（confidence interval；CI）：1.165–1.430，$p = 0.000$］，鑑別診断有（OR：0.228，CI：0.109–0.476，$p = 0.000$）が，30日死亡に影響を与える因子であった（Table 2）．ロジスティック回帰モデルは適合度を評価するHosmer-Lemeshow検定におけるχ^2値の有意確率は$p = 0.590$であり，判別的中率は88.1%であった．

生存率をKaplan-Meier法を用いて検討した結果，鑑別診断有では有意に30日累積生存率が高かった

Table 1　Factors related to 30-day mortality in the univariate model

	Died (N = 43)	Survived (N = 289)	P-value
Age (years)	73.0 ± 13.2	69.3 ± 15.9	0.144
Gender-male	32 (74.4)	178 (61.6)	0.104
Body weight (kg)	55.2 ± 13.0	56.5 ± 13.7	0.543
Ccr (ml/min)	41.8 (20.9-56.7)	57.8 (36.4-82.3)	0.001
Malignancy	20 (46.5)	127 (43.9)	0.752
Diabetes mellitus	18 (41.9)	110 (38.1)	0.633
Haemodialysis	7 (16.3)	18 (6.2)	0.020
Risk index ≧ 1	32 (74.4)	187 (64.7)	0.210
Amount of antimicrobial usage (g)	10.0 (5.5-16.8)	8 (5.5-12.5)	0.451
Number of vials	23 (12.0-34.0)	18 (12.0-26.0)	0.090
Culture test	32 (74.4)	221 (76.5)	0.768
-Differential diagnosis without culture test	16 (50.0)	175 (79.2)	-
Differential diagnosis	20 (46.5)	220 (76.5)	0.000
-Cholangitis/Cholecystitis	1 (5.0)	49 (22.3)	-
-Pancreatitis	0	40 (18.2)	-
-Pneumonia	10 (50.0)	39 (17.7)	-
-Liver/intra-abdominal abscess	2 (10.0)	18 (8.2)	-
-Urinary tract infection	0	15 (6.8)	-
-Sepsis	3 (15.0)	9 (4.1)	-
-Peritonitis	3 (15.0)	8 (3.6)	-
-According to result of gram stain or culture test	1 (5.0)	6 (2.7)	-
-Catheter-related BSI	0	4 (1.8)	-
-Others	0	32 (14.5)	-
SOFA score	6.0 (4.0-10.0)	3.0 (1.5-6.0)	0.000
SIRS	30 (73.2)	157 (67.1)	0.442

Data are presented as mean ± standard deviation, medians (interquartile range) or n (%).
Ccr, creatinine clearance; BSI, bloodstream infection; SOFA, sequential organ failure assessment; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

Table 2　Factors related to 30-day mortality using logistic regression in the multivariate model

	β	Adjusted OR	95% CI	P-value
SOFA score	0.255	1.291	1.165-1.430	0.000
Differential diagnosis	−1.480	0.228	0.109-0.476	0.000

Forward stepwise method, Hosmer-Lemeshow test＝0.590, discrimination rate＝88.1%. β, partial regression coefficient; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SOFA, sequential organ failure assessment.

(Fig. 1).

2. プロペンシティスコアマッチング

年齢，性別，体重，Ccr，基礎疾患として悪性腫瘍・糖尿病・透析導入の有無，抗菌薬使用量（投与量，総投与バイアル数），投与前培養提出の有無，SOFA score，SIRS の有無を 30 日死亡群，生存群でそれぞれマッチングさせた．RI に関しては基礎疾患と重複するため，マッチング項目から除外した．マッチングにより，35 ペアが選択された（Table 3）．共変量としたすべての交絡因子の標準化効果量

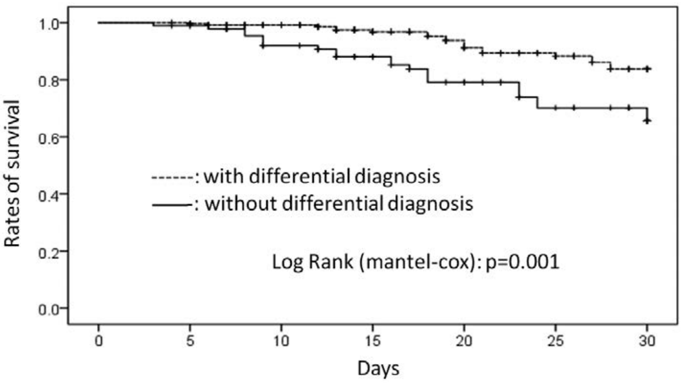

Fig. 1　Kaplan-Meier analysis of 30-day mortality according to the patient with and without differential diagnosis

Table 3　Patient characteristics between propensity score-matched groups

	Died（N = 35）	Survived（N = 35）	Effect size
Age（years）	72.6 ± 14.2	74.1 ± 14.3	0.05
Gender-male	26（74.3）	24（68.6）	0.06
Body weight（kg）	54.9 ± 13.4	53.6 ± 12.6	0.05
Ccr（ml/min）	43.0（23.8–57.7）	44.3（21.9–57.2）	0.06
Malignancy	16（45.7）	16（45.7）	0.00
Diabetes mellitus	14（40.0）	12（34.3）	0.06
Haemodialysis	4（11.4）	4（11.4）	0.00
Amount of antimicrobial usage（g）	7.5（5.0–12.5）	8.5（5.0–15.0）	0.04
Number of vials	15.0（11.0–26.0）	20.0（11.0–31.0）	0.09
Culture test	25（71.4）	23（65.7）	0.06
SOFA score	7.0（4.0–8.0）	6.0（4.0–9.0）	0.02
SIRS	24（68.6）	21（60.0）	0.09

Data are presented as mean ± standard deviation, medians（interquartile range）or n（%）. Ccr, creatinine clearance; SOFA, sequential organ failure assessment; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

Table 4　Factors related to 30-day mortality in propensity score-matched groups

	Died（N = 35）	Survived（N = 35）	P-value
Differential diagnosis	13（37.1）	27（77.1）	0.001

Data are presented as n（%）

は 0.1 未満であり，両群において交絡因子のバランスは取れていた．交絡因子が調整された両群において，鑑別診断の有無を比較した結果，生存群において有意に鑑別診断有の割合が高かった（Table 4）．

考　察

本研究において，多変量解析，プロペンシティスコアマッチング解析の結果，鑑別診断が感染症治療において患者の生命予後に影響を与える独立した因子であった．これはカルバペネム系抗菌薬が選択さ

れる重症な病態においては初期から具体的な感染症病名が鑑別として挙げられることにより，治療薬選択を含むその後の治療マネジメントの実施が容易となったことが推測される．

感染症治療を行うには，診断（鑑別診断），検査，治療，効果判定・治療判定というプロセスが重要である[3]．感染症を診断するには，感染臓器の特定，あるいは原因微生物の同定に時間を要するため，限られた患者情報に基づく鑑別診断を挙げ，これに基づいた治療を速やかに開始する必要がある．鑑別診断と病態評価を丁寧に行わなければ適切な抗菌薬治療は不可能であり，個々の患者にとっての第一選択薬を決めるうえで，鑑別診断は最も重要な軸であると考える．現在，本邦における抗菌薬適正使用の指標として，抗菌薬使用量と微生物の薬剤感受性への影響が主に用いられている[6, 9]が，梅村らの研究[10]によるとこれらは必ずしも相関しているとは言えず，複合的な要因があるとしている．また，中居らの研究[18]ではこれらの相関性は施設毎に全く異なる結果が出ているとのことから，抗菌薬使用量と微生物の薬剤感受性のみを適正使用の評価項目として用いるのは不十分であると考えられる．抗菌薬の使用規制や届出制による使用の抑制を行い，感受性の改善を図るだけではなく，適切な診断に基づいた抗菌薬選択が行われることを評価することが重要である．一方，培養検査は原因微生物の特定に重要であるが，今回の研究では培養提出率が30日死亡群，生存群の両群共に，76.2%（253/332）と多くのケースで提出されていたため，アウトカムへの影響は確認できなかった．また，死亡群での鑑別診断有が46.5%と両者に乖離が見られたが，培養検査の記録のみで，診療録に鑑別に挙げた感染症名の記載がなかったことが要因と考えられる．

本研究の限界として対象患者の基礎疾患の検討が不十分であること，また，鑑別診断の適切性あるいは種類が複数挙げられている症例に関しては，詳細な解析ができなかった．カルバペネム系抗菌薬が経験的治療において選択される病態は多彩であるために評価が難しく，これらは今後の課題である．

本研究は，抗菌薬適正使用の評価における鑑別診断の有用性を示した初めての研究である．カルバペネム系抗菌薬投与患者における抗菌薬適正使用の評価因子として，抗菌薬使用量とその微生物感受性のみを検討するのではなく，感染症の診断といった患者背景や重症度も加味した因子を評価することが抗菌薬適正使用の評価項目として重要であることが示された．

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない．

文　献

1) Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, *et al.* Antibiotic resistance- the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;**13**:1057–1098.
2) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, *et al.* Infectious Disease 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**:159–177.
3) Madoff LC, Kasper DL. 一山　智訳．感染症序論　宿主病原体の相互作用．福井次矢，黒川清，日本語版監修．ハリソン内科学．第3版．東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009. pp789–793.
4) 高橋真由美，金子俊幸，平　浩幸．カルバペネム耐性緑膿菌検出に影響を及ぼす危険因子の検討．日環境感染会誌．2010;**25**:104–110.
5) 板倉尚広，鏑木盛雄，山舘周恒，ほか．カルバペネム系抗菌薬の使用と緑膿菌の薬剤耐性．日環境感染会誌．2009;**24**:195–201.
6) Bantar C, Sartori B, Vesco E, *et al.* A hospital-wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis.* 2003;**37**:180–186.
7) 宮崎博章，入江利行，素元美佐，ほか．カルバペネム薬の使用制限下によるイミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の検出率の推移．環境感染．2006;**21**:162–167.
8) Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K, *et al.* The impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a Japanese teaching hospital. *Yakugaku Zasshi.* 2010;**130**:1105–1111.
9) 村木優一，田辺正樹，中村明子，ほか．病院情報管理システムと連動した広域抗菌薬の使用届出制の構築と有用性の評価．医療薬．2010;**36**:316–322.
10) 梅村拓巳，望月敬浩，村木優一，ほか．Anatomical therapeutic chemical classification/defined daily dose systemを利用した注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率．日環境感染会誌．2010;**25**:376–382.

11) Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis*. 1999;**28**:1062-1066.
12) Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, *et al*. Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to Pseudomonas aeruginosa isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection*. 2013;**41**:415-423.
13) 池本雅章，華山博子，栗原晋太郎，ほか．広島県下 24 施設による抗菌薬使用密度と耐性菌分離率に関する地域共同サーベイランス．日病薬師会誌．2013;**49**:753-759.
14) Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al*. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;**22**:707-710.
15) 前田真之，大戸祐治，村山純一郎，ほか．カルバペネム系薬投与患者における耐性菌選択リスク因子の検討．昭和学士会雑誌．2014;**74**:67-72.
16) Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, *et al*. Comparison of the SpO2/FIO2 ratio and the PaO2/FIO2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;**132**:410-417.
17) Maeda M, Takuma T, Seki H, *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**:90-95.
18) 中居　肇，中村一成，関野勝弘，ほか．注射用抗菌薬使用量と緑膿菌の感性率の関係．日環境感染会誌．2012;**27**:278-284.

A STUDY OF NOVEL OUTCOME MEASURES IN CARBAPENEM-TREATED PATIENTS

Shokin RO, Masayuki MAEDA,
Minami IWAYANAGI and Keiko ISHINO

Division of Infection Control Sciences, Department of Clinical Pharmacy,
Showa University School of Pharmacy

Yuji OTO

Department of Hospital Pharmaceutics, Showa University School of Pharmacy

Toshiyuki BABA and Hitoshi YOSHIDA

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

Kyoichi KANEKO, Hiroyuki KAYANO and Yoichi KOBAYASHI

Division of Cardiology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

Abstract —— Antimicrobial stewardship programs (ASPs) attempt to optimize prescribing of antimicrobials to benefit both current and future patients. Measurements of the success of these programs have focused primarily on process measures such as antimicrobial consumption. However, the evaluation of outcome measures will be needed to provide convincing evidence for the continuation of such programs. In order to establish outcome measures in ASP, we aimed to evaluate the prognosis of carbapenem-treated patients. We collected information on patient characteristics, laboratory data and differential diagnosis and analyzed them as factors contributing to 30-day mortality. The "survival" and "dead" groups consisted of 289 and 43 patients, respectively. Multiple logistic regression analysis showed a lower mortality in patients with a differential diagnosis (odds ratio: 0.228; 95% confidence interval: 0.109–0.476; P = 0.000). The analysis of propensity score matching also showed a significantly lower mortality in patients with a differential diagnosis. Differential diagnosis is associated with patient prognosis in carbapenem-treated patients. It may be a useful factor for the evaluation of ASP.

Key words: antimicrobial stewardship, differential diagnosis, carbapenems, propensity score matching

〔受付：2 月 25 日，受理：4 月 19 日，2016〕