



抗菌薬耐性拡大の脅威 行動の選択



新潟県
新潟県立六日町病院

NIIGATA

WHO

The evolving threat of antimicrobial resistance
Options for action

抗菌薬耐性拡大の脅威：行動の選択



新潟県立六日町病院
新潟県立六日町病院医療安全・質向上推進室

本書は2012年に世界保健機関（World Health Organization）

により以下の表題で発行されました。

The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action

© 世界保健機関 2012

日本語版の翻訳と出版の権利については、新潟県立六日町病院に対して世界保健機関事務局長から承認されています。

日本語版に関する責任はすべて新潟県立六日町病院にあります。

抗菌薬耐性拡大の脅威：行動の選択

Japanese version Copyright

© Niigata Prefectural Muikamachi Hospital 2012

訳者のコメント

これは、WHO が2012年5月に発表した3番目の患者安全の世界的挑戦に繋がると思われる「抗菌薬耐性拡大の脅威：行動の選択」"The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action"のほぼ全訳です。個人で訳したので中に誤訳もあるかもしれませんが（特に経済的用語に関して）ので、気付いたところがありましたらご連絡いただければ幸いです。IDSAの抗菌薬スチュワードシップのガイドラインと共に御覧いただければ幸いです。

平成24年12月吉日

新潟県立六日町病院麻酔科 市川高夫

little_karuka@nifty.ne.jp

謝辞

この出版物は、WHO の世界規模で患者ケアを推進するという堅い約束の一部として WHO 患者安全プログラムによって作成されました。これは、抗菌薬耐性の分野での 50 名以上の国際的な専門家からの提供を集めた 2008 年に開始された国際的コンサルテーション・プロセスの成果です。患者安全の WHO 代理人の Liam Donaldson 卿の援助の元、David Heymann (英国健康保護局長) と Didier Pittet (スイス、ジュネーブ大学感染管理プログラム指導者) – この本のコアを形成する最も優れた根拠と経験の評価を提供するために、抗菌薬耐性問題の中心である 5 つの主な技術的分野で 2 年以上作業された世界的権威 – のリーダーシップと専門的助言とで、WHO によって調整されました。

WHO 患者安全プログラムは、このプロセスに寄与した国際的な専門家たちから恩恵を受けています。

貢献者の完全な一覧が本の終わりにあります。ワーキンググループの指導者と主要の著者は、Frank M. Aarestrup (デンマーク技術大学) ; Awa Aidara-Kane (WHO) ; Otto Cars と Andreas Heddini (スウェーデン、抗菌薬耐性活動 (ReAct)) ; Shaoyu Chang と Anthony So (米国、デューク大学) ; Barry Cookson (英国、健康保護局) ; Petra Gastmeier (ドイツ、Charite 大学病院) ; Lindsay Grayson (オーストラリア、メルボルン大学) ; Hajo Grundmann (オランダ、国立公衆衛生環境研究所) ; Stuart Levy (米国、タフツ医科大学) ; Thomas F O' Brien と John M Stelling (米国、プリングム女性病院) ; Wing-Hong Seto (中国香港特別行政区、クイーン・メリー病院) です。ワーキンググループは、抗菌薬耐性に対する戦いのリスクと挑戦、およびこの問題に取り組む最も効果的な介入についての知識と理解を互いに持ち寄る抗菌薬耐性における専門家から構成されました。

以下の WHO 患者安全プログラム・スタッフに感謝いたします ; Elizabeth Mathai (様々な専門家の貢献を調整し編集されたことに) と Gerald Dziekan (編集と同様に、仕上げのための相談から開発プロセスを運営し調節したことに)。プログラム・コーディネーターの Itziar Larizgoitia Jauregui、その役員の Najeeb Al-Shorbaji と、事務局長補の Marie-Paule Kieny は、プロジェクトの全てを監督していただきました。

様々な草稿をレビューしてくれた方々と共に、Mario Raviglione (ストップ結核指導者) と中谷比呂樹 (事務局長補) とストップ結核チームに指導された、2001 年 WHO 世界的抗菌薬耐性封じ込め戦略と 2011 年世界健康デー政策概要を開発した WHO 技術チームと国際専門家に感謝いたします。

この出版のための抗菌薬耐性活動(ReAct) (スウェーデン、ウプサラ)を通してのスウェーデン国際開発協力庁(SIDA)の財政的貢献が、大きな感謝を込めて認知されます。

序文

抗菌薬耐性(AMR)は真新しい現象ではありませんが、今日でも極めて重要な医療上の問題です。数十年以上、様々な程度で、一般的な感染の原因となる細菌が新しい抗菌薬に耐性となり、抗菌薬耐性が世界的な医療における脅威に発展してきました。市場への新しい抗菌薬の登場が少なくなり、医療における世界的危機の進展を避ける行動の必要がますます急務となっています。



国家の医療費に余裕がない大幅な財政負担に加えて、抗菌薬耐性は耐性菌感染の国境を越えた国際的な移動や貿易に悪い影響となるように、医療部門を超えて経済的影響を持ちつつあります。抗菌薬耐性 (AMR) に対して行動しないコストは、資源配分と評価介入を決定する時に考慮される必要があります。

我々はどうのように何時 AMR が発生し、どんな因子がその出現と広がり助け、どんな行為がそれを制限することができるかを知っています。それでは、どうして我々は今多くの感染症の治療で差し迫っている危機に直面しているのでしょうか？この本は、問題の状況と、それに取り組むための最近数年の進展のいくつかと、なにをすべきかについて述べています。

疑いもなく、より多く情報と新しいツールが必要とされますが、利用可能である戦略と介入が AMR の規模と影響を最小限にし、抗菌薬の効果的な寿命を最大限にするには長い道のりとなりそうです。これらの行為のより良いより広範の適応によって、さらに多くが達成可能であり、このエリアの中に変革の多くの有望な機会があります。

抗菌薬にますます耐性となる感染症が、しばしば不相応に開発途上国に影響する過酷な疾病負担の原因と一緒になっています。食料生産動物（牛、豚、鶏、魚など）への膨大な量の抗菌薬の使用は、複雑な状況をさらに複雑にしています。いくつかの部門とサービスが関係し、各々が公衆衛生から畜産まで AMR を打ち消すことに重要な役割を担っています。責任が共有される必要があり、別々の必要とされる情報提供での協調は、確固としたリーダーシップ、追加の資源及び多くのレベルでの堅い約束を必要とします。

世界保健機関(WHO)は、長く増大しつつある世界的な医療の脅威として AMR を認識しており、20 年以上、いくつかの解決策を通して世界保健総会が AMR の出現と広がりを制限する方策をとるよう加盟国と国際社会に呼びかけました。2001 年に出版された抗菌薬耐性の封じ込めの WHO 世界的戦略は、今日でも有効である AMR 管理のための推奨の包括的セットを立案しました。この本では、これらの 10 年にわたる推奨のいくつかを実行の経験とこれまでの教訓と残されたギャップを検証します。2011 年の世界保健デー（4 月 7 日）に、WHO は再び AMR に焦点を当て、国々に市民社会を含む全ての主要な利害関係者を参加させ、AMR と戦うための包括的経済的に裏付けられた国際計画に協調するように要請しました。

私は、AMR の重要性を特別に強調するための WHO によるキャンペーン・イヤーに、この本を出版できることをうれしく思います。それは、AMR を含めるように世界的な行動を推進し促進し、将来世界中で効果的な抗菌薬が利用できるようにするための WHO の契約を証明します。

Dr Marie-Paule Kieny : 世界保健機関、事務局長補、変革、情報、根拠と調査研究担当

略語

AGISAR(WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance) : 抗菌薬耐性の総合サーベイランスにおける顧問団

AMC(Advanced Market Commitment) : 事前市場契約 (訳者注: 政府や他の施設が事前にワクチンや薬剤などの有望な市場を保証する拘束力のある契約)

AMR(Antimicrobial Resistance) : 抗菌薬耐性

ANDI(African Network for Drugs and Diagnostics Innovation) : 薬剤と診断変革のためのアフリカ・ネットワーク

ANSORP(Asian Network of Surveillance of Resistant Pathogens) : 耐性病原体サーベイランスのアジア・ネットワーク

APUA(Alliance for the Prudent Use of Antibiotics) : 抗菌薬の賢明な使用のための提携

ARMed(Antimicrobial Resistance in the Mediterranean) : 地中海地域抗菌薬耐性

CDC(Centers for Disease Control) : 米国疾病管理センター

CIPARS(Canadian Integrated Programme for Antimicrobial Resistance Surveillance) : カナダ抗菌薬耐性サーベイランスのための統合プログラム

CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute) : 臨床検査標準研究所

CNISP(Canadian Nosocomial Infection Surveillance Programme) : カナダ院内感染サーベイランス・プログラム

CSIR(Council of Scientific and Industrial Research) : 科学・工業研究評議会

DDD(defined Daily Doses) : 1日服用量、1日用量指数、標準使用量

DID(Daily Doses per 1000 inhabitants per day) : 住民1000名1日当り日用量

DRA(Drug Regulatory Agencies) : 医薬品規制局

DRG(Diagnosis Related Group) : 診断別分類

EARS-NetA(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) : ヨーロッパ抗菌薬耐性サーベイランス・ネットワーク

ECDC(European Centre for Disease Prevention and Control) : ヨーロッパ疾病予防管理センター

EML(Essential Medicines List) : 必須医薬品リスト

EMRO(WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean) : WHO 地中海東岸支局

EQA(External Quality Assurance) : 外部品質保証

ESAC-Net(European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) : ヨーロッパ抗菌薬消費サーベイランス・ネットワーク

EUCAST(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) : ヨーロッパ抗菌薬感受性試験委員会

EUR(European Region) : 欧州地域

FAO(Food and Agriculture Organization) : 食糧農業機関 (国連機関、本部ローマ)

FDA(Food and Drug Administration) : 米国食品医薬品局

FIND(Foundation for Innovative New Diagnostics) : 革新的新診断法基金 (途上国向けに革新的な検査方法を開発する非営利目的の基金、本部ジュネーブ)

GAVI(Global Alliance for Vaccines and Immunization) : 世界ワクチン予防接種同盟、GAVI アライアンス

GFN(Global Foodborne Infections Network) : 世界食物感染ネットワーク

GLI(Global Laboratory Initiative) : 世界検査発議

GMP(Good Manufacturing Practice) : 製造管理および品質管理に関する基準

HACCP(Hazard Analysis and Critical Control Point) : 危害分析 (に基づく) 重要管理点 (監視) 方式、ハセップ

HAI(Health care-Associated Infection) : 医療関連感染

HELICS(Hospitals in Europe Linked for Infection Control through Surveillance) : サーベイランスによる感染管理のために連携したヨーロッパの病院

HHCCP(Hand Hygiene Culture-change Pilot Programme) : 手指衛生文化改善実験計画

HIV(Human Immunodeficiency Virus) : ヒト免疫不全ウイルス

HIVResNet(Global HIV Drug Resistance Network) : 世界 HIV 薬剤耐性ネットワーク

HPV(Human Papilloma Virus) : ヒト乳頭腫ウイルス、ヒトパピローマ・ウイルス

ICSRs(Individual Case Safety Reports) : 個人事例安全報告

IDSR(Integrated Disease Surveillance and Response) : 包括的感染症サーベイランスと対応

IMI(Innovative Medicines Initiative) : 革新的医薬品計画

IMS(Intercontinental Marketing Services) : 大陸間市場サービス

INICC(International Nosocomial Infection Control Consortium) : 国際院内感染管理協会

IPC(Infection Prevention and Control) : 感染予防管理

ISRAR(International Surveillance of Reservoirs of Antibiotic Resistance) : 国際抗菌薬耐性菌保菌サーベイランス

LED(Light Emitting Diode) : 発光ダイオード

MDR(Multi-drug Resistance) : 多剤耐性

MDR-TB(Multidrug-resistant Tuberculosis) : 多剤耐性結核菌

MoH(Ministry of Health) : 保健省、厚生省

MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

MSSA(Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus) : メチシリン感受性黄色ブドウ球菌

MYSTIC(Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) : メロペネム年次感受性試験情報収集

NAUSP(National Antimicrobial Utilization Surveillance Program) : 全国抗菌薬利用サーベイランス・プログラム

NCATS(National Center for Advancing Translational Sciences) : 国立先端トランスレーショナル科学センター (Translational Sciences は基礎研究から応用分野におよぶ科学)

NDM(New Delhi Metallo-beta-lactamase) : ニューデリー・メタロ・ベータ・ラクタマーゼ

NEQAS(National External Quality Assurance Scheme) : 国立外部品質保証政策

NGOs(Nongovernmental Organizations) : 非政府組織

NIH(National Institutes of Health) : 米国国立予防衛生研究所

OIE(World Organisation for Animal Health) : 国際獣疫事務局 (Office International des Epizooties)

OSDD(Open Source Drug Discovery) : 創薬オープンソース

OTC(Over the Counter) : 市販の、処方箋が必要のない

PAHO(Pan American Health Organization) : 全米保健機構

PATH(Program for Appropriate Technology in Health) : 医療における適切な技術のためのプログラム

PCR(Polymerase Chain Reaction) : ポリメラーゼ連鎖反応

PDPs(Product Development Partnerships) : 製品開発パートナーシップ

PPS(Point Prevalence Survey) : 時点有病率調査
R&D(Research and Development) : 研究開発
ReAct(Action on Antibiotic Resistance) : 抗菌薬耐性への行動
ReLAVRA(Red Latinoamericana de Vigilancia a las Resistencias Antimicrobianas) : 抗菌薬耐性監視のためのラテンアメリカ・ネットワーク(Latin American Network for Monitoring Antimicrobial Resistance)
SAR(Self-medication with Antibiotics and Resistance Levels in Europe) : ヨーロッパにおける抗菌薬自己治療と耐性レベル
SEAR(South-East Asia Region) : 東南アジア地域
SIDA(Swedish International Development Cooperation Agency) : スウェーデン国際開発協力庁
SRL(Staphylococcus Reference Laboratory) : ブドウ球菌参照検査室
STRAMA(Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance) : スウェーデン対抗菌薬耐性戦略プログラム
TATFAR(Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance) : 抗菌薬耐性における大西洋横断タスクフォース
TDR(Research and Training in Tropical Diseases) : 熱帯病の研究と訓練
TPP(Target Product Profile) : 目標製品プロフィール
UMC(Uppsala Monitoring Centre) : ウプサラ監視センター
UNITAID(International facility for the purchase of drugs against HIV/AIDS, Malaria and Tuberculosis) : 抗エイズ、マラリアおよび結核薬の購入のための国際的融通
VRE(Vancomycin-resistant enterococci) : バンコマイシン耐性腸球菌
WHD(World Health Day) : 世界保健デー
WHO(World Health Organization) : 世界保健機関
WPR(Western Pacific Region) : 西太平洋地域
WPRO(WHO Regional Office for the Western Pacific) : 西太平洋地域事務局
XDR-TB(Extensively Drug-resistance Tuberculosis) : 超多剤耐性結核菌

訳者注 : 対象とする地理的範囲を述べるのに :

現場 (医療施設など) や市町村程度までの範囲は「local」で「現場」あるいは「地方」と訳しています。県あるいは地方行政の範囲は「subnational」で「地方行政」としています。

国、国家レベルは「national」で「国」あるいは「国家」としています。

WHOの地方組織レベル (東南アジア地域など) では「regional」で「(WHOの) 地域」としています。

世界規模、全世界は「global」で「全世界」「世界的」と訳しています。

肺炎球菌は学名 *Streptococcus pneumoniae* で *S.pneumoniae* とこの中では書かれています。肺炎連鎖球菌、肺炎双球菌とも呼ばれますがここでは肺炎球菌と訳しています。



第1章

抗菌薬耐性の
増大しつつある脅威
— はじめに

第1章

抗菌薬耐性の増大しつつある脅威 はじめに

病気を引き起こす細菌は、治療のために使用された抗菌薬に、遅かれ速かれ耐性となるように反応します。抗菌薬耐性、この適応の自然過程は、抗菌薬効果の寿命が限られていることを意味します。抗菌薬の不必要使用と不適切使用が、耐性菌の出現と広がりをおよび助長します。今日多くの一般のおよび致死的な

感染症が治療困難あるいはむしろ不可能となり、時々一般的な感染症が致死性感染症となったように、危機は数十年以上に渡って次第に増大しています。そろそろ健康と経済的負担の増大を伴っている状況を世界的に避けるより強い行動を取るべき時です。

抗菌薬耐性(AMR)の公衆衛生脅威の増大は、感染の広がりを管理するための不適切な方法と共に、ヒトおよび動物の健康と食料生産のための感染に対する薬剤の適正および不適正の両方の使用によって引き起こされています。(訳者注:「感染の広がりを管理するための不適切な方法」とは手指衛生の不実行や医療器材の不適切な洗浄・消毒・滅菌・保管等を意味します。)AMRによる公衆衛生的危機を認識し、いくつかの国、国際的機関及び多くの他の組織が世界中で関連した部門において適応された戦略を通してそれを打ち消す行動を起こしました。数回の世界保健総会(WHA)決議が、AMRに関連した特別の医療面における行動を呼びかけ、WHOは2001年にAMRを含んだ世界戦略を公表しました。(1) 世界保健デー(WHD)2011において、6つの政策パッケージの中に、国々は以下を呼びかけられました；(1) 説明責任と市民社会を巻き込んだ包括的、経済的に裏打ちされた国家計画を誓約してください、(2) サーベイランスと検査室能力を強化してください、(3) 品質を保証された必須の医薬品が継続的に利用できることを確実にしてください、(4) 畜産と適切な患者ケアを確実にするために、薬剤の合理的な使用を管理し普及してください、(5) IPCを強化してください、そして(6) 新しいツールの変革と研究と開発を進展させてください。(2)

この本は、世界の様々な地域でのAMRを扱った政策活動と経験、及び2001年の発表後に作られた

進捗のいくつかの例を記述しています。それは知識が不足している、及び緊急な行動がまだ必要とされるエリアへ、注意をひきます。この本の目的は、AMRについての認識を高め、2001年の戦略と2011年のWHO政策パッケージに大まかに書かれた勧告に合致させるように更なる努力を刺激することです。それは、世界中の高収入国、中間収入国、低収入国で、現在の状況を検査し、何がなされてきて、何がさらになし得るかを設定することによってなされます。ここで要約されるものの多くは、科学的な社会にはよく知られている一方、政治的なレベルにおける認識も同様に必須なのに、しばしば欠如しています。特別な目的は、従って政策意思決定者と世界的なコミュニティにAMRに対する一層強い行動に取り組むように勧めることです。

この本は、WHOの2001年の戦略で認められるように、抗菌薬耐性のコントロールのための最も重要なエリアの5つに焦点を当てています；それは、サーベイランス、ヒトにおける合理的な使用、動物における合理的な使用、IPC、そして変革です。政治的誓約は、2011年WHDの6ポイントの政策パッケージの中の政策行動の1つとしてハイライトを当てられ、かつ、この本の5つの焦点を当てたエリアでの行動のために不可欠な必要条件として認識されています。

公衆衛生学的懸念事項としての AMR

ウイルス、細菌、真菌、原虫、あるいは寄生蠕虫によって引き起こされる感染症は、それらを治療するために使われる普通の薬剤に、もはや感受性がなないので、世界中の多くの患者が AMR による害に苦しんでいます。AMR に関する報告は、ほとんどはヒトの患者から得られた微生物における検査結果に基づいて作成されます。これらの報告は、個人の患者の治療と同様に、地域、国家および国際レベルにおける政策のための根拠として、決定するために使われます。世界中からのデータは、多剤耐性を含む AMR が、医療施設や地域社会の中の感染の原因となっている多くの病原体の中で増加していることを示しています。(3,4)

AMR のため、効果的な治療が遅れたり、最悪の例では適切な治療が提供できなかったり、様々な一般的な感染症を治療することが困難に、そしてより費用がかかるようになります。癌治療や臓器移植のための化学療法のような、近年の多くの医学的進歩は、感染症に対する薬剤が利用できるからです。耐性になることによる結果は、罹患率の増加、疾病の長期化、合併症のリスクの増大と高い致死率です。経済的負担は、生産性の喪失（収入の減少、労働者の生産性低下、家族のために時間を費やす）と診断・治療のコスト増加（コンサルテーション、インフラストラクチャー、スクリーニング、設備のコスト、薬剤）を含みます。AMR の健康と経済的な両方の影響は、相当なもので高いコストとなりますが、多くの国では不完全なデータしか利用できないので、正確に定量化することは困難です。それに関する追加のヒトへの負担（痛み、日常活動の変化、精神的負担）も同様に重要ですが、さらに定量化は困難です。

薬剤耐性による患者に引き起こされた過剰の障害における利用できる定量化されたエビデンスは、主にマラリア、結核、そしてある程度は、問題の説明に便利な例として以下に引き合いに出されるヒト免疫不全ウイルス（HIV）の経験からです。AMR が同様ますます一般的な細菌性疾患の多くで重要性が増しているというエビデンスが多くなっていますが、

その広がりや患者の転帰における系統的なデータがまだまだ不足しています。

マラリア：抗マラリア薬への耐性は、アルテミシン誘導体を含む全てのクラスの抗マラリア薬で確認されており、マラリア管理に大きな脅威となっています(5)。薬剤の治療効果は、少なくとも 28 日以上の直接的な臨床および寄生虫学的な治療結果によって監視されます。国のマラリア治療方針の変更は、総合的な治療の失敗率が 10% を超えた時に推奨されます。方針の変更が、多くの国ではクロロキン耐性の出現のため必要となり、この耐性種があまりに広まったため、現在ではアルテミシンを含んだ薬剤の組み合わせ（アルテミシンを基剤とした組み合わせ治療）が合併症のない熱帯（ファルスィパラム）マラリアの第一選択治療薬として推奨されています(5)。

結核：耐性は、結核の治療において問題となってきています。2010 年に、世界全体で結核と分った症例の中で新しい多剤耐性結核(MDR-TB)症例は 29 万症例と見積もられ、これらの患者の約三分の一が毎年死亡している可能性があります(6)。しかしながら、たった 5 万 3 千の MDR-TB 症例(18%)しか、世界全体で実際には認識されておらず、多くの症例は診断されていません。ほとんどの症例で、診断は非常に長期の時間がかかる検査室培養法が後に続くスクリーニング検査に依存しているため、この診断法的不適切さが、同じように適切な治療を妨げています。2010 年に、全ての新しい結核症例の 3.4% が MDR-TB であると見積もられました。更に、超多剤耐性結核(XDR-TB)の出現がより問題となってきており、これは、多剤耐性結核(MDR-TB)に関係している耐性に加えて第二選択薬に耐性があります。2011 年までに、XDR-TB 症例は 77 の国で確認されています。(訳者注：2012 年 8 月 30 日づけ Lancet に最新の拡大の情報が CDC から発表されています。

Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in

eight countries: a prospective cohort study, The Lancet, Early Online Publication, 30 August 2012)

HIV 感染：抗 HIV 薬レジメに対する耐性率が 10～20%に及ぶことが、ヨーロッパとアメリカで報告されています。しかしながら、WHO が 2003 年と 2009 年に 20 カ国で行った調査の複合解析によると、治療の利便性が改善しているにもかかわらず、低/中間収入国での薬剤耐性 HIV 感染の伝播率は低い

(3.7%)(7)。第一選択治療が失敗したとき、第二選択治療は患者に一般的には効果がありますが、ウイルス学的監視が日常的に利用できる時のみ、直ちに開始することができます。2004 年にこれを容易にするために、WHO は「HIV 薬剤耐性の予防と評価のための世界戦略」を開発し、能力強化、サーベイランスとデータ解析をサポートするための 50 以上の研究所、検査室と専門家のネットワークである世界 HIV 薬剤耐性ネットワーク(HIVResNet)を立ち上

げました。HIV に感染している患者で、AMR 細菌感染症（例えば結核、サルモネラ）による重感染は、HIV 疾患の進行と HIV 感染の広がりにも悪影響を及ぼします。

一般的な細菌感染症：AMR は、病院、その他の医療施設や地域社会の中で発生する細菌感染症の範囲に影響を及ぼす重要な問題にますますなっています。ヨーロッパからの耐性菌感染による健康と経済的負担の評価は、耐性細菌病院感染による過剰死亡率が毎年 2 万 5 千を超えると示しています(表 1.1)(8)。追加の患者の罹患率/死亡率は別として、(耐性菌感染に) 起因する医療コストと生産性喪失は、毎年少なくとも 15 億ユーロであると見積もられます(8)。カナダからの評価も同様に、耐性菌感染に関連する非常に高い過剰コストを示しています(9)。

表 1.1 欧州連合加盟国、アイスランドとノルウェーにおける 2007 年の選択された抗菌薬耐性菌による見積もられた毎年の負担

抗菌薬耐性菌	感染症例数*	過剰死亡数	過剰入院日数
抗菌薬耐性グラム陽性菌			
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)	171,200 (12%)	5,400 (37%)	1,050,000 (16%)
バンコマイシン耐性腸球菌フェシウム(E.faecium)	18,100 (9%)	1,500 (28%)	111,000 (22%)
抗菌薬耐性グラム陰性菌			
第 3 世代セファロsporin 耐性大腸菌	32,500 (27%)	5,100 (52%)	358,000 (27%)
第 3 世代セファロsporin 耐性肺炎桿菌	18,900 (27%)	2,900 (52%)	208,000 (27%)
カルバペネム耐性緑膿菌	141,900 (3%)	10,200 (7%)	809,000 (3%)

* 血流感染症、下気道感染症、皮膚及び軟部組織感染症及び尿路感染症

丸かっこ内の数は血流感染百分率を示します。

出典：文献 8 から許可を受けて改変

どのように AMR が全体的な病気の負荷に影響しているかは、地域獲得感染症の原因となっている病原菌のため、はっきりしていません。検査報告が、毎年約 180 万人の小児を死亡させている肺炎の原因の細菌の中で、耐性が増えていることを示しています(10)。医療施設と地域関連感染での AMR のもう一つの結末は、新しいより高価な薬剤（それらのいく

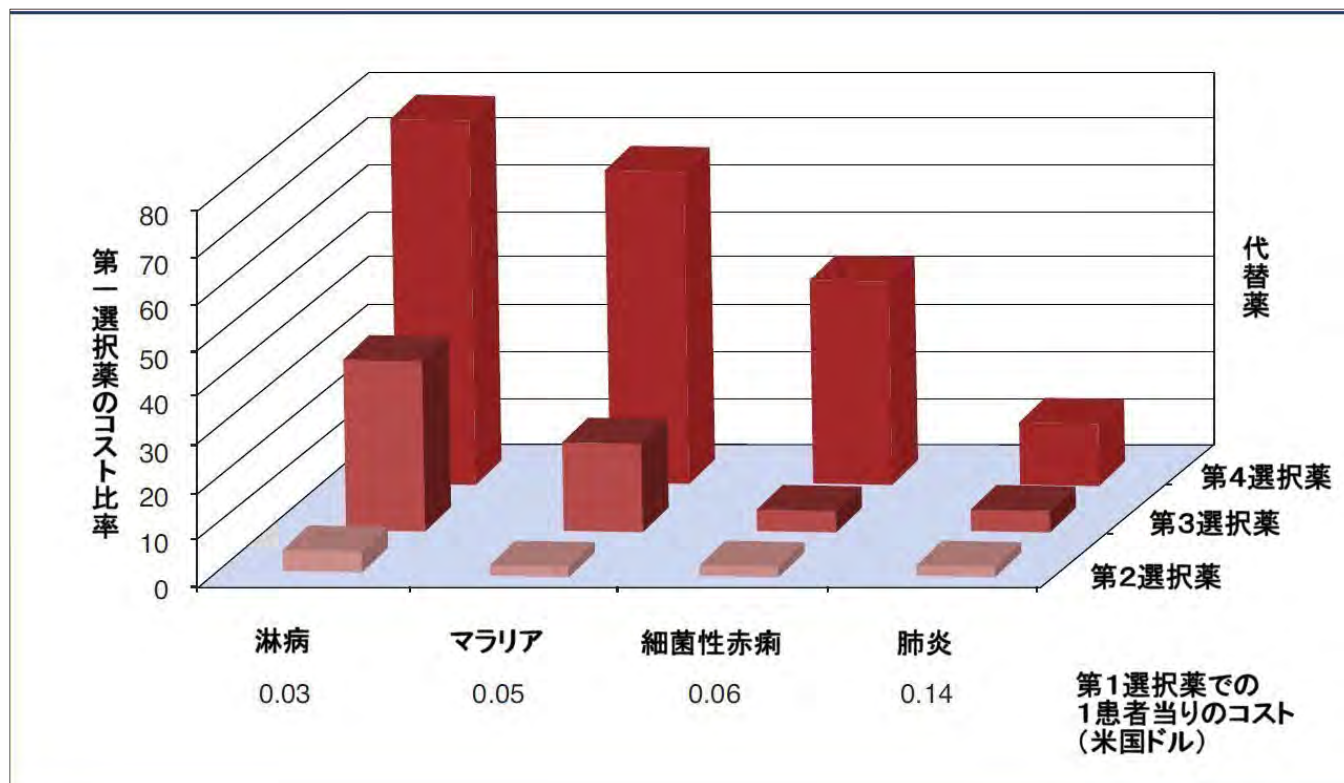
つかは同様に副作用の頻度が高い）に処方を変更する必要性です。

先進工業国で、ヒトに使用された全ての抗菌薬の約 90%が、一般診療で(11)、国の治療ガイドラインに基づいた抗菌薬使用法として処方されています。増加している AMR 率と分っていない治療失敗のリスクによって、治療ガイドラインの開発はいくつか

の一般的な感染症では困難になってきており、さらに第2選択と第3選択薬剤の使用は治療にさらなる

高額のコストとなります(図 1.1) (12)。

図 1.1 治療変更推奨による高騰するコスト



出典：文献 12 から許可を受けて転載

淋病を含むいくつかの細菌感染症のために、推奨されている第1選択治療は、いったん AMR が出現すると、たとえ感染している細菌が僅かでも耐性であるなら、政策展望から問題があることがわかってきました。

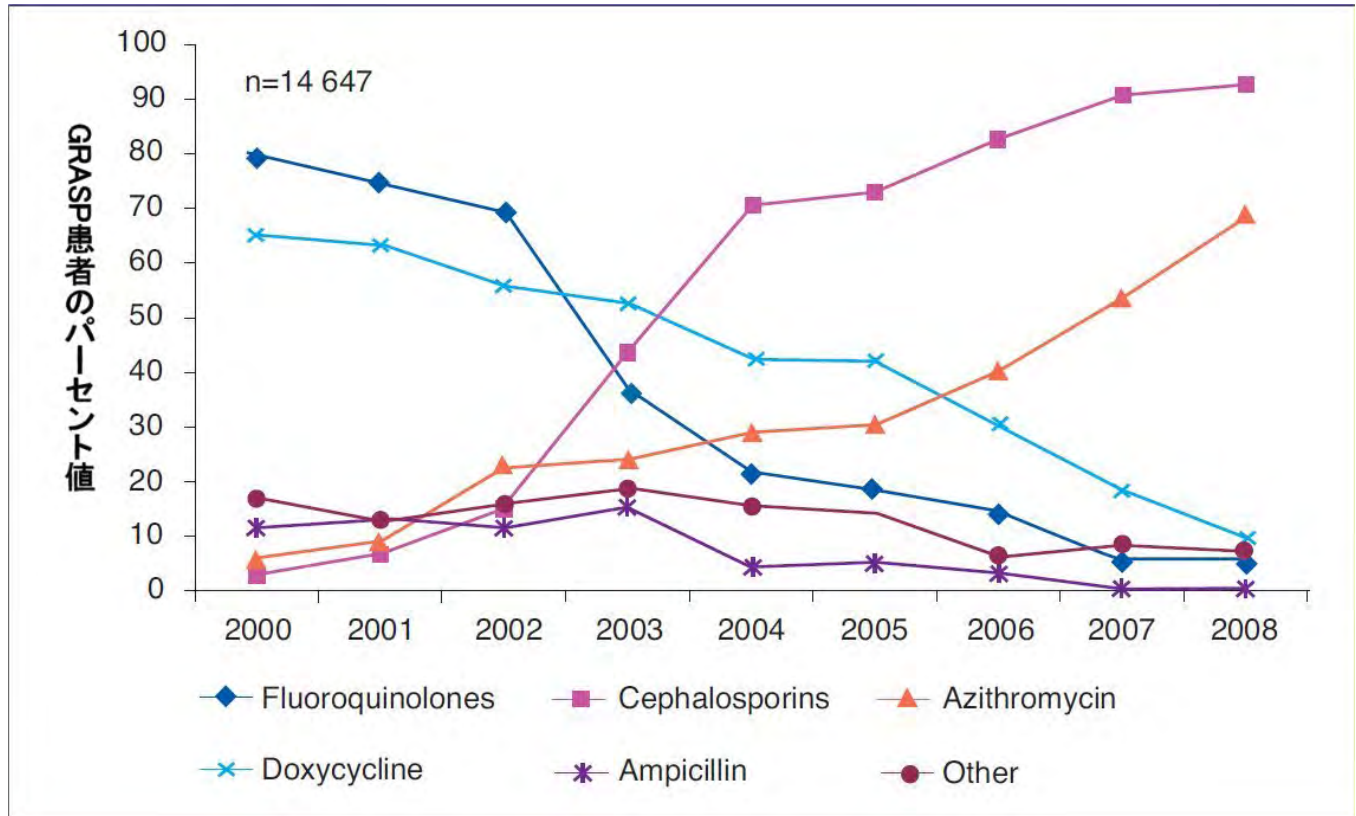
第1選択治療法が効果のない何人かにより安い第1選択薬の資源を費やすか、あるいは耐性率が低く、ほとんどの症例に効果のある第2選択薬に変えるかということを中心にジレンマが展開しており、ボックス 1.1 に述べられています。

ボックス 1.1 淋菌のための治療法変更の指針

淋病は、患者の継続した追跡がしばしば難しいので、効果的な第1選択抗菌薬による治療が必要です。薬剤の選択は AMR 検査による結果に基づくことは滅多になく、ケースバイケースに基づいていますが、通常は治療アルゴリズムに基づきます。ナイセリア淋病で見られる耐性は、サルファ剤、ペニシリン、テトラサイクリンとキノロンからセファロスポリンまでの第1選択抗菌薬治療のための推奨において以下の変更となりました(13)。当初スルホンアミド耐性淋菌感染症のために取っておかれたペニシリンは、1943年に淋菌性尿道炎に選択される薬剤となり(スルホンアミドの導入から10年未満)、1970年中ころまでそのままでした。1980年代中頃から、フルオロキノロンが第1選択になりましたが、1980年代始めまでに耐性株による治療の失敗が報告され、このクラスは第1選択としてもはや推奨されません。第3世代のセファロスポリンだけが淋病の効果的な第1選択治療のままです(14)。米国疫病管理予防センター(CDC)は、現在セファロス

ポリンとアジスロマイシンかドキシサイクリンによる2剤治療を推奨しています(15)。治療ガイドラインのための根拠は、しばしばAMRサーベイランス・データから得られます。WHOは、地域で分離されるナイセリア淋菌感染耐性が5%に達したら、淋病のそれによる治療はやめるよう勧めています(14)。従って、増加している耐性率は、治療ガイドラインからの抗菌薬の除外を引き起こします。図1.2は淋病の治療のためのイギリスにおけるこれまでの抗菌薬の変遷を示しています(16)。

図 1.2 イギリスにおける淋病治療



GRASP(Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme)：淋菌抗菌薬耐性サーベイランス・プログラム 出典：文献 16、イギリス健康防護局から、許可をうけ転載。

ナイセリア淋菌は、テトラサイクリン、ペニシリンやキノロン類のような、いくつかのクラスの抗菌薬の使用を止めた後も長期間耐性を維持します。

治療ガイドラインの変更は、常により新しいより高価な抗菌薬となります。高収入の国は、治療失敗のリスクがまだ非常に低いうちに推奨を変更します。例えば日本は、2006年に試験管内でセフィキシムに対する感受性が低下した数個の分離株によって、治療ガイドラインからセフィキシムと全てのその他の経口広域スペクトル・セファロスポリンを取り除きました。日本では現在、静注用セフトリアクソンが第1選択治療です(14)。セフィキシムによる最近の治療の失敗は、オーストラリア、ノルウェー、イギリスとアメリカから報告されています。しかしながら、治療の失敗は、低収入国からの性感染症の高密度負荷のデータ不足のために、低く解釈される可能性があります(14)。

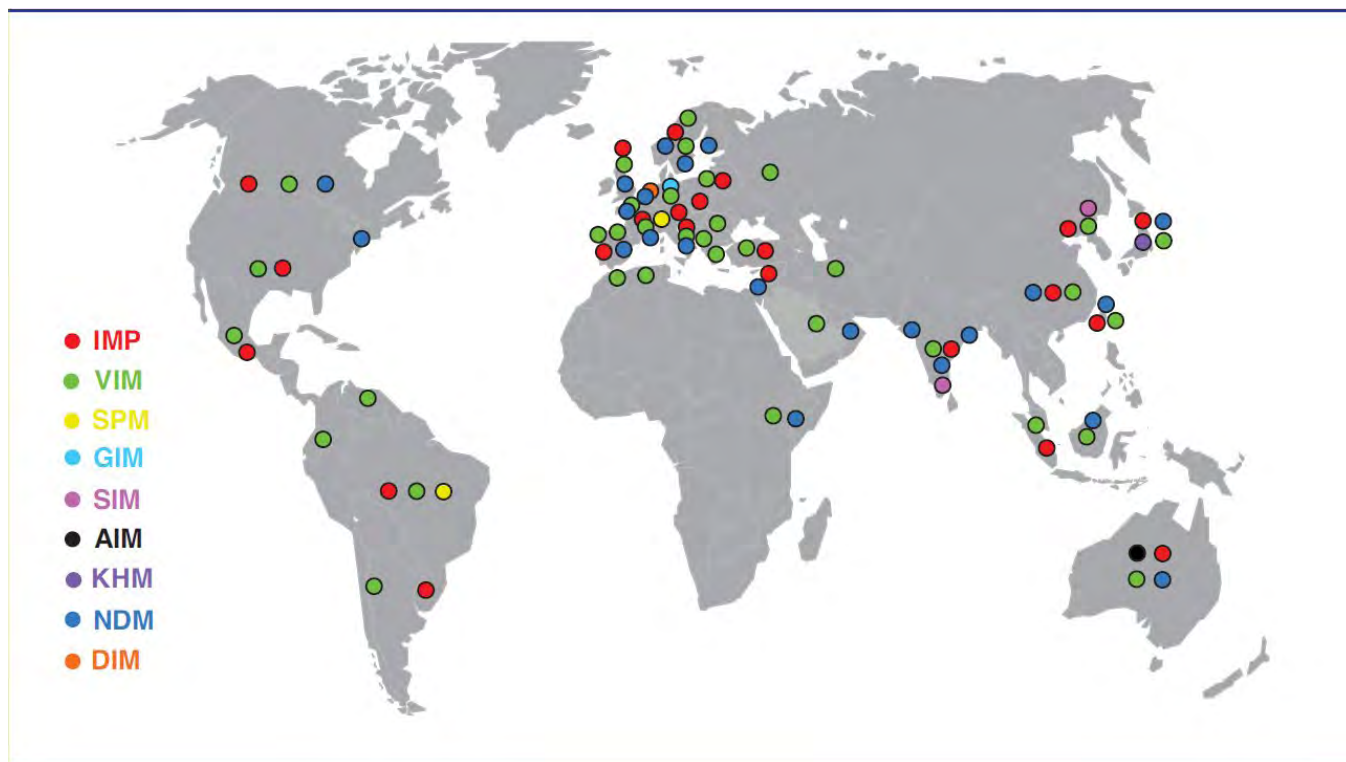
セフトリアクソンに対する感受性が低下した菌株が増加していることは既に分って(17)、治療の失敗も報告されており(18)、将来の淋病の治療に関する重大な懸念が発生しています。公衆衛生学的重要性は、症例の治療がこの感染症の広がりをコントロールするための主な戦略であるという事実によって理解されます。

AMR はほとんどの臨床および公衆衛生行為を、高収入国も資源に限りのある国の両方で、複雑な治療方法から日常的な一般感染症疾患のコントロールまで、脅かしています。

いったん耐性が出現すれば、耐性菌は病院でそして地域に広がります。カルバペネムを不活化でき、

第3世代セファロスポリンに耐性のいくつかの細菌は、すでに世界中の様々なところで、医療関連および地域発生感染症の重要な数の原因です(図 1.3)(19)。

図 1.3 世界規模の様々なメタロ・ベータ・ラクタマーゼの分布



IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, AIM, KHM, NDM, DIM: 様々なメタロ・ベータ・ラクタマーゼ

出典: Elsevier からの許可をうけ文献 19 から転載。

最近の動き及び懸念材料は、(グラム陽性からグラム陰性病原体まで) 病原菌の主なクラスの間で起きていると思われる抗菌薬耐性の負荷における見かけ上のシフトです; これは、常在グラム陰性菌による感染がグラム陽性菌の管理における近年の業績を上回る可能性があるため、すでに限定された資源をさらに無理に使うことになるかもしれないのです(20)。

AMR の進化と、開発される新しい抗菌薬の不足が、治療できない多剤耐性(MDR)感染がますます珍

しくなくなる可能性を増加させます。AMR 封じ込めとスチュワード・シップ(監督と報告の責務)プログラムにもかかわらず、特にいったん出現すれば、AMR は不可逆的であるばかりでなく元に戻ることも非常に遅いことが厄介です(21)。その結果、AMR の最初の発現および/あるいは広がり避けるための、早期の介入の実行が主要な公衆衛生政策と考えることができます。

WHO ガイダンスと AMR への行動

2001年のWHOのAMR封じ込めのための世界的戦略が、何を行い、どのようにそれを行うかを案内し、どこで抗感染症薬が使われても、抗菌薬耐性微生物の出現を遅らせ広がり減らすための介入のフレームワークを、以下に提供します：

- 疾患負荷と感染の広がりを減らします；
- 適切な抗菌薬の利便性を改善します；
- 抗菌薬の使用を改善します；
- 医療システムとそれらのサーベイランス能力を強化します；
- 規制と法律制定を実施します；
- 適切な新薬とワクチンの開発を奨励します。

戦略で述べられたように、それは「AMRに関する多量の文献にも関わらず、耐性の真のコストおよび介入の効果については情けないほどほとんどデータがない」という認識で開発されました。それは抗菌薬への耐性に注目し、疾患特異的アプローチによ

るというより、一般的にAMRを扱っており、介入のための包括的セットを含んでいます。政府は、情報、サーベイランス、費用効果分析と分野横断的調整のような公共サービスの優先順位付けと準備に極めて重要な役割を持っていますから、実施の責任のほとんどは個々の国家にあります。戦略は、AMRの封じ込めが多く国々の医療システムの重要な強化を必要とし、関係する費用が相当である可能性を認めています。その結果、世界保健デー（WHD）（4月7日）2011に、WHOは説明責任と市民社会契約を伴った包括的かつ資金提供を受けた計画のための国家的誓約を急がせました。(2)

抗菌薬耐性における大西洋横断タスクフォース（TATFAR）(22)や、AMRと戦うためのWHO東南アジア地域厚生大臣達によるジェイブル宣言(23)のような国々と大陸をまたいだ提携が、喜ばしい展開です。

AMR 封じ込めを狙った 5つの領域（ドメイン）を検査する

6つのポイントの政策パッケージと関連し、2011年の世界保健デーで示された(2)、2001年世界的戦略推薦に基づいた5つのドメイン(1)は、次の章で詳しく述べられます：

- * 抗菌薬耐性と使用のサーベイランス；
- * 合理的な抗菌薬使用と規制；
- * 畜産での抗菌薬使用；
- * IPC（感染予防と管理）；
- * 変革を育てる；
- * 政治的誓約。

包括的なやり方でAMRに対処するため、環境的側面が同様に考慮される必要があります(24)。

水、空気及び土壌の耐性菌の存在とAMRの広がりの潜在的な影響がだんだんと検査されています(25-28)。

水と土壌は、同様に測定可能な量の抗菌薬(汚染した廃液と肥料から派生している)を含んでいることが

分っています(25,29)。上水道と公衆衛生の改善のような介入は、従って細菌とAMRの拡散に大きな影響を持っているかもしれません(a)。健康の社会的決定要因を扱うことによって感染の負荷を減らすことは同様に、AMRを減らす手助けになるかもしれません(b)。これらは、この本の範囲を越える重要な問題です。

抗菌薬耐性と使用のサーベイランス

地域の病原体でのAMRのデータが、個々の患者にとってできる限り良い治療を明確にすることに役立ちます。しかしながら、耐性菌の割合は1つのエリアからもう1つまで様々で、多くの医療施設では耐性パターンについての現場データはありません。抗菌薬使用とAMRにおける国家および国際的サーベイランス・ネットワークからの経験で、得られるところのデータは、治療選択を正しく判断させ、AMRの傾向を理解し、公衆衛生政策を知らせ、介

入のための優先的エリアを確認し、耐性を封じ込める介入の影響を監視することを含む多重使用ができることを示しました。世界の多くの場所で十分なサーベイランスが欠如しているため、AMR の分布と広がり、の現存知識に大きなギャップが残されています。

合理的な抗菌薬使用と規制

抗菌薬のどんな使用も、細菌の脅威への自然な応答であることから、これに対する耐性の発現を刺激する可能性を持っています。(消費者、処方医師、あるいは両方による) 抗菌薬を使う個々の決定は、抗菌薬使用は、水の様な自然資源の使用と比較できる「公益性」を使い果たすという社会的見方をしばしば無視します。両方のケースで、個々の使用と誤用がもたらすと、他の消費者のための利便性とこのような総合的な有用性に影響を及ぼします。過剰使用が AMR の出現に重要な役割を演じます。逆説的に、不適切選択、不適切用量、治療への劣悪な不順守や品質不良抗菌薬による不十分使用もまた、AMR の出現と拡大に重要な役割を演じます。従って、主な AMR 封じ込め戦略の 1 つが、抗菌薬の適切な使用を増やし、誤用を減らすことです。

畜産における抗菌薬使用

全抗菌薬使用の相当の割合が、ヒトへの投与の領域以外で発生しており、AMR 発現の総合的な問題に大きく関与しています。食料生産動物(牛・豚・鶏・魚など)と水産養殖における抗菌薬使用は、成長促進と集団予防のための大量使用を含みます。食品に見つかる耐性病原体は、治療の困難なヒトでの感染症の原因になりえます。そのようなイベントは、これらの生産物の農業分野と国際貿易での重要な二次的な経済的余波を伴って、食品の安全性における国民の信頼をなくする原因となりえます。残念ながら、食料生産動物における抗菌薬使用をコントロールする規則とその他のアプローチは世界中で一貫していません。このエリアで持続した努力をしている国々では、人畜共通感染性細菌の中の AMR 患者数と地域生産肉内の指示菌は、輸入製品より少なく

(21)、推奨された方策が測定可能な影響を持つことができることを示しています。

感染予防と管理(IPC)

AMR 細菌は、抗菌薬感受性細菌のように、ヒトからヒトへ、環境へ、そしてまたヒトへ伝播します。さらに、AMR をコード化する遺伝子は、しばしば耐性菌から感受性菌にすぐに転移し、増幅し広がり、耐性遺伝子のさらなる転移の源として作用します。耐性菌の広がりを制限するための IPC は、それゆえ極めて重要です。HIV、結核及びマラリアのような特定の感染症の広がりを制限するための効果的な全国的に調整された計画の良い例があります。

変革を育てる

ペニシリンの発見は、「抗菌薬の時代」つまり以前はしばしば致命的だった感染症を治せる可能性の先駆けとなりました。しかしながら、抗菌薬開発パイプラインは明らかに過去の数十年間で著しく減少し、現在では最近出現している多剤耐性菌感染症の治療に使える効果的な薬剤は非常にわずかです。(訳者注：パイプラインとは、製薬企業における各薬剤の開発から販売までの一連のライン(体制)のこと。) 主な製薬会社への経済的インセンティブをほとんどあるいはまったく提供しない分野では、抗菌薬やワクチン研究と開発を刺激し、研究開発(R&D)をサポートする資金提供とパートナーシップを工夫するために、変革が緊急に必要です。さらに、AMR の効果的な管理に非常に重要な、緊急検査およびケアの現場での診断検査と IPC のような、他のエリアにおける新しい技術と変革の必要もあります。

政治的な誓約

この本の最後の章は、効果的な行動を実行するために、AMR 封じ込め可能性を見据え、政府と政策主体の主要な役割をじっくり検討します。前方の道が効果的な抗菌薬の継続的な供給を伴う将来に向かっていくか、抗菌薬時代以前に戻っているかどうかは、十分なリーダーシップ、堅い契約と組織的な取り組みが、この増大している世界的医療の脅威に関

わるよう仕向けられることができるかにかかっているでしょう。

a http://www.who.int/water_sanitation_health/en/

b http://www.who.int/social_determinants/en/

方法論

この本の準備のプロセスは、WHO「患者安全」によってリードされ、2008年に始まりました。

プロセスの段階は以下の通りです：

- 出版された文献から集められた事実と一緒に、国際的な専門家のコンサルテーションが、最初の草稿の準備に提供されました。
- 繰り返して行なわれた共同作業には、著者と寄稿者と WHO スタッフが含まれ、WHO 推奨（AMR 封じ込みのための 2001 年世界的戦略）に関連する全体の進行を評価するために、WHO の内外の専門家による評価、特に一般的な細菌感染に焦点を当て、世界の様々な地域で実施されている大規模あるいは測定できる介入が含まれています。
- 利害の対立は、全ての著者、寄稿者と批評家のためと同様に、コンサルテーションの全ての参加者のためにも除外されました。
- AMR 負荷を評価し減少させるための方法論、大規模な介入の実施、規制、見解の主張と教育、行動した場合としない場合のコスト、そして介入の影響を含む、5つの主なドメインと関係がある行動の詳細が蓄積され検討されて、フレームワークが開発されました。科学文献や灰色文献の複数の文献調査と世界中の様々な地域のこのような活動に関係している専門家からの情報を使って、これらは確認されました。（訳者注：灰色文献(grey literature)とは、非売品の図書・雑誌、官公庁の実務マニュアルや報告書など。社会科学的价值を有するものを指すことが多い。秘密ではないが金を出しても手も入れられない文献のこと。）
- この本の範囲内で、現在進行中の活動の情報と例が、世界規模で総体的な進展を描写するために提供されました。例は、肯定的な測定可能な影響をもたらした介入を説明するために、専門家グループと WHO スタッフによる文献の非系統的レビューによって選択されました。その他の例は、学ばれるための概念と教訓を説明します。世界の様々な地域から、および様々な関連した対象領域からの経験が含まれるように、注意が払われました。
- この本は、現在の WHO 推奨に基づいており、新しい推奨を導入しません。それは、自覚を促し、AMR の封じ込みのための WHO 世界的戦略に基づいて、AMR を管理するために取ることのできる行動の選択について、関係当局と意思決定者を勇気づけることを狙っています。
- 最終の草稿テキストは、レビューのために最終決定する前の国際的および WHO の専門家パネルに提出されました。



第2章

抗菌薬使用と
細菌における耐性を
たどるサーベイランス

第2章

抗菌薬使用と細菌における耐性をたどる サーベイランス

耐性菌と抗菌薬がどのように使われるかを調べることは、抗菌薬耐性(AMR)の程度と広がりを測定し、必要とされる戦略と手段を計画し、行動するための契約と資源を動員するために必要なデータを提供します。

このサーベイランスは AMR と戦うための地域、国家および国際的な努力に不可欠です。優れたサーベイランスは、いくつかの国と地域で実行されていますが、AMR サーベイランス・ネットワークの、より幅広い地理学的適用範囲と協調が必要です。

要約

効果的なサーベイランスは抗菌薬耐性を管理するための国家および国際的な努力に不可欠なものです。抗菌薬使用と細菌の耐性株の出現と広がりの調査は、方針を導き、地域レベルから世界規模までの全てのレベルでの適正な抗菌薬使用を促進するために取られる方策を評価するために必要とされる情報、洞察とツールを提供します。サーベイランスの決定的な役割は、「2011年 WHO の AMR の封じ込めのための世界戦略」で認識されており、その中で、耐性、抗菌薬使用と疾患負荷のサーベイランスが主な項目として含まれています。それらの重要性は、2011年の世界保健デーに際して、再び WHO によってハイライトを当てられました。サーベイランス・データは、地域および世界規模の支援運動のための価値あるサポートを提供する一方、地域での合理的抗菌薬使用を改善し、国家レベルでの行動の優先順位を認識するために利用できます。

地方と国の間に、そして国の中でも AMR サーベイランスを行う能力に大きな違いがあります。多くの国が AMR サーベイランスの設定において相当の進歩を遂げましたが、欠点は財政および技術的資源と方法論に関係したままです。この章では、そのような発議例と、抗菌薬使用の減少につながり、いくつかの例では AMR の減少となった政策と実施の変

化を引き起こしたデータ使用の成功事例を提供します。もし行動が遅れば、その結果は同様にそのようなデータから理解できます。

世界中で効果的な抗菌薬の使用と耐性サーベイランスが確立される前には、たどるべき長い道が横たわっています。比較的貧弱な医療システムの資源が乏しい国々では、インフラストラクチャー、訓練された職員、ネットワーク、及び協調に関係する制約があります。効果的なサーベイランスができていない国々では、政治的サポートと強力な医療システムが成功のために極めて重要であるように思われます。

特に抗菌薬使用のデータに関して、データを得るための方法がしばしば問題です。

インジケータ・サーベイ（指示調査）のような規模の小さいうまく設計された研究と調査は、様々な設定で、一般的な状況への洞察を提供し、介入のための優先的エリアを認識することに効果的です；傾向は特定の間隔でこれらのサーベイを繰り返すことで決定されえます。治療の失敗や過剰コストのような AMR による負荷のデータは、特に地域状況では乏しいのです。高収入国からの病院に基づいたデータが、これらのコストがかなりのものである可能性を示します。

1. サーベイランスはどのような AMR 封じ込めを援助するか

サーベイランスは、医療関連データと公衆衛生問題で意思決定するために、これらを使用する所の広がりについての系統立った収集と分析を含みます。行なわれている日常的な AMR サーベイランスの分析により、決められた期間に特定の場所での細菌感染と保菌をしている個体群の抗菌薬に関する耐性率を出すことができます。抗菌薬使用のサーベイランスは、どのくらいの量の抗菌薬が使用されているかと抗菌薬は患者と医療者によってどのように使用されているか(すなわち、なぜ?いつ?どこで?なにを?を含んだ使用パターン)の両方を追跡します。活動の範囲は、医療施設つまり地域社会から地方行政レベルや全国レベルあるいはそれを越えた広い領域まで及びます。現場サーベイランス・ユニットは、国家、(WHO の)地域そして世界的サーベイランス情報を提供するために国家および国際レベルとリンクされるべきです。

抗菌薬使用と AMR のサーベイランスの究極の目標は、適切な抗菌薬使用の政策を案内するために必要な情報、洞察とツールを提供し、地域、国家および世界レベルでの耐性封じ込め介入情報を知らせ評価することです。介入の決定は、今日の患者のため

に効果的な抗菌薬治療を提供する必要性と、将来の世代に有用な医療を保持する必要性のバランスをとらなければなりません。

使用と耐性のサーベイランスを通して産まれた情報は、相補的であるとみなされます。現場レベルで、データは合理的な抗菌薬使用と標準治療ガイドライン、そして医療関係者が勧告に従うことを保証するための勧告を策定することに使用されます。地方行政あるいは全国レベルで、耐性と使用のデータは共に、必須の医療リストの開発と見直しのような政策決定を知らせ、教育キャンペーンあるいは規制方法のような公衆衛生的行動のための優先度を確認します。(WHO の)地域と世界的レベルでは、サーベイランス・データは、この章と他の章で例証されるように、政治家と医療従事者を緊急な行動へと刺激する貴重な支援ツールであることが証明されました。逆に、サーベイランスの欠如は誤った方向や、効果的でない政策、限りある資源の浪費、不適切使用と、最終的に必要としている患者に効果的な薬剤を提供できないということから人間の苦痛と死亡に繋がります。

2. AMR を封じ込めるための WHO サーベイランス・ガイダンス

2001 年 AMR 封じ込めのための WHO 世界的戦略は、主要な要素として、耐性、抗菌薬使用と疾病負荷のサーベイランスへの呼びかけを含んでいます

(付録 1) (1)。行動へのこの呼びかけは、2005 年の世界保健総会(WHA 58.27)で採択された決議案および 2011 年の世界保健デーで繰り返されました(付録 2) (2)。何度も強調されてきたように、効果的なサーベイランスとは、AMR 検知のための検査室能力を強化し、検査室から処方者、国家/地方行政政策

立案当局への情報の迅速な流れを維持し、それらの情報が適切に利用されることを確実にすることが必要です。医療施設と地域社会における抗菌薬使用の現場監視と、AMR サーベイランスをこれにリンクさせる重要性もまた認識されています。2011 年世界保健デーに際してハイライトを当てられた核となる行動は、(WHO の)地域と世界的サーベイランス・ネットワークに参加することを含んでいます。

3. これらの勧告に関する現在の立場

抗菌薬使用と AMR のサーベイランスを確立するための努力は、様々な成功の程度で世界の様々な場所で行なわれてきており、(WHO の)地域と国レベルで、また国家間で、現在のサーベイランス能力と

実施程度に大きな差異があります。系統的なサーベイランスは、特に劣悪な検査室能力と貧弱な医療システムの国々の多くの病院でまだ欠けています(30,31-33)。次のセクションで、抗菌薬使用と AMR

のためのサーベイランスの現在有力な世界的状況について、データ生成の方法論、存在しているサーベイランス・ネットワーク、サーベイランスのための検査室能力を高める努力と得られたデータの使用について、いくつかの洞察と例を提供します。

3.1 抗菌薬使用と耐性のサーベイランスの方法

サーベイランスのための最初のデータは、世界中の様々な多くの医療施設から得られます。AMRサーベイランスのため、多くは病院内の日常診断検査室がデータの最初の発生源です。薬物使用のサーベイランスにとって、単一の臨床分野の範囲内だけで薬物使用が実行されているわけではないので、状況はより明快ではありません。抗菌薬使用上のデータは、医療施設、薬局や薬剤調達/販売サービスのような多くの発生源から得られることができます。もし共通点のない設定で集められたデータが信頼性が高く比較可能であるべきならば、品質基準をデータを得るために用いる必要があります。AMR判定と品質保証のための方法が2001年の方法よりも今では世界的により良い標準とされているとしても、相違は依然として存在します。様々な原理がサーベイランスのために使われており、たった1つの方法が全ての設定で、そして世界中で適用できるわけではありません。これらの問題のいくつかがもっと詳しく以下で議論されます。

AMR サーベイランス

現在のところサーベイランス・データは、通常日常的な診断活動の副産物です。日常的な患者ケア活動から始まっている検査室報告は、現場分析とサーベイランスのためのデータベースにファイルされません。もしデータが検査の均一な標準方法に基づいていけば、それらは複合分析として、多目的、複数センター、多重レベルAMRサーベイランスを支援するために、その他の医療施設のデータと一緒にできます。しかしながら、日常的な診断検査から導かれるデータは、いくつかの問題点があります。例えば、検査室データは、臨床データとリンクしていなければ解釈がしばしば困難です。病院の外の患者より医

療関連感染を受けやすい入院患者から多くの検査がなされているなら、(病院内で伝播する)院内病原体は過剰に表現されているかもしれません。これらの因子は、データが日常的な診断的検査から引き出されているときには、特にいくつかの細菌種では、AMRの高い見かけ上の率をとっているかもしれません。いくつかのアプローチがこのような偏りを最小限にするために使われますが、どのように用いられるかで様々な可能性があります。

一般健康住民の正常細菌叢に住みついている細菌(例えば、肺炎球菌のための鼻咽腔スワブあるいは大腸菌のための便)もまた、サーベイランスに使われてきました。このアプローチは、地域社会における傾向の分析と比較、そして地域社会基盤の介入の影響の測定を可能にしますが、同様に限界があります。しばしば、それらはたった1つの目標細菌にのみ焦点をあててしまい、治療が対象にしなければならぬ細菌の範囲を十分に表さないため、治療ガイドラインにとって直接的な有用性は限定的です。また、健康な個人における検査のコストを含んでいるので、コストが高くなります。

世界中の検査室は現在「臨床検査標準研究所(CLSI) (a)あるいは「ヨーロッパ抗菌薬感受性試験委員会(EUCAST) (b)からの検査のための推奨を使用しているという一般的な理解があります。しかし、特に資源に限りのある設定で、これらの推奨への順守の程度は様々です(34)。検査結果の解釈の基準のように、推奨の2つのセットの間に固有の相違点があります。

抗菌薬使用の監視

データは複数の関係部署から異なる方法を使って集められる必要があります、なぜなら抗菌薬の消費は医療設定の様々なタイプで生じるからです。総使用と使用パターンのサーベイランスは、現在、処方ログ、薬局データベース、薬剤購入あるいは販売、あるいは在庫管理を通して実行されます。しかしながら、多くの国々で、これらのデータはまったく使い物にならないか(記録がないあるいは集められない)、(公衆衛生当局に情報を知らせるための法律上

の義務のないメーカーあるいは民間薬局のような第三者によって所有されていて) 入手できないかもしれません。処方箋あるいは記録のない販売と、患者が施された薬を実際服用したかどうかを突き止めることが不可能なような問題が、複雑性を増加させます。

抗菌薬消費は多くの方法で記録されます。例えば、プログラムは使用総量をグラムあるいは財政コスト、あるいは「1日用量指数(DDDs)」(35)のような標準化された方法、あるいは抗菌薬を投与されている患者の割合で報告します。他の代替の方法が同様に記述されています(36,37)。適切な結論に到達するには適切な方法を使うことが重要です。例えば、抗菌薬消費として消費されたパッケージ/居住者数を使うことは、長い間に起こっている可能性のあるパッケージ当りのDDDの変化の可能性を考慮に入れていないので、間違った結論が導かれるかもしれません。

全体の使用のデータも限界があり、たいていなぜ抗菌薬が使われているのか、そのためそれらの使用が適切かどうかの洞察がほとんど提供されません。多くの様々な戦略が、なぜ患者が抗菌薬を求めるの

か、なぜ医療者がある抗菌薬を処方するのかを明らかにするために使われる必要があります；例えば、患者、医療従事者及び/または調剤者への詳細な明確なアンケート；医療施設内あるいは調剤場所で患者との出口面接；フォーカスグループ・ディスカッション；そして「模擬患者」の利用。電子カルテを導入している施設は、分析のために全ての抗菌薬処方記録と微生物学的報告とそれらのリンクも得ることができます。それぞれのアプローチは、相補的な情報を提供し、1つあるいはそれ以上を実施する決定は政策、必要性和利用できる資源と専門的知識に依存します。

もう1つのオプションは、「ヨーロッパ抗菌薬消費サーベイランス(ESAC)」発議によって述べられている時点有病数調査書式を使うことです(ボックス2.1)。この方法論は、長期ケア施設を含む全てのタイプの医療施設にも適用できます。特定の時間間隔で繰り返された調査は、処方傾向を理解するために使えます。

a <http://www.clsi.org/>

b <http://www.eucast.org/>

ボックス 2.1 病院でのヨーロッパ抗菌薬消費サーベイランス(ESAC)時点有病数調査

ESAC*の設立以来の核となる行動は、全国レベルの医療における全抗菌薬使用の量的な統計値を集めることでした。これは、ヨーロッパ横断的に抗菌薬の総使用を広く比較することができましたが、なぜ抗菌薬が処方されたか、それらの使用は適切であったかどうかについての洞察は直接的には提供しません。

病院での抗菌薬使用方法をよりよく理解するために、ESACは200以上の参加病院を含む合計31のヨーロッパ諸国で3つの時点有病数調査(PPSs)を調整しました。さらに、2つのPPSsが老人ホームで実行されました(300以上の施設)。各々の参加施設が役に立つ「スナップショット調査」を行いました。抗菌薬についてそれぞれの患者のために、使用適応と患者診断についてデータが収集されました。このような調査からの所見が、国家および(WHOの)地域レベルの膨大な数の施設において、この方法の有用性が確認され、病院医師と国家当局が不適切使用に的を絞った介入と、それらの有効性を評価することを許可しました。品質改善のための定量化可能な転帰測定と目標があります：外科的予防の期間；経口と経静脈使用の割合；ある抗菌薬(例えば、キノロン類)を除いたいくつかの特別な疾病の治療(例えば、市中肺炎)；紙で処方した理由；とガイドラインへの順守(38)。

* ESACは2011年にECDCに移動し、現在ではESAC-Netとなっている。

病院内と外来ケア設定で抗菌薬使用に影響する因子の間に重要な差異があり、それで両方のこれらの患者集団の薬剤使用のサーベイランスは適切な介入の選択に有用です。例えば、カナダは開業薬局によって実施された処方についての情報を外来ケアでの使用を理解するために使用し(39)、一方 ESAC は外来患者の抗菌薬使用の品質インジケータを開発することを試みました(40)。しかしながら、病院のデータはしばしばより完璧で利用可能なので、病院基盤の使用サーベイランスから始めることがより論理的に簡単であるかもしれません。現場で集められたデータは、もしかすると国家規模の消費追跡に使用され、かつ(WHO の)地域と世界規模サーベイランスに参加の可能性がある国家データベースに入力できるかもしれません。WHO は、時に系統的なサーベイランスがない設定では、抗菌薬使用のトレンドを理解するために簡単なインジケータを使用することを推奨しており、介入のために不備および優先エリアを認識するために現場要員のためのガイダンスを提供しています(41,42)。使用パターンを認識するインジケータは、処方された抗菌薬の実際の調剤、推奨された抗菌薬で治療された肺炎症例、抗菌薬で治療された上気道感染症例、抗菌薬で治療された下痢症例、そして処方箋なしで抗菌薬を投与された患者の割合を含みます。これらのインジケータを使った現場及び国家調査は、取られた処置に応じて時間と共に起こる変化の監視に役立つことが証明されました(43,44)。

3.2 世界的な使用と耐性のサーベイランスの例

公共部門の AMR サーベイランスは、しばしば多施設の、国家のあるいはむしろ国際的なネットワークにリンクしている多くの国々で実行されています。抗菌薬使用サーベイランスと関連するネットワークは、主に高収入の国々に存在します。しかしながら、世界のその他の地域における使用のデータは、現場調査と、販売追跡する市場のようなその他の情報発生源からも同様に得ることができるでしょう。いくつかの例が以下に様々な範囲と種類の現在のデータ収集努力を図示するために提供されます。

AMR サーベイランス

現在存在しているサーベイランス・ネットワークは見方によって大きく異なります。それらは監視検査室(センチネル検査室)をカバーするネットワークから、全ての患者ケア検査室を含む物までに及びます。それらはたったいくつかの細菌あるいは検体タイプしか、あるいは全ての種と検体タイプを包括的にカバーして選択しているかもしれません(表 2.1)(45)。アウトプットは、同様に要約から全ての分離株の完全な報告までさまざまです。ネットワークは、現場、多施設、国家あるいは国際的であるかもしれません。2つの国際的サーベイランスシステムの特徴がボックス 2.2 で比較されます。

相当数の(WHO の)地域のサーベイランス発議が全ての WHO 地域で開始されました(表 2.2)(45)。いくつかは、WHO 地域事務所によって調整されましたが、他はその他の地域機関によって指導されます。

表 2.1 病原体限定サーベイランス・ネットワーク

食物由来病原体のための「世界食物由来感染ネットワーク(GFN)」(例えば、サルモネラとキャンピロバクター属)
「淋菌用抗菌薬サーベイランス・プログラム」(WHO の3つの地域(西太平洋、東南アジア、アメリカ)で機能している)
肺炎連鎖球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌を含むワクチンで予防できる病原菌のための Sistema Regional de Vacunas (SIREVA)
サルモネラ菌、赤痢菌属およびコレラ菌についてのカナダ疾病管理検査室センターおよび全米保健機構(PAHO)共同プロジェクト

出典: Elsevier から許可をうけ文献 45 から改変

ボックス 2.2 2つの国際AMRサーベイランス・ネットワークの説明:PAHOとEARS-Net

10年以上に渡って、全米保健機構(PAHO)とヨーロッパ抗菌薬耐性サーベイランス・ネットワーク(EARS-Net) (以前のEARSS)は、国際的に品質を保証された公共部門病院基盤AMRサーベイランス・ネットワークをそれぞれが立ち上げました。PAHOサーベイランスシステムは、国レベルの全ての分離株からの感受性データを分析し、そして参加している国々からのデータを照合します(c)。EARS-Netは、センター・レベルで血液および脳脊髄液から分離された種の成長リストから感受性データを分析します。PAHOデータはAMRを封じ込めるために現場の関連した介入を知らせ支援しますが、一方EARS-Netは国のAMRを基準に従って評価し、ヨーロッパレベルで抗菌薬消費とそれを関連づけます(d)。

c <http://www.paho.org/english/hcp/hct/eer/antimicrob.htm>

d <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

表 2.2 一般細菌性病原体のためのWHO地域におけるAMRサーベイランス・ネットワーク

地域	プログラム名	活動年数	参加者	サーベイランスされた細菌
AFR	包括的感染症サーベイランスと対応(IDSR)	2002年現在	43カ国	8つの流行傾向病原体
AMR	抗菌薬耐性監視のためのラテンアメリカ・ネットワーク(Re-LAVRA)	1996年現在	21カ国 519検査室	16病原体、全ての検体
EMR	地中海抗菌薬耐性(ARMed)	2001-2005年	9カ国、 27検査室	7つの病原体 血液と脳脊髄液
	AMRのサーベイランスのための地域プログラム	提案中		28種 全ての検体
EUR	ヨーロッパ抗菌薬耐性サーベイランス(EARSS)	1999-2009年	33カ国 917検査室	7つの病原体 血液と脳脊髄液
	ヨーロッパ抗菌薬耐性サーベイランス・ネットワーク(EARS-Net)	2010年現在	28カ国 886検査室	
SEAR	国家および(WHOの)地域サーベイランスシステム	2010年に提案		
WPR	AMRサーベイランスのための地域プログラム	1990-2000年	13カ国	22種 全ての検体

AFR: アフリカ地域; AMR: アメリカ地域; EMR: 東地中海地域; EUR: ヨーロッパ地域; SEAR: 東南アジア地域; WPR: 西太平洋地域; CSF: 脳脊髄液 出典: Elsevier から許可を受け文献 45 から改変

日常的臨床検査室からのAMRデータに加えて、参照検査室が選択分離株でより詳細な情報をもたらしてくれています。これらのいくつかは公衆衛生臨床検査室です(例えば、サルモネラ分離株の血清型決定のため)。アジア耐性病原体サーベイランス・ネットワーク(ANSORP)、SENTRY抗菌薬サーベイランス、メロペネム年次感受性検査情報収集

(MYSTIC)のような私的資金援助を受けた発議もまた、重要な耐性菌について貢献しています。このようなデータの統合がさらなる情報を産み、臨床検査結果を相互検証することを援助します。

抗菌薬の賢明な使用のための提携(APUA)によって調整されている国際抗菌薬耐性菌保菌サーベイランス(ISRAR)は、AMRの供給元となっているだろう

環境と獣医学的な共生菌を集め分析しています。APUA 世界総会はインド、大韓民国、トルコ、タイ、ベトナム、バングラデシュ、グルジア、及びウガンダの地方検査室と共に、土壌、水、及び動物から細菌を集め、予備的な特性評価と耐性分析を行います(e)。国際抗菌薬耐性サーベイランス(AGISAR)のWHO 顧問団は、世界規模の食物産生動物における抗菌薬耐性のサーベイランスを統合しようと試みています。(第4章参照)(f)。

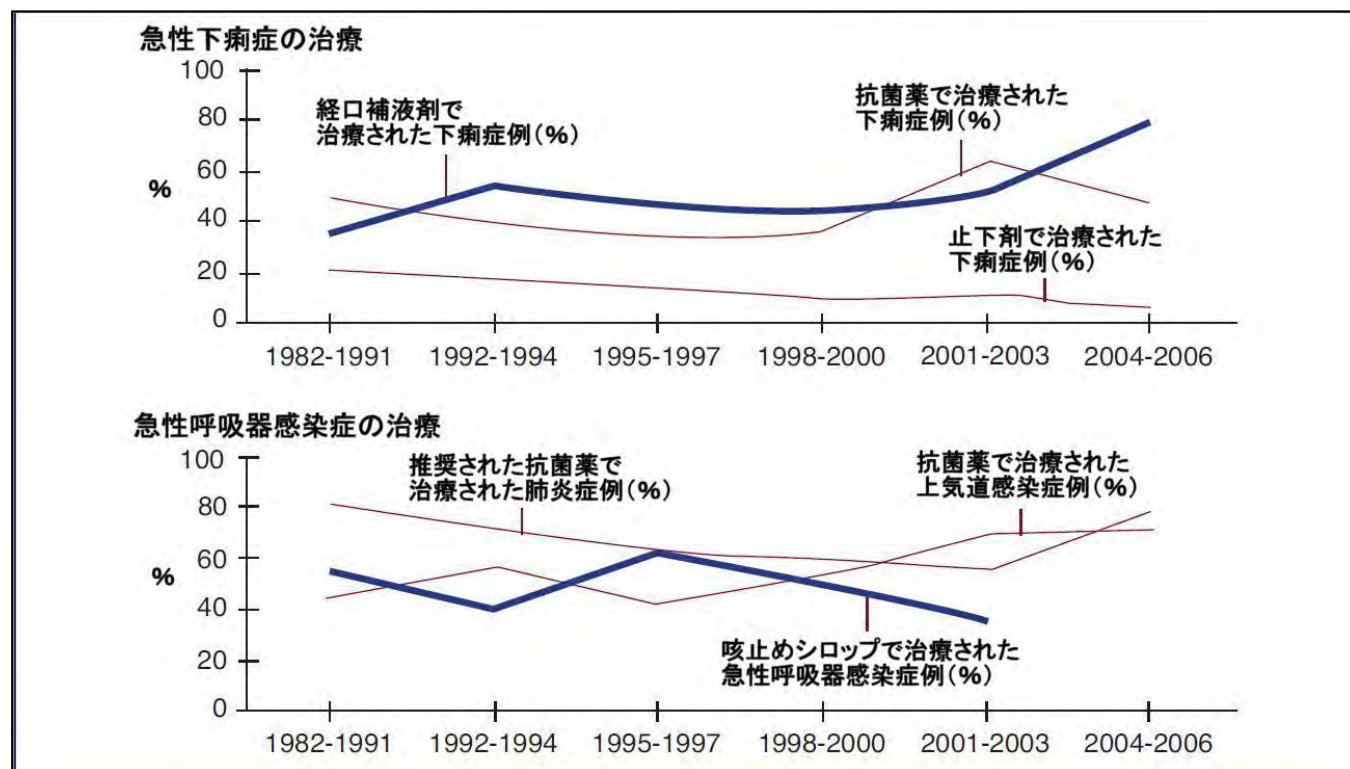
抗菌薬使用監視

多くの国では、公共部門でケアを求めている患者における抗菌薬使用のデータは、すぐに利用可能でしょう。

34 ヨーロッパ諸国からの病院および地域社会での使用における国家統計値が現在 ECDC により調整されている ESAC によって集められています(ボックス 2.5)。ESAC は、同様に病院における治療と予防の両方での抗菌薬使用の毎年のスナップショットから成っているウェブベースの時点有病数調査を行っています(46-48)。

開発途上国と過渡的な国々での使用パターンを理解するために、WHO は初回治療での薬剤使用に関する 1990~2006 年の 97 の国で出版された 679 の研究からデータベースを作成しました(30,49)。これらのデータから理解できるように、長年に渡る上気道感染や下痢のための不適切な抗菌薬の使用が、図 2.1 に示されます。このようなデータが、抗菌薬使用の情報を提供し、介入のための選択枝を示します。

図 2.1 低収入および中間収入国における上気道感染症と下痢症における抗菌薬使用 (1980 年代-2006 年)



ARI(Acute Respiratory Infection);急性呼吸器感染症 ; ORS(Oral Rehydration Solution) ; 経口補液剤

出典 : 世界保健機関から許可を受け文献 49 から改変

e <http://www.tufts.edu/med/apua/research/israr.shtml>

f http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/agisar/en/index.html

異なる出典から照合された販売データが同様に、総抗菌薬使用を評価するために使用されます(ボックス 2.3)。このタイプのデータは、長年にわたって同

じ(WHO の) 地域の異なる国々で使用を比較や方針を伝えるために有用であることが証明されています。

ボックス 2.3 販売実績に基づいた抗菌薬使用

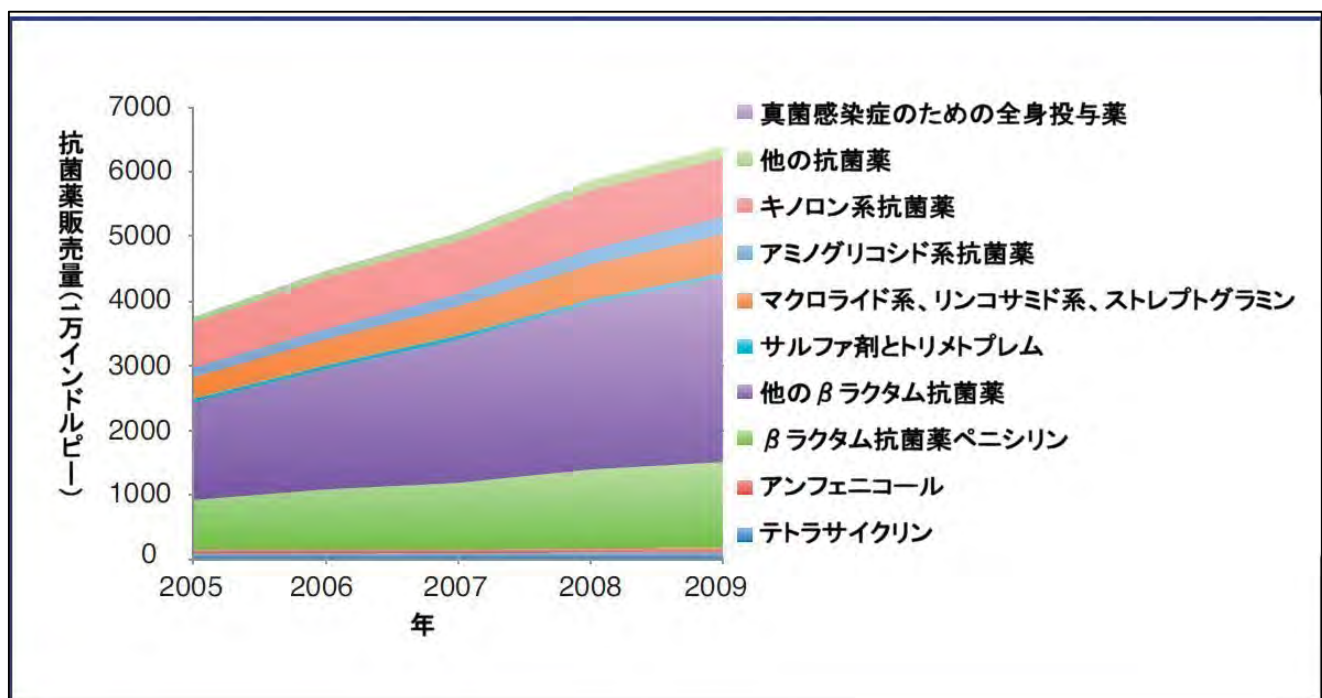
(1) ラテンアメリカの国々の小売売上高からのデータ

1997 年から 2007 年間の経口および注射剤抗菌薬の民間企業からの小売売上高が、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、ウルグアイ、及びベネズエラで分析されました。それぞれの抗菌薬のキログラム販売は、一日当たり 1000 住民あたりの DDD (1 日用量指数) に変換され、結果は基準点として 1997 年を使用しました。総抗菌薬使用はペルー、ベネズエラ、ウルグアイとブラジルで増えており、最大の相対増加はペルーとベネズエラで観察されました。メキシコとコロンビアで、抗菌薬のいくつかのクラスの使用が減少し、アルゼンチンとチリは研究期間の中間でいくつかの抗菌薬の大きな使用の減少が見られました。しかしながら、全ての国で、キノロンの使用は増えていて、他のカテゴリーの抗菌薬の使用も同様に増えており、これは使用パターンの変化を暗示しています。集められたデータは、抗菌薬使用を改善するという政策決定のために関連する根拠を提供します(50)。

(2) インドでの使用は、大陸間市場サービス(IMS)データに基づきます

IMS データは、概して、インドでは支出が 2005 年と 2009 年の間で、研究された全ての抗菌薬クラスで支出が増えていたことを示しています(図 2.1)。(32)

図 2.2 インドでの抗菌薬使用(2005 年～2009)



INR(Indian Rupee):インドルピー

出典:「疾病力学、経済と政策センター」から許可を受け文献 32 から改変

特に高収入の国での多くの医療施設は、日常的に記録と会計のような目的のために、電子的に個々の患者の疾患に関するデータを集めて保管しています。

これらの日常的に収集したデータが抗菌薬使用を理解し改善するためにどのように使われれば最もよいのかを案内する新しい発議があります。

ボックス 2.4 情報技術 — 「DebugIT」を使った細菌検出と排除

「ヨーロッパ連合の第7フレームワーク・プログラム」から資金提供されている「DebugIT プロジェクト」は、病院とプライマリケア診療所で既に日常的に臨床情報システムで電子的に集められ保存されているデータを使用することによって、抗菌薬治療を改善する挑戦を扱うことを目的としています。このようなデータセットは、通常、患者と彼らの病気、病原体と薬物療法についての情報を含んでいます。目的は、進んだデータマイニングを通して新しい知識を獲得し、感染症管理でより良い意思決定をするためにこの知識を使うことです(g)。(訳者注：データマイニングとは大量のデータからある傾向を見出すこと)

苦しい公衆衛生予算に重大な財政的負担となっている抗菌薬の明らかな使い過ぎを確認し、規制的で教育的なキャンペーンの積極的な影響を証明した報告もあります(51,52)。

使用と耐性を組み合わせたサーベイランス

医療システムが機能している国々では、抗菌薬使用と耐性を組み合わせたサーベイランスが、現実的

で有益であることが示されています。組み合わせられたサーベイランスが、消費と耐性の間の関係をより良く理解するようにし、AMR の傾向を修正する重要な政策変更を支持します。いくつかの国が参加しているこのタイプの発議を、ボックス 2.5 で説明します。

ボックス 2.5 ヨーロッパにおける抗菌薬使用と耐性のサーベイランス

抗菌薬使用と耐性のいくつかの面における重要な改善がこの10年の間にヨーロッパのいくつかの国で見られました。これらの業績に寄与する重要な因子は、現在 ECDC で管理されている2つの EU から資金提供されたプロジェクトの共同努力でした(h)。

- ▶ ヨーロッパ抗菌薬消費サーベイランス・ネットワーク (ESAC-Net、以前のヨーロッパ抗菌薬使用サーベイランス、ESAC) : ESAC-Net は、ヨーロッパ34カ国から、病院と地域社会設定の抗菌薬消費の国家統計値からデータを集めます。ESAC-Net は、抗菌薬使用パターンの定量的測定と定性記述のためにプロトコルを開発して認証し、ヨーロッパにおける抗菌薬の使用を改善するための国家当局と欧州委員会とともに強力な賛同者でした(i)。
- ▶ ヨーロッパ抗菌薬耐性サーベイランス・ネットワーク (EARS-Net、以前のヨーロッパ抗菌薬サーベイランスシステム、EARSS) : EARS-Net は、ヨーロッパ30カ国以上の1400を越える医療施設の血液と脳脊髄液検体から公衆衛生的に重要な7つの病原体のデータを集めます(j)。

ESAC-Net と EARS-Net の結論は毎年ヨーロッパ抗菌薬見直しデー (11月18日) に ECDC によってハイライトを当てられています: 抗菌薬の誤用によって引き起こされる脅威と耐性菌によって引き起こされる挑戦の認識を、国家当局、医療従事者、メディアと大衆に高めさせることを狙った毎年のキャンペーンです(k)。

g <http://www.debugit.eu/>

(h) http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/european_surveillance_networks/Pages/european_surveillance_networks.aspx

i <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx>

j <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net>

k <http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad/Pages/Home.aspx>

南東地中海抗菌薬耐性と使用プロジェクト (ARMed)は、抗菌薬使用についてのデータを集めることができましたが、わずか2, 3の病院からだけで地域社会設定からは全然駄目でした(53)。しかしながら、南ヨーロッパと比較して総じて高いレベ

ルの消費が見つかった地域で、抗菌薬の使用を減らす手段に賛同するエビデンスが見つかりました。耐性と使用の地域社会基盤の統合されたサーベイランスは、特に低収入国からは限定的で、ほとんどはパイロット研究からのものでした(ボックス 2.6)。

ボックス 2.6 耐性と使用の地域社会基盤のサーベイランス：パイロット・プロジェクト

南アフリカとインドで行なわれた抗菌薬耐性と使用のための地域社会基盤のパイロット・サーベイランス・プロジェクトは、このようなシステムを設立し、地域政策と目的とされた介入を決定するために有用なデータを集めることが現実的であることを示しました。外来患者から分離された大腸菌を使ったAMRサーベイランスは、大きな病院の検査室で行なわれました。抗菌薬使用のデータは、公立と私立、決められた地理的エリアの公立および私的な診療所と薬局を含むいくつかのタイプの施設から集められました。地域社会での多くの様々な感染症のためのフルオロキノロンの使用量はインドで多く、高いフルオロキノロン耐性率が分離大腸菌でみられました。

これらのプロジェクトから学ばれた教訓は、資源の限られた設定でのサーベイランス構想です。企画、方法論、データ管理、事業計画と資金調達に関連した問題が、適切なサーベイランス・システムを作り出すために案内され、データがサイト横断的に比較できることを保証する必要があります(34)。

3.3 AMR サーベイランスのための検査室能力の構築

施設レベルでの検査室能力と情報技術は、創出、照合、分析とサーベイランス・データの共有のために必須です(54)。特に低収入の国々で、有能な検査技師がまだ不足しています(2)。2007年のWHOの世界的調査が、大体回答した国々の61%しかAMRサーベイランスのための国家レベルの参照検査室を持っていないことがわかりました(低収入国で55%、中収入国で55%、高収入国で84%) (43)。

検査室検査の質は、サーベイランスの価値にとって疑いなく極めて重要です。これは、検査室が、内

部制度管理の実施や外部精度保証(EQA)プログラムに参加のような継続している品質保証プログラムをしっかりと持っていることが必要です。多くの国々がすでにそのような有効なシステムを持っています。いくつかの品質保証システムは、(そのいくつかは1つ以上の(WHOの)地域の役に立っているが) WHOの地域(表 2.3)でサーベイランス発議と共に設置されてきました(45)。

表 2.3 一般細菌性病原体のための (WHO の)地域の外部品質保証プログラム

AFR (アフリカ地域) :外部品質保証プログラム—感染症のための WHO リオンと国立研究所、南アフリカ
AMR (アメリカ地域) :抗菌薬耐性監視のためのラテンアメリカ・ネットワーク—アルゼンチンの PAHO と Malbran 研究所
EMR (東地中海地域) : 外部品質保証プログラム—WHO リオンと細菌学中央研究所、オマーン地中海抗菌薬耐性(ARMed)—国立外部品質保証スキーム(NEQAS)、イギリス
EUR (ヨーロッパ地域) :EARSS/EARS-Net と共同で、国立外部品質保証スキーム(NEQAS)
WPR (西太平洋地域) :王立オーストラリア品質保証プログラム病理学学会 地域外部品質保証プログラム—太平洋パラメディカル・トレーニング・センター、ニュージーランド

出典:Elsevier の許可を受け文献 45 から改変。

(WHO の) 地域からの経験が、サーベイランスのために設置された品質保証と見落としシステムが、全体として検査室機能を改善する付加価値をもたらすことを示しています (ボックス 2.7)。

ボックス 2.7 (WHO の) 地域 AMR サーベイランス・ネットワークは検査の質を改善する : PAHO

10 年以上、AMRO/PAHO*は加盟国の AMR サーベイランス・検査室のネットワークを開発してきました。活動は、データ入力と査察、問題検出と通知、熟達度試験、同僚によるレビューと毎年の作業会合での問題解決、(WHO の) 地域 AMR サーベイランス・ネットワークの副産物として検査の質を改善するための検査室査察と反復レビューを含みます。プロセスは、連続的な品質改善の古典的管理法、大学の参加の構築、広く分散した検査室作業者のための交流と支援と続きます(3)。

*AMRO/PAHO(WHO Regional Office of the Americas/Pan American Health Organization) : アメリカの WHO 地域事務所/全米保健機関

抗菌薬感受性検査結果の分析を促進するために、WHONET(1) (Windows ベースのデータベース・ソフト) が開発され、1989 年以降アメリカ、ボストンのブリガム女性病院の AMR サーベイランスのための WHO 共同センターによって改善されています。WHONET は、無料で使用でき、現在 100 以上の国

で、現場、国家と (WHO の) 地域サーベイランス活動を支援するために、1500 以上の臨床、公衆衛生、獣医学と食物検査室で使われています (表 2.4)。ボックス 2.8 で、MRSA の傾向を理解するための WHONET のアプリケーションを説明します。
1 www.whonet.org

表 2.4 WHO の地域での WHONET ソフトウェア使用	
WHO の地域	国の数
アフリカ地域	13
東地中海地域	15
ヨーロッパ地域	39
アメリカ地域	25
東南アジア地域	6
西太平洋地域	13
合計	111

出典：WHONET。許可を受け転載。

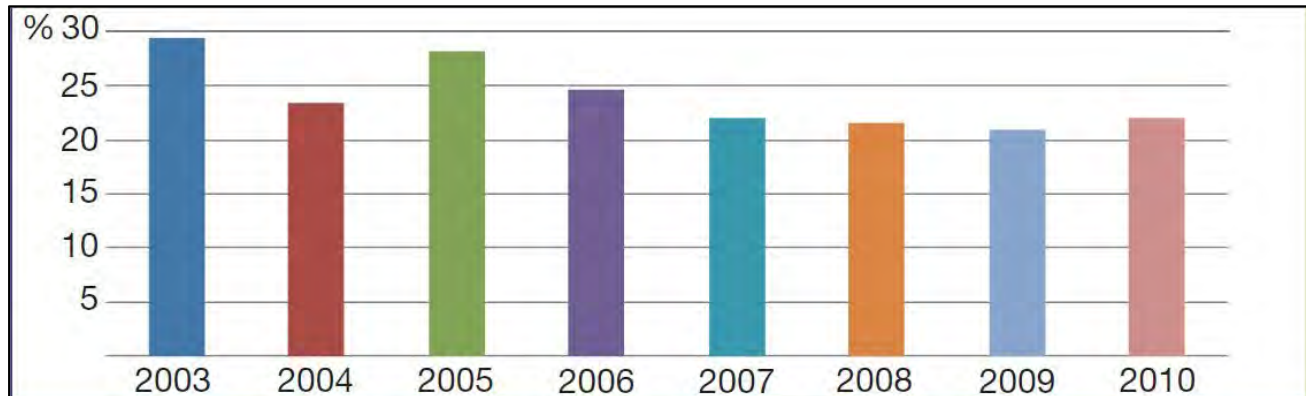
ユーザーは、ウェブ基盤のプログラムを使ってリンクできます。技術の進歩は、データと注意の自動解釈のようなユーザー親切性と機能を改善することを可能にします。分析された電子報告は、入力された患者結果に基づいて、直ちに発行されます。無料の

アウトブレイク検出ソフト SaTScanm と WHONET との統合は、地域社会と病院のアウトブレイクの両方の検出を高めることができました (55,56)。これらの目的にふさわしい他のより洗練されたソフトも同様に利用できます。

ボックス 2.8 マレーシアでの MRSA 監視

マレーシア国立抗菌薬耐性サーベイランス・プログラムは 1990 年に着手されました。日常的抗菌薬感受性検査からの結果は、16 の主要な病院から集められ WHONET ソフトで分析されます。MRSA 率は 2003 年の 29.5% から 2010 年の 22% に減少しました。

図 2.3 マレーシアの 16 病院での MRSA 率(2003～2010 年)



出典：マレーシア保健省、医学調査機関、未公表データ、個人的会話、2011 年
許可を受け転載。

m www.satscan.org

検査室能力の強化とネットワーキングは、同様に特定の感染症に関しても使用されます。

MDR/XDR TB サーベイランスと HIV 薬剤耐性サーベイランスのための WHO の世界的検査室ネットワ

ークは成功した例です。世界検査室発議(GLI)は、結核、特に HIV 関連結核と薬剤耐性結核の診断上の挑戦に答えて品質を保証した検査室サービスへの利用を進め広げること専念した国際的パートナーのネットワークです。GLIは、検査室能力強化への色々な面を持ちつつ統合されたアプローチのフレームワーク内で結核に焦点を当てています(n)。強化されている検査室能力は、同様に食物由来とその他の腸管感染症のサーベイランスも扱います。

世界食物由来感染症ネットワーク(GFN)は、主な食物由来病原体と抗菌薬耐性サーベイランスの国家および(WHO の) 地域検査室の能力を強化しています。いくつかの国が、トレーニング・コースのための資金と専門家を提供しています(o)。

日常的サーベイランス能力を持ったいくつかの国が、得られた情報の価値を高める分子技術の使用の吟味を開始しました (ボックス 2.9)。

ボックス 2.9 サーベイランスでの分子検査を含む：国の例

ギリシャが、40 病院からの分離株の分析検査に基づいた AMR サーベイランス・ネットワークを持ち、ウェブサイトで分析結果をファイルし、EARS-Net の中に結果を提供しています。同様に介入のための新しい問題とターゲットを認識し、分子学的研究のための分離株を選択するためにデータを使います (例えば、VIM-1 メタロ・ベータ・ラクタマーゼを運ぶ最初のプロテウス・ミラビリス分離株の病院菌株群の検出) (57)。

アルゼンチンは、70 病院からの分離株の検査結果を分析し、AMRO/PAHO AMR サーベイランス報告の中に年次分析要約を送り、いくつかの他の PAHO メンバー国と、1 つにしたファイルの詳細な合同分析を調査することを始めています。関係した検査室は、追加の分子的検査のためのネットワークから選ばれた分離株を集めます (例えば、ESBL)。

ラテンアメリカ抗菌薬耐性サーベイランス・ネットワークは、ラテンアメリカとカリブ海での耐性メカニズム発現を認識するための支援を確実にするために横並びの共同作業を開発しました。それは、肺炎桿菌 (クレブシエラ・ニューモニエ) 株で分離されたラテンアメリカでの最初のニューデリー・メタロ・ベータ・ラクタマーゼ(NDM)を確認しました。

ブドウ球菌耐性検査室(SRL)ワーキング・グループは、今までで最も大きな取り組みです。(58) それはヨーロッパで大陸規模の特別な公衆衛生的に重要な黄色ブドウ球菌(MSSA と MRSA)のクローンを追跡します。EARSS 参加者によって着手され、それはヨーロッパ 28 カ国の 400 以上の病院からの分離株を集め分類する参照および熟練専門検査室を含んでいます。結果は相互対話式地理ツール(interactive geo-tool)を通して利用できます(q)。

3.4 国家および国際的レベルで使用されたサーベイランス・データ

サーベイランスそのものは AMR を減少させませんが、集められたデータは耐性株の発現と広がりを追跡するために使用でき、注意を喚起し、最も重要なことは、病院、国家と国際レベルに抗菌薬使用を減らすか適正使用を推進する「行動のための情報」を提供することです。情報は、規定された地理学的エリアの更新された AMR 率、かつ/あるいは更新され

た報告をしばしば提供するいくつかの機関によって容易に利用できます (例えば、EARS-Net)。最も進んだ相互対話式ウェブサイトのいくつかは、注意を喚起し、支援のためにそして行動を刺激するために、リアルタイムにデータを提供しています (図 2.4)。

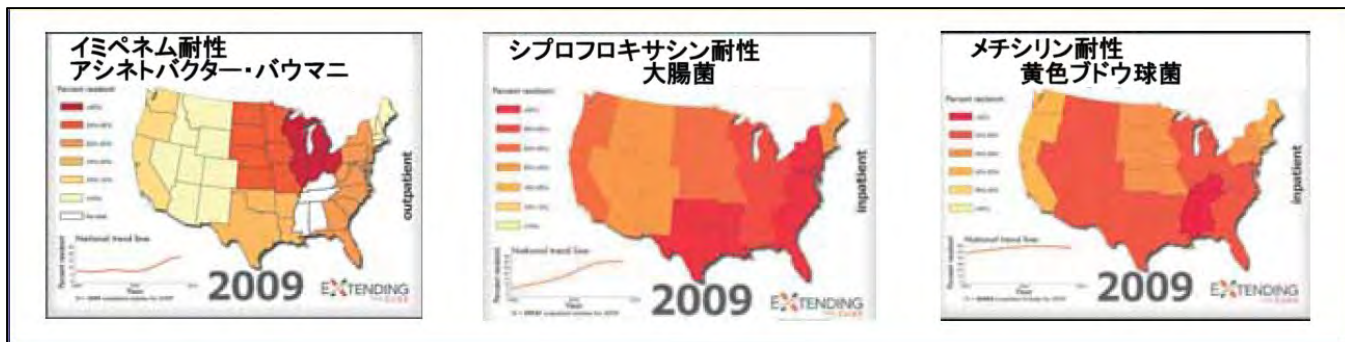
n <http://www.stoptb.org/wg/gli/default.asp>

o <http://www.who.int/gfn/en/index.html>

p <http://www.mednet.gr/whonet/>

q www.spatialepidemiology.net/srl-maps

図 2.4 地理的に規定されたエリアでのいくつかの AMR 病原体の広がり の例



このサイトの地図は、頻回に長い間にわたって異なる AMR 病原体の最新の率を生き活きと描写しています。出典：疾病動態、経済と方針センター(r) 2012 年 1 月 9 日のデータ 許可を受け転載

AMR データは、多くの国々で現在の状況の評価し、傾向を検出するために使われてきています。

抗菌薬使用のデータは、使用を改善するための全国レベルの議論、支持と成功する行動を刺激してきました(図 2.5) (59)。介入の影響は同様に、そのようなデータから評価することができます。ヨーロッ

パのいくつかの国は、抗菌薬使用とサーベイランス・データから提供されたエビデンスに基づいた細菌性病原体の広がりを減らすための大規模なキャンペーンに着手するために、政治的及びその他の必要な支援を受けました。フランスがどのように流れを変えたかの例が第 3 章で詳細に示されます。

図 2.5 2009 年の 32 カ国での外来治療における総抗菌薬使用



外来治療(すなわち病院外)における抗菌薬は、1 日当り 1000 人当りの決められた毎日の用量 (DID) で表されます。

出典：ESAC から許可を受け文献 59 から転載および改変

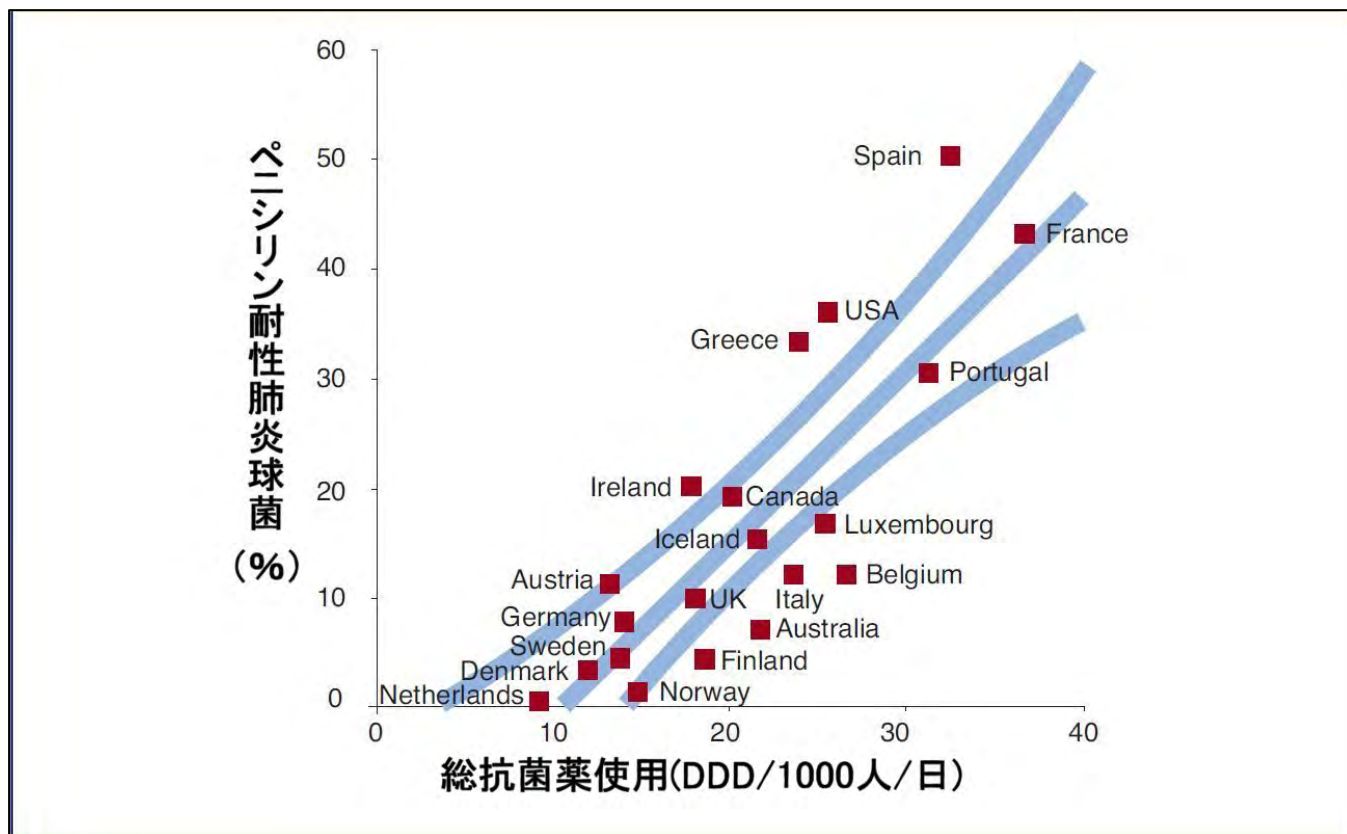
r <http://www.cddep.org/resistancemap>

s http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036

統合されたサーベイランスからのデータは、抗菌薬使用と AMR 間の関連を示し、方策に反映させるため、効果的に使用されてきました。使用の増加と耐性の増加を示しているデータは、いくつかの高収入国にも存在し、これらの所見は抗菌薬使用を減らす行動を刺激してきました。オーストリアでは、例え

ば、外来治療におけるフルオロキノロンの使用の増加は、このクラスの抗菌薬に対する耐性の増加（侵襲的大腸菌分離株で、2001 年の 7%から 2007 年には 25.5%）となっていました(60)。様々な国での目的とする細菌での総抗菌薬使用と AMR が図 2.6 に示されます(61)。

図 2.6 選択した国における 1990～2000 年の抗菌薬使用と AMR



DDD(defined Daily Doses) : 1 日用量指数

20 の先進工業国での外来患者での総抗菌薬使用に対するペニシリン非感受性肺炎球菌の有病率

出典：許可を受け文献 61 から転載

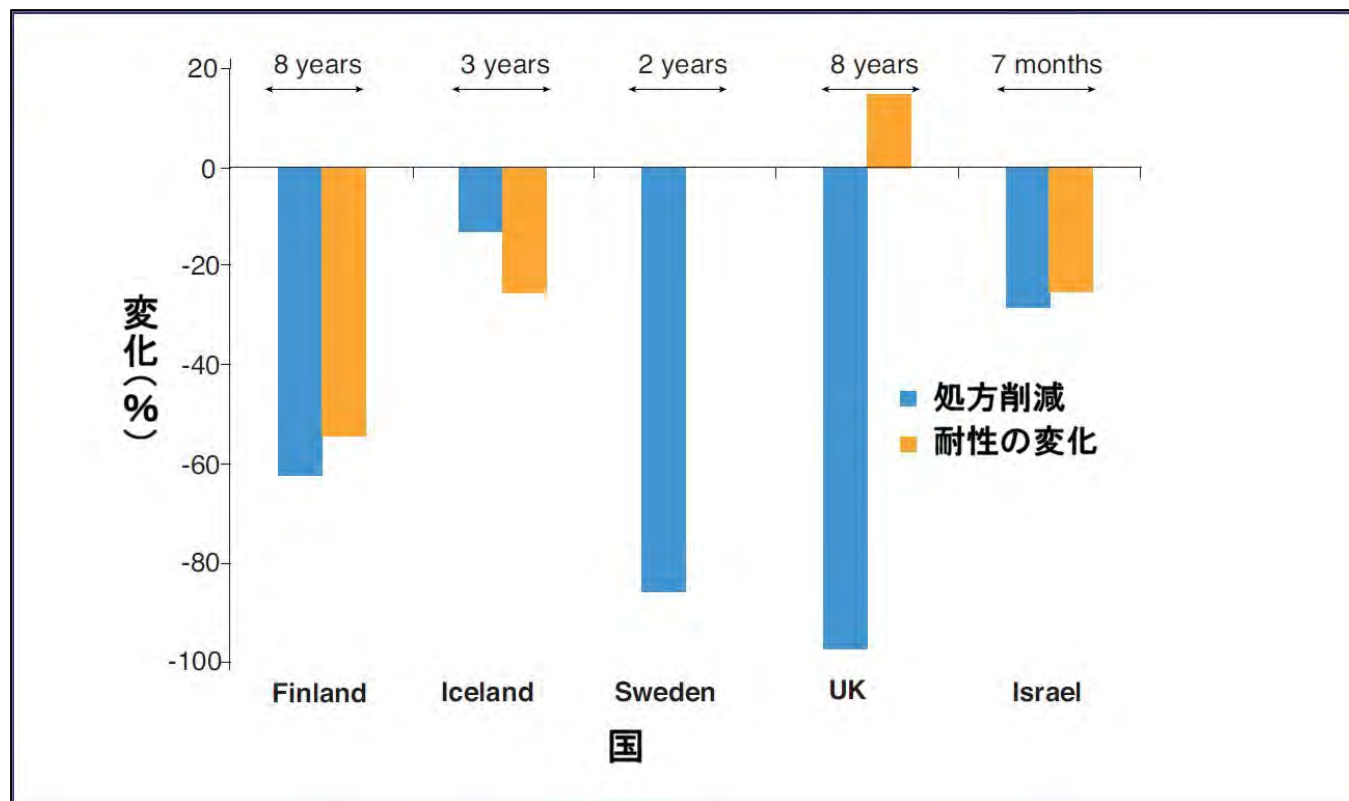
サーベイランス・データも同様に、耐性はいったん確立してしまえば元に戻すことが困難であることを強調し、抗菌薬使用減少が耐性率の減少に与える影響を示しています。

図 2.7 が、抗菌薬使用を減少させることが必ずしも耐性の減少をもたらしていないことを示しています。

(62)

より励みになる例として、イスラエルからのデータがキノロン使用を全国的に制限することが、キノロンに対する大腸菌の尿分離株の感受性率の増加が直ちにもたらされたことを示しました。

図 2.7 地域社会での AMR 有病率における抗菌薬使用削減の効果



各コラムの組が、抗菌薬の処方の変化率と耐性菌有病数への対応する効果を示しています。フィンランドーマクロライド使用とマクロライド耐性、化膿連鎖球菌(*S.pyogenes*)：アイスランドー小児における総抗菌薬処方とペニシリンで耐性、肺炎球菌(*S.pneumoniae*)：スウェーデンートリメトプレム使用とトリメトプレム耐性、大腸菌；英国ースルホンアミド使用とスルホンアミド耐性、大腸菌；イスラエルーキノロン使用とキノロン耐性、大腸菌

出典：オックスフォード大学出版から許可を受け文献 62 から転載

文書化された複合した経験から、「成功した」介入は、耐性率の安定化のみならず、定量することが難しい「耐性率の増加の減少」に反映しているかもしれません。このような所見は、抗菌薬使用と AMR の間の関係をより良い理解を得るために、多くの様々な

局面へ調査研究を促しました。個々の患者のための治療決定を案内するためにサーベイランス・データが使用されていた現場の医療施設レベルにおいても、このようなデータは、同様に抗菌薬使用、IPC、および研究を改善する行動を起こしました。

4. AMR による患者と地域社会への害

病院そして地域社会での AMR 感染症による負荷は、国や (WHO の) 地域によって様々ですが、系統だってこれを示すために集められたデータは多くはありません。ヨーロッパ・サーベイランス・ネットワーク化で集められた病院データと早期に公表された相対リスクを使って、寄与死亡率と追加コストが計算されました。これらの計算で、選択された耐性菌病院感染からの過剰死亡がその(WHO の)地域で毎年 2 万 5 千人を超え、過剰医療費と生産性損失が毎年少なくとも 1.5 億ユーロであったことが示されました(8)。米国の外来患者で、耐性菌感染症が、毎年 6 万 3 千人以上の死亡に関連しています。(63) カナダは、感受性のある感染症と比較して耐性菌感

染症での入院の直接過剰コストは 900~1400 万ドルと見積もっています。耐性病原体のキャリアを検出するための入院時患者スクリーニングは、さらに 1 千万ドルの追加となります。他の患者への拡散を予防するため保菌者を隔離するために、約 1600 万ドルの追加となります(9)。市中獲得感染における AMR の影響についての情報は限定的です。病院及び地域社会の感染症への影響は、低収入および中収入国家でより大きいと見込まれています。

医薬品安全管理は個々の患者における AMR の影響についてのデータを捉える機会を提供します (ボックス 2.10)。

ボックス 2.10 AMR による治療の失敗を検出するための医薬品安全管理

WHO は、医薬品安全管理を「副作用あるいは全てのその他の医薬品関連問題を検出し評価し理解し予防することに関連する科学および活動」と定義しています。WHO 国際医薬品監視のための共同センター (Uppsala Monitoring Centre, UMC) は、欧州委員会の 7 番目のフレームワーク・プログラムに代って、個々の症例安全報告 (individual case safety reports (ICSRs)) を使って AMR による治療の失敗を確認できる可能性を調査するために、パイロット研究を実施しました。

WHO 世界 ICSR データベース (VigiBase) では、期待された治療効果の欠如に関連したチームが、9 番目の最も頻度の高い報告された有害反応でした。合計 13 万 8 千 4 百のそのような報告が、抗菌薬治療の失敗かつ/あるいは耐性という、偏ってより多い報告の現場パターンを探るために検査されました。治療の失敗の多くの報告で、様々な抗菌薬有効成分の観察対期待比が、特に国かつ/あるいは時間と関係のあるクラスターを探して、データベースの下部集合の範囲をまたいで計算されました。そのような範囲外の報告パターンが分類され、首位の 5 つが更に詳細まで調査されました。

首位の範囲外の報告されたパターンは、1 人の外来患者での多剤耐性緑膿菌の初発症例である 1 つを含む AMR 感染の限局的な院内アウトブレイクに影響していました。症例クラスターの 2 つで、問題になっている抗菌薬が、その他の 3 つの時間的クラスターになんら保証が提供されなかった一方、劣悪な品質ではなかったことが示されました。より詳細な調査が、標準以下/偽造製品の可能性を除外するために必要です。

このパイロット研究が、AMR の影響の検出のため、そして標準以下/偽造製品の可能性を検出するために可能性のある国際的なアプローチを示しています (WHO 国際医薬品監視のための共同センター (ウプサラ監視センター、UMC)、未公開データ、個人的会話、2011 年)。

多くの様々な病原体が耐性となるかもしれない多くの様々な抗菌薬があるので、直ちに分かりやすいやり方で AMR の等級を表すことは容易ではありません。この複雑な関係を伝える手段として「薬剤耐性指数 “Drug Resistance Index”」の概念が、最近提案されました。様々な抗菌薬の一盛りの (basket of)

耐性と消費データを使って、薬剤耐性指数がまとまりとしての情報を提供します。耐性のデータは、時間とスペースにまたがった全体及び捕獲傾向 (capture trends) としての耐性問題の程度を示す指数を作るために、それぞれの抗菌薬使用の強度に従って重み付けされます(64)。

5. ギャップと挑戦

AMR サーベイランスは過去の数十年間に相当に進みましたが、決していまだ「良質で世界をカバーする」の目標にはるかに達していません。現在の AMR サーベイランス・ネットワークのために、2 つの因子が成功に大きく寄与しているように思われます：参加と参加を助ける公衆衛生とその他のリーダーからの支援に関係する努力を軽減するコンピューター化した IT の開発。継続しているギャップと挑戦のいくつかは以下の通りです：

サーベイランスのための共通の定義の欠如：結核菌で存在するように、一般細菌感染における多剤耐性(MDR)のための世界的に受け入れられる定義は、耐性情報を共有し比較し評価する能力を高めるかもしれません。

地理学的に代表的なデータの欠如：世界の AMR 検査結果のごく一部だけが、サーベイランスと、それらの潜在的な利益の一部分のみをもたらす方法でしか、しばしば利用されません。世界のいくつかの地域は、未だ感染するあるいは潜在的に感染する細菌における AMR を検査する能力を持っていません。結果的に世界の途方もないエリアからのデータ不足は、サーベイランスからの利益を最小限とし、長い間にわたって傾向の正確な分析を不可能にしています。

検査室能力のギャップ：WHO の 2001 年戦略も 2011 年の世界保健政策パッケージも、両方とも AMR サーベイランスのための必要不可欠な介入のために検査室能力を強化することを確認しています。これは、現在の検査室を改善し、新しいものを加えて、同様に各テストからの情報を引き出し、解釈し、配布するスタッフの能力を強化することも含みます。多くの国々がまだ診断的検査のための優秀な検査技師を欠いています。信頼性の高い供給プロセスを持った持続可能な品質が保証されている検査室を設立することは、人的資源、検査室インフラストラクチャー、外部の品質評価、供給システム、標準プロト

コルとトレーニングのような多くの因子を、政策立案者と管理者が配慮することを含みます。診断検査におけるギャップ：資源が限られている所で、抗菌薬感受性検査は治療の提供と乏しい資金を競い、しばしばコストは患者の自腹の支払いとなっています。高収入の国でさえ、診断ツールは現在でも必ずしも適切に使用されているわけではありません。資源の限られた設定に見合う、診断法のさらなる日常的使用と迅速な診断検査の開発のサポートは、個々の患者ケアと共にサーベイランスを改善します。

データ管理とネットワーク能力のギャップ：地方あるいは国家レベルの維持可能なネットワークは世界の多くの場所で不足しています。ネットワークが存在する所でも、適切にデータを集め、管理し利用する能力は不十分かもしれません。情報科学の迅速な進歩が、現在のシステムを評価し、絶えず強化する必要があるようにします。

方法論的障害：抗菌薬使用のための信頼性の高いサーベイランスシステムを確立することは、AMR サーベイランス・ネットワークにセットアップする以上に挑戦的な問題です。医療模索行動、医療供給、医療記録の利用、薬剤政策と多くのその他の様々なことに存在する相違が、世界中のほとんどの所でやる気なくなるような作業を強めます。世界中の全ての施設、国あるいは(WHO の)地域からの全ての消費データあるいは使用パターンを集める唯一の適切な方法などありません。方法論と関係があるいくつかの局面が、世界中の様々な場所から比較できるデータを集める前に解決される必要があります。AMR サーベイランスに関しては、多くの国で、データ収集、管理、分析、フィードバックと結果に基づいた追跡調査のための施設レベルの能力が案内される必要があります。さらに、AMR と異なり、抗菌薬使用のサーベイランスは、単一の臨床的専門の中にあるだけでなく、しばしば薬剤師、薬理学者やその他の専門家の独学の興味に委ねられています。特定分野の公式な包括は、能力構築に役に立ちました。

サーベイランス・ネットワークの調整： ネットワーク統合と監視の必要が同様に増大しています。公衆衛生機関は、データ分析とフィードバックを含むマルチセンターAMRサーベイランス・ネットワークとその機能を、組織化し調整するさらに活動的な役割をとる必要があるでしょう。(65)

サーベイランス・プログラムを施設と全国レベルの抗菌薬 stewardship・プログラムに統合することは、集められたデータの最良の使用に向けた論理的なステップです。最も早期の最も続いて開始されたサーベイランス発議の利益の1つが、参加している機関、品質改善と前述された例のいくつかで経験されたようにネットワーク・パートナーの中での建設的協調による、能力構築をもたらす推進力であるかもしれません。

動物からのデータの統合： サーベイランスは、理想的には獣医学的行為と畜産における抗菌薬使用とAMRを組み入れるべきです(第4章参照)(66)。ヒ

トと動物での国家的抗菌薬消費とAMRのデータベースを持っている国々は、国家レベルで総使用とAMRの関係を決定することができるかもしれませんが。デンマークの統合された抗菌薬耐性監視と研究プログラム(t)は、要約とこれらの2つの部門からの傾向が1つの容易に利用しやすい文書として作られた例です。カナダ抗菌薬耐性サーベイランスのための統合プログラム(CIPARS)ももう1つの例です(u)。その他の国々も同様に違った発議として、同じようなデータを集めています。

臨床への影響におけるデータの欠如： AMRと抗菌薬使用のサーベイランスの例はありますが、AMRによる治療の失敗のような臨床における影響について系統的なデータ収集はほとんどなく、これが大きなギャップになっています。AMRの結果として患者と地域社会が被っている害を理解するために方法論とデータ収集システムの開発により多くの努力が求められています。

t www.danmap.org

u <http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/index-eng.php>



第3章

抗菌薬のより良い使用を
確実にするための方策

第3章

抗菌薬のより良い使用を 確実にするための方策

抗菌薬耐性(AMR)問題のほとんどは、抗菌薬の誤用、特に過剰使用から起こります。もし抗菌薬が常に適切に必要な時だけ処方され、その後の治療が正しく行なわれ、農業や水産養殖で決して使用されず、標準以下あるいは偽造製品が排除されれば、細菌が耐

性化するには極めて限定的な選択的圧力しかないでしょう。規則と実際的な処置がこれらの問題の全てに取り組むために必要とされています。政治的な意志とリーダーシップが、必要な規則及び処置を実行に移すために不可欠です

要約

抗菌薬に対する耐性の出現はそれらの使用の結果です。この関係は、個人の患者および集団の両方で明白です。抗菌薬がいくつかの感染症を治すために不可欠であっても、細菌に耐性を発現させる選択的圧力を増加させる不必要な過量の形が通常で、重要な誤用が世界のほとんどころで発生しています。

行動のための多くのオプションで不必要な使用を減らすことができますが、実際の実践で行うとしばしば問題が起こります。国々の政治的なリーダーシップが必要とされますが、政策や規則を通しての問題に取り組むための契約を得るのは困難かもしれません。どのように介入を実行すべきかが、しばしば不明確です — 不必要な過量を減らしながら、それらを必要としている人のためにこれらの必要不可欠な薬剤のアクセスは確実にされなければなりません。「2001年 WHO の AMR 封じ込めのための世界的戦略」が、教育、改善した診断サービスと治療ガイドラインを通しての治療決定、処方制限の奨励、処方監査とフィードバックの開始、及び品質、調剤と薬剤宣伝を含む戦略に基盤をおいた特別の多くの勧告を提供しています。

抗菌薬の過剰使用を減らすための世界中の様々な所からの勇気づけられる例があります；抗菌薬使用

を改善して成功した、使用とコストを減らした、そしていくつかの例で、AMR への影響が同様に立証できた。しかしながら、介入が実行され医療システムに統合される範囲は、国によって非常に様々です。

世界的なレベルで、AMR は実際の脅威や国毎に様々な医療システムの優先順位や能力で正当化されるべき政治的契約のレベルとはなっていません。国家レベルの不適切抗菌薬使用に取り組むことは、政府が究極的に責任を持って全組織に及ぶアプローチを必要とします。規制は、薬剤の品質を確実にし、供給プロセスを確保し、薬剤の処方と調剤を管理するために必要ですが、必要とされる法的小および規制フレームワークは多くの国で不十分に見えます。施設レベルでの政策リーダーシップと行動に対するサポートが、処方を改善し、現場方針を知らせるためのデータを得るために必要とされています。調剤者や販売者を狙った介入がテストされ実行されていますが、規模を大きくする必要があります。地域社会、患者、医療従事者を含む底上げプロセスは、全ての利害関係者を巻き込んで教育と自覚を促すことで有用であることがわかりました。この章では、抗菌薬使用を改善する有用な方法と、ギャップとそれらを世界的に適応して解決する挑戦を検討します。

(訳者注；ここでは抗菌薬スチュワードシップについて、説明されています。)

1. 合理的な薬剤使用がどのように AMR を減らす助けになるか

抗菌薬耐性は、抗菌薬使用の結果であり、個人及び集団の両方において使用と耐性発現の間に明確な関係があります。抗菌薬消費は、ヨーロッパ抗菌薬消費サーベイランス(ESAC-Net)とヨーロッパ抗菌薬耐性サーベイランス・ネットワーク(EARS-Net)からのデータによって明らかなように、国家レベルにおいて耐性の頻度と関連しています(67)。抗菌薬が使われれば使われるほど、特に誤用で、細菌が耐性遺伝子を獲得する選択圧力がより大きくかかりますから、これらの薬剤の使用をどこまで制限するかという必要が、必須かつ適切です。

薬剤の合理的な使用は、患者が彼等の臨床的必要に見合う薬剤と、個人にとって適切な期間で必要量を、患者個人と社会にとって最低のコストで投与される必要があります(68)。抗菌薬の合理的な使用に関して、考慮される必要のある少なくとも2つの追加因子があります；

- 抗菌薬が有効であるために、それは良い品質でなければならず、感染症の原因となっている細菌がそれに感受性である必要があります。抗菌薬の合理的な使用は、従って細菌学的感受性試験から得られた情報と、使われた抗菌薬の間違いない品質が必要です。
- 抗菌薬使用は、個人患者と地域社会の両方への結果です。

個人への使用は、治療が困難であろう感染症の原因となる、集団の他のメンバーに感染する抗菌薬耐性菌の選択をもたらします。抗菌薬は、使うことでしたれかけている、唯一の今日の薬剤です。

残念ながら、これらの因子の第1は、時間的および地域的に関連した診断情報をしばしば欠き、第2は、個人の患者が感じる利益は地域社会への長期の影響を上回るとされるため、しばしば無視されます。

非合理的な使用には、過量処方、過少処方および不必要な抗菌薬の組み合わせの処方と調剤が含まれます。治療の失敗を恐れ、地域の AMR 状況の知識の欠如、患者の期待に答える、製薬会社の宣伝努力、あるいは個人的な経済的利益のために、医師は多くの薬剤、高価な薬剤あるいは不適切な薬剤を処方し

すぎるかもしれません。商業的販売店が、処方なしで薬剤を調剤することで彼らの収入を最大にしようと試みるかもしれません。消費者は、不必要あるいは効果のない抗菌薬、あるいは適切ではあるが不十分な用量を使って自己管理しているかもしれません。

なぜ誤用が(たいていは過量使用が)起こるのか、多くの事例と理由があります。医師に相談することが多い原因の、上気道感染症は、通常ウイルスによって起こるので、抗菌薬は必要ではありません。しかしながら、抗菌薬はしばしば処方され、例えば英国では一般診療の全ての抗菌薬の使用の60%を占めます(69)。同じく通常は病因論ではウイルス性で自然治癒する下痢疾患が、抗菌薬で間違えて治療されます。ウイルス感染症の治療をしなくとも長期的には症状が落ち着き治る性質は、薬剤の効果として誤解されてきました(訳者注：self-limitation：治療をしないで長期的には症状が落ち着き治まる性質)。誤用は同様に予防でも起き、例えば手術後の感染を予防するための不適切な過量使用です(70)。知識不足は別として、抗菌薬誤用の他の理由は、処方者の側での経済的モチベーション、様々な文化のための患者による要求、社会的経済的理由、訴訟の恐れ、薬剤のバイアスのかかっている情報の不足、適切な診断ができない短い診療時間の過重労働、先輩処方者の劣悪な例に従ってしまう若手処方者を含みます。

抗菌薬の使い過ぎは巨大な公衆衛生学的問題で、この30年以上、それに対応する介入が開発されてきました。この章では、抗菌薬誤用を減らすためのWHO勧告に関連する行動の選択枝とギャップを議論します。しばしば、何をすべきかについての情報は十分なのですが、診療に適切な処置をどう移すか、実現のために必要な政治的誓約をどのように生み出すかについての案内がありません。気候変動や他の環境問題と同じように、今日の介入の結果が社会の中で明らかになるには何年もかかるかもしれませんが、個人と共同の両方の努力が現在極めて重要であることが理解されなければなりません。多くの関係

者や多くの考慮すべきことを盛り込んだ変化を引き起こすことで、変化は予算に組み入れられる必要の

ある経済的影響を持つでしょう。

2. AMR を封じ込めるための合理的使用に関する WHO ガイダンス

「2001年 WHOAMR の封じ込めのための世界戦略」は、抗菌薬の合理的使用を推進するための多くの勧告を盛り込み、処方者、調剤者、病院と政府のための今日においてもまだ有効なガイダンスを提供しています(1)。戦略には以下が含まれています：抗菌薬の適正使用に関して処方者と調剤者を教育する；治療サービスと治療ガイドラインを改善して治療決定を支援する；抗菌薬の選択範囲に処方を制限するよう奨励する；処方監査とフィードバックを開始する；抗菌薬の品質、調剤と宣伝の規制を確立し実施

する。専門家コースとしてのカリキュラムの一部として合理的使用を含め、抗菌薬使用について患者を教育することも同様に勧告されます。2011年世界保健デー(2)で出版された政策概要は、非合理的使用を減らすためのこれら重要な方策を繰り返す(付録2)、専門家と市民社会と患者組織を巻き込んで、様々な設定で非合理的使用がなされる現場因子を考慮に入れるよう、病院のスチュワードシップ・プログラムの必要性にハイライトを当てました。

3. これらの勧告に関する現在の位置

非合理的使用に繋がる多くの様々な因子（政策立案者、処方者、製造者、調剤者と消費者の知識、認知、態度と行動を含む）のため、問題の唯一あるいは簡単な解決法はありません。誤用による AMR 負荷が非常に大きい可能性があります、それに関する世界的なデータは非常に限定的です。1人当りの抗菌薬使用の不十分なデータは、国家間も国内の両方での使用において、あまりにも様々であることを示しています。(第2章) 非合理的使用についてほとんどの利用できる情報は公共部門からですが、非合理的使用は、より強い経済的誘因のため民間部門においてはより広く優勢でさえあるかもしれません。そして伝統的治療者のようなインフォーマル部門の役割も同様に考慮される必要があります。

1990～2006年に報告されたプライマリーケアでの薬物使用の研究からの結果をまとめた WHO のファクトブックが、97カ国で行なわれた 679 の研究を含んでいました(49)。細菌性肺炎症例の 70%未満しか適切な抗菌薬で治療されていないのに、抗菌薬で治療された上気道感染と下痢症例の高い割合によって例証されているように、不必要な使い過ぎが、特にウイルス感染症で頻回でした(第2章)。抗菌薬を投与されている患者の大まかな割合は、研究された期間を通じて約 40%-50%で一定していました。公

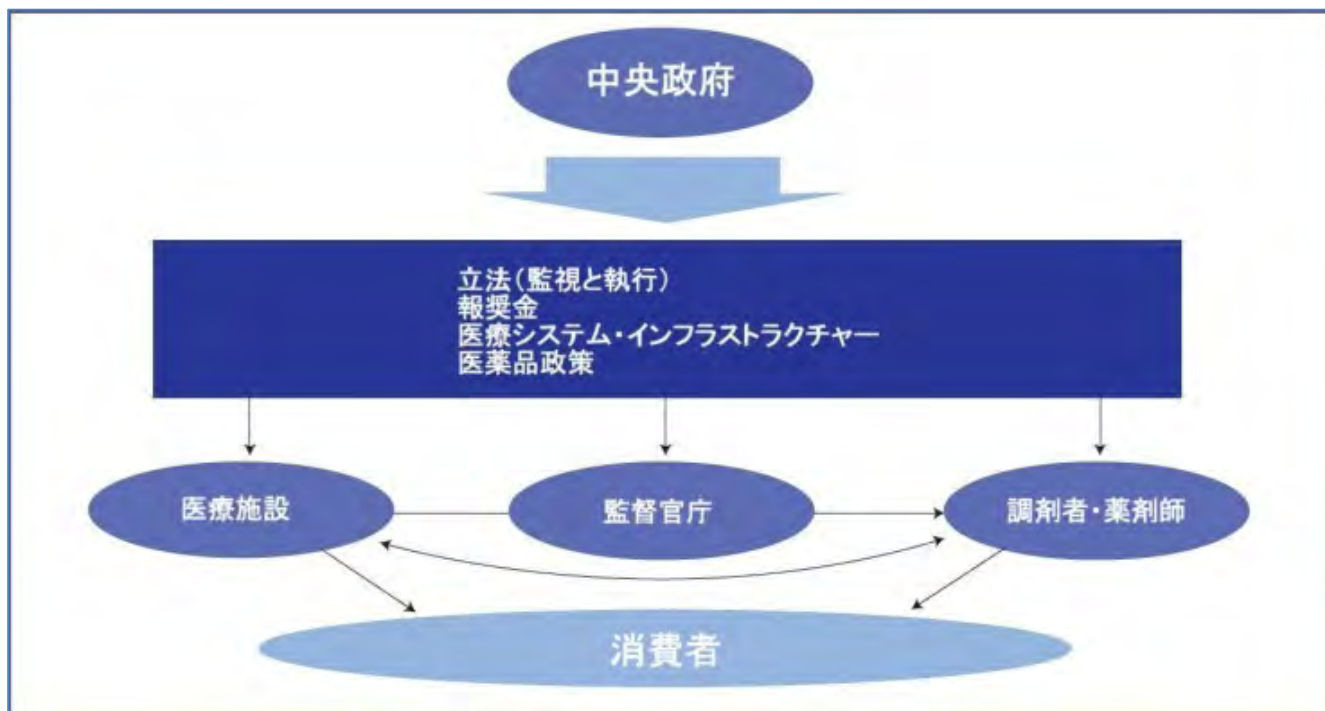
共部門の薬剤使用は、使用された処方インジケータも急性呼吸器感染症の治療においても民間部門よりも実質的に優れていました。低収入の設定が、使い過ぎが起きている可能性を示唆して、抗菌薬で治療されている患者がより高い割合であることを報告しています(43)。

出版された報告で、いくつかの大きなおよび小規模の努力が良好な転帰となる抗菌薬使用の改善を確認していますが、医療システムに統合されたシステム測定が主に高収入国に限られているように思えます。以下のセクションは合理的使用の促進へのいくつかの洞察を提供します。

3.1 A 合理的使用を推進するためのシステム全体の視点

世界的レベルでの AMR に与えられた政治的優先順位が比較的低いということの重要な理由は、AMR による医療および経済に及ぼす負荷の大きさと世界的な非合理的使用の程度のデータが不足しているためかもしれません。世界の様々な部分での医療システムの優先順位と能力は様々であるとしても、非合理的利用の問題に取り組むことは複雑で、おそらく図 3.1 に描写されるようにシステム全体の視点が必要です(71)。

図 3.1 薬剤使用に影響する医療システムの視点と構造



出典：文献 71 より編集

医療システムの様々なレベルで必要とされる行動は、このエリアで働いている専門家によって詳述されています(72)。医療システムと薬剤供給プロセスの

様々な部分が必要とする戦略が、いくつかの国から示された結果のように抗菌薬消費を減らすことができます (ボックス 3.1)。

ボックス 3.1 フランス—AMR に逆らって流れを変える

1990 年代の終わりに、フランスの抗菌薬耐性の広がりには主要な公衆衛生的懸念事項となりました。(73) 状況は、一般診療と病院内の両方で深刻でした。MRSA の迅速な広りと、非常に高い発生頻度が病院で観察されました。一般診療で、ペニシリン G に対する感受性が低下した肺炎球菌株の割合は 1988 年の 5% から 1997 年の 48% に鋭く上昇しました。2000 年のフランスは、欧州連合内で外来患者 1 人当りの抗菌薬の最も高い消費がありました。

1999 年に、抗菌薬耐性の管理のための調整された構想を定義するための拡大国家協議が、Reseau National de Sante Publique によって開始されました。この協議のプロセスは、抗菌薬の使用と製造および耐性コントロールの専門家と共に、公共と民間部門からのヒトおよび動物医療の専門家を巻き込みました。それは、抗菌薬耐性をコントロールするための行動の国家計画に組み入れる介入の範囲を求める提案となりました。計画は、抗菌薬消費とヒトおよび動物での細菌耐性のサーベイランス、AMR 拡大の管理と予防と、耐性についての研究の推進を含んでいました (表 3.1)。さらに、抗菌薬の賢明な使用、医療専門家のための教育の継続と、化膿連鎖球菌性扁桃炎のための迅速検査の推進の毎年の公的な認知キャンペーンが紹介されました。

これらの処置の結果で、抗菌薬消費は 2002 年から 2007 年までに 23% 減少しました。同時に、若年小児のための 7 価タンパク複合肺炎球菌ワクチンが 2002 年に導入されました。(記者注：プレバナー PCV-7、日本のものは無毒性変異ジフテリア毒素結合体と書かれています。) 新しい肺炎球菌ワクチンの導入と結びついた抗菌薬消費の全体的な減少は肺炎球菌のペニシリン耐性における傾向を逆行させることができました。

その上、いくつかのデータ源が、MRSA の発生率と有病率の大幅な減少を確認しました。EARS-Net からのデータが、フランスの血液培養からの黄色ブドウ球菌の中の MRSA の割合が、2001 年の 33%から 2007 年の 26%に減少したことを示しました(74)。

表 3.1 抗菌薬耐性をコントロールするための国家的行動計画（フランス保健省）

	行動	行動のタイプ	レベル
サーベイランス	a.モニタリング	規則、ツールの開発*	全世界、国、病院、地域社会
	b.センチネル・ネットワーク	規則、ツールの開発*	実験的、地域社会
	c.警告	規則	国、病院、地域社会
	d.ONPCM**	規則	国、病院、地域社会
	e.COM.MED***	規則	現場、病院
コントロール	a.調剤/病院	集団を教育、医療スタッフトレーニング、ツール開発*	国、病院
	b.調剤/地域社会	集団の教育、医療スタッフトレーニング、規制	国、地域社会
	c.正しい行為/病院	医療スタッフトレーニング、規則、ツール開発*	国、病院
	d.正しい行為/地域社会	集団の教育、医療スタッフトレーニング、規制、ツール開発*	国、地域社会

* ツール開発（監視の方法と標準化、情報システム、処方ガイド、診断と治療のための検査）

** 処方と薬剤消費のための国立観測所（Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Medicaments）

*** 薬事委員会

出典：許可を受け文献 73 から転載と改編

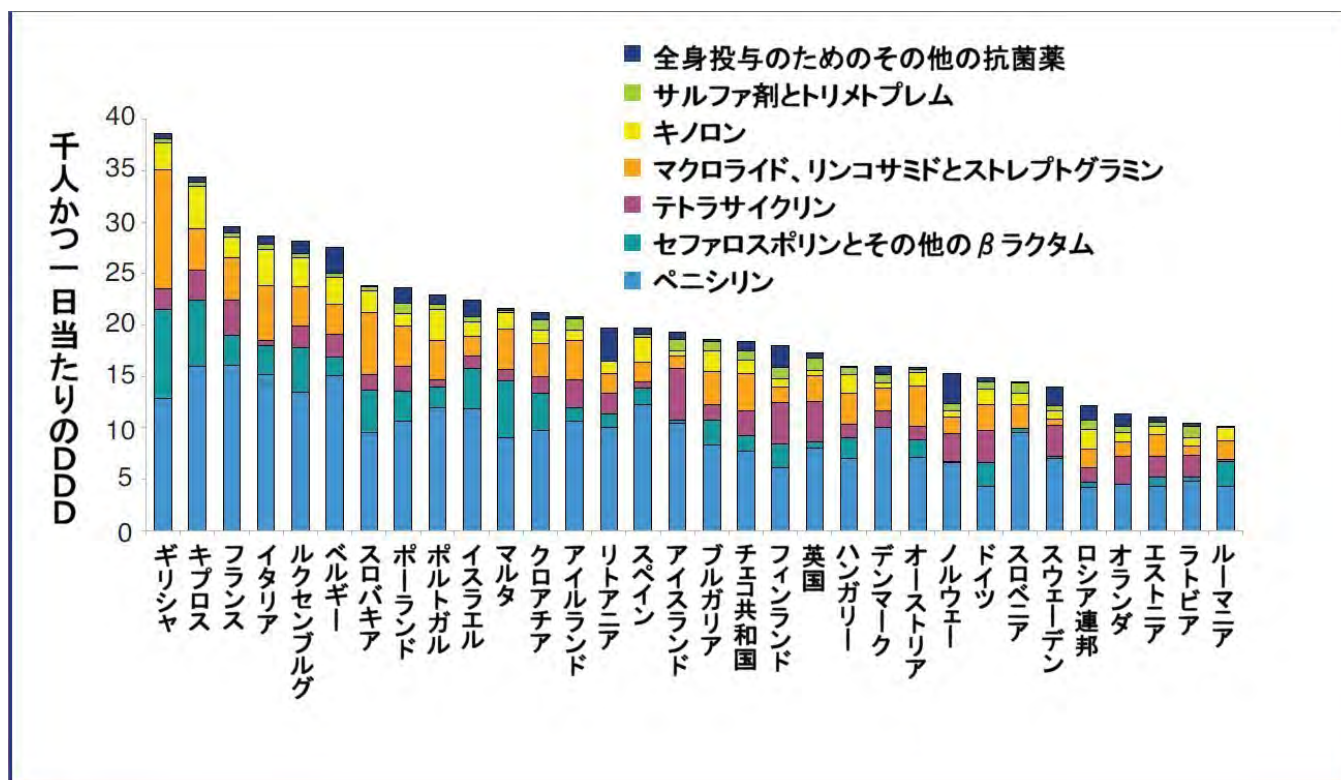
a <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19>

ボックス 3.1 で要約されたフランスの国家行動計画は、抗菌薬使用を改善し、AMR を減らすために政府が引き受けることができる行動の範囲の例を示しています。

有効な規制システムは、抗菌薬の適正使用と AMR 封じ込めの効果的な戦略の適応を支援するための重要な必要要件と考えられます。これは貧弱な規制システムの多くの国で、重要な挑戦を意味します。

しかしながら、強力な規制フレームワークを持っているヨーロッパの国からのデータでさえ、抗菌薬処方と販売で（図 3.2）、同じようなあるいはあまり似通っていない疾病パターンで、国家間および国内での大きな相違を示しており、非合理的使用がまだ継続していることを示唆しています(59)。

図 3.2 2009 年 32 개국での選択された抗菌薬の外来患者使用



DDD：1日用量指数

出典：許可を受け文献 59 から転載および改変(b)

b http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036

以下のセクションは、全組織的見地から合理的処方
を推進する規制とその他の措置について検討します。

規制を通じて、良質の医薬品の供給を確保する

良い品質の医薬品の利用を確実にし、メーカーから最終利用者までの供給プロセスを確保することは、国民の健康を守る政府の責任の一部です。しかしながら、世界の多くの所で、品質、入手、貯蔵と販売に関係する規制がないか不十分に施行されているため、薬品供給プロセスは不十分で不確実です。

品質を保証する： 医薬品規制は、関連当局（一般的には国家レベルの）が、もしそれらに効果があり、

安全で十分な品質である時にのみ市販され、それらに関して提供される情報が信頼でき完全であることを保証するための、医薬品を評価するプロセスです(75)。効果的な薬剤規制は、違法で標準に達しない製造が発見され、適切に認可されることを保証します。多くの設定で、これは市販製品の品質サーベイランスを必要とします。売り渡し時点での粗末な品質の製品は、製造の問題あるいは供給プロセスの品質か完全性の問題のためである可能性があります。例えば、多くの熱や湿気に不安定な抗菌薬は、熱帯の国の環境条件下で船積みされるか倉庫に入れられれば品質劣化となるかもしれません。

多くの国は、高品質の製品の製造を確実にするために、すでに規制フレームワークを整えています。しかしながら、程度の低い監督、規則をかわす動機、汚職、限定した資源が、様々な程度のシステム故障になるかもしれません。ほとんど全ての国は、政府が政府と一般大衆の両方に対し責任を持つ国家薬剤監督官庁(DRA)設立の責任があります(76)。厚生省(保健省・衛生省)(MoH)は、抗菌薬に関する広い公衆政策が必要と気づいていますが、製薬産業に対する責任は、貿易、商業、産業つまり第1に経済的であり、それゆえ厚生省の健康に関する目的と完全には同列とされない目的の国家発展を扱う省であるかもしれません。

主に作業の技術的性質が高度に専門的で、MoHのそれと異なるので、独立自己資金調達機関を通して薬剤規制に向かう傾向にあります。しかしながら、ほとんどの国で、MoHからの代表が医薬品規制局(DRA)の管理機関の中にいるか、DRAはMoHの指導の下にあるままです。固有の監視機構と共に、DRAの運用においての利害の対立は避けることが肝要です。

ほとんどの国は薬物の偽造と販売を禁ずる法律を持っていますが、特に低及び中収入国では標準以下および偽造の薬物の販売と使用が共通の問題です(77)。標準以下の薬物は検査を通して確認できますが、模造品の同定はしばしばより困難です。

薬剤宣伝の規制：製薬会社による薬剤宣伝が、潜在的な誤用につながる処方行為に影響するかもしれません。しかしながら、宣伝活動と処方者による結果的行為は定量化することが困難です。

この影響に反対する介入は政府規制、医療専門家への非商業的治療情報の自由な豊富な提供、不正な宣伝のマスコミ報道を含みます(78)。薬剤宣伝活動の極めて重要な監視と規制は、不幸なことに多くの国

で効果的になされていません。インターネットとソーシャルネット・ワーキング・サイトは、世界中の患者個人に医薬品を売買するために広く使われる広場になりました。この新しい仮想市場は、偽造および標準以下の医薬品の販売人のための新卒の機会を提供し、新しい規制が作られることが見込まれます(79)。処方者の倫理的行動規範の実施は、同様に、多くの国で欠けているように思われる相補的手段です。

調剤の改善：医薬品は一般に処方箋薬(prescription only medicine・POM)あるいは市販薬(over-the-counter・OTC)として管理物品に分類され、抗菌薬は処方箋薬に分類されます。

先進工業国では、抗菌薬の調剤は主に資格のある医学専門家からの処方に基づきます。資格のある医療従事者や調剤者が乏しい時に医薬品の利用を確実にする必要性を含み、これを低および中収入国で施行することは、多くの理由で困難です。従って、たとえ根拠のある処方の必要性を命じる規制があったとしても、抗菌薬の市販はめずらしくないのです。1970年から2009年までの処方箋なしで買えた抗菌薬に関する出版された文献の最近の系統立った調査で、OTC販売は世界中で起こり、北欧と北米以外での抗菌薬使用の19~100%を占めていたことがわかりました(80)。多くの調剤者は訓練されていないか、あるいは感染症を診断する、いくつかの例では医薬品の調達、保管、調剤すらできないかもしれません。OTC販売は、同様に信頼できない薬品品質と価格を助長することになるかもしれません。チリからの経験で、販売規制に基づいた抗菌薬使用の短期間の削減が、まだ十分に理由は解明されていませんが、長期には維持できなかった(ボックス3.2)ことが示されました。

ボックス 3.2 チリ — 「処方箋薬」 抗菌薬の販売の規制の影響

チリで 1990 年代の終わりに、抗菌薬のでたらめな使用が医療システムでさらに高価な抗菌薬の使用につながった耐性菌の発生を増加させました(81,82)。「合理的抗菌薬使用のための行動計画」の一部として、厚生省は 1999 年 9 月に規制処置を導入しました。(訳者注:introduced は introduced の誤植と思われる。)主な処置は、抗菌薬の販売を処方箋によるだけに制限し、監督当局による監視を確立し執行することでした。さらに、これらの薬剤の正しい使用についてのポスターとパンフレットが配布されました。

1996 年から 2002 年までの民間の地域薬局の抗菌薬販売についての情報が、国際市場システム(薬局販売の監査システム)から得られました。規制導入後、監視された 7 つの抗菌薬で、DDD(毎日 1000 人当り用量指数)の減少がありました。さらに、経口抗菌薬の総販売高が 1998 年の 4580 万米ドルから 2002 年の 2610 万米ドルに 43%減少しました。しかしながら、これらの削減は長期には維持できませんでした。2002 年以来抗菌薬使用は増加し、1997 年のベースラインに近いレベルに戻っています。

処方箋なしである抗菌薬の販売を禁じている規制の実施は、かならずしも全体的な消費を減すことに成功していませんでした(50)。理由はたいてい不明瞭ですが、これらの経験は、規制と共に実施されるべき消費者と処方者の知識と態度を改善する介入のような、その他の介入の必要性を意味しています。

抗菌薬の利用を改善する：過剰消費が耐性発現の主要な駆動装置ですが、逆説的に多くの低収入国での効果的な治療の利用の制限が、同様に耐性菌の発現の重要な要因です。正しい抗菌薬が利用できない時、間違った抗菌薬を使用することは、感染症が治療されないのみならず、耐性の選択圧力が不必要に適応されます。細菌を殺すために必要なレベルより低い薬剤レベルに曝すことは、同様に耐性を促進します。効果のない薬剤の使用、不十分な用量、あるいはまったく治療をしないことは全て同じように AMR を含む病原体の拡散を促進します。

抗レトロウイルス、抗マラリア、抗結核薬の利用可能性と案内は、「世界エイズ・結核・マラリア基金」のような発議である程度案内されてきましたが、開発途上国での一般的な細菌感染の広い範囲に対して効果のある抗菌薬を提供する、あるいは AMR を封じ込めるための同じような基金や分配機構はありません。様々な適応のための使い残しの(left-over)薬剤の使用は、先進工業国も含め、もう一つの広く行

なわれている自己治療(self-medication)のタイプです。「ヨーロッパにおける抗菌薬と耐性レベルに関する自己治療」(SAR)プロジェクトが、処方された抗菌薬と使い残しからの自己治療の間の一貫した関連を示していました。(83)

地域格差は認識されており、自己治療は北欧と西欧に比較して東欧と南欧で高率でした(84)。

適切な治療選択を促進する

抗菌薬使用と AMR サーベイランス(第 2 章)は、治療選択を決定するための地域データを提供します。地域データからもたらされる必須の薬剤リストを更新し続けることと標準治療ガイドラインを実施することは、より良い抗菌薬使用を奨励し、それ故に患者転帰を改善します。いくつかの薬剤が他の薬剤より有用であり、必須薬剤がしばしば多くの人々に手に入らないという原則に基づいて、WHO は最初の必須薬剤リストを 1977 年に出版しました。

それ以来、必須医薬品リスト(EML)は定期的に更新され、新しい開発品を盛り込むため拡大されてきました。WHOの必須医薬品リスト・モデルは、抗菌薬感受性と医薬品コストのパターンを含む地域状況を考慮に入れるために国々によって適応されることになっています。

抗菌薬スチュワードシップ・プログラムは、抗菌薬の適正使用（正しい選択、正しい期間、正しい用量、正しい投与経路）を推進することを狙っています。処方教育、公的規制、事前許可制度、合理化、抗菌薬サイクリングとコンピュータ支援プログラムを入れたいくつかの戦略が提案されています。これ

らの戦略を支援する正確な臨床データはないのですが、効果的な抗菌薬スチュワードシップは、複数の戦略を具体化する包括的プログラムと与えられた医療設定内の様々な専門職間の共同作業を含んでいます(85,86)。最近のデータが、このようなプログラムが適切な抗菌薬処方を増やし、耐性病原体を減少させ、病院内で管理された市中肺炎の臨床転帰を改善することを確認しています(87)。

オーストラリアによってなされた合理的薬剤使用を推進するための国家必須医薬品リストと治療ガイドラインを含む1連の策が、例としてボックス3.3で概説されます。

ボックス 3.3 オーストラリアのフルオロキノロン耐性の低いレベル

抗菌薬使用を改善するための措置の統合パッケージが施行されます。

賢明な使用を案内する介入の影響は、この例の中のサーベイランス・データを使って測定されます。

頻りに更新される必須薬剤リストとほとんどの感染症の治療と予防の国家ガイドラインは、病院と地域設定の両方での抗菌薬使用を案内することを狙っています。

フルオロキノロンの使用適応は制限されており、地域での使用は薬剤利益スキームで管理されています。

抗菌薬スチュワードシップは、「オーストラリア医療安全質委員会」下の発議として実行されます。

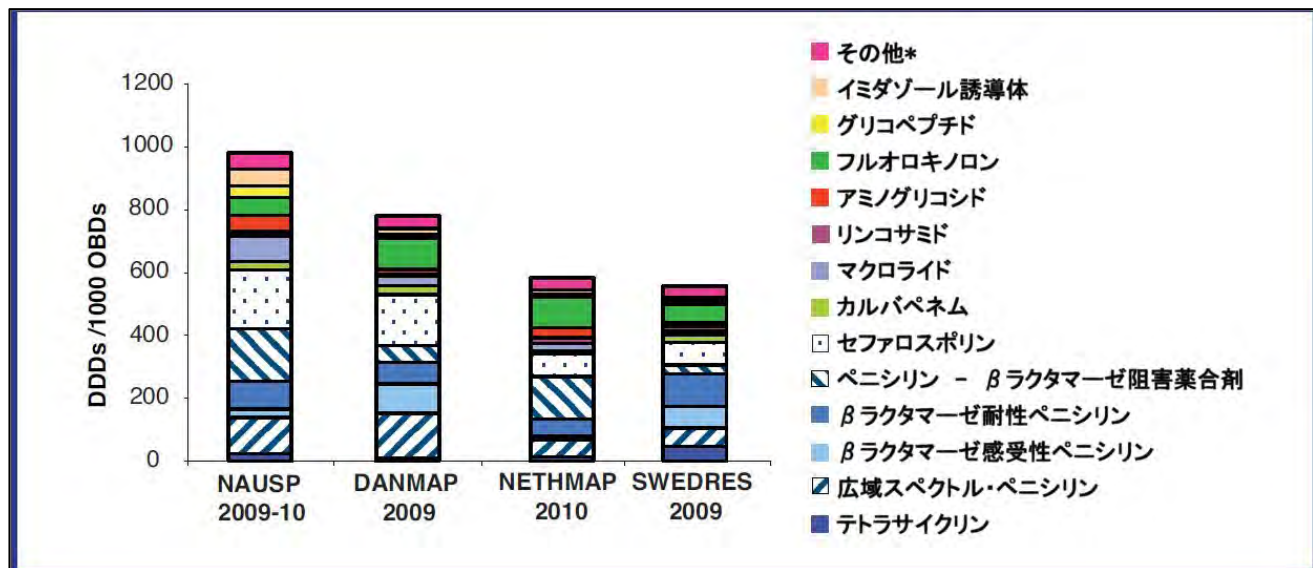
さらに、「国家処方サービス」が定期的に不必要な抗菌薬使用を減らすためキャンペーンを行います。

現在の抗菌薬の合理的使用プログラムと低い使用法で他の国と比較すると、オーストラリアは、2009～2010年の国家抗菌薬利用サーベイランス・プログラム(NAUSP)の年次報告からのデータで証明されるように、一般的に抗菌薬は高い使用率ですが、フルオロキノロンの使用は少ないです。

グラム陰性桿菌の中のフルオロキノロン耐性は、2006年のオーストラリア抗菌薬耐性グループのサーベイランス報告によると5%以下のままで、このことは一般的に低いAMR率と共に、ほとんどの他の国で見られる耐性率より低値です。(88)

オーストラリアは同様に畜産での抗菌薬使用を減らす介入を実行し、この部門でフルオロキノロンの使用を制限する規制を実施しています。

図 3.3 ヨーロッパ諸国と比較してオーストラリアの抗菌薬使用（2009～2010）は低い使用率



NAUSP 2009/2010 : 2009年7月から2010年6月までのオーストラリアのデータを含む。DANMAP 2009 : 2009年の使用率を表します。NETHMAP 2010 : 2008年の使用率を表します。SWEDRES 2009 : 2009年からの使用率数値データと2008年からの分子データ。

* その他は、リポペプチド、モノバクタム、メテナミン、ニトロフラン、オキサゾリジノン、ポリミキシン、リファマイシン、短時間作用性スルホンアミド、ストレプトグラミン、ステロイド、スルホンアミド/トリメトプレム合剤、トリメトプレムを含んでいます。DDD(defined Daily Doses); 1日用量指数

OBD(Occupied Bed Day) : 占有ベッド日

出典 : 許可を受け文献 88 より転載

かなりの開発途上国が、同様に抗菌薬使用を改善するための組織的プログラムを開始しました。例えばタイの「抗菌薬スマート使用」プロジェクトは、政

策サポートを提供するトップダウンのアプローチと手に手を取って作業する、地域社会と地域医療サービスを巻き込んだボトムアップアプローチです(89)。

ボックス 3.4 タイの抗菌薬スマート使用プログラム

抗菌薬スマート使用プログラムは、処方者と患者の両方に目的を当てたタイの抗菌薬処方を改善することを狙っています。規模拡大が段階（フェーズ）で起こっており、その他の部門で AMR 封じ込め戦略を拡大する計画があります。

フェーズ I は、処方行動をかえるための多面的治療ガイドラインと患者教育を使いました。

フェーズ II で、地方と中央のパートナー間の分散的ネットワークがプログラムの規模を拡大するために開発されました。フェーズ III は、持続可能性を促進することを目指しています。

フェーズ I は、抗菌薬使用が 18~46%減少し、患者が抗菌薬を使用していたかどうかにかかわらず、狙った患者の 97%が回復か改善したことを示しました。

このボトムアップとトップダウンの合体モデルは、個人レベルでの行動変容を始めることと、3つの戦略（共同のネットワークの開発、政策支持、社会的規範の形成）による規模拡大と業績の維持で、抗菌薬の合理的使用の持続可能な促進を達成しようとしてきました。

経済上の考慮

抗菌薬使用と耐性の発現は個人および施設の経済行為によって影響されるかもしれません(90)。合理的薬剤使用を改善する措置は、コストの意味合いを持ち、不必要使用を減らすことで節約されたコストと、行動を起こさないことによる未来原価を慎重に検討される必要があります。1つのシカゴ病院での研究からの外挿法で(91)、感受性感染症に対し、治療耐性のための全米の病院における総追加コストは 250~350 億ドルほどになるかもしれません。(訳者注：extrapolation 外装法：(未知の事柄を) 既知の事柄から推定すること)

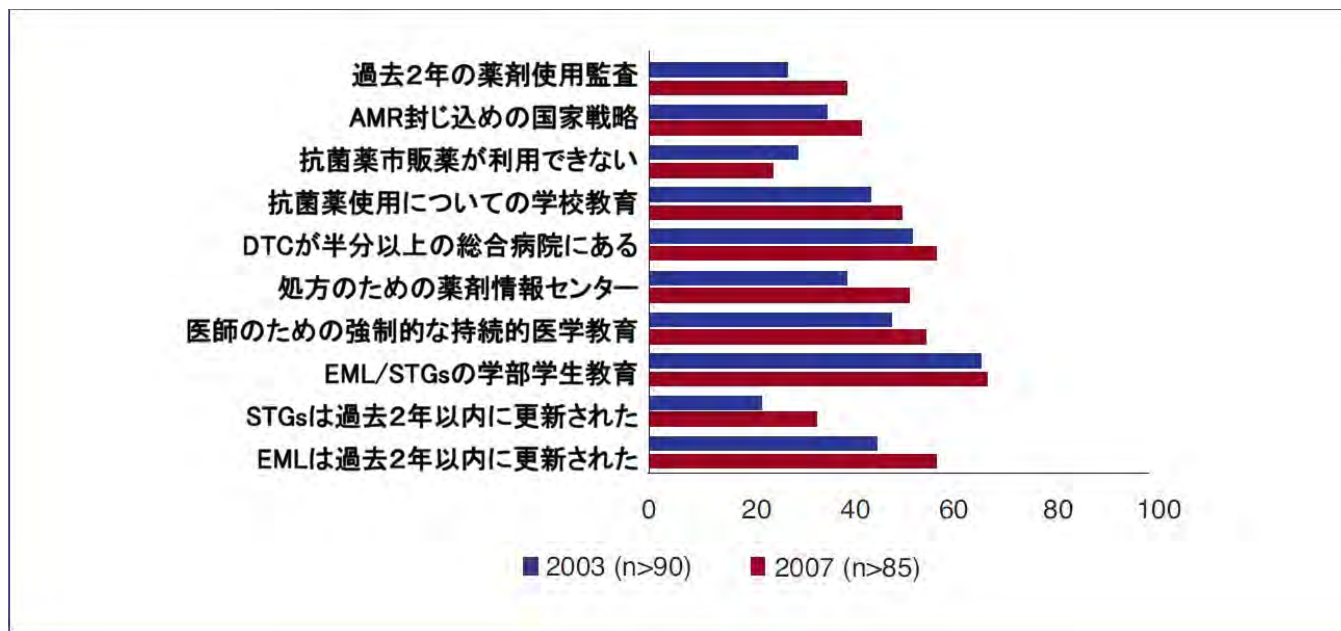
実質的な節約は、抗菌薬の合理的使用でなされることができません。例えば英国では、(微生物学コンサルタントと臨床薬剤師を含んだ)学際的チームが、1つの国立医療サービス・トラスト内の2つの理事会で抗菌薬の合理的使用を奨励しました。この介入は、

患者への有害な影響なく、コストをそれぞれ 42%と 24%削減することに成功しました(92)。効果的な病院のための抗菌薬スチュワードシップ・スキームによるコスト節約は、セクション 3.2 で論議されます。もし「プライマリケアにおける気道感染症の抗菌薬処方のための国家ガイドライン」が実行されれば、標本計算によると、人口 10 万人当たり 7300 ポンドの追加の節約が可能です(93)。

政策の実行

2003 年と 2007 年の WHO 調査が、全ての加盟国の厚生省に送られたアンケートを使って、抗菌薬使用を改善するための介入の国家政策の範囲を分析するために実行されました。回答のあったこれらの結果は、より包括的な国家戦略の必要を示す、実行レベルにおいて蔓延した不十分さを示していました (図 3.4)(43,44)。

図 3.4 合理的薬剤使用を改善するための国策の実行レベル



バーは、様々な国の政策介入を示します。CME(Continued Medical Education)：持続的医学教育。

DTC(Drugs and Therapeutics Committee)：薬剤治療委員会。EML(Essential Medicines List)：必須薬剤リスト。OTC(Over-the-counter)：市販。STG(Standard Treatment Guidelines)：標準治療ガイドライン。UG(Undergraduate)：学部学生。

出典：文献 43,44 に基づき許可を受け転載。

3.2 抗菌薬使用を改善するための医療施設レベルでの介入

抗菌薬の処方のかかなりの割合が不必要であり、かつ/あるいは投与量、治療期間、抗菌薬選択に関して不適切です。医療施設レベルでの合理的使用を確実にするには、適切な使用を推進するためのその他の方策と共に、持続的な教育の調整プログラムが必要です。抗菌薬スチュワードシップ・スキームで、病院の管理者から支持された学際的チームが、公的規制、監査とフィードバック、教育、標準治療ガイドラインの開発と執行、治療への助言と計画のような、様々な範囲の必須機能を実行します(94)。地域のサーベイランス・データがこれらの活動を多くを知らせてくれます。効果的な抗菌薬スチュワードシップ・プログラムは、病院における抗菌薬使用を改善するための経済的に生き残れる戦略である可能性を実証しつつ、一貫してかなりのコスト節約と抗菌薬

使用の減少を示しました。スチュワードシップ・アプローチは現在、裕福および低収入の国の両方における多くの医療施設で実施されています。

正しく処方する医師の能力は、検査室診断サービスの欠如あるいは貧弱な検査室成果によって信用できないかもしれず、診断検査が利用できないことが同様に不適切な使用を促してしまうということを認識することが重要です。

医療従事者の教育は、全ての AMR 封じ込め活動の不可欠な部分です。卒業生および大学院生レベルの両方のカリキュラムに抗菌薬の適正使用を入れることは、抗菌薬治療の領域の新しい発展について継続して教育することと共に、異なる国で様々な程度に成し遂げられてきています(ボックス 3.5)。処方監査あるいは薬剤使用評価は、処方者へのフィードバックと共に、抗菌薬の処方と使用に関する行動変容に効果的でした(49)。

ボックス 3.5 ザンビア医科大学の医学部カリキュラムにおける AMR

2010年に、ザンビア医科大学は、医学部カリキュラムを修正しました。AMRのトピックと医薬品の合理的な使用が、目立って挿入されました。目的は、卒業生が有能な実践医とAMR封じ込めの熱心なスタッフの両方であるために正しいスキルと態度で臨床に入ることです(95)。

施設レベルでの適切な処方と抗菌薬使用を奨励し、全国的な処置を変える強力な影響力を持つことがで
特定の適応にはガイドラインが推奨する治療を奨励 きます (ボックス 3.6)。
する政治的決断が、スウェーデンで示されたように、

ボックス 3.6 抗菌薬使用を改善するための新しいスウェーデン政府の発議

医療システムのいくつかのレベルで合理的使用を奨励するインセンティブが重要です。2010年に、スウェーデン政府は抗菌薬使用を改善するという強い財政的誓約を発表しました。その年、スウェーデンの外来患者ケアでの抗菌薬の平均的使用は、1000人当たり390の処方でした。新しい国家目標が定められました：1年当たり1000人につき最大250の処方数に2014年までに持って行く。年1回の報償が、スウェーデン抗菌薬耐性に対する戦略プログラム(Strama(c))で提案されたモデルに従ってはっきりした権限で地域活動を動かしている学際的ワーキンググループを形成した21の地方議会の中で分配されます(96)。(訳者注：文献96の後にピリオドがないのですが、ここで文は切れていると思われます。)年間目標に従って、参加者は治療勧告に従うレベルまで増え、抗菌薬処方の数は減ることになります。

特に規制実施が比較的弱いエリアにおいて、処方者 有効です (ボックス 3.7)。
とその他の販売者に的を絞った介入の導入が同様に

ボックス 3.7 ベトナム — ハノイでの民間薬局実践を改善する

1990年代の終わりにベトナムでの医療部門の改革に続いて民間薬局は医療の重要な供給源になってきました。性感染症と急性呼吸器感染症のような大きな公衆衛生的問題が、定期的に処方なしで、しばしば不適切に調剤された抗菌薬によって治療されています。

1997年から2000年にハノイで抗菌薬使用についての研究が行われました(97)。市街地の合計789の民間薬局の間で、68店が無作為に選択され、コントロールあるいは介入グループに割り当てられました。介入パッケージは3つの部分から成っていました：処方箋薬検査の定期的施行；薬局治療ガイドラインの対面教育；薬局スタッフのグループミーティング。介入の後、実施が模擬患者法を使って監視され、改善が確認されました；急性呼吸器感染症で抗菌薬調剤が大きく削減し、処方なしのセファレキシンの調剤が95%から56%に減少しました。ベトナムの医療を捜している人々による民間薬局サービス利用が高いレベルにあることを考慮すると、このタイプの介入は大きな影響をもたらしました。

c <http://en.strama.se/dyn/84,,.html>

3.3 抗菌薬誤用を減らすための市民社会の誓約

患者が抗菌薬が処方されることを期待する、あるいは医師がこの期待を推測する患者と医師の接触は、抗菌薬の処方が行なわれてしまいやすい、ということがいくつかの研究で示されています(98)。

以前の治療コースからの残り物の抗菌薬の使用や、他の人と使っていない抗菌薬を分け合うことを含む自己治療は、定期的に発生しており、不適正使用の要因の1つとして認識されています(84)。社会的振る舞いが同様に個人による自己治療に影響を与えています：比較的到低い抗菌薬使用の国から自己治療がより迅速に実施される所に移動する移住者は、自己治療をより行いやすくなります(99)。前に述べられたように、直接消費者への薬の広告は、患者の行動に影響するもう一つの因子です(100)。

抗菌薬の正しい使用について、大衆を教育する様々な試みがありました(101)。たいていは米国にお

いて、地域社会レベルでのいくつかの臨床的試みが、抗菌薬使用についての患者教育が少なくともほどほどの利益を示しました(102,103)。いくつかの国々で、公的なキャンペーンがより大きな規模で実行されました(ボックス 3.8)。タイで示されたように、市民社会組織を巻き込むことが合理的使用を進展させ、かつ/あるいは実行するプロセスを支持するための重要なステップであるかもしれず、回り回って合理的使用の勧告の受容をより広げる刺激となります(104)。最近出版された AMR を扱うための地方と地域レベルの連携を築くための案内は、現場での薬剤耐性を扱う共同した努力を利害関係者が準備することを援助します(105)。薬剤耐性を封じ込めるための調整された学際的な連携を下にしたアプローチを必要とする活動の最大規模を達成するため、WHO の戦略で概説された優先介入は、支援努力と結びつけられます。

ボックス 3.8 高収入国での学校教育キャンペーン

最近のレビューで、1990～2007 年の間の高収入国で国家あるいは(WHO の)地域レベルで抗菌薬のより賢明な使い方を推進するための合計 22 の学校教育キャンペーンが確認され、特性と結果が評価されました。キャンペーンはヨーロッパ(16)、北米(3)、オセアニア(2)、及びイスラエル(1)に広がりました。米国で、「賢くなる(Get Smart)計画」は、30 以上の異なる地域のキャンペーンを含んでいました。ほとんどの例で、キャンペーンは抗菌薬の使用を減らすという国家戦略の一部でした。全てのキャンペーンは、主に気道感染症に注目し、教育はたいてい症状重視でした。インターネット配布チャンネルの単純な使用から高価なマスメディアキャンペーンまで、キャンペーンの強烈さは非常に様々でした。公的に評価されたほとんどのキャンペーンは、抗菌薬使用を減少させたように思われました。しかしながら、AMR への影響は利用可能なデータからは評価できませんでした(101)。

3.4 合理的使用に影響を与える国際的発議

WHO は、薬剤の使用を改善する試みをリードする役を演じました。手本となる必須薬剤リスト(EML)の開発と一般的な現在の AMR 状況と耐性菌発現に繋がるような非合理的使用の特定の役割を評価する調査を実行すること加えて、WHO は、抗菌薬使用を改善することに関係する公表された情報と案内をいくつかのエリアで提供します。

AMR 封じ込めは依然として、公衆衛生行動と欧州委員会やヨーロッパ CDC のような多くの団体にとって重要な優先事項です。その加盟国での行動と、この方向へのいくつかの活動も同様に促進するための政策、指令と勧告があります。抗菌薬使用の改善は、AMR を封じ込めるための欧州共同体戦略の核となる要素です。(106)大西洋横断抗菌薬耐性タスクフォース(TATFAR)は、2009 年の EU 議長国とアメ

リカ大統領の間の年1回のサミットの大統領宣言として設立されました。タスクフォースの目的は、医療と獣医学診療の両方での適正抗菌薬治療使用を含む主要な領域内での米国とEU間の緊密な協力によって、より一層取り組める緊急の抗菌薬耐性問題を確認することです(22)。

さらに、抗菌薬の賢い使用のための協調(Alliance For Prudent Use of Antibiotics(d))、世界開発センター(Center for Global Development(e))、疾病動態センターの世界抗菌薬耐性パートナーシップ、経済

と政策(f)、医療のための管理科学の製剤系強化プロジェクト(g)、ReAct(抗菌薬耐性への行動)(h)と南アメリカ感染性疾患発議(i)を含む、世界的な合理的薬剤使用プロモーションの異なる局面を、いくつかの機関と非政府組織(NGOs)が案内します。多くの全国及び国際的専門家学会が、同様に彼らの活動と国際化学療法学会(j)によって形式化されたようなワーキンググループを通して、合理的薬剤使用を推進します。(107)

4. ギャップと挑戦

抗菌薬の使用を改善するための世界的及び国家努力を案内する必要がある主なギャップとチャレンジは以下の通りです；

包括的な戦略の欠如： 非合理的使用を扱っているおびただしい数の活動とプログラムにもかかわらず、多くの国は抗菌薬使用を改善するための一貫した包括的な戦略をいまだ実行していません。2001年世界戦略と2011年世界保健デーパッケージの一部として作られた勧告に関係する現在の状況を理解することは、十分な介入セットの立案に役立つかもしれませんが、学際的で全国的に任命されたグループは、医療、薬物規制、農業及び畜産、そしてプロセスを進めている市民社会のような、関係した異なる部門からの有権者を巻き込むことを手助けできました。そのようなグループがこの複雑なタスクを実行するためには、政治的サポートが必要不可欠です(108)。

十分な制御的フレームワークの欠如： 多くの国は、薬剤の合理的使用を命じたり支持するためのしっかりと法的および規制フレームワークを持っていません。貧弱な規制システムの国は、良質な医薬品へのアクセスを確実にし、供給プロセスを確保することが遅れています。その他の関連規制オプションは、2001年世界戦略と2011年WHD政策パッケージで示されたように、標準以下及び偽造薬物の流通を抑制するための調剤機能の強化と処置を含みます。

全てのレベルでの劣悪な認識： 政策立案者、監視官、製薬会社、処方者、調剤者、消費者及び臓器提供者を含む世界規模で抗菌薬使用に関する人々の間に、地域関連情報を使って、教育と認識を高める必要が、まだあります。非合理的使用に関する多くの因子の地域データが、世界中のほとんどの場所でいまだ不足しており、現場での抗菌薬使用を改善するための病院における抗菌薬スチュワードシップ・プログラムの更なる使用のための余地があります。処方決定に影響するかもしれない現場因子は多く、様々な程度において、それまでの教育、模範的な人物の行動、経済的インセンティブ、患者の要求、抗菌薬の利便性、診断検査の質、薬剤宣伝、抗菌薬のバイアスのかかっている情報の利便性、臨床ガイドラインと必須薬品リスト、処方者の仕事量と監査を含むかもしれません。

専門家のためのAMRに関する不十分な教育： 医薬品の最新情報について製薬会社に多くの処方者が依存しており、医薬品の適切な使用について、継続的な医学教育と共に、多くの国で卒業生と大学院生に不足しています(44)。遠距離学習、電子教育と知識共有方法と共に対面教育セッションが、抗菌薬使用を改善する素晴らしい力を持っています。

使い過ぎを奨励する誘因： 医薬品販売が、病院、健康センターや個人医院の直接の収入の源を構成する全ての状況では、薬剤を処方するための非医学的

誘因があるかもしれません(49,44)。抗菌薬を使いすぎることを奨励する経済的誘因は、人と動物の医療行為の両方と畜産で存在します。(第4章)。

不適切な検査室検査：診断学的検査のための検査室サービスは、多くの開発途上国ではすぐに利用可

能なわけではなく、また検査の品質についても、それがどこかによって、非常に様々です。特に「ケアの現場」や迅速検査の目新しい診断法ツールが、経験的使用を削減あるいは無くし、また初期の適正治療までの遅れを最小にできるよう援助し、抗菌薬使用により影響が期待できます。

d <http://www.tufts.edu/med/apua/>

e <http://www.cgdev.org/>

f http://www.cddep.org/projects/global_antibiotic_resistance_partnership

g www.msh.org/projects/sps/

h <http://www.reactgroup.org/>

i <http://www.usaidsaidi.org/>

j <http://inventory.infectionnet.org/>

原本には存在しないページ・・・・・・・・原本には48ページが欠けている。



第4章

畜産において
抗菌薬使用を減らすこと

第4章

畜産において抗菌薬使用を減らすこと

抗菌薬は、食物生産のための家畜、家禽類と魚の健康と成長を促進するために広く途方もない分量で使用されています。不健康な人間に対してよりも、より大量が健康的な動物に使われているという事実は、特に同じ抗菌薬が含まれ、食物動物が耐性ヒト病原体を運んでいることが示されたように、重大な懸念

の原因です。いくつかの国は成長促進物質としての抗菌薬の使用を禁止しましたが、使用は広範囲に残っています。多くの国でこれらの目的のための抗菌薬使用をコントロールするために、執行を伴った立法と規制が必要とされます。

要約

抗菌薬は、ヒト患者での疾患治療におけるよりも、健康な食物生産動物でより大量に使用されています。同時に多くの動物への大量投与もあり、畜産では抗菌薬が病気予防と成長促進物質として広く使われています。この行為は、動物とヒトでの抗菌薬使用に関しての大きな相違です。同じ抗菌薬あるいはクラスのいくつかは、食物動物と人間に使われており、動物とヒトの両方での感染症を引き起こすことができるものも含めて、耐性菌の発現と広がりリスクをもたらしています。耐性ヒト病原菌のリザーバーとしての食物動物の重要性は十分に証明されています。動物の細菌からヒトの細菌への耐性遺伝子の広がり、もう1つの潜在的な危険です。家畜、家禽や養魚を含む畜産での抗菌薬使用に関連した問題が、世界中でその必要性や利点の根拠が明らかでないため大きくなってきており、緊急な行動が必要であると認識されてきています(109)。

高収入国での1kg当たりの肉に使われた抗菌薬の量は非常に様々で、それら全部で世界の肉生産に使われた70%に当たります。WHO、世界食糧農業機関(FAO)と国際獣疫事務局(OIE)によって主催されたワーキンググループが、国家および国際当局によって行なわれるための選択枝を提唱しました。大規

模な介入が、すでに相当数の国々で、特にヒトの臨床で使用される主に特定クラスの抗菌薬の使用を減らす目的で、開始されています。規制の導入と執行、抗菌薬の賢明な使用の実施方法、ほとんど抗菌薬処置が必要ない動物の健康を改善する方法が、取られるべき手順に含まれます。これがいつも事実とは限らないのですが、いくつかのそのような介入がAMRの証明できる減少となりました。

重要なギャップと課題が残っています。動物起源の細菌におけるAMRの有病率とそのヒトの健康への影響、様々な適応に使われる抗菌薬の量と使用された抗菌薬のクラスについて、より多くの情報が必要とされています。リスクアセスメントとリスクマネージメントが、データ不足及び/または利用可能なデータにアクセスできないため、障害を受けています。獣医学の承認およびそれらの使用を管理するための法的及び規制フレームワークが、多くの国で強化される必要があります。介入を実行する能力は様々で、様々な状況での特定の介入の潜在的な影響はほとんど分かっていません。この章では、様々な介入の経験例を挙げて、現在の状況と行動のための選択枝の範囲を考察します。

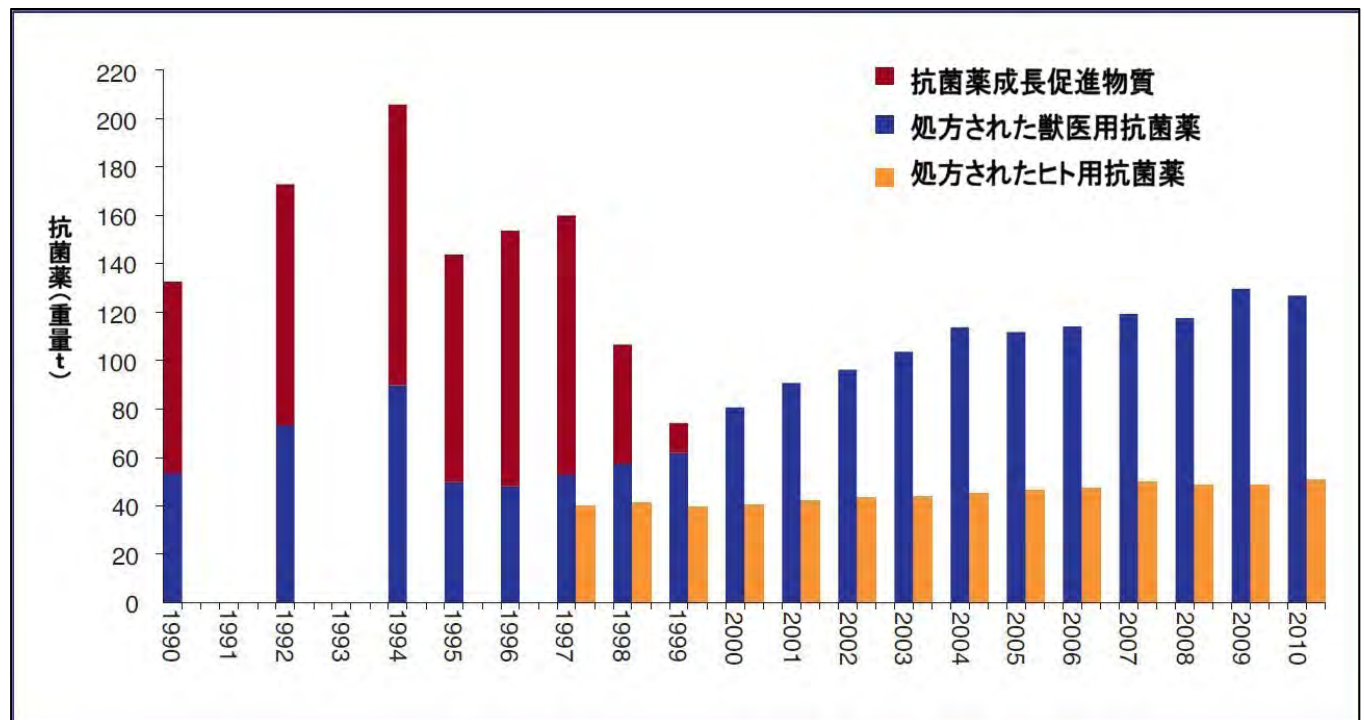
1. AMR を減らすために畜産における抗菌薬使用を減らすこと

人々の医療におけるように、抗菌薬の導入は獣医学の実践においても重要な画期的な出来事でした。人間においてと同じように、これらの薬剤は動物保護と世界的食料生産を確実にするために個々の飼育ペットや農場と食物生産動物での感染症の治療のために用いられます。AMR の発現と広がりはそのため、獣医学での懸念事項でもあります。さらに、食物生産動物によって運ばれる耐性菌は、主に不十分に調理された食物の消費、生の食材を扱うあるいは他の食材との交差汚染によって人々に広がりますが、環境（例えば、汚染した水）や直接の動物との接触によっても同様です。

抗菌薬の使用はこれらの状況の全てで、耐性の主な駆動源です。猫、犬及び馬のようなコンパニオン

動物（ペット）のため、個々の動物の治療の標準として、それらの使用は大抵ヒトに対する医療行為と同じです。ヒトと動物での抗菌薬使用の間の主な相違は、疾病予防と成長促進の目的で同時に多くの動物に大量の抗菌薬投与が、食物生産動物とのからみで見られることです。そのような実践が、動物だけでなくヒトにおいても感染症を引き起こすことのできる AMR の出現、広がりや残存に好都合の状況を提供します。食物生産動物で使われる抗菌薬は、ヒトの医療で使われる抗菌薬としばしば同じか同じクラスに属しています。動物に使われた総量は、利用可能なエビデンスによると、全体の抗菌薬の使用の 50% を十分に越えています（図 4.1）（21）。

図 4.1 デンマークにおけるヒトと獣医学処置での年間抗菌薬使用



出典：許可を受け文献 21 から転載

ヒトに病原性のある AMR 細菌のリザーバーとしての食物動物の重要性は、非チフス菌性サルモネラ・エンテリーカ血清型(110)とキャンピロバクター属のような人畜共通感染症細菌で十分に実証されています(111)。食物動物での抗菌薬使用が、ヒトに伝播でき感染症や疾病を引き起こすかもしれない細菌の中での耐性の発現に有利に働くことがしばしば示されています。食物動物に関係する細菌と決定的に重要な抗菌薬への耐性には以下が含まれます；第3及び第4世代セファロスポリンとフルオロキノロンに耐性の大腸菌とサルモネラ属；マクロライドとフルオロキノロンに耐性のキャンピロバクター属；全

てのβラクタムに耐性の黄色ブドウ球菌（すなわち MRSA）；バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)とクロストリジウム・デフィシル。

いくつかのエビデンス通信網が示すように、ヒト病原体の AMR の動物における抗菌薬使用の直接的及び間接的な重要な影響があります。この関係が十分に評価されるための十分なデータはまだ不十分ですが、食物動物への抗菌薬使用を減らし、AMR への影響の更なる情報を得るための行動が必要であることは明らかです。この章では、国と(WHO の) 地域間の状況の違いを認識し、世界規模のいくつかの最も重要な介入の実施における経験を説明します。

2. 畜産における抗菌薬使用を減らす WHO ガイダンス

AMR 封じ込めのための 2001 年 WHO 世界戦略は、2000 年食料向けの動物における抗菌薬耐性の封じ込めの WHO の世界的原理に基づいた畜産における抗菌薬使用の特別な推奨を含んでいます(109)。推奨

は、ヒトの医療に使用される抗菌薬の食物動物への使用を、規制、教育とガイドライン、およびこの分野での使用と耐性の監視を通して、それらの使用を改善する、段階的廃止を含んでいます(付録1)(1)。

ボックス 4.1 食料向けの動物での AMR 封じ込めのための WHO 原理

- ヒトの薬剤への潜在的な耐性を考慮した抗菌薬の事前許可安全評価の導入。
- 現われている健康問題を確認し、ヒトの健康を守るタイムリーな是正処置を取るための耐性監視。
- 食物動物での抗菌薬の過量投与と誤用を減らすための獣医師のためのガイドラインの開発。
- 食物動物の疾病管理のために使われる全ての抗菌薬のための必須の処方を要求する。
- 公衆衛生安全評価が欠如しているため、もしそれらがヒトの治療に同様に使用されているなら、成長促進のための抗菌薬使用を終了つまり急速に段階的に廃止する。
- 食物動物での抗菌薬使用を監視するための国家的システムを作る。

問題の重要性と行動を起こす緊急な必要性が、再び 2011 年の世界保健デーで強調されました。WHD 政策で要求されている核となる行動が、規制フレームワークに権限を与えることの制定と施行、サーベイランスと監視を強化し、食物産生動物への抗菌薬使

用について教育とトレーニングを促進し、よりよい畜産を通して抗菌薬の必要性を減らすことを含めて要約されています。国家のリーダーシップと部門間の共同作業の必要性が同様に強調されます(付録2)。(2)

3. これらの推奨に関する現在の状況

以下のセクションで、AMRの増大している脅威に関わっている食物動物における抗菌薬使用の役割の中の主要な要因と、世界の様々な場所からの経験で説明された、問題に取り組むために取られた国家的及び国際的行動を分析しています。

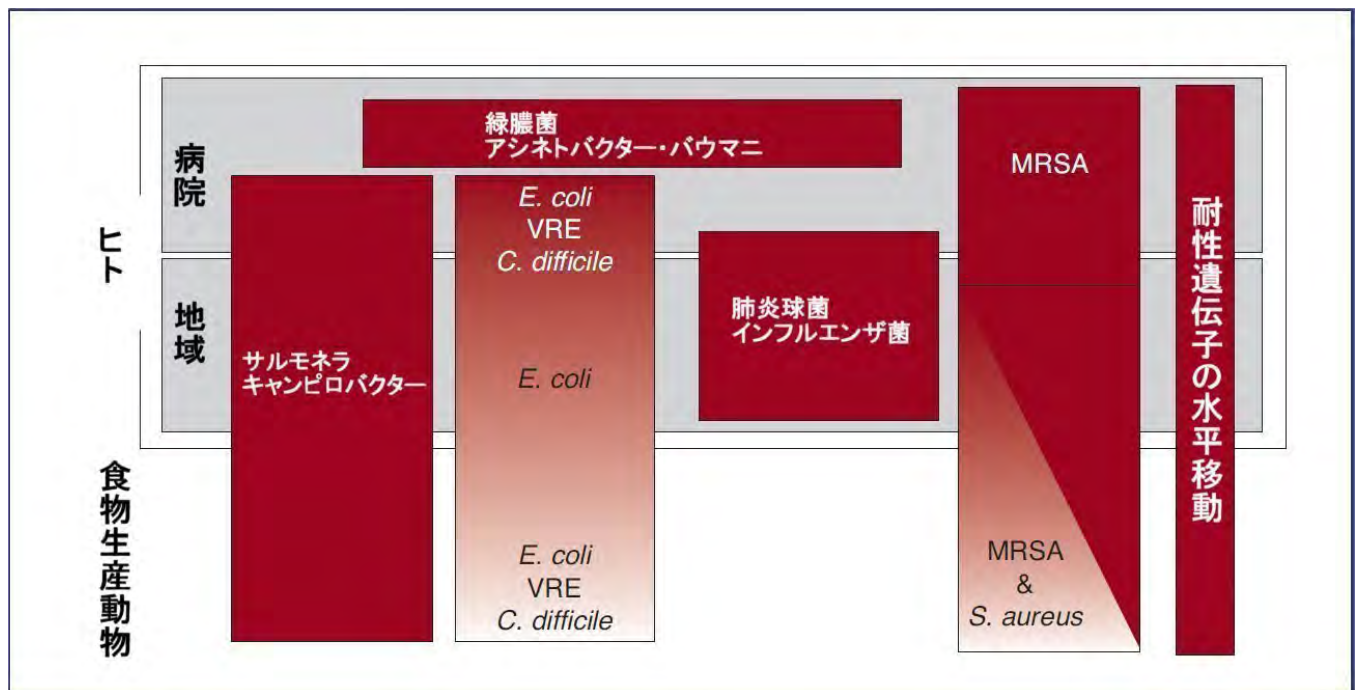
3.1 動物起源の食材による AMR の問題の認識を高める

動物の AMR の幅広い効果的な監視は、非常に限定された数の国でしか実行されておらず、しばしばこれらの監視システムは方法論の相違のために比較可能ではありません。しかしながら、動物起源の細菌の中の AMR は、個々の国と (WHO の) 地域で様々な割合で世界中でもちろん流行しています。動物起源の食材の世界規模の貿易が増加しており、食品を

通して1つの国からもう1つの国へ耐性菌が拡散し、そのため感染症を引き起こしていると述べている多くの報告が同様に増えています。耐性病原体の国際的な広がり、食物動物からヒトへ、そしてさらに地域と病院へと AMR 細菌のリスクが発展し拡大することを最小限にする緊急の世界的発議を呼びました。WHO、FAO と OIE によって主催されたワーキンググループが、広くこれらの問題を検討し、国家と国際当局によって取られるべき行動について選択枝を提供しました。(109,112-114)

図 4.2 は、いくつかの AMR 病原体のための異なるリザーバー間のオーバーラップを描写している概要です。いくらかは厳密にヒトのリザーバーに限定していますが、その他は主にあるいは部分的に動物のリザーバーを持っています。(66)

図 4.2 ヒトの感染症を引き起こしている AMR 細菌のリザーバー



最も重要な抗菌薬耐性病原体のいくつかと、異なるリザーバーの間のオーバーラップの図式的な外観図のように、いくつかの病原体は厳密にヒトのリザーバー内に限局する一方、その他が主にあるいは部分的に動物のリザーバーをもちます。

出典：許可を受け文献 66 から転載

食物動物でのフルオロキノロン（例えば、エンロフロキサシン）の使用は、ヒトの感染症を引き起こし旅行や食物貿易で世界中に広がったシプロフロキサシン耐性サルモネラ、キャンピロバクター、大腸菌の発現となりました。ヒトで腸管外感染症を引き起こしている耐性大腸菌のかかなりの割合が、食物動物特に家禽が起源であることを指摘する多くの研究が増えています。(115,116)

2003年以來、多くの国々で、MRSAの新しい変異体が食物動物、主に豚に出現し広がってきています。ヒトの健康へのこの新しい農場関連MRSAの重要性はまだ十分に評価されていませんが、すでにいくつかの国ではMRSAのコントロールにとって問題となっており、有病数も増加しているようです。(117)

クロストリジウム・デフィシルは多くの食物動物が保菌しており、同様に子豚のような食物動物の疾病を引き起こし、高い死亡率を伴い(118)、小売り肉サンプルの4.6~45%に見つかっています(119)。

2005年以來、オランダとその他の国で、食物動物で見つかったものと同じクロストリジウム・デフィシル株によって引き起こされた市中獲得ヒト感染症の増加がありました(129)。クロストリジウム・デフィシルの地域でのヒトによる伝播が、特に医療施設に入院し、抗菌薬で治療を受けた患者の中でのクロストリジウム・デフィシルのリスクを増加させそうです。

それはまた、病院環境をクロストリジウム・デフィシル芽胞で汚染し、ヒト-ヒト拡散を増やしそうです。

しかしながら、ヒトの疾患への動物のクロストリジウム・デフィシルの全体的な関与は満足には説明さ

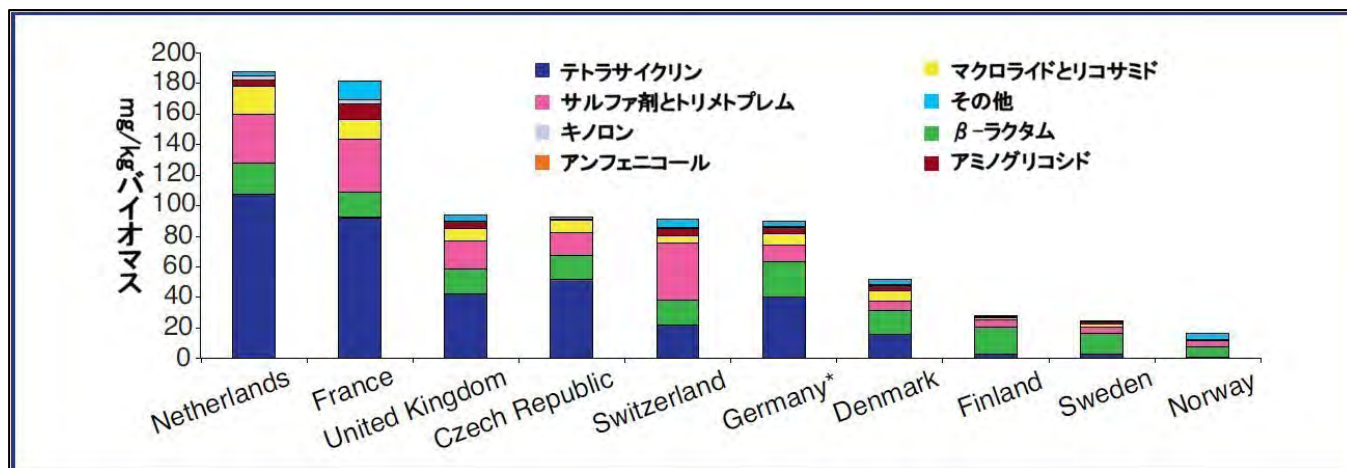
れていません。耐性菌の選択の他にも、食物動物への抗菌薬の使用は同様に伝播可能性のある耐性遺伝子も選択します。この現象は、耐性遺伝子が食品の非病原性細菌を介して動物からヒトに移され、そして次にヒトの消化管の中で細菌性病原体に移される可能性を増大します。この仮説と一致していることは、ヒトと動物の両方の細菌に同じバンコマイシンとセファロスポリン耐性遺伝子の存在です。(121)

3.2 食糧生産における抗菌薬使用

近代的な食糧生産システムにおいて、抗菌薬の広範囲に及ぶ集中的な使用があります。この使用の影響は、人口（社会構造）、土地利用、汚染された水源、動物統計（種、分布及び密度）、国策（生産、貿易、食糧安全保障、動物の健康、など）、及び国家と国際貿易の間の相互作用で影響される国家間や（WHOの）地域間でかなり変動するかもしれません。生産システムは同様に、技術的、社会的及び経済的状況に従って国家間で様々です。世界の豚肉生産の50%以上及び家禽肉の70%以上が、現在先進工業国が起源です。

一般的に、今日食物動物に使用される抗菌薬の量とクラスは、世界中で十分に文書化あるいは管理されていません。抗菌薬の消費の監視は、限られた国でしか実行されておらず、非常にわずかの例外でしか、使用総量は規制されず、動物種と抗菌薬のクラスで分類されていません。抗菌薬の使用を測定しているいろいろな国からの最初のおおよその見積もりで、肉1kgを産生するために使われた量が非常に様々であることが示されました（図4.3）。これは、抗菌薬の大量を使用している国では削減する相当の余地があることを暗示します。(122)

図 4.3 いろいろな国での肉 1 k g を産生するために見積もられた抗菌薬使用



豚肉、家禽肉と乳牛のおおよその生体重に牛肉を加えた、1 k g バイオマス生産当りの、2007 年に販売された獣医関係の抗菌薬の m g 表記量 *2005 年データ

耐性サーベイランス・データを解釈し、賢明な使用を推進するための介入の影響を評価するために、抗菌薬使用に関するデータはリスク分析に必要です。販売データは、抗菌薬使用に関して普通に使われる情報源です。政策と実施への影響が含まれている可能性のあるデータは、開発途上国からはしばしば非常に不足していますが、ケニアは、抗菌薬の量とクラスの両方が監視されていた注目に値する例外です：1995～1999 年に、ケニアは、テトラサイクリン 7975kg、サルファ剤 3104kg、アミノグリコシド 955kg、βラクタム剤 905kg、キノロン 94kg、マクロライド 35kg、チアムリンを含むその他 24kg として分配した抗菌薬平均 14,594kg を使用しました。(123)

動物の種類により、感染のリスクがより高い期間がわかります。例えば、異なる起源の動物が集められ最初に一緒された時、生理学的なストレスが最も高いレベルとなり、感染症の動物間伝播の可能性が増えます。全ての動物の抗菌薬予防投与が、このような状況で臨床疾患を防ぐためにしばしば実行されます。いくつかの国で、集団治療が流行に時間を決めて行なわれ（発生時あるいは予想される時）、実施は「発症予防・metaphylaxis」と呼ばれます。そのような使用の制御的状況は、しばしば疾病の『コントロール』のためと

いうラベルが貼られた使用の周辺にあります。多くの動物への投与を容易にするため、経口ルート（水と/または食べ物）が経静脈的投与に加えて使用されます。予防と発症予防実施が慎重に、高リスク期間に疾病を予防する必要性と AMR に関係する可能性の間の適切なバランスを見つけるために評価される必要があります。

3.3 世界的規模で取られるべき行動

畜産での抗菌薬使用から起こるヒトの健康へのリスクが、近年このトピックに関する多くの報道や科学的出版物や世界中の様々な場所で始められている大規模介入で明らかにされているように思われます。

ヒトと動物の集団における AMR サーベイランスを調整するいくつかの国際的ネットワークがあります（第 2 章参照）。WHO 世界的食物由来感染症ネットワーク (GFN) と国際食物由来疾病サーベイランスのための分子垂型ネットワーク（パルスネット・インターナショナル、Pulse Net Internationala) がその例です。WHO 抗菌薬耐性の統合サーベイランスにおける顧問団 (Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance、AGISAR) が、食物動物における AMR と抗菌薬使用を監視する方法の世界的標準のための案内文書を開発しました(b)。

a <http://www.pulsenetinternational.org/Pages/default.aspx>

b http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/agisar/en/index.html

ほとんどの介入が、食物動物における特定のクラスの抗菌薬（特にヒトの臨床に使われるクラスの抗菌薬）の使用を減らすことを目的としています。実施されてきた手段は、抗菌薬使用を統治する規則の導入と実施、エンドユーザーによる抗菌薬の賢明な使用を推進する方法、抗菌薬治療をあまり必要としない動物医療を改善する手段を含んでいます。

動物における抗菌薬使用を制限する規則

AMR をコントロールするための国及び国際的効力は、手段が導入され実施できる堅固な法的および規制の枠組を必要とします。抗菌薬の使用許可から最終使用まで、多くのレベルで規制が関与できます。規制フレームワークはほとんどの国にあります。規則が実行される範囲に相違があります。ほとんどの国で、獣医学に使われる薬剤は、ヒトに使われる製品に従ったプロセスと似たような提案された製品のリスク/利益バランスを評価する許可プロセスを受けます。抗菌薬のため、ヒトの健康への潜在的な影響についての評価が、多くの国では同様に含まれ

ています。当初、この評価は食品の中の抗菌薬残留を避けることに焦点を当てていましたが、最近では屠殺の準備ができた動物の細菌集団の AMR への影響を含めるために拡大されてきました。承認プロセスは同様に、特定の抗菌薬が、しばしば AMR に無視できない影響を与え、ヒトの健康に極めて重要であるかどうかに関する(124)考慮を含んでいるかもしれません（ボックス 4.2）。WHO はヒトに使われる極めて重要な抗菌薬を分類してきました(125)。しかしながら、現在の国家の法律は、動物へのこのような極めて重要な抗菌薬の使用を常に規制するわけではありません。

多くの国で、すでに許可された薬剤製品の承認を取り消すことは困難であるかもしれません。しかしながら、現在ある法律内で、許可された抗菌薬の承認された使用を制限することはしばしば可能です。例えば、記載されていない適応外使用を制限する、つまり個々の動物への使用を制限することは可能です。

ボックス 4.2 極めて重要な抗菌薬の使用における承認と規制

米国食品医薬品局は成功裏に 2005 年 9 月 12 日に家禽の使用のためのフルオロキノロンの承認を取り下げました(126)。取り消しを成すために、機関は家禽でのエンロフロキサシンの使用が家禽内のフルオロキノロン耐性カンピロバクターの発現の引き起こし、これらフルオロキノロン耐性微生物がヒトに伝播し、それらがヒトでのフルオロキノロン耐性カンピロバクター発現の原因となり、ヒトのフルオロキノロン耐性カンピロバクター感染症は健康障害であることを示さなければなりません。2000 年にプロセスは開始され、何千もの研究の収集と評価、専門家の証言、口頭のヒアリングと複雑なリスクアセスメントがなされました。

オーストラリアでは、ヒトへの使用において「極めて重要性」である抗菌薬のフルオロキノロン類(例えば、シプロフロキサシン)は決して食物産動物への使用を認められませんでした。フルオロキノロン耐性細菌は、食物動物では非常に低レベルあるいは他に存在しないもので、オーストラリア人の細菌分離では他の国と比べて非常に低いです。2006 年抗菌薬耐性サーベイランスにおけるオーストラリア・グループの報告からのデータでは、2006 年のフルオロキノロン耐性はグラム陰性桿菌の臨床分離は 5%未満でした。(127)デンマークでの 1993 年の食物動物へのフルオロキノロン使用承認が、1995 年と 1996 年の間に豚から分離されたカンピロバクター・コリ(C.coli)の 23%に耐性が判明し、このクラスに対する耐性の急速な発現が明らかになりました。その結果、2002 年に獣医学での使用及び食物産動物のためのフルオロキノロン処方に規制が課せられました：

フルオロキノロンは、食物産動物には、その他の抗菌薬全てに耐性があることを検体検査で証明された感染症の治療のためにだけ、獣医師による注射によってのみ投与され、地区獣医オフィサーに使用報告とともに使用できました。これはデンマークの動物でのフルオロキノロンの使用が 2001 年の 183kg から 2006 年の 49 kg に減少し、それ以来低いままです。耐性は 2009 年に検査された豚から分離された C.coli の丁度 12%に検出されました。(21)

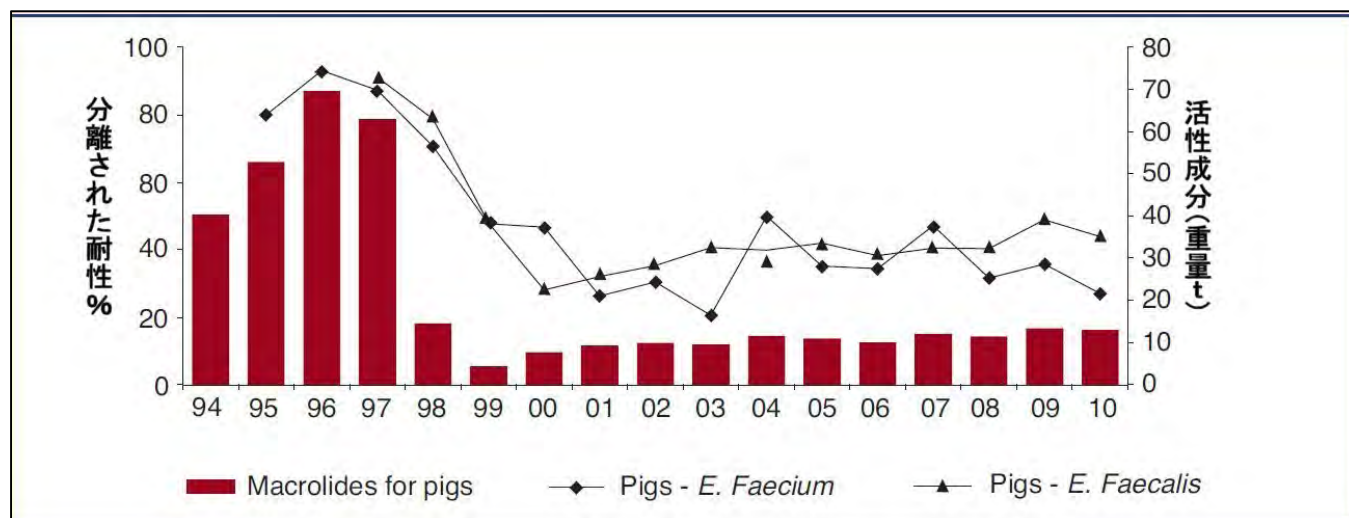
投与における制限は、例えば注射でしか投与が許されていない、特にヒトに使用される非常に重要な抗菌薬のため、動物への使用を制限するもう1つの有効な方法かもしれません。しかしながら、このタイプの制限は、個々の動物の治療には適用できませんが、例えば、家禽の群れのような大きな数には必ずしも適していないかもしれません。

成長促進物質として抗菌薬を使用することを禁止する国が増えており、最近のマスコミで注目を集めている大変肯定的な進展が報告されています。抗菌

薬の使用の停止に従った経験が励みになります。

2000年1月までに、成長促進物質としての全ての抗菌薬使用はデンマークで禁じられました。これは動物における細菌の中の耐性の総体的な減少となりました。デンマークでのマクロライド使用の削減と豚から分離される腸球菌内のAMRの有病数の時間的關係が図4.4で示されます。耐性はおそらく決して抗菌薬使用前のレベルには戻らず、過剰使用がAMRを急速に上昇させるので、抗菌薬の消費は低く保つ必要があります。

図 4.4 デンマークにおける、マクロライド使用と豚の腸球菌耐性



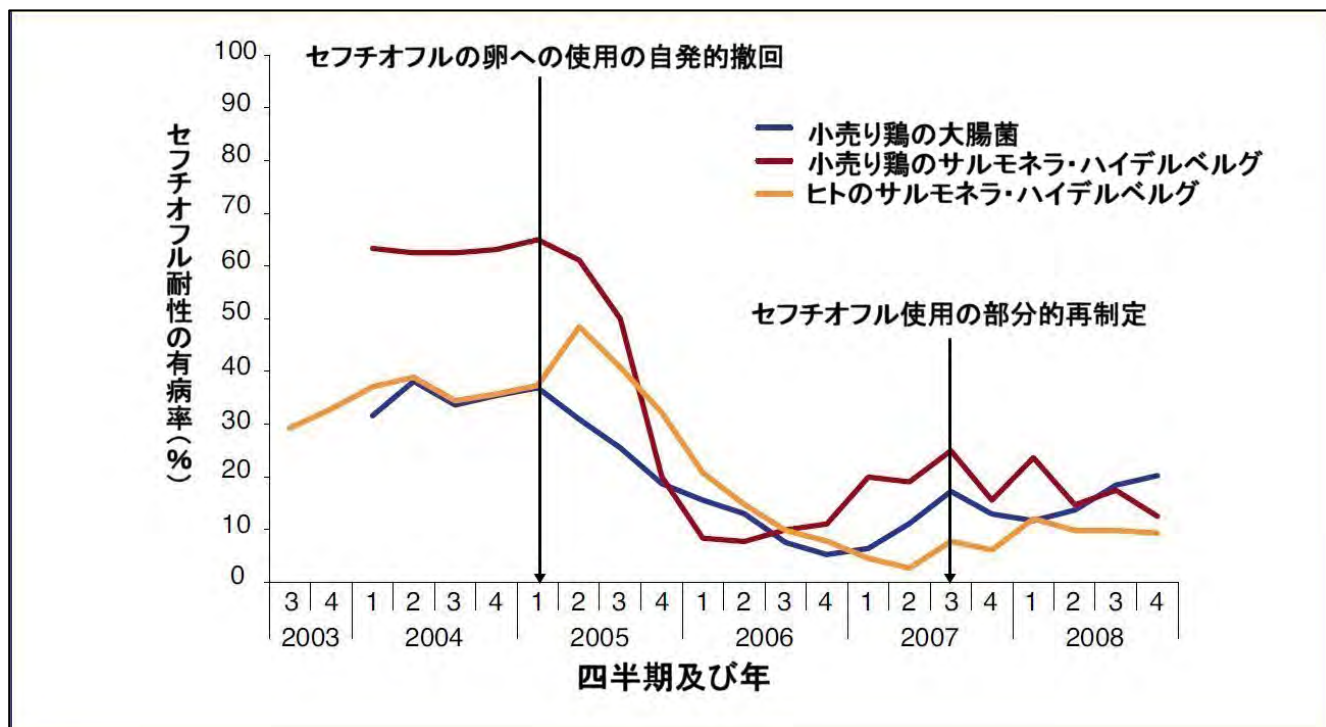
出典：許可を受け文献 21 から転載

1995年に、デンマークでバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)を選択した成長促進物質アボパルシン(グリコペプチド)の禁止が、動物内および一般的なヒト集団内のVRE有病率の低下となりました。しかしながら、VREは禁止後家禽農場で最大12年まで存在し続け、さらに何年も存在しそうです。使用削減と耐性のレベルの間の複雑な関係が検討されています(128-130)。

経験で、いったん業界が変化に順応すれば、成長促進物質の禁止によるどんなマイナス効果も長期的には極めて小さいことが示されました(131)。食物動物での抗菌薬使用禁止以外にも、かなりの数の自発的な取り消しが同様にありました。カナダと米国で、第3世代のセファロスポリンであるセフトオフル(ceftiofur)が、孵化場で感染予防のために卵あるいは

は1日目の雛に日常的に適応外(extra-label)に使用されるのは違法ではありません。カナダのケベック州のサーベイランスが、2005年の初期にヒトと鶏から分離された血清型Heidelbergのサルモネラ・エンテリカ(S.enterica)の間に第3世代セファロスポリンとペニシリンへの耐性の有病率が著しく増加していることを示しました。ケベック州での孵化所の抗菌薬使用の調査が、2004年に全ての鶏の孵化所がセフトオフルの独占的使用に転換していたことを確認しました。2005年初期に、ケベック州の孵化所は自発的にこの使用を止め、その後セフトオフル耐性有病率が劇的に低下しました(図4.5)。逸話的報告は、業界がその後、他の抗菌薬とのセフトオフルの交互使用を再導入し、これが耐性の復活となっていることも示しています(132)。

図 4.5 カナダ、ケベック州での家禽でのセファロスピンの使用中止後のセファロスピリン耐性



出典：許可を受け文献 132 から転載

残念ながら、成長促進物質の自発的撤回を奨励するインセンティブはほとんどなく、それらの再導入に対する障壁や制裁もありません。

オンライン薬局、動物飼料アウトレット及びペット店のような関係筋を通して簡単に抗菌薬にアクセスできることが、総体的な過使用に寄与し、これらの製品の使用の制限を強化することをますます困難にしています。

経済的インセンティブ・報奨金

理想的には、抗菌薬の販売は決して処方者にとっての金銭的利益を伴うべきではありません。1994年から1995年までデンマークで、獣医師が得る売上利益を制限することが、特にテトラサイクリンで、動物の健康へ総体的な明確な少しの害もなく、抗菌薬の治療使用における著しい削減を導きました。

賢明な使用ガイドラインと教育

不適切使用を減らし、賢明な使用を促進するために、治療ガイドラインの開発と獣医師及び農業従事

者へのその普及は、役に立ちそうです。賢明な使用のガイドラインは、オランダ(1986年)、デンマーク(1998年)、米国(1999年/2000年)、ドイツ(2000年)で、そしてさらに最近では他の多くの国々で発行されてきています。しかしながら、これらのガイドラインの影響は適切に監視されておらず、例えば、オランダは、まだヨーロッパの食物動物における抗菌薬の最高使用者の1つのままです。

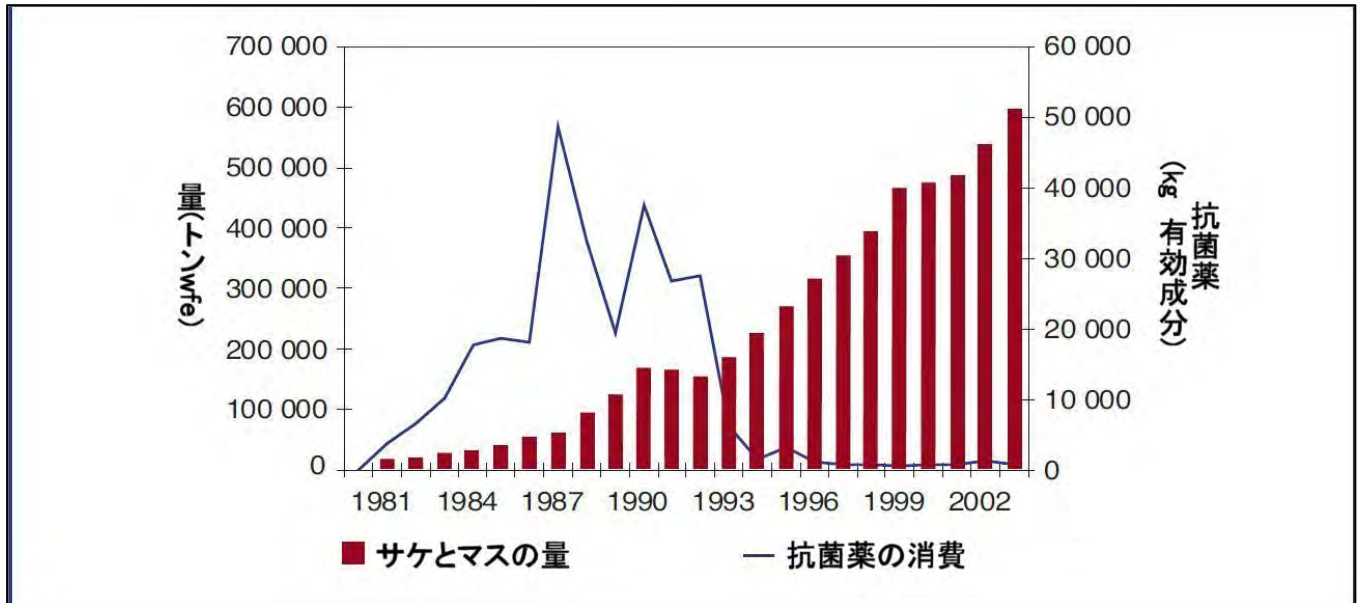
抗菌薬の必要性を減らすための動物の健康の改善

抗菌薬使用を減らし AMR を防ぐための最も効果的な手段は、抗菌薬治療の必要性を減らすことです。これは、一般的な感染症に対する予防接種のような方法によって動物の健康を改善することで達成できました。ノルウェーで、1987年養殖サケとマスに効果的なワクチンと改善された健康管理の導入が、1987年と2004年の間で抗菌薬の養殖魚における年間使用を98%削減しました(図4.6)。(133)

多くの国と EU はすでに、食物動物の感染症を減らす方法として、予防接種を施行し推進するために、規制を行っています。しかしながら、たとえ健康が改善するとしても、成長促進と予防のためにほとん

どの抗菌薬が、なんら必要性やそれらを使用するメリットのエビデンスなしで使用されてきたので、すでに行なわれている習慣と消費が変化するかどうか明らかではありません。

図 4.6 水産養殖の予防接種の導入の後の抗菌薬使用の削減



fe(whole fish equivalent) : 総魚当量.

出典：許可を受け文献 133 より引用

食糧生産における衛生の改善

FAO/WHO 食品規格集(c)は、第一次生産から最終消費まで、各々の段階での主要なコントロールにハイライトを当てることで、衛生を含む食料生産の多くの側面のための推奨を提供します。それは、危険分析重要管理点(HACCP・ハセップ)方式を推奨します。特に農場レベルでの「適正農業生産規範(GAP)」も、同様に定義されました。抗菌薬耐性の処方集タスクフォースは、食品由来抗菌薬耐性に関するヒトの健康へのリスクを評価するためのリスク分析と管理ツールを開発しました。

2006年、EUはサルモネラ汚染の削減を狙った特定のターゲットでの計画を準備しました。2009年に、27ヶ国のEU加盟国からのデータに基づいて、18

ヶ国が鶏の飼育群でEUの削減目標に達し、ヒトでのサルモネラ症例の減少傾向を維持しました(134)。食物動物で、ある種のAMRサルモネラ・エンテリカのための最大受容レベルの微生物学的基準が、デンマークで実施されました。これらの介入の影響はまだ完全に評価されていませんが、デンマークは国内獲得サルモネラ感染症が低率であることを示しています。

進んだデータ管理技術の適応

動物の群れの健康と生産物管理(Herd Health and Production Management, HHPM)プログラムが、主に集中的な生産システムにおいて、生産性を改善するために徐々に使われてきました。

c <http://www.codexalimentarius.org/>

HHPM は、農業経営、動物の群れの健康及び生産の間の相互作用を監視し、最善の結果を得るためにこれらの構成要素を統合します。これらの計画はコンピュータ基盤の管理情報システム(Management

Information Systems,MIS)を使い、このように開発されたデータベースは、AMR に注意を向けさせ、現場管理と環境と微生物学的因子の関与と AMR 発現を認識させます (ボックス 4.3)。

ボックス 4.3 生産を改善するための抗菌薬使用と耐性のコンピュータ基盤の監視

コスタリカで使用された管理情報システムが、乳牛での抗菌薬の予防的使用 (人工授精後の子宮内注入、清拭処置など) と治療での使用 (疾病治療、乳腺炎治療、子宮内注入などの) の両方を記録しました。それは、使用のためには、使われた薬剤を登録する職員の責任がある薬剤モジュールが組み込まれています。このモジュールは、抗菌薬使用、AMR のサーベイランスのためのデータを集めることができ、獣医師及びまたは生産者の行動を監視します。似通った HHPM プログラムは、農場レベルで AMR を監視し、AMR のためのリスク因子を確認するためにデータを環境的および管理側面と関連させるためにより広く使うことができます。

4. ギャップと挑戦

AMR のデータが畜産と関係していました：食品由来細菌における AMR の広がり、そのような細菌によるヒト感染症の世界的なバーデン・負荷は分かかっていません。食品由来病原体についての継続的かつ更新された情報、AMR の広がりとは状況は、リスク因子抽出、リスク評価とリスク管理を案内し、介入の影響を測定するために必要です。しかしながら、非常にわずかの国しかこれらの監視システムを実行しておらず、データが集められても、方法論が異なるためにしばしば比較できません (第 2 章)。標準方法を使った (WHO の) 地域および国家的検査室ネットワークが、多少ともこの状況を解決します (135)。現在あるネットワークへの参加を広げ、参加している検査室の能力を強化するための余地があります。データベースは同様に、監視されている細菌の表現型と遺伝子型を含めるために、有効に改善されてきました。

使用された量のデータ：使用された抗菌薬の総量と使われた適応のデータは、同様に限られています。畜産における抗菌薬使用は、一般的に健全な科学的原理に基づいていません。成長促進のための使用が多く、多くの国で減らされはいますが、使用は世界の多くの部分でまだ広範囲に亘っ

ています。予防法と発症予防のための正しい使用は、現在論議の主題で、これらの分野における抗菌薬使用を制限するためにまだ多くのことが実施されえませぬ。使われた薬剤と使用様式は国家間および国の中でも大きく異なっています。OIE (国際獣疫局) は、異なる国で使用され重要とみなされた薬剤の概要と共に、動物医療に必要な重要抗菌薬リストを発表しました。(136)

規制条項：多くの国で、動物における抗菌薬使用をコントロールする法的及び規制フレームワークが強化されました。獣医学の承認を統治している規則と、それらの使用に対する制限がしばしば欠けているか、あるいは適切に執行されていません。ヒトの医療に「極めて重要」である抗菌薬の食糧生産動物における使用を制限することが、多くの専門家と当局によって推奨されています。現在、WHO は、第 3 世代セファロスポリンとフルオロキノロンの使用を制限することを第 1 にしています(125)。規則は、同様にヒトの医療のために開発され、ヒトの医療にのみ使用されるそれら全ての新薬クラスの動物への使用を制限する条項も含みます。規則は同様に、FAO/WHO 食品規格集と OIE によって開発された「動物起源の食物の生産における食品安全業務のための国際標準」

への順守を支援する貴重な役割を持つ可能性があります。

抗菌薬登録のためのデータ：監督官庁が登録前の新薬の効果に関するデータを求めることは標準業務ですが、これらのデータは公的財産（パブリック・ドメイン）の中からはほとんど利用できません。これは、特に最近導入された厳しい承認プロセスを受けていない、より古い製品で当てはまります。多くの国で行なわれている医薬品安全管理システムは、長期間使用されている薬剤で問題となるかもしれない、効果の不足を申告するという義務を含んでいます。

日常的な、通常定性的な、AMR 発現のリスク評価が、いくつかの国で現在、獣医の抗菌薬を販売前許可プロセスに組み入れられています。しかしながら、生産者－消費者の繋がり複雑さといくつかの重要エリアにおけるデータの欠如によって、これらの評価は困難です。控え目であるが、肯定的な発展が、特別な抗菌薬/微生物組み合わせ（例えば、キャンピロバクター・ジェジュニ(C.jejuni)のフルオロキノロン耐性）の量的リスク評価を含んでいます。リスクアセスメント、リスクマネジメント及びリスクコミュニケーションのための方法論の改善が有益であるかもしれず、食品規格集からのこの分野における追加案内が役に立ちます。国/ (WHO の)地域および国際的レベルにおけるこのような案内のアプリケーションが改善されます。

影響についての評価：異なる設定における異なる介入の潜在的な影響はまだほとんど分かっていません。食品安全、人々における腸管とその他の人畜共通疾患、動物の健康、動物の生産性、国家経済及び(WHO の)地域/国家レベルでのその他の指標における影響を測定するには、標準化された指標及び AMR と抗菌薬使用の監視を継続維持できる能力が必要です。現場レベルでは、影響はおそらく標的調査研究によって決定されることができ、このような利用可能な世界的データのメタ解析が有用であることが証明されるでしょう。

AMR に対応する能力：AMR による問題に対応できる国の能力は、国家あるいは現場レベルでも均一ではありません。このような効果的な組織構造、訓練された職員および関係しているリスクに関する不十分な知識のため、農場レベルでの能力は多くの国で欠けています。この状況を改善するために、組織的および運用上の能力、前進させる対策及び技術協力を求める戦略的行動の特性と評価を案内するための道具が、全米保健機構 (PAHO)によって開発されました。(d)

近代的技術の適応：利用可能な技術が、現場状況やリスク因子を分析するために、そしてすでに利用可能な情報を広めるために現在ある通信ネットワークの改善を含む効果的なコミュニケーションのために、より良く用いられるかもしれません。特に豚と子牛消化管感染症、牛の乳腺炎及び家禽の大腸菌感染症のようなほとんどの抗菌薬が使われてきた感染症に対して、新しいワクチンの開発の可能性が調査されます。もう1つの可能性のある選択枝は、食物動物における消化管感染症をコントロールする抗菌薬のおそらく貴重な代替えであるプロバイオティクス（体に良い働きをする細菌）の開発と評価です。

適切な介入の選定：異なる設定の異なる商品群が、異なる介入を必要とするかもしれません。例えば、180 日豚システムでの耐性を減らす介入が 42 日のブロイラー鶏システムに直接には適用できないかもしれないし、拡大農業に適応させた介入は集中的な設定では同等の効果があるとは思えません。このように、介入の選択は以下を含むプロセスに基づきます；動物における抗菌薬使用の制限を導入そして/または実行、確認、分析及び必要性和選択枝の優先順位付け；動物の健康を改善するための措置；賢明な抗菌薬使用の促進；食物連鎖の衛生の強化；そして AMR 発現あるいは深刻な結果のより高いリスクのあるエリアで特別に狙った手段。スタッフ訓練を含む能力構築活動がまだ多くの場所で必要とされます。食物生産動物における抗菌薬使用に関する問題についての学校教育が、農業と水産養殖での抗

菌薬使用からの潜在的な害とはっきりしない利益の 認識を高めさせる必要があります。

d <http://www.paho.org/English/AD/DPC/VP/fos-program-page.htm>



第5章

医療施設における
感染予防と管理

第5章

医療施設における感染予防と管理 (IPC)

ほとんどの重症疾病が治療されるセンターとして、病院は残念ながら同様に抗菌薬耐性 (AMR) 感染症が特に発現し広がりやすいところです。病院やその他の医療施設で獲得した感染症 (院内感染症) で耐

性菌によるものは、直接及び間接の費用に加えて、疾病に関して大きな痛手だと死亡率となります。リスクを制限する鍵は、感染を予防し管理するための方策を几帳面に適応することです。

要約

病院環境は耐性菌の発現と広がりによく都合です。ヨーロッパで、多剤耐性菌による医療関連感染 (HAI) による死亡者数が年間 2 万 5 千人を超えると見積もられ、死亡率は世界の他の地域でより高いかもしれません。ヒトの苦痛に加え、AMR の結果は同様に高い直接的かつ間接的な財政上のコストとなります。

IPC 措置は、施設内及び施設から地域そしてその逆も同様に含めて、AMR も含む病原体の拡散を防止するよう計画されます。これは抗菌薬耐性封じ込めのための 2001 年 WHO 世界戦略と 2011 年世界保健デー政策概要で強調されました。個々の医療施設内でのシステム変更をもたらす介入は、組織構成、人的資源、ガイドライン、プロトコルと実施、監視と評価、インフラストラクチャーと公共保険サービスへのリンクを含みます。標準的 IPC 方法に加えて、AMR 病原体に関する特別の推奨があります。多くの施設や国では IPC の推奨の実施がうまく進んで

おり、この章で概説されているようにいくつかの歓迎される変革が最近 IPC の分野でありました。

WHO は、エビデンスに基づいた原理に基づいて IPC の核となる構成要素についての案内の開発を牽引し調整してきました。しかしながら、IPC が実施される範囲について国内及び国家間でかなりの相違があります。いくつかの国の医療施設は、IPC の基本的な要素さえ欠いています。国及び施設レベルでの状況分析が、現在の状態の本質を明らかにし、現場の事情に合わせて現実的な目標をセットし、飛躍的な進歩のための戦略を開発するのを援助します。

ギャップと挑戦は以下を含みます：HAI と関係するデータの欠如と世界の多くの場所での不十分な検査室能力；均一な基準、データ収集方法と定義の欠如；特定の介入の効果と効果的な継続的な実施のために必要な資源についての不十分な情報。この章は、それを改善する行動のための状況と選択枝を検査します。

1. AMR 封じ込めのための医療施設内での IPC

抗菌薬耐性を発現する細菌は、医療施設環境そしてさらに彼方に広がります。病院とその他の施設における耐性病原体の広がり、AMR の世界的負荷 (バーデン) の増加の重大な原因です。IPC 手段は医療施設内及びそこからより広い地域までの微生物の拡

散を減少させ、それにより感染と抗菌薬耐性がさらに広がることを防ぐように企画されています。耐性菌による感染症を防ぐことは全ての AMR 封じ込め活動の究極の目標です。

医療施設内に耐性微生物が発現し、生存し、広がり、感染症を引き起こすというかなりのエビデンスがあります。例えば、MRSA は当初 2,3 の病院で認められました；その後、それは世界中の多くの医療施設で流行し、いくつかの菌株が同様に今は地域内で感染症を引き起こしています。耐性菌の拡大は、病院内の病棟間、異なる病院間（あるいは他の施設）や治療を受けるための渡航を含め、旅行によってさらに広く患者の移動によって促進されます。

病院における AMR 感染による健康及び経済的バーデンは異なる国や(WHO の) 地域間で様々です。ヨーロッパで、多剤耐性菌院内感染による死亡数は毎年 2 万 5 千を超えると見積もられます。EU における選択された多剤耐性菌による感染は、毎年少なくとも 15 億ユーロの過剰医療費と生産性損失となっていると見積もられています(8)。米国で、医療関連感染症が毎年 9 万 9 千以上の死亡に関連しています(137)。HAI 及び AMR 感染症におけるほとんどの利用可能なデータは高収入国からですが、バーデンはいくつかの出版された研究で報告されているように、低収入国でさらに大きいようです。集められたデータが、このような設定での HAI 有病率が患者 100 名当たり 15.5(95% CI 12.6-18.9)で、集中治療室の成人での発生率が 1000 患者・日当たり 47.9(95% CI 36.7-59.1)であることを示しています。メチシリン耐性が分離された黄色ブドウ球菌の 50%以上で見つかりましたが、これは非常に様々です(138)。

2. AMR 封じ込めのための IPC における WHO ガイダンス

IPC の重要性は、全ての病院で IPC プログラムを確立するよう推奨した 2001 年の WHO 抗菌薬耐性の封じ込めのための世界戦略で認識されています(付録 1) (1)。病院レベルでの IPC とスタッフ教育の協調の必要性が強調されます。

施設間および国境を越えて医療施設での AMR 感染が広がっているという証拠が増えていることで、世界中の施設で IPC に多くの欠陥があることが明らかになりました。最近の数年で、WHO と多くの

個々の医療施設で、いくつかの因子が AMR の拡散と封じ込めに関与するかもしれません:これらは、病院のインフラストラクチャー、方針、プロトコルと実施、スタッフ数、スキルミックスと医療従事者の行動を含みます。もし現場および国の政治的意思決定者の支援があれば、医療従事者のパフォーマンスや態度、作業工程や制度的インフラストラクチャーはうまく影響を与えることができるのに対し、疾病の重傷度、基礎疾患のようなその他の患者因子は変えるのは困難です。医療施設での IPC のための長く受け入れられてきた標準的方法もまた、AMR の拡散を防ぐための必須の根拠を形成しますが、それらは追加の手段で補われる必要があるかもしれません。標準が実行され、維持されことを保証するために、多角的で学際的な介入が個々の施設と医療従事者の行動にシステム変革を引き起こすために必要とされています。追加の隔離基準や特別なバリア・プレコーションのような耐性病原体に関連するいくつかの特別に考慮すべきことも同様にあります。

AMR 病原体は、それらが実際に感染するよりかなり多くの人々に保菌し、成功する IPC 戦略は、感染の発症を減らすために保菌患者に対する手順も含む必要があります。(139,140)

IPC は、抗菌薬治療の必要性を減らし、それで抗菌薬使用を減らす感染予防によって、別の利益をもたらします。

他の機関が、IPC の優先順位を認識し、現在在る状況を改善する行動を刺激するための必要性に焦点を当てました。その結果、IPC を強化するための戦略が、さらに世界保健デー2011 政策概要(付録 2) (2) に詳しく述べられ、インフラストラクチャーと組織的様相、検査室支援、人的資源、プロトコルと実施、サーベイランス、監視と評価、および公的保険サービスとのリンクを案内して、全ての医療施設に IPC の必要性を強調しています。

3. これらの推奨に関する現在の状況

世界中の多くの施設は、IPCの推奨の実施でかなりの進歩を遂げていますが、国内外で実施レベルにおいて依然として著しい差があります。これらの差の理由は、歴史的および文化的要因と共に、献身度、財政的状況、利用可能な人的資源、資料へのアクセスを含んでいるかもしれません。2005年以来、「最初の世界的患者安全の挑戦」を通じて、WHOは加盟国に自国での院内感染を減らすための方策を実行するための支援を契約するよう訴えて、少なくとも125カ国がそのような宣誓をしましたが、彼らの実施の進行はいまだ計画段階です(a)。

IPCに必要な因子に関係している進歩は、IPCの主要な因子（手指衛生、環境清掃、滅菌、消毒、その他）の概念とAMRに影響するエビデンスが少なくともいくつかの研究で評価されてきた手段を使って以下のセクションで要約されています。

3.1 世界中の医療施設でのIPCの主要因子の実行

多くの推奨された介入が、医療施設レベルで実行されますが、中央政府当局と政策立案者がこれが実施されることを促進し確実にする重要な役割を担っています。各施設でIPCの主要な因子を適応することは、IPCそして同様に耐性微生物の拡散を予防す

る必要不可欠な最初の第一歩です。「2011年世界保健デー政策概要」(付録2)と「WHOIPCプログラムのための主要構成要素」(141)で概説されているように、インフラストラクチャーと施設設計、組織構成、設備と器具、スタッフ数と訓練、プロトコルと実施を含めたいくつかの基本が本気で取り組まれる必要があります。世界中のいくつかの国/地方政府、特に高収入国は、すでに推奨の多くを満たし、各々の施設に関連した適切な実施ガイドラインと標準実施手順(SOP)が実行されており、これらが多くの事例で几帳面に実施されています。IPCは、プライマリーケアと外来でもますます適応されています。

施設レベルで機能的なIPCプログラムを実行することについての国家当局の役割、責任及び活動は、WHOとEUの専門家グループによって提案されてきました(表5.1)(141-143)。国家当局は、政策・勧告・ガイドライン開発と必要な訓練された人員を利用可能にすること、全ての医療施設で実施を促進すること、進行を監視しフィードバックを提供することにおいて重要なリーダーシップの役割があります。すでにプロトコルとツールは異なる関係筋から入手可能ですが、それらの最も適切なものを選択することとそれらを現場ニーズに合わせて修正することに、中央当局からの調整と支援が必要です。

a <http://www.who.int/gpsc/statements/en/index.html>

表 5.1 WHO と EU の専門家グループによって提案された国家および施設レベルでの役割と活動

レベル	活動
国家	<ul style="list-style-type: none"> * 全ての施設で IPC を改善するための資金提供された機能的なプログラム * IPC のための機能的な国家諮問委員会 * 特に AMR を扱っている IPC を改善するために利用可能な国家ガイドライン * IPC の改善のための人的資源必要要件の国家基準 * 指定された IPC 職員の雇用、公認された微生物検査室の利用、詳細な検査と特性解析の施設についての監督 * HAI と AMR のサーベイランスデータを評価している年次報告 * IPC のための病院の法的責任についての公式声明 * 病院のための返済規則が IPC を改善し AMR を減らす目的と矛盾しないことを保証する管理機構 * 国家的医療の質改善に IPC のインジケータを含める * 準備されたインジケータと要約を基に個々の施設を監査する * 医学と看護カリキュラムに AMR に関する IPC の教育を含める
医療施設	<ul style="list-style-type: none"> * 機能的な IPC プログラムと学際的な IPC 委員会 * 標準予防策、隔離予防策、耐性微生物のスクリーニングが利用できる現場方針と実施プロトコル * IPC と AMR 介入を支援し機能させる適切な施設インフラストラクチャー * 一般的なおよび AMR に関する IPC の定期的な教育プログラム * IPC 方法（例えば、手指衛生）促進のための継続的プログラム * IPC 方法への順守の監視と医療従事者への定期的なフィードバック * AMR 病原体、感染症及び HAI 発生率に関して発行される毎年の報告 * 公認された微生物検査室の利用可能性

HAI(Health care-associated Infection)：医療関連感染症。HCW(Health-Care Worker)医療従事者。

IPC(Infection Prevention and Control)：感染予防管理

出典：WHO とエルゼビア(Elsevier)から許可を受け文献 141-143 から転載

世界の多くの場所で、最も基本的ですらある推奨の実施がすさまじい挑戦を引き起こしています。施設内の効果的な IPC 実施が存在している国々の間にある相違は、医療提供に関係する紛れもない不公平のためです。AMR の広がりと感染を減らすために重要と分かっている環境衛生とサニテーションに関連する IPC 手段に関する限り、これらの相違は大きいです(144)。過密、不適切なインフラストラクチャー、十分に訓練を受けていない職員、IPC に必要と

されている商品の限定した利便性、限られた財政的資源が、IPC 推奨を実施する上での全ての障害となっています。IPC 実施のレベルでのそのような多くの差があるので、現場事情に応じた現実的な目標が改善を進行させる戦略と共にニーズと機会に合わせてセットされるように、国家および施設レベルでの状況分析が、大まかな現状を理解できるよう援助します。IPC に関する医療従事者の教育が多くの中でプラス効果を上げています。

WHOは、「患者安全カリキュラムガイド：多専門職版」の中で、医療提供者のための教育プログラムに導入すべきIPC要素の案内を提供しています(145)。もう1つの肯定的な方法は、いくつかの国で行なわれている感染症防止に関する患者教育です(146)。多くの国と国際的専門学会が、同様に医学と看護カリキュラムの一部として知識共有とIPC推進のための重要な役割を演じます。

3.2 措置の実施とAMR病原体への影響

AMR病原体への影響が研究された手段は、手指衛生、接触予防策、スクリーニング方法、再入院警告システム、患者配置、保菌除去、教育と環境清掃を含んでいます。それらは、アウトブレイクを止め、耐性病原体による疾病バーデンを低下させることに様々な程度で成功し、使用されていました(139)。それらの相対的な効果を決定する研究は倫理的で実際的な理由から行うことができないので、AMR封じ込めの個々の手段の有効性のエビデンスは限られています。IPC手段の影響のほとんどのエビデンスは、MRSA関連介入の経験からで、グリコペプチド耐性腸球菌からのものはかなり限られていました。グラム陰性耐性菌に特に対するIPC手段について公表された情報はあまりありませんが、この状況は急速に変わりつつあります(139,140)。

AMR削減のためのこれらの手段の選択方法が次のセクションで議論されます。

手指衛生

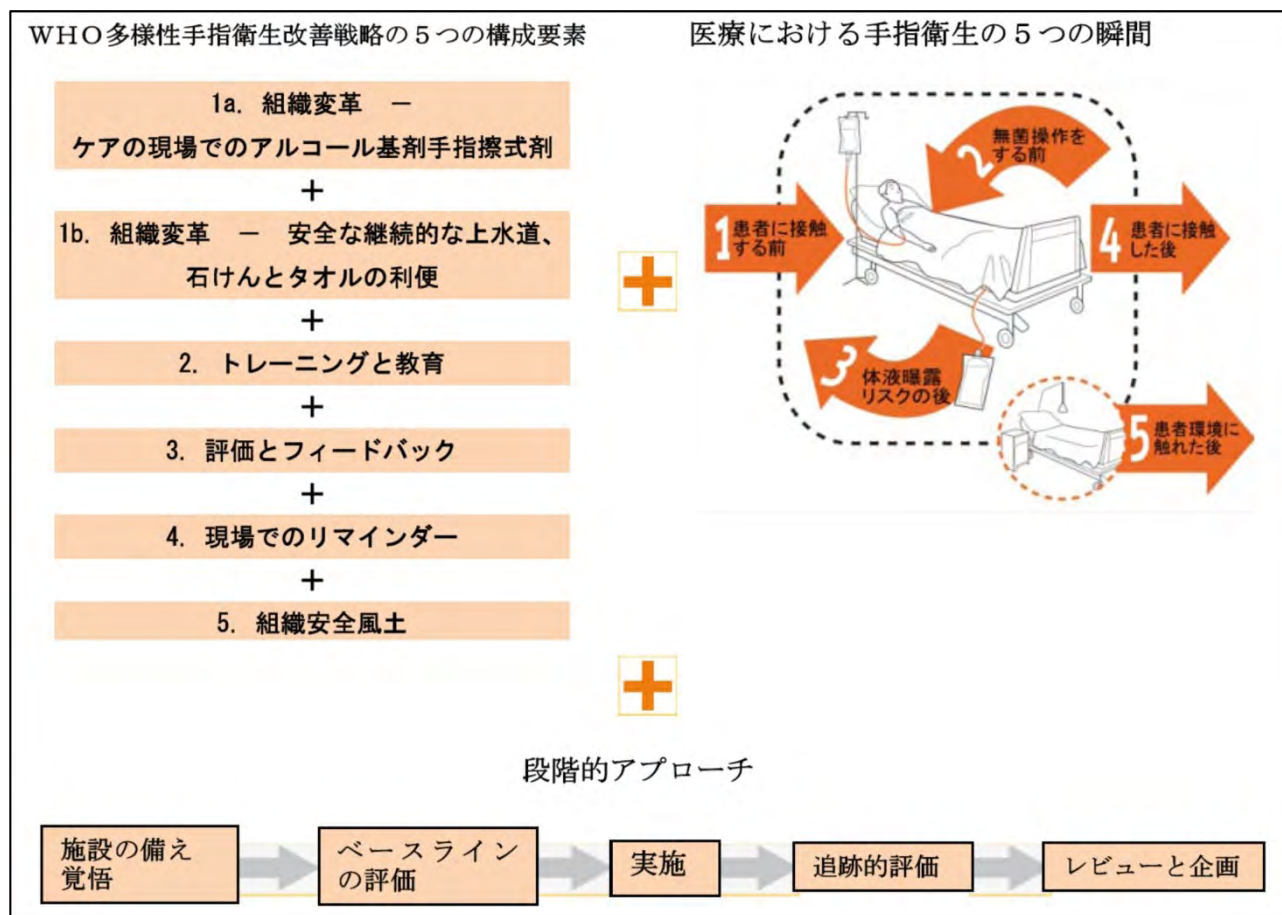
医療従事者の手を介する患者から患者への耐性菌の移動は、特に病院において、普通の出来事です。手指衛生は従って、感染の伝播を減らす最も有効で、しかも単純で費用効果の高い手段の1つであり続けています。手指衛生の改善がMRSAとその他の耐性菌の伝播を大きく減少させ、同様にコストと追加の資源の使用を節約することを確認したいくつかの報告があります。AMRとそれらを含む感染症の拡大をコントロールするために必要不可欠な方法として、ガイドラインは首尾一貫して手指衛生を推奨しています(147)。WHOの患者安全プログラムは、「最初の世界的患者安全の挑戦」の主要な要素として世界中の全ての医療施設での手指衛生の改善を指定しました(b)。「WHO医療における手指衛生のためのガイドライン」と付属のツール類は、手指衛生を改善し、多様の戦略の実施における順守を測定し進捗を証明するための資源の例です(c)。

この「挑戦」のもとで提案された「私の手指衛生の5つの瞬間」概念は、日常的な患者ケアの間の手指衛生の適応をスタッフが理解することを助け、順守を改善するように意図しています。多様の戦略は、5つの構成要素から成ります(図5.1)(148,149)。この「挑戦」の下で、医療における手指衛生を改善する45以上の国/地方政府のキャンペーンとプログラムのネットワークが連動しています。それらの中には活動の余地や範囲が異なっていますが(150)、参加プログラムの数は増えており、それらの余地と適用範囲は拡大しています。手指衛生を改善するための大規模行動が、耐性菌による感染症の数を減らしたことが示されました(ボックス5.1)。

b <http://www.who.int/gpsc>

c <http://www.who.int/gpsc/5may/tools/en/index.html>

図 5.1 WHO 手指衛生を改善するための多様の戦略



出典：エルゼビアの許可を受け文献 148 から図を複写。WHO の許可を受け文献 149 から残りを複写。

ボックス 5.1 ジュネーブ、スイス及びオーストラリアビクトリア州からの経験

最初の多様の介入は、1995年から2000年までスイスのジュネーブ大学病院で行われました。医療関連感染症とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)伝播のおよそ50%の減少は、手指衛生の順守の継続的改善に並行して起こりました。手指衛生の2万以上の機会が観察されました。石けんと流水に頼ることは一定のままでしたが、擦式アルコール製剤による手指消毒の頻度は研究期間中増えました($p < 0.001$)。総体的な院内(病院獲得)感染の割合は、16.9%から9.9%に減少しました($P = 0.04$)。MRSA伝播率は低下し(1万患者・日当たり2.16から0.93事例)；擦式アルコール製剤の消費は1000患者・日当たり3.5Lから15.4Lに増えました($p < 0.001$)。この多様の介入モデルは、手指衛生の世界的促進の根拠として「WHO世界的患者安全の挑戦、『命を守る、きれいな手で!』」によって2005年に使用されました。(151)

オーストラリアのビクトリア州で、MRSA菌血症と疾患の率を減少させるため中央調整された多様の多現場的手指衛生文化変革実験計画(hand hygiene culture-change pilot programme(HHCCP))が6つの医療施設で24カ月間に渡って(2004年10月から2006年9月まで)行なわれました。その後、ビクトリアの公的病院で(2006年3月と2006年7月の間の)12カ月間に渡って同じ計画の効果が評価されました。手指衛生の順守率の平均は、全ての実験計画場所で著しく増加しました(12カ月でベースラインの21%から48%に、24カ月で47%に)。MRSA菌血症患者数と臨床的MRSA分離数の平均ベースライン率は、それぞれ1カ月当たり0.05/100患者・日と1カ月あたり1.39/100患者・日でした。これらが、菌血症で24カ月後、1カ月当たり0.02/100患者・日(すなわち、菌血症で65患者減少)と、MRSA分離で1カ月当たり0.73/100患者・日(すなわち、716分離減少)と大幅に減少しました。似通った所見が、州全体での公表後12カ月で、平均手指衛生順守の増加(20%から53%に)とMRSA分離と菌血症の割合の減少として注目されました(152)。

手指衛生促進の費用対効果は、施設レベルで説明され、国家レベルで評価されました(ボックス 5.2)。(153-155)

しかしながら、手指衛生への劣悪な順守はいまだ世界中の多くの場所で、様々な理由で問題であり、継続的な努力が必要とされています。

ボックス 5.2 手指衛生推進の費用対効果

スイスジュネーブのジュネーブ大学病院での 8 年間の研究が、医療関連感染に係る総コストを 1 億 3 千 2 百 6 0 万スイスフラン (n=37,887) (7 千 9 百 6 0 万から 1 億 8 千 5 百 6 0 万スイスフランの幅) で、平均 1 医療関連感染当たり 3,500 スイスフランであると伝統的な費用評価を使って見積もりました。260 の院内感染によって生み出された過剰年間コストが、手指衛生促進キャンペーンのための予算と等しく、もし感染が手指衛生実施によって 1%未満でも減らせれば、計画はすでに費用節約であったことが示されました。(153)

教育とスタッフのパフォーマンス・フィードバックと一緒に擦式アルコール製剤の使用は、イギリスの病院で、MRSA 感染症の発生率とテイコプラニン (MRSA 感染症の治療に使われる抗菌薬の 1 つ) のための支出を減らしました。

擦式アルコール製剤 1 ポンド毎に、テイコプラニン支出が 9~20 ポンド節約されました。(154)

イギリスとウェールズでの『あなたの手をきれいに』推進キャンペーンの経済分析は、もし病院感染率がほんの 0.1%でも低下すれば、計画は費用便益であると結論づけました。(155)

AMR 感染症患者の隔離

耐性菌で保菌あるいは感染した患者の隔離と特別な接触予防策の適応は、多くの施設で従われる主要な推奨です(139)。MRSA のための異なる隔離政策とスクリーニング実施の有効性の根拠は、隔離を含む一致した努力が、たとえ感染がある地域に特有 (endemic) であるとしても、病院の入院患者の MRSA 保菌と感染を減らすことができることを示しています(156)。しかしながら、個室に MRSA 患者を隔離することは常に多くの設定で必ずしも現実的なわけではありません。彼ら自身の看護スタッフがいてもいなくとも、同じ病棟の似たような区画あるいは場所に同じような影響を受けた患者の多数を集めることは、1 つの選択枝ですが、隔離施設の効果と投資を監視することがより必要です(157)。個人防護具についての案内は利用可能で(139)すが、世界の多くの場所で実施はおそらく満足からほど遠い状況です。

AMR 細菌のための患者スクリーニング

入院時に耐性菌のために全ての患者をスクリーニングすることは、様々な結果となっています。AMR を減らすために細菌検査によるアクティブ・サーベイランスの効果と費用効果比について矛盾した結果

が出ています。さらに、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)のような迅速分子同定法が伝統的なスクリーニング法より良い結果を提供しているかどうかについて矛盾しているエビデンスがあります(158)。スクリーニング検査の開発と適応は、急速に発展している分野であり、公表された結果の解釈は文脈に依存しているかもしれません(159-161)。

スクリーニングが特に高リスク患者 (以前 AMR 病原体の保菌者、集中治療室に患者として入った、開放創の患者、同室者が AMR 保菌者) に焦点を当てるとき、手指衛生、接触予防策やスタッフ教育と一緒にスクリーニングは、耐性病原体の伝播を減らすことができるというエビデンスがあります。高リスク患者群の隔離とスクリーニング、低リスク群のスクリーニング、保菌者の厳格な隔離、MRSA 保菌者の治療からなる MRSA のための『探して殺滅する “Search and Destroy”』といわれた方策は、オランダとヨーロッパのいくつかのその他の国で成功裏に実行されてきました。患者がしばしば 1 年以上 MRSA とグリコペプチド耐性腸球菌の保菌である時、コンピュータ基盤の『再入院警告システム』は MRSA 保菌者の再入院を認識することが遅れることを防ぐためにいくつかの病院で効果的に使用されています。(162)

3.3 AMR のサーベイランス

AMR のサーベイランスは、数の増加や新しい耐性株の出現のような、地域特有流行パターンの傾向と珍しい AMR の出現の認識を可能にします。この情報に基づいて、医療施設の抗菌薬スチュワードシップ・プログラムが抗菌薬の不必要使用を減らすことを援助できます。AMR のためのサーベイランスシステムは、詳しくは第 2 章で、抗菌薬スチュワードシップは第 3 章で議論されます。

国家あるいは地方政府レベルのネットワークを通して HAI のためのサーベイランスとデータの共有は、多くの高収入国の医療サービスに不可欠です。例えば、米国疫病管理予防センター(CDC)は現在、

国立医療安全ネットワークを通じて、HAI について報告するために 3000 以上の病院を支援しています (d)。「サーベイランスを通して感染管理でリンクされたヨーロッパの病院」(HELICS)ネットワーク(その後 ECDC に移管)が、HAIs に関するデータを集め、分析し配布しています(e)。1994 年に開始された「カナダ院内感染サーベイランス・プログラム(CNISP)」には参加者として 9 つの州から 49 の監視病院が入っています(f)。そのようなシステムは、多くの低および中収入国にはありません。「国際院内感染コントロール協会(INICC)」は 36 の低および中収入国から HAI と MRSA の率を集めまとめています (ボックス 5.3)。

ボックス 5.3 国際院内感染コントロール協会(INICC)HAI と AMR サーベイランスシステム

自発的に集められたサーベイランス・データの分析とフィードバックを通して、INICC は低及び中収入国の病院、そして HAI サーベイランス、予防と管理の十分な経験のない病院でエビデンスに基づいた感染管理を促進します。定期的に更新されたデータは、院内感染の特別なタイプに関連した細菌耐性の状況の傾向を示すことに役立ちます。(g)(163,164)

3.4 IPC での変革

近年、IPC 実施と抗菌薬スチュワードシップを改善するための研究や開発への投資が増えています。結果として、新しい診断ツール、革新的な病院デザインやエンジニアリング、そして「ケアバンドル」や医療チェックリストのような利用可能な資源のより良い使用を可能にするための新しいアプローチを含み、いくつかの進歩がありました。

MRSA、グリコペプチド耐性腸球菌やクロストリジウム・デフィシルのような病原体を検出するための新しい方法が、利用できるようになり、他がさらに開発されつつあります。しかしながら、これらの方法はそれらの感受性、特異性、結果までの時間や、異なる医療設定での影響が様々です。患者に近い分子検査方法が出始めて、長い目で見ればそれらの検査室ベースの前にあったものより、より費用効果が

高いようです。しかしながら、分子法は生体内で必ずしも耐性を見つけるわけでないので、信頼性の高い標準的表現型検査はまだ診断とスクリーニングで重要な地位を持っています。

分子法の進歩は、同じ細菌株あるいは同じ AMR 遺伝子要素を持つ細菌による感染と結びつけることで、アウトブレイクの源を追跡することを可能にします。そのような方法を使って、AMR の疫学、AMR の出現を有利にする因子、遺伝子的に繋がっている多剤耐性、AMR を運ぶ遺伝子の転移可能性やその他をより良く理解できることで、いくつかの耐性遺伝子とメカニズムが説明されてきました。これらの方法は、同様に病院内および病院をまたいで、そして(WHO の)地域内や国境を越えて AMR が広がるエビデンスを提供してきました；カルバペネマーゼ拡散の説明はその 1 例です (第 1 章)。(19)

医療インフラインストラクチャー、器具と設備をレビューするためにエンジニアリングとデザインの専門家との交流が、より良い抗菌薬配薬システム、創部ドレッシングの新しい方法、改良された静脈および尿路カテーテルと便失禁デバイス、室内に配置できるうまく設計された隔離小個室、改良された清掃方法と汚染除去手段、擦式アルコール製剤と画期的製品配送と監視器具のような多くの進歩となり、それらの全ては医療施設における微生物の移動を減らすことに寄与するに違いありません。効果的な製品の取り込みを革新および改善するさらなる余地がまだあります。

3.5 全国感染予防管理連絡プログラムとネットワーク

多くの国は、AMR と戦うための国家戦略を持っていて、通常 IPC 要素を含んでいます。それらのいくつかは、表 5.2 で要約されているように既に成功しています。感染症削減目標設定、立法、認可、「改善チーム」の訪問や様々な形の視察とフィードバックを含み、国家レベルで戦略は実施されてきています。順守しないことに対するペナルティがいくつかの設定で課され、もし患者が HAI を被ったら患者治療費支払い保留、罰金、病棟・ユニットあるいはサービスの閉鎖停止が含まれます。

d <http://www.cdc.gov/nhsn/>

e <http://helics.univ-lyon1.fr/home.htm>

f <http://198.103.98.45/nois-sinp/survprog-eng.php>

g http://www.inicc.org/english/eng_index.php

表 5.2 IPC 介入を組み込んだ、医療施設そして/あるいは地域における AMR 病原体を減らす大規模キャンペーンの例

国	機関	方法	結果
オーストラリア	保健省	<ul style="list-style-type: none"> ・ 多地域衛生文化改革計画 ・ その後の州全体での発表と全国推進キャンペーン 	24 カ月後に MRSA 菌血症と臨床的 MRSA 分離数が大幅に減少(152)
ベルギー	ベルギー抗菌薬調整委員会 (BAPCOC)	病院と地域での抗菌薬消費を減少させ(2004 年)、手指衛生を改善し HAI を予防する(2005, 2007, 2009 年)キャンペーン	手指衛生順守の増加; 耐性菌感染の割合と抗菌薬使用の減少 (165)
英国	保健省; 全国患者安全機関; 健康保護局	<ul style="list-style-type: none"> ・ HAI と IPC における立法 ・ MRSA 菌血症率の強制的報告 ・ 減少目標の設定 ・ 最高責任者がデータに責任を持つ ・ 全国手指衛生キャンペーン ・ その他多く、例えばケアバンドル、改善チーム訪問など 	2008 年に MRSA 菌血症率を 50%減少させるという目標が達成された。(166) 2007 年 8 月から 2009 年 10 月の間にクロストリジウム・デフィシル感染が 54%減少した。(167)
フランス	保健省	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗菌薬使用を減らすマスコミキャンペーン ・ 入院時スクリーニングと隔離 ・ 2004 年に強制的なインジケータの報告を始め、2005 年に擦式アルコール製剤消費量の報告 	MRSA 感染症の 41%の減少があった。(168) (第 3 章も参照)
マレーシア	保健省	全国 MRSA 監視と「WHO 抗菌薬耐性封じ込めのための世界的戦略」の推進	MRSA 分離率が、2003 年の 29.5%から 2010 年の 22%に減少した (個人的会話、保健省)

出典：文献 152,165-168 から転載と改変

h <http://www.sante.gouv.fr/programme-national-de-prevention-des-infections-nosocomiales.html>

以下の例を含め、病院での感染症を減らすための多くの他の全国的および国際的な発議があります。

WHO 東地中海支社(EMRO)が、核となる要素の1つとして IPC と一緒に「患者安全親切病院発議」に着手しました(i)。最初の活動の1つとして手指衛生改善を取り入れている、様々なアフリカとヨーロッパの国々の病院間で南北双子パートナーシップと南南知識転移パートナーシップを作る WHO の「患者安全のためのアフリカ・パートナーシップ」計画。WHO の患者安全プログラム「安全な手術が命を救う」は、手術安全チェックリストに周術期抗菌薬の合理的使用と共に、IPC の解釈も含んでいました(k)。これらの WHO が着手した計画の全てが、IPC を促進する全国および国際的努力を増やしてきました。

3.6 IPC と関係する規則とインセンティブ

多くの国で、IPC 推奨への順守は法規定と取り締まり、そして病院支出への償還と結び付けられたインセンティブで支援されています。多くの国と機関は、病院評価プロトコルに IPC の要素を含めていません。米国では、病院は認定される条件として、IPC プログラムを持つように要求されます。フランスと他のヨーロッパの国は、全ての医療施設が IPC プログラムを明示して実行するための IPC 委員会を持つことを要求しています(169)。いくつかの国で、HAI の報告が義務付けられています。ドイツでは、新しい感染症防止法が 2011 年に施行されました。ブラジルは、全ての施設が擦式アルコール製剤を提供することを要求する法令を持っています(l)。中国

は、サーベイランスと感染対策に堪能な 1 人の医療専門家を 200~250 床ごとに推奨するという命令を出しました(170)。

いくつかの国々で実行されるように目標設定は(171)、その国の AMR 状況に基づいた強制的サーベイランスのための少なくとも 1 つの耐性インジケータ微生物(例えば、MRSA)の選択を含みます。これら「警戒」微生物のための要約されたデータは、IPC 手段を含む全ての介入の進捗と影響を評価する機会を、政治的意思決定者、大衆とマスコミに与えながら、長い期間監視され、定期的に公表されます。そのようなデータは、同様に提供されたサービスの質を保証するために個々の医療施設で使われています。

普遍的なつまり上限のある予算の医療資金調達システムは、基本的には、予防手順への投資で HAI 関連コストを下げるという強いインセンティブを持ちます。しかしながら、ドイツが 2001 年に DRG (診断関連群) を資金調達システムに導入したとき、AMR の状況は良くなりませんでした。主な理由は、HAI と AMR のための追加費用の適切な現場データが、病院管理者が詳細な情報を得た上で決定を成す時に利用できなかったからかもしれません。ただ不完全に診療毎の個別支払いの償還メカニズムに依存している医療では、保菌あるいは感染した患者に対する全ての追加の診断手段あるいは介入および治療は、医療提供者に収入増となるので、医療施設で病原体の伝播を減らすというインセンティブはほとんどないのかもしれません。

4. ギャップと挑戦

不適切なインフラストラクチャーと人的資源: 多くの国々で医療施設における IPC 推奨の実施を妨げている大きな障害は、インフラストラクチャーの欠陥と商品への限定されたアクセスです。世界の多くの場所で、不適切な病院建築、スタッフ不足、不十

分な清潔な上水道及び信頼性の高い微生物学的サポートの不足の例があります。これらの不足に対処するには、国/地方政府当局からの誓約と資金調達が必要です。これらの大きなギャップが正されるまで、最善の世界的 IPC は成し遂げられません。

i <http://www.emro.who.int/pakistan/pdf/psfhi.pdf>

j <http://www.who.int/patientsafety/implementation/apps/en/index.html>

k <http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/en/index.html>

l http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_content&task=view&id=1601&Itemid=463

それぞれの医療施設において IPC を管理するための十分に訓練されたひたむきな職員の不足は、多くの国でもう一つの障害です(141)。最近になってやっと臨床の分野としての IPC が認知度が増して、全ての医療従事者であっても感染を防ぐために策を講じるという義務を持っているかもしれないとしても、しばしば IPC を実行することに対する総体的な責任がどれか1つの臨床的専門性の権限の中に明確には収まっていません。これは当事者意識、従って医療施設内の IPC のための責任の欠如でとなるかもしれません。

基本的な医学と看護のカリキュラムに IPC の基本を組み入れ、IPC と AMR の専門家の訓練システムが、教育ギャップを埋めることを援助するかもしれません。全ての医療従事者の継続的教育と規則的な監査とスタッフへのフィードバックが、基本と順守を維持することを手助けします。

AMR 感染の不十分なデータ：耐性微生物による院内感染率データのほとんどは、高収入国からです。感染率の全国的な大要は有用な方法で、ベンチマークを知ることができますが、個々の施設からのデータの要約が、現場の行動を刺激するために不可欠です。むしろうまく機能している AMR サーベイランスシステムは患者への害の程度を計るためのデータを収集しておらず、AMR 細菌による HAI を管理するためには追加の資源が必要でした。MRSA や ESBL 株を含む AMR 細菌は病院の外にも同様に伝播しますが、地域への伝播についてはほとんど分っていません。

HAI を測定する標準化された方法や普遍的に適用できる標準がないので(138,141)、現在の状況の評価することが困難で、施設間と内の比較が信頼できなくなり、異なる介入の有効性を測定しようと試みてしまいます。受け入れられた方法は、たいてい、臨床データを集めるために使われた基準とプロセスを認証する検査室サポートと徹底した手順を必要とします。

介入を選択し、維持可能な変革を実行する：個々の施設のための最も適切な介入を選び、優先させることは必ずしも簡単な問題ではありません。特定の介入の有効性は、前後関係に高度に依存し、戦略は現在の状況に従って変化するかもしれません。限られた資源で高度に特異的な施設では、AMR 感染率を著しく減少させるにはほんの数個の IPC 介入（例えば、手指衛生の改善、器具使用の削減）の効果的導入で可能かもしれません。基本的な IPC 手段がすでに成されている設定では、優先順位は推奨への継続的な順守を確実にすることかもしれません。これは、『ケアバンドル』アプローチと人間行動変容を目的とした介入のような手段の組み合わせによって成し遂げられました。

行動は、ある介入を受けた問題と重要性についての知識レベルによって影響されます。行動変容は、特に個人と組織の変化に影響を与え維持する要因を理解するために、より多くの調査研究から利益を得られる分野です。「WHO 医療における手指衛生ガイドライン(147)」は、手指衛生推奨の実施に影響するいくつかの要因のためのエビデンスを含んでいます。

介入のギャップ、実現可能性及び効果の評価と、一連の介入の段階的な導入は、適切なツールによって容易にすることができます。HARMONY プロジェクトは、テンプレート・アプローチに基づいた対話型ツールが、病院の抗菌薬政策の企画を促進するため、抗菌薬スチュワードシップの専門家が彼ら自身の方針とプロセスを検討することを可能にしたことを示しました(172)。似通ったツールは、同様に現在ある IPC 実施を評価し政策を念入りに仕上げることに役立ちます。評価ツールは、WHO によって施設が IPC のギャップを確認することができるようにするために開発されました。

コストと費用効果比についての情報不足：高い収入国でさえ、医療に配分された国家予算は様々で、資源が限られている所では状況はより深刻です。様々な設定の費用効果についてのデータは、従って政策意思決定に極めて重要です。しかしながら、介入の

社会的コストとそれらの影響による節約と共に、医療関連の情報は不十分です。

特別な介入のためのコストは、異なった材料、人員及びベッドコストのような多くの現場要因によって、相当に様々であるかもしれません。介入による節約を定量するために、社会保障制度のための節約及びまたは生産性の向上と共に、介入前バーデン、介入の有効性、医療システムに対する直接の節約の可能性（例えば、入院期間の短縮、まれな再入院、低い検査の必要性、抗菌薬の少ない使用）を含めて、様々な現場問題が考慮される必要があります。

病原体の伝播を減らすための変革の必要：私的および公的部門の両方が、医療施設における病原体と感染症の伝播を減らすための新しい技術を探索するよ

うに勇気づけられる必要があります。「新しい」製品は、異なる医療施設への利用可能性と潜在的な影響のため速やかに検査される必要があります。

数理モデルが、異なる資源レベルと医療システムの異なる設定で介入の費用対効果を評価するために適応できます。そのようなモデルが、個々の施設の最も適した介入のタイプを決定するために有用かもしれません。数理モデルの信頼性は、それらに入力されているデータの質と適応性に依存します。適切なデータを集めるための追加の努力が必要で、この分野の合意が学際的なグループで探求される必要があります。

低資源の設定で同様に、実現可能なすぐに適応できる変革アプローチの差し迫った必要があります。



第6章

抗菌薬耐性と戦うための
技術革新を育てること

第6章

抗菌薬耐性と戦うための 技術革新を育てること

抗菌薬耐性菌感染の容赦の無い増加、もうすぐ出る抗菌薬がなく、業界もこの分野で調査研究と開発に投資するインセンティブがほとんどないので、AMRの上昇に対抗するための新しい製品の開発のための変革アプローチが非常に重要です。科学的な共同作

業、資金提供機構及び規制条項において成功した発議で、革新が進行中です。革新のためのその他の機会が、これらの分野の全てで存在します。革新が可能になる環境は、政策決定者からの支援に依存します。

要約

革新的戦略と技術は、科学的であることから財政的および制御的側面までの範囲で、AMRを制限するための新しい抗菌薬とその他の製品の不足を多少とも解決するために必要です。様々な革新的なアプローチが追い求められていますが、さらにより多くが必要とされます。許可された環境で、革新が花開き、この章はこの領域で革新を育てる状況を作るために何が成されることができるとかを調べます。

抗菌薬が細菌感染症の治療の頼みの綱である一方、診断法とワクチンは、このような薬剤の合理的使用を促進し、抗菌薬治療を必要とする感染症を予防することによって、重要な相補的役割を演じます。市場に登場する製品は、抗菌薬治療の改善のため、増加しているニーズに対応していません。調査研究と開発(research and development, R&D)に優先順位をセットすることは、戦略的選択の作成と相補的な技術の確認を含みます。この章は、特に薬剤発見における新機軸の現在の状態を考慮し、主要なギャップと挑戦を確認します。

科学的と財政的側面の両方が、R&Dのための課題に挑みます。人的資源と共に、診断法のための検体バンクから薬剤のためのより広く複合化された図書館利用まで、インフラストラクチャーを強化することは共同調査研究を促進してきました。慎重に評価した資金調達機構 — インセンティブを押し下げて — は、新技術の中により大きな

R&Dを駆り立てることに使われます。臨床治験の公的資金提供、有望な化合物を治験に持ち込むことを手伝うサービスの提供のような、量に基盤を置いた販売から投資利益を切り離れた、お勧めインセンティブが探索されています。そのようなインセンティブは同様に、投資利益を改善するために大量を売る必要を防ぐことによって、抗菌薬の不適切な使用を減らすことができました。調達をまとめるような戦略と進歩的市場契約が、投資利益の私的企業を安心させる市場を作り出すことを手伝うことができます。目標製品プロフィールが、公共部門の投資利益を促進するために、公衆衛生目標と特に薬剤のR&Dの経済的インセンティブとを協調させるのを手伝うためにますます使われています。

知識と自由なアクセスができる貯蔵庫の基礎的要素をプールするような革新が有望です。法的要求事項には、R&Dを指揮する重要な役割があり、業界に明確な案内が必要です。インセンティブにも障害にもなりうる知的所有権の戦略的で賢明な使用が議論されます。小さなバイオテクノロジー企業や学問的な機関を含め、R&Dへの開発途上国のより大きな参加を支援することから、新しい機会となりえます。強化された革新と手ごろな最終産物の双子の課題を満たすために、広い範囲の利害関係者による共同行為のための、薬剤R&Dへの代りのアプローチを案内する必要があります。

1. いくつかのドメインに変革の必要性

耐性菌感染によって引き起こされた医療と経済の脅威の増大は、AMR に反撃するために改善された新製品、技術とアイデアを求めています。特に薬剤発見、ワクチン開発及び診断法で、多くの異なるエリアにおいて変革が必要です。免疫調節薬(刺激薬)や他の薬剤のような非抗菌薬治療が、AMR を扱う進歩となるかもしれません。

一般的な感染症の広い範囲の治療に加えて、臓器移植から癌化学療法まで、抗菌薬は近代的な医学の進歩の間違いない成功事例です。従って論理的に効果的な治療のために、抗菌薬は耐性病原体の一步先を進み続けているべきです。しかしながら実際には、細菌の成長する範囲は、多くの感染症を治療するための抗菌薬を役に立たなくし、ますます多くの抗菌薬に対し耐性を急速に発現しています。ほとんど全ての知られている抗菌薬に耐性のある細菌がすでに現われて、感染症を引き起こしています。過去の30年の間に本当に目新しいクラスの抗菌薬はたった2つしか市販されませんでした：オキサゾリジノン・oxazolidinones (リネゾリド・linezolid)とサイクリック・リポペプチド cyclic lipopeptides (ダプトマイシン・daptomycin)そして、耐性はこれらの化合物の両方に対して証明されています。

効果的なワクチンが病気の有病数を減らし、同様にそれによって抗菌薬の必要性を減らします。いくつかの研究が、乳幼児と小児への多価肺炎双球菌共役ワクチンの導入後にワクチンを受けた小児だけでなく全体としての集団で(感染の伝播が減ったために)耐性肺炎球菌の著しい減少を示しました。これが、ワクチン開発と予防接種プログラムの強化が、どのように間接的にAMRのコントロールに寄与するかを例証しています。

2. AMR を封じ込めるための WHO 変革ガイダンス

新しい薬剤とワクチンを探求するために業界、政府と学術機関の協力を奨励することは、2001年のWHO 抗菌薬耐性の封じ込めの世界戦略の中の推奨の1つです。R&Dを進歩させる、市販承認の迅速

個々の患者のケアのための迅速なケアの現場診断ツールが、臨床的不確実さを取り除き、抗菌薬が必要のないいくつかの状態の患者を再確認することによって、貴重な役割を演じることができます。そのようなツールなしでは、患者は過少診断され、しかし過剰治療されます。例えば、急性下気道感染症のための改善された診断ツールは、開発途上で理論的に毎年40万の不必要な抗菌薬治療を救うことができました(173)。診断的ツールは、同様に耐性が一次治療を無効にした症例での効果的な抗菌薬の選択と、サーベイランスとIPCを援助できました。

医療システムから食物安全対策までの多くのドメインへ適用される技術の分布は、AMRの発現と拡散に影響します。変革はこれらの領域で、技術の進歩や利用できるツールのより良い使用と共に、資源に制約のある設定も含めて必要とされます。動物と農産物の貿易における継続的な成長は、病原菌の拡大に大きな機会を提供し、監督官庁は、特に商品が交差する国境で迅速に病原体を検出するという増大している課題に直面しています。改善された診断ツールは、AMRの検出とこの問題の世界的な認識の高まりと共に、病原微生物のより迅速な感度の高い検出を可能にしました。薬剤処方での変革は、患者の治療への厳守を改善し、あるいは抗菌薬の有効性を高めることができます。例えば、結核とHIVの両方を罹患している患者で、複数の抗菌薬成分固定処方の使用は、治療のフルコースへの順守を促進します。治療へ患者が順守することを力付け、治療レジメを最適化する変革が、耐性のリスクを制限することを手助けできます。

な監視及び新しい製品へのアクセスを促進するためのパートナーシップのような側面を、変革を育てるその他の推奨が案内します(付録1)(1)。

10年後、世界戦略の推奨は有効なままで、2011年の世界保健デーに、WHOは感染症のための診断法、薬剤とワクチンの開発のための世界的および国家の約束の呼びかけを繰り返しました。2011年のWHD政策概要で確認された主要な行動は、現在の診断法

と抗菌薬の使用を改善する、新しい製品開発のインセンティブを作り出す、新しいツールのための迅速な規制プロセスを可能にする、そして公平なアクセスを確実にすることを含んでいます(付録2)(2)。

3. これらの推奨に関する現在の状況

R&Dの優先順位設定は、変革の進歩に順々に影響する多くの因子の考慮が含まれます。これらには以下に説明されるような物が含まれます;(i) 疾患バーデンの予測削減、(ii) 回避できた治療の期待数、(iii) 新技術を市場にもたやすための機会費用(訳者注:機会費用とは生産において一つの選択肢を実施したとき、他の選択肢をとらなかったことによって失われる潜在的利益(広辞苑))、(iv) 『ブレイクスルー』的な発明を成し遂げる科学的見込み;そして(v) 特に資源が限られている設定で公衆衛生の目的に製品を適合できる見込み。

疾病バーデンの削減は、疾病の有病数、寄与罹患率及び寄与死亡率のレベル、および医学的介入への反応性に依存します。製品の効果は、疾患の完全回避(予防接種による予防)から、重症度や疾病の経過の緩和(薬剤による治療)にまで及びます。信頼性の高い診断テストは、不必要な治療を削減しコストを減らし、より高価な二次治療が必要なときに極めて重要な、最適な治療の選択を容易にできます。

R&Dの財政的コストも検査室からケアの現場までの時間の両方がかなりのものです;それらは診断法、薬剤とワクチン、それにこれらのカテゴリーの中でも異なります。大きな多国籍企業は、小さい会社、製品開発経営会社(Product Development Partnerships, PDP)つまり政府所有製薬会社よりかなり異なって、機会費用を考えると見込まれます。2004年の顧みられない疾病のための薬剤開発についての63のプロジェクトの研究で、半分が「利益無ければ損失なし」に基づいて多国籍企業によって実行されたことが分かりました。その他の半分は主に、より小さな会社によって多国籍企業が期待するより少ない利益で製品開発経営会社(PDPs)との共同作業で促され、取引上の基準に則って、なされ

ていました(174)。米国での多国籍製薬会社が新薬を市場に出すまでのコストは8億米ドル以上と見積もられる一方、失敗のコストを含めて、官民共同会社が新しい結核治療薬を開発するコストはおよそ7千6百万~1億1千5百米ドルと見積もられました(175)。

PDPの見積もりがずっと低いということは、特に多国籍企業にとっては経済的インセンティブがほとんどない製品の開発のために、他のアプローチが有効に探求されるかもしれないことを示唆しており、ブレイクスルー変革を成し遂げるための科学的可能性はしばしば予測不能です。化合物の高処理スクリーニングに注目したR&Dの努力の10年は、不本意な結果でした。1995年と2001年の間に、グラクソ・スミスクラインは5つのリードしかもたらさなかった70のそのようなスクリーニングキャンペーンを行い、成功率は他の治療分野より、4分の1の低さでした(176)。高処理スクリーニングによって得られた低い生産高は、天然産物のスクリーニングがより実りが多いことが証明されるかもしれないということを示唆しました。他の機会は、次世代の抗感染性薬剤を生み出す手助けになるかもしれないゲノム調査研究の最近の発展からです。細菌のゲノミクスとタンパク発現の知識が、化学物質図書館に対する高処理スクリーニングに目新しい目標を提供し、いくつかの有望な先例となりましたが、これまでこれらは中毒性を含む理由のために、新しい抗菌薬の開発に成功していませんでした。もう1つのアプローチで、いくつかの重要な進歩が、現在ある薬剤を改良し、治療への効果と適合を改善することができました。

特に資源が限られた設定で、技術が公衆衛生のニーズを満たすために適合させられるかどうかを考え

ることが重要です。負担しきれない起動と維持コスト、水、電気、冷却を含むインフラストラクチャーの不足、及び訓練されたスタッフ不足のような理由のため、利用可能な新しい医療技術が常に開発途上

国で使われているわけではありません。開発途上国で使用が進むだろう診断テストの特徴が、提案されています(ボックス 6.1)(177)。

ボックス 6.1 開発途上世界のための理想的な診断テストの特徴

- 感染リスクにおいて手ごろ (てごろ)
- 感度がいい (偽陰性がまれ) (かんど)
- 特異的(偽陽性がまれ) (とくい)
- 使いやすい(トレーニングなしで職員が簡単に使える) (つかい)
- 迅速である(初診での治療を可能にする)そして丈夫である(冷蔵保存の必要が無い) (じんそく、じょうぶ)
- 設備が不要 (せつび)
- 必要としている人に配達 (はいたつ)

3.1 薬剤、診断法とワクチンパイプラインの大要 (訳者注 ; パイプラインは医療分野では、薬剤の開発初期段階から販売開始までの開発品のこと)

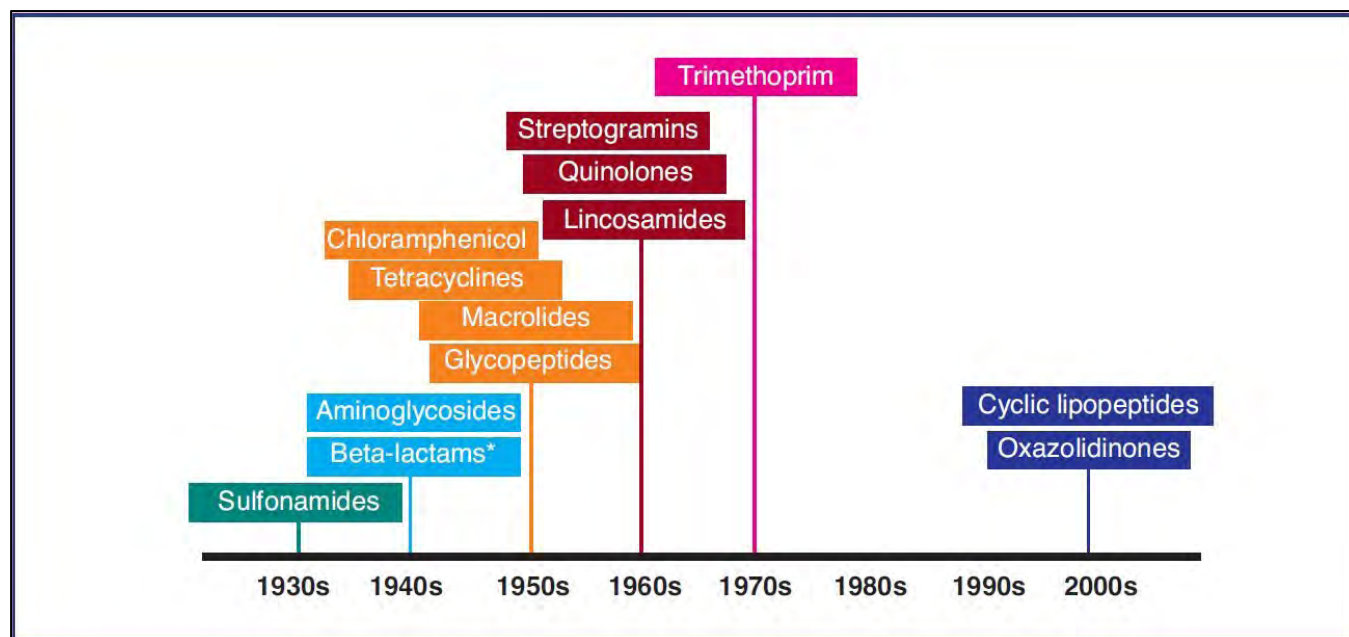
AMR と戦うだろう技術から異なる病原体の範囲にまたがる両方の R&D パイプラインのマッピングは完成にはほど遠いです。検査室から「ケアの現場」までの距離は、異なる製品の開発により、より短くも長くもなり、R&D 優先順位付けの考慮に入れられなければなりません。薬剤のための R&D パイプラインはおそらく、他の製品よりも理解されていません。首尾良く市場に出された抗菌薬を含む新しい医

療用製品の数は、薬剤 R&D の支出の増加に対応していません。

薬剤 R&D

現在ある抗菌薬で治療できる感染症の数が徐々に減少するように、新しい候補化合物の不足は大きな懸念材料です。たった 2 つの本当に目新しいクラスの抗菌薬しか過去の 30 年の間に開発されず(図 6.1)、どちらもグラム陽性菌感染症の治療のためのもので、耐性を持つようになる細菌病原体の全てのスペクトルのほんの一部にしか対応しませんでした(178)。

図 6.1 新しいクラスの抗菌薬の発見(1930年代から2000年代まで)



* ペニシリンは最初のβラクタムでした。このクラスは、セファロスポリンとカルバペネム(それぞれ1960年代及び1980年代に開発されている)を含んでいます。

出典：文献178のデータから転載。トムソンロイター（プロフェッショナル）通信社から許可を受け改変。

未来のパイプラインも同様に荒涼として見えます。1980年と2003年の間に市場に出た抗菌薬の93%を一緒に生産した15の製薬会社のR&Dパイプラインのたった5つ(1.6%)の薬剤が、抗菌薬でした(179)。より包括的な最近の分析が同様に、がっかりすることには、本当に目新しい候補は見つかっていません：90の見込みのある全身作用薬物で、いくつかの状況ではMRSAよりもっと懸念材料であるグラム陰性菌に活性を持っているのは4つだけで、どれも目新しい作用機序は持っていません。(8)

R&Dの投資利益率は、抗菌薬では比較的低い見込みです。特に長期使用で処方される多くの他の薬と比較して、抗菌薬の市場は小さいです。元々病院仕様の抗菌薬が、現在総抗菌薬売り上げの60%以上を占める市中使用のためと比較して、より高い平均価格を指揮し、より大きな市場成長見通しを持っています。(180)

薬剤候補の正味現在価値は、見積もられたR&D投資に比べて、開発中の薬剤からの期待収益を見積もるために使われます。

正味現在価値がより高いほど、投資利益がより大きい見込みです。これを基に、筋骨格薬からの潜在的な利益は、静注可能な抗菌薬で予想されたものより一桁分大きいです(181)。抗菌薬のある本質的な特徴が正味現在価値に影響します、例えば、抗高血圧治療は死ぬまでであるかもしれませんが、合併症のない尿路感染症は通常短期の治療コースで治ります。細菌の耐性自体が、抗菌薬の効果的な市場寿命を短くすることに寄与します。正味現在価値に影響を与える外来因子は、先進国と発展途上国の両方での疾病バーデンの相違、治療競争のレベルと返済の限度を含みます。2009年に、広域スペクトル抗菌薬のメロペネムの13億米ドルの世界全体の売り上げの60%が米国、ヨーロッパ、及び日本を含めて先進工業国内でした。対照的に、2億6100万~4億1800万米ドルの範囲のより小さい市場の、結核の第1選択薬の見積もられた世界的な売り上げの5分の1未満が高収入国からでした。利益についてのこれらの計算を越えて、会社の評判、新興市場への参入の機会、開発途上国の規制システムで手助けするPDPとの共同作業を得ることが、同様に企業のR&Dプ

プロジェクトの優先順位付けに影響します。公衆衛生需要が、R&D と関係する財政リスクを軽減するための政策介入という形で、あるいは投資利益の見込みの強化として、この難しい問題に入ってきました。

より小さい会社による突出した役割が(ボックス 6.2)、機会費用の相違や候補をパイプラインに通すために使われる異なったインセンティブのような、重要な問題が持ち上がります。薬剤候補の様々なポートフォリオを持つ会社は、そうではなく、抗菌薬と比べて筋骨格薬剤に投資することの二律背反を考慮するところまで来ています。(訳者注：研究開発のポートフォリオ (学習記録)：創薬の製品化のため、

研究開発プロジェクトに対する最適な経営資源配分を検討し実行することをいう。ポートフォリオ価値の最大化と投資の適正なバランスがとれているかの調整が重要。具体化された開発計画は開発パイプラインと呼ばれる。)

対照的に、より小さい会社の将来は、1つの薬剤の成功にかかっているかもしれません。現在ある薬剤を救い再度目的を持たせることは、より低い R&D コストを必要とし、その他の理由で棚上げにされた薬剤を拾い上げることは、同様に有用であると分ったからです (例えばキュビシン®)。

ボックス 6.2 抗菌薬 R&D における小企業の潜在的な役割

2003 年 11 月に、Cubist 製薬会社によって生産されたキュビシン®(ダプトマイシン、daptomycin)が米国で認められました。ダプトマイシンは新しいクラスの抗菌薬、リポペプチドの第一号です。病院で管理され、この薬剤は (MRSA を含む) 黄色ブドウ球菌と複雑な感染症を引き起こしている他のグラム陽性菌をターゲットとします。イーライリリーが最初にダプトマイシンを発見しましたが、高用量治療投与で毒性の懸念から開発は取りやめられました。1997年にイーライリリーからライセンスを受け、ダプトマイシンは Cubist によって首尾良く開発されました。

いくつかの要因が、この小企業の成功に関わっているかもしれません。それは、処方者がよりはっきりと特定される小さな病院市場をターゲットとしたので、その薬剤を販売促進するためには小さな労働力しか必要とされませんでした。第二に、MRSA による病院感染症の増加は、MRSA をターゲットとする抗菌薬のための成長市場の可能性をもたらしました。また、新しいクラスの抗菌薬の不足の懸念が、米国食品医薬品局 (FDA)の制御プロセスに役立ったかもしれません(182)。

薬剤市場は成熟して、さらなる成長の見込みは限られています。ジェネリック製品の市場浸透が高く、新しく開発された抗菌薬はすでに認められ広く使用されている抗菌薬の膨大な数との競合に直面すると見込まれます。R&D プログラムが広域スペクトル抗菌薬に目をかけるとしても、公衆衛生当局は耐性の発現に反撃するためにそれらの使用を制限しようとしています。第 1 選択として新しく開発された抗菌薬の使用を思い止まらせることは、何時ものことであり、多くの事例でこの手段は販売にマイナスの影響を与えます。

診断法 R&D

新しい診断法のためのパイプラインは、いくつかの主要な点薬剤のそれと異なります。2008 年の診断

法のための世界市場は 410 億米ドルで、そのほとんどが感染性疾患に関係しています(183)。対照的に、同じ年の医薬品の世界的需要は 7580 億米ドルでした(図 6.2)(184)。検査室からケアの現場までの診断法のため、開発プロセスのために必要とされる時間はより短くなり、一般的に R&D コストは薬剤開発より低いです。しかし、より低い正味現在価値のため、診断のための製品は投資と利益のシェアはより小さいです。新しい技術の開発と共に、現在ある診断法の使用を増やすために、変革が必要です。

教訓は、結核の診断法とその利用を改善するために国際的な協調行動の経験から引き出せます。結核の診断法のための 10 億ドルの世界的需要の 3 分の 1 が、確立された市場経済の外にあります(185)。喀痰顕微鏡検査は、資源が限られた設定では、結核診断

法の頼みの綱のままです。参照検査室の能力を拡張し、さらに末端の設定で使える新しい診断ツールの公開を促進して、WHO と結核ストップパートナーシップ世界検査発議 (GLI) は、結核診断ツールの有効性と守備範囲を改善することを希望しています(186)。最近、分子ライン精密分析と蛍光発光ダイオード(LED)顕微鏡のような結核診断のための新しい技術を含めるため政策指針を改定しました。

WHO は同様に、革新的新診断法のための基金 (Foundation for Innovative New Diagnostics(FIND)) から支援を受けた Cepheid によって開発された結核診断とリファンピシン耐性結核菌を認識するための新しい迅速検査の Xpert® MTB/RIF を認証しました。非常に長い試験管培養の必要性を前もって省いて、結果は2時間以内にすることができます(187)。R&D に対する支援と引き換えに、FIND は資源が限られている設定でのこれらのテストの譲歩的価格決定を行いました。例えば性感染症のため、Xpert システムは同様に他の診断テストを器具に追加する機会を開発します。

新しい診断テストの開発は、これらの道具を評価するために必要とされている生体試料の利用可能性に依存します。結核のために、13 カ国の成人患者から4万1000以上の検体のオープンアクセス収集が、熱帯病の研究と訓練のための特別プログラム (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)) による結核標本と菌株バンク (TB Specimen and Strain Bank) の中に組み込まれました。テストの品質の懸念に答えて、FIND、TDR と WHO 西太平洋支局(WPRO)が、マラリアのための迅速診断テストの評価を支援しました。そのような評価が、とても必要とされており、価格とともに、検査実績に基づいた購入決定を可能にします。

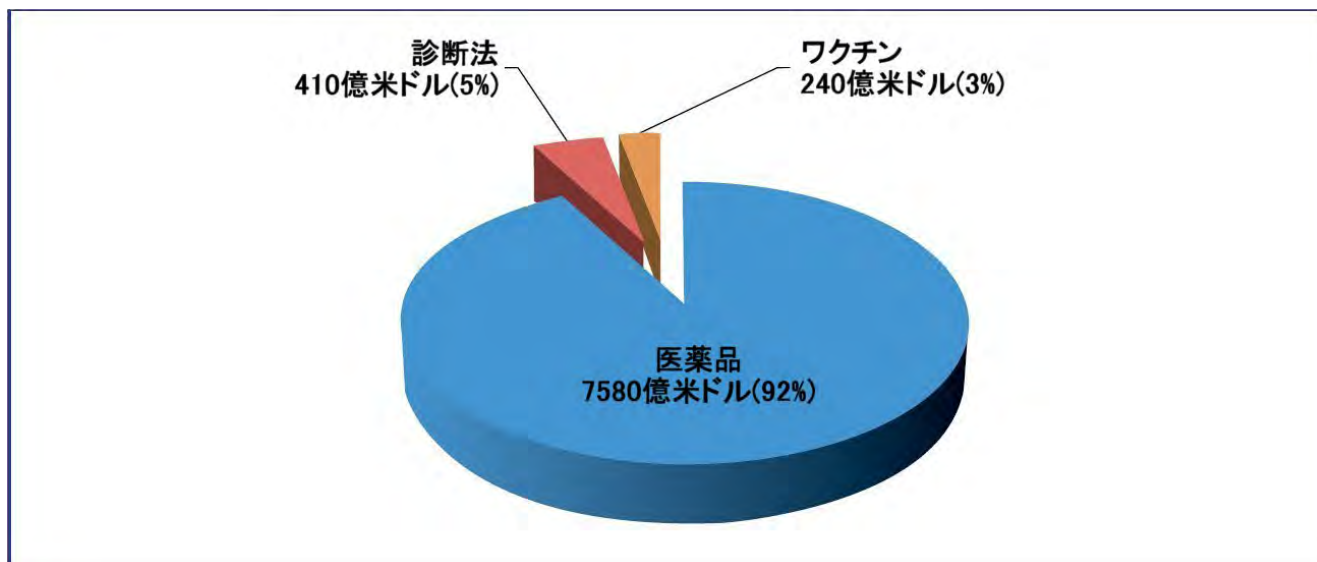
ワクチン R&D

ワクチンの世界市場は、2008 年では 240 億米ドルと見積もられました(188)。5つの多国籍企業 (グラクソ・スミスクライン、メルク社、ノバルティス、サノフィ・アベンティス、ワイス(今のファイザーの一部)) が、この市場の 85% の価値を占めています。肺炎球菌、ロタウイルス及びヒトパピローマ・ウイルス(HPV) に対するような、いくつかの新しいワクチンが、臨床的にも市場的にも成功してきました。ワイスの抗菌ワクチンであるプレベナー® (肺炎球菌の7価共役ワクチン) は、2008 年に 27 億米ドルの年間売上記録を達成しました(189)。最近、10 価と 13 価の肺炎球菌ワクチンがそれぞれグラクソ・スミスクラインとファイザーに許可されています。ワクチン開発で行なわれた多くの活動についての情報は、WHO ウェブページからアクセスできます(a)。それにしても、実績は、新しいワクチン開発に直面している重要な科学的課題をさらに明らかにします。抗ブドウ球菌ワクチンと免疫グロブリンにおける R&D 努力の最新情報は、毒素基盤あるいは毒力因子基盤の介入での病原体攻撃に多くの熱意を示しています。

しかしながら、これまで7つのプロジェクトの5つが失敗したか終わらされています。新しいワクチン開発のための広い範囲の R&D 原価見積もりが存在し、これらは疾患分野とワクチンの複雑さで相当に様々です。最近認可されたサハラ以南のアフリカの風土性の菌株に合った髄膜炎菌共役ワクチンが、(ビル) ゲイツ基金から7千万米ドルの種子補助金を受け取り、プログラムのための資金提供が供給と配布のために拡大され始めました。一方、マラリア撃退発議 (Roll Back Malaria Initiative) が、新しいマラリアワクチンのための R&D コストをおよそ8億米ドルと見積もりました。このように、重要な財政的資金が常に新しいワクチン候補を市場に出すために必要とされています。

a http://www.who.int/vaccine_research/en/index.html

図 6.2 2008 年の薬剤、診断法、及びワクチンの世界市場（10 億米ドル）



出典：文献 183 から得られたデータ

3.2 R&D と改革が利用可能性を改善するための権限を与える環境作り

開発途上国での放置された疾患のための診断法、薬剤及びワクチンの不足が、多くのエリアで製品開発を改善し、利用できる製品にアクセスする代替のアプローチに改めて目を向ける切掛けとなりました。権限を与える環境作りは、採算の取れる市場が小さく、資源が限られている所では特に、改革を刺激することにおいて極めて重要な要因であるかもしれません。

刺激するためのマーケットシグナルを明確にし、R&D を能率化する

需要と供給の両面におけるマーケットシグナルは、R&D においてさらに大きな官民企業の協力を得られるかもしれません。需要側のシグナルを改善することは、製品の調達と質を改善するだけでなく、需要を満たす開発をも刺激します。多くの買い手の調達需要をプールすることは、市場における見込みのある需要をより容易に供給者が予知することを可能にするかもしれません。そのような努力は、同様に予測デマンドの安定性をより大きく確実にし、購入量を増やし、購入担当者間の規制と品質問題を調和する機会を提供します。プールされた調達は同様

に、製品がどのように作用しどのように値段を付けられて販売されるかを具現化できる買い手独占(購買力の強化)に影響を与えることができます。

例として、診断法のための WHO 調達サービスは、「大量調達計画」へ含める前に先だって診断検査キットを評価します。毎年検討され、検査キットは一定の成果基準を満たさなければなりません。メーカーと折衝し、WHO は「大量調達計画」の下で、市場価格の半額で検定試験を引き受けます。1990 年に妥当な価格で高品質の HIV 検査キットを加盟国が利用できるように援助するためのこの調達サービスが開始されましたが、マラリアから B および C 型肝炎までの条件の範囲まで現在では診断法をカバーします。2007 年に、ほとんどが低収入国である 45 の加盟国に実質的な節約となる、優先的な疾患のための 1300 万の検査キットを、この協定の基で検査キットを調達するというサービスがなされました(b)。

2000 年に設立された「ワクチンと予防接種のための世界提携(Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI))」は、調達相手と共に作業し、新しいがまだ活用されていないワクチンを低および中収入国が利用できるように試みる官民パートナーシップ(PPP)です。

b http://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/en/

GAVI は、ワクチンの準備とコストから、避けられた症例と死亡まで、様々な要因を基に、ワクチンのポートフォリオの中に投資の優先順位を決めます。戦略として所定の「先進的市場誓約(AMC)」を使って GAVI は、「目的とする製品プロファイル、Target Product Profile (TPP)」に合ったワクチンを開発できたワクチン製造会社が提供した肺炎球菌ワクチンに成長できる市場を保障しました。これに続いて、血清型製剤、計画された公衆衛生的影響、安全性、及び開発途上国の医療システムでの使用のための妥当性を含め、ワクチン製品が満たさなければならない 13 の必要とされる属性の点で肺炎球菌共役ワクチン候補のための TPP (目的とする製品プロファイル) を、WHO は開発しました(190)。GAVI からのサポートで、「肺炎球菌の世界血清型プロジェクト」が、肺炎球菌ワクチンが地域の血清型をカバーするかどうかを評価する測定基準を作りました。

TPP は同様に製品開発プロセスにおいて、そして R&D 資金提供機関と製品開発パートナーシップにとって、有用な道具であるかもしれません。この文脈において、TPP は、R&D が重要な公衆衛生ニーズを満たすだろう所をはっきりと説明できます。米国 FDA は、調査委員会と同じく、TPP を製薬会社と機関スタッフとの間のコミュニケーションの根拠として使用します(191)。スポンサー、調査研究職員、医療従事者、患者、監督官庁及び病気が流行している国の政策立案者を含む、様々な利害関係者から決定のために入力するようお願いするために TPP は同様に使われるかもしれません。TPP は、従って AMR と戦うための新しい医療技術を販売するように仕向けるべき有用なアプローチであるかもしれません。

変革を強めるための様々なレベルでの能力強化

調査研究科学者のトレーニングを含む、R&D のためのインフラストラクチャーを強化することは、医療技術にまたがる製品開発の各段階と新製品の発表のため、世界の多くのエリアで必要とされます。抗菌薬 R&D 努力は、主要なインフラストラクチャーと訓練された従業員が開発途上国で利用可能であ

ることを保証するために、WHO の結核ストップ戦略から、教訓を得ることができます。

先進工業国の製薬会社がますます開発途上国で臨床試験を行っている間、特に薬剤発見と臨床前段階の開始時に、疾患が流行している国を R&D に巻き込むことがより必要です。2008 年 10 月に開始された「薬剤と診断法改革のためのアフリカネットワーク (ANDI)」は、疾患が流行している設定での薬剤と診断法の R&D 改革を推進し維持することを試みています。ANDI は、南南調査研究連携を強化し、官民企業間のパートナーシップ形成を促進することを希望しています(192)。

診断法をテストして評価するための信用されるプラットフォームを作ることは、世界の多く場所で、能力の不足に対応することを援助できました。熱帯病の研究と訓練(TDR)が、疾患が流行している国から、結核とマラリアのための特殊バンクのために臨床標本を手に入れ、内臓リユーシュマニア、マラリア、性感染症と HIV/AIDS のための CD4 カウントのための診断検査の一連の評価を実施しました。あらかじめ規定された基準を使っている商業的に利用可能な診断テストを検査することにより、これらの評価は品質診断テストに基準を設けることを援助し、国際的および国家レベルの調達のための案内を提供します。

可能にできる環境を作るという政策

製薬革新を可能にできる環境の核心的な様々な要因のうち、3 つが抗菌薬 R&D にとっておそらく特に注目になります:(i) 医療技術を販売できるようにすることへの潜在的な規制の妨害:(ii) 化合物ライブラリーへのアクセスのような R&D における開始時の障害を緩和することを手伝えるかもしれない知的所有権の戦略的使用;そして(iii) オープンソース薬剤発見を含め、開かれた技術革新。これらの様相は以下で議論されます。

特に薬剤の、変革を可能にする環境を **規制問題**がもしかすると具体化します。1964 年以来、抗菌薬は監督官庁承認の最も高い頻度と、全ての治療クラスで最も短い承認時間でした。従って、規制的限制は

抗菌薬 R&D を妨げている主要因であるようには思われなくてもいいかもしれません。

しかしながら、規制プロセスに関する明確な案内を提供することは、登録のために製品を提出する企業のためになります。規制改革は、同様に臨床試験のコストを減少させる、あるいはそれらを実施するために必要な時間を減らすと予想されました。

選択枝はサンプルサイズ必要量の検討、承認のための迅速な追跡プロセス、および FDA の優先的保証や以下に説明するように拡大した市場排他性のようなインセンティブの提供を含みます。臨床試験のサンプルサイズは、コストのみならず、患者を募集し登録するための時間にも影響し、研究デザインに依存します。

最も適切な試験デザインに関する議論はまだ進行中です。規制当局は当然のことながら、死亡を含む 53 例の肝毒性が報告された後に、市中獲得気道感染症の治療抗菌薬のテリスロマイシン(telithromycin)が撤回された状況を繰り返されることを避けようと試みます。業界スポンサーとの初期の協定に従おうとする目的で、米国 FDA は非劣勢試験に基づいてテリスロマイシンだけを承認しました。(193)

最近米国は FDA 優先審査保証(Priority Review Voucher)プログラムを採用しました。放置された疾病の治療のための R&D を行い、製品を規制プロセスに通すことと引替えに、会社はもう 1 つの製品のための優先審査を会社が受ける権利を与える保証を受け取ります。(訳者注：優先審査品目は、医療上特に必要性が高いと認められる医薬品に対して、FDA が指定するもの。これらは既存の医薬品又は治療方法と比較して医療上明らかに優れている、あるいは適切な治療が存在しない領域に重要な進展をもたらす薬剤に対して実施され、新薬承認申請に対する FDA の標準審査期間 10 カ月間を 6 カ月間に短縮する。) 新薬承認申請に FDA が作業するための時間を減らす利益は、保証価値を与え、幾人かが保証の価値は、1 製品当り 1 億米ドルよりもしかすると多いと見積もっています(194)。プログラムへの最初の成功した応募者は、Coartem® の FDA 承認を受けたノバルティスでしたが、これは 2002 年の WHO 必

須医薬品リスト(WHO Essential Medicines List)に加えられており、すでに開発途上国で広く使用可能でした。(訳者注：Coartem®はアルテミシンを基剤としたルメファントリンとの合剤のマラリア治療薬。) しかしながら、FDA 優先保証プログラムは、保証の価値は開発された薬剤の有用性に合わせて校正されておらず、会社が保証から得るものが結果として、より手頃な価格の製品あるいはさらなる研究として得るという保証がないという根拠で批判されてきました(195)。最近の研究が、同様に加速された規制締め切り期日に関係する安全問題についての懸念を提起しました(196)。

もう 1 つの革新的なアプローチは、監督官庁を薬剤による診断法の共同開発を勇気づけるために含めることであり、それによって、治療抵抗性感染症の患者の募集が相当に効果的になるかもしれません。

知的所有権政策は、R&D に重要な影響を与えます。いくつかの政策の賢明な適応が R&D のためのインセンティブを高めることができる一方、いくつかのアプローチが妨害となることが分かりました。抗菌薬に関する市場排他性を広げることから、より大きな科学交流を可能にするために知的所有権障壁を下げる範囲まで、R&D を奨励するという政策提案は及びます。しかしプル・メカニズムとして、知的所有権に基づいたインセンティブが、量に基盤をおいた販売から R&D の支出の取り戻しを切り離すことに失敗し、そのようなアプローチが不適切なマーケティングや抗菌薬の非合理的使用を奨励するかもしれません。(訳者注：プル・メカニズムとプッシュ・メカニズムについては後述。) 慎重な配慮が、このような政策を実施する前に必要です。

薬剤の市場排他性を広げることは、R&D 投資の収益の可能性を増やします。しかしながら、ジェネリック製品の市場への参入を遅らせることは、専売価格と価格に基づいた利用可能性となるかもしれません。米国オーファンドラッグ法アプローチが、7 年にわたる市場排他性期間の拡大を提供しました。抗菌薬へのこれの賢明な適応は、2001 年の WHO の AMR 封じ込め世界戦略で提案されています(付録 1)。2008 年 9 月に、米国連邦議会は、新しい適

応が認められた「より古い」抗菌薬のために3年間、および、前もって認められていない「より古い」抗菌薬のために5年間の市場排他性を広げました。このような方法はすでに実行されていて、このアプローチからの漸増的な利益の可能性は限定されているかもしれません。

知的所有権は同様に、技術革新と手ごろな利用を妨げるかもしれません。特許取得の増大が、「だれも効果的な使用特権のない一方、複数のオーナーは各々が少ない資源からその他を排除する権利を有している」という状況を作ることができます(197)。例えば、知識の複数の構成要素が、ワクチンを開発する、あるいは開発途上国で流行している細菌株へそれを適応するために必要とされます。10の主要なマラリア抗原に関する特許権保持の分析が、75人の異なる指定代理人によって保持されている167の対応特許があることを見いだしました(198)。これらの複数の構成要素からの特許権使用料を積み重ねることは、最終製品に重要なコストを加えることとなります：例えば、メルク社は子宮頸癌ワクチン(ガンダシル、Gardasil®)の世界的な販売のために24%~26%の特許権使用料をグラクソ・スミスクラインと他の特許保持者に払っています。(199)

特許権を持つことが、同様に、HIV/エイズあるいはマラリアのための多剤混合薬(FDC)のような混合物の創案を妨害あるいは、総合コストを膨らませます。例えば2003年に、アボットはNorvir®(ritonavir)の価格を400%上げました。Kaletra®(アボットの混合薬)が同じ価格のまま、大きな市場シェアを獲得して、それでも開発途上国の多くでまだ手頃な範囲以上のものであった一方、この価格はHIV/AIDSのための非アボット混合薬の価格の引き上げを駆り立てました(200)。

UNITAID(国際医療品購入ファシリティー)は、特に第2選択治療と小児処方のための、効果的な特許の相互使用と多剤混合AIDS薬の生産を可能にするため、最近「医薬品特許プール」(201)を立ち上げ

ました。もし抗菌薬に適用されれば、特許のプールは取引費用を下げ、意思決定者が上に向かう(知識の構成要素)か、あるいは下に向かう(例えば、多剤混合薬)変革を狙うことを許します。

化合物ライブラリーへのデータからの知識の構成要素をプールするその他のモードは、R&Dを加速するために、放棄された疾病のためだけでなく、AMRと戦う医療技術のためにも手助けできるかもしれません。米国国立予防衛生研究所(NIH)分子図書館発議(Molecular Libraries Initiative)が、公的な貯蔵庫に化合物をプールします。ヨーロッパ希有疾患治療発議(European Rare Disease Therapeutic Initiative)とTDRプログラムが、所有の化合物ライブラリーを利用するための代りのアプローチを探しました。これらの発議は、抗菌薬化合物ライブラリーのモデルを提供し、学術的研究所とより小さな企業がこれらの薬剤候補を追い求めるための参入障壁を低くしました。

オープンソース創薬(Open Source Drug Discovery)が変革を可能にするもう1つの選択枝です。生物情報学ツールとウェブベースのプラットフォームをもとに、オープンソースモデルが組織、分野及び国境をまたいで科学者が自由に情報を共同研究し、共有する機会を作ります。ヒトゲノム計画下のバーミュエダ・ルールと、結核のための科学産業調査研究のオープンソース創薬のインド評議会(Indian Council on scientific and Industrial Research's Open Source Drug Discovery initiative for Tuberculosis)のような、オンラインでの科学共同作業の躍動的な可能性を示しているイノベーション・プラットフォームによって勇気づけられたように、例は、遺伝子の配列データの共有を含みます。しかしながら、規則、仮想的な相互作用を超えた共同作業の必要性(例えば、検査室施設へのアクセス)、そしてもしかすると複雑な特許の状況に関係する複雑さがあります。

ボックス 6.3 オープンソース創薬

2008年に開始された、遺伝子配列から創薬まで、インドの科学産業調査研究委員会(Council of scientific and Industrial Research, CSIR)のオープンソース創薬(OSDD)プロジェクトはヒト結核菌についてのプロジェクトのためのオンラインの共同作業プラットフォームです。オープンソース指針に誓約して、プロジェクトは「クリップラップ・ライセンス」で OSDD コミュニティに追加許諾と変更へ追加する努力が必要です。(訳者注: click-wrap license: インターネット上でのオンラインソフトウェアの購入などの決済において、画面上に表示されるソフトウェアなどの使用許諾契約について同意することを示すボタンをクリックすることにより、使用許諾契約が成立するというもの(英辞郎から。))クリップラップ・ライセンスは、クリックによって一般条件を受け入れる、ユーザーによってなされるオンライン受諾です。たった数年で、プロジェクトは結核のための可能性のある薬剤目標の優先順位を決め、4カ月内に結核のゲノムに再注釈を付ける数百人のボランティアの協力を得ました。今まで、130カ国からの4500人の参加者が、コンピュータ(in silico)・スクリーニング、in vivo ターゲット確認や鉛分子確認を含む、様々な業務パッケージに従事しました。(訳者注: 創薬のプロセスとして、in silico, in vitro, in vivo とあり、in silico はコンピュータでのシミュレーションや選択を行うこと。) 発議の一部として、CSIR は、現場インフラストラクチャーが更新され、学生がこの発議に関する実験を行える複数の大学を巻き込みました。この発議は、まだ開発の初期段階にありますが、生物医学 R&D のオープンソース前努力の重要な進歩を表しています。

融資イノベーション

このセクションでは2つの融資選択枝が調査されます。(i) R&D の資金に支払いをし、それによって R&D のリスクを下げるプッシュ・メカニズム (pull mechanisms)、そして (ii) R&D の支出の支払いをし、それによって投資あるいは儲かっている市場の収益のより大きな保証を提供するプル・メカニズム (pull mechanisms)。

(i) **Push mechanisms** (プッシュ・メカニズム) : R&D のリスクを下げるのが、医療技術が AMR と戦うためにより多くの会社が R&D に関わるよう誘惑してきました。これらは公共部門あるいは R&D の異なる段階の慈善基金の形式を取りました。

5年間 9100 万イギリス・ポンドの担保で、『創薬のウェルカム・トラスト・イニシャチブ(Wellcome Trust' s Seeding Drug Discovery Initiative)』は、目新しい分子薬剤候補の R&D を推進しようと試みました。AMR に関係するこの発議の下でいくつかの資金を提供されたプロジェクト (例えばグラクソスミスクライン) が、グラム陰性菌の治療のための化合物を開発するために 400 万イギリス・ポンドを受け取りました。2008 年から、ヨーロッパ委員会-医薬品業界発議(c)である革新的医薬品計画

(Innovative Medicines Initiative (IMI))が、感染症を含む5つの疾患分野での新薬開発に5年以上で20億ユーロを向けています。

米国 NIH も同様に、国立科学移転推進センター(National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS))を設立する計画を発表しました。NCATS は「新しいより効果的な治療学を開発し普及することを加速する」ことに焦点を定めています。センターは、学問的な民間企業 R&D 努力を補完しながら、すでいくつかの有望な発議を強化し、その上に事を進めます。

臨床試験の公的資金の増加は、同様に新しい抗菌薬を市場に出すために関門を下げるかもしれません。代わりに、会社は臨床試験データの公表と手ごろな価格の保証とそれらの製品の合理的な使用を求められます(20)。

髄膜炎ワクチン・プロジェクトが、サハラ以南アフリカで流行っている株に髄膜炎菌共役ワクチンをゲイツ財団補助金からの7千万米ドルの援助を受けて適応しました。プロジェクトの一部でもある共役ワクチン技術の移転は、開発途上国の能力を構築します。WHO との共同作業のインフルエンザ・ウイルスのための国際技術プラットフォームの作業を通して、オランダ・ワクチン研究所は、もう1つのプッシュ・アプローチがワクチン生産のための専門的

知識とトレーニングを、低および中収入国の複数の企業に提供できるかも知れないことを示しました(d)。

必要な入力に接続し、私企業が専門的判断を下すかスケールアップが必要な協定を取り決め、R&Dのための官民企業資源を動員することで、他の製品開発パートナーシップ(product development partnerships, PDP)が役に立ちます。医療技術のスペクトルにまたがる PDP の数は、急増しました。革新的新診断法のための基金(Foundation for Innovative New Diagnostics(FIND))が、結核のための診断学を進展させ、そしてそのような検査の議歩価格を取り決める重要な前進をなしました。医療における適切な技術のためのプログラム(Program for Appropriate Technology in Health, PATH)は、特に乏しい資源の設定を狙って、診断法の広い範囲に影響を与えました；その努力は開発途上国で、現場 R&D と診断法の生産能力を構築するために重要でした。リスク・利益比を下げることにより、PATH は同様に、私企業を製品のより維持可能出荷を確実にすることを援助するために関係させました。しかし、疾患の様々な範囲の抗菌薬と診断法開発の満たされていない必要性が残っており、総じてこれらのより広い需要を扱う PDP のギャップがまだあります。

(ii) Pull mechanisms (プル・メカニズム)：プル・メカニズムは、製品の保証された購入を通して市場参入のリスクを下げます。プル・メカニズムは、第三者支払人、政府弁済、あるいは賞金のような様々な形を取ることができます。

結果が生成された後に、賞として報償を提供します。これはいくらかの確信をもって、公共部門が支払うかもしれない結果を知る利点がありますが、賞のデザインを案内されなければならない問題点も同様にあります。いくつかの賞の「勝者独り占め、winner-takes-all」の性質を考えると、懸賞競技のデザインにインセンティブを組み込むことがこれらの欠点を和らげるとしても、ライバルは賞を受賞するための所見や知識の基礎的要素を共有しようとし

なくなるかもしれません。しかしながら、賞のために予想されるライバルたちは（もしかすると重要な関門である）ゴールラインへのレースを完了するために十分な資金力がなければなりません。賞は、同様に参入の関門を下げることを手伝うプッシュ・メカニズムとその他のインセンティブによって補完される必要があります。もし賞が、製品のそれに引き続く売上高からの報奨金を切り離すことができれば、これは特許あるいは市場排他性に基づいたインセンティブより良い、薬剤の合理的使用を勇気づけるための経済的インセンティブを再調整します(203)。

おそらくより分かりやすい賞の伝統的使用は、結核薬候補の第2層試験を作るためのより簡単で安全な方法を刺激するための「結核薬開発のための世界的提携」によって最近提供されたあれです。2万米ドルの賞のために、27の事業体が申し込みを提出し、契約調査研究組織によってさらにテストされるユニークなアイデアに、2つが賞を獲得しました。「国際生態学知識」と国境なき医師団からの提案によって拍車をかけられ、賞がどのように結核のための低価格でケアの現場で迅速な診断検査の技術革新を刺激するかを考えるための機運が高まりました。「X賞財団」は、発展途上国の結核を診断するためのX賞を発展させるため、ゲイツ財団からの企画補助金を受けました(204)。2009年4月に、バングラデシュ、バルバドス、ボリビアとスリナムは、R&D資金調達でWHO専門家作業グループによる思いやりに対し、結核の安価で迅速な診断テストを開発するための賞基金を設立する提案を提出しました(205)。もう1のプル・メカニズムは、「先進的市場契約(AMC)」です。会社に最終段階を通して彼らの製品を市場に出すように勤めるという報奨金と考えられ、AMCは開発されたワクチンの最初の売値を「目的とする製品プロファイル、Target Product Profile (TPP)」に会うようすると保証します。GAVI (5つの国(カナダ、イタリア、ノルウェー、ロシア連邦とイギリス))とゲイツ財団を通してのこのアプローチを案内することが、開発途上国へ後期肺炎球菌共役ワクチンを市場に持ち込むために合計15億米ドルを寄付しました。

c <http://www.imi.europa.eu/>

d <http://www.flusecure.eu/>

e <http://www.path.org/dxcenter/HomePage.php>

この試験的な AMC プロジェクトは、他の化学薬品のためにそれを複製する前に解決に値する重要な問題を提起します。試験プロジェクトはすでに第 III 相臨床試験に入っているワクチンに注目しているので、開発の初期段階の製品のためのプル・メカニズムとしての影響は判断されることができません。第 2 に、どの会社が AMC に参加するか、特にワクチン供給の準備ができていないかもしれない病気が流行している国からのメーカーの参加のための場所があるかどうかという問題があります。この問題に関して GAVI はメーカーに海外発行の債券による

受賞の基金でドアを開けたままにしてあります。第 3 に、何人かが、AMC 補助金価格プラス初期購入量のための 7 米ドルの小売価格が、一般人が提供できるよりも高いかどうかを疑いました。GAVI は AMC の評価を計画し、それは未来の AMC のデザインを知らせます。

限られた利用可能なエビデンスで、これらの異なるアプローチの相対的強度と欠点がやがて完全に定義されます。プッシュとプルの両方のメカニズムが、公的および博愛的資金提供の使用戦略も同じく、追加の私企業資源を利用できました。

4. ギャップと挑戦

抗菌薬耐性と戦うことに関係している主なギャップと挑戦は以下を含みます；

利害関係者による一致した行動：どんな政府、国連機関、製品開発パートナーシップ、あるいは NGO も、行動が別々なら、R&D を刺激することに成功しなさそうです。AMR と戦うための技術と薬剤におけるイノベーションを可能にする環境作りの政策と行動は、官民企業両方で様々な利害関係者の一致した努力を必要とします。

ギャップを認識し、優先順位をつける：おびただしい数の努力がすでにイノベーションを刺激するためになされて来ましたが、AMR 封じ込めを狙った製品のための医療技術の範囲をまたいで R&D における多くのギャップがまだあります。別々にあるいは相乗効果で AMR と戦うことを手助けするかもしれない医療技術のための R&D に優先順位をつけるアプローチは役に立つことがわかりました。「目的とする製品プロファイル、Target Product Profile (TPP)」を開発することは、R&D を組織化し焦点を当てることを手助けします。

薬剤による診断法の共同開発は、より安い R&D コストと共に、臨床試験新規募集を加速するかもしれません。

代わりの資金提供機構：選ばれたプル・メカニズムによって補完された R&D に狙いを定める資金提供機構（プッシュ・メカニズム）を改善するためになされたであろう多くが、連動し TPP の周りに提携しました。公的協調融資を含むいくつかの選択肢が、R&D のための資金提供を確実にするために模索さ

れます。このサポートは、例えばより低い価格と改善された合理的使用を通して、公への公平な還元を確実にし、量に基づいた販売からの投資利益を切り離すことを手助けします。

R&D への開発途上国の関与：小さいバイオテクノロジー会社と学術研究所を含む開発途上国での施設を勇気づけ支援する発議が、薬剤の技術革新への新しい貢献者を連れて来るかもしれません。彼らはより低い機会原価に直面し、手ごろな価格で製品を一定の割合で増やすことに専心しています。（訳者注 前述：機会原価：生産において一つの選択肢を実施したとき、他の選択肢をとらなかったことによって失われる潜在的利益）診断法開発を容易にする検体バンク、医薬化学から「製造管理および品質管理に関する基準(Good Manufacturing Practice (GMP))」までの R&D の異なる局面でのトレーニングと規制プロセスによる技術援助が、疾病が流行している国が同じようにイノベーションに参加できるように、現場のインフラストラクチャーを構築するための潜在的措置です。

情報へのアクセス：診断法 R&D パイプラインの障害は、同様にバイオマーカー調査研究での集積された進歩の知識の不足、臨床試験やその他の重要な科学情報へのアクセスの欠如を含みます。オープンアクセス宝庫やオープンソース共同作業を通してのよう、化学物質ライブラリーや調査研究入力へのより広い利用が、イノベーションへの参入と強化への障壁を下げることになります。



第7章

今後の道：
行動するためのオプションを
可能にするための政治的契約

第7章

今後の道：行動するためのオプションを可能にするための政治的契約

抗菌薬耐性による世界的な医療危機は私たち全てに関係があります。将来多くの重要な命を脅かす感染症を治療するための効果的な抗菌薬が存在するかどうかという疑問があります。知識ギャップにもかかわらず、作動する戦略と実践はよく知られて

抗菌薬の数の増加に対し増えている病原体による耐性の発現は、この数十年間で着実に増えている公衆衛生問題です。それは、世界的公衆衛生危機とWHOにAMRを認識させる規模と広がり現在達しています。感染症のバーデンがより一般的に大きく、医薬品の利用可能性、使いやすさと手軽さがより限定されている低収入国を含め、世界中で感じられている結果として、AMRは医学的及び経済的両方の問題です。効果的な行動を実行することができる必要な環境を作ることに政府の重要性にハイライトを当てて、この本の前の章は、AMRに関与する主な要因とそれらに対処するために必要な戦略と方法を検討しました。将来を考えて、過去の経験からの決定的に重要なメッセージは、もし完全に防げなくとも、一致した努力が、AMRが長期に渡って重要な公衆衛生的脅威を構成しないことを保証できるなら、AMRは封じ込められるということです。

AMR状況の緊急性は、現在ではほとんどの政策立案者、科学者及び関連したドメインの専門家と、患者支援グループを含む市民社会によく認識されています。抗菌薬耐性と戦うことは、緊急性への国際的注意を引くために、世界保健デー2011のテーマとしてWHOによって選択され、「今日の無作為は明日の治療なし」と、問題を軽減するために必要な多くの手段をとるための政治的契約と集中した努力を

おり、より広く適応され、AMR（抗菌薬耐性）は最小にできます。AMRを予防し管理するための一致した努力を起こすために必要な専門的知識と資源を動員することは、世界中で政治的政策決定者の契約に依存します。

呼びかけました(206)。何がそれを起こし、それについて何が可能かという、世界中からの実際的な経験によって説明されたAMR状況の主な様相を述べることで、この本は、より大きな国家および国際的努力とAMRに対する更なる発議を奨励することを模索します。

専門家は、2001年世界的戦略のWHOによって作られた推奨が10年後にも非常に有効なままであることに同意しますが、それらの実現はまだ普遍的あるいは完成からは遠いのです。

国家との国際的な努力に刺激を加えるために、WHOは何度も一連の世界保健総会決議案を通して行動を呼びかけました(a)。これらの決議案の全ては、緊急の問題として世界レベルでAMRに取り組む一致した努力を強く要請しました。WHO地域支局は、またいくつかの地域決議や科学フォーラムを通して行動を刺激することを試みました。AMRを扱うための国際的および国家的行動は、しばしば良い結果で、何ができるかを示しましたが、通常これらの努力は範囲が限られ、協調が欠けていました。AMRに取り組む一般的な世界的決断の欠如の裏にある理由は、おそらく科学的進歩が新しい強力な抗感染症薬剤の際限の無い供給を生み出すことによって問題を結局解決するだろうという広範囲に広がった仮説を含んでいます。

a 1998年《WHA 51.17 出現およびその他の感染症：抗菌薬耐性》；2001年《WHA 54.11 WHO薬剤戦略》；2001年WHA 54.11 世界的医療安全：流行病警報と対応》；2005年《WHA 58.27 抗菌薬耐性の封じ込めを改善する》；2007年《WHA 60.16 医薬品の合理的使用》；2007年《WHA60.20 小児のためのより良い医薬品》(<http://apps.who.int/gb> と <http://apps.who.int/gb/archive/>)

現実にはほとんど新しい抗菌薬の兆しはみえず、製薬会社にとって優先ではないが、現在ある抗菌薬の効果的な寿命は AMR を予防し管理することで延ばされなければなりません。この本で議論されるように、講じられる必要のある行動と特別の手段に関する鍵についての幅広い国際的合意があります。6つの政策提案の一部として、WHD 2011 への行動への呼びかけは、AMR に対する包括的で調整された複数の利害関係者の努力を必要条件として、政治的誓約にハイライトを当てています。この本は、世界中の人々の利益のため、全ての関連したドメインの一致した行動をリードし支持するという政治的な誓約の決定的な役割を認識し強調します。介入についての決定は、未来の世代のための薬剤の有用性を維持する必要性と今日の患者に効果的な抗菌薬治療を提供する必要性とのバランスをとらなければなりません。

より裕福な国々でのみならず、この本で挙げられた例によって示されるように、多くの戦略と手段が、首尾よく実行されてきました。それらの全てが、政治的誓約、リーダーシップ及びサポートのいくらかのレベルを必要としています。これらの進歩を維持しさらに積み重ねることは、多くの国のほとんどの医療プログラムにとって真実であるように、保証された財政的および人的資源とインフラストラクチャー機能を必要とします。様々な範囲の介入が必要とされますが、それらの全てが全ての国あるいは設定が必要あるいは関連しているわけではありません。現場の環境と現在の AMR 状況は国の間あるいは中で異なっているので、国に焦点を当てた状況分析は、包括的な対 AMR プログラムの設置に向かう論理的な最初のステップです。国家戦略、手段と資源の優先順位付けは必須で、この最後に、パートナーシップとより親密な共同作業が、政策立案者、学会と適切な専門家、管理者と興味を持っているグループ間で育てられます。より多くの共同作業が同様に部門内の分野間で必要です。例えば、医療部門では、医薬品の合理的な使用を促進することに関係している分野と、感染予防と管理の分野の間です。この本を作ることで、WHO は、政策意思決定者を手伝い、AMR に関係する全ての利害関係者間に気付きを起

こすために、おそらく初めて、1つの文書の中で主要な問題と行動の範囲についての議論によって、この方向に思考と政策行動を刺激することを模索しています。病院、薬局、医学と獣医学診療に焦点を当ててような介入が、多くの国で進行中ですが、ほとんどの国は国家が提供する資金や調整する包括的活動を持っていません。これらはたいていよりしっかりした管理とインフラストラクチャー能力を備えた高収入国で、彼らはさらに AMR 介入の企画と実施と維持を進めようとしています。しかし政治的レベルからも含み契約があれば、いくつかのあまり裕福でない国は、同様に重要な進歩を遂げ、他のために道を示してくれています。これらがより弱い国での医療システムの強化は、AMR の発現と拡散を制限するための国家努力を含み、ほとんどの公衆衛生発議にとって問題です。これは、国々が問題を扱う世界的努力に参加することを可能にし、それは十分に利益があります。政策意思決定者の誓約が、これらの努力に対するリーダーシップとサポートを保証するために不可欠でしょう。

この本で述べられた大規模な行動のほとんどが政府の支持で任じられた『トップダウン』アプローチを持っていますが、活動が数人の促された個人とグループによって開始され、全国的な規模まで段階的に後で発展した他の成功事例があります。これは多分、特に大規模な国家活動のための資源が始めには十分でない所で、参考にするのに有用なモデルです。それは複数の利害関係者の行動のための誓約とエンパワーメントを育てる政治的レベルからのリーダーシップとサポートを必要とします。実現に関する知識ギャップを満たすために、影響、資源要求量及び講じられた手段の持続可能性を監視し評価するためのメカニズムを取り入れることが重要です。

WHO の役割は、政治的な誓約、行動のための支持、異なる利害関係者間の共同作業形成、特別な介入や評価を行う国々のために、エビデンスに基づいたガイドライン、規範と基準やツールの開発を容易にすることを通して世界中で行動を促進することです。WHO 支援は、世界的なサーベイランス戦略

とネットワークを強化し、AMR 調査研究議題を定義するために極めて重要です。

個人、社会及び国々にとって AMR の影響について学ばれるべきものが多くありますが、追加の情報の必要性は、多くの成功事例のある国家のおよび国際的対 AMR 発議を遅らせるべきではありません。そして技術革新の更に多くの機会、科学的な発見、新しい製品のための R&D、融資メカニズム、規制面から、マーケティングとサービス提供までの分布に及ぶエリアで、生かせることができます。いくつかの非常に有望な進展がすでにこれらのエリアの最近の技術革新から生じています。

AMR は多くの様々な要因による複雑な問題であるので、効果的にそれに取り組むには、社会の多く

の個人とグループを巻き込まなければなりません。これは、人々が彼ら自身の努力は価値を作り出せないと感じる活動で無気力をもたらす、やる気をそぐような現実として受け止められます。それどころか、患者から政策立案者まで、彼らに特別な貢献をさせ、問題の部分よりむしろ解決の部分となるように人々を納得させ勇気づけるために、全てのレベルでの努力は必要不可欠で、アドボカシー・支援が必要です。もし前に進む道が、効果的な抗菌薬の長期の利用に向かっているなら、政府によるリーダーシップは、これらの努力を促し、支持し、維持するために従って決定的に重要です。

References

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, World Health Organization, 2001, WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2 (http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal_Strat.pdf, accessed 9 January 2012).
2. World Health Day 2011: Policy briefs. Geneva, World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/world-health-day/2011/policybriefs/en/index.html>, accessed 9 January 2012).
3. Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos - 2009. Washington, D.C., Pan American Health Organization, 2011 (http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=14877&Itemid, accessed 9 January 2012).
4. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010 (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf, accessed 9 January 2012).
5. Guidelines for the treatment of malaria, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf, accessed 9 January 2012).
6. Global Tuberculosis Control: WHO report 2011. Geneva, World Health Organization, 2011, WHO/HTM/TB/2011.16 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf, accessed 9 January 2011).
7. HIV Drug resistance fact sheet. Geneva, World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/hiv/facts/WHD2011-HIVdr-fs-final.pdf>, accessed 9 January 2012).
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and European Medicines Agency (EMA). ECDC/EMA Joint Technical Report — The bacterial challenge: time to react. Stockholm, 2009 (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf, accessed 9 January 2012).
9. Birnbaum D. Resistance CCoA. Antimicrobial resistance: a deadly burden no country can afford to ignore. *Canada Communicable Disease Report*, 2003, 29(18):157-64.
10. Qazi S et al. Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia (GAPP): Report of an informal consultation. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596336_eng.pdf, accessed 9 January 2012).
11. van Bijnen EM et al. The appropriateness of prescribing antibiotics in the community in Europe: study design. *BMC Infectious Diseases*, 2011, 11(1):293.
12. Containing antimicrobial resistance. Geneva, World Health Organization, 2005, WHO Policy Perspectives on Medicines, No. 10 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_PSM_2005.1.pdf, accessed 9 January 2012).
13. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM. Emerging antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: urgent need to strengthen prevention strategies. *Annals of Internal Medicine*, 2008, 148(8):606-13.
14. Tapsall JW et al. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant Neisseria gonorrhoeae. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2009, 7(7): 821-34.

15. Workowski KA, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 2010, 59(RR-12):1-110.
16. *GRASP 2008 Report: Trends in Antimicrobial Resistant Gonorrhoea*. London, Health Protection Agency, 2009 (http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1245914960426, accessed 9 January 2012).
17. Centers for Disease Control and Prevention. Cephalosporin susceptibility among *Neisseria gonorrhoeae* isolates — United States, 2000-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 2011, 60(26):873-7.
18. Tapsall J et al. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *Journal of Medical Microbiology*, 2009, 58(Pt 5):683-7.
19. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(5):381-93.
20. de Kraker ME et al. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Medicine*, 2011, 8(10):e1001104.
21. Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency, National Veterinary Institute and National Food Institute, Technical University of Denmark. *DANMAP 2009 — Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark*. Søborg, The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP), 2009 (http://www.danmap.org/Downloads/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2009.ashx, accessed 9 January 2011).
22. *Recommendations for future collaboration between the U.S. and EU*. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance, 2011 (http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911_TATFAR_Report.pdf, accessed 9 January 2012).
23. *Jaipur Declaration on Antimicrobial Resistance*, Jaipur, 2011 (http://www.searo.who.int/LinkFiles/RC64_JD.pdf, accessed 9 January 2012).
24. Rosenblatt-Farrell N. The landscape of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117(6): A244-50.
25. Heuer H, Schmitt H, Smalla K. Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Current Opinion in Microbiology*, 2011, 14(3):236-43.
26. Sapkota AR et al. Antibiotic-resistant enterococci and fecal indicators in surface water and groundwater impacted by a concentrated Swine feeding operation. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115(7):1040-5.
27. Gibbs SG et al. Airborne antibiotic resistant and nonresistant bacteria and fungi recovered from two swine herd confined animal feeding operations. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2004, 1(11):699-706.
28. Walsh TR et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(5):355-62.
29. Larsson DG, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 2007, 148(3):751-5.
30. Holloway K, van Dijk L. *The World Medicines Situation 2011 — Rational Use of Medicines*. 3rd ed.

-
- Geneva, World Health Organization, 2011
(http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch14_wRational.pdf, accessed 9 January 2012).
31. Apalata T et al. Global Antibiotic Resistance Partnership — Situation Analysis: Antibiotic use and resistance in South Africa. *South African Medical Journal*, 2011, 101(8):549-596.
 32. Global Antibiotic Resistance Partnership — India National Working Group. *Situation Analysis — Antibiotic Use and Resistance in India*. Public Health Foundation of India, and Center for Disease Dynamics, Economics and Policy, 2011 (http://www.cddep.org/sites/cddep.org/files/publication_files/India-report_web.pdf?issuusl=ignore, accessed 9 January 2012).
 33. Global Antibiotic Resistance Partnership — Kenya Working Group. *Situation Analysis and Recommendations — Antibiotic Use and Resistance in Kenya*. Kenya Medical Research Institute, and Center for Disease Dynamics, Economics and Policy, 2011 (http://www.cddep.org/sites/cddep.org/files/publication_files/kenya_full_report_web.pdf?issuusl=ignore, accessed 9 January 2011).
 34. *Community-Based Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in Resource-Constrained Settings : Report on five pilot projects*. Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/EMP/MAR/2009.2 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16168e/s16168e.pdf>, accessed 9 January 2012).
 35. *The ATC/DDD system — International language for drug utilization research*. Oslo, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2007 (<http://www.fhi.no/dav/a0fb3024e7.pdf>, accessed 9 January 2012).
 36. Polk RE et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(5):664-70.
 37. Curtis C, Marriott J, Langley C. Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, 54(2): 529-33.
 38. Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs*, 2011, 71(6): 745-55.
 39. Government of Canada. *Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) 2007*. Guelph, Public Health Agency of Canada, 2010 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/pdf/cipars-picra-2007-eng.pdf>, accessed 9 January 2012).
 40. Coenen S et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Quality and Safety in Health Care*, 2007, 16(6):440-5.
 41. *How to investigate drug use in health facilities: Selected drug use indicators*. Geneva, World Health Organization, 1993, WHO/DAP/93.1 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2289e/s2289e.pdf>, accessed 9 January 2012).
 42. Hardon A, Hodgkin C, Fresle D. *How to investigate the use of medicines by consumers*. Geneva, World Health Organization, and University of Amsterdam, 2004 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6169e/s6169e.pdf>, accessed 9 January 2012).
 43. *Country pharmaceutical situations: Fact Book on WHO Level 1 indicators 2007*. Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/EMP/MPC/2010.1 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16874e/s16874e.pdf>, accessed 9 January 2012).
 44. *Using indicators to measure country pharmaceutical situations: Fact Book on WHO Level I and Level II monitoring indicators*. Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health (DACP) and World Health

- Organization, 2006, WHO/TCM/2006.2 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14101e/s14101e.pdf>, accessed 9 January 2012).
45. Grundmann H et al. A framework for global surveillance of antibiotic resistance. *Drug Resistance Updates*, 2011, 14(2):79-87.
 46. Amadeo B et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65(10):2247-52.
 47. Ansari F et al. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(10):1496-504.
 48. Zarb P et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66(2):443-9.
 49. *Medicines use in primary care in developing and transitional countries : Fact Book summarizing results from studies reported between 1990 and 2006*. Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/EMP/MAR/2009.3 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16073e/s16073e.pdf>, accessed 9 January 2012).
 50. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007, *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2010, 27(3):219-25.
 51. Ozgenç O et al. Evaluation of the therapeutic use of antibiotics in Aegean Region hospitals of Turkey: a multicentric study. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2011, 29(2): 124-9.
 52. Kim BN. Compliance with an infectious disease specialist's advisory consultations on targeted antibiotic usage. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2005, 11(2):84-8.
 53. Borg MA et al. Antibiotic consumption in southern and eastern Mediterranean hospitals: results from the ARMed project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 62(4):830-6.
 54. *Surveillance standards for antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2002, WHO CDS/CDR/DRS/2001.5 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.5.pdf, accessed 9 January 2012).
 55. Stelling J et al. Automated use of WHONET and SaTScan to detect outbreaks of *Shigella* spp. using antimicrobial resistance phenotypes. *Epidemiology and Infection*, 2010, 138(6):873-83.
 56. Huang SS et al. Automated detection of infectious disease outbreaks in hospitals: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*, 2010, 7(2):e1000238.
 57. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece — a review of the current evidence. *Eurosurveillance*, 2008, 13(4).
 58. Grundmann H et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Medicine*, 2010, 7(1):e1000215.
 59. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Yearbook 2009*. ESAC, 2009 (http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036, accessed 9 January 2012).
 60. Metz-Gercek S et al. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:61.

-
61. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10(3):514-7.
 62. Enne VI. Reducing antimicrobial resistance in the community by restricting prescribing: can it be done? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65(2):179-82.
 63. *New Study Finds MRSA on the Rise in Hospital Outpatients*. Washington, D.C., Resources for the Future, and the Center for Disease Dynamics, Economics and Policy, 2009 (<http://www.extendingthecure.org/press-release/press-release>, accessed 9 January 2012),
 64. Laxminarayan R, Klugman K. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. *British Medical Journal Open*, 2011, 1:e000135.
 65. O'Brien TF, Stelling J. Integrated Multilevel Surveillance of the World's Infecting Microbes and Their Resistance to Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 2011, 24(2):281-95.
 66. *Report of the 1st meeting of the WHO advisory group on integrated surveillance of antimicrobial resistance (AGISAR), Copenhagen, 15-19 June 2009*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf, accessed 9 January 2012).
 67. van de Sande-Bruinsma N et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14(11):1722-30.
 68. *How to develop and implement a national drug policy*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2001 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2283e/s2283e.pdf>, accessed 9 January 2012).
 69. Lindbaek M. Prescribing antibiotics to patients with acute cough and otitis media. *British Journal of General Practice*, 2006, 56(524):164-6.
 70. Gagliardi AR et al. Factors influencing antibiotic prophylaxis for surgical site infection prevention in general surgery: a review of the literature. *Canadian Journal of Surgery*, 2009, 52(6):481-9.
 71. Nordberg P, Stålsby Lundborg C, Tomson G. Consumers and providers - could they make better use of antibiotics? *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 2005, 17:117-25.
 72. Okeke IN et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet Infectious Diseases*, 2005, 5(9):568-80.
 73. Aubry Damon H et al. Bacterial resistance to antibiotics in France: a public health priority. *Eurosurveillance*, 2000, 5(12):135-8.
 74. Anonymous. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. *Eurosurveillance*, 2008, 13(46).
 75. Dukes MNG. Antibiotic use and public policy. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 2005, 17:127-31.
 76. Ratanawijitrasin S, Wondemagegnehu E. *Effective drug regulation – A multicountry study*. Geneva, World Health Organization, 2002 (<http://archives.who.int/tbs/qual/s2300e.pdf>, accessed 9 January 2012).
 77. *Report of the situation of counterfeit medicines based on data collection tool – WHO regions for Africa and Eastern Mediterranean*, World Health Organization, 2010, WHO/ACM/3 (<http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/WHO-ACM-3IMPACTSurveyDataCollectionToolReport.pdf>, accessed 9 January 2012).

78. Norris P et al. *Drug promotion: what we know, what we have yet to learn — Reviews of materials in the WHO/HAI database on drug promotion*. World Health Organisation and Health Action International, 2005, WHO/EDM/PAR/2004.3 (<http://apps.who.int/medicine/docs/pdf/s8109e/s8109e.pdf>, accessed 9 January 2012).
79. Mainous AG et al. Availability of antibiotics for purchase without a prescription on the internet. *Annals of Family Medicine*, 2009, 7(5):431-5.
80. Morgan DJ et al. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(9):692-701.
81. Bavestrello F L, Cabello M Á. Community antibiotic consumption in Chile, 2000-2008. *Revista Chilena de Infectología*, 2011, 28(2):107-12.
82. Bavestrello F L, Cabello M Á. Impact of Regulatory Measures on Antibiotic Sales in Chile. In: *Second International Conference on Improving Use of Medicines — Abstracts*. Chiang Mai, 2004 (www.icium.org/icium2004/resources/ppt/AM003.doc, accessed 9 January 2012).
83. Grigoryan L et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 59(1):152-6.
84. Grigoryan L et al. Self-medication with antibiotics in Europe: a case for action. *Current Drug Safety*, 2010, 5(4):329-32.
85. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *The American Journal of Medicine*, 2006, 119(6 Suppl 1):S53-61; discussion S2-70.
86. Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2009, 15(2 Suppl):S18-23.
87. Bosso JA, Drew RH. Application of antimicrobial stewardship to optimise management of community acquired pneumonia. *International Journal of Clinical Practice*, 2011, 65(7):775-83.
88. *National Antimicrobial Utilisation Surveillance Program (NAUSP), Annual Report 2009 -2010*. NAUSP, (funded by the Commonwealth of Australia, Department of Health and Ageing), 2010 (<http://www.health.sa.gov.au/INFECTIONCONTROL/Default.aspx?Page ContentID=65&tabid=199>, accessed 9 January 2012).
89. Sumpradit N et al. Antibiotics Smart Use Program: A Mixed Model to Promote Rational Use of Medicines. In: *Third international Conference for Improving Use of Medicines — Abstracts*. Antalya, 2011 (http://www.inrud.org/icium2011documents/upload/icium2011_abstract_book.pdf, accessed 9 January 2012).
90. Laxminarayan R, Brown G. Economics of antibiotic resistance: A theory of optimal use. *Journal of Environmental Economics and Management*, 2001, 42(2):183-206.
91. Roberts RR et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49(8):1175-84.
92. Weeks C, Jones G, Wyllie S. Cost and health care benefits of an antimicrobial management programme. *Hospital pharmacist*, 2006, 13:179-82.
93. *Respiratory tract infections — antibiotic prescribing, Costing report Implementing NICE guidance*. London, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12015/41359/41359.pdf>, accessed 9 January 2012).
94. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2011, 25(1):245-60.

-
95. *Curriculum Reform in Zambia to Include AMR and Rational Medicine Use Topics*. Strengthening Pharmaceutical Systems (<http://www.msh.org/projects/sps/SPS-Documents/upload/Zambia-AMR-Curriculum-Flyer-Final.pdf>, accessed 9 January 2012).
 96. Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance (Strama) — Collaboration against antibiotic resistance (<http://en.strama.se/dyn/,85,3,77.html>, accessed 9 January 2012).
 97. Chuc NT et al. Improving private pharmacy practice: a multi-intervention experiment in Hanoi, Vietnam. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2002, 55(11):1148-55.
 98. Group MN. Antibiotic overuse: the influence of social norms. *Journal of the American College of Surgeons*, 2008, 207(2):265-75.
 99. Vaananen MH, Pietila K, Airaksinen M. Self-medication with antibiotics — does it really happen in Europe? *Health Policy*, 2006, 77(2):166-71.
 100. Donohue JM, Cevasco M, Rosenthal MB. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(7):673-81.
 101. Huttner B et al. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(1):17-31.
 102. Gonzales R et al. “Get smart Colorado”: impact of a mass media campaign to improve community antibiotic use. *Medical Care*, 2008, 46(6):597-605.
 103. Finkelstein JA et al. Impact of a 16-community trial to promote judicious antibiotic use in Massachusetts. *Pediatrics*, 2008, 121(1):e15-23.
 104. *INRUD News — Newsletter of the International Network for the Rational Use of Drugs*, 19(1), 2009 (http://www.inrud.org/documents/upload/INRUD_News_Vol19_No1_Jul2009_Final.pdf, accessed 9 January 2012).
 105. *Building Local Coalitions for Containing Drug Resistance: A Guide*. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program, Arlington, VA, Management Sciences for Health, 2011.
 106. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Eurosurveillance*, 2004, 9(1):30-4.
 107. Levy-Hara G et al. “Ten commandments” for the Appropriate use of Antibiotics by the Practicing Physician in an Outpatient Setting. *Frontiers in Microbiology*, 2011, 2:230.
 108. Prins JM, Degener JE, de Neeling AJ, Gyssens IC. Experiences with the Dutch Working Party on antibiotic policy (SWAB). *Eurosurveillance*, 2008, 13(46).
 109. *WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food : Report of a WHO Consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties*. Geneva, Switzerland, 5-9 June 2000. Geneva, World Health Organization, 2000, WHO/CDS/CSR/APH/2000.4 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_APH_2000.4.pdf, accessed 9 January 2012).
 110. Hendriksen RS et al. Global monitoring of Salmonella serovar distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007. *Foodborne Pathogens and Disease*, 2011, 8(8):887-900.

111. European Food Safety Authority, and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. *EFSA Journal*, 2011, 9(7):2154
112. *Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance : Scientific assessment — Geneva, December 1-5, 2003*. Geneva, World Health Organization, 2004 (<http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/amr.pdf>, accessed 9 January 2012).
113. *Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management options — 15-18 March 2004, Oslo, Norway*. Paris, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Geneva, World Health Organization, and Rome, World Organisation for Animal Health, 2004, WHO/CDS/CPE/ZFK/2004.8 (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Conferences_Events/docs/pdf/WHO-CDS-CPE-ZFK-2004.8.pdf, accessed 9 January 2012).
114. *Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of a meeting held in FAO, Rome, Italy, 26-30 November 2007*. Paris, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Geneva, World Health Organization, and Rome, World Organisation for Animal Health, 2008 (http://www.who.int/foodborne_disease/resources/Report_CIA_Meeting.pdf, accessed 9 January 2012).
115. Johnson JR et al. Antimicrobial drug-resistant *Escherichia coli* from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, 13(6):838-46.
116. Warren RE et al. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 61(3):504-8.
117. Smith TC, Pearson N. The emergence of *Staphylococcus aureus* ST398. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2011, 11(4):327-39.
118. Songer JG, Anderson MA. *Clostridium difficile*: an important pathogen of food animals. *Anaerobe*, 2006, 12(1):1-4.
119. Weese JS et al. Detection and enumeration of *Clostridium difficile* spores in retail beef and pork. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(15):5009-11.
120. Bakker D et al. Relatedness of human and animal *Clostridium difficile* PCR ribotype 078 isolates determined on the basis of multilocus variable-number tandem-repeat analysis and tetracycline resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48(10):3744-9.
121. Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2008, 6(5):733-50.
122. Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010, 65(9):2037-40.
123. Mitema ES et al. An assessment of antimicrobial consumption in food producing animals in Kenya. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2001, 24(6):385-90.
124. Collignon P et al. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(1):132-41.
125. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 2nd revision*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/CIA_2nd_rev_2009.pdf, accessed 9 January 2012).

-
126. *Animal Drugs, Feeds, and Related Products; Enrofloxacin for Poultry; Withdrawal of Approval of New Animal Drug Application*. Rockville, Food and Drug Administration, United States Department of Health and Human Services, 2005, Docket No. 2000N-1571 (<http://edocket.access.gpo.gov/2005/05-15223.htm>, accessed 9 January 2012).
 127. *Gram-negative survey — 2006 Antimicrobial Susceptibility Report*. The Australian Group on Antimicrobial Resistance, 2006 (<http://www.agargroup.org/files/AGAR%20GNB06%20Final%20Report%20secure.pdf>, accessed 9 January 2012).
 128. Johnsen PJ et al. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(6):357-64.
 129. Johnsen PJ et al. Retrospective evidence for a biological cost of vancomycin resistance determinants in the absence of glycopeptide selective pressures. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66(3):608-10.
 130. Wegener HC. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Current Opinion in Microbiology*, 2003, 6(5):439-45.
 131. Aarestrup FM et al. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *American Journal of Veterinary Research*, 2010, 71(7):726-33.
 132. Dutil L et al. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16(1):48-54.
 133. Food and Agriculture Organization of the United Nations, and World Organization for Animal Health. *Report of a joint FAO/OIE/WHO Expert Consultation on Antimicrobial Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance, Seoul, Republic of Korea, 13-16 June 2006*. Geneva, World Health Organization, 2006 (http://www.who.int/topics/foodborne_diseases/aquaculture_rep_13_16june2006%20.pdf, accessed 9 January 2012).
 134. European Food Safety Authority, and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2009. *EFSA Journal*, 2011, 9(3):2090.
 135. Silley P et al. Harmonisation of resistance monitoring programmes in veterinary medicine: an urgent need in the EU? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2011, 37(6):504-12.
 136. *OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance*. Paris, World Organization for Animal Health, 2007 (http://web.oie.int/download/Antimicrobials/OIE_list_antimicrobials.pdf, accessed 9 January 2012).
 137. Klevens RM et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Reports*, 2007, 122(2):160-6.
 138. Allegranzi B et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, 377(9761):228-41.
 139. Siegel JD et al. *Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings*. United States Department for Health and Human Services, Washington, D.C., and Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2006 (<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>, accessed 9 January 2012).
 140. *Working Party Guidance on the Control of multi-resistant Acinetobacter Outbreaks*. London, Health Protection Agency, 2006 (<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Acinetobacter/Guidelines/acineGuidance/>, accessed 9 January 2012).

141. *Core components for infection prevention and control programmes – Report of the Second Meeting, Informal Network on Infection Prevention and Control in Health Care. Geneva, Switzerland, 26-27 June 2008.* Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/HSE/EPR/2009.1 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_HSE_EPR_2009.1_eng.pdf, accessed 9 January 2012).
142. Cookson B et al. Consensus standards and performance indicators for healthcare associated infection in Europe. *Journal of Hospital Infection*, 2011, 79:260-4
143. Mielke M. Prevention and control of nosocomial infections and resistance to antibiotics in Europe - Primum non-nocere: elements of successful prevention and control of healthcare-associated infections. *International Journal of Medical Microbiology*, 2010, 300(6):346-50.
144. Dancer SJ. Importance of the environment in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8(2):101-13.
145. *WHO Patient Safety Curriculum Guide: Multi-professional Edition.* Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501958_eng.pdf, accessed 9 January 2012).
146. Longtin Y et al. Patient participation: current knowledge and applicability to patient safety. *Mayo Clinic Proceedings*, 2010, 85(1):53-62.
147. *WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care.* Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf, accessed 9 January 2012).
148. Sax H et al. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *Journal of Hospital Infection*, 2007, 67(1):9-21.
149. *A Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy.* Geneva, World Health Organization, 2009, WHO/IER/PSP/2009.02 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IER_PSP_2009.02_eng.pdf, accessed 9 January 2012).
150. Mathai E et al. Promoting hand hygiene in healthcare through national/subnational campaigns. *Journal of Hospital Infection*, 2011,77(4):294-8.
151. Pittet D et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. *Lancet*, 2000, 356(9238):1307-12.
152. Grayson ML et al. Significant reductions in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and clinical isolates associated with a multisite, hand hygiene culture-change program and subsequent successful statewide roll-out. *The Medical Journal of Australia*, 2008, 188(11):633-40.
153. Pittet D et al. Cost implications of successful hand hygiene promotion. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2004, 25(3):264-6.
154. MacDonald A et al. Performance feedback of hand hygiene, using alcohol gel as the skin decontaminant, reduces the number of inpatients newly affected by MRSA and antibiotic costs. *Journal of Hospital Infection*, 2004, 56(1):56-63.
155. *The economic case: Implementing near-patient alcohol handrub in your trust.* London, National Patient Safety Agency, 2004 (<http://www.npsa.nhs.uk/cleanyourhands/resource-area/evidence-base/?EntryId34=58433>, accessed 9 January 2012).
156. Cooper BS et al. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technology Assessment*, 2003,7(39):1-194.

-
157. Roberts JA, Cookson BD. *The Management, Prevention and Control of Healthcare Associated Infections in Acute NHS Trusts in England – International Comparison and Review. Report prepared for the National Audit Office.* London, 2009.
 158. Tacconelli E et al. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(9):546-54.
 159. Tacconelli E. Screening and isolation for infection control. *Journal of Hospital Infection*, 2009, 73(4):371-7.
 160. Wassenberg MW et al. Rapid diagnostic testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at different anatomical sites: costs and benefits of less extensive screening regimens. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, 17(11):1704-10.
 161. Murthy A et al. Cost-effectiveness of universal MRSA screening on admission to surgery. *Clinical Microbiology and Infection*, 2010, 16(12):1747-53.
 162. Pittet D et al. Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and control: role of a hospital information system. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1996, 17(8):496-502.
 163. Rosenthal VD et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American Journal of Infection Control*, 2011.
 164. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *American Journal of Infection Control*, 2008, 36(9):e1-12.
 165. Goossens H, Coenen S, Costers M, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Eurosurveillance*, 2008, 13(46).
 166. Wilson J et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, 17(3):451-8.
 167. Duerden BI. Contribution of a government target to controlling *Clostridium difficile* in the NHS in England. *Anaerobe*, 2011, 17(4):175-9.
 168. Anonymous. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. *Eurosurveillance*, 2008, 13(46).
 169. Desenclos JC, Group RW. RAISIN – a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *Eurosurveillance*, 2009, 14(46).
 170. *Standard for nosocomial infection surveillance*, WS/T312. Ministry of Health, People's Republic of China, 2009.
 171. Millar M. Are national targets the right way to improve infection control practice? *Journal of Hospital Infection*, 2009, 73(4):408-13.
 172. Cookson B. The HARMONY Project's Antibiotic Policy and Prescribing Process Tools. *APUA Newsletter*, 2000, 18(4):4-6.
 173. Lim YW et al. Reducing the global burden of acute lower respiratory infections in children: the contribution of new diagnostics. *Nature*, 2006, 444 Suppl 1:9-18.
 174. Moran M. A breakthrough in R&D for neglected diseases: new ways to get the drugs we need. *PLoS Medicine*, 2005, 2(9):e302.

175. *The economics of TB Drug Development*. New York, Global Alliance for TB Drug Development, 2001 (http://www.tballiance.org/downloads/publications/TBA_Economics_Report.pdf, accessed 9 January 2012).
176. So AD et al. Towards new business models for R&D for novel antibiotics. *Drug Resistance Updates*, 2011; 14(2):88-94.
177. Mabey D et al. Diagnostics for the developing world. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2(3):231-40.
178. Singh MP, Greenstein M. Antibacterial leads from microbial natural products discovery. *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 2000, 3(2):167-76.
179. Spellberg B et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(9):1279-86.
180. Kresse H, Belsey MJ, Rovini H. The antibacterial drugs market. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6(1):19-20.
181. Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Current Opinion in Microbiology*, 2003, 6(5):427-30.
182. Bradley JS et al. Anti-infective research and development — problems, challenges, and solutions. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7(1):68-78.
183. Papatryfon I et al. *Consequences, Opportunities and Challenges of Modern Biotechnology for Europe — The Analysis Report: Contributions of modern biotechnology to European policy objectives*. Luxembourg, European Communities, 2008 (<http://bio4eu.jrc.ec.europa.eu/documents/eur23413en.pdf>, accessed 9 January 2012).
184. Anderson T, Olson J, Sobelman D. Assessment of the opportunities for pharmaceutical manufacturers in emerging markets. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2009, 15(5):396-402.
185. Foundation for Innovative New Diagnostics, United Nations Children's Fund, United Nations Development Programme, World Bank. *Diagnostics for tuberculosis — Global demand and market potential*. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://apps.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/diagnostics-tuberculosis-global-demand/pdf/tbdi.pdf>, accessed 9 January 2012).
186. *Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicyframework_rev_june2011.pdf, accessed 9 January 2012).
187. Boehme CC et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 363(11):1005-15.
188. Maggon K. Industrial R&D paradigm shift to vaccines. *Biotechnology Journal*, 2009, 4(4):458-61.
189. Sheridan C. Vaccine market boosters. *Nature Biotechnology*, 2009, 27(6):499-501.
190. *Target Product Profile (TPP) for the Advance Market Commitment (AMC) for Pneumococcal Conjugate Vaccines*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/immunization/sage/target_product_profile.pdf, accessed 9 January 2012).
191. *Guidance for Industry and Review Staff: Target Product Profile — A Strategic Development Process Tool*. Rockville, Food and Drug Administration, United States Department of Health and Human Services, 2007 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm080593.pdf>, accessed 9 January 2012).

-
192. Nwaka S et al. Developing ANDI: a novel approach to health product R&D in Africa. *PLoS Medicine*, 2010, 7(6):e1000293.
 193. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356(16):1601-4.
 194. Moe J, Grabowski H, Ridley D. FDA review vouchers. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(8):837.
 195. Kesselheim AS. Drug development for neglected diseases - the trouble with FDA review vouchers. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 359(19):1981-3.
 196. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358(13):1354-61.
 197. Heller MA, Eisenberg RS. Can patents deter innovation? The anticommens in biomedical research. *Science*, 1998, 280(5364):698-701.
 198. Shotwell SL. Patent Consolidation and Equitable Access: PATH's Malaria Vaccines. In: Krattiger A et al., eds. *Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation*. Centre for the Management of Intellectual Property in Health Research and Development (Oxford, U.K.), Public Intellectual Property Resource for Agriculture (Davis, U.S.A.), 2007 (http://ipmall.info/hosted_resources/IP_handbook/iphandbook_volume_2.pdf, accessed 9 January 2012).
 199. *Merck Announces Strong Financial Results for the First Quarter 2006*. Whitehouse Station, Business Wire, 2006 (<http://www.businesswire.com/news/home/20060420005436/en/Merck-Announces-Strong-Financial-Results-Quarter-2006>, accessed 9 January 2012).
 200. Fuhrmans V. *Abbott Lifts Price of Norvir 400%: Cost of Longtime HIV Drug Jumps, Reigniting Debate Over Drug Pricing Policies*. New York, Wall Street Journal, 2003 (<http://www.aegis.org/news/wsj/2003/WJ031209.html>, accessed 9 January 2012).
 201. *UNITAID Approves Patent Pool*. Geneva, UNITAID, 2009 (<http://www.unitaid.eu/en/resources/news/237-unitaid-approves-patent-pool.html>, accessed 9 January 2012).
 202. Lewis TR, Reichman JH, So AD. The Case for Public Funding and Public Oversight of Clinical Trials. *The Economists' Voice*, 2007, 4(1):3.
 203. Love J, Hubbard T. Prizes for Innovation of New Medicines and Vaccines. *Annals of Health Law*, 2009, 18(2):155-86.
 204. *X PRIZE to help fight tuberculosis worldwide with Gates Foundation*. Health Newstrack, 2008 (<http://www.healthnewstrack.com/health-news-763.html>, accessed 9 January 2012).
 205. *Proposal by Bangladesh, Barbados, Bolivia, and Suriname — Prize Fund for Development of Low-Cost Rapid Diagnostic Test for Tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/phi/Bangladesh_Barbados_Bolivia_Suriname_R_DTreaty.pdf, accessed 9 January 2012).
 206. *World Health Day 2011: Combat drug resistance: no action today means no cure tomorrow, Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan*. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/index.html, accessed 9 January 2011).

付録

付録 1

2001 年の WHO 抗菌薬耐性封じ込めのための世界戦略の推奨リスト

1. 患者と一般社会

教育

- 1.1 抗菌薬の適正使用について患者と一般社会を教育する。
- 1.2 予防接種、媒介生物コントロール、蚊帳の使用などのような、感染予防の重要な方法について患者を教育する。
- 1.3 手洗いや食物衛生のような、家庭と地域社会での感染の伝播を減らす簡単な方法について患者を教育する。
- 1.4 適切な情報に基づいた医療を求める行動を奨励する。
- 1.5 症状を軽減させるために抗菌薬にかわる適切な代替と、特別な場合を除き、自分勝手な治療を始めないよう教育する。

2. 処方者と調剤者

教育

- 2.1 適切な抗菌薬使用と抗菌薬耐性の封じ込めの重要性について処方者と調剤者(薬剤販売者を含む)の全てのグループを教育する。
- 2.2 (予防接種を含む)疾病予防と感染管理問題について処方者の全てのグループを教育する。
- 2.3 全ての医療従事者、獣医師、処方者と調剤者に一般的感染症の正確な診断法と管理について学部生と卒業生を狙った教育プログラムを推進する。
- 2.4 処方者と調剤者が患者に抗菌薬使用と処方された治療に従う重要性を教育するよう奨励する。
- 2.5 処方者と調剤者の全てのグループに、経済的インセンティブ、売り上げ促進活動と製薬会社による誘惑のような、彼らの処方習慣に強く影響を与える要因について教育する。

管理、ガイドラインと処方集

- 2.6 特に診断法と治療戦略の臨床実践の監督と支援により、抗菌薬使用を改善する。
- 2.7 適切な抗菌薬処方にフィードバックと承認を与えるために、処方と調剤実施を監査しピア(同輩)グループあるいは外部標準比較を利用する。
- 2.8 抗菌薬の適正使用を育てるためにガイドラインおよび治療アルゴリズムの開発と使用を推奨する。
- 2.9 選択した抗菌薬を適正範囲の処方に使用制限するために、処方薬剤管理者に権限を与える。

規制

- 2.10 処方と調剤のための専門職登録必要条件をトレーニングと継続的な教育の必要条件とリンクさせる。

3. 病院

経営

- 3.1 現在の最も優れた実施に基づいて、病院の抗菌薬耐性の効果的管理のための責任で感染管理プログラムを制定し、全ての病院がこのようなプログラムを利用できることを保証する。
- 3.2 抗菌薬使用を監督することに対する責任で、効果的な院内治療委員会を病院に設置する。
- 3.3 抗菌薬治療と抗菌薬予防及びが抗菌薬処方についてのガイドラインを開発し定期的に更新する。
- 3.4 使用量と質を含む抗菌薬使用を監視し、処方者に結果をフィードバックする。

臨床検査室

- 3.5 (例えば、二次、三次の) 病院のレベルに見合う微生物検査サービスの利便を確実にする。
- 3.6 適切な診断検査、微生物同定、主要な病原体の抗菌薬感受性試験と結果のタイムリーで適切な報告の成果と品質保証を確実にする。
- 3.7 できるならデータベースに検査室データが記録され、一般病原体と感染症の耐性パターンの臨床的および疫学的に有用な、処方者と感染管理プログラムにタイムリーにフィードバックされるサーベイランス報告を作成するために使用されることを確実にする。

製薬会社との相互作用

- 3.8 病院環境内での製薬会社の販売促進活動を管理監視し、このような活動が教育的利点を持つことを保証する。

4. 食物生産動物での抗菌薬使用

- 4.1 食物動物の疾病コントロールのために使われた全ての抗菌薬のための義務的処方が必要です。
- 4.2 公衆衛生安全評価がなければ、もしそれらの抗菌薬がヒトの治療にも使用されているなら、成長促進のための抗菌薬使用は終わらせるか迅速に段階的に廃止します。
- 4.3 食物動物の抗菌薬の使い方を監視するために国家システムを作ります。
- 4.4 ヒトへの耐性の可能性を考慮して、抗菌薬の事前許可安全評価を導入する。
- 4.5 出現している医療問題を認識し、ヒトの健康を守るためのタイムリーな是正処置を取るために耐性を監視する。
- 4.6 食物動物への抗菌薬の使い過ぎと誤用を減らすために獣医師のためのガイドラインを開発する。

5. 政府と医療システム

アドボカシー・支援と部門間活動

- 5.1 抗菌薬耐性封じ込めを国家的優先事項とする。
 - ▶ 抗菌薬耐性について認識を高め、データ収集を準備し現場タスクフォースを監督するために国家的部門間タスクフォース（医療従事者、獣医師、農学者、製薬会社、政府、マスコミ代表者、消費者とその他の当事者をメンバーとする）を創設する。実際的な目的のために、そのようなタスクフォースは複数の部門からの入力を受ける政府のタスクフォースである必要があるかもしれません。
 - ▶ 耐性を封じ込めるための介入の実現を推進するために資源を割り当てる。
 - ▶ これらの介入は、抗菌薬の適正使用、感染管理と予防と調査研究活動を含むべきです。
 - ▶ 抗菌薬耐性封じ込め戦略の影響を監視し評価するためのインジケータを開発する。

規則

- 5.2 調剤販売店のための効果的な規制計画を設立する。
- 5.3 訓練された医療専門家の助言によって調剤される特別な環境を除いて、処方のみ状況では抗菌薬の利用可能性を制限する。
- 5.4 販売、供給、調剤と抗菌薬の正当な販売活動に関する規制を処方のみ状況とリンクする；処方者による順守を促進するメカニズムと順守を監視するシステムを設ける。
- 5.5 品質、安全性と効果が国際標準を満たして得る抗菌薬のみが製造承認されていることを保証する。
- 5.6 メーカーが抗菌薬の流通（輸入と輸出も含む）に関するデータを収集し報告するための法的必要条件を導入する。
- 5.7 抗菌薬の適正使用のための経済的インセンティブを作る。

政策とガイドライン

- 5.8 国家標準治療ガイドライン(STGs)を作りかつ更新し続け、それらの実施を奨励する。
- 5.9 国家 STGs に一致した「必須医薬品リスト(EDL)」を作り、これらの薬剤の利用可能性と品質を保証する。
- 5.10 抗菌薬の必要性を減らすために、予防接種の範囲と疾病予防手段を強化する。

教育

- 5.11 適切な抗菌薬使用と抗菌薬耐性の封じ込めの重要性について、医療専門家の学部生と卒業生の適切な教育プログラムを実施することで、EDL と STG s の効果を最大にかつ維持する。
- 5.12 処方者が個々の薬剤の承認された処方文献にアクセスできることを保証する。

耐性、抗菌薬使用と疾病バーデンのサーベイランス

- 5.13 地域、病院及び他の医療施設での一般病原体の間の抗菌薬耐性の効果的な疫学的に健全なサーベイランスを調整するために、参照微生物検査施設を指定あるいは開発する。これらの検査施設の基準は、少なくとも推奨 3.6 のレベルにある。

- 5.14 抗菌薬耐性サーベイランスのための WHO モデルシステムに適合させ用いて、データが国家部門間タスクフォース、国家 STG s と薬剤政策に責任のある当局と処方者に流れることを保証する。
- 5.15 病院と地域での抗菌薬使用を監視するためのシステムを設立し、これらの所見を耐性と疾病のサーベイランス・データとリンクする。
- 5.16 国の優先順位に従って主要な完成疾患と症候群のためのサーベイランスと確立し、この情報をその他のサーベイランス・データとリンクさせる。

6. 薬剤とワクチン開発

- 6.1 企業、政府及び新薬とワクチン検索をしている学術機関の間の協力を奨励する。
- 6.2 安全性、効果と耐性菌の選択のリスクに関して、最適な治療レジメを探る薬剤開発プログラムを奨励する。
- 6.3 企業が新しい抗菌薬の調査研究と開発に投資するインセンティブを提供する。
- 6.4 安全な新薬のための早期製造承認を設立あるいは利用を考慮する。
- 6.5 オーフアンドラッグが利用でき適応可能な仕組みを使うことを考慮する。
- 6.6 抗菌薬使用のための新しい処方そして/あるいは適応について期限を決めた排他性を利用できるようにする。
- 6.7 新しい抗菌薬とワクチンのために適切な特許保護を提供する知的所有権を調整する。
- 6.8 より新しい必要不可欠な薬剤の利用を改善するために、製薬企業との革新的なパートナーシップを模索する。

7. 薬剤販売促進

- 7.1 製薬会社が販売促進活動の実行における国家あるいは国際的行動規範に従うための要件を導入する。
- 7.2 国家あるいは国際的行動規範が、インターネット宣伝を含め、消費者への直接的な宣伝をカバーすることを確実にする。
- 7.3 販売促進活動の法律への順守を監視するためのシステムを設立する。
- 7.4 不適切な抗菌薬使用を奨励する経済的誘因を確認し排除する。
- 7.5 データシートに従った販売促進が必ずしも適切な抗菌薬使用を構成するわけではないことを処方者に分からせる。

8. 抗菌薬耐性を封じ込める国際的側面

- 8.1 政府、非政府組織、専門学会と国際機関の間の共同作業に、抗菌薬耐性の重要性を認め、抗菌薬使用、抗菌薬耐性及びその封じ込めの重要性に関する一貫した単純な正確なメッセージを出し、耐性を封じ込めるため戦略を実行するように働きかける。
- 8.2 全ての政府が寄与すべき健康のための世界中の一般的な商品として、抗菌薬使用と抗菌薬耐性の（それに関して封じ込めも含み）サーベイランスから派生した情報を考慮する。
- 8.3 最適な耐性封じ込めに関する情報を提供するために抗菌薬耐性と抗菌薬使用の疫学的な有効なサーベイランスを行うことのできる訓練されたスタッフと十分なインフラストラクチャーのあるネットワークの設立をサポートするよう、政府、非政府組織、専門学会、及び国際機関に働きかける。
- 8.4 国連各機関協力ガイドライン*にあった薬剤寄付をサポートする。
- 8.5 製薬会社プラントの有効な評価を行う資格をもった国際的調査団の設立を奨励する。
- 8.6 WHO ガイドラインにあった偽造の抗菌薬**を管理するための国際的アプローチを支援する。
- 8.7 放置された疾患のための新しい薬剤とワクチンを開発するインセンティブへの革新的アプローチを奨励する。
- 8.8 抗菌薬耐性に興味を持っている潜在的な調査研究資金提供機関の国際的データベースを設立する。
- 8.9 研究者が、抗菌薬耐性を封じ込める調査研究のデザイン、準備と実施を改善するための新しいプログラムを設立そして既存のものを強化する。

* 各機関協力ガイドライン

1999年に修正された、薬寄付金のためのガイドライン

ジュネーブ、世界保健機関、1999年

WHO/EDM/PAR/99.4.

**偽造薬剤

偽造薬剤と戦うための手段を開発するためのガイドライン

ジュネーブ、世界保健機関、1999年

WHO/EDM/QSM/99.1.

付録 2

2011 年 WHO 世界健康デー 6 つの方針要約

1. 説明責任と市民社会との約束による包括的な資金提供を受けた国家計画を誓約する。

- a. スチュワードシップと協調を提供する。
- b. 資金計画と資源動員。
- c. 市民社会とパートナーシップを作る。

2. サーベイランスと検査室能力を強化する

- a. AMR サーベイランスと監視システムを構築する。
- b. 迅速な信頼性のある診断検査のための検査室能力を構築する。
- c. 地域と世界的なサーベイランスネットワークに参加する。

3. 確実な品質の必須医薬品への途切れのない利用可能性を保証する

- a. 必須医薬品の供給システムを強化する。
- b. 国際基準に従って薬剤の品質を確実にする。

4. 畜産を含み医薬品の合理的使用を規制し促進し、適切な患者ケアを確実にする

- a. 標準治療ガイドラインを普及し実行する。
- b. 処方箋のみによる抗菌薬使用を実行する。
- c. 抗菌薬とその使用について教育を促進する。
- d. 食物生産動物への抗菌薬使用を減らす。
 - (i) 国家的リーダーシップを提供し、部門間共同作業を推進する。
 - (ii) 権限を与える規制フレームワーク作り施行する。
 - (iii) サーベイランスと監視を強化する。
 - (iv) 食物生産動物への抗菌薬使用について教育とトレーニングを推進する。
 - (v) より良い畜産を通して抗菌薬の必要性を減らす。
- e. 医薬品の非合理的使用を奨励する報奨金を減らすよう作業する。

5. 感染予防と管理(IPC)を強化する

- a. 主要な要素を含んでいる医療領域にまたがる IPC プログラムの利用可能性を保証する。
- b. 集合している設定で基本的な IPC 基準を育てる。
- c. 地域設定で標準的 IPC 手段を促進し、IPC の教育を提供する。

6. 新しいツールのために変革と調査研究と開発を育てる

- a. 現在の診断法と抗菌薬の使用を改善する。
- b. 新しい製品開発のためのインセンティブを作る。
- c. 新しいツールと公平な利用のための迅速な規制プロセスを可能にする。

著者、貢献者、 批評家のリスト

著者、貢献者、批評家のリスト

(各セクションでアルファベット順で載せられている)

著者：

1 第1章

抗菌薬耐性の増大しつつある脅威

著者： M. Lindsay Grayson, University of Melbourne, Australia; David Heymann, Health Protection Agency, UK;

Didier Pittet, Hopitaux Universitaires de Geneve, Switzerland.

第2章

抗菌薬使用と細菌における耐性をたどるサーベイランス

著者： Hajo Grundmann, National Institute for Public Health and the Environment, The Netherlands; Thomas F. O'Brien, Brigham and Women's Hospital, USA;

John M. Stelling, Brigham and Women's Hospital, USA.

寄稿者： Luis Bavestrello Fernandez, Centro Medico Clinica Renaca, Chile; John Chalker, Management Sciences for Health, USA; Marcelo Galas, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Argentina; Herman Goossens, University of Antwerp, Belgium; Elizabeth Mathai, World Health Organization, Switzerland; Sachiko Satake, Gunma University, Japan.

第3章

抗菌薬のより良い使用を確実にするための方策

著者： Otto Cars, Action on Antibiotic Resistance (ReAct), Sweden; Andreas Hedding, Action on Antibiotic Resistance (ReAct), Sweden;

Stuart Levy; Tufts University School of Medicine, USA.

寄稿者： Inge Gyssens, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; Stephan Harbarth, Hopitaux Universitaires de Geneve, Switzerland;

Kathleen Holloway, WHO Regional Office for South-East Asia, India; Keith P. Klugman, Emory University, USA; David Ofori-Adjei, Centre for Tropical Clinical Pharmacology and Therapeutics, Ghana; Iruka Okeke, Haverford College, USA; Eva M.A. Ombaka, Business Network International (BNI) Tanzania Pwani, United Republic of Tanzania; Chitr Sitthi-Amorn, Chulalongkorn University, Thailand.

第4章

畜産において抗菌薬使用を減らすこと

著者： Frank M. Aarestrup, Technical University of Denmark, Denmark; Awa Aidara-Kane, World Health Organization, Switzerland.

寄稿者： Peter Collignon, Canberra Hospital, Australia; Ran Lu, Chinese Center for Disease Control and Prevention, People's Republic of China;

Scott McEwen, University of Guelph, Canada; Eric Mitema, University of Nairobi, Kenya; Gerard Moulin, Agence Nationale du Medicament Veterinaire (ANMV), France;
Enrique Perez-Gutierrez, World Health Organization, Republic of Panama; H. Morgan Scott; Kansas State University College of Veterinary Medicine, USA.

第5章

医療施設における IPC

著者 : Barry Cookson, Health Protection Agency, UK; Petra Gastmeier, Charite University Hospital, Germany;

Wing-Hong Seto, Queen Mary Hospital, Hong Kong SAR, People's Republic of China.

寄稿者 : Benedetta Allegranzi, World Health Organization, Switzerland; Hu Bijie, Zhongshan Hospital of Fudan University, People's Republic of China;

Ian Gould, Aberdeen Royal Infirmary, UK; Victor Lim, International Medical University, Malaysia;

Ralf-Peter Vonberg, Institute for Medical Microbiology and Hospital Epidemiology, Germany.

第6章

抗菌薬耐性と戦うための技術革新を育てること

著者 : Shaoyu Chang, Duke University, USA; Anthony So; Duke University, USA.

寄稿者 : Robert A. Bonomo, Case Western Reserve University, USA; Kelly Chibale, University of Cape Town, South Africa;

Ramanan Laxminarayan, Center for Disease Dynamics, Economics and Policy, USA; Evan Lee, Foundation for Innovative New Diagnostics (FINN), Switzerland; Rohit Malpani, Oxfam America, USA; Piero Olliaro, UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme on Research and Training in Tropical Diseases, Switzerland; Rosanna Peeling, The London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK; Nina Schwalbe, Global Alliance for Vaccines and Immunization, Switzerland; Els Torreele, Open Society Foundations, USA; Bernhard H. Weigl; PATH, USA.

第7章

今後の道 : 行動するためのオプションを可能にするための政治的契約

著者 : Gerald Dziekan, Itziar Larizgoitia Jauregui, and Elizabeth Mathai, World Health Organization, Switzerland .

批評家：

国際的

Alix Beith, Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, USA; John Conly, University of Calgary/Alberta Health Services, Canada; Gabriel Levy Hara, Maimonides University, Argentina; David Heymann, Health Protection Agency, UK; Po-Ren Hsueh, National Taiwan University, Taiwan, People's Republic of China; Mohan P. Joshi, Strengthening Pharmaceutical Systems, USA; Niyada Kiatying-Angsulee, Chulalongkorn University, Thailand; Anke Meiburg, Ecumenical Pharmaceutical Network (EPN), Kenya; Lindsay Nicolle, University of Manitoba, Canada; Arturo Quizhpe Peralta, University of Cuenca, Ecuador; Didier Pittet, Hopitaux Universitaires de Geneve, Switzerland; Victor Rosenthal, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Argentina; Gunnar Skov Simonsen, University Hospital of North Norway, Norway; Arjun Srinivasan, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA; Evelina Tacconnelli, Universita Cattolica del Sacro Cuore, Italy; Linda Tollefson Food and Drug Administration, USA; as well as all authors.

国際保健機関本部、スイス

Susanne Carai, Yves Chartier, Daniel Chemtob, Sergey Romualdovich Eremin, Dennis Falzon, Martin Friede, Tauhidul Islam, Ernesto Jaramillo, Douglas Macpherson, Paul Nunn, Charles Penn, Carmem Lucia Pessoa Da Silva, Mario Raviglione, Douglas Wares, Diana Weil, Matteo Zignol.

国際保健機関地域支局

WHO 西太平洋地域: Henk Jan Bekedam, Eva-Maria Christophel, Catharina van Weezenbeek.
WHO アメリカ地域: Jose Luis Castro, Jorge Matheu, Pilar Ramon Pardo.

コンサルテーション・プロセス参加者

Frank M. Aaerestrup, Denmark; Awa Aidara-Kane, WHO; Benedetta Allegranzi, WHO; Luis Bavestrello Fernandez, Chile; Sepideh Bagheri Nejad, WHO; Silvia Bertagnolio, WHO; Hu Bijie, People's Republic of China; Robert A. Bonomo, USA; Andrea Bosman, WHO; Samir Brahmachari, India; Jean Carlet, France; Yehuda Carmeli, Israel; Otto Cars, Sweden; John Chalker, USA; Shaoyu Chang, USA; May Chu, WHO; Sebastien Cognat, WHO; Peter Collignon, Australia;

Barry Cookson, UK; Sara E. Cosgrove, USA; Sarah Deeny, UK; Sir Liam Donaldson, UK; Gerald Dziekan, WHO; Sittana S. Elshafie, Qatar; Dennis Falzon, WHO; Christophe Fraser, UK; Martin Friede, WHO; Marcelo Galas, Argentina; Petra Gastmeier, Germany; Hellen Gelband, USA; Herman Goossens, Belgium; Ian Gould, UK; Felix Greaves, WHO; Hajo Grundmann, The Netherlands; Inge Gyssens, The Netherlands; Valentina Hafner, WHO; Julie Hall, WHO;

Stephan Harbarth, Switzerland; Andreas Heddini, Sweden; Ole Heuer, Sweden; David Heymann, UK; William Hanage, UK; Kathleen Holloway, WHO; Ernesto Jaramillo, WHO; Edward Kelley, WHO, Iain Kennedy, WHO; Keith Klugman, USA; Paul Lalvani, USA; Angela Lashoher, WHO; Itziar Larizgoitia Jauregui, WHO; Ramanan Laxminarayan, USA; Evan Lee, Switzerland; Stuart Levy, USA; Victor Lim, Malaysia; Knut Lonroth, WHO; Ran Lu, People's Republic of China; Elizabeth Mathai, WHO; Colin Mathers, WHO; Scott McEwen, Canada; Eric Mitema, Kenya; Gerard Moulin, France;

Doris Murgditchian, WHO; Nabila N'Metwalli, WHO; Lai King Ng, WHO; David Ofori-Adjei, Ghana; Iruka Okeke, USA; Eva M.A. Ombaka, United Republic of Tanzania; Fernando Otaiza, WHO; Enrique Perez-Gutierrez, Republic of Panama; Carmem Pessoa da Silva, WHO; Pauline Philip, WHO; Didier Pittet, Switzerland; Rose Pray, WHO; John Rainford, WHO; Pilar Ramon Pardo, PAHO/WHO; Cathy Roth, WHO; Matthew Samore, USA; Sachiko Satake, Japan; Fabio Scano, WHO;

Nina Schwalbe, Switzerland; H. Morgan Scott, USA; Wing-Hong Seto, Hong Kong SAR, People's Republic of China; Marcus Shephard, UK; Chitr Sitthi-Amorn, Thailand; Ian Smith, WHO; Anthony So, USA; Sri Suryawati, Indonesia; John Stelling, USA; Vivian Tang, WHO; Wayne Van Gemert, WHO, Ralf-Peter Vonberg, Germany; Mohammad Youssef, WHO; Matteo Zignol, WHO.

編集と計画管理

編集 : Lindsay Martinez, Switzerland.

計画管理 : Gerald Dziekan, Itziar Larizgoitia Jauregui, Elizabeth Mathai, with the support of Katthyana Aparicio, Armored Duncan, Margaret Kahuthia and Laura Pearson, WHO, Switzerland.

ISBN 978 92 4 150318 1

9 789241 503181

世界保健機関

20 Avenue Appia

CH - 1211 Geneva 27


Switzerland

Tel: +41 (0) 22 791 50 60

Email: patientsafety@who.int

Please visit us at:

www.who.int/patientsafety/en/



WHO「抗菌薬耐性拡大の脅威：行動の選択」
新潟県立六日町病院