岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

医療関連感染対策に対する
薬剤師の臨床薬学的介入の有用性に関する研究

松岡　知子

2018 年

目　次

序論・・・

第２節　方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47
第３節　結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・49
第４節　考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・52

総括・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・55
謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・58
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・59
略語・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・70

序　論

医療関連感染は、医療機関において患者が原疾患とは別に新たに罹患した感染症、あるいは医療従事者等が医療機関内において感染した感染症と定義される[1-3]。先進諸国では毎年、入院患者の約 10%が医療関連感染を発症していると推定されている[4]。ペンシルバニア州医療費抑制協議会の報告によると[5]、医療関連感染に罹患しなかった患者に対し罹患した患者では、1 人当たりの平均入院日数は 5.0 日から 21.5 日に延長し、平均治療費は 6,709 ドルから 21,378 ドルへ増加し、死亡率においては 1.7%から 9.1%と高くなり、医療関連感染の発症は医療機関に大きな損失をもたらす。医療関連感染の原因となる細菌は、市中感染の細菌と比較すると抗微生物薬に耐性を示す薬剤耐性菌が多い。耐性菌による感染症は重症化しやすく、耐性菌でない細菌による感染症に比べ入院期間を延長させ医療経済的にも大きな負担を生じている[6,7]。近年、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌など新たな耐性菌が増加しており、医療機関において多剤耐性菌によるアウトブレイクの報告が散見される。ひとたびアウトブレイクを起こすと多大な労力および対策費用、病棟閉鎖など多額な損失を生じ、社会的に大きな問題となることも少なくない。

一方で、こうした耐性菌に対する新規抗菌薬の開発は世界的に停滞しており、このまま耐性菌の増加が続けば治療の選択肢がなくなる状況になる可能性は高く[4]、何も対策を講じなければ、耐性菌に起因する死亡者数は 2050 年には 1,000 万人になると推定される[8]。

このような現状に対し、2015 年 5 月に世界保健機構 (World Health Organization, WHO) は各国に薬剤耐性 (antimicrobial resistance, AMR) 対策アクションプランの策定を求め[9]、これを受けて、わが国でも厚生労働省主導の下、2016 年 4 月

に AMR 対策アクションプランが作成された[10]。薬剤耐性の制御は医療関連感染対策において重要な課題であり、耐性菌の蔓延を防ぐために大きく分けて 2 つの対策を示している。1 つは、耐性菌を保菌・感染した患者から保菌していない患者へ拡げない対策、そしてもう 1 つは、抗微生物薬の使用を適切に管理する対策である[11]。

耐性菌の伝播抑制には、医療従事者の手指衛生のみならず、療養環境の消毒を含めた感染経路の遮断が有用である[12, 13]。耐性菌やエンベロープのないウイルスなどは消毒薬に抵抗性を示すことがあり、効果的な消毒薬の選択が肝要となる。そのため薬剤師は、常に病院内での感染症の発生状況を監視し分析・評価を行うとともに、院内感染対策の不備を是正するなど早期対応を行う必要がある。

一方、抗微生物薬の適正使用推進については、AMR 対策アクションプランの項目の 1 つにも掲げられており、耐性菌を発生させない抗菌薬の適正使用への介入、抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship, AS) が必要である。AS は感染症診療における耐性菌抑制と医療費抑制、患者の予後の改善に重要である[14]。耐性菌による感染症は、効果的な抗菌薬治療が困難であるため重症化しやすく治療の過程で真菌感染を合併することも多い[15]。ゆえに抗真菌薬の適正使用を支援していくことは重要であり、その中心的役割を担っているのが感染症治療の専門知識をもった薬剤師である。薬剤師は最大限の治療効果を導くと同時に有害事象をできるだけ最小限にとどめ、いち早く感染症治療が完了できるような支援、積極的な介入とフィードバックを行うことが重要である。そのために抗微生物薬の臨床的効果、あるいは副作用発現の危険因子を明らかにすることは、薬剤の特性を理解し患者の感染症治療を支援する上で非常に有用である。

そこで本研究は、著者が医療関連感染対策を積極的に実践し、その臨床薬学的介入が医療関連感染制御に有用であることを明らかにすることを目的に行った。

第 1 章では liposomal-amphotericin B (L-AMB) の適正使用推進を目的に、L-AMB による低カリウム血症発現の危険因子の解析を行ったところ、「L-AMB 投与開始前の低カリウム血症歴あり」および「L-AMB 投与開始時血清アルブミン値 (serum albumin, ALB) ≧2.8 g/dL」が L-AMB 投与による低カリウム血症発現の危険因子であり、「sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) 併用」は低カリウム血症発現の抑制因子であることが見出された。L-AMB による低カリウム血症発現の頻度は高く、適切な感染コントロールを行っていく上で低カリウム血症を回避することは重要である。早期の定期的な血清カリウム値 (serum potassium, S-K) のモニタリング、および危険因子を考慮した副作用管理が低カリウム血症の回避に有用であることを明らかにした。

第 2 章では、中等度肝機能障害患者における caspofungin (CPFG) の安全性を検討したところ、Child-Pugh 分類 A 該当症例に比べ、Child-Pugh 分類 B 該当症例の方が、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値 (asparate aminotransferase, AST) 増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ値 (alanine aminotransferase, ALT) 増加、アルカリホスファターゼ値 (alkaline phosphatase, ALP) 増加の発現率が高いことが見出された。投与開始時は Child-Pugh スコアを評価し、用量について慎重に検討する必要があることを明らかにした。

第 3 章では、特定抗菌薬使用症例を対象とした薬剤師主導による積極的な介入とフィードバックを基本とした AS 活動が、届出抗菌薬使用症例における 30 日死亡率および平均入院日数を減少に導くことが見出された。薬剤師による抗菌薬適正使用支援は、不適切な抗微生物薬使用を回避するとともに投与法の最適化を図り、患者の予後の改善および入院日数の短縮を行う上で有用であることを明らかにした。

第 4 章では、potassium peroxymonosulfate 配合洗浄剤 (potassium peroxymonosulfate-based disinfectants, PPD) の臨床における環境整備に対する有用性を評価するとともに抗菌効果の持続性について検討した。小児科病棟における rotavirus (RV) の感染伝播防止を目的とした PPD 導入を含めた環境整備への介入を行ったところ、介入後は介入前に比較して RV の有病率が高いにも関わらず、RV の発生密度率の低下が見出された。また、PPD は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) および *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) に対し 24 時間後も持続的な殺菌作用を示し、臨床現場における環境整備の消毒薬として有用性が高いことが見出された。PPD は、持続的な抗微生物作用および利便性、安全性の面から感染伝播防止を目的とした環境整備の消毒薬として有用であることを明らかにした。

以上の結果について、本論文では 4 章にわたり詳述する。

第 1 章　Liposomal-amphotericin B による低カリウム血症発現における因子解析

第 1 節 緒　言

L-AMB は、amphotericin B (AMPH-B) の有効性を維持しながら毒性・副作用軽減を目的に開発された、脂質二分子膜の中に AMPH-B を内封したリポソーム製剤である。従来の AMPH-B と同様に幅広い抗真菌活性を示し、米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) のガイドラインにおいて、血液内科領域での好中球減少患者におけるカンジダ症の 1st-line の治療に推奨されている。

AMPH-B の副作用である腎毒性は、2 つの発現機序によるとされている。1 つ目は、腎血管系への収縮作用によるものであり、腎血管狭窄により腎血流量が低下し糸球体濾過量が減少するため腎機能が低下する。2 つ目は、遠位尿細管上皮細胞への障害により膜透過性が亢進し、尿中へカリウムやマグネシウムなどの電解質の漏出をもたらし、血中の電解質が低下する。そのため尿細管糸球体フィードバックによる糸球体輸入細動脈の収縮が起こり、腎血流量、糸球体濾過量が更に減少するため腎機能が低下すると考えられている [16, 17]。この 2 つの機序による腎毒性は、リポソーム化によりかなり軽減されたと報告されている [18]。しかしながら、L-AMB による低カリウム血症は、国内第 II 相臨床試験 [19] において 27.1% に発現しており、臨床においても高頻度で発現するためカリウムのモニタリングや補充など適切な処置が必要とされる。これまでに L-AMB による低カリウム血症についてはいくつか報告されているが [19-22]、その因子について解析した報告はない。そこで、本研究では、L-AMB による低カリウム血症の発現に及ぼす

危険因子を明らかにするために、患者背景、投与量、投与日数、併用薬、カリウムの補正等について後方視的に調査を行い、多変量解析により評価を行った。

第２節 方　法

1. 調査対象

2006 年 6 月～2010 年 7 月までに大垣市民病院において L-AMB が投与された患者 74 例を対象とした。

2. 調査項目

調査項目として、性別、年齢、診療科、L-AMB の投与量・投与日数、投与期間中の臨床検査値 (S-K、ALB、血清ナトリウム値、血清クレアチニン値 (serum creatinine, S-Cre)) 、併用薬剤およびカリウムの投与量・投与日数等について電子カルテより後方視的に調査した。低カリウム血症の評価は、有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v4.0-JCOG) に基づいて行った。L-AMB 投与期間中の最低 S-K が、grade 0～grade 2 (S-K: 3.0 mEq/L 以上) を grade 0-2 群とし、grade 3～grade 4 (S-K: 3.0 mEq/L 未満) を grade 3-4 群に分類し、grade 3-4 群を低カリウム血症 (grade 3 以上) と定義した。クレアチニンクリアランス (creatinine clearance, Ccr) は、Cockcroft-Gault の計算式 (式 1) を用い、S-Cre が 0.6 mg/dL 未満の場合には、0.6 mg/dL と補正し算出した [23] 。

Ccr = (140－年齢) ×体重/72×S-Cre (女性は×0.85)　式 1

S-K 低下発現日は、L-AMB 投与開始時 S-K に対し 10%以上の低下が認められたとき、最初に判明した日を S-K 低下発現日とした。なお、S-K の低下が認められなかった症例については除外した。

3. 統計解析

統計学的検討は統計解析ソフトウェア JMP 5.0.1J ((株) SAS Institute Japan) を用いた。低カリウム血症発現の危険因子の検討は、grade 0-2 群と grade 3-4 群の 2 群間において多変量ロジスティック回帰分析を行った。カリウム投与の検討については、名義変数は Fisher's exact test、連続変数は *F* 検定を行い、Student's *t*-test または Welch's *t*-test を用いて、危険率 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

4. 倫理的配慮

本研究は、2011 年 1 月 28 日に大垣市民病院の倫理委員会で審査され承認を得て実施した。また、本研究は電子カルテによる後方視的な観察研究であり、個人に対し不利益はない。

第3節 結　果

L-AMB が投与された患者 74 例の患者背景および L-AMB による低カリウム血症の発現頻度を Table 1 に示した。低カリウム血症発現は grade 0-2 群が 35 例 (47.3%) 、grade 3-4 群が 39 例 (52.7%) であった。

Table 1　Characteristics of patients and classification of hypokalemia after liposomal-amphotericin B administration

Number of patients	74	
Gender (Male/Female)	48/26	
Age (years)	65.0 (26.0-88.1)	
Diagnosis and treatment department		
Hematology	66 (89.2%)	
Respiratory	5 (6.8%)	
Gastroenterology	2 (2.7%)	
Nephrology	1 (1.3%)	
Classification of hypokalemia before L-AMB initial administration		
Grade 0	54 (73.0%)	
Grade 1/2	14 (18.9%)	
Grade 3	1 (1.4%)	
Grade 4	5 (6.7%)	
L-AMB		
Dose (mg/kg)	2.1 (0.9-4.1)	
Duration of treatment (days)	14.6 (3-138)	
Total dosage (mg)	1812.9 (300-24150)	
Labo data before L-AMB initial administration		
Potassium (mEq/L)	3.8 (2.7-6.0)	
Creatinine clearance (mL/min)	92.9 (14.2-189.5)	
Albumin (g/dL)	2.8 (1.5-4.0)	
Sodium (mEq/L)	138.5 (126-153)	
History of hypokalemia before L-AMB administration Yes/No	31/43 (41.9%)	
Classification of hypokalemia by administration of L-AMB		
Grade 0	24 (32.4%)	] 35 (47.3%)
Grade 1/2	11 (14.9%)	
Grade 3	21 (28.4%)	] 39 (52.7%)
Grade 4	18 (24.3%)	

L-AMB: liposomal-amphotericin B

grade 0-2 群と grade 3-4 群において各因子の影響の結果を Table 2 に示した。単変量ロジスティック回帰分析にて低カリウム血症発現に有意差が認められた

「L-AMB 投与日数」、「L-AMB 投与開始時 S-K」、「L-AMB 投与開始時 ALB」における連続変数のカットオフ値を receiver operatorating characteristic (ROC) 曲線によって求めた。「L-AMB 投与日数」、「L-AMB 投与開始時 S-K」、「L-AMB 投与開始時 ALB」の ROC 曲線下面積 (area under the curve, AUC) は各々 0.698、0.736、0.663、カットオフ値は各々14.6 日、3.8 mEq/L、2.8 g/dL であった。

Table 2　Univariate logistic regression analysis for liposomal-amphotericin B induced hypokalemia

Factor		Grade 0 – 2 group 35 (47.3%)	Grade 3 - 4group 39 (52.7%)	p	AUC	Cut off
Gender (Male/Female)		27/8 (77.1%/ 22.9%)	21/18 (53.8%/ 46.2%)	0.039		
Age (years)		66.0 (26.0-88.1)	64.1 (32.1-85.1)	0.563		
L-AMB dose (mg/kg)		2.1 (0.9-4.0)	2.1 (1.3-4.1)	0.916		
L-AMB duration of treatment (days)		9.9 (3-23)	18.8 (6-138)	0.026*	0.698	14.6
L-AMB total dosage (mg)		1236.6 (300-5750)	2330.1 (700-24150)	0.128		
Labo data before L-AMB initial administration						
Potassium (mEq/L)		4.1 (2.8-6.0)	3.6 (2.7-4.6)	0.001*	0.736	3.8
Creatinine clearance (mL/min)		82.2 (16.5-184.1)	82.9 (14.2-176.8)	0.084		
Albumin (g/dL)		2.7 (1.5-4.0)	3.0 (1.7-3.5)	0.024 *	0.663	2.8
Sodium (mEq/L)		138.3 (126-153)	138.6 (129-147)	0.767		
History of hypokalemia before L-AMB administration	Yes	7	24	< 0.001*		
	No	28	15			

L-AMB: liposomal-amphotericin B, AUC: area under the curve, *p < 0.05

それぞれのカットオフ値に基づいて多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ低カリウム血症発現の因子として有意差が認められたのは、「L-AMB 投与開始時 ALB≧2.8 g/dL」(オッズ比 (odds ratio, OR) ; 8.711, 95% 信頼区間 (confidence interval, CI) ; 2.273-45.823, p = 0.004)と「L-AMB 投与開始前の低カリウム血症歴あり」(OR; 7.859, 95%CI; 1.844-44.109, p = 0.009) であった (Table 3) 。その結果を Figure 1 にフォレストプロットで示した。

Table 3　Multivariate logistic regression analysis on various factor for liposomal-amphotericin B induced hypokalemia

Factor	p	Odds Ratio	95% CI
Gender (Female)	0.195	2.505	0.632-10.662
Age	0.575	2.689	0.081-93.774
L-AMB dose	0.787	0.595	0.014-34.074
L-AMB therapy duration	0.237	2.401	0.581-11.093
Labo data before L-AMB initial administration			
Potassium	0.123	3.134	0.743-14.307
Creatinine clearance	0.464	4.640	0.068-349.471
Albumin	0.004*	8.711	2.273-45.823
Sodium	0.586	0.336	0.005-13.990
History of hypokalemia before L-AMB administration	0.009*	7.859	1.844-44.109

L-AMB: liposomal-amphotericin B, CI: confidence interval, *p < 0.05

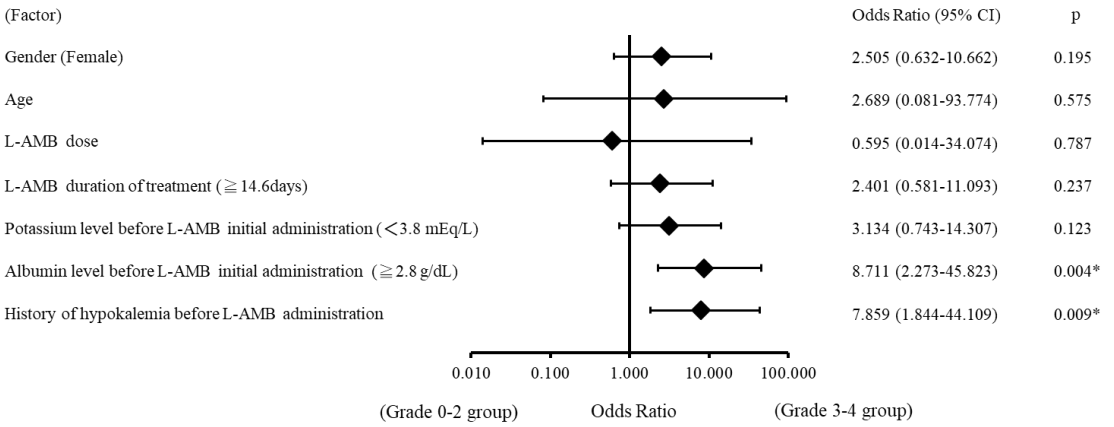


Figure 1　Multivariate logistic regression analysis on various factor for liposomal-amphotericin B induced hypokalemia

L-AMB: liposomal-amphotericin B, CI: confidence interval, *p < 0.05

併用薬の影響について、S-K や S-Cre に影響を及ぼすと考えられる furosemide、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker, ARB) 、

spironolactone、ST、vancomycin および teicoplanin (グリコペプチド系抗菌薬) 、アミノグリコシド系抗菌薬、副腎皮質ホルモン薬について検討した。その結果、多変量ロジスティック回帰分析にて ST 併用は有意に低カリウム血症発現を抑制した (OR; 0.233, 95%CI; 0.063-0.750, p = 0.019) (Table 4) 。その結果を Figure 2 にフォレストプロットで示した。カリウムの影響について検討を行った結果を Table 5 に示した。

Table 4　Multivariate logistic regression analysis on concomitant drugs for liposomal-amphotericin B induced hypokalemia

Concomitant drug	Use	Grade 0-2 group	Grade 3-4 group		p	Odds Ratio	95% CI
Furosemide	Yes	19	14	]	0.520	0.698	0.232-2.116
	No	16	25				
ACEI, ARB	Yes	4	4	]	0.864	0.865	0.160-4.693
	No	31	35				
Spironolactone	Yes	6	5	]	0.921	1.081	0.233-5.217
	No	29	34				
ST	Yes	13	5	]	0.019*	0.233	0.063-0.750
	No	22	34				
Glycopeptide antibiotics	Yes	13	16	]	0.937	1.044	0.356-3.072
	No	22	23				
Aminoglycoside antibiotics	Yes	7	14	]	0.429	1.609	0.500-5.423
	No	28	25				
Corticosteroid	Yes	31	37	]	0.461	2.069	0.311-17.664
	No	4	2				

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB: angiotensin receptor blocker, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, CI: confidence interval, *p < 0.05

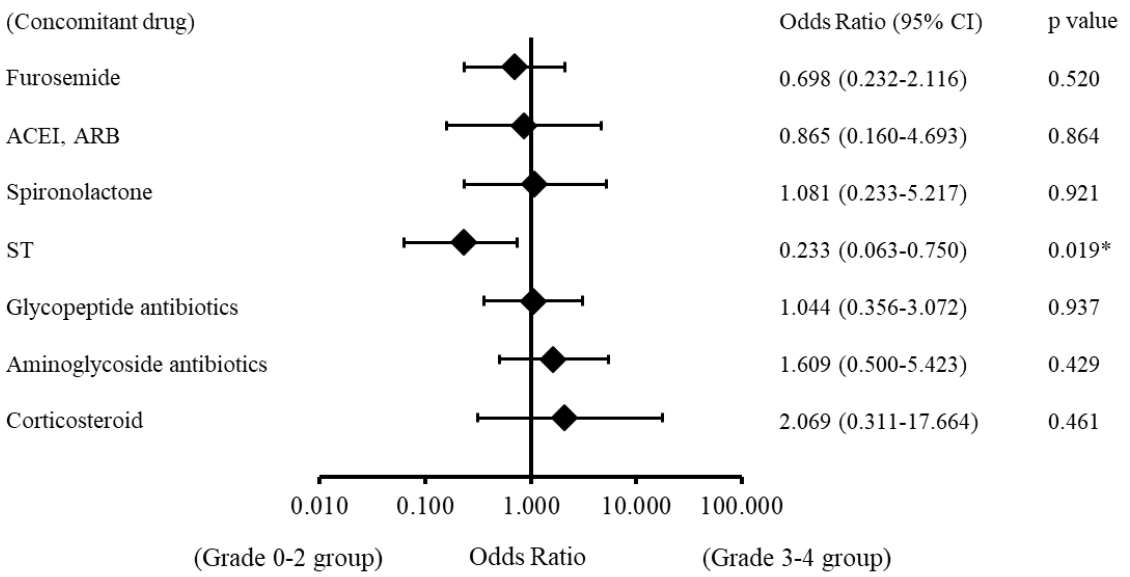


Figure 2 Multivariate logistic regression analysis on concomitant drug for liposomal-amphotericin B induced hypokalemia

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB: angiotensin receptor blocker, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim, CI: confidence interval, *p < 0.05

Table 5 Effect of potassium

		Grade 0-2 group	Grade 3-4 group	p	Odds Ratio	95% CI
Continuous administration	Yes (n=23)	14	9	0.137[a)]	0.450	0.165-1.231
	No (n=51)	21	30			
Prophylactic administration	Yes (n=11)	3	8	0.198[a)]	2.753	0.668-11.341
	No (n=63)	32	31			
Replenishment administration	Yes (n=35)	10	25	0.003[a)]*	4.464	1.671-11.928
	No (n=39)	25	14			
Period from the start of L-AMB to potassium replenishing (days) (n=35)		4.1 (1-8)	4.9 (1-13)	0.253[b)]		
Replenishment period (days) (n=35)		12.8 (2-23)	20.5 (5-134)	0.198[b)]		
Replenishment potassium dose (mEq) (n=35)		380.0 (40-1080)	678.4 (128-4944)			
Period until potassium decreases (days)		8.3 (16/35)	4.7	0.998[b)]		
Minimum serum potassium level during administration L-AMB (mEq/L)			2.5			
Period from the start of L-AMB administration to the lowest level of potassium (days)			7.4			
Evaluation of potassium administration maintenance/prophylaxis in abnormal potassium level (grade ≧1) cases before L-AMB initial administration (n=20)						
Potassium administration maintenance/prophylaxis	Yes (n=10)	6	4	0.011[a)]*		
	No (n=10)	0	10			

L-AMB: liposomal-amphotericin B, [a)] Fisher's exact test, [b)] Student's or Welch's *t*-test, CI: confidence interval, *p < 0.05

L-AMB 投与開始前より投与されているカリウムの維持投与 (p = 0.137) 、L-AMB 投与開始に対して行われた予防投与 (p = 0.198) に有意差は認められなかった。grade 0-2 群および grade 3-4 群において、S-K の低下に伴いカリウムの補充投与が施行されたのは、10 例と 25 例 の 35 例 (47.3%) 、補充開始日 (L-AMB 投与開始日からの日数) は、4.1 日と 4.9 日 、補充日数は、12.8 日と 20.5 日 、補充投与量は 380.0 mEq と 678.4 mEq であった。また、L-AMB 投与終了後、26 例 (19/7, 35.1%) に平均 7.0 日、1 日 38.2 mEq のカリウムが投与された。一方、L-AMB 投与開始時に S-K が異常値 (grade 1 以上) であった 20 例において、カリウムの予防投与・維持投与は低カリウム血症発現を有意に回避した (p = 0.011) 。grade 3-4 群に対する最低 S-K は 2.5 mEq/L、その発現日は 7.4 日であった。

第４節 考　察

本研究において、低カリウム血症 (grade 3 以上) を発現した割合は、52.7% (39/74) であった。一方、L-AMB の国内第 II 相臨床試験 [19] では 27.1% (32/118) 、発熱性好中球減少症の患者に対する経験的抗真菌薬療法における voriconazole と L-AMB の比較試験 [20] では、grade 3 以上の低カリウム血症は 36.0% (152/422) であった。さらに、浜田らの報告では [21] 、S-K 3.4 mEq 以下を呈した症例は 24.0% (6/25) 、山岸らの報告では [22] 、低カリウム血症 grade 3 以上を呈したのは 24.4% (10/41) であった。いずれの報告と比較しても本研究による低カリウム血症の発現率は高かった。これまでの報告 [19-22] と比較して、L-AMB の平均投与量・投与日数が少なかったにもかかわらず、低カリウム血症の発現率が高かった理由として、L-AMB 投与開始時の S-K の評価が、grade 1-2 が 18.9% (14 例) 、grade 3-4 が 8.1% (6 例) と異常値である症例が少なくないこと、L-AMB 投与開始前より 31.1% (23/74) にカリウムの投与が行われていること、L-AMB 投与開始前 1 カ月以内に低カリウム血症歴が 41.9% (31/74) であること等、今回の対象症例にもともと S-K の異常があったことが原因と考えられる。さらに、多変量ロジスティック回帰分析の結果においても、危険因子として「L-AMB 投与開始前の低カリウム血症歴あり」が示唆され、低カリウム血症の潜在的因子がその発現率に影響すると考えられる。L-AMB 投与前に低カリウム血症歴のある症例に対しては、投与開始時に補正により S-K が正常値であっても L-AMB による低カリウム血症の影響を受けやすいことが明らかになった。また、予防投与や維持投与は、全症例では低カリウム血症の有効性に有意差を認めなかったが、L-AMB 投与開始時に S-K が異常値であった 20 例においては、有効性が示唆された。以上の結果からも、低カリウム血症の発現においては低カリウム血症歴や L-AMB 投与開始時の S-K が重

要であり、低カリウム血症が素因にある症例に対しては L-AMB 投与開始時よりカリウムの補充 (予防投与) を検討する必要があると考えられる。また、grade 3-4 群においてカリウム低下発現日が 4.7 日、最低 S-K 発現日が 7.4 日であることを考慮すると、早めに頻回のモニタリングが必要である。本研究では、L-AMB の用量においては有意差がみられなかったが、侵襲性糸状菌感染症に対する初期治療として L-AMB の高用量投与法と標準用量投与法を比較した無作為化試験 (AmBiLoad Trial) [24] では、高用量群 (10 mg/kg) が標準用量群 (3 mg/kg) に対して、grade 3 以上の低カリウム血症が有意に高頻度認められており、用量依存的に影響を及ぼす可能性がある。併用薬との影響については、ST は低カリウム血症の発現を有意に回避した。ST 中の trimethoprim は遠位尿細管のアミロライド感受性 Na チャネルや Na-K-ATPase を阻害し、遠位尿細管におけるナトリウム再吸収とカリウム分泌を抑制するとされている [25,26] 。一方、山岸ら [22] は furosemide 等の利尿薬併用例で投与期間中に最低 S-K が有意に減少することを報告している。今回、furosemide、ACEI、ARB、spironolactone のいずれにおいても有意な変動は認められなかったが、腎臓からのカリウム排泄に影響を及ぼす因子にアルドステロンや遠位尿細管のナトリウム量等が挙げられるとすれば、ST 同様にこれらの薬剤が S-K に影響を及ぼす可能性は十分ある。一方、L-AMB 投与開始時の ALB においては、grade 3-4 群の方が grade 0-2 群より高かった。S-K は代謝性アシドーシス、腫瘍崩壊症候群、消化管出血、腎・肝機能異常等で高値を示すことがあるがそのような症例はなかった。栄養状態の指標として ALB を用いて検討したが、低カリウム血症はカリウム摂取の減少によって生じるよりも、通常は尿中または消化管からの過剰なカリウム喪失に起因する。しかし、ALB が低値の場合、食事摂取不良のため高カロリー輸液等のカリウム含有輸液の投与が行われ S-K に反映される可能性もある。カリウムの補充量については、患者背景や L-AMB の投与量・投

与日数、カリウムの投与開始時期・投与期間、採血施行日が多様であり、今回の研究で検討することは困難であった。L-AMB 投与終了後も 26 例 (35.1%) に平均 7.0 日、1 日 38.2 mEq のカリウムが補充投与された。L-AMB はリポソーム製剤に特徴的な肝臓、脾臓等の細網内皮系臓器への移行性が高く滞留性が高いため、血中半減期 γ 相が 150 時間 [27,28] とされており、L-AMB 中止後もしばらくは低カリウム血症の遷延に注意が必要である。本研究では低カリウム血症により重篤な合併症を生じた症例はなかったが、低カリウム血症の臨床症状にはさまざまなものがあり、不整脈を起こした場合には致死的状態に至ることもあるため高カリウム血症同様に注意を要する。

結論として、「L-AMB 投与開始前の低カリウム血症歴あり」と「L-AMB 投与開始時 ALB≧2.8 g/dL」が、L-AMB 投与による低カリウム血症発現の危険因子であり、「ST 併用」は低カリウム血症発現の抑制因子であることが見出された。L-AMB による低カリウム血症発現の頻度は高く、適切な感染コントロールを行っていく上で、低カリウム血症を回避することは重要である。早期に定期的な S-K のモニタリング、および危険因子を考慮した副作用管理が低カリウム血症の回避に有用であることを明らかにした。

第２章　中等度肝機能障害患者における **Caspofungin** の安全性に関する検討

第１節　緒　言

医療技術などの進歩に伴い、高齢者、免疫不全患者、抗がん薬治療をうける深在性真菌症のハイリスク例は増加傾向にある [29]。長期血管内カテーテルの留置やキノロン系抗菌薬の予防投与の増加、粘膜障害の強い抗がん薬レジメンの増加による好中球減少持続期間が長期にわたる患者では、*Candida*属、*Aspergillus*属などの真菌感染症のリスクが高い [30]。深在性真菌症の治療薬として、ポリエンマクロライド系､フッ化ピリミジン系､アゾール系の各抗真菌薬が使用されてきた。一方、キャンディン系抗真菌薬の作用機序は他の抗真菌薬と異なり、ヒトなどの動物細胞にはない細胞壁合成に関与する1,3-β-D-グルカン合成酵素を阻害するため [31]、抗真菌薬の中でも高い安全性が報告されている [32,33]。従来、キャンディン系抗真菌薬は本邦においてmicafungin (MCFG) のみであったが、2012年にCPFGが承認された。CPFGはMCFGにはない発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia, FN) の適応も有しており、深在性真菌症の診断・治療ガイドラインにおいても真菌感染が疑われるFNに対する経験的・早期治療の第一選択薬として推奨されている [34]。一方、主な副作用は肝機能に関連するものであり、添付文書では、通常、初日にCPFG70 mg、2日目以降50 mgであるが、Child-Pughスコア7~9点のChild-Pugh分類Bに該当する中等度肝機能障害症例においては、2日目以降35 mgへの用量調整が記載されている。しかし、肝機能障害症例におけるCPFGの安全性および忍容性について検討した報告はない。

本研究では、大垣市民病院において軽度肝機能障害症例であるChild-Pugh分類

A該当症例 (A群) とChild-Pugh分類B該当症例 (B群) に対する副作用発現頻度の比較を後方視的に調査し、肝機能障害症例におけるCPFGの安全性について検討した。

第２節　方　法

2014 年 1 月 1 日～2015 年 6 月 30 日の期間に、大垣市民病院において CPFG が投与された患者を対象とした。このうち、CPFG 投与中に検査値がない、投与日数が 5 日未満、18 歳未満、CPFG 投与開始後 5 日以内に死亡、肝炎、肝硬変、肝臓がんなど肝機能に影響を及ぼす原疾患のある患者は対象から除外した。

調査項目は、性別、年齢、入院診療科、感染症名、CPFG の投与量・投与日数、臨床検査値、脳症の有無、腹水の有無、CPFG 投与中の併用薬剤とした。なお、CPFG 投与期間中の臨床検査値は、AST、ALT、ALP、総ビリルビン値 (total-bilirubin, T-Bil)、S-Cre、S-K、ALB、白血球数 (white blood cell, WBC) 、C 反応性蛋白値 (C-reactive protein, CRP) 、プロトロンビン活性値 (prothrombin percentage activity, PT%) について電子カルテより後方視的に調査した。Child-Pugh 分類の評価は、診療録から CPFG 開始前の PT%や脳症の有無、腹水の有無、T-Bil、ALB を用いて薬剤師によりスコア化した。

安全性の評価方法は、A 群と B 群の 2 群間において副作用の発現率を比較した。副作用の評価は、CTCAE v4.0-JCOG に基づき投与開始時と比較し、投与終了時に grade が 1 段階以上悪化した患者に対し投与前後の検査値の推移、併用薬剤の影響を考慮し、CPFG が被疑薬と考えられた場合に副作用発現ありと定義し、各検査項目で評価を行った。なお、 各臨床検査値は CPFG 投与前値から終了までの間に採血された全値を用いて評価した。

統計学的検討は統計解析ソフトウェア EZR version1.26 [35] を用い、カテゴリー変数に対しては、Fisher's exact test、連続変数に対して Mann-Whitney U test を用い、危険率 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

なお、本研究は、大垣市民病院の倫理委員会で審査され承認を得て実施した (承

認番号: 20151124-2) 。

第3節　結　果

対象患者は 98 例であり、Child-Pugh 分類については、A 群が 65.3% (64 例)、B 群が 34.7% (34 例) であった。それぞれの患者背景を Table 6 に示した。

Table 6　Characteristics of patients (n=98)

Item	Child-Pugh class		p
	A group	B group	
Number of patients (%)	64 (65.3%)	34 (34.7%)	
Gender (Male/Female)	44/20	21/13	0.508
Age (years)	69 (18-90)	77 (38-90)	0.013*
Administration days	11 (6-30)	14 (6-43)	0.003*
CPFG dose (Intial/Maintenance)	70mg/50mg：63	70mg/50mg: 34	
	70mg/70mg：1		
Laboratory Data			
AST (IU/L)	21 (7-68)	20 (4-55)	0.943
ALT (IU/L)	20 (6-121)	15 (2-74)	0.252
ALP (IU/L)	256.5 (109-929)	314 (172-1188)	0.706
T-Bil (mg/dL)	0.5 (0.2-1.9)	0.7 (0.2-2.1)	0.056
S-Cre (mg/dL)	0.7 (0.29-11.13)	0.7 (0.15-5.24)	0.511
S-K (mEq/L)	3.9 (2.7-5.3)	3.9 (2.1-6.4)	0.657
ALB (g/dL)	3.5 (2.8-4.8)	2.6 (1.7-3.8)	< 0.001*
WBC (μL)	2360 (9-91380)	6255 (20-228400)	0.004*
CRP (mg/dL)	7.5 (0.15-32.82)	10.8 (1.38-27.36)	0.138
PT% (%)	85 (48-139)	70 (34-121)	< 0.001*
Diagnosis and treatment department			
Hematology	52 (81.3%)	23 (67.6%)	
Respiratory	9 (14.1%)	7 (20.6%)	
Diabetology and Nephrology	2 (3.1%)	1 (2.9%)	
Others	1 (1.6%)	3 (8.8%)	
Fungal infection type			
Febrile neutropenia	36 (56.3%)	14 (41.2%)	
Unknown	18 (28.1%)	11 (32.4%)	
Pulmonary aspergillosis	9 (14.1%)	6 (17.6%)	
Fungemia	1 (1.6%)	2 (5.9%)	
Oral candida	0 (0.0%)	1 (2.9%)	

The data were expressed as the median values with range (minimum-maximum).
Statistical significance of the difference was evaluated with the χ^2 or Fisher's exact test for categorical data and the Mann–Whitney U test for continuous data, respectively. *$p < 0.05$
A group: Child-Pugh class A, B group: Child-Pugh class B, CPFG: caspofungin, AST: asparate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, T-Bil: total-bilirubin, S-Cre: serum creatinine, S-K: serum potassium, ALB: serum albumin, WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein, PT%: prothrombin percentage activity

年齢、投与日数、ALB、WBC、PT%で患者背景に有意差を認めた。CPFG の投与量は、A 群に rifampicin (RFP) との併用を考慮し、初日 70 mg、2 日目以降 70 mg (70/70 mg) が 1 例あったが、それ以外は B 群すべてを含め 70/50 mg であった。診療科の内訳は、血液内科が最も多く A 群 81.3% (52/64 例) 、B 群 67.6% (23/34 例) であった。また、感染症別の割合は、FN が A 群 56.3% (36/64 例) 、B 群 41.2% (14/34 例) で最も多く、真菌感染症と評価されたのは 19.4% (19/98 例) であった。なお、本研究の対象症例は FN が多かったが、dexamethasone を含め添付文書上の併用注意薬とされる他薬との併用はみられなかった。

A 群と B 群の 2 群間における副作用発現率を比較したところ AST 増加、ALT 増加、ALP 増加において B 群の方が有意に高く ($p < 0.05$) 、2 段階の grade 悪化も複数例みられた (Table 7) 。

Table 7　Comparison between the variation of grade with Child-Pugh A and B

	Child-Pugh class								
	A group				B group				
	CTCAE grade (+)				CTCAE grade (+)				
	1	2	3	Total % (n/n)	1	2	3	Total % (n/n)	p
AST increased	1	0	0	1.6 (1/64)	4	0	0	11.7 (4/34)	< 0.05*
ALT increased	1	1	0	3.1 (2/64)	3	3	0	17.6 (6/34)	< 0.05*
ALP increased	1	0	0	1.7 (1/60)	3	1	0	12.5 (4/32)	< 0.05*
T-Bil increased	0	0	0	0.0 (0/64)	1	0	0	3.0 (1/33)	0.34
S-Cre increased	0	0	0	0.0 (0/64)	0	0	0	0.0 (0/34)	1.00
Hypokalemia	13	3	2	29.0 (18/62)	4	1	1	18.8 (6/32)	0.34

Statistical significance of the difference was evaluated with Fisher's exact test. *p < 0.05
A group: Child-Pugh class A, B group: Child-Pugh class B, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, AST: asparate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, T-Bil: total-bilirubin, S-Cre: serum creatinine

第４節　考　察

本研究において真菌感染症と評価されたのは 19.4%で、約半分の症例が FN に使用しており経験的治療であったと考える。CPFG はキャンディン系薬として唯一、真菌感染症が疑われる FN の適応を有しており、適切な適応症に使用されていたと考えられる。また、RFP との併用により CPFG のクリアランスが誘導されるため併用時の維持量は 70 mg が推奨されているが、相互作用の点においても適正に使用されていた。一方、CPFG の添付文書では、B 群に対し 2 日目以降の投与量 35 mg を目安に用量調整することとなっている。これは B 群で 70/35 mg を反復静脈内投与したときの投与 7 日目および 14 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ が、70/50 mg を投与した健康成人と同程度であったことによるものである [36]。しかしながら、本研究対象患者の 34.7%が B 群であったにも関わらず、全症例が通常用量の 70/50 mg で投与されていた。この理由として、Child-Pugh 分類が本邦では肝硬変の指標としての認知は高いが、薬剤の投与量設定に対する指標としての認知が低いことが考えられる。また、Child-Pugh 分類の評価が腎機能評価の指標である S-Cre および Ccr に比べ複数の検査項目を必要とすることや、項目として脳症や腹水の評価が必要となることなどから、薬剤投与時にルーチン評価されていないことが考えられる。

しかし、本研究により A 群と B 群の 2 群間における副作用発現率を比較したところ AST 増加、ALT 増加、ALP 増加において B 群の方が有意に高く、2 段階の grade 悪化も複数例みられた。また肝機能障害全体の発現率においても、A 群が 4.7%であるのに対し B 群は 20.6%と高かった。これらの要因として、本研究の対象症例が血液内科の FN の症例が多いことから、抗がん薬による肝機能障害の可能性も否定できないが、両群ともに抗がん薬を投与しているなかで、B 群の方が

高値であったことは、やはり CPFG の投与量の影響が大きいと考える。しかしながら、いずれの症例においても重大な副作用は認められず、増悪した全ての症例が中止により投与以前の状態へ回復していた。

CPFG の代謝は全身での加水分解および N-アセチル化であり、胆汁および尿中に排泄される[31]。この薬物代謝酵素を介さない代謝と腎・肝の両臓器を介した排泄経路であることが、肝機能が低下した患者に対しても忍容性が高い理由であることが考えられる。ALB は Child-Pugh 分類の評価項目にも含まれており、その低下は肝機能低下を表す指標ともいえる。CPFG のタンパク結合率は 96.5%と高いことから考えると、低アルブミン血症の症例は血中の CPFG 非結合率が増加し、その結果、分布容積やクリアランスが増加し、CPFG の血中濃度が低下する可能性が考えられる。熱傷時における ALB の低下は、CPFG の血中濃度を低下させるという報告も存在する[37]。また、Martial らは 21 例の ICU 患者から population pharmacokinetics モデルを作成し、各種 CPFG 投与量における目標値達成度を評価している。その結果、低アルブミン血症によって Child-Pugh 分類が B あるいは C に分類される非肝硬変患者では CPFG の用量は減量しない方が良いと報告している[38]。CPFG の用量調整については様々な意見が存在するが、これらの報告は ICU 患者や熱傷患者に対するものであり、本研究の母集団とは大きく異なる点に留意する必要がある。

米国の Food and Drug Administration (FDA) では、肝疾患の重症度に Child-Pugh スコアを指標とすることの妥当性を示している[39]。CPFG の用量調整には Child-Pugh スコア以外の指標はなく、AST、ALT などの一般臨床検査値を用いての肝機能障害の程度を段階的に区別することはできない。用量設定時の肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験[36]では、重篤な副作用および投与中止を要する副作用は認められなかったとされている。よって、基本的には肝機能低下に伴う AUC

の上昇が重篤な副作用発現につながる可能性があるため、安全性を考慮した設定であるといえる。しかしながら、今回の後ろ向きの検討において、B 群の 2 日目以降の投与量に通常用量 (50 mg) を用いることで肝機能障害につながる可能性が示唆された。よって、Child-Pugh 分類を適切に評価し、適正用量での使用を啓発していく必要がある。しかしながら、Child-Pugh 分類の評価項目には PT% 、脳症、腹水があり、ルーチンに評価を行うことは困難であるため、ALB を参考にしながら医師と今回の結果を基に投与量を検討していく必要がある。近年、薬物治療の質の向上や安全性の確保、さらには医師等の業務負担軽減の寄与を目的に、医師・薬剤師等が事前に作成・合意したプロトコルに基づき、薬剤師が医師等と協働して薬物治療を遂行する薬物治療管理 (protocol based pharmacotherapy management, PBPM) の実践が推奨されている。CPFG においても安全かつ効果的な使用を目的とするために、薬剤師が投与開始時に Child-Pugh 分類の評価をはじめとした抗真菌薬適正治療支援のためのプロトコル導入を検討する必要があると考えられる。

また、肝機能障害以外の副作用については、低カリウム血症の発現率がA群: 29.0%、B群: 18.8%であり、両群において有意差は認められなかったがA群、B群に関わらず高頻度に認められた。CPFGのインタビューフォーム [31] によると、海外の臨床試験においては、5%以上の低カリウム血症の発現が報告されている。一方で、Falagasら [32] のカンジダを対象としたCPFGの5つのランダム化比較試験を基にしたsystematic reviewでは、AMPH-Bと比較してCPFGによる低カリウム血症の発現率は有意に低いことを報告しており、CPFGによる低カリウム血症は他剤と比較しても発現率は高くない。本研究では、血液疾患の症例が多いことから抗がん薬治療などによる要因もあると考えられる。また、本研究の低カリウム血症の評価として、gradeが1段階以上の悪化を発現ありと定義していることも高頻度

の要因と推測される。よって、これまで報告された試験とは、評価基準が異なるため直接比較することはできないが、低カリウム血症が決して低くない発現率であり、主な副作用の1つとして注意していく必要がある。なお、肝機能障害および低カリウム血症の発現日について検討したところ、A群とB群のそれぞれの中央値は、肝機能障害6日 (2-12日) と9日 (2-32日) 、低カリウム血症7.5日 (6-13日) と6日 (3-12日) であり、両群において差は認められなかった。しかし、全症例、毎日採血ではなく副作用の発現日を正確に把握することはできない。

結論として、キャンディン系抗真菌薬である CPFG は安全性や忍容性が高いと評価されているが、A 群に比べ B 群の方が AST 増加、ALT 増加、ALP 増加の発現率が有意に高いことが見出された。ゆえに投与開始時は Child-Pugh スコアを評価し用量について慎重に検討することが必要であることを明らかにした。

第３章　抗菌薬適正使用を目的とした Antimicrobial Stewardship 活動の評価

第１節 緒　言

2012 年の診療報酬改定において感染防止対策加算が新設された(http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/iryouhoken15/dl/2-20.pdf, 2012/04/30) 。加算の要件に、院内の抗菌薬の適正使用を監視および指導をするための体制があること、また、抗 MRSA 薬あるいはカルバペネム系薬などの広域抗菌薬に対して使用制限や許可制を含めて使用状況を把握できる体制があることが明記されている。一方、2007 年に米国感染症学会および米国医療疫学学会が共同で AS プログラムに基づく抗菌薬の適正使用推進のためのガイドライン [40] を発表した。ガイドラインは、不適切な抗菌薬使用を回避するとともに抗菌薬使用の適正化を図ることで、患者にとって最大限の治療効果を発揮し、予後の改善、副作用・耐性菌の抑制、ならびに治療費を最小限に抑えることを目的としている。また、AS を遂行するための戦略として「積極的な介入とフィードバック」および「届出制および許可制」をコアステラテジーとし、いくつかの付加的な戦略を組み合わせていくことを推奨している。AS の中心メンバーには、「感染症専門医」および「感染症治療のトレーニングを受けた薬剤師」を A-II の推奨レベルとしている。しかし、本邦では感染症専門医および感染症科を設立している施設は少なく、大学病院等の大規模病院に限られているのが現状である。大垣市民病院は病床数 903 床の急性期市中病院であるが常勤の感染症専門医は不在であり、薬剤師が抗菌薬使用の適正化に果たす役割は非常に大きい。大垣市民病院では、2012 年 1 月に薬剤師を主導とした AS を立ち上げるとともに、抗菌薬適正使用ラウンドを開始した。AS は

本邦においても浸透してきており、これまでに様々な取り組みについての報告[41,42]がされている。一方で、その運用については一定のものがなく施設独自で行われているのが現状である。大垣市民病院では AS 導入後、抗菌薬適正使用推進のために段階的に取り組みを行ってきた。そこで、取り組み前後における抗菌薬の使用状況および AS の活動状況を調査解析し、薬剤師主導の AS 活動の有用性について評価した。

第２節 方　法

1. 大垣市民病院の AS の取り組みとその概要

2012 年 1 月より届出抗菌薬 (抗 MRSA 薬、カルバペネム系薬) を対象に薬剤師主導の AS を開始した。AS 担当薬剤師は 1 日 2〜3 時間、週 5 日、届出抗菌薬使用症例を対象に治療開始翌日 (休前日の場合は休み明け) から治療終了まで介入を行った。また医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師をメンバーとし、1 回 2〜3 時間程度、週 2 回の抗菌薬適正使用ラウンドを開始した。2014 年 1 月からは病院の情報システム (電子カルテ) と連携して、感染対策に必要な情報を一元管理できる感染管理支援システム (BACT Web®: 栄研化学、以下、システム) を導入した。システムは、院内分離菌の情報、アンチバイオグラム、院内感染発生状況を監視する病棟マップおよび抗菌薬の使用状況などをタイムリーに検索できる機能を有し、感染対策を効果的に支援することが可能である。AS 運用に関しては、届出抗菌薬使用患者リストが自動で抽出され、リストから一患者ごとに患者ファイルを作成しデータ管理ができるようにカスタマイズした。介入の際には患者ファイルに既往歴、経過サマリーを登録するとともに、細菌培養結果の確認、抗菌薬の必要性あるいは感染症のフォーカスを考慮した適切な抗菌薬の選択がされているかを評価した。さらに肝機能および腎機能より、薬物動態学/薬力学 (pharmaco-kinetics/pharmacodynamics, PK/PD) に基づいた適切な用法・用量で投与がされているかを確認し、薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring, TDM) の必要性があれば全症例に投与設計を行った。また、主治医に確認および協議した事項は、すべて患者ファイルに登録し薬剤師間で情報を共有した。電子カルテと連動された患者ファイルは、バイタルや体温のグラフ、デバイス挿入の状況、細菌培養結果、抗菌薬使用状況、血液データなどを時系列に閲覧することが可能である。

介入 2 日目以降は、これらの閲覧機能を利用し培養結果、バイタル・体温および血液データの変動を確認し、用法・用量、副作用発現の有無を含め抗菌薬の選択、有効性を評価した。投与 7 日目以上の症例は、主治医に抗菌薬の必要性や治療効果についての確認を行い治療終了時期の提案を行った。また、システム導入に伴い、広域ペニシリン系薬の tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) を届出対象抗菌薬に追加し介入の幅を広げた。

2. AS の評価

1) 介入後 3 年間の各介入件数と薬剤師の提案内容

介入後 3 年間 (2012 年～2014 年) を 1 年ごとに薬剤師の介入件数抗菌薬適正使用ラウンドの介入件数 (同一症例の複数回介入は、感染症治療の回数をカウントとした) 、薬剤師の提案件数および提案内容を調査した。提案内容は用法・用量、培養結果に基づいた抗菌薬変更 (de-escalation 含) 、副作用や移行性を考慮した抗菌薬変更および抗菌薬の終了の 5 種類に分類した。

2) 抗菌薬使用状況の比較

介入前 2 年間 (2010 年 1 月～2011 年 12 月) を介入前とし 、介入後 2 年間 (2012 年 1 月～2013 年 12 月) を介入後 I とし 、TAZ/PIPC 介入開始後 1 年間 (2014 年 1 月～12 月) を介入後 II とし、3 期間 (Table 8) において、カルバペネム系薬および TAZ/PIPC のそれぞれの月平均 antimicrobial use density (AUD) 、1 日平均使用量 (1 日使用量) 、月平均使用のべ人数 (使用患者数) 、平均投与日数 (投与日数) を調査し解析した。

Table 8　Outline of Antimicrobial Stewardship at Ogaki Municipal Hospital

Period		Outline of AS
Pre-intervention	Jan, 2010 - Dec, 2011 (2years)	・Only formulary restriction (anti MRSA agents and carbapenems)
Post-intervention I	Jan, 2012 - Dec, 2013 (2years)	・Initiation of AS by pharmacists who targeted anti MRSA agents and carbapenems ・Initiation of intervention conducted during hospital round twice a week
Post-intervention II	Jan - Dec, 2014 (1year)	・Implement of infection management support system (BACT Web®: Eiken Chemical Co., Ltd.) ・Add TAZ/PIPC to targeted as a specific antibacterial agent and initiation of intervention

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, AS: Antimicrobial Stewardship, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin

3) Meropenem (MEPM) 適正使用の評価

MEPM 使用患者を 60 症例/年ずつ抽出し、minimum inhibitory concentration (MIC) 4 の株に対する time above MIC (%TAM) を算出し、最大殺菌作用を示す%TAM 40%以上の割合を介入前、介入後 I、介入後 II の 3 期間で比較した。なお、%TAM の算出には大日本住友製薬のメロペネム血中濃度シミュレーション&Time above MIC 計算ソフト「meroTam ver4.0」(https://ds-pharma.jp/product/meropen/knowledge/merotam/, 2014/06/30) を使用した。

4) 届出抗菌薬使用症例における 30 日死亡率および平均入院日数

届出抗菌薬使用症例 (抗 MRSA 薬、カルバペネム系薬、TAZ/PIPC) を対象に介入前、介入後 I、介入後 II の各期間の 30 日死亡率および平均入院日数を求めた。

5) 薬剤師の抗菌薬適正使用介入に関するアンケート

大垣市民病院の医師を対象に 2015 年 6 月 (介入開始 4 年目) に、薬剤師の抗菌薬適正使用介入に関するアンケート調査を実施した。調査項目は「薬剤師が介入することは有用だと思う」、「薬剤師からの提言で抗菌薬使用 (用法・用量、選択、de-escalation など) の考え方が変わったと思う」、「介入する抗菌薬を増やすべきだと思う」、「薬剤師の介入を今後も積極的に希望する」の 4 つであり、回答には「1.全く思わない」、「2.あまり思わない」、「3.どちらとも言えない」、「4.ややそう思う」、「5.とてもそう思う」の 5 段階評価で実施した。

3. 統計解析

統計学的検討は統計解析ソフトウェア EZR version1.26 [42] を用い、名義変数は χ^2 検定、連続変数は *F* 検定を行い unpaired *t*-test を、入院期間については、Kaplan-Meier により入院期間の平均値を算出し、log-rank 検定で比較した。危険率 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

4. 倫理的配慮

本研究は、大垣市民病院倫理委員会で審査され承認を得て実施した (承認番号 20151120-1) 。また、本研究は電子カルテによる後方視的な観察研究であり、個人に対し不利益はない。

第3節 結　果

1. 介入後3年間の各介入数の動向

介入後3年間の1年ごとの薬剤師介入件数、薬剤師提案件数および抗菌薬適正使用ラウンド介入件数をFigure 3に示した。

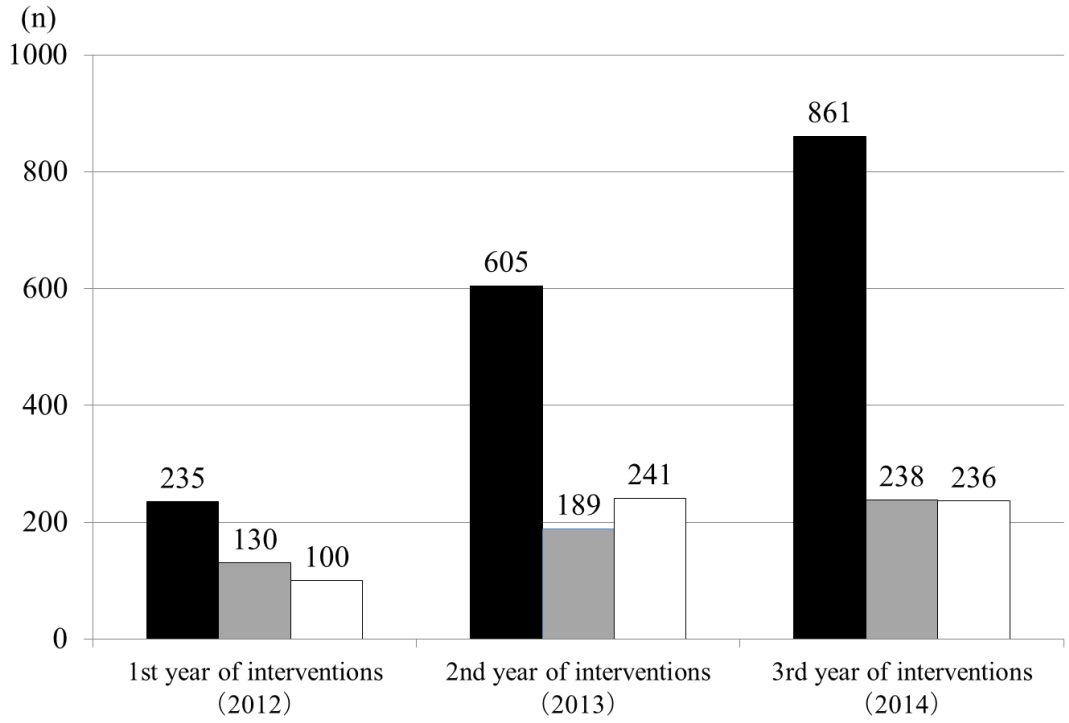


Figure 3　Three-year (2012–2014) trends in the number of each type of intervention

■ : Number of pharmacist interventions ▩ : Number of pharmacist proposals □: Number of interventions conducted during hospital rounds

薬剤師介入件数は年々増加傾向であり、介入3年目には介入1年目の3.7倍に増加した。それに対し抗菌薬適正使用ラウンド介入件数は介入1年目から2年目には2.4倍に増加したが、介入3年目は、ほぼ横ばいであった。薬剤師介入から抗菌薬適正使用ラウンドへ展開した割合は、介入1年目が42.6% (100/235) であるのに対し介入3年目は27.4% (236/861) に減少した。また薬剤師の介入に対し

医師に提案した件数の割合は、介入 1 年目は 55.3% (130/235)、2 年目は 31.2% (189/605) 、介入 3 年目は 27.6% (238/861) と漸減した。TDM を除く提案内容は Figure 4 のようであり、「抗菌薬終了」の提案割合は年々増加した。薬剤師からの提案に対する医師への全受け入れ率は、介入 1 年目から 86.8%と良好であり、介入 3 年目は 91.6%であった (データ示さず) 。

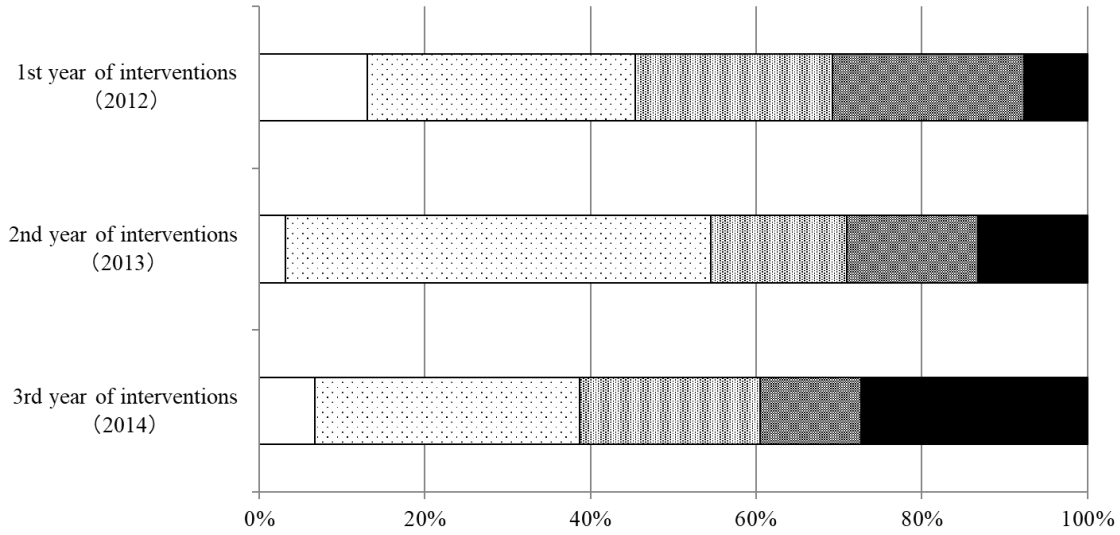


Figure 4　Proportion of interventions and content of pharmacist proposals in the 3–year period following introduction of interventions

□ : Administration, ⁘: Dosage, ▨: Changes in antimicrobial agents based on culture results (including de-escalation), ▩: Changes in antimicrobial agents based on consideration of side effects or organ migration, ■: End of administration of the antimicrobial agent

2. カルバペネム系薬・TAZ/PIPC の 3 期間における抗菌薬の使用動向

カルバペネム系薬は、介入前に対し介入後 I は AUD および 1 日使用量が有意に増加し、介入後 II では 1 日使用量が横ばいに対し、AUD、投与日数および使用患者数が有意に減少した (Figure 5) 。

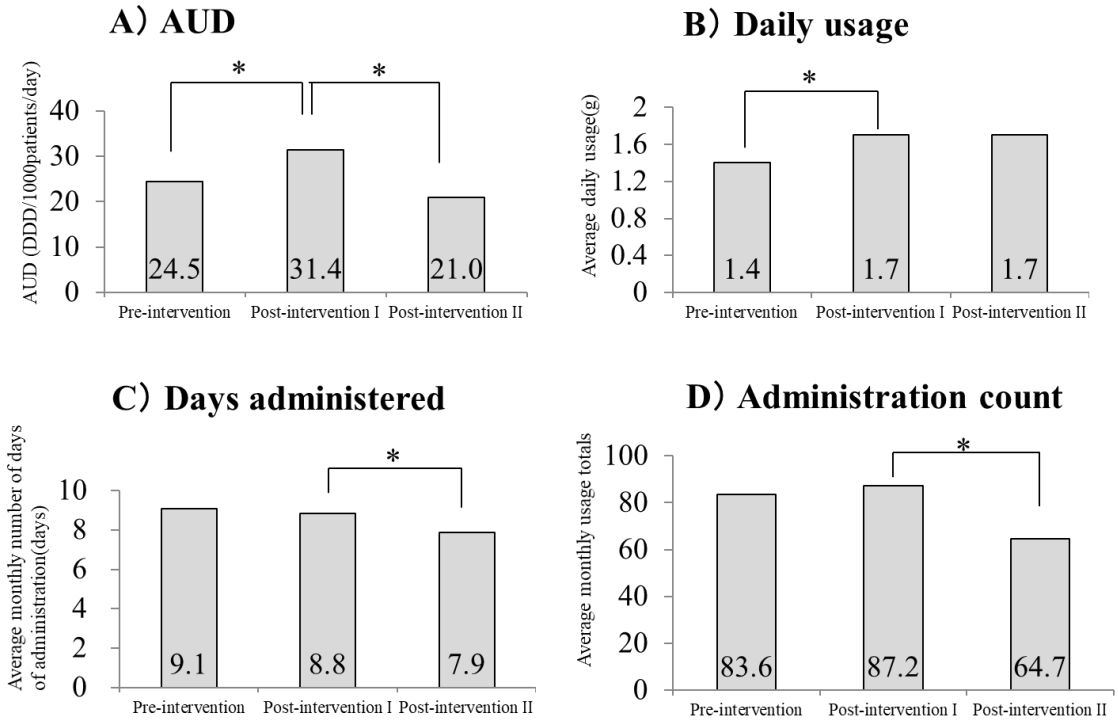


Figure 5　Trends in the use of carbapenems during the 3 periods

A) Antimicrobial use density (AUD)　B) Daily usage　C) Days administered　D) Administration count
*p < 0.01, Comparison with the other periods were evaluated with unpaired *t*-test. Numbers in the graph show average values.

一方 TAZ/PIPC は、介入前に対し介入後 I では使用患者数および AUD が有意に増加し、介入後 II では使用患者数が有意に減少した。いずれの期間も 1 日使用量、投与日数は横ばいであった (Figure 6) 。

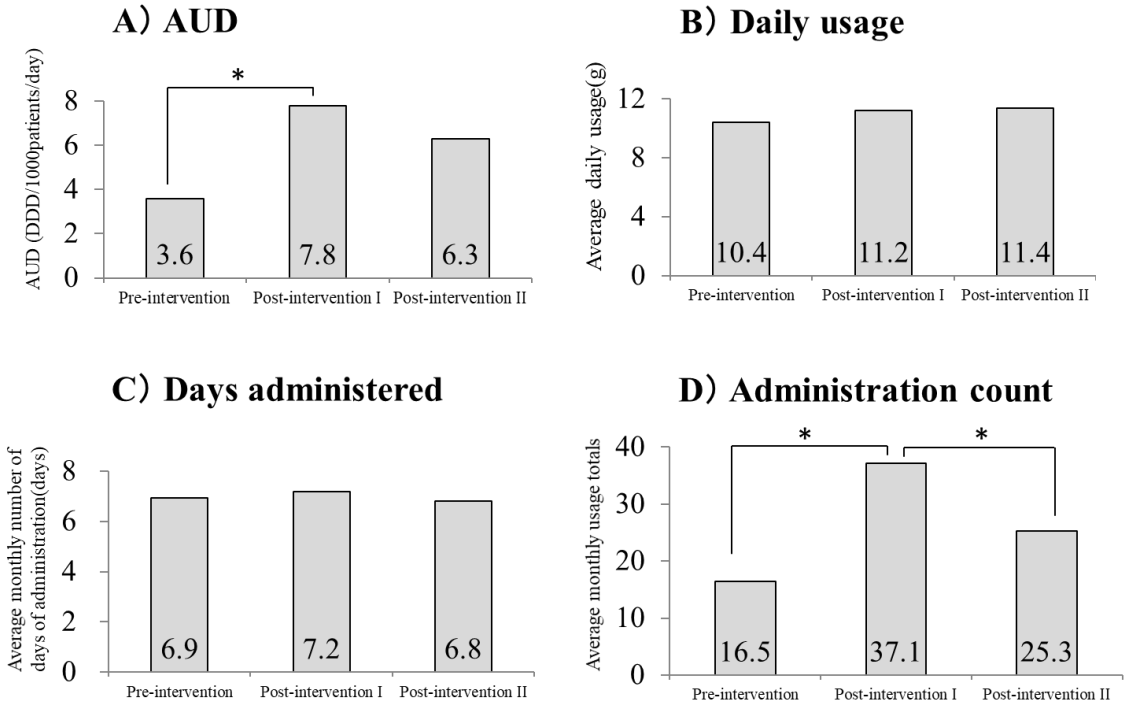


Figure 6　Trends in the use of tazobactam/piperacillin during the 3 periods

A) Antimicrobial use density (AUD)　B) Daily usage　C) Days administered　D) Administration count
*p < 0.01, Comparison with the other periods were evaluated with unpaired *t*-test. Numbers in the graph show average values.

また MEPM の%TAM は、介入 1 年目に対し介入 2 年目には 40%を超える割合が有意に増加し (p < 0.01) 、3 年目も 2 年目同様に高値であり 65.0%であった (Figure 7) 。

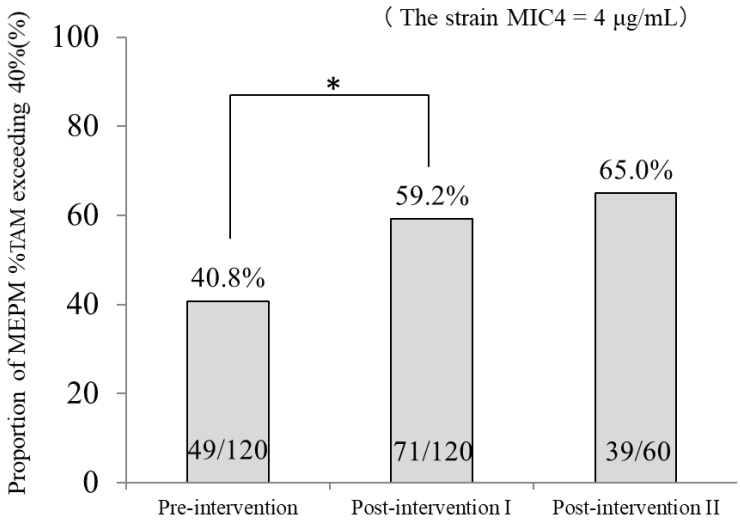


Figure 7　3-year (2012–2014) proportion of meropenem and % time above minimal inhibitory concentration exceeding 40%

* $p < 0.01$, Comparison with the other periods were evaluated with χ^2 test. Numbers in the graph show number of patients with MEPM %TAM exceeding 40%/survey number.

3. 30 日死亡率および平均入院日数

介入前、介入後 I、介入後 II の 30 日死亡率および平均入院日数を Table 9 に示した。30 日死亡率および平均入院日数は、すべて前介入期間に対し有意に減少した ($p < 0.01$) 。

Table 9　The average length of hospital stay and mortality rate in patients using specific antibacterial agents

	Number of patients	Mortality	Mortality rate (%)	Average length of hospital stay (days)
Pre-intervention	2,022	570	* 28.2	* 74.7
Post-intervention I	2,657	533	* 20.1	* 64.6
Post-intervention II	961	191	19.9	52.9

* $p < 0.01$, Comparison with the other periods were evaluated with log-rank test.

4. アンケート結果

回収率は 60.0%であった。回答した医師 72 名からの各質問に対する 4 以上の評価割合は、「薬剤師が介入することは有用と思う」が 100%、「薬剤師からの提言で抗菌薬使用 (用法・用量、選択、de-escalation など) の考え方が変わったと思う」が 88.4%、「介入する抗菌薬を増やすべきだと思う」が 58.0%、「薬剤師の介入を今後も積極的に希望する」が 89.9%であった。

第４節 考　察

米国では、抗菌薬の不適切使用が抗菌薬処方全体の 50～72%にも達するという報告[43)]がある。一方で、AS が不適切な使用の減少あるいは抗菌薬感受性の改善に貢献した報告[44,45)]も多い。AS は感染症学、微生物学などの知識を踏まえ、自施設のアンチバイオグラム、各抗菌薬の臓器移行性や PK/PD などの特性を十分考慮し介入することが重要である。これらに基づいた薬剤師の介入の効果を、抗菌薬使用量の 3 つの因子である抗菌薬の使用患者数・1 日使用量・使用日数の動向より評価した。介入前に対し介入後 I のカルバペネム系薬の AUD の増加は、1 日使用量の有意な増加が要因と考えられた。届出抗菌薬を使用するような症例は経験的治療が多く、起炎菌が特定できないことが多い。よって最大治療効果を発揮できるように、β ラクタム系薬の PK/PD パラメータである%TAM を目標設定値以上[46)]に投与設計する必要がある。しかし、全ての処方医がそれを考慮して処方しているとは言い難く、介入導入当初は 1 日投与回数および 1 日投与量の増加の提案が余儀なくされた。その結果、MEPM の%TAM40%以上の割合が有意に増加し、介入後 II では介入後 I で築いた 1 日使用量を維持したまま、投与日数および使用患者数が有意に減少する結果となった。カルバペネム系薬の使用量[47,48)]、投与期間[49,50)]および低用量かつ長期にわたる抗菌薬の使用が、耐性 *P.aeruginosa* の発現を助長すると言われている[51)]。また%TAM の確保が不十分であることが、*P.aeruginosa* の MIC 上昇の危険因子の一つであり[52,53)]、 PK/PD 理論に基づいた AS は耐性菌抑制においても有用である。

一方、届出が不要である TAZ/PIPC は、介入前に対し介入後 I で使用患者数が 2.2 倍に増加した。これまでに第 4 世代セフェム系薬を使用制限しなかった場合、それらが過剰に使用された報告がある[54)]。TAZ/PIPC はカルバペネム系薬と同様

に広域スペクトラムを有し、各種感染症診療ガイドラインにおいて発熱性好中球減少症、呼吸器感染症、腹腔内感染症などの経験的治療薬として位置づけられている。そのため安易に使用され、本来不必要な症例にまで多用された可能性がある。しかし、届出に加え前向きな監視を伴う介入は、他の抗菌薬に影響を及ぼすことなく TAZ/PIPC の使用患者数を 7 割に減少することを可能にした。

個々の症例の情報をすべて整理し経時的変化を評価する介入は、かなりの時間と労力を要する。昨今の薬剤師の業務体制事情は、AS のための時間を捻出することは難しく、前向きな介入を行うためには AS 業務の簡素化が求められる。また、複数の AS 担当薬剤師が情報を共有することが重要であり、その手段として感染対策支援システムなどの IT 活用が不可欠となってくる[41]。67 カ国 660 の病院に対する国際的な AS プログラムの調査[55]において、AS プログラムを行っている施設は全体の約 6 割に過ぎなかった。その理由として人員やシステムの不足を挙げており、システムを利用している施設は 2 割程度に過ぎなかったことを述べている。また管理者や処方医の認識不足なども要因としており、AS の目的自体がまだ十分理解・浸透しきれていないことが示唆される。このような状況のなか、大垣市民病院は全国でも先駆けてシステム導入を実施した。大垣市民病院もシステム導入前の患者のデータ管理は、汎用ソフトウェアである File Maker Pro® (ファイル メーカー社) を使用して行っていたが、電子カルテと連動されていないためすべてのデータを手入力で行う必要があり時間を要した。しかし、システムの導入はデータ入力の省略化および抗菌薬適正使用ラウンド資料作成の簡略化など、業務の合理化を図ることを可能にした。その結果、患者 1 人あたりのファイルデータの作成時間は短縮し、介入 3 年目には薬剤師の介入件数が 1 年目の 3.7 倍に増加した。それに対し抗菌薬適正使用ラウンド介入件数および薬剤師から医師への提案件数の割合は低下した。この結果については、抗菌薬適正使用ラウンドま

での展開は必要とせず薬剤師の介入のなかで解決することが可能になったこと、医師への提言の必要性が少なくなったことが示唆される。薬剤師からの提案も、抗菌薬の用法・用量のような抗菌薬開始時に関連する内容から抗菌薬終了の提案が増加しており、提案内容にも変化が認められる。つまり薬剤師がより感染症治療に深く関わっていることを示す結果であり、アンケート調査の結果においても、薬剤師の AS 活動が医師から高く評価されている。

抗菌薬の開発は停滞しており、今後、新規抗菌薬が市場に出てくることが難しいのに反し、近年の耐性菌の多様化は感染症治療の危機となり得る。そのため既存の抗菌薬を有用かつ適正に使用する必要があり、AS といった概念は抗菌薬の適正使用推進に不可欠である。Fishman [56] も、耐性菌抑制あるいは患者の予後を改善する方法は 1 つではなく様々な対策を組み合わせることが重要であるが、感染症のトータルマネージメントの中心は AS であると述べている。

本邦において AS に対する薬剤師の存在意義は認識されつつあるが、十分な体制がとられていないのが現状である。しかしながら、今回の届出抗菌薬対象症例における 30 日死亡率の有意な減少および平均入院日数の有意な短縮は、AS の概念である最大の治療効果の提供、患者の予後の改善につながったと同時に、これまで取り組んできた薬剤師主導の AS 活動の成果を示唆するものである。また医師からも抗菌薬適正使用支援には、薬剤師への期待が大きいことも評価された。ゆえに薬剤師はロジカルな考えと責任をもって積極的かつ持続的な介入を行うことが重要である。抗菌薬適正使用推進には専門性をもった薬剤師が必要であり、今後もその期待に応えることができるように活動をしていく必要がある。

結論として、特定抗菌薬使用症例を対象とした薬剤師主導による積極的な介入とフィードバックを基本とした AS 活動は、届出抗菌薬使用症例における 30 日死亡率および平均入院日数を有意な減少に導くことが見出された。薬剤師による抗

菌薬適正使用支援は、不適切な抗微生物薬使用を回避するとともに投与法の最適化を図り、患者の予後の改善および入院日数の短縮を行う上で有用であることを明らかにした。

第４章　Potassium peroxymonosulfate 配合洗浄剤の有効性と臨床的有用性の評価

第１節 緒　言

療養環境が病原微生物の伝播経路になることは広く知られており、医療従事者の手指消毒のみでなく、高頻度接触表面を中心とした医療環境の消毒が感染制御において有用である [12, 13]。RV はアルコールに抵抗性であることから、RV で汚染された環境の消毒には 200～1,000 ppm の sodium hypochlorite (NaClO) の使用が推奨されている [57]。NaClO は広い抗微生物スペクトルを持つ消毒薬であるが、金属等の機材表面の腐食、刺激性のある塩素ガスの発生および濃度管理が煩雑などの理由から問題の多い [58] 消毒薬である。

一方、1%w/v PPD (環境除菌・洗浄剤ルビスタ®, 杏林製薬) は、改良型塩素系除菌･洗浄剤として多くの感染性微生物に対する有効性が報告され [59-63]、NaClO と同様に療養環境等の衛生管理に使用されている [64, 65]。また、hypochlorous acid を活性本体としているが金属腐食が少なく、塩素臭もない。米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency, EPA) では、PPD は norovirus をはじめ MRSA、hepatitis B virus、hepatitis C virus など幅広く効果的であるため有効な環境整備の洗浄/消毒薬として登録している [66]。Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ガイドラインでは、環境整備に EPA に登録された消毒薬または洗浄/消毒薬の使用を推奨しており [12]、国内では透析操作の感染予防に関するガイドラインにおいて、環境表面の清掃･消毒に potassium peroxymonosulfate を推奨している [67]。しかし、PPD の臨床的有用性あるいは有効性、その効果の持続性についての報告はない。

本研究は、小児科病棟の RV 感染伝播防止のための PPD 導入を含めた環境整備

への介入の有効性、清掃に携わるメディカルスタッフを対象とした消毒薬の評価に関するアンケート調査および微生物学的な観点から PPD の抗菌効果の持続性を検討することで、臨床における環境整備に対する PPD の有用性を評価することを目的とした。

第２節 方　法

1. PPD の臨床的介入とその評価

大垣市民病院の感染対策チーム (infection control team, ICT) は、環境整備における作業マニュアルの見直しを行うとともに、2013 年 1 月より大垣市民病院小児科病棟における日常の環境清掃に対し、家庭用中性洗剤希釈液を浸したクロスによる 1 日 1 回の清掃から PPD を含浸するディスポーザブルワイプ (以下、PPD ワイプ) による 1 日 1 回の清掃に変更した。また、RV 感染患者の周囲の環境消毒においても、0.1%NaClO (次亜塩 0.1%液「ヨシダ」®: 吉田製薬) 含浸クロス (病棟で調製) から PPD ワイプに変更した。また、汚物処理に携わるメディカルスタッフ (看護師および看護補助員) および患者家族に対し、RV 患者の汚物処理時には、ディスポーザブル手袋着用の徹底および手指衛生、作業手順の指導を実施した。指導後は定期的に ICT による環境ラウンドを行った。

次に、介入前期間 (2012 年 1～6 月) および介入後期間 (2013 年 1～6 月) における RV 腸炎による入院患者数および院内伝播による RV 腸炎患者数を電子カルテより後方視的に調査し、有病率および発生密度率を算出した [68, 69]。

2. メディカルスタッフに対する消毒薬使用に関するアンケート調査

手順変更から約 10 ヵ月が経過した 2013 年 9 月に、小児科病棟の清掃に携わるメディカルスタッフに対して環境整備に使用する消毒薬の評価について調査した。

アンケート調査内容は、1. 次亜塩素酸ナトリウムと PPD についてどちらの消毒薬がよいですかの設問に対し、次亜塩素酸ナトリウム、PPD、どちらでもよいを選択肢とした。2. 1 の回答を選択した理由をお聞かせください (複数回答可) の設問に対し、臭いがない、使用しやすい、調製が面倒でない、使用期限が短す

ぎる、金属への影響が少ない、手荒れがない、その他を選択肢とした。

3. 環境消毒薬の細菌に対する持続効果

環境消毒薬の微生物に対する有効性を評価する目的に、PPD および各種消毒薬の持続的な殺菌作用を検討した。

本試験では RV の代替として、環境で問題となる細菌である MRSA および *P.aeruginosa* を各 3 株用いて評価した。消毒薬は、滅菌精製水で各濃度に希釈して使用した。使用した消毒薬は、PPD、 0.1%w/v alkyldiaminoethylglycine hydrochloride (テゴー51®消毒液 10% アルフレッサファーマ、以下、両性界面活性剤) 、ethanol for disinfection (消毒用エタノール「メタル」® 中北薬品) 、0.1% NaClO、physiological saline solution (生理食塩水®大塚製薬工場、以下、コントロール) とした。中和培地は SCDLP 培地 (栄研化学) を用い、各消毒薬に対して中和作用を示すことを確認して使用した。各消毒薬を滅菌ディスポーザブルシャーレ (アズワン、直径 90 mm) に 2 mL ずつ滴下し、シャーレ全体に液を広げて、クリーンベンチ内にて室温で乾燥させた。消毒薬滴下直後・30 分間後・1 時間後・6 時間後・12 時間後・24 時間後の滴下時間に、各消毒薬に対し 10^6 cfu/ mL に調製した 200 μL の 2 種類の菌液 (MRSA・*P. aeruginosa*) をそれぞれ 5 分間接触させた。その後、中和培地を用いてシャーレ上の菌液を回収し、羊血液寒天培地 (栄研化学) に 35℃、24 時間培養して菌の発育の有無を観察し、菌の発育がない場合を殺菌作用ありとした。

4. 倫理的配慮

本研究は大垣市民病院の倫理委員会で審査され承認を得て実施した (承認番号: 20160128-12) 。

第3節 結　果

1. Potassium peroxymonosulfate 配合除菌・洗浄剤の臨床的介入とその評価

介入前 (2012 年 1 月～6 月) の RV 有病率は 5.5%、発生密度率 は、2.8‰であった。介入後 (2013 年 1 月～6 月) は高い RV 有病率 8.6% にも関わらず、発生密度率は 1.5‰に低下した (Table 10) 。

Table 10　Evaluation of rotavirus infection before and after intervention

	Before intervention (Jan-Jun, 2012)	After intervention (Jan-Jun, 2013)
Total number of hospitalized patients	1300	1276
Total inpatient days	7023	6752
Number of hospitalized patients due to rotavirus enteritis	52	100
Number of hospitalized patients with secondary rotavirus infections	20	10
Prevalence rate (%) [a)]	5.5	8.6
Incidence density rate (‰) [b)]	2.8	1.5

a) Prevalence rate (%) = (Number of hospitalized patients due to rotavirus enteritis+ Number of hospitalized patients with secondary rotavirus infections) / (Total number of hospitalized patients) *100
b) Incidence density rate (‰) = (Number of hospitalized patients with secondary rotavirus infections) / (Total inpatient days) *1000

2. メディカルスタッフに対する消毒薬使用に関するアンケート調査

小児科病棟のメディカルスタッフ 22 名に対し、環境整備に使用した消毒薬の評価について調査した結果、ICT 介入前まで使用していた NaClO と比較し、81.8% (18 名) が PPD の方が使用しやすいと回答した (Figure 8) 。その理由として、「使用しやすい」が 51.6%、「臭いがない」が 22.6%、「調製が面倒でない」が 12.9%、「金属への影響が少ない」が 6.5%、「手荒れがない」が 6.5%であった。

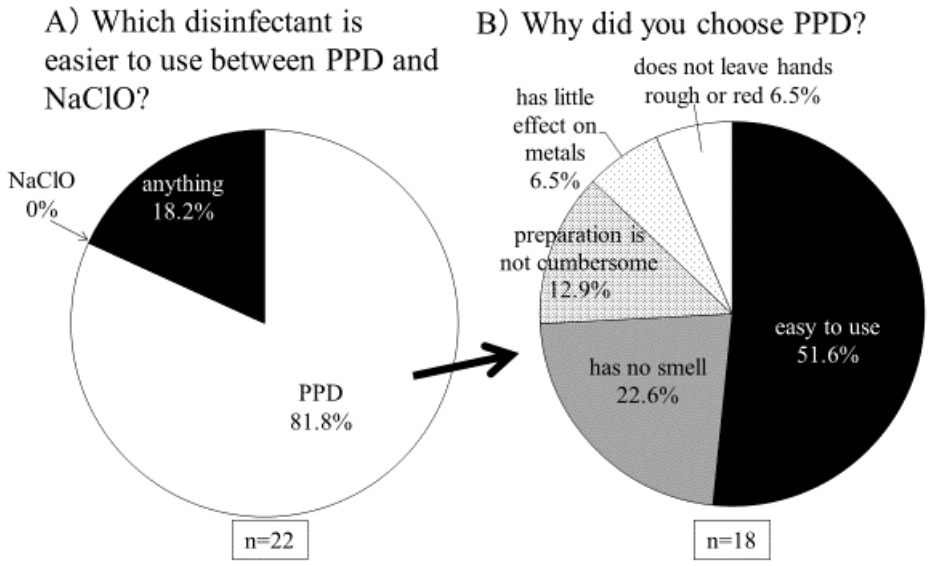


Figure 8　Evaluation of disinfectants by pediatric ward nurses

A) Pie chart displaying the responses of pediatric ward nurses regarding which environmental disinfectant is easier to use, the 1% w/v potassium peroxymonosulfate-based (PPD) environmental disinfectant cleaner or the 0.1% sodium hypochlorite (NaClO). No nurses chose NaClO.
B) Pie chart displaying the reasons for choosing PPD (responses from 18 nurses).

3. 環境消毒薬の細菌に対する持続的殺菌作用

MRSA および *P. aeruginosa* の各 3 株とも同様の結果であった。ethanol for disinfection は滴下直後のみ殺菌作用を示し、滴下 30 分以降は殺菌作用を示さなかった。NaClO は、MRSA では滴下 30 分後まで、*P. aeruginosa* では滴下 1 時間後まで殺菌作用を認めたが、それ以降は殺菌作用を示さなかった。これに対し PPD および両性界面活性剤は、MRSA および *P. aeruginosa* に対し滴下 24 時間後も持続的な殺菌作用を示した (Table 11) 。

Table 11　Sustainable effects of environmental disinfectants against bacteria

		Processing [b]					
Bacteria	Disinfectant [a]	Immediately afterwards	30 min	1 hr	6 hr	12 hr	24 hr
MRSA	Control	＋	＋	＋	＋	＋	＋
	PPD	－	－	－	－	－	－
	Amphoteric surfactant	－	－	－	－	－	－
	Ethanol for disinfection	－	＋	＋	＋	＋	＋
	NaClO	－	－	＋	＋	＋	＋
Pseudomonas aeruginosa	Control	＋	＋	＋	＋	＋	＋
	PPD	－	－	－	－	－	－
	Amphoteric surfactant	－	－	－	－	－	－
	Ethanol for disinfection	－	＋	＋	＋	＋	＋
	NaClO	－	－	－	＋	＋	＋

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

a) PPD: 1%w/v potassium peroxymonosulfate-based environmental disinfectant cleaner, amphoteric surfactant: 0.1% w/v alkyldiaminoethylglycine hydrochloride, NaClO: 0.1% sodium hypochlorite, control: physiological saline solution

b) Bacterial growth was evaluated when the bacterial solution was brought into contact for 5 minutes with a petri dish surface on which each disinfectant had been dropped and dried for a certain period of time. ＋: growth, －: no growth

第４節 考　察

病院環境は様々な病原微生物による感染伝播に注意する必要があるが、小児領域においては、RV が環境表面を介して伝播するウイルスとして挙げられる [12)]。RV は norovirus と同様に毎年流行を繰り返す感染性胃腸炎の原因の 1 つとなるウイルスであり、エンベロープを持たない小型球形ウイルスである。RV は環境中でも安定で ID_{50} はわずか 10～100 ウイルスと感染力は非常に強く [70, 71)]、ヨーロッパの 6 つの国を対象とした調査において、RV の院内感染が入院期間を延長させたという報告もある [57)]。大垣市民病院においても毎年、感染患者の入院に起因する院内での二次感染が問題となっている。

この二次感染の伝播経路としては、患者の嘔吐物や排泄物等に触れた医療従事者が汚染されたままの手指で他の患者のケアを行うことや、医療従事者が RV に汚染された環境表面に触れることによって伝播する経路が推察される。そのため RV の院内伝播防止に向けて、環境清拭クロスを界面活性剤から PPD への変更を実施し、実際の介入から PPD の臨床的有用性を評価した。結果として、介入後の 2013 年は介入前の 2012 年に比較して RV 有病率が高いにも関わらず、発生密度率の低下が認められた。今回の介入による発生密度率低下は、手指衛生のタイミングや仕方の見直し、病棟での指導や教育、遵守などはさることながら、環境清拭クロスを PPD ワイプへ変更したことが、RV の二次感染伝播の防止の一因に寄与した可能性が示唆された。

また、アンケート調査においても、従来使用していた NaClO と比較して、「臭いがない」、「調製が面倒でない」などの理由で、PPD は使用しやすいことが示された。PPD は、金属や樹脂に対する腐食が少なく環境整備において有用であり、計量済みの個包装であるため、濃度管理が比較的容易な製剤であると考える [72)]。

さらに、PPD の調製液は淡赤色を呈するが、有効塩素濃度の低下に比例して色調が変化するために、測定することなく有効塩素濃度を把握して使用することができるメリットもある[73]。今回のアンケート調査において、臨床現場の環境整備に対し PPD の有用性および使用感は高い評価であった。

また、病院環境で問題となる MRSA や *P. aeruginosa* などの細菌に対し、PPD は両性界面活性剤と同様に 24 時間後も持続的な殺菌効果を示すことが明らかとなった。両性界面活性剤の chlorhexidine については、持続的な殺菌効果に関する報告があるが[74]、塩素系消毒薬である NaClO の効果持続性については報告がなく本試験の結果は非常に有用である。PPD は potassium peroxymonosulfate が配合成分の sodium chloride を酸化することで、水溶液中で hypochlorous acid を生成する活性機構を有するとされる[73]。本試験においては、シャーレ表面に乾燥して残存した PPD の成分が、菌液中の水分に反応することで再度、活性成分である hypochlorous acid が生成されて殺菌効果を示したと推察された。NaClO は常温でも自然分解する特徴[75]があり、滴下 60 分以降は残存した成分が分解されたために殺菌効果の持続性が認められなかったと考えられた。

しかしながら本研究では、RV あるいは代替ウイルスでの持続性に関する評価が実施できなかったため、今後は、RV あるいは代替となるノンエンベロープウイルスを用いて PPD の効果持続性を検討する必要がある。

結論として、小児科病棟における RV の感染伝播防止を目的とした PPD 導入を含めた環境整備への介入は、介入前に比較して RV の有病率が高いにも関わらず、RV の発生密度率の低下が見出された。また、PPD は MRSA および *P. aeruginosa* に対し 24 時間後も持続的な殺菌作用を示し、臨床における環境整備の消毒薬として有用性が高いことが見出された。PPD は、持続的な抗微生物作用および利便性、安全性の面から感染伝播防止を目的とした環境整備の消毒薬として有用であ

ることを明らかにした。

総　括

近年、新たな耐性菌による医療関連感染がときにアウトブレイクし、入院期間の延長あるいは対策費用や病棟閉鎖など多額な損失を生じ、医療経済的に大きな問題となる。また、このような話題はマスコミなどにも取り上げられ、社会的問題になることもある。すべての医療関連施設において適切な感染対策が求められる。臨床における感染対策は、予防を含めた感染制御と感染症治療が車の両輪である。一方で、本邦において厚生労働省主導の下、2016 年 4 月に AMR 対策アクションプランが作成された。薬剤耐性の制御は医療関連感染対策において重要な課題であり、薬剤師が感染対策に対し臨床薬学的介入を行うことは職責であり、薬剤師は薬剤耐性対策に貢献しなければならない。

本研究は著者が、薬剤師の臨床薬学的介入が医療関連感染制御に有用であることを明らかにするために、院内での感染対策活動において蓄積したデータをもとに解析を行い、有用な知見を得た。

第 1 章では、L-AMB の適正使用推進を目的に、L-AMB による低カリウム血症の発現の危険因子について研究を行った。2006 年 6 月～2010 年 7 月までに大垣市民病院において L-AMB が投与された患者において解析を行った。多変量ロジスティック回帰分析の結果、低カリウム血症発現の因子として有意差が認められたのは、「L-AMB 投与開始前の低カリウム血症歴あり」(OR; 7.859, 95%CI; 1.844-44.109, p = 0.009) および「L-AMB 投与開始時 ALB≧2.8 g/dL」(OR; 8.711, 95%CI; 2.273-45.823, p = 0.004) 、「ST 併用」(OR; 0.233, 95%CI; 0.063-0.750, p = 0.019) であった。よって、「L-AMB 投与開始前の低カリウム血症歴あり」および「L-AMB 投与開始時 ALB≧2.8 g/dL」が、L-AMB 投与による低カリウム血症発現の危険因子であり、「ST 併用」は低カリウム血症発現の抑制因子であることが見出された。L-

AMB による低カリウム血症発現の頻度は高く、適切な感染コントロールを行っていく上で、低カリウム血症を回避することは重要である。そのために早期に定期的な S-K のモニタリング、および危険因子を考慮した副作用管理が低カリウム血症の回避に有用であることを明らかにした。

第 2 章では、中等度肝機能障害患者における CPFG の安全性について検討を行った。対象は 2014 年 1 月 1 日～2015 年 6 月 30 日に、大垣市民病院において CPFG が投与された患者とした。結果、A 群に比べ、B 群の方が、AST 増加、ALT 増加、ALP 増加の発現率が有意に高いことが見出された ($p < 0.05$) 。キャンディン系抗真菌薬である CPFG は安全性や忍容性が高いと評価されているが、A 群に比べ B 群の方が AST 増加、ALT 増加、ALP 増加の発現率が高く、安全性の観点から投与開始時は Child-Pugh スコアを評価し、用量について慎重に検討することが必要であることを明らかにした。

第 3 章では、薬剤師主導の AS 活動の有用性について、取り組み前後における抗菌薬の使用状況および AS の活動状況を調査解析し評価を行った。大垣市民病院では抗菌薬適正使用を目的に、2012 年 1 月より届出抗菌薬使用症例を対象に、薬剤師主導の積極的介入とフィードバックを基本とした AS 活動を開始した。特定抗菌薬使用症例を対象とした AS 活動は、届出抗菌薬使用症例における 30 日死亡率および平均入院日数を有意な減少に導くことが見出された ($p < 0.01$) 。薬剤師による抗菌薬適正使用支援は、不適切な抗微生物薬使用を回避するとともに投与法の最適化を図り、患者の予後の改善および入院日数の短縮を行う上で有用であることを明らかにした。

第 4 章では、PPD の臨床における環境整備に対する有用性を評価するとともに抗菌効果の持続性について検討した。2013 年 1 月より大垣市民病院 ICT は、小児科病棟における RV の感染伝播防止を目的として環境整備に介入し、PPD の環境

清拭クロスの導入を行った。結果、小児科病棟における RV 腸炎の有病率および発生密度率はそれぞれ、介入前は 5.5%および 2.8‰、介入後は 8.6%および 1.5‰であり、介入後は介入前に比較して有病率が高いにも関わらず、発生密度率の低下が見出された。また、PPD は MRSA および *P. aeruginosa* に対し、薬剤が付着した実験的環境表面において 24 時間後も持続的な殺菌作用が示され、臨床における環境整備の消毒薬として有用性が高いことが見出された。PPD は、持続的な抗微生物作用および利便性、安全性の面から感染伝播防止を目的とした環境整備の消毒薬として有用であることを明らかにした。

ここに報告する第 1 章から 4 章までの研究は、抗微生物薬適正使用推進のための必要な知見の集積およびそれに基づく薬剤師による薬学的介入の実践の関与が、感染症治療の効率化、延いては患者の予後の改善、医療費削減に寄与することを明らかにした。また、薬剤師による適切な消毒薬を考慮した臨床の環境整備への介入は、院内の二次感染防止に有用であることを明らかにした。

以上、本研究によって得られた知見は、患者の感染症治療を支援する上で非常に有用な指標となり、薬剤師による一連の臨床薬学的介入は医療関連感染対策に貢献することができた。

謝　辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授　寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授　舘知也先生に深く感謝いたします。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室教授　足立哲夫先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授　北市清幸先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室准教授　井口和弘先生に深く感謝します。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました大垣市民病院薬剤部長　吉村知哲先生、多岐に渡るご協力を賜りました大垣市民病院薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

引 用 文 献

1) CDC: Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings (2007). (https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/isolation-guidelines.pdf, 2015/06/30)

2) 矢野邦夫, 向野賢治訳・編 : 改訂 2 版 医療現場における隔離予防策のための CDC ガイドラインー感染性微生物の伝播予防のためにー, メディカ出版, 大阪, (2007).

3) 平成 26 年 12 月 19 日 医政指発 1219 第 1 号厚生労働省 医政局地域医療計画課長通知「医療機関における院内感染対策について, (2014). (http://www.pref.aichi.jp/uploaded/ attachment/44155.pdf, 2015/01/14)

4) Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, **377**, 228–241 (2011).

5) The Impact of Healthcare-associated Infections in Pennsylvania 2010, Pennsylvania Health Care Cost Containment Council, (2012). (http://www.phc4.org/reports/hai/10/docs/hai2010report.pdf, 2017/06/18)

6) 日本感染症学会：新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」―提言発表の背景と目的―ファクト・シート耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために (2014). (http://www.kansensho.or.jp/guidelines/1405_teigen.html, 2015/05/29)

7) Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on Antibiotics Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemther*, **52**, 813-821 (2008).

8) Antimicrobial resistance: global report on surveillance, (2014). (http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/, 2015/08/23)

9) World Health Organization, Global action plan on antimicrbial resistance, (2015). (http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/, 2016/04/15)

10) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議, 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020, (2016). (http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf, 2016/06/15, 2016/06/15)

11) 抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言 抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship: AS) プログラム推進のために (2016). (http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/kobiseibutuyaku_teigen.pdf, 2016/06/22)

12) CDC Guideline: Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. United States of America, (2008). (http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/disinfection_nov_2008, 2015/09/15)

13) Weber DJ, Anderson D, Rutala WA, The role of the surface environment in healthcare-associated infections, *Curr Opin Infect Dis*, **26**, 338-344 (2013).

14) Cao H, Phe K, Laine GA, Russo HR, Putney KS, Tam VH, An institutional review of Antimicrobial Stewardship interventions, *J Glob Antimicrob Resist*, **6**, 75-77 (2016).

15) 佐々木淳一, 外科系・救急・集中治療領域におけるカンジダ感染症に対する診療指針 －“Antifungal Stewardship” －, 日本化学療法雑誌, **6**, 663-673 (2014).

16) 青木　眞, レジデントのための感染症診療マニュアル, 第 2 版, 医学書院, 東京, 2008, pp.240-248.

17) 臨床家のための腎毒性物質のすべて, De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA 編, 杉崎徹三監訳, シュプリンガー・ジャパン, 東京, 2008, pp.163-181.

18) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS, Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, *N Engl J Med*, **340**, 764-771 (1999).

19) 財団法人日本薬剤師研修センター, 新薬承認情報集アムホテリシン B (アムビゾーム点滴静注用 50 mg) , 薬事日報社, 東京, 1998, pp.912-916.

20) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdiere M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever, *N Engl J Med*, **346**, 225-234 (2002).

21) 浜田幸宏, 小松敏彰, 瀬戸良教, 松原　肇, 久米　光, 砂川慶介, 矢後和夫, Liposomal-Amphotercin B の有効性および安全性の検討, 感染症学雑誌, **84**, 193-198 (2010).

22) 山岸由佳, 三鴨廣繁, アムホテリシン B 脂質製剤が使用された症例の後方視的検討, *Jpn J Antibiot*, **63**, 347-364 (2010).

23) 斎藤　武, 新岡丈典, 工藤正純, 細井一広, 小島佳也, 保嶋 実, 早狩　誠, 高齢者におけるクレアチニンクリアランス予測精度とトラフ濃度予測精度との関係～バンコマイシンとテイコプラニンとの比較～, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 1373-1376 (2007).

24) Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R, AmBiLoad Trial Study Group, Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial), *Clin Infect Dis*, **44**, 1289-1297 (2007).

25) Perazella MA, Mahnensmith RL, Trimethoprim-sulfametoxazole: hyperkalemia is an important complication regardless of dose, *Clin Nephrol*, **46**, 187-192 (1996).

26) Eiam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S, Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia, *Kidney Int*, **49**, 1372-1378 (1996).

27) Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ, Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound versus unbound amphotericin B after administration of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate, *Antimicrob Agents Chemother*, **46**, 834-840 (2002).

28) Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ, Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans, *Antimicrob Agents Chemother*, **46**, 828-833 (2002).

29) McCormack PL, Perry CM, Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections, *Drugs*, **65**, 2049-2068 (2005).

30) Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A, The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study, *Haematologica*, **91**, 1068-1075 (2006).

31) カンサイダス® 点滴静注用 50 mg/70 mg インタビューフォーム, 改訂第 7 版, MSD, (2014).

32) Falagas ME, Ntziora F, Betsi GI, Samonis G, Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials, *Int J Antimicrob Agents*, **29**, 136-143 (2007).

33) Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE, Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia, *N Engl J Med*, **351**, 1391-1402 (2004).

34) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編: 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014, 共和企画, 東京, pp.2-9. (2014).

35) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452-458 (2013).

36) Mistry GC, Migoya E, Deutsch PJ, Winchell G, Hesney M, Li S, Bi S, Dilzer S, Lasseter KC, Stone JA, Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations, *J Clin Pharmacol*, **47**, 951-961 (2007).

37) Jullien V, Blanchet B, Benyamina M, Tod M, Vinsonneau C, Pharmacokinetics of caspofungin in two patients with burn injuries, *Antimicrob Agents Chemother*, **56**, 4550-4551 (2012).

38) Martial LC, Brüggemann RJ, Schouten JA, van Leeuwen HJ, van Zanten AR, de Lange DW, Muilwijk EW, Verweij PE, Burger DM, Aarnoutse RE, Pickkers P, Dorlo TP, Dose Reduction of Caspofungin in Intensive Care Unit Patients with Child-Pugh B Will Result in Suboptimal Exposure, *Clin Pharmacokinet*, **55**, 723-733 (2016).

39) FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, (2003). (https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072123.pdf, 2015/09/21)

40) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM, 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).

41) 丹羽　隆, 篠田康孝, 鈴木昭夫, 大森智史, 太田浩敏, 深尾亜由美, 安田満, 北市清幸, 松浦克彦, 杉山　正, 村上啓雄, 伊藤善規, Infection Control

Team による全入院患者を対象とした注射用抗菌薬適正使用推進実施体制の確立とアウトカム評価, 医療薬学, **38**, 273-281 (2012).

42) 松本健吾, 星野輝彦, 今泉隆志, 薬剤師による抗菌薬適正使用支援システムの構築と「介入とフィードバック」の推進, 日本環境感染学会雑誌, **29**, 105-111 (2014).

43) Cosgrove SE, Patel A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowetz A, Hadler R, Sinkowitz-Cochran RL, Cardo DM, Srinivasan A, Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the Centers for Disease Control and Prevention's 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults, *Infect Control Hosp Epidemiol*, **28**, 641-646 (2007).

44) Drew RH, Antimicrobial Stewardship Programs: How to Start and Steer a Successful Program, *J Manag Care Pharm*, **15**, 18-23 (2009).

45) Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, Oliva ME, 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*, **37**, 180-186 (2003).

46) 戸塚恭一, 三鴨廣繁, 宮崎修一, 森田邦彦, 山岸由佳, 日常診療に役立つ抗感染症薬の PK-PD, 第 1 版, ユニオンエース, 東京, 2010, pp.21-41.

47) 田中 大, 深澤鈴子, 喜古康博, 木下かおり, 坂口みきよ, 藤江俊秀, 抗菌薬の幅広い使用届出制が処方動向及び薬剤感受性に及ぼす効果, 日本環境感染学雑誌, **23**, 361-365 (2008).

48) 宮崎博章, 抗菌薬制限下における緑膿菌の感受性の推移, 感染症学雑誌, **82**, 6-13 (2008).

49) Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, Izumikawa K, Mine M, Aoki S, Kondoh A, Matsuda J, Hirayama M, Yanagihara K, Miyazaki Y, Tomono K, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S, Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis*, **37**, 26-32 (2003).

50) Falagas ME, Kopterides P, Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, a systematic review of the literature, *J Hosp Infect*, **64**, 7-15 (2006).

51) Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervroëdan F, Bouvenot G, Eschwége E, Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *JAMA*, **279**, 365-370 (1998).

52) 今井　徹, 佐々木祐樹, 菊池憲和, 吉田善一, 矢越美智子, 伊藤美和子, 矢野　充, Pharmacokinetics-Pharmacodynamics 理論に基づくカルバペネム系抗菌薬メロペネムの使用と緑膿菌耐性化の関係, 日本病院薬剤師会雑誌, **47**, 309-312 (2011).

53) 小林義和, 神野靖也, 土屋整也, 生田宏次, PK–PD parameter を用いたカルバペネム系抗菌薬療法の適正化評価と抗菌薬サーベイランスの有用性, 日本病院薬剤師会雑誌, **47**, 86-89 (2011).

54) 飯沼由嗣, 抗菌薬のレギュレーション届出制、許可制, 総合臨床, **58**, 1378-1381 (2009).

55) Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, Nathwani D, ESCMID Study Group for Antimicrobial Policies (ESGAP), ISC Group on Antimicrobial Stewardship, An international cross-sectional survey of Antimicrobial

Stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother*, **70**, 1245-1255 (2015).

56) Fishman N, Antimicrobial Stewardship, *Am J Med*, **119**, 53-61 (2006).

57) Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, Giaquinto C, Grimprel E, Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease, *Pediatr Infect Dis J*, **25**, 12–21 (2006).

58) Kobayashi Y, Kobayashi H, Kajiura T, Sugawara E, Effective chloride concentration in sodium-hypochlorite-impregnated cloths used for environmental cleaning. *J Healthcare-Associated Infect*, **8**, 17–26 (2015).

59) Eleraky NZ, Potgieter LN, Kennedy MA, Virucidal efficacy of four new disinfectants, *J Am Anim Hosp Assoc*, **38**, 231-234 (2002).

60) McCormick L, Maheshwari G, Inactivation of adenovirus types 5 and 6 by Virkon S, *Antiviral Res*, **64**, 27-33 (2004).

61) Lai MY, Cheng PK, Lim WW, Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus, *Clin Infect Dis*, **41**, 67-71 (2005).

62) Leontiou AP, Coogan MM, Aspinall S, Disinfection of dental diamond burs contaminated with hepatitis B virus, *J Prosthet Dent*, **82**, 332-335 (1999).

63) Gasparini R, Pozzi T, Magnelli R, Fatighenti D, Giotti E, Poliseno G, Pratelli M, Severini R, Bonanni P, De Feo L, Evaluation of *in vitro* efficacy of the disinfectant Virkon, *Eur J Epidemiol*, **11**, 193-197 (1995).

64) Ogura Y, Ozawa T, Nojima Y, Kikuno R, Antimicrobial efficacy of complex-type chlorine-based disinfectant cleaner against several pathogenic microorganisms, *Jpn J Infect Prev Control*, **30**, 391–398 (2015).

65) Doidge M, Allworth AM, Woods M, Marshall P, Terry M, O'Brien K, Goh HM, George N, Nimmo GR, Schembri MA, Lipman J, Paterson DL, Control of an outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Australia after introduction of environmental cleaning with a commercial oxidizing disinfectant, *Infect Control Hosp Epidemiol*, **31**, 418–420 (2010).

66) Environmental Protection Agency: Selected EPA-registered disinfectants (2014). (http://www.epa.gov/oppad001/chemregindex.htm., 2016/01/23)

67) Guidelines for standard hemodialysis procedure and prevention of infection in maintenance hemodialysis facilities (4th edition) (2015). (http://www.touseki-kai.or.jp/htm/07_manual/doc/20150512_infection_guideline_ver4.pdf, 2015/11/02)

68) CDC. Multidrug-Resistant Organism& Clostridium difficile Infection (MDRO/CDI) Module (2015). (https://www.tn.gov/content/dam/tn/health/documents/dialysisevents/3rd12pscMDRO_CDADcurrent.pdf, 2015/10/03)

69) Meyer E, Gastmeier P, Schwab F, The burden of multiresistant bacteria in German intensive care units, *J Antimicrob Chemother*, **62**, 1474-1476 (2008).

70) CDC. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (2014). (https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt13-rotavirus.html, 2016/02/12)

71) Gray J, Rotavirus vaccines: safety, efficacy and public health impact, *J Intern Med*, **270**, 206–214 (2011).

72) Okaue A, Ozawa T, Ogura Y, Nojima Y, Kikuno R, Shiraishi T, Evaluation corrosiveness to various surface materials of complex type chlorine-based disinfectant

cleaner. *Jpn J Infect Prev Control,* **30**, 325–330 (2015).

73) Kizu J, Takagi K, Kuroda Y, Maezawa K, Matsumoto K, Hori S, Stability and color degradation in solutions of complex-type chlorine-based disinfectant cleaner, *Jpn J Infect Prev Control,* **29**, 411–416 (2014).

74) Imamura Y, Yamashita Y, Inaba M, Ishibashi K, Evaluation of disinfecting efficacy of alcohol-based preparation with 0.5w/v% chlorhexidine gluconate for hand antisepsis, *Jpn J Infect Prev Control,* **22**, 28–31 (2007).

75) Clarkson RM, Moule AJ, Podlich HM, The shelf-life of sodium hypochlorite irrigating solutions, *Aust Dent J*, **46**, 269-276 (2001).

略　語

ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitors
ALB	serum albumin
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
AMPH-B	amphotericin B
AMR	antimicrobial resistance
ARB	angiotensin II receptor blocker
AS	Antimicrobial Stewardship
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the curve
AUD	antimicrobial use density
Ccr	creatinine clearance
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	confidence interval
CPFG	caspofungin
CRP	C-reactive protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EPA	Environmental Protection Agency
FDA	Food and Drug Administration
FN	febrile neutropenia
ICT	infection control team
IDSA	Infectious Diseases Society of America

L-AMB	liposomal-amphotericin B
MCFG	micafungin
MEPM	meropenem
MIC	minimum inhibitory concentration
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
NaClO	sodium hypochlorite
OR	odds ratio
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
PBPM	protocol based pharmacotherapy management
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics
PPD	potassium peroxymonosulfate-based disinfectants
PT%	prothrombin percentage activity
RFP	rifampicin
ROC	receiver operatorating characteristic
RV	rotavirus
S-Cre	serum creatinine
S-K	serum potassium
ST	sulfamethoxazole/trimethoprim
%TAM	time above minimum inhibitory concentration
TAZ/PIPC	tazobactam/piperacillin
T-Bil	total bilirubin
TDM	therapeutic drug monitoring
WBC	white blood cell
WHO	World Health Organization