

<原 著> 第48回 日本赤十字社医学会総会 優秀演題

グラム染色評価を導入した感染症患者における薬剤管理指導

前橋赤十字病院 薬剤部¹⁾ ICT²⁾

丸岡 博信¹⁾ 矢島 秀明^{1) 2)} 小林 敦¹⁾ 前島 和俊^{1) 2)} 吉田 勝一²⁾
横澤 郁代²⁾ 金子 心学²⁾ 丹下 正一²⁾

Introduction and Effect of Pharmaceutical Care Assessed Gram Stain with Infection Chemotherapy

Hironobu MARUOKA¹⁾, Hideaki YAJIMA¹⁾²⁾, Atushi KOBAYASHI¹⁾, Kazutoshi MAEJIMA¹⁾²⁾
Masakazu YOSHIDA²⁾, Ikuyo YOKOZAWA²⁾, Shingaku KANEKO²⁾ and Syouiti TANGE²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Maebashi Hospital

²⁾Infection Control Team, Japanese Red Cross Maebashi Hospital

Key words : グラム染色、抗菌薬、適正使用

はじめに

近年の医療の高度化、多様化は薬剤師の職能に大きな変化をもたらし、医薬品の調製を中心とする調剤業務に加え、病棟、ICUおよび手術室等におけるチーム医療の一員として活動の場を拡大してきた。それに対応するように、薬剤インフォメーションを中心とした従来の薬剤管理指導に薬学的管理を加えた業務に変化している。折しも2010年4月30日に厚生労働省医政局長通知（医政発0430第1号）「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」が発出された。それを受けて日本病院薬剤師会は「薬剤師が感染症治療において医師、検査部と協働で細菌検査のグラム染色結果をもとに起因菌を想定し初期抗菌薬を選択する」との具体例を示した。しかし、ここでは薬剤師自らが行うグラム染色の有用性について触れられていなかった。

2002年から前橋赤十字病院（以下、当院）ではTherapeutic Drug Monitoring (TDM) や Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) 理論にもとづく抗菌薬の用法用量の調節を積極的に行ってきた。しかし、それだけでは期待した治療効果が得られない症例に遭遇することがあった。そこで、培養検査や薬剤感受性試験の結果をもとに、抗菌薬の選択についても薬剤師

が提案するようになった。処方提案していく中で、培養検査で検出された複数菌の中にグラム染色で確認されていない細菌を起因菌とした症例があり、起因菌の同定にグラム染色が活用されていなかった。2004年から抗菌薬の適正使用推進を目的にカルバペネム系抗菌薬と抗MRSA薬の届出制を導入した。しかし、届出制導入後もカルバペネム系抗菌薬と抗MRSA薬の使用量は減少せず、一部にはガイドラインなどから乖離した症例があった。これらの現状を改善するべく、2010年10月に抗菌薬の適正使用推進を支援するInfection Control Team（以下、ICT）の小部会が、感染制御医師1名、感染制御認定臨床微生物検査技師（以下、ICMT）2名、薬剤師4名で発足した。発足と同時にカルバペネム系抗菌薬および抗MRSA薬を投与した全症例を対象に抗菌薬の選択と用法用量の妥当性を検証する試みを開始した。この中でグラム染色をもとに培養菌種から起因菌を絞り込み、不適切な処方に対して中止やde-escalationについて処方提案したところ、カルバペネム系抗菌薬と抗MRSA薬のAntimicrobial Use Density (AUD) はそれぞれ約20%と約1%減少した¹⁾。一方で事前のカルテ調査と連日のミーティングに費やされる人的負担が課題となった。

筆者は正しく活用されていなかったグラム染

色を薬剤管理指導業務に導入することで、人的負担を軽減しながら不適切な抗菌薬の投与を減少できると考えた。そこで、当院細菌検査室の指導のもとにグラム染色と一連の評価の仕方を習得した筆者が、自らの薬剤管理指導にグラム染色評価を導入する取組みを開始した。今回、これまでに得られた結果について報告する。

方 法

1) 調査の対象と方法

2012年6月から2012年9月までに当院で薬剤管理指導を行った抗菌薬投与中の患者37人と予定患者13人の計50人を対象とした。薬剤師がグラム染色評価を加味して提案した処方反映の詳細とその治療効果についてレトロスペクティブに調査した。

2) グラム染色

通常、グラム染色は臨床検査技師が行うとしたが、必要に応じて筆者自らも行った。グラム染色評価は検体の品質評価、感染所見の確認、起因菌の絞り込みおよび抗菌薬の効果判定の一助とすることを目的に実施した。

－ I) 標本検体

細菌検査室に提出された検体または薬剤師が必要と判断した場合に医師の了承を得て採取された検体とした。

－ II) 塗抹標本の作製と染色

塗抹標本は膿性部分を選択的に採取または集菌して、塗布したスライドを自然乾燥した後に火炎固定して作製した。

染色はHuckerの変法を用いた。塗抹標本をクリスタルバイオレット溶液で30秒間染色した後に水洗、次にヨウ素溶液で30秒間染色した後に水洗、次にアセトンで10秒間脱色した後に水洗、最後にサフラニン溶液で30秒間染色した後に水洗して自然乾燥した。

－ III) 塗抹標本の評価

顕微鏡の弱拡大(100倍)で検体品質を評価し、その後で感染所見の有無および炎症像などの特徴を検索した。更に油浸系強拡大(1000

倍)で起因菌の推定およびその他の異常所見を検索した。

喀痰の検体品質の評価にはMiller & Jones分類²⁾とGeckler分類³⁾を用いた。尿ではMurrayら⁴⁾や川上ら⁵⁾の方法を用いた。その他の検体には明確な品質評価法がなく、ICMTに相談して行った。微生物検査に適さない低品質な検体は再採取を基本とした。

感染所見および炎症像の有無は、細菌数、フレッシュな炎症細胞の数、フィブリンの析出、好中球の貪食像などで評価した。

起因菌の絞り込みは細菌の形態や染色性、種類と量、臓器特異性および培養結果などを総合的に評価して行った。

3) 処方反映と臨床的効果

「処方反映できた」とは薬剤師による提案を医師が同意して処方に反映された場合とした。「処方反映できなかった」とは薬剤師による処方提案に対して医師の同意が得られなかった場合とした。

臨床的効果は、処方反映できた中でグラム染色による経過フォローが可能であった症例を対象とした。グラム染色は投与中の抗菌薬の効果判定または抗菌薬治療の終了および併用薬の中止にともなう感染症の悪化を監視する目的に行った。抗菌薬投与中の経過良好とは、グラム染色上の改善と臨床的改善の両方がみられた場合とした。抗菌薬治療の終了または併用薬の中止による経過良好とは、グラム染色上に感染所見がなく、新たに感染症が診断されなかった場合とした。なお、グラム染色上の改善とは感染所見の改善と起因菌の消失または減少、臨床的改善とは医師が改善と判断した場合とした。

結 果

1) 症例構成(表1)

男性34人と女性16人の計50人、年齢73±15歳の患者に対して、のべ71件のグラム染色評価を加味した薬剤管理指導を実施した。診療科は外科系55件(77.5%)、内科系16件(32.0%)であった。感染症は肺炎15件(21.1%)、泌尿器系感染症20件(28.2%)、創部感染症18件(25.4%)、頭部系感染症8件

表1 患者背景

人数	50人 男性34人(68.0%)、女性16人(32.0%)
年齢	73.4 ± 15.1 歳
件数	のべ71件
診療科	外科55件(77.5%)、内科16件(22.5%)
感染症 他	肺炎15件(21.1%)、腹膜炎3件(4.2%) 菌血症3件(4.2%)、細菌性心内膜炎1件(1.4%) 発熱性好中球減少症1件(1.4%) 泌尿器系感染症20件(28.2%) 創部感染症18件(25.4%) 頭部系感染症8件(11.3%) 不明熱2件(2.8%)

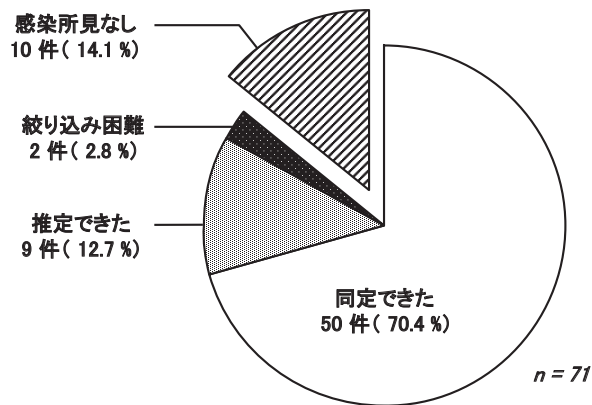


図1 感染所見の有無と起因菌の絞り込み

(11.3%)、腹膜炎3件(4.2%)、菌血症3件(4.2%)、細菌性心内膜炎1件(1.4%)、発熱性好中球減少症1件(1.4%)、不明熱2件(2.8%)であった。

2) グラム染色評価による感染所見の有無と起因菌の絞り込み (図1)

感染所見ありは61件(85.9%)、感染所見なしは10件(14.1%)であった。

感染所見ありの中で、起因菌を同定できたのは50件(70.4%)、推定できたのは9件(12.7%)、絞り込みが困難だったのは2件(2.8%)であった。

3) 処方反映できた割合と内容 (図2、図3)

処方反映できたのは61件(85.9%)であった。

その内容は、薬剤師がエンピリックに初期抗菌薬の選択を提案したのは9件、抗菌薬の選択および用法用量ともに妥当と判断して継続を推奨したのは11件、de-escalationを提案したのは13件、抗菌薬の変更または追加を提案したのは13件、抗菌薬治療の終了または併用薬の

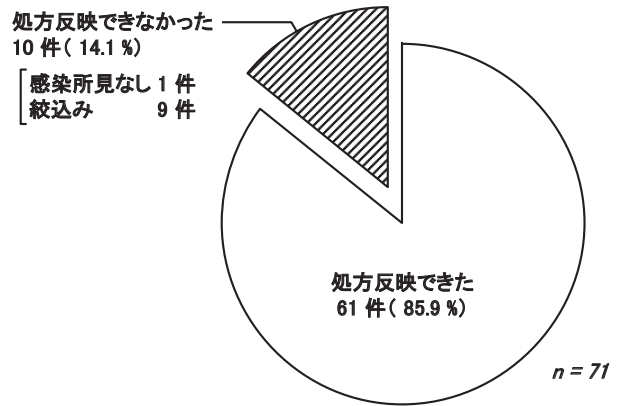


図2 処方反映の割合

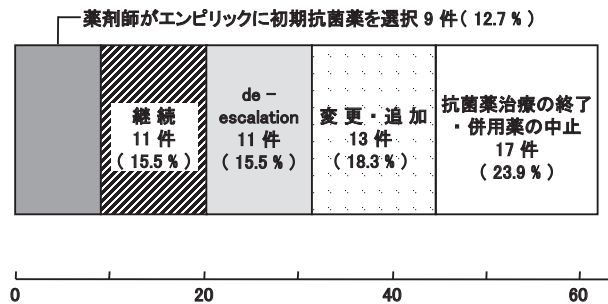


図3 処方反映できた症例の提案内容

表2 処方反映できなかった症例の内訳

グラム染色所見と提案理由	処方提案	件数
【感染所見なし】 一般的な治療期間を超過	治療の終了	1件
【絞り込み】 適応菌種なし	中止	5件
薬剤感受性結果の反映	de-escalation	3件
臓器特異性から起因菌として除外	中止	1件

中止を提案したのは17件であった。

4) 処方反映できなかった割合と理由 (図2、表2)

処方反映できなかったのは10件(14.1%)であった。

その理由は、感染所見がなかったにも関わらず抗菌薬を中止できなかったのは1件、起因菌を絞り込むことができたが医師の判断で処方変更に至らなかったのは9件であった。

起因菌を絞り込むことができた中で、投与中の抗菌薬に適応菌種がなかったために中止を提案したのは5件、薬剤感受性試験の結果をもとに de-escalation を提案したのは3件、臓器特異性から起因菌として否定的であった細菌をターゲットに処方されていた併用薬の中止を提

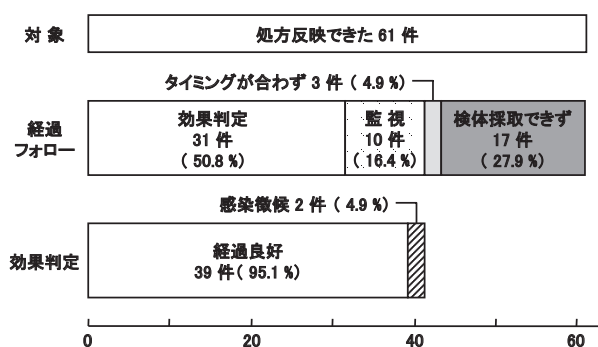


図4 処方反映できた症例の効果判定

表3 処方反映後に感染徴候が確認された症例のグラム染色所見と感染症

感染所見	【初回グラム染色】		【2回目以降グラム染色】		感染症
	処方反映	目的	所見		
なし	経過観察	監視	誤嚥を示唆		誤嚥性肺炎
なし	中止	監視	有意変化なし		*FN 疑い

*FN：発熱性好中球減少症

案したのは1件であった。

5) 処方反映できた提案の臨床的効果 (図4、表3)

処方反映できた61件中41件(67.2%)でグラム染色による経過フォローができた。経過フォローできた中の31件(50.8%)は抗菌薬の効果判定、10件(16.4%)は感染症の悪化を監視する目的にグラム染色を行った。経過フォローできなかった中の17件(27.9%)は解剖的に検体採取できない、3件(4.9%)は検体採取のタイミングが合わないとの理由でグラム染色が行えなかった。

処方反映できた中でグラム染色による経過フォローができた41件中39件(95.1%)は経過良好であった。感染徴候がみられた2件(4.9%)のいずれもグラム染色上に感染所見がなく、抗菌薬を投与せずに経過フォローしていた。1件は喀痰のグラム染色で新たな感染所見を確認したことがきっかけで誤嚥性肺炎と診断された。1件は発熱性好中球減少症(以下、FN)と診断されたが、グラム染色で感染所見を確認できなかった。

考 察

グラム染色は微生物と生体の所見を併せた観察が可能であり、微生物の所見として染色性や

個々の形態や配列パターンで菌種の絞り込みが可能である⁶⁾。我々はグラム染色と培養検査を組み合わせることで83%以上の症例で起因菌を絞り込むことができた。佐藤らは市中肺炎を対象に喀痰培養結果に対するグラム染色の正診率を72.2%と報告している⁷⁾。患者背景が異なるために単純比較はできないが、同等かそれ以上の結果が得られると考える。今回、経験した中にグラム染色で感染所見があったにも関わらず、起因菌を絞り込むことができなかった症例が2件あった。1件は既に抗菌薬が投与され、1件はFNであったためと考える。

グラム染色で感染所見がなかった中で、薬剤師による提案によって、5件は一定の治療期間を超過していたことから抗菌薬治療は終了、4件は抗菌薬を投与せずに経過フォローとなった。しかし、1件は一般的な治療期間を超過して継続されていたが、臨床的改善が不十分との理由から、抗菌薬治療の終了に対して医師の同意が得られなかった。

薬剤師がエンピリックに初期抗菌薬の選択を提案した症例は、いずれもカルバペネム系抗菌薬の選択や抗菌薬の途中変更なく改善した。継続を提案した症例のうち1件は起因菌を絞り込めなかったためにカルバペネム系抗菌薬を選択した。抗菌薬治療の終了または併用薬の中止を提案した症例のうち8件は適応菌種の検出がなく、9件はグラム染色上に感染所見がなかった。変更または追加を提案した症例は用量不足による増量が2件、経口剤への変更が2件、副作用回避の変更が3件、想定起因菌と検出菌の相違に伴う変更が2件、耐性化防止と想定起因菌の拡大に伴う抗菌薬の追加が4件であった。患者背景の違いはあるが、カルバペネム系抗菌薬の処方反映の内訳は以前の試みと近似した(表4)。薬剤師は薬剤管理指導の中で、患者

表4 カルバペネム系抗菌薬が投与されていた症例における処方反映の内訳と比較

	今回の取組み	以前の試み ¹⁾
投与中止	4件 (20.0%)	38件 (19.2%)
de-escalation	9件 (45.0%)	34件 (17.2%)
投与継続	5件 (25.0%)	97件 (49.0%)
処方反映できず	2件 (10.0%)	29件 (14.6%)
合計	20件 (100.0%)	198件 (100.0%)

の病状把握や医師との協議を日常的に行なっている。すなわち、薬剤管理指導業務にグラム染色評価を導入することで、以前の試みの課題であった事前のカルテ調査やミーティングに要する ICT 小部会メンバーの人的負担を軽減しながら、カルバペネム系抗菌薬の適正使用推進ならびにその処方量の減少に期待がもてる結果と言えよう。

グラム染色は治療の効果判定にも用いられている⁸⁾。95%以上の症例で経過良好であったが、2件で感染徴候を確認した。誤嚥性肺炎と診断された症例は顎関節の脱臼、FN と診断された症例はランソプラゾールによる汎血球減少症を契機に発症した新たな感染症と考えた。今回、経過フォローのためのグラム染色を実施したことによって、早期に患者の異変に気づき、エンピリックに抗菌薬治療を提案できた臨床的意義は大きいと思う。

今回、医師および研修医自らが行ったグラム染色で「グラム陽性桿菌をグラム陽性球菌」、「クレブシエラを大腸菌」と見誤った症例があった。いずれも薬剤師による再評価で早期に誤りを修正することができた。グラム染色は簡便にかつ短時間で起因菌を推定できる有用な診断ツールであり^{6) 8)}、当院でも若手医師を中心に広く浸透してきた。しかし、グラム染色評価には技術差が生じやすく、臨床検査技師でさえ例外でない^{9) 10)}。それを受けて当院では医師向けの研修を開催して、細菌検査室との評価の均衡を図っている¹¹⁾。

薬剤師による最近の報告^{12) 13) 14) 15)}にもあるように、グラム染色が迅速な起因菌の絞り込みや抗菌薬の効果判定に有用であったとする見解は我々の結果と一致した。更に、前田らはグラム染色をもとに不要な抗菌薬処方を未然に防ぐことで抗菌薬の処方量を半減したと報告¹⁶⁾している。今回の取組みの中で抗菌薬の投与前に介入できた症例はわずか13件(18.3%)であった。その中で不要な抗菌薬の処方を未然に防ぐことができた症例は4件あった。抗菌薬を投与前に薬剤師が介入できるシステムの構築が今後の課題である。

今回、薬剤師による積極的な関与によって抗菌薬の適正使用へと導き、臨床経過も悪くない

結果を得た。より一層の薬剤師によるグラム染色評価の定着と拡大が望まれる。

近年、Collaborative Drug Therapy Management¹⁷⁾ (以下、CDTM) へ向けての準備が行なわれている。CDTMとは医師と薬剤師が特定の患者に対して患者ケアに関する契約を結び、この契約から生じる補助的な処方権にもとづいて薬剤師が患者の薬物治療を独自に管理するものである。米国ではCDTMによって、薬剤師に薬物療法の開始や修正および中止ならびに関係する検査の依頼と評価などの裁量を認めることで、費用効率の優れた良質な薬物治療が提供されている。その背景には薬剤師と医師がお互いに専門的な立場から処方を協議し、患者に必要なサービスを提供してきた確かな実績があることを忘れてはいけない。特に高い技能を持ったクリニカルファーマシースペシャリストの関与が大きく影響していると筆者は考える。

今回の取組みの鍵となったグラム染色は、本来臨床検査技師が行なうのが通常である。しかし、ベットサイドで日々の患者状況を把握することがない臨床検査技師にとって抗菌薬の効果判定を目的としたグラム染色評価は難しい。加えて、グラム染色の有用性を認知していない医師は少なくなく、なにより多忙な医師自らがグラム染色を行なうことは容易でない。そこで、特殊技能を有する薬剤師がタイムリーにグラム染色評価を行ない、そこで得られた情報をもとに抗菌薬治療について医師と協議することができれば、抗菌薬の適正使用推進のみならず良質な薬物治療の提供にもつながると考える。そして、今回の取組みが新たな日本版 CDTM のモデルケースになることを期待する。

最後に、多大なるご助言を頂きました前橋赤十字病院呼吸器内科副部長 堀江健夫先生に謝辞御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 丸岡博信, 矢島秀明 他: 直接介入に伴う抗菌薬の適正使用推進の成果. 日赤医学 63: 225, 2011
- 2) Miller DL: A study of techniques for the examination of sputum in a field survey of chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 88: 473-483, 1963

- 3) Geckler RW, et al: Microscopic and bacteriological comparison of paired and transtracheal aspirates. J Clin Microbiol 6 : 396-399, 1977
- 4) Murray, P. R: Urinary tract specimens. Manual of clinical microbiology (9th ed). American society for microbiology : 323-325, 2007
- 5) 川上小夜子, 斧 康雄 他: 尿検体のグラム染色. メディカル・テクノロジー 37 (8) : 936-940, 2009
- 6) 田里大輔, 藤田次郎: 喀痰染色法. 呼吸 31 : 552-887, 2012
- 7) 佐藤 匡, 青島正大 他: 市中肺炎診療における喀痰グラム染色の有用性. 日本呼吸器学会 40 (7) : 558-563, 2002
- 8) 伊東直哉: 日常診療にグラム染色を生かす. 岩手県立病院医学会雑誌 52 : 77-81, 2012
- 9) 永田邦明, 三野博利 他: グラム染色の有効性と限界について. 臨床病理 58 : 490-498, 2010
- 10) 正木孝幸, 門内信雄 他: グラム染色のピットフォール - 注意すべき落とし穴 -. 医学検査 55 (4) : 276, 2006
- 11) 金子心学, 吉田勝一 他: 病院にグラム染色を定着させる取り組み. 関東甲信地区医学検査学会要旨集 48 : 148, 2011
- 12) 山田和範, 岸田直樹: 心原性塞栓症発症後の発熱. 薬局 64 (1) : 151-159, 2013
- 13) 山田和範, 岸田直樹: 抗菌薬使用2日目にも解熱しない腎盂腎炎. 薬局 64 (2) : 164-171, 2013
- 14) 酒井吉郎: 細菌性髄膜炎症例に対する薬剤師の関わり. 薬事 54 (4) : 91, 2012
- 15) 松本祥彦: グラム染色を用いた抗菌薬の選択. 薬事 54 (8) : 135, 2012
- 16) 前田雅子, 前田稔彦 他: グラム染色への薬剤師の関与による抗菌薬処方動向の変化と患者意識評価. 日本医療薬学会年会要旨集 291, 2008
- 17) Sarah A.Tracy, Cynthia A.Clegg: チーム医療を円滑に進めるためのCDTMハンドブック-問題解決のための手順書-, 2010