

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 : 森岡慎一郎・片浪雄一・石金正博・赤沢翼・早川佳代子

キーワード : 薬剤耐性 (AMR)、迅速診断、感染管理、医療疫学、抗菌薬適正使用
研究成果 (平成 29 年度 [2 年度目]) :

●感染管理プラクティスの適切な指標と遵守率の評価:

初年度に実際の現場における個人防護具の着用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 年度目には初年度に得られた結果を詳細に分析し、介入につながる要因 (職種・感染対策の対象等) の分析を行った。さらに結果に関し、英文査読誌で発表を行った。

●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:

初年度にはアウトカムパラメーターの候補となりうる項目 (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。2 年度目には引き続きアウトカムパラメーター抽出のシステムの確立を行い、構築したシステムからのデータの評価に基づき、妥当性のあるアウトカムパラメーターの選定を行った。院内データを用い、DDD/1000 patient days、カンジダ菌血症発生率といったプロセスパラメーターの候補の選定も行った。更に日本国内の多施設急性期医療機関で抗菌薬適正使用の最適な評価指標を探るアンケートを作成した。

●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:

抗菌薬適正使用支援チーム (AST) による抗菌薬適正使用プログラム (ASP) であるカルバペネム長期投与症例への診療支援に関して、支援体制を構築し最初の半年間の活動状況とその成果について後方視的に調査を実施した。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て、バンコマイシン (VCM) 初期投与設計プロトコールおよびマニュアルの改訂のための投与設計の調査・検討を行った。

●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:

初年度には 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。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。多職種を対象にした国内での実情に合った抗菌薬適正使用教育パイロットプログラムの作成を行った。2 年度目には CRE 患者コホートの臨床疫学・微生物学的データの確立を行った。初年度に作成した抗菌薬適正使用教育パイロットプログラムの院内での試行、及びフィードバックシステムを利用した改善を行った。

●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:

初年度・2 年度目を通し質量分析計や Verigene システムを用いた血液培養の迅速診断による治療に及ぼす影響の症例蓄積を行っている。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では 2 年間で計 75 例の症例を解析した。

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では大腸菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌に関し、同一株か否かの判定を行い、感染対策につなげた。更に迅速診断に有用な LAMP 法のプライマー設計を行った。

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

Primary investigator: Kayoko HAYAKAWA

Co-Investigators : Yuichi KATANAMI, Tsubasa AKAZAWA, Shiichiro MORIOKA, Masahiro ISHIKANE

Key word : AMR, rapid diagnosis, infection control practice, healthcare epidemiology, antimicrobial stewardship

Abstract (2019) :

① **Evaluation of appropriate indicators for infection control practice and compliance:** Evaluated infection control practice (e.g. personal protective equipment [PPE], hand hygiene) in a healthcare setting. Provided feed-back of the results to the hospital. It was identified that the adherence to PPE is suboptimal especially among nurses.

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

Implemented systems which enabled the continuous collection of candidates of outcome parameters (prevalence of the resistant pathogens, *Clostridium difficile* infection, mortality, length of hospital stay). Also implemented the system to collect antimicrobial use as well as adherence to the antimicrobial stewardship program (ASP) recommendation. We also conducted the survey (online) to identify the optimal parameters for evaluation of ASP in multiple tertiary care hospitals in Japan.

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 therapeutic drug monitoring aiming for standardized antimicrobial treatment with optimized dose against various patients' population. Also assessed the effect of prospective audit and feedback for carbapenem use (which was initiated since 2017/April).

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

Created a cohort of patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae, and extracted the data of infection control measures used as well as outcome parameters. We analysed the data to identify the risk factors and clinical impact for the carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) infection. Developed the pilot program to educate different types of healthcare workers on antimicrobial stewardship. We also evaluated the performance of healthcare workers on the performance of ASP educational program.

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

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

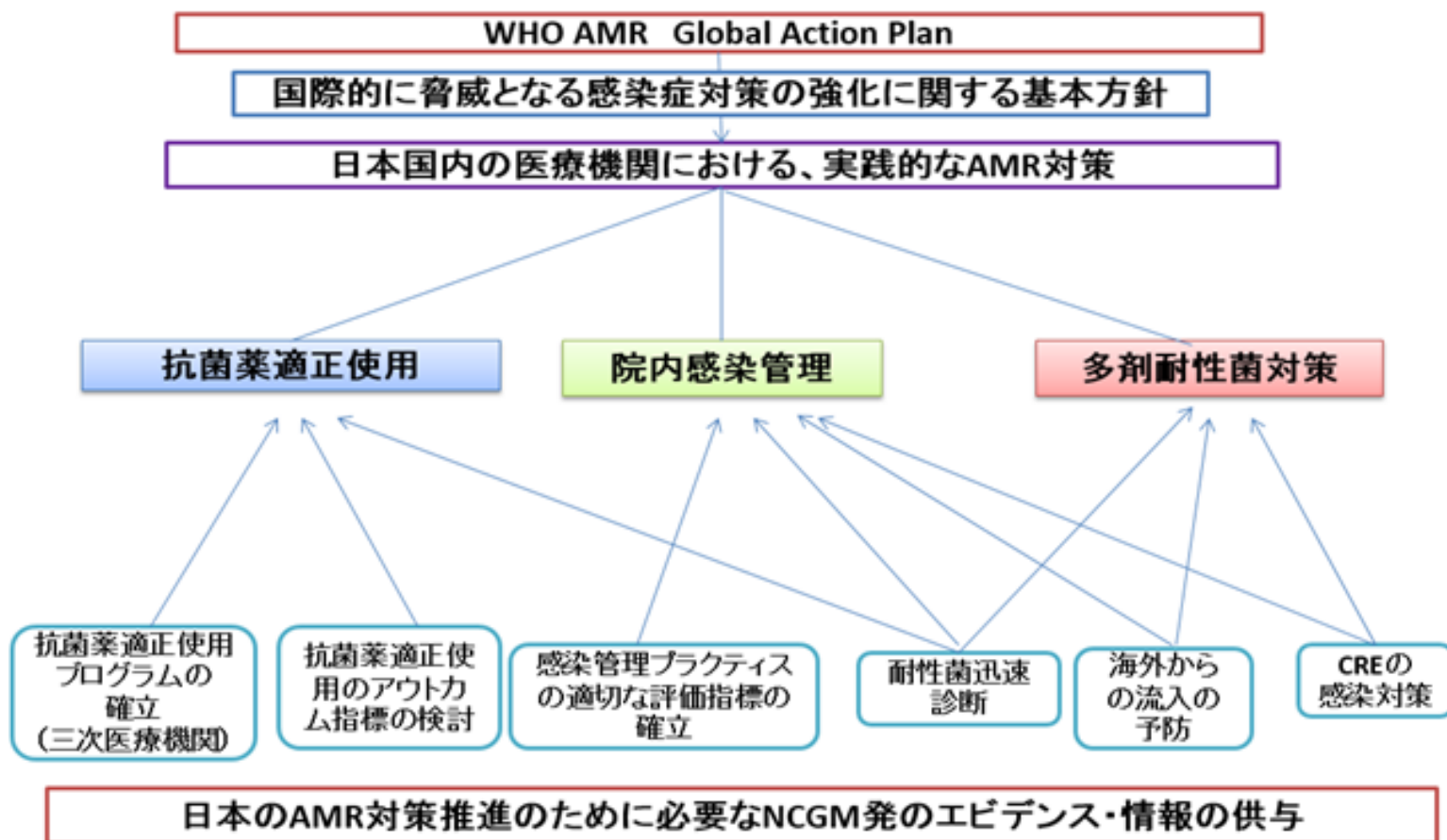
2) Genetic analysis of pathogens difficult to identify by conventional methods (75 cases over 2 years)

3) Pot methods analysis for genetic closeness of *E. coli*, MRSA, *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* for early detection of outbreak in hospital setting. Designed the primer for the rapid diagnosis.

Researchers には、分担研究者を記載する。

平成29年度 研究報告書(国際医療研究開発費)

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(課題番号:28指1106)



感染管理プラクティスの適切な指標と遵守率の評価	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の検討	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	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	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
-------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------

2年度目までの成果

<p>全体としてみたPPE着用遵守率は低く改善の余地があることが判明。職種による差があり、特に看護師の個人防護具の遵守率は医療従事者の中でも低い傾向がある</p>	<p>アウトカムパラメータの候補項目の継続的なデータを抽出できるシステムを確立。抗菌薬使用量の経時的モニターを行えるようにした。妥当性のあるアウトカム・プロセスパラメータの候補の選定を行った。国内の急性期医療機関で抗菌薬適正使用の最適な評価指標を探るアンケートを作成した</p>	<p>抗菌薬適正使用支援チームによる抗菌薬適正使用プログラム（であるカルバペネム長期投与症例への支援体制を構築しその成果について後方視的調査を実施。TDM対象薬の初期投与設計の標準化と早期有効性の確保を目指して、バンコマイシン初期投与設計プロトコル改訂のための調査・検討を行った</p>	<p>質量分析計やVerigeneシステムを用いた血液培養の迅速診断の症例蓄積。遺伝子解析による病原微生物の迅速同定：2年間で計75例解析。アウトブレイク疑い時のPOT法による院内伝播早期防止では大腸菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌に関し、同一株か否かの判定を行い、感染対策につなげた</p>	<p>CRE検出患者コホートを作成し臨床疫学・微生物学的データの確立を行った。海外での医療曝露歴のある患者におけるpre-emptiveな感染対策のシステム作りと耐性菌保菌状況調査を行った。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</p>
---	---	---	---	--

3年目の計画

<p>遵守率低下に寄与する要因の特定を質的・量的研究検討から明らかにし、遵守率向上に関する要素の解析を行う</p>	<p>研究成果を国際学会で発表し論文化するとともに、アウトカムパラメータおよびプロセスパラメータの中で、エビデンスに基づいた優先順位の作成を行う</p>	<p>TDMチームによるマニュアルの汎用化を目指した公表を行う。抗菌薬適正使用の改善に関わる一連のプロセス、リソース、フィードバックと結果につきまとめる</p>	<p>血液培養迅速診断・遺伝子検査同定・アウトブレイク疑い事例解析に関するデータ及びその現場へのフィードバック状況について検討しまとめる</p>	<p>CREの臨床疫学、感染対策、疾患負荷に関して論文化する。抗菌薬適正教育に加え、感染対策の教育も含めたプログラムの推進を行う</p>
---	--	--	--	--

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:

- ・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

主任研究者名 : 早川佳代子

分担研究者名 : 早川佳代子

キーワード : カルバペネム耐性菌、迅速診断、抗菌薬適正使用教育

○研究結果:

- ・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

<初年度(平成 28 年度)>

- 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。

<2 年度(平成 29 年度)>

- 1) CRE 患者コホートの臨床疫学・微生物学的データの確立を行った。
- 2) 海外での医療曝露歴のある患者において、初年度に得られたデータを基に、データ解析及び対策素案の作成を行った。
- 3) 初年度に作成した抗菌薬適正使用教育パイロットプログラムの院内での試行、及びフィードバックシステムを利用した改善を行った。

- ・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:

<初年度(平成 28 年度)>

- 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。

<2 年度(平成 29 年度)>

- 1) 血液培養の迅速診断による治療に及ぼす影響: Verigene 4-5 件/月ペースで同定
- 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: 約 30 件施行した。
- 3) アウトブレイクを疑う多剤耐性菌検出時の POT 法による院内伝播早期防止: 黄色ブドウ球菌の事例につき施行。
追加として、迅速診断に有用な LAMP 法のプライマー設計を行った。

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: 感染管理プラクティスの適切な指標と遵守率の評価

主任研究者名 : 早川佳代子

分担研究者名 : 森岡慎一郎 (平成 30 年より)、片浪雄一 (平成 28 年・29 年)

キーワード : 医療従事者、個人防護具、院内感染対策

研究成果 :

○研究目的: 感染管理プラクティスの適切な指標と遵守率の評価: 院内感染対策の適切な評価手法の設定は世界的な課題である。感染管理プラクティスの必要性は示唆されているが、その遵守率、適切な評価指標に関しては、十分に検討されていない。接触予防策が必要な際の個人防護具の着用率については、海外からの報告 (73-80%) はあるものの、国内でのデータは当研究班からのものが初である。更に、PPE 着用率低下にいたる要因に関しては世界的にも知見が乏しい。これらの点を明らかにし、院内感染対策の質的評価に役立つ指標を明らかにする。

○研究成果:

・ 1 年目

1) 実際の現場におけるプラクティス(個人防護具の着用等)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 年目

- 1) 初年度に得られた結果を詳細に分析し、介入につながる要因 (職種・感染対策の対象等) の分析を行った。
- 2) 本結果を海外学会である ID Week 2017 で発表し、Trainee Travel Grant に選出された。また、病院感染対策の専門誌である Journal of Hospital Infection に掲載された (Y. Katanami et al. Journal of Hospital Infection 2018 Jan 6)。

○研究計画

・ 3 年目

- 1) 上記の片浪らの研究により、看護師における個人防護具着用の遵守率が悪いことがわかった。しかし、その理由は明確にはなっていない。
- 2) 質的研究、量的研究を行い、全国の急性期病院に勤務する看護師における個人防護具着用遵守と遵守率低下に寄与する理由・要因の関係を明らかにする。

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：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

主任研究者名 : 早川佳代子

分担研究者名 : 石金正裕

キーワード : 抗菌薬適正使用、薬剤耐性菌、評価指標

研究成果（平成 29 年度） :

<研究目的> 抗菌薬適正使用は、国内外の耐性菌対策において喫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ーを検討することを目的としている。

<1年目の成果> 1)アウトカムパラメーター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。

<2年目の成果>

1)院内で1年目に引き続きアウトカムパラメーター抽出のシステムの確立を行い、構築したシステムからのデータの評価に基づき、妥当性のあるアウトカムパラメーターの選定を行った。

2)院内で、さらに DDD/1000 patient days、カンジダ菌血症発生率といったプロセスパラメーターの候補の選定を行った。

3)院内での抗菌薬適正使用の最適な評価指標としてのアウトカムおよびプロセスパラメーターを選定した後に、日本国内の急性期医療機関で抗菌薬適正使用の最適な評価指標を探るアンケートを作成した。

<3年目の計画>

1) 2年間で得た研究成果を国際学会で発表し、アウトカムパラメーターおよびプロセスパラメーターの中で、エビデンスに基づいた優先順位の作成を行う。

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 : 抗菌薬適正使用プログラム、抗菌薬適正使用支援チーム、薬物治療モニタリング (TDM)
研究成果 :

研究課題に対し、当院にて2017年4月より発足した抗菌薬適正使用支援チーム (AST)による抗菌薬適正使用プログラム (ASP)であるカルバペネム長期投与症例への診療支援に関して、支援体制を構築し最初の半年間の活動状況とその成果について後方視的に調査を実施した。

カルバペネム長期投与症例への診療支援の流れとして、AST担当薬剤師がカルバペネム系抗菌薬 (メロペネム、ドリペネム) の長期使用全例の使用状況を毎日平日に確認し、診療科医師へ投与状況を確認する。その後、AST担当医師が診察し、抗菌薬の投与終了・処方変更・継続に関する推奨を行うという体制を構築した。

活動状況に関して、2017年4月から9月時点のASTによる診療支援対象として、同年5月14日までは21日以上継続使用した症例2例、同年5月15日より7日以上継続使用した症例109例の支援状況 (合計111例) を調査した。その内訳として①カルテ確認のみ、②AST担当薬剤師による診療科医師への確認、③AST担当医師による診察と抗菌薬の推奨の3区分で分析した。さらにAST推奨と1週間後時点の遵守状況および2017年4月から9月時点の7日以上使用した症例148人の月あたりのカルバペネム系抗菌薬使用期間を比較した。

結果としてASTの診療支援対象症例111例のうち、①カルテ確認のみは18例 (16%)、②AST担当薬剤師による診療科医師への確認までは34例 (31%)、③AST担当医師による診察と抗菌薬の推奨まで行ったのは59例 (53%)であった。さらにASTによる推奨の遵守率は95%であった。カルバペネム系抗菌薬7日以上使用症例の使用期間は、4月の中央値14日に比し、5月以降は中央値8-9.5日と統計学的有意に短くなる傾向がみられた (Kruskal-Wallis検定 $P < 0.01$)。

以上よりAST担当薬剤師とAST担当医師との役割分担および情報共有により、双方の負担軽減とAST活動の効率化が出来た。またASTによる推奨の遵守率は95%と高く、AST活動により当院におけるカルバペネム系抗菌薬の使用期間の短縮が見られ、適正使用につながっていることがわかった。

このことに関して、「当院におけるAntimicrobial Stewardship Team活動と薬剤師の関わり」を題目として第27回日本医療薬学会年会 (2017年11月) にて発表を行った。

研究課題に対し、初年度から継続している抗菌薬適正使用プログラムの一つである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て、初年度作成したデータベースを用い、バンコマイシン (VCM)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、2年度目も小児症例に関する投与設計の調査・検討を行った。

小児のVCMの初回およびトラフ値10-20 $\mu\text{g/ml}$ 達成時の投与量とトラフ値を調査し、増量に対するトラフ値の変動について検討した。2010年10月から2017年3月までに当院でVCMの投与を受けた18歳未満のうち投与3日目までのトラフ値が10 $\mu\text{g/ml}$ を超えなかった26例 (新生児1例、乳児3例、幼児11例、学童7例、青年4例) を対象とし、トラフ値および体重あたりの1日投与量、腎機能障害の有無を後方視的に調査した。トラフ値 ($\mu\text{g/ml}$) の変動を Δ トラフ値、投与量 (mg/kg/day) の変動を Δ 投与量とし、最大の Δ トラフ値/ Δ 投与量を分析した。結果として最大の Δ トラフ値/ Δ 投与量を示した症例は学童群であった。その Δ トラフ値/ Δ 投与量は2.95であった。他群における最大の Δ トラフ値/ Δ 投与量は、乳児群で1.84、幼児群で1.73、青年期群で1.19であった。本検討により初回トラフ値が10 $\mu\text{g/ml}$ 未満であった場合、トラフ値を10-20 $\mu\text{g/ml}$ に上げる増量方法として、乳児群、幼児群、学童群においては比例計算よりも減弱させる必要性が示唆された。

このことに関して、「小児感染症におけるバンコマイシン注の投与量とトラフ値に関する検討」を題目として日本薬学会第138年会 (2018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：28S1106

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
Adherence to contact precautions by different types of healthcare workers through video monitoring in a tertiary hospital.	Katanami Y, Hayakawa K, et al.	J Hosp Infect	Jan 6. pii: S0195-6701(18)30002-1.	2018
Impact of rapid identification of positive blood cultures using the Verigene system on antibiotic prescriptions: A prospective study of community-onset bacteremia in a tertiary hospital in Japan.	Hayakawa K, et al.	PLoS One	Jul 24;12(7):e0181548.	2017

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
当院における Antimicrobial Stewardship Team活動と薬剤師の関わり	赤沢翼他	第27回日本医療薬学会年会	東京都	2017年11月
小児感染症におけるバンコマイシン注の投与量とトランプ値に関する検討	赤沢翼他	日本薬学会第138年会	石川県	2018年3月
Adherence to contact precautions among different categories of healthcare workers through video monitoring in a tertiary hospital facility	Katanami Y, Hayakawa K,	ID Week	米国サンディエゴ	2017年10月
Clinical outcomes of patients with IMP-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae	Hayakawa K, Ishikane M, et al.	ID Week	米国サンディエゴ	2017年10月
Comparison of epidemiology of IMP-type metallo-beta-lactamase producing carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae vs Enterobacter cloacae in a tertiary care hospital in Japan over 5 years	Ishikane M, Hayakawa K, et al.	ID Week	米国サンディエゴ	2017年10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)	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と。