



Title	抗菌薬耐性率の低下の加速：感染症コンサルタントが実施した介入プログラムの有効性に関する研究
Author(s)	岸田, 直樹
Description	配架番号：2687
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14944号
Issue Date	2022-03-24
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k14944">https://doi.org/10.14943/doctoral.k14944</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85882">https://hdl.handle.net/2115/85882</a>
Type	doctoral thesis
File Information	KISHIDA_Naoki.pdf



# 学 位 論 文

抗菌薬耐性率の低下の加速：感染症コンサルタントが実施した介入プログラムの有効性に関する研究

(Accelerating reductions in antimicrobial resistance: Evaluating the effectiveness of an intervention program implemented by an infectious disease consultant)

2022年3月

北 海 道 大 学

岸 田 直 樹



# 学 位 論 文

抗菌薬耐性率の低下の加速：感染症コンサルタントが実施した介入プログラムの有効性に関する研究

(Accelerating reductions in antimicrobial resistance: Evaluating the effectiveness of an intervention program implemented by an infectious disease consultant)

2022年3月

北 海 道 大 学

岸 田 直 樹

## 目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
緒言	5 頁
略語表	6 頁
背景	7 頁
対象と方法	12 頁
結果	23 頁
考察	31 頁
利益相反	34 頁
謝辞	35 頁
引用文献	36 頁

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に投稿した。

1. Kishida, N., and Nishiura, H. (2020). Accelerating reductions in antimicrobial resistance: Evaluating the effectiveness of an intervention program implemented by an infectious disease consultant. *Int J Infect Dis* 93, 175-181.

## 要旨

【背景と目的】 薬剤耐性菌の拡大は、世界的な公衆衛生上の驚異とされている。WHO の報告では、2050 年には約 1000 万人の耐性菌関連死が発生することが予測されている。日本もメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) といった薬剤耐性グラム陽性球菌や、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) といった薬剤耐性グラム陰性桿菌による医療関連感染症が広がり、現在も医療機関において医療安全・医療の質という側面からも大きな問題となっている。そのような中、日本においても薬剤耐性菌対策として抗菌薬の使用量を減少させる目標や、黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率、緑膿菌のカルバペネム耐性率などの減少目標が具体的に設定されている。日本全体の耐性菌の現状は厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) として集計されている。このような耐性菌の世界的な拡大とそれに伴う医療関連感染症の増加という背景から、感染対策に係わる診療報酬制度が開始され、各病院で積極的に耐性菌対策がとられるようになり MRSA や耐性の緑膿菌は国内全体では緩やかに減少傾向となっているが、まだまだ耐性率は高い値を維持している。耐性菌に関わる専門職として感染対策看護師 (ICN) や感染対策医師 (ICD) などがいるが、抗菌薬適正使用に専門的に関わる中心的存在である感染症専門医が米国に比べて極めて日本は少ないという現状となっている。また、少子高齢化人口減少が加速する日本においては、全産業の中でも特に医療分野での労働力人口不足が加速しており、感染症専門医に限らず医療者の増加は大きくは望めない状況となっている。そこで、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の支援と感染症教育及び実地でのコンサルテーションなどの複数の構成要素を含む協調的な感染制御介入プログラムを立案し、2010 年から複数の病院で実施した。ここでは、この介入プログラムの有効性をレトロスペクティブに評価することを目的とした。

【対象と方法】 急性期病院 4 施設において、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と薬剤耐性緑膿菌の頻度をモニタリングし、介入前後での薬剤感受性の上昇速度を測定した。準実験的な研究デザインを用いて、立案した感染制御プログラムの介入前と介入後の効果を比較した。介入は単一の介入ではなく、抗菌薬適正使用につながる複数の項目からなるバンドルの考え方をを用いたプログラムアプローチを用いて行った。介入プログラム内容は、これまでの研究でも特に効果が期待できるとされるものを選定し作成した。例えば、臨床感染症の体系的な講義が抗菌薬適正使用に効果があることは知られている。また、感染症医によるコンサルテーションが黄色ブドウ球菌菌血症の死亡率を減らすことはよく知られているが、黄色ブドウ球菌に限らずさまざまな耐性菌による死亡率を減少させることも知られている。また、微生物検査室からの迅速かつ正確な報告が、抗菌薬適正使用につながることは良く知られている。感染症医への電子メールでの報告システムや、感染症医による電話相談介入に関しても効果を示している研究もあり、日本のように、感染症医が絶対的に足りない地域では、プログラム

の一項目にはなりうると考え項目の一つに組み込んだ。このような項目からなる介入プログラムを、2014年から2017年までの4年間で病院1~3で、2010年から2013年までを病院4で行った。4病院すべてに細菌検査室があり、4病院中3病院が教育病院で、すべての病院が地域医療をになう急性期病院である。

【結果】 黄色ブドウ球菌にしめるMRSAの割合、及び、緑膿菌に対するカルバペネム系抗菌薬を含む3系統の4つの抗菌薬の耐性率に関してプログラム介入による傾向検定を行った。MRSAに関しては4病院すべてにおいて介入による減少傾向が有意にあることが示されていた。緑膿菌に関しては4病院における4種類の抗菌薬に関して、全16項目中15項目で介入による減少傾向があることが有意に示された。また重症例の減少を示すために、菌血症をともなう各微生物の減少の傾向検定を行った。MRSAは4病院すべてで減少傾向を示し、3病院で有意に減少している。また、緑膿菌に関しては、病院4で菌血症の件数が極めて少なかったため、その変化率を計算できなかったが、病院1~3で減少傾向を示していた。日本全体の減少傾向と比較すると、4病院のMRSAおよび薬剤耐性緑膿菌の減少傾向は介入プログラムが行われた後に加速し、特にMRSAの減少率は元の値の50%~150%増加していた。

【考察】 本研究は、体系的な臨床感染症教育と意思決定のサポートシステムを中心とした感染症専門医による複数病院への定期的なプログラム介入により、薬剤感受性の上昇速度を加速させる効果を調査した。薬剤耐性菌の拡大が、世界的な公衆衛生上の驚異とされている中、感染症専門医が耐性菌を減らすために抗菌薬適正使用にどのように関わることができるかは、日本に限らず感染症専門医が極めて少ない地域において重要な課題である。このようなプログラム介入により医療関連感染症を減らすことが示された研究はあるが、薬剤感受性の上昇速度を加速させる、つまり、各病院のアンチバイオグラムを改善したという報告はない。また、感染症専門医がコンサルタントとして複数病院にプログラム介入をすることで薬剤感受性を改善したという報告はない。しかし、本研究には3つの技術的限界がある。まず、薬剤耐性菌のサーベイランスでは、入院患者と外来患者のサンプルが分けられていないため、どこで選択バイアスがかかったのかを特定することが困難であることが挙げられる。さらに、サンプリングされた部位が分類されておらず、同じ患者から複数のサンプルが採取されることもあった。そのため、全体的な傾向については表面的にしか判断できなかった。また、使用したJANISデータは、日本最大のサーベイランスデータセットではあるが、特に、急性期病院を代表するサンプリングされた医療施設のデータとなっている。さらに本研究デザインは、時系列データを解釈する際の交絡因子を排除できる可能性があるが、因果関係については、時系列データではなく個人ベースのデータを用いた方がより良い結果が得られる可能性がある。このような状況ではあるが、体系的な教育と意思決定支援を中心とした感染症専門医による定期的な介入プログラムは、薬剤耐性菌の割合の減少速度を着実に加速させる有力な選択肢となり得ると考える。

【結論】 介入プログラムは4病院の薬剤耐性の割合を減少させることに成功

した。薬剤感受性の上昇速度を加速させる方法として、体系的な臨床感染症教育と意思決定のサポートシステムを中心とした感染症専門医による複数病院への定期的なプログラム介入は、耐性菌対策のひとつの戦略となりうる。特に感染症専門医が少ない日本のような地域において重要なだけでなく、新しい感染症専門医の地域におけるリーダー的な役割の一つとして期待される。

## 緒言

### 【背景】

日本では感染症専門医が非常に少ない。抗菌薬適正使用支援チーム支援と複数の構成要素を含む協調的な感染制御介入プログラムを立案し、2010年から複数の病院で実施した。ここでは、介入プログラムの有効性をレトロスペクティブに評価することを目的とした。

### 【方法/主要結果】

急性期病院4施設において、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）と薬剤耐性緑膿菌の頻度をモニタリングした。このプログラム介入の主な目的は、このような微生物の薬剤耐性率の低下速度を加速させることである。準実験的な研究デザインを用いて、介入前と介入後を比較し、薬剤耐性率の低下速度の加速を検出した。MRSA および薬剤耐性緑膿菌はともに減少傾向にあった。4病院およびすべての培養検体で統計学的に有意であった。日本全体と比較すると、4病院のMRSA および薬剤耐性緑膿菌の減少傾向は介入プログラム介入された後に加速し、特にMRSAの減少率は元の値の50%～150%増加していた。

### 【結論】

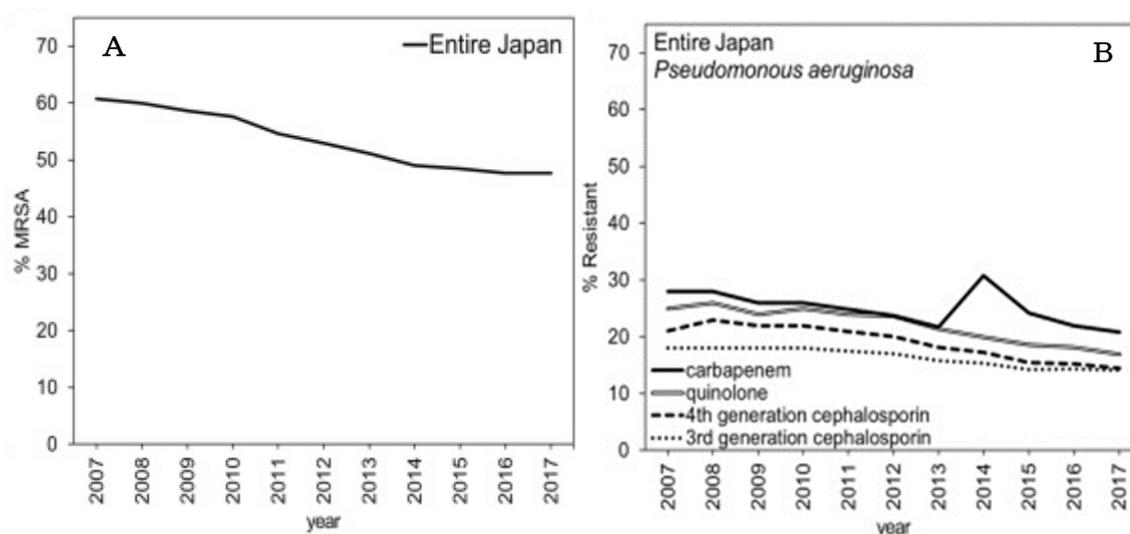
介入プログラムは4病院の薬剤耐性の割合を減少させることに成功した。感染症専門医による体系的な教育、意思決定支援、感染症コンサルタントによる実施・監督を中心とした本プログラムは、専門医が不足している場合に有効であることが示された。

## 略語表

AST	Antimicrobial Stewardship Team
DiD	Difference-in-differences
ICD	Infection Control Doctor
ICN	Infection Control Nurse
ICT	Infection Control Team
JANIS	Japan Nosocomial Infections Surveillance
MDRA	multi-drug resistant Acinetobacter
MDRP	multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa
MPH	muster of public health
MRSA	methicillin - resistant Staphylococcus aureus
VRE	Vancomycin Resistant Enterococci
WHO	World Health Organization

## 背景

薬剤耐性菌の驚異的拡大は、世界的な公衆衛生上の最重要課題のひとつとされている。世界保健機関（WHO）の報告によると（World Health Organization, 2014）、2050年には年間で約1,000万人が薬剤耐性菌による感染症で死亡する可能性があるとして予測されている。日本では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）などの薬剤耐性グラム陽性球菌に加えて、多剤耐性緑膿菌（MDRP）や多剤耐性アシネトバクター（MDRA）などの薬剤耐性グラム陰性桿菌による医療関連感染症が、医療機関では依然として大きな問題となっている（Ministry of Health, Labor and Welfare, 2016, Muraki et al., 2013）。日本では、薬剤耐性菌対策の一環として、2020年度までに抗菌薬の使用量を削減することが目標として掲げられていた。また、医療機関におけるMRSAやカルバペネム耐性緑膿菌を減少させることについても、あらかじめ設定された目標値を達成することを目指していた（Ministry of Health, Labor and Welfare, 2016）。薬剤耐性菌の経時的変化による疫学的動態は、厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）によって監視されている（Ministry of Health, Labor and Welfare, 2019）。対策の持続可能性を支援するために、1996年から感染症対策のための医療費を国民保険が財政的に負担するようになり、2012年からは政府がその対象を拡大し（Ministry of Health, Labor and Welfare, 2016）、全国で介入を強化する方針となっている。その結果、MRSAや薬剤耐性緑膿菌の割合は、全国的に徐々に鈍化はしているが（図1）、明らかに減少傾向にある。



（図1）日本におけるMRSAおよび薬剤耐性緑膿菌の年次推移

全分離株数から、日本全体でのMRSA（A）と薬剤耐性緑膿菌（B）が占める割合を示した。JANISから得られた日本全国の緑膿菌薬剤耐性率の年次推移を示している。薬剤耐性緑膿菌（B）は、4種類の抗菌薬を見ている。カルバペネ

ム系抗菌薬 (carbapenem), 第4世代 (4th generation cephalosporin) および第3世代セファロスポリン系抗菌薬 (3th generation cephalosporin)、キノロン系抗菌薬 (quinolone) に対する薬剤耐性比率を分類したものである。

このような中、日本感染症学会は300床以上の医療機関に数名の感染症専門医が常勤で勤務することを推奨している (The Japanese Association for Infectious Diseases, 2019)。しかし、実際にそのようなマンパワーのある医療機関は極めて少なく、抗菌薬の使用を適切に指示するための中心となる感染症専門医が少ないのが現状である。2019年現在、300床以上の施設は国内で約1500施設あり、合計では3000~4000人の感染症専門医が必要であることを示している (The Japanese Association for Infectious Diseases, 2019)。実際には、専門医として認定されている医師数は1491人 (人口10万人あたり1.2人) であることや、専門医資格を持っていても、感染症専門医として専従で積極的に活動していると考えられるのは、認定医の約半数 (人口10万人あたり0.6人以下) であるのが現状とされる (Gomi, 2011)。米国では、2018年に感染症専門医の資格を持つ人は9102人 (10万人/人あたり2.8人) であった (American Board of Internal Medicine, 2019)。このように、日本では、薬剤耐性菌を減らすために抗菌薬の適正使用を推進する活動を行う中心的存在である臨床感染症専門医は非常に少ないという状況となっている。

また、自身が本学 MPH コースに在学している際に行っていた人口学研究のデータからも、この感染症専門医の不足は、これからの日本の未来においてそう簡単には解消されないことが先行研究として示されている。世界の多くの先進諸国では、死亡率の減少、出生率の低下により少子高齢化・人口減少の未来が予測されているが (United Nations, 2017)、その国々の中でも日本は世界に類をみない少子高齢化・人口減少社会が予測され、すでにそれがはじまり、肌で感じるほどとなっている (Statistics Bureau, 2017)。この日本が迎えている人口転換のスピードと程度は世界で最も大きい国と言っても過言ではなく、少子高齢化・人口減少に伴う変化は、社会にさまざまな影響を与えることが予測される。特に経済社会に及ぼす影響が懸念される。このような経済社会への影響を引き起こしている理由として、少子高齢化・人口減少の構造変化のなかでも特に生産年齢人口の減少が与えている影響が大きい。年齢構造に関する指標の一つである従属人口指数は生産年齢人口の減少により大きく上昇する。その構成をみてみると年少人口指数は少子化からむしろ減少の一途で、老年人口指数の大きな上昇となっている (Statistics Bureau, 2017)。このような特徴をもって変化を続ける高齢化社会が与える需要・供給予測から経済社会に与える影響が人口経済学の側面で研究され、国家間での違いが予測されている

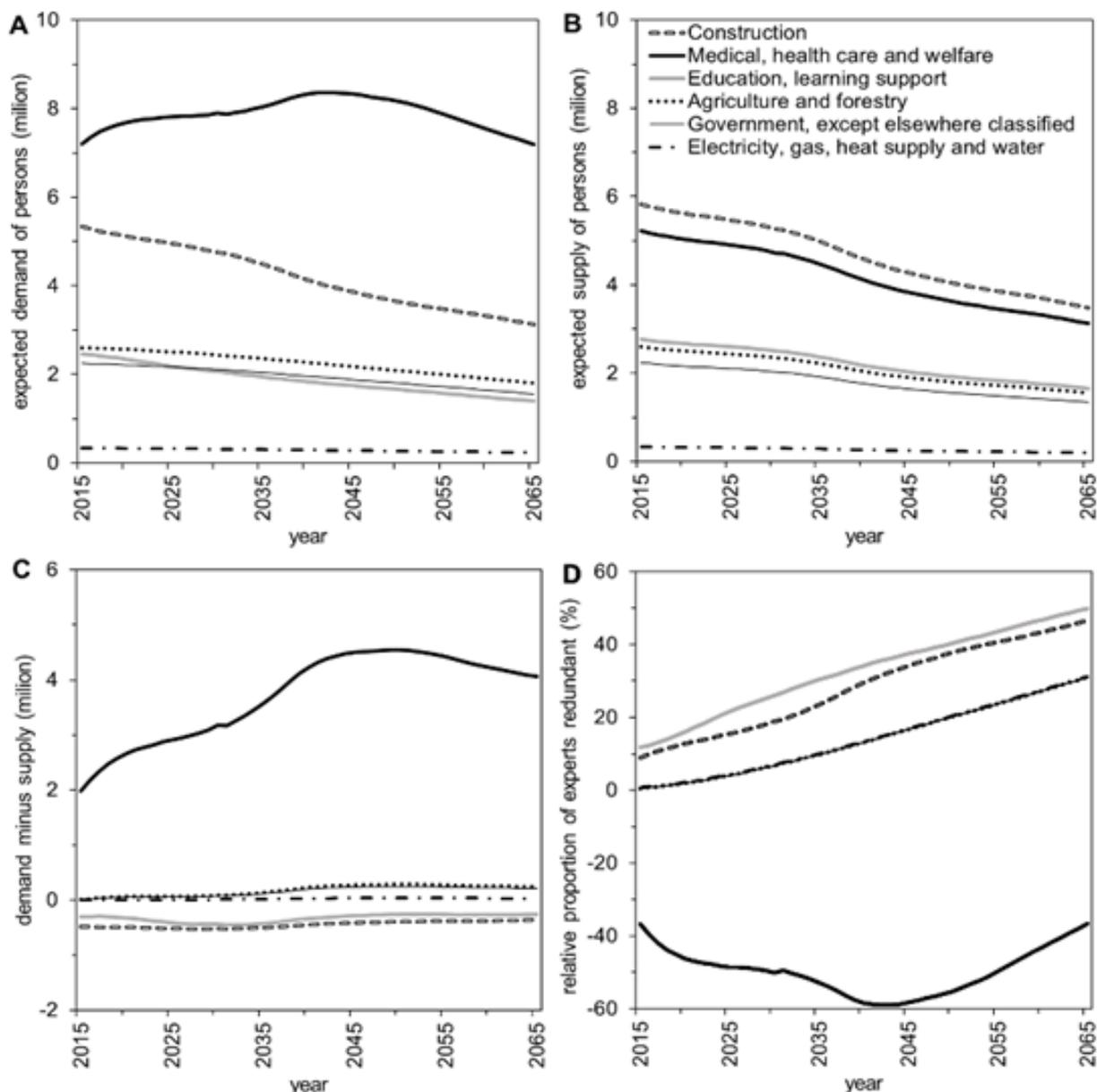
(Lee, R., and Mason, A., 2010)。繰り返しになるが、この経済社会へ大きな影響を与えているのは、その担い手である生産年齢人口、つまり労働力人口の減少である。少子高齢化人口減少が現状のままの流れとして継続していく

と、労働力人口は加速度的に減少していくことが予測される。ところが、労働力人口の不足が予測されるといってもすべての職種が同時期に同程度の不足となるわけではない。職種によりニーズとなる対象は違うこと、そしてその職種が対象とする人口の変化も考慮しなくてはならない。そこで、予測される人口動態変化を踏まえた労働力人口が重要となる。日本の全産業ごとの需要供給のバランスが予測されている人口変化のどのタイミングでどの産業でどの程度起こるかを研究した。

総務省統計局及び国立社会保障・人口問題研究所による人口推計と将来推計人口を用い、過去と未来の年齢ごとの人口構造を分析した。また、労働力調査と各省庁の職業別人口データを利用し、過去の産業・職業別人口を分析した。各産業のサービス対象の年齢群を特定し、その人口を分子とする産業別専門家1人あたりの従属人口を推定した。例えば、教育サービスでは提供対象は年少人口に大学生を加えた（0～22歳）として、その人口への教育サービスを維持するための目安となる教育サービス専門家1人あたりの子ども人口を推定した。これを「産業別従属人口指数」と定義した。

次に、日本が人口減少を迎える前の2002年から2006年の産業別従属人口指数を計算し、それを今後も維持すると仮定して未来の需要と供給を計算した。ここで「需要」とは2002～2006年相当の当該産業のサービス構造を維持するために「何人の当該産業の労働者が必要か」として計算される。他方、「供給」とは、未来の生産年齢人口の減少が直接的に労働人口の減少に影響するとした場合に、産業間の人口配分のバランスが現状のまま変わらないとすると、未来の各年に「何人の当該産業の労働者を確保することが可能か」として計算される。その上で、未来の需要と供給のバランスを予測した。

その結果、労働人口全体に関して、2025年には330万人の労働人口の不足が予測され、2035年には520万人、2050年には930万人の不足が見込まれた。全産業の中でも、特に大きな不足が予測されるものが医療・介護分野（図1）であることが特定された（Kishida et al., 2018）。これは急激な高齢化が要因である。つまり、この日本においては、医療分野では、高齢化により需要がますます高まるが、それを支える医療従事者が圧倒的に足りないため、このような社会において、感染症専門医を増加させることは極めて困難な未来が見えている事が示されている。



(図 2) 産業別の需要供給のバランス

Aが需要人数，Bが供給可能人数，Cが需要と供給の差（供給不足だとプラスになり，供給過多だとマイナスになる）。Dが産業別労働者の相対的超過率（プラスだと余剰，マイナスだと不足）。A，B，Cは百万人単位。Bの各凡例は，上から建設業，医療・介護，教育，農林水産業，行政（他の分類に含まれるものを除く），光熱水ガス分野を表す。

このような日本が抱える現状から、医療者資源の乏しい日本において、感染症専門医として複数の病院でコンサルタントとして務めながら、感染症専門医が少ない地域での薬剤耐性菌の蔓延対策を指揮してきた。介入方法としては、感染症の専門的な臨床教育の実施、症例相談、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）の支援などを含む協調的なプログラムとしてバンドルの考え方を採用した。通常バンドルアプローチでは、3つから5つのバンドルが組み合わせられ

ており、この計画は医療関連感染を減少させるための魅力的で効果的なツールとされている。このようなバンドルアプローチに関する代表的な研究としては、カテーテル関連血流感染の減少を達成した、いわゆる「Keystone プロジェクト」が挙げられる (Pronovost et al., 2006)。他の研究では、同様のバンドルアプローチを手術部位感染の削減に適用しているのもある (Haynes et al., 2009)、各予防介入項目の遵守状況を評価するためにチェックリストが採用されている (Haynes et al., 2009, Gawande, 2011)。さらに、米国ではバンドルアプローチに類似した多面的なプログラムアプローチにより、カテーテル関連尿路感染症の減少に成功している (Saint et al., 2016)。また、薬剤耐性菌を減らすための技術的な側面に加えて、医療サービスの全体的な質の改善や抗菌薬の感受性を向上させるための行動や文化的な変化（予防的社会適応因子など）の役割についても議論されている (Saint et al., 2010)。本介入は、準実験的デザインを採用したレトロスペクティブな観察研究を行うことで、薬剤耐性菌の減少に対するプログラム介入の因果関係を明らかにすることができると考えた。本研究の目的は、オリジナルのプログラム介入によるアプローチを通じて、複数のコンサルト病院における薬剤耐性菌検出の変化を評価することである。

## 対象と方法

### 介入プログラムの概要

本研究は、筆者が4つの異なる病院で感染症コンサルトの一環として採用した既存の介入プログラムをレトロスペクティブに評価したものである（付表1）。

（付表1）病院の特徴

	病院1 (Hospital 1)	病院2 (Hospital 2)	病院3 (Hospital 3)	病院4 (Hospital 4)
病院規模（ベッド数）	498	325	354	199
細菌検査室の有無	有り	有り	有り	有り
教育病院に指定	指定	指定	指定	なし
感染症専門医の事務所から 病院までの距離（km）	90	8	159	400

いずれの病院も、北海道の道庁所在地である札幌市にある筆者のオフィスから、車や飛行機で通える距離にあった。これらの病院は、各地域の急性期医療に従事するような地域医療の維持に貢献している病院である。病院1～3は2014年から2017年まで、病院4は2010年から2013年までコンサルト業務を受けていた。4つの病院はいずれも独立した細菌検査室を持ち、4つのうち3つの病院（病院4を除く）は日本の初期臨床研修教育機関に指定されている。

介入プログラムはエビデンスに基づいて作成した。抗菌薬適正使用支援チーム（AST）、感染制御チーム（ICT）などのチームメンバー間の定期的なミーティングをどのように組織するかなど、これまでに介入の効果が研究されたものを中心に設計した（Resar et al., 2005, Resar et al., 2012, Pronovost et al., 2006, Haynes et al., 2009, Gawande, 2011, Saint et al., 2016, Saint et al., 2010）。（付表2）がそれにあたる。

臨床感染症学を体系的かつ継続的に学ぶことが、抗菌薬の適切な使用を実践するために有効であることはよく知られている（Roque et al., 2014; Kozman et al., 2018; Barlam et al., 2016）。よって、プログラムの重要な要素として、週単位で提供される50近くの臨床感染症を中心とした講義を開発し、実施した。感染症専門医による症例コンサルテーションは、黄色ブドウ球菌関連菌血症による死亡率や薬剤耐性菌による死亡率を低下させることが知られており（Burnham et al., 2018; Bai et al., 2015; Waters and Caraccio, 2018）、ASTと感染症コンサルテーションを統合したものの効果も示されている（Musgrove et al., 2018）。直接の訪問時には、入院中や外来患者の感染症コ

ンサルテーションも行った。また、抗菌薬を適切に使用するためには、微生物検査の結果を迅速かつ正確に報告することが不可欠である。コンサルト病院の耐性菌の現状を把握することや、経時的变化を見ていくためにもコンサルト病院ごとのアンチバイオグラムの作成は有用であるため、アンチバイオグラムの開発を積極的に支援した(Burnham et al., 2018, Bai et al., 2015, Waters and Caraccio, 2018)。さらに、本研究の介入地域である北海道では感染症の専門医が極めて少なく、訪問するにも距離が遠いという地理的な問題もある。そのため、コンサルト病院で常勤で活躍する感染症に関わる医療従事者から感染症専門医への定期的なメール送信相談システムの利用や、電話による相談の利用を積極的に推進した(Forsblom et al., 2013, Roe et al., 2018)。本プログラムで使用されている5つの主要要素(Primary component)と3つの追加要素(Additional components)を(付表2)にまとめた。

(付表2) 介入プログラムの内容

主要要素 (Primary component)	
チーム編成と定例会議	感染症を専門とする看護師、薬剤師、細菌検査技師によるチームを立ち上げ、定期的にミーティングを行うことで、各介入プログラムの必要性と目的を共通認識とします。各病院におけるプログラム実施上の問題点の把握と解決、アウトブレイク発生の兆候の早期発見、追加コンポーネントによる介入の検討と計画を目指しています。
臨床感染症に関する定期的な学び	抗菌薬の適正使用を中心とした臨床感染症に関する講義を体系的に実施(月1回、60~90分)。対象者は、医師/研修医、薬剤師、看護師、臨床検査技師など、チーム内の医療従事者。
症例ごとのコンサルテーション	コンサルタントが施設を訪問する際に直接コンサルテーションサービスを行います。また、希望に応じて電子メールや電話での遠隔相談も行います。
微生物検査結果の意思決定支援と診療記録の作成	血液培養結果がコンタミネーションなのか真の菌血症なのかの判断や、抗菌薬治療のアドバイスなどの意思決定支援を行います(血液培養2セットが陽性の場合には真の菌血症と判断し、血液培養1セットのみが陽性でグラム陰性桿菌や酵母様真菌などが検出された場合でも、抗菌薬治療の開始や変更などの対応を即時に行う)。カルテに定型文で書くこと(例:カルテに「菌血症」と明記する)。薬剤耐性菌が検出された場合は、感染対策の必要性や方法を簡潔に記載し、治療の必要性について相談できるサポート体制があることをカルテに記載する
アンチバイオグラムの作成	菌の薬剤感受性試験結果を表にして、各菌が異なる種類の抗菌薬に対してどれだけ感受性があるかを体系的に示す。介入前の状況に加えて、介入の効果をアンチバイオグラムを用いて測定する。
追加要素 (Additional components)	

すべての血液培養陽性を電子メールで迅速に報告し、培養結果の解釈を返信する	血液培養陽性の症例はすべて電子メールで迅速に報告され（患者の個人情報を守るための適切な配慮がなされている）、感染症専門医が培養結果の解釈を含めたフィードバックを行います。その症例が真の菌血症かどうかなど、緊急性の判断や介入が必要かどうかの判断も支援し、24時間以内に返信します。また、原因となる菌が連続して分離された場合など、アウトブレイクにつながったかどうかを早い段階で判断することができます。
感染管理チーム（およびAST）のスタッフの自分たちでの学びの場を作ることの支援	病院専任スタッフによる自己学習会の開催をサポートします。アウトブレイク時には、緊急の勉強会の開催が不可欠です。感染症専門医が最適な内容と発表方法をアドバイスします。
感染症に関する院内広報誌の作成とその支援	院内で配布される感染症情報誌の発行を支援します。これは、院内での抗菌薬使用ガイドの作成にも役立ちます。

## プログラムの実施

このプログラムの最大の目的は、介入病院の薬剤耐性黄色ブドウ球菌、つまり MRSA と薬剤耐性緑膿菌の検出頻度の減少速度を加速させることである。これらの菌が選ばれたのは、MRSA とカルバペネム耐性緑膿菌が、日本における抗菌薬耐性菌削減の目標リストに入っているからである (Ministry of Health, Labor and Welfare, 2016)。さらに、これらの細菌は、医療現場で最も頻繁に検出される細菌でかつ医療関連感染症の最重要微生物でもある。各病院はプログラムのすべての構成要素が行えるかを検討したが、すべてを実施する必要はなく、その介入方法及び介入項目の優先順位は病院の状況に応じて柔軟に設計したというところが、本プログラム介入の大きな特徴である。患者の生命に関わる菌血症を示す最も重要な培養検体である血液培養陽性を迅速でメールで報告し、介入すべきかを判断し返信するシステムを構築したり、訪問時にはそのような症例に関する現場でのコンサルテーションを行ったり、病院内でアウトブレイクを起こしている可能性のある微生物が検出された場合には、そこに対する院内職員への自己学習プロセスを感染制御チームでできるようにサポートした。電子カルテシステムを所有しておらず、定型文でカルテを書くことができなかった病院 4 を除き、4 つの病院すべてが推奨される 5 つのアクションプログラムを実施した。さらに各病院では、定期的な感染症教育の機会を設けた。教育スタイルとしては、体系的な講義形式での教育手法に加えて、小グループでの症例ベースでのディスカッション形式での勉強会も行った。これらのセッションは最低でも毎月定期的に行われた。抗菌薬の適切な使用方法に重点を置き、約 50 回の講義を企画・実施した。講義は 60～90 分で、講義形式だけでなく、アクティブラーニング形式で行われたというのが特徴である（付表 3）。主な対象者は、医師、臨床研修医、薬剤師、看護師、臨床検査技師などであった。

基本シリーズ	
1	臨床感染症の初歩的な講義：根本的な考え方
2	静注抗菌薬の使い方 I. はじめに
3	静注抗菌薬の使い方 II. 実践編
4	微生物検査結果の解釈の落とし穴：細菌学的検査
5	敗血症診療における理想と現実とのギャップ I. 敗血症の見極めと発熱の原因検索方法
6	敗血症診療における理想と現実のギャップ II. Surviving sepsis campaign guideline の活用法
7	抗菌薬が効かないときはどうしてらよいか？
8	経口抗菌薬の使い方 I. はじめに
9	経口抗菌薬の使い方 II. 実践編
10	誰も教えてくれなかった風邪の診かた ー気道症状編ー
11	誰も教えてくれなかった風邪の診かた ー風邪以外の病気を診断するー
12	救急医療現場における感染症診療の落とし穴
13	感染症と非感染症の原因を含めた院内での発熱に対する臨床的アプローチ
14	救急外来での原因不明の発熱に対する臨床的アプローチ
アドバンスシリーズ	
15	カテーテル関連血流感染症の本当のマネジメント法
16	最も良くある細菌感染症、尿路感染症のマネジメント
17	皮膚軟部組織感染症
18	意外と難しい肺炎の治療法、抗菌薬適正使用のために
19	市中の下痢症へのアプローチ
20	院内の下痢、クロストリジオイデス・ディフィシレ感染症
21	細菌性髄膜炎
22	胆道感染症へのアプローチ、東京ガイドラインの使い方
23	腹腔内感染症
24	腹痛・発熱で救急外来を受診した患者へのアプローチ（特に憩室炎・虫垂炎の場合）
25	誤嚥性肺炎と化学性肺臓
26	手術部位感染症：予防から治療まで
27	糖尿病患者の発熱
28	MRSA 感染症のすべて
29	間違いだらけの結核の知識
30	高齢者の感染症
31	急性前立腺炎

32	免疫不全患者の感染症
33	発熱性好中球減少症
34	固形癌患者における感染症
35	固形癌に多発性転移がある患者の発熱
36	腎不全・透析患者の発熱
37	急性膵炎に対する適切な抗菌薬の使用法
38	呼吸器系ウイルスにさらされた妊婦。何をすべきか？
39	海外からの帰国時に発生する旅行者の発熱へのアプローチ
40	感染性心内膜炎：21世紀のIEの特徴は？
41	緑膿菌肺炎
42	感染症なのにステロイドの使用を検討する場合
43	意外に見逃されている！非結核性抗酸菌感染症
44	パルボウイルス感染症、外来患者に意外と多い病気
45	無菌性髄膜炎：適切な管理ができていますか？
46	血液培養で黄色ブドウ球菌が検出されたら考えること
47	人工関節置換術後の発熱

**(付表 3) 臨床感染症レクチャータイトル**

講義は、入門編の基本シリーズと上級編のアドバンスシリーズの2段階で構成されている。定期的に行われる体系的な教育は、最先端の感染症マネジメントの知識を共有し、薬剤耐性菌を減少させるための最善の方法を探ることを目的とした介入プログラムの最も重要な部分を構成している。

**結果とデータ収集**

主要評価項目は、黄色ブドウ球菌と緑膿菌の抗菌薬感受性率を観察し、改善することである。病院1～3では介入前と介入期間中（すなわち2009～2013年と2014～2017年）、病院4では2006～2009年と2010～2013年に各病院から感受性のデータを収集した。各病院の介入効果を評価する基礎データおよび、介入期間のJANISの該当データは以下になる。

**(病院1：年度別全検体感受性率(%)と各耐性菌菌株数)**

年度別全検体感受性率(%)		2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
黄色ブドウ球菌	MRSA	59	47	39	43	40	31	30	30	27
緑膿	カルバペネム	49	59	80	84	89	86	87	92	85

菌	系									
	第4世代セファロスポリン	73	67	84	90	91	88	90	92	88
	第3世代セファロスポリン	85	82	90	90	91	92	93	96	93
	キノロン系	41	49	80	86	83	86	86	83	90

年度別耐性菌菌株数		2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
黄色ブドウ球菌	MRSA	514	315	260	315	242	163	154	172	154
	カルバペネム系	127	98	36	31	19	29	21	15	26
	第4世代セファロスポリン	67	79	29	20	16	25	16	15	21
	第3世代セファロスポリン	37	43	18	20	15	17	11	8	12
	キノロン系	147	122	36	27	29	29	22	32	17

(病院2：年度別全検体感受性率(%)と各耐性菌菌株数)

年度別全検体感受性率(%)		2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
黄色ブドウ球菌	MRSA	66	65	62	64	51	62	46	36	33
	カルバペネム系	41	49	80	84	83	86	86	83	85
	第4世代セファロスポリン	75	70	77	70	57	68	71	76	80
	第3世代セファロスポリン	80	74	86	92	78	92	95	85	90
	キノロン系	79	75	83	76	72	86	93	82	81

年度別耐性菌菌株数		2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
黄色	MRSA	860	731	757	791	490	540	308	318	242

ブドウ球菌										
緑膿菌	カルバペネム系	93	108	80	113	225	137	80	56	72
	第4世代セフトリアキサム	77	96	48	32	116	37	14	34	35
	第3世代セフトリアキサム	79	91	60	92	146	60	19	41	68
	キノロン系	77	82	58	46	135	57	28	34	52

(病院3：年度別全検体感受性率(%)と各耐性菌菌株数)

年度別全検体感受性率(%)		2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
黄色ブドウ球菌	MRSA	66	62	60	60	70	67	59	40	43
緑膿菌	カルバペネム系	75	70	77	70	57	68	71	76	80
	第4世代セフトリアキサム	63	82	71	68	63	60	56	87	88
	第3世代セフトリアキサム			65	67	60	59	67	89	83
	キノロン系	38	55	55	76	76	77	77	90	83

年度別耐性菌菌株数		2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
黄色ブドウ球菌	MRSA	159	237	249	221	262	234	175	71	98
緑膿菌	カルバペネム系	100	39	52	43	47	48	41	8	5
	第4世代セフトリアキサム			63	44	51	50	31	7	7
	第3世代セフトリアキサム	167	100	80	32	30	28	22	6	7
	キノロン系	155	88	84	69	73	68	35	13	5

(病院 4 : 年度別全検体感受性率 (%) と各耐性菌菌株数)

年度別全検体感受性率 (%)		2007年度	2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度
黄色ブドウ球菌	MRSA	29	34	34	22	20	25	19
緑膿菌	カルバペネム系	69	73	78	86	85	85	85
	第4世代セファロスポリン	71	86	86	85	87	98	100
	第3世代セファロスポリン	78	94	90	89	89	96	97
	キノロン系	71	65	56	66	66	78	77

年度別耐性菌菌株数		2007年度	2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度
黄色ブドウ球菌	MRSA	56	62	90	70	57	73	51
緑膿菌	カルバペネム系	18	14	17	20	15	13	13
	第4世代セファロスポリン	17	7	11	22	13	2	0
	第3世代セファロスポリン	13	3	8	16	11	3	3
	キノロン系	17	18	34	49	34	19	20

(JANIS データ : 年度別全検体感受性率 (%) と各耐性菌菌株数)

各年度全検体感受性率 (%)		2007年度	2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
黄色ブドウ	MRSA	61	60	59	58	55	53	51	49	48	48	48

球菌												
緑膿菌	カルバペネム系	72	72	74	75	76	78	69	76	78	79	74
	第4世代セフトアロスポリン	79	77	78	79	80	82	83	85	85	86	78
	第3世代セフトアロスポリン	82	82	82	83	83	84	85	86	86	86	82
	キノロン系	75	74	76	76	76	79	80	81	82	83	75

年度別耐性菌菌株数		2007年度	2008年度	2009年度	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度
黄色ブドウ球菌	MRSA	387	973	105	100	114	117	118	120	169	177	182
		39	84	722	845	933	209	539	702	528	768	619
緑膿菌	カルバペネム系	877	211	211	208	246	241	229	352	395	394	383
	第4世代セフトアロスポリン	7	86	74	42	26	32	95	76	99	34	70
	第3世代セフ	658	174	179	176	207	203	192	198	253	273	267
		3	03	16	35	53	64	86	14	63	70	48
		564	136	146	144	173	173	167	175	232	259	260
		3	20	59	29	77	10	43	23	36	29	11

	アロ スポ リン											
	キノ ロン 系	783 7	196 73	195 45	200 40	238 32	240 30	226 77	227 92	304 35	325 92	311 76

対照群として、日本全国の同一のデータを網羅している JANIS からも対応するデータを抽出した（JANIS データ：年度別全検体感受性率（%）と各耐性菌菌株数）。4つの病院と JANIS では、感染検体か保菌検体かどうかや感染部位にかかわらず、外来と入院の両方で得られたすべての検査結果を集計した。本研究では、介入プログラムの効果が、抗菌薬感受性率の加速的な上昇として反映されることを期待した。また、JANIS と比較して、介入前の 4 病院では、介入期間中に感受性率の上昇が加速されるという仮説を立てた。

### 統計解析

各抗菌薬に対する黄色ブドウ球菌と緑膿菌の感受性率の時間経過を 2 段階で検討した。まず、最初のステップとして、これらの微生物が減少傾向にあるかどうかを傾向分析の手法を用いて検討した。具体的には、Cochrane-Armitage トレンド検定を用いて、全サンプルの抗菌薬感受性に関して統計的に有意なトレンドを検出した。また、これらのサンプルに加えて、血液培養データの感受性率の傾向を調査した。第 2 段階では、抗菌薬感受性率の加速的な上昇を検出するために、準実験的研究デザインである Difference-in-differences (DiD) デザインアプローチを採用した。2つの異なる期間、つまり上記の介入プログラムを導入する前後を比較した。介入プログラム導入前は、JANIS のデータに見られるように、抗菌薬耐性の低下率が日本全体のそれと比例していると仮定したが、介入プログラムの導入により、耐性の減少率が加速されると予想した。病院の指標には  $h = 1, \dots, 4$  を用い、年を示す指標には  $t = 2003, \dots, 2017$  を用いた。

$Y_{ht}^k$  という項は、 $t$  年目の JANIS からの感受性率 ( $k=1$ 、それ以外は  $k$  が 0) に対する結果（感受性率）を表しており、次の式(1)のように計算した感受性率の期待値を用いた。

$$E(Y_{ht}^k) = \alpha_0 + \alpha_1(t - t_0) + \beta(t - t_v)(T_h^k P_t) + \gamma T_h^k, (1)$$

ここで、 $\alpha_0$  と  $\alpha_1$  は、介入プログラム前の対象病院と並行して同じ傾向を持つと仮定した JANIS（すなわち対照群）の感受性率を表し、 $t_0$  は分析の初年度（すなわち、 $t_0 =$  病院 1~3 は 2009 年、病院 4 は 2006 年）である。 $\beta$  は介入

プログラムの因果効果、 $t_v$ はプログラムによって感受性率が減少し始めた最初の年（すなわち  $t_v$ =病院 1~3 は 2014 年、病院 4 は 2010 年）、 $\gamma$  は病院  $h$  のグループ効果である。 $T_h^k$ と  $P_t$ は二分法のダミー変数で、 $T_h^k=4$  病院は 1、JANIS は 0、 $P_t=1$  は  $t \geq t_v$  は 1、それ以外は 0 である。JANIS のデータは、時間  $t_v$  が 4 病院だけの特別なものであったため、 $t_v$  以降は変化していないと仮定した。感受性率は二項サンプリングプロセスから得られるため、式 (1) で表される期待される感受性率を記述する尤度として二項分布を用い、最尤推定を行った。パラメータの 95%信頼区間 (CI) は、プロファイル尤度法により算出した。p 値が 0.05 未満の場合は、統計的に有意であるとみなした。すべての統計データは、JMP version 14.0.0 statistical software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて解析した。

### 倫理的配慮

以下の 2 つの異なるデータをレトロスペクティブに分析した。(i) 介入プログラムを実施した病院のデータセット、(ii) 日本全体の JANIS データ。i) のデータセットでは、病院が日常的に収集しているデータをレトロスペクティブに分析した。薬剤耐性菌の検出数と耐性率は、各病院が感染管理の一環として定期的に報告・公表していたものを利用した。同様に、血液培養で検出された薬剤耐性菌の数と、黄色ブドウ球菌と緑膿菌に対応する耐性率は、病院の感染対策委員会から毎年報告されていた。これらのデータセットは、解析前に完全に匿名化されており、データセットは公開されていた。ii) については、同様に収集され、公開されている感受性率の時系列データを JANIS のウェブサイトから入手した (Ministry of Health, Labor and Welfare, 2019)。繰り返しになるが、本研究で使用したデータセットは、事前に非識別化され、完全に匿名化されていた。したがって、患者の同意は必要なかった。北海道大学大学院医学研究科 (日本) の医学倫理委員会は、本研究を審査し、承認しています (ID : D19-032)。

## 結果

コンサルテーションを受けた病院を含む多くの二次・三次医療機関（図 1A）では、感染制御に関連した介入をこれまでも実施している。このため、介入プログラムを開始する前から、日本全体としても明らかな減少傾向が観察されている（図 1B）。本研究で確認された MRSA の割合と、4 種類の抗菌薬のいずれかに対する緑膿菌の耐性率について、Cochrane-Armitage トレンド検定を行った（表 1）。MRSA の頻度は、4 つの病院すべてで時間の経過とともに減少していた。緑膿菌についても同様の傾向が見られた。（表 1）の 16 項目中 15 項目で有意な結果となった。血液培養陽性となる重症例のうち、MRSA は 4 病院中 3 病院で減少していたが、緑膿菌の 4 種類の抗菌薬のうち少なくとも 1 種類に対する耐性は 3 病院で減少していたものの、有意な傾向が見られたのは 1 病院のみであった。

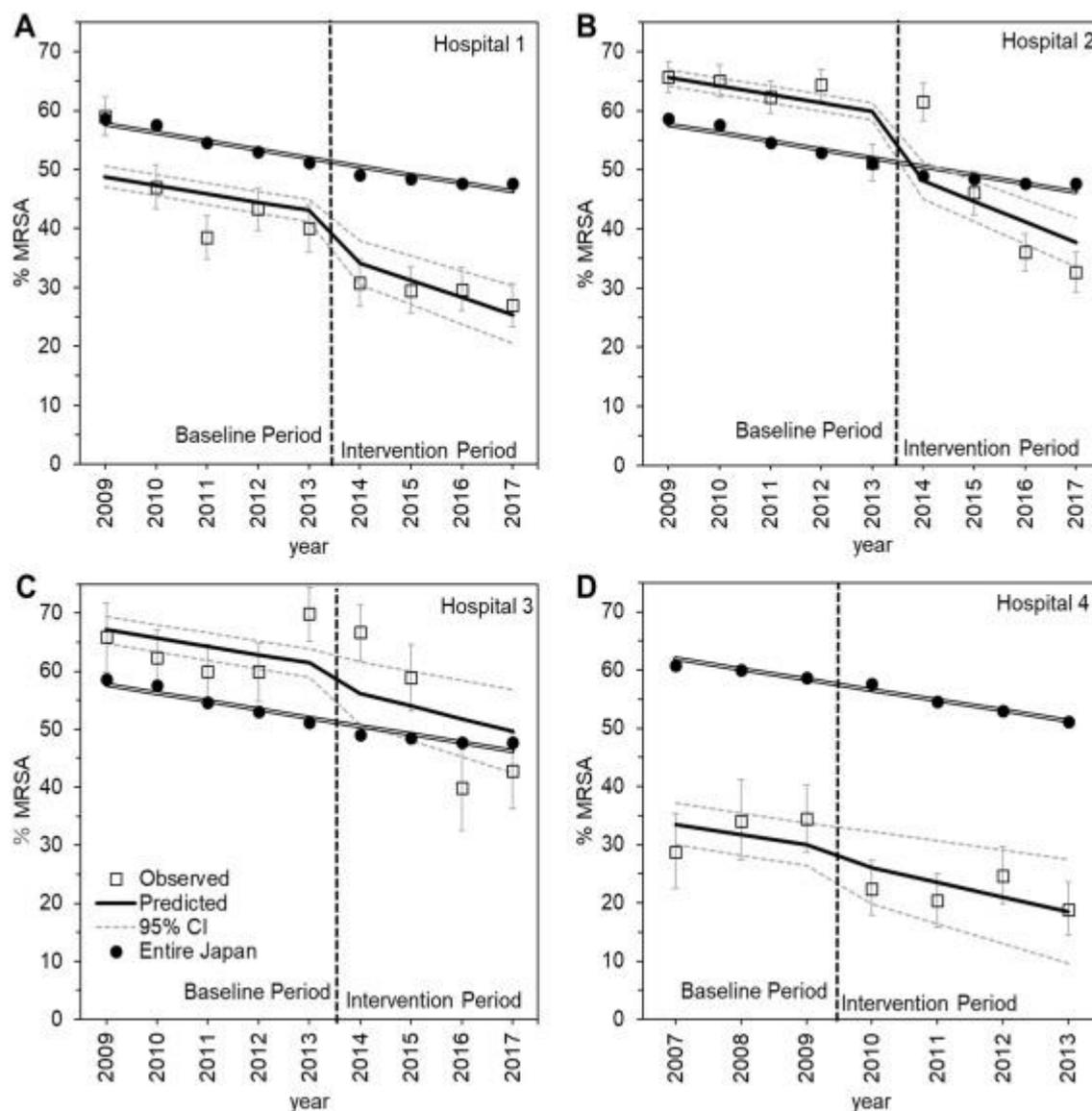
			病院 1	病院 2	病院 3	病院 4
黄色ブドウ球菌	全培養	MRSA	-0.053 (p<0.01)	-0.078 (p<0.01)	-0.052 (p<0.01)	-0.029 (p<0.01)
	血液培養	MRSA	-0.059 (p=0.02)	-0.047 (p=0.04)	-0.082 (p=0.04)	-0.044 (p=0.35)
緑膿菌	全培養	カルバペネム	-0.046 (p<0.01)	-0.025 (p<0.01)	-0.035 (p=0.03)	-0.023 (p=0.06)
		第 4 世代セファロスポリン	-0.027 (p<0.01)	-0.021 (p<0.01)	-0.055 (p<0.01)	-0.072 (p<0.01)
		第 3 世代セファロスポリン	-0.018 (p<0.01)	-0.018 (p<0.01)	-0.085 (p<0.01)	-0.026 (p=0.01)
		キノロン	-0.034 (p<0.01)	-0.017 (p<0.01)	-0.09 (p<0.01)	-0.038 (p=0.02)
		血液培養	耐性緑膿菌	-0.058 (p=0.20)	-0.018 (p=0.34)	-0.306 (p=0.19)

（表 1）MRSA と緑膿菌の 4 種類の抗菌薬のうち 1 種類に対する耐性率の推移（1 年ごとの変化率）

MRSA と抗菌薬耐性緑膿菌の割合を分析するために Cochrane-Armitage トレンド検定を採用した。結果は、血液培養と全培養に分類している。1 年ごとの変化率とカッコ内の p 値を示した。血液培養サンプルから得られた薬剤耐性緑膿菌は、カルバペネム、セファロスポリン、キノロンのうち少なくとも 1 種類に耐性を持つものと定義した。病院 4 では、耐性緑膿菌の血液培養提出数が少なく、変化率の算出ができなかった。

準実験的な研究デザインとして DiD モデルを採用し、JANIS の情報をもと

に、介入病院と日本全体の黄色ブドウ球菌のうち MRSA の割合の時間的推移を比較した（図 3）。介入プログラム前には 4 病院と日本全体で同じような減少傾向であったと仮定すると、DiD モデルでは、介入プログラムを開始してから MRSA 比率の減少が加速したことになる。4 つの病院すべてが減少傾向の加速を示し、そのうち 3 つの病院では加速率の 95% 信頼区間に 0 値が含まれない有意な加速を示した。例えば、病院 1 の介入プログラム前の減少率は年間 1.42% であり、2014 年以降はさらに年間 1.50% ずつ減少が加速していた。

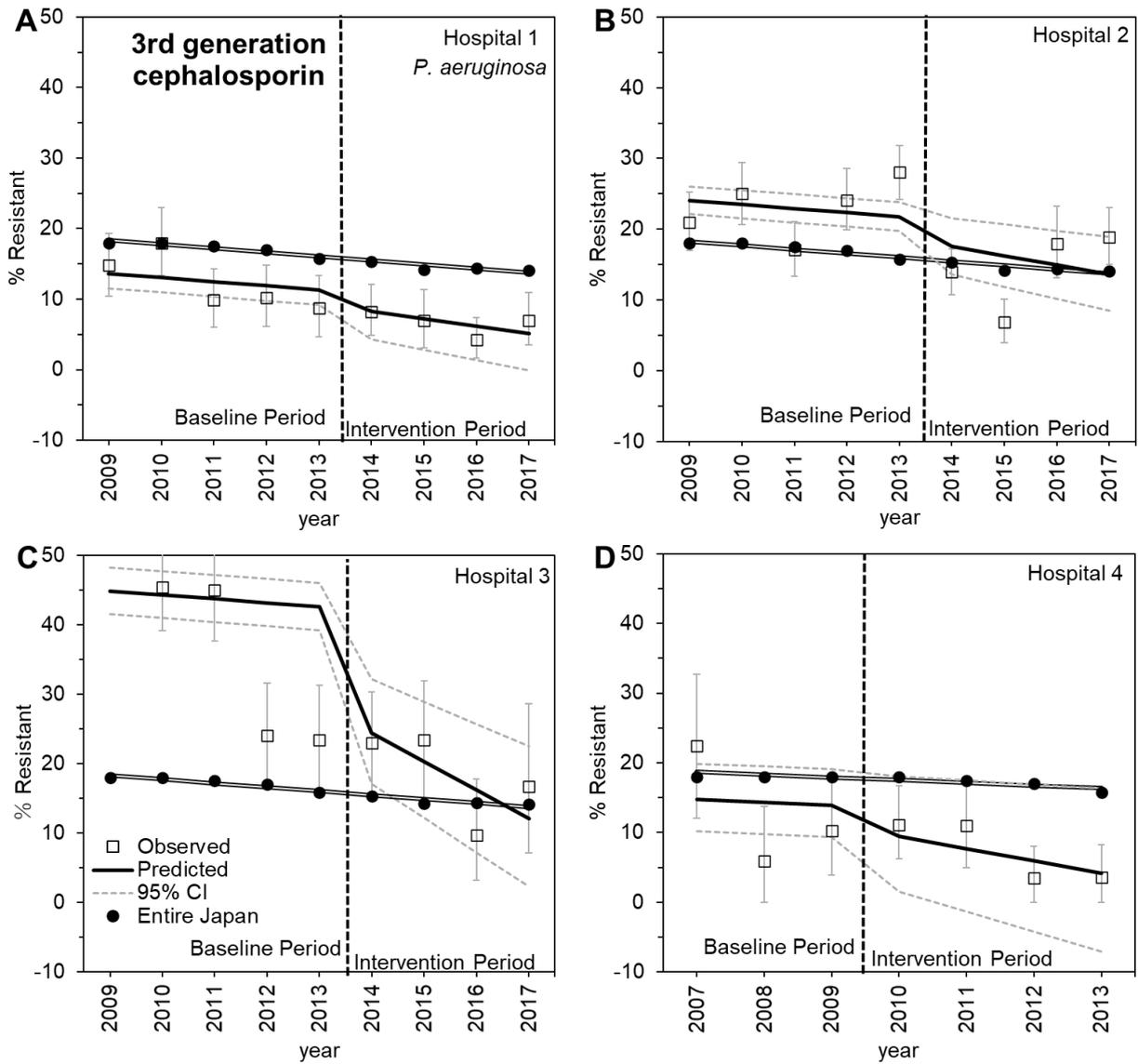


（図 3）介入プログラムの前後での MRSA 比率の比較

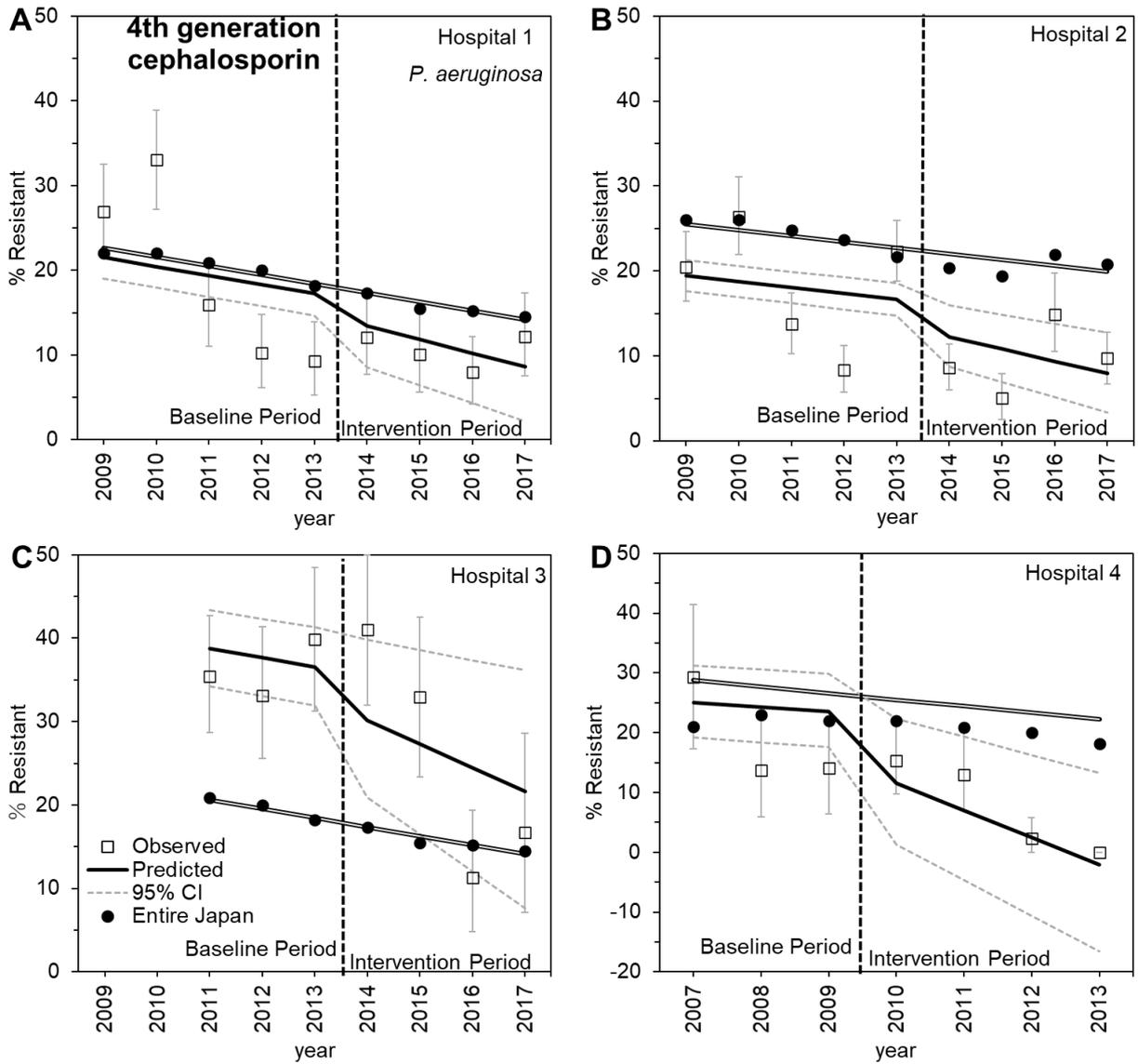
対照データとして JANIS のデータを用い、介入プログラムの因果関係を、黄色ブドウ球菌の分離数に占める MRSA の割合に基づいて、準実験的（DiD）モデリング手法を用いて測定した。縦の破線は、介入プログラムが採用された時期を示している。病院 1～3（A、B、C）は、ベースライン期間（Baseline Period）の 2010～2013 年と介入期間の 2014～2017 年（Intervention Period）を示している。病院 4（パネル D）は、ベースライン期間が 2007 年から 2009 年、介

入期間が 2010 年から 2017 年となっている。介入前は、4 つの病院の減少率は JANIS データから得られる日本全体の減少率 (Entire Japan) と平行していると仮定した。黒点で塗りつぶされた連続線がそれにあたる。介入後は、4 つの病院の減少率 (Observed) が加速していると推定した。塗りつぶしていない四角で示した連続線がそれにあたる。塗りつぶしていない四角とヒゲは、サンプル数が限られていることを考慮して、観測データの 95% 信頼区間を示し、4 病院の予測値 (Predicted) と一緒に表示されている点線は、プロファイル尤度から得られた MRSA 割合の予測値の 95% 信頼区間を示している。

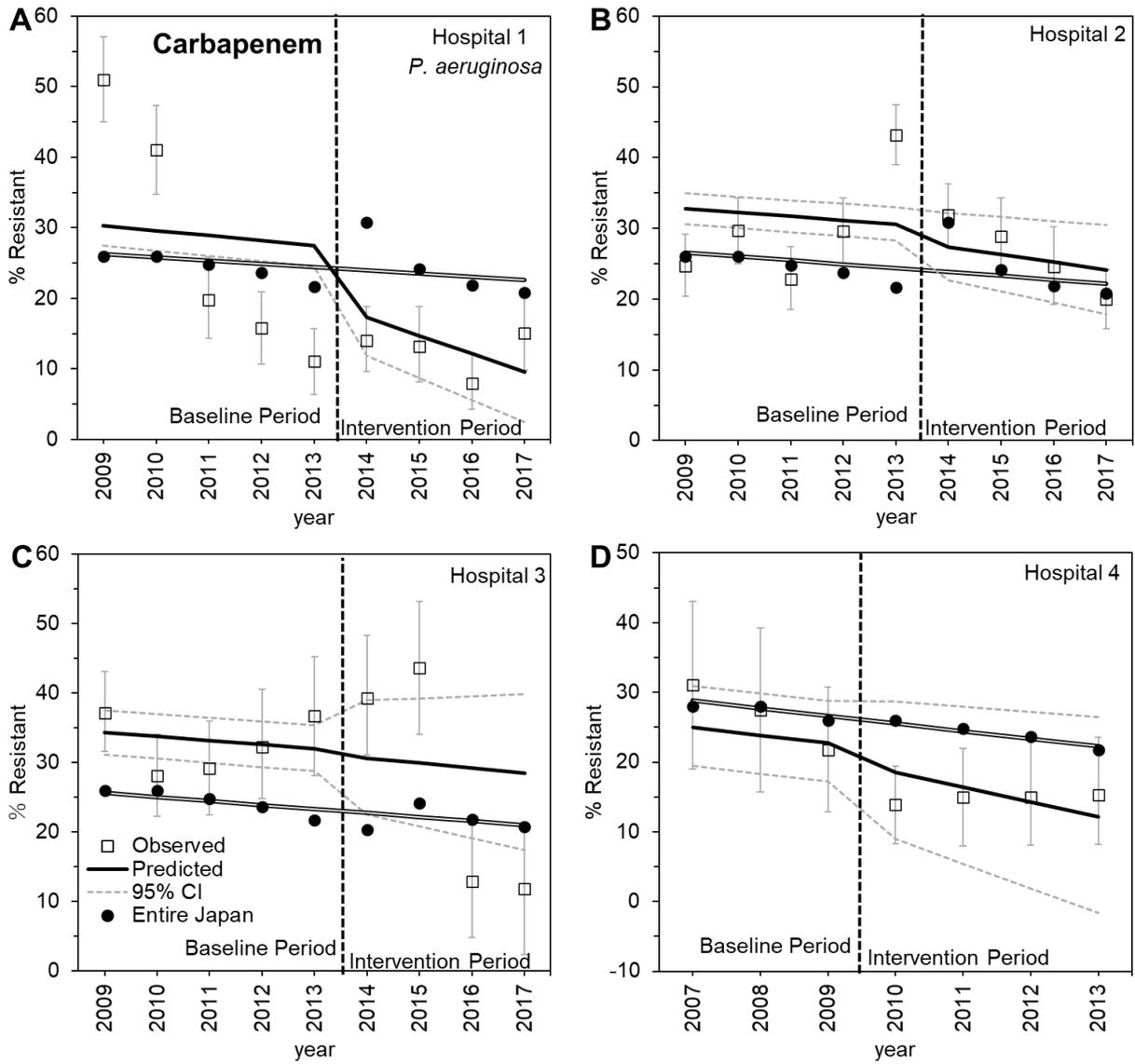
MRSA の場合と同様に、準実験的な研究デザインとして DiD モデルを採用し、JANIS の情報をもとに、介入病院と日本全体の緑膿菌のうち第 3 世代セファロスポリン (図 4-1)、第 4 世代セファロスポリン (図 4-2)、カルバペネム系抗菌薬 (図 4-3)、キノロン系抗菌薬 (図 4-4) のそれぞれの耐性の割合の時間的推移を比較した。介入プログラム前には 4 病院と日本全体で同じような減少傾向であったと仮定すると、DiD モデルでは、介入プログラムを開始してから緑膿菌に占める第 3 世代セフェム耐性比率の減少が加速したことになる。4 つの病院すべてが減少傾向の加速を示し、4 病院すべてで加速率の 95% 信頼区間に 0 値が含まれない有意な加速を示した。例えば、病院 3 の介入プログラム前の減少率は年間 0.57% であり、2014 年以降はさらに年間 3.53% ずつ減少が加速していた。



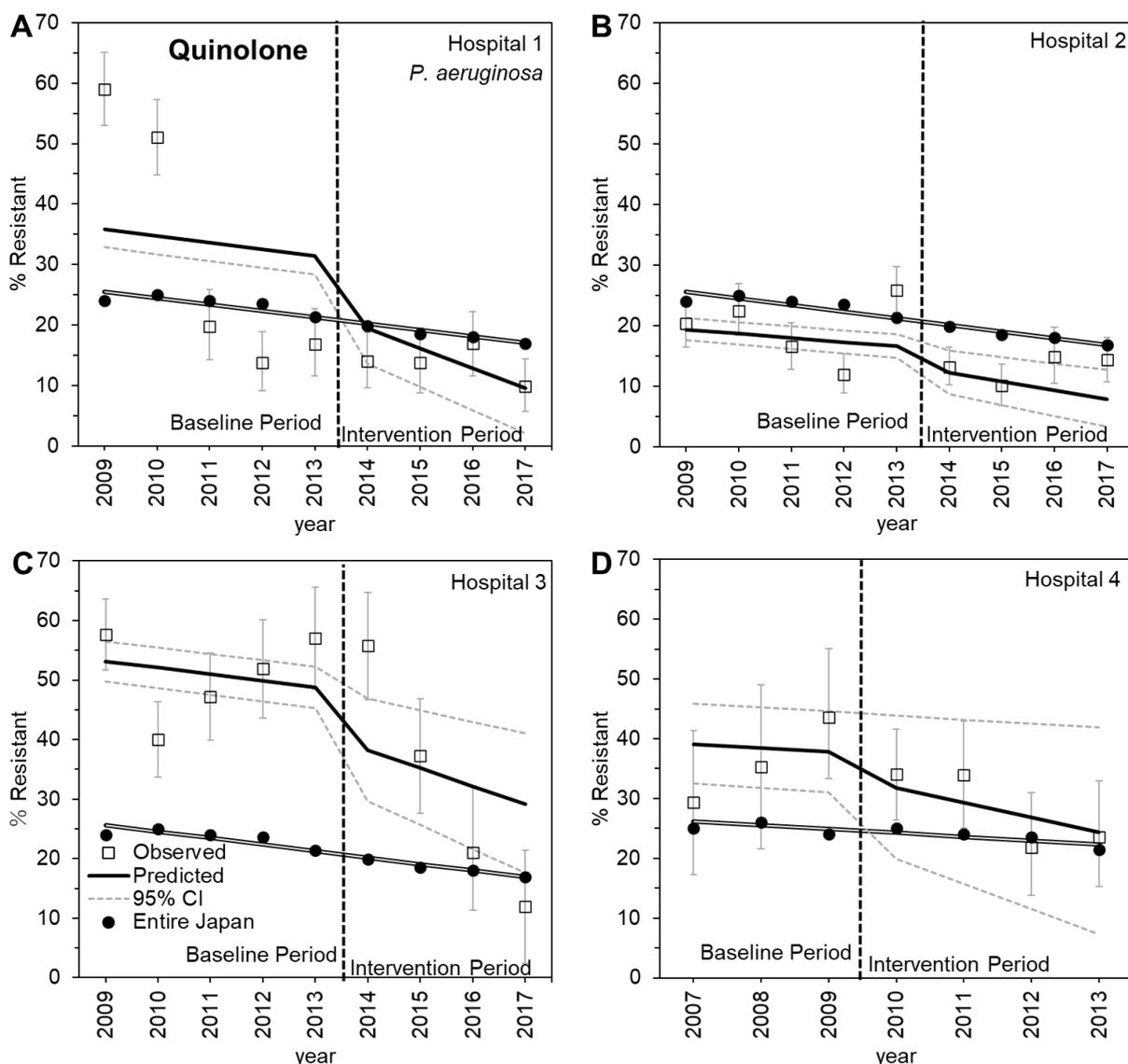
(図 4-1) 介入プログラムの前後での緑膿菌の第 3 世代セフェム系抗菌薬耐性率の比較



(図 4-2) 介入プログラムの前後での緑膿菌の第 4 世代セフェム系抗菌薬耐性率の比較



(図 4-3) 介入プログラムの前後での緑膿菌のカルバペネム系抗菌薬耐性率の比較



(図 4-4) 介入プログラムの前後での緑膿菌のキノロン系抗菌薬耐性率の比較

(図 4-1~4-4) は対照データとして JANIS のデータを用い、介入プログラムの因果関係を、緑膿菌の分離数に占める各系統の抗菌薬耐性の割合に基づいて、準実験的 (DiD) モデリング手法を用いて測定した。縦の破線は、(図 4-1~4-4) 同様に介入プログラムが採用された時期を示している。病院 1~3 (A、B、C) は、ベースライン期間 (Baseline Period) の 2010~2013 年と介入期間の 2014~2017 年 (Intervention Period) を示している。病院 4 (パネル D) は、ベースライン期間が 2007 年から 2009 年、介入期間が 2010 年から 2017 年となっている。介入前は、4 つの病院の減少率は JANIS データから得られる日本全体の減少率 (Entire Japan) と平行していると仮定した。黒点で塗りつぶされた連続線がそれにあたる。介入後は、4 つの病院の減少率 (Observed) が加速していると推定した。塗りつぶしていない四角で示した連続線がそれにあたる。塗りつぶしていない四角とヒゲは、サンプル数が限られていることを考慮して、観測データの 95% 信頼区間を示し、4 病院の予測値 (Predicted) と一緒に表示されている点線は、プロファイル尤度から得られた耐性緑膿菌割合の予測値の 95% 信頼区間を示している。

(表 2) は、DiD モデルによる各病院の MRSA と薬剤耐性緑膿菌の減少率と加速率の推定値をまとめたものである。正の加速率は、減少傾向が強まったことを示している。すべての耐性菌において、介入プログラム前の減少率は正であり、減少傾向が明らかであった。4つの病院では減少が加速していた。すべての期待値が正であったことを考えると、変化率は加速する方向に向いていたと言える。例えば、4つの病院で緑膿菌感染症に使用された4種類の抗菌薬については、16項目中13項目で介入プログラムによる顕著な加速が見られた。

		JANIS 率 (%/年)				介入による変化の速度の加速 (%/年)			
		病院 1	病院 2	病院 3	病院 4	病院 1	病院 2	病院 3	病院 4
黄色ブドウ球菌	MRSA	1.42 (1.40, 1.45)	1.42 (1.40, 1.45)	1.42 (1.40, 1.45)	1.77 (1.72, 1.82)	<b>1.50</b> <b>(1.12, 1.87)</b>	<b>2.06</b> <b>(1.73, 2.38)</b>	<b>0.76</b> <b>(0.18, 1.35)</b>	0.74 (-1.59, 0.12)
	カルバペネム	0.55 (0.52, 0.59)	0.55 (0.52, 0.59)	0.55 (0.52, 0.58)	1.09 (1.03, 1.15)	<b>2.01</b> <b>(1.49, 2.52)</b>	<b>0.53</b> <b>(0.05, 1.01)</b>	0.18 (-1.13, 0.81)	1.04 (-2.37, 0.30)
	第4世代セファロスポリン	1.06 (1.03, 1.09)	0.70 (0.67, 0.73)	1.09 (1.05, 1.12)	0.74 (0.69, 0.80)	<b>0.55</b> <b>(0.07, 1.01)</b>	<b>0.74</b> <b>(0.40, 1.06)</b>	<b>1.77</b> <b>(0.16, 3.31)</b>	<b>3.76</b> <b>(2.30, 5.15)</b>
緑膿菌	第3世代セファロスポリン	0.57 (0.54, 0.59)	0.57 (0.54, 0.59)	0.57 (0.54, 0.60)	0.39 (0.34, 0.44)	<b>0.49</b> <b>(0.09, 0.87)</b>	<b>0.74</b> <b>(0.35, 1.11)</b>	<b>3.53</b> <b>(2.67, 4.31)</b>	<b>1.37</b> <b>(0.24, 2.45)</b>
	キノロン	1.09 (1.06, 1.12)	1.09 (1.06, 1.12)	1.09 (1.06, 1.12)	0.65 (0.59, 0.71)	<b>2.19</b> <b>(1.64, 2.73)</b>	0.19 (-0.55, 0.19)	<b>1.90</b> <b>(0.87, 2.90)</b>	<b>1.79</b> <b>(0.08, 3.49)</b>

(表 2) MRSA と薬剤耐性緑膿菌の減少率と加速率の推定値 (DiD デザインモデルを使用した場合)

介入プログラムによって起こったと考えられる耐性率低下の加速率を、準実験的な研究デザインを用いて推定した。年ごとの減少率を示している。介入プログラムがない場合は、JANIS の全国データが4つの病院のベースラインの減少率と平行していると仮定した。介入期間中は、減少率の増分 (=減少率の加速) を推定した。太字は有意な結果を示す。括弧内は95%信頼区間を示す。

## 考察

本研究では、北海道の4つの介入病院において、感染症専門医が臨床感染症に関する体系的な教育を行い、患者の微生物検査結果の解釈や抗菌薬適正使用などの臨床的意思決定などをサポートするプログラムアプローチによる介入により、MRSAと薬剤耐性緑膿菌の感受性が時間依存的に改善するか、それがさらに介入により加速されるかを調べた。本研究では、傾向検定と準実験的研究デザインを用いて、(i)MRSAと薬剤耐性緑膿菌の両方の頻度が経時的に減少傾向にあること、(ii)日本全体(対照)と比較して、4病院におけるMRSAと薬剤耐性緑膿菌の減少傾向が介入プログラム実施後に加速したこと、(iii)MRSAの減少率が元の値の50%~150%増加したことを示した。本研究は、感染症専門医による介入プログラムによって、医療現場で検査された薬剤耐性の黄色ブドウ球菌と緑膿菌の割合を減少させることができることを示した初めての研究である。注目すべきは、血液培養陽性のMRSAもこのプログラムによって減少したことと考える。これは耐性菌が減少しただけではなく、血液培養陽性となる重症症例も減少したことを示している。さらに重要なのは、準実験的なDiDデザインを用いた介入プログラムで、薬剤耐性菌の割合が加速度的に減少することを示したことである。差分の差分分析と言われるDiDデザインは、政策など導入前のアウトカムと導入後のアウトカムを比較する研究デザインのひとつで、前後比較デザインを改善したものである。前後比較デザインでは自然経過のトレンドを考慮することができず、誤って政策の評価であるかのように見えてしまうことが問題だが、この自然経過のトレンドの影響を取り除くことができ、その様な影響を取り除いた実際の介入の効果を検出できる手法である。介入前の平行傾向の仮定が損なわれていない限り、MRSAと緑膿菌の薬剤耐性の減少率は加速されたと判断された。積極的な一連の介入プログラムが、黄色ブドウ球菌と緑膿菌の薬剤耐性率の低下に貢献したことは注目に値する。介入プログラムの1つ1つの項目は小さく微妙なものであるが、プログラム構成によるアプローチは、バンドルとして複数項目を束にして行うことで効果があることが知られている(Resar et al., 2005, Resar et al., 2012)。欧米諸国(特に米国)と比較すると(American Board of Internal Medicine, 2019)、日本では抗菌薬の適切な使用を専門的に指導できるこのような専門家は非常に少ない(The Japanese Association for Infectious Diseases, 2019)。薬剤耐性菌は世界的な公衆衛生上の脅威と考えられているため、本研究では、日本のような少子高齢化人口社会において、特に私が活動している北海道のような人的資源がさらに限られた環境で、少数の感染症専門医をいかに有効に活用できるかを示している。

介入プログラムは、教育と臨床意思決定支援という2つの重要な活動で構成されている。その理由は、抗菌薬の適切な使用に関する共通の理解と、感染症専門医の体系的な教育と地域におけるリーダーシップが、プログラムの不可欠な要素になると考えたからである。また、継続的に勉強することで、薬剤耐性

菌感染症を減少させるためのベストプラクティスや対策の共通認識を院内スタッフが共有できるようになる効果がある。また、参加したスタッフは、これらのセッションを通じて適切な教育スキルを身につけたことで、将来的に院内やその地域でのリーダーシップを発揮するために必要なツールを身につけ、実践することができた。また、感染症専門医は、プログラムに関する適切な知識の習得に加えて、医師・薬剤師・看護師・検査技師などの医療専門家の行動変容を促すための意思決定をサポートすることが非常に重要であった。実際、医療の質を向上させるためには、行動や文化の変化が重要であることは、これまでも強調されてきた(Saint, 2010)。例えば、医師が「de-escalationという感染症診療のアプローチについては知っているが、狭域スペクトラムの抗菌薬に切り替えても本当に大丈夫なものだろうか?」とか、「細菌培養の結果に対する自分の解釈が妥当かどうか」、「出てきた微生物が起因菌かコロナイゼーションかわからない」と言うことが多々あります。このような相談すべてに感染症専門医が直接対応することが理想的かもしれないが、感染症専門医が不足しているところでは実現できない。私たちは、ここで述べた専門家の定期的な訪問を伴う介入プログラムが、人口減少国で労働力人口がより不足する未来が予測されている日本においてより効果的な抗菌薬適正使用支援をもたらすと信じている。

薬剤耐性菌の耐性率のタイムコースを解釈するには、他の重要なイベントにも注目する必要がある。我々の事例では、カルバペネムの緑膿菌に対するブレイクポイントが CLSI2012 のガイドラインに沿っていたものから 2014 年に改訂されており、この変更は本介入の初年度と重なっていた(図 1-D)。実際、JANIS のデータから明らかになったように、緑膿菌のカルバペネム感受性は 2014 年に悪化していた。ただし、今回の改定は日本全国を対象としたものであり、対照とした JANIS は改定を実質的に反映したトレンドとなっていることを強調しておく。

## 研究の限界

この研究では、3つの技術的限界について議論する必要があると考える。まず、抗菌薬耐性菌のサーベイランスでは、多くの技術的問題が発生した。特に、データセットでは、入院患者と外来患者のサンプルが分けられていないため、どこでサンプリングバイアスがかかったのかを特定することが困難であることが挙げられる。さらに、サンプリングされた培養の身体の部位が分類されておらず、同じ患者から複数のサンプル(例えば、抗菌薬治療の前後)が採取されることもあった。そのため、全体的な傾向しか判断できなかった。第2に、今回使用した JANIS データは、日本最大のサーベイランスデータではあるが、特に急性期病院を代表するサンプリングされた医療施設のデータになっている。第3に、DiD デザインは、自然経過のトレンドの影響を取り除くことができ、時系列データを解釈する際の交絡因子を排除できる可能性があるが、因果関係については、同じタイミングで他のイベントが起こっていると介入の効

果の判断が弱くなる。つまり、アウトカムに影響を与えるような「別のイベント」が起きていない、もしくは起きているとしたら二群に対して同じように作用しているという仮定で行っているものとなっている。時系列データではなく個人ベースのデータを用いた方がより良い結果を得られる可能性がある。

日本では、2020年度を薬剤耐性菌対策の目標達成年とし、MRSAやカルバペネム耐性緑膿菌などを含む具体的な削減目標が定められていたがその目標は達成されなかった。減少速度を加速させる方法として、体系的な教育と意思決定支援を中心とした感染症専門医による定期的な介入プログラムは、薬剤耐性菌の割合の減少速度を着実に加速させる有力な選択肢となり得ると考える。

## 利益相反

### 利益相反の可能性

著者は、民間医療コンサルタント会社の最高経営責任者であり、研究対象となった4つの病院すべてに感染症コンサルタントとしてサービスを提供し、報酬を受け取っています。

### 資金調達

指導教官は、日本医療研究開発機構（JP18fk0108050）、科学技術振興機構（JST）CRESTプログラム（JPMJCR1413）、稲盛財団、および日本学術振興会（JSPS）科研費（17H04701，17H05808，18H04895 and 19H01074）から資金援助を受けた。研究デザイン、データの収集と分析、発表の決定、原稿の作成において、研究助成者は一切関与していない。

## 謝辞

本原稿の草稿を編集してくださったエダンズグループ ([www.edanzediting.com/ac](http://www.edanzediting.com/ac)) の Sandra Cheesman (PhD) 氏に感謝します。また、北海道大学 MPH コースから社会医学博士課程の一連の流れで、公衆衛生学的な背景となる人口学か感染症疫学、そして生物統計学という医療における社会課題に対応する学びをいただいたすべての教官の先生方に感謝いたします。その医療における社会課題の抽出を臨床現場から生まれるクリニカルクエスチョンとして作り上げ、さらに研究という学びと実践の場を社会人という立場でも実現させていただけたことに深く感謝いたします。

## 引用文献

American Board of Internal Medicine [Internet]. Number of candidates certified; 2019 [cited 2019 June 1]. Available from: <https://www.abim.org/about/statistics-data/candidates-certified.aspx>. (accessed 20 October 2021).

Bai, A.D., Showler, A., Burry, L., Steinberg, M., Ricciuto, D.R., Fernandes, T., Chiu, A., Raybardhan, S., Science, M., Fernando, E., et al. (2015). Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in Staphylococcus aureus Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 60, 1451-1461.

Barlam, T.F., Cosgrove, S.E., Abbo, L.M., MacDougall, C., Schuetz, A.N., Septimus, E.J., Srinivasan, A., Dellit, T.H., Falck-Ytter, Y.T., Fishman, N.O., et al. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62, e51-77.

Bruins, M.J., Ruijs, G.J.H.M., Wolfhagen, M.J.H.M., Bloembergen, P., and Aarts, J.E.C.M. (2011). Does electronic clinical microbiology results reporting influence medical decision making: a pre- and post-interview study of medical specialists. *BMC Med Inform Decis Mak* 11, 19.

Burnham, J.P., Olsen, M.A., Stwalley, D., Kwon, J.H., Babcock, H.M., and Kollef, M.H. (2018). Infectious Diseases Consultation Reduces 30-Day and 1-Year All-Cause Mortality for Multidrug-Resistant Organism Infections. *Open Forum Infect Dis* 5, ofy026.

Cunney, R.J., and Smyth, E.G. (2000). The impact of laboratory reporting practice on antibiotic utilisation. *Int J Antimicrob Agents* 14, 13-19.

Forsblom, E., Ruotsalainen, E., Ollgren, J., and Järvinen, A. (2013). Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis* 56, 527-535.

Gannon, C.K. (2004). Responsible reporting in microbiology. Improving quality of care through better communication. *MLO Med Lab Obs* 36, 18-20, 22-23.

Gawande, A. (2011). *The Checklist Manifesto: How to Get Things Right* (New York: Picador USA).

Gomi, H. (2011). [Current status of clinical infectious diseases education: what is needed for effective education in infectious diseases in a global era?]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 100, 1401-1408.

Haynes, A.B., Weiser, T.G., Berry, W.R., Lipsitz, S.R., Breizat, A.-H.S., Dellinger, E.P., Herbosa, T., Joseph, S., Kibatala, P.L., Lapitan, M.C.M., et al. (2009). A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 360, 491-499.

Kozman, D., Schuttner, L., Chunda, L., and Tymchuk, C. (2018). Educational intervention to improve antibiotic knowledge at Kamuzu Central Hospital, Malawi. *The Lancet Global Health* 6, S43.

Lee, R., and Mason, A. (2010). Some macroeconomic aspects of global population aging. *Demography* 47 Suppl, S151-172.

Ministry of Health, Labor and Welfare [Internet]. Japan Nosocomial Infections Surveillance, Ministry of Health, Labour and Welfare; 2019 [cited 2019 July 30]. Available from: <https://janis.mhlw.go.jp/english/index.asp>. (accessed 20 October 2021).

Ministry of Health, Labor and Welfare [Internet]. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2016-2020; 2016 [cited 2016 April 5]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138942.pdf>. (accessed 20 October 2021).

Muraki, Y., Kitamura, M., Maeda, Y., Kitahara, T., Mori, T., Ikeue, H., Tsugita, M., Tadano, K., Takada, K., Akamatsu, T., et al. (2013). Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010.

Infection 41, 415-423.

Musgrove, M.A., Kenney, R.M., Kendall, R.E., Peters, M., Tibbetts, R., Samuel, L., and Davis, S.L. (2018). Microbiology Comment Nudge Improves Pneumonia Prescribing. *Open Forum Infect Dis* 5, ofy162.

Kishida, N., and Nishiura, H. (2018). Demographic supply-demand imbalance in industrial structure in the super-aged nation Japan. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 15, 19.

Pronovost, P., Needham, D., Berenholtz, S., Sinopoli, D., Chu, H., Cosgrove, S., Sexton, B., Hyzy, R., Welsh, R., Roth, G., et al. (2006). An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 355, 2725-2732.

Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using care bundles to improve health care quality. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2012 [Internet]. Available from: <http://www.ihl.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/UsingCareBundles.aspx>. (accessed 20 October 2021).

Resar, R., Pronovost, P., Haraden, C., Simmonds, T., Rainey, T., and Nolan, T. (2005). Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 31, 243-248.

Roe, N., Wang, M., Wisniewski, S.J., and Douce, R. (2018). How automatic notification of infectious disease specialists impacted the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia in a community hospital setting. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 8, 321-325.

Roque, F., Herdeiro, M.T., Soares, S., Teixeira Rodrigues, A., Breitenfeld, L., and Figueiras, A. (2014). Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: a systematic review. *BMC Public Health* 14, 1276.

Saint, S., Greene, M.T., Krein, S.L., Rogers, M.A.M., Ratz, D., Fowler, K.E., Edson, B.S., Watson, S.R., Meyer-Lucas, B., Masuga, M., et al. (2016). A Program to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract

Infection in Acute Care. *N Engl J Med* 374, 2111-2119.

Saint, S., Howell, J.D., and Krein, S.L. (2010). Implementation science: how to jump - start infection prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31 Suppl 1, S14-17.

Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications, Japanese population database (2017). Available at <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.htm#series>

The Japanese Association for Infectious Diseases [Internet]. On the desired expertise and required number of infectious disease physicians; 2019 [cited 2019 February 7]. Available from: [http://www.kansensho.or.jp/modules/senmoni/index.php?content\\_id=5](http://www.kansensho.or.jp/modules/senmoni/index.php?content_id=5). (accessed 20 October 2021).

United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248. UNDP. Available at [https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017\\_KeyFindings.pdf](https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf)

Waters, C.D., and Caraccio, J. (2018). Rate of positive cultures necessitating definitive treatment in patients receiving empiric vancomycin therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39, 989-990.

World Health Organization [Internet]. WHO' s first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health; 2014 [cited 2014 April 30]. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>. (accessed 20 October 2021).