

日本小児感染症学会若手会員研修会第6回瀬戸内セミナー

自施設でできる抗菌薬適正使用戦略

—子どもたちに使える抗菌薬を残そう—

グループワーク：グループE

渡部 達¹⁾ 小野 貴志²⁾ 古波藏 都 秋³⁾佐藤 大記⁴⁾ 山田 健太⁵⁾ 鈴木 道雄⁶⁾

チューター

荘 司 貴代⁷⁾ 成 相 昭 吉⁸⁾

はじめに

抗菌薬開発の歴史は耐性菌との戦いの歴史でもあった。1940～1960年代にかけては耐性菌に対する抗菌薬の開発が盛んであったが、1970年代以降は新しい作用機序をもつ抗菌薬の開発が停滞した。一方で抗菌薬の使用量は増加し、耐性菌の増加を助長している。多剤耐性菌の出現は社会問題となっている^{1,2)}。マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の流行は記憶に新しい。感染症関連の学会でMRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*), PRSP (penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*), ESBL (extended spectrum beta-lactamase) 産生菌による重症・死亡は毎年報告されている。

耐性菌による合併症・難治例・治療失敗例は、多くの小児科医が経験しているだろう。そこで確実に予防行動をとっているだろうか？ 病児の不幸な転帰を「小児で免疫が未熟だから」、「まれな症例だった」、「もともと全身状態が悪かったから」と、反省もなく受け流してはいないだろうか？

子どもたちを耐性菌感染症の被害から守るために小児科医として何ができるだろうか？ 将来に使える抗菌薬を残すために、抗菌薬適正使用の推進は急務である。われわれは「自施設でできる抗菌薬適正使用」をテーマに選択し、グループで検討した内容について報告する。

1. 抗菌薬適正使用プログラムとはなにか

世界各国では、耐性菌拡大の危機的状況に対して抗菌薬の適正使用が重要視されるようになり、1990年代に英国を発信地として、antimicrobial stewardship program (ASP) が提唱された^{3,4)}。ASPは、抗菌薬適正使用管理プログラムと訳される。医師、薬剤師、細菌検査技師、看護師などがチームとなって院内での抗菌薬使用を管理するものである。すでに導入している施設では耐性菌の減少に大きな成果をあげている。ASPの実践は、適切な抗菌薬使用を促し、最大限の治療効果、医療費の減少、抗菌薬による副作用の減少、そして耐性菌の減少をもたらす。

ASPは単なる処方規制ではなく、医師への教育的介入を伴う。2007年に発行された米国感染病学

Key words : 抗菌薬適正使用管理プログラム, 感染制御チーム, 耐性菌, アンチバイオグラム, 小児科

- 1) 浜松労災病院小児科
- 2) 福島県立医科大学小児科
- 3) あいち小児保健医療総合センター感染免疫科
- 4) 仙台医療センター小児科
- 5) 福井大学小児科
- 6) 名古屋記念病院小児科
- 7) 静岡県立こども病院小児感染症科
- 8) 横浜南共済病院小児科

会のASPガイドライン⁵⁾で示される具体的活動のなかでは、主軸として①介入とフィードバックによる前向きな抗菌薬管理、②院内抗菌薬の制限と特定の抗菌薬に対する許可制の必要性の2つを位置づけている。また、補助的に①抗菌薬の適正使用に関する教育活動、②各施設のアンチバイオグラムに基づく初期抗菌薬使用ガイドラインの作成、③抗菌薬の最適治療 (de-escalation) の促進、④適切な投与量の調整、⑤適切な静注抗菌薬から経口薬への変更、⑥抗菌薬併用療法の適応の限定があげられている。症例1 ASP介入の具体例を示す。

症例1 ASP介入の具体例 (処方前許可制)

3カ月男児で39°C台の発熱を主訴に来院した。他のバイタルサインは正常で、哺乳も保たれ、呼吸器・消化器症状はなかった。膿尿・細菌尿があり、尿路感染症と診断された。担当医Aがメロペネム60 mg/kg/dayを処方したところ、ICT医師から電話連絡があった。「A先生、制限抗菌薬が処方されたと薬局から連絡がありました。患者さんの状態が悪いのでしょうか？お手伝いします」といって病棟にやってきました。

担当医AはICT医師とともに診察し、指導の下、血液培養と尿培養を採取した。また、全身状態は安定していたため、大腸菌のアンチバイオグラムに基づき、第2世代セフェム系抗菌薬のセフォチアム150 mg/kg/day分3点滴静注を推奨され、変更して開始した。

2日後、患児は解熱し活気は良好に維持されていた。入院時の血液培養は陰性で、尿培養からアンピシリン感受性の*E. coli*が大腸菌が10⁵個検出された。尿路の通過障害はなかった。担当医はICTに相談したところ、「尿路の通過障害や腎膿瘍がなければアモキシシリン90 mg/kg/day内服にして、計7日間の治療としましょう」を推奨された。

II. 抗菌薬適正使用が進まない理由

われわれはグループで議論を行い、抗菌薬適正使用が進まない原因として、表1のような理由を

表1 抗菌薬適正使用が進まない理由

- | |
|------------------------------------|
| ① 感染症診療における再教育機会の不足と小児感染症医の不在 |
| ② 小児のウイルス感染症の診断と検査の限界 |
| ③ アクトヒブ®/プレバナー®による疫学変化が処方抑制に結びつかない |
| ④ 診療現場のヒエラルキー |
| ⑤ 家族・他科診療科の理解不足 |

考えた。

1. 感染症診療における再教育機会の不足と小児感染症医の不在

感染症診療は、患者背景・感染臓器から推定される起因微生物に対して初期抗菌薬治療を行う。検出された起因菌に対して、最も診療実績のあるde-escalationを行う。起因微生物は患者の年齢や免疫状態によってさまざまである。刻々と変化する感染症流行状況、診断の技術革新、臨床上の問題点の変化に伴って、各学会はガイドラインを改定している。近年、軽症・中等症では過剰検査の適正化と耐性菌防止のための適正使用が重視されるようになった^{6~8)}。

小児科医は感染症診療の機会が多く、自発的に教科書やガイドラインで習熟しなければならないが、多忙な現場では必ずしも容易ではない。感染症診療の卒業後の再教育の機会は少なく、知識不足は起因微生物や治療実績よりも、個人の経験やCRPなどの検査値を指標とした診療になりやすい。抗菌薬開始後も漫然と継続してde-escalationをせず、副作用の出現を見過ごすことがある。また、知識不足は医薬情報担当者の発信する「効果よりもアドヒアランス重視」の製剤情報を頼りにしてしまう。

小児感染症医は高い専門性をもち、免疫不全者や重症例で合併症を残さず治癒させる。ASPにおいては、病院内の感染症診療全体の管理者としてリーダーシップを発揮する。患者の安全を確保しながら、広域抗菌薬に代わる具体的な治療選択肢を推奨することで、担当医の負担を減少できる。また、小児科医に正しい感染症診療の教育機会を提供する。しかし、小児感染症科を単独で設置している小児医療施設は乏しく、小児感染症医の育

成は急務である。

2. 小児のウイルス感染症の診断と検査の限界

ウイルス感染症を診断し、辛抱強く自然治癒を待つよう家族に指導するためには、豊富な臨床経験と病原体検査診断が望ましい。臨床経験を助けるものとしてガイドラインがあり、溶連菌咽頭炎とウイルス性上気道炎の鑑別は簡便となる⁷⁾。また、急性鼻副鼻腔炎のガイドラインでは自然経過が記載され、10日間は自然治癒を待つよう推奨されている⁸⁾。ウイルス感染症と検査診断されると、自然治癒を待つことができる。しかしわが国では、ウイルス抗原検査はRS・インフルエンザ・アデノ・ヒトメタニューモウイルスのみ実施可能であり、他のウイルス診断は困難である。病原体診断は抗菌薬投与期間の短縮にも有効である。入院患者における呼吸器系ウイルスや無菌性髄膜炎のPCRによる迅速診断により早期の抗菌薬中止と退院が可能と報告されている^{9,10)}。

3. アクトヒブ®/プレベナー®による疫学変化が処方抑制に結びつかない

アクトヒブ®/プレベナー®が定期接種化される前は、乳幼児の細菌性髄膜炎を恐れてウイルス性上気道炎に対する抗菌薬濫用が広く行われていた。定期接種化により侵襲性感染症は激減し、細菌性髄膜炎はほぼ予防できる感染症となった。重症感染症を警戒する対象はワクチン未接種の早期乳児、免疫不全児である。しかし抗菌薬濫用は持続している。抗菌薬を漫然と投与していることで「風邪に抗菌薬」を処方しなければ不安を覚えるようになった結果と考えられる。

4. 診療現場のヒエラルキー

病院幹部・上司が積極的ではないと、われわれ若い医師が率先して適正使用を推進しても周知が難しい。特にベテラン世代では1970年代には広域ペニシリン、セフェム系抗菌薬が開発・発売された。耐性菌も少なく、治療に難渋することは少なかったであろう。ワクチンの開発・導入に伴い1980年には天然痘の根絶宣言があり、「感染症の時代は終わった」と錯覚し、感染症診療への興味は薄れていった時代でもある。適正使用の重要性を学ぶ機会が乏しいのは、世代を超えてすべての小児科医に等しくあてはまる。当グループでも、

医師	<ul style="list-style-type: none"> • 全体の責任者 診療の質の担保
薬剤師	<ul style="list-style-type: none"> • 抗菌薬使用量モニター • 年齢別のPK/PDに基づいた投与量・期間・TDM • 同効薬剤併用 副作用モニター
細菌検査技師	<ul style="list-style-type: none"> • 耐性菌評価のためのアンチバイオグラム・早期発見 • 誤診を防ぐための細菌検査の適正利用
事務局	<ul style="list-style-type: none"> • 病院の方針 • 医療の質評価 入院期間・死亡 • コスト計算

図1 抗菌薬適正使用チーム

今セミナーまで抗菌薬適正使用の教育機会があった人は皆無であった。将来の子どもたちに抗菌薬を残すために、同じ小児科医として、ともに行動を起こす仲間になってもらわなければならない。

5. 家族・他科診療科の理解不足

患児家族が抗菌薬処方強く希望することがある。これは、家族が風邪に対しての知識がないことが原因である。多忙な小児救急医療の現場ほど、家族に十分な説明をする時間をとることが難しい。自然治癒を待つ方針であっても、家族が耳鼻科や内科などの他施設を受診し、抗菌薬を処方されることもある。これは、小児科医自身が適正使用を実施できていない悪影響と考える。軽症例であっても時間をかけて丁寧に診察し、家族には繰り返し子どもに起きている病態を教育し、不安を和らげなければならない。他科診療科にも働きかけ、抗菌薬の適正使用を周知し、手本とならなければならない。

III. 抗菌薬の適正使用の導入方法

このように、抗菌薬適正使用が進まない現状において、抗菌薬の適正使用を推進するために最も重要なことは、医師だけでなく薬剤師、検査技師、事務局と連携しASPチームを結成することである(図1)。また、医師の処方権への介入が含まれるため、院長や病院幹部を含めた院内での理解を得ることは最も重要である。

薬剤師の役割で中心となるのは抗菌薬使用量モニターである。院内での薬剤使用量調査に関して

はさまざまな指標があり、ガイドライン¹¹⁾を参考に以下に示す。小児では各抗菌薬の種類ごとに入院1,000病床・日当たりの治療日数DOT (days of therapy) を用いる。

$$\text{DOT} = \frac{\text{抗菌薬延べ投与日数(人・日)}}{\text{入院患者延べ入院日数(人・日)}} \times 1,000$$

で計算される。DOTはCDC(Centers for Disease Control and Prevention)が推奨している方法で、投与日数を標準化した指標である。体重ごとに異なる小児の抗菌薬投与量を考慮しないため、小児領域や腎疾患などの領域で用いられる。

一般市中病院では患者層の主体が成人であるため、抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density: AUD) を用いていることが多い¹²⁾。

$$\text{AUD} = \frac{\text{抗菌薬総使用量(g)}}{\text{DDD(g/人・日)} \times \text{入院患者延べ日数(人・日)}} \times 1,000$$

体重の少ない小児や、投与量・間隔に腎機能補正を要する患者を含むと、みかけ上低くなることが問題である。

外来における抗菌薬使用量では、外来患者数を母集団に算出することは煩雑であり、DOTを使用しにくい。処方件数を調査することで評価可能と考えられる。

入院患者ではDOTを広域抗菌薬(カルバペネム、ピペラシリン/タゾバクタム、市中感染症では第3世代セフェム系抗菌薬)を優先して算出する。外来処方件数は第3世代セフェムやキノロン剤を対象とする。

診療科ごとにDOTを算出し、高い部署では後方視的に診療録を調査する。ASPチームの医師は、適応疾患が適切であるか、培養検査結果によりde-escalationしているか、治療量・期間が適切であるか評価する。不適切な使用と判断した事例は各診療科長に報告し、各診療科内で指導するよう依頼する。その際に勉強会を提案すると、再教育の機会を得やすい。

広域抗菌薬の適正使用で削減に有効な方法として、フィードバック制と処方前許可制がある。フィードバック制とは、症例1のように広域抗菌

薬を処方した担当医に数日内に介入し、初期抗菌薬の考え方、de-escalationを助言する方法である。

処方前許可制は、担当医が広域抗菌薬処方をするときには、必ずICTもしくは感染症専門医への相談を条件とするシステムである。電子カルテのオーダリングシステムで広域抗菌薬が処方できないように制限をかける。薬剤師に苦情や問い合わせがあれば、ICTや小児感染症医に連絡をするように助言する。早期に専門家に情報が入ることで、広域抗菌薬を要する重症患者に対して、適切な細菌検査や臨床診断が可能になる。また広域抗菌薬の処方を初期の段階で適正化できる。

わが国では感染管理加算に伴い、多くの施設で広域抗菌薬の届出制がとられている。書類作成という手続きをとることで処方を制限し、後日医師に専門的な助言をすることで教育的な効果を期待する方法である。この方法は簡便である一方で、届出後の助言が未実施、もしくは迅速性がないことが多い。また緊急時の書類作成など担当者の負担が増えることで、結果的に低い提出率になるなど、形骸化しやすい。

担当医が広域抗菌薬を使用する理由は患者の予後を担保したい気持ちの表れである。担当医の処方を制限するだけで、具体的な代替案を伴わない介入は不和を生じやすい。ASPメンバーは良好なコミュニケーション技術を必要とする。また、処方前許可制では、患者の安全確保のために重症患者には迅速性を要する。専属の小児感染症医による助言の提供と、24時間の相談窓口が必要である。

小児の市中感染症における初期治療抗菌薬ガイドライン作成は処方の適正化に効果的である。市中肺炎初期治療薬は、ガイドラインの作成後に第3世代セフェム系抗菌薬の減少(56→28%)とアンピシリンの増加(2→44%)があり、適正化されたと報告されている¹³⁾。各施設で初期抗菌薬ガイドラインは、速やかに実施可能である。起因微生物のアンチバイオグラムに基づき、薬剤感受性が8割以上である抗菌薬を推奨する。患者の安全の担保のために、ICTや小児感染症医の助言を基に作成されるべきである。

検査技師の役割で重要になるのは、耐性菌の早期発見とアンチバイオグラム作成による耐性菌増

減の評価である。アンチバイオグラム作成にあたり Clinical and Laboratory Standards Institute が推奨を提示している⁷⁾。少なくとも1年ごとに更新する。一般病院の小児科では、十分な検体数が得られない可能性があり、実際には成人を含めた施設全体のアンチバイオグラムを参考にする。

事務局は、費用と診療の質に関する評価を行う。抗菌薬使用額は抗菌薬ごとの払い出しバイアル数×価格円で計算し、定期的に評価する。抗菌薬適正使用は診療の質を担保することが最優先であり、広域抗菌薬の制限により入院期間の長期化や感染症による死亡が増えてはならない。診療の質として入院日数や感染症による死亡退院の経時変化を評価する。

IV. ICT による ASP 実施状況
アンケート調査 (表 2, 図 2)

1996 年の院内感染防止対策加算の導入後、ICT の設置は増加しており¹⁴⁾、抗菌薬適正使用を推進する実施組織と考えられる。ICT による小児領域への ASP の実施状況の報告は少ない。小児科医が診療する医療施設での ASP の実施状況を調査する目的で本セミナー参加者にアンケート調査を

実施した。

回答は 27 名で回収率は 67% であった (表 2)。ICT は 92.6% の施設に設置され、回答した 4 人が ICT メンバーであった。ICT による小児診療への助言は 14.8% で行われ、抗菌薬の投与期間、de-escalation に関するものが多かった (図 2 a)。アンチバイオグラムは 85.2% の施設にあり、利用している医師は回答者全体の 63% であった (図 2 b)。小児のみのアンチバイオグラムは、4 施設でのみ作成されていた (図 2 c)。初期治療抗菌薬マニュアル作成は 11%、薬剤使用量モニターは 37% にとどまった。(図 2 d)。

本セミナー参加者の施設では、ICT の小児科に対する ASP 介入は十分されていないことがわかった。多くの施設では内科医や外科医が ICT と

表 2 アンケート回答者の特徴

勤務年数	(人)	現在の勤務先	(人)
1~2 年	1	総合病院	16
3~5 年	7	大学病院	8
6~10 年	13	こども病院	2
11~15 年	4	診療所など	0
それ以上	2	未回答	1

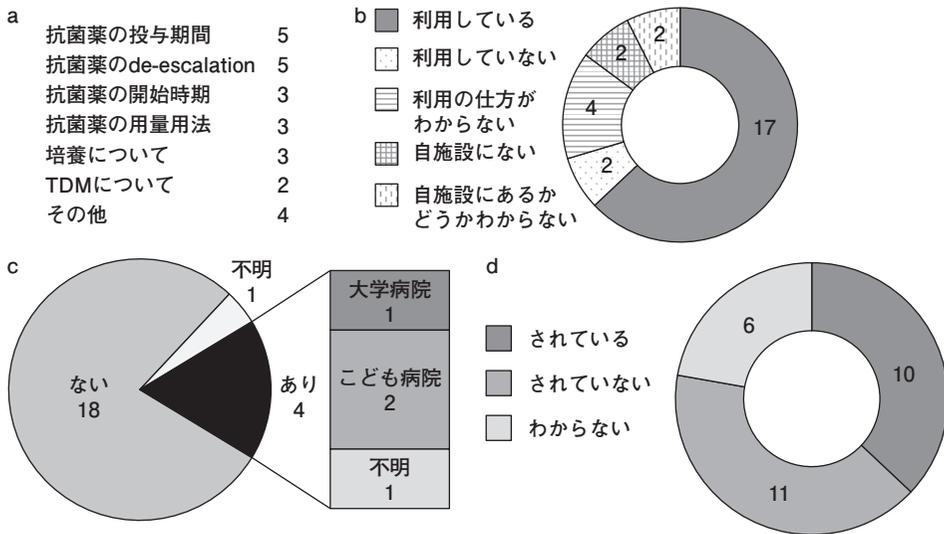


図 2 セミナー参加者へのアンケート結果

- a: どんな理由で ICT の助言を受けましたか
- b: アンチバイオグラムを利用していますか
- c: 小児のみのアンチバイオグラムはありますか
- d: 抗菌薬投与量をモニターしていますか

してかわることが多く、小児特有の全身状態の把握や感染症の知識に乏しい。他科が主体となる ICT では、小児領域への積極的な ASP 介入には限界があるだろう。将来の子どもたちに抗菌薬を残すためには、小児科医が ASP の主体となることが求められる。

V. われわれの提案

小児科医が自施設でできる抗菌薬適正使用戦略として、われわれの提案を表 3 に示す。

1. 外来の軽症例を対象とした ASP 開始

軽症例が多い外来例では、安全に積極的な処方制限が可能である。まずは、医師個別の具体的な薬剤処方件数を算出する。処方件数は個別に、もしくは診療責任者に報告し、間接的なフィードバックを提案する。自分がどれだけ抗菌薬を処方しているか知ることだけでも、処方行動の変化が期待できる。

2. 初期治療ガイドライン作成

外来患者を対象として、臨床診断に基づく初期抗菌薬ガイドラインを作成する。外来の軽症例では、自然治癒することが多い急性中耳炎、鼻副鼻腔炎では、抗菌薬処方なしでの観察期間を肯定し、注意すべき観察項目を明記する。外来小児科学会が提唱する抗菌薬使用ガイドライン¹⁵⁾は、日本語で記載され、外来で遭遇する上気道炎および関連疾患の文献レビューの参考になる。優れたガイドラインを施設の方針として適応することは有用である。

中等症以上の入院患者では自施設のアンチバイオグラムを参考にし、広域抗菌薬を含まない初期抗菌薬マニュアルを作成する。

3. ASP を推進する施設の見学

本セミナーにあたり、グループ内で 2 名が静岡県立こども病院を視察した。E グループのチューター 荘司が管理する ASP があり、軽症から重症・血液悪性腫瘍などの免疫不全者など、患者のリスクに応じた複数の介入が同時に行われていた。若手小児科医の感染症診療教育の現場、初期抗菌薬治療ガイドラインが活用されている状況や検査技師・薬剤師との連携など、組織だった ASP を知ることで、自施設での課題を明らかにすることがで

表 3 われわれの提案

- | |
|--------------------------------|
| 1. 外来の軽症例を対象とした ASP 開始 |
| 薬剤使用量の把握（誰がどの薬剤をどの適応症に処方しているか） |
| 個別のフィードバック（処方医に現状をフィードバックする） |
| 2. 初期治療ガイドライン作成 |
| 外来診療マニュアル |
| 入院診療マニュアル |
| 3. ASP を推進する施設の見学 |
| 静岡県立こども病院、国立成育医療研究センター、 |
| 東京都立小児総合医療センター、長野県立こども病院 |

きた。また、処方を制限される医師側の意見を直接聞くことができ、自施設への取り組みに非常に参考になった。百聞は一見にしかず。小児感染症専門医の管理下で ASP を推進する施設へ見学することを強く提案する。

VI. 最後に

2011 年 4 月 7 日に世界保健デーで、WHO が薬剤耐性菌との戦いをテーマとして「今日行動しなければ明日に治癒はない」というスローガンをあげた。耐性菌の増加は急激で、後がない。まさに抗菌薬のない時代への逆戻りは進行中であり、耐性菌で子どもたちはすでに被害にあっている。

小児領域では抗菌薬適正使用のリーダーシップが乏しいが、ICT に他力本願では子どもたちは後回しにされる。まず、小児科医一人ひとりがすぐに抗菌薬濫用をやめなければならない。リスクの低い軽症者から始めよう。施設内で多職種・他診療科と連携してチームを結成し、ともに耐性菌と闘う仲間をみつけよう。

結 語

今、小児科医が抗菌薬適正使用を実践しなければ、誰も将来の子どもたちに抗菌薬を残すことができない。外来の軽症例を対象に、所属部署内で ASP を実践していくことが望まれる。

本報告をするにあたりご指導をいただいた長野県立こども病院総合小児科・感染制御室 笠井正志先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Monnet DL : Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe. *Int J Antimicrob Agents* 15 : 91-101, 2000
- 2) Albrich WC, et al : Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 10 : 514-517, 2004
- 3) Owens RC : Antimicrobial stewardship : concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis* 61 : 110-128, 2008
- 4) Brett A, et al : Neonatal and pediatric antimicrobial stewardship programs in Europe-defining the research agenda. *Pediatr Infect Dis J* 32 : e456-465, 2013
- 5) Dellit TH, et al : Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44 : 159-177, 2007
- 6) Roberts KB, et al : Urinary tract infection : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* : 595-610, DOI : 10.1542/peds.2011-1330, 2011
- 7) Shulman ST, et al : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of Group A Streptococcal pharyngitis : 2012 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 55 : e86-102, 2012
- 8) Wald ER, et al : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 132 : e262-280, 2013
- 9) Archimbaud C : Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol* 81 : 42-48, 2009
- 10) Rogers BB : Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 139 : 636-641, 2015
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) : Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data, 2nd ed. Approved guideline M39-A2. Wayne, PA, 2006
- 12) 植木哲也, 他 : Antimicrobial use density 算出時に用いる defined daily dose 設定量の問題点. *日化療会誌* 57 : 430-433, 2009
- 13) Smith MJ, et al : Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 129 : e1326-1333, 2012
- 14) Muraki Y, et al : Nationwide surveillance of antimicrobial consumption and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* isolates at 203 Japanese hospitals in 2010. *Infection* 41 : e415-423, 2013
- 15) 草刈 章, 他 : 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン. *外来小児* 8 (2) : 146-173, 2005

* * *