

(案)

Antimicrobial stewardship program実践のためのガイダンス

GUIDANCE FOR IMPLEMENTING AN ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP  
PROGRAM IN JAPAN

公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会・

一般社団法人日本環境感染学会・一般社団法人日本臨床微生物学会・

公益社団法人日本薬学会・一般社団法人日本医療薬学会・一般社団法人日本 TDM 学会・

一般社団法人日本医真菌学会

8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会

## 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会

委員長：二木 芳人（昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門）

副委員長：賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学部門）

委員：

日本化学療法学会

青木 洋介（佐賀大学医学部附属病院感染制御部）

川口 辰哉（熊本大学医学部附属病院感染免疫診療部）

小阪 直史（京都府立医科大学病院薬剤部）

関 雅文（東北医科薬科大学病院感染症内科・感染制御部）

田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院感染管理部）

藤田 直久（京都府立医科大学感染制御・検査医学教室）

前田 真之（昭和大学薬学部薬物療法学講座感染制御薬学部門）

村木 優一（京都薬科大学医療薬科学系臨床薬剤疫学分野）

森田 邦彦（同志社女子大学薬学部臨床薬剤学）

柳原 克紀（長崎大学病院検査部）

山田 武宏（北海道大学病院薬剤部）

吉田耕一郎（近畿大学医学部附属病院安全管理部）

日本感染症学会

松本 哲哉（東京医科大学微生物学講座）

日本環境感染学会

飯沼 由嗣（金沢医科大学臨床感染症学講座）

菅野みゆき（東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室）

村木 優一（京都薬科大学医療薬科学系臨床薬剤疫学分野）

日本臨床微生物学会

高橋 俊司（市立札幌病院検査部）

柳原 克紀（長崎大学病院検査部）

山本 剛（西神戸医療センター臨床検査技術部）

日本薬学会

森田 邦彦（同志社女子大学薬学部臨床薬剤学）

日本医療薬学会

奥田 真弘（三重大学医学部附属病院薬剤部）

日本 TDM 学会

谷川原祐介（慶応義塾大学医学部臨床薬剤学教室）

日本医真菌学会

竹末 芳生（兵庫医科大学感染制御学）

## 抗菌薬適正使用実践ガイドンス前文

2016年春、政府は薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを公表し、国として世界的な脅威となっている耐性菌感染症に積極的に取り組む姿勢を明確にした。5月の伊勢・志摩サミットでもこの点は強調され、9月の世界保健相会議でも改めて各国の協調が確認されている。その中の一項目に‘抗菌薬の適正使用’が謳われており、耐性菌対策の重要な柱の一つとしての取り組みが望まれている。抗菌薬の適正使用を考えてみると、言うまでもなく過去の抗菌薬の頻用・乱用は耐性化を助長した元凶である。しかし、それゆえに院内感染対策の重要項目の一つにも加えられ、特定抗菌薬の届け出制や許可制などの使用規制が実施されてきた経緯もある。それがまったく無効というわけではないが、形骸化した届け出制や、感染症治療の専門家による積極的な介入を伴わない許可制などが、目を瞠はるような耐性菌抑制効果を生むとは考えられないし、事実欧米ではVREやCREの感染拡大を防止・抑制することはできなかった。そこで、注目されているのがAntimicrobial Stewardship (AS)と呼ばれる取り組みであり、政府のアクションプランでもASの実践が推奨されている。ASは1990年代から欧米では積極的に取り組まれてきたもので、その解説や実践ガイドラインも公表されており、2016年には新しいガイドラインも米国感染症学会から示されている。すなわちASへの取り組みは欧米では長い歴史があり、様々な取り組みや方法論も試みられ、またその評価もなされているので、これからASに取り組もうとする我々には大変参考になる。他方、欧米と我が国とのASを実践する上での背景因子の差は大変大きく、医療制度や感染症の実態は異なり、さらにはASに取り組むべき各領域での感染症専門家の質と数には隔たりが大きい。しかしながら、そのような状況下でもASに取り組むことは我々にとっても急務であり、先送りにすることはできないと考えられる。そこで、今回、我が国においてASの実践に取り組む際に中核となるであろう8学会は共同して、2016年春にASの必要性を国や社会に訴える提言を公表し、その後、我が国におけるASの実践がどのような形で取り組まれるべきかをガイドンスとして公表すべく作業を行ってきた。適正使用は院内・外来いずれの抗菌薬処方においても重要であるが、今回は院内抗菌薬処方に限定したガイドンスの作成を目指した。完成したガイドンスは8学会でコンセンサスが得られたのでここに公表する。それぞれの医療施設でこれから新たにASに取り組もうとされる場合に、本ガイドンスを参考にいただければ幸いである。

8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会委員長 二木芳人

## 本ガイドンスの構成について

本ガイドンスでは、我が国における現状を踏まえた上で ASP をどのように実践するのか、実践していくべきなのかについてまとめている。そのため、まず AS の理解を深め、現状と課題を序文としてまとめた。次に、ASP を実践するために必要な項目に対して総論、各論という形で記載した。また、各論については、executive summary、comments/literature review として記載し、executive summary には、以下の表に基づき推奨度とエビデンスレベルを記載した。

### ◆推奨度とエビデンスレベルの設定規準

推奨度		エビデンスレベル	
A	強く推奨する	I	1 件以上の適正なランダム化比較試験から得られたエビデンスが存在
B	一般的な推奨	II	ランダム化は行われていないが良く設計された臨床試験が存在、コホート解析研究または症例対照解析研究（複数施設が望ましい）、多重時系列、劇的な結果を示した非対照試験、のいずれかから得られたエビデンスが存在
C	主治医の任意	III	権威者の意見、臨床経験、記述的研究、または専門家委員会の報告に基づくエビデンスが存在

## 目次

### I. 序文

1. AS とは
2. 日本における現状
3. 今後の課題

### II. 総論

1. AS の組織体制づくり
2. AS の基本戦略
3. ASP の個別展開

### III. 各論：AS 実践プログラム

1. AS の組織体制づくり
2. 介入：感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバック、抗微生物薬使用の事前承認
3. AS の評価指標
4. 処方医や専門家の教育・啓発活動、ガイドラインの活用
5. 微生物学的検査、アンチバイオグラム、迅速診断法、バイオマーカーの応用
6. 最適治療の様々な方策：用量・投与回数の最適化、最適治療としての併用療法・狭域化（デ・エスカレーション）・経口薬へのスイッチ療法
7. TDM ならびに PK/PD 理論に基づいた用法・用量の適正化
8. 深在性真菌症に対する AS
9. 特殊集団に対する AS

## I. 序文

近年、多剤耐性アシネトバクター属菌や、幅広い菌種に効果を有するカルバペネム系抗菌薬に耐性の腸内細菌科細菌(CRE)など、新たな抗微生物薬耐性菌（以下、耐性菌）の出現による難治症例の増加が世界的な問題となっている<sup>1,2</sup>。この原因として、耐性菌が世界的に伝播しつつあることや、医療機関のみならず、養殖業や畜産業、愛玩動物に対しても、抗菌薬が濫用されていることが一因と示唆され、地球環境全体における「One Health」の概念が提唱されている<sup>3</sup>。このような状況を受けて世界保健機関(WHO)は2014年4月に初めて耐性菌蔓延の状況を“Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance”としてまとめ、全世界に警鐘を鳴らし、AMR (Antimicrobial Resistance) グローバルアクションプランの策定を各国に求めた<sup>4</sup>。

わが国においても、医療機関内での耐性菌による「アウトブレイク」や海外渡航者による耐性菌の持ち込みが散見されるようになり、医療を遂行する上での重大な懸念材料と認識されている。一方、こうした耐性菌に対する新規抗微生物薬の開発は世界的に停滞しており、耐性菌による感染症を発症した患者の治療選択肢が非常に少なく、危機的な状況となっている。また、耐性菌による感染症は重症化しやすいため、入院期間が延長するなど医療経済的にも莫大な負担を生じることが報告されている<sup>2</sup>。このような脅威に対して、わが国でも直ちにAMR対策を講じる必要があり、2015年4月1日には、厚生労働省医政局地域医療計画課から「薬剤耐性菌対策に関する提言（院内感染対策中央会議策定）」が発出され、2016年4月5日に国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議にて「AMR対策アクションプラン」が作成された<sup>5</sup>。

本ガイドランスは、他国と医療制度、施設背景、人口動態、国民性あるいは使用可能な抗微生物薬が異なる我が国の現状に対して、人に対する抗微生物薬の適正使用を推進し、耐性菌の発現あるいは蔓延を抑制させる目的を達成するために、抗菌薬適正使用に関わる医師、薬剤師をはじめとした専門スタッフ、それを支える行政機関、病院経営者が行動すべき内容をまとめたものである。

### 1. ASとは

抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship : AS) とは、感染症専門の医師や薬剤師、臨床検査技師、看護師が個々の患者に対して主治医が抗菌薬を使用する際、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（最適化する）ように支援を行うことである<sup>6</sup>。

安易な（不適切な）抗菌薬の使用は耐性菌を発生あるいは蔓延させる原因となるため、ASを推進することは耐性菌の出現を防ぐ、あるいは遅らせることができ、医療コストの削減にも繋がるのが様々な国から報告されている<sup>7</sup>。すなわち、ASは感染症診療における耐性菌抑制と予後向上を両立させるための中心的役割を担っており、診断技術の進歩、新薬やワクチンの開発、ガイドランス整備、保菌者への対応や感染防止対策の向上など、様々な具体的方策と有機的な繋がりをもつことで、さらに効果を高めることができる<sup>8</sup>。

### 2. 日本における現状

医療機関におけるAMRへの対策には、①「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」および②「患者への抗菌薬の使用を適切に管理する対策」といった2つの対応が必要と考えられており、世界的にも整備が進んでいる。①に関しては、耐性菌を拡げない対策を実践するチーム（感染制御チーム：Infection Control Team: ICT）が我が国でも整備され、施設内の感染防止対策や施設間での情報共有が盛んに行われている。また、そうした取り組みに対して感染防止対策加算という保険診療上でも評価される仕組みも整い始めた。

一方、②に関しては、上述したASが必要とされている。そのため、医療機関には、ASを実践するチーム（抗菌薬適正使用支援チーム：Antimicrobial Stewardship Team: AST）や、その指針（抗菌薬適正使用支援プログラム：Antimicrobial Stewardship Program: ASP）を整備する必要があるが、我が国での対応は、欧米各国と比べても遅れている。また、わが国で行われつつあるASの多くは断片的であり<sup>9</sup>、系統的に実施するためには感染症専門の薬剤師や医師を中心として臨床検査技師や看護師、事務職員から構成されるASTやASを実践するために必要な環境を早急に整備する必要がある<sup>10</sup>。しかしながら、肝心の感染症を専門とする医療スタッフの育成体制、各医療機関への配置、保険診療上での評価、ASを実践するために必要な環境など、いまだ決して十分とは言えない状況にある。

### 3. 今後の課題

ASを推進するには、全ての医療機関にASを実施する組織（チーム）を配置し、ASに関わる人的・物的資源を整える必要がある。2017年時点において人的資源が圧倒的に不足しているため、人材育成を行う体制を整備しなければならない。また、ASを実施するためには、プログラムを効率良く行うために必要な電子カルテと連動した感染管理システムの導入や、薬剤感受性試験、治療薬物モニタリング（TDM）などの実施体制の充実が不可欠である。さらに、こうした人材確保や環境整備・維持には膨大な費用が生じるため、病院経営者はこれらの資金を確保し、国はASの実践に対する対価を設定するといった整備が必要である。

本ガイダンスで示すような我が国の現状に即したASPの実践が急務であり、効率良く実践するためには、抗菌薬使用や耐性菌の動向・監視体制を整備・強化しなければならない。さらに、こうした取り組みはASを実践する専門スタッフがプロセスやアウトカムを両側面から評価し、国内外に向けて成果を公表することが重要である。

## 引用文献

1. World Health Organization (WHO). WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001. [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf) Accessed 6 Dec. 2016.
2. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(3): 813–821.
3. Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, Fèvre EM, Gilbert M, Grace D, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016; 110(7): 377-380.
4. World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf) Accessed 6 Dec. 2016.
5. 首相官邸、国政的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議、薬剤耐性アクションプラン：  
[http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai\\_kansen/pdf/yakuzai\\_honbun.pdf](http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf) Accessed 6 Dec. 2016.
6. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. 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.* 2007; 44(2): 159-177.
7. Cao H, Phe K, Laine GA, Russo HR, Putney KS, Tam VH. An institutional review of antimicrobial stewardship interventions. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016; 6: 75-77.
8. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(10): e51-77.
9. Maeda M, Takuma T, Seki H, Ugajin K, Naito Y, Yoshikawa M, et al. Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in patients with bloodstream infection. *J Infect Chemother.* 2016; 22(2): 90-95.
10. 日本化学療法学会：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：  
[http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/kobiseibutuyaku\\_teigen.pdf](http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/kobiseibutuyaku_teigen.pdf). Accessed 6 Dec. 2016.

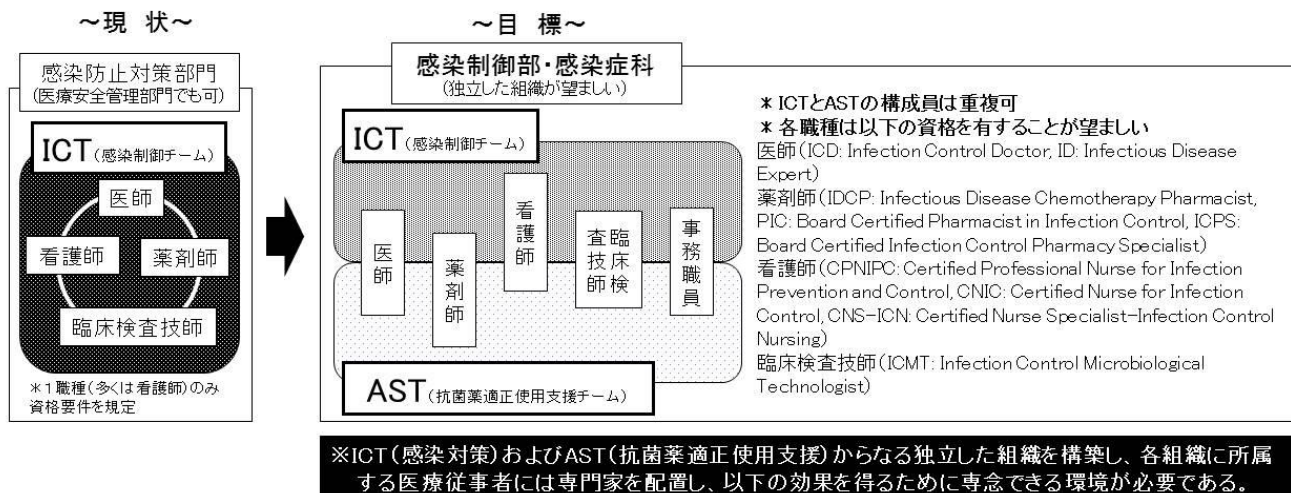
## II. 総論

### 1. AS の組織体制づくり

我が国では、2012年より感染防止対策加算の算定が可能になり、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師の4職種から構成されるICTが、感染防止対策活動のみならず抗微生物薬適正使用の推進活動も実施するようになったり(図1左)。しかし、同加算の施設基準では看護師以外の資格基準は必ずしも厳格ではなく、これまで抗MRSA薬や広域スペクトラム抗菌薬など特定抗微生物薬の使用制限(届出制等)のみが強調され、後述するASPが十分に実施されてきたとは言い難い。効果的なASP運用のためには、感染制御部門の中に、ICTとは別にASTを組織する必要がある(図1右)。ASTは感染症・感染制御の専門知識を有する医師や薬剤師を中心に、臨床微生物検査技師や感染管理看護師を含むメンバーで構成されることが望ましく、ICTとは情報共有などで連携する<sup>2,3)</sup>。本邦では専門資格を有する各職種の人的資源が必ずしも十分ではないことから<sup>4)</sup>、ICT要員がAST要員を兼務することは許容される。ただし、AST要員が十分な活動時間を確保できるように勤務体制への配慮が必要であり、そのためにも病院管理者による理解と支援は必須である<sup>2)</sup>。感染制御に関する院内規則にASTやその役割を明記し、必要な人員配置や権限の付与、予算措置等を行い、これを全職員へ周知するなどしてASの組織体制づくりを進めていく(各論1)。

(図1) 本邦における感染管理体制整備の目標<sup>3)</sup>

#### 1) 耐性菌対策推進のためにあるべき感染症管理体制整備の必要性



#### 2) 感染症管理体制整備によって期待される効果

【国民への教育や啓発】学校や自治体等と連携し、市民全体への啓発 → 抗菌薬濫用の防止	【サーベイランス】感染症発生率、耐性菌出現率、抗菌薬使用量の把握 → 耐性菌化や抗菌薬曝露状況の把握
【感染症診療の向上】感染症患者に対する抗菌薬の適正使用支援 → 予後の改善、耐性菌患者の減少、医療費の削減	【地域での感染対策】医療機関だけでなく、介護施設や保健所等とも連携強化 → 耐性菌の地域内拡散の防止

### 2. AS の基本戦略

ASの組織体制づくりを終えたら、効果的なASを実践できるように、医療機関の実状に応じた独自のASPを策定する。策定にあたっては、ASの基本戦略となる(I)介入(interventions)、(II)抗微生物薬使用の最適化(optimization)、(III)微生物検査診断の利用(microbiology and laboratory diagnostics)、(IV)ASの評価測定(measurement)、(V)特殊集団の選択とASの集中(special population)、(VI)教育・啓発(education)など各項目について具体的対応を検討する<sup>2,5)</sup>。

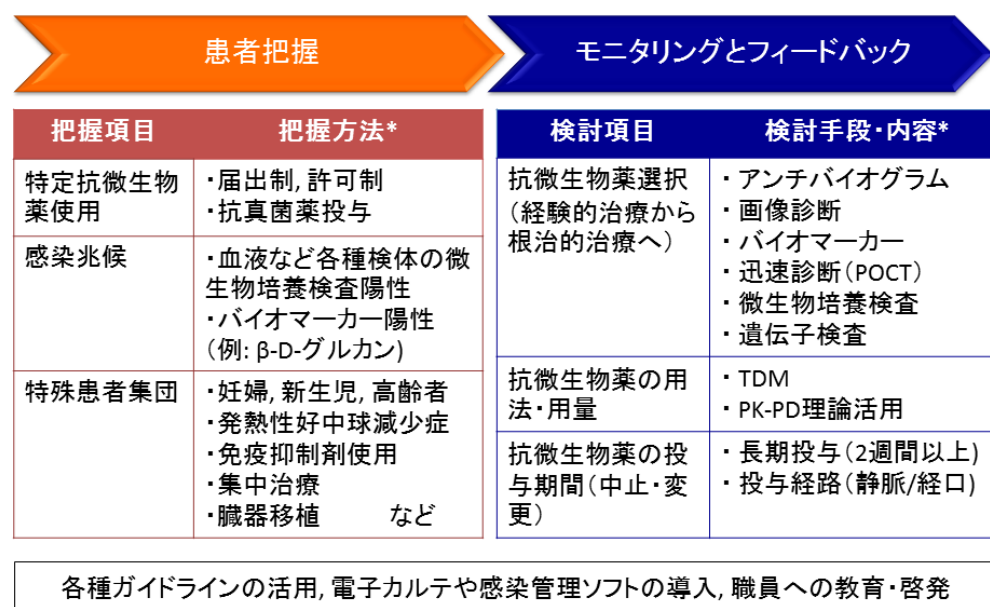
(I) 介入：抗微生物薬適正使用を推進するためには、ASTによる適切な介入が求められる。有効な

介入手段として、欧米では (i) 感染症治療の早期モニタリングとフィードバック(prospective audit and feedback)、(ii) 抗微生物薬使用の事前承認(preauthorization)の2項目が推奨されており、ASP では欠かすことのできない戦略として本邦でも全ての施設で検討すべきである(各論2)。なお、prospective audit は直訳すると“前向き監査”という表現になるが、本ガイドンスでは内容をうまく反映できるような“早期モニタリング”と表現した。

介入の実施にあたっては、まずASの対象となる患者の早期把握や抗微生物薬の適正使用をモニタリングする方法を各施設で定める必要がある(図2)。一般に、特定抗微生物薬使用や血液培養陽性などをモニタリング開始のトリガーとすること多いが、特定の感染症あるいは疾患群をモニタリング対象とすることも効果的である(各論2、9)。

一方、抗微生物薬使用の事前承認とは、原則として院内で定めた特定抗微生物薬(抗MRSA薬や広域スペクトラム抗菌薬など)を使用する際は、感染症専門の医師や薬剤師の許可を必要とする仕組み(いわゆる許可制)を示す。しかし本邦では、このような専門医師・薬剤師が不足し、プロトコールに基づく薬物治療管理(PBPM)が普及しつつあるものの薬剤師の処方権は制限されており、多くの施設で許可制導入は困難な状況と言わざるを得ない。そこで、許可制と同等の効果が期待できる代替策として、例えば特定抗微生物薬の処方と同時にASTがこれを把握し、その適正使用について早期介入できるような仕組みを構築するなど、本邦の現状に即した工夫が必要である(各論で後述する条件付き届出制など)。その際に、従来の紙ベースの届出制による把握では即時対応に限界があるため、できれば電子カルテや感染管理ソフトなど情報技術(IT)の導入による作業の効率化や省力化を検討する(各論2)。

図2. ASにおける介入プロセス



(\* 網羅的に例示しており, 各施設の状況に応じて取捨選択可能である)

**(II) 抗微生物薬使用の最適化**: 感染症治療の早期モニタリングでは、対象患者を把握したら、まず細菌培養など適切な微生物検査がオーダーされているか確認すると同時に、第1選択抗微生物薬が対象患者にとって適切かどうか判断する必要がある。第1選択薬はしばしば経験的治療(empiric therapy)とならざるを得ないが、その判断には画像診断(感染臓器の同定)やバイオマーカーなどの

宿主情報や、微生物迅速診断検査（Point of care testing: POCT）やアンチバイオグラムなど病原体情報が役立つ（各論 5）。また抗 MRSA 薬のように複数の選択肢がある場合でも、薬剤の特性を熟知した上で、患者個別の状態に応じた薬剤選択がなされているか判断する。微生物検査で原因菌や薬剤感受性が判明したら、できるだけ早期に根治治療(definitive therapy)への移行を考慮する。

いったん治療が開始されたら、治療効果とともに、用法・用量や治療期間が適切かどうかについてモニタリングし、必要に応じて主治医にアドバイスをを行う（フィードバック）。そのためには、薬剤師主導の臨床薬理的なアプローチによる抗微生物薬使用の最適化を支援する仕組みが必要である。臓器障害や併用薬の有無など患者個別の状態に応じて抗微生物薬投与量や投与間隔などを調整する場合は、PK-PD 理論に基づいた適切な用法・用量が決定されるよう支援体制を整える（各論 6）。バンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系薬、ポリコナゾールの使用にあたっては、院内外にかかわらず薬物血中濃度測定が可能な体制を構築し、治療薬物モニタリング(TDM)を実施する（各論 7）。さらに各種ガイドラインを活用し（各論 4）、静注薬から経口薬への切り替えや治療期間の最適化なども検討する（各論 6）。

(III) 微生物・臨床検査の利用：抗微生物薬適正使用の鍵を握るのは、正確な微生物学的診断である。そのためには、まず施設内で適切な検体採取と培養検査（あるいは外注提出）が可能な体制を整える必要がある。その上で、主治医が早期に必要な微生物検査をオーダーし、適切な患者検体（血液培養 2 セット、中間尿、良質の喀痰等）が採取できるようにスタッフへ啓発を行うことも AST の重要な役割である（各論 4）。最近では、質量分析装置(MALDI-TOF MS)など最新の検査機器導入により微生物同定までの時間短縮が可能となったが、高額なため導入は一部の施設に限られる（各論 5）。いずれにしても、原因菌同定までは、感染臓器や感染経路などから原因菌を推定して経験的治療を行うことになるが、施設毎あるいは病棟毎のローカルデータとしてアンチバイオグラムを作成しておけば、より正確な抗微生物薬選択に役立つ（各論 5）。POCT は感染症診断にも応用され、肺炎球菌、レジオネラ菌、髄膜炎菌などで迅速診断が可能となっている。またプロカルシトニン(PCT)などの感染症バイオマーカーも、診断のみならず抗菌薬の中止時期の判断にも役立つ（各論 5）。微生物・臨床検査の利用に関しては臨床微生物検査技師の役割が重要であり、例えば病原体情報や微生物検査データの解釈など専門知識に基づくフィードバックや、血液など無菌材料からの病原体検出時のパニック値対応などは、臨床微生物検査技師による AS 活動の一例として挙げられる。

(IV) AS の評価測定：ASP の効果を自己評価し、ASP の改善に役立てる。自己評価には AS のプロセスとアウトカムの両者を検証する。前者は、抗微生物薬使用状況、TDM 実施率など介入内容を直接反映する指標が用いられる（各論 3）。一方、後者は臨床的改善を反映する指標（死亡率、入院期間、治癒率、再発率、治療費など）や、微生物学的な改善を反映する指標（耐性菌の検出数や発生率など）が用いられる（各論 3）。

(V) 特殊集団の選択と AS の集中：大規模施設では、感染リスクの高い患者集団を選別し、モニタリングや介入を集中・強化することで効率のよい AS を実施できる（各論 9）。例えば血液腫瘍患者における発熱好中球減少症(FN)、免疫抑制薬使用患者、抗真菌薬治療患者、集中管理が必要な重症患者(ICU や NICU)などが対象として想定される。また高齢者施設の入所者や終末期患者においても、AS は考慮されるべきである（各論 9）。

(VI) 教育・啓発：抗微生物薬適正使用の推進に欠かす事のできない要素である。受動教育より能動教育、ASP の実践過程での個別教育（フィードバックが主治医側の学びの機会となる）、アンチバイオグラムなどローカルデータや各種ガイドラインの活用、医療従事者だけでなく学生や患者を対象な

ど、AS 効果を高める工夫が望まれる（各論 4）。

### 3. ASP の個別展開

ASP には共通のテンプレートが存在するわけではなく、施設の規模や機能、設備状況やスタッフの充足状況など様々な要因によって ASP の内容も異なってくる。そこで病院管理者によって任命された AST 責任者（医師または薬剤師）は、リーダーシップを発揮して個別の ASP を策定し、これを遂行できる体制を整備する必要がある。表 1 に本邦の実情に合わせた APS 作成のためのチェックリストを示した。最初の 2 項目（AS の組織体制づくりと介入）は ASP が機能するための要となる項目であり、ASP を導入する全ての施設で実施されるべきである。一方、残りの 5 項目も効果的 ASP のために検討すべき必須項目であり、具体的な細目については各施設の状況に応じて実施可能なものから取り組むようにする。

表 1. ASP を個別展開するためのチェックリスト

	チェック欄		
	はい	いいえ	該当なし*
<b>1 ASの組織体制づくり</b>			
① ICTとは区別されたASTが組織されている。			
② 感染症・感染制御の専門資格を有する多職種メンバーが含まれる。			
③ ASTとICTは十分な連携がとれている。			
④ ASTは病院管理部門から十分なサポートが得られている。			
<b>2 介入</b>			
① 感染症治療の早期モニタリングの仕組みがある。			
② 主治医へフィードバックする仕組みがある。			
③ 抗微生物薬使用の事前承認（許可制やその代替策）がとられている。			
<b>3 抗微生物薬使用の最適化</b>			
① 経験的治療を支援する体制がある。			
② PK-PD理論に基づいた用法・用量決定の支援体制がある。			
③ 薬物治療モニタリング(TDM)が実施可能である。			
④ デ・エスカレーションが行われている。			
⑤ 経口薬へのスイッチ療法を検討している。			
⑥ 各種ガイドラインが利用されている。			
<b>4 微生物検査・臨床検査の利用</b>			
① 適切な検体採取や培養検査が実施できる体制が整っている。			
② 血液培養は2セット以上の採取が実施されている。			
③ アンチバイオグラムが利用されている。			
④ POCTによる感染症迅速診断が実施されている。			
⑤ 適切なバイオマーカーが利用されている。			
<b>5 ASの評価測定</b>			
① ASのプロセス評価が実施されている。			
② プロセス指標として抗微生物薬使用状況がモニタリングされている。			
③ プロセス指標としてTDM実施率がモニタリングされている。			
④ ASのアウトカム評価が実施されている。			
⑤ アウトカム指標として耐性菌検出率がモニタリングされている。			
⑥ アウトカム指標として治療成績がモニタリングされている。			
<b>6 特殊集団に対するAS</b>			
① 免疫低下患者がASの対象となっている。			
② 集中治療患者がASの対象となっている(ICUやNICU)。			
③ 抗真菌薬治療患者がASの対象となっている。			
<b>7 教育・啓発</b>			
① ASに関する院内啓発が行われている。			
② ASに関する学生教育が行われている。			

\* 医療機関の個別事情によって該当しない場合にチェックする。

## 参考文献

- 1) 「基本診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて」平成 28 年 3 月 4 日 保医発第 0304 第 1 号 厚生労働省保険局医療課長通知。  
<http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=335825&name=file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000114881.pdf>
- 2) Dellit T, Owens R, McGowan J, Gerding D, Weinstein R, Burke J, et al: 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 2007; 44:159-77.
- 3) 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. 日本化学療法学会雑誌 2016; 64 (3): 380-85.
- 4) Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara Y, Mori T, Ikeue H, et al: Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. Infection 2013;41(2):415-23.
- 5) Barlam T, Cosgrove S, Abbo L, MacDougall C, Schuetz A, Septimus E, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016; 62(10)e51-e77.

### III. 各論：AS 実践プログラム

#### 1. AS の組織体制づくり

##### Executive summary

- a. 感染症・感染制御の専門知識を有する医師や薬剤師が中心となって AST を組織する。(A-III)
- b. AST は ICT と協力すべきである。(A-III)
- c. AST 要員は ICT を兼務できる。(C-III)
- d. AST に対する病院管理者の理解と支援が必要である。(A-III)

##### Comments/Literature review

効果的な ASP を実施するためには、多職種からなる専門の AST を組織し、病院管理者の理解と支援のもと、正式な病院機能の一部として位置付けることが望ましい。AST は、感染症・感染制御の専門知識を有する医師や薬剤師をリーダーとし、臨床微生物検査技師や感染管理看護師を含めた多職種で構成されることが望ましく、ICT とは緊密な協力体制を構築する必要がある<sup>1,2)</sup> (総論図 1)。本邦では、すでに感染防止対策加算の普及により、多くの急性期病院で医師や薬剤師を含む多職種からなる ICT が組織され、業務の一環として抗微生物薬適正使用の推進にも取り組んでいる。従って、AST 要員が ICT を兼務することは許容され、むしろ本邦では合理的であるかも知れない。しかし、AST と ICT の兼務は労働負荷が増すことが予測され、チーム内での役割分担の見直しや増員、業務時間への配慮が必要である。さらに専門資格を有していない要員は、スキルアップのために自己研鑽を積むことは当然であるが、地域連携などで外部専門家からのアドバイスが得られるような体制をとるべきである<sup>3)</sup>。

一方で、感染症専門の医師や薬剤師が必ずしも勤務しているとは限らない中小の医療機関や、しばしば薬剤耐性菌のリザーバーとなりうる長期療養型施設など、AST を十分に組織できない医療機関においても抗微生物薬の適正使用は求められており、これをどのように推進するかは残された課題である<sup>4)</sup>。このような施設では、医師や薬剤師に限らず、看護師や臨床検査技師においても、感染症・感染管理に興味と情熱を持つ人材であれば感染管理者として積極的に指名し、感染制御活動を行いながら抗微生物薬適正使用のために自施設で何ができるか、まず考えることから第 1 歩を踏み出すことが望ましい。日本政府が one health アプローチで進める薬剤耐性(AMR)対策アクションプランでは、地域感染症対策ネットワークの構築が重要な課題の一つとなっている<sup>5)</sup>。このような地域ネットワークに加わることができれば、感染症専門の医師や薬剤師が院内に常駐しなくても必要な支援を受けられる可能性があり、今後の展開に期待したい。

1) MacDougall C, Polk R. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. Clin Microbiol Rev 2005; 18:638-656.

2) Dellit T, Owens R, McGowan J, Gerding D, Weinstein R, Burke J, et al: 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 2007; 44:159-77.

3) Duguid M and Cruickshank M (eds.) Antimicrobial Stewardship in Australian Hospitals 2011. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, Sydney.

4) Dyar O, Pagani L, and Pulcini C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. Clin Microbiol Infect 2015; 21:10-19.

5) 厚生労働省「薬剤耐性(AMR) 対策について」

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>

## 2. 介入

### Executive Summary

- a. 感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックによる抗微生物薬使用適正化を推奨する (A-II) <sup>1)</sup>
- b. 感染症治療のモニタリング対象には、特定抗微生物薬の使用、感染症兆候を示す検査結果、特殊患者集団などが挙げられる。いずれを対象として実施するかは、施設の必要性和資源により選択する (B-III)
- c. 特定抗微生物薬の使用にあたり感染症や感染管理を専門とする医師による事前承認 (使用許可制) を推奨する (A-II) <sup>1)</sup>
- d. 感染症や感染管理を専門とする医師による事前承認が困難な場合は、特定抗微生物薬使用の即時把握と介入が可能となる代替策 (条件付き許可制) を推奨する (C-III)
- e. 主治医へのフィードバックのタイミングには、抗微生物薬の選択や用法・用量の変更が必要となる時、感染症検査結果の判明時、治療効果判定時、投与経路変更時、また、長期間投与時等が挙げられるが、特に患者予後に影響を与えることが想定される抗微生物薬の不適切な選択や副作用出現が疑われる際には迅速に対応する (B-III)
- f. 介入の効率化をサポートする情報技術 (IT) システムの導入が望ましい (B-III) <sup>39-45)</sup>。

### Comments/Literature Review

#### 1. 介入の概要

抗微生物薬適性使用を推進するためには、Antimicrobial stewardship team (AST) による適切な介入が求められる。介入とは、AS の対象患者を速やかに把握し、抗微生物薬の初期選択や治療過程の妥当性を判断し、必要に応じて主治医へのアドバイスを実施すること全体を指す (総論: 図2)。欧米での AST による介入の手段としては、①感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバック、②抗微生物薬使用の事前承認の2項目が推奨されており<sup>1)</sup>、わが国でもこれに準ずることが望ましい。しかし、後者の事前承認は、原則として常に感染症や感染管理を専門とする医師が担当すべきであることから (いわゆる許可制)、わが国でこの条件を満たす施設は必ずしも多くはない。そこで本ガイドランスでは、わが国で広く普及している抗菌薬届出制を応用し、後述のように特定抗微生物薬使用の即時把握と介入を可能とすることで、許可制と同様の効果が期待できるような条件を付加した届出制を「条件付き届出制」として定義し、これを事前承認における許可制の代替策として推奨した。

#### 2. 介入の手法

感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックおよび抗微生物薬の事前承認の概略図を示す (図3)。

##### 1) 感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバック

感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックは、抗微生物薬の使用、感染症検査結果、特定の部署や特殊病態を対象とした感染症治療の前向きなモニタリングを行い、必要に応じてフィードバック (助言) することで、治療期間全体を通しての抗微生物薬治療の最適化を図る手法である。

感染症治療の早期からのモニタリングを行うには、対象とする抗微生物薬の使用や感染症治療の状況を把握する必要がある、それに要する人的負担を伴うこととなる。この治療へのフィードバックは、患者治療期間を通じて行うことができ、必要に応じて、de-escalation や注射薬から経口薬へのスイッチな

どの抗微生物薬治療の最適化（各論6）、TDMならびにPK/PD理論に基づく用法・用量の適正化（各論7）についての助言が可能である。また、フィードバックの要素は、処方医への感染症治療に関する教育効果も期待できる（各論4）<sup>2)</sup>。フィードバックは、批判ではなく改善することを目的として行われるべきである。フィードバックには、①感染症治療をモニタリングしながら、抗微生物薬治療の最適化に関して主治医に対して行うものと、②感染症治療のモニタリング時に収集した抗微生物薬適正使用に関する評価項目や抗微生物薬の使用量・使用期間を体系的にまとめ、部署や部門、診療科、施設単位で情報の伝達を行うものの2種類があり、いずれも Antimicrobial stewardship (AS) の取り組みとして必須である。

感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックによる効果には、抗微生物薬の使用量やコストの削減<sup>3-7,9,12)</sup>、入院期間の短縮<sup>9,10,12)</sup>、感染症治療ガイドライン遵守等の感染症治療の質的向上<sup>8)</sup>、薬剤耐性菌の減少<sup>10)</sup>、薬剤感受性率の回復<sup>5)</sup>、*Clostridioides difficile* 感染症の減少<sup>6,11)</sup>が報告されている。Doernbergらは、感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックの効果に関して、人的資源による影響を報告している。長期医療施設での尿路感染症に対して、週に1回の治療モニタリングとフィードバックを開始したところ、介入した104例のうち、38%で治療の変更、10%で治療が中止となった。また介入期間を通じて尿路感染症に対する抗菌薬処方が6%減少し、全抗菌薬処方も5%減少したが、週に1回のフィードバックでは、多くの介入タイミングを失ったと述べている<sup>13)</sup>。Cosgroveらは、5施設において感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックを開始したところ、ASプログラムが確立し、それに従事する専従者がいる2施設では、導入後により患者あたりの抗菌薬使用日数が減少したものの、人的資源が不足していた2施設では増加し、1施設では導入前と差がなかったとしている<sup>14)</sup>。効果的な感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックを行うためには、介入のタイミングやそれを可能とする人的資源の確保が重要となる。

## 2) 抗微生物薬使用の事前承認

抗微生物薬使用の事前承認（いわゆる使用許可制）は、施設で定めた特定の抗微生物薬を対象とし、使用する際には許可者からの使用承認を得ることを課すことで、対象とした抗微生物薬の使用制限と使用適正化を図る手法である。

わが国の使用許可制では、使用承認の許可者を担う感染症や感染管理を専門とする医師に対して、その必要性を説明して使用承認を得る必要がある。そのため、使用許可制の導入に際しては、承認の判断を担う医師の確保や負担（例：24時間365日のオンコール体制）を考慮するとともに、特定抗微生物薬の処方の手順や薬局からの払い出し方法等、運用面における準備も必要となる。しかしわが国では、このような感染症や感染管理を専門とする医師は不足しており、多くの施設で使用許可制の導入は困難な状況と言わざるを得ない。そのため、使用許可制と同等の効果が期待できる代替策を検討する必要があると言える。例えば、特定抗微生物薬の処方と同時にASTがこれを把握し、その使用継続の是非を含めた適正使用について早期に介入できるような仕組みを構築するなど、わが国の現状に即した工夫が必要である。

抗微生物薬使用の事前承認は抗微生物薬の使用制限を伴うことから、抗微生物薬の使用量やコスト削減効果に優れている<sup>15-27)</sup>。また、初期治療における抗微生物薬選択の適切性やガイドライン遵守の向上<sup>22)</sup>、薬剤耐性菌の減少<sup>18)</sup>、薬剤感受性率の回復<sup>19,20,23,24)</sup>、*Clostridioides difficile* 感染症の減少<sup>17-19)</sup>が報告されている。しかし、薬剤耐性菌の減少や薬剤感受性率の回復については、効果が乏しいとの報告もある。Lautenbachらは、バンコマイシンと第三世代セファロsporin系抗菌薬を対象とした抗菌薬使用の

事前承認を導入したが、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の保菌率には変化が無かったとしている<sup>28)</sup>。また、Toltzis らは、小児 ICU において、セフトジジム (CAZ) の使用制限を行うことによる CAZ 耐性グラム陰性桿菌の保菌率推移を調査したところ、CAZ の使用制限により使用量は 96%削減できたものの、CAZ 耐性グラム陰性桿菌の発生率は、1.57 から 2.16 (isolates/100 patient-days) へと増加した。一方、amp C βラクタマーゼ産生菌の発生率は、68.2%から 45.9% ( $P < 0.05$ ) へと減少を示した。これらの結果から、事前使用承認制等の抗微生物薬使用制限により得られる薬剤耐性菌発生の抑制効果は限定的であるとしている<sup>29)</sup>。また、Rahal らの報告では、広域セファロスポリン系抗菌薬の使用制限により、前年比 80.1%の使用量が削減され、CAZ 耐性 *Klebsiella* による感染症や保菌者の発生率は 44%減少した。しかし、制限を設けなかったイミペネム (IMP) 耐性緑膿菌の発生率は 68.7%へと増加 ( $P < 0.01$ ) したとしている<sup>30)</sup>。これらのことから、抗微生物薬使用の事前承認の導入に際しては、その対象としない抗微生物薬の使用状況や薬剤感受性の確認について漏れが生じる恐れもあり、より慎重かつ継続的なモニタリングが必要となる場合もあることから注意を要する。

### 3) 抗微生物薬使用届出制

抗微生物薬使用届出制は、特定の抗微生物薬を届出の対象とし、届出により使用理由を監査し、抗微生物薬治療を前向きにモニタリングしながら必要時にフィードバック (助言) を行う手法である。

感染防止対策加算導入を契機に、わが国の医療機関で広く普及している抗微生物薬使用届出制は、特定の抗微生物薬に対する使用量抑制効果を期待すると同時に、届出をきっかけに抗微生物薬使用理由の確認や抗微生物薬治療を前向きにモニタリングしながら必要時にフィードバックを行うことが可能であり、抗微生物薬適正使用を推進するための有効な手法となりうる<sup>43-45)</sup>。つまり、届出制はわが国独自の AS における一手法と捉えることができ、この手法を ASP に活用することが望ましいと考える。まず届出制は、AS 対象の患者を把握するツールとして用いることが可能である (表 2、総論・図 1)。しかし、紙ベースの届出制では、提出の遅延や提出率の低下が危惧され、その機能維持には提出先となる部署 (薬剤部や感染対策部など) において、随時、提出漏れや未提出例への対応など煩雑な作業が必要になっている。近年、電子カルテなどの情報技術システム (IT) を用いることで、処方と同時に特定抗微生物薬の使用届出が完了し、これを 100%把握することが可能となることによる AS 推進への効果が報告されている [5-3] 抗微生物薬使用届出制をサポートする IT システムの項参照]。このような IT を利用した届出制を導入することができれば、AST メンバーによる届出の早期把握と初期治療薬選択の妥当性評価を迅速に実施することが可能となる。このような即時把握と介入を可能とする条件を満たした届出制 (条件付き届出制) を ASP として取り入れることができれば、許可制と同じ効果が得られることが期待される。本ガイドランスでは、介入の手法として事前承認 (許可制) の代替策として推奨する。

### 3. 感染症治療のモニタリング対象

感染症治療のモニタリング対象には、1) 抗微生物薬の使用、2) 感染症検査結果、3) 特殊集団や特殊病態などが挙げられる。いずれを対象とするかは、施設の必要性和資源により選択すべきである。また、これら対象の把握には、薬剤部門や臨床検査部門などの協力が必須となる。感染症治療のモニタリング対象とその期間、介入時期について表 1 に示す。

#### 1) 抗微生物薬使用のモニタリング

すべての抗微生物薬の使用症例を対象としたモニタリングを行うことが理想であるが、わが国の現

状では、AST を設置できている施設も少ない<sup>31)</sup> ことから現実的ではない。そのため、施設毎に定めた特定抗微生物薬（例えば注射用広域スペクトラム抗菌薬、抗 MRSA 薬、適応菌種限定の抗菌薬、高価な抗菌薬など）の処方が開始された時点より、使用患者の感染症治療モニタリングを開始する方法が一般的である。さらに特定抗微生物薬使用の届出制を利用することで、抗微生物薬使用状況や使用理由を早期に把握し、感染症診療の基本プロセスの確認などに使用した手法も報告されている<sup>32,33)</sup>。欧米では、事前使用許可が必要となる抗微生物薬を処方する際には、感染症専門医の併診となることが多いが、わが国における抗微生物薬使用許可制では、使用申請時のコンサルテーション以降の感染症専門家の併診について明確に示したものはない。そのため、コンサルテーションをきっかけとして、感染症治療のモニタリング対象とすることも有用と考える。

## 2) 感染症検査結果のモニタリング

感染症検査結果を利用した感染症治療のモニタリングは、感染症治療の早期からのモニタリングを可能とすることからも有用である。これまで、血液培養陽性患者を対象としたモニタリングとフィードバックの有用性が報告されている。前田らは、介入群では 14 日以内の菌血症の持続率が有意 ( $P=0.006$ ) に低く、感受性のない抗微生物薬を投与された症例が少ない傾向にあったと報告している<sup>34)</sup>。Pogue らは、グラム陰性桿菌による菌血症を対象とした介入を行ったところ、適切な治療への移行時間が有意 ( $P=0.014$ ) に短縮し、非介入の時期と比較して、入院期間の短縮（オッズ比: 0.73, 95%信頼区間: 0.62-0.86）、入院期間の中央値として 2.2 日間の短縮が得られたと報告している<sup>35)</sup>。Vettese らは、253 床の市中病院において、AST 担当薬剤師によるカルバペネム、フルオロキノロン、バンコマイシンの投与症例、血液培養陽性症例に対する 3 回/週の診療録レビューを行い、感染症専門医との AST ラウンドを実施した。3 年間の活動により、活動前の 2 年間と比較して、対象とした抗菌薬の Days of therapy (DOT) が 6.4%減少し、抗菌薬の支出も 37%削減できたとしている<sup>36)</sup>。また、血清診断法やバイオマーカー、感染症診断における遺伝子解析技術を用いた早期診断は、薬剤耐性菌の検出にも有用であり、感染症治療のモニタリング対象としての活用も期待される（各論 5）。

## 3) 特殊患者集団のモニタリング

特殊患者集団としての NICU や ICU、また、免疫不全疾患、発熱性好中球減少症、臓器移植などの患者は、特殊な臨床背景に起因するリスクを考慮して、抗微生物薬の選択や用法・用量の設定に十分に注意を払うべきである（各論 9）。これら特殊患者集団を対象とした感染症治療のモニタリングは、抗微生物薬治療の最適化においても有用である。

## 4. 介入のタイミング

介入のタイミングは、抗微生物薬の選択や用法・用量の変更が必要となる時、感染症検査結果の判明時、治療効果判定時、投与経路変更時、また、長期間投与時などが挙げられる。特に初期治療時や感染症検査結果の判明時には、施設におけるアンチバイオグラムや感受性結果に基づく抗微生物薬の選択（各論 5）、PK/PD 理論に基づいた用法・用量の適正化（各論 7）が可能となることから、介入のポイントとして有用である。また、優先されるのは患者予後に影響する事象であることから、抗微生物薬選択の誤りや副作用出現時などでは迅速に介入すべきである。

感染症専門医からの十分なサポートが得られない施設においては、介入のタイミングを逸してしまう可能性がある。薬剤師主導型の介入方法として、Laibler らは、感染症専門医と臨床薬剤師がコアメンバ

一となる AST において、感染症の専門トレーニングを受けていない薬剤師主導による感染症治療のモニタリングとフィードバック（週に3回、1回1時間の AST ラウンド）を実施したところ、544 件の提案のうち、用量の変更（76.9%）、抗菌薬の変更（73.0%）、治療期間（64.4%）での受け入れが得られたとしている<sup>37)</sup>。李保らは、AST 担当薬剤師主導による、届出対象抗菌薬に対する PK/PD 理論に基づく投与設計と 14 日を超える長期投与例に対する介入により、介入前と比較して、腎機能正常患者に対するカルバペネムの 1 日 3 回投与が有意に増加（ $P=0.0024$ ）し、長期投与例も有意に減少（ $P<0.05$ ）したと報告している<sup>38)</sup>。なお、薬剤師主導型の介入であっても、感染症や感染管理を専門とする医師との定期的な連絡や相談体制を構築すべきである。

## 5. 介入の効率化をサポートする情報技術（IT）システム

### 1) 抗微生物薬使用の事前承認をサポートする IT システム

抗微生物薬使用の事前承認をサポートする IT システム導入効果に関していくつかの報告がある。Richards らは、使用制限を設けた抗菌薬についての使用指針を定め、web（ウェブ）に使用目的を入力することで使用の是非を判定するシステムを導入した。導入により、セフトリアキソンとセフトキシムの Antimicrobial Use Density（AUD）が有意な減少（ $P=0.002$ ）を示し、推奨薬としたゲンタマイシンとベンジルペニシリンの AUD は、それぞれ有意（ $P=0.0001$ 、 $P=0.01$ ）に増加した事を報告している<sup>39)</sup>。また、Busing らは、このウェブシステムによる使用承認対象薬を 28 剤に拡大することで、さらなる抗菌薬使用量の減少と緑膿菌の薬剤感受性の改善が得られたとしている<sup>40)</sup>。Horikoshi らは、コンピューターを用いた抗菌薬使用の事前承認システムを用いて、小児病院における緑膿菌の感受性率への影響を検討した。コンピューターを用いた抗菌薬使用の事前承認では、制限を設けた抗菌薬はオーダー時にブロックされ、感染症専門医の許可を得ないと処方発行できない仕組みを用いた。事前使用承認制の対象とした 6 種類の抗菌薬のうち、紙ベースでの事前使用承認制導入時期とコンピューターを用いた抗菌薬使用の事前承認導入時期の比較において、カルバペネム系抗菌薬、TAZ/PIPC、CAZ の DOT は有意に減少したが、緑膿菌の薬剤感受性は有意な変化を認めなかった。平均入院期間はコンピューターを用いた抗菌薬使用の事前承認時期に有意な短縮（15.0 vs 13.9 日； $P=0.02$ ）を認めたと、感染症に関連する 30 日予後には影響が無かった（0.12 vs 0.09/1,000 patient-days； $P=0.37$ ）としている<sup>41)</sup>。

### 2) 感染症治療の早期からのモニタリングをサポートする IT システム

感染症治療の早期からのモニタリングでの対象患者検索において、IT システム利用した効率化が報告されている。小阪らは、抗 MRSA 薬使用患者と血液培養陽性例に対する感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックを実施するため、薬剤部門と臨床検査部門のそれぞれの部門システムから、処方データと検査結果データを抽出し、市販データベースソフトを活用することで、感染症治療の早期からのモニタリングの対象となる患者の自動抽出や AST ラウンドに用いる資料作成などの効率化が図れたことを報告している<sup>42)</sup>。

現在、複数のメーカーから、電子カルテと連動した感染症治療のモニタリング対象となる患者抽出システムが販売されており、対象患者管理の効率化や AST の負担軽減のため、積極的なシステムの導入が望まれる。

### 3) 抗微生物薬使用届出制をサポートする IT システム

わが国で導入されている使用届出制は、届出を書面で行う場合、届出の提出率が低くなることや届

出内容の情報管理が煩雑となることが知られている。使用届出制をサポートする IT システムの導入例として、村木らは、医師のオーダー時に選択方式で届出の入力を必須としたシステムを導入することで、届出提出率が 100%になると共に、血液培養の提出率が 26.1%から 53.8%へ増加した ( $P < 0.0001$ ) としている。また、病院情報管理システムと連動させることで、届出内容を電子的データとして抽出することで、適正使用の推進やその評価を行うためのツールとして有用であったとしている<sup>43)</sup>。山田らは、処方オーダーリングシステムや TDM オーダーリングシステムと連動した特定抗菌薬届出システムを運用することで、抗 MRSA 薬の TDM 実施率の向上や、電子媒体による届出患者一覧の作成により、定期的かつ効率的な届出内容・使用状況の確認が可能となったとしている<sup>44,45)</sup>。

#### 4) AS を推進する IT システム導入時の注意点

現在、感染管理支援システムの機能に ASP の機能を有するシステムが、複数の企業から販売され導入可能となっている。IT システムの導入に際しては、感染症治療の早期からのモニタリングの対象となる患者（特定の抗微生物薬、感染兆候等）を自動で抽出するとともに、継続的なモニタリングと必要時のフィードバックのための情報抽出や検索機能が求められる。電子カルテなどの病院情報システム（上位システム）に設定が可能であるのか、また、外部システムの導入によるのかで、その仕様に違いがあるため注意が必要である。また、IT システム導入による ASP 効率化を目指すためには、販売されているパッケージ型で可能なのか、またはカスタマイズが必要となるのかによって導入経費が異なる場合があることも事前協議しておくべきである。特に感染症検査を外部委託している施設では、外部委託会社のデータとの互換性について事前に確認すべきである。ASP に関わる IT システムを有効に活用するためには、電子カルテとのデータ連携だけでなく、他の部門システム（例えば、手術部門や集中治療部門専用のシステム等）とのデータ連携も必要となることから、病院システム担当者らを含めた事前の十分な協議が求められる。

#### 参考文献

1. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e51-77
2. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY: Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. Virulence 2013; 4: 151-7
3. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, Wennberg DE, Smith RP Jr, Prato BS: Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. Arch Intern Med 1997; 157: 1689-94
4. Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schragger H, et al: Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. Arch Intern Med 2001; 161: 1897-902
5. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, et al: A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. Clin Infect Dis 2003; 37: 180-6
6. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pépin J: Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of Clostridium difficile-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. Clin Infect Dis 2007; 45: S112-21
7. Cheng VC, To KK, Li IW, Tang BS, Chan JF, Kwan S, et al: Antimicrobial stewardship program directed at

- broad-spectrum intravenous antibiotics prescription in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1447-56
8. Toth NR, Chambers RM, Davis SL: Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 746-9
  9. Liew YX, Lee W, Loh JC, Cai Y, Tang SS, Lim CL, et al: Impact of an antimicrobial stewardship program on patient safety in Singapore General Hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 55-60
  10. DiazGranados CA: Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* 2012; 40: 526-9
  11. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML: Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1748-54
  12. Waters CD: Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in an institution without infectious diseases physician support. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72: 466-8
  13. Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK: Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4: 54
  14. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ, et al: Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 374-80
  15. Seligman SJ: Reduction in antibiotic costs by restricting use of an oral cephalosporin. *Am J Med* 1981; 71: 941-4
  16. Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JL: Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *Am J Med* 1987; 83: 817-23
  17. Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S, Granzella NB, O'Hanley PD: Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: experience at the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med* 1991; 90: 439-44
  18. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K: Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1020-5
  19. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB: Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 230-9
  20. Sáez-Llorens X, Castrejón de Wong MM, Castaño E, De Suman O, De Morös D, De Atencio I: Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 200-6
  21. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE: Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 853-9
  22. Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE: Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 106-11
  23. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, Brown GV: Electronic antibiotic stewardship-reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized

- antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 608-16
24. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE: Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1983-6
  25. Ludlam H, Brown N, Sule O, Redpath C, Coni N, Owen G: An antibiotic policy associated with reduced risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Age Ageing* 1999; 28: 578-80
  26. McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, et al: Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 707-11
  27. O'Connor KA, Kingston M, O'Donovan M, Cryan B, Twomey C, O'Mahony D: Antibiotic prescribing policy and *Clostridium difficile* diarrhoea. *QJM* 2004; 97: 423-9
  28. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO: Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 440-6
  29. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, Green M, Morrissey A, Spinner-Block S, et al: Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1998; 26: 1893-9s
  30. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J. et al: Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233-7
  31. 日本化学療法学会：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」。日化療会誌 2016 ; 64 : 379-85
  32. 渡邊真一，田中亮裕，中野夏代，宮本仁志，中西和雄，流郷昌裕，他：抗菌薬適正使用に向けた注射抗真菌薬使用届出制の評価。医療薬学 2010 ; 36 : 392-6
  33. 前田真之，三浦遼子，石野敬子：特定抗菌薬届出制導入による抗菌薬処方への影響とその教育的効果。日病薬誌 2012 : 48 : 341-5
  34. 前田真之，詫間隆博，吉川雅之，内藤結花，土屋亜由美，大戸祐治，他：Antimicrobial stewardship team による血液培養陽性患者ラウンドのアウトカム評価。日化療会誌 2015 ; 63 : 350-6
  35. Pogue JM, Mynatt RP, Marchaim D, Zhao JJ, Barr VO, Moshos J, et al: Automated alerts coupled with antimicrobial stewardship intervention lead to decreases in length of stay in patients with gram-negative bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:132-8
  36. Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N: Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 401-4
  37. Laible BR, Nazir J, Assimakopoulos AP, Schut J: Implementation of a pharmacist-led antimicrobial management team in a community teaching hospital: use of pharmacy residents and pharmacy students in a prospective audit and feedback approach. *J Pharm Pract* 2010; 23: 531-5
  38. 杵保貴幸，徳竹裕貴，石井康友，植田宏治，松岡裕士，大久保雅則：届出対象抗菌薬に対する ASP に基づく薬学的介入の効果。日病薬雑誌 2016 ; 52 : 177-81
  39. Richards MJ, Robertson MB, Dartnell JG, Duarte MM, Jones NR, Kerr DA, et al: Impact of a web-based antimicrobial approval system on broad-spectrum cephalosporin use at a teaching hospital. *Med J Aust* 2003;

178: 386-90

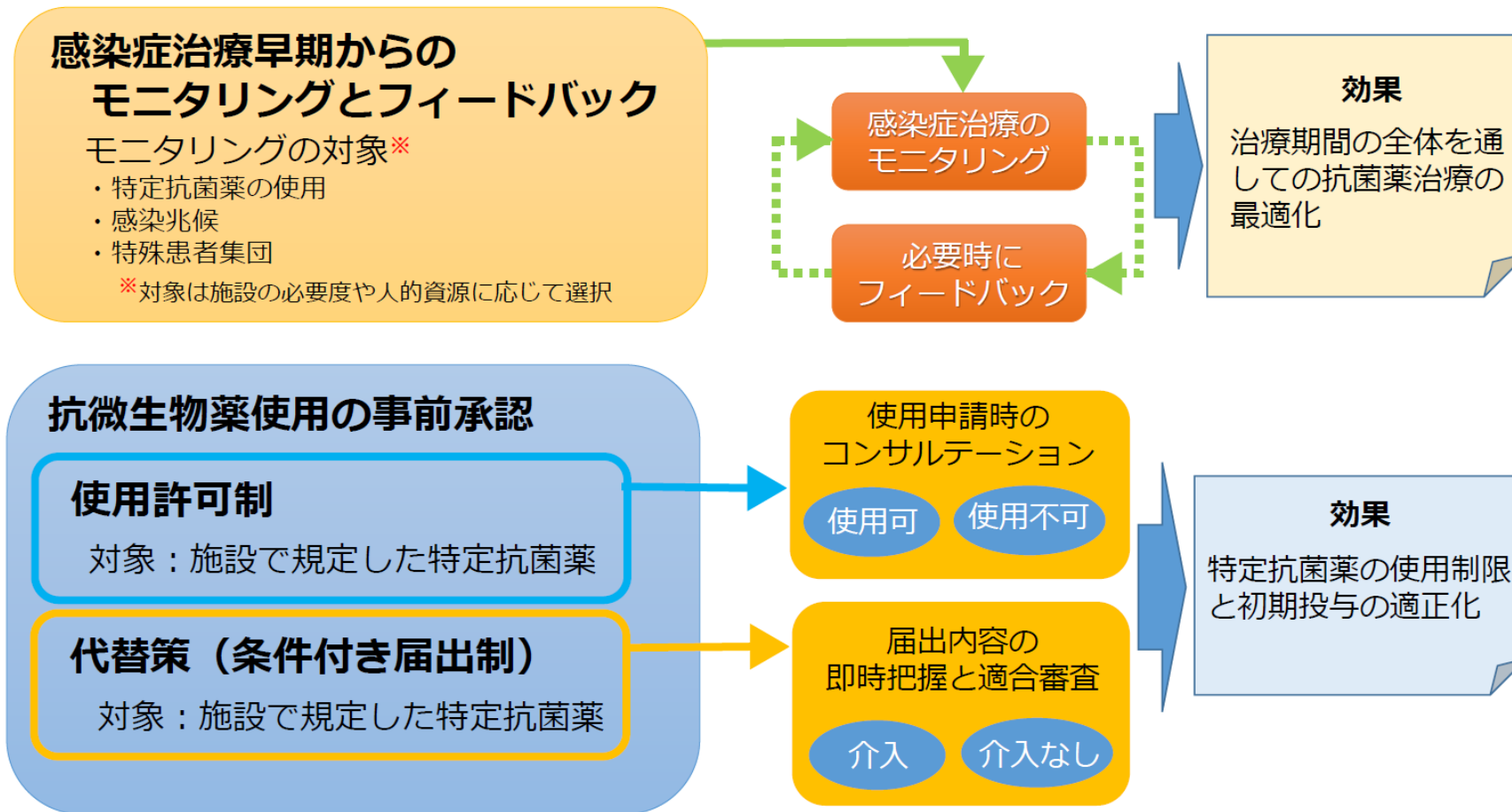
40. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al: Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 608-16
41. Horikoshi Y, Higuchi H, Suwa J, Isogai M, Shoji T, Ito K: Impact of computerized pre-authorization of broad spectrum antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* at a children's hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2016; 22: 532-5
42. 小阪直史、国府孝敏、杉岡信幸、山田幸司、京谷憲子、廣瀬有里、他：抗菌薬適正使用推進チームによる抗 MRSA 薬使用適正化の試み。環境感染 2005 ; 20 : 237-42
43. 村木優一、田辺正樹、中村明子、松島佳子、妹尾昌幸、福田みどり、他：病院情報管理システムと連動した広域抗菌薬の使用届出制の構築と有用性の評価。医療薬学 2010 ; 36 : 316-22
44. 山田武宏、梅津典子、大滝康一、綱川智之、佐藤真由美、小城香諸里、他：処方オーダーリングシステムおよび TDM オーダリングシステムと連動した抗 MRSA 薬使用届け出システムは適正使用を推進する。医療薬学 2008 ; 34 : 419-25
45. 山田武宏、宮本剛典、川岸亨、今井俊吾、沖洋充、秋沢宏次、他：オーダーリングシステムと連動した特定抗菌薬使用届出システムの導入とその有用性。日病薬誌 2013 ; 50 : 293-7

表2 ASにおける感染症治療モニタリングの把握項目とプロセスの例

種類	対象※	手法や検査※	開始時期	介入時期	期間
特定抗微生物薬	特定の抗微生物薬の使用患者 (例:注射用広域スペクトラム抗菌薬、 抗MRSA薬など)	使用届出制	届出提出時より	必要時 ・抗微生物薬の選択や用法・用量 ・TDM ・感染症検査結果の判明時 ・治療効果判定時 ・投与経路変更時 ・長期投与時 他	抗微生物薬治療の終了、ま たは、モニタリングの契機と なった事象の終了まで
	施設が必要と判断した特定の抗微生物薬 使用患者	特定抗微生物薬の使用やコン サルテーション	抗微生物薬の使用が判明し た時やコンサルテーション 時より		
感染症兆候	菌血症や細菌性髄膜炎兆候の患者	血液や髄液などの培養検査	培養結果陽性時より		
	耐性菌検出患者	培養検査	培養検体より耐性菌分離時		
	真菌感染症兆候の患者	バイオマーカー検査 (例:β-Dグルカン、アスペル ギルス抗原)	検体陽性時より		
特殊患者集団	ICU、NICUに在室する患者	特定の部署への入室	抗微生物薬処方開始時より		
	免疫不全疾患、発熱性好中球減少 症、臓器移植の患者など	臨床検査結果や感染症の兆 候など			

※網羅的に例示しており、各施設の状況に応じて取捨選択可能である。

図3 感染症治療の早期からのモニタリングとフィードバックと抗微生物薬使用の事前承認



### 3. ASP の評価指標

#### 1) Executive summary

- a. AS では、施設環境に応じて患者毎の抗菌薬使用をモニターすべきである。
- b. ASP の評価はプロセスだけでなく、アウトカムも対象とすべきである (A-II)
- c. プロセス指標には、抗菌薬使用状況、TDM 実施率など AS の介入目的に応じた診療の質を評価する項目が該当する (A-II)
- d. アウトカム指標には、死亡率や入院期間の短縮、コスト削減などが該当し、種々の交絡因子を除外する必要がある (A-II)
- e. 抗菌薬使用状況の評価には AUD (antimicrobial use density) だけでなく DOT (days of therapy) も評価すべきである (B-II)
- f. 抗菌薬使用の評価に使用される他の指標 (AUD/DOT 比、AHI、LOT など) の有用性は今後の検討課題である (unresolved issue)

#### 2) Comments

AS では、患者毎に抗菌薬の使用をモニターし、評価すべきである。ASP における介入内容に応じて改善される指標は異なり、プロセス指標は診療の質を評価するが、個々の患者における臨床的な影響を評価することが困難である。一方、アウトカム指標は、診療の質が評価できないため、両側面からの影響を評価することが求められている。抗菌薬使用の評価では、DOT が望ましいという報告もあるが、日本では施設環境によって収集できない場合もあり、他国との比較にも対応するため、AUD も併せて収集した方が良い。*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) や抗菌薬耐性の発生率は、様々な因子の影響を受けるため、対象を絞らない限り ASP の直接的な指標として用いることは困難である。

#### 3) Literature review

ASP の共通の目標には抗菌薬処方<sup>1,2</sup>の質改善があげられる。また、その ASP が成功したか否かを評価するためには、抗菌薬使用 (プロセス) の変化だけでなく、変化に伴うアウトカムを測定する必要がある<sup>3</sup>。さらに、薬剤費の削減など医療コストへの影響も併せて評価することが望ましい。ASP を評価するために定量化できる指標の例を表 3 に示す。ASP のプロセスを評価する指標には、抗菌薬使用量だけでなく、指針等に対する遵守率や介入に伴う受入率があげられる。また、ASP のアウトカム指標には、入院期間や副作用発現率、耐性菌患者の発生率等があげられる。

例えば、前田ら<sup>4</sup>は、AS の一環として血流感染症患者へのチームの介入を評価しているが、評価指標には、不適切な治療などの抗菌薬処方のプロセス指標だけでなく、アウトカム指標となる入院期間や感染に伴う死亡率等も用いている。今後は各医療機関において患者のアウトカムも収集できる体制を整備することが求められる。

抗菌薬使用の評価には、AUDやDOTが一般的に用いられる(表4)。DDD(defined daily dose)を用いたAUDは1970年代に開発され、WHOにより改良、運用されている指標であり、幅広く使用されている<sup>5</sup>。また、我が国ではAUDという用語が浸透しているが、海外ではDDDsなどで表現されており、どちらもWHOで定義されたDDDを一定期間の患者数・日(patient-days)で補正した値を示す。DDDは主な適応に使用される成人に対する薬物の1日あたりの平均維持投与量であり、小児患者や用量調節をした場合を考慮できていないなど欠点も多い<sup>6</sup>。また、ASPを評価するために作られた指標ではないため、米国ではDOTを用いるよう推奨している<sup>7</sup>。一方、AUDを利用することの利点には病院や地域、国といった尺度で消費量を報告する点では比較的簡便であることがあげられる<sup>1,8</sup>。DOTを抗菌薬使用の評価に有用とする報告は多いが、各患者の抗菌薬使用のデータを必要とするため、施設環境によっては容易に抽出できないことが問題とされており<sup>9</sup>、併用患者の投与も重複して数えることから治療期間を推定できない。また、分母に患者延べ日数ではなく、入院患者数を用いる場合もあり、耐性率との相関は患者延べ日数を分母とした場合よりも良好という報告がある<sup>9</sup>。他にも、AUDとDOTの比<sup>10</sup>、施設における抗菌薬選択圧指数(AHI: antibiotic heterogeneity index)<sup>11,12</sup>や抗菌薬未投与日数<sup>13</sup>、LOT(length of therapy)、DID(DDD/inhabitant/day)<sup>14,15</sup>などいくつかの評価指標が報告されているが、我が国における報告が少ないため、今後の評価が期待される。

ASPが患者のアウトカムに与える影響の評価は重要であるが、抗菌薬の適正率やガイドライン遵守率といったプロセスの評価より困難である。ASの介入効果にCDI発生率の低下<sup>16</sup>が示されたが、抗菌薬の使用量とCDI発生率との定量的な関連はほとんど分かっていない。CDI発生率は抗菌薬使用以外にも感染制御行動の遵守といった様々な因子の影響を受けるため、ASPの評価方法として感度が低い。一方、CDI発生リスクが高いとされる抗菌薬使用の減少を目指したASの介入には、医療機関内のCDIの発生率が二次評価項目として含むことが推奨される。ASPの評価指標として薬剤耐性は、さらに評価が困難である。しかしながら、ASPの最終目的は耐性菌の発現抑制や遅延であることから、評価指標としては念頭にいれるべきである。一方、薬剤耐性は多数の病原体、宿主因子など様々な交絡因子の影響を受けるため、特定の耐性菌感染症患者への介入など標的を絞れば、評価が有用と考えられる。

ASPによるコスト削減もASを実施することを正当化するために重要な評価指標となる<sup>17</sup>。どの施設でも取得できる簡便な指標は治療費(COT: cost of therapy)である<sup>18</sup>。抗菌薬の購入費用は、施設間差や時間の経過、ジェネリック医薬品の販売といった影響を受ける。しかしながら、より新しい抗菌薬は広域なスペクトルや高価な傾向があるため、COTはASPの評価指標の1つとして利用可能と考えられている。一方、COTは医療制度などの違いにより国家間での比較は困難である<sup>19,20</sup>。また、コストを経年的に評価するためには、補正や標準化が必要とされ、薬物治療モニタリング(TDM)や副作用の発生にかかる費用、総入院費などを含めた費用対効果の評価すべきである<sup>21,22,23</sup>。

## 引用文献

1. Dellit TH, et al: 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.* 15;44(2):159-77, 2007.
2. Barlam TF, et al: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016. doi: 10.1093/cid/ciw118
3. 浦上宗治、青木洋介. Antibiotic stewardship program (ASP) の現状と方向性. *感染症.* 77-83, 2016
4. Maeda M, Takuma T, Seki H, Ugajin K, Naito Y, Yoshikawa M, Yamanaka A, Oto Y, Minemura A, Shoji H, Ishino K, Niki Y. Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in patients with bloodstream infection. *J Infect Chemother.* 2016 Feb;22(2):90-5. doi: 10.1016/j.jiac.2015.11.004. Epub 2015 Dec 10.
5. World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/) Accessed 10 Dec. 2016.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). Surveillance for antimicrobial use and antimicrobial resistance options. Protocols: Antimicrobial use and resistance (AUR) module, 2017. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscscurrent.pdf> Accessed 10 Dec 2016.
7. Zagorski BM, Trick WE, Schwartz DN, et al. The effect of renal dysfunction on antimicrobial use measurements. *Clin Infect Dis.* 2002;35(12):1491-7.
8. Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, Mori T, Ikeue H, Tsugita M, Tadano K, Takada K, Akamatsu T, Yamada T, Shiraishi T, Okuda M. Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection*, 41: 415-423, 2013.
9. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Jun;28(2):195-214. doi: 10.1016/j.idc.2014.01.006.
10. 丹羽隆、外海友規、鈴木景子ら. Defined daily dose (DDD)とdays of therapy (DOT)を用いた抗菌薬使用量の評価. *日本環境感染雑誌.* 2014 29 (5), 333-339.
11. Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K et al., Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect.* 2010 75(1):28-32.

12. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A et al., Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2006 57(6):1197-204.
13. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003;290(19):2588–98.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. ESAC-Net surveillance data. November <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-news/Documents/antimicrobial-consumption-ESAC-Net-summary-2015.pdf>. Accessed 19 Oct. 2016.
15. Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, Watanabe T, Fujimoto S, Takayama K, Murakami N, Okuda M. Japanese antimicrobial consumption surveillance: first report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009–2013). *J Glob Antimicrob Resist.* doi:10.1016/j.jgar.2016.07.002, 2016.
16. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1748–54.
17. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:338–45.
18. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. Is the “low-hanging fruit” worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis.* 2012;55(4):587–92.
19. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, et al. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract.* 2012;66(10):999–1008.
20. McGowan JE. Antimicrobial stewardship—the state of the art in 2011: focus on outcome and methods. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):331–7.
21. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Luther VP, Wrenn RH, Ohl CC. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:398–400.
22. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69:1500–8.
23. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27:299–309.

表3 ASPにおける評価指標例

プロセス指標の例 <sup>2,9,13,14</sup>	アウトカム指標の例 <sup>2,16,17,18</sup>
◆ 抗菌薬使用状況 (AUD、DOT、未投薬日数)	◆ 耐性菌発生率
◆ 抗菌薬選択・用法用量の適正率	◆ 治療費
◆ TDM 実施率	◆ 副作用発生率
◆ 血液培養実施率 (2セット採取率)	◆ 死亡率
◆ 初期治療開始までの時間	◆ 入院期間
◆ ガイドラインやバンドルの遵守率	◆ 再入院率
◆ 抗菌薬投与患者率	◆ 感染症の発生率
◆ PK/PD パラメータの達成率	◆ 感染症再発率
◆ De-escalation 実施率 など	◆ QALYs (質調整生存年) など

DDD: defined daily dose, DOT: day of therapy, TDM: therapeutic drug monitoring, PK/PD: pharmacokinetics/pharmacodynamics, QALYs: quality-adjusted life years.

プロセスはアウトカムによって変化するので、絶対的な基準ではない。各指標は客観的かつ再現性の高いものを用いることが望ましい。

表4 抗菌薬使用に使用される評価指標例

指標名称・単位	説明	算出式 <sup>1</sup> (例)	利点・欠点、その他の情報
AUD ( antimicrobial use density) 単位：DDD/100 bed-days や DDDs/1000 patient-days 等	一定期間における抗菌薬の力価総量を世界保健機関 (WHO) で定義された DDD (defined daily dose) <sup>2</sup> で除した値 (DDD) を患者延べ日数で補正した値。	$AUD = ((1,000 \div 2) \div 10,000) \times 100 = 5$ (DDD/100 bed-days)	外来処方使用量 (力価) を DDD で除し、分母を 1 日あたりの地域住民 (inhabitants) で補正する DID (DDD/1,000 inhabitants/ day) という算出方法もある。AUD という単語は日本でかなり普及しているが、海外誌等では DDDs と示されることもある。欧州を中心に使用されている AUD は、計算が比較的容易であり、力価を求めるため、コスト計算にも利用できる利点があるが、小児には適用できず、定義された DDD が自国の投与量や推奨量と異なると施設間で比較する際に過少あるいは過大評価を招く。
DOT ( day of therapy) 単位：DOTs/100 bed-days や DOTs/1000 patient-days 等	一定期間における抗菌薬の治療日数の合計 (DOTs) を患者延べ日数で補正した値。	$DOT = (1000 \div 10,000) \times 100 = 10$ (DOTs/100 bed-days)	米国で標準的な指標として用いられており、小児にも使用できるが、投与量の概念が入らず、LOT と異なり、併用患者の投与も重複して数えることから治療期間を推定できない。また、分母に患者延べ日数ではなく、入院患者数を用いる場合もあり、耐性率との相関は患者延べ日数を分母とした場合よりも良好という報告がある。
AUD/DOT	上記の AUD と DOT の比。1 日使用量が DDD よりも低いと 1 より低値となる。	$AUD/DOT = 5 \div 10 = 0.5$	最近、我が国で 1 日使用量の評価指標として報告されている指標。左記に示すように維持量が少ない場合に 1 以下となる。
LOT ( length of therapy) 単位：days 等	各患者に投与された抗菌薬の治療期間の合計。ただし、併用した場合も 1 日と数える。	$LOT = 1,000 \text{ days}$ 平均治療期間 = $1,000 \div 100 = 10 \text{ 日}$	LOT を抗菌薬投与患者数で除して平均治療期間を算出することが可能である。患者個々の投与データが必要となり、DOT のように各抗菌薬における使用状況の比較や併用投与の状況の評価できない。また、施設背景を併せるなどのリスク調整が必要であり、ICU など病棟単位での評価に有用とされている。他施設と比較することを目的として LOT を患者のべ日数で補正した LOT/1000 patient-days が使用されることもある。

- 1 か月間の A 病院 (入院患者延べ日数 10,000 患者・日) では、1 か月間にメロペネム (DDD = 2 g) が 100 人の患者に 1 g/日 で 10 日間ずつ単剤投与されていた。すなわち、使用総量は 1000 (g)、投与日数、治療期間は共に 1,000 (日)。
- [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

#### 4. 処方医や専門家の教育・啓発活動、ガイドラインの活用

##### 1. 抗菌薬適正使用に関する教育・啓発は ASP 推進に寄与するか

###### 推奨項目

- a. 処方医・医療専門職への抗菌薬適正使用に関する教育・啓発は、不要な抗菌薬の処方減少につながる (A-II)。
- b. 患者への抗菌薬適正使用に関する教育・啓発は、医師の処方行動に影響を与える可能性がある (B-II)。

#### Literature review

##### 処方医への教育・啓発が ASP 推進にもたらす効果

抗菌薬適正使用に関する医療職種への教育は処方行動に影響を与え、AS チームの適正使用のための提案受け入れ率向上に寄与する、重要な ASP の要素である<sup>1,2</sup>。抗菌薬適正使用に関する処方医・医療専門職への教育・啓発を充実させることで、不適切な抗菌薬処方の減少に結び付けることが期待される。

不要な抗菌薬処方などの抗菌薬の誤用は、その患者の治療効果低下や副作用発現の原因となることに加え、医療経済上問題となり、さらに抗菌薬の耐性率上昇をもたらす。

抗菌薬適正使用に関する各種教育プログラムを受講した医師の、その後の抗菌薬処方に変化をもたらしたランダム化比較試験がいくつか報告されている<sup>3-6</sup>。

欧州 6 か国のプライマリ・ケア医師を対象として、気道感染症治療に関するインターネット研修プログラム (CRP 検査研修、コミュニケーション技能) 実施が抗菌薬処方に及ぼす効果を検証するクラスター無作為化試験が行われた<sup>3</sup>。228 施設 (92.7%、医師 372 人) に登録された患者 4,264 例が解析対象となった。研修受講群 (CRP 検査研修およびコミュニケーション技法：疾患の診断アプローチ方法) の抗菌薬処方率は、対照群のそれに比して低かった (リスク比 0.38)。

英国において、プライマリ・ケア領域での抗菌薬使用減少を目的として開発された多面的抗菌薬適正使用教育プログラム (STAR ; Stemming the Tide of Antibiotic Resistance : 7つのステップから成り、大部分はオンラインによる形式であるが、face-to-face のセミナーも含まれる) の効果を検証したランダム化比較試験<sup>4</sup>では、教育プログラムを受けた群 (34 ヶ所、参加医師数 139 人：介入群) と通常診療の対照群 (34 ヶ所、参加医師数 124 人：対照群) での抗菌薬使用件数 (前年使用数で補正後の、介入後 1 年間の全症例に対する 1000 診療・患者あたりの抗菌薬使用件数) は、教育プログラムを受けた群で年間 4.2%減少した。経口抗菌薬使用総計 (1,000 登録患者当たり) は、介入群で 14.1 件減少した一方で、対照群では 12.1 件増加していた。

米国において広域抗菌薬の適正使用を目指した教育プログラムの効果について検証したランダム化比較試験では、広域抗菌薬が院内適正使用ガイドラインに準拠したものであるか否かを AS チームが処方医 (レジデント・研修医) にフィードバックし、適宜処方変更等を提案した (ただし最終決定は処方医が行う)<sup>5</sup>。その結果、広域抗菌薬の投与日数が介入前の 37%まで減少した (薬剤耐性率の変化については調査されていない)。

教育啓発プログラムと他の ASP 戦略 (積極的な処方への介入とフィードバック) を組み合わせ、薬剤耐性率に影響を与えたとする報告がある<sup>6</sup>。ASP のないベースライン時期 (コントロール群) を経て初期介入時期 (抗菌薬処方時は必須入力項目の付与されたオーダー用フォーマットに入力を求められる) から教育的介入時期 (すべての抗菌薬処方について、使用方針などが付加される)。

必要に応じて病棟でのディスカッションを実施)へと半年ごとに段階的に介入の強度を高めた試験では、教育的介入時期での抗菌薬適正使用に関する実践的教育により、抗菌薬処方のコスト減少と同時に、第3セフェム系抗菌薬(セフトリアキソン)の *Proteus mirabilis*、*E. cloacae* に対する耐性率が減少した。

### 患者への教育・啓発が ASP 推進にもたらす効果

世界の各地域において、医療関係者のみならず幅広い対象で、抗菌薬適正使用の啓発キャンペーンが実施されている<sup>8,9</sup>。処方医・医療関係者のみならず、患者への教育・啓発は抗菌薬の処方傾向に影響を与える<sup>10,11</sup>。感冒により医療機関を受診した際、患者が主治医に対して強く抗菌薬処方を希望する場合があるかもしれない。このような場合では、患者への抗菌薬適正使用に関する啓発・教育が重要な意味を持つ。The IMPAACT study<sup>11</sup>においては、コンピュータベースの患者教育モジュールを開発し、病院待合室で患者が受講することにより、急性気道感染症患者の、抗菌薬処方への要求度が低下した。このように、処方医側(医療提供側)からのアプローチのみならず、患者側への教育啓発活動も、感染症治療における医師の処方行動に影響を及ぼす可能性があるといえる。

## 2. 抗菌薬適正使用を実現するための効果的な教育・啓発推進はどのように行うべきか。

### 推奨項目

- a. ASP 推進のための抗菌薬適正使用に関する教育・啓発プログラムは、受動的教育(講義や、教育用資材の配布などの一方的(didactic)なもの)と能動的な教育プログラムや教育以外の他の ASP 戦略(抗菌薬処方後の処方医とのディスカッション等、早期のモニタリングとフィードバック)と組み合わせることでより効果的となる(B-II)。
- b. 国内外の感染症治療に関するガイドラインや、施設ごとの特性(人的・物的資源・微生物学的データ等)を考慮した上で作成されたアンチバイオグラム・施設内抗菌薬適正使用マニュアル・ガイドライン等のローカルデータの活用は ASP 推進のための教育啓発上有用である。(A-I)

### Literature review

#### 教育啓発プログラム

ASP 推進のための教育啓発プログラムにはさまざまな手法がある。また教育要素も多岐にわたる(表 5)<sup>12</sup>。どのような教育手法が効果的であるかの比較研究は現在のところ実施されていない<sup>2</sup>。

講義形式の一方的(didactic)な教育啓発プログラムは、知識の習得には重要であるが、ASP 推進に関する十分な効果は得られない<sup>1,2</sup>。

AS の教育啓発プログラムは早期のモニタリングとフィードバックのような他の ASP 戦略と組み合わせることで実施することによって、持続的かつ高い効果が得られる<sup>13-16</sup>。一方で、術前の予防的抗菌薬の適正使用(投与期間、投与タイミング)に関する教育的介入を実施したクロスオーバー試験において、介入期間中に抗菌薬処方の適正化が認められたが、教育的介入終了から1年経過時までは適正化の傾向が継続しなかった<sup>17</sup>。ASP 推進のための教育プログラムを他の ASP 戦略とともに組み合わせることで継続していくことが効果的である。

## 卒前 AS 教育の実態と今後の課題

学部での感染症（およびその治療に関する）教育については、基礎の微生物学や薬理学から臨床感染症学や薬物治療学に至るまで、体系的に行われることが望ましいが、そのような教育体系を提供できている大学はわが国においては多くはないのが現状である。最近、木津ら<sup>20</sup>により、医学部・看護学部・薬学部における感染制御関連の教育内容の講義や実習への実施状況に関する調査結果が報告されている。学部における講義内容に関して、「抗菌薬の薬物動態/薬力学（PK/PD）」、「耐性菌対策」、「抗菌薬の治療的薬物モニタリング（TDM）」については、薬学部ではいずれも 9 割前後の大学において実施されていたが、医学部では 75%前後、看護学部では 3 割前後での実施率であり、学部間で差異が見られた。各学部における教育においては、AS 実践のために重要な原則的教育項目が網羅され、更に各学部の特性に応じた教育内容が付加されることが望ましいと考えられる。

一方で、米国の医学部学生において実施されたアンケート調査では、学生の 9 割が、抗菌薬適正使用に関する教育の更なる充実を望んでいると回答しており、抗菌薬適正使用の原則に関する教育の必要性が指摘されている<sup>18</sup>。

また、Castro-Sanchez らは英国の学部学生（24 の医学部、15 の薬学部、51 の看護学部、6 の獣医学部）の教育に抗菌薬適正使用に関する内容が導入されているのか調査を行い<sup>19</sup>、全体の約 8 割においてその教育が実施されていた（薬学部・医学部が約 9 割、歯学部と獣医学部ではすべての大学において ASP に関する何らかの教育が実施されていた）ことを報告している。しかしそのうち、抗菌薬適正使用の原則（「不必要な抗菌薬処方を最小限に減らすこと」、「抗菌薬投与の適切なタイミング」、「TDM」、「標準予防策の必要性」、「培養や薬剤感受性試験等、必要な検体の採取」、「抗菌薬の投与経路（経口・注射）の検討」、「微生物検査の日毎のレビュー」、「病原体に基づく迅速な de-escalation の実施」、「術前予防投与」、など）をすべて網羅した教育を実施できていたのは、全体の 3 割のみであり、欧米においても教育のさらなる充実が求められていることが報告されている。

## 薬剤師の卒前教育

薬剤師は抗菌薬の化学的・薬理的・薬物動態学的特性を把握し、適切な抗菌薬の処方提案に関与することで、抗菌薬適正使用推進における実務的な役割を担い、また感染症のトレーニングを受けた臨床薬剤師は医師と並び、ASP のコアメンバーであるとされている<sup>1,2</sup>。多職種への抗菌薬適正使用の教育に関しても重要な役割を担っている<sup>1,2,7</sup>

わが国では薬学部や医学部において独自の教育モデルコアカリキュラムが存在する。薬学教育モデルコアカリキュラムにおいては、例えば「薬剤耐性菌および薬剤耐性化機構について概説できる」のように、具体的な AS 推進に有用な内容も一部盛り込まれているが、今後更なる AS 教育の充実を図るためには、抗菌薬適正使用の上で欠かせない原則について設定した教育カリキュラムの充実を図ることが必要であると考えられる。

## 卒後 AS 教育

臨床現場においては実地で行われる能動的な AS 教育が必須である。Pulcini ら<sup>12</sup>は病院内における適正な抗菌薬処方のために推奨されている方法として、ローカルガイドラインの作成・更新、

教育セッション・ワークショップ・カンファレンスの開催などの受動的な教育プログラムの他、臨床感染症ラウンドや抗菌薬処方 の 妥当性評価や処方 の 合理化・de-escalation などの積極的な介入等を挙げており、各施設における教育項目として策定し、継続して実施していくべきである。また、国内の各学会、研究会等で開催されている抗菌薬適正使用に関する生涯教育セミナーでは、実症例への対応を基にした抗菌薬適正使用の実践について学ぶことができるプログラムも多数企画されており、参加型の学習形式で行われるものも多い。こうした生涯教育プログラムを活用することも、抗菌薬適正使用のための正しい知識や実践的スキルの養成に効果的である。

### 院内における医療スタッフへの教育

わが国の診療報酬において感染防止対策加算取得施設では、当該施設における感染防止対策に関する教育・研修が義務付けられている。このため、院内感染対策講演会などは医療スタッフの出席率が比較的高い。このような教育・研修にASPに関連する内容を積極的に取り入れることで、施設内医療スタッフへの抗菌薬適正使用のための教育・啓発推進の一助となると考えられる。また感染症治療は、多職種協力のもと院内横断的に行われるチーム医療であるため、ラウンドやコンサルテーション等、院内において、実地での教育が活発に行われるための仕組みづくりも、ASP実践においては重要な要素となると考えられる。

### ガイドライン・ローカルデータのASP教育・啓発への活用

抗菌薬適正使用に関するガイドラインや治療アルゴリズムやパスの作成とその推進により、適切な抗菌薬処方が増加し、治療期間の短縮・抗菌薬治療コストの削減などに結びついた事例が数多く報告されている<sup>26-32</sup>。施設ごとのガイドライン作成と活用を促進するには、施設内での教育・啓発を推進するASP関連スタッフの存在が不可欠であり、ASPに関する他のストラテジーを組み合わせた展開が望ましい。

わが国においても、現在は抗菌薬適正使用に関する学会等が作成したガイドライン・マニュアル<sup>21-25</sup>が多数作成されている。各施設・地域のリソースや微生物学的特性に応じて、施設ごとのガイドラインやマニュアル、治療ガイドを作成し、その活用を推進することで、抗菌薬使用の標準化、適正化に結びつくことが多くの研究によって示されている<sup>26-29</sup>。

Marrieらは市中肺炎の抗菌薬治療において、従来治療群と、市中肺炎の入院基準・重症度に応じた抗菌薬使用等を定めたクリティカルパス適用群とのランダム化比較試験を実施し、パス適用群において、治療効果には影響せず抗菌薬治療日数や在院日数の短縮が得られたことを報告している<sup>26</sup>。また、Urrusunoらの検討では、複数の地域プライマリ・ケア関連施設の抗菌薬の耐性パターン特性を考慮して作成した抗菌薬治療ガイドを適用した結果、抗菌薬の適正処方率が増加した<sup>27</sup>。施設の診療特性により使用される抗菌薬の種類や使用量が異なることから、微生物の抗菌薬感受性率も地域による特性がある。このため、施設ごとに抗菌薬使用量や、抗菌薬に対する微生物感受性（アンチバイオグラム）に基づいた抗菌薬の選択がなされるべきである。さらにその投与量、投与期間や、治療方針を決定するための適切な臨床検査・診断を行うためには、施設ごとに抗菌薬治療ガイドラインを作成し、感染症治療に特化したASチームが施設内教育に関わることで、抗菌薬適正使用を推進することが可能となる。

表5 適正な抗菌薬処方に必要とされる教育要素<sup>11</sup>（文献11を改変）

項目	概念（関連分野・科目）	学習内容、成果
耐性菌	・耐性菌の選択／変異 (微生物学、遺伝学、疫学)	・抗菌薬耐性の原因 (細菌自身および細菌叢における)
	・衛生学（微生物学に基づいた感染制御）	・耐性微生物の拡散
抗菌薬	・作用機序、耐性機序、毒性（薬理学） ・抗菌薬のコスト（公衆衛生学、医療倫理）	・広域/狭域スペクトラム抗菌薬 ・抗菌薬の併用療法
感染症 ・診断	・感染／炎症 (生理学、微生物学、免疫学、感染症学) ・細菌・ウイルス・真菌の分離同定 (微生物学) ・抗菌薬感受性（微生物学、感染症学）	・臨床検査データの解釈 ・発熱やCRPの解釈 ・迅速診断検査 ・抗菌薬投与開始前に培養検体を採取することの重要性 ・基本的な微生物学的検査の解釈 (グラム染色、培養、PCRなど)
感染症 ・治療	抗菌薬治療の適応・実際、臓器特異性など	・初期/標的治療と予防投与の定義 ・抗菌薬を処方すべきではない状況 ・定着と感染の違い ・ウイルス感染 ・炎症と感染
感染症 ・予防	(薬物治療学、外科学、麻酔科学、臨床微生物学/感染症学)	・周術期の抗菌薬予防投与（抗菌薬の選択、投与期間、投与タイミング）
カルテの記録管理	・抗菌薬を選択した経緯、投与開始のタイミング、投与期間など（臨床医学）	・抗菌薬投与の指示を医療記録として文書化する能力養成 ・投与期間と投与中止日の記録
抗菌薬処方 (初期)	・経験的治療：ローカルデータやガイドライン活用（臨床微生物学/感染症学、臨床薬理学）	・初期治療：最適な微生物学的推測 ・抗菌薬の選択、PK/PDに基づく投与量設定
抗菌薬治療 (標的治療)	・微生物検査室との連絡・連携 ・感染症専門家や微生物学者への相談の重要性（臨床微生物学/感染症学、病院薬学）	・最適な投与期間 ・投与開始後の抗菌薬処方の再評価 ・抗菌薬処方の合理化/de-escalation ・注射から経口へのスイッチ ・TDM
標準的な 抗菌薬処方	・実臨床におけるガイドラインの有用性 ・抗菌薬使用の質的指標	・ガイドラインに基づいた抗菌薬処方の実際 ・抗菌薬処方の監査とフィードバック
コミュニケーションスキル	・ディスカッションの手法 (心理学、臨床医学)	・患者への抗菌薬適正使用に関する説明

## 引用文献

1. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et al. 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.* 44:159-77, 2007.
2. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: e51-77
3. Little P, Stuart B, Francis N, Douglas E, Tonkin-Crine S, Anthierens S et al. Effect of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1175-82.
4. Butler CC, Simpson SA, Dunstan F, Rollnick S, Cohen D, Gillespire D et al. Effectiveness of multifaced educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomized controlled trial. *BMJ* 2012; 344: d8173.
5. Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schrager H et al. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1689-94.
6. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, Oliva ME. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance; *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 180-186.
7. McLellan L, Dorman T, Newton P, Williams SD, Lewis P, Steinke D et al. Pharmacist-led feedback workshops increase appropriate prescribing of antimicrobials; *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 1415-1425.
8. Centers for disease control and prevention. Get smart about antibiotics week. <https://www.cdc.gov/getsmart/week/> Accessed 19 Oct. 2016.
9. World health organization. World antibiotic awareness week 16-22 November 2015. <http://www.who.int/mediacentre/events/2015/world-antibiotic-awareness-week/event/en/> accessed 19 Oct. 2016
10. Gonzales R, Corbett KK, Leeman-Castillo BA, Glanzer J, Erbacher K, Darr CA et al. The “minimizing antibiotic resistance in Colorado” project: impact of patient education in improving antibiotic use in private office practices. *Health Serv Res* 2005; 40: 101-116.
11. Price EL, Mackenzie TD, Meltay JP, Camargo CA Jr, Gonzales R. A computerized education module improves patient knowledge and attitudes about appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infections; *Patient Education and Counseling* 2011; 85: 493-498.
12. Pulcini C, Gyssens C. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence* 2013; 4: 192-202.
13. Girotti MJ, Fodoruk S, Irvine-Meek J, Rostein OD. Antibiotic handbook and preprinted perioperative order forms for surgical antibiotic prophylaxis: Do they work? *Can J Surg.* 1990; 33:385-388.

14. Faryna A, Wergowske GL, Goldenberg K : Impact of therapeutic guidelines on antibiotic use by residents in primary care clinics; *J Gen Intern Med* 1987; 2: 102-107.
15. Schaffner W, Ray WA, Federpiel CE, Miler WO. Improving antibiotic prescribing in office practice. A controlled trial of three educational methods. *JAMA* 1983; 250: 1728-1732.
16. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based “detailing”. *N Engl J Med* 1983; 308: 1457-1463.
17. Landgren FT, Harvey KJ, Mashfold ML, Moulds RF, Guthrie B, Hemming M. Changing antibiotic prescribing by educational marketing. *Med J Aust.* 1988; 149: 595-9.
18. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Shinkowitz-Cochran R, Srinivasan A et al. Medical students’ perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 631-8.
19. Castro-Sanchez E, Chang PW, Vila-Candel R, Escobedo AA, Holmes A. Mapping antimicrobial stewardship in undergraduate medical, dental, pharmacy, nursing and veterinary education in the united kingdom. *PLOS ONE* 2016; 11(2):e0150056
20. 木津純子、堀 誠治、岩田 敏. 医学部・看護学部・薬学部における感染制御教育の実態、*環境感染誌* 2015; 30 : 202-206.
21. JAID/JSC感染症治療ガイド2014（日本感染症学会・日本化学療法学会）
22. MRSA感染症の治療ガイドライン2014（日本感染症学会・日本化学療法学会）
23. 抗菌薬TDMガイドライン（日本TDM学会・日本化学療法学会、2016年）
24. 呼吸器感染症治療ガイドライン（日本感染症学会・日本化学療法学会、2014年）
25. 術後予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン（日本化学療法学会・日本外科感染症学会、2016年）
26. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283: 749-55.
27. Urusuno RF, Flores DM, Vilches AA, Serrano MC, Corral BS, Montero BMC. Improving the appropriateness of antimicrobial use in primary care after implementation of a local antimicrobial guide in both levels of care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1011-20.
28. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1109-15.
29. South M, Starr M. A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing. *Med J Aust* 2003; 178:207-209.
30. Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, Sarcone EE, Long JA, Haukoos JS et al. Decreased Antibiotic Utilization After Implementation of a Guideline for Inpatient Cellulitis and Cutaneous Abscess. *Arch Intern Med.* 2011;171(12):1072-1079.
31. Price J, Ekleberry A, Grover A, Melendy S, Baddam K, McMahon J, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 2118-24.
32. 倉本美紀子、稲毛稔、片桐祐司、市川真由美、豊口義夫、林雅弘、ほか. 抗菌薬適正使用推進への取り組み～“抗菌薬使用の手引き”作成の試み～、*日本病院薬剤師会雑誌*45 (7) 2009 : 911－915.

## 5. 微生物学的検査、アンチバイオグラム、迅速診断法、バイオマーカーの応用

### Executive Summary

- 処方医に微生物検査（グラム染色、培養検査、MIC 測定）や血清診断法を適正に活用させ、正確な診断を得ることが重要である。（A-III）
- empiric な初期治療薬選択のために施設ごとのアンチバイオグラムを作成する。重要な原因菌については年齢や部署別など層別化を考慮する（B-II）
- 通常の微生物学的検査に加え、各種迅速診断法、バイオマーカーの積極的な導入を検討する。（A-II）

### Literature Review

抗菌化学療法を実施する上で、治療成功の鍵の1つとなるのは診断の正確性である。細菌感染症以外の病態に抗菌薬を使用しても効果を期待できないことは論を待たない。しかし臨床現場では、細菌感染症の診断が得られていない症例に対して抗菌薬が使用されている場面をしばしば目にする。また、通常の感染症診療では原因菌が同定されていない段階で経験的に初期抗菌薬を開始することも多い。この場合、開始された初期抗菌薬を、適当な時期に変更すべき症例も少なくない。抗菌薬使用症例をモニタリングする上で、抗菌化学療法を要する病態か否か、使用されている抗菌薬が適切か否かの見極めは重要である。

正確な診断のためには、原因菌が適切な条件で検出できるよう、抗菌薬開始前に血液や感染巣から直接検査材料を採取し、微生物学的検査が実施されなければならない。また、担当医の微生物学的検査に対する正しい理解が必要であり、血液培養では検体を2セット採取することや、良質な喀痰材料を採取することの重要性を啓発していくべきである。抗菌薬開始前の微生物学的検査実施は極めて初歩的な課題である。また、適正抗菌化学療法を実践する上で不可欠な文化でもあるが、臨床現場に十分に浸透しているとは言い難い現状にある。ASTは、抗菌薬開始後の微生物学的検査ではグラム染色所見や培養陽性率が変化し、正確な感染症の診断に不利になることを説き、この文化を一層、醸成していかなければならない。同時に検体の採取や搬送が適正に実践されるよう指導・管理するべきである。また、抗菌薬の選択時には検出菌およびその薬剤感受性結果が極めて重要な情報となり、CLSIやEUCAST、日本化学療法学会が提示している標準的な薬剤感受性検査を行うことが必要である。検査室は可能な限り直接的な薬剤感受性検査法であるMIC値<sup>1)</sup>を含めた検査結果の報告に務めなければならない。特に薬剤耐性菌が関与した重症感染症例では、MIC値で予後が変化するという報告があり、検査室から報告される検査結果について、遅滞なく担当医とASTで確認し抗菌薬の選択について検討していく体制づくりは極めて重要である<sup>1),2),3)</sup>。

施設内のアンチバイオグラムはすでに多くの施設で作成されており、経験的な初期抗菌薬選択の参考として応用されてきた。ただし、施設全体で分離された菌株の抗菌薬感性率は、ICU入室患者や小児、高齢者などの集団や、異なる検体における感性率を正確に反映しているとは限らない。施設全体のアンチバイオグラム以外に、必要に応じて特殊な集団や検体ごとにアンチバイオ

グラムを作成して評価した論文がある。Kuster ら<sup>4)</sup>は菌株の分離された部署により抗菌薬感性率に大きな幅があり、施設全体のアンチバイオグラムとも少なからず差異が認められることを示している。すなわち *E. coli* では CFPX に対し、最も低い感性率を示した部署では 64.5%、最高の感性率を示した部署では 95.1%であり、施設全体では 83.8%、同様に、*P. aeruginosa* の IPM に対する成績では最低感性率 54.2%、最高感性率 100%で、施設全体で 78.6%であったと述べている。また、Heintz ら<sup>5)</sup>は、*P. aeruginosa* の感受性は施設内の部署により差異が大きく、ICU での分離株は ICU 以外の部署での分離株と比して感性率が低いと報告している。一方、Saxena ら<sup>6)</sup>は施設全体のアンチバイオグラムと年齢や部署別のアンチバイオグラムを比較し、病院全体のアンチバイオグラムでは 18-50 歳の成人患者における感性率を低く評価し、逆に小児と高齢者では感性率を高く評価してしまうと論じている。いずれも一施設での成績を報告した論文であり、エビデンスレベルは十分に高いとは言えないが、同様の成績を示すいくつかの報告<sup>7,8)</sup>もあり、一定数以上の菌株が収集可能であれば施設の中で層別化したアンチバイオグラムを作成しておくことは、適切な初期抗菌薬選択に有用であると考えられる。

感染症の診断において微生物学的に原因菌を分離・同定し、抗菌薬感受性を測定することは極めて重要である。しかし、結果が得られるまでに一定の時間を要することや適切な検体採取が困難な場合があることなどから、適正な抗菌薬を迅速に開始することには必ずしも寄与しない。この点は感染症診療における大きなジレンマである。これを補う目的で感染症の原因微生物を推定するために迅速診断法を応用し、不必要な抗菌薬処方を抑制したり、狭域スペクトラムの抗菌薬の選択に誘導すること、あるいは早期抗菌薬終了に導くことは抗菌薬適正使用の観点から有用である。Jeong ら<sup>9)</sup>は救急部門を受診したインフルエンザ様症状の患者を対象に、鼻腔または咽頭スワブを検体としてインフルエンザ抗原を検出する迅速診断法を応用し、抗菌薬処方の有無について検討している。インフルエンザ迅速診断法を応用した時期の抗菌薬処方は 25%であり、同検査が未採用の時期の 43.9%と比較して有意差を持って減少していたと述べている。また、インフルエンザ迅速診断法陽性患者のうち抗菌薬が処方されたのは 9.6%であったが、陰性であった患者では 34.1%に抗菌薬が処方されていたと報告しており、本検査の実施がインフルエンザ様症状を呈する患者への不必要な抗菌薬処方を抑制すると論じている。他方、マイコプラズマ感染症については近年、*M. pneumoniae* L7/L12 抗原検出キットの報告がある。山崎ら<sup>10)</sup>は、肺炎あるいは気管支炎と診断された小児 212 症例を対象として本キットを評価し、リアルタイム PCR および *M. pneumoniae* 抗体 PA 法と本法の比較では、PCR 法を標準とした場合、陽性一致率 74.1%、陰性一致率 81.1%、PA 法ペア血清を標準とした場合には各々、60.9%、85.7%との報告している。また、Miyashita ら<sup>11)</sup>は、肺炎以外の *M. pneumoniae* 呼吸器感染症で本キットを評価し、PCR を標準とした場合、感度 71%、特異度 89%と報告し、本キットの有用性を論じている。一方、マイコプラズマ感染症診断における LAMP 法の有用性を論じた論文<sup>12,13)</sup>も少なくない。臨床症状や画像、白血球数などの指標に加え、血清学的、あるいは遺伝子学的にマイコプラズマ感染症を示唆する迅速診断法の応用は、より狭域で指向性の強い抗菌薬の選択や、不要な抗菌薬の中止につながる可能性がある。肺炎球菌尿中抗原、レジオネラ尿中抗原も国内の臨床現場で広く使用され、早期の原因菌推定に有用であると考えられる。しかしながら、重症肺炎の患者では初期の経験的治療において、肺炎球菌とレジオネラ属菌を標的から外すことは困難であろう。経験的治療として開始した抗菌薬の de-escalation の際には、これらを参考とすることは可能と思われる。近年、感染症診療におけるプロカルシトニン(PCT)の有用性を示す論文が少なからず報告されている。

抗菌薬適正使用を推進する上でも PCT 値を指標として抗菌薬の開始や終了を決定し良好な成績を示す報告がある。Schuetz ら<sup>14)</sup>は多施設の救急部門で下気道感染症患者を対象にランダム化比較試験を行い、PCT 値にもとづいたアルゴリズムに沿って抗菌薬の開始や終了を決定した群と、従来のガイドラインに沿って診療した群との比較を行い、不利益なアウトカムの発生には差を認めず抗菌薬暴露期間には有意差を持って短縮したと報告している。また、Jong ら<sup>15)</sup>は多施設の ICU でランダム化比較試験と実施している。PCT 値が始めの数値の 80%まで低下した場合、または 0.5  $\mu$ g/L 以下に低下した場合に抗菌療法を終了した群と、従来のガイドラインに沿って抗菌療法を行った群とを比較し、PCT 群では死亡率を悪化することなく、抗菌薬の使用期間が 7 日間から 5 日間に短縮したと報告し、AS における PCT 活用の有用性を論じている。同様の報告<sup>16,17)</sup>は他にもあり、抗菌薬の開始や終了の指標に PCT 値を応用することは不適切な抗菌薬の開始や長期間使用を抑制するのに一定の役割を果たす可能性があると思われる。ただし、PCT 値のみで重要な判断を行うことには慎重であるべきである。

#### 引用文献

- 1) Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J, ESBL-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 3402-4.
- 2) Rodríguez-Baño JI, Navarro, Retamar P, Picón E, Pascual Á: Extended-Spectrum Beta-Lactamases—Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group.:  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts., *Clin Infect Dis*. 2012;54:167-74
- 3) 抗菌薬TDM ガイドライン2016、日本化学療法学会 日本TDM学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会、日化療会誌 2016; 64: 431-444.
- 4) Kuster SP, Ruef C, Zbinden R, Gottschalk J, Ledergerber B, Neuber L, et al: Stratification of cumulative antibiograms in hospitals for hospital unit, specimen type, isolate sequence and duration of hospital stay. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 1451-61.
- 5) Heintz B, Halilovic J: Lessons learned from surveillance of antimicrobial susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* at a large academic medical center. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 1070-83.
- 6) Saxena S, Ansari SK, Raza MW, Dutta R: Antibiograms in resource limited settings: Are stratified antibiograms better? *Infect Dis* 2016; 48: 299-302.
- 7) Binkley S, Fishman NQ, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Wordell D, et al: Comparison of unit-specific and hospital-wide antibiograms: potential implications for selection of empirical antimicrobial therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 682-7.
- 8) Swami SK, Banerjee R: Comparison of hospital-wide and age and location – stratified antibiograms of *S. aureus*, *E. coli*, and *S. pneumoniae*: age- and location- stratified antibiograms. *Springerplus* 2013; 63: doi: 10.1186/2193-1801-2-63.

- 9) Jeong HW, Heo JY, Park JS, Kim WJ: Effect of the influenza virus rapid antigen test on a physician's decision to prescribe antibiotics and on patient length of stay in the emergency department. PLOS ONE 2014;9:Issue 11 e110978.
- 10) 山崎勉, 黒木春郎, 板垣勉, 岩田敏, 館田一博: 肺炎マイコプラズマ感染症の診断におけるリボソームタンパクL7/L12抗原検出試薬の検討. 感染症誌 2015; 89: 394-9.
- 11) Miyashita N, Kawai Y, Kato T, Tanaka T, Akaike H, Teranishi J, et al: Rapid diagnostic method for the identification of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection. J Infect Chemother 2016; 22: 327-30.
- 12) 杵淵貴洋, 加野大樹, 角谷不二雄, 田中亮介, 藤保洋明: Mycoplasma感染症診断におけるLAMP法を用いた*Mycoplasma pneumoniae* DNA 検出の有用性と従来法(培養法・血清学的検査法)の比較検討. 日臨微誌 2013; 23: 9-16.
- 13) Ishiguro N, Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, Togashi T, Watanabe T, et al: Sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification assay for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* from nasopharyngeal swab samples compared with those of real-time PCR. Clin Lab. 2015; 61: 603-6.
- 14) Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al: Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections. JAMA 2009; 302: 1059-66.
- 15) de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis. 2016; 16: 819-27.
- 16) Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al: Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. Crit Care. 2009; 13(3):R83. doi: 10.1186/cc7903.
- 17) Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, et al : Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. Langenbecks Arch Surg. 2009; 394: 221-6.

## 6.最適治療（Optimization）の様々な方策

### Executive summary

- 1) 個々の患者の状態、原因菌、罹患臓器などに応じて、抗菌薬の用量や投与回数、治療レジメンを変更することを推奨する（A-II）。
- 2) 抗菌薬の併用治療は、重症感染症で、多剤耐性菌が原因菌として考えられる症例に対する初期のエンピリック治療での適応となる（B-II）。
- 3) 抗菌薬のde-escalationは、重症感染症診療における重要な治療思想であるが、一般感染症診療において必ずしも適応とならない（C-II）。
- 4) スイッチ療法の具体的な基準や方法は今だ不明瞭であるが、抗菌薬投与を最適化する上で、今後の重要な検討課題となりうる（B-II）。

### Literature review

#### I) 用量・投与回数の最適化:

個々の患者の状態、原因菌、罹患臓器、そしてTDMを含むPK/PD理論による薬物動態の解析結果によって、選択された抗菌薬の用量や投与回数、種類・治療レジメンを変更することは、ASの重要な役割となり、臨床的アウトカムや医療費削減につながる可能性が高い。抗菌薬の投与量については、年齢や腎機能、体重など患者背景によって大きく異なるとともに、同じ個体であっても、原因菌が異なる場合や罹患臓器が異なる場合には、選択すべき抗菌薬はもちろん、同じ抗菌薬でも投与量が異なってくる可能性がある（例えば、髄膜炎ではメロペネムの推奨使用量は肺炎と髄膜炎では異なる）（文献1）。さらに、より重症の感染症：心内膜炎や骨髄炎では、より高用量かつより長期の抗菌薬投与が必要となる（文献2）。

また、アミノグリコシド系薬やバンコマイシンをはじめとするいくつかの抗菌薬は、より詳細な投与設計によって、その治療効果や副作用軽減がさらに改善可能であり、TDM (Therapeutic Drug monitoring)が重要となる。これらの考え方や実践はASの中で特に重要となり、推奨される(TDMの項目参照)（文献3、4、5）。

なお、医師のオーダーシステムに用量設定のサポートを組みこむような、抗菌薬の用量調整に対するより広い介入によって、ガイドラインの用量の遵守の改善や、副作用の減少が示されているが、治療効果（臨床的治癒、院内死亡率、在院日数など）には差を認めなかったと報告されており（文献6,7）、薬物動態モニタリング・投与量調整プログラムと施設の耐性菌の頻度の関係は、まだ示されていない。

#### II) 最適治療としての併用療法:

結核やエイズのようにルーチンで併用療法を行うことで、副作用が軽減したり、耐性菌が少なくなるというエビデンスは、肺炎など一般的な感染症では必ずしも十分ではなく、併用療法の意義はあくまでも救命、すなわち全身状態不良な敗血症など重症感染症患者で、多剤耐性菌も原因菌として考えられる症例に対する初期のエンピリック治療での適応と言えよう。しかしながら、カルバペネム系薬に代表される広域抗菌薬の単剤使用での不適切な長期使用を避ける目的で、常に念頭に置いておくべきである。

そもそも併用療法を行う意義は、

- 1) 原因菌不明時に、より幅広く推定原因菌をカバーできる。
- 2) 原因微生物に対して、より強力な抗菌作用が期待できる（免疫学的賦活作用も含む）
- 3) 単剤長期治療に比べて、より短期かつ耐性菌を生じにくい可能性が期待される、などの点にある。

1)に関して、初期の不適切な治療は、その後原因菌が同定された敗血症患者群の解析において、有意に生存率の低下が示されており（39% vs 24%）、特にICU患者では顕著である（42% vs 18%）（文献8）。重症リケッチア感染症においても、初期のより広域な抗菌スペクトラムのカバーの必要性が示唆されている（文献9）。

2) に関しては、蛋白合成作用を主とする抗菌薬：マクロライド系薬の重症肺炎での併用効果が報告され（文献10, 11）、クリンダマイシンが蜂窩織炎での併用が古くから推奨されている他（文献12）、リネゾリドでは、サイトカイン抑制効果から、MRSA感染症でのより強い抗炎症効果が期待されて投与されることも多い（文献13）。また、アミノグリコシド系薬のPost antibiotic effect (PAE)は有名である（文献12）。

3) に関しては、HIV感染症や結核での多剤併用療法の基本思想がその代表となる。一般細菌での感染症では、広域抗菌薬を含む併用療法は、重篤な感染症患者での予後を改善するとともに、特にESBL産生菌などの耐性菌の出現を防止する可能性があるとの報告がある（文献8）。

しかしながら、緑膿菌に代表される耐性グラム陰性桿菌での、明らかな併用療法による耐性菌抑制の報告は見られず、アミノグリコシド系薬をβ-ラクタム系薬に併用した場合とβ-ラクタム系薬単剤での耐性菌出現の差はなかったとされる（文献14）。一方で、ICUでの抗菌薬投与において、カルバペネム系薬を使用した場合のエントロバクター属と緑膿菌の耐性菌が、TAZ/PIPC使用に比べて有意に増加したことなどから、重症感染症で多用されがちなカルバペネム系薬単剤よりも、同様のスペクトラムを有するペニシリン系薬や第3、4世代セフェムにクリンダマイシンやメトロニダゾールを併用する方が、耐性化を抑制する意味でも望ましい（文献15）。

### III) 最適治療としての狭域化（de-escalation）：

細菌培養や全身状態の改善による抗菌薬レジメンの最適化、すなわち併用療法の中止や選択薬の狭域化（de-escalation）は、より効率的に原因菌を治療し、結果的に、無用な抗菌薬使用の減少・コスト削減につながり、耐性菌を減らす可能性があるが、欧米と異なって、わが国ではそもそも併用療法自体が少ないため、一般感染症診療において必ずしも適応とならないかもしれない。

検査結果や臨床病態の観察に基づいた、より最適な抗菌薬治療は、病状の改善が引き続き担保されるならば、不適切もしくは過度の広域抗菌薬の長期投与によって、耐性菌を生じる可能性を減らす意味で望ましい考え方となる。その手段の一つとして、薬剤の中止を含めたde-escalationと一般に呼ばれる抗菌薬の狭域化が有名であるが、人工呼吸器関連肺炎(VAP)や菌血症のような原因菌の同定と消失が明瞭に観察されうる感染症では比較的容易であり、特に有効である（文献16, 17）。

また、625名の併用療法を受けた感染症患者において、感染症医もしくは薬剤師の介入により7か月間で54%が、de-escalationを含めたより最適な治療に変更された結果、10万ドル以上の費用削減につながったとする報告もあり、医療経済の観点から見ても、積極的に実践すべきと考え方の一つと言えよう（文献18）。

しかしながら、前述のようにわが国ではそもそも併用療法自体が少なく、また、高齢者の誤嚥性肺炎やMRSA肺炎などでは、むしろ耐性菌も標的とした併用治療も行っても治療効果が乏しく、かえって副作用や患者個体そのもの問題で死亡率が上昇する可能性も指摘されている(文献19, 20)。特に肺炎など一般感染症では、むしろ狭域抗菌薬で治療を開始し、反応を見ながら抗菌薬を併用したり、より広域抗菌薬に変更するescalationの考え方を推奨する動きもある(文献21)。

#### IV) 最適治療としての経口薬へのスイッチ療法：

スイッチ療法の具体的な基準や方法は今だ不明瞭であるが、患者の全身状態の改善に伴い、抗菌薬のバイオアベイラビリティも考慮して、注射薬を経口薬に計画的に変更することは、在院日数とコスト、副作用を減少させる可能性が高く、今後の重要な検討課題となりうる(文献21)。

静注薬の中には、リネゾリドのように、バイオアベイラビリティがきわめて高く、同一薬で経口薬と遜色ないものもあり(文献22)、価格や在院日数に伴う医療経済的観点からは、経口薬へのスイッチは望ましいと言えるだろう。比較的安価なバンコマイシン静注から、価格的にはむしろ高価なりネゾリド経口薬でのスイッチでも、早期退院によって年間30万ドル近いコスト削減効果があったとする報告もある(文献23)。

また、フルオロキノロン系薬でも、静注薬と経口薬で、治療効果が変わらなかったとする報告もあり、必ずしも静注が経口に勝るとは限らない(文献24)。

一方で、ポリコナゾールなどでは、静注薬から経口薬へのスイッチに際して、必ずしも予測された通りの血中濃度に届かないとする報告も相次いでおり、今後、臨床データの解析は望まれる(文献25)。

なお、静注薬から経口薬へスイッチする際の基準として、

- 1) 患者の病状：臨床的安定、薬物摂取可能、血行動態安定、胃腸管機能改善
  - 2) 炎症反応や画像所見の改善：CRPやPCTなどの有意な低下、エックス線やCT写真での陰影の消失や軽減
  - 3) 微生物学的改善：原因菌の消失や菌量の有意な低下
- などが挙げられるが、いずれも明らかなエビデンスがなく、目安となる項目に関しては、今後の重要な検討課題である(文献21、26)。

文献

- 1) Cunha B. Antibiotic Essentials 2011 Tenth Edition
- 2) Gilbert D et al. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2016, 46<sup>th</sup> Edition
- 3) 日本化学療法学会/日本TDM学会 抗菌薬TDMガイドライン2016
- 4) Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides:a controlled trial. *Am J Med* **2003**; 114:194–8.
- 5) Fernandez de Gatta MD, et al. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:332–40.
- 6) Wang HY, et al. Effectiveness of an integrated CPOE decision-supporting system with clinical pharmacist monitoring practice in preventing antibiotic dosing errors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50:375–82.
- 7) Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Burke JP. Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose

- monitor. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1026–31.
- 8) Hyle EP et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Arch Intern Med* **2005**; 165:1375–80.
  - 9) Seki M et al. Severe Japanese spotted fever successfully treated with fluoroquinolone. *Intern Med.* 2006;45:1323-6.
  - 10) Arnold FW *et al.* A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175: 1086-1093, 2007.
  - 11) Martin-Loeches, I. et al.: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36 : 612, 2010
  - 12) 日本感染症学会・日本化学療法学会 感染症治療ガイド 2011
  - 13) Yoshizawa S et al. Virulence-suppressing effects of linezolid on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible contribution to early defervescence *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Apr;56(4):1744-8
  - 14) Bliziotis IA, et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus b-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance:a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:149–58.
  - 15) Ong DS et al.: Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units. *Crit Care Med*,2011
  - 16) Matsushima A et al Preemptive antibiotic treatment based on gram staining reduced the incidence of ARDS in mechanically ventilated patients.*J Trauma.* 2008、 65:309-15
  - 17) Garnacho-Montero J et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014, 40:32-40
  - 18) Briceland LL, et al. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2019–22.
  - 19) Kett DH et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011 Mar;11:181-9
  - 20) Sakaguchi M et al. Current problems in the diagnosis and treatment of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Anesth.* 2008;22:125-30
  - 21) 日本呼吸器学会 成人肺炎診療ガイドライン2017
  - 22) Marchese A, Schito GC. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7 Suppl 4:66-74.
  - 23) McCollum M, Rhew DC, Parodi S. Cost analysis of switching from iv vancomycin to po linezolid for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus* species. *Clin Ther* **2003**; 25:3173–89.
  - 24) Belforti RK Association Between Initial Route of Fluoroquinolone Administration and Outcomes in Patients Hospitalized for Community-acquired Pneumonia.*Clin Infect Dis.* 2016 ;63:1-9
  - 25) 日本化学療法学会/日本TDM学会 抗菌薬TDMガイドライン2016
  - 26) Seki M et al. Revision of the severity rating and classification of hospital-acquired pneumonia in the Japanese Respiratory Society guidelines.*Respirology* 2008; 6:880-885

## 7.治療薬物モニタリング (TDM) ならびに PK/PD 理論に基づいた用法・用量の適正化

### 1. Executive summary

- 1) AST は、薬剤師を中心に TDM 並びに PK/PD 理論に基づいた適切な用法・用量を処方医に対して提案し、治療の終了までフォローアップする (A-II)。
- 2) 病院管理者あるいは TDM 担当部署の責任者等は、TDM を有効に機能させるために、薬物血中濃度測定結果を主治医に加えて AST に所属する薬剤師に対しても迅速に報告される体制を整備する (C-III)。
- 3) TDM ならびに PK/PD 理論に基づいた用法・用量の適正化には、プロトコルに基づいた薬物治療管理 (Protocol Based Pharmacotherapy Management (PBPM)) が有用である (C-III)。
- 4) AST は施設環境に応じて決定した対象抗微生物薬の有効性の確保や副作用の防止を目的とした投与計画の支援を処方医に対して実施し、必要に応じて病棟担当薬剤師と連携する (C-III)。

### 2. Literature review

本邦で特定薬剤治療管理料の算定対象となっている抗微生物薬には、バンコマイシン、テイコプラニン、アミノグリコシド系薬、ポリコナゾールがあり、有効な感染症治療の実施あるいは、副作用回避のために TDM の実施が求められる<sup>1)</sup>。薬剤師主導による TDM (対象薬の初期投与設計あるいは血中濃度測定結果に基づく投与設計) の実施は、有効性の確保や副作用を減少させる<sup>2-5)</sup>。AST に所属する薬剤師による、TDM 対象の抗感染症薬に対する主導的な TDM の実施は AS を推進できる<sup>6)</sup>。AST は「感染症治療の早期モニタリングとフィードバック」の対象として、施設内で薬物血中濃度の測定ができない施設においても、対象薬物の TDM 解析に関わることで AS を推進できる<sup>7)</sup>。

PK/PD 理論に基づいた治療計画は、有効性の確保や微生物の薬剤耐性を抑制できる<sup>8)</sup>。TDM は、PK/PD 理論に基づいた治療計画を実施する方法の 1 つであり、特に抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬で有用性が報告されている<sup>9-11)</sup>。また、抗 MRSA 薬だけでなく、βラクタム系薬においても<sup>12-14)</sup>、処方医に患者背景、腎機能、原因微生物、感染症の病態を評価した上で、PK/PD 理論に基づいた用法・用量設定の支援を実施することにより AS の推進が期待できる。

TDM の実施にあたり、薬物血中濃度測定が外部委託の場合に、結果報告が施設内測定よりも数日遅れるならば、検査の意義が薄れる<sup>15)</sup>。抗 MRSA 薬の TDM に関するアンケート調査<sup>16)</sup>によると、血中濃度測定結果が出るタイミングは、施設内測定の場合には全施設で検査当日であるのに対し、外部委託の場合には翌日あるいは 2 日以上を要するとの結果であった。病院管理者あるいは TDM 担当部署の責任者等は、外部委託する場合であっても、測定結果が主治医と AST に所属する薬剤師に対して迅速にフィードバックされる体制を構築する必要がある<sup>9,15)</sup>。また、AST に所属する薬剤師は主治医が正しく結果を評価できているかの確認と、解析結果を合わせたフィードバックを実施する必要がある。

近年、薬剤師による TDM ならびに PK/PD 理論に基づく用法・用量設定の最適化支援を行うための方法として、プロトコルに基づいた薬物治療管理 (Protocol Based Pharmacotherapy Management (PBPM)) の有用性が報告されている。米国では Collaborative Drug Therapy

Management (CDTM) として、医師と薬剤師が特定の薬物治療に関する契約を締結し、合意されたプロトコルに基づく薬剤師による薬物治療管理を実施している<sup>17)</sup>。本邦における PBPM とは、「医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコルに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師の承認のもと、薬剤の種類・投与量・投与方法・投与期間等の変更や検査オーダーを代行で行う」ことであり、現行制度のもとに薬剤師が実施可能で、様々な分野で活用されている<sup>18)</sup>。薬剤師による TDM に関する検査オーダーを含めた PBPM の導入により、TDM 実施率の上昇、血中濃度の適正化、副作用発生率の低下が報告されており<sup>9,19-21)</sup>、専門的知識と技能を有する AST に所属する薬剤師が主体となってプロトコルの作成と運用を実施すべきである<sup>22,23)</sup>。

TDM ならびに PK/PD 理論に基づいた用法・用量の適正化を推進するためには、感染症治療と臨床薬理学に関する専門的知識と技能を有する AST に所属する薬剤師をはじめとするチームスタッフが中心となって活動することが望ましいが、施設規模によっては人材の確保が難しい場合がある。その対処法として、マニュアルやプロトコルを整備し、業務の標準化を行った上で、病棟担当薬剤師と連携することで効率的な活動が可能となる<sup>9,19-21)</sup>。その場合、AST は病棟薬剤師が適切な処方設計を行えるように教育や支援を実施するとともに、専門知識を有する薬剤師を育成すべきである<sup>19,22,23)</sup>。

TDM や PBPM の実施にあたっては、医療機関の管理責任者ならびに薬剤部門の責任者の協力が必要不可欠であり<sup>22-27)</sup>、体制の整備ならびにスタッフのスキルアップ支援を実施すべきである。

#### 引用文献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—: 抗菌薬 TDM ガイドライン 改訂版。日化療会誌 2016
- 2) Bond CA, Raehl CL: Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1596-605.
- 3) 鈴木仁志, 貴田岡節子: 抗 MRSA 薬の適正使用システムの構築とバンコマイシンにおける初期投与設定の有用性。環境感染 2004;19:365-372
- 4) 寺町ひとみ, 安田美奈子, 岡田美智代, 高島英滋, 窪田傑文, 今井幸夫ら: 薬剤師主導による抗 MRSA 薬の初期投与量設計 TDM システムの評価 2 医療機関による評価。医療薬学。2006;32:985-996
- 5) 今浦将治, 木幡雄至, 小林光太郎, 高橋宏行, 横山晴子, 赤瀬朋秀ら: 集中治療室における薬剤師による MRSA 感染症治療への介入効果。薬学雑誌。2011;131:563-570
- 6) 小阪直史, 国府孝敏, 杉岡信幸, 山田幸司, 京谷憲子, 廣瀬有里ら: 抗菌薬適正使用推進チームによる抗 MRSA 薬使用適正化の試み。環境感染 2005;20:237-242
- 7) 霍間尚樹, 細川浩輝, 佐藤康, 池田考介, 中村博: ソフトウェアを用いた TDM 未導入施設における抗 MRSA 薬初期投与量の評価。日本病院薬剤師会雑誌。2014; 50:1241-1245
- 8) Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A: Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. 2015;21(5):319-29.
- 9) 中居肇, 松田俊之, 工藤香澄, 吉田泰憲, 佐藤幸緒, 中村一成: MRSA 感染症治療プロトコルに基づく薬物治療管理の検討。日本病院薬剤師会雑誌。2015;51:325-329

- 10) Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M: Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull.* 2003;26:876-9.
- 11) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 山本英, 玉木宏樹, 上村智哉ら: 抗 MRSA 薬適正使用のための薬学的な介入とその評価。環境感染。2010;25:15-21
- 12) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 玉木宏樹, 神田響, 磯部威ら: メロペネム PK-PD ソフトウェアを用いた個別的適正投与設計。TDM 研究。2012;17:53-60
- 13) Ishihara N, Nishimura N, Tamaki H, Karino F, Miura K, Isobe T, et al: Evaluation of a pharmacokinetic-pharmacodynamic approach using software to optimize the carbapenem antibiotic regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(6):422-9.
- 14) Yagi Y, Okazaki M, Higaki H, Nakai M, Hirata A, Miyamura M: Outcome evaluation of an intervention to improve the effective and safe use of meropenem. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(3):648-56.
- 15) 田中宏明, 植田正, 福田隆, 井川澄人, 岩城正宏: 抗 MRSA 薬に関する許可制導入とその効果。日本病院薬剤師会雑誌。2006;42:1199-1202
- 16) 浦田元樹, 太田美由希, 北村芳子, 濱口良彦, 田中義人, 寺沢匡史ら: 大阪地区における抗 MRSA 薬の TDM 業務の実態。TDM 研究。2010;27:16-24
- 17) American College of Clinical Pharmacy, McBane SE, Dopp AL, Abe A, Benavides S, Chester EA, et al: Collaborative drug therapy management and comprehensive medication management-2015. *Pharmacotherapy.* 2015;35(4):e39-50.
- 18) 厚生労働省: 医療スタッフの共同・連携によるチーム医療の推進について。厚生労働省医政局長通知、医政発 0430 第 1 号、平成 22 年 4 月 30 日
- 19) 大谷美奈子, 小野雄一郎, 伊藤岳, 垣尾尚美, 兵頭純子, 松本敏明ら: 治療薬物モニタリングへの薬剤師の積極的介入とその効果 バンコマイシン投与量決定プロトコル導入前後の比較。日本臨床救急医学会雑誌。2014;17:497-503
- 20) 片田佳希, 中川俊作, 田上裕美, 津田真弘, 都築徹教, 端幸代ら: プロトコルに基づいた薬物治療管理の臨床アウトカム評価 TDM オーダを含めたバンコマイシン処方設計支援。医療薬学。2016;42:14-22
- 21) 大谷美奈子, 小野雄一郎, 伊藤岳, 垣尾尚美, 兵頭純子, 松本敏明ら: 治療薬物モニタリングへの薬剤師の積極的介入とその効果 バンコマイシン投与量決定プロトコル導入前後の比較。日本臨床救急医学会雑誌。2014;17:497-503
- 22) 日本病院薬剤師会: プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) の円滑な進め方と具体的実践事例 (Ver.1.0)、平成 28 年 3 月 31 日、<http://www.jsph.or.jp/cont/16/0331-1.pdf>
- 23) 日本医療薬学会: プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM) 導入マニュアル ver.1、平成 28 年 3 月 26 日、<http://www.jsphcs.jp/cont/16/0613-1.pdf>
- 24) 継田雅美, 飛田三枝子, 山田徹, 小田明, 勝山新一郎, 吉川博子ら: バンコマイシン(VCM) 血中濃度解析を通じた院内感染対策委員会へのかかわり。環境感染 2000;15:259-263
- 25) 継田雅美, 飛田三枝子, 山田徹, 小田明, 勝山新一郎, 吉川博子ら: 抗 MRSA 薬血中濃度測定・解析による院内感染対策へのかかわり(第 2 報)。環境感染。2001;16:1-4
- 26) 鈴木仁志, 貴田岡節子, 阿部達也, 早川幸子, 木皿重樹, 大山美和子ら: 抗 MRSA 薬 TDM 解析システムにおけるパス導入と治療への影響 院内全体としての適正使用への取り組み。

医療薬学。2006;32:541-547

- 27) 鹿角昌平, 田中健二, 竹内道子, 若麻績律子, 中島恵利子, 高橋央ら: 抗菌薬 TDM の導入による適正使用への試み。日本病院薬剤師会雑誌。2008;44:759-762

## 8. 深在性真菌症に対する AS

### Executive summary

- 可能な限り早期から antifungal stewardship program が実践されるべきである。(A-II)
- 抗真菌薬適正使用マニュアルに準じた抗真菌薬使用に関する院内マニュアルの整備を推奨する。(B-III)
- VRCZ 使用に関しては TDM の実施を推奨する。(A-II)
- カンジダ血流感染症では、少なくとも発症早期と 1 W 後に眼科でカンジダ眼症の有無について診察を受けることを推奨する。(A-II)
- カンジダ感染症、アスペルギルス感染症などにおいて、病態が改善し、経口摂取が可能となり、下痢や嘔吐を認めなければ、原因真菌に活性を有する経口抗真菌薬への step down を検討するよう推奨する。(A-II)

### Literature Review

全身状態の不良な宿主や免疫抑制薬を使用中の患者では侵襲性真菌感染症を合併することが少なくない。また、宿主の基礎疾患によっては予防的に抗真菌薬が使用されることも多い。一方、病態に応じて数か月単位の治療期間が設定される場合もある。抗真菌薬の選択肢が拡がり、臨床現場で抗真菌薬が使用される場面は増加しつつある。カンジダ血流感染症の原因となる主な種には、*Candida albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*などがあげられる。少数ではあるが *C. lusitaniae* や *C. guilliermondii* が分離されることもある<sup>1,2)</sup>。カンジダ属は種によって抗真菌薬に対する感受性をおおむね推測することが可能であった。しかし近年では、元来アゾール系薬に耐性傾向を示す *C. glabrata* や *C. krusei* などの non-*albicans Candida* が増加したことに加え、アゾール系薬耐性・低感受性 *C. albicans* の増加が指摘されるようになっていく<sup>3)</sup>。また最近では、キャンディン系薬耐性 *C. glabrata*<sup>4,5)</sup> が新しい問題として認識されている。加えて、*Aspergillus fumigatus* のアゾール系薬耐性<sup>6,7)</sup> やアスペルギルス隠ぺい種<sup>8)</sup> の確認など、治療上の障壁となる新しい問題は少なくない。しかし、すべての診療部門において侵襲性真菌感染症の診療に関する十分な知識や経験が備わっているとは言えないのが現状である。したがって抗真菌療法に関しても、その使い分けや用量・用量、治療期間、カンジダ属に対する抗真菌感受性試験の推奨などに関するマニュアルを整備し、AS に準じた抗真菌薬適正使用の支援システム<sup>9)</sup> を院内に構築すべきである。

早期から適切な抗真菌薬が開始されることがカンジダ血症の予後に影響を及ぼす<sup>10)</sup> ことはよく知られている。Savage ら<sup>11)</sup> はカンジダ血症と細菌血症の治療について検討し、細菌血症では初日から適切な抗菌薬が開始されている症例が多かったのに対し、カンジダ血症では適切な抗真菌薬開始までに中央値で 2 日を要しており、有意差が認められたと報告している。また、侵襲性アスペルギルス症においても確定診断後に治療を開始した群と halo sign を根拠とした臨床診断で早期に治療を開始した群では、早期治療開始群の治療成績が良好であったとの報告<sup>12)</sup> がある。したがって antifungal stewardship program は治療開始時から、特にカンジダにおいては無菌検体から酵母様真菌が分離された時点から開始されるべきである。

国内で臨床応用可能な抗真菌薬のうち VRCZ では TDM が推奨される。本薬の代謝に関する CYP2C19 の遺伝子多型により代謝機能が低下している所謂 poor metabolizer がアジア人に多いことはよく知られている<sup>13)</sup>。また、VRCZ 血中濃度と有害事象の発現や治療効果には一定の相関がみられる。TDM の方法や目標トラフ値の設定については TDM ガイドライン<sup>14)</sup>を参照されたい。Park ら<sup>15)</sup>は 110 例の侵襲性真菌感染症の患者を対象にランダム化比較試験を行い、TDM の実施群と非実施群で安全性や治療効果を比較している。その結果、有害事象による VRCZ 中止率は TDM 群で有意に低く、有効率も有意差をもって TDM 群で高かったと報告しており、VRCZ の TDM の有用性を論じている。

カンジダ血症の患者ではカンジダ眼内炎の合併に注意が必要である。カンジダ血症の患者では適切な抗真菌薬の推奨以外に、カンジダ眼内炎の有無を確認するため速やかに眼科へのコンサルテーションを要するのは無論である。ただし、発症直後の眼科的診察で眼内炎が確認されなかった症例であっても、1 週間後の再検で眼病変を確認できる場合もあるとされる<sup>16,17)</sup>。したがって初回の眼科診察でカンジダ眼内炎が検出されない場合でも、1 週間後には再度、眼科へのコンサルテーションを行うよう勧めることが重要である。

侵襲性真菌感染症は多くが重症感染症であり治療は通常、注射薬で開始される。しかし、FLCZ、VRCZ、ITCZ には経口剤型が用意されており、注射薬に比して低い薬価に設定されている。これまでも侵襲性カンジダ症の臨床検討<sup>18-20)</sup>で、A 注射剤型から経口薬に変更可能としたプロトコルが採用されている。また、VRCZ や FLCZ のバイオアベイラビリティはそれぞれ 96%、および 90%と高く、これらの注射薬から経口薬へのステップダウンは血中濃度にほぼ影響を及ぼさないことが知られている。好中球数が保たれ、侵襲性カンジダ症の注射薬による治療経過が良好で、原因カンジダの感受性が FLCZ に高いことが判明し、消化管機能に問題がないと判断できる場合は FLCZ へのステップダウンを考慮する。また、アスペルギルス症の場合、VRCZ 注射薬で治療を開始した場合も、経口摂取が十分に可能な状況であれば VRCZ 経口薬へのステップダウンを考慮<sup>21)</sup>して良いと思われる。

#### 引用文献

- 1) Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al: Epidemiology and outcomes candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009; 48: 1695-703.
- 2) Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007; 20: 133-63.
- 3) Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD: Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species. Frontiers in microbiology. 2017; 7: doi: 10.3389/fmicb.2016.02173.
- 4) Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN: Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. J Clin Microbiol 2012; 50: 1199-1203.
- 5) Pfaller MA, Messer SA, Jones RN, Castanheira M: Antifungal susceptibilities of *Candida*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus* from the Asia and western pacific region; data from the SENTRY antifungal surveillance program (2010-2012). J antibiotics

- 2015; 68: 556-61.
- 6) Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al: Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1068-76.
  - 7) Bueid A, Howard SJ, Moore CB, Richardson MD, Harrison E, Bowyer P, et al: Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009. *J antimicrob Chemother* 2010; 65: 2116-8.
  - 8) Balajee SA, Kano R, Baddley JW, Moser SA, Marr KA, Alexander BD, et al: Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 3138-41.
  - 9) Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E: Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses.* 2015; 58 Suppl 2:14-25.
  - 10) Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1739-46.
  - 11) Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, Bagshaw SM, Cook D, Dodek P, et al: The Effect of Inadequate Initial Empiric Antimicrobial Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Bloodstream Infections: A Multi-Centre Retrospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016 11: e0154944. doi: 10.1371/journal.pone.0154944.
  - 12) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 408-15.
  - 13) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60: 661-6.
  - 14) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編: 抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版. 公益社団法人日本化学療法学会. 東京, 2016.
  - 15) Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al: The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 1080-7.
  - 16) Brooks RG: Prospective study of *Candida* endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2226-8.
  - 17) Parke DW 2<sup>nd</sup>, Jones DB, Gentry LO: Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology* 1982; 89: 789-96.
  - 18) Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al: A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1221-8.
  - 19) Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al: Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 883-93.

- 20) Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al: Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005; 366: 1435-42.
- 21) Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, Krance RA, Nemecek E, Blumer J, et al: Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 5770-9.

## 9. 特殊集団に対する AS

### Executive summary

- NICU に入室中の患者、妊婦、免疫抑制薬使用中の患者や発熱性好中球減少症の患者など、特殊な集団においては、各々のリスクを考慮しながら抗菌療法のモニタリングと必要に応じてフィードバックを行う。(A-III)
- 腎機能障害、肝機能障害などのため、抗菌薬の代謝・排泄が遷延しやすい患者の抗菌療法においては、より積極的に用量・用法の適正化を推進する。(A-III)
- 高齢者施設に入所中の患者においても適正な抗菌療法が実施されるよう、AS を実践することが推奨される。(B-III)
- 終末期患者に対しても過不足のない抗菌療法が実施されるよう AS を実践し、担当医をサポートすることが推奨される。(B-III)

AST の活動は基本的に施設全体にわたって実施されるべきである。特に NICU に入室している児や妊婦、免疫抑制薬使用中の患者や発熱性好中球減少症の患者など、特殊な臨床背景を有する集団においては各々のリスクを十分に考慮し、抗菌薬の選択や用量の設定に注意を払うべきである。また、腎機能障害、肝機能障害など抗菌薬の代謝・排泄が遅延しやすい患者に対する介入においても、血中濃度の上昇に伴う副作用出現のリスクについてはより慎重に評価し、積極的に用法・用量の適正化を図るべきことは論を待たない。

国内の高齢者施設には医師が常時勤務していない場合が多く、定期的な回診のみが行われている施設も少なくない。各々の患者の有するリスク因子によっては誤嚥性肺炎や尿路感染症を繰り返し発症することもあり、抗菌薬が使用される機会は多いと考えられる。しかし、高齢者施設の処方医が必ずしも抗菌化学療法の専門医であるとは限らない。また、専門の薬剤師を常時配置することは困難であり、高齢者施設内に AS に特化したチームを編成することは極めて難しいと考えられる。Jump<sup>1)</sup>らは退役軍人医療センターに附属する 160 床の長期療養施設で、週 1 回の感染症診療に関するコンサルテーションを行った結果、抗菌薬使用量が 30.1%減少し( $P < 0.001$ )、CD 陽性件数も有意に減少したと報告している。実際には各高齢者施設において、感染症診療専門チームの支援を定期的に受けることは困難と思われるが、このような地域での連携システムの構築を前向きに検討することは AS の普及を考える上で重要と思われる。

高齢で寝たきりの患者やがん末期の患者に感染症が合併することは多いが、宿主の免疫や嚥下機能、あるいは挿入された医療デバイスの問題などから、感染症を速やかにコントロールすることは難しい。高齢者、終末期の医療に関するいくつかのガイドライン<sup>2,4)</sup>が国内に整備されているが、人生の終末期にいかなる抗菌療法を実施するかについての議論は十分になされていない。AS の観点から過不足のない抗菌療法が実施されるよう、処方医をサポートすることが望まれる。

### 引用文献

- 1) Jump RLP, Olds DM, Seifi N, Kypriotakis G, Jury LA, Peron EP, et al: Effective antimicrobial stewardship in a long-term care facility through an infectious disease consultation service: Keeping a LID in antibiotic use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;

33: 1185-92.

- 2) 厚生労働省. 人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン. 平成 19 年 5 月 (改定 平成 27 年 3 月).
- 3) 日本学術会議臨床医学委員会終末期医療分科会. 対外報告 終末期医療のあり方について - 亜急性型の終末期について-. 平成 20 年 2 月 14 日.
- 4) 社団法人日本老年医学会 高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン 人工的水分・栄養補給の導入を中心として. 平成 24 年 6 月 27 日.