

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460838

研究課題名(和文) 本邦の診療事情に合わせた支持的抗菌薬管理プログラムの有用性と経済性の検討

研究課題名(英文) Efficacies and economics of easy and supportive antimicrobial stewardship program capable at small scale hospitals

研究代表者

小池 竜司 (KOIKE, RYUJI)

東京医科歯科大学・医療イノベーション推進センター・教授

研究者番号：50250220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：感染制御活動のための人員が限られた施設でも可能な感染制御活動の効果を検証する目的で、特定抗菌薬使用に伴いカルテに簡単な書き込みを行い、その後の抗菌薬の使用量や多剤耐性菌の検出に対する影響を検討した。その結果大きな変化はなかったものの、介入開始後に一時的に特定抗菌薬の使用量や多剤耐性菌検出が減少する傾向が認められた。これらの結果から、簡便な方法であっても医師の抗菌薬適正使用に一時的には影響を与えつつも、感染制御活動に関する新たな試みを断続的に反復することによって、医師の関心や意識を高め、より効果的な医療関連感染制御活動として機能する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied the effect of alerting comments in medical record for adequate antibiotic use, by evaluating the changes of volume of antibiotics use and frequency of detection of multi-drug resistant microbiota. The purpose of this study is to examine the effect of simple and easy antimicrobial stewardship (ASP) actions under the limited infrastructure for hospital infection control. The change was very small but possibly visible when just starting alerting comments. These results suggest that even a tiny action for ASP might affect the activities of physicians but the lasting period might be short. Therefore, repeating to start new challenges could be effective for improvement of physicians' consciousness for the control of nosocomial infection and ASP.

研究分野：感染症学、内科学

キーワード：抗菌薬適正使用 医療関連感染 多剤耐性菌 医療経済

### 1. 研究開始当初の背景

抗菌薬適正使用のための活動は、antimicrobial stewardship program (ASP) とも称され、多種の抗菌薬に耐性を有する細菌の出現や蔓延を抑制し、医療関連感染による入院患者のアウトカムを改善するために重要とされている。本来の ASP は医師だけでなく、看護師、薬剤師、臨床検査技師などの多職種から成る感染対策チームによる双方向の情報交換と教育啓発活動を含む総合的な活動である。しかし、日本の医療機関は小規模な施設が多いことに加え、医療関連感染制御のための人材を確保することが難しく、ごく少数のスタッフがすべてを担っている場合が少なくない。このような状況で実施できる ASP 活動はきわめて限定した内容になることは回避できない。医療感染管理に関して先駆的である米国、欧州の一部の国における感染管理を経験した学者や医療従事者は、この現状の改善を主張し続けている。また、近年では行政当局も病院における感染対策に関する通知を発出し、診療報酬に反映させることなどで医療機関の対応を誘導する動きが明確になっている。

しかしながら、こうした方向性は、国内においても規模が大きく比較的インフラが整備されている大規模病院や特定機能病院の活動には影響しても、多くの中ないし小規模医療機関において有効に作用しているとは考え難い。というのは、そのような医療機関におけるスタッフ確保の問題は慢性的かつ危機的な状況にあり、チームとしての感染制御活動は将来的にも可能となる展望が存在しない。そこで、診療報酬改定にあたって、大規模医療機関が地域で指導的役割を果たし、小規模医療機関の支援を行う体制についても加算を設定した。しかしこの加算(感染対策地域連携加算)は大規模機関および一定のレベルに達した中小医療機関が対象で、結果的に感染対策体制の二分化をもたらしている。このような状況においては、最小限の人員でも現実的に実施可能な感染制御活動の手法を考案するとともに、その問題点や改善点を検討し、当該医療機関に合った形で修正構築することが必要である。さらにそのアウトカムについて評価を行い、臨床的根拠として蓄積していくことが必要である。しかし現時点ではその有効性や意義についての根拠となるような研究結果は存在しない。

### 2. 研究の目的

感染制御活動の目標は医療関連感染症の減少であるが、二次的なアウトカムとして薬剤耐性菌の検出頻度の減少や医療費の削減が指摘されている。これらはお互いに密接な関連性を有しており、いったん改善の方向に向かうことで好循環となることがわかっている。また、薬剤耐性菌はすでに世界規模で医療上の重大な問題となっており、いわゆるアクションプランとして日本および世界全体の重点的な取り組みとすることが公表さ

れている。医療経済的な問題は、国家および世界経済の状況から、医療従事者以外も大きな関心を持っており、社会的なインパクトは最も大きい。また医療関連感染症の実数や頻度は一見容易に算出できるように見えるが、その定義や診断基準には決定的なものではなく、世界的にも共通の基準で診断することが困難であることから、評価の指標とはしにくい。そこで二次的アウトカムである薬剤耐性菌の新規検出件数と診療稼働額を代替的アウトカムとすることで、感染制御活動の有用性を評価することを考案した。感染制御活動として、一人のスタッフや担当者でも実施可能な簡易な介入を実施することで、本邦の小規模医療機関でも可能な感染制御活動の有用性を評価し、実用上の留意点や改善すべき問題について検討し明確化することが今回の研究の目的である。

### 3. 研究の方法

本研究におけるスタッフが1名ないし少数でも実施可能で「簡便な」ASP 活動として、抗菌薬使用患者のカルテに注意喚起の書き込みのみを行うことを考案した。定型文の書き込みや掲示であれば、ほぼ機械的に継続することが可能であり、1名の感染制御担当者によって実施が可能である。このような書き込みを一定期間実施し、アウトカムを評価することで、効果や問題点を明確化できることを期待した。具体的には以下の手順で実施した。

- (1) 当院の診療科の中から、抗菌薬管理プログラムの対象となりうる抗菌薬の使用が多い診療科を選び出した。対象疾患の重篤性や、当院におけるサーベイランス活動の実績をもとに、外科系から心臓血管外科、食道胃外科、内科系から血液内科、呼吸器内科、さらに境界的な診療科として救急診療科を選択した。
- (2) それぞれの診療科における特定抗菌薬使用状況を、週に2~3回のペースで抽出する。既に当院では電子カルテと連携した院内感染管理システム(KD-ICON社)を導入しており、使用開始日と継続状況を薬剤別、診療科別にリスト化することが可能であった。そこで本システムを利用しカルバペネム系薬、抗MRSA薬の使用状況を随時リスト化して把握した。
- (3) 感染制御担当臨床検査技師と協力し、医療関連感染上重要な薬剤耐性菌の新規検出件数を毎週モニターし、リスト化した。対象とした細菌はMRSA、VRE、緑膿菌、アシネトバクター、Clostridium difficile、セパシア、ESBL産生菌、メタロラクタマーゼ産生菌で、全国データベースでも用いられている、過去3か月以内に同一患者の同一部位検体から検出歴がない場合を新規検出1件として

カウントした。

- (4) 診療科別の外来診療、入院診療稼働額は、病院医事課の報告資料として毎月病院運営会議で報告されている。この報告資料を保管し、診療科の月ごとの入院稼働額を医療経済的評価の資料とした。
- (5) 抗菌薬使用量は、国際的には AUD (antimicrobial use density) で評価されるが、当院の感染対策管理システムでは診療科ごとの算出ができず、病院全体の数値がモニタリング可能であった。対象診療科は、院内で抗菌薬使用量が最上位にあることから、病院全体の AUD を調査し、評価対象項目として照合することとした。
- (6) 感染対策上重要な抗菌薬としてカルバペネム系薬および抗 MRSA 薬について電子カルテ上に定型文の書き込みを行い、処方医(担当医)の注意喚起を促す。書き込み内容は、感染症原因菌と正確な診断に基づき使用する、使用中の適切なモニタリングを行う、有効性の評価と治療終了を適切に判断するといった、抗菌薬治療における原則的な記述で、知識提供よりも注意喚起のきっかけとすることが目的である。対象薬剤および通知時期に関して、以下の4種類の介入を規定する。介入 A: 抗 MRSA 薬処方開始時に、前述の内容を含む注意喚起通知を送付する。1週間経過時点で臨床経過を確認し、感染症医から見た有効性評価と以後の治療の展望について追加コメントを送付する。介入 B: 抗 MRSA 薬処方 14 日時点(根拠は世界の主要な感染症治療ガイドラインにおいて、大部分の細菌感染症は 14 日の治療で終了可能とされているため)で、同様の注意喚起通知を送付する。さらに1週間経過時点で、A と同様の追加コメントを送付する。介入 C: カルバペネム薬処方開始時に、前述の内容を含む注意喚起通知を送付し、1週後に A と同様の連絡を行う。介入 D: カルバペネム薬処方 14 日時点で、同様の注意喚起通知を送付し、B と同様に実施する。さらに各介入の順序、組み合わせを二つのパターンに分け、パターン1では A A+C B+D を各6か月、パターン2では B B+D A+C を各6か月実施する。それぞれ前後にベースライン期間とフォローアップ期間を各6か月設定し、その間も薬剤耐性菌の検出、入院診療稼働額、AUD の調査は継続しデータを収集する。
- (7) 5 対象診療科を二つのパターンに分け、心臓血管外科、血液内科、救急診療科に対してパターン1、食道胃外科、呼吸器内科に対してパターン2で書き込みを行うこととした。研究開始にあたり、本内容を詳細に記載した研究実施計画書を作成し、本学医学部倫理審査委員会

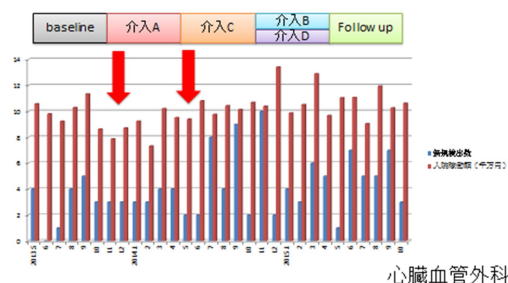
に審査を申請した。4 種類の書き込みを行うにあたり、対象診療科には本研究計画や内容は知らせず、通常院内感染対策活動の一環として行うこととした。倫理審査の過程で、対象診療科に研究計画を説明し同意取得すべきではないかとの意見があったが、書き込み自体は抗菌薬開始後に行うことから医師の判断や選択には影響しないこと、研究計画全体を周知すること自体が、医師の判断に影響し抗菌薬使用制限や治療の手控えなどにつながりうることなどを説明し、最終的には計画書どおりの内容が承認された。

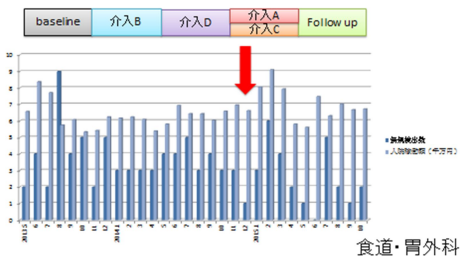
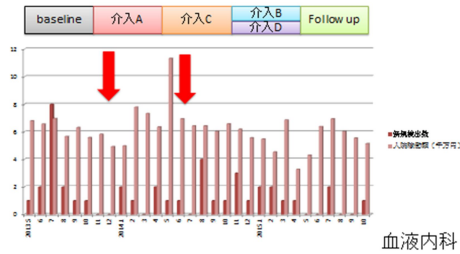
#### 4. 研究成果

本研究申請の採択の後、本学医学部倫理審査委員会に対して研究実施申請を行うとともに、ベースライン調査として入院診療稼働額、対象多剤耐性菌新規検出数に関する情報の収集と整理を、2013年5月より開始した。倫理審査委員会の研究実施承認は2013年7月に通知を受けた。6か月のベースライン調査の後、同年11月より電子カルテ上の書き込みを開始した。

週に2~3回のペースで当該抗菌薬使用状況のリストを、感染管理システムを用いて作成し、診療科ごとに治療日数を確認し、該当患者の抽出を行った。プリントアウトしたリスト上で電子カルテの書き込みを行った患者をマーキングし、書き込み件数の算定が可能になるように配慮した。最終的に、診療科ごとの入院診療稼働額、多剤耐性菌検出件数、書き込みパターンをグラフ化し、可視化するとともにその変動や傾向について目視で評価し、研究で実施した書き込みの効果について考察した。

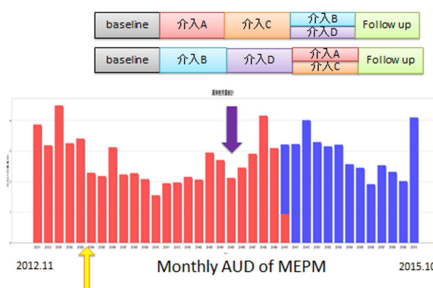
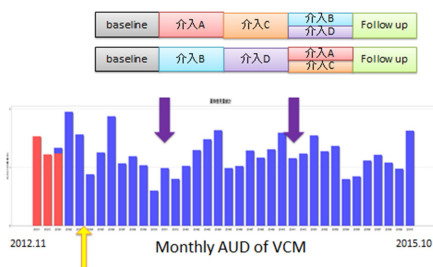
以下に主要な診療科における結果をグラフ化したものを示す。





結果的に書き込み回数が多かったのは心臓血管外科と血液内科と救急診療科で、食道・胃外科と呼吸器内科では月数件程度の書き込みしか行われなかった。しかしグラフ化してみると、いずれの科においても A または C の書き込み（抗 MRSA 薬、カルバペネム系薬の開始時）を開始した 1~2 か月で多剤耐性菌検出件数が少なくなる傾向が認められた。いっぽうで入院診療稼働額については明確な傾向は見られなかった。

そこで感染管理システムの機能を利用して、当該時期の院内全体の抗菌薬使用量 (AUD) を算出し、書き込みパターンとの照合を試みた。



最も汎用されている抗 MRSA 薬であるバンコマイシン (VCM) およびカルバペネム系薬であるメロペネム (MEPM) の AUD は、それぞれ心臓血管外科および血液内科を含んで使用開始時に書き込みを行うパターンの開始早期 (1~2 か月) において、AUD が落ち込む傾向 (矢印で表示) が認められた。しかし、その後徐々に AUD は増加し、書き込み終了時点では通常と同等の使用量に戻っていた。

今回調査した多剤耐性菌検出数、入院診療稼働額、特定抗菌薬使用量は、全体を通じてみると随時変動を繰り返しており、カルテの書き込みという簡易な介入による大きな効果を確認することはできなかった。しかしながら、その中でも、抗菌薬開始時に注意喚起する書き込みを行うと抗菌薬の使用量が減少する傾向、それとともに多剤耐性菌の検出件数も減少する傾向がわずかながら観察され、医師の判断に影響を与える可能性も示唆された。即ち、少数の感染制御スタッフでも実施可能な、定型文のカルテの書き込みであっても、抗菌薬適正使用に寄与しうると考えられる。

いっぽうで今回認められた効果はきわめて軽微なものであったとともに、その持続期間は短く、数か月で医師は慣れてしまい、注意喚起の効果は消退することも示唆された。このことは、各診療科の医師にとっては診療における最大関心がそれぞれの診療内容であり、感染制御活動やそのためのプロセスについては、指摘されれば想起できるものの自発的な意識を維持することは困難であることを意味しており、各専門領域の中でさえも膨大な知識や技術を必要とされる現在の医療においてはやむを得ない問題と思われる。

以上より、感染制御活動の意義や必要性については大部分の医師が認識していることを合わせて踏まえると、簡便な方法によっても抗菌薬適正使用に関する医師の注意を喚起できるが、常に新しい方法や媒体を用いて気づきを誘導し、方法を適切なタイミングで更新することが重要と考えられた。

ただし今回得られた結果は限られた一施設の短期間の観察であること、実際には感染制御部の通常活動として本研究以外の感染対策アプローチが随時行われていたことから、たまたま他の方法による効果が重複している可能性がある。診療科や研修スケジュールによる担当医の異動や、病院全体の研修実施といった多様な要因が抗菌薬の使用量や多剤耐性菌の検出に関連する可能性がある。また、観察された AUD や多剤耐性菌検出件数の変化はごくわずかなものであり、偶然や誤差の範囲内である可能性もある。したがって、本来の目標である抗菌薬適正使用の推進にあたっては、たとえ本研究のような少数スタッフで可能なアプローチが有効であるとしても、基本的感染予防策の励行や医療関連感染に関する教育研修活動といった王道的活

動の重要性がすでに判明しており、これらを含めた多様な方法やアプローチを組み合わせることで多角的に推進していくことが重要と思われる。

これらの結果については、途中経過および最終結果それぞれについて第 30 回、31 回日本環境感染学会総会で発表し、議論を行った。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

1. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Harigai M: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A pooled analysis of 3 agents. *J Rheumatol* 2015, 42(9): 1726-1728. 査読有
  2. Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiyaama H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M, for the PREVENT Study Group: Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases: a large-scale prospective cohort study. *J Rheumatol* 2015, DOI: 10.3899/jrheum.140778. 42(4): 614-622. 査読有
  3. 小池竜司: 免疫抑制療法下における消化管日和見感染症(CD、結核 CMV など) リウマチ科 53(5): 472-478, 2015 査読無
  4. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M: Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol* 2014, PMID 25496409. 25(4): 609-614. 査読有
  5. Shimogaki S, Ito S, Komatsu S, Koike R, Miyasaka N, Umezawa K, Kubota T: Inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway as a candidate therapeutic for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Mod Rheumatol* 2014, 24(3): 517-24. 査読有
  6. Saito R, Takahashi R, Sawabe E, Koyano S, Takahashi Y, Shima M, Ushizawa H, Fujie T, Tosaka N, Kato Y, Moriya K, Tohda S, Tojo N, Koike R, Kubota T: First report of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58(5): 2961-3. 査読有
  7. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, Sumida T, Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group: The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol Int* 2014, 34(12): 1729-36. 査読有
  8. Kuwana Y, Tanimoto S, sawabe E, Shima M, Takahashi Y, Ushizawa H, Fujie T, Koike R, Tojo N, Kubota T, Saito R: Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from a university teaching hospital in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014, PMID 25471195. 34: 763-772. 査読有
  9. 小池竜司: 感染症診療のラウンド 感染症科がない施設の場合 *INFECTION CONTROL* 2014 春季増刊 166-174, 2014 査読無
  10. 小池竜司: リウマチ性疾患における中枢神経の日和見感染症 リウマチ科 52(5): 503-509, 2014 査読無
  11. Watanabe K, Sakai R, Koike R, et al: Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol* 2013, 23: 1085-93. 査読有
- [学会発表](計 7 件)
1. 小池竜司 他: 簡易な支持的抗菌薬管理プログラムの有用性と経済性の検討(第二報) 第 30 回日本環境感染学会学術集会 京都国際会議場(京都) 2016 年 2 月 20 日
  2. 小池竜司: 東京医科歯科大学医学部附属病院における職員結核罹患事例とその検証 第 31 回日本環境感染学会学術集会 京都国際会議場(京都) 2016 年 2

- 月 20 日
3. 小池竜司: 卒前教育におけるシミュレーション型感染予防策実習の試み 第 64 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 ロイトン札幌 (札幌) 2015 年 10 月 22 日
  4. 小池竜司 他: 当院における侵襲性インフルエンザ菌感染症の後方視的検討 第 89 回日本感染症学会学術集会 京都国際会議場 (京都) 2015 年 4 月 17 日
  5. 小池竜司 他: 簡易な支持的抗菌薬管理プログラムの有用性と経済性の検討 (第一報) 第 30 回日本環境感染学会学術集会 神戸国際会議場 (神戸) 2015 年 2 月 21 日
  6. 小池竜司: 各領域の薬物治療のトピックスと課題 薬物治療開発のトピックスと問題点 ~ リウマチ・膠原病領域 ~ 第 34 回日本臨床薬理学会学術集会 東京国際フォーラム (東京) 2013 年 12 月 5 日
  7. Koike R: A rare case of extrapulmonary tuberculosis: acute tuberculous cellulitis in adult. 28<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy and Infection. Yokohama (Japan), June 7<sup>th</sup>, 2013.

〔図書〕(計 3 件)

1. 小池竜司 (分担執筆): リウマチ病学テキスト 改訂第 2 版 公益財団法人 日本リウマチ学会編 診断と治療社 2016 年
2. 小池竜司 (分担執筆): リウマチ・膠原病診療ハイグレード リウマチ・膠原病の合併症や諸問題を解く 山岡邦弘他編 文光堂 2016 年
3. 小池竜司 (分担執筆): 第 22 章、第 24 章 健康・科学シリーズ 人体の構造と機能及び疾病の成り立ち 各論: 香川靖雄 他編 南江堂 2013 年

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:  
 発明者:  
 権利者:  
 種類:  
 番号:  
 出願年月日:  
 国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
 発明者:  
 権利者:  
 種類:  
 番号:  
 取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕  
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
 小池 竜司 (KOIKE RYUJI)  
 東京医科歯科大学・医療イノベーション推進センター・教授  
 研究者番号: 50250220

(2) 研究分担者  
 ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者  
 ( )

研究者番号: