

抗微生物薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス

GUIDANCE FOR IMPLEMENTING AN ANTIMICROBIAL
STEWARDSHIP PROGRAM IN JAPAN

2024 年度改訂版(案)

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：川口 辰哉（熊本保健科学大学保健科学部医学検査学科）

副委員長：賀来 満夫（東北医科薬科大学医学部感染症学）

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）

小阪 直史（京都府立医科大学附属病院薬剤部）

関 雅文（埼玉医科大学医学部国際医療センター感染症科・感染制御科）

田邊 嘉也（新潟県立新発田病院内科）

藤田 直久（京都府保健環境研究所）

前田 真之（昭和大学薬学部臨床薬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（北海道科学大学薬学部薬物治療学分野）

吉田 耕一郎（近畿大学病院安全管理センター感染対策部）

アドバイザー：

二木 芳人（昭和大学）

（日本感染症学会）

柳原 克紀（長崎大学病院検査部）

関 雅文（埼玉医科大学医学部国際医療センター感染症科・感染制御科）

（日本環境感染学会）

菅野 みゆき（東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室）

菅原 えりさ（東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学）

（日本臨床微生物学会）

清祐 麻紀子（九州大学病院検査部）

高橋 俊司（市立札幌病院医療品質総合管理部感染管理担当課）

山本 剛（大阪大学大学院医学系研究科変革の感染制御システム開発学寄附講座）

（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）

松元 一明（慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座）

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 TDM 学会）

池田 賢二（大阪大学大学院薬学研究科）

（日本医真菌学会）

篠原 孝幸（国立感染症研究所真菌部）

山岸 由佳（高知大学医学部臨床感染症学講座）

2017 年に発行された「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」は、COVID-19 パンデミックを挟んで 6 年ぶりに初めての改訂の運びとなったが、この間に、わが国の抗微生物薬適正使用支援(antimicrobial stewardship : AS)を取り巻く環境が大きく変わった。まず 2016 年に国家プロジェクトである抗微生物薬耐性(antimicrobial resistance: AMR)対策に関するアクションプランがスタートし、これに呼応する形で 2018 年には待望の「抗菌薬適正使用支援加算」が新設され、AS 活動は一気に全国の医療機関に広がった。しかし、AS チーム活動を担う肝心の薬剤師や医師のフルタイム当量 (full-time equivalent: FTE)は諸外国と比べ低いままであることが学会のアンケート調査で明らかとなり、加算基準を満たすのは比較的大規模な医療機関のみであるといった課題も浮き彫りとなった。2022 年の診療報酬改定では、新興感染症等に対応できる医療提供体制の構築に向けた取組みとして、それまでの感染防止対策加算と抗菌薬適正使用支援加算が「感染対策向上加算 1～3」にまとめられ、さらに「外来感染対策向上加算」が新設されたことで、大規模施設だけではなく中小規模施設やクリニックでもインセンティブが得られるようになった。これら向上加算の施設基準には、当然ながら抗菌薬適正使用支援への取組みも含まれており、今後ますます AS の裾野が広がることが期待される。

このような背景から今回の改訂では、初版で手付かずであった“中小規模施設における AS”と“外来における AS”に関するガイダンスを加筆し、各論の「AS 実践プログラム」に追加した。また、抗真菌薬も対象としていることからタイトルを「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」から「抗微生物薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」に改め、さらに 6 年間のアップデートを各項目で反映させ、特に AS 推進のための組織体制構築、介入方法、新たな AS 評価指標などは大幅に加筆・修正された。

初版は、単に海外のガイドラインを転用するのではなく、わが国特有の医療事情や感染症の実態に即した形で指針を作成する必要があったことから、広く関連する 8 学会（日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会、日本薬学会、日本医療薬学会、日本 TDM 学会、日本医真菌学会）が協力して合同で完成させた。今回も、わが国における AS プログラムの更なる普及・定着が必要なことから、同じ枠組みで改訂を進めた。本ガイダンスが、医療機関の規模を問わず幅広く活用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 川口辰哉

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抗微生物薬適正使用支援プログラム（antimicrobial stewardship program, 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 の理解を深めるために、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	弱い推奨	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

◆略語一覧

略語	欧語	和語
AFS	antifungal stewardship program	抗真菌薬適正使用支援プログラム
AMR	antimicrobial resistance	抗微生物薬耐性
AS	antimicrobial stewardship	抗微生物薬適正使用支援
ASP	antimicrobial stewardship program	抗微生物薬適正使用支援プログラム
AST	antimicrobial stewardship team	抗微生物薬適正使用支援チーム
AUD	antimicrobial use density	抗菌薬使用密度
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> infection	クロストリディオイデス・ディフィシル感染症
CDSS	clinical decision support system	臨床意思決定支援システム
CRE	carbapenem-resistant Enterobacterales	カルバペネム耐性腸内細菌目細菌
DOT	days of therapy	抗菌薬使用日数
DS	diagnostic stewardship	診断支援

FLCZ	fluconazole	フルコナゾール
F-FLCZ	fosfluconazole	ホスフルコナゾール
FN	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
ICT	infection control team	感染制御チーム
ICU	intensive care unit	集中治療室
ISCZ	isavuconazole	イサブコナゾール
J-SIPHE	Japan surveillance for infection prevention and healthcare epidemiology	感染対策連携共通プラットフォーム
MALDI- TOF MS	matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry	マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行 時間質量分析計
NICT	neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
PAF	prospective audit and feedback	早期モニタリングとフィードバック
PBPM	protocol based pharmacotherapy management	プロトコールに基づく薬物治療管理
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態・薬力学
POCT	point of care testing	臨床現場即時検査
PCT	procalcitonin	プロカルシトニン
PSCZ	posaconazole	ポサコナゾール
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
VAP	ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VRCZ	voriconazole	ボリコナゾール
WHO	World Health Organization	世界保健機関

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
3. ASP の評価指標
4. AS 実践への教育・啓発活動
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(Optimization)のさまざまな方策：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, 投与期間と投与時期・各種ガイドラインの活用
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
8. 深在性真菌症に対する AS
9. 特殊集団に対する AS
10. 中小規模施設における AS
11. 外来における 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目細菌(carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE)など、新たな抗菌薬耐性菌（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^{1,2)}。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³⁾。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グローバルアクションプランの策定を各国に求めた⁴⁾。

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菌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²⁾。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⁵⁾、2023年4月7日に改訂された⁶⁾。

本ガイドスは、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菌薬が異なる我が国の現状に対して、人に対する抗菌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として2017年に初版が公表された⁷⁾。その後、診療報酬改定やCOVID-19パンデミックなど、世の中を取り巻く状況が変化するなか、新たな知見も踏まえて改訂を行うに至った。

1. ASとは

抗微生物薬適正使用支援（antimicrobial stewardship: AS）とは、主治医が抗菌薬を使用する際、個々の患者に対して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）ようにする目的で、感染症専門の医師や薬剤師、臨床検査技師、看護師が主治医の支援を行うことである⁸⁾。

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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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」の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、これらの取り組みに対して2012年には感染防止対策加算、2022年には感染対策向上加算、外来感染対策向上加算、2024年には抗菌薬適正使用体制加算といった保険診療上でも評価される仕組みが整備、改訂されており、対象範囲も医療機関から診療所まで拡げられている。

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。本ガイドンスの初版⁷⁾やASを推進するための提言¹¹⁾が公表された後、わが国では2018年の診療報酬改定で抗菌薬適正使用支援（AS）加算が新設され、これをきっかけに全国の医療機関にASTの設置が一気に広まった¹²⁾。その後の診療報酬改定においてAS加算は感染対策向上加算1に組み込まれ、対象範囲も入院患者だけではなく、外来患者に対しても外来感染対策向上加算が認められるようになった。

これまで、日本で行われているASの多くは断片的であったが¹²⁾、徐々に色々な範囲や取り組みに対して公表されてきている¹³⁾。一方、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¹⁴⁾。また、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。2023年時点においても人的資源は不足しているため、人材育成を行う体制を整備しなければならない¹⁵⁾。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（therapeutic drug monitoring: 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. : <https://www.who.int/publications/i/item/who-global-strategy-for-containment-of-antimicrobial-resistance> Accessed 12 Feb 2024.
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: 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: 377-380.
4. World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> Accessed 12 Feb 2024.
5. 厚生労働省, 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 2016 – 2020 : <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000120769.pdf> Accessed 12 Feb 2024.

6. 厚生労働省, 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議, 薬剤耐性アクションプラン 2023 – 2027 : https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf
Accessed 12 Feb 2024.
7. 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス. 日化療会誌 2017, 65 (5) : 650-687.
8. 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: 159-177.
9. 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.
10. 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.
11. 抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言「抗菌薬適正使用支援(Antimicrobial Stewardship: AS)プログラム推進のために」。日化療会誌 2016; 65: 380-85.
12. 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: 90-95.
13. Maeda M, Miyake T, Inose R, Ueda S, Matsugi K, Muraki Y et al. Bibliometric analysis of pharmacist's research on antimicrobial stewardship in Japan: an interrupted time series analysis on the implementation of the certification system for infection control pharmacists. J Pharm Health Care Sci. 2021, 7(1):38.
14. 日本化学療法学会抗微生物薬適正使用推進検討委員会 委員会報告. 第2回抗菌薬適正使用支援プログラム全国調査アンケート ; 2018年度診療報酬改定後における感染防止対策加算の算定種類別解析. 日化療会誌 2020 ; 68(6) : 599-607.
15. Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M et al. Impact of health policy on structural requisites for antimicrobial stewardship: A nationwide survey conducted in Japanese

hospitals after enforcing the revised reimbursement system for antimicrobial stewardship programs. J Infect Chemother. 2021 27(1):1-6.

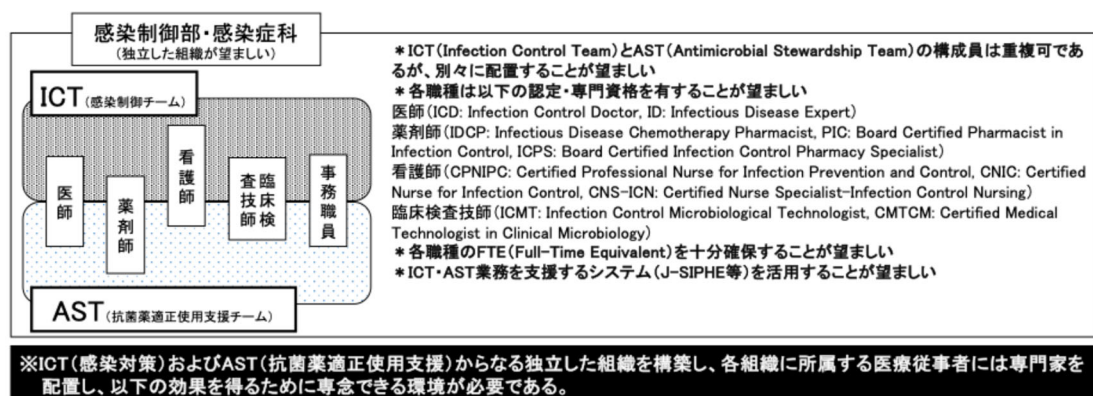
II. 総論

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¹⁾。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、当初は抗 MRSA 薬や広域スペクトラム抗菌薬など特定抗菌薬の使用制限（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。そこで、2018 年の診療報酬改定では抗菌薬適正使用支援（AS）加算が新設され、これをきっかけに全国の医療機関に AST が一気に広まった²⁾。さらに 2022 年の診療報酬改定では、AS 加算は感染対策向上加算に組み込まれて名称は無くなったが、内容そのものは加算要件として残されている。

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）。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^{3,4)}。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⁵⁾、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³⁾。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⁴⁾



2) 感染症管理体制を整備すること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。ASP の策定にあたっては、AS の基本戦略となる (I) 介入 (interventions) , (II) 抗菌薬使用の最適化 (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) 中小規模施設や外来における AS (small and medium-sized facilities and outpatient settings) , (VII) 教育・啓発 (education) など各項目について具体的対応を検討する^{3,6)}。

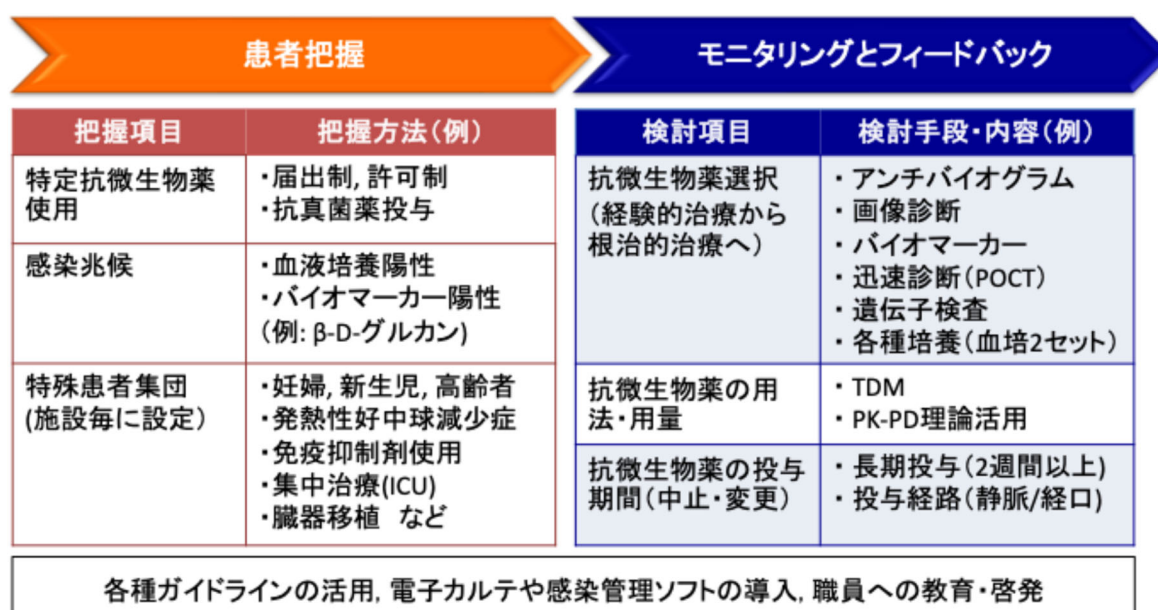
(I) 介入 (interventions)

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、本ガイドランスでは内容をうまく反映できるよう“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、特定抗微生物薬の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: protocol-based pharmacotherapy management) 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



(II) 抗微生物薬使用の最適化 (optimization)

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, 初期選択した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。初期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, 微生物の臨床現場即時検査 (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。

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, 薬物動態・薬力学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics: 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, アルベカシン, アミノグリコシド系薬, ボ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（microbiology and laboratory diagnostics）

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微生物検査（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、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析計（matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry: 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 は日常の感染症診断にも応用され、肺炎球菌やレジオネラ菌などの細菌感染症、インフルエンザや COVID-19 などのウイルス感染症においても迅速診断が可能であることから、抗微生物薬適正使用にも有用である。またプロカルシトニン（procalcitonin: PCT）などの感染症バイオマーカーも、診断のみならず抗微生物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。

このように、微生物学的診断は AS にとって極めて重要な要素の一つであることから、各施設で適切な微生物検査体制を構築する必要があり、これを支援するための方策として“診断支援（diagnostic stewardship: DS）”への取り組みが進んでいる⁷⁾。

（IV）AS の評価測定（measurement）

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（special population）

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（febrile neutropenia: 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（intensive care unit: ICU や neonatal intensive care unit: 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）中小規模施設や外来における AS（small and medium-sized facilities and outpatient settings）

2021 年時点で全国の医療機関は約 18 万施設ほど存在し、そのうち病院は 8,205 施設のみであり、残りは外来中心の一般診療所（歯科を含む）である⁸⁾。さらに病院を病床別にみても、約 90%が 300 床未満の中小規模の病院である⁸⁾。全国の津々浦々に AS を浸透するためには、このように本邦の医療機関の大多数を占める中小規模病院や診療所においても、施設規模や役割に応じた適切な ASP の構築や実行が求められる（各論 10, 11）。

（VII）教育・啓発（education）

抗菌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。米国のガイドラインを参考に、表 1 に本邦の実情に合わせた ASP 作成のためのチェックリストを示した^{3,6)}。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代表的なものを記載しており、各施設の状況に応じて取捨選択し、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*
1 ASの組織体制づくり			
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。			
2 介入			
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(許可制やその代替案)がとられている。			
3 抗微生物薬使用の最適化			
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・エスケ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。			
4 微生物検査・臨床検査の利用			
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。			
5 AS の評価測定			
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。			
6 特殊集団に対する AS			
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。			
7 教育・啓発			
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。			

引用文献

- 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. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000114881.pdf> Accessed 12 Feb. 2024.
- 2) 日本化学療法学会抗微生物薬適正使用推進検討委員会 委員会報告. 第2回抗菌薬適正使用支援プログラム全国調査アンケート；2018年度診療報酬改定後における感染防止対策加算の算定種類別解析. 日化療会誌 2020; 68(6): 599-607.

- 3) 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.
- 4) 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 : 380-85.
- 5) 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; 41:415-23.
- 6) 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: e51-e77.
- 7) 清祐麻紀子, 木部泰志, 口広智一, 高橋俊司, 大毛宏喜 : Diagnostic Stewardship: DS の実践ガイド. 日臨微生物会誌 2022; 32: 5-14.
- 8) 厚生労働省. 令和 3（2021）年医療施設（動態）調査・病院報告の概要.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/21/dl/11gaikyou03.pdf> Accessed 12 Feb. 2024.

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 と協力する。(A-III)
- c. AST 要員は ICT を兼務できる。(C-III)
- d. AST のメンバーには施設規模に応じた ASPs 実践のための業務時間確保が必要である。(A-II)
- e. 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、臨床検査技師や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^{1,2)}（総論図 1）。本邦では、すでに旧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³⁾。

機能的かつ持続可能な AST 活動に必要な人的資源は国際的にも議論されており⁶⁻⁸⁾、各国からさまざまな勧告が示されている。人的資源を評価する指標としては、フルタイム当量 (full-time equivalent; FTE) が国際的に用いられている。FTE は常勤職員換算の仕事量（率）を表す単位であり、単純な人数よりも定量的かつ実情に即した人的資源の評価や比較が可能である。例えば、常勤職員が週 40 時間勤務であれば、その内 ASPs の業務を週に 20 時間実施している場合は FTE=0.5 である。米国、オーストラリア、カナダはほぼ共通した内容となっており、急性期の病床数 100 あたり、医師 FTE=0.1 および薬剤師 FTE=0.3 が推奨されている^{6,8)}。一方、オランダからは、複数の ASPs の展開および AST 活動に関連するさまざまな管理業務を遂行するための AST への人的資源として、300 床規模で 1.25~1.49FTE、750 床規模で 2.09~2.33FTE、1200 床規模で 2.93~3.18FTE が必要と報告されている⁹⁾。

実際の活動である各 ASPs の実施に必要な人的資源の報告は限られているが、オランダの調査においては、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（prospective audit

and feedback: PAF) を実施するために、病床規模 300 床あたり年間 300hr (約 0.2FTE) が必要と報告されている⁹⁾。また、米国感染症学会の調査によると、米国の病院では、AST の医師は平均 4.5hr/週 (約 0.1FTE)、AST の薬剤師は 19.5hr/週 (約 0.5FTE) を PAF の実施に費やしていると報告されている⁷⁾。本邦からもいくつか報告があるが、業務量は各施設の広域抗菌薬の処方頻度・使用量、電子カルテや部門システムの導入状況、検査部門の体制、活動内容によって相違が生じる¹⁰⁻¹³⁾。一定の成果を出すためには、投入した人的資源、活動 (介入) 内容、頻度は重要な要素であり、より頻回の活動や対象の拡大に伴って FTE が増加することにより、ASP のプロセスやアウトカムが改善することが報告されている^{13,14)}。

本邦では、2018 年に当委員会が実施した ASPs に関する全国調査では、ASP ににかかわる人的資源の不足と、多くの医療機関が感染症を専門とする医師および薬剤師の育成と人員充足を望んでいることを明らかにした¹⁵⁾。さらに、医師および薬剤師の FTE と ASP の実施には強い正の相関関係が認められることから、本邦における AST コアメンバーの FTE 推奨値を公表した (Table 1)¹⁶⁾。診療報酬の算定要件では、AST には専任 (FTE $\geq$ 0.5) の医師、看護師、薬剤師、検査技師を配置し、その内 1 名を専従 (FTE $\geq$ 0.8)¹⁷⁾とするよう定められている。しかし、これはあくまでも算定のための基準であり、AST が機能するための人的資源とは限らないことに注意が必要である。前述の通り、病床規模と ASP の活動対象および内容によって必要な人的資源は大きく異なる。特に 300 床を超える中～大規模の病院では、薬剤師の専従者を複数名配置することが望ましく、より効果的な ASP が実施可能となる。ただし、やみくもに人的資源を投入するのではなく、システム化やマニュアル化による業務の効率化は重要であり¹⁸⁻²⁰⁾、ASP の実施に特化した電子カルテ・部門システムの普及が望まれる^{7,18)}。

Table 1 : AST コアメンバーに必要な病床規模別の FTE 推奨値 (文献 16 より引用)

	<100 床	101-300 床	301-500 床	>500 床
医師 FTE	0.5	0.5	0.8	0.8
薬剤師 FTE	0.5	0.8	1.3	1.6
FTE 計	1.0	1.3	2.1	2.4

専任 : FTE=0.5 相当, 専従 : FTE=0.8 相当

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菌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⁴⁾。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菌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 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⁵⁾。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。

引用文献

- 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> Accessed 12 Feb 2024.
- 6) Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E, Beovic B, de With K, Goossens H, et al. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 785-7.
- 7) Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, Fishman NO, Goodman EL, Kravitz GR, et al. Essential resources and strategies for antibiotic stewardship programs in the acute care setting. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1168–74.
- 8) Pezzani MD, Carrara E, Sibani M, Presterl E, Gastmeier P, Renk H, et al.; ARCH working group. White Paper: Bridging the gap between human and animal surveillance data, antibiotic policy and stewardship in the hospital sector-practical guidance from the JPIAMR ARCH and COMBACTE-MAGNET EPI-Net networks. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: ii20-ii32.
- 9) Ten Oever J, Harmsen M, Schouten J, Ouwens M, van der Linden PD, Verduin CM, et al. Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 1273–9.
- 10) 丹羽隆, 篠田康孝, 鈴木昭夫, 大森智史, 太田浩敏, 深尾亜由美, 他 : Infection Control Team

による全入院患者を対象とした注射用抗菌薬適正使用推進実施体制の確立とアウトカム評価。
医療薬学 2012; 38: 273-81.

- 11) 大橋健吾, 篠田康孝, 松岡知子, 吉田真也, 森卓之, 林秀樹, 他: 全注射用抗菌薬使用患者を対象とした薬剤師による prospective audit and feedback の介入状況評価。医療薬学 2018;44: 305-12.
- 12) Honda H, Murakami S, Tagashira Y, Uenoyama Y, Goto K, Takamatsu A, et al. Efficacy of a postprescription review of broad-spectrum antimicrobial agents with feedback: A 4-year experience of antimicrobial stewardship at a tertiary care center. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(12): ofy314.
- 13) 前田真之, 詫間隆博, 内藤結花, 宇賀神 和久, 寺田 真悠子, 小司 久志, 他: 血液培養陽性患者に対する抗菌薬適正使用支援プログラムに基づく早期介入のアウトカム評価—後ろ向き準実験的研究—. 日化療会誌 2017; 65: 751-7.
- 14) Umemura T, Mutoh Y, Ota A, Ito Y, Mizuno T, Oguchi H, et al. Influence of change of full-time equivalents on post-prescription review with feedback interventions in an antimicrobial stewardship. Biol Pharm Bull. 2022; 45: 235-9.
- 15) Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, et al. The first nationwide survey of antimicrobial stewardship programs conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother. 2019; 25: 83-8.
- 16) Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, et al. Essential human resources for antimicrobial stewardship teams in Japan: Estimates from a nationwide survey conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother. 2019; 25: 653-6.
- 17) 厚生労働省健康局総務課がん対策推進室: がん診療連携拠点病院の指定更新等に向けた留意事項について. 事務連絡 平成 21 年 6 月 22 日. https://ganjoho.jp/med_pro/liaison_council/bukai/shiryo1/pdf/sanko_03.pdf Accessed 12 Feb 2024.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.

2. 介入

Executive Summary

- a. 介入の中心となる方策として、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（prospective audit and feedback）と②抗微生物薬の事前承認（preauthorization）を推奨する（A-II）
- b. 介入の方策は、施設独自の課題や利用可能なリソースを考慮して選択的に組み合わせる（A-II）
- c. 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では、感染症治療の治療開始から終了までの包括的な患者レビューを実施し、治療を最適化するための介入を行う（A-III）
- d. 抗微生物薬の事前承認において、感染症や感染管理を専門とする医師による承認プロセスを行う事が困難な場合は、その代替策として特定抗微生物薬使用の即時把握と介入を条件とする“条件付き届出制”を推奨する（C-III）
- e. 抗微生物薬使用届出制は、特定抗微生物薬の使用状況や使用理由を早期に把握するためのツールとして利用する（B-II）
- f. AS に係る業務負担の軽減や介入プロセスの精度向上と拡大のために、AS を支援する情報技術（IT）を導入することが望ましい（B-II）

Comments/Literature Review

1) 介入の概要

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。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。AS による介入の中心的な手法として、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、多くの国で導入されている^{1,2)}。AS の介入には、中心となる 2 つの介入以外にも多くの手法があり、自施設の課題や目標、利用可能なリソースに応じて選択や組み合わせが可能である³⁾。わが国で広く普及している抗微生物薬使用届出制（以下、届出制）は、一時的な抗微生物薬使用抑制効果はあるものの、時間が経つとシステムが形骸化して適正使用効果が持続しないことが指摘されている⁴⁾。そのため届出制は、施設で定めた特定抗微生物薬の処方を AST が把握するために利用し、早期からのモニタリングのきっかけを掴むツールとして用いるべきである。抗微生物薬使用の事前承認（いわゆる許可制）における承認プロセスは、感染症や感染管理を専門とする医師が担うべきであるが、わが国でこの条件を満たす施設は必ずしも多くはない。そこで本ガイドンスでは前回に引き続き、届出制等を利用した特定抗微生物薬使用の即時把握と介入を条件に、許可制と同様の効果が期待できる仕組みとして「条件付き届出制」を定義し、これを事前承認における許可制の代替策として推奨する。また、AS 業務の負担軽減やモニタリングの精度向上と

拡大のために、AS を支援する IT ツールを導入することが望まれる。

2) 標準的な介入の方策

2)-1. 中心となる方策

(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、特定の抗微生物薬の使用、感染症検査の結果、また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（レビュー）を行い、最適な介入の機会を特定してフィードバック（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では、モニタリング対象の治療経過を定期的に把握し、介入の必要性やタイミングを判断する人的なリソースが求められる。近年では電子カルテの普及により、比較的容易にモニタリング対象を把握できるようになってきている。モニタリング対象の例としては、特定抗微生物薬（カルバペネム系抗菌薬や抗緑膿菌活性を有する抗菌薬、特定の微生物に適応症を有する薬剤等）の使用、感染症検査（血液培養をはじめとする無菌材料検体の陽性等）、特定の部署（ICU や NICU 等）や特殊病態（FN 等）があり、施設の特徴や課題に応じて選択が可能である。本手法のメリットとしては、モニタリングの段階で比較的多くの臨床情報を把握できていることから、介入側（AST）は具体的な提案を提示することができる。また、介入される側が提案受入の可否を選択できる（説得的介入）ことから、処方医の自立性を確保しやすい。本手法は臨床転帰に大きな影響を与えることなく抗微生物薬使用の適切性を改善し、薬剤耐性菌の減少や薬剤感受性率の回復、クロストリディオイデス・ディフィシル感染症

（*Clostridioides difficile* infection: CDI）の発生率減少、抗微生物薬の投与期間や入院期間の短縮、医療費の削減等の有効性を示す多くの報告がある⁵⁻¹³⁾。デメリットとしては、治療開始時の不適切な抗微生物薬の使用を防ぐことができないため、適切な抗微生物薬の開始が遅れる可能性がある。また、AST からの提案の受入は、AST 側の技量やフィードバックの方法も影響されることから、感染症治療に関する専門的な知識を備えた医師や薬剤師のさらなる育成や¹⁴⁾、主治医側との信頼関係の構築が必要である。早期からのモニタリングとフィードバックは、AST 担当者の負担が大きいことから、AS 業務に対する人的資源の確保とともに、IT システム導入による業務効率化が求められる。

(2) 抗微生物薬の事前承認

抗微生物薬の事前承認（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処方する前に承認者による承認プロセスを課すことで、抗微生物薬の使用制限と適正化を図る手法である。

抗微生物薬の事前承認では、対象とした抗微生物薬が患者に適切であるかを処方前に判断できることから、不必要な抗微生物薬の使用が減少し、適切な抗微生物薬が選択される可能性を高めることができる。また、承認プロセスの過程で承認者（感染症や感染管理を専門とする医師）への

コンサルテーションが行われることから、処方医への教育的な効果も期待できる。事前承認の有効性としては、抗微生物薬使用量と投与期間の減少や薬剤耐性菌の減少、薬剤感受性の回復、CDIの発生率の減少等が報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。デメリットとしては、処方医からの承認申請の段階での情報不足（微生物検査の結果が判明していない等）であることや、介入効果が承認者の熟練度に依存すること、また、処方医の自立性が損なわれることで必要な協力関係を損なうおそれがある¹⁸⁾。事前承認制で得られた薬剤耐性菌の減少や薬剤感受性率の回復は、効果が限定的であること指摘されており¹⁹⁾、制限した抗微生物薬以外の使用量が増加するバルーン効果が生じる可能性もある²⁰⁾。そのため、事前承認を導入した場合には、承認対象以外の抗菌薬使用状況や薬剤感受性についての継続的なモニタリングが必要となる。運用上の問題点として、業務時間外の承認プロセス（例：24 時間 365 日のオンコール体制等）の負担が大きいことや、承認が遅延した場合に治療の開始が遅延することが考えられる。わが国の現状として感染症や感染管理を専門とする医師は依然不足しており、2018 年の日本化学療法学会による調査では、実際に事前承認を導入している施設は回答施設の 2 割以下であった²¹⁾。そのため、事前承認と同等の効果が期待できる代替策として、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として、前回のガイダンスに引き続き「条件付き届出制」を推奨する²²⁾。

(3) 抗微生物薬使用届出制

抗菌薬使用届出制（いわゆる届出制）は、特定の抗微生物薬処方時に用紙や電子カルテからの届出を処方医に義務付けることで、抗微生物薬使用の抑制や AST が使用状況を把握して感染症治療の早期からのモニタリングを開始するきっかけとして利用する手法である。

わが国で広く普及している抗微生物薬使用届出制は、わが国独自の AS における一手法と捉えることができる。届出制は、電子カルテなどが導入されていない施設にとって、特定抗微生物薬の使用を把握する有用な手段となりうる。これまでに、届出を感染症治療の早期からのモニタリングのきっかけとすることで、抗微生物薬適正使用を推進したとの報告がなされている²³⁻²⁵⁾。しかし、紙ベースの届出制は、届出提出の遅延や提出率の低下が危惧されるだけでなく、提出漏れの確認や未提出例への対応など、AST の負担も大きい。また、抗微生物薬の使用抑制効果は一時的なものであり、時間が経つとシステムが形骸化して適正使用効果が持続しないことが指摘されている⁴⁾。

(4) フィードバックの方法

フィードバックの方法には、推奨内容のカルテ記載や電話連絡、対面でのディスカッション、または感染症を専門とする医師へのコンサルテーションがあり、できるだけ効果の高いコミュニケーション方法を選択すべきである。Morton らは、フィードバックの方法として、電子カルテへのコメント記載と対面アプローチ（直接対面して推奨を伝える）とを比較したところ、対面による提案の受け入れはカルテ記載よりも高かったと報告している²³⁾。Hurst らは、主治医への対面アプ

ローチを“ハンドシェイクスチュワードシップ handshake stewardship”と定義し²⁴⁾、この方法による 8 年間の活動で、入院患者に対する抗微生物薬の使用量や処方患者数の減少が得られ、これに起因した死亡率、再入院、入院期間に対する悪影響は無かったと報告している。対面アプローチによる AST 担当者の負担を考慮して、必要に応じて介入の対象を限定することを提案している²⁵⁾。

2)-2. 選択可能な介入の方策

中心となる介入に加えて、選択可能な介入の方策を実施する。選択可能な介入は、すべてを直ちに実施するのではなく、ASP の目標や優先順位、利用可能なリソースに基づき計画的に行う必要がある。リソースには、AST メンバーの 1 日の活動時間、感染症を専門とする医師の AS への協力や相談体制の有無、電子カルテの導入やそれと連動する IT システム利用の有無等がある。

(1) 抗微生物薬処方後のレビューによる介入

抗微生物薬処方後のレビューによる介入には、抗微生物薬の用法・用量の最適化、デ・エスカレーション (de-escalation)、注射薬から経口薬へのスイッチ療法^{26,27)}、投与期間、各種ガイドラインの活用などがある【6. 最適治療の様々な方策】。また、患者毎の抗微生物薬用法・用量の最適化や PK/PD に基づく用法・用量の設定、治療的薬物モニタリング (TDM) 実施に向けた体制の構築などがあげられる【7. TDM ならびに PK/PD 理論に基づいた用法・用量の適正化】。

(2) 抗微生物薬再評価 (Antimicrobial time-out)

経験的治療で選択された抗微生物薬は、その投与が最適であるかを再評価する必要がある。Antimicrobial time-out とは、主治医が抗微生物薬投与開始から 48～72 時間後に、臨床経過と微生物学的検査の結果や画像等をレビューして、抗微生物薬の必要性や選択、用法・用量、治療期間、de-escalation を再評価することである²⁸⁾。抗微生物薬 time-out により、経験的治療で選択した抗微生物薬の中止や de-escalation の促進、治療期間の短縮が示されていることから^{29, 30)}、AST が行う感染症の前向き監査とフィードバックを補完する役割として認識される。現状で適切な time-out のタイミングは明らかでないが、薬剤師主導による time-out により患者に不利益を与えることなく抗微生物薬の治療期間を短縮したとの報告³¹⁾もあることから、主治医による time-out を待たずに AST が推奨を提案することも考慮される。

(3) 施設特性に応じた感染症診療ガイドラインやクリニカルパスの策定

施設の特性（地域の疫学、微生物の薬剤感受性、院内採用薬、実施可能な検査等）に応じて、日常診療に関連する情報を使い易い形で施設ガイドラインを策定することで、初期治療での最適な抗微生物薬の選択、治療期間の最適化、死亡率の低下や医療費の削減につながることが示されている^{32,33)}。病院における抗菌薬使用の大部分を一般的な感染症（下気道感染症、尿路感染症、皮膚軟部組織感染症）が占めることから、優先的に策定すべきである³⁰⁾。術後感染予防抗菌薬の使用適正化については、クリニカルパスの策定や見直しと AST による介入により、術後感染発生率を上昇させることなく、適切な抗菌薬の選択や投与量・投与開始時間の最適化が示されている^{1,34,35)}。

(4) 抗菌薬アレルギー歴の再評価 (Antibiotic allergy de-labelling)

患者プロファイルに抗菌薬アレルギーと登録された患者は、第一選択ではなく代替の抗菌薬が選択されることになることで、手術部位感染症の増加、薬剤耐性菌による感染、CDI 発症のリスクを高めることや、入院期間の長期化、死亡率の上昇が指摘されている^{36,37)}。そのため、不正確な抗菌薬アレルギー登録を解除するための積極的な介入が求められている。

近年、患者のアレルギーリスクを階層化し、低リスク患者には皮膚テストを実施せず、内服チャレンジテストによる評価で不正確な β ラクタム系抗菌薬アレルギー登録を解除する戦略が用いられている³⁸⁾。患者アレルギーリスクの階層化には、アレルギーの非専門家が皮膚検査等を実施することなく安全に利用できるツールが必要である。Reichel らは、アルゴリズムによる5つの質問を用いた問診を作成して、アレルギーリスクの階層化を行ったところ、低リスクと評価した患者(124例)の全例で、 β ラクタム系抗菌薬の投与が可能であったと報告している³⁹⁾。Trubiano らは、ペニシリンアレルギーのリスク予測モデルから、4つの特徴(5年以内のイベント、アナフィラキシー/血管浮腫、または重度の皮膚有害反応、アレルギー発現時に治療を要したか)による重症度の階層化ツール(PEN-FAST)を作成した。このツールで低リスクと判断した患者での検証において、アレルギーに対する陰性的中率は96.3% (95%CI: 94.1~97.8)であったとしている⁴⁰⁾。また、国際多施設ランダム化試験において、PEN-FAST で低リスクと判断された患者に対するアレルギー診断検査において、内服チャレンジテストのみでの評価は、標準的検査方法(皮膚検査とそれに続く内服チャレンジテスト)に対して非劣性であったと報告している⁴¹⁾。

(5) 微生物学的検査や診断検査

経験的な初期治療での抗微生物薬選択適正化のために、施設毎のアンチバイオグラムを作成して定期的に更新するとともに、特に重要な微生物や部署等では階層化を考慮する^{42,43)}。

薬剤感受性検査結果の報告では、レポートに提示する抗菌薬の種類を制限する選択的薬剤感受性報告(selective reporting)や段階的薬剤感受性報告(cascade reporting)導入による効果が報告されており、不要な抗菌薬や不必要な広域スペクトラム抗菌薬の使用量減少効果が示されている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。一方で、これら制限的な薬剤感受性報告の導入に際しては、現時点で具体的なガイドラインが示されていないことや、薬剤感受性結果レポートシステムの対応等のハード面での課題がある⁴⁷⁾。POCT やバイオマーカーの応用することで、抗菌薬処方削減効果が示されている⁴⁸⁾【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) AS を推進するための教育・啓発

ASP には教育的な要素が含まれるものが多く、教育啓発的な介入は単独で実施するのではなく、早期モニタリングとフィードバックのような他の介入と組み合わせて実施することで、より高い効果が得られることが示されている^{49,50)}。ただし効果や行動変容を維持するためには継続的な介入が必要となることから、AST はラウンドやコンサルテーションにおいて、教育的要素を積極的に行う仕組みを取り入れることも重要である。ASには学際的なアプローチが必要であることから、

医師以外の医療スタッフに対する教育・研修を取り入れることで、AS の啓発となることが期待される【4. AS 実践への教育・啓発活動】。

3) ASP を支援する情報技術 (IT) の活用

日々の AS 活動に係る業務負担を軽減し、介入プロセスの精度の向上や拡大のために、AS を補完する IT システムの導入が求められている⁵¹⁾。現在、ASP を支援する IT ツールには、電子カルテベースのシステム、電子カルテのアドオンシステム、外部システムの3つに分けられる。電子カルテベースやアドオンのシステムは、AS に関連する日常的な業務の効率化に有用である。

IT システム活用の例として、①事前使用承認プロセスや経験的治療の抗微生物薬選択支援⁵²⁻⁵⁴⁾、②抗微生物薬処方後のレビュー作業（対象例の検索やトリアージ）の負担軽減⁵⁵⁻⁵⁸⁾、③診断検査の管理（結果のリアルタイム通知や不適切な検査の削減等）⁵⁹⁾、④AS の評価指標算出（抗微生物薬使用量、アンチバイオグラム、抗微生物薬使用届出の管理）等のレポート機能、⑤AST メンバー間のコミュニケーションツールがあげられる。他に、外部システム（市販データベースソフト）を利用することでコストを抑えて AS 業務の効率化を図る方法も報告されている⁶⁰⁻⁶²⁾。近年、スマートフォンと連動した臨床診断支援システム（clinical decision support system: CDSS）も普及しており、限られた研究であるが、ガイドライン遵守率の向上や薬剤感受性率の回復が示されている⁶³⁾。感染対策連携共通プラットフォーム（Japan surveillance for infection prevention and healthcare epidemiology: J-SIPHE）は、入院 EF 統合ファイル等を取り込むことで、抗菌薬使用量・抗菌薬使用日数・抗菌薬使用患者数が算出され、抗菌薬使用動向サーベイランスに参加することができる⁶⁴⁾。

引用文献

- 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) Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, et al: Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control 2019; 8: 35
- 3) Honda H, Ohmagari N, Tokuda Y, Mattar C, Warren DK. Antimicrobial stewardship in inpatient settings in the Asia Pacific region: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2017; 64(suppl 2): S119-S126
- 4) 坪井昭, 小野朗, 吉本静雄. 特定抗菌薬使用前届出制の抗菌薬適正使用への効果. 日本環境感染学会誌 2008; 23: 295-298.
- 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) 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
- 7) DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* 2012; 40: 526-9
- 8) 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
- 9) Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, Prasad PA, et al: Impact of a prospective-audit-with-feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012; 1: 179-86
- 10) Kociulek LK, Gerding DN, Carrico R, Carling P, Donskey CJ, Dumyati G, et al: Strategies to prevent *Clostridioides difficile* infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023; 44(4): 527-49
- 11) DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* 2012; 40: 526-9
- 12) 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
- 13) Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control* 2010; 38: 38-43
- 14) Bessesen MT, Ma A, Clegg D, Fugit RV, Pepe A, Goetz MB, et al: Antimicrobial stewardship programs comparison of a program with infectious diseases pharmacist support to a program with a geographic pharmacist staffing model. *Hosp Pharm* 2015; 50: 477-83
- 15) 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
- 16) Reed EE, Stevenson KB, West JE, Bauer KA, Goff DA. Impact of formulary restriction with prior authorization by an antimicrobial stewardship program. *Virulence* 2013; 4: 158-62
- 17) Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programs on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1748-5
- 18) Szymczak JE, Kitt E, Hayes M, Chiotos K, Coffin SE, Schriver ER, et al: Threatened efficiency not autonomy: Prescriber perceptions of an established pediatric antimicrobial stewardship program.

Infect Control Hosp Epidemiol 2019; 40: 522-7

- 19) 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
- 20) Burke JP: Antibiotic resistance--squeezing the balloon? JAMA 1998; 280: 1270-1
- 21) Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, et al: The first nationwide survey of antimicrobial stewardship programs conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother. 2019; 25: 83-8
- 22) 日本化学療法学会, 他 : 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス. 日化療会誌 2017; 65: 650-87
- 23) Morton JB, Curzake DJ, Morrill HJ, Parente DM, Gaitanis MM, LaPlante KL: Verbal communication with providers improves acceptance of antimicrobial stewardship interventions. Infect Control Hosp Epidemiol 2016; 37: 740-2
- 24) Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK: Handshake stewardship: A highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. Pediatr Infect Dis J 2016; 35: 1104-10
- 25) MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, et al: Sustainability of handshake stewardship: extending a hand is effective years later. Clin Infect Dis 2020; 70: 2325-32
- 26) Jones M, Huttner B, Madaras-Kelly K, Nechodom K, Nielson C, Bidwell Goetz M, et al: Parenteral to oral conversion of fluoroquinolones: low-hanging fruit for antimicrobial stewardship programs? Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33: 362-7
- 27) Garwan YM, Alsalloum MA, Thabit AK, Jose J, Eljaaly K: Effectiveness of antimicrobial stewardship interventions on early switch from intravenous-to-oral antimicrobials in hospitalized adults: A systematic review. Am J Infect Control. 2023; 51: 89-98
- 28) Patrick K, Michael P, Stephanie S, Lucas TS: A timeout on the antimicrobial timeout: where does it stand and what is its future? Curr Treat Options Infect Dis. 2018; 10: 281-90
- 29) Adams SM, Ngo L, Morpew T, Babbitt CJ: Does an antimicrobial time-out impact the duration of therapy of antimicrobials in the PICU? Pediatr Crit Care Med 2019; 20: 560-7
- 30) Richardson SR, Neuner EA, Athans V, Srinivas P, Wesolowski J, Gordon SM, et al: Evaluation of an electronic antimicrobial time-out on antimicrobial utilization at a large health system. Infect Control Hosp Epidemiol 2019; 40: 807-9
- 31) Wirtz AL, Burns AN, Lee BR, Frank TS, Fitzmaurice L, Ogden RK, et al: Effectiveness and safety of mandatory antimicrobial indications and durations and a pharmacist-driven 48-hour time-out in a pediatric hospital. Am J Health Syst Pharm 2020; 77: 614-21
- 32) 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. CAPITAL study investigators. Community-acquired pneumonia intervention trial assessing levofloxacin. JAMA 2000; 283: 749-55
- 33) Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, Akkermans RP, Kullberg BJ, Grol RP, van der Meer JW. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2007; 44: 931-41
 - 34) 松岡知子, 高嶋かれん, 大橋健吾, 篠田康孝, 宇野雅博, 池田義明, 他 : 周術期予防抗菌薬適正化に向けたガイドラインに基づくクリニカルパス整備と監視体制の構築 経尿道的内視鏡手術における有用性評価. 医療薬学 2021; 47: 639-46
 - 35) 熊谷康平, 畑裕基, 村津圭治, 畑啓昭 : 術後感染予防抗菌薬の適正使用に向けた病棟薬剤師による電子カルテを用いた処方提案の効果. 日外感染症会誌 2020; 17: 167-71
 - 36) Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG: Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA 2019; 321: 188-99
 - 37) Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ: Antibiotic allergy. Lancet 2019; 393: 183-98
 - 38) Anstey KM, Tsao L, Otani IM. Drug Allergy Delabeling programs: recent strategies and targeted populations. Clin Rev Allergy Immunol 2022; 62: 484-504
 - 39) Reichel A, Röding K, Stoevesandt J, Trautmann A: De-labelling antibiotic allergy through five key questions. Clin Exp Allergy 2020; 50: 532-5
 - 40) Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al: Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule. JAMA Intern Med 2020; 180: 745-52
 - 41) Copaescu AM, Vogrin S, James F, Chua KYL, Rose MT, De Luca J, et al: Efficacy of a clinical decision rule to enable direct oral challenge in patients with low-risk penicillin allergy: The PALACE randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2023; e232986
 - 42) 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
 - 43) Saxena S, Ansari SK, Raza MW, Dutta R: Antibiograms in resource limited settings: Are stratified antibiograms better? Infect Dis (Lond) 2016; 48: 299-302
 - 44) Langford BJ, Leung E, Haj R, McIntyre M, Taggart LR, Brown KA, et al: Nudging in microbiology laboratory evaluation (NIMBLE): a scoping review. Infect Control Hosp Epidemiol 2019; 40: 1400-6
 - 45) Tebano G, Mouelhi Y, Zanichelli V, Charmillon A, Fougnot S, Lozniewski A, et al: Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: a promising antibiotic stewardship tool. Expert Rev Anti Infect Ther 2020; 18: 251-62
 - 46) Lestin-Bernstein F, Harberg R, Schumacher I, Briedigkeit L, Heese O, Biedermann K. Staphylococcus aureus-selective reporting of antibiogram results and its impact on antibiotic use: Interventional study

- with a reference group on the effect of switching from non-selective to selective antibiotic reporting. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021; 10: 157
- 47) Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, Tacconelli E, Cambau E, Kahlmeter G, et al: Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 162-6
 - 48) Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, Fournaise A, Olsen O, Jørgensen KJ: Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 10: CD010130
 - 49) Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al: Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD003543
 - 50) Satterfield J, Miesner AR, Percival KM: The role of education in antimicrobial stewardship. *J Hosp Infect* 2020; 105: 130-41
 - 51) Kuper KM, Hamilton KW: Collaborative antimicrobial stewardship: working with information technology. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34: 31-49
 - 52) Ertürk Şengel B, Bilgin H, Ören Bilgin B, Gidener T, Saydam S, Pekmezci A, et al: The need for an antibiotic stewardship program in a hospital using a computerized pre-authorization system. *Int J Infect Dis* 2019; 82: 40-3
 - 53) 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
 - 54) Schulz, L, Osterby, K, Fox, B: The use of best practice alerts with the development of an antimicrobial stewardship navigator to promote antibiotic de-escalation in the electronic medical record. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 1259–6
 - 55) 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
 - 56) 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
 - 57) 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* 2014; 50: 293-7
 - 58) Dzintars K, Fabre VM, Avdic E, Smith J, Adams-Sommer V, Townsend J, et al: Development of an antimicrobial stewardship module in an electronic health record: options to enhance daily antimicrobial stewardship activities. *Am J Health Syst Pharm* 2021; 78: 1968-76

- 59) Nikolic, D, Richter, SS, Asamoto, K, Wyllie, R, Tuttle, R, Procop, GW: Implementation of a clinical decision support tool for stool cultures and parasitological studies in hospitalized patients. J Clin Microbiol 2017; 55: 3350-4
- 60) 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。日環境感染誌 2005 ; 20 : 237-42
- 61) 山田和範, 藤居賢, 佐藤秀紀, 唯野貢司, 福井正人, 藤井亮, 他 : 市販データベースソフトを利用した抗菌薬適正使用支援ソフトの開発。日病薬師会誌 2007; 43: 105-8
- 62) 松本健吾, 星野輝彦, 今泉隆志 : 薬剤師による抗菌薬適正使用支援システムの構築と「介入とフィードバック」の推進。日環境感染会誌 2014; 29: 105-11
- 63) Helou RI, Foudraine DE, Catho G, Peyravi Latif A, Verkaik NJ, Verbon A: Use of stewardship smartphone applications by physicians and prescribing of antimicrobials in hospitals: a systematic review. PLoS One 2020; 15: e0239751
- 64) 感染対策連携共通プラットフォーム (J-SIPHE) . <https://j-siphe.ncgm.go.jp/> Accessed July 9, 2023.

3. ASP の評価指標

Executive summary

- a. AS では、施設環境に応じて患者毎の抗微生物薬使用をモニターすべきである (A-II)
- 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、抗微生物薬使用状況、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. 抗微生物薬使用状況の評価には AUD だけでなく DOT 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, AHI, LOT, SAAR など) の有用性は今後の検討課題である (unresolved issue)
- g. AS 介入や de-escalation の評価には、スペクトラムスコアを用いた指標(DASC など)が有用な可能性がある (C-III)

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、抗菌薬使用日数(days of therapy: 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、抗菌薬使用密度(antimicrobial use density: AUD)も併せて収集した方が良い。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、ASP の指標として評価する場合には交絡因子の除外あるいは調整が必要である。

Literature review

ASP の共通の目標には抗菌薬処方^{1,2)}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³⁾。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広域抗菌薬投与前の血液培養採取率、介入に伴う受入率などがあげられる。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⁴⁾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。各医療機関において、実施した ASPs のプロセス指標とそれに伴って得られたアウトカムを収集・評価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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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^{1,8)}。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⁹⁾、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⁹⁾。他にも、AUD と DOT の比¹⁰⁾、施設における抗菌薬選択圧指数（AHI: antibiotic heterogeneity index）^{11,12)}や抗菌薬未投与日数¹³⁾、LOT（length of therapy）¹⁴⁾、DID（DDD/1,000 inhabitant/day）、DOTID（DOTs/1,000 inhabitant/day）、PID（Number of patients/1,000 inhabitant/day）^{15,16)}、DPM（DDD/1,000 prescriptions/month）¹⁷⁾などいくつか評価指標が報告されているが、我が国における報告が未だ少ないため、今後の更なる評価が期待される。

Standardized antimicrobial administration ratio (SAAR)は、特定の状況（病棟や患者群）で使用される特定の抗菌薬グループについて、実際に使用された DOT と予測される DOT を比較するもので、2015 年に米国 CDC が開発した指標である¹⁸⁾。SAAR の予測モデルは、National Healthcare Safety Network (NHSN) Antimicrobial Use and Resistance (AUR) に提出されたデータを使用して開発された^{18,19)}。SAAR を用いることで、AS 介入が必要な患者群や病棟などの特定や、予測 DOT と実測 DOT の比較により特定の抗菌薬の過剰使用を評価することが可能である。SAAR の開発には予測モデルを構築するための大規模な抗菌薬使用データベースが必要である。Maeda et al.は diagnosis procedure combination (DPC)データベースを用いて、本邦におけるカルバペネム系薬の予測使用モデルの構築を報告したが²⁰⁾、病床種別および患者群とそれに対応した抗菌薬グループの使用予測モデルの構築・運用には至っておらず、さらなる研究が必要である。

感染症治療の早期モニタリングとフィードバックや de-escalation 推進の取り組みを行う際

には、各抗菌薬が有する抗菌活性の広さである抗菌スペクトラムを意識した薬剤選択が必要である。しかしながら、AUD および DOT は抗菌スペクトラムを直接反映しないため評価が困難である。スペクトラムスコアは各抗菌薬が有する抗菌活性に数値を割り当てることにより、抗菌スペクトラムの広さや狭さを定量的かつ客観的に評価することを可能とする指標である。スペクトラムスコアの例を表 5 に示す。Madaras-kelly et al. はスペクトラムスコアの最初の開発者であり²¹⁾, de-escalation の定量評価が可能であることを報告した^{22,23)}。そのほか、Gerber et al. は antibiotic spectrum index (ASI)を開発し、小児の市中肺炎における狭域抗菌薬使用を推進する AS 介入を評価した結果、ASI は減少したが、DOT には差がないことを報告した²⁴⁾。また、改変版の ASI を院内肺炎の患者集団で分析した研究では、de-escalation が行われた患者において CDI 発症のリスクが低いことも報告されている²⁵⁾。Kakiuchi et al. は ASI をベースとした antibiotic spectrum coverage (ASC)を開発し、抗菌スペクトラムの累積を示すために ASC と DOT を組み合わせた days of antibiotic spectrum coverage (DASC)を報告した²⁶⁾。その中で、DASC/DOT と施設の DOT には相関がなく、DOT だけでは施設の抗菌薬使用状況を把握できないことを示した。Maeda et al. は血液培養陽性患者における DASC および DOT の変化と原因菌で層別化した各指標を分析し、血液培養陽性患者における ASPs の効果測定に DASC と DOT の組み合わせが有用であることを示した²⁷⁾。Suzuki et al. は、単施設の DASC と ASPs の影響を評価し、施設全体の DOT に変化はなくても、DASC/DOT の低下があることを報告した²⁸⁾。以上より、スペクトラムスコアは AUD と DOT では検出できない抗菌スペクトラムの変化を評価可能であり、ASPs の効果測定に有用な指標となる可能性がある。しかしながら、指標の標準化が十分に確立されていないことや、耐性菌選択および臨床的なアウトカムデータとの関連性の検討が不十分であることからさらなる研究が必要である。

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²⁹⁾が示されたが、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 の評価として用いる場合には、包括的な評価が必要となる。

Umemura et al. は、単施設における新規消毒薬の導入と、ASPs の組み合わせにより CDI 発生率が減少したことを報告しており、ICT 活動と AST 活動の両者を組み合わせた取り組みと評価が有用であることが示唆されている³⁰⁾。また、CDI 発生の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も推奨される。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

31)。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³²⁾。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^{33,34)}。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、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を評価すべきである^{35,36,37)}。ASPの費用対効果の検討においては、ASPの実施にかかるさまざまな費用と、それによって期待できる効果として抗菌薬使用削減の費用の他に、耐性菌発生抑制に伴う感染管理コスト削減および患者アウトカム改善などを包括的に評価することが望ましい。患者アウトカムに関しては quality-adjusted life years (QALYs：質調整生存年)を用いた評価が行われている。QALYsは生存年に quality of life (QOL)を加味した指標で、QALYsを増加させるための費用から、incremental cost-effectiveness ratio(ICER：増分費用効果比)を算出して、費用対効果を評価することが可能である。血流感染症などに対するASPの費用対効果の分析が報告されているが、ASの領域におけるエビデンスは限られている^{38,39,40)}。モデルやパラメータの設定など専門的な知識やスキルが必要であることから、医療経済学の専門家と共同で検証を進めていくことが推奨される。

引用文献

1. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, 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; 44:159-77
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-e77
3. 浦上宗治, 青木洋介. Antibiotic stewardship program (ASP) の現状と方向性. 感染症 2016; 46:1-8
4. 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: 90-5
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/ Accessed 12 Feb 2024
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, 2023. <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf>
Accessed 12 Feb 2024

7. Zagorski BM, Trick WE, Schwartz DN, Wisniewski MF, Hershow RC, Fridkin SK, et al. The effect of renal dysfunction on antimicrobial use measurements. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1491-7
8. Muraki Y, Kitamura M, Maeda Y, Kitahara T, 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: 415-23
9. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28:195-214
10. 丹羽隆, 外海友規, 鈴木景子, 渡邊珠代, 土屋麻由美, 太田浩敏, 他. Defined daily dose (DDD) と days of therapy (DOT)を用いた抗菌薬使用量の評価. *環境感染誌* 2014; 29: 333-39. Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y, 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: 28-32
12. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Yamada K, et al. Correlation between Antimicrobial Resistance and the Hospital-Wide Diverse Use of Broad-Spectrum Antibiotics by the Antimicrobial Stewardship Program in Japan. *Pharmaceutics* 2023;15(2): 518
13. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1197-204
14. Yuan X, Chen K, Yuan J, Chu Q, Hu S, Gao Y, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of a multi-faceted computerized antimicrobial stewardship intervention in surgical settings: A single-centre cluster-randomized controlled trial. *Int J Antimicrob Agents* 2023;61:106787
15. Mita Y, Inose R, Goto R, Kusama Y, Koizumi R, Yamasaki D, et al. An alternative index for evaluating AMU and anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agent use: A study based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups data of Japan. *J Infect Chemother* 2021; 27: 972-76
16. Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, et al. Japanese antimicrobial consumption surveillance: first report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009–2013). *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 7: 19-23
17. Muraki Y, Maeda M, Inose R, Yoshimura K, Onizuka N, Takahashi M, et al. Exploration of trends in antimicrobial use and their determinants based on dispensing information collected from pharmacies throughout Japan: A first report. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:682

18. van Santen KL, Edwards JR, Webb AK, Pollack LA, O'Leary E, Neuhauser MM, et al. The standardized antimicrobial administration ratio: A new metric for measuring and comparing antibiotic use. *Clin Infect Dis* 2018;67(2):179-85
19. O'Leary EN, Edwards JR, Srinivasan A, Neuhauser MM, Webb AK, Soe MM, et al. National Healthcare Safety Network Standardized Antimicrobial Administration Ratios (SAARs): A progress report and risk modeling update using 2017 data. *Clin Infect Dis* 2020;71(10):e702-e709
20. Maeda M, Muraki Y, Anno Y, Sawa A, Kusama Y, Ishikane M, et al. Development of the predicted and standardized carbapenem usage metric: Analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination payment system data. *J Infect Chemother* 2020; 26: 633-35
21. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Hill N, Huttner B, Samore M. Development of an antibiotic spectrum score based on veterans affairs culture and susceptibility data for the purpose of measuring antibiotic de-escalation: a modified Delphi approach. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:1103-13
22. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Caplinger C, Huttner B, Samore M. Description and validation of a spectrum score method to measure antimicrobial de-escalation in healthcare associated pneumonia from electronic medical records data. *BMC Infect Dis* 2015;15:197
23. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Caplinger CM, Huttner B, Jones B, et al. Antimicrobial de-escalation of treatment for healthcare-associated pneumonia within the veterans healthcare administration. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 539-46
24. Gerber JS, Hersh AL, Kronman MP, Newland JG, Ross RK, Metjian TA. Development and application of an antibiotic spectrum index for benchmarking antibiotic selection patterns across hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38: 993-97
25. Ilges D, Ritchie DJ, Krekel T, Neuner EA, Hampton N, Kollef MH, et al. Assessment of antibiotic de-escalation by spectrum score in patients with nosocomial pneumonia: A single-center, retrospective cohort study. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8: ofab508
26. Kakiuchi S, Livorsi DJ, Perencevich EN, Diekema DJ, Ince D, Prasidhrathsint K, et al. Days of antibiotic spectrum coverage: A novel metric for inpatient antibiotic consumption. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 567-76
27. Maeda M, Nakata M, Naito Y, Yamaguchi K, Yamada K, Kinase R, et al. Days of antibiotic spectrum coverage trends and assessment in patients with bloodstream infections: A Japanese university hospital pilot study. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 1745
28. Suzuki H, Heintz BH, Livorsi DJ, Perencevich EN, Goto M. Tracking antimicrobial stewardship activities beyond days of therapy (DOT): Comparison of days of antibiotic spectrum coverage (DASC) and DOT at a single center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023; 44:934-7

29. 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
30. Umemura T, Mutoh Y, Maeda M, Hagihara M, Ohta A, Mizuno T, et al. Impact of hospital environmental cleaning with a potassium peroxymonosulphate-based environmental disinfectant and antimicrobial stewardship on the reduction of hospital-onset *Clostridioides difficile* infections. *J Hosp Infect* 2022; 129: 181-8
31. 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
32. 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: 587–92
33. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, 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; 66:999-1008
34. McGowan JE. Antimicrobial stewardship - the state of the art in 2011: focus on outcome and methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:331-7
35. 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
36. 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
37. 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
38. Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick M, Noskin GA, Lee TA. Cost-effectiveness analysis of an antimicrobial stewardship team on bloodstream infections: a probabilistic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 816-25
39. Ruiz-Ramos J, Frasset J, Romá E, Poveda-Andres JL, Salavert-Leti M, Castellanos A, et al. Cost-effectiveness analysis of implementing an antimicrobial stewardship program in critical care units. *J Med Econ*. 2017; 20: 652-59
40. Gebretekle GB, Mariam DH, Mac S, Abebe W, Alemayehu T, Degu WA, et al. Cost-utility analysis of antimicrobial stewardship programme at a tertiary teaching hospital in Ethiopia. *BMJ Open*. 2021; 11: e047515

表 3 ASP における評価指標例

プロセス指標の例 ^{2, 9, 13, 14, 26)}	アウトカム指標の例 ^{2, 4, 29, 30, 31, 32, 40)}
◆ 抗菌薬使用状況 (AUD, DOT, DASC など)	◆ 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

AUD: antimicrobial use density, DOT: day of therapy, DASC: days of antibiotic spectrum coverage, 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（例）	利点・欠点, その他の情報
AUD ⁵⁾ (antimicrobial use density) 単位: DDDs/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) ^{#2} で除した値(DDD)を在院患者延べ日数で補正した値。	$AUD^{#1} = ((1,000 \div 2) \div 10,000) \times 100 = 5$ (DDD/100 bed-days)	AUD という単語は日本では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 ⁷⁾ (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)を在院患者延べ日数で補正した値。	$DOT^{#1} = (1000 \div 10,000) \times 100 = 10$ (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 ¹⁰⁾	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。	$AUD/DOT^{#1} = 5 \div 10 = 0.5$	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。
DASC ²⁶⁾ (days of antibiotic spectrum coverage)	抗菌スペクトラムの累計を示し、ASC (antibiotic spectrum coverage) スコア × DOT で算出される。 施設全体の状況の評価するには、days-present や patient-days で補正する。	TAZ/PIPC を 5 日間、その後に CEZ が 5 日間投与された場合は、 $DASC = (11 \times 5) + (5 \times 5) = 80$ である。各抗菌薬の ASC スコアについては表 5 を参照のこと。	抗菌スペクトラムを定量化することで客観的かつ定量的に評価することができる。ASC スコア × DOT で算出されるため、抗菌スペクトラムと投与日数の 2 つの要素が含まれている。DASC 単独で評価するよりも DOT と組み合わせて評価することで、AS 介入や de-escalation の状況の評価できる。オリジナルの ASC スコアは米国の状況に基づいて設定されたため、本邦における妥

			当性には議論がある。また、周術期などの抗菌薬予防投与の影響を大きく受ける点に注意が必要である。
DASC/DOT ²⁶⁾	DASC/DOT=ASCであることから、選択された抗菌薬の平均 ASC の値を示す。	上記の例では、 $DASC/DOT=80/(5+5)=8$ となる。	評価対象としている集団（例えば病院単位）において使用された抗菌薬の平均的な ASC スコア、すなわち抗菌スペクトラムの広さを示す指標である。DASC/DOT=8 であれば、CFPM 相当(ASC=8)のスペクトラムの抗菌薬が平均的に使用されたことを示す。広域あるいは狭域抗菌薬使用の偏りが評価できる可能性がある。
LOT (length of therapy) ¹⁴⁾ 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。
DID ¹⁵⁾ 単位: (DDD/1,000 inhabitants/day)	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) ^{#2} で除した値 (DDDs) を 1 日あたりの 1,000 住民数で補正した値。	$DID^{#3} = ((250,000 \div 0.5) \div 1,000,000) \times 1000 \div 365 = 1.37$ (DDD/1000 inhabitants/day)	国や地域における使用状況を把握するため、使用される。AUD や DOT が在院患者延べ日数で除すのに対して、DID は把握した範囲の人口で補正する。一般的には夜間人口を使用するが、保険請求情報を用いる場合には都市部など昼間人口との乖離がある場合、解釈に注意が必要である。
DOTID ¹⁵⁾ 単位: (DOTs/1,000 inhabitants/day)	一定期間における抗菌薬の投与日数を 1 日あたりの 1,000 住民数	$DOTID^{#3} = (500,000 \div 1,000,000) \times 1000 \div 365 = 1.37$ (DOTs/1000 inhabitants/day)	基本的に DID と同様。分子に DDDs ではなく、DOTs を用いる。

	で補正した値。		
PID ¹⁵⁾ 単位: (Number of patients/1,000 inhabitants/day)	一定期間における抗菌薬の投与人数を 1 日あたりの 1,000 住民数で補正した値。	PID ^{#3} = (500,000÷1,000,000) ×1000÷365 = 1.37 (Number of patients /1000 inhabitants/day)	基本的に DID と同様。分子に DDDs ではなく、投与患者数を用いる。患者背景による各抗菌薬の投与量や投与日数の影響を受け難いため、選択圧の把握に適している。
DPM ¹⁷⁾ 単位: (DDD/1,000 prescriptions/month)	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) ^{#2} で除した値 (DDD) を 1 か月あたりの 1,000 処方箋受付枚数で補正した値。	ある薬局 (処方箋受付枚数 200 枚) で 1 か月に使用されたレボフロキサシン 500 mg 錠が 50 錠使用された場合 DPM = ((0.5 g×50)/0.5 ×200)×1,000 = 100 (DDD/1,000 prescriptions/month)	薬局での使用状況の把握に使用される。各薬局で調剤された抗菌薬の使用量と処方箋枚数を用いて算出することが可能である。

#1. 1 か月間の A 病院 (入院患者述べ日数 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)。

#2. https://www.whooc.no/atc_ddd_index

#3. 1 年間の A 県 (人口 1,000,000 人) におけるレボフロキサシンの使用量 (g) が 250,000 g, 投与日数が 500,000 日, 投与患者数が 500,000 人であった。

表 5：各スペクトラムスコアシステムにおける代表的な抗菌薬のスコアの例示

Spectrum score ²¹⁾		ASI ²⁴⁾		改変 ASI ²⁵⁾		ASC score ²⁶⁾	
種類	Score	種類	Score	種類	Score	種類	Score
MNZ	4.0	ABPC	2	ABPC	1.5	MNZ	2
VCM	13.0	MNZ	2	MNZ	2	CEZ	3
ABPC	13.5	CEZ	3	CEZ	3	ABPC	5
CEZ	19.25	GM	5	GM	5	VCM	5
CTRX	25.25	CTRX	5	CTRX	5	CTRX	6
CFPM	33.25	VCM	5	VCM	5	CFPM	8
GM	35.50	CFPM	6	CFPM	7	CPFX	9
CPFX	39.75	TAZ/PIPC	8	CPFX	7	GM	9
MEPM	41.50	CPFX	8	TAZ/PIPC	8	TAZ/PIPC	11
TAZ/PIPC	42.25	MEPM	10	MEPM	10	MEPM	12

ASI, antibiotic spectrum index; ASC, antibiotic spectrum coverage

ABPC: アンピシリン, CEZ: セファゾリン, CFPM: セフェピム, CPFX: シプロフロキサシン, CTRX: セフトリアキソン, GM: ゲンタマイシン, MEPM: メロペネム, MNZ: メトロニダゾール, TAZ/PIPC: タゾバクタム・ピペラシリン, VCM: バンコマイシン

4. AS 実践への教育・啓発活動

4-1. 抗微生物薬適正使用に関する教育・啓発は ASP 推進に寄与するか

Executive Summary

- a. 処方医・医療専門職への抗微生物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. 患者への抗微生物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)。

Comments/Literature review

1) 処方医への教育・啓発が ASP 推進にもたらす効果

抗微生物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^{1,2)}。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は、不適切な抗菌薬処方の減少に関係している。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のみならず、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³⁻⁶⁾。

欧州 6 か国のプライマリ・ケア医師を対象として、インターネットによる気道感染症治療に関する研修プログラム (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³⁾。この試験では 246 施設を 4 群に無作為に割り付け、そのうち 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の減少を目的として開発された抗菌薬適正使用のための多面的教育プログラム (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⁴⁾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)⁵⁾。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を他の ASP 戦略 (積極的な処方への介入とフィードバック) と組み合わせ、薬剤耐性率へも影響を与えたとする報告がある⁶⁾。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をもたらすと同時に、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。

2) 医療専門職への教育の重要性および ASP 推進にもたらす効果

複雑かつ多様化する先進的医療に対応すべく推進されてきたチーム医療において、高度な専門的知識を有する医療スタッフの必要性が増している。

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^{1,2)}。薬剤師はまた、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^{1,2,7)}。

臨床微生物検査技師は、微生物検査を通じて迅速かつ正確な感染症診断や適正な抗菌薬選択に大きく貢献しており、AST メンバーの有無にかかわらず、適切な DS を実践するための専門教育や自己研鑽が求められている⁸⁾。さらに、検査前プロセス(適切な検体採取・保存・運搬など正しい検査結果を導くための検体の品質管理)や検査後プロセス(正確な結果報告や情報共有化)も多職種が関与する重要な DS の要素であり、広く医療従事者全体に対して DS 教育の必要性が指摘されている⁹⁾。このような院内向けの教育・啓発も、臨床微生物検査技師の重要な役割と考えられる。

AST 活動における看護師の役割については、感染予防・管理以外に、①抗菌薬の有効性評価や副作用の早期発見のための患者状態モニタリングやタイムリーな情報収集や報告、②微生物検査における検体の適切な採取・保存・運搬などが指摘されている¹⁰⁾。これらは全ての看護師に求められるスキルと考えられ、そのための教育・指導体制の構築が医療機関に対して求められる。AST が組織化されている医療機関では、感染管理認定看護師(CNIC)等を中心とした AST メンバーによる院内研修で対応可能であるが、CNIC 等不在の中小規模医療機関ではそれも困難なことが予想される。最近、厚生労働省の取り組みとして保健師助産師看護師法に定める特定行為および特定行為研修が実施されており、特定行為 21 区分 38 行為の中で感染症に関しては 1 区分 1 行為が示されている。2023 年 3 月時点で、すでに 1,501 名が感染症の研修を修了しており(全体は 6,875 名)、今後はこのような感染症の教育を受けた看護師が中小規模や在宅看護領域における抗菌薬適正使用推進に一翼を担うようになることが期待されている¹⁰⁾。

ASP を運用するための専門的な技能を有する多職種の育成に関しては、そのための教育システムや支援体制が必ずしも十分とは言えないが、それぞれの職域に関連する学会等で抗菌薬適正使用支援を推進するための様々な取り組みがなされつつあり、各学会のホームページ等で確認願いたい。

3) 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^{11,12)}。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^{13,14)}。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 study¹⁴⁾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。わが国においても、一般国民の抗菌薬に関する知識についての調査が実施され、感冒への抗菌薬使用に関する正しい知識などの現状が公表されている¹⁵⁾。一般国民への抗菌薬の使用に関する教育啓発については、今後も継続して進めていくことにより、外来での適正使用の推進にも寄与することが期待される。

4-2. 抗微生物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。

Executive Summary

- a. ASP 推進のための抗微生物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向的（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. ASP 推進に関して、早期のモニタリングとフィードバックのような、他の ASP 戦略と合わせて実施することによって、継続した抗微生物薬処方の適正化を図ることができる。（B-II）。
- c. 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）

Comments/Literature review

1) 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 1）¹⁶⁾。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²⁾。

講義形式の一方向的（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^{1,2)}。

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¹⁷⁻²⁰⁾。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）に関する教育的な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²¹⁾。ASP 推進のための教育プログラムを他の ASP 戦略とともに継続していくことが、抗菌薬処適正使用の推進には効果的であると考えられる。

2) 卒前・卒後における ASP 教育

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、抗菌薬の適正使用のための原則に関する教育の必要性が指摘されている²²⁾。

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²³⁾、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 割のみであった。彼らは抗菌薬適正使用に必要な原則的項目として、「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」、などを挙げている。

また、Pulcini ら¹⁶⁾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・カンファラ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いる。

一方、わが国の医療系学部における感染制御教育の実態が報告されている。木津ら²⁴⁾は、日本における医学部・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を行った（医学部 46, 看護学部 97, 薬学部 53 大学から回答）。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 割前後での実施率にとどまっていた。それぞれの学部における重点的な履修内容の相違、目指すべき職能の違い等から、一律、すべての学部で同じ教育内容を実施することは難しい。このように、わが国の医学部・薬学部の教育カリキュラムや、卒後のレジデント教育における抗菌薬適正使用に関する教育内容については必ずしも十分とは言えず、欧米に比して更なる充実が求められていると考えている。さらに、適切な感染症診療には、検体の採取・運搬あるいは微生物検査や結果報告など診断に至るまでのプロセスが適切に実施されることが重要であり、これらプロセスに関わる看護師や臨床検査技師など多職種がそれぞれの役割を十分に理解し、その力を発揮できるように、看護や医学検査の領域における学部教育や卒後早期の臨床研修プログラムなどにおいても、抗微生物薬適正使用の基本原則に関する教育内容の積極的な導入が検討されるべきであろう。

院内における医療スタッフへの教育に関しては、わが国の診療報酬において院内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微生物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。

3) ガイドライン・ローカルデータの ASP 教育・啓発への活用

抗微生物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²⁵⁻³¹⁾。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、現在は抗微生物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³²⁻³⁶⁾が充実している。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、抗微生物薬使用の標準化、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²⁵⁻²⁸⁾。

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²⁵⁾。また、Urusuno らは、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、適切な抗菌薬処方率を有意に増加させたことを報告している²⁶⁾。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、抗微生物薬適正使用を推進することが可能となる。

表1 適正な抗菌薬処方に必要とされる教育要素(文献16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や適切な検体採取・運搬方法の知識 ・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	・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	・最適な投与期間 ・投与開始後の抗菌薬処方の再評価

療)	性（臨床微生物学/感染症学，病院薬学）	・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 2007; 44: 159-77
- 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, randomized, factorial, controlled trial. Lancet 2013; 382: 1175-82
- 4) Butler CC, Simpson SA, Dunstan F, Rollnick S, Cohen D, Gillespie D et al. Effectiveness of multifaceted 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, et al. A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. Clin Infect Dis 2003; 37: 180-186
- 7) McLellan L, Dornan 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: 1415-25
- 8) World Health Organization 2016. Diagnostic stewardship A guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/251553/WHO-DGO-AMR-2016.3-eng.pdf?sequence=1> Accessed 12 Feb 2024.
- 9) 清祐麻紀子, 木部泰志, 口広智一, 高橋俊司, 大毛宏喜. Diagnostic Stewardship: DS の実践ガイド. 日臨微生物会誌 2022; 32: 5-14.
- 10) 藤木くに子. AST 活動における看護師の役割. 日化療会誌 2019; 67:633-9.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention. U.S. antibiotics awareness week (USAAW). <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/week/index.html> Accessed 12 Feb 2024.
- 12) World health organization. World antibiotic awareness week 16-22 November 2015.

<https://www.who.int/news-room/events/detail/2015/11/16/default-calendar/world-antibiotic-awareness-week> Accessed 12 Feb 2024

- 13) 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: 101-16
- 14) 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: 493-8
- 15) 抗菌薬意識調査レポート 2022. 2022 年 9 月 30 日. 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター (厚生労働省委託事業).
- 16) Pulcini C, Gyssens C. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence* 2013; 4: 192-202
- 17) 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; 33:385-8
- 18) 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: 102-7
- 19) Schaffner W, Ray WA, Federpiel CE, Miler WO. Improving antibiotic prescribing in office practice. A controlled trial of three educational methods. *JAMA* 1983; 250: 1728-32
- 20) 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: 1457-63.
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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:e0150056
- 24) 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 : 202-6.
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) South M, Starr M: A simple intervention to improve hospital antibiotic prescribing. *Med J Aust* 2003; 178:207-9

- 29) 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: 1072-9
- 30) 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
- 31) 倉本美紀子, 稲毛稔, 片桐祐司, 市川真由美, 豊口義夫, 林雅弘, 他. 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 2009; 45: 911-5
- 32) JAID/JSC感染症治療ガイド2023 (日本感染症学会・日本化学療法学会)
- 33) MRSA感染症の治療ガイドライン2024 (日本感染症学会・日本化学療法学会)
- 34) 抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022 (日本TDM学会・日本化学療法学会, 2022年)
- 35) 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)
- 36) 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)

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

- a. 担当医が微生物学的検査（グラム染色, 培養検査, MIC 測定）や血清診断法などを適正に運用・評価できるよう支援することは重要である。（A・II）
- b. 適切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。（A・I）
- c. 重要な原因菌については病態や検体, 入院部署, 年齢など, 必要に応じアンチバイオグラムの層別化を考慮する（B・II）
- d. 通常の微生物学的検査に加え, 免疫検査や遺伝子検査を用いた各種迅速診断法, バイオマーカーの積極的な導入を検討する。（A・II）

Comments/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。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の変更を要することも少なくない。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。

1) 微生物学的検査

正確な診断のためには抗菌薬開始前に, 血液や, 感染巣から無菌的に採取した検査材料で適切に微生物学的検査が実施されなければならない。そのためには微生物検査室との連携や担当医の微生物学的検査に対する正しい理解が重要であり, 良質な検査材料を適切なタイミングで採取することや血液培養では検体を2セット採取することの必要性を繰り返し啓発する。同時に検体の採取や運搬が適正に実施されるよう指導・管理するべきである。また, 検出菌のグラム染色はエンピリック治療における抗菌薬選択にとって有用であり^{1,2)}, その薬剤感受性結果はデフィニティブ治療にとって極めて重要な情報となるため, 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い, 報告する必要がある。特に薬剤耐性菌が関与した重症感染症例では, 使用する抗菌薬の MIC 値で予後が左右されるとの検討結果³⁾もあるので, 耐性に関する重要な検査結果が遅滞なく担当医と AST で確認でき, 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。また, 検査したすべての抗菌薬に対する感受性試験結果を担当医に報告するのではなく, 菌種に応じた第一選択薬のみの報告とすることや, 定着菌の感受性結果は報告しないなどの感受性試験結果の選択的報告により, 不適切・不必要な抗菌薬処方が減少するとの報告^{4,5)}もあり, AS 活動に有用と思われる。

2) アンチバイオグラム

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, 異なる検体や病態における感性率を正確に反映しているとは限らない。米国の ASP 実践に関するガイドライン⁶⁾でも施設全体のアンチバイオグラム以外に, 層別化したアンチバイオグラムの作成を推奨している。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⁷⁾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 CPFX 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感率 54.2%, 最高感性感率 100%で、施設全体で 78.6%であったと述べている。また, Heintz ら⁸⁾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感率が低いと報告している。一方, Saxena ら⁹⁾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感率を低く評価し, 逆に小児と高齢者では感性感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, 同様の成績を示す報告^{10,11)}は少なくない。また, Klinker ら¹²⁾は総説の中で, 下気道検体から分離された緑膿菌の CFPM, TAZ/PIPC, MEPM の感性感率が救急外来, 病棟, ICU で大きく異なっていることを示し, 病態ごとのアンチバイオグラムを作成することで, より精度の高い初期治療に結び付けられる可能性について示している。また, 抗菌薬併用時の感性感率を示したアンチバイオグラムについても触れ, 人工呼吸器関連肺炎(ventilator-associated pneumonia: VAP)などの重症例で早期から併用を考慮する場合の有用性を論じている。アンチバイオグラムを細かく層別化することは処方医の理解を得るのに困難を伴う可能性もある。しかし一定数以上の菌株が収集可能であれば, 耐性株分離率の高い部署や病態別の層別化アンチバイオグラムの作成は, 抗菌薬適正使用を推進するうえで検討に値する。

3) 迅速診断法

3)-1 免疫検査

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¹³⁾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いる。同様の成績は国内からも報告されており, インフルエンザ抗原陰性例では 45.5%で抗菌薬が処方されていたが, インフルエンザ抗原陽性症例では 19.0%にとどまっていたと述べ, 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¹⁴⁾。小児領域での呼吸器感染症のインフルエンザ迅速診断キット使用と抗菌薬処方に関するメタ解析¹⁵⁾でも, インフル迅速診断キット陽性例では陰性例より抗菌薬処方が有意差をもって少なかった [OR 0.35, 95% CI 0.21, 0.57] と報告されている。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¹⁶⁾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¹⁷⁾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^{18,19)}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。また、レジオネラ肺炎に関しても従来のレジオネラ尿中抗原検出法に加え、L7/L12 抗体を用いて血清型 1~15 のレジオネラを検出可能な迅速診断キットが臨床応用となっており、より正確な早期原因菌推定に有用であると考えられる。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。

3)-2 遺伝子検査

最近では COVID-19 蔓延の影響もあり、臨床現場への遺伝子検査機器の普及が進んできた。頻度の高い複数の原因微生物の遺伝子検査や薬剤耐性に関する遺伝子を短時間に自動で検出可能な機器もあり、血流感染症では培養陽性当日にこれらの結果が得られる。従来よりも早期に病原微生物を推定でき耐性に関する情報も得られるので、より早期の抗菌薬適正選択に有用である可能性があり、AS 活動の推進につながると考えられる²⁰⁻²³⁾。Timbrook ら²³⁾は血流感染症における迅速遺伝子診断法の有用性について 31 報、5920 例でメタ解析し、血液培養従来法と比較している。その結果、全体の死亡率は迅速遺伝子診断法の適応により有意差をもって低下 [OR 0.66, 95% CI 0.54, 0.80] していたと報告している。同時に AS 活動を伴わない報告のみのメタ解析では迅速遺伝子診断法を適応した場合の死亡率の低下に有意差を認めなかった [OR 0.72, 95% CI 0.46, 1.12] が、AS 活動を実践した上で迅速遺伝子診断法が適応された報告では有意に死亡率が低下していた [OR 0.64, 95% CI 0.51, 0.79] と述べている。また、この論文では新しい迅速遺伝子診断法は適切な治療開始までの時間短縮にも関連していたと報告されている。新しい迅速遺伝子診断法を AS 活動と組み合わせ、運用・評価することが重要と考えられる。この際、検出された遺伝子の臨床的意義を慎重に評価し、担当医にも正しく理解されるようサポートする必要がある。

4) バイオマーカー

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²⁵⁾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は有意差を持って短縮したと報告している。また、de Jong ら²⁶⁾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 $0.5 \mu\text{g/L}$ 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させることなく、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^{27,28)}は他にもあるが、Meier ら²⁹⁾は血流感染症における 13 報、計 523 例の患者レベルのメタ解析を行い、PCT ガイド抗菌療法の成績を報告している。その結果、抗菌療法の期間は 2.86 日短縮 [95% CI -4.88, -0.84, $p=0.06$] しており、30 日死亡率は PCT ガイド群 16.6%、コントロール群 20.0%で有意差はなかったと述べている。

一方、Fugit ら³⁰⁾は最近の論文で、PCT アルゴリズム運用における AST のサポートの重要性について、ICU 入室中の敗血症患者で評価している。AST サポートの有無で、ICU 入室期間・総入院期間や 30 日以内の再入院および死亡率には差はなかったが、AST サポート群では有意差をもって抗菌薬を

終了された症例が多く [44% vs 7%, $p < 0.0001$] , 抗菌薬投与期間も 2 日間短縮されていた [5 日 vs 7 日, $p = 0.02$] と述べ、PCT アルゴリズムの運用・評価に AST がかわることの重要性を論じている。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、Peng ら³¹⁾は 16 報の RCT, 計 6452 人で、重症患者における PCT ガイド抗菌療法についてメタ解析を行っている。おおむね 28 日以内、および ICU 内もしくは院内死亡を含めた短期死亡率は、抗菌薬終了のガイドとしてのみ PCT をもちいた論文 10 報でのサブ解析では有意差をもって減少していた [RR 0.82 95% CI 0.70, 0.96, $p = 0.01$] もの、全体のメタ解析では短期死亡率は減少していなかった [RR 0.90 95% CI 0.80, 1.01, $p = 0.07$] と述べている。また、PCT ガイド抗菌薬終了方針をとった論文のサブ解析では SOFA スコア 8 未満の症例では短期死亡率が低下していた [RR 0.81 95% CI 0.66, 0.99, $p = 0.04$] が、8 を超える症例では有意差は認められなかった [RR 0.85 95% CI 0.66, 1.11, $p = 0.23$] と報告している。一方、14 報でメタ解析した抗菌療法の期間は、0.99 日短縮していた [95% CI -1.85, -0.13, $p = 0.02$] と述べている。この論文では PCT ガイド抗菌療法の有用性の限界を論じている。実際の AS 活動においては PCT 値のみで抗菌薬の開始、終了の判断をおこなうことには慎重であるべきで、他の臨床所見や経過も併せて総合的に判断する必要があると思われる。

引用文献

- 1) Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K, Tamaki H, Kishaba T. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. BMC Infectious Diseases. 2014; 14:534.
- 2) Yoshimura J, Yamakawa K, Ohta Y, Nakamura K, Hashimoto H, Kawada M, et al. Effect of gram stain-guided initial antibiotic therapy on clinical response in patients with ventilator-associated pneumonia. The GRACE-VAP Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2022; 5(4): e226136.
- 3) 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- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 3402-4.
- 4) Ng WHW, Chew KL, Yong JHY, Li JX. Impact of antibiotic susceptibility reporting on broad spectrum antibiotic use in *Serratia* and *Morganella* bacteremia. J Chemother 2022; 34: 311-318.
- 5) Tebano G, Mouelhi Y, Zanichelli V, Charmillon A, Fougnoy S, Lozniewski A, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: a promising stewardship tool. Expert Rev Anti Infect Ther 2020; 18: 251-262.
- 6) 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 Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e51-77.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Saxena S, Ansari SK, Raza MW, Dutta R: Antibiograms in resource limited settings: Are stratified

- antibiograms better? Infect Dis 2016; 48: 299-302.
- 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Klinker KP, Hidayat LK, DeRyke CA, DePestel DD, Motyl M, Bauer KA. Antimicrobial stewardship and antibiograms: importance of moving beyond traditional antibiograms. Ther Adv Infect Dis 2021; 8: 1-9.
 - 13) 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.
 - 14) 岩永祐季, 小佐井康介, 松田淳一, 賀来敬仁, 森永芳智, 長谷川寛雄, 他 : 高感度インフルエンザ抗原迅速検査システムの有用性. 感染症誌 2017; 91: 747-751.
 - 15) Brigadoi G, Gastaldi A, Moi M, Barbieri E, Rossin S, Biffi A, et al. Point-of-Care and rapid tests for the etiological diagnosis of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis. Antibiotics 2022; 11: 1192 doi: [10.3390/antibiotics11091192](https://doi.org/10.3390/antibiotics11091192)
 - 16) 山崎勉, 黒木春郎, 板垣勉, 岩田敏, 舘田一博: 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.
 - 17) 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.
 - 18) 杵渕貴洋, 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.
 - 19) 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.
 - 20) 柳原克紀, 森永芳智, 岩永祐季, 山川壽美, 岡田侑, 木村由美子, 他 : 遺伝子検査の導入による新しい感染症診療. 日化療誌 2018; 66: 729-737.
 - 21) Rogers B B, Shankar P, Jerris R C, Kotzbauer D, Anderson E J, Watson J R, et al. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. Arch Pathol Lab Med 2015; 139: 636-41.
 - 22) Pardo J, Klinker K P, Borgert S J, Butler B M, Giglio P G, Rand K H. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 84: 159-64.
 - 23) MacVane S H, Hurst J M, Boger M S, Gnann JW Jr. Impact of a rapid multiplex polymerase chain reaction blood culture identification technology on outcomes in patients with vancomycin-resistant Enterococcal bacteremia. Infect Dis 2016; 48: 732-7.
 - 24) Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2017; 64: 15-23.

- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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:R83. doi: 10.1186/cc7903.
- 28) 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.
- 29) Meier MA, Branche A, Neeser OL, Wirz Y, Haubitz S, Bouadma L, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: A patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 388-396.
- 30) Fugit RV, McCoury JB, Bessesen MT. Procalcitonin for sepsis management: Implementation within an antimicrobial stewardship program. *Am J Health-Syst Pharm* 2023; 80: S49-54.
- 31) Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2019; 85: 158-166.

6. 最適治療（Optimization）の様々な方策：用量・投与間隔の最適化，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，投与期間と投与時期・各種ガイドラインの活用

Executive summary

- a. 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間隔，治療レジメンを個別化することを推奨する（A-II）。
- b. 抗菌薬の併用療法は，重症感染症，且つ多剤耐性菌が原因菌として考えられる症例に対するエンピリック治療の適応となる（B-II）。
- c. 早期の抗菌薬投与（A-II），デ・エスカレーション（B-II）は，患者予後の改善と耐性菌の発現抑制に寄与しうる。
- d. スイッチ療法（注射用抗菌薬から経口抗菌薬への切り替え）の具体的な基準や方法は未だ不明瞭であるが，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（C-II）。
- e. 抗菌薬の投与期間は個々の炎症所見ではなく病態により定まることから，各種ガイドラインや手引きに沿って決定すべきである（B-II）

Comments/Literature review

1) 用法・投与間隔の最適化:

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間隔，種類・治療レジメンを最適化することは，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ことからASの重要な役割となる。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，メロペネムの推奨使用量は肺炎と髄膜炎では異なる）¹⁾。さらに，感染性心内膜炎や骨髄炎等の重症感染症では，より高用量かつ長期間の抗菌薬投与が必要となる²⁾。米国からの報告ではASTによる入院患者への介入の結果，逆に抗菌薬使用量の増加や入院期間の延長，退院時処方が増加が観察されたとされている³⁾⁴⁾。そのため，患者予後を重視した最適治療では，必ずしも抗菌薬投与量が抑制される訳ではないことに注意を要する。

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では，TDMに基づく用法・用量の個別化によって，その治療効果の向上や副作用発現リスクの軽減が可能である。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）⁵⁾⁶⁾。

なお，コンピューターを用いた医師への処方支援により，抗菌薬投与量のガイドライン遵守率の改善や副作用の減少が示されているが⁷⁾⁸⁾，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以前から報告されており，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，まだ明確には示されていない。一方でASTによる血液内科を中心としたカルバペネム系薬の処方内容や処方量への介入が耐性菌の発現率を減少させることや，MRSA菌血症におけるAST介入（ICTコンサルテーション）が予後改善に有意に相関したとする報告なども存在する⁹⁾¹⁰⁾。更なるエビデンスの蓄積が必要であろう。

2) 最適治療としての併用療法:

結核やHIV感染症のようにルーチンで併用療法を行うことで，副作用発現リスクの軽減や，耐性菌が少なくなるというエビデンスは，肺炎など一般的な細菌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) 原因微生物不明時に、より幅広く推定原因微生物をカバーできる。
- (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（抗炎症・免疫学的作用も含む）
- (3) 単剤治療に比べて、より耐性菌を生じにくく、かつ有効である可能性が期待される、などの点がある。

(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以前から示されており（39% vs 24%）、特にICU患者では顕著である（42% vs 18%）¹¹⁾。また最近では胆管炎由来の菌血症において初期の不適切な抗菌薬選択が予後低下と有意に相関したことが報告された¹²⁾。さらに重症リケッチア感染症においても、初期治療の段階において、より広域な抗菌薬の必要性が示唆されている¹³⁾。

(2)に関しては、蛋白合成阻害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¹⁴⁾¹⁵⁾、クリンダマイシンの壊死性筋膜炎やガス壊疽での併用は感受性試験の結果とは必ずしも一致しなくとも有用な可能性があるとして推奨されてきた¹⁶⁾。

(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¹¹⁾。また緑膿菌に代表される耐性グラム陰性桿菌では、明らかな併用療法による耐性化抑制の報告は今まで比較的少なかったが、緑膿菌が関与したVAPにおいて併用療法群では単独治療群と比べて予後改善とは相関しなかった一方、多剤耐性緑膿菌の出現が有意に少なかったと報告された¹⁷⁾。

なお、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率に差はなかったとされ¹⁸⁾、その後も緑膿菌菌血症でのアミノグリコシド系薬もしくはキノロン系薬の併用は β -ラクタム系薬単剤と比べて、有意な治療成績の改善は見られなかったと報告されている¹⁹⁾。ただし感染性心内膜炎の治療における併用療法は良く知られており、特に腸球菌を念頭に β -ラクタム系薬とゲンタマイシンまたはCTRXとの併用が推奨されている²⁰⁾²¹⁾。

抗MRSA薬は原則として単独で使用すべきであるが、混合感染があるMRSA感染症に対してはVCM、TEIC、ABK、DAPと β -ラクタム系薬との併用効果が*in vitro*, *in vivo*で確認されている一方、臨床的有用性に関しては更なる検討が必要である²²⁾²³⁾。MRSA感染症にリファンピシンやST合剤を用いる場合は、耐性化しやすいので単剤で用いるべきではない²⁴⁾²⁵⁾。VCMとRFPの併用は経験的に行われる場合があるが、VCM単独療法を上回る高いエビデンスレベルの臨床成績はないので症例によって慎重に検討する²⁶⁾。

3) 最適治療としての抗菌薬早期投与開始および狭域化（デ・エスカレーション）

抗菌薬はできるだけ早期に投与を開始すべきであることは言うまでもない。通常は、起因菌推定が可能な情報を可能な限り多く集めて、より適切と思われる抗菌薬を選択し、エンピリック治療を開始することになる。最近では、たとえ敗血症であっても、かつての診療開始後1時間以内の抗菌薬投与にこだわらず、ショックを伴わない敗血症では3時間以内の投与であれば大きな問題はなく、しっかりと原因究明を行ってからの治療導入、不要な広域抗菌薬の使用を是正することが推奨されるようになった²⁷⁾。ただし、基礎疾患や免疫抑制治療などで重症化リスクのある患者（例えば発熱性好中球

減少症による敗血症疑いや抗補体療法中の髄膜炎菌感染症疑いなど)では、検査は血液培養など必要最小限にして、可能な限り早期のエンピリック治療開始が望ましい場合もある²⁷⁾。

一方、細菌培養での菌消失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(デ・エスカレーション)は、より効率的に原因菌を治療しつつ、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、かつ耐性菌を減らす可能性がある。特にICUにおける敗血症患者など重症感染症診療における重要な治療思想である。

すなわち、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な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デ・エスカレーションが考慮され、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、特に重症の場合ほど有効である¹⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。さらに、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、デ・エスカレーション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があり、医療経済の観点から見ても、デ・エスカレーションは積極的に実践すべき最も重要な考え方の一つである³⁰⁾。

また、わが国では高齢者の誤嚥性肺炎が多く、かつMRSA肺炎などでは、むしろ耐性菌を標的とした併用治療を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の問題で死亡率が上昇する可能性も指摘されており、広域抗菌薬の安易な選択や、必要性の乏しい継続は厳に慎むべきであろう³¹⁾³²⁾。特に医療・介護関連肺炎など一般感染症が多い市中の臨床現場では、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することや、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¹⁶⁾³³⁾。

最後に、インフルエンザやCOVID-19などのウイルス感染症においては、積極的かつできるだけ早期の抗ウイルス薬の使用による臨床症状や予後の改善、後遺症の減少が確認されているが³⁴⁻³⁷⁾、細菌感染症の場合は早期のデ・エスカレーションや併用療法が耐性菌出現抑制や医療費削減に関与することが観察された一方で、致死率の改善には必ずしも結びつかない可能性も示唆されている¹⁷⁾。抗菌薬治療の原則としての早期投与、早期のデ・エスカレーションはASの重要な要素の一つではあるが、その詳細な方法や適応、その利点に関して、まだ検討すべき課題が残されていると思われる。

4) 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未だ不明瞭であるが、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、そして静脈投与に伴う合併症の減少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³³⁾³⁸⁾。

経口薬の中には、リネゾリドやテジゾリドのように、バイオアベイラビリティが極めて高く、同一薬で静注薬と遜色ないものもあり[39]、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リネゾリド経口薬へのスイッチでも、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⁴⁰⁾。

また、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⁴¹⁾。むしろ前述のように退院処方での過剰なキノロン系内服薬の処方とは慎まなくてはならない⁴⁾。一方で、ボ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とおりの血中濃度に届かないとする報告も相次いでおり、臨床データの解析が進んでいる⁵⁾。

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：臨床的に安定または改善傾向にある、薬物摂取可能、血行動態安定、胃腸管機能保たれており経口薬の投与経路がある
 - (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
 - (4) 静脈注射薬での長期投与が必要な感染症（感染性心内膜炎、髄膜炎、等）ではない
- 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³³⁾⁴²⁻⁴⁴⁾。

5) 投与期間・各種ガイドラインの使用

抗菌薬の投与期間はおおよそ病態によって決まっている。例えば肺炎であれば、原則治療期間は5日間を目安とし、治療終了時には48-72時間解熱が得られていることが推奨されている³³⁾⁴⁵⁾。菌血症に関しては14日間投与が概ね一般ではあるが、胆管炎を伴う場合、グラム陽性菌による菌血症では感染性心内膜炎のリスクを踏まえ2週間以上とされる一方、グラム陰性菌であれば感染巣の制御後4～7日、すなわち7～10日で良いとするエビデンスも登場している⁴⁶⁾。またMRSAや真菌による菌血症は、非複雑性感染症であれば「血液培養陰性化確認後14日間投与」とされている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。いずれもCRPなど個々の患者の炎症所見ではなく、再燃なども考慮した病態に応じた抗菌薬投与日数が推奨されており、各種ガイドラインや手引きに沿って決定すべきである。

引用文献

- 1) Cunha BA. Antibiotic Essentials, 17th edition 2020.
- 2) Gilbert D, Chambers H, Saag M, Pavia A, Boucher H. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 51st Edition. 2021.
- 3) Mehta JM, Haynes K., Wileyto EP, Gerber JS, Timko DR, Morgan SC, Binkley S, et al. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014. 35: 1092-9.
- 4) Vaughn VM, Gandhi T., Conlon A, Chopra V, Malani AN, Flanders SA. The Association of Antibiotic Stewardship With Fluoroquinolone Prescribing in Michigan Hospitals: A Multi-hospital Cohort Study. Clin Infect Dis, 2019. 69: 1269-77.
- 5) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本TDM学会, 抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン, 2022.
- 6) Rybak MJ, Le J., Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm, 2020. 77: 835-864.
- 7) Wang HY, Lu CL, Wu MP, Huang MH, Huang YB. 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.

- 8) Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Burke JP. Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor. *Ann Pharmacother*, 1999. 33: 1026-31.
- 9) Miyawaki K, Miwa Y, Seki M, Asari S, Tomono K, Kurokawa N., Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan. *Biol Pharm Bull*, 2012. 35: 946-9.
- 10) Isobe M, Uejima E, Seki M, Yamagishi Y, Miyawaki K, Yabuno K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia at a university hospital in Japan. . *J Infect Chemother* 2012. 18: 841-848.
- 11) Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch Intern Med*, 2005. 165: 1375-80.
- 12) Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T, Hikone M, Kosaka A, Chino R, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*, 2017. 23: 740-747.
- 13) Seki M, Ikari N, Yamamoto S, Yamagata Y, Kosai K, Yanagihara K, et al. Severe Japanese spotted fever successfully treated with fluoroquinolone. *Intern Med.* , 2006. 45: 1323-6.
- 14) Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators., A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 175: 1086-93.
- 15) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*, 2010. 36: 612-20.
- 16) 日本感染症学会・日本化学療法学会, JAID/JSC 感染症治療ガイド, 2023.
- 17) Deconinck L, Meybeck A, Patoz P, Van Grunderbeeck N, Boussekey N, Chiche A, et al. Impact of combination therapy and early de-escalation on outcome of ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis (Lond)*, 2017. 49: 396-404.
- 18) Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME., Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*, 2005. 41: 149-58.
- 19) Bliziotis IA, Petrosillo N, Michalopoulos A, Samonis G, Falagas ME. Impact of definitive therapy with beta-lactam monotherapy or combination with an aminoglycoside or a quinolone for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *PLoS One*, 2011. 6: e26470.
- 20) Marangos MN, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH, Influence of gentamicin dosing interval on the efficacy of penicillin-containing regimens in experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *J Antimicrob Chemother*, 1997. 39: 519-22.
- 21) Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013. 56: 1261-8.
- 22) Hagihara M, Wiskirchen DE, Kuti JL, Nicolau DP. In vitro pharmacodynamics of vancomycin and cefazolin alone and in combination against methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*. . *Antimicrob Agents Chemother*, 2012. 56: 202-7.
- 23) Fernandez J, Abbanat D, Shang W, He W, Amsler K, Hastings J, et al., Synergistic activity of ceftobiprole

- and vancomycin in a rat model of infective endocarditis caused by methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012. 56: 1746-84.
- 24) Forrest GN, Tamura K, Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. . *Clin Microbiol Rev* 2010. 23: 14-34.
 - 25) Sato T, Ito R, Kawamura M, Fujimura S. The risk of emerging resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole in *Staphylococcus aureus*. *Infect Drug Resist*, 2022. 15: 4779-84.
 - 26) Ma H, Chang J, Peng L, Gao Y, Zhang G, Luo Z. Adjunctive rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia with deep infections: A meta-analysis. *PLOS ONE* 2020: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230383>, .
 - 27) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021. 47: 1181-1247.
 - 28) Matsushima A, Tasaki O, Shimizu K, Tomono K, Ogura H, Shimazu T, et al. Preemptive antibiotic treatment based on gram staining reduced the incidence of ARDS in mechanically ventilated patients. *J Trauma*, 2008. 65: 309-15.
 - 29) Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, 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.
 - 30) Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS., Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med*, 1988. 148: 2019-22.
 - 31) Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2011. 11: 181-9.
 - 32) Sakaguchi M, Shime N, Fujita N, Fujiki S, Hashimoto S. Current problems in the diagnosis and treatment of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Anesth*, 2008. 22: 125-30.
 - 33) 日本呼吸器学会. 成人肺炎診療ガイドライン, 2017.
 - 34) Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infect Dis*, 2019. 68: 895-902.
 - 35) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2022. 386: 509-520.
 - 36) Seki M, Hashimoto K, Enami K, Sakai J, Kondo N, Ohya Y, et al. Use of Molnupiravir for COVID-19 Patients in Japan *Journal of Clinical and Medical Research* 2022. 4: 1-4.
 - 37) Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Imamura T, Sonoyama T, et al. A Randomized Phase 2/3 Study of Ensitrelvir, a Novel Oral SARS-CoV-2 3C-Like Protease Inhibitor, in Japanese Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 or Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: Results of the Phase 2a Part. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022. 66: e0069722.
 - 38) Nathwani D, Lawson W, Dryden M, Stephens J, Corman S, Solem C, et al. Implementing criteria-based early switch/early discharge programmes: a European perspective. *Clin Microbiol Infect*, 2015. 21, S47-51.

- 39) Roger C, Roberts JA, Muller L. Clin Pharmacokinet. Clin Pharmacokinet, 2018. 57: 559-575.
- 40) McCollum M, Rhew DC, Parodi S., Cost analysis of switching from i.v. vancomycin to p.o. linezolid for the management of methicillin-resistant Staphylococcus species. Clin Ther, 2003. 25: 3173-89.
- 41) Belforti RK, Lagu T, Haessler S, Lindenauer PK, Pekow PS, Priya A, Zilberberg MD, et al. Association Between Initial Route of Fluoroquinolone Administration and Outcomes in Patients Hospitalized for Community-acquired Pneumonia. Clin Infect Dis, 2016. 63: 1-9.
- 42) Seki M, Watanabe A, Mikasa K, Kadota J, Kohno S. Revision of the severity rating and classification of hospital-acquired pneumonia in the Japanese Respiratory Society guidelines. Respirology. 2008. 13: 880-5.
- 43) Béique L, Zvonar R. Addressing Concerns about Changing the Route of Antimicrobial Administration from Intravenous to Oral in Adult Inpatients. Can J Hosp Pharm, 2015. 68: 318-26.
- 44) Landersdorfer CB, Gween A, Nation RL. Clinical pharmacological considerations in an early intravenous to oral antibiotic switch: are barriers real or simply perceived? Clin Microbiol Infect, 2023. 29: 1120-1125.
- 45) Metlay JP, Waterer GW,, Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Ann Intern Med, 2020. 173: 304-305.
- 46) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会. 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン. 2018.
- 47) 日本感染症学会・日本化学療法学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019.
- 48) 日本医真菌学会 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン, 2013.

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

Executive summary

- a) 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)。
- b) 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、正確な採血日時を含む薬物血中濃度測定結果が主治医に加えて 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)。
- c) TDM ならびに PK/PD 理論に基づいた用法・用量の適正化には、PBPM が有用である (C-III)。
- d) AST は施設環境に応じて決定した対象抗菌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)。

Comments/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菌薬には、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、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¹⁾。適切な TDM を実施するために、日本化学療法学会および日本 TDM 学会の抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン等の各種ガイドラインを参照することが推奨される^{1,2)}。TDM の実施は副作用の軽減および入院期間の短縮を通じて、ASP における費用対効果を改善させる効果がある³⁾。さらに、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³⁻⁷⁾。本邦の DPC データベースを用いた分析では、バンコマイシンにおける特定薬剤治療管理料の算定は腎障害発生リスクの低下と関連していたことが報告されている⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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化を抑制できる¹¹⁾。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 MRSA 薬で有用性が報告されている¹²⁻¹⁴⁾。また、抗 MRSA 薬だけでなく、 β ラクタム系薬においても¹⁵⁻¹⁷⁾、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¹⁸⁾。抗 MRSA 薬の TDM に関するアンケート調査¹⁹⁾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^{12,18)}。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、プロトコルに基づく薬物治療管理(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²⁰⁾。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²¹⁾。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^{12,22,23)}、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^{24,25)}。

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な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^{12,25,26)}。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^{21,25,26)}。

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²⁷⁻³⁰⁾、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. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 (Executive summary) . 日化療会誌 2022;70:1-72
- 2) Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis. 2020; 71:1361-4.
- 3) Telles JP, Morales R Jr, Yamada CH, Marins TA, D'Amaro Juodinis V, Sztajn bok J, et al. Optimization of antimicrobial stewardship programs using therapeutic drug monitoring and pharmacokinetics-pharmacodynamics protocols: A cost-benefit review. Ther Drug Monit 2023; 45:200-8
- 4) Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. Am J Health Syst Pharm 2005; 62:1596-605.
- 5) 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. 環境感染誌 2004;19:365-372
- 6) 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, 他. 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
- 7) 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, 他. 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
- 8) Goto R, Muraki Y, Inose R, Kusama Y, Ono A, Koizumi R, et al. Influence of pharmacists and infection control teams or antimicrobial stewardship teams on the safety and efficacy of vancomycin: A Japanese

- administrative claims database study. PLoS One 2022;17:e0274324.
- 9) 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. 環境感染誌 2005; 20:237-242
 - 10) 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. 日病薬誌 2014; 50:1241-1245
 - 11) Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. J Infect Chemother 2015; 21:319-29.
 - 12) 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. 日病薬誌 2015; 51:325-329
 - 13) Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. Biol Pharm Bull 2003; 26:876-9.
 - 14) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 山本英, 玉木宏樹, 上村智哉, 他. 抗 MRSA 薬適正使用のための薬学的な介入とその評価. 環境感染誌 2010; 25:15-21
 - 15) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 玉木宏樹, 神田響, 磯部威, 他. 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
 - 16) 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; 53:422-9.
 - 17) 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; 36:648-56.
 - 18) 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. 日病薬誌 2006; 42:1199-1202
 - 19) 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, 他. 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
 - 20) 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:e39-50.
 - 21) 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
 - 22) 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, 他. 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. 日臨救急医学会誌 2014;17:497-503
 - 23) 片田佳希, 中川俊作, 田上裕美, 津田真弘, 都築徹教, 端幸代, 他. 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
 - 24) 宮津 大輔, 立石 裕樹, 與田 賢作, 松浦 徹, 山下 大貴, 安部 由起子, 他. 薬剤師による医薬品に関連した血液・尿検査の代行オーダー プロトコルに基づく薬物治療管理の実践. 医療薬学 2021; 47: 345-357
 - 25) 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, <https://www.jshp.or.jp/activity/guideline/20160331-1.pdf> Accessed 12 Feb 2024.

- 26) 日本医療薬学会：プロトコー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, <https://www.jsphcs.jp/news/banner/20160613-1.pdf> Accessed 12 Feb 2024.
- 27) 継田雅美, 飛田三枝子, 山田徹, 小田明, 勝山新一郎, 吉川博子, 他. 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. 環境感染誌 2000; 15: 259-263
- 28) 継田雅美, 飛田三枝子, 山田徹, 小田明, 勝山新一郎, 吉川博子, 他. 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). 環境感染誌 2001; 16:1-4
- 29) 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, 他. 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
- 30) 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, 他. 抗菌薬 TDM の導入による適正使用への試み. 日病薬誌 2008; 44: 759-762

8. 深在性真菌症に対する AS

Executive summary

- a. 抗真菌薬を使用する施設では抗真菌薬適正使用支援 (antifungal stewardship: AFS) プログラムが実践されるべきである。(A-II)
- b. 深在性真菌症の診断および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-II)
- c. VRCZ 使用症例では適切な時期に血中濃度測定をおこなう。TDM 結果は遅滞なく処方医に報告し、必要に応じて用法・用量の変更を助言することを推奨する。(A-II)
- d. カンジダ血流感染症では、速やかな血管内カテーテル抜去などソースコントロールを実施し、少なくとも発症早期と 1 週間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)
- e. 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て、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。(B-II)

Comments/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深在性真菌症を合併することが少なくない。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。また肺に慢性の器質的基礎疾患を有する宿主では慢性肺アスペルギルス症を発症することもある。抗真菌薬が処方される症例は増加してきており、宿主の状態や深在性真菌症の病態によっては数か月単位の治療期間が設定される場合もある。

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^{1,2)}。少数ではあるが *C. lusitaniae* や *C. guilliermondii* が分離されることもある。カンジダ属は従来、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きている³⁾。また、キャンディン系薬低感受性 *C. glabrata*^{4,5)} や、*Aspergillus fumigatus* のアゾール系薬耐性^{6,7)}、アスペルギルス隠ぺい種⁸⁾の問題など、新たな治療上の障壁は少なくない。同時に近年、新規化合物の臨床現場への導入が相次ぎ、抗真菌薬の選択肢が広がっている。しかし、細菌感染症に対する抗菌化学療法と比して、深在性真菌症の診療に関する知識や経験が多く、臨床医に十分に備わっているとは言えない⁹⁾のが現状であろう。

Chakarabarti ら¹⁰⁾は 17 報の AFS に関する論文のシステマティックレビューを行い、抗真菌薬使用量が 10 報中 7 報で減少、抗真菌薬費用は 10 報中 5 報で減少、死亡率は 13 報中 3 報で低下を報告していたと述べ、diagnostic-driven AFS の有用性を論じている。また、Dudakova ら¹¹⁾は血液培養のグラム染色で酵母様真菌が認められた時点で AFS チームが抗真菌薬開始を推奨し、血培のフォローアップや経食道心エコー、眼底検査、中心静脈カテーテルの入れ替えまたは抜去を推奨し、その後、病棟での診察、薬剤師による相互作用や用量の確認を行うというベッドサイドでの AFS 活動の有用性を報告している。また、Lachenmayr ら¹²⁾は AFS 活動の前後で、不必要な抗真菌薬投与、不適切な抗真菌薬選択、不適切な用量、関連ある薬物相互作用などが有意差をもって改善したことを報告している。国内でも AFS の効果を示した論文は少なくない。Kawaguchi ら¹³⁾は抗真菌薬を投与された患者について評価、AFS 介入の前後で一日用量に差はなかったが治療期間は短縮し、抗真菌薬にかかる

コストも減少したと報告している。また有意差は認めなかったものの 30 日死亡率, 院内死亡率も低下したと述べている。同様に Samura ら¹⁴⁾はカンジダ血症患者を対象とした検討を行い, AFS の介入により適正抗真菌薬の選択が優位に増加し治療期間は短縮したと述べている。また, 抗真菌薬治療に要したコストも優位に減少したと報告している。Mycoses study group education and research consortium でも AFS の重要性と AFS 活動の具体的方策を提言¹⁵⁾しており, 本ガイドンスでも深在性真菌症診療における真菌学的検査や血清診断法の運用・評価, 抗真菌薬の使い分けや用量・用量, 治療期間, 相互作用, カンジダ属に対する抗真菌感受性試験などに関するマニュアルを整備し, 抗真菌薬適正使用の支援システム¹⁶⁾を院内に構築することを推奨する。

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¹⁷⁾ことはよく知られている。Savage ら¹⁸⁾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¹⁹⁾がある。antifungal stewardship team の支援は抗真菌治療開始時から, 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。

施設内で AFS を取り進める場合, 比較的頻度が高く好中球減少症や免疫抑制薬の使用がない症例にも発症し得る侵襲性カンジダ症が対象になることが多いと考えられる。本症については, 真菌症フォーラムから ACTION バンドルが提唱されており, Takesue ら²⁰⁾は本バンドルに準拠した診療は侵襲性カンジダ症に予後良好の因子 [92.9% vs 75.8%, $p=0.011$] および臨床的成功の予測因子 [OR 4.42, 95% CI 0.13 – 0.57] であり, 死亡率も低下させる [OR 0.27, 95% CI 0.13 – 0.57] ことを示している。同時に, 24 時間以内の中心静脈カテーテル抜去, 治療効果を Day3–5 で評価すること, カンジダが血液培養で分離されなくなってから少なくとも 2 週間の抗真菌薬継続などが治療成功の因子となると述べている。Tokano ら²¹⁾も同様に本バンドルの有用性を示し, AFS の介入によりバンドルのすべての項目において遵守率が高まることを示している。また, EQUAL Candida Score²²⁾でも侵襲性カンジダ症診療において実施すべき重要な項目が quality indicator として挙げられており, Huang ら²³⁾は, EQUAL Score に合致し点数が高いほど生存率が高いことを示している。ACTION バンドルや EQUAL Candida Score は院内の AFS システム構築でマニュアルを作成する際, 参考になると考えられる。

日常診療でカンジダやアスペルギルスが喀痰などの污染検体から分離されることは多い。免疫抑制状態にある患者では污染検体から分離された真菌に対して先制攻撃的に抗真菌薬が開始される場合も少なくないが, 免疫機能の保たれた宿主への安易な抗真菌薬開始は慎重でなければならない。ICU に入室している重篤な基礎疾患を有する宿主では定着しているカンジダの検出を根拠に抗真菌薬が開始されている症例を目にすることがある。不必要な抗真菌薬療法を処方医に終了させることは重要であるが困難を伴う。このような場合, 陰性的中率の高い β -D-グルカンの陰性結果を根拠とすることが可能かもしれない^{24,25)}。また Ito-Takeichi ら²⁶⁾は, β -D-グルカン値をモニタリングして AFS 活動を実施することにより, 抗真菌薬使用, 60 日後の臨床的失敗, 60 日死亡率, 有害事象発現率がいずれも有意差をもって減少したと報告し, Hamilton ら²⁷⁾は β -D-グルカンを指標に抗真菌薬の継続または終了を決めた場合, 1 人当たりの治療費の削減につながったと述べている。

国内で臨床応用可能な抗真菌薬のうちボリコナゾール(voriconazole: VRCZ)では TDM が推奨されており, AFS においても推奨されるべきである。本薬の代謝に関係する CYP2C19 の遺伝子多型によって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おり, 日本人での発現頻度は 18.8%とされる²⁸⁾。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。Hamada ら²⁹⁾は, 日本人を対象とした後方視的他施設共同研究で VRCZ の TDM が有効性や安全性に及ぼす効果について検討している。副作用発現時の VRCZ トラフ値は視覚障害で $4.2 \mu\text{g/mL}$ [AUC=0.684, OR=5.89, $p<0.001$], 肝機能障害では $3.5 \mu\text{g/mL}$ [AUC=0.725, OR=5.20, $p<0.001$]で, これらの副作用発現が血中濃度と関連があることを示している。また, 肝機能障害出現後の用量調節により多くの症例で治療が完遂されていたと述べている。Park ら³⁰⁾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。

VRCZ の bioavailability は 96%と高く, 同量での注射薬から経口薬への変更も可能とされるが, 変更後に血中濃度の下がることもあるので血中濃度測定を行っておくべきである。また, 小児では成人と比して VRCZ のクリアランスが高いので, 特に血中濃度低値に注意を要する。TDM の実施方法や注意点, 目標トラフ値の設定については国内の TDM ガイドライン³¹⁾を参照されたい。

カンジダ血症の患者では, 可能な限り血管内留置カテーテルを抜去する。異物の体内留置がバイオフィーム感染を招くことに議論の余地はない。医真菌学会の侵襲性カンジダ症のガイドライン³²⁾では非好中球減少患者を対象としたメタ解析の結果, 有意な効果は認められなかったものの, ガイドライン委員会の意見として可能な限り血管内留置カテーテルを抜去するよう推奨している。

カンジダ血症に合併するカンジダ眼症には注意を要する。カンジダ血症の患者では適切な抗真菌薬の推奨以外に, カンジダ眼症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行うよう担当医に勧告する。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^{33,34)}。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が, フルコナゾール (fluconazole: FLCZ), ホスフルコナゾール (fosfluconazole: F-FLCZ), VRCZ, ポサコナゾール (posaconazole: PSCZ), イサブコナゾール (isavuconazole: ISCZ) には注射剤型と経口剤型が用意されており, 経口薬のバイオアベイラビリティはいずれも高い。これらの注射薬から経口薬への step-down は血中濃度におおむね影響を及ぼさないとされる。侵襲性カンジダ症の注射薬による治療経過が良好で, 十分な経口摂取が可能, および消化管機能に問題がないと判断できる場合は経口薬へのステップダウンを考慮することができる^{32,35)}。ただし, 前述のように VRCZ では経口薬へのスイッチ後に血中濃度測定を実施すべきある。

引用文献

- 1) Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, Yanagihara K, Takeda K, Maesaki S, et al: National trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia in Japan from 2003 to 2014. Med Mycol J 2018; 59: E19-22.
- 2) Kajihara T, Yahara K, Naggi M, Kitamura N, Harabayashi A, Hosaka Y, et al. Distribution, trends, and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia in Japan, 2010-2019: A retrospective

- observational study based on national surveillance data. *Med Mycol* 2022; 60: myac071.
- 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, 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 Antibiot* 2015; 68: 556-61.
 - 5) Pfaller MA, Carvalhaes CG, DeVries S, Rhomberg PR, Castanheira M. Impact of COVID-19 on the antifungal susceptibility profiles of isolates collected in a global surveillance program that monitors invasive fungal infections. *Med Mycol* 2022; 60: myac028.
 - 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) Moriyama Y, Ishikane M, Hayakawa K, Yamamoto K, Akazawa T, Sugiki Y, et al. Comparison of knowledge to antimicrobial stewardship institution policies targeting *Staphylococcus aureus* bacteremia and candidemia between medical doctors and pharmacists in an academic teaching hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2019; 25: 396-399.
 - 10) Chakrabarti A, Mohamed N, Capparella MR, Townsend A, Sung AH, Yura R, et al. The role of diagnostics-driven antifungal stewardship in the management of invasive fungal infections: A systematic literature review. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9: ofac234.
 - 11) Dudakova A, Blei C, Groß U, Schulze MH. Impact of routine bedside infectious diseases service on clinical management and prognosis of patients with *Candida* fungemia – an example for antifungal stewardship at university level in Germany. *International J Infect Dis* 2022; 119: 150-159.
 - 12) Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, Horns H, Berger K, Ostermann H. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection* 2019; 47: 603-610.
 - 13) Kawaguchi H, Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, et al. The effect of antifungal stewardship programs at a tertiary-care teaching hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2019; 25:458-462.
 - 14) Samura M, Hirose N, Kurata T, Ishii J, Nagumo F, Takeda K, et al. Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *J Infect Chemother* 2020; 26:272-279.
 - 15) Johnson MD, Lewis RE, Ashley ESD, Ostrosky-Zeichner L, Zaoutis T, ThompsonsGRIII, et al. Core recommendations for antifungal stewardship: A statement of mycoses study group education and research consortium. *J Infect Dis* 2020; 222(S3): S175-198.
 - 16) Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. 2015; 58 Suppl 2:14-25.
 - 17) 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.

- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, et al. ACTIONs Project: Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 587-593.
- 21) Tokano M, Tarumoto N, Sakai J, Imai K, Koizumi S, Karaushi H, et al. Multicenter study of the effectiveness of antifungal stewardship team intervention for candidemia in Japan. *Infect Dis Rep* 2024; 16:356-366.
- 22) Mellinghoff SC, Hoenigl M, Koehler P, Kumar A, Lagrou K, Lass-Flörl, et al. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of clinical candidaemia management. *Mycoses* 2018; 61: 326-330.
- 23) Huang HY, Lu PL, Wang YL, Chen TC, Chang K, Lin SY, Usefulness of EQUAL Candida Score for predicting outcomes in patients with candidaemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1501-6.
- 24) Levesque E, Anbassi SE, Sitterle E, Foulet F, Merle JC, Botterel F. Contribution of (1,3)-beta-D-glucan to diagnosis of invasive candidiasis after liver transplantation. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 771-776.
- 25) Murri R, Camici M, Posteraro B, Giovannenze F, Taccari F, Ventura G, et al. Performance evaluation of the (1,3)-β-D-glucan detection assay in non-intensive care unit adult patients. *Infect Drug Resist* 2018; 12: 19-24.
- 26) Ito-Takechi S, Niwa T, Fujibayashi A, Suzuki K, Ohta H, Niwa A, et al. The impact of implementing an antifungal stewardship with monitoring of 1-3, β-D-glucan values on antifungal consumption and clinical outcomes. *J Clin Pharm Ther* 2019; 44: 454-462.
- 27) Hamilton DO, Lambe T, Howard A, Crossey P, Hughes J, Duarte R, et al. Can beta-D-glucan testing as part of the diagnostic pathway for invasive fungal infection reduce anti-fungal treatment costs? *Med Mycol* 2022; 60: myac034.
- 28) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60: 661-6.
- 29) Hamada Y, Ueda T, Miyazaki Y, Nakajima K, Fukunaga K, Miyazaki T, et al. Effect of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: A multicenter study conducted in Japan. *Mycoses* 2020; 63: 779-786.
- 30) 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.
- 31) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会 抗菌 TDM ガイドライン作成委員会 編. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022. 公益社団法人 日本化学療法学会, 東京, 2020. (VRCZ executive summary 更新版を含む)
- 32) 日本医真菌学会 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン作成委員会 編. 侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン. 一般社団法人 日本医真菌学会, 東京, 2021.

- 33) Brooks RG: Prospective study of *Candida* endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. Arch Intern Med 1989; 149: 2226-8.
- 34) Parke DW 2nd, Jones DB, Gentry LO: Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. Ophthalmology 1982; 89: 789-96.
- 35) 日本医真菌学会 アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン作成委員会 編. アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015. 一般社団法人 日本医真菌学会, 東京, 2015.

9. 特殊集団に対する AS

Executive summary

- a. NICU や ICU に入室中の重症患者、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微生物薬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-II)
- b. 高齢者施設や長期療養施設に入所中の患者においても、適正な抗微生物薬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-II)
- c. 腎機能障害、肝機能障害などのため抗微生物薬の代謝・排泄が遷延しやすい患者や、薬物相互作用を有する抗微生物薬を使用する患者においては、積極的に用量・用法の適正化を推進する。(A-III)
- d. 人生の最終段階にある患者に対しても過不足のない抗微生物薬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望まれる。(B-III)

Comments/Literature review

AST の活動は基本的に抗微生物薬療法が実施されている患者全体にわたって行われるべきである。特に NICU や ICU に入室している重症患者、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、抗微生物薬の選択や用量の設定、不必要な併用などに注意を払うべきである。

NICU における AS 活動の有用性を論じる報告は多い。Rajar ら¹⁾は低出生体重児に対する AS に関する論文をシステマティックレビューし、11 報の観察研究と 1 報の RCT の論文について検討している。この中で治療期間(DOT/1000 患者入院日数)について論じた 8 報を評価し、11%から 30%の範囲で DOT が減少していたと述べている。また 3 報を評価して、AS により 48 時間以上の長期間の抗微生物薬療法をうけた新生児の割合が減少したと論じ、同時に Kitano ら²⁾の長期間の抗微生物薬療法が 65%から 32.5%に減少したとする論文、Lu ら³⁾の 48 時間以内に抗微生物薬を終了した割合が 32%から 95%に増加したとする報告、Tolio ら⁴⁾の 48 時間を超える抗微生物薬療法の割合が 63.4%から 41.3%に減じたとする論文を紹介している。他方、Lee ら⁵⁾は、新生児の抗微生物薬療法に対する AS の 19 報について解析を行っている。抗微生物薬使用の割合については 3 報でメタ解析し、平均値の比率 0.77 [95% CI 0.69, 0.87 $p<0.001$] で AS 介入により 23%減少していたことを示している。また、DOT に関する 4 報のメタ解析を行い、平均の比率 0.85 [95% CI 0.78, 0.91 $p<0.001$] で 15%短縮していたことを示している。ただし、AMPC/CVA, GM, MTZ, PIPC/TAZ の DOT は延長が認められたと述べている。加えて、過剰な抗微生物薬使用を 72.7%, 不必要な用量を 85.6%, 不適切な処方や治療期間を 48.4%, 62.6%減少させていたと報告している。一方、死亡率については 4 つの論文をメタ解析し、AS 前には 1599 人のうち 85 人が死亡、AS 後には 1583 人中 79 人が死亡したとし、オッズ比は 0.83 [95% CI 0.53, 1.32 $p=0.44$] で、AS 後の成績が良いようであるが有意差はなかったと論じている。同様に入院期間に関する 3 報のメタ解析でも AS 前後で有意差は認めなかった。

ICU での AS に関する報告も少なくない。Kaki ら⁶⁾は 24 報の ICU における AS に関する論文をレビューし、AS 活動が抗微生物薬の使用やコストの削減、抗微生物薬療法の期間の短縮、不適正使用、

および有害事象の減少と関連していたと述べている。同時に 6 か月以上の AS 活動は耐性菌抑制とも関連があったと論じている。ICU には多くの重症患者が収容されており、不適切な抗微生物薬早期終了や狭域スペクトル薬への de-escalation が感染死亡の増加につながることはあってはならない。Lindsay ら⁷⁾はこの観点から 11 報を検討し、5 報のメタ解析で ICU 患者の死亡に関する AS の有効性を評価し、相対危険度 1.03 [95% CI 0.93, 1.14] で AS 活動が ICU での死亡を増加させないことを明らかにし、ICU においても監査とフィードバックによる AS 活動を推進していくことを後押ししている。

他方、発熱性好中球減少症(FN)に関しても従来から施設ごとの AS マニュアルの作成が推奨されてきた⁸⁾。また、2011 年の 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL4)ガイドライン⁹⁾でも、FN 患者における抗微生物薬の de-escalation や早期終了が、症例を選んで推奨されている。Contejean ら¹⁰⁾は ECIL4 を基にして AS 活動を実践し、その効果を検証している。その結果、AS 後はグリコペプチド薬とカルバペネム薬の使用量がそれぞれ 85%、および 72%減少したと報告している。また、ICU への移動や死亡率も有意差をもって減少させていたことを示し、FN 患者における AS 活動の有用性を論じている。

NICU, ICU に入室している重症患者や、FN など特殊な背景を有する患者に対する AS 活動の研究報告は、評価項目により若干のばらつきはあるものの、おおむね良好な成績が示されている。現時点ではこのような背景を有する患者に対しても積極的な AS 活動を実践していくことが推奨される。

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。寝たきりの入所者も多いので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、抗微生物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微生物薬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。米国のナーシングホームにおける検討で、尿路感染症や AS、手指消毒や標準予防策に関する職員の知識が必ずしも十分ではなかったとの報告¹¹⁾があるが、常時勤務する職員の院内感染症に関する知識の向上は、専門の医師や薬剤師が不在の施設において抗微生物薬適正使用を推進する上で有利に働くと考えられる。Katz ら¹²⁾は長期療養施設において ASP の立ち上げや抗微生物薬選択に関して施設を支援する web セミナープログラムを導入した 439 施設において、プログラム導入の前後で、1000 入所者日数あたりの抗微生物薬開始が 7.9 から 7.5 [-0.41 95% CI -0.76, -0.07, p=0.02]と減少し、同様に DOT も 64.1 から 61.0 に減少したが、DOT の減少に有意差は認められなかったと報告している。また web セミナーを 8 回以上受講した施設ではそれ以下の施設よりも効果が高かったと論じている。一方、Crespo-Rivas ら¹³⁾は長期療養施設や高齢者施設などで実施された AS 活動の有効性に関する 12 報をメタ解析している。その結果、1000 入所者日数あたりの抗微生物薬処方是有意差をもって[-0.47, 95%CI -0.87, -0.07] 減少していたと報告している。しかし、病院への入院を要した症例や死亡率については有意差を認めず、長期療養施設での AS 活動の効果を明らかにするにはさらに質の高い検討が必要だと述べている。また、Tandan ら¹⁴⁾はシステマティックレビューで、抗微生物薬処方について解析した 13 報すべてで AS 介入後に抗微生物薬処方が減少 (9% - 85%)していたことを示し、6 報のメタ解析でも、有意差をもって AS 介入後に抗微生物薬処方が減少していることを報告している [pooled rate ratio = 0.69, 95% CI 0.60 - 0.81, p≤0.001]。長期療養施設や、高齢者施設での AS 活動に関する検討結果は、抗微生物薬療法の開始やその期間など、抗微生物薬の処方を減少させる効果はみられるようであるが、予後の改善に関する十分なエビデンスはないのが現状である。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。

腎機能障害、肝機能障害など抗微生物薬の代謝・排泄が遅延しやすい患者に対しては、血中濃度の上昇に伴う副作用出現のリスクについてより慎重に評価する必要がある。同様に、薬物相互作用を有する薬剤についても、抗微生物薬や併用薬の血中濃度の変化に基づく効果や副作用への慎重な配慮が重要となる。このような薬物濃度の推移に変調をきたす可能性の高い患者に対し、AS活動として積極的に用法・用量の適正化を図るべきことは論を待たない。

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。国内でも人生の最終段階における医療・介護に関するガイドライン¹⁵⁾が整備されているが、人生の最終段階にいかなる抗微生物薬療法を実施するかについての議論は尽くされていない。耐性菌の助長を防止する観点からも過不足のない抗微生物薬療法が実施されるよう、さらに議論が深まることが期待される。

引用文献

- 1) Rajar P, Saugstad OD, Berild D, Dutta A, Greisen G, Lausten-Thomsen U, et al. Antibiotic stewardship in premature infants: a systematic review. *Neonatology* 2020; 117: 673-86.
- 2) Kitano T, Takagi K, Arai I, Yasuhara H, Ebisu R, Ohgita A, et al. A simple and feasible antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit of a Japanese community hospital. *J Infect Chemother* 2019; 25: 860-5.
- 3) Lu C, Liu Q, Yuan H, Wang L. Implementation of the smart use of antibiotics program to reduce unnecessary antibiotic use in a neonatal ICU: a prospective interrupted time-series study in a developing country. *Crit Care Med* 2019; 47: e1-7.
- 4) Tolia VN, Desai S, Qin H, Rayburn PD, Poon G, Murthy K, et al. Implementation of an automatic stop order and initial antibiotic exposure in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2017; 34: 105-10.
- 5) Lee SY, An SH: Impact of pharmacist intervention in antibiotic stewardship programmes for critically ill neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2022; 47: 430-44.
- 6) Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1223–30.
- 7) Lindsay PK, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial stewardship and intensive care unit mortality: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 748-56.
- 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: e51–77.
- 9) Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013; 98: 1826–35.
- 10) Contejean A, Abbara S, Chentouh R, Alviset S, Grignano E, Gastli N, et al. Antimicrobial stewardship in high-risk febrile neutropenia patients. *Antimicrob Resist Infect Cont* 2022; 11: 52.
- 11) Trautner BW, Greene MT, Krein SL, Wald HL, Saint S, Rolle AJ, et al. Infection prevention and

- antimicrobial stewardship knowledge for selected infections among nursing home personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38: 83-8.
- 12) Katz MJ, Tamma PD, Cosgrove SE, Miller MA, Dullabh P, Rowe TA, et al. Implementation of an antibiotic stewardship program in long-term care facilities across the US. *JAMA Network Open* 2022; 5: e220181.
- 13) Crespo-Rivas JC, Guisado-Gil AB, Penalva G, Rodríguez-Villodres A, Martín-Gandul C, Pachon-Ibanez ME, et al. Are antimicrobial stewardship interventions effective and safe in longterm care facilities? A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 1431-8.
- 14) Tandan M, Thapa P, Maharjan P, Bhandari B. Impact of antimicrobial stewardship program on antimicrobial-resistance and prescribing in nursing homes: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2022; 29: 74-87.
- 15) 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 30 年 3 月改訂. <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-Iseikyoku-Shidouka/0000197701.pdf> Accessed 5 Dec 2023.

10. 中小規模施設における AS

Executive summary

- a. 感染症専門医が不在である中小規模施設であっても、AST を組織し抗菌薬適正使用支援を実施することが推奨される (B-II)。
- b. 人的リソースの問題から十分な AST の組織編成や、その活動が制限されるような場合は、地域連携などで外部専門家からの助言や協力が得られるような体制をとることが推奨される (B-II)。
- c. 薬剤師による主導的な AS への関わりが推奨される。(B-II)

Comments/Literature review

1) 中小規模施設における AS の実施について

わが国の病院の約 7 割は、病床数 200 床未満の中小規模施設である。大学病院などの大規模病院と比較して、多くの中小規模施設では常勤の感染症専門医が不在であり、AST の医師や薬剤師は専従ではなく専任であることが多い。このような場合においては、4 職種がそれぞれ連携して相互に補完、協働しながら AST 活動を実施することが求められる^{1,2)}。

2) 診療報酬（感染対策向上加算）と AS

2022 年度より新設された感染対策向上加算においては、抗菌薬適正使用の推進もその重要な要件の 1 つとして設定されている。同加算 1 と 2 の施設は、「抗菌薬の適正使用を監視するための体制を有する」ことが求められ、同加算 3 の施設は、加算 1 の医療機関等から（抗菌薬適正使用について）助言を受けることとされている。全国の病院（8,145 施設）のうち半数以上がこの加算を取得している（2022 年のデータ。加算 1：1258 施設、加算 2：1119 施設、加算 3：2052 施設）。

同加算 1 算定施設には大学病院などの大規模施設が多く、感染症専門医等の専門認定取得者数も充実していると考えられる。またわが国では、大学病院などの教育基幹病院が同地域の中小規模施設と相互チェック・ラウンド等を通して連携する仕組みが確立している。感染症専門医が不在の多くの中小規模施設では、感染対策向上加算取得などにより、こうした大規模施設との連携を密に取ること、AS に関する施設外の専門家への相談体制を構築して対応することが望まれる。

また、2024 年度より新設された「抗菌薬適正使用体制加算」では、抗菌薬の使用実績に基づいた適正使用促進の観点から、抗菌薬使用状況のモニタリングが可能なサーベイランスに参加していることや、WHO が提唱する抗菌薬の AWaRe 分類のうち耐性化懸念が少ない Access 抗菌薬に分類されているものの使用比率などが評価されることとなった。このため、自施設の抗菌薬使用状況のモニタリングを効率的に実施する体制を整えることも必要となってくるものと考えられる。

外部専門家との連携による AS 推進の事例としては米国において遠隔での抗菌薬適正使用のレビューが実施された結果が報告されている。146 床の地域病院での検討では、感染症診療支援システム（臨床遠隔医療に基づく抗菌薬管理プログラム（TeleASPs）導入下で、感染症専門医と専門薬剤師が遠隔地から地域施設に対して実施された。この研究においては、抗菌薬の用量調整提案や投与日数に関する推奨などの受け入れ率が高く、一定の成果を得たと報告されている³⁾。

米国では、地域の基幹となる大病院主導のもと、関連する 6 つの中小規模施設（いずれも 200 床未満であり、常勤の感染症専門医不在）において、基幹病院の薬剤師による遠隔電子カルテレビューの下での抗菌薬適正使用支援プログラムにより、薬剤感受性率の悪化は認めずに、キノロン等の抗菌薬使用量減少をもたらした⁴⁾。多くの中小規模施設においては、AS に関わる医療スタッフが大規模病院に比して少ないため、効率的に抗菌薬使用状況を抽出するシステム等、ASP 実践を支援する電子カル

テ連動システム等を有効活用することで ASP 推進に寄与することが報告されている⁵⁾。

我が国においては遠隔診療システムでのカルテ連動はまだ実験的かつ領域が限定されており今後のシステム構築の発展に期待するところである。

3) 中小規模施設における ASP 実践における薬剤師の役割

ASP や AMR 対策によるアウトカム改善には、定期的かつ継続的な活動が求められるため、中小規模施設において感染症専門医が不在であっても、AST を組織し、チームの医師による感染症患者の診断に関する情報や治療方針の決定、薬剤師を中心とした抗菌薬処方への提案や TDM、その適応の評価、臨床検査技師による微生物検査の詳細情報や検出状況、看護師による感染源コントロールを中心とした患者情報共有等、各職種の強みを活かして密に連携することで、加算取得状況に合わせ、その施設で実施可能な範囲での AS を推進することが望ましい。

中小規模施設での ASP 実践による、抗菌化学療法のアウトカムやプロセス指標の改善に貢献した例は国内外問わず、報告されているが、国内の中小規模施設における報告は少なかった⁹⁾。しかし、最近になって国内においては、中小規模施設における AS 実践例がいくつか報告されている。療養病床を主とした 210 床の中小規模施設（感染対策防止加算 2）での報告では、臨床検査技師と薬剤師（抗菌化学療法認定薬剤師）が AST ラウンド対象症例を選定し、週 1 回のラウンドを実施した結果、抗菌薬の薬剤コスト減とともに、耐性菌の新規検出件数が減少した⁷⁾。また、ICT と AST が同じメンバーで構成される 126 床の施設においては、AST 薬剤師が病棟薬剤師と連携して抗菌薬適正使用を推進し、広域抗菌薬の DOT 減とともに、菌血症の再発率などのアウトカム指標改善がもたらされた⁸⁾。

感染症専門医不在の 325 床の施設においては、AST 薬剤師主導の抗菌薬管理プログラムを推進した結果、治療成功率や再発率などの患者転帰に影響せずに、グラム陰性菌菌血症の治療における抗菌薬投与日数中央値が減少した⁹⁾。同様に、313 床の感染症専門医不在の施設では、AST 薬剤師主導の抗菌薬プログラムを実施した結果、主に治療期間の調整や臨床検査の追加などに関わることによって 30 日死亡率や再入院率に影響することなく、治療期間の短縮やデ・エスカレーションまでの日数を減少させ、抗菌薬コストの削減に貢献した¹⁰⁾。

一方、米国感染症学会やアジアの ASP に関するコンセンサスステートメントによると、薬剤師が ASP の共同リーダーであることが推奨されている¹¹⁾。臨床薬剤師は ASP チームの中心メンバーであり、適切な抗菌薬処方を保証する重要な役割を担っているとされている。中小規模施設における ASP 推進を考えると、施設ごとに各職種のスタッフ数などを含めた背景が異なるため、対応は一様ではないと考えられる。しかしながら、感染症専門医が不在である場合でも、医師、薬剤師、臨床検査技師、看護師からなる AST を構成し、職種ごとの強みを活かした効率的かつ他施設との協同での ASP 推進を考慮すべきである。

引用文献

- 1) Murakami M, Komatsu H, Sugiyama M, Ichikawa Y, Ide K, Tsuchiya R, et al. Antimicrobial stewardship without infectious disease physician for patients with candidemia: a before and after study. J Gen Fam Med 2018, 19; 82-9.
- 2) 片山歳也, 松田浩明. 中規模市中病院の AST 活動と薬学生教育に対する薬剤師の役割, YAKUGAKU ZASSHI 2021, 141: 1261-65.
- 3) Khadem TM, Ergen HJ, Salata HJ, Andzejewski C, McCreary EK, Abdel Massih RC, et al. Impact of clinical decision support system implementation at a community hospital with an existing tele-antimicrobial stewardship program. Open Forum Infect Dis. 2022; 9:ofac235. doi: 10.1093/ofid/ofac235.

- 4) Wood ZH, Nicolsen NC, Allen N, Cook PP. Remote antimicrobial stewardship in community hospitals. *Antibiotics* 2015; 4: 605-616.
- 5) Albarillo FS, Labuszewski I, Lopez J, Santarossa M, Bhatia NK. Use of a clinical decision support system (CDSS) to improve antimicrobial stewardship efforts at a single academic medical center. *Germs* 2019; 9: 106-9.
- 6) Maeda M, Miyake T, Inose R, Ueda S, Matsugi KI, Muraki Y, et al. Bibliometric analysis of pharmacist's research on antimicrobial stewardship in Japan: an interrupted time series analysis on the implementation of the certification system for infection control pharmacists. *J Pharm Health Care Sci.* 2021; 7:38. doi: 10.1186/s40780-021-00223-w.
- 7) 元木由美, 阿部日登美, 石塚智子, 梅井康宏, 藤本陸史, 鈴記好博, 他. 療養病床をもつ中小病院における感染制御チーム・抗菌薬適正使用支援チームの活動の意義. *日病総診誌* 2020; 16: 411-417.
- 8) Nakamura S, Arima T, Tashiro R, Yasumizu S, Aikou H, Watanabe E, et al. Impact of an antimicrobial stewardship in a 126-bed community hospital with close communication between pharmacists working on post-prescription audit, ward pharmacists, and the antimicrobial stewardship team. *J Pharm Health Care Sci* 2021; 7: 25. Doi: 10.1186/s40780-021-00206-x.
- 9) Fukuda T, Tanuma K, Ito S, Saito J, Komura M, Yamatani A. Impact of a pharmacist-led antimicrobial stewardship program on the number of days of antimicrobial therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia in a community hospital, *Cureus* 2021; 13: e14635. DOI 10.7759/cureus. 14635.
- 10) Sawada K, Inose R, Goto R, Nakatani T, Kono S, Muraki Y. Effectiveness of noncertified pharmacist-led antimicrobial stewardship programs in a medium-sized hospital without an infectious disease specialist: A retrospective pre-post study. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad116. doi: 10.1093/ofid/ofad116.
- 11) Jantarathaneewat K, Camins B, Apisarnthanarak A. The role of the clinical pharmacist in antimicrobial stewardship in Asia: a review. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2022; 2: e176, 1-9 doi: 10.1017/ash.2022.310.

11. 外来における AS

Executive summary

- a. 急性呼吸器感染症や尿路感染症など外来で頻度の高い対象に対する PAF は有効な手段となりうる。(A・II)
- b. 延期処方が有効な手段となりうる。(B・II)
- c. 微生物検査の積極的な提案は処方への介入に有効な手段となりうる。(A・II)
- d. 医療従事者や患者に対する教育が推奨される。(A・II)
- e. 薬剤師による主導的な AS への関わりが推奨される。(B・II)

Comments/Literature review

外来における AS を推進するためには、処方・検査への介入および教育の実践は効果的である。処方への介入では、入院患者への介入と同様に不適切あるいは不必要な処方に対する処方制限や事前承認¹⁾、PAF (prospective audit and feedback) の有用性^{2,3,4)} が示唆されている。評価指標には、不適切な処方数や割合⁴⁾、使用率^{1,2)}、投与期間⁵⁾などのプロセス指標や薬剤費⁶⁾、医療費⁴⁾、死亡率⁵⁾、CDI 発生率⁷⁾といったアウトカム指標が用いられる。また、対象は急性呼吸器感染症や尿路感染症といった外来診療で頻度の高い疾患^{1,8)}、あるいは小児³⁾に対して有用とされている。

外来に特に有用とされる介入として、延期処方や処方時に微生物検査を実施することによる医療費の削減効果が示されている⁸⁾。また、外来での非経口抗菌薬療法の有用性の報告が認められる⁹⁾。具体的には、抗菌薬をすぐに処方するのではなく、比較的重症化し、抗菌薬が明らかに必要と判断される程度になってから処方を行う延期処方は、耐性菌抑制と不必要な処方を減らす可能性が指摘されている。受診直後に医師が診断に迷う程度の病態で、基礎疾患が重篤でなく、高齢者でもなければ特に有用であろう⁸⁾。微生物検査を処方時に積極的に提案することは詳細な情報が得られることから、その後の標的治療やより狭域の抗菌薬使用が可能となる可能性があり、特に質量分析器や迅速検査、薬剤感受性検査などの検査を併せて施行可能な体制を整備することは有用であろう^{6,8,10,11,12)}。外来での点滴治療は医師と相談しながら、薬剤師主導で適正な薬剤や投与量を決定することで不適切な抗菌薬治療が減少し、予後の改善につながったとされる⁹⁾。

AS を推進する上で教育は重要な要素の 1 つであり、医師を含めた医療従事者や患者への教育により、不適切あるいは不必要な処方の減少やコスト削減が報告されている^{6,13,14)}。これらの検査、教育、介入は組み合わせて実施することによって効果を示したとする報告が多く^{1,2,3,4)}、いずれかだけでなく、対象や実施内容および評価指標を決めた上で包括的に実行することが望まれる。AS においては入院だけでなく、外来において薬剤師の主導的な活動が有効であったことが報告されており¹⁵⁾、わが国においても薬剤師が主導的に AS に関わることが今後望まれる。また、わが国では、厚生労働省より抗微生物薬適正使用の手引きが作成されており、急性気道感染症や急性下痢症に対する診断や検査、治療についてまとめられている¹⁶⁾。日本で使用される抗菌薬の大半は経口薬であり、主に外来で使用されているため、病院と診療所ならびに薬局が連携し、外来における AS を推進することが必要である。

引用文献

- 1) Wong CP, Delate T, Hudson E, Nguyen JK, Yang SJ, Abraham M. Retrospective assessment of antimicrobial stewardship initiative in outpatient use of ertapenem for uncomplicated extended spectrum beta lactamase Enterobacteriaceae urinary tract infections. BMC Infect Dis 2021; 21: 823

- 2) Johnson MC, Hulgán T, Cooke RG, Kleinpell R, Roumie C, Callaway-Lane C, et al. Operationalising outpatient antimicrobial stewardship to reduce system-wide antibiotics for acute bronchitis. *BMJ Open Qual* 2021; 10 (3): e001275
- 3) Al-Tawfiq JA, Alawami AH. A multifaceted approach to decrease inappropriate antibiotic use in a pediatric outpatient clinic. *Ann Thorac Med* 2017; 12: 51-4, doi:10.4103/1817-1737.197779.
- 4) Gong S, Qiu X, Song Y, Sun X, He Y, Chen Y, et al. Effect of financially punished audit and feedback in a pediatric setting in China, within an antimicrobial stewardship program, and as part of an international accreditation process. *Front Public Health* 2016; 4: 99. doi:10.3389/fpubh.2016.00099.
- 5) Esteve-Palau E, Grau S, Herrera S, Sorli L, Montero M, Segura C, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31, 110-17.
- 6) March-Lopez P, Madridejos R, Tomas R, Boix L, Arcenillas P, Gomez L, et al. Impact of a multifaceted antimicrobial stewardship intervention in a primary health care area: A quasi-experimental study. *Front Pharmacol* 2020; 11: 398. doi:10.3389/fphar.2020.00398.
- 7) Rhea S, Jones K, Endres-Dighe S, Munoz B, Weber DJ, Hilscher R, et al. Modeling inpatient and outpatient antibiotic stewardship interventions to reduce the burden of *Clostridioides difficile* infection in a regional healthcare network. *PLoS One* 2020; 15: e0234031. doi:10.1371/journal.pone.0234031.
- 8) Schneider JE, Boehme C, Borisch B, Dittrich S. Application of a simple point-of-care test to reduce UK healthcare costs and adverse events in outpatient acute respiratory infections. *J Med Econ* 2020; 23: 673-82, doi:10.1080/13696998.2020.1736872.
- 9) Thomnoi T, Komenkul V, Prawang A, Santimaleeworagun W. Impact of pharmacist-led implementation of a community hospital-based outpatient parenteral antimicrobial therapy on clinical outcomes in Thailand. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11:760. doi:10.3390/antibiotics11060760.
- 10) Simon M, Fougnot S, De Monchy P, Duda A, Thilly N, Pulcini C, et al. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility testing results for urinary tract infections in the outpatient setting: a prospective controlled before-after intervention study. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29:897-903. doi:10.1016/j.cmi.2023.03.012.
- 11) Di Giambenedetto S, Borghetti A, Quagliozzi L, Gallucci V, Lombardi F, Ciccullo A, et al. Implementing a personalized antimicrobial stewardship program for women with gynecological cancers and healthcare-associated infections. *J Pers Med* 2022; 12:650. doi:10.3390/jpm12040650.
- 12) Esteve-Palau E, Grau S, Herrera S, Sorli L, Montero M, Segura C, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program on urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31: 110-17.
- 13) Kassamali Escobar Z, Bouchard T, Buck C, Sandhu K, Bryson-Cahn C. A single-centre experience rolling out an antibiotic stewardship intervention prior to and during the SARS-CoV-2 pandemic 2019-2022. *Drugs Context* 2023;12:2022-7-5. doi:10.7573/dic.2022-7-5.
- 14) Arensman Hannan KN, Draper EW, Uecker-Bezdicek KA, Gomez-Urena EO, Jensen KL. Identification of priority targets for intervention in outpatient antimicrobial stewardship. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2022; 2: e133. doi:10.1017/ash.2022.277.

- 15) Shealy SC, Alexander C, Hardison TG, Magagnoli J, Justo JA, Derrick C, et al. Pharmacist-driven culture and sexually transmitted infection testing follow-up program in the emergency department. *Pharmacy (Basel)* 2020; 8: 72. doi:10.3390/pharmacy8020072.
- 16) 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症課編. 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版. 東京: 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症課; 2023.

【利益相反自己申告】

川口辰哉は、アレクシオンファーマ（同）より講演料を受けている。

賀来満夫は、花王（株）より顧問料を受けている。

賀来満夫は、ミヤリサン製薬（株）より寄付講座の資金援助を受けている。

青木洋介は、塩野義製薬（株）、ファイザー（株）、MSD（株）より講演料を受けている。

青木洋介は、塩野義製薬（株）より奨学（奨励）寄付金を受けている。

関雅文は、第一三共（株）、ファイザー（株）、塩野義製薬（株）、MSD（株）、杏林製薬（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、モデルナジャパン（株）、グラクソ・スミスクライン（株）より講演料を受けている。

柳原克紀は、第一三共（株）、ビオメリュー・ジャパン（株）、MSD（株）、グラクソ・スミスクライン（株）、日本ベクトン・ディッキンソン（株）、杏林製薬（株）、塩野義製薬（株）より講演料を受けている。

柳原克紀は、塩野義製薬（株）、Meiji Seika ファルマ（株）、富士フイルム（株）より研究費を受けている。

柳原克紀は、富士フイルム富山化学（株）、大日本住友製薬（株）、住友ファーマ（株）、塩野義製薬（株）、日本ロシュ（株）、杏林製薬（株）、日本電子（株）より奨学（奨励）寄付金を受けている。

二木芳人は、大幸薬品（株）、（株）進和テック、（一社）ボートレース振興会より役員報酬または顧問料を受けている。

松元一明は、Meiji Seika ファルマ（株）より講演料を受けている。

松元一明は、Meiji Seika ファルマ（株）、住友ファーマ（株）、杏林製薬（株）、アース製薬（株）より研究費を受けている。

松元一明は、塩野義製薬（株）より奨学（奨励）寄付金を受けている。

山岸由佳は、ミヤリサン製薬（株）、テルモ（株）、MSD（株）住友ファーマ（株）、旭化成ファーマ（株）、ミヤリサン製薬（株）より講演料を受けている。

山岸由佳は、アボットダイアグノスティックスメディカル（株）、オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス（株）、杏林製薬（株）、サラヤ（株）、ミヤリサン製薬より研究費を受けている。

山岸由佳は、（株）フコク、（株）モリイより奨学（奨励）寄付金を受けている。

小阪直史、田邊嘉也、藤田直久、前田真之、村木優一、森田邦彦、山田武宏、吉田耕一郎、菅野みゆき、菅原えりさ、清祐麻紀子、高橋俊司、山本剛、池田賢二、篠原孝幸は申告すべきものなし。