

[原 著]

急性期高齢者医療専門病院における FilmArray 装置導入による臨床的効果の検討

野口 稜¹⁾⁵⁾・瀧川正紀²⁾⁵⁾・浅見諒子¹⁾⁵⁾・古川友子¹⁾⁵⁾・小原朋也²⁾⁵⁾・前田陽平²⁾⁵⁾
佐藤 衛²⁾⁵⁾・島崎良知²⁾⁵⁾・出崎奈美³⁾⁵⁾・小金丸博⁴⁾⁵⁾・増田義重¹⁾⁵⁾

¹⁾ 東京都健康長寿医療センター臨床検査科

²⁾ 東京都健康長寿医療センター薬剤科

³⁾ 東京都健康長寿医療センター看護部

⁴⁾ 東京都健康長寿医療センター感染症内科

⁵⁾ 東京都健康長寿医療センター感染対策チーム

(令和4年7月5日受付, 令和4年10月5日受理)

FilmArray (FA) 血液培養パネルは、血液培養から検出される主な細菌・真菌と3種の薬剤耐性遺伝子を約1時間で検出できる。FAは感染症診療への貢献が期待されるが、本邦におけるFA導入の有用性を検討した報告はない。そこで、急性期高齢者医療専門病院である当センターにおけるFA導入の臨床的効果を検討した。2019年5月から2020年4月の間でFA導入前を第一期、導入後を第二期とした。各期間におけるブドウ球菌属とカンジダ属菌血症症例の背景を比較し、臨床的効果を検討した。中間報告時間の比較では、ブドウ球菌属陽性例では第一期39.2時間、第二期11.1時間と、報告時間の有意な短縮がみられた($P < 0.001$)。カンジダ属陽性例では、第一期83.5時間、第二期13.9時間で統計学的有意差はないが、報告時間の短縮がみられた。de-escalationまでの日数の比較では、ブドウ球菌属陽性例において第一期4日、第二期3日、カンジダ属陽性例では、第一期8日、第二期6日と、第二期で日数の短縮が認められたが、統計学的有意差はなかった。入院中死亡率、血培陽性後30日以内死亡率は、第一期と第二期で統計学的有意差はなかった。VancomycinのAUD、DOTは第一期と比較して第二期で減少していた。FA導入は、抗菌薬適正使用に貢献する可能性が示唆された。一方、死亡率改善にはさらなる検討が必要と考えられた。

Key words: FilmArray, 血液培養, 抗菌薬適正使用, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp.

序 文

近年、多剤耐性菌やカルバペネム系抗菌薬耐性腸内細菌目細菌が増加しており、これらの細菌による難治性感染症例が世界的な問題となっている。それを受けて本邦では、2016年に薬剤耐性対策アクションプランが作成された¹⁾。その達成目標の一つに抗菌薬適正使用の推進がある。不適切な抗菌薬の使用は、耐性菌の発生あるいは蔓延させる原因となる。それらを防ぐ目的で抗菌薬適正使用支援があり、感染症専門の医師や薬剤師、臨床検査技師、看護師などで構成されるAntimicrobial Stewardship Team (AST)が、抗菌薬適正支援に重要な役割を果たしている²⁾。当センターにおいても2019年4月よりAST活動を開始している。AST活動の臨床的効果の評価した報告はいくつかあるが、Cairnsら³⁾は、ASTの早期介入により適切な抗菌薬投与が早期に行われることを報告している。

FilmArray Torch システム (ピオメリュー・ジャパン株

式会社) (以下、FA) は、マルチプレックスPCRを原理とし、生体試料から細菌、薬剤耐性遺伝子、ウイルスなどの核酸同定を全自動で行う装置である。感染症を疑う生体試料により、使用する試薬パネルは異なる。FilmArray血液培養パネル(以下、血培パネル)、FilmArray呼吸器パネル、FilmArray髄膜炎・脳炎パネルなどがあり、この中でも、血培パネルは、24項目の細菌・真菌と3項目の薬剤耐性遺伝子を同時に約1時間で検出することができる。FAは本邦にて質量分析装置と同定性能を比較した評価では、一致率が98%で、1時間程度と迅速に検出可能で操作手順も容易であったという報告⁴⁾がある。このように、迅速性と検出感度の高さから感染症診療への有用性が期待できる。急性期高齢者医療専門病院である当センターにおいても高齢者の感染症診療質向上を目指し、2019年11月よりFAを導入した。

Pardoら⁵⁾は、AST活動にFAを導入することによってメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: MSSA)菌血症に対するVCMの投与期間が66時間から14時間へ有意に短縮すること、またコアグラゼ陰性ブドウ球菌(Coagulase negative *Staphylococci*: CNS)によるコンタミネーション症例における入院期間がFA導入前2.9日から導入後2.3日と有意に短縮することを報告している。また、Banerjeeら⁶⁾は、微生物同定までの時間がFA使用前では22時間であったのに対し、使用

著者連絡先: (〒173-0015) 東京都板橋区栄町35番2号
東京都健康長寿医療センター
瀧川正紀
TEL: 03-3964-1141
FAX: 03-3964-1609
E-mail: masaki.taki.79@gmail.com

後は1.3時間と有意に短縮し、適正抗菌薬使用までの de-escalation の時間も24時間から6時間へ有意に短縮したと報告している。

海外でFAの有用性を示す報告がある一方、本邦においては、Verigeneシステムを用いた前向き研究において、適切な抗菌薬治療開始は介入期間の方が有意に早く、30日間死亡率も介入期間の方が低いという報告⁶⁾はあるが、FAを用いた報告はない。そこで、本研究では当センターにおけるFA導入前後を比較しFA導入の臨床的効果を検討することを目的とした。

材料と方法

1. 対象

FA導入前でAST活動を行っていた2019年5月から10月までの6ヶ月を第一期、AST活動に加えFA導入した後の2019年11月から2020年4月までの6ヶ月を第二期とした。これらの期間において、*Staphylococcus* spp.あるいは*Candida* spp.が検出された血培陽性症例を対象とした。第二期においては、FAを実施し、*Staphylococcus* spp.あるいは*Candida* spp.が検出された症例を対象とした。なお、当センター感染対策チームにより汚染菌と判定された症例は対象外とした。

2. 測定機器と検査法

第一期の菌種同定および薬剤感受性試験は、*Staphylococcus* spp.は、マイクロスキャン WalkAway 96 plus (ベックマン・コールター社)を用い、PCcom1Jパネルを用い菌種同定および薬剤感受性試験を実施した。*Candida* spp.について菌種同定は、クロモアガー・カンジダ培地(関東化学社)とアピCオクサノグラム(バイオメリュー・ジャパン社)を用いて、総合的に判定した。第二期は、*Staphylococcus* spp.と*Candida* spp.ともにFAで菌種同定した。FAは陽転化した時間が24時間以内で2本以上陽性となった場合、またはGram染色で酵母様真菌が確認できた場合に実施した。実施した症例すべてにおいてASTチームが介入し記録を残した。さらに日常業務として、サブカルチャーしたコロニーからの菌種同定は、VITEK MS(バイオメリュー・ジャパン社)で行い、相違がないか確認した。第一期、第二期ともに機器や試薬の使用条件や使用方法は、各添付文書に従い実施した。

3. 調査方法

調査対象患者の背景として、年齢、性別、血液培養採取時の臨床検査値(白血球数(WBC)、C反応性たん白(CRP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン(Scr))、基礎疾患としての悪性腫瘍、心疾患、肺疾患、腎疾患の有無を診療録より調査した。また、起因菌の侵入門戸、検出菌種、1,000患者あたりの総血液培養採取セット数、血液培養陽性率、中間報告時間、血培採取から適切な抗菌薬に変更されるまで(de-escalation)の日数、最終報告までの時間、入院中死亡率、血培陽性後30日以内の死亡率、当センターで採用されているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)感染症治療薬(Arbekacin, Daptomycin, Linezolid, Teicoplanin, Vancomycin(VCM))の抗菌薬使用密度(anti-

microbial use density: AUD)および抗菌薬使用日数(Days of therapy: DOT)を電子カルテおよび検査システムより後方視的観察を行った。当検査室は、土日祝日は当直体制となり血液培養は培養のみで陽性検体の処理は平日日勤帯で行っている。そこで、検討の起点となる時刻を受付時刻から1本目のボトルが陽転化に要した時間を加算した時刻を起点と定義した。中間報告の定義方法については、中間報告時間は、抗菌薬の変更や開始の検討が最も明確に行われるタイミングと定義し、第一期は、*Staphylococcus* spp.の場合、起点の時刻からメチシリン耐性か否かを判定できる薬剤感受性検査結果が判明した時間、*Candida* spp.の場合、菌名が判明した時間とした。第二期は、どちらの菌種も起点の時刻からFAの結果が判明した時間とした。また、de-escalationを血液培養の結果によって適切な抗菌薬に変更した場合、もしくは不要な抗菌薬を中止した場合と定義し、de-escalationされた症例についてde-escalationまでの日数を調査した。de-escalationの判断は、当センター感染対策チームに所属する薬剤師2名で診療録を確認して行った。

AUDはWHOのATC indexに準じ、下記の式より算出した⁷⁾。

$$\text{AUD} = \frac{\text{抗菌薬使用量 (g)}}{\text{1日投与量 (defined daily dose : DDD) (g)}} \div \text{在院患者延べ数} \times 1000$$

DOTは、以下の式より算出した⁸⁾。

$$\text{DOT} = \frac{\text{抗菌薬使用延べ日数 (日)}}{\text{在院患者延べ数} \times 1000}$$
さらに、血液培養陰性化が確認された症例について、陰性化確認までの時間を調査した。

4. 統計処理

集計における重複処理として、30日以内に同一患者から同一菌種が複数回検出された場合は、1例に集約した。

連続変数の解析は、Wilcoxonの順位和検定、Mann-WhitneyのU検定を用いた。カテゴリー変数の解析は、Fisherの正確率検定を用いた。いずれも有意水準5%未満を統計学的に有意とした。全ての統計処理はEZR(Ver.1.53 October15, 2020)を用いて行った。

5. 倫理的配慮

本研究は、東京都健康長寿医療センター倫理委員会(承認番号: R20-005)の承認を得て実施した。

結 果

1. 患者背景

対象患者の背景をTable 1.に示す。*Staphylococcus* spp.陽性例と*Candida* spp.陽性例は合わせて、第一期は38例、第二期は32例であった。年齢の中央値は、第一期83歳(53-103歳)、第二期82歳(63-94歳)であり、有意差は認められなかった。当センターは急性期高齢者医療を専門とした医療機関であり、一部若年者の診療も担っているものの、対象患者のうち75歳以上の割合が第一期81.6%、第二期で84.4%と大半を占めていた。性別ごとの人数や血液培養採取時の血液検査データ、基礎疾患の有無についても有意差は認められなかった。

侵入門戸については、*Staphylococcus* spp.陽性例は、Central Venousカテーテル(以下、CVカテーテル)と骨・皮膚軟部組織における感染症例が多かった。*Candida* spp.陽

Table 1. Patient characteristics and infection site

Characteristics	Mean (Range) or No. of patients (%)		p-value
	1st term (n = 38)	2nd term (n = 32)	
Age	83 (53-103)	82 (63-94)	0.640
Sex (male/female)	27/11	19/13	0.325
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10.8 (0.07-25.0)	9.19 (0.85-26.97)	0.939
CRP (mg/dL)	9.39 (0.19-34.42)	5.89 (0.9-36.5)	0.684
AST (U/L)	23 (11-353)	30.5 (9-128)	0.207
ALT (U/L)	16.5 (6-107)	18 (<2-92)	0.759
BUN (mg/dL)	25 (8-118)	29.5 (11-125)	0.759
Scr (mg/dL)	1.05 (0.44-10.8)	1.01 (0.32-6.44)	0.633
<u>Underlying disease</u>			
<i>Staphylococcus</i> spp.	n = 32	n = 23	
Malignant tumor	10 (31.3)	9 (39.1)	-
Heart disease	16 (50.0)	9 (39.1)	-
Pulmonary disease	1 (3.1)	2 (8.7)	-
Kidney disease	6 (18.8)	4 (17.4)	-
<i>Candida</i> spp.	n = 6	n = 9	
Malignant tumor	3 (50.0)	2 (22.2)	-
Heart disease	2 (33.3)	2 (22.2)	-
Pulmonary disease	0 (0)	1 (11.1)	-
Kidney disease	0 (0)	1 (11.1)	-
<u>Infection site</u>			
<i>Staphylococcus</i> spp.	n = 32	n = 23	
Catheter	8 (25.0)	5 (21.7)	-
Skin, soft tissue, and bone	5 (15.6)	5 (21.7)	-
Respiratory tract	3 (9.4)	1 (4.3)	-
Medical device	2 (6.3)	2 (8.7)	-
Liver and Biliary tract	2 (6.3)	0 (0)	-
Pressure ulcer	1 (3.1)	0 (0)	-
Urinary tract	0 (0)	3 (13.0)	-
Other and unknown	11 (34.4)	7 (30.4)	-
<i>Candida</i> spp.	n = 6	n = 9	
Catheter	3 (50.0)	6 (66.7)	-
Respiratory tract	1 (16.7)	0 (0)	-
Urinary tract	0 (0)	2 (22.2)	-
Other and unknown	2 (33.3)	1 (11.1)	-

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; Scr, serum creatinine

性別も同様に、CVカテーテルからの感染症例が多かった。なお、CVカテーテル感染症例において、CVカテーテルを抜去した症例は第一期では *Staphylococcus* spp. 陽性例で8例中7例(87.5%)、*Candida* spp. 陽性例で3例中2例(66.7%)、第二期では *Staphylococcus* spp. 陽性例で5例中3例(60.0%)、*Candida* spp. 陽性例で6例中5例(83.3%)であった。

2. 血液培養からの検出菌

血液培養からの検出菌を Table 2. に示す。第一期の *Staphylococcus* spp. 陽性例のうち、*S. aureus* は21例あり、そのうち、7例がMRSA、14例がMSSAであった。CNSは11例であり、10例はメチシリン耐性例であった。*Staphylococcus lugdunensis* の検出例はなかった。

第二期の *Staphylococcus* spp. 陽性例においては、*S. aureus* は15例で、MRSAは8例、MSSAは7例であった。CNSは8例あり、6例はメチシリン耐性例であった。

S. lugdunensis は1例あった。

Candida spp. 陽性例については、第一期は *C. glabrata* が3例と最も多く、*C. albicans* は1例であった。第二期は、*C. glabrata* は4例、*C. albicans* も4例で最も多かった。なお、*Candida* spp. 陽性例において、明らかな眼内炎が認められた症例はなかった。

また、今回の検討において、既存法との不一致例は、薬剤耐性も含め、なかった。

3. 血液培養の採取件数と実施状況

血液培養の実施状況を Table 3. に示す。総血培採取症例数は第一期1,515例、第二期1,528例、総陽性症例数は第一期263例、第二期237例であった。総血培採取セット数では、第一期3,559セット、第二期3,591セット、総陽性セット数は第一期475セット、第二期367セットであり、1,000患者あたりの総血培採取セット数の中央値は、第一期45.7(43.8-49.7)、第二期45.6(38.7-56.0)であった。陽性率は、第一期

Table 2. Comparison of bacteria seen in the 1st term and 2nd term

Detected bacteria	No. of patients (%)	
	1st term (n=38)	2nd term (n=32)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	7 (18.4)	8 (25.0)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	14 (36.8)	7 (21.9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	6 (15.8)	5 (15.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS)	0 (0)	1 (3.1)
<i>Staphylococcus hominis</i> (MR)	2 (5.3)	1 (3.1)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (MR)	1 (2.6)	0 (0)
<i>Staphylococcus caprae</i> (MR)	1 (2.6)	0 (0)
<i>Staphylococcus caprae</i> (MS)	1 (2.6)	0 (0)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (MS)	0 (0)	1 (3.1)
<i>Candida albicans</i>	1 (2.6)	4 (12.5)
<i>Candida glabrata</i>	3 (7.9)	4 (12.5)
<i>Candida tropicalis</i>	2 (5.3)	0 (0)
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0)	1 (3.1)

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MR, methicillin-resistant; MS, methicillin-susceptible

13.3%, 第二期 10.2%であった。このうち, *Staphylococcus* spp. 陽性例は, 第一期 59 例あり, 真の起原因菌例は 35 例, 汚染菌例は 24 例, 第二期においては 44 例あり, 真の起原因菌例は 23 例, 汚染菌例は 21 例であった。なお, FA は真の起原因菌例と判定された 23 例すべてにおいて実施された。*Candida* spp. 陽性例は, 第一期 5 例, うち 4 例が真の起原因菌例, 1 例が汚染菌例, 第二期では 9 例あり, 全て真の起原因菌例と判定された。

中間報告までの時間の比較では, *Staphylococcus* spp. 陽性例において第一期 39.2 時間 (13.8-130.2 時間), 第二期 11.1 時間 (1.5-76.0 時間) で, 有意な報告時間の短縮がみられた ($p < 0.001$)。 *Candida* spp. 陽性例においては, 第一期 83.5 時間 (46.6-136.6 時間), 第二期 13.9 時間 (1.1-151.2 時間) で有意差は認められなかったが, 報告時間の短縮はみられた。

de-escalation は, *Staphylococcus* spp. 陽性例では第一期 32 例中 29 例, 第二期 23 例中 13 例, *Candida* spp. 陽性例では, 第一期 6 例中 5 例, 第二期 9 例中 9 例で行われていた。 de-escalation までの日数の比較では, *Staphylococcus* spp. 陽性例において第一期 4 日 (1-27 日), 第二期 3 日 (1-10 日) であった。 *Candida* spp. 陽性例では, 第一期 8 日 (2-26 日), 第二期 6 日 (1-43 日) であった。ともに第二期で日数の短縮

Table 3. Comparison of number of blood cultures collected, positivity rate, and time to report

Category	Mean (Range) or positive/total (%)		p-value
	1st term (n=38)	2nd term (n=32)	
No. of blood culture sets collected /1,000 patients	45.7 (43.8-49.7)	45.6 (38.7-56.0)	0.936
Blood culture positive rate (%)	475/3559 (13.0)	367/3591 (10.2)	<0.001
Time for interim report (hour)			
<i>Staphylococcus</i> spp.	39.2 (13.8-130.2)	11.1 (1.5-76.0)	<0.001
<i>Candida</i> spp.	83.5 (46.6-136.6)	13.9 (1.1-151.2)	0.06
Days for de-escalation (days)			
<i>Staphylococcus</i> spp.	4 (1-27)	3 (1-10)	0.288
<i>Candida</i> spp.	8 (2-26)	6 (1-43)	0.893
Time to final report (hour)			
<i>Staphylococcus</i> spp.	125.1 (25.6-296.1)	107.9 (24.0-210.0)	0.458
<i>Candida</i> spp.	139.4 (71.6-183.1)	133.1 (43.1-247.0)	0.516
Time for negative blood culture (days)			
<i>Staphylococcus</i> spp.	14.4 (2-51)	8.6 (2-36)	0.251
<i>Candida</i> spp.	10.3 (7-13)	7.0 (2-13)	0.262

The number of blood culture collection sets per 1,000 patients was calculated.

The time of the interim report was defined as the time when the results of drug susceptibility tests (that determined whether or not the patient was methicillin-resistant) were available from the starting time point in the case of *Staphylococcus* spp. in the 1st term, and the time when the name of the organism was known in the case of *Candida* spp. The 2nd term was defined as the time when the FA result was known from the starting time point for both species. Days for de-escalation were considered only for de-escalated cases (First term: *Staphylococcus* spp, 29 cases; *Candida* spp, five cases; Second term: *Staphylococcus* spp, 13 cases; *Candida* spp, nine cases). Time for negative blood culture was considered only in cases with confirmed negative culture reports. (First term: *Staphylococcus* spp, 18 cases; *Candida* spp, three cases; Second term: *Staphylococcus* spp, 20 cases; *Candida* spp, six cases).

The final report time is the duration from the starting time point to the time when the name of the organism and the drug susceptibility test results are determined and reported.

Table 4. Comparison of outcomes

Outcomes	1st term (deaths/total) (%)	2nd term (deaths/total) (%)	p-value
<u>In-hospital mortality rate</u>			
<i>Staphylococcus</i> spp.	11/32 (34.4)	8/23 (34.8)	1.000
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR + MS)	6/21 (28.6)	5/15 (33.3)	1.000
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	4/7 (57.1)	2/8 (25.0)	0.315
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	2/14 (14.3)	3/7 (42.9)	0.280
Coagulase negative <i>Staphylococci</i>	5/11 (45.5)	3/8 (37.5)	1.000
<i>Candida</i> spp.	5/6 (83.3)	3/9 (33.3)	0.119
<u>30-day mortality rate</u>			
<i>Staphylococcus</i> spp.	6/32 (18.8)	7/23 (30.4)	0.351
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR + MS)	4/21 (19.0)	4/15 (26.7)	0.694
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	2/7 (28.6)	2/8 (25.0)	1.000
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	2/14 (14.3)	2/7 (28.6)	0.574
Coagulase negative <i>Staphylococci</i>	2/11 (18.2)	3/8 (37.5)	0.603
<i>Candida</i> spp.	4/6 (66.7)	2/9 (22.2)	0.136
<u>AUD and DOT</u>			
Arbekacin			
AUD	0	0.12	-
DOT	0	0.16	-
Daptomycin			
AUD	0.89	1.27	-
DOT	1.12	1.15	-
Teicoplanin			
AUD	2.73	1.81	-
DOT	2.84	1.88	-
Linezolid			
AUD	0.51	2.01	-
DOT	0.59	2.2	-
Vancomycin			
AUD	6.48	4.49	-
DOT	12.11	8.57	-

The 30-day mortality rate refers to the percentage of patients who died within 30 days of a positive blood culture result.

MR, methicillin-resistant; MS, methicillin-susceptible

AUD, antimicrobial use density; DOT, days of therapy

が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。

最終報告までの時間の比較では、*Staphylococcus* spp. 陽性例では第一期 125.1 時間 (25.6-296.1 時間)、第二期 107.9 (24.0-210.0 時間) であった。*Candida* spp. 陽性例では、第一期 139.4 時間 (71.6-183.1 時間)、第二期 133.1 時間 (43.1-247.0 時間) となり、有意差は認められなかった。

なお、血液培養陰性化が確認された症例は、第一期では *Staphylococcus* spp. 陽性例で 32 例中 18 例 (56.3%) であり、陰性化までの日数は 14.4 日 (2-51 日)、*Candida* spp. 陽性例で 6 例中 3 例 (50.0%) であり、陰性化までの日数は 10.3 日 (7-13 日) であった。第二期では *Staphylococcus* spp. 陽性例で 23 例中 20 例 (87.0%) であり、陰性化までの日数は 8.6 日 (2-36 日)、*Candida* spp. 陽性例で 9 例中 6 例 (66.7%) であり、陰性化までの日数は 7.0 日 (2-13 日) であった。

4. アウトカム評価の比較

調査対象症例の入院中死亡率、30 日死亡率と AUD, DOT の結果を Table 4. に示す。入院中死亡率は、*Staphylococcus* spp. 陽性例において、第一期 34.4% (11 例)、第二期 34.8%

(8 例) であった。*Candida* spp. 陽性例では、第一期 83.3% (5 例)、第二期 33.3% (3 例) であった。30 日死亡率は、*Staphylococcus* spp. 陽性例において、第一期 18.8% (6 例)、第二期 30.4% (7 例) であった。*Candida* spp. 陽性例では、第一期 66.7% (4 例)、第二期 22.2% (2 例) であった。いずれも入院中死亡率、30 日死亡率共に統計学的有意差は認められなかった。なお、*Staphylococcus* spp. 陽性例については、*Staphylococcus aureus* と CNS 別、さらに *Staphylococcus aureus* については MRSA と MSSA 別にも死亡率を比較したが、いずれも統計学的有意差は認められなかった。

VCM の AUD は、第一期 6.48 から第二期 4.49 と減少傾向であり、DOT に関しても第一期 12.11、第二期 8.57 と短縮傾向にあった。その他の MRSA 治療薬については AUD, DOT の減少は認められなかった。

考 察

本研究では FA を導入した前後における *Staphylococcus* spp. および *Candida* spp. 陽性患者における背景の比較や、

FA 導入による報告時間の変化、また 30 日死亡率と AUD, DOT の変化を比較することで、FA 導入による臨床的効果を検討した。その結果、中間報告までの時間の短縮や VCM の AUD, DOT の低下が認められた。

FA 導入前後を比較する本研究において、対象となる患者背景の大きな差異はバイアスになるため、第一期、第二期の対象患者の背景に差異がないことを確認した。年齢や血液検査データ、基礎疾患について有意差は認められなかった。侵入門戸については、*Staphylococcus* spp. 陽性例と *Candida* spp. 陽性例ともに CV カテーテルが多かった。カテーテル関連感染症の原因菌として、*Staphylococcus* spp. が分離菌の 51%、*Candida* spp. が 9% と報告⁹⁾があることから、今回の結果は妥当なものと考えられる。特に高齢者が多い当センターでは、CV カテーテルを用いて栄養管理している患者が他施設より多いと考えられ、そのため CV カテーテル感染例が Table 1. で示したように多いと推察する。

本研究の対象症例のうち、複数検出症例は 5 例あった。この症例における原因菌については不一致であった可能性があり、このことが本研究結果に影響している可能性は否定できない。実際の運用においては、複数菌種が BCID パネルで検出された場合はすべて報告している。また、Gram 染色も同時に実施しているため、BCID パネルで検出できなかった菌種と推測される菌体が確認できた場合は、Gram 染色所見を併記し報告している。

血液培養の実施状況は、Table 3. に示したような総採取症例数や 1,000 患者あたりの総採取セット数、陽性率といった結果は、第一期と第二期で大きく変化はなく、血液培養検査の実施する背景に変化はないことが示唆される。そのうえで、中間報告までの時間を *Staphylococcus* spp. 陽性例について比較すると、中間報告時間に 28 時間の差があり、有意な短縮が見られた。このことから、サブカルチャーを実施後菌種同定している第一期より培養液から直接検査できる FA の方が迅速性に優れることが示された。*Candida* spp. 陽性例においては、統計学的な有意差はなかったものの、中央値 FA 導入前が 83.5 時間であったのに対し、FA 導入後は 13.9 時間と短縮されたり、その差は 70 時間、すなわち約 3 日程度、菌名報告までの日数が短縮されたこととなる。*Staphylococcus* spp. 陽性例と同様、*Candida* spp. 陽性例においても FA の迅速性が示唆される結果となった。血液培養の陽性症例で菌種同定までの時間を比較した海外の報告¹⁰⁾でも本研究と同様の結果となっており、今回の研究結果を支持するものといえる。中間報告時間の短縮は、他の検査より結果報告までに時間を要する細菌検査においても非常に有意義である。なぜなら、少しでも臨床に有益となる情報を迅速に提供したいと考え機器選定や運用を構築している当検査室において、FA の導入は、煩雑な操作を必要とせず、簡便に網羅的な遺伝子検査を実施することができるからである。

de-escalation までの日数については、*Staphylococcus* spp. および *Candida* spp. 陽性例において統計学的有意差はなかった。しかしながら、*Staphylococcus* spp. および *Candida* spp. 陽性例に共に、中間報告時間の短縮の差分に応じて、de-escalation までの日数も早くなっている。当検査室は、血液培養陽性例の報告は主治医の他に感染症内科医、AST 専従

薬剤師へ即時報告をしている。このため、感染症内科医は、主治医から抗菌薬や治療方針の相談に滞りなく対応し、AST 専従薬剤師は病棟薬剤師と連携し適正な抗菌薬使用をすべく迅速に対応することができている。FA と AST 活動を両立させることで de-escalation までの日数の短縮に高い効果が得られるという報告¹⁰⁾があり、本研究は、有意差は認められなかったものの同様の結果となった。本研究の結果からも AST 活動に FA を用いることが有効である可能性が示唆された。

アウトカム評価については、入院中死亡率、30 日以内死亡率共に統計学的有意差はなかった。Banerjee ら¹⁰⁾は、対照群も感染症専門医に相談している症例の割合が高いこと、質量分析の導入や迅速な PBP2a 検査といった先端技術を用いていたために介入群との差を小さくしていた可能性があると考えしている。我々の研究では、第一期は、先端技術と呼べる機器は導入していないが、感染症内科医や AST 薬剤師が日常的に介入しており、Banerjee らの報告と同様に死亡率の差を小さくしている可能性がある。そのことに加え、急性期高齢者医療専門病院という特性上、対象症例は高齢者が 8 割以上を占めており、予後改善効果に一定の限界があったのかもしれない。Pardo ら⁵⁾は、汚染も含めた症例で解析した結果として、30 日死亡率が有意に下がったと報告しているが、偶然の可能性があると考察し、汚染症例を除いた解析では減少傾向はあるが有意差はなかったと報告しており、本研究と同様であった。また、血培パネルを用いる最大の利益は、不必要な抗菌薬の使用を減らすことと考察している報告¹¹⁾があるように、抗菌薬適正使用の推進は、広域抗菌薬の不適切な長期使用の抑制や不必要な抗菌薬使用の削減および耐性菌出現の抑制が主な目的である。これらのことから、FA 導入は患者の生命予後に直接的に影響はしないのかもしれない。さらなる臨床的効果向上には、休日や夜間当直帯での血培陽性処理や血培パネルを実施するといった方策などが有効かもしれない。

VCM の AUD および DOT の比較においては、第一期より第二期でともに減少傾向であった。MSSA に対する VCM の投与期間が対照群 66 日に対して介入群で 14 日と減少したとある海外の報告⁵⁾と同様に、FA を用いた AST 活動は、VCM の使用量や投与期間を短縮する効果があることが示唆された。一方、VCM 以外の MRSA 治療薬は AUD, DOT の減少傾向は認められなかった。これについては、当センターにおいて MRSA 治療薬は VCM が最も汎用されており、その他の薬剤については使用対象症例が限られていたことが原因であったと考えられる。

本研究の限界として、第一に対象症例数の少なさが挙げられる。1 症例の影響が大きくなり、特に *Candida* spp. 陽性例は症例数が少なく、統計学的有意差検定に影響している可能性がある。第二に、多施設ではなく単一施設でのデータであるということである。当センターは急性期高齢者医療専門病院のため、基礎疾患が多い高齢者を対象患者としている。そのため、バイアスとなりうる因子の調整は不十分であった可能性は否定できない。さらに、本研究は、侵入門戸ごとに FA の臨床的効果を評価するに至らなかった。この点をさらに検討するためには、in vitro および臨床データを蓄積し

らなる検討をする必要がある。また、当検査室は24時間体制で陽性検体を処理しておらず、陽転化しても平日日勤帯まで培養し続けている。すなわち、特に週末、土日等の休日に陽性となった検体の中間報告までの時間は、平日夜間の陽性検体と比較すると長くなる。第1期第2期ともにこれらの運用に変化はないが、本研究の結果に影響している可能性は否めない。加えて、BCIDパネルは、腸球菌やGram陰性菌についても検出可能であるが、本研究では対象としなかった。これは *mecA* が検出でき耐性菌か否かが判断できる *Staphylococcus* spp. と初期投与抗菌薬を抗真菌薬へ変更しなければならぬ *Candida* spp. において臨床的効果が期待できると考えたためである。腸球菌やGram陰性菌について、当センターは後継パネルであるBCID2を2022年7月から導入している。今後改めて有用性を検討予定である。

本研究の結果、FA導入は中間報告までの時間を短縮し、そのことが抗菌薬の使用量を抑制する可能性が示唆された。本研究は、本邦におけるFA導入の臨床的効果を検討した初めての報告である。今後は、血液培養陽性患者におけるさらなる診療の質向上や抗菌薬適正使用を目指すべく、FAを用いた検査結果の活用方法を検討し、感染症内科医やAST薬剤師はもとより、一般医師へも有益な情報提供が可能となる運用方法を検討していく。

利益相反：申請すべき利益相反なし

文 献

- 厚生労働省. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Keinkoukyoku/0000120769.pdf> 2021年12月16日現在.
- 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 2017. GUIDANCE FOR IMPLEMENTING AN ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM IN JAPAN. 感染症学雑誌 91: 709-746.
- Cairns, KA, JS Doyle, JM Trevillyan, et al. 2016. The impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team on the timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 71: 3276-3283.
- Saito, K, S Endo, M Katsumi, et al. 2018. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel on Detection of Pathogenic Microorganisms in Positive Blood Cultures: the First Clinical Report in Japan. *Jpn J Infect Dis* 71: 145-147.
- Pardo, J, KP Klinker, SJ Borgert, et al. 2016. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis* 84: 159-164.
- Suzuki, H, S Hitomi, Y Yaguchi, et al. 2015. Prospective intervention study with a microarray-based, multiplexed, automated molecular diagnosis instrument (Verigene system) for the rapid diagnosis of bloodstream infections, and its impact on the clinical outcomes. *Journal of Infection and Chemotherapy* 21: 849-856.
- WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Index 2019. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ 2019年8月14日現在.
- Morris, AM, S Brener, L Dresser, et al. 2012. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33: 500-506.
- Wisplinghoff, H, T Bischoff, SM Tallent, et al. 2004. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39: 309-317.
- Banerjee, R, CB Teng, SA Cunningham, et al. 2015. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clinical Infectious Diseases* 61: 1071-1080.
- MacVane, SH, FS Nolte. 2016. Benefits of Adding a Rapid PCR-Based Blood Culture Identification Panel to an Established Antimicrobial Stewardship Program. *J Clin Microbiol* 54: 2455-2463.

Clinical Efficacy of a Filmarray Device In A Hospital Specializing In Acute Geriatric Care

Yutaka Noguchi^{1) 5)}, Masaki Takigawa^{2) 5)}, Ryoko Asami^{1) 5)}, Tomoko Furukawa^{1) 5)}, Tomoya Obara^{2) 5)},
Yohei Maeda^{2) 5)}, Mamoru Sato^{2) 5)}, Yoshitomo Shimazaki^{2) 5)}, Nami Dezaki^{3) 5)},
Hiroshi Koganemaru^{4) 5)}, Yoshishige Masuda^{1) 5)}

¹⁾Division of Laboratory Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

²⁾Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

³⁾Department of Nursing, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

⁴⁾Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

⁵⁾Infection Control Team, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

FilmArray (FA) may contribute to the treatment of bloodstream infections; however, there are no reports regarding its utility in Japan. Hence, we aimed to investigate the clinical efficacy of FA at our hospital, which specializes in acute geriatric care. To determine clinical efficacy, we compared the background of bacteremia cases associated with *Staphylococcus* spp. and *Candida* spp. in two terms between November 2019 and April 2020. The first and second terms represent the time duration before and after the introduction of FA, respectively. Interim reporting time was significantly shorter in *Staphylococcus*-positive cases in the first term (39.2 hours) than in the second term (11.1 hours, $p < 0.001$). There was a trend toward shortening between *Candida*-positive cases in the first and second terms (83.5 hours vs. 13.9 hours). The time to de-escalation tended to be shorter in *Staphylococcus*-positive and *Candida*-positive cases, respectively. There was no significant difference in the in-hospital mortality rate and the 30-day mortality rate between the first and the second term. Antimicrobial use density (AUD) and days of therapy (DOT) for vancomycin decreased in the second term compared to those in the first term. The results showed that FA introduction resulted in shorter interim reporting time, lesser days for de-escalation, and decreased AUD and DOT for vancomycin. Conversely, there was no improvement in the 30-day mortality rate. Thus, the results suggest that FA introduction may contribute to the appropriate use of antimicrobial agents. However, further studies are needed to improve the 30-day mortality rate.