



2019年5月22日放送

「感染症診療における薬剤師の役割」

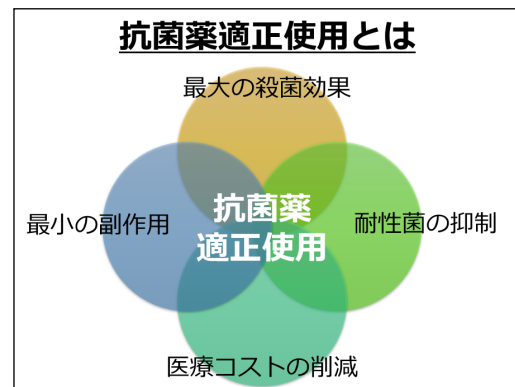
佐賀大学病院 感染制御部病院助教 浦上 宗治

はじめに

近年の薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの策定や抗菌薬適正使用加算の新設から見て分かる様に、抗菌薬適正使用の推進は喫緊の課題となっております。国内の8学会合同で公表された抗菌薬適正使用支援プログラム(antimicrobial stewardship program: ASP)実践のためのガイダンスでは感染症・感染制御の専門的知識を有する薬剤師は医師と並んで抗菌薬適正使用支援チーム(antimicrobial stewardship team: AST)の中心となるべき職種の一つとして重要な位置づけにあります。本ガイダンスではASTの構成要員として具体的な専門資格は明記されていないものの、国内の感染症関連の専門資格は不足しているため薬剤師では日本病院薬剤師会の感染制御認定もしくは専門薬剤師や日本化学療法学会の抗菌化学療法認定薬剤師が率先して抗菌薬適正使用を推進する”champion”として重要な役割を果たすべきと考えます。薬剤師の抗菌薬適正使用に関する取り組みには多くのアプローチがあります。例えば治療薬物モニタリング(TDM)や抗菌薬使用量調査、教育・啓蒙活動など多岐に渡ります。今回のテーマは感染症診療における薬剤師の役割ということで、個別症例への診療支援として薬剤師が果たすべき役割についてお話ししたいと思います。

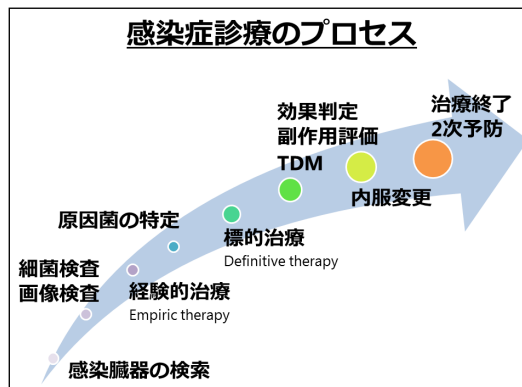
感染症診療の目的とプロセス

感染症診療の目標は「最大の殺菌効果を得る」、「副作用リスクを最小に留める」、「耐性菌出現を抑制する」ことにあります。これらの目標を達成することで長期入院や抗菌薬の長期投与が回避されるため、副次的に「医療コストを削減する」ことにつながります。薬剤師が感染症の診療支援を行うことで、これら4つの目



標達成に寄与することができます。

薬剤師による診療支援で重要なのは診療プロセスを考慮することです。プロセスの中でも「診断」—「経験的治療 empiric therapy」—「標的治療 definitive therapy」が抗菌薬適正使用にとって重要です。薬剤師はこれらプロセスに沿った切れ目のない診療支援を提供する必要があります。例えばバンコマイシンの適正使用を例に考えてみますと、TDMは治療開始3-4日目以降の標的治療の段階で行うことが多いと思います。TDMを行う前提としてバンコマイシンが標的治療として適正であることを評価できることが必要です。TDMの前の診断のプロセス、経験的治療のプロセスが適正に評価されてTDMを行うという一連の流れが重要で、TDMだけで適正使用にはならないということに注意しなければなりません。



抗菌薬開始前の役割

感染症診療は感染症らしいか非感染症らしいかを評価する所からはじまります。すなわち抗菌薬が必要な状況か否かを考えます。「まず抗菌薬投与有りきからスタートしないこと」が重要です。薬剤師も頻度の高い内科的な鑑別疾患について知ることで、医師と抗菌薬の必要性について議論を深めることができます。発熱やCRP上昇をきっかけに抗菌薬が開始されることが多いため、特に入院患者における発熱の鑑別疾患は一度整理しておくことをおすすめします。入院患者で頻度の高い感染症は肺炎、カテーテル関連血流感染症、静脈炎/菌血症、胆道系感染症、尿路感染症、手術部位感染症であり、限られています。一つ一つ評価することが感染症らしさを評価することにつながります。同時に出血や血栓症、胸水/腹水、脱水、薬剤熱など発熱する非感染症の疾患が多く存在することも認識しておきたい所です。難治性の肺炎ということで広域抗菌薬が投与された患者が、実は肺炎ではなく心不全であったということは決して珍しくありません。非感染症に抗菌薬を投与しないことはいわゆる「抗菌薬適正不使用」であり、抗菌薬適正使用の一部と考えて薬剤師の診療支援に取り入れていただきたいと思います。

入院患者における発熱の鑑別

— 薬剤師は内科的な鑑別疾患に馴染む必要あり —

	非感染症 “抗菌薬適正不使用”	感染症 “抗菌薬適正使用”
急性の高熱	<ul style="list-style-type: none"> 急性心筋梗塞/肺梗塞 急性消化管出血 薬剤熱 輸血後反応 頭蓋内出血 	<ul style="list-style-type: none"> 院内肺炎 カテーテル関連血流感染症 化膿性血栓性静脈炎 二次的菌血症 胆道系感染症 上部尿路感染症
持続する中等度の発熱	<ul style="list-style-type: none"> 血管内脱水 無気肺 胸水、腹水 静脈炎 深部静脈血栓症 乾燥状態の壊疽 	<ul style="list-style-type: none"> 人工呼吸器関連気管支炎 表在性の手術部位感染、褥瘡 尿道/カテーテル関連尿路感染症

経験的治療における役割

感染症らしければ感染臓器を特定するための検査と原因菌を特定するための細菌培養について考える必要があります。特に血液培養はあらゆる感染症の原因菌を特定出来る可能性がありますので、積極的に提案すべきです。一度でも抗菌薬が投与されると、細菌培養の検出率は低下します。抗菌薬開始前の検査の提案が重要です。

次に経験的治療 empiric therapy を検討します。この時は迅速検査(point of care testing: POCT)、特にグラム染色を生かして抗菌薬選択を行うスキルが求められます。抗菌薬の抗菌スペクトルはグラム染色の所見と密接に関係しています。Empiric therapy や重症感染症であるからといって広域抗菌薬が必要であるとは限りません。ただちに入手できる検査結果や身体所見の情報を基に想定される原因菌に抗菌スペクトルを有し、かつ余分な抗菌スペクトルが最小限となる抗菌薬を提案します。

感染症診療でよくある誤解

体温↑、CRP↑ ≠ 抗菌薬

経験的治療 ≠ 広域抗菌薬

重症感染症 ≠ 広域抗菌薬

標的治療における役割

検査結果や細菌培養結果が判明し、感染臓器と原因菌が特定されると標的治療 definitive therapy を検討します。Definitive therapy は「より狭く・より短く」を目指して最適化する必要があります。抗菌スペクトルは抗菌薬の分類や世代で整理することが出来ます。特にセファロスポリン系やカルバペネム系をはじめとするβラクタム系はあらゆる感染症の標準的な治療薬であり、使用頻度が高いため重要です。薬理学の専門家である薬剤師として抗菌スペクトルを正確に理解し、境域化 de-escalation できるスキルは必須であると言えます。抗菌スペクトルと同等に重要なのが投与期間で、近年多くの感染症で投与期間の短縮化が報告されています。これまでは抗

セファロスポリン系とカルバペネム系の抗菌スペクトル

— 薬理学の専門家として抗菌スペクトルを理解する —

分類	腸球菌	ブドウ球菌	連鎖球菌	脳内細菌科	ブドウ菌 非発酵菌	AmpC 過剰産生	ESBL 産生	偏性嫌気	
菌種	フェカリス	黄色ブドウ球菌	連鎖球菌 肺炎球菌	PEK アブカ 大腸菌 カンジダ	Non-PEK	緑膿菌	Non-PEKに 多い耐性菌	PEKに多い 耐性菌	バクテロイデス
第一世代 セファロスポリン系	セファソリン	→							
第二世代	セフトリアム	→							
第三世代	セフトリアキソン セフトラゾラム	→							
第四世代	セフェピム	→							
カルバペネム系	メロペネム	→							

Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 8th editionを参考に作成

抗菌薬投与期間の短縮化

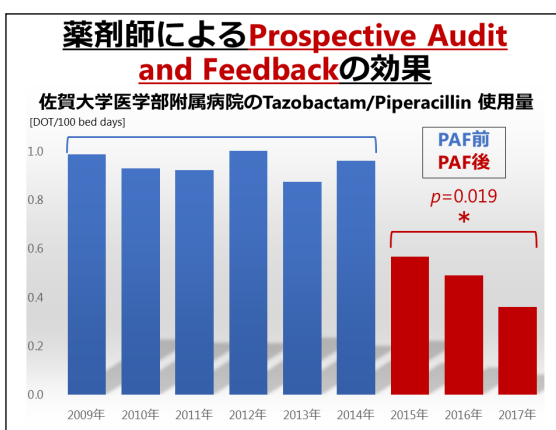
— 投与期間は最新の情報を確認 —

感染症	最新の投与期間 (日間)	従来からの投与期間 (日間)
市中肺炎	3-5	7-10
院内肺炎	≤8	10-15
腎盂腎炎	5-7	10-14
腹腔内感染症	4	10
COPDの急性増悪	≤5	≥7
急性細菌性副鼻腔炎	5	10
蜂窩織炎	5-6	10
慢性骨髄炎	42	84

菌薬の投与期間は1-2週間を要する感染症が多かったのですが、近年は1週間以内でも治療効果は同等であったという報告が多くなされています。例えば市中肺炎では3-5日間、腎盂腎炎では5-7日間でも有効性は変わらないことが報告されています。発刊から時間が経過したテキストや論文に記載されている治療期間は短縮できる可能性がありますので注意が必要です。治療期間については医師にはアップデートな情報を確認してフィードバックします。また、Definitive therapy ではグリコペプチド系やアミノグリコシド系のTDM、生体内利用率を考慮した注射薬から経口薬への切り替え（スイッチ療法）の提案、薬剤間相互作用の評価も薬剤師の役割として挙げられます。繰り返しますが、抗菌スペクトルの境域化 de-escalation と投与期間の短縮化が抗菌薬適正使用の実践に重要であることを強調しておきたいと思います。

ASP と感染症診療支援

国内外の ASP 関連のガイドラインでは抗菌薬適正使用を推進するための有効な介入手段として prospective audit and feedback と許可制が推奨されています。いずれもワンポイントの介入で終わらせないことが重要です。現行の治療で改善していても抗菌スペクトルの境域化 de-escalation のために積極的に抗菌薬を変更するのは感染症診療独特の戦略です。抗菌薬を変更することは感染症を専門としない医師にとっては不安を伴うということに共感する必要があります。可能であれば、感染症が治癒して抗菌薬投与が終了し、感染症診療のプロセスを完遂するまで診療支援を提供しつづけることが feedback の受け入れ率を上げるポイントになります。佐賀大学医学部附属病院では2015年からタゾバクタム/ピペラシリン投与症例の prospective audit and feedback（いわゆる早期モニタリング）を開始し、抗菌薬使用量指標の一つである days of therapy: DOT は有意に減少しました。タゾバクタム/ピペラシリンはカルバペネム系に匹敵する広域スペクトルですが、薬剤師による診療支援によって多くの症例で境域化が可能で、適正使用に効果的であったことを示しています。



最後に

薬剤師は様々な医療環境で活動しています。病院では一般病棟の他に救急病棟や手術室、療養型病棟で活動していますし、調剤薬局では外来患者のみならず在宅医療や介護施設の訪問サービスなど活動の範囲は広がっています。感染症はこれらのあらゆる場面で起こり得る疾患であり、抗菌薬が必要となります。薬剤師による感染症の診療支援が抗菌薬適正使用を医療に広く行き渡らせる重要な鍵となっています。