

地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究

研究代表者 八木 哲也（名古屋大学大学院医学系研究科・臨床感染統御学・教授）

研究要旨

本研究班においては、本年度は薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの「感染予防・管理」の面において重要な要素となる、耐性菌検出法の開発、CPE 感染対策フローチャートの作成、多剤耐性グラム陰性桿菌検出時の環境管理、感染制御の地域連携ネットワークの構築に着手し、一部は学会のポジションペーパーに掲載予定である。また、高齢者介護施設における薬剤耐性菌対策の現状と問題点をアンケート調査し、次年度以降の感染制御指針策定に大いに参考になる基礎資料を得た。さらに我が国で策定されている市中感染症治療に対するガイドラインを AGREEII で評価し、問題点を明らかにした。

「動向調査・監視」の面においては、我が国での抗菌薬使用データを解析し、内服薬・注射薬の使用状況の特徴を明らかにするとともに、今後地域連携ネットワークに基づいた感染制御に必須となる情報共有システムである RICSS の開発を支援し、データソースによらない抗菌薬使用量・解析システムである DUAS を開発した。

研究分担者氏名

飯沼由嗣

（金沢医科大学 臨床感染症学 教授）

大毛宏喜（広島大学病院 感染症科 教授）

具 芳明

（東北大学病院 総合感染症科 講師）

藤本修平

（東海大学医学部基礎医学系生体防御学
細菌学/感染症学 教授）

村上啓雄

（岐阜大学医学部附属病院生体支援センター
感染制御学 教授）

村木優一

（三重大学医学部附属病院 薬剤部
副薬剤部長）

A. 研究目的

多剤耐性アシネトバクター（MDRA）やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）などの多剤耐性菌の世界的な蔓延を受けて、薬剤耐性菌対策は先進国、発展途上国ともに喫緊の課題となっている。そのような状況の中、2016 年 4 月に我が国でも「薬剤耐性（AMR）対策アクション

プラン」が発出され、2020 年までの我が国の包括的な薬剤耐性菌対策が提示された。その内容は「普及啓発・教育」、「動向調査・監視」、「感染予防・管理」、「抗微生物薬の適正使用」、「研究開発・創薬」、「国際協力」の 6 項目からなっている。

本研究では、我が国の「AMR 対策アクションプラン」の 6 項目のうち主に「動向調査・監視」、「感染予防・管理」の面で特に地域連携ネットワークをベースとした感染制御の質を向上させる成果を生み出すものである。「動向調査・監視」においては、地域連携ネットワークで感染対策のプロセスやアウトカムの幅広い指標の情報共有が可能となるシステムである地域感染制御サーベイランスシステム（RICSS）の開発を支援する。さらに抗菌薬使用量モニタリングとデータ解析が可能な抗菌薬使用動向調査システム（JACS）の維持と拡大、さらには医療機関における抗菌薬使用をレセプトデータから処方ベースで容易に集計・解析できる新たなシステムを開発する。

また「感染予防・管理」の面では、近年問題となってきているカルバペネム耐性腸内細菌

科細菌（CRE）に対する対策、多剤耐性菌を想定した環境対策についてまとめ、不明なことの多い高齢者施設での感染対策活動の内容を明らかにするアンケート調査、地域連携ネットワークの構築と課題等についてまとめた。

B. 対象と方法

1) 医療機関における多剤耐性菌の感染制御に関する研究（名古屋大学 八木哲也）

a) 一般の細菌検査室で実施可能な標準的 β -ラクタマーゼの型鑑別法の開発

腸内細菌科が疑われるグラム陰性菌で、CTX-MIC $>$ 1 μ g/mL、または CTRX-MIC $>$ 1 μ g/mL、または CAZ-MIC $>$ 1 μ g/mL のいずれかの条件を満たす株を対象とし、Muller-Hinton 培地に接種し、図 1 に示すように薬剤感受性用ディスクを配置する。ディスク周囲の発育阻止円の形状変化で、菌が持つ β -ラクタマーゼの型を鑑別する方法を考案し、評価した。

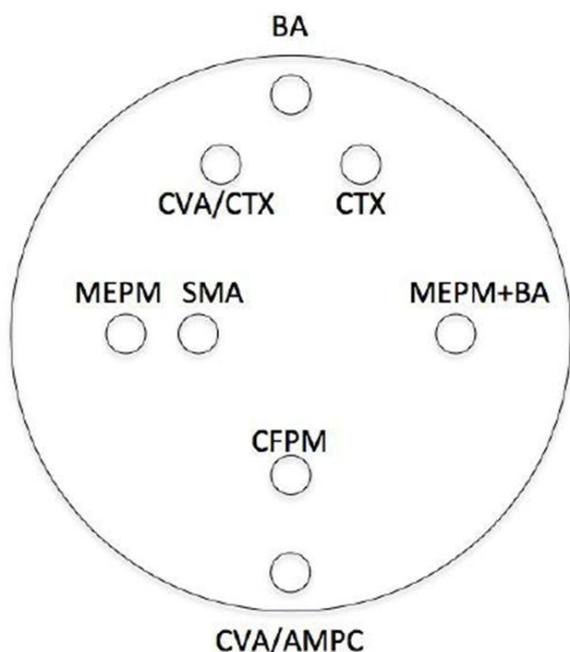


図 1. 薬剤感受性ディスクの配置

b) CPE 検出時のアウトブレイクに準じた感染対策フローチャートの作成

海外での CPE によるアウトブレイクの報告をもとに CRE、特に CPE が検出された場合の「アウトブレイクに準じた」感染対策をまとめ、それを実践的なフローチャートにまとめた。

2) 薬剤耐性グラム陰性桿菌に対する感染制御に関する研究— 病院環境との関連について（金沢医科大学 飯沼由嗣）

薬剤耐性グラム陰性桿菌（多剤耐性アシネトバクター（MDRA）、多剤耐性緑膿菌（MDRP）、ESBL 産生腸内細菌科細菌（ESBL 産生菌）、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）、カルバペネマーゼ産生グラム陰性桿菌）による院内感染アウトブレイクの国内外の文献を医中誌 WEB（国内）および PubMed（海外）により抽出した。更に、これらの文献の中で、病院環境の耐性菌による汚染がアウトブレイクの原因となった報告について、その内容を整理した。

3) 地域サーベイランスに基づいた薬剤耐性対策（広島大学 大毛宏喜）

広島大学を中心とした「広島大学院内感染症プロジェクト研究センター」を中心とした地域での菌株収集と疫学解析の仕組みがあり、このセンターの薬剤耐性サーベイランス機能の評価を行った。また、薬剤耐性対策を地域レベルで行う際のモデルとなる実践的な AMR 対策を広島大学病院内で構築したが、その有効性と問題点について検討した。

4) 介護施設における薬剤耐性菌対策についての研究（岐阜大学 村上啓雄）

2016 年 4 月 1 日現在、岐阜県健康福祉部高齢福祉課に登録している岐阜県内の介護保険施設は、特別養護老人ホーム（特養）174 床、介護老人保健施設（老健）79 床、介護療養型医療施設（療養病床）52 床の合計 298 施設であった。また、特養の入所病床数は 10,824 床、ショートステイ利用可能数は 2,142 人、同様に老健ではそれぞれ、6,793 人、2,015 人、また療養病床の定員は病院 3,266 人、診療所 228 人で、これらを合計すると、岐阜県内介護保険施設利用可能者数は 25,265 人であった。これらの老人介護施設で実施されている感染対策の内容についてアンケートを作成し、併設施設の重複を除いた 232 施設にアンケートを送付して調査を実施した。

5) 外来での抗菌薬適正使用を促す手法について

の研究(東北大学 具 芳明)

日本の外来診療で重要と考えられる疾患を抽出するため、海外ですでに使われている外来感染症診療ガイド(ベルギーとスウェーデンのもの)を参照して疾患をリストアップした。この検討で挙げられた感染症について、国内の関係学会のホームページや医学書書店の通販サイトを検索して国内ガイドラインを検索し、入手した。このようにして収集した各国内ガイドラインをガイドライン作成過程における作成手法の厳密さと透明性を評価するツールである、AGREEII(Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II, <http://www.agreetrust.org/>)を用いて評価した。

6) 抗菌薬使用動向調査の活用に関する研究

(三重大学 村木優一)

a) 販売量に基づいた我が国における抗菌薬使用動向調査

IMS ジャパン株式会社より 2009、2011、2013 年における販売量データを入手した。成分毎に集計し、以下の式に従い 1 日あたりの 1,000 住民に対する使用密度を算出した。

$$DID = \frac{\text{年間使用量 (g)}}{\text{DDD} \times \text{人口 (人)} \times 365 (\text{日})} \times 1,000$$

DDD: Defined Daily Dose

b) JACS と RICSS との連携体制の構築

入院患者を対象とした注射用抗菌薬使用量に加え施設情報も集計・解析する JACS の Web システムで登録したデータを感染制御地域連携支援システム (RICSS: 東海大学 藤本修平) と連携させるため、連携用のファイル形式やマスター情報の共有化を行った。また JACS への施設登録を推進すると共に、三重県感染対策支援ネットワーク (<http://www.mie-icnet.org>) において JACS に登録されたデータを抽出し、三重県における抗菌薬使用量調査を行った。

c) データ形式に依存しない、抗菌薬使用量算出方法の検討

抗菌薬使用量を算出する際のデータ形式は、ナショナルデータベース (NDB) やレセプトデータ、販売量など様々であり、いずれも先発品・後発品、規格・剤形などの違いに対して成分や系統毎に力価や投与日数を得なければならない。また、成分や系統別、対象期間、対象施設・診療科など、さまざま目的に応じて抗菌薬使用量を表現するためには、膨大な手作業による計算

が必要であり、繁雑かつミスが発生しやすい状態となっている。そのため、データ形式に依らず抗菌薬使用量を算出することが可能なプログラム (Drug Usage Aggregate System: DUAS) を開発した。その際には NDB などのデータを効率良く利用するため、有識者 (京都大学 加藤源太、三重大学 田辺正樹) も交えて議論し、NDB などの有効利用方法について検討した。

7) 感染制御の地域連携支援と評価のためのツールに関する研究 (東海大学 藤本修平)

昨年度まで本研究班で仕様を固めていた RICSS が AMED からの資金により実開発されることとなったが、実質上開始が 7 月からとなったため、それに先だって、仕様の検討、基本設計の再確認を行った。また、事業化が決定したために、事業に必要な仕様を再検討し、一部実装に導いた。その中の一部としても用いられる予定の「耐性菌条件警告・案内定義メッセージ」(耐性菌の条件を定義し、その耐性菌が出たときのアクションについても定義が述べられているテキストファイル)の見直しを行った。加えて RICSS の双方向的な情報還元機能と、視覚的データ還元を行う機能を活かし、AMR に関する情報還元を一元的に行う仕組みとして活用する Dashboard 機能を提案し、具体的な実現の方法を検討した。

C. 研究結果

1) 医療機関における多剤耐性菌の感染制御に関する研究 (名古屋大学 八木哲也)

a) 一般の細菌検査室で実施可能な標準的 -ラクタマーゼの型鑑別法の開発

ESBL 産生菌に適用される第 3 世代セファロスポリンの MIC の基準を満たす菌株について、新しいディスク法を使用し評価を行った。評価した株数が少なく評価は暫定的であるが、我が国に多い IMP 型メタロ -ラクタマーゼ産生菌や、複数の -ラクタマーゼ産生する菌の -ラクタマーゼの型を識別することができた (図 2)。今後はさらに株数を増やして評価を行う予定である。

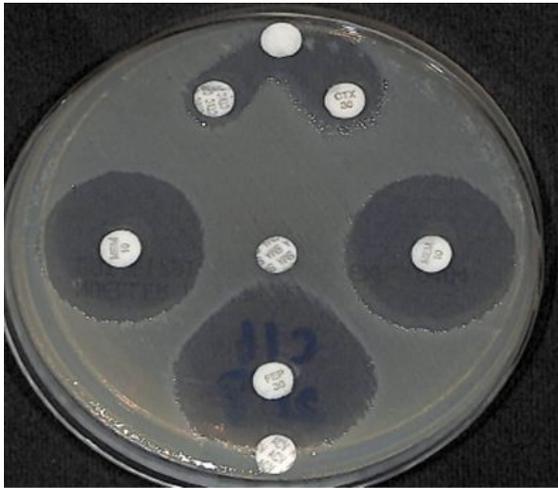


図2. *E. cloacae* 株 (AmpC+メタロ)

b) CPE 検出時の感染対策

欧米の CRE のアウトブレイクの報告は、大部分が CPE、特に KPC 型カルバペネマーゼ産生菌のものであったが、近年 NDM 型や OXA-48 型のアウトブレイクの報告も見られてきていた。これらの報告の中で、実践した感染対策の要素が明確な報告は KPC 型カルバペネマーゼ産生菌のものが多かった。我が国では、IMP 型メタロ -ラクタマーゼ産生菌が多いが、取るべき感染対策については大きな差はないと考えられるので、KPC 型カルバペネマーゼ産生菌のアウトブレイクに対する対策について整理することとした。

KPC 型カルバペネマーゼ産生菌のアウトブレイクを終息させるために有効であった感染対策は、有効性のある感染対策を列挙

<ol style="list-style-type: none"> 1. 積極的な保菌調査 <ol style="list-style-type: none"> 1-1. 糞便・直腸スワブ検体を用いる 1-2. 対象: ハイリスクな患者、CREの検出率の高い地域や施設からの患者、同じ病棟の入院患者等 1-3. 水平伝播があった場合は、繰り返し施行 1-4. 医療従事者や家族の保菌調査については原則不要 2. 過去の検出菌のチェック(見落としがないかを遡って調査) 3. 感染対策のケアバンドルの強化 <ol style="list-style-type: none"> 3-1. 患者は個室収容・接触感染対策(必要なら同じCREが検出された患者をコホーティング) 3-2. 手指衛生の強化 3-3. 個人防護具などの単回使用、共用物品の個人使用の徹底 3-4. 患者の個室に入る医療従事者を限定 3-5. 抗菌薬の適正使用 4. 環境管理の強化 <ol style="list-style-type: none"> 4-1. 環境汚染の防止・環境消毒回数の増加 4-2. 医療器具管理の強化 5. 患者移動、再入院時の注意 <ol style="list-style-type: none"> 5-1. 情報共有: 電子カルテ上のflaggingなど 5-2. 保菌がわかっている場合: 直ちに接触感染対策 5-3. 過去の保菌歴のある患者の再入院: 接触感染対策をとり保菌調査実施 6. 水平伝播が続く時 <ol style="list-style-type: none"> 6-1. 外部に援助を求める(保健所には適切なタイミングで報告) 6-2. スタッフコホーティング 6-3. 病棟閉鎖、面会制限 など

表1. CPE アウトブレイク時の感染対策

すると表1のようになる。CPEを漏れなく検出・区別する検査システムの構築と共に、これらの感染対策を bundle として実践していくことが必要である。これをより実践的にフローチャートの形で書くと、図3のようになる。

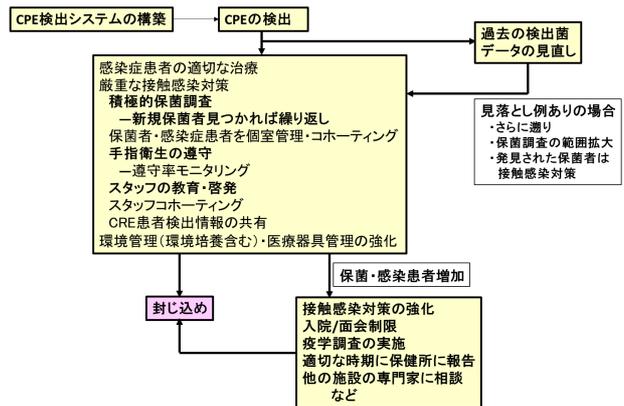


図3. CPE 発生時の対応のフローチャート

この感染対策のフローチャート等の資料は、日本環境感染学会の多剤耐性菌感染制御委員会が作成する、「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第2版」に掲載予定である。

2) 薬剤耐性グラム陰性桿菌に対する感染制御に関する研究- 病院環境との関連について (金沢医科大学 飯沼由嗣)

薬剤耐性菌の環境中での生存期間と環境感染リスク: グラム陽性の薬剤耐性菌と比較して薬剤耐性グラム陰性桿菌では、菌種や環境条件によっても様々であるが、1年以上の長期にわたり生存すること場合もあることが報告されている。また、大腸菌やクレブシエラ属菌などの腸内細菌科細菌では、MRSA や *C. difficile* よりも、感染濃度(感染成立に必要な菌量)が多いとの報告がある。

耐性菌に感染した患者退院後の同室入院患者への環境感染リスクについては、アシネトバクターでは高いことが報告されている。

薬剤耐性アシネトバクター(MDRA): 患者ベッド周囲の様々な環境(高頻度接触面、ベッド柵、人工呼吸器、枕、マットレス、ナースコー

ル、カート類、ポンプ、モニターなど)から検出される。更に、スタッフスペースの環境(机、コンピューター、電子カルテ等)からも検出されている。一方、水回りの汚染についての報告は少ない。

薬剤耐性緑膿菌(MDRP): アシネトバクターと比較して、様々な水回りを中心とした環境汚染の報告が多い。具体的には、シャワー、シンク、バスタブ、トイレの椅子、浴室の椅子、自動尿測定器などである。加えて、人工呼吸器の汚染も報告されている。一般的な患者周辺環境の汚染についての報告は少ない。

ESBL 産生菌: シンクやシャワー室などの水回りの他に、ベッド周囲の環境(ベッド柵、マットレス、患者用ロッカー)への汚染も報告されている。菌種毎の比較では、大腸菌よりもクレブシエラ属菌でより環境汚染がおきやすいとの報告がある。

CRE: シンクなどの水回りの報告が多いが、ESBL 産生菌同様、ベッド周囲の環境(枕、ポンプ、ベッドテーブル)への汚染も報告されている。

ガイドラインに基づく環境整備: 3つのガイドライン(CDC Guidelines for environmental infection control in health-care facilities, 2003. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram negative bacteria in hospitalized patients, 2014.)に基づいた耐性菌検出時の環境管理について、通常への対応とアウトブレイク時などに強化された対応をまとめた。

3) 地域サーベイランスに基づいた薬剤耐性対策(広島大学 大毛宏喜)

a) 地域サーベイランスシステムの評価(図4)

広島大学院内感染症プロジェクト研究センターは、県内19施設からMRSA、緑膿菌、ESBL産生菌、CREなどの薬剤耐性菌株の収集を行っている。これらの菌株について、分子疫学解析、耐性機序解明、データベース化を行っており、

その結果を施設にフィードバックするとともに、県内全体の薬剤耐性状況を経時的に監視している。我が国で最初にIMP-6型のメタロラクタマーゼ産生を報告したのは、このサーベイランスシステムであった。

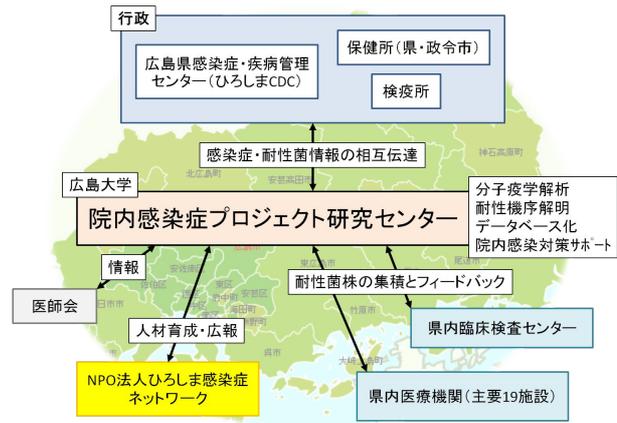


図4. 広島大学院内感染症プロジェクト研究センター

この地域サーベイランスには、広島県感染症・疾病管理センターという県内全体の感染対策を担っている県の行政機関も参加している。プロジェクト研究センターの複数の構成員は、県から専門委員を委嘱されており、耐性菌情報の相互伝達を行っている。また専門員には医師会の役員も加わり、大規模医療機関だけでなく、医療法人や社会福祉法人の関連医療機関での薬剤耐性対策を視野に入れている。さらに広島県はNPO法人ひろしま感染症ネットワークを設立しており、県内での薬剤耐性対策を推進するために中心となる人材育成を行っている。本法人の役員には、プロジェクト研究センターのメンバーが複数入っている。以上の組織とネットワークの構築により、有機的なサーベイランスが可能になっている。

b) 広島大学病院でのAMR対策

広島大学病院では国の薬剤耐性アクションプランに連動させた、独自の指針を2016年5月に策定した。指針の主な項目は、
 抗微生物薬の適正使用推進
 薬剤耐性状況の監視
 院内感染対策
 地域レベルでの対策ネットワークの構築

である。この中で については、主要な感染症の診断、治療に関して、院内統一の「抗微生物薬使用プロトコル」の作成を行った。抗微生物薬の適応、必要な検査、薬剤選択、投与方法、投与期間、治療中の薬剤変更、投与終了基準、無効時の対応などをルール化し、院内全体で診療科に関係なく標準化した抗微生物薬使用を推進することを目的としている。検査はカルバペネム系薬など広域薬の使用前の血液培養など必須の検査項目を定め、安易な empiric 治療を防いでいる。また薬剤選択は、毎年更新するアンチバイオグラムを基に行っている。救急・集中治療領域からプロトコルを作成し、肺炎、尿路感染、腹腔内感染（胆道感染、腹膜炎）、細菌性髄膜炎、皮膚軟部組織感染症を対象とした。疾患によっては重症度分類をプロトコルに記載し、推奨薬剤を変えた。また薬剤変更は培養結果による修正を原則としている。プロトコルの作成は、主要診療科の代表者によるワーキンググループで討議・決定し、院内感染対策の委員会で承認することとした。

c) 地域レベルでの対策

院内感染防止対策加算により、多くの医療機関で感染対策の素地が出来上がった一方で、薬剤耐性菌による院内感染事例が、医院や高齢者施設で発生した場合、その対処は容易でない。広島県では、医院で MRSA の多発事例が発生し、外来患者の一部は重篤な敗血症に陥った。直ちに保健所の立ち入りによる指導が行われたが、感染対策マニュアルの整備や原因解明と対策の立案を、医院の医師が一人で行うのは困難であった。そこで地域の中核医療機関の感染制御チームメンバーが訪問し、支援を行った。

この事例を教訓に、広島県では県内で薬剤耐性菌による院内感染事例が発生した時に備えて、支援チームの整備を進めている。県内を複数の地区に分け、それぞれの地区の中核医療機関（感染症指定医療機関が中心）の感染制御チームが有事に支援を行う仕組みを、県主導で構築している。県と支援医療機関、さらに地区医師会の3者による覚書を交わし、報酬や二次感染の際の補償など細部を詰めた。そして支援チームの標準化を図るために、NPO 法人ひろしま

感染症ネットワークで研修会を行っている。加えて、平時より地区医師会と支援チームとの連携を強化する目的で、お互いの顔が見える研修会の開催を予定している。この仕組みは県が主導することで実現可能となる。

d) 今後の問題点

こうした地域連携活動を支える資金の問題、人材育成の重要性、外来処方抗菌薬の使用量集計方法の困難性、アウトブレイク改善支援チーム派遣に伴う、支援チームに対する補償の問題など、いくつかの課題が残されている。

4) 介護施設における薬剤耐性菌対策についての研究（岐阜大学 村上啓雄）

岐阜県内介護保険施設等に対して、薬剤耐性菌対策に関するアンケート調査を実施し（232施設 回答 72施設；回収率 31.0%）、実態把握と課題の抽出を行った。

感染対策指針・マニュアルは 93%の施設で、ICT の結成は 97%の施設で整備されており、職員講習も 92%の施設で実施されていた。ICT の活動としては、高齢者施設に特有の褥瘡感染予防策、肺炎予防策、排泄介助検討、食事衛生チェックなどの活動が多く、施設内ラウンドは月一回以上が約 30%、抗菌薬使用や耐性菌のサーベイランスはそれぞれ 10%、4%しか実施されていなかった。また感染防止に用いる擦式アルコール手指消毒薬使用量は平均 1日 100ml と少なく、各種 PPE 使用状況、消毒薬の使用法、食器・リネンの取り扱い方法などに適切でない部分があることが明らかとなった。

病原性微生物保有の有無によって利用を制限している施設もあった（疥癬、インフルエンザ、ノロウイルス感染症で 30-40%、MRSA 以外の薬剤耐性菌でも 40-70%）。また、感染症発生・多発時の改善支援を依頼する連携施設を定めている施設は 17施設（28%）のみであった。

介護保健施設での抗菌薬投与が最も頻度の高い感染症は肺炎で次いで、尿路感染症、肺炎以外の呼吸器感染症、皮膚・軟部組織感染症、腹腔内感染症の順であったが、これらはいずれも内服抗菌薬が主体であった。これらの適正使用が大きな課題であると考えられた。

肺炎における抗菌薬投与では、内服と注射がほぼ半分ずつであった。薬剤別ではペニシリン系が最も多く、内服も注射もほぼ同数であった。次いで多かったのはセフェム系で、注射薬が比較的多めであった。次いでニューキノロン系で、ほとんど内服であった。肺炎以外の呼吸器感染症における抗菌薬投与は、いずれも内服が主体であったが、セフェム系が最も多く、次いでペニシリン系、ニューキノロン系、マクロライドの順で処方されていた。

皮膚・軟部組織感染症における抗菌薬投与は、ほとんど内服薬で、ニューキノロン系、ペニシリン系、セフェム系の順であった。

尿路感染症における抗菌薬投与は、ニューキノロン系(すべて内服)、ペニシリン系(4分の3は内服)、セフェム系(約6割は内服)の順に多かった。なお、腹腔内感染症は非常に少なく、ニューキノロン系経口抗菌薬かセフェム系注射薬が投与されていた。

現場からの意見では、感染症および対策に対する知識・技術・専門職の不足、感染防止対策物品のコスト問題、連携する病院等とのネットワーク作りに関する改善点が指摘された。

5) 外来での抗菌薬適正使用を促す手法についての研究(東北大学 具 芳明)

ベルギー、スウェーデンの抗菌薬使用ガイドで取り上げられている疾患をもとに、国内の学会が発表しているガイドラインを検索した。2016年12月19日までに各学会が発表したガイドラインのなかでは、日本鼻科学会は急性副鼻腔炎、日本耳科学会は急性中耳炎のガイドラインを発表していたが、泌尿器系学会は尿路感染症のガイドラインを作成しておらず、消化器系学会は急性胃腸炎のガイドラインを作成していなかった。日本感染症学会と日本化学療法学会は合同で JAID/JSC 感染症治療ガイドを発表しており、これは尿路感染症や急性胃腸炎を含めさまざまな感染症をカバーしていた。これらの国内ガイドラインのうち、15 ガイドラインを今回の評価対象として AGREE II を用いて評価した(表2)。15個のうち3ガイドライン(7, 10, 14)はすでに Minds によって

評価が行われ Minds ホームページに掲載されていた。また、3 ガイドライン(6, 7, 9)は近日の改訂が予告されていたが、検討段階では改訂版は発表されておらず改訂直前のタイミングでガイドラインの評価を行うこととなった。

ガイドラインごとの各領域別の獲得評点(%)をみると、ガイドラインによって獲得評点のばらつきが大きく、とくに領域1(対象と目的)領域3(作成の厳密さ)について領域2(利害関係者の参加)領域6(編集の独立性)ではばらつきが大きかった。領域4(提示の明確さ)と領域5(適用可能性)では比較的ばらつきが少なかった。

疾患	スウェーデン	ベルギー	日本のガイドライン	発表年
全般			1) JAID/JSC 感染症治療ガイド2014(日本感染症学会・日本化学療法学会) 2) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011(日本小児呼吸器学会)	1) 2014 2) 2011
中耳炎	○	○	1) 小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版(日本耳科学会など) 2) 小児慢性中耳炎診療ガイドライン2015年版(日本耳科学会など)	1) 2013 2) 2015
急性副鼻腔炎	○	○	急性副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版(追補版)(日本鼻科学会)	2010
急性咽頭炎	○	○		
市中肺炎	○	○	1) 成人市中肺炎診療ガイドライン(日本呼吸器学会) 2) JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—(日本感染症学会・日本化学療法学会)	1) 2007 2) 2014
気管・気管支炎 (NHICAP)	○	○	1) 気管・気管支炎診療ガイドライン(日本呼吸器学会) 2) JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—(日本感染症学会・日本化学療法学会)	1) 2011 2) 2014
COPOの増悪		○	COPO(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 第4版(日本呼吸器学会)	2013
膀胱炎・無症候性細菌尿	○	○	JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—(日本感染症学会・日本化学療法学会)	2015
急性腎盂腎炎・前立腺炎	○	○	JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—(日本感染症学会・日本化学療法学会)	2015
精巣上体炎		○	1) JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—(日本感染症学会・日本化学療法学会) 2) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016(日本性感染症学会)	1) 2015 2) 2016
骨髄内炎(骨髄炎)・細菌性関節炎・カンジダ菌血症・髄膜炎・ヘルペス	○	○	1) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外産科2011(日本産科婦人科学会・日本産婦人科学会) 2) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016(日本性感染症学会)	1) 2011 2) 2016
炭疽		○	性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016(日本性感染症学会)	2016
インフルエンザ		○		
急性胃腸炎		○	JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—腸胃感染症—(日本感染症学会・日本化学療法学会)	2015
腸炎		○		
ヘルピコバクター除菌		○	H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版(日本ヘルピコバクター学会)	2016
疥癬・陰嚢腫瘍・動物咬傷 傷痕等・下肢壊疽の感染・湿 疹性紅斑・帯状疱疹・化膿性 乳癬	○	○		
眼科腫瘍		○	1) JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2016—菌性感染症—(日本感染症学会・日本化学療法学会) 2) 菌性眼疾患における抗菌薬の指針(日本眼病学会)	1) 2016 2) 2010

表2. 今回評価対象とした日本のガイドライン

Minds に掲載されている3つのガイドラインについての評価結果は、領域6のばらつきは大きいものの総じてばらつきが少なく獲得評点は高い傾向が伺われた。一方で Minds に掲載されていない12ガイドラインの評価結果は、領域3(作成の厳密さ)の獲得評点が低いガイドラインが多く、領域1(対象と目的)や領域6(編集の独立性)のばらつきが大きかった。複数の感染症を広く取り上げている日本感染症学会・日本化学療法学会のガイド・ガイドラインについての評価結果は、全体に獲得評点は低く、とくに領域3(作成の厳密さ)領域5(適用可能性)領域6(編集の独立性)の低さが目立つ結果であった。

6) 抗菌薬使用動向調査の活用に関する研究

(三重大学 村木優一)

a) 販売量に基づいた我が国における抗菌薬使用動向調査

我が国における経口薬および注射薬を含めた抗菌薬使用量は2009年から2013年にかけて14.7から15.8 DDDs/1,000 住民/日へ増加していた(図5)。また、全体の使用量に対して経口薬が平均92.6%占めていた。経口薬においては、第3世代セファロスポリン、マクロライド系、フルオロキノロン系が全体の77.1%を占めていた。

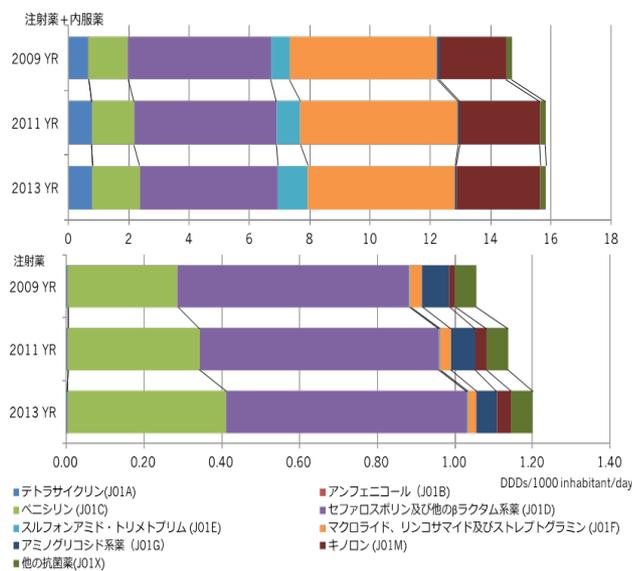


図5. 販売量に基づいた我が国での抗菌薬使用動向

動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報と販売量を合算したことによりヒト用・動物用医薬品、飼料添加物を含めた日本の抗菌薬使用量を明らかにした。ヒトと動物では抗菌薬使用比率が異なり、動物用医薬品ではテトラサイクリンが繁用されていた(図6)。

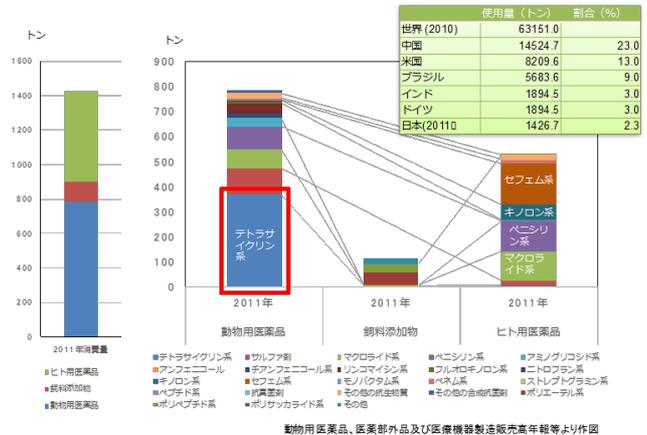


図6. ヒト用・動物用医薬品、飼料添加物を含めた日本の抗菌薬使用量

b) JACS と RICSS との連携体制の構築

RICSS と連携するため、JACS の Web システムで登録するために使用するフォーマット並びにマスター情報を共有した。今後、JACS で登録するフォーマットを RICSS で受け取れるかの検討を行うこととなった。

各種学会などを通じて JACS の概要を説明し、施設登録ならびに2010年から2015年までのデータ登録を呼びかけた(学会発表等、1~9 参照)。さらに三重県における JACS 登録施設を抽出し、2014年の抗菌薬使用量をまとめた。施設毎の比較が可能となり、加算1施設が他の施設に比較し使用量が多いことが明らかとなった(図7)。

2014年における加算施設別抗菌薬使用量の比較

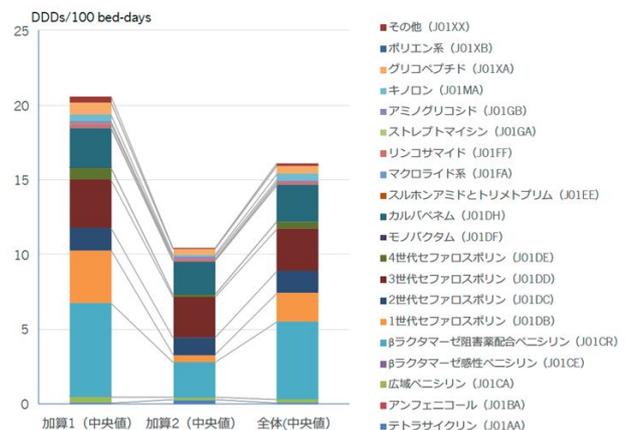


図7. 三重県感染対策支援ネットワークで JACS を利用して実施した抗菌薬使用量調査例

c) データ形式によらない、抗菌薬使用量算出方法の検討

レセプト情報、NDB、販売量データを利用し、抗菌薬使用量を自動算出する DUAS の開発に着

手した(医用工学研究所 北岡義国. 図8, 9)。まず、RICSS とのデータ連携を行うため、レセプト情報に基づいた入院患者における抗菌薬使用量を対象とした。一連の動作確認を確認したため、来年度に検証、他のフォーマットでの対応を行うこととした。

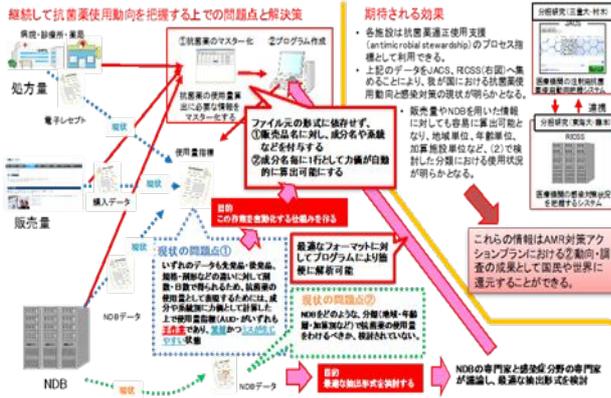


図8. データ形式によらない算出方法の自動化に向けた検討

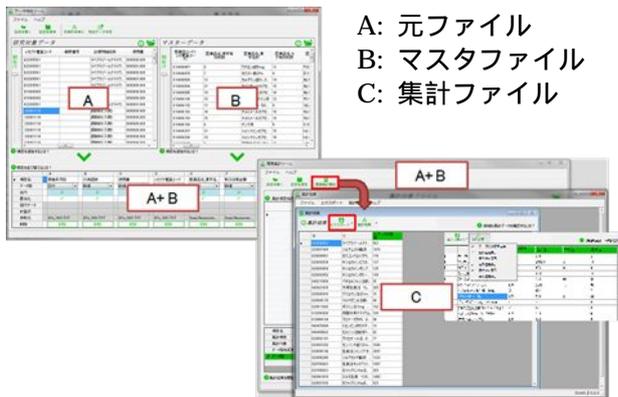


図9. Drug Usage Aggregate System : DUAS 概要

7) 感染制御の地域連携支援と評価のためのツールに関する研究 (東海大学 藤本修平)

a) RICSS の研究開発支援

1. 仕様の検討、基本設計の再確認

開発開始を前に、収集項目の感染対策、AMR対策上の意義の確認を行った。これによって、適切な集計法が決まった。

MRSA の分離率 (MRSA 分離患者/MRSA+MSSA の分離患者数) について、MRSA と MSSA が重複して分離されている場合に、これを排除する方法を検討した。MRSA の分離率の分布をデータとし

て示すことの意義、各施設の MRSA の分離率の平均値を出すことの意義 (母数の異なる集団の率の平均の問題) 同様に、患者日で標準化した抗菌薬の使用量の平均をとることの意義についても検討した。

手指消毒薬の使用量モニタリングにおいて、組成が少しずつ異なる製品についてそれを標準化するために、当面、ローション、ゲル、フォームに分け、それぞれ、3ml、1.5ml、1.2ml とすることにした。

2. 事業に必要な仕様の検討

参加施設登録申請、登録、管理

RICSS では、診療報酬加算 (感染防止対策加算) 1-2 の連携を基本グループとし、施設の参加登録は、基本グループ責任者 (加算1の施設が責任者となる) が、グループの構成員を自らとともにシステムに登録する。一旦、基本グループの責任者あるいは、構成員として登録された施設は、加算の区分にかかわらず、任意グループの責任者になって任意グループを登録できる。任意グループの責任者は、登録時にグループの目的と構成員を申し出ることになっている。基本グループ、任意グループの登録を Web システム化し、省力化を図りながら、悪意にもとづいた不正な登録を避けるための仕組みを考えた (図10, 図11)。

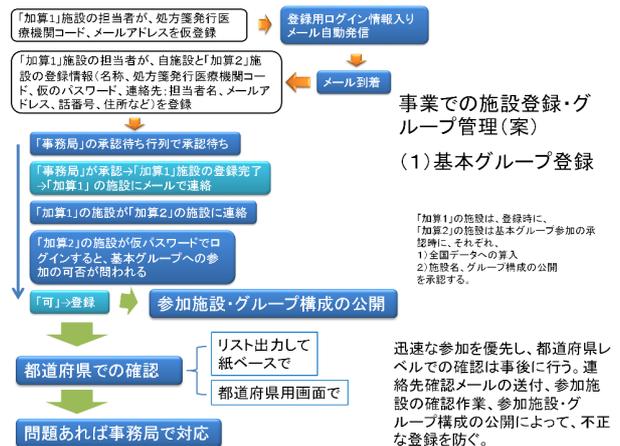


図10. Web を介したグループ登録法 (基本グループ登録)

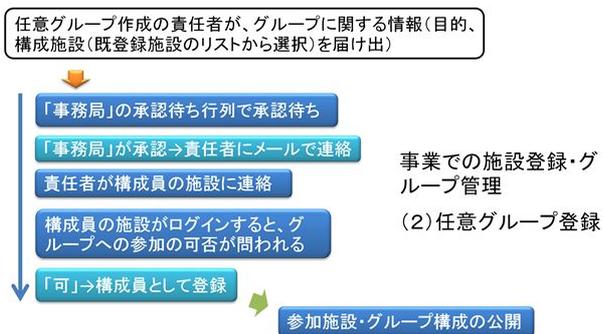


図 11 . Web を介したグループ登録法 (任意グループ登録)

基本グループへの登録では、申し出者（加算区分1の施設）が登録したメールアドレス宛てに、システムから案内およびパスワードを含む認証サイトの URL を送り、一定時間以内に認証サイトにアクセスした施設を承認待ち行列に入れ、事務局が Web 画面から、申請内容を確認して承認するという手順にし、AMED での開発（開発期間後半での改良開発）で実装した。

また基本グループの責任者は、構成員の入力データを参照できることとした。

管理者からの各グループの統計量参照

RICSS では、に記した方法で、基本グループにおいて責任者がグループの統計量とともに、個々の施設の入力データを確認することで精度の維持を行う。すなわち、加算区分1-2 連携において適切な連携が行われていることを前提に精度保証をしている。一方、システム管理者（事業者；事業化後は国立国際医療研究センターの担当部署）は、個々の施設の入力データを見ることはできないため、何らかの管理方法が必要になる。そこで、各グループの統計量の一覧を出力し、それによって、外れ値など管理者が不適切な数字を検出し、その数字を出しているグループの責任者に連絡を取る方法を用意することにした。この管理方法の仕組みについて検討し、AMED での開発（開発期間後半での改良開発）で実装した。今後、一覧表内で、外れ値を明示できる方法などの改良を考えている。

b) RICSS 2DCM-web の提案

耐性菌の地域での拡散を検証し可視化するツールとしてすでに JANIS でも用いられている

web アプリケーション 2DCM-web を利用する可能性について検討した。2DCM 解析に必要な情報は、RICSS でも利用している JANIS 検査部門還元情報の一つである CSV ファイルに全て含まれている。そこで、解析を行う代表施設が、解析対象施設から CSV ファイルを集めてこれを解析する仕組みを検討した。2DCM-web システムは 1,000 株程度までの解析を行うことができるが、複数施設になると解析対象菌株数がそれを超える可能性がある。そこで、JANIS 検査部門の 2DCM-web において、CRE など複数菌種にまたがる耐性菌を解析するために、平成 28 年度末に実装を行った「耐性菌条件警告・案内定義メッセージ」による菌の絞り込みを利用して、複数施設での解析を検討し、可能であることを確認した。RICSS 2DCM-web と名付け、事業化時に、実装することを検討している。

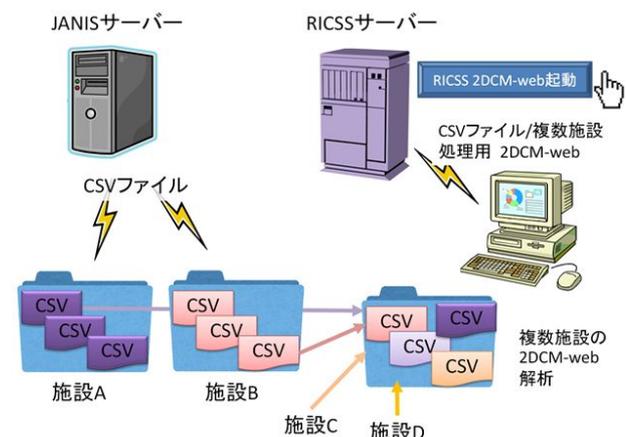


図 12 . 地域での耐性菌の拡散を見える化する RICSS 2DCM-web

また、「耐性菌条件警告・案内定義メッセージ」による菌の絞り込みは、地域で特定の耐性の菌が拡散している可能性を検証するツールとしても活用できることから、実装が望ましいと考え、分担研究者がこれまで厚生労働科学研究費補助金により、平成 20 年度より開発を行ってきた（厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）「薬剤耐性菌等に関する研究」（H18-新興-11）総合研究報告書（分担研究報告）『薬剤耐性菌情報等に関する情報伝達・解析システムの改良・強化』群馬大学大学院医学系研究科生体防御機構学講座細菌学 藤本修平）ものを一部改良した。

C) RICSS AMR Dashboard の提案

AMR アクションプランの中で One Health の考えが述べられているが、現在、One Health の概念に見合った双方向的な情報還元機能を持つシステムは国の内外に存在しない。RICSS には、視覚的データ還元を双方向的なインターフェイスで行う機能があるため、これを活かして AMR の情報センターとして利用することはできないかという要望を受け、RICSS とシステムの構成要因を共有しながら、別なデータベースとしてデータを保持、公開する RICSS AMR dashboard を提案した。

D. 考察

本研究では、AMR 対策アクションプランを踏まえて、一般の細菌検査室でも実施可能な簡便・安価な -ラクタマーゼの型鑑別法の開発、CPE に対する感染対策フローチャートの作成、多剤耐性グラム陰性桿菌検出時の環境管理についての文献的検討、感染制御の地域連携ネットワークの構築と問題点の洗い出しに着手した。耐性菌の検出、環境を含めた対策、ネットワークといずれも「感染予防・管理」上重要な要素であり、我が国で地域連携に基づいた薬剤耐性菌対策を普及させる上で重要な資料になると考えられる。フローチャートは、すでに環境感染学会多剤耐性菌感染制御委員会からのポジションペーパーに反映されることとなった。高齢者介護施設における薬剤耐性菌対策の現状調査では、アンケート回収率は 31%であったが、施設の特徴を考えれば決して回答率は低いというわけではなく、その現状と問題点についての貴重な情報が得られた。次年度以降の感染制御指針策定に参考になる基礎資料となると考えられた。また、我が国で策定されている、市中感染症治療に対するガイドラインについては、作成の緻密さや編集の独立性において問題のあるものが多く、今後ガイドラインや手引を作成していく上での問題が指摘された。

AMR 対策アクションプランの目標を達成していくにあたり、今後我が国での「動向調査・監視」の面において重要な役割を果たすことになると考えられる RICSS の開発を支援した。特に抗菌薬使用量を集計・解析する際に、レセプト

情報、NDB、販売量データなどデータソースによらない自動化システム DUAS を、追加予算を得て開発した。今後耐性菌検出や抗菌薬使用量、様々な感染対策の指標をモニタリングすることが日常的になっていく中で、汎用性があり簡便に集計・アウトプットができるシステムは必須であり、今後事業化・運用されていく上で、さらに改善に向けた検討を続けていきたい。RICSS の運用試用では、当研究班員の施設も協力予定である。

E. 結論

本研究では、本年度は AMR 対策アクションプランの「感染予防・管理」において重要な要素となる、耐性菌検出法の開発、CPE 感染対策フローチャートの作成、多剤耐性グラム陰性桿菌検出時の環境管理、感染制御の地域連携ネットワークの構築に着手した。また、高齢者介護施設における薬剤耐性菌対策の現状と問題点を把握し、次年度以降の感染制御指針策定に大いに参考になる基礎資料となった。さらに我が国で策定されている市中感染症治療に対するガイドラインを評価し、今後ガイドラインや手引を作成していく上で参考となる資料となった。

「動向調査・監視」においては、我が国での抗菌薬使用データを解析し、内服薬・注射薬の我が国での使用状況の特徴を明らかにするとともに、今後我が国で地域連携ネットワークに基づいた感染制御に必須となる情報共有システムである RICSS の開発を支援し、データソースによらない抗菌薬使用量・解析システムである DUAS を開発した。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 八木哲也：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌について, HosCom 2016;13(2):1-7.
- 2) 八木哲也：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌に対する感染対策, 化学療法の領域 2016;32:2047-56.
- 3) 桑原正雄, 大毛宏喜, 他：健康危機管理

- 対策専門委員会調査研究報告書, 広島医学, 2016 ; 69 (12) 886-898
- 4) 梶原俊毅, 繁本憲文, 大毛宏喜: 尿路感染症における Choosing Wisely, レジデントノート, 2016 ; 18 (13) 2407-2414
- 5) 具芳明. 日常診療における抗菌薬適正使用. 内科, 2016; 118(5): 903-907
- 6) 具芳明: 抗菌薬使用量、削減できる? INFECTION CONTROL, 2016; 25(12): 1146-1150
- 7) 具芳明: なぜ抗菌薬を大事に使う必要があるの? レジデントノート, 2016; 18(13): 2373-2381
- 8) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, Watanabe T, Fujimoto S, Takayama K, Murakami N, Okuda M. Japanese antimicrobial consumption surveillance: first report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009- 2013). J Glob Antimicrob Resist. 7, 19-23, 2016.
- 9) Usuda D, Sangen R, Hashimoto Y, Muranaka E, Iinuma Y, Kanda T. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective study. : BMJ Open. 6 (2) , e010440, 2016
- 10) 多賀允俊, 薄田大輔, 野田洋子, 飯沼由嗣, 西田祥啓, 山本康彦, 丹羽 修: 比色法を用いた次亜塩素酸ナトリウム浸漬液塩素濃度測定の有効性と濃度変化に影響する因子, 環境感染誌, 2016, 31(5), 314-317
- 11) 野田洋子, 飯沼由嗣, 薄田大輔, 多賀允俊, 新町美雪, 前多一美, 前野聡子: 尿取り扱い時の衛生管理の見直しをきっかけとした蓄尿指示の適正化, 環境感染誌, 2017, 32(1), 23-28
- 12) 飯沼由嗣: 医療行為/治療関連感染症としての感染症, 高齢者感染症: 超高齢化社会の課題と特徴, 光山正雄(編), 医薬ジャーナル社, 2016, 139-147
- 13) 野田洋子, 飯沼由嗣: 認知症患者の感染症とそのケア, 高齢者感染症: 超高齢化社会の課題と特徴, 光山正雄(編), 医薬ジャーナル社, 2016, 196-205
2. 学会発表
- 1) 八木哲也: カルバペネム体制腸内細菌の危機管理, 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会他2合同, H28.11.24 - 26, 沖縄
- 2) 八木哲也: Trend of antimicrobial resistance in Japan, 第28回臨床微生物学会総会, H29.1.20. -22, 長崎
- 3) 八木哲也: 医療機関での多剤耐性菌対策再考—名大病院での取り組みも含めて—, 第28回臨床微生物学会総会, H29.1.20. -22, 長崎
- 4) 大毛宏喜, 梶原俊毅, 嶋田徳光, 繁本憲文, 原稔典, 小野寺一, 木場由美子, 長岡里枝, 奥村由美子, 古霜麻紀, 横崎典哉, 鹿山鎮男, 菅井基行: 薬剤耐性グラム陰性菌感染症診療の現状と課題, 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会他2合同, H28.11.24 - 26, 沖縄
- 5) 長岡里枝, 小野寺一, 木場由美子, 原稔典, 城市由美子, 古霜麻紀, 梶原俊毅, 繁本憲文, 鹿山鎮男, 横崎典哉, 菅井基行, 大毛宏喜: カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌における検出法の比較検討, 第29回日本外科感染症学会総会・学術集会, H28.11.30. -12.1, 東京
- 6) Yoshiaki Gu on behalf of the Japanese study group of Global-PPS, Ann Versporten, Herman Goossens, Mitsuo Kaku. "The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS): Results on Antimicrobial Prescriptions in Japanese Hospitals." 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 2016, Amsterdam, Netherlands
- 7) 村木優一, 田辺正樹, 山崎大輔, 中村明子, 新居晶恵, 松島由実. JACS (Japan Antimicrobial Consumption System) を利用した抗菌薬使用量サーベイランス MACS (Mie Antimicrobial Consumption Surveillance) の構築, 第32回日本環境感染症学会総会,

H29.2.25,神戸

- 8) 村木優一,八木哲也,山崎大輔,田辺正樹,藤本修平,村上啓雄. 我が国における抗真菌薬の使用動向(2005~2013年),第32回日本環境感染学会総会,H29.2.25,神戸
- 9) 村木優一:我が国における経口薬を含めた抗菌薬使用動向の現状,第90回日本感染症学会総会,H28.4.16,仙台
- 10) 村木優一:キャンディン系抗真菌薬(ミカファンギン・カスポファンギン)におけるブレイクポイントについて再考する,第64回日本化学療法学会総会,H28.6.10,神戸
- 11) 村木優一:耐性菌対策に立ち向かう薬剤師に必要な知識とツールを考える! -Japan Antimicrobial Consumption Surveillance (JACS)をどう活かすか? - JACS を取り巻く現状と今後,第26回日本医療薬学会年会,H28.9.17,京都
- 12) 村木優一:抗真菌薬の適正使用に薬剤師は具体的にどう関わるべきか,第26回日本医療薬学会年会,H28.9.17,京都
- 13) 村木優一:抗真菌薬を用いた治療において薬剤師として介入すべきこと,第60回日本医真菌学会総会・学術大会,H28.10.2,東京
- 14) 村木優一:自施設において抗菌薬使用量をどう調査し、AMR対策に活かすのか,東海ブロック学術大会 H28,2016.10.30,岐阜
- 15) 村木優一:我が国における抗微生物薬使用に関する調査と監視,第32回日本環境感染

学会総会・学術集会,H29.2.25,神戸

- 16) 藤本修平:感染対策の地域連携支援システム(RICSS)構想とその実現,第75回日本公衆衛生学会総会,H28.10.26.-28,大阪
- 17) 藤本修平: JANIS 検査部門データの活用 の現状と今後:2DCM-webとRICSSでAMRと戦う,第29回日本外科感染症学会総会・学術集会,H28.11.30.-12.1,東京
- 18) 藤本修平:感染対策の地域連携支援システム(RICSS)について,第28回臨床微生物学会総会,H29.1.20.-22,長崎
- 19) 藤本修平:感染対策の地域連携支援システム(RICSS)の開発,第32回日本環境感染学会総会,H29.2.25,神戸
- 20) 藤本修平:耐性菌と戦うサーベイランスシステム:日本の耐性菌対策を支えるJANIS,JACS,RICSSの現状と将来,第90回日本細菌学会総会,H29.3.19-21,仙台
- 21) 薄田大輔,多賀允俊,山本康彦,飯沼由嗣: 当院における市中発症ESBL産生腸内細菌科細菌感染症の解析,第90回日本感染症学会総会・学術講演会,H28.4.15-16,仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 :なし
2. 実用新案登録 :なし
3. その他 :なし