

岐阜薬科大学 博士（薬学）論文

Antimicrobial stewardship の強化と  
臨床アウトカムに関する研究

後藤（藤林） 彩里

本論文中に用いた略語は以下の通りである。

AMR	antimicrobial resistance
AS	antimicrobial stewardship
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	antimicrobial stewardship team
DDDs	defined daily doses
ICT	infection control team
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
PAF	prospective audit with intervention and feedback
SSI	surgical site infection

## 目次

緒言	1
第1章 感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックによるカルバペ ネム系抗菌薬使用患者における臨床アウトカム評価	
第1節 序論	5
第2節 方法	
1. 研究デザイン	6
2. 介入	6
3. アウトカム	7
4. 有害事象	7
5. 統計解析	8
6. 倫理的配慮	8
第3節 結果	
1. 患者背景	8
2. 介入内容	9
3. プロセスアウトカム	9
4. 臨床アウトカム	13

5.	有害事象	16
6.	治療失敗のリスク要因	16
第4節	考察	18
第2章	感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックにおける1日あたりの監視頻度の増加がもたらす臨床アウトカム評価	
第1節	序論	20
第2節	方法	
1.	研究デザイン	21
2.	介入	21
3.	アウトカム	23
4.	有害事象	23
5.	統計解析	23
6.	倫理的配慮	24
第3節	結果	
1.	ASTの介入	24
2.	患者背景	26
3.	介入内容	27

4.	介入までの時間	28
5.	臨床アウトカム	28
6.	有害事象	28
第4節	考察	30
第3章 周術期クリニカルパスの改訂による術後感染予防抗菌薬の適正化がもたらす臨床アウトカム評価		
第1節	序論	33
第2節	方法	
1.	クリニカルパスの改訂	34
2.	AST の介入	34
3.	研究デザイン	35
4.	抗菌薬使用量	35
5.	統計解析	35
6.	倫理的配慮	36
第3節	結果	
1.	クリニカルパスの改訂	36
2.	患者背景	36

3. 抗菌薬使用量	37
4. 臨床アウトカム	40
5. 抗菌薬投与期間延長のリスク要因	41
第4節 考察	43
総括	46
謝辞	48
参考文献	49

## 緒言

抗菌薬は現在の医療において重要な役割を果たしており、感染症の治癒、患者の予後の改善に大きく貢献している。一方で、抗菌薬の不適正な使用による薬剤耐性菌の増加が世界的に問題となっている<sup>1,2)</sup>。薬剤耐性菌に対する適切な対策がなされなければ2050年には薬剤耐性菌による死者数は癌による死者数を越え、世界中で年間1千万人が薬剤耐性菌により死亡すると予測されており<sup>3)</sup>、薬剤耐性は世界的な脅威となっている。また、抗菌薬の開発は1980年代をピークに停滞しており<sup>4)</sup>、感染症治療における新規抗菌薬の登場は期待し難く、現存する抗菌薬を適正に使用しつつ薬剤耐性菌を減少させることが必要である。この薬剤耐性菌の脅威に対抗するため、2015年5月に世界保健総会で「薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され<sup>5)</sup>、これに伴い日本でも2016年4月に「薬剤耐性 (AMR) アクションプラン」<sup>6)</sup>が発表され、全世界的に抗菌薬の適正使用を推進する機運がこれまで以上に高まっている。

抗菌薬の適正使用を推進する取り組みは antimicrobial stewardship: AS と呼ばれ、2007年の米国感染症学会と米国医療疫学学会による「抗菌薬管理のためのプログラム作成ガイドライン」<sup>7)</sup>では、「主治医が抗菌薬を使用する際に、個々の患者に対して最大限の治療効果を導くとともに、有害事象をできるだけ最小限にとどめ、いち早く感染症治療が完了できるよう最適化する目的で、感染症専門の医師や薬剤師、臨床検査技師、看護師が主治医の支援を行うこと」と定義されている。Antimicrobial stewardship は日本語訳が長らく存在しなかったが、2017年に発表された「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」<sup>8)</sup>にて「抗菌薬適正使用支援」と日本語訳がなされ、現在に至っている。

AS は 1 つの戦略ではなく、いくつもの戦略から構成されている (表 1)<sup>7,9)</sup>。

表 1 Antimicrobial stewardship の戦略

<b>中心的な戦略</b>
・ 抗菌薬の事前承認 ・ 感染症治療早期からのモニタリングとフィードバック
<b>補足的な戦略</b>
・ 教育 ・ ガイドラインとクリニカルパス ・ 抗菌薬オーダー形式 ・ 抗菌薬の併用療法 ・ 培養結果に応じた de-escalation ・ 用量の最適化 ・ 経口抗菌薬へのスイッチ

特に「抗菌薬の事前承認」と「感染症治療早期からのモニタリングとフィードバック (prospective audit with intervention and feedback: PAF)」は AS において中心的な戦略に位置づけられている。抗菌薬の事前承認は特定の抗菌薬を対象として、処方時に許可権限を持つ AST (antimicrobial stewardship team) 責任医師や AST 責任薬剤師による承諾を得ることを課し使用制限により抗菌薬使用の適正化を図る手法である。PAF は対象となる抗菌薬が処方された時にできるだけ早期にその抗菌薬の使用を評価し、必要であれば処方医に抗菌薬の変更や中止の提案を行うことにより抗菌薬使用の適正化を図る手法であり、「抗菌薬適正使用支援プログラムの実践ガイドライン」<sup>9)</sup>において、推奨度が最も高い戦略とされている。この二つの戦略に補足的な戦略を複合的に組み合わせ、耐性菌の出現防止や治療効果の向上を実現することが AS の本質である。

日本においては、古くから「院内の抗菌薬の適正使用を監視するための体制を有すること、特に特定抗菌薬 (広域スペクトラムを有する抗菌薬、抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA 薬等) については、届出制又は許可制の体



制をとること」が診療報酬上の算定要件とされ、感染制御チーム (infection control team: ICT) が抗菌薬適正使用の推進活動も実施するようになった。しかし、その実態は特定抗菌薬を届出制にしていることのみが問われ、個々の症例への十分な AS は行われていない施設が多かった。その後、先述したように AMR 対策として抗菌薬適正使用推進の機運が高まり、2017 年に「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」<sup>8)</sup> も公表された。このガイダンスでは AS 実践のために ICT とは独立した抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team: AST) の設置の必要性が提唱された。さらに AS を実践するうえで抗菌薬の事前承認と PAF をすべての施設で検討すべき戦略に位置付けた。これを受けて 2018 年 4 月には抗菌薬適正使用支援加算が新設された。さらにこの抗菌薬適正使用支援加算では、従来の届出制ではなく、PAF の手法に基づいて治療期間全体を適正化することが要件とされ、日本における AS は大きな変遷期を迎えている。

岐阜大学医学部附属病院では、全国に先駆けて 2009 年 8 月より、PAF に基づいた AS を実践してきた。岐阜大学医学部附属病院の AS は、注射用抗菌薬が投与されている全患者を対象に毎日モニタリングし、必要に応じて即座に主治医に対して適切な感染症治療となるよう提案するという全国に類を見ない強力な監視体制である。さらにこの強力な AS によって抗菌薬使用量の減少、入院日数の短縮および医療費の減少<sup>10)</sup>、血液培養陽性症例における死亡率の減少<sup>11)</sup>、抗 MRSA 薬使用症例における治療失敗率および副作用発現率の低下<sup>12)</sup> といったアウトカムを報告してきた。これらの成果は「薬剤耐性 (AMR) アクションプラン」<sup>6)</sup> でも引用された。

本研究では抗菌薬適正使用を推進するために AS の更なる強化を実施し、それにより得られた臨床アウトカムを評価した。第 1 章では PAF の実践によるカルバペネム系抗菌薬使用患者における臨床アウトカムを評価した。第 2 章では PAF

の頻度を 1 日 1 回から 1 日 2 回に増加することによる臨床アウトカムを評価した。第 3 章では周術期クリニカルパスの改訂による術後感染予防抗菌薬への介入による臨床アウトカムを評価した。

## 第1章

### 感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックによるカルバペネム系抗菌薬使用患者における臨床アウトカム評価

#### 第1節 序論

カルバペネム系抗菌薬は多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症が疑われた時の第一選択薬として推奨されているが<sup>13)</sup>、広域抗菌薬であるため、培養結果と感受性が判明した際には抗菌薬の **de-escalation** が必要である。

米国感染症学会と米国医療疫学学会の「抗菌薬適正使用支援プログラムの実践ガイドライン」では広域抗菌薬の過度な使用を減らすため、抗菌薬の事前承認が推奨されている<sup>9)</sup>。過去の報告ではカルバペネム系抗菌薬の事前承認により、カルバペネム系抗菌薬の使用量が減少するとともに *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌におけるカルバペネム耐性率の低下が示されている<sup>14-16)</sup>。しかしながら、抗菌薬の事前承認を行うには、その抗菌薬の使用を許可する人員が感染症に精通している必要があるとともに、24時間対応が困難であるなど多くの問題が存在している。また、抗菌薬の事前承認は対象抗菌薬が開始される前の段階で感染症治療を最適化する手法である一方、抗菌薬開始後の重要な戦略である広域抗菌薬の **de-escalation** や投与終了といった介入は困難である。

「抗菌薬適正使用支援プログラムの実践ガイドライン」では抗菌薬適正使用推進のための二大戦略の一つとして感染症治療早期からのモニタリングとフィードバック (**prospective audit with intervention and feedback: PAF**) が推奨されている<sup>9)</sup>。PAFは広域抗菌薬の **de-escalation** や投与終了に有用とされている。実際にカルバペネム系抗菌薬の事前承認と PAF の両方により感染関連死亡率が低下した報告がある<sup>17)</sup>。しかしながら、カルバペネム系抗菌薬の事前承認を設けず、PAFのみでの臨床アウトカムを評価した報告はない。岐阜大学医学部附属病

院では、2009年8月より PAF を行い、その成果としてカルバペネム系抗菌薬の使用量の減少および薬剤耐性率の低下を既に報告しているが<sup>10)</sup>、この手法が治療失敗や死亡、再感染等の臨床アウトカムに及ぼす影響は検討していない。

本研究ではカルバペネム系抗菌薬の事前承認を設けることなく PAF を実践し、PAF によって得られたカルバペネム系抗菌薬使用患者の臨床アウトカムを評価した。

## 第2節 方法

### 1. 研究デザイン

注射用抗菌薬が処方された全患者に対する PAF の開始前の 2009 年 2 月 1 日から 2009 年 7 月 31 日までを介入前群、開始後の 2011 年 2 月 1 日から 2011 年 7 月 31 日までを介入後群として、カルバペネム系抗菌薬が処方された患者を対象とした。細菌培養の採取日あるいは細菌培養がなされていない場合は抗菌薬の投与開始日を感染の発症日と定義した。重症度は Charlson comorbidity index<sup>18)</sup> を用いて評価した。発熱性好中球減少症の患者、カルバペネム系抗菌薬を周術期抗菌薬として使用した患者は除外した。各種データは電子カルテより抽出した。

### 2. 介入

Antimicrobial stewardship team (AST) が注射用抗菌薬が処方された全患者を対象に PAF を行った。すなわち、AST 薬剤師が全種類の注射用抗菌薬使用患者を平日毎日抽出し、新規開始症例を電子カルテを用いて適切な感染症治療が実施されているかを監視した。この監視によって抗菌薬の使用が不適切と考えられた症例は感染症専門医と協議した上で直ちに主治医に連絡をとり、適切な感染症治療となるよう提案を行った。感染症治療が適切であるかは感染症の各種ガイドラインから判定した。抗菌薬の選択または治療期間の介入は主に AST 医師

が、用量調節の介入は AST 薬剤師が行った。

2010 年 8 月からは antimicrobial stewardship (AS) をさらに強化し、①過去の細菌検出歴から薬剤耐性菌のリスクが高い場合には広域抗菌薬投与の推奨、②細菌培養の施行なく抗菌薬が開始された場合には細菌培養の施行の推奨、③適切な投与量の推奨、④起因菌判明時に薬剤感受性に基づいた de-escalation の推奨、⑤適切な投与期間の推奨を行った。さらに監視タイミングも新規開始時のみならず、その後も週 2 回の頻度に増加させた。

### 3. アウトカム

主要評価項目は臨床的な治療失敗、副次評価項目は再感染と有害事象とした。有効な注射用抗菌薬が投与されるまでの日数は、感染の発症日を起点とし、検出された起因菌に有効な抗菌薬が投与されるまでの時間として定義した。De-escalation の実施率は、起因菌が検出され de-escalation が可能な患者のうち、より狭域な抗菌薬に変更された割合と定義した。臨床アウトカムは 30 日治療失敗率と治療終了後 30 日再感染率で評価した。治療失敗は①効果不十分による抗菌薬の変更、②重篤な有害事象の発現による抗菌薬の変更、③30 日以内の細菌感染に関連する死亡と定義した<sup>19,20)</sup>。治療終了後 30 日以内再感染率は抗菌薬治療が中止されてから 30 日以内に同一感染部位で発生した同一菌による感染と定義した<sup>21)</sup>。

### 4. 有害事象

抗菌薬に関連する有害事象は、日本化学療法学会の抗微生物薬安全性評価基準<sup>22)</sup>、有害事象共通用語基準 version 3.0<sup>23)</sup> を用いて評価した。グレード 2 以上の有害事象発現率を介入前後で比較した。

## 5. 統計解析

データの解析は SPSS version 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) と GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, U.S.A.) を用いて行った。パラメトリックデータは  $t$  検定、ノンパラメトリックデータは Mann-Whitney の  $U$  検定または  $\chi^2$  検定で解析した。有効な抗菌薬の使用率、治療失敗率、再感染率は Kaplan-Meier 法により比較し、ハザード比 (HR) および 95%信頼区間 (CI) は Mantel-Cox log-rank 検定にて算出した。さらに Cox 比例ハザード解析を用いて治療失敗に影響を及ぼす要因を検討した。治療失敗群と治療成功群の比較にて  $P < 0.10$  の因子を説明変数として単変量 Cox 比例ハザード解析を行い、 $P < 0.10$  の因子をさらに多変量解析した。 $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありと定義した。

## 6. 倫理的配慮

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た上で実施した (承認番号 28-211)。

## 第3節 結果

### 1. 患者背景

対象期間中にカルバペネム系抗菌薬を投与された患者は 553 名であった。カルバペネム系抗菌薬を周術期抗菌薬として使用した患者 112 名および発熱性好中球減少症 20 名を除外した 421 名を本検討の対象とした。このうち、介入前群が 248 名、介入後群が 173 名であった。患者背景を表 2 に示す。介入前群と比較して介入後群で、血清アルブミン値が有意に低く (介入前群  $3.3 \pm 0.7$  g/dL vs 介入後群  $3.2 \pm 0.7$  g/dL、平均値  $\pm$  標準偏差、 $P = 0.016$ )、アラニンアミノトランスフェラーゼ (介入前群  $31.2 \pm 32.0$  IU/L vs 介入後群  $59.9 \pm 259.0$  IU/L、 $P = 0.042$ ) および Charlson comorbidity index (介入前群 6 [4–8] vs 介入後群 7 [4–9]、中央値

[四分位範囲]、 $P=0.013$ ) が有意に高かったが、その他の項目に差は認めなかった。感染部位は呼吸器が最も多く、腹腔内、尿路が続き、両群間に差は認めなかった。起因菌は *Escherichia coli* が最も多く、*Pseudomonas* 属、*Streptococcus* 属が続き、両群間に差は認めなかった。

## 2. 介入内容

カルバペネム系抗菌薬使用症例に対する介入は、介入後群である 6 か月間に AST からの能動的介入が 18 件、医師からの相談が 26 件であり、その受け入れ率はほぼ 100%であった。介入内容は抗菌薬選択 (22 件) に関する介入が最も多く、用量調節 (16 件) が続いた。

## 3. プロセスアウトカム

カルバペネム系抗菌薬のうち、最も使用されたのは介入前群、介入後群ともにメロペネムであった (表 3)。ドリペネム (介入前群 15.3% vs 介入後群 36.4%、 $P=0.003$ ) とピアペネム (介入前群 8.5% vs 介入後群 5.2%、 $P<0.001$ ) を除いて、カルバペネム系抗菌薬の使用内訳に差は認めなかった。単剤治療率は、介入後群で有意に低かった (介入前群 98.4% vs 介入後群 94.6%、 $P=0.002$ )。併用療法で使用された抗菌薬は介入前群はキノロン系抗菌薬 (1.2%)、マクロライド系抗菌薬 (0.4%)、介入後群では抗 MRSA 薬 (2.3%)、マクロライド系抗菌薬 (1.7%)、キノロン系抗菌薬 (0.6%)、その他 (1.7%) であったが、介入前後で併用療法に使用された抗菌薬に差はなかった。細菌培養の提出率は介入前群の 82.7%から介入後群は 96.0%へと有意に上昇した ( $P<0.001$ ; 表 3)。有効抗菌薬の投与率は介入後群で有意に上昇し (HR: 2.00; 95% CI: 1.36–2.64;  $P<0.001$ ; 図 1)、感染症治療開始 2 日目における有効抗菌薬の投与率も介入後群で有意に上昇した (介入前群 63.2% vs 介入後群 90.2%、 $P<0.001$ )。培養結果に基づく de-escalation 実施

率は介入後群で有意に上昇した (介入前群 26.5% vs 介入後群 82.8%,  $P < 0.001$ ; 表 3)。



表2 介入前後の患者背景の比較

	介入前群 (n = 248)	介入後 (n = 173)	P 値
性別 (男性/女性)	156/92	104/69	0.555 <sup>a</sup>
年齢 (歳), 中央値 (IQR)	65 (49–78)	68 (55–79)	0.065 <sup>b</sup>
身長 (cm)	158.4 ± 15.4	158.6 ± 10.7	0.403 <sup>c</sup>
体重 (kg)	53.0 ± 12.8	53.5 ± 14.7	0.294 <sup>c</sup>
血清アルブミン値 (g/dL)	3.3 ± 0.7	3.2 ± 0.7	0.016 <sup>c</sup>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (IU/L)	35.0 ± 32.0	93.8 ± 583.8	0.055 <sup>c</sup>
アラニンアミノトランスフェラーゼ (IU/L)	31.2 ± 32.0	59.9 ± 259.0	0.042 <sup>c</sup>
血清クレアチニン値 (mg/dL)	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.2	0.294 <sup>c</sup>
血中尿素窒素 (mg/dL)	18.3 ± 13.3	18.5 ± 12.8	0.438 <sup>c</sup>
白血球数 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	11.2 ± 8.2	11.3 ± 11.7	0.464 <sup>c</sup>
C 反応性タンパク (mg/dL)	28.7 ± 297.2	9.7 ± 7.2	0.204 <sup>c</sup>
体温 (°C)	38.2 ± 1.0	38.1 ± 1.1	0.123 <sup>c</sup>
Charlson comorbidity index, 中央値 (IQR)	6 (4–8)	7 (4–9)	0.013 <sup>b</sup>
感染部位, n (%)			
呼吸器	79 (39.9)	61 (35.3)	0.466 <sup>a</sup>
腹腔内	49 (19.8)	33 (19.1)	0.861 <sup>a</sup>
尿路	39 (15.7)	30 (17.3)	0.660 <sup>a</sup>
手術部位	23 (9.3)	11 (6.4)	0.280 <sup>a</sup>
皮膚軟部組織	14 (5.6)	12 (6.9)	0.588 <sup>a</sup>
その他	44 (17.7)	26 (15.0)	0.462 <sup>a</sup>
起因菌, n (%) <sup>d</sup>			
<i>Escherichia coli</i>	30 (18.5)	17 (17.7)	0.871 <sup>a</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (8.6)	15 (15.6)	0.086 <sup>a</sup>
<i>Streptococcus</i> species	20 (12.3)	8 (8.3)	0.427 <sup>a</sup>
<i>Enterococcus</i> species	19 (11.7)	7 (7.3)	0.352 <sup>a</sup>
<i>Klebsiella</i> species	12 (7.4)	14 (14.6)	0.064 <sup>a</sup>
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	9 (5.6)	7 (7.3)	0.770 <sup>a</sup>
<i>Enterobacter</i> species	7 (4.3)	6 (6.3)	0.696 <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (5.5)	4 (4.2)	0.842 <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus</i> species	3 (1.9)	3 (3.1)	0.819 <sup>a</sup>
その他	39 (24.1)	15 (15.6)	0.107 <sup>a</sup>

値: 平均値 ± 標準偏差、IQR: Interquartile range

<sup>a</sup>χ<sup>2</sup> 検定、<sup>b</sup>Mann-Whitney U 検定、<sup>c</sup>t 検定、<sup>d</sup>重複を含む

表3 介入前後のカルバペネム系抗菌薬の使用量、臨床アウトカム、有害事象の比較

	介入前群 (n = 248)	介入後群 (n = 173)	P 値
カルバペネム系抗菌薬, n (%)			
メロペネム	125 (50.4)	82 (47.4)	0.276 <sup>a</sup>
ドリペネム	38 (15.3)	63 (36.4)	0.003 <sup>a</sup>
イミペネム/シラスタチン	49 (20.0)	16 (9.2)	0.056 <sup>a</sup>
ビアペネム	21 (8.5)	9 (5.2)	< 0.001 <sup>a</sup>
パニペネム/ベタミプロン	15 (6.0)	3 (1.7)	0.544 <sup>a</sup>
細菌培養, n (%)	205 (82.7)	166 (96.0)	< 0.001 <sup>a</sup>
De-escalation, n (%)	35/132 (26.5)	53/64 (82.8)	< 0.001 <sup>a</sup>
治療失敗, n (%) <sup>c</sup>	105 (42.3)	49 (28.3)	0.003 <sup>a</sup>
効果不十分による抗菌薬変更	77 (31.0)	37 (21.3)	0.037 <sup>a</sup>
30 日感染関連死亡	19 (7.7)	12 (5.4)	0.594 <sup>a</sup>
有害事象による抗菌薬変更	12 (4.8)	3 (1.7)	0.091 <sup>a</sup>
30 日再感染率, n (%)	31/230 (13.4)	5/155 (3.2)	< 0.001 <sup>a</sup>
治療期間 (日), 中央値 (IQR)	7 (5–10)	7 (5–10)	0.926 <sup>b</sup>
入院期間 (日), 中央値 (IQR)	31 (14–50)	26 (13–56)	0.576 <sup>b</sup>
有害事象, n (%)	60 (24.2)	9 (5.2)	< 0.001 <sup>a</sup>
肝障害	48 (19.4)	6 (3.5)	< 0.001 <sup>a</sup>
腎障害	5 (2.0)	1 (0.6)	0.420 <sup>a</sup>
アレルギー	4 (1.6)	2 (1.2)	0.977 <sup>a</sup>
その他	3 (1.2)	0 (0.0)	0.388 <sup>a</sup>

値: 平均値 ± 標準偏差、IQR: Interquartile range

<sup>a</sup> $\chi^2$  検定、<sup>b</sup>Mann-WhitneyU 検定

#### 4. 臨床アウトカム

治療失敗までの日数は介入後群で有意に延長し (HR: 0.65; 95%CI: 0.49–0.89;  $P = 0.008$ ; 図 2) 、治療失敗率は介入後群で有意に低下した(介入前群 42.3% vs 介入後群 28.3%、 $P = 0.003$ ; 表 3) 。再感染までの日数は介入前群で有意に延長し (HR, 0.35; 95%CI, 0.18–0.68;  $P = 0.002$ ; 図 3) 、30 日再感染率も介入後群で有意に低下した (介入前群 13.4% vs 介入後群 3.2%、 $P < 0.001$ ; 表 3) 。

治療期間 (介入前群 7 [5–10] 日 vs 介入後群 7 [5–10] 日、中央値 [四分位範囲] 、 $P = 0.926$ ; 表 3) および入院期間 (介入前群 31 [14–50] 日 vs 介入後群 26 [13–56] 日、 $P = 0.576$ ; 表 3) は両群間に差は認めなかった。

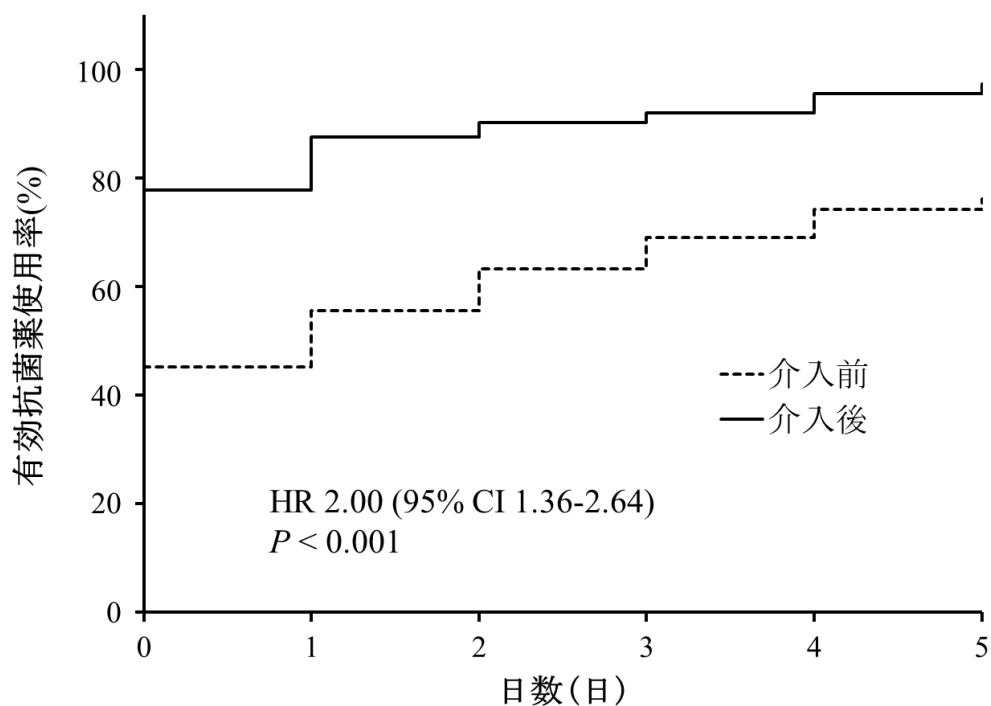


図 1 介入前後の有効抗菌薬投与率の生存曲線の比較

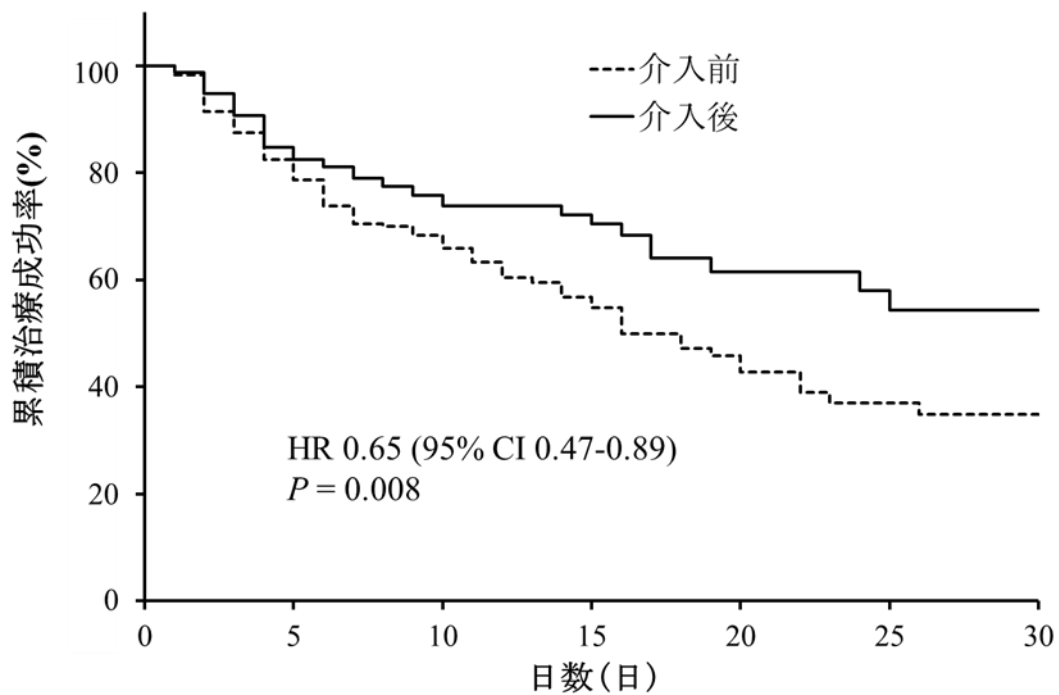


図2 介入前後の累積治療成功率の生存曲線の比較

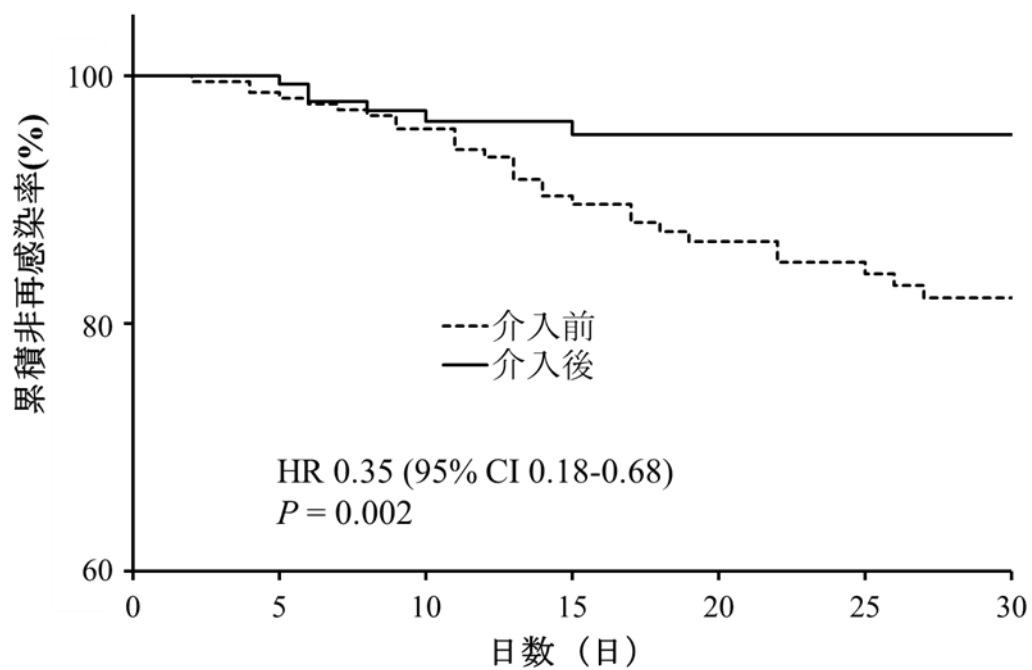


図3 介入前後の累積非再感染率の生存曲線の比較

表 4 治療失敗群と治療成功群の患者背景の比較

	治療失敗群 (n = 154)	治療成功群 (n = 267)	P 値
性別 (男性/女性)	93/61	167/100	0.661 <sup>a</sup>
年齢 (歳), 中央値 (IQR)	69 (56–77)	64 (49–76)	0.067 <sup>b</sup>
身長 (cm)	158.4 ± 10.3	158.5 ± 15.2	0.472 <sup>c</sup>
体重 (kg)	52.7 ± 12.9	53.5 ± 14.0	0.277 <sup>c</sup>
血清アルブミン値 (g/dL)	3.1 ± 0.7	3.3 ± 0.7	<0.001 <sup>c</sup>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (IU/L)	36.1 ± 32.4	72.8 ± 472.0	0.169 <sup>c</sup>
アラニンアミノトランスフェラーゼ (IU/L)	31.8 ± 41.3	49.3 ± 210.1	0.154 <sup>c</sup>
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.9 ± 0.9	1.0 ± 1.2	0.154 <sup>c</sup>
血中尿素窒素 (mg/dL)	18.7 ± 13.9	18.1 ± 12.6	0.325 <sup>c</sup>
白血球数 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	11.1 ± 8.8	11.3 ± 10.3	0.402 <sup>c</sup>
C 反応性タンパク (mg/dL)	10.3 ± 7.8	27.0 ± 286.4	0.235 <sup>c</sup>
体温 (°C)	38.1 ± 1.0	38.2 ± 1.1	0.127 <sup>c</sup>
Charlson comorbidity index, 中央値 (IQR)	6 (4.3–8)	6 (4–8)	0.280 <sup>b</sup>
AS の実施なし, n (%)	105 (68.2)	143 (53.6)	0.003 <sup>a</sup>
感染部位, n (%)			
呼吸器	65 (42.2)	75 (28.1)	0.003 <sup>a</sup>
腹腔内	26 (16.9)	56 (21.0)	0.307 <sup>a</sup>
尿路	14 (9.1)	55 (20.6)	0.002 <sup>a</sup>
手術部位	15 (9.7)	19 (7.1)	0.341 <sup>a</sup>
皮膚軟部組織	8 (5.2)	18 (6.7)	0.671 <sup>a</sup>
その他	27 (16.9)	44 (16.5)	0.915 <sup>a</sup>
起因菌, n (%) <sup>d</sup>			
<i>Escherichia coli</i>	10 (13.2)	37 (20.3)	0.174 <sup>a</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (7.9)	23 (12.6)	0.377 <sup>a</sup>
<i>Streptococcus</i> species	10 (13.2)	18 (9.9)	0.442 <sup>a</sup>
<i>Enterococcus</i> species	7 (9.2)	19 (10.4)	0.943 <sup>a</sup>
<i>Klebsiella</i> species	6 (7.9)	20 (11.0)	0.599 <sup>a</sup>
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	5 (6.6)	11 (6.0)	0.904 <sup>a</sup>
<i>Enterobacter</i> species	5 (6.6)	8 (4.4)	0.675 <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (6.6)	8 (4.4)	0.700 <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus</i> species	1 (1.3)	5 (2.7)	0.809 <sup>a</sup>
その他	21 (27.6)	33 (18.1)	0.087 <sup>a</sup>

値: 平均値 ± 標準偏差、IQR: Interquartile range

<sup>a</sup>χ<sup>2</sup> 検定、<sup>b</sup>Mann-Whitney U 検定、<sup>c</sup>t 検定、<sup>d</sup>重複を含む

## 5. 有害事象

最も頻度の高かった有害事象は両群ともに肝障害であり、その発現率は介入前群と比較して介入後群で有意に低かった (介入前群 19.4% vs 介入後群 3.5%、 $P < 0.001$ ; 表 3)。さらに、全有害事象の発現率は介入後群で有意に低かった (介入前群 24.2% vs 介入後群 5.2%、 $P < 0.001$ ; 表 3)。

## 6. 治療失敗のリスク要因

治療失敗群と治療成功群の患者背景を表 4 に示した。両群間で  $P < 0.10$  を認めた要因は、年齢 (治療失敗群 69 [56–77] 歳 vs 治療成功群 64 [49–76] 歳、 $P = 0.067$ )、血清アルブミン値 (治療失敗群  $3.1 \pm 0.7$  g/dL vs 治療成功群  $3.3 \pm 0.7$  g/dL、 $P < 0.001$ )、AS の実施なし (治療失敗群 68.2% vs 治療成功群 53.6%、 $P = 0.003$ )、呼吸器感染 (治療失敗群 42.2% vs 治療成功群 28.1%、 $P = 0.003$ )、尿路感染 (治療失敗群 9.1% vs 治療成功群 20.6%、 $P = 0.002$ ) であったため、これらの要因を Cox 比例ハザード解析にてさらに解析した。

多変量 Cox 比例ハザード解析の結果、カルバペネム系抗菌薬投与症例における治療失敗の有意なリスク要因として、AS の実施なし (HR: 1.56; 95%CI: 1.11–2.19;  $P = 0.010$ ) および呼吸器感染 (HR: 1.50; 95%CI: 1.08–2.10;  $P = 0.015$ ) が検出された (表 5)。また、尿路感染は治療失敗を低下させる有意な要因であった (HR: 0.49; 95%CI: 0.27–0.88;  $P = 0.016$ )。

表 5 治療失敗に影響を及ぼす要因の単変量および多変量 Cox 比例ハザード解析

因子	単変量解析				多変量解析			
	HR	95%CI		P 値	HR	95%CI		P 値
		下限	上限			下限	上限	
年齢 (65 歳以上)	1.30	0.95	1.79	0.107				
血清アルブミン値 (2.5 g/dL 未満)	1.31	0.87	1.96	0.192				
AS の実施なし	1.56	1.11	2.18	0.011	1.56	1.11	2.19	0.010
呼吸器感染	1.71	1.24	2.36	0.001	1.50	1.08	2.10	0.015
尿路感染	0.40	0.23	0.71	0.002	0.49	0.27	0.88	0.016

HR: ハザード比、CI: 信頼区間

#### 第4節 考察

カルバペネム系抗菌薬の使用制限により、カルバペネム系抗菌薬の使用量およびカルバペネム耐性率が低下したとする報告は存在するが<sup>15, 24)</sup>、使用制限のみでは **de-escalation** や投与終了を提案するのは困難である。PAF は **de-escalation** や投与終了を可能とする手法であり、実際に抗菌薬の使用制限と PAF を組み合わせることで、カルバペネム系抗菌薬の使用患者における感染関連死亡率の低下<sup>17)</sup>、治療期間の短縮<sup>25)</sup>、治療成績の上昇<sup>26)</sup> が報告されている。しかし、カルバペネム系抗菌薬の使用制限は設けず、PAF のみによる臨床アウトカムへの影響は検討されていなかった。

本研究では、カルバペネム系抗菌薬が投与された患者において、カルバペネム系抗菌薬の使用制限なしに PAF を行うことにより、より早期に適切な抗菌薬が投与されるとともに、**de-escalation** 実施率が向上することが初めて明らかとなった。さらに、PAF の実施により、治療失敗率および再感染率の大幅な低下という臨床アウトカムが得られることを実証した。

著者らの注射用抗菌薬投与全症例を対象とした PAF に関する以前の報告では、AST による介入件数は年間 200 件であり、処方医による受け入れ率は約 90% であったが<sup>10)</sup>、本研究期間の受け入れ率も同等であった。

治療開始後 24 時間以内に PAF を行うことにより、感染症治療開始 2 日目における有効抗菌薬の投与率が有意に上昇するとともに **de-escalation** の実施率も著しく上昇し、より早期に薬剤選択が最適化された。また、本手法は、抗菌薬の使用制限では困難とされる起因菌や感染部位を考慮した適切な治療期間に関する提案も可能とした。これらの介入の結果として、治療失敗率および再感染率の有意な低下が得られた。

さらに、PAF によりグレード 2 以上の有害事象の発現率が著明に低下し、特に肝障害発現率が有意に低下した。しかし、カルバペネム系抗菌薬による肝障害



の発現機構は解明されていない。カルバペネム系抗菌薬を含む  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬のトラフ濃度は腎機能低下症例では上昇するため<sup>27)</sup>、腎機能に応じた用量調節が必要であるが、カルバペネム系抗菌薬を含む  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬のトラフ濃度と肝障害の発現には関連しないことから<sup>28)</sup>、その投与量には依存しないと推測される。本研究の用量調節に関する介入の約 80%は増量提案であり<sup>10)</sup>、有害事象を予防するための特別な介入も行っていない。培養結果が判明した時に、できるだけ早期にカルバペネム系抗菌薬から、より狭域で肝障害の発現頻度が低いセファロスポリン系抗菌薬などへ **de-escalation** を促したことが、肝障害発現率の低下に影響したと考えられる。

多変量 Cox 比例ハザード解析の結果、**AS** を行わないことが治療失敗の有意なリスク要因であった。同時に呼吸器感染症も治療失敗の有意なリスク要因であった。市中肺炎は米国においてインフルエンザとともに死因の第 8 位であり<sup>29)</sup>、市中肺炎を含む呼吸器感染症そのものが予後不良である事実と一致する。一方で、尿路感染症は治療失敗を低下させる有意な因子であった。カルバペネム系抗菌薬は尿路への移行性が高いことが知られており、高い尿路移行性が治療失敗を低下させる一因であると考えられる。

本研究の限界として、本研究は単施設による非無作為化後ろ向きコホート研究であり、交絡因子を完全に除外しきれない。したがって、今後多施設共同ランダム化比較試験による検証が必要である。

結論として、カルバペネム系抗菌薬の使用制限なしに **PAF** を行うことにより、より早期の適切な抗菌薬の選択および **de-escalation** を促し、その結果として治療失敗および再感染の著しい減少とともに肝障害などの有害事象の減少に繋がることが示唆された。

## 第 2 章

### 感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックにおける 1 日あたりの監視頻度の増加がもたらす臨床アウトカム評価

#### 第 1 節 序論

Antimicrobial stewardship (AS) は、感染症治療の適正化を推進し、患者アウトカムと患者安全をもたらす。近年のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにおいても、AS により抗菌薬の使用量および購入費の減少を導くことが実証されている。さらに同報告では、効果的な AS がなされた研究では感染症治療早期からのモニタリングとフィードバック (prospective audit with intervention and feedback: PAF) が行われており、重要な戦略であるとしている<sup>30)</sup>。

PAF は、多くの場合、培養結果が判明する感染症治療開始 3 日目以降に実施される。一方で、抗菌薬処方後 48 時間以内の PAF は、臨床アウトカムを悪化させることなく抗菌薬投与期間が短縮した報告があり<sup>31)</sup>、また抗菌薬開始 24 時間以内に迅速な PAF を行い、培養結果を待たずに抗菌薬の中止を推奨することは、患者の臨床アウトカムに影響を与えることなく抗菌薬投与期間および入院期間の短縮に繋がった報告がある<sup>32)</sup>。さらに PAF の効果は、その監視頻度、抗菌薬開始から監視までの時間および対象とする抗菌薬の種類に依存するとされており<sup>33)</sup>、実際に複数の研究者が頻回の監視が早期の介入に繋がり、結果として患者アウトカムが改善したと報告している<sup>34-36)</sup>。

岐阜大学医学部附属病院では 2009 年 8 月より注射用抗菌薬使用患者の PAF を実施し、感染症治療開始 24 時間以内の抗菌薬の最適化に取り組んでいる<sup>10)</sup>。これまで PAF の実施は平日に毎日 1 回であったが、2015 年 10 月からはその体制を強化して監視頻度を 1 日 2 回に増やすことにより、感染症治療が新たに開始された患者や培養結果が新たに判明した患者をより迅速に察知できる体制とし

た。これまでに 1 日あたりの監視頻度の増加が臨床アウトカムに及ぼす影響は検討されていない。

本研究では、1 日あたりの監視頻度を 1 日 1 回から 1 日 2 回に増加し、その監視頻度の増加が与える臨床アウトカムへの影響を評価した。

## 第 2 節 方法

### 1. 研究デザイン

PAF の頻度が 1 日 1 回であった 2014 年 10 月から 2015 年 9 月までを強化前群、1 日 2 回に増加した 2015 年 10 月から 2016 年 9 月までを強化後群として、注射用抗菌薬が投与された患者を対象とした。重症度は Charlson comorbidity index<sup>18)</sup> を用いて評価した。各種データは電子カルテより抽出した。

### 2. 介入

Antimicrobial stewardship team (AST) が注射用抗菌薬を処方された全患者を対象に PAF を実施した。AST は当初 2 名の医師と 1 名の薬剤師で構成されていたが、2015 年 10 月に薬剤師は 2 名に増員となった。AST 薬剤師は注射用抗菌薬使用全患者を平日毎日抽出し、抽出された患者を電子カルテを用いて適切な感染症治療が実施されているかを監視した。2015 年 9 月までは 1 日 1 回午前 8 時に対象症例を抽出し、その抽出症例を午前中に監視したが、AST 薬剤師の増員に伴い 2015 年 10 月からは午前 8 時と午後 3 時の 1 日 2 回に対象症例の抽出および監視を行った。午前 8 時に抽出した注射用抗菌薬使用患者は全例 AST による監視を実施した (午前モニタリング)。午後 3 時には午前 8 時以降に新たに感染症治療が開始された患者の監視を実施した (午後モニタリング) (図 4)。なお、午前、午後ともに微生物検査室の部門システムを用いて細菌培養結果が判明した患者を抽出して監視した。この監視によって抗菌薬の使用が不適切と考えら

れた症例は感染症専門医と協議した上で直ちに主治医に連絡をとり、適切な感染症治療となるよう提案を行った。感染症治療が適切であるかは感染症の各種ガイドラインから判定した。AST は①感染部位、過去の抗菌薬使用歴、細菌検出歴および人工物の有無に基づいた適切な抗菌薬投与の推奨、②細菌培養の施行なく抗菌薬が開始された場合には細菌培養の施行の推奨、③適切な投与量の推奨、④起因菌判明時に薬剤感受性に基づいた de-escalation の推奨、⑤適切な投与期間の推奨を行った。抗菌薬の選択または治療期間の介入は主に AST 医師が、また用量調節の介入は AST 薬剤師が行った。AST の介入により主治医が提案を受け入れ、抗菌薬の変更を行った症例を受け入れ有りと定義した。

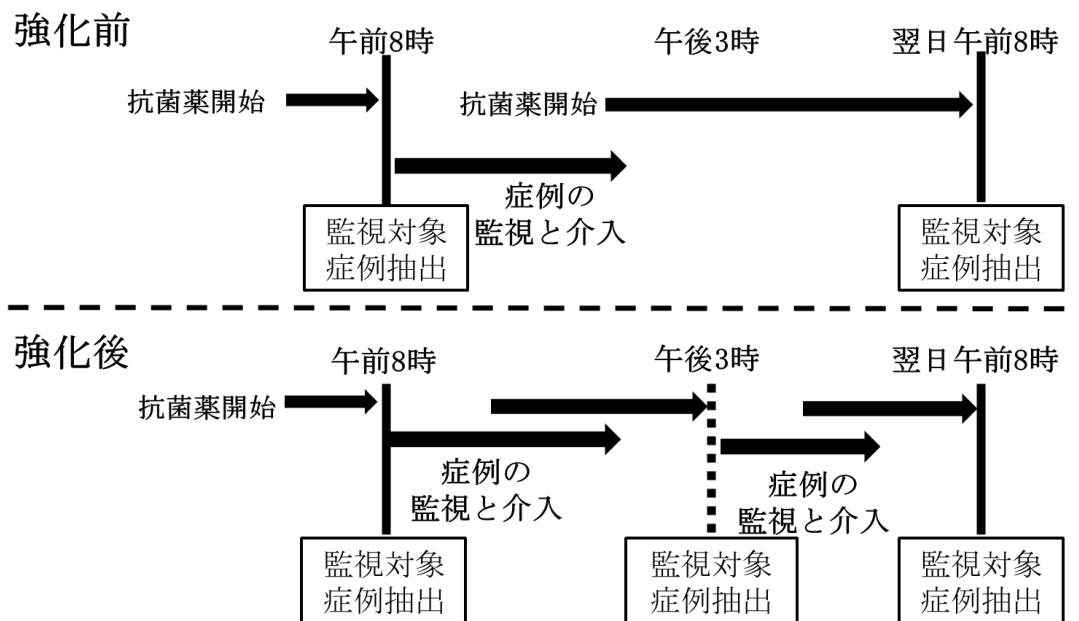


図4 抗菌薬モニタリング体制

### 3. アウトカム

アウトカムは、強化後の期間において午後モニタリングで AST による介入が実施された症例と、強化前の期間において午前 8 時から午後 3 時に抗菌薬が処方されたあるいは培養結果が判明した症例のうち AST による介入が実施された症例を比較した。AST の介入が受け入れられず抗菌薬の変更がなかった症例は除外した。

介入までの時間は、不適切な抗菌薬が開始された時点あるいは細菌培養結果が判明した時点から AST が介入するまでの時間と定義した。

治療失敗は既報を参考に、①効果不十分による抗菌薬の変更、②重篤な有害事象の発現による抗菌薬の変更、③30 日以内の感染関連死亡と定義した<sup>19,20)</sup>。治療終了後 30 日以内再感染率は抗菌薬治療が中止されてから 30 日以内に同一感染部位で発生した同一菌による感染と定義した<sup>21)</sup>。

### 4. 有害事象

抗菌薬に関連する有害事象は、日本化学療法学会の抗微生物薬安全性評価基準<sup>22)</sup>、有害事象共通用語基準 version 3.0<sup>23)</sup> を用いて評価した。グレード 2 以上の有害事象発現率を介入前後で比較した。

### 5. 統計解析

データの解析は SPSS version 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) と GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, U.S.A.) を用いて行った。パラメトリックデータは  $t$  検定を用い、ノンパラメトリックデータは Mann-Whitney の  $U$  検定または  $\chi^2$  検定で解析した。介入までの時間、治療成功率は Kaplan-Meier 法にて比較し、ハザード比 (HR) および 95% 信頼区間 (CI) は Mantel-Cox log-rank 検定にて算出した。 $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありと定義

した。

## 6. 倫理的配慮

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た上で実施した (承認番号 28-211)。

## 第3節 結果

### 1. AST の介入

強化前に注射用抗菌薬が投与された患者は 7974 名であった。そのうち介入を 221 件実施し、210 件の介入が受け入れられた。一方、強化後に注射用抗菌薬が投与された患者は 8206 名であった。そのうち介入を 327 件実施し、316 件の介入が受け入れられた。介入の受け入れ率は両群間で差は認めなかった (強化前群 95.0% vs 強化後群 97.2%、 $P = 0.121$ )。

本研究は午前 8 時から午後 3 時までの新規抗菌薬開始症例あるいは培養結果判明症例を対象としたため、主治医に介入が受け入れられた症例のうち午前モニタリングによる介入症例は除外した (介入前群 150 例、介入後群 242 例)。そのため、本研究では強化前群の期間の午前 8 時から午後 3 時までの新規抗菌薬開始症例あるいは培養結果判明症例に対して介入した 60 例と強化後群の期間に午後モニタリングで介入した 74 例を比較した。

表 6 強化前後の患者背景の比較

	強化前群 (n = 60)	強化後群 (n = 74)	P 値
性別 (男性/女性)	37/23	42/32	0.566 <sup>a</sup>
年齢 (歳), 中央値 (IQR)	69 (60–76)	69.5 (57.3–78)	0.509 <sup>b</sup>
身長 (cm)	159.6 ± 8.3	159.3 ± 8.5	0.410 <sup>c</sup>
体重 (kg)	52.8 ± 10.4	56.4 ± 15.9	0.074 <sup>c</sup>
血清アルブミン値 (g/dL)	3.1 ± 0.6	3.2 ± 0.6	0.251 <sup>c</sup>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (IU/L)	53.2 ± 121.4	61.3 ± 167.4	0.377 <sup>c</sup>
アラニンアミノトランスフェラーゼ (IU/L)	48.4 ± 75.9	64.4 ± 185.0	0.264 <sup>c</sup>
血清クレアチニン値 (mg/dL)	1.2 ± 1.7	0.8 ± 0.5	0.022 <sup>c</sup>
血中尿素窒素 (mg/dL)	22.8 ± 19.2	19.2 ± 12.9	0.094 <sup>c</sup>
白血球数 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	10.3 ± 6.4	14.8 ± 19.5	0.043 <sup>c</sup>
C 反応性タンパク (mg/dL)	9.6 ± 8.2	8.2 ± 8.43	0.164 <sup>c</sup>
体温 (°C)	38.1 ± 1.0	38.3 ± 1.1	0.124 <sup>c</sup>
Charlson comorbidity index, 中央値 (IQR)	8 (5–9.8)	6 (4–8.8)	0.037 <sup>b</sup>
感染部位, n (%)			
呼吸器	13 (21.7)	19 (25.7)	0.588 <sup>a</sup>
尿路	7 (11.7)	15 (20.3)	0.270 <sup>a</sup>
腹腔内	17 (28.3)	8 (10.8)	0.018 <sup>a</sup>
皮膚軟部組織	9 (15.0)	7 (9.5)	0.474 <sup>a</sup>
血流	4 (6.7)	7 (9.5)	0.788 <sup>a</sup>
不明	0 (0.0)	3 (4.1)	0.322 <sup>a</sup>
その他	10 (16.7)	15 (20.3)	0.594 <sup>a</sup>
起因菌, n (%) <sup>d</sup>			
<i>Klebsiella</i> species	9 (18.0)	10 (20.8)	0.921 <sup>a</sup>
<i>Enterococcus</i> species	8 (16.0)	8 (16.7)	0.854 <sup>a</sup>
<i>Escherichia coli</i>	10 (20.0)	4 (8.3)	0.173 <sup>a</sup>
<i>Streptococcus</i> species	5 (10.0)	4 (8.3)	0.949 <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (10.0)	2 (4.2)	0.436 <sup>a</sup>
<i>Enterobacter</i> species	1 (2.0)	4 (8.3)	0.200 <sup>a</sup>
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	2 (4.0)	3 (6.3)	0.674 <sup>a</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4.0)	3 (6.3)	0.674 <sup>a</sup>
その他	8 (16.0)	10 (20.8)	0.721 <sup>a</sup>

表 6 続き

初期治療薬, n (%) <sup>d</sup>			
βラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬	22 (34.9)	16 (21.6)	0.123 <sup>a</sup>
カルバペネム系抗菌薬	11 (17.4)	13 (17.6)	0.987 <sup>a</sup>
第3世代セファロスポリン系抗菌薬	4 (6.3)	12 (16.2)	0.127 <sup>a</sup>
第1世代セファロスポリン系抗菌薬	3 (4.8)	10 (13.5)	0.147 <sup>a</sup>
第2世代セファロスポリン系抗菌薬	2 (3.2)	8 (10.8)	0.167 <sup>a</sup>
第4世代セファロスポリン系抗菌薬	6 (9.5)	2 (2.7)	0.183 <sup>a</sup>
ペニシリン系抗菌薬	5 (7.9)	2 (2.7)	0.319 <sup>a</sup>
キノロン系抗菌薬	2 (3.2)	4 (5.4)	0.828 <sup>a</sup>
マクロライド系抗菌薬	1 (1.6)	2 (2.7)	0.888 <sup>a</sup>
抗MRSA薬	2 (3.2)	1 (1.4)	0.888 <sup>a</sup>
その他	5 (7.9)	4 (5.4)	0.803 <sup>a</sup>

値: 平均値 ± 標準偏差、IQR: Interquartile range

<sup>a</sup>χ<sup>2</sup>検定、<sup>b</sup>Mann-WhitneyU検定、<sup>c</sup>t検定、<sup>d</sup>重複を含む

## 2. 患者背景

各群における患者背景を表 6 に示した。強化前群と比較して強化後群で、血清クレアチニンが有意に低く(強化前群 1.2 ± 1.7 mg/dL vs 強化後群 0.8 ± 0.5 mg/dL、平均値 ± 標準偏差、 $P=0.022$ )、白血球数が有意に高く(強化前群 10.3 ± 6.4×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> vs 強化後群 14.8 ± 19.5×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>、 $P=0.043$ )、Charlson comorbidity index が有意に低かった(強化前群 8 [5–9.8] vs 強化後群 6 [4–8.8]、中央値[四分位範囲]、 $P=0.037$ ) が、その他の項目に差は認めなかった。感染部位は呼吸器が最も多く、尿路、腹腔内が続いた。腹腔内感染(強化前群 28.3% vs 強化後群 10.8%、 $P=0.018$ )を除いて、両群間に差は認めなかった。起因菌は *Klebsiella* 属が最も多く、*Enterococcus* 属、*Escherichia coli* が続き、両群間に差は認めなかった。抗菌薬は βラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬が最も多く、カルバペネム系抗菌薬、第3世代セファロスポリン系抗菌薬が続く、両群間に差は



認めなかった。

表 7 強化前後の介入内容、臨床アウトカムの比較

	強化前群 (n = 60)	強化後群 (n = 74)	P 値
推奨内容, n (%) <sup>c</sup>			
起因菌判明後の抗菌薬の変更	29 (47.5)	23 (31.1)	0.051 <sup>a</sup>
Escalation	15 (24.6)	19 (25.7)	0.885 <sup>a</sup>
De-escalation	14 (23.0)	4 (5.4)	0.006 <sup>a</sup>
用量調節	19 (31.1)	28 (37.8)	0.417 <sup>a</sup>
初期治療薬の変更	8 (13.1)	13 (17.6)	0.637 <sup>a</sup>
細菌培養の実施	5 (8.2)	10 (13.5)	0.328 <sup>a</sup>
治療失敗, n (%) <sup>c</sup>			
効果不十分による抗菌薬変更	20 (33.3)	9 (12.2)	0.003 <sup>a</sup>
30 日感染関連死亡	2 (3.3)	2 (2.7)	1.000 <sup>a</sup>
有害事象による抗菌薬変更	2 (3.3)	2 (2.7)	1.000 <sup>a</sup>
30 日再感染率, n (%)	3/54 (5.6)	2/66 (3.0)	0.659 <sup>a</sup>
治療期間 (日), 中央値 (IQR)	14 (9–18)	11 (8–19.8)	0.188 <sup>b</sup>
入院期間 (日), 中央値 (IQR)	40 (18.8–62.8)	32 (13–61)	0.150 <sup>b</sup>
有害事象 n (%)			
肝障害	9 (15.0)	3 (4.1)	0.035 <sup>a</sup>
アレルギー	0 (0.0)	2 (2.7)	0.502 <sup>a</sup>
その他	2 (3.3)	1 (1.4)	0.587 <sup>a</sup>

IQR: Interquartile range

<sup>a</sup> $\chi^2$  検定、<sup>b</sup>Mann-WhitneyU 検定、<sup>c</sup>重複を含む

### 3. 介入内容

AST からの介入内容を表 7 に示す。起因菌判明後の抗菌薬の変更を提案する介入が最も多く、用量調節、初期治療薬の変更が続いた。起因菌判明後の抗菌薬の変更提案は強化前群と比較して強化後群で少なく(強化前群 47.5% vs 強化後群 31.1%、 $P=0.051$ )、特に de-escalation 提案は強化後群で有意に少なかった(強

化前群 23.0% vs 強化後群 5.4%、 $P = 0.006$ )。

#### 4. 介入までの時間

本研究で対象とした午前 8 時から午後 3 時における新規抗菌薬開始症例あるいは培養結果判明症例に対する介入までの時間は強化後群で有意に短縮した (強化前群  $29.9 \pm 21.5$  時間 vs 強化後群  $5.1 \pm 6.1$  時間、HR: 4.53、95% CI: 2.90–7.07、 $P < 0.001$ ; 図 5)。その結果として、午前モニタリングおよび午後モニタリング全体での新規抗菌薬開始症例あるいは培養結果判明症例に対する介入までの時間も、強化後群で有意に短縮した (強化前群  $20.5 \pm 22.0$  時間 vs 強化後群  $14.2 \pm 18.8$  時間、HR: 1.35、95%CI: 1.21–1.61、 $P < 0.001$ )。

#### 5. 臨床アウトカム

治療失敗までの日数は強化後群で有意に延長し (HR: 0.41、95%CI: 0.21–0.81、 $P < 0.001$ ; 図 6)、治療失敗率は強化後群で有意に低下した (強化前群 38.3% vs 強化後群 16.2%、 $P = 0.004$ ; 表 7)。特に、効果不十分により抗菌薬を変更した割合は強化後に有意に低下した (強化前群 33.3% vs 強化後群 12.2%、 $P = 0.003$ ; 表 7)。30 日再感染率 (強化前群 5.6% vs 強化後群 3.0%、 $P = 0.659$ ; 表 7)、治療期間 (強化前群 14 [9–18] 日 vs 強化後群 11 [8–19.8] 日、 $P = 0.188$ ; 表 7) および入院期間 (強化前群 40 [18.8–62.8] 日 vs 強化後群 32 [13–61] 日、 $P = 0.150$ ; 表 7) は両群間に差は認めなかった。

#### 6. 有害事象

全有害事象の発現率は両群間に差は認めなかったが (強化前群 18.3% vs 強化後群 8.1%、 $P = 0.132$ ; 表 7)、肝障害の発現率は強化後群で有意に低下した (強化前群 15.0% vs 強化後群 4.1%、 $P = 0.035$ ; 表 7)。

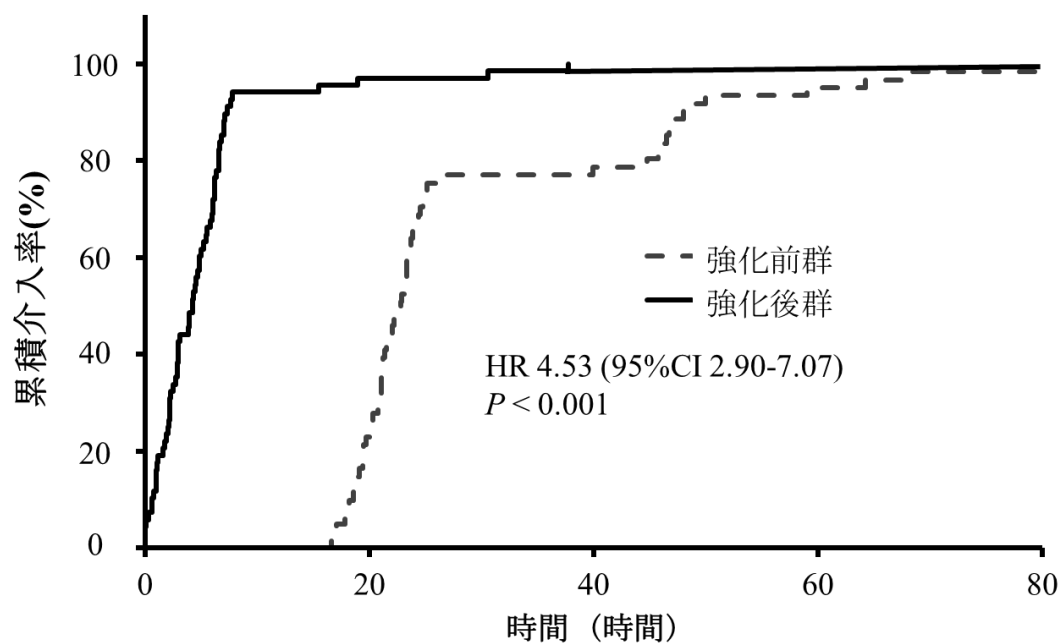


図5 強化前後の介入率の比較

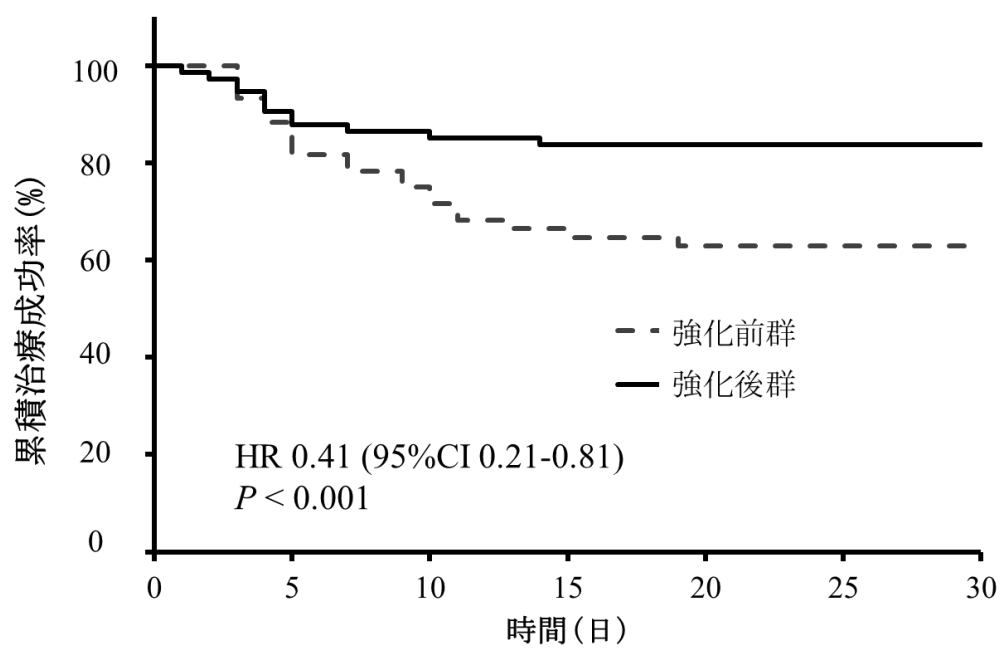


図6 強化前後の累積治療成功率の生存曲線の比較

#### 第4節 考察

感染症治療症例の頻回の監視が早期の介入に繋がり、患者の臨床アウトカムが改善したとの報告はいくつかあるが<sup>34-36)</sup>、PAFにおいて1日あたりの監視頻度を増加することにより得られる臨床アウトカムを検討した報告はない。本研究では、注射用抗菌薬投与患者を対象としたPAFにおいて1日あたりの監視頻度を増加することによって得られた臨床アウトカムを評価した。その結果、1日あたりの監視頻度を1回から2回に増加させることで、不適切な抗菌薬治療に対する介入までの時間が大幅に短縮するとともに治療失敗および肝障害の発現率が有意に低下することが判明した。

PAFは多大なる労力を要するという欠点がある<sup>37)</sup>。医療資源に制限がある現状では、毎日抗菌薬使用症例を監視するには人員不足である<sup>38)</sup>。一方で、より早期の有効抗菌薬の開始が、あらゆる感染症治療において重要である<sup>39,40,42)</sup>。岐阜大学医学部附属病院では、2015年10月にAST薬剤師を1名から2名に増員して午後にもPAFを行うことにより、新規抗菌薬開始症例あるいは培養結果判明症例の不適切な感染症治療に対するより迅速な最適化が可能となった。

本研究期間に抗菌薬の監視頻度を増加させたこと以外には介入方法に変更はなかったが、監視頻度を1日1回から1日2回に増やしASを強化することで、介入件数は1.5倍に増加した。週に1回のPAFでは介入の機会を逃し、その結果提案の受け入れ率も低かった報告があり<sup>42)</sup>、本研究では、抗菌薬の監視回数を増やしASを強化したことで、不適切な感染症治療をより早期に把握可能となり、その結果、介入の機会を失うことなく介入できたと考える。

ASの強化前と比較して、強化後では介入までの時間が大幅に短縮した。午前モニタリングと午後モニタリングを合わせた全体での介入までの時間は約6.2時間の短縮、午後モニタリング単独では約16.6時間の短縮を認めており、監視頻度以外に介入内容に変更はないことから、この結果は監視頻度の増加そのも

のが不適切な抗菌薬使用に対するより早期の介入をもたらしたことを示唆する。さらに、本研究では監視頻度の増加によって治療失敗および肝障害の発現率が低下するという臨床アウトカムを実証した。本研究の結果は、新たに抗菌薬治療が開始されたあるいは培養結果が判明した症例の早期把握が、臨床アウトカムの改善に繋がることを示しており、これは重要な知見として強調される。

抗菌薬治療の最適化により治療失敗が減少するとともに<sup>43-45)</sup>、用量の最適化により有害事象が減少し<sup>46)</sup>、これらの結果として臨床アウトカムの改善に有効であると多数の報告が示している。本研究では、用量調節及び初期治療薬の選択の介入が強化後群においてより高率であった。これらの介入が抗菌薬選択を最適化し、強化後群で効果不十分による抗菌薬の変更の減少および肝障害の発現率の低下をもたらしたと考えられる。また強化後群で細菌培養実施の提案割合が高率であったのは、監視頻度の増加により細菌培養の実施がなく抗菌薬が処方された症例を抗菌薬が実際に投与される前に把握できるようになり、結果として抗菌薬投与前に培養実施を提案する機会を逃さなかったためと考えられる。一方、起因菌判明時の抗菌薬変更の提案割合は強化後群が低率であった。これは、起因菌判明時の抗菌薬変更の提案そのものが減少したというよりも、他の提案が増え相対的に起因菌判明時の抗菌薬変更の提案の割合が低下したと考える。どの種類の介入が、臨床アウトカムに対してより効果的であるかは不明であるが、監視頻度の増加による、より早期の感染症治療の最適化があらゆる種類の介入の有効性を増強したと考える。

本研究の限界として、本研究は単施設による非無作為化後ろ向きコホート研究であり、交絡因子を完全に除外しきれない。したがって、今後多施設共同ランダム化比較試験による検証が必要である。

結論として、PAFにおいて1日あたりの抗菌薬監視頻度を増加することは、新たに抗菌薬治療が開始となった症例や培養結果が判明した症例のより早期の

把握に繋がり、その結果として不適切な抗菌薬の介入までにかかる時間を短縮し、治療失敗の低下および肝障害の発現が減少するという臨床アウトカムを実証した。

## 第3章

### 周術期クリニカルパスの改訂による術後感染予防抗菌薬の適正化がもたらす臨床アウトカム評価

#### 第1節 序論

手術部位感染 (surgical site infections: SSI) は手術における主要な合併症のひとつであり、医療関連感染の約 20%を占めている<sup>47)</sup>。術後感染予防抗菌薬の投与は、手術部位に定着あるいは手術部位を汚染する微生物による感染症への発展を防ぐことによる SSI の発現率の低下を目的とする。術後感染予防抗菌薬の適正な投与により、SSI の発現率が最大 50%低下することが報告されている<sup>48)</sup>。

術後感染予防抗菌薬の投与は十分に確立され、複数のガイドラインが発表されているが、その遵守率は様々な要因により低いことも判明している<sup>49)</sup>。術後感染予防抗菌薬に関するガイドラインの実際の遵守率は 4.9%から 70.7%と報告されている<sup>50-53)</sup>。遵守率が低い主な理由は、術後感染予防抗菌薬の投与期間がガイドラインの推奨よりも長いことであった<sup>49, 54, 55)</sup>。

不適切な術後感染予防抗菌薬の投与は、SSI の発現率の上昇、医療費の増大および多剤耐性菌の出現を助長する<sup>50, 51, 56)</sup>。さらに、手術以外にも内視鏡的逆行性胆管膵管造影などの侵襲的な治療の増加は、抗菌薬が治療後の感染予防に使用されることに繋がる<sup>57, 58)</sup>。これらの手術後または治療後の感染予防目的の抗菌薬使用を適正化することは、抗菌薬の不適正使用により増加する薬剤耐性を制御するためにも重要である<sup>59)</sup>。

日本では、2005 年の抗菌薬使用のガイドラインでは術後感染予防抗菌薬の標準投与期間は 3-5 日間が推奨されていたが<sup>60)</sup>、実際の投与期間はガイドラインよりも長く、その遵守率は低かった。その後ガイドラインが大幅に改訂され、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011 では術後感染予防抗菌薬の標準投与期間が術

後 5 日以内から術後 48 時間以内に短縮された<sup>6)</sup>。岐阜大学医学部附属病院では、手術や侵襲的治療を含めたほとんどの感染予防目的の抗菌薬がクリニカルパス化され、投与されている。クリニカルパスは「抗菌薬適正使用プログラムの実践ガイドライン」において、抗菌薬適正使用を推進する効果的な方法とされている<sup>9)</sup>。

本研究では最新のガイドラインに基づき、岐阜大学医学部附属病院の周術期クリニカルパスを改訂することにより術後感染予防抗菌薬の最適化を図るとともに臨床アウトカムに及ぼす効果を評価した。

## 第 2 節 方法

### 1. クリニカルパスの改訂

岐阜大学医学部附属病院では、クリニカルパスは全てクリニカルパス委員会で審議され、承認された後に電子カルテに登録される。Antimicrobial stewardship team (AST) は 2011 年 6 月に予防抗菌薬が含まれている全てのクリニカルパスを調査した。「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」<sup>6)</sup>を参考に、抗菌薬選択、投与量および投与期間の適切性を評価した。投与期間は、手術後あるいは手術以外の侵襲的治療後 48 時間以内の抗菌薬終了を適切とした。不適切と判定されたクリニカルパスは、該当診療科の医師および看護師と AST メンバーが協議して改訂を行った。クリニカルパスの改訂は全体で約 1 年を要し、全クリニカルパスの改訂は 2012 年 5 月に完了した。

### 2. AST の介入

AST は術後感染予防目的の抗菌薬を含むすべての注射用抗菌薬投与患者の感染症治療早期からのモニタリングとフィードバック (prospective audit with intervention and feedback: PAF) を毎日実施した<sup>10)</sup>。クリニカルパスの改訂前後で



クリニカルパスの改訂以外に AST による介入に変化はなかった。AST は、不適切な抗菌薬使用と考えられた場合、直ちに主治医に連絡をとり、適切な感染症治療となるよう提案を行った。

### 3. 研究デザイン

クリニカルパス改訂前の 2011 年 4 月 1 日から 2011 年 5 月 31 日までを改訂前群、クリニカルパス改訂後の 2012 年 6 月 1 日から 2012 年 7 月 31 日までを改訂後群として、手術あるいは手術以外の侵襲的治療医療が実施された患者を対象とした。外科的創傷分類に基づいて汚染手術であるクラス IV に分類された手術が実施された患者は除外した。患者の状態は、アメリカ麻酔科学会 (America society of anesthesiologists: ASA) の分類 (ASA 分類) を用いて評価した<sup>62)</sup>。各種データは電子カルテより抽出した。

### 4. 抗菌薬使用量

抗菌薬の使用量は、世界保健機構により規定された defined daily doses (DDDs)<sup>63)</sup> を用いて 1000 患者入院日数あたりの DDDs で評価した。SSI は、SSI 発生予防のためのガイドラインに従い、手術後 30 日以内に発生した感染と定義した<sup>64)</sup>。

### 5. 統計解析

データの解析は SPSS version 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) と GraphPad Prism version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, U.S.A.) を用いて行った。パラメトリックデータは *t* 検定、ノンパラメトリックデータは Mann-Whitney の *U* 検定または  $\chi^2$  検定で解析した。抗菌薬投与終了率は Kaplan-Meier 法により比較し、ハザード比 (HR) および 95%信頼区間 (CI) は Mantel-Cox log-rank 検定にて算出した。さらに Cox 比例ハザード解析を用いて抗菌薬投与期間延長に影響を

及ぼす要因を検討した。手術あるいは手術以外の侵襲的治療後 48 時間以内に抗菌薬投与を終了した群と 48 時間を超えて投与した群の比較にて  $P < 0.10$  の因子を多変量 Cox 比例ハザード解析した。 $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありと定義した。

## 6. 倫理的配慮

本研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た上で実施した (承認番号 24-145)。

## 第 3 節 結果

### 1. クリニカルパスの改訂

介入前の 2011 年 6 月時点で、岐阜大学医学部附属病院の周術期クリニカルパスは 171 件が運用されており、そのうち 35 件 (20.5%) を不適切な抗菌薬使用と判定した。この不適切なクリニカルパス 35 件のうち 32 件でセファロスポリン系抗菌薬が術後感染予防抗菌薬として使用されていた。全ての不適切なクリニカルパス 35 件に対して AST が介入し抗菌薬使用を適正化した。35 件のうち 10 件は抗菌薬の投与期間を短縮するように介入し、25 件は抗菌薬の投与期間の短縮および抗菌薬選択を変更するように介入した。抗菌薬の選択介入の結果、改訂前に使用されていたセファロスポリン系抗菌薬から、より狭域スペクトルのセファロスポリン系抗菌薬あるいはセフメタゾールへ変更された。抗菌薬の投与期間はクリニカルパスの改訂により有意に短縮した (改訂前群 4 [4-4.3] 日 vs 改訂後群 1 [1-1] 日、中央値 [四分位範囲]、 $P < 0.001$ )。

### 2. 患者背景

対象は、手術あるいは手術以外の侵襲的治療が実施された 1694 症例のうち、

外科的創傷分類に基づいてクラス IV (汚染手術) に分類された 37 例を除く、1657 症例とした。このうち、改訂前群が 789 症例、改訂後群が 868 症例であった。両群の症例の約 78% で手術室で手術が実施された。患者背景を表 8 に示す。改訂前群と比較して改訂後群で、年齢が有意に高く (改訂前群 63 [43–72.5] 歳 vs 改訂後群 64 [46.3–73] 歳、 $P = 0.002$ )、クリニカルパスの使用率が高く (改訂前群 57.7% vs 改訂後群 64.4%、 $P = 0.004$ )、ASA 分類スコアが低く (改訂前群 2 [1–2] [ $0.9 \pm 1.0$ ] vs 改訂後群 2 [1–2] [ $0.7 \pm 0.9$ ]、 $P = 0.028$ )、内視鏡手術の実施率が高かった (改訂前群 21.1% vs 改訂後群 27.4%、 $P = 0.004$ ) が、その他の項目に差は認めなかった。診療科は消化器外科が最も多く、眼科、婦人科が続き、両群間に差は認めなかった。

### 3. 抗菌薬使用量

抗菌薬使用量を表 9 に示した。抗菌薬使用量は、改訂後群の第 1 世代セファロスポリン系抗菌薬 (改訂前群 44.0 [42.2–45.3] DDDs/1000 患者入院日数 vs 改訂後群 41.5 [38.8–43.0] DDDs/1000 患者入院日数、 $P = 0.024$ )、第 2 世代セファロスポリン系抗菌薬 (改訂前群 4.7 [4.5–5.2] DDDs/1000 患者入院日数 vs 改訂後群 3.8 [3.6–4.0] DDDs/1000 患者入院日数、 $P = 0.022$ )、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬 (改訂前群 25.4 [22.8–32.1] DDDs/1000 患者入院日数 vs 改訂後群 22.1 [20.9–23.4] DDDs/1000 患者入院日数、 $P = 0.018$ ) および第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬 (改訂前群 16.7 [13.7–19.9] DDDs/1000 患者入院日数 vs 改訂後群 13.0 [9.5–16.3] DDDs/1000 患者入院日数、 $P = 0.038$ ) で有意に減少した。ペニシリン系抗菌薬、セファマイシン系抗菌薬およびカルバペネム系抗菌薬の使用量は両群間で差は認めなかった。

表 8 改訂前後の患者背景の比較

	改訂前群 (n = 789)	改訂後群 (n = 868)	P 値
性別 (男性/女性), n	430/359	437/431	0.091 <sup>a</sup>
年齢 (歳), 中央値 (IQR)	63 (43–72.5)	64 (46.3–73)	0.002 <sup>b</sup>
入院日数 (日), 中央値 (IQR)	10 (5–18.5)	9 (4–16)	0.023 <sup>b</sup>
クリニカルパスの使用, n (%)	455 (57.7)	559 (64.4)	0.004 <sup>a</sup>
手術室の使用, n (%)	617 (78.2)	672 (77.4)	0.703 <sup>a</sup>
ASA全身状態分類, 中央値 (IQR), [平均値 ± 標準偏差]	2 (1–2), [0.9 ± 1.0]	2 (1–2), [0.7 ± 0.9]	0.028 <sup>b</sup>
内視鏡手術, n (%)	169 (21.4)	238 (27.4)	0.004 <sup>a</sup>
診療科, n (%)			
消化器外科	99 (12.5)	103 (11.9)	0.672 <sup>a</sup>
眼科	84 (10.6)	97 (11.2)	0.730 <sup>a</sup>
産婦人科	74 (9.4)	101 (11.6)	0.135 <sup>a</sup>
循環器内科	68 (8.6)	78 (9.0)	0.792 <sup>a</sup>
泌尿器科	71 (9.0)	70 (8.1)	0.496 <sup>a</sup>
整形外科	76 (9.6)	60 (6.9)	0.044 <sup>a</sup>
脳神経外科	58 (7.4)	67 (7.7)	0.777 <sup>a</sup>
消化器内科	53 (6.7)	65 (7.5)	0.542 <sup>a</sup>
耳鼻科	53 (6.7)	58 (6.7)	0.977 <sup>a</sup>
皮膚科	30 (3.8)	31 (3.6)	0.803 <sup>a</sup>
口腔外科	25 (3.2)	31 (3.6)	0.650 <sup>a</sup>
呼吸器外科	26 (3.3)	30 (3.5)	0.856 <sup>a</sup>
心臓血管外科	26 (3.3)	29 (3.3)	0.959 <sup>a</sup>
高次救命	12 (1.5)	18 (2.1)	0.399 <sup>a</sup>
乳腺外科	10 (1.3)	8 (0.9)	0.659 <sup>a</sup>
その他	24 (3.0)	22 (2.5)	0.530 <sup>a</sup>

IQR: Interquartile range

<sup>a</sup>χ<sup>2</sup>検定, <sup>b</sup> Mann-Whitney U検定

ASA: American Society of Anesthesiologists

表9 クリニカルパス改訂前後の抗菌薬使用量と臨床アウトカムの比較

	改訂前群 (n = 789)	改訂後群 (n = 868)	P 値
抗菌薬使用量 (DDDs/1000 患者入院日数), 中央値 (IQR)			
ペニシリン系抗菌薬	51.8 (41.1–57.4)	54.8 (51.9–57.7)	0.204 <sup>a</sup>
第1世代セファロスポリン系抗菌薬	44.0 (42.2–45.3)	41.5 (38.8–43.0)	0.024 <sup>a</sup>
第2世代セファロスポリン系抗菌薬	4.7 (4.5–5.2)	3.8 (3.6–4.0)	0.022 <sup>a</sup>
セファマイシン系抗菌薬	7.0 (6.5–8.4)	7.8 (7.2–8.4)	0.273 <sup>a</sup>
第3世代セファロスポリン系抗菌薬	25.4 (22.8–32.1)	22.1 (20.9–23.4)	0.018 <sup>a</sup>
第4世代セファロスポリン系抗菌薬	16.7 (13.7–19.9)	13.0 (9.5–16.3)	0.038 <sup>a</sup>
カルバペネム系抗菌薬	23.6 (18.1–27.1)	23.9 (22.3–25.6)	0.773 <sup>a</sup>
抗菌薬投与期間 (日), 中央値 (IQR), [平均値 ± 標準偏差]	3 (1–5), [4.0 ± 5.6]	2 (1–3), [2.6 ± 3.7]	< 0.001 <sup>a</sup>
手術室の使用あり	3 (2–6), [4.8 ± 6.0]	2 (1–3), [3.1 ± 4.0]	< 0.001 <sup>a</sup>
手術室の使用なし	0 (0–2), [1.2 ± 1.7]	0 (0–2), [0.8 ± 1.1]	< 0.001 <sup>a</sup>
クリニカルパスの使用	3 (1–4), [3.4 ± 3.7]	2 (1–3), [2.2 ± 2.8]	< 0.001 <sup>a</sup>
手術または手術以外の侵襲的治療後48時間以内の抗菌薬投与終了, n (%)	492 (62.4)	710 (81.8)	< 0.001 <sup>a</sup>
手術部位感染, n (%)	45 (5.7)	37 (4.3)	0.177 <sup>b</sup>

IQR: Interquartile range

<sup>a</sup> Mann-Whitney *U* 検定, <sup>b</sup>  $\chi^2$  検定

DDDs: defined daily doses,

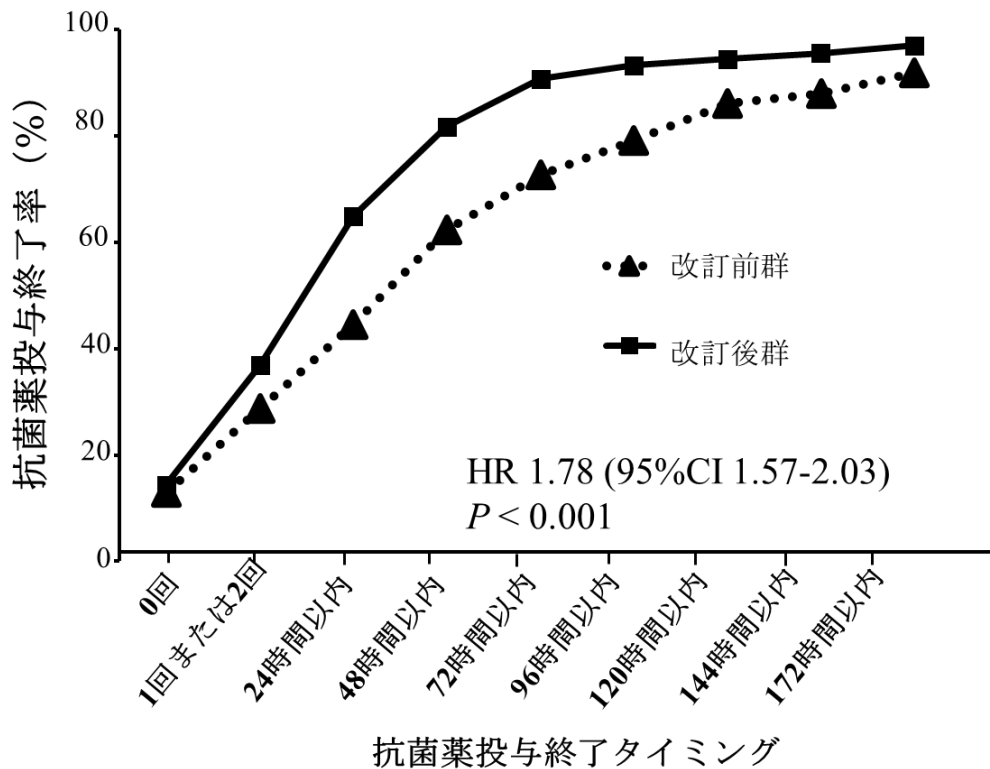


図7 クリニカルパス改訂前後の抗菌薬投与終了率の生存曲線の比較

#### 4. 臨床アウトカム

クリニカルパスの改訂後の臨床アウトカムを表9に示す。抗菌薬投与期間は改訂後群で有意に短縮し（改訂前群 3 [1-5] 日 vs 改訂後群 2 [1-3] 日、 $P < 0.001$ ）、手術または手術以外の侵襲的治療後 48 時間以内に抗菌薬投与を終了した割合も介入後群で有意に上昇した（改訂前群 62.4% vs 改訂後群 81.8%、 $P < 0.001$ ）。手術室で実施した手術における抗菌薬投与期間（改訂前群 3 [2-6] 日 vs 改訂後群 2 [1-3] 日、 $P < 0.001$ ）、手術室を使用していない非外科的侵襲治療における抗菌薬投与期間（改訂前群 0 [0-2] [1.2 ± 1.7] 日 vs 改訂後群 0 [0-2] [0.8 ± 1.1] 日、 $P < 0.001$ ）およびクリニカルパスを使用した手術または非外科的侵襲治療での抗菌薬投与期間（改訂前群 3 [1-4] 日 vs 改訂後群 2 [1-3] 日、 $P < 0.001$ ）はそれぞれ改訂後群で有意に短縮した。手術または非外科的侵襲治療後 48 時間

以内の抗菌薬終了率は、改訂後群で有意に上昇した (HR: 1.78; 95% CI: 1.57–2.03;  $P < 0.001$ ; 図 7) 。一方で、SSI の発現率は両群間で差は認めなかった (改訂前群 5.7% vs 改訂後群 4.3%、 $P = 0.177$ ) 。

## 5. 抗菌薬投与期間延長のリスク要因

手術または手術以外の侵襲的治療後 48 時間以内に抗菌薬投与が終了した群 (48 時間以内終了群) と 48 時間を超えて抗菌薬を投与した群 (48 時間超投与群) の患者背景を比較した結果、性別 (48 時間以内終了群 665/537 vs 48 時間超投与群 202/253 [男性/女性]、 $P < 0.001$ ) 、年齢 (48 時間以内終了群 65 [49–73] 歳 vs 48 時間超投与群 60 [41–71] 歳、 $P < 0.001$ ) 、クリニカルパスの改訂 (48 時間以内終了群 59.1% vs 48 時間超投与群 34.7%、 $P < 0.001$ ) 、クリニカルパスの使用 (48 時間以内終了群 65.3% vs 48 時間超投与群 50.3%、 $P < 0.001$ ) 、手術室の使用 (48 時間以内終了群 70.6% vs 48 時間超投与群 96.7%、 $P < 0.001$ ) 、内視鏡手術 (48 時間以内終了群 24.5% vs 48 時間超投与群 9.5%、 $P < 0.001$ ) および SSI の発現 (48 時間以内終了群 0.5% vs 48 時間超投与群 16.7%、 $P < 0.001$ ) において有意差を認めた (表 10) 。

これらを説明変数として多変量 Cox 比例ハザード解析を実施した結果、抗菌薬投与期間を短縮する有意な要因としてクリニカルパスの改訂 (HR: 0.69; 95% CI: 0.63–0.76;  $P < 0.001$ ) 、内視鏡手術 (HR: 0.54; 95% CI: 0.48–0.61;  $P < 0.001$ ) およびクリニカルパスの使用 (HR: 0.87; 95% CI: 0.79–0.97;  $P = 0.011$ ) が検出された (表 11) 。また、手術室の使用 (HR: 2.94; 95% CI: 2.58–3.35;  $P < 0.001$ ) および SSI の発現 (HR: 4.57; 95% CI: 3.51–5.94;  $P < 0.001$ ) は抗菌薬投与期間を延長する有意な要因であった。

表 10 手術または手術以外の侵襲的治療後 48 時間以内の抗菌薬終了群と 48 時間を超えて抗菌薬を投与した群の患者背景の比較

	48 時間以内の 抗菌薬終了群 (n = 1202)	48 時間を超えて 抗菌薬を投与した群 (n = 455)	P 値
性別 (男性/女性), n	665/537	202/253	< 0.001 <sup>b</sup>
年齢 (歳), 中央値 (IQR)	65 (49–73)	60 (41–71)	< 0.001 <sup>a</sup>
クリニカルパスの改訂, n (%)	710 (59.1)	158 (34.7)	< 0.001 <sup>b</sup>
クリニカルパスの使用, n (%)	785 (65.3)	229 (50.3)	< 0.001 <sup>b</sup>
手術室の使用, n (%)	849 (70.6)	440 (96.7)	< 0.001 <sup>b</sup>
ASA 分類, 中央値 (IQR)	2 (1–2)	2 (1–2)	0.252 <sup>a</sup>
内視鏡手術, n (%)	295 (24.5)	43 (9.5)	< 0.001 <sup>b</sup>
SSI の発現, n (%)	6 (0.5)	76 (16.7)	< 0.001 <sup>a</sup>

IQR: Interquartile range

<sup>a</sup> $\chi^2$ 検定, <sup>b</sup> Mann-Whitney *U*検定

表 11 抗菌薬投与期間延長に影響する因子の多変量 Cox 比例ハザード解析

因子	HR	95% CI		P 値
		上限	下限	
女性	0.96	0.87	1.06	0.457
年齢 65 歳以上	0.98	0.89	1.09	0.767
クリニカルパスの改訂	0.69	0.63	0.76	< 0.001
内視鏡手術	0.54	0.48	0.61	< 0.001
クリニカルパスの使用	0.87	0.79	0.97	0.011
手術室の使用	2.94	2.58	3.35	< 0.001
SSI の発現	4.57	3.51	5.94	< 0.001

HR: ハザード比, CI: 信頼区間



#### 第4節 考察

術後感染予防抗菌薬の不適切な使用は現在も大きな問題である。さらに、手術以外の侵襲的治療での術後感染予防目的の抗菌薬の使用も増加している<sup>65)</sup>。一方、臨床医に対する教育的な介入をしても、術後感染予防抗菌薬のガイドラインの遵守率は改善せず、その効果は小さい<sup>66)</sup>。本研究では岐阜大学医学部附属病院の術後感染予防抗菌薬の使用を改善するために、抗菌薬の使用が不適切と考えられるクリニカルパスの改訂を実施した。クリニカルパスの改訂により、手術および手術以外の侵襲的治療後の感染予防抗菌薬の投与期間は有意に短縮し、さらに SSI の発現率を上昇させることなく抗菌薬の使用量が減少した。さらに重要なこととして、クリニカルパスの改訂およびクリニカルパスの使用が抗菌薬投与期間を短縮する有意な因子であったという事実は、クリニカルパスの抗菌薬を最適化することが術後感染予防抗菌薬の使用を改善するための効果的な方法であることを強く示唆するものである。

術後感染予防抗菌薬の約 3 分の 1 が手術室以外で使用されているとの報告もあり<sup>65)</sup>、本研究においても手術室で実施された手術は約 78%と同等の割合であった。本研究での予防抗菌薬の不適切使用は 28.4%に認められ、その理由は投与期間が長いことが最も多く、この結果も既報と一致していた<sup>49, 54, 65, 67)</sup>。したがって、クリニカルパスの改訂は手術および手術以外の侵襲的治療後の感染予防抗菌薬の投与期間の最適化に有効な手段であると考ええる。

本研究ではクリニカルパス改訂の第一歩として、日本の術後感染予防抗菌薬のガイドラインである JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011 に従い<sup>61)</sup>、術後 48 時間以内の抗菌薬投与中止を適切な予防抗菌薬の投与期間と定義したが、欧州および米国のガイドラインでは、手術後 24 時間以上の予防抗菌薬の投与は一般に推奨されていない<sup>68, 69)</sup>。実際に本研究での手術または手術以外の侵襲的治療後 48 時間以内の抗菌薬投与終了率は上昇したが、手術後 24 時間以上の抗菌薬投与は

依然として実施されており、今後投与期間をさらに短縮させる介入が必要である。

介入前は不適切なクリニカルパスはすべて抗菌薬の投与期間が長く、不適切なクリニカルパスの 91%で広域なセファロスポリン系抗菌薬が使用されていた。そこで広域なセファロスポリン系抗菌薬からより狭域なスペクトルのセファロスポリン系抗菌薬あるいはセフメタゾールへの変更および投与期間への介入を行った。これらの介入の結果として、投与期間は有意に短縮し、各世代のセファロスポリン系抗菌薬の使用量が有意に減少した。特に、術後感染予防抗菌薬として主に使用される第 1 および第 2 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量は、クリニカルパス改訂後に有意に減少した。著者らは以前に PAF 実践による抗菌薬使用量の変化を報告したが、第 1 および第 2 世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量の減少は認めなかったことから<sup>10)</sup>、この減少はクリニカルパスへの介入効果と考える。一方で、著者らの以前の PAF 実践の報告では、術後感染予防抗菌薬として使用されないカルバペネム系抗菌薬の使用量が減少していた。そこで、カルバペネム系抗菌薬の使用量を合わせて調査することでクリニカルパスへの介入に PAF 実践の影響がないことを検証した。その結果、カルバペネム系抗菌薬の使用量に変化はなかったことから、各世代のセファロスポリン系抗菌薬の使用量の減少は、PAF 実践によるものではなく、今回のクリニカルパスへの介入による効果と考えられた。

これまでに術後感染予防抗菌薬を含んだクリニカルパスへの介入により抗菌薬の使用量が減少したとする報告はあるが<sup>70)</sup>、抗菌薬投与期間を短縮する要因を分析した報告はない。本研究では、多変量 Cox 比例ハザード解析によりクリニカルパスの改訂が投与期間を短縮する有意な因子であることを検証した。同様に内視鏡手術およびクリニカルパスの使用は投与期間を短縮する有意な因子であった。反対に、手術室の使用および SSI の発現は投与期間を延長する有意な

因子であった。手術時の抗菌薬の投与は SSI の発現予防に有効であり、術後感染予防抗菌薬のガイドラインは世界中で確立されているが、その遵守率は低い<sup>49)</sup>。一方、術後感染予防抗菌薬のガイドライン遵守率は低いにも関わらず、術後感染予防抗菌薬のプロトコル遵守率は高いことを示す報告がある<sup>65)</sup>。この事実は、クリニカルパスの改訂すなわちプロトコルの最適化が、術後感染予防抗菌薬の使用の適正化に効果的な手段であることを裏付けている。

本研究の限界として、本研究は単施設による非無作為化後ろ向きコホート研究である。後ろ向き研究のため交絡因子を完全に除外しきれない。しがたって、今後多施設共同ランダム化比較試験による検証が必要である。

結論として、周術期クリニカルパスの改訂への介入を行うことで術後感染予防抗菌薬の使用が適正化され、結果として SSI の発現率に影響を与えることなく、抗菌薬の使用量の減少および抗菌薬の投与期間の短縮に繋がることが実証された。

## 総括

薬剤耐性は世界的な脅威であり、薬剤耐性への取り組みとして antimicrobial stewardship (AS) が注目されている。本研究では、岐阜大学医学部附属病院での抗菌薬適正使用をさらに推進するために強化した AS による臨床アウトカムについて評価を行った。

第 1 章では感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックの実践によるカルバペネム系抗菌薬使用患者での臨床アウトカムを評価した。感染症治療開始時から抗菌薬使用を監視することにより、カルバペネム系抗菌薬使用患者において、より早期の抗菌薬選択の適正化および de-escalation を推進し、その結果として治療失敗および再感染の著明な減少とともに肝障害などの有害事象の減少という臨床アウトカムの改善に繋がることが示唆された。

第 2 章では感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックにおける監視頻度を 1 日 1 回から 1 日 2 回に増加することによる臨床アウトカムを評価した。監視頻度の増加により、抗菌薬が開始された患者をより早期に把握でき AST が不適切な抗菌薬使用に介入するまでの時間が有意に短縮した。その結果として治療失敗および肝障害の減少といった臨床アウトカムの改善に繋がることが示唆された。

第 3 章では周術期クリニカルパスの改訂による術後感染予防抗菌薬の適正化がもたらす臨床アウトカムを評価した。AST がクリニカルパス改訂の介入を実施することで、術後感染予防抗菌薬の使用が適正化され、その結果として SSI の発現を増加させることなく抗菌薬の使用量の減少および抗菌薬投与期間の短縮に繋がることが示唆された。

結論として、本研究では感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックを主軸とした抗菌薬適正使用支援が臨床アウトカムの改善に繋がることが実

証するとともに、監視頻度の増加や周術期クリニカルパスの改訂といった AS の更なる強化が適正使用を推進し、更なる臨床アウトカムをもたらすことを実証した。日本においては、感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックに基づいた AS も始まったばかりであり、その効果も十分に検証されていないが、本研究ではこの感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックに基づいた AS の臨床アウトカムに加え、さらなる体制強化のアウトカムも実証した。本研究で得られた知見は、今後の我が国の抗菌薬の適正使用推進体制の在り方を考える上での重要なエビデンスとなる。本研究の結果をもとに、各施設が感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックを中心とした強力な AS の実践に積極的に取り組み、日本全体での抗菌薬適正使用が強化されれば、結果として感染症治療において抗菌薬の持つ力が最大限に発揮されることが期待できる。

## 謝辞

本稿を纏めるのに際し、終始御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学 実践薬学大講座 地域医療実践薬学研究室 教授 林 秀樹先生、岐阜薬科大学 実践薬学大講座 地域医療実践薬学研究室 助教 山下 修司先生に深甚なる謝意を表します。

本研究を遂行するにあたり、数々のご指導、ご協力をいただくとともに本論文作成に際して、御懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました岐阜大学医学部附属病院 薬剤部長 鈴木 昭夫先生、岐阜大学医学部附属病院 薬剤部 丹羽 隆先生に深く感謝いたします。

本研究の実施にあたり、甚大なるご支援をいただきました岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター 教授 馬場 尚志先生、岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター 前教授 村上 啓雄先生、岐阜大学医学部附属病院薬剤部の諸先生方、生体支援センターの諸先生方に深く感謝いたします。

## 参考文献

- 1) World Health Organization (WHO). 2014. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. WHO, Geneva, Switzerland.
- 2) Centers for Disease Control (CDC). 2013. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
- 3) Riddle MS, DuPont HL, Connor BA, ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults, *Am. J. Gastroenterol.*, **111**, 1-21 (2016)
- 4) Hughes JM, Preserving the lifesaving power of antimicrobial agents, *JAMA*, **305**, 1027-1028 (2011)
- 5) World Health Organization, Global action plan on antimicrobial resistance, 2015([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_ene.pdf?sequence=1;2015](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_ene.pdf?sequence=1;2015), Accessed December 10, 2021.)
- 6) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議,薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020 (2016) (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>, Accessed December 10, 2021.)
- 7) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE *et al.*, Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance AS, *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 159-177 (2007)
- 8) 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会, 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス, 日本環境感染学会誌 2017; 32:I-38
- 9) Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM *et al.*, 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 (2016)
- 10) Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T *et al.* Outcome measurement of extensive implementation of AS in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int. J. Clin. Pract.*, **66**, 999-1008 (2012)

- 11) Niwa T, Watanabe T, Goto T *et al.*, Daily Review of Antimicrobial Use Facilitates the Early Optimization of Antimicrobial Therapy and Improves Clinical Outcomes of Patients with Bloodstream Infections. *Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 721-727 (2016)
- 12) Niwa T, Watanabe T, Suzuki K *et al.*, Early optimization of antimicrobial therapy improves clinical outcomes of patients administered agents targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **41**, 19-25 (2016)
- 13) Paterson DL, Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am. J. Infect. Control.*, **34**, 20-28 (2006)
- 14) Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY *et al.*, Impact of a Carbapenem AS Program on Patient Outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **61**, e00736-17 (2017)
- 15) Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE, Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53**, 1983-1986 (2009)
- 16) Sistanizad M, Koucheh M, Miri M *et al.*, Carbapenem Restriction and its Effect on Bacterial Resistance in an Intensive Care unit of a Teaching Hospital. *Iran. J. Pharm. Res.*, **12**, 503-509 (2013)
- 17) Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H *et al.*, Sustained pediatric AS program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int. J. Infect. Dis.*, **64**, 69-73 (2017); **64**: 69–73.
- 18) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.*, **40**, 373-383 (1987)
- 19) Sakoulas G, Brown J, Lamp KC, Friedrich LV, Lindfield KC, Clinical outcomes of patients receiving daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections and assessment of clinical factors for daptomycin failure: a retrospective cohort study utilizing the Cubicin Outcomes Registry and Experience. *Clin. Ther.*, **31**, 1936-1945 (2009)



- 20) Raad I, Hachem R, Hanna H *et al.*, Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, **53**, 646-649 (2004)
- 21) Liew YX, Lee W, Loh JC *et al.*, Impact of an AS programme on patient safety in Singapore General Hospital. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **40**, 55-60 (2012)
- 22) Japanese Society of Chemotherapy; Antimicrobial Agents Safety Evaluation Standards Committee, Watanabe A, Tokue Y *et al.*, Criteria for safety evaluation of antimicrobial agents. *J. Infect. Chemother.*, **17**, 139-147 (2011)
- 23) JCOG/JSCO. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v3.0 for Japanese. *Int. J. Clin. Oncol.*, **9**, 1-82 (2004)
- 24) Yoon YK, Yang KS, Lee SE *et al.*, Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. *PLoS One*, **9**, e99101 (2014)
- 25) Ni Riain U, Tierney M, Doyle C *et al.*, Targeted de-escalation rounds may effectively and safely reduce meropenem use. *Ir. J. Med. Sci.*, **186**, 729-723 (2017)
- 26) Teng CB, Ng TM, Tan MW *et al.*, Safety and effectiveness of improving carbapenem use via prospective review and feedback in a multidisciplinary AS programme. *Ann. Acad. Med. Singapore*, **44**, 19-25 (2015)
- 27) Chimata M, Nagase M, Suzuki Y, Shimomura M, Kakuta S, Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**, 229-233 (1993)
- 28) Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I, Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration-toxicity relationships. *J. Antimicrob. Chemother.*, **72**, 2891-2897 (2017)
- 29) Health, United States, 2015: With special feature on racial and ethnic health disparities. National Center for Health Statistics; 2016. Report No. 2016-1232.

- 30) Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E, Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based AS programs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **60**, 4840-4852 (2016)
- 31) Liew YX, Lee W, Tay D *et al.*, Prospective audit and feedback in AS: Is there value in early reviewing within 48 h of antimicrobial prescription? *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **45**, 168-173 (2015)
- 32) Loo LW, Liew YX, Lee W *et al.*, Discontinuation of antibiotic therapy within 24 hours of treatment initiation for patients with no clinical evidence of bacterial infection: a 5-year safety and outcome study from Singapore General Hospital AS Program. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **53**, 606-611 (2019)
- 33) Campbell TJ, Decloe M, Gill S *et al.*, Every antibiotic, every day: Maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use. *PLoS One*, **12**, e0178434 (2017)
- 34) Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y *et al.*, Clinical outcome of pharmacist-led prospective audit with intervention and feedback after expansion from patients using specific antibiotics to those using whole injectable antibiotics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **38**, 593-600 (2019)
- 35) DiazGrandos CA, Prospective audit for AS in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am. J. Infect. Control*, **40**, 526-529 (2012)
- 36) Hagiwara D, Sato K, Miyazaki M *et al.*, The impact of earlier intervention by an AS team for specific antimicrobials in a single weekly intervention. *Int. J. Infect. Dis.*, **77**, 34-39 (2018)
- 37) Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY, AS: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence*, **4**, 151-157 (2013)
- 38) Howard P, Pulcini C, Levy Hara G *et al.*, An international cross-sectional survey of AS programmes in hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.*, **70**, 1245-1255 (2015)

- 39) Fowler S, Webber A, Cooper BS *et al.*, Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J. Antimicrob. Chemother.*, **59**, 990-1005 (2007)
- 40) Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G *et al.*, Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit. Care Med.*, **42**, 1749-1755 (2014)
- 41) Kumar A, Roberts D, Wood KE *et al.*, Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.*, **34**, 1589-1596 (2006)
- 42) Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK, Implementation of an AS program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, **4**, 54 (2015)
- 43) Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A *et al.*, De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, **40**, 32-40 (2014)
- 44) Zasowski EJ, Claeys KC, Lagnf AM, Davis SL, Rybak MJ, Time is of the essence: The impact of delayed antibiotic therapy on patient outcomes in hospital-onset Enterococcal bloodstream infections. *Clin. Infect. Dis.*, **62**, 1242-1250 (2016)
- 45) Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A *et al.*, Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**, 3510-3515 (2007)
- 46) Freeman CD, Strayer AH, Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacotherapy*, **16**, 1093-1102 (1996)
- 47) de Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V *et al.*, Surgical site infection: incidence and

- impact on hospital utilization and treatment costs. *Am. J. Infect. Control.*, **37**, 387-377 (2009)
- 48) WHOP Safety WHO Guidelines for Safe Surgery 2009: safe surgery saves lives. World Health Organization
- 49) Tourmousoglou CE, Yiannakopoulou ECh, Kalapothaki V, Bramis J, St Papadopoulos J, Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *J. Antimicrob. Chemother.*, **61**, 214-218 (2008)
- 50) van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ *et al.*, Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, **56**, 1094-1102 (2005)
- 51) Abdel-Aziz A, El-Menyar A, Al-Thani H *et al.*, Adherence of surgeons to antimicrobial prophylaxis guidelines in a tertiary general hospital in a rapidly developing country. *Adv. Pharmacol. Sci.*, 842593 doi: 10.1155/2013/842593 (2013)
- 52) Abdel-Aziz A, Bassetti M, Orengo G *et al.*, Adherence to international and national recommendations for the prevention of surgical site infections in Italy: results from an observational prospective study in elective surgery. *Am. J. Infect. Control*, **40**, 969-972 (2012)
- 53) Hohmann C, Eickhoff C, Radziwill R, Schulz M, Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery patients in German hospitals: a multicentre evaluation involving pharmacy interns. *Infection*, **40**, 131-137 (2012)
- 54) Schmitt C, Lacerda RA, Padoveze MC, Turrini RN, Applying validated quality indicators to surgical antibiotic prophylaxis in a Brazilian hospital: learning what should be learned. *Am. J. Infect. Control*, **40**, 960-962 (2012)
- 55) Al-Momany NH, Al-Bakri AG, Makahleh ZM, Wazaify MM, Adherence to international antimicrobial prophylaxis guidelines in cardiac surgery: a Jordanian study demonstrates need for quality improvement. *J. Manag. Care Pharm.*, **15**, 292-271 (2009)

- 56) van Disseldorp J, Slingenberg EJ, Matute A *et al.*, Application of guidelines on preoperative antibiotic prophylaxis in León, Nicaragua. *Neth. J. Med.*, **64**, 411-416 (2006)
- 57) Sutcliffe JA, Briggs JH, Little MW *et al.*, Antibiotics in interventional radiology. *Clin. Radiol.*, **70**, 223-234 (2015)
- 58) ASGE Standards of Practice Committee, Khashab MA, Chithadi KV *et al.*, Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, **81**, 81-89 (2015)
- 59) Schmitt C, Lacerda RA, Turrini RNT *et al.*, Improving compliance with surgical antibiotic prophylaxis guidelines: A multicenter evaluation. *Am. J. Infect. Control*, **45**, 1111-1115(2017)
- 60) 日本感染症学会 日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 東京, 2005. p.50-3.
- 61) JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011, ライフサイエンス出版, 東京, 2012. p182-8.
- 62) ASA physical status classification system last approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014 American Society of Anesthesiologists website. (<https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> Accessed December 10, 2021.)
- 63) Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022. Oslo, Norway, 2021. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology website. ([https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf), Accessed January 7, 2022.)
- 64) Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **13**, 606-608 (1992)
- 65) Deelen JWT, Visser CE, Prins JM, van Hest RM, Antimicrobial prophylaxis outside the operating theatre, an audit in a university hospital. *BMC Infect. Dis.*, **17**, 296

(2017)

- 66) Knox MC, Edye M, Educational AS Intervention Ineffective in Changing Surgical Prophylactic Antibiotic Prescribing. *Surg. Infect.*, **17**, 224-228 (2016)
- 67) Askarian M, Moravveji AR, Mirkhani H, Namazi S, Weed H, Adherence to American Society of Health-System Pharmacists surgical antibiotic prophylaxis guidelines in Iran. *Infect. Control Hosp Epidemiol.*, **27**, 876-878 (2006)
- 68) Alexander JW, Solomkin JS, Edwards MJ, Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann. Surg.*, **253**, 1082-1093 (2011)
- 69) Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M, Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **9**, doi: 10.1002/14651858.CD001181.pub4. (2014)
- 70) Yamaki S, Satoi S, Toyokawa H *et al.*, The clinical role of critical pathway implementation for pancreaticoduodenectomy in 179 patients. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, **20**, 271-278 (2013)