



2016年11月9日放送

「抗菌薬適正使用と注視すべき臨床的アウトカム」

国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター長
大曲 貴夫

「抗菌薬適正使用」とは？

抗菌薬の適正使用とは抗菌薬の最大の効果を引き出しつつ、副作用を最小とし、抗菌薬耐性の出現を最小化することとまとめることが出来ます。抗菌薬治療を行うからには十分に効かせて感染症を適切に治療する必要があります。また抗菌薬で患者に無用な害を与えることは許容されません。また医療に用いられる他の薬剤と違い、抗菌薬ならではの重要事は、抗菌薬耐性菌を増やさないことです。抗菌薬耐性菌が増加すれば手持ちの抗菌薬がやがては無力化し、実際に治療が必要などの大きな障害となります。抗菌薬は限られた大切な資源であり有効利用が求められます。抗菌薬適正使用の活動はこれを実現するための活動ということになります。

本日はこの意義を踏まえながら、抗菌薬適正使用対策の柱を解説し、近年注目が高まっている抗菌薬適正使用の効果指標特にアウトカム指標について触れていきます。

抗菌薬の適正使用推進のための病院管理者のあり方と組織

まず、抗菌薬適正使用の実現には、病院幹部の責任ある参加と現場職員への十分な権限付与が不可欠です。抗菌薬適正使用のような、組織横断的で、患者の診療への直接の問いかけと対応が必要な活動には、病院幹部がこのような活動を主導し、対策にあたる職員に十分な権限を付与することが必要です。加えて病院管理者は資源の観点からも十分な支援を与えなければなりません。

抗菌薬の適正使用推進の組織

二番目には組織作りがあげられます。抗菌薬適正使用の推進には、多職種によって構成されたチームによる活動が必要です。多職種チームの構成員としては感染対策にあたる医師・薬剤師・微生物検査技師・感染対策看護師・事務部門の担当者などがあげられ

ます。

高い効果の確認されている活動：前向き監視・フィードバック・介入

これまでに高い効果の確認されている活動として、前向き監視・フィードバック・介入があげられます。現場での実際の診療過程を感染対策担当の医師や薬剤師がチェックし、診療過程改善のために必要な点を当事者に伝える方法です。診療に直接問いかける方法です。

高い効果の確認されている活動：採用薬調整・抗菌薬使用前承諾制度

院内採用抗菌薬の整備も重要です。具体的には、治療をしようにも必要な薬がないということは絶対に避けねばなりません。よってあらゆる感染症治療に対応可能な抗菌薬のセットを揃える必要があります。またその一方で同時に採用する抗菌薬数は基本的な必要最低限の数とします。このようにして院内での感染症治療に必要十分な採用抗菌薬のラインナップを作り上げていきます。採用抗菌薬の整備によって、薬剤購入費の削減などによるコスト削減効果があり、採用抗菌薬数を必要最低限に整理することによって医療従事者間に混乱が起こることを予防しますし、医療従事者の感染症治療に対する知識の向上などの効果が期待できます。

抗菌薬使用前承諾制度・届出制度

抗菌薬使用前承諾制度・届出制度などの制度導入もよく行われています。なかでも抗菌薬使用前届出制度は、抗菌薬使用量の抑制においては効果が示されています。ただし耐性菌の抑制についての効果は報告によってまちまちです。これは、耐性菌の出現・現象の背後には抗菌薬使用以外にも耐性菌の院外からの流入や、院内感染防止対策の質など様々な要因が関与しているからであるといわれています。

教 育

次に教育ですが、適切な感染症診療に関する教育により、抗菌薬適正使用の知識を広め啓発することが可能です。しかし教育は単独では効果を発揮しえないといわれています。具体的には積極的介入無しでは教育の効果が薄く、持続性に乏しくなります。例えば講演会の開催のみでは結果は効果が薄いので、院内のガイドラインなどで推奨されている内容が適切に実行されるような仕組み作りが必要です。

ガイドラインやクリニカルパスの適用

診療ガイドラインの活用も以前より検討されています。ガイドラインを用いる場合には、その内容が自施設の実情にあうものかどうかを検証し、施設における検出菌と耐性菌のパターンを考慮し、適切な修正を行って現場の医療者が手軽に利用できる形に落と

し込むことが重要です。

Antibiogram 作成

的確な Empiric Therapy を選択するには、耐性菌の動向を踏まえて「どの抗菌薬が耐性を取られている可能性が低いか」を考える必要があるときに役立つのが Antibiogram です。antibiogram 作成の具体的な方法には Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のガイドラインがありますので参考にするとよいでしょう。

抗菌薬処方箋の工夫（自動停止処方箋など）

次に、抗菌薬の自動停止は抗菌薬の処方量削減の方策として有用です。これは既定の日数で自動的に抗菌薬の処方が終了するものであり、継続使用の場合には理由の申請が必要となるものです。この有用性が特によく示されているのは術前の抗菌薬予防投与です。

de-escalation

de-escalation などの抗菌薬治療の再選択も以前より検討されています。抗菌薬治療では通常の場合まずは Empiric Therapy が開始となります。しかし微生物判明後も Empiric Therapy が漫然と継続されてしまえば、広域抗菌薬による無用な選択圧力をかけ続けることとなります。そこで、原因微生物が判明したところで、広域抗菌薬による Empiric Therapy から、狭域抗菌薬による Definitive Therapy に変更して狭小化を行います。これを de-escalation と呼びます。

プロセスとアウトカムのモニタリング

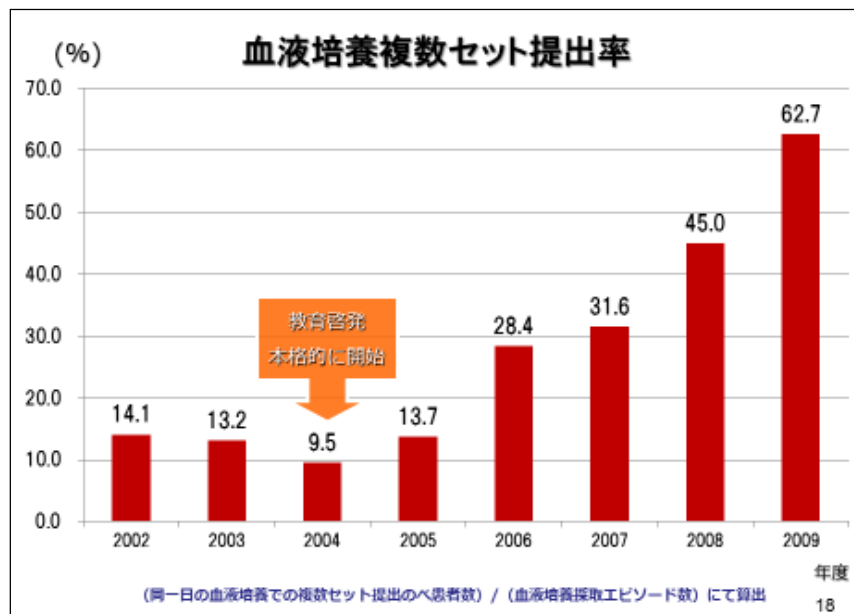
最後に、プロセスとアウトカムのモニタリングについて述べます。抗菌薬適正使用を推進するには、その活動に効果があるかどうかの指標を設定する必要があります。この場合、一般的な医療の質安全活動と同様に PDCA サイクルに乗せるとともに、その過程で評価を行うためのプロセス指標とアウトカム指標が設定されるべきです。

治療効果を担保するためには、診断治療プロセスへの評価介入を行い、予め定めたプロセス指標・アウトカム指標の評価をして、結果を臨床現場へフィードバックし、感染症診療に関わる医師の行動変容につなげる、という質改善のプロセスの評価を行います。このなかで、有効性の評価を行うためのプロセス指標・アウトカム指標の選択については、近年大きな関心が寄せられています。

抗菌薬適正使用のプロセス指標には、抗菌薬の使用量や用法用量などの処方パターン等が用いられます。アウトカム指標としては従来医療機関における微生物の抗菌薬感受性率（前記の Antibiogram など）や、コスト等が用いられてきました。最近では感染症診療そのもののプロセス指標として、血液培養の複数セット採取率なども用いられてい

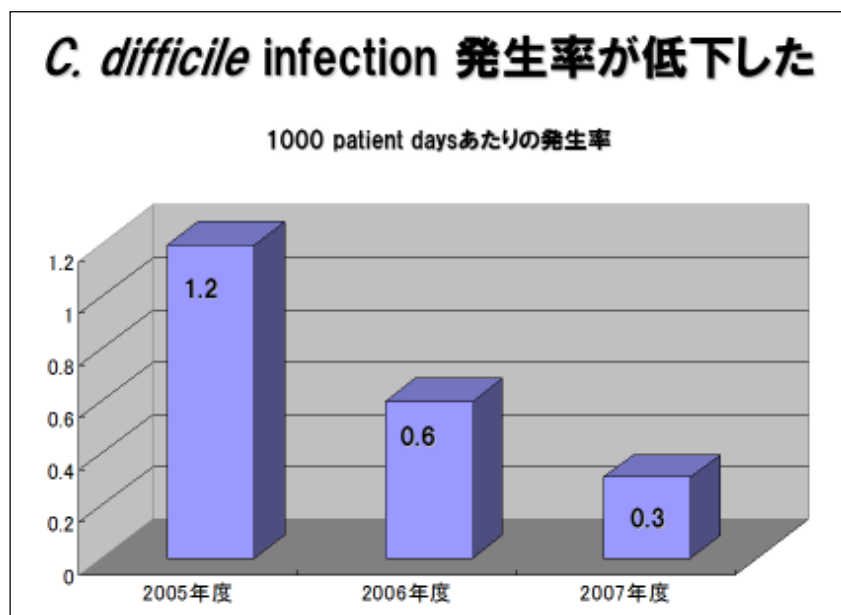
ます (図1)。

図1 血液培養の複数セット提出率は、現場への問いかけによって改善していく



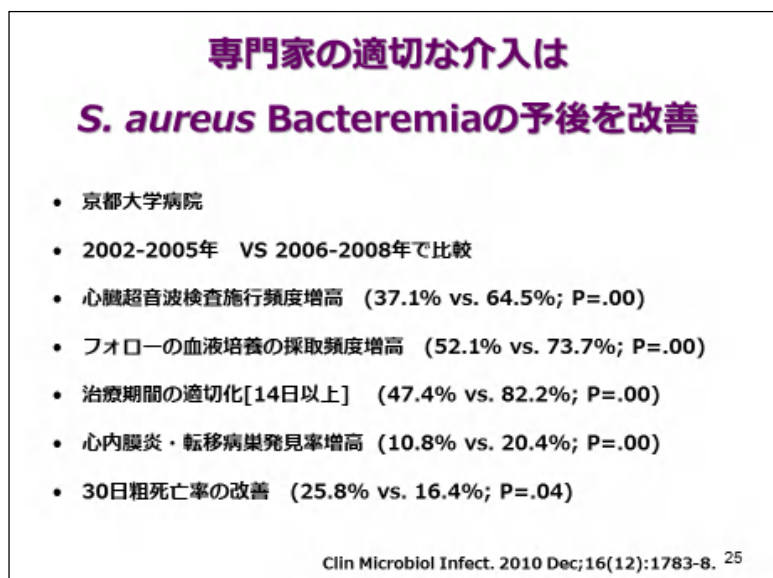
しかし近年では患者中心のアウトカム指標として在院日数の短縮の程度や、薬剤副作用、C. difficile 腸炎発生率などの抗菌薬使用に関する有害事象の発生頻度 (図2)、そして患者の予後そのものが検討されるようになりました。

図2 カルバペネム系抗菌薬の使用量の低下と共にC. difficile 感染症の発生率が低下していく



患者中心アウトカム指標については、*S. aureus* および *Candida* 等の菌血症に対する専門家介入の研究がよく知られています (図 3)。このように患者数の比較的多く重大性の高い疾患についてはある程度検討はなされていると言えるでしょう。

図 3 専門家の適切な介入は *S. aureus* Bacteremia の予後を改善する



今後の課題は、適切なアウトカム指標をどう選択していくかということです。感染症は対象とする疾患が多様です。そこで検討の一つの方法は、疾患毎に検討をしていくことです。しかし比較的希な疾患の予後評価をどうするか、患者の背景によって予後が大きく変わる疾患をどう評価するか、治療や管理の方法に多様性がある疾患の評価等をどうするか、などは大きな課題として残っています。では、疾患を問わない共通のアウトカム指標はあるかと言いますと、これがなかなか見だしにくいのが現状です。標準化された介入、標準化されたプロセス指標・アウトカム指標の提示が容易ではありません。このような標準化の難しい領域では、「感染症専門家による患者の個別性を重視した介入」による予後改善効果や、診療上の資源の効果的活用の度合いを診ていくことが有用ではないかと思われます。この場合、対象や診療プロセスが多様ですので、こうした多様性の高い患者集団に対する専門家の介入効果については、標準化された効果指標の開発が今後の課題です。

2016年には日本でも国のAMR対策アクションプランが発表されました。本邦に於いては今後、感染症専門家の介入が如何に患者予後を改善し、医療資源の効果的活用を導出するかが期待されています。その効果は客観的に示される必要があります。その観点から、プロセス指標・アウトカム指標を用いて如何に評価し、結果を分かりやすく提示していくことが必要です。