

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18844

研究課題名（和文）ICUにおける抗菌薬適正使用支援プログラム手法の開発

研究課題名（英文）Method development of an antimicrobial stewardship program in ICU

研究代表者

三島 有華（Mishima, Yuka）

東京医科歯科大学・生体集中管理学分野・助教

研究者番号：90828906

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、感染症医が常駐しないICUで抗菌薬適正使用支援プログラム（ASP）の手法としてTime-outを導入し、その効果を検証した。Time-outは抗菌薬開始3日後、7日後、14日後の多職種回診時に行い、感染巣、治療期間、効果の3点を確認した。Time-out導入後、生存退院した患者の入院日数の短縮が示唆され、静注抗菌薬の使用日数は減少した。次に、ICU入室後24時間以内に抗菌薬を投与された患者において、入室3日後までの抗菌薬のde-escalationの有無と患者転帰と耐性菌新規発生率について検討し、差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はICUにおいて抗菌薬適正使用支援プログラム（ASP）のTime-out手法が有効であることを示し、生存退院患者の入院日数が短縮され、静注抗菌薬の使用日数が減少した。ICUでは広域抗菌薬の使用が多く耐性菌発生リスクが高いが、Time-outにより抗菌薬の適正使用が促進されることが示唆された。また、感染症医が不足する医療現場でもTime-outを用いることで医療資源の効率的な利用が可能となり、医療費削減や耐性菌発生抑制に寄与する可能性がある。抗菌薬のde-escalationにより患者転帰の悪化はないことも示され、ICUにおける感染症対策の改善に貢献する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study was conducted in the intensive care unit (ICU) without the involvement of a dedicated infectious disease physician. The objective was to evaluate the effectiveness of time-out as an antimicrobial stewardship program (ASP) method. The time-out was conducted at multidisciplinary rounds on three occasions: 3, 7, and 14 days after the initiation of antimicrobial therapy. At each of these occasions, three points were evaluated: the infection sites, the duration of therapy, and the efficacy of the therapy. After the introduction of time out, it was suggested that the length of stay for survival-discharged patients decreased, and the days of therapy of intravenous antimicrobials decreased. Next, in patients who received antimicrobials within 24 hours of admission to the ICU, the association between antimicrobial de-escalation and patient outcome and incidence of new resistant organisms was examined and no difference was found.

研究分野：集中治療医学

キーワード：抗菌薬適正使用 集中治療室 多職種回診 Time-out 抗菌薬使用日数 広域抗菌薬

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ICU は重症感染症患者が多いため広域抗菌薬の使用が許容されやすく、耐性菌発生リスクが高いことから重点的に抗菌薬適正使用支援プログラム (ASP) を導入すべきとされるが、本邦では感染症医が少なく人的資源に限られるため整備が遅れている。本研究の目的は、感染症医が常駐していない ICU における ASP の効果を明らかにすることである。ASP の手法として薬剤師を含む多職種での回診と、抗菌薬が適正に使用されているかを振り返る Time out を行い、抗菌薬使用量や耐性菌発生率、入院日数や死亡率へ与える効果を評価する。最終的に本研究により他の ICU でも導入可能で有効な ASP の手法を確立することを目指す。

2. 研究の目的

① ICU における Time out 手法の効果の検討

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は ASP の基本的な手法の一つとして Time out を推奨している。Time out は、培養結果や臨床経過が判明したときに抗菌薬を投与する医療者によって抗菌薬使用を再評価するもので、感染症専門チームの介入なく実施可能であり、日々のルーチンワークの中に組み込むことが容易である。抗菌薬投与開始後 48 ~ 72 時間に用紙や電子カルテのツールを用いた主治医による Time out は、不適切な抗菌薬使用や抗菌薬使用日数 (days of therapy: DOT) を減らしたという報告がある。薬剤師が行う Time out でも再評価の頻度や抗菌薬使用の変化に影響があったと報告され、感染症科医の介入よりも有意にバンコマイシン使用を減らしたという報告もある。

Time out を ICU での多職種回診でルーチンに行うのは最小限の労力で実施可能であると考え、多職種回診に Time out を導入することにより患者の転帰や抗菌薬の DOT が改善するか検討した。

② ICU における抗菌薬の de-escalation と患者転帰の相関の検討

ICU 領域において、抗菌薬の de-escalation について、コスト削減や ICU 在室期間の短縮を示唆する報告はあるが、治療期間延長リスクも考えられている。そのため、患者背景、抗菌薬投与内容、Timeout 導入時期などを記述し、それをもとに de-escalation の患者転帰との相関を検討した。

3. 研究の方法

ICU における Time out 手法の効果の検討

対象期間を 2016 年 10 月から 2020 年 3 月とするピフォアアフター研究を行った。東京医科歯科大学病院の院内 ICU (12 床) において、2016 年 10 月に多職種回診を導入し、集中治療医、主治医、薬剤師、管理栄養士、理学療法士、臨床工学技士で平日毎朝行った。2018 年 6 月から抗菌薬の Time out を導入した。研究の期間を Time out 前 (per-ATO ; 2016 年 10 月から 2018 年 5 月) と Time out 後 (ATO ; 2018 年 6 月から 2020 年 3 月) にわけた。また、それぞれの期間の最後の 12 ヶ月ずつを phase 1、phase 2 と決めた。対象患者は 16 歳以上とし、入院期間が 2 年以上のもの、2 つのフェーズにまたがって入室していたもの、ICU に再入室した患者の 2 回目以降の入室は除外した。また、静注抗菌薬の月別 DOT のデータも収集した。

Time out の目的は主治医に培養結果の確認を促し、臨床経過を踏まえて集中治療医や薬剤師と主治医がそれぞれの症例の抗菌薬使用を議論する場を設けることとし、抗菌薬開始後 3 日目、7

日目、14 日目に行った。集中治療医が Time out を宣言して主治医に①抗菌薬使用の感染巣はどこか、②抗菌薬の予定治療期間はいつまでか、③抗菌薬の効果があるか、の 3 つを質問した。薬剤師は抗菌薬の使用リストを作成し、Time out の結果を電子カルテに記録した。

primary outcome は phase 1、2 の生存退院とし、多変量 Fine-Gray モデルを用いて死亡を競合イベントとした subdistribution hazard ration (SHR) を算出した。予測因子は年齢、性別、acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II スコア、主たる入室理由が感染症かどうか、入室様式（予定、緊急）手術の有無、免疫抑制の有無とした。Secondary outcome は phase 1、2 の ICU 生存退室として同様に SHR を算出した。加えて pre-ATO、ATO 期間の月別 DOT の推移を全静注抗菌薬、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)）薬、抗緑膿菌薬、カルバペネムについて分割時系列解析を用いて検討した。また患者背景の比較には、カテゴリ変数は χ^2 検定、連続変数はマンホイットニーの U 検定を用いた。

② ICU における抗菌薬の de-escalation と患者転帰の相関の検討

対象期間を 2017 年 6 月から 2019 年 5 月とする単施設後方視的研究を行った。当 ICU に 72 時間以上滞在した 18 歳以上の成人で、入室後 24 時間以内に治療目的に抗菌薬を投与された者を対象とした。抗菌薬投与開始日を day1 とし、day1 と day4 の患者情報、抗菌薬投与状況を収集した。抗菌薬が de-escalation された群と、そうでない群にわけ、逆確率重み付け法による傾向スコア解析を用いて比較検討した。

4 . 研究成果

ICU における Time out 手法の効果の検討

2016 年 10 月から 2020 年 3 月の期間に 2,730 人の患者が ICU に入室した。Phase 1 の患者は 777 人、phase 2 は 796 人であった。70%が予定術後の患者であり、感染症が ICU 入室の主たる理由である患者は 10%未満であった。ICU の生存退室率は phase 1 が 96.8%、phase 2 が 98.2% ($p=0.07$)、生存退院率は 92.0%と 93.7% ($p=0.20$)であった。退院時生存率の SHR は 1.13 (95%信頼区間 1.02 – 1.25, $p=0.02$)であった。ICU 退室に関しては有意な結果を認めなかった。生存退院について全静注抗菌薬の月別 DOT を追加して調整したところ、SHR が 0.98 [95%信頼区間 0.82 – 1.17]へ減少し、SHR が 1.0 に近づいた。抗 MRSA 薬と抗緑膿菌薬についても同様であった。抗菌薬使用については、全静注抗菌薬について Time out を導入直後に有意に DOT が低下し（切片 -178.26 [95%信頼区間 -317.74 - -38.78], $p=0.02$ ）その後さらに減少する傾向を認めた（傾き -7.00 [95%信頼区間 -15.77 – 1.78], $p=0.13$ ）。抗緑膿菌薬、抗 MRSA 薬の DOT も同様に減少した。カルバペネムは Time out 開始直後に有意な変化はなかったが、開始後の傾きは有意に減少していた。

これにより、ICU の多職種回診で行う抗菌薬の Time out が抗菌薬使用日数を減少させる効果があり、生存患者の在院日数を短縮させる効果があることが示唆された。

② ICU における抗菌薬の de-escalation と患者転帰の相関の検討

対象患者 142 人のうち、de-escalation 群は 35 人、そうでない群は 107 人であった。交絡因子を調整した結果、退院時死亡についてオッズ比 1.12 (95%信頼区間 0.07 - 18.5, $p=0.940$)であり、有意差は認められず、de-escalation と患者転帰には相関はなかった。これにより、ICU 入室時に抗菌薬投与が行われていた患者において、day4 までに de-escalation をした場合でも患者の転帰は悪化しないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mishima Yuka, Nawa Nobutoshi, Asada Mizuho, Nagashima Michio, Aiso Yoshibumi, Nukui Yoko, Fujiwara Takeo, Shigemitsu Hidenobu	4. 巻 5
2. 論文標題 Impact of Antibiotic Time-Outs in Multidisciplinary ICU Rounds for Antimicrobial Stewardship Program on Patient Survival: A Controlled Before-and-After Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Critical Care Explorations	6. 最初と最後の頁 e0837 ~ e0837
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/CCE.0000000000000837	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mishima Yuka, Saito Keiko, Nosaka Nobuyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 “Stuffy nose” in a case of Guillain-Barré syndrome with an esophageal bezoar under enteral nutrition	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The American Journal of the Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.amjms.2023.04.022	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 三島 有華、若林 健二	4. 巻 14
2. 論文標題 特集 多職種連携 各論:ICUにおける多職種連携 21. ICU多職種連携の構築-その理論と当院ICUにおける多職種連携の実際	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 INTENSIVIST	6. 最初と最後の頁 809 ~ 820
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.3102201037	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 三島 有華, 重光 秀信	4. 巻 45
2. 論文標題 【集中治療における臨床倫理】救命可能患者の生命維持治療の拒否と倫理判断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ICUとCCU	6. 最初と最後の頁 113-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishisaka Yoshiko, Nosaka Nobuyuki, Mishima Yuka, Masuda Takahiro, Nagashima Michio, Tanaka Yosuke, Yamamoto Kouhei, Yoshida Masayuki, Shigemitsu Hidenobu	4. 巻 9
2. 論文標題 COVID 19 case of ventilator induced lung injury on extracorporeal membrane oxygenation: Physicians' clinical struggle and ethical conflict in a novel pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 e05223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.5223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mishima Yuka, Nosaka Nobuyuki, Oi Keiji, Gu Yoshiaki, Arai Hirokuni	4. 巻 10
2. 論文標題 Tracheobronchial aspergillosis presenting with black mucus plugs and tracheal ulcers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 e05456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.5456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 三島有華
2. 発表標題 呼吸不全に続発する肺高血圧症・右心不全へのアプローチ
3. 学会等名 日本集中治療医学会第6回関東甲信越支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田代 共生, 三島 有華, 宮武 和正, 飯田 遥, 栗田 崇史, 松元 一明, 野坂 宜之, 吉井 俊貴, 具 芳明, 若林 健二
2. 発表標題 リネゾリド長期投与中に術後乳酸アシドーシスを来した1例
3. 学会等名 日本内科学会関東地方会684回
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三島有華, 野口綾子, 野坂宜之, 丸山史, 岡晃司, 諏訪辺久子, 古川文子, 山内英雄, 高橋英夫, 若林健二
2. 発表標題 集中治療医主導型Risk Assessment Systemの活動
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鶴川 豊世武, 野坂 宜之, 三島 有華, 若林 健二
2. 発表標題 ハイブリッド多職種回診とゴールシート活用によるICUチームの情報共有
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾崎 研一郎, 野坂 宜之, 三島 有華, 鶴川 豊世武, 山内 英雄, 奥村 拓真, 吉澤 彰, 雨宮 輝美, 若林 健二, 戸原 玄
2. 発表標題 ICUでの多職種回診を用いた歯学部学生への臨床実習
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿部 靖子, 丸山 史, 福岡 ほのか, 伊藤 亜希, 諏訪辺 久子, 三島 有華, 野坂 宜之, 古川 文子, 井津井 康浩, 若林 健二
2. 発表標題 入院時重症患者対応メディエーターをICU病棟に配置した効果と今後の課題
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斎藤 恵子, 増田 孝広, 飯田 遥, 三島 有華, 野坂 宜之, 若林 健二
2. 発表標題 多職種回診を通じた早期栄養管理に対する栄養士と薬剤師のコラボレーション：栄養士の立場から
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大竹正紘, 野坂宜之, 内御堂亮, 三島有華, 塩田修玄, 長島 道生
2. 発表標題 ICU多職種回診のオンライン遠隔化は患者転帰に影響しない
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三島有華, 野坂宜之, 朝田瑞穂, 長島道生, 川田大介, 山内慎一, 山田哲也, 若林 健二
2. 発表標題 集中治療医も知っておくべき免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象：後方視的観察研究
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井垣花咲里, 三島有華, 野坂宜之, 朝田瑞穂, 田頭保彰, 安齋達彦, 長島道生, 若林健二
2. 発表標題 抗菌薬のde-escalationがICU患者に及ぼす影響：後方視的観察研究
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野坂宜之, 内御堂亮, 安齋達彦, 三島有華, 長島 道生
2. 発表標題 我が国の集中治療室に入室する小児において痩せはICU滞在長期化の独立危険因子である
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三島有華, 野坂宜之
2. 発表標題 COVID-19入院患者にステロイド投与は必要である
3. 学会等名 日本集中治療医学会第5回関東甲信越支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuka Mishima, Mizuho Asada, Michio Nagashima, Yoshiro Hadano, Akifumi Aiso, Yuka Shibuya, Maya Sugii, Nobutoshi Nawa, Takeo Fujiwara, Yoko Nukui, Hidenobu Shigemitsu.
2. 発表標題 The Impact of Antibiotic Time Outs in Multidisciplinary ICU Rounds for Antimicrobial Stewardship Program in Japan: An Interrupted Time Series Analysis.
3. 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------