課題番号：28指1106
研究課題名：国内における抗菌薬適正使用、薬剤耐性菌対策と院内感染管理の質的向上を目指す包括的プロジェクト
主任研究者名　：早川佳代子
分担研究者名：竹下望、片浪雄一、赤沢翼
研究協力者名：長島麻希、石金正裕、山元佳、杉木優子、長島浩二
キーワード：感染管理、抗菌薬適正使用、多剤耐性菌、迅速診断、遺伝子解析

研究成果：

① 感染管理プラクティスの適切な指標と遵守率の評価: 実際の現場におけるプラクティス（個人防護具の着用、手指衛生等）の施行状況について評価を行い、データを収集した。調査結果を集計し、院内での感染管理対策に関しフィードバックを行った。

② 抗菌薬適正使用の最適な評価指標としてのアウトカムパラメーターの検討: アウトカムパラメータの候補となりうる項目（抗菌薬使用量、適正使用の遵守率、耐性菌発生率、クロストリジウム・ディフィシル感染症、死亡率、在院日数など）に関して継続的なデータを抽出できるシステムを確立した。合わせて、抗菌薬使用量、特に特定抗菌薬や届出抗菌薬における使用量の経時的モニターを行えるようにした。

③ 日本国内の3次医療機関における抗菌薬適正使用プログラムの確立と指針の作成: 多様な背景の患者への抗菌薬の最適な使用濃度での標準治療を目指す TDM チームによるマニュアル改訂に向け、3 年間の使用データを収集した。さらに過体重症例、小児症例に関し適正使用プロトコール作成に向けた調査・検討を行い学会発表を行った。

④ 臨床現場における多剤耐性菌感染症と抗菌薬適正使用教育:
1) CRE 検出患者コホートを作成し、施行された感染対策、アウトカムパラメーターの抽出を行った。
2) 海外での医療曝露歴のある患者における pre-emptive な感染対策の施行のためのシステム作りとスクリーニング検査による耐性菌把握状況の調査を行った。
3) 抗菌薬適正使用教育プログラム：多職種を対象にした国内での実情に合ったパイロットプログラムの作成を行った。

⑤ 病原微生物の迅速診断による、薬剤耐性菌対策及び早期感染対策への貢献：
1）血液培養の迅速診断による治療に及ぼす影響：質量分析計 1 例、Verigene10 例未満　同定
2）遺伝子解析による病原微生物の迅速同定による早期診断と感染制御への貢献：依頼数 45 件（同一患者含）16 件検出
3）アウトブレイクを疑う黄色ブドウ球菌・緑膿菌・アシネトバクター検出時の POT 法による院内伝播早期防止：大腸菌 9 株、黄色ブドウ球菌 4 株→環境調査 1 株、緑膿菌 8 株。いずれも同一株ではなくアウトブレイクは起こっていなかったことがわかり、感染対策へつながった。

Subject No.　: 28S1106

Title　: Assessment of multidisciplinary approach to improve the quality of antimicrobial stewardship, actions for antimicrobial-resistance, and infection control practice in Japan

Researchers　:

Primary investigator: Kayoko HAYAKAWA

Co-Investigators：Nozomi TAKESHITA, Yuichi KATANAMI, Tsubasa AKAZAWA

Research Collaborators：Maki NAGASHIMA, Masahiro ISHIKANE, Kei YAMAMOTO, Yuko SUGIKI, Koji NAGASHIMA

Key word　: infection control, antimicrobial stewardship, multidrug-resistant, rapid-diagnosis, genetic analysis

Abstract　:

① **Evaluation of appropriate indicators for infection control practice and compliance**: Evaluated infection control practice (e.g. personal protective equipment, hand hygiene) in a healthcare setting. Provided feed-back of the results to the hospital.

② **Investigation of appropriate outcome parameters for evaluation of antimicrobial stewardship:**

Implemented systems which enabled the continuous collection of candidates of outcome parameters (antimicrobial usage, compliance to the antimicrobial stewardship, prevalence of the resistant pathogens, *Clostridium difficile* infection, mortality, length of hospital stay）.

③ **Establishment of antimicrobial stewardship program and manual in a tertiary hospital in Japan:** Collected the data for 3 years to revise the manual of TDM aiming for standardized antimicrobial treatment with optimized dose against various patients' population.

④ **Infections due to multidrug resistant pathogens and education of antimicrobial stewardship in a clinical setting**

1) Created a cohort of patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae, and extracted the data of infection control measures used as well as outcome parameters.

2) Evaluated the prevalence of multidrug-resistant pathogens among patients who had exposure to healthcare facilities overseas to refer for the hospital policy building.

3) Developed the pilot program to educate different types of healthcare workers on antimicrobial stewardship.

⑤ **Contribution for timely infection control measures by rapid diagnosis of pathogens**

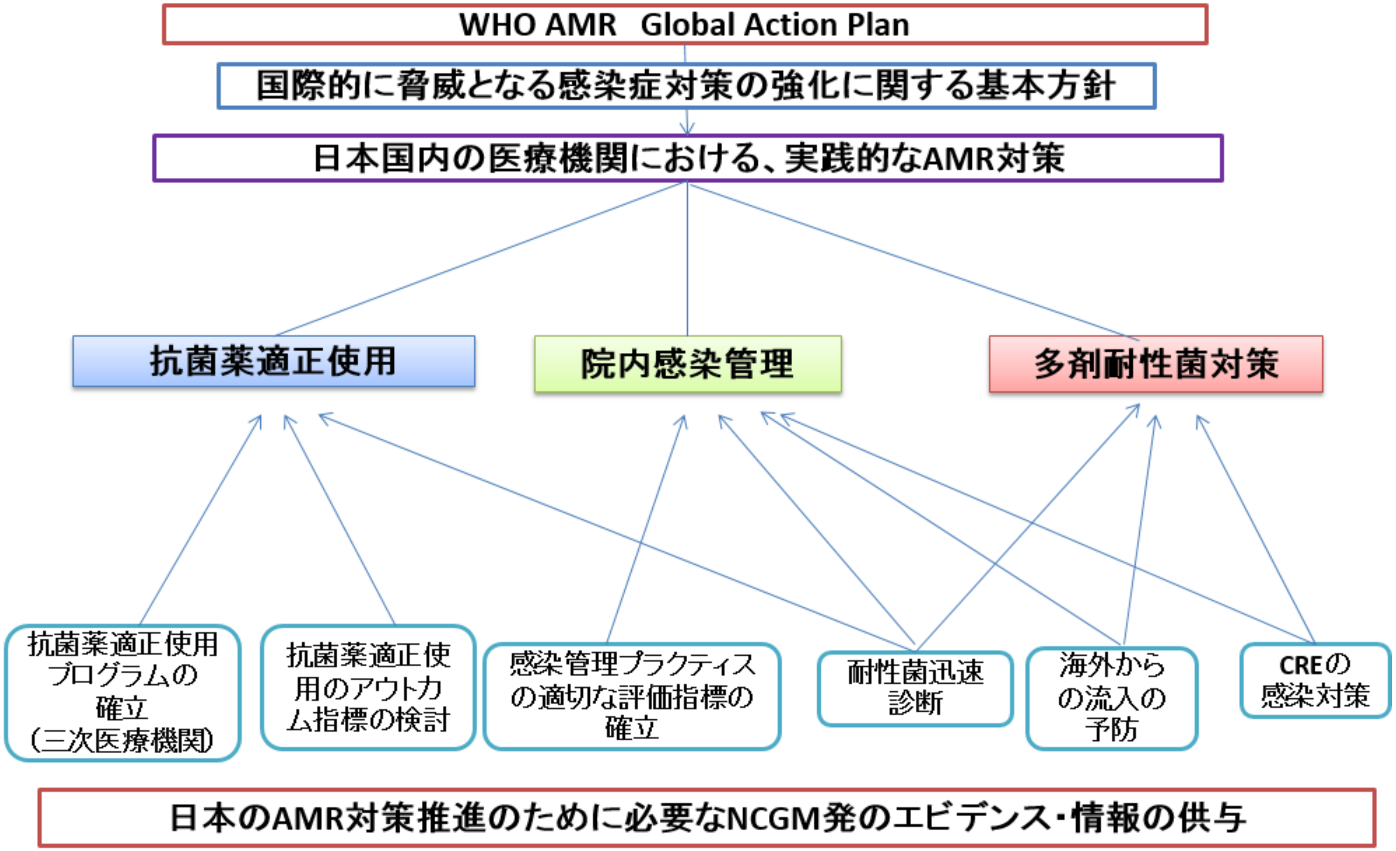
1) Evaluated the effects of rapid diagnosis for positive blood culture.

2) Genetic analysis of pathogens difficult to identify by conventional methods

3) Pot methods analysis for genetic closeness of MRSA, *Acinetobacter spp, Pseudomonas aeruginos*a for early detection of outbreak in hospital setting.

Researchers には、分担研究者を記載する。

国際医療研究開発費(疾病研究分野) 2016年度事業実績中間報告
課題番号:28指1106
研究課題名:国内における抗菌薬適正使用、薬剤耐性菌対策と院内感染管理の質的向上を目指す包括的プロジェクト
主任研究者名:早川佳代子
分担研究者名:竹下望、片浪雄一、赤沢翼
研究協力者名:長島麻希、石金正裕、山元佳、杉木優子、長島浩二



分担研究	2016年度の主な成果
感染管理プラクティスの適切な指標と遵守率の評価	実際の現場におけるプラクティス(個人防護具の着用、手指衛生等)の施行状況について評価を行い、データを収集した。調査結果を集計し、院内での感染管理対策に関しフィードバックを行った。
抗菌薬適正使用の最適な評価指標としてのアウトカムパラメーターの検討	アウトカムパラメータの候補となりうる項目(抗菌薬使用量、適正使用の遵守率、耐性菌発生率、クロストリジウム・ディフィシル感染症、死亡率、在院日数など)に関して継続的なデータを抽出できるシステムを確立した。合わせて、抗菌薬使用量、特に特定抗菌薬や届出抗菌薬における使用量の経時的モニターを行えるようにした。
日本国内の3次医療機関における抗菌薬適正使用プログラムの確立と指針の作成	多様な背景の患者への抗菌薬の最適な使用濃度での標準治療を目指すTDMチームによるマニュアル改訂に向け、3年間の使用データを収集した。さらに過体重症例、小児症例に関し適正使用プロトコール作成に向けた調査・検討を行い学会発表を行った。
臨床現場における多剤耐性菌感染症と抗菌薬適正使用教育/ 病原微生物の迅速診断による、薬剤耐性菌対策及び早期感染対策への貢献	1) CRE検出患者コホートを作成し、施行された感染対策、アウトカムパラメーターの抽出を行った。 2) 海外での医療曝露歴のある患者におけるpre-emptiveな感染対策の施行のためのシステム作りとスクリーニング検査による耐性菌把握状況の調査を行った。 3) 抗菌薬適正使用教育プログラム:多職種を対象にした国内での実情に合ったパイロットプログラムの作成を行った。 4) 血液培養の迅速診断による治療に及ぼす影響:検査体制を整え、調査中 5) 遺伝子解析による病原微生物の迅速同定による早期診断と感染制御への貢献:依頼数45件(同一患者含)16件検出 6) アウトブレイクを疑う黄色ブドウ球菌・緑膿菌・アシネトバクター検出時のPOT法による院内伝播早期防止:大腸菌9株、黄色ブドウ球菌4株→環境調査1株、緑膿菌8株。いずれも同一株ではなくアウトブレイクは起こっていなかったことがわかり、感染対策へつながった。

課題番号　　　：28指1106
研究課題名　　：国内における抗菌薬適正使用、薬剤耐性菌対策と院内感染管理の質的向上を目指す包括的プロジェクト
主任研究者名　：早川　佳代子
分担研究者名　：片浪　雄一、枚木　優子
キーワード　　：感染対策、個人防護具、院内感染管理
研究成果　　　：2016 年 7 月から 2017 年 3 月までの期間で接触感染対策が必要とされている国立国際医療研究センター病院に入院中の 20 歳以上の患者を対象として院内職員の個人防護具着用状況の調査を行なった。上記対象の患者からもしくは同意が困難な場合には患者家族が来院された際に調査についての説明を行い、調査の同意・許可を得た。計 1099 の個人防護具の着用機会を観察し、エプロン・ガウンの着用は 1097 の着用機会、手袋は 1073 の着用機会を観察した。看護師・看護助手がもっとも観察機会が多く 882 機会(80.3%)で、次いで感染症科以外の医師が 112 機会(10.2%)、清掃業者が 51 機会(4.6%)、リハビリテーション技師・放射線技師が 23 機会(2.1%)、感染症科医師が 18 機会(1.6%)、その他が 13 機会(1.2%)だった。接触感染対策の必要な原因別ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が 435 機会、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼが 533 機会、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌が 107 機会、多剤耐性緑膿菌が 145 機会、*Clostridium difficile* が 145 機会、旅行者下痢症が 17 機会だった。個人防護具の遵守率は感染症科医師や清掃業者が有意に高く、その他が最も低かった。耐性菌別で比較したが接触予防策の遵守率には差はなかった。

Indications	ID Drs	Non-ID Drs	Ns	Rh/RT	CS	Others	Total
MRSA n (%)	4/4 (100)	21/33 (64)	107/369 (29)	2/8 (25)	17/18 (94)	1/3 (33)	152/435 (35)
ESBL n (%)	1/1 (100)	32/66 (49)	127/434 (29)	10/12 (83)	13/15 (87)	0/5 (0)	183/533 (34)
CRE n (%)	1/1 (100)	3/14 (21)	22/75 (29)	4/5 (80.0)	7/7 (100)	0/5 (0)	37/107 (35)
MDRP n (%)	8/8 (100)	3/3 (100)	9/46 (20)	1/2 (50)	6/9 (67)	0/1 (0)	27/69 (39)
CD n (%)	7/7 (100)	2/6 (33)	40/119 (34)	2/3 (67)	9/10 (90.0)	NA	60/145 (41)
TD n (%)	2/2 (100)	1/1 (100)	7/13 (54)	NA	1/1 (100)	NA	11/17 (65)
Total n (%)	18/18 (100)	52/112 (46)	239/858 (28)	13/23 (57)	42/49 (86)	1/13 (8)	365/1073 (34)

ID, Infectious disease; Ns, Nurses including nursing assistants; Rh, Rehabilitation specialists; RT, Radiological technologists; CS, Cleaning staff; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ESBL, extended-spectrum β-lactamase; CRE, Carbapenem-resistant enterobacteriaceae; MDRP, Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CD, *Clostridium difficile*; TD, Traveler’s diarrhea;
NA; Not applicable

国際医療研究開発費（**疾病研究分野**）　2017**年度中間報告**
課題番号：28**指**1106

- 研究課題名　：**国内における抗菌薬適正使用、薬剤耐性菌対策と院内感染管理の質的向上を目指す包括的プロジェクト**
- 主任研究者名：**早川　佳代子**
- 分担研究者名：**竹下　望、山元　佳**

＜研究概要＞

抗菌薬適正使用は、国内外の耐性菌対策において吃緊の課題である一方で、明確なアウトカム評価が定まっていない。抗菌薬適正使用の意義は本質的には耐性菌抑制と患者予後改善にある。耐性菌抑制については抗菌薬適正使用との関連を示すデータが多く示されているが、患者生存率や在院日数などの患者予後改善との関連は見いだせていないのが現状である。本検討は抗菌薬適正使用に関わる患者予後改善に関連する指標を見出し、そのアウトカムパラメータを検討することを目的としている。

最適な指標となるアウトカムパラメータの検討を行うことは、今後の国内外の抗菌薬適正使用プログラムの推進に必須である。特に患者予後改善につながるアウトカム評価には一定の指標がなく、その検討の必要性は高い。

患者改善につながるアウトカム評価が可能になれば、そのアウトカム改善に最適な介入を検討することが可能となる。さらに最適な介入とアウトカムを明確しておくことで、生命予後などの単施設や小さなサンプルサイズで結果が出にくい指標の改善を多施設試験などでの大きなサンプルサイズでの検討に繋げることも可能となる。

初年度の成果

- アウトカムパラメータの候補となりうる項目（抗菌薬使用量、適正使用の遵守率、耐性菌発生率、クロストリジウム・ディフィシル感染症、死亡率、在院日数など）に関しての文献的な情報収集を行った。
- 第31回環境感染学会で発表したカルバペネム系抗菌薬の使用前培養提出モニタリングについての論文を作成した。
- 薬剤部、微生物検査室と共にBD（ベクトン＆ディッキンソン）との話し合いを続け、現行のカルバペネム系抗菌薬のモニタリングやアウトカムに用いることができる血液培養のサーベイランスを簡易的かつ継続的にデータを抽出できるシステムの開発を進めた。また同システムを他の抗菌薬にも拡張できるよう開発を進めている。システムは2017年内に完成予定である。

課題番号　　　：28指1106
研究課題名　　：日本国内の3次医療機関における抗菌薬適正使用プログラムの確立と指針の作成
主任研究者名：早川佳代子
分担研究者名：赤沢翼

キーワード　　：抗菌薬適正使用、TDM
研究成果　　　：

研究課題に対し、まずはTDM対象薬の抗菌薬適正使用における初期投与設計の標準化と早期有効性の確保を目指した抗菌薬適正使用プログラムの確立と指針の作成の基盤構築に取り組んだ。そこで初年度に計画していた当院でTDMを要する抗菌薬の中で最も使用頻度の高いバンコマイシン注の使用状況のデータベースを作成を実施した。データとして2014年4月から2017年3月までの3年間分（延べ人数1500）のデータ収集を実施した。

このデータベースを基に、2年度目に計画していた特に有効血中濃度への到達度が低いpopulationにおける当院作成のバンコマイシン初期投与設計プロトコールおよびマニュアルの改訂に向け、当院における過体重症例、小児症例に関する投与設計の調査・検討を行った。

当院におけるバンコマイシン注を使用した腎機能正常の過体重症例の後方視的調査・検討を実施した。2014年4月から2016年3月の2年間で対象症例は10名おり、初期投与設計時の腎機能の指標として、補正体重を用いたCG-CLcr（mL/min）が、初回トラフ値からTDM解析ソフトを用いて推定したCLcr-血中濃度(mL/min)から最も乖離が少ない可能性が示唆された。また当院において、CG-CLcr-補正体重が90 mL/min以上の過体重症例では、有効治療域へ到達させるために1日維持量として3～4gを念頭においた初期投与設計が必要であったことがわかった。このことに関して、国内の学会である日本化学療法学会西日本支部総会（2016年11月）にて発表を行った。

当院における小児に対するバンコマイシン注の至適投与量の検討を実施した。小児に対するバンコマイシンの投与量とトラフ値の関係を調査し、早期にトラフ値10-20μg/mLへ到達させるための至適投与量について検討した。2010年10月から2016年9月までを調査期間としバンコマイシン注が投与された13歳未満の症例を調査した。対象症例は57名おり、当院における小児の初回トラフ値は、新生児群で20μg/mLを超える割合が多く、その他の乳児群、幼児群、学童群では10μg/mLを下回る割合が多くなる傾向であることがわかった。また新生児群では、単変量解析で体重と初回トラフ値に強い相関（r>0.7）が見られ、低体重がトラフ値高値の要因である可能性が考えられた。そのため投与開始時に低体重の新生児では、初回投与量25mg/kg/dayが目安となりうることが示唆された。乳児群、幼児群、学童群の初回投与量は、現在の当院の初回投与量よりも増量が必要であることが示唆された 。 このことに関して、日本薬学会第137年会（2017年3月）にて発表を行った。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：28指1106

研究課題名： 国内における抗菌薬適正使用、薬剤耐性菌対策と院内感染管理の質的向上を目指す包括的プロジェクト

主任研究者名：早川佳代子

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Epidemiology of blood stream infection due to Candida species in a tertiary care hospital in Japan over 12 years: Importance of peripheral line-associated candidemia.	Ishikane M, Hayakawa, K, Kutsuna S, Takeshita N, Ohmagari N	PLoS One	Oct 31;11(10):e0165346. doi:10.1371/journal.pone.0165346.	2016
High rate of multidrug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control	Hayakawa K, Mezaki K, Sugiki Y, Nagamatsu M, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Katanami Y, Ohmagari N	Am J Infect Control.	44(11):e257-e259	2016 Nov
Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Escherichia coli in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL E. coli	Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, Ohmagari N	J Infect Chemother.	23(2):117-119.	2017 Feb

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
過体重症例へバンコマイシン注をどのように投与すべきか	田中　知佳 赤沢　翼 片浪　雄一 藤谷　好弘 忽那　賢志 大曲　貴夫	第64回日本化学療法学会西日本支部総会	沖縄	2016年11月
当院におけるバンコマイシン注の小児投与量と血中濃度に関する検討	秋月　萌 赤沢　翼 海老原 卓志 近藤　直樹 内野 悦夫 栗原　健	第6回日本薬剤師レジデントフォーラム	東京	2017年3月
当院における過体重症例へのバンコマイシン注投与に関する後方視的検討	田中　知佳 赤沢　翼 海老原 卓志 近藤　直樹 内野 悦夫 栗原　健	第6回日本薬剤師レジデントフォーラム	東京	2017年3月
小児に対するバンコマイシン注の至適投与量の検討	秋月　萌 赤沢　翼 近藤　直樹 内野 悦夫 栗原　健	日本薬学会第137年会	宮城	2017年3月
当院におけるPPE使用状況の モニターについて	早川　佳代子 片浪　雄一	第32回日本環境感染学会総会・学術集会	兵庫	2017年2月
Impact of Rapid identification of positive blood cultures by Verigene System on antibiotic prescription: prospective study of community-onset bacteremia in a tertiary hospital in Japan	Hayakawa K, Mezaki K, Yamamoto K, Mutoh Y, Tsuboi M, Hashimoto T, Katanami Y, Kutsuna S, Takeshita N, Kobayakawa M, Ohmagari N	ID week 2017	San Diego, USA	2016年10月

研究発表及び特許取得報告について

培養法で診断不能な細菌感染症に対する遺伝子検査の検討	永松 麻希, 忽那 賢志, 早川 佳代子, 田村 沙枝子, 目崎 和久, 大曲 貴夫	第28回日本臨床微生物学会総会	長崎	2017年1月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について　※出願申請中のものは(　　)記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者)（共願は全記載）	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ