

[総 説]

抗菌薬適正使用に貢献する薬剤感受性検査とは

西村 翔

兵庫県立はりま姫路総合医療センター感染症内科

(令和5年9月24日受付)

抗菌薬適正使用支援では、医師及び薬剤師がイニシアチブを発揮すると捉えられがちであるが、実際には臨床検査技師の果たす役割は大きい。なぜなら、抗菌薬適正使用支援を円滑に進めるためには、正確な微生物学的診断が欠かせないためである。この微生物検査において、抗菌薬選択に最もインパクトを与えるのが薬剤感受性検査である。近年、遺伝子検査を含む分子学的診断に基づいた迅速診断検査の発展が著しいが、それでも最終的な表現型検査としての薬剤感受性検査は欠かせない。特に抗菌薬耐性に複数の耐性機序が関与しうるグラム陰性桿菌においては、薬剤感受性検査の結果が得られなければ最終的な標的治療を決定するのは難しく、臨床検査技師には正確かつ迅速な薬剤感受性検査の実施が求められている。また、迅速診断検査の結果の解釈は臨床医にとって困難なものとなっており、その結果を臨床医が利用できる情報に変換して適切なタイミングで報告されることで初めて迅速診断検査は活かされることになる。最後に、薬剤感受性検査の報告法は臨床医の抗菌薬選択に大きく影響する。不要な広域抗菌薬の感受性を報告することで、その広域抗菌薬が選択されるリスクを上げることになる。最終的に抗菌薬を選択するのが臨床医であるとしても、臨床検査技師はその抗菌薬選択の責任の一端を担っていることに自覚的になるべきである。

Key words: selective reporting, diagnostic stewardship, 薬剤感受性検査, rapid diagnostic test, アンチバイオグラム

1. 序文

イギリス政府の要請により2014年12月にまとめられた経済学者 O'Neill J らによる報告では、2013年の時点で薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) 菌感染症による世界の死亡者は約70万人にのぼり、このまま対策を講じなければ2050年には約1,000万人が薬剤耐性菌感染症で死亡することが想定され、この数字は悪性腫瘍による死亡者数(820万人)を上回るという衝撃的な推計が示された¹⁾。この報告を受けて、2015年5月の世界保健機構 (world health organization: WHO) の総会では、AMRに関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国には2年以内に自国での行動計画の策定が求められた²⁾。日本でも、厚生労働省において、2016年4月に初めての薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020) が策定され³⁾、このアクションプランでは、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗菌薬の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の6つの分野に関して目標及び戦略が示され、2016年～2020年の5年間での具体的な成果指標が設定された。既に、この5年間のアクションプランの成果としての、ヒトでの抗菌薬の使用量及び医療分野での薬剤耐性率に関する成果指標の達成率

も公表されており、COVID-19 流行によるデータの修飾は考慮に入れるべきであるが、いずれも当初の目標値を達成するに至らなかった⁴⁾。この結果を踏まえて、次なる薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2023-2027) が策定されている⁵⁾。

アクションプランで定められている6つの分野のなかで、抗菌薬の適正使用 (antimicrobial stewardship: AS) に関しては、2018年の診療報酬改定において、感染防止対策加算に抗菌薬適正使用支援加算が創設⁶⁾され、それを契機に多くの病院で抗菌薬適正使用支援チーム (antimicrobial stewardship team: AST) が結成されている。その後2020年の診療報酬改定において、加算に関連した業務の見直しが行われ⁷⁾、主に入院患者を対象とした院内での対策に加えて外来での対策、地域内の他の医療機関からの抗菌薬適正使用に関わるコンサルタントとしての役割を求められるようになった。

2017年には、具体的にASを推進していくための関連8学会合同でのガイダンスが公表された⁸⁾。このガイダンスでは、医師・薬剤師を中心として臨床検査技師を含む他職種から構成されるASTの整備が唱えられており、ASの基本戦略の一つとして正確な微生物学的診断検査の利用、及び検査の利用における臨床検査技師の役割の重要性が強調されつつも、どのように臨床検査技師がASに関与していくのか、具体的なプラクティスに関する記述は含まれていない。世界的に見ても、臨床検査技師がどのようにASに貢献するのかを示した実践的なガイダンスやガイドラインは策定されておらず、総説論文⁹⁾や、あるいは米国感染症学会 (infectious diseases society of America: IDSA) 及び米国微生物学会

著者連絡先: (〒670-8560) 兵庫県姫路市神屋町3丁目264番地
兵庫県立はりま姫路総合医療センター感染症内科
西村 翔
TEL: 079-289-5080
FAX: 079-289-2080
E-mail: minokawanishi@yahoo.co.jp

(American society for microbiology : ASM) から 2013 年に公表され、2018 年に改訂された感染症の診断における微生物検査の利用ガイド¹⁰⁾、IDSA 及び米国医療疫学学会(society for healthcare epidemiology of America : SHEA) から公表されている抗菌薬適正使用支援プログラム (antimicrobial stewardship program : ASP)の導入に関するガイドライン¹¹⁾などを参考に、各医療機関の臨床検査技師が様々な方向性で AS への貢献を図ってきた。そのような中で、2014 年に米国疾病予防管理センター (centers for disease control and prevention : CDC) が発刊した、院内での ASP のコア・エレメントに関するドキュメントが 2019 年に改訂された¹²⁾。このドキュメントでは、1) 病院管理者のコミットメント；必要な人的資源、財源、情報技術資源の投入すること、2) アカウンタビリティ；プログラムの管理と結果に責任を持つ（共同）責任者（医師や薬剤師）を指名すること、3) 薬剤師の専門知識；抗菌薬使用状況の改善に向けた取り組みを主導するために薬剤師 1 名を適正使用支援プログラムの担当者（理想的には共同責任者）として任命すること、4) 実行；早期モニタリングとフィードバック、事前承認制などの抗菌薬使用状況の改善に向けた介入を実践すること、5) 処方と追跡；抗菌薬処方状況、介入の効果、及び *Clostridioides difficile* (CD) 感染症や薬剤耐性の発生パターンなどの重要な指標をモニタリングすること、6) 報告；抗菌薬使用状況と薬剤耐性に関する情報を処方医、薬剤師、看護師、病院管理者に定期的に報告すること、7) 教育；処方医、薬剤師、看護師に抗菌薬有害事象、薬剤耐性、適正な処方についての教育すること、の 7 つがコア・エレメントとして掲げられており、2020 年には、これらのコア・エレメントにおいてどのように臨床検査技師が関与していくのかを示したドキュメントが公開された¹³⁾。そこではまず、臨床検査技師（微生物検査室）を ASP に組み込むことの重要性が強調されており、臨床検査技師がその専門性を発揮すべき分野として、diagnostic stewardship、最適な抗菌薬使用を支援するアンチバイオグラムの作成、新しい診断的検査の導入、新しい（あるいは改訂された）抗菌薬感受性検査の解釈基準の推進、及び検査室で実施されている検査に関する臨床現場への教育、が挙げられている。

今回の論考は、ASP における臨床検査技師の役割を網羅的に示すものではなく、あくまで ASP に貢献する薬剤感受性検査の在り方を示すものであるため、前述の臨床検査技師の専門性を発揮すべき全分野を網羅することはできないが、特に培養及び薬剤感受性検査に関して①新しい診断的検査や感受性検査基準の導入、臨床スタッフへの教育を含めた diagnostic stewardship、②アンチバイオグラム、の 2 つの視点から議論を進めたい。

2. Diagnostic stewardship

Diagnostic stewardship (DS) とは、“治療を決定するための診断的検査の利用を最適化するための協調的な助言及び介入”，と定義¹⁴⁾され、具体的には、感染症（やその他の病態）の治療方針を決定づける診断的検査の活用を適正化していく過程を指す。近年では、DS の概念は感染症に留まらず、他の検査部門でも着目されている¹⁵⁾が、今回の論考では、あ

くまで感染症における DS を DS と定義する。DS は AS の一端を担いつつも¹⁶⁾、AS が（検査結果報告前後の）臨床での感染症の治療過程における抗菌薬適正使用に主眼を置いているのに対して、DS は（検体採取～検査結果報告までの）感染症の診断過程における、特に微生物検査による診断の適正化に主眼を置いている点が異なっている¹⁷⁾。より分かりやすく表現すると、感染症が疑われる病態において、主治医の正しい治療（right action）によって“最適な臨床ケア”をもたらすために、適切なタイミング（right time）で適切な患者（right patient）に適切な微生物検査（right test）が実施されるのを支援する活動ということになる¹⁸⁾。なお、DS の目指す“最適な臨床ケア”とは、適切な検査によって迅速で正確な診断がタイムリーに行われることで患者の予後を最大化すること（ここには不要な抗菌薬使用による有害事象の減少も含まれる）のみならず、抗菌薬使用を最適化することによる薬剤耐性の減少、患者ケアの効率化、コストの削減、（院内）感染症に関連した指標の改善まで含まれている¹⁹⁾。これらの壮大な“最適な臨床ケア”を目指す DS は、もちろん微生物検査の臨床検査技師のみで成し遂げられるものではない。DS の概念は既存の枠組みのなかで微生物検査の利用を最適化することを目指すのではなく、電子カルテシステム（例：オーダーリングシステムや処方システム）の変更や新しい診断的検査の購入が必要になることもあれば、後述するように一般検査部門との連携が必要になる場合もある。さらには DS を推進するためにはフロントラインの医療従事者の理解がなければならない。つまり、臨床感染症の専門家（多くは臨床感染症医）、臨床微生物の専門家（日本では多くは微生物検査室の臨床検査技師）、その他の AST のメンバーを中心として、臨床医や看護師、薬剤師、微生物検査以外の業務に従事する検査技師、病院の（電子カルテを含む）情報管理部門、病院経営部門などのステークホルダー²⁰⁾、さらには時に行動科学や行動経済学の専門家²¹⁾を巻き込んで、初めて DS を包括的に導入し実践することができる¹⁹⁾。

DS の重要性は認識されつつも、具体的にどのように実践していくのかを示したガイダンスやガイドラインは存在してこなかったが、2021 年に SHEA が主導し IDSA や米国病院総合診療医学会 (society of hospital medicine : SHM) などが支援するタスクフォースが組織され、2023 年に DS の実践ガイドが初めて公表された¹⁹⁾。DS において適正化すべき行程は、①検査のオーダーリングから検体採取、輸送及び保存の行程 (pre-analytical phase)、②検査室での診断的検査の実行程 (analytical phase)、③診断的検査の報告、評価、解釈及びそれに基づく治療的介入の行程 (post-analytical phase) の 3 つの行程に大別され¹⁷⁾、この実践ガイドでも各行程に大別して具体的に介入を必要とするポイントが記載されている。これはあくまで米国での実践ガイドであるため、以下では、日本の実情も踏まえて、微生物検査、特に培養及び薬剤感受性検査に関連する各行程での実践的な介入を紹介していくが、重要なのは、医療機関ごとあるいは一つの医療機関内でも部署ごとに標的とすべき DS の介入ポイントは異なるという点で、これは患者集団の特性や利用できる検査及びその供給体制が異なるためである。つまり、他施設での成功あるいは失敗事例をそのまま一般化して、自施設に導入し

でもそれが同様の帰結につながるとは限らない。必ず、施設ではどのような介入が有効なのか、前述の関連多職種チーム (multidisciplinary team) で十分に検討してから実践・導入する必要がある¹⁶⁾。さらに、導入した内容に関してはその効果及び(患者や臨床現場に生じている)予想していなかった帰結 (unintended consequence) に関して定期的に評価し、必要に応じて調整していかなければならない。

2-1. pre-analytical phase

Pre-analytical phase とは検査のオーダーリングから検体採取、輸送及び保存までの行程が含まれる。

まず、検査をオーダーリングする場合、臨床医は有病率やリスク因子、臨床兆候や臨床所見に基づいた検査前確率と各診断的検査の感度・特異度などの検査精度を考慮したうえで、十分に検査後確率を高められるあるいは低められる適切な検査を選択しオーダーするというプロセスを(本来は)踏む。また、その際には、検査精度のみならず、利用可能性や費用対効果、turnaround time (TAT) などの検査特性も考慮すべきである。臨床医は、検査精度に関しては考慮することはあっても(検査精度すら意識されずにオーダーされることも多いが)、検査特性に関して知識を有していることは稀である。一方で、臨床検査技師は検査特性に関しては把握している、自らが行っている検査がどのように臨床マネージメントで活用されているのか(つまりは検査精度)に関して意識することは少ない。臨床検査技師は臨床医に TAT の概念やコストに関して情報共有する必要がある、一方で自らはもっと検査精度を意識すべきである。例えば、人工呼吸器関連肺炎において、喀痰のグラム染色で菌を認めない場合でも培養で起病菌が同定されることは稀ではない。国内で実施された人工呼吸器関連肺炎において喀痰のグラム染色の結果に従って治療した群とガイドラインに従って治療した群との予後を比較したランダム化比較試験では、培養陽性を reference とした場合のグラム染色の感度及び特異度は、グラム陰性桿菌及び黄色ブドウ球菌のいずれでも感度は 83% 台、さらに特異度はグラム陰性桿菌で 61%、黄色ブドウ球菌で 76% 程度であった²²⁾。つまり、グラム染色で菌を認めなくとも 15-20% の症例ではその後に起病菌が発育してくることを意味し、グラム染色の結果で人工呼吸器関連肺炎の可能性を否定してはならない、ということである(なお、この研究でグラム染色の結果に従って治療を行う群では、グラム染色で菌を認めない場合、抗緑膿菌薬と抗 MRSA 薬の併用で治療開始されるプロトコルとなっている)。

さらに近年では、血液培養検体の採取でも stewardship が叫ばれている。血液培養は決して無害ではない。不要な抗菌薬に曝露するリスク、血管内カテーテルが不必要に抜去されるリスク、カテーテル関連血流感染と誤診されるリスクを増加させ、また患者に静脈穿刺の負担を課し、臨床検査技師を含む医療スタッフの労力及びコストを必要とする²³⁾。発熱や白血球増多そのものがそれ単独では菌血症の予測因子として十分な精度が無いことは以前から知られていた²⁴⁾が、それでも多くの臨床医は、(多くの場合は十分な熱源への考察を行わないまま、条件反射的に)発熱ワークアップの一環として血液培養をオーダーする²⁵⁾。内科系の ICU 病棟に入室している非好中球減少時の患者を対象として、血液培養の適応に

関するアルゴリズムを導入し、さらに医療スタッフに対して血液培養採取率と適応に関して教育とフィードバックを行うことで、患者予後が悪化することなく血液培養採取率が減少し、かつ陽性率は上昇したことが報告されている²⁶⁾。CUMITECH の血液培養に関するガイドラインでは 103-188/1,000 patient days の採取率、また 5-15% の陽性率、2-3% 以下の汚染率が適切とはされるもの²⁷⁾の、日本と米国では在院日数に大きな差があるため、この指標がそのまま日本でも利用できるのかどうかは議論の余地がある²⁸⁾。少なくとも施設での血液培養採取率と陽性率、汚染率に関してはモニタリングして陽性率が非常に低い場合にはその要因を検討すべきである。なお本質的には、血液培養を含む培養検体は、陽性になるかどうかのみならず、その培養が陽性となることで臨床マネージメントが変化するかどうかも考慮して、オーダーするか否かを決めるべきである²⁹⁾。

臓器特異的兆候・症状を欠き非特異的(全身)兆候・症状のみを呈している場合、血液培養に限らず培養検査のオーダーは非常に悩ましくなる。具体例を挙げると、高齢者では倦怠感や意識障害などの非特異的な兆候が契機となって尿培養検査がオーダーされるが、同時に高齢者では一定の確率で無症候性細菌尿を呈しうることを知っておかなければならない³⁰⁾。そうしなければ、非特異的な兆候を説明しうる他の要因を検索しないまま、安易に細菌尿に対して抗菌薬が投与されてしまうことになる。また、医師によっては特定の状況では必ず特定の検査を必ずオーダーする(例:気管支鏡で吸痰する度に喀痰培養検査をオーダー)場合もある。このような場合には、なぜ医師がそのような検査オーダーを行うようになったのか、その背景因子(契機)と精神構造を理解しなければ、有効な介入案は立てられない³¹⁾。医師の診断的検査のオーダーを補助するシステムとしては定期的な教育の他に、どのような場合に検査をオーダーすべきなのか基準を策定して臨床決定サポートツール (clinical decision support tool: CDST) として活用する方法がある³²⁾。

多くの場合、検査オーダーは電子カルテ上で実施されるが、ここには無数の介入余地があり、具体的には、抗酸菌培養検査と PCR 検査の紐づけ、体液検体の培養検査と細胞数や生化学検査との紐づけ、尿培養検査と一般尿検査との紐づけ(後述)、入院患者での便培養オーダー制限、必要な迅速診断検査(例:mecA 遺伝子)に関しては検査室主導でオーダー、必要な臨床情報(例:抗菌薬投与歴、各種暴露歴、採取状況[穿刺検体なのか留置デバイスからなのか]、採取時間、保存状態など)を記載あるいは選択できるようにするなどの工夫がある。

また、オーダー時にその検査特性に関してアラートを出すことも重要である。具体的にはスワブ検体がオーダーされる際に、可能であれば膿そのものや組織検体が望ましいこと³³⁾をアラートとして表示する。また若年男性で尿培養検体がオーダーされる際には、性感染症が疑われる場合には尿培養ではなく淋菌やクラミジアの遺伝子検査の方が望ましいことをアラートとして表示したい。あるいは、便培養検体がオーダーされる際には、どの菌種を標的としているのかを明確にするために菌種名を選択式で提示するのか、あるいは具体的に菌名を記載してもらう方がよい。但し、過剰なアラートの

発現は、臨床医の疲弊 (alert fatigue) につながり、そのアラートを無視してしまうようになると、そもそもアラートの意味が失われてしまう³⁴⁾ため、どのようなアラートをどのようなタイミングで提示するのかに関しては医療機関ごとに十分に吟味した上で、必要最小限に留めることが有効性を担保する上で重要である。

さらに、臨床医が必要性の高い検査には簡単にアクセスし、(相対的に) 必要性の低い検査にはアクセスしにくくなるような電子カルテシステムの構築も有効である³⁵⁾。具体的には、感度や特異度に限界があり単独では患者のマネージメントを決定的に変えるわけではない検査 (例: β D グルカン) はアクセスしにくい場所に配置し、一方で血液培養に関しては1オーダーで2セット分のラベルが発行できるといった工夫がある。また、監視培養検体のオーダーを削減させる工夫の一つとして検査の“do=繰り返し”オーダーを不可能とすることも有効かもしれない。すでに、この“do”検査を避けるために、一定期間の再オーダーを不可能とする試みが、非培養検査 (例: アスペルギルス抗原や CD 検査) では試みられている³⁶⁾³⁷⁾。

検体採取・輸送・保存方法に関しては、2022年に臨床微生物学会より発刊された検査法ガイド³⁸⁾で詳細に解説されている。また IDSA 及び ASM から発刊されている“感染症診断のための微生物検査室の利用ガイド”¹⁰⁾では、検体のマネージメント (採取・管理) に関する原則 (tenet of specimen management) として10箇条が示されている。この10箇条に関しては、既に2022年の当学会誌において、意識したものが示されているので参照されたい³⁹⁾。検体の採取・輸送・保存行程に関して重要なことは、検体を採取し輸送・保存に関わる全ての職種に対して (場合によっては患者に対しても) 標準的な手技を指導し、実践的なトレーニングを行う、ということである。医療者への教育が適切な検体採取につながることに議論の余地はない⁴⁰⁾⁴¹⁾が、同時に教育の効果は長期間持続しないため、定期的な教育が必要となる⁴²⁾。また、教育の機会は、必ずしも院内向けの on-site, off-site での講習会とは限らず、電子カルテでのオーダーの際に、検査精度や検査がオーダーされるべきではない機会を表示する (アラートの一つ) のも有効な教育法となる³⁷⁾⁴³⁾。不適切なオーダーを拒絶する hard stop (一方でアラート表示に留める場合を soft stop と呼ぶ³²⁾) や、不適切検体のリジェクション・クライテリアの導入⁴⁴⁾が検査の適正利用や抗菌薬適正使用につながることは明らかであるが、前述の alert fatigue と同様に、臨床医が培養検体を採取せずに抗菌薬治療を開始してしまうなど unintended consequence には十分注意を払う必要がある。

最後に、検体の質を維持管理するためには、前述の血液培養検体での陽性率・汚染率や、便培養及び CD 検査検体の便性状 (プリストルスケール)、喀痰培養検体の質 (Miller Johns 分類, Geckler 分類) などを継続的にモニタリングしていかなければならない。

2-2. analytical phase

Analytical phase には検査室内での実際の検査行程が含まれる。

まず検査行程では、従来法と比較して最適治療までの時間を短縮したり微生物の検出感度が高まる新しい迅速診断検査

(rapid diagnostic test : RDT) の導入が最も重要な介入ポイントである。必要とされる新規の RDT は、現状の検査機器や検査の提供体制、その地域・医療機関での原因微生物の疫学や対象となる患者集団、経済的事情などによって異なるため⁴⁵⁾、他施設での RDT の導入の成功事例が自施設でも同様の結果を生じるとは限らない (前述のように、これは全ての DS の介入において普遍の原理である)。したがって、RDT を導入する際は、現状の課題を抽出した上で、1) 臨床状況に適した検査なのか (検査特性、コスト、検体数、検査の操作性や実施可能性など)、2) その検査によって治療が変わるのか (使用基準や許可制の導入、検査室主導、検体拒否基準など)、3) 患者の治療に影響を及ぼす時間内に検査結果が得られるのか (検体受付時間、輸送・処理時間、TAT、報告タイミングなど) という命題を中心に⁴⁶⁾、ASP に関わる全てのステークホルダー (注: AST の構成員に限らない) で検討しなければならない¹³⁾。

患者のマネージメントにおいて RDT が活用される局面は、主に①原因微生物を同定するタイミング (抗菌薬が必要なのかどうか、必要ならどの抗菌薬で治療を開始すべきなのか)、と②抗菌薬開始後の標的治療のタイミング (escalation が必要なのか、de-escalation/経口スイッチが可能なのか) の2局面に大別される⁴⁵⁾。

近年、さまざまな RDT が開発されて導入されているが、既に多くの臨床医 (特に非感染症内科医) にとって、その検査法の解釈は困難なものとなっており⁴⁷⁾、その検査の導入には ASP が必須である。RDT の多くは培養 (=表現型による検査法) に依存しない、特定の遺伝子や蛋白を検出する分子診断検査法であるが、これらの検査は感度が非常に高い一方で、特異性を失うリスクがあり、既に *Clostridioides difficile* 腸炎の診断において毒素遺伝子の NAAT を利用することで、(治療を不要な保菌群まで陽性となり) 過剰治療につながる可能性が指摘されている⁴⁸⁾ (但し、直近のメタ解析では NAAT+/CD トキシン陰性群でも治療によって死亡率が低下する可能性が指摘されている⁴⁹⁾)。特に①の原因微生物を同定するタイミングで利用される、一度に複数の微生物を検出する multiplex PCR や broad-range PCR、さらには (メタゲノミック) 次世代シーケンサーでは、従来検出できなかった微量な微生物まで検出できるようになったが、これらの機器は微生物の存在を教えてくれるのみであり、それが病態の原因微生物なのかどうかは分からない⁴⁶⁾。従って、その結果を臨床の文脈に沿って解釈するための ASP が必要となる。既に、微生物同定のための multiplex-PCR⁵⁰⁾、MALDI-TOF/MS⁵¹⁾らの RDT を ASP と組み合わせることなく導入しても予後の改善につながらず、ASP と組み合わせること初めて、de-escalation を促進させ⁵²⁾、さらに死亡率を低下させ⁵³⁾、コストも削減⁵⁴⁾⁵⁵⁾することを示した研究は枚挙にいとまがない (むしろ、ASP が十分に機能している病院では MALDI-TOF/MS を導入しても予後は改善しない可能性を示した研究すらある⁵⁶⁾)。また、培養検体や CD 検査におけるリジェクション・クライテリアと同様に、RDT でもその検査の使用基準を設定しなければ、過剰検査につながる可能性がある⁵⁷⁾。

一方で、②の経験的治療開始後の標的治療のタイミングで

利用される検査としては、耐性機序（遺伝子や遺伝子にコードされた蛋白）を検出する分子診断検査法と、抗菌薬感受性が迅速に判明する表現型検査法に大別される。標的治療を決定する際の RDT の有効性は、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌で大きく異なる。これは、特定の抗菌薬への耐性が、グラム陽性球菌では単一機序による場合が多いのに対して、グラム陰性桿菌（特にブドウ糖非発酵菌）では複数の機序が関与する場合が多いことに起因する（表 1-1, 1-2）。具体的に述べると、*S. aureus* であれば、*mecA* 遺伝子検査の結果が判明すれば、ほぼ最適治療を定めることができる⁵⁸⁾。一方、*P. aeruginosa* では（*bla_{IMP}* などの）カルバペネマーゼ遺伝子検査の結果が判明しても、最適治療を定めることはできない（但し、ceftazidime で治療開始していて、IMP 型メタロβラクタマーゼ産生株と判明するケースなど、治療の escalation には RDT が利用できる）。そのため、グラム陰性桿菌では、耐性機序を検出することそのものよりも、いかに迅速に感受性検査を確定させるかが de-escalation への鍵となる（図 1）⁵⁹⁾。

例えば、血液培養検体で迅速に感受性検査の結果を得るためには、検査室到着～菌同定までの行程を短縮させるか、あるいは菌同定～感受性までの行程を短縮させるかのいずれかしかない。近年開発されて既に米国食品医薬品局（food and drug administration：FDA）の承認を受けている RDT で、菌同定までの時間を短縮させる機器としては、そもそも培養非依存性に菌を検出する T2Bacteria Panel 及び T2Candida Panel（T2 Biosystems 社）、あるいは培養陽性後の菌種同定（一部耐性遺伝子検出も含む）までの時間を短縮させる MALDI-TOF/MS（Biotyper はブルカー・ジャパン社、VITEK-MS はバイオメリュウ・ジャパン社）、Film Array BCID（バイオメリュウ・ジャパン社）、Verigene BC-GP 及び BC-GN（日立ハイテクノロジー社）、ePlex BCID-GP、BCID-GN、BCID-FP（GenMark 社）、ic-GPC 及び ic-GN（iCubate 社）、hemoFISH Masterpanel（miacom diagnostics GmbH

社）などがあり、一方で菌種同定から感受性判定までの時間を短縮させる機器としては Accelerate Pheno System（Accelerate diagnostics 社）に限定される。（抗菌薬含有）培地中の菌の形態変化あるいは変化を顕微鏡による長時間の低速度（time-lapse）撮像下で捉える Accelerate Pheno System は米国では 2017 年に FDA の承認を受けており、グラム陽性菌 6 菌種、グラム陰性菌 8 菌種、真菌 2 菌種の計 16 菌種を標的とし、培養陽性から 1.5-2 時間で菌種同定、約 7 時間で感受性が判明する画期的な自動同定感受性測定装置である⁶⁰⁾。既にグラム陰性桿菌血症を対象として、Accelerate Pheno System と従来の検査フローを比較したランダム化比較試験（注：いずれの群でも MALDI-TOF/MS は利用し ASP も実施）では、Accelerate Pheno System 利用群でランダム割り付けから菌種同定（平均 2.7 vs 11.5 時間）や感受性判明（平均 13.5 vs 44.9 時間）までの時間が短縮し、初回の抗菌薬変更までの時間（8.6 vs 14.9 時間）、特にグラム陰性桿菌用抗菌薬の変更までの時間（17.3 vs 42.1 時間）が短縮することが報告されている⁶¹⁾。グラム陰性桿菌に限らない血流感染症を対象として Accelerate Pheno System を利用したその他の検討でも、従来の検査法と比較して、最適治療までの時間が短縮することが示されている⁶²⁾⁶³⁾が、これらいずれの研究においても死亡率の低下など臨床予後の改善は示されていない。Accelerate Pheno System 以外にも、まだ FDA では承認されていない迅速自動感受性判定装置がいくつか報告されている⁶⁴⁾。例えば、韓国で開発された、（抗菌薬が含まれる）マイクロ流体チップ内での菌の変化を顕微鏡による低速度撮像下で捉える QMAC-dRAST（QuantaMatrix 社）は、MALDI-TOF/MS での菌種同定と併用することで約 6 時間で感受性検査が判明する。血液学的悪性腫瘍患者の菌血症症例を対象としてこの QMAC-dRAST と従来のフローを比較したランダム化比較試験（注：いずれの群でも MALDI-TOF/MS は利用し ASP も実施）⁶⁵⁾では、血液培養採取から感受性報告までの時間が短縮し（平均 48.3 vs 83.1 時間）、標的治療が開始されるまでの時間も短縮した（平均 38.1 vs 72.8 時間）が、この検討でも死亡率は低下しなかった。メタ解析でも、血流感染症において迅速な感受性検査法（血液培養陽性から≤8 時間以内に感受性判明）が従来法と比較して予後を改善することは示されていないが、これは殆どの症例で経験的治療が適切（このメタ解析に含まれる 5/6 の研究で症例の≥70% で経験的治療が適切であった）であるためである⁶⁶⁾。当然であるが、適切な抗菌薬が投与されるまでの

表 1-1. グラム陽性球菌（GPC）とグラム陰性桿菌（GNR）での感受性検査の解釈困難度の違い

	GPC	GNR
耐性起源	内因性	外因性
耐性機序	単一	複数関与
感受性結果の信頼性	高	しばしば裏切られる
抗菌薬選択	少	多（悩ましい）

表 1-2. グラム陰性桿菌内での enterobacterales とブドウ糖非発酵菌（non-fermenters）での耐性機序の違い

耐性起源		Enterobacterales	Non-fermenters
		外因性>内因性	内因性=外因性
βラクタム耐性	内因性耐性	少	多
	βラクタマーゼ	多くは単一	複数関与、かつ誘導型多い
	排出ポンプ	少	多
	Porin 欠損	少	多
	PBP 変異	少	多
非βラクタム系への耐性		多くは単一機序	複数機序が関与

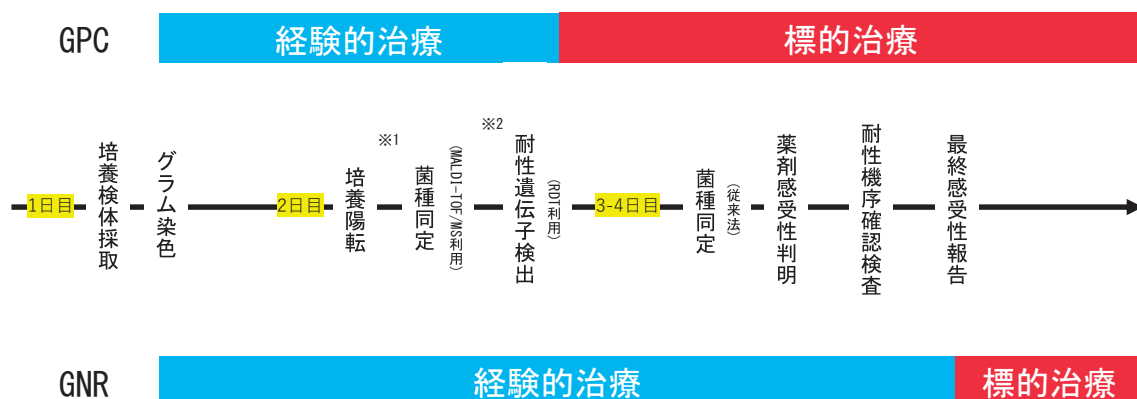


図1. グラム陽性球菌（GPC）とグラム陰性桿菌（GNR）で迅速診断検査を用いた場合の標的治療までの時間経過の違い

時間が遅れた群（この検討では *P. aeruginosa* 菌血症症例群）は、より RDT によって臨床予後改善の恩恵を受けやすくなる⁵⁶⁾。現在の日本のように、疫学的に耐性菌のレパトリーが限定されて経験的治療が外れるリスクが低いセッティングでは、迅速に感受性検査が判明するメリットは患者予後そのものよりは、広域抗菌薬の使用量の減少⁶⁵⁾など AST の側面でのメリットの方が大きいかもしれない。

もう一方の迅速に感受性を判明させる検査法としては、マニュアルでの迅速ディスク拡散法がある。血液培養陽性ボトル由来の菌液から直接行うディスク拡散法は最短 4-6 時間で感受性が判定可能である⁶⁷⁾⁶⁸⁾。EUCAST では 2019 年⁶⁹⁾から、CLSI では 2022 年⁷⁰⁾から迅速ディスク拡散法が採用されており、EUCAST ではグラム陰性桿菌とグラム陽性球菌の両方でブレイクポイントが設定されており最短 4 時間で判定可能な一方で、CLSI ではグラム陰性桿菌に限定してブレイクポイントが設定されており最短 8-10 時間で判定可能である。（EUCAST や CLSI で）迅速ディスク拡散法のブレイクポイントが確立する以前に実施された検討では、迅速ディスク拡散法の活用（注：これらの検討では CLSI の通常のディスク拡散法のブレイクポイントを採用）が、経験的治療で利用されている広域抗菌薬の早期の狭域化に有用であることが示唆されている⁷¹⁾⁷²⁾。

ここまで議論してきたように、特に耐性グラム陰性桿菌の早期検出を目的として RDT の採用を検討する際は、耐性菌の疫学が国/地域/施設ごとに大幅に異なっており、海外のエビデンスがそのまま日本で利用できるわけではないこと、さらに現存する分子診断検査法では検出できる菌種や耐性機序に限界があり（一方で発現していないか不活化された耐性機序も検出する）、従来の同定検査や感受性検査を省略することはできないことを考慮しなければならない³⁹⁾。

Analytical-phase で、RDT の導入に次いで重要な介入ポイントは、(リジェクション・クライテリアなど一部は pre-analytical phase にも含まれるが)適切な検体のみで検査を実施するアルゴリズム、あるいは発育した全検体・全微生物に対して感受性検査を実施するのではなく汚染（例：1/2 セットのみで *S. epidermidis* が発育している血液培養検体）

や臨床的意義が乏しい（例：喀痰培養で検出された全ての細菌への感受性検査の実施、嫌気性菌を含む複数菌種が分離された検体での嫌気性菌への感受性検査など）と考えられる微生物に対しては感受性検査を実施しないとする選択的検査（selective testing）の導入である¹⁹⁾。

例えば、尿培養に関しては、尿沈渣で白血球尿を認めない場合には一部の例外を除いて培養で菌が発育してもそれは無症候性細菌尿を捉えているに過ぎないため、尿培養を実施することは推奨されない¹⁰⁾。この例外には、そもそも体内の白血球数が著減している好中球減少時の発熱（febrile neutropenia）、及び無症候性細菌尿が治療適応となりうる妊婦、粘膜に侵襲が加わる泌尿器科の術前、腎移植後 1-2 か月以内が該当する³⁰⁾。つまり、不要な尿培養検査を減らすためには、電子カルテのオーダリングシステム内で一般尿検査と尿培養とを紐づけてカスケードを作成しなければならず（このような条件を設けた検査のアルゴリズムを sequential testing あるいは conditional/reflexive testing と呼ぶ）、さらに検査システム内でも一般尿検査と微生物検査を連携させる必要があるかもしれない。このカスケードによって、尿培養そのもののオーダー数や尿路感染症と診断される頻度を減少させて⁷³⁾、（無症候性細菌尿への）不要な抗菌薬使用の減少につなげることができる⁷⁴⁾。CD 検査に関しては、一旦陰性であれば原則的に少なくとも 1 週間以内の再検は推奨されない一方で、一旦陽性となれば治療確認目的あるいは 14 日以内の再検は推奨されない⁷⁵⁾⁷⁶⁾。さらに、（電子カルテ内の処方歴と検査システムとを紐づけられるのであれば）下剤投与中（あるいは下剤投与 72 時間以内）の CD 検査を不可とすることも、不要な CD 検査の削減につなげることができる³⁷⁾。

ところで、血液培養ボトルでの血液量の測定も DS につながる可能性がある。ボトル内の血液量が陽性率に影響することはよく知られている⁷⁷⁾⁷⁸⁾。近年、中心静脈カテーテル関連血流感染症の診断において、カテーテルから採取した血液培養検体と末梢から採取した血液培養検体での陽性までの時間差（differential time to positivity: DTP）の測定意義に関する議論が再度活発となっている⁷⁹⁾が、そもそも両検体で採取された血液量に大幅に差があれば、その議論すら成立しなく

なる。また、2009年以降更新されていない IDSA のカテーテル関連血流感染症の臨床プラクティスに関するガイドライン⁸⁰⁾では、カテーテル先端の半定量あるいは定量培養が推奨されているが、以前より陽性的中率が低いことが指摘されていた (~70%)⁸¹⁾。すでに米国では、すでにカテーテル先端の培養結果が臨床プラクティスに影響しない⁸²⁾ことが報告されており、提出頻度自体が低下してきている⁸³⁾。日本ではそもそも半定量培養すら行っていない医療機関が多く、単に菌種同定のみ行うのであれば、なおさらその意義は乏しいかもしれない。

Selective testing では検体そのものの適正化に着目されがちであるが、検査プロセスの適正化も DS の重要な構成要素である。具体的に述べると、例えば、(多くの場合は難治性になっている)皮膚軟部組織感染症で抗酸菌検査がオーダーされ、特に抗酸菌染色で陽性の菌体を認める場合には、必ず低温培養が必要になる。これは *Mycobacterium marinum* を検出するためである⁸⁴⁾(可能なら血液寒天培地やチョコレート寒天培地の低温培養も行くと *Mycobacterium haemophilum* も検出できる⁸⁵⁾)。 *M. marinum* は、実は日本で皮膚軟部組織感染症を起こす頻度が最も高い非結核性抗酸菌種として報告されている⁸⁶⁾。近年、血液培養検体の培養期間は短縮化が進んでおり、感染性心内膜炎が疑われる症例での主治医の依頼に応じた血液培養期間の延長 (≥6 日)⁸⁷⁾やルーチンのブラインドサブカルチャー、ターミナルサブカルチャー⁸⁸⁾にメリットが無いことが指摘されている。その一方で、*Helicobacter cinaedi* を検出するためには、血液培養の培養期間を5日で終了すると、45%が検出できないことが報告されている⁸⁹⁾。また、整形外科領域の(特に人工物の)骨関節感染で起因菌となりうる *Cutibacterium acnes* は培養期間を7→14日に延長することで培養同定率が上昇することが知られている⁹⁰⁾⁹¹⁾。さらに尿路感染症においては、女性の膀胱炎や小児の尿路感染症では $\geq 10^2$ CFU/ml の菌量でも起こりうる⁹²⁾ことが知られている。この 10^2 CFU/ml の菌量を検出するためには $10 \mu\text{L}$ ループの白金耳でなければ検出不能である(仮に 10^3 CFU/ml であったとしても $1 \mu\text{L}$ ループの白金耳では1コロニーのみである)。微生物検査におけるバイブルともいえる Clinical Microbiology Procedure Handbook (CMPH) では、導尿カテーテルを挿入して採取した尿検体に関しては $10 \mu\text{L}$ 、それ以外は $1 \mu\text{L}$ の尿量を培地に接種することが推奨されている⁹³⁾。

ここで紹介したのは一例であるが、比較的分離頻度の低い微生物あるいは最少菌量の原因菌を検出する一方で不要な培養検査を抑制するなど検査の質及び信頼性を担保するためには、検体受付基準や検体処理に関する指針を設けておくべきである(例：当院では、整形外科の術中培養検体に関しては7日時点で培養陰性の場合、培養期間を14日間まで延長するよう定めている)。さらに、これらの基準や指針でも漏れてしまうような fastidious な微生物を検出するためには、臨床医と十分なコミュニケーションを取って、臨床像から疑われる原因微生物を具体化する必要がある。これには、検査室内で感染を起こしうる病原体 (occupational infection) のリスクをヘッジする目的もある。この適切な検査を実施するために十分な臨床情報を入手するという点は、オーダーリングシ

ステムの調整によって改善できる余地もある(例：尿沈渣と尿培養の同時オーダー)。

最後に、感受性検査が適切に行われているか定期的に精度管理を行う必要がある。具体的には ISO15189 取得や、各学会や技師会などが管理する外部精度管理に参加、標準菌株を用いた最低週1回程度の定期的な内部精度管理⁹⁴⁾によって検査精度を担保する。さらに、検査精度を維持する際には、毎年何らかの改訂が加わる CLSI のブレイクポイントにどのように対応していくかも課題となる。国内の殆どの医療機関は自動感受性測定装置を導入しているため、採用している装置の感受性パネルが更新されないと、改訂されたブレイクポイントでの判定が難しくなる(注：一部、医療機関ごとに測定薬剤や測定レンジをアレンジできる余地のあるパネルもある)。これは日本国内に限った話ではなく、米国内外1,490医療機関の微生物検査室(うち1,258医療機関は米国内)における2019年時点での採用ブレイクポイントに関する調査でも、米国内の微生物検査室では薬剤によって37.9~70.5%の頻度で最新のブレイクポイントにアップデートができておらず、例えば、2010年のM100-S20でブレイクポイントが $\leq 8 \mu\text{g/ml} \rightarrow \leq 1 \mu\text{g/ml}$ に引き下げられた enterobacterales におけるセフトリアキソンのブレイクポイントであるが、この $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ で判定できているのは、2019年調査時点で米国では61.7%の医療機関に限られており(米国外だと82.3%)、その頻度は採用装置によって大幅に異なっていたことが報告されている⁹⁵⁾。ところで、2019年のM100-S29では、enterobacterales におけるレボフロキサシンのブレイクポイントが $\leq 2 \mu\text{g/ml} \rightarrow \leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ に引き下げられた(注：先ほどの検討では2019年の調査時点でレボフロキサシンの新規ブレイクポイントが採用されていたのは米国内で30.0%、米国外で56.3%⁹⁵⁾)。その後の、enterobacterales 菌血症におけるレボフロキサシンのブレイクポイント改訂の臨床インパクトに関する後方視検討では、レボフロキサシンのMICが $1-2 \mu\text{g/ml}$ の場合には、それより低い場合 ($\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$) よりも、死亡オッズが6倍に上昇し、さらに治療中及び後の耐性菌出現率も高い(25.0 vs 7.5%)可能性が示唆されている⁹⁶⁾。採用している自動感受性測定装置の多くは改訂されたブレイクポイントに対してFDAの承認を受けているわけではなく、さらに一旦採用した感受性パネルを更新するのも時間を要し、医療機関内で新しいブレイクポイントの検証を行うことも困難であることを鑑みると、限られたリソースのなかから、より臨床的インパクトが大きいブレイクポイントの改訂(例：前述の enterobacterales に対するレボフロキサシンのブレイクポイント)を優先的に導入するように、少なくとも年に1度は臨床検査技師を含むASTで協議する必要がある⁹⁷⁾。

2-3. post-analytical phase

Post-analytical phase には検査結果の報告や評価及び解釈とそれに基づく治療介入、までの行程が含まれる。

ここでは、臨床医が適切な治療選択を行えるような有意義な検査結果を返却することが重要なポイントとなる。感受性検査結果を報告する際には、例えば菌名の命名法が変化した場合に以前の菌名も報告する(例：*Nakaseomyces glabrata* と *C. glabrata*)、汚染菌と考えられる菌種名は報告しない(例：気道検体の *Candida* 属は酵母として報告)か、あるい

は汚染菌である可能性を報告する（例：血液培養の1/2セット *S. epidermidis*）などの工夫が必要で、さらには検査結果の解釈に関するコメントを付随させたり、最数的には治療選択肢や感染症内科医コンサルトの必要性まで言及できることが望ましい¹⁹⁾。この治療選択肢の提案に関しては、臨床検査技師のみでは困難な場合もあり、そのために薬剤師、感染症内科医師など AST に関わる多職種で治療選択肢を検討・提案できる環境が理想的である⁹⁸⁾。

例えば、喀痰培養の報告結果を単に“常在細菌叢”として返却するのではなく、“常在細菌叢であり MRSA や *P. aeruginosa* は認めない”と変更するだけで de-escalation のオッズが 5.5 倍になることが報告されている⁹⁹⁾。また入院中の尿道カテーテルが留置されていない患者での尿培養の結果をルーチンでは報告せずに、“入院患者で尿道カテーテルが留置されていない患者での尿培養陽性は多くは無症候性細菌尿であるため、もし尿路感染症を疑う場合は、微生物検査室に（結果を）お問い合わせください”とのコメントのみ返却することで、無症候性細菌尿に対する治療が 48% から 12% まで減少したことが報告されている¹⁰⁰⁾。尿培養で発育した菌種に対して感受性検査の結果を報告することによって、報告薬剤の処方オッズが 3 倍になることが報告されている¹⁰¹⁾ ことが示すように、臨床検査技師は自身の検査報告法が臨床での抗菌薬処方行動に大きく影響する（逆に言うところ臨床での処方行動をコントロールできる）ことにもっと自覚的になるべきである。

近年、測定した薬剤感受性検査結果を全て報告するのではなく、そのなかから病態に応じて第一選択薬となる狭域な抗菌薬（注：単一とは限らない）の結果のみを選択的に報告する selective reporting, あるいは第一選択薬に耐性の場合に第二選択薬を報告する、といったように段階的に報告する抗菌薬を変更する cascade reporting の重要性が叫ばれている（以下では断りのない限り、両者を統一して selective reporting と称す）¹⁰²⁾。欧州疾病予防管理センター (European centre for disease prevention and control: ECDC)¹⁰³⁾、あるいは IDSA と SHEA 合同¹¹⁾で発刊した ASP の導入ガイドラインのいずれでも selective reporting が推奨されており、CDC から 2020 年に selective reporting の重要性和その実施根拠を記したドキュメントが示された¹⁰⁴⁾。但し、具体的にどのように selective reporting を実践していくのかを示したガイダンスやガイドラインは殆どなく、実際 2016 年時点での欧州でのサーベイランスでは、selective reporting の導入程度も実践様式も各国間でバリエーションが大きいことが報告されている¹⁰⁵⁾。医療機関の規模や診療科、問題となっている耐性菌、臨床医の抗菌薬処方パターン、さらには感受性検査法やその報告様式、採用抗菌薬、及び薬価などが国内外、施設内外で異なっているため、selective reporting の実践様式を統一するのは困難であり¹⁰⁶⁾、他の DS の介入同様、その地域や医療機関ごとに報告する薬剤の種類や数も含めて selective reporting の様式を設定する必要がある。前述のように、selective reporting を実践するための資料としてガイダンスやガイドラインは存在してこなかったが、CLSI の M100-S33 シリーズの、“Instructions for use of tables” の table 1 では、Tier1~Tier4 まで菌種ごとに報告すべき薬剤を分類しており、Tier1 はルーチンで報告すべき薬剤、Tier2 はルーチン

で感受性検査はするが Tier1 の薬剤が耐性の場合に報告すべき薬剤、Tier3 は病院（例：多剤耐性菌のリスクが高い重症患者が多い病院）ごとに感受性測定するかを決定し、Tier1 及び 2 の薬剤に耐性の場合に報告すべき薬剤、Tier4 は Tier1, 2, 3 の薬剤に耐性であるか、あるいはアレルギーや副作用、相互作用で利用できない、複数菌感染症であるなどの理由に基づいて臨床医の要求に応じて感受性検査を行い報告すべき薬剤、とカテゴリー分類されており、さらには尿路感染症でのみ報告される薬剤 (U) やブレイクポイントは設定されているが米国では通常報告しない薬剤 (*) やそもそも FDA で承認されていない薬剤 (Inv) といったカテゴリーも設定されている¹⁰⁷⁾。CLSI ではこのカテゴリーを参考に、AST を含む院内のステークホルダーと相談しながら、臨床検査技師が selecting reporting 及び cascade reporting のルールを策定することを推奨している。M100-S32 までの Group A~C までの分類と比べると、狭域抗菌薬と広域抗菌薬の分類は比較的明確になったが、例えば enterobacterales では、βラクタム系であればアンピシリンから第 3 世代セファロスポリン、ピペラシリン・タゾバクタムまで、さらにはゲンタマイシン、フルオロキノロン系、ST 合剤も全て tier1 に含有されており、筆者自身はさらに細かくカテゴリーを分類する余地がまだ残されているように感じている。より臨床に即して細かいカテゴリーを設定しているガイドラインとしては、オーストラレーシアの王立病理医会 (the royal college of pathologists of Australasia: RCPA) が 2019 年に策定した selective reporting に関するガイドラインがある¹⁰⁸⁾。このガイドラインでは、例えば enterobacterales であれば、尿検体、血液及び無菌検体、髄液検体、無菌ではなく汚染が起こりうる検体（スワブや気道検体）、腹膜透析液検体の 5 つに検体を分類し、それぞれで細かく耐性パターンに応じて報告すべき薬剤を設定しており、血液検体であれば、アモキシシリン感受性の場合から、メロベネム耐性の場合まで 11 パターンに分かれている。また、このガイドラインでは、selective reporting で開示する薬剤を選択する際の原則として、1) 狭域抗菌薬を報告すること、2) 少なくとも 1 剤ずつ経口薬と静注薬を含むこと、3) ペニシリンアレルギーの患者のための抗菌薬を少なくとも 1 剤は含むこと、4) 分離株が臨床的に起因菌となっていると考えられる場合にのみ感受性を報告すること、が提案されている。オーストラレーシアのガイドラインのように検体の種類や耐性パターンによって細かく報告薬剤を設定した方が、さらには selective reporting よりも cascade reporting の方が、より狭域（最適）な抗菌薬処方に導きやすいが、ある程度統一化した報告様式の方が、特に微生物検査室で臨床検査技師がマニュアルで報告薬剤を設定しなければならない場合には実施可能性が高まる。Selective reporting を実施するうえで、重要なポイントは、臨床医のリクエストに応じて報告していない薬剤の結果は開示すること、さらにそれを事前に十分に臨床医に周知しておくという点である。こう言うと、臨床医からの問い合わせが増えるのではないかと懸念があるかもしれない。実際に、selective reporting の導入後に、微生物検査室への電話が増加することが報告されている¹⁰⁹⁾が、逆に言うと、これは臨床医とのコミュニケーションをとる貴重な機会ともなる。なお、他の DS における介入と

表2. 当院で採用している selective reporting 様式

菌種	peni- cillinG	ampi- cillin	cefazolin	cefmetazole	ceftri- axone	ceftazi- dime	cefepime	ampicil- lin/ sulbac- tam	piper- acillin/ tazobac- tam	merope- nem	co-trimox- azole	minocyc- line	genta- micin	clindamy- cin	levo- floxacin	vanco- mycin
<i>Staphylococcus</i> spp.	○	○	○								○			○		△
<i>Enterococcus</i> spp.	○	○														△
<i>S. pneumoniae</i>	○	○												○		△
<i>Streptococcus</i> spp.	○	○												○		△
<i>H. influenzae</i>		○			△			△								
ESBL 非産生 EKP		○			○			○			○		○			
ESBL 産生 EKP, <i>P. vulgaris</i>		○		○							○		○			
染色体性 AmpC 産生 enterobacterales					○					○	○		○			
<i>P. aeruginosa</i>							○		○				○		○	
<i>A. baumannii</i>						○			○						○	
<i>S. maltophilia</i>								○							○	

△は他剤に耐性の場合にのみ報告

EKP : *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* の4菌種

※1 : *Klebsiella* spp. は自然耐性

同様, selective reporting を導入した際は, 必ず定期的にその帰結について評価を行う。具体的には, 期待する効果(広域抗菌薬の使用量減少, 薬剤耐性率の低下や偽膜性腸炎の減少, 関連コストの減少)が得られているのかのみならず, 逆に selective reporting 対象外の抗菌薬使用量の増加(例; フルオロキノロン系の感受性報告を制限したら, カルバペネム系の使用量が増加)が無い, 本来必要な症例に抗菌薬が投与されていない, その結果として患者予後(入院日数や死亡率)が悪化していない, 抗菌薬関連のコストが増加していない, といった unintended consequence についても評価が必要である。そのうえで, 期待する効果が得られていない, あるいは unintended consequence が発生している場合には, selective reporting の様式を調整していく必要がある。前述のガイドラインを参考に現在当院で導入している selective reporting の様式の一部を表2に示した。当院では, グリコペプチド系及びカルバペネムを含む広域のβラクタム系抗菌薬に関しては AST の監視対象薬として週1回不適切利用に関してフィードバックする機会を設けていたが, フルオロキノロン系抗菌薬に関しては外来で使用されることもあり AST の監視対象外となっており, なかなか適正使用が進まないことが問題となっていた。そこで, フルオロキノロン系抗菌薬の使用量減少を主な目的として, selective reporting を導入した。報告様式の最大の特徴は *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* 以外の菌種ではフルオロキノロン系抗菌薬の感受性検査結果が報告されない点である。臨床医に対しては, 導入前に(全科の医師が参加する)感染対策委員会で何度か説明の機会を設けてその必要性の理解を図った。その後, 2週間程度の試験運用期間を設けたところ, 当初は医師から微生物検査室への問い合わせも多少はあったがすぐに落ち着き, 最終的に2018年7月から本格的に導入した。結果的に導入前後1年間でのフルオロキノロン系の使用量は半減し, さらに AST 未介入症例でフルオロキノロン系が標的治療で選択された症例は85%減少した。また, 各細菌の感受性率や入院患者の死亡率/在院日数の変化は認められなかったが, 薬剤師によるモニタリングではフルオロキノロン系を選択すべき症例で使用されなかった症例も認めなかった¹¹⁰⁾。2022年4月に病院統合を受けて, 720床の総合病院(そこまでは主には急性期の循環器疾患を対象とする350床の専門病院であった)となったが, そのままこの selective reporting の報告様式を維持しており, 2022年5月から12月のフルオロキノロン系抗菌薬の使用量は AUD (点滴0.28, 内服1.4), DOT (点滴0.25, 内服1.3)と J-SIPHE の2021年の加算1病院での中央値¹¹¹⁾と比較しても, 特に内服薬に関しては非常に低値で維持できている。

次いで RDT の結果報告は, 感受性検査結果以上に情報提供に工夫が必要になる。例えば, *H. influenzae* や *M. catarrhalis* ではβラクタマーゼ確認試験の結果が陰性あるいは陽性と単に検査結果をそのまま伝えるのではなく, 陰性であればアンピシリン感受性, 陽性ならアンピシリン・スルバクタムやアモキシシリン・クラバン酸感受性と予測されることをコメントに記載することで, de-escalation が適切に実施されるオッズが5.03倍になることが報告されている¹¹²⁾。すでに保険適用となっている血液培養検体での *mecA* 遺伝子

検査結果の伝達方式も同様に工夫が必要である。多くの臨床医（非感染症内科医）は *mecA* そのものの検査結果を得ても、適切な抗菌薬選択には至らない。*mecA* 陽性の場合には“バンコマイシンやダプトマイシンなどの抗 MRSA 薬が必要である”こと、逆に *mecA* 陰性の場合には“抗 MRSA 薬は必要なく（少なくとも）セファゾリンで治療できる”ことを伝えるようにしたい。そうすることで初めて、*mecA* の検査結果から速やかな抗菌薬適正使用につなげることができる。さらに、*S. aureus* 菌血症¹¹³⁾やカンジダ血症 (candidemia)¹¹⁴⁾では、血液培養の陰性化確認や血管内カテーテル抜去、治療期間など一定の条件を満たすことで死亡率が低下することが知られている。既に、血液培養検体に Verigene（日立ハイテクノロジー社）を用いて *S. aureus* と *mecA* を測定し、薬剤師が *S. aureus* 菌血症をスコアリングツールで評価し、①抗菌薬 (nafcillin か vancomycin)、②感染症内科医師コンサルト、③血液培養再検、④カテーテル抜去、⑤心エコー、⑥播種性感染症の除外、⑦非複雑性なら 2 週間、複雑性なら 4 週間の治療期間の各項目に関して、主治医に口頭とカルテ上のメッセージで推奨事項として伝えることで、死亡率が 15.6→2.6% に減少することが報告されている¹¹⁵⁾。これは一つの臨床診断支援ツールのモデルであるが、薬剤師でなくとも臨床検査技師でも実施可能な介入である（と筆者は考えている）。

RDT の結果に限らず、D-test や zone-edge test, *Staphylococcus* spp.でのセファゾリン感受性の判定基準、染色体性 AmpC 産生菌での第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の感受性検査の解釈、SDD と intermediate の違い、尿路と非尿路でのセファゾリンのブレイクポイントの違い、*Bacteroides* 属や *Parabacteroides* 属以外の嫌気性菌感受性検査の解釈（多くの場合は CLSI の推奨する寒天平板希釈法では実施されていない）、*Aeromonas* 属の判定基準（M100 ではなく M45）、ムコイド産生 *P. aeruginosa* における感受性検査の精度の限界（固着相の細菌は発育が遅く、very major error が起こりやすくなり、自動感受性測定装置での感受性測定は推奨されていない¹¹⁶⁾）、コリスチンやホスホマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム、セフェピムなどの薬剤の自動装置での感受性測定精度の限界、非結核性抗酸菌感受性検査の限界（CLSI¹¹⁷⁾は遅発発育菌は 5% OADC を加えた CAMHB、迅速発育菌は CAMHB での pH7.3-7.4 の環境下での測定を推奨しているが、プロスミック SGM [極東製薬工業社] が販売されるまで、多くの医療機関で利用されてきたプロスミック NTM [極東製薬工業社] は Middlebrook 7H9 を採用しており、クラリスロマイシン以外は pH5.8 で測定されてきた。また、プロスミック RGM [極東製薬工業社] が入手できるようになった今でも、プロスミック NTM で迅速発育菌の感受性検査が測定されている場合がある。また、仮に CLSI の推奨通り感受性が測定できたとしても、肺病変で臨床予後と相関が確認されているのは MAC ではマクロライド系とアミカシン、*M. kansasii* ではリファンピシン、など特定の薬剤に限定される¹¹⁷⁾）など、非感染症内科医には解釈が困難な感受性検査結果は多数あり、これらの結果を報告する場合にも単純に結果のみを返却するのではなく、臨床医が解釈して患者マネジメントに活かしやすいように工夫が必要となる。Se-

lective reporting や cascade reporting あるいは感受性報告へのコメント追記など、（抗菌薬そのものに使用制限を設けるのではなくて）臨床医の自主性を維持しつつ、抗菌薬の感受性報告に戦略性を持たして、最適な抗菌薬選択に導く行動学的アプローチは、ナッジングと呼ばれ、既に多数の検討でその有効性が示されている¹⁰²⁾¹¹⁸⁾。

さて、微生物検査の臨床検査技師と臨床医とのコミュニケーションは DS を実践していく上で不可欠である、というのは臨床検査技師の殆どが理解しているが、現実的に臨床医と直接コンタクトを取っている臨床検査技師は限られており、臨床医の多くは抗菌薬適正使用を推進する上でお互いのコミュニケーションが不足しているように感じている¹¹⁹⁾。具体的に臨床検査技師と臨床医がコミュニケーションを取る際の障害を解消するためのポイントとしては、①臨床医が依頼検体に関する臨床情報を十分に提供する、②重要な検体検査結果が電子カルテ上で知らない間に報告されていることが無いように、少なくとも重要な報告は口頭で伝えるか、あるいは相手がすぐに認識できる形式で報告する（電子カルテと検査システムのリンク）、③お互いの専門分野に対する理解の促進 (lack of insight の解消)、④微生物検査室の稼働時間の制限解除、⑤turnaround time を短縮する診断機器の導入、さらに特に微生物検査を外部委託している場合には⑥検体のロジスティクスの明確化、などが挙げられる¹²⁰⁾。もちろん、検査が提出された際のコミュニケーションに加えて、臨床検査技師は医師や看護師を含む臨床に関与する医療従事者に対して検査に関する教育（情報提供）が求められる。具体的には、前述の検体採取や輸送法に関して、適切な検査選択につなげるための各検査の特性（例；検査感度・特異度など）や新しく採用された検査法に関して、検査結果の解釈やその意義に関して、さらには微生物検査の turnaround time に関して教育が必要である（微生物検査以外の多くの検査は 1 時間以内に結果が判明するため、臨床医は微生物検査の特に培養検査で必要とする時間に関する理解が十分ではない）。また、重要な情報を臨床に提供する際にオーダー医と連絡がつかない、という場面は少なくない（おそらく、新型コロナウイルス陽性の検査結果を伝達する際にオーダー医に連絡がつかないことは多くの医療機関で問題となっていると想像する）。それを解消するためには、オーダー医に連絡がつかない場合に誰に連絡すべきなのかをステークホルダーと予め決めておかなければならない。最後に、残念ながら日本¹²¹⁾に限らず、世界中の多くの臨床微生物検査室¹²²⁾¹²³⁾では、血液培養検体ですら検体の受付時間や処理時間に制限がある。血液培養検体の迅速なグラム染色や TAT の改善が予後を改善するかどうか、まだ十分に検討されているわけではない¹²⁴⁾が、血液培養陽性検体の 60% が当直あるいは休日時間帯に陽転したという報告（さらにこの報告では 24 時間利用可能な MALDI-TOF MS の導入で TAT の大幅な短縮も報告されている¹²⁵⁾）や、週末に採取された血液培養検体の陽性率は平日採取分と比較して低下するという報告¹²⁶⁾からは、円滑な DS の推進のためには、検査室の勤務体制の再検討が必要になるかもしれない。

3. アンチバイオグラム

次いで ASP に活かすためのアンチバイオグラム作成について論ずる。アンチバイオグラムは、原則的に CLSI の M39-A4 のアンチバイオグラム作成ガイドライン¹²⁷⁾に従って作成しなければならない。このガイドラインでは、少なくとも1年に1回はアンチバイオグラムを解析し更新する、最低30株以上分離された菌種で報告する、診断目的の検体のみを対象とする、解析期間に同一患者から何度も分離された場合は初回分離株のみを対象とする、(viridans groupを除いて)感受性率のみを報告する(intermediateは除外する)、などを含めた10の鍵となる推奨事項がある。特に最低30株以上分離された菌種のみ、という条件は多くの検査室でアンチバイオグラムを作成する際の障壁となっており、期間内に30株未満の場合でもアンチバイオグラムが作成されている病院は少なくない¹²⁸⁾。但し、分離株が50株で80%の感受性率の場合、95%信頼区間は67-89%とある程度幅が限定されるのに対して、これが10株で80%の感受性率であった場合、95%信頼区間は48-95%とかなり幅が広くなり、その“感受性率80%”の信頼性が非常に低くなってしまう。臨床で信頼性に足るデータとして提供するためには、やはり CLSI の推奨を準拠すべきであり、そのためには、設定期間(やあるいは対象とする医療機関の数)を拡大して分離株を増やすか、あるいは菌種毎ではなくて属(例: enterobacterales)でまとめてしまうという手法がある。さらに、アンチバイオグラムは、検出部位や感染臓器、検出病棟(ICUや一般床、救急外来)あるいは検出科、外来や入院、などで階層化することでより臨床での利用可能性が広がる¹²⁹⁾。特にアンチバイオグラムを扱うときに問題となるのは *P. aeruginosa* (を筆頭とするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌)で、米国の多施設での後方視検討では、*P. aeruginosa* の各抗菌薬への感受性率は、気道検体よりも血流検体で高く、また特定の抗菌薬に関しては感受性率がICUよりも一般病床で高いことが指摘されている¹³⁰⁾。さらに、アンチバイオグラムでは初回分離株のみが対象となることが多いが、*P. aeruginosa* は、初回分離時ですら感受性の異なった複数の株が分離されたり、経過中に感受性が変化することが他菌種と比較して早い¹³¹⁾ことが知られており、βラクタム系抗菌薬に関しては、入院後10日程度までしか、アンチバイオグラムの信頼性が担保されないとする報告もある¹³²⁾。従って、*P. aeruginosa* など感受性が変化しやすい(というよりは正確には heterogeneous な集団を作りやすい)菌種では、初回分離株とそれ以降の分離株で分けてアンチバイオグラムを作成することで、経験的治療により活かしやすくなる。また、*P. aeruginosa* を含めて多剤耐性を呈しやすい菌種で、単一ではいずれの抗菌薬でも十分な感受性率が担保できない場合、特定の抗菌薬を組み合わせた場合の感受性率を算出する(例: meropenem と gentamicin)ことで、経験的治療の信頼性を高めることができる¹³³⁾。

アンチバイオグラムは作成するだけでは意味が無く、それが有効活用されるための工夫も必要となる¹³⁴⁾。例えば、施設内独自の経験的治療選択肢を示す感染症治療ガイドラインあるいは臨床決定サポートツールの作成に活用されることで、経験的治療の失敗率を減少させることができたり¹³⁵⁾、あるいは通常のアンチバイオグラムに加えて、例えば感染臓器別に頻

度の高い菌種に限定して提示するなど、より理解しやすい簡略化された形式のアンチバイオグラムを作成することも有用である¹³⁶⁾。アンチバイオグラムの有効活用のためには、臨床医にただアンチバイオグラムを開示するのではなく、その有効活用法について教育することで、アンチバイオグラムが誤って利用されることを防ぎ(例: *P. aeruginosa* による肺炎の経験的治療にアンチバイオグラムで感受性率が高いアミノグリコシド系が選択される)、有効に利用されるようになる¹³⁷⁾¹³⁸⁾。

近年 RDT の進化によって、菌種同定や耐性機序は従来よりも飛躍的に短時間で検出可能となっている。特に MALDI-TOF/MS の利用によって迅速に菌種が同定されることで、アンチバイオグラムがより経験的治療に活用しやすい状況が提供されるようになった。その一方で、前述のように耐性決定因子が単一の場合には RDT によって標的治療の決定が可能であるが、そうでなくて、(多くのグラム陰性桿菌のように)耐性決定因子が複数存在する(しかもそれらが同時に関与しうる)場合には、最終的な感受性検査が確定するまでの経験的治療をアンチバイオグラムに依存せざるをえないことになる¹³⁹⁾。将来的には、weighted incidence syndromic combination antibiogram (WISCA) など、アンチバイオグラムのみならず、年齢や性別、耐性菌検出歴や抗菌薬暴露、基礎疾患などの患者情報も取り込んで適切な経験的治療薬を決定する臨床判断サポートシステムが利用できるようになるかもしれない¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。

4. 結語

AS において、臨床検査技師が最も貢献できるのは DS である。DS の具体的な介入に関して様々なプラクティスを提示したが、重要なのは、自施設で有効かつ現実的に実践可能な介入を見極めてから導入し、導入後はその効果と unintended consequence に関して定期的にフォローし、必要なら介入内容を修正していく、ということである。薬剤耐性菌に関連した DS の一環として RDT の導入が検討されることが多いが、その結果が臨床で活用されなければ意味がなく、RDT の結果をそのまま伝えるのではなく、臨床に使える形に昇華して報告する必要がある。また、グラム陰性桿菌においては、特に経験的治療が外れることが少ない状況下では、現在利用できる RDT の有用性は限定的で、迅速に薬剤感受性検査を得ることで初めて標的治療につなげることができる。最後に、日常的に意識することなく返却している薬剤感受性検査の結果が臨床医の処方行動に大きく影響していることを忘れるべきではない。感受性検査結果の報告に戦略性を持たせることで、不要な広域抗菌薬の使用を減らすことができる。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf 2023年7月9日現在。

- 2) World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva. World Health Organization, 2015.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
2023年7月9日現在.
- 3) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000120769.pdf>
2023年7月9日現在.
- 4) Gu, Y, Y Fujimoto, N Ohmagari. 2021. Outcomes and future prospect of Japan's national action plan on antimicrobial resistance (2016-2020). *Antibiotics (Basel)* 10: 1293.
- 5) 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2023-2027.
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf
2023年8月2日現在.
- 6) 厚生労働省. 平成30年度診療報酬改定について.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html> 2023年8月2日現在.
- 7) 厚生労働省. 令和2年度診療報酬改定について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00027.html 2023年8月2日現在.
- 8) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 2017. 抗微生物薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス Guidance for implementing an antimicrobial stewardship program in Japan. *環境感染誌* 32: 1-38.
- 9) Morency-Potvin, P, DN Schwartz, RA Weinstein. 2017. Antimicrobial stewardship: how the microbiology laboratory can right the ship. *Clin Microbiol Rev* 30: 381-407.
- 10) Miller, JM, MJ Binnicker, S Campbell, et al. 2018. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the infectious disease society of America and the American society for microbiology. *Clin Infect Dis* 67: 813-816.
- 11) Barlam, TF, SE Cosgrove, LM Abbo, et al. 2016. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62: 1197-1202.
- 12) Centers of disease control and prevention (CDC). The core elements of hospital antibiotic stewardship: 2019.
<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf> 2023年8月5日現在.
- 13) Centers of disease control and prevention (CDC). Key activities and roles for microbiology laboratory staff in antibiotic stewardship programs. Updated: August 2020.
<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/pdfs/Key-Activities-Laboratory-Stewardship-508.pdf> 2023年8月15日現在.
- 14) World Health Organization (WHO). Diagnostic stewardship. A guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites. WHO; 2016.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251553/WHO-DGO-AMR-2016.3-eng.pdf> 2023年8月15日現在.
- 15) Morgan, DJ, PM Malani, DJ Diekema, et al. 2023. Diagnostic stewardship to prevent diagnostic error. *JAMA* 329: 1255-1256.
- 16) Zakhour, J, SF Haddad, A Kerbage, et al. 2023. Diagnostic stewardship in infectious diseases: a continuum of antimicrobial stewardship in the fight against antimicrobial resistance. *Int J Infect Antimicrob Agents* 62: 106816.
- 17) Morgan, DJ, P Malani, DJ Diekema, et al. 2017. Diagnostic stewardship-leveraging the laboratory to improve antimicrobial use. *JAMA* 318: 607-608.
- 18) Patel, R, FC Fang. 2018. Diagnostic stewardship: opportunity for a laboratory-infectious disease partnership. *Clin Infect Dis* 67: 799-801.
- 19) Fabre, V, A Davis, DJ Diekema, et al. 2023. Principles of diagnostic stewardship: a practical guide from the society for healthcare epidemiology of America diagnostic stewardship task force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 44: 178-185.
- 20) Curren, EJ, JD Lutgring, S Kabbani, et al. 2022. Advancing diagnostic stewardship for healthcare-associated infections, antibiotic resistance, and sepsis. *Clin Infect Dis* 74: 723-728.
- 21) Advani, SD, KC Claeys. 2023 Aug 1. Behavioral strategies in diagnostic stewardship. *Infect Dis Clin North Am* S0891-5520(23)0004-X.
- 22) Yoshimura, J, K Yamanaka, Y Ohta, et al. 2022. Effect of Gram stain-guided initial antibiotic therapy on clinical response in patients with ventilator-associated pneumonia: The GRACE-VAP randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 5: e226136.
- 23) Zwang, O, RK Albert. 2006. Analysis of strategies to improve cost effectiveness of blood cultures. *J Hosp Med* 1: 272-276.
- 24) Coburn, B, AM Morris, G Tomlinson, et al. 2012. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA* 308: 502-511.
- 25) Fabre, V, AM Milstone, SC Keller, et al. 2018. Prescribers' knowledge, attitudes and perceptions about adult blood culturing practices for adult hospitalized patients: a call for action. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39: 1394-1396.
- 26) Fabre, V, E Klein, AB Salinas, et al. 2020. A diagnostic stewardship intervention to improve blood culture use among adult nonneutropenic inpatients: the DISTRIBUTE study. *J Clin Microbiol* 58: e01053-20.
- 27) Baron, EJ, MP Weinstein, WM Dunne, et al. 2005. CUMITECH 1C: Blood cultures IV, ASM press, Washington D. C.
- 28) Hashimoto, T, D Shiojiri, N Ohmagari. 2021. A retrospective study of the optimal number of blood cultures at a hospital in Japan. *Tohoku J Exp Med* 253: 233-239.
- 29) Fabre, V, SL Sharara, AB Salinas, et al. 2020. Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis* 71: 1339-1347.
- 30) Nicolle, LE, K Gupta, SF Bradley, et al. 2019. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of

- America. Clin Infect Dis 68: e83-e110.
- 31) Sick-Samuels, AC, M Linz, J Bergmann, et al. 2021. Diagnostic stewardship of endotracheal aspirate cultures in PICU. Pediatrics 147: e20201634.
 - 32) Rock, C, O Abosi, S Bleasdale, et al. 2022. Clinical decision support systems to reduce unnecessary *Clostridioides difficile* testing across multiple hospitals. Clin Infect Dis 75: 1187-1193.
 - 33) Tedeschi, S, L Negosanti, R Sgarzani, et al. 2017. Superficial swab versus deep-tissue biopsy for the microbiological diagnosis of local infection in advanced-stage pressure ulcers of spinal-cord-injured patients: a prospective study. Clin Microbiol Infect 23: 943-947.
 - 34) Ancker, JS, A Edwards, S Nosal, et al. 2017. Effects of workload, work complexity, and repeated alerts on alert fatigue in a clinical decision support system. BMC Med Inform Decis Mak 17: 360.
 - 35) Barry, C, S Kaufman, D Feinstein, et al. 2020. Optimization of the order menu in the electronic health record facilitates test patterns consistent with recommendations in the choosing wisely institute. Am J Clin Pathol 153: 94-98.
 - 36) Krasowski, MD, D Chudzik, A Dolezal, et al. 2015. Promoting improved utilization of laboratory testing through changes in an electronic medical record: experience at an academic medical center. BMC Med Inform Decis Mak 15: 11.
 - 37) Mizusawa, M, BA Small, YJ Hsu, et al. 2019. Prescriber behavior in *Clostridioides difficile* testing: a 3-hospital diagnostic stewardship intervention. Clin Infect Dis 69: 2019-2021.
 - 38) 日本臨床微生物学会 検査法ガイド等作成委員会 検体採取・輸送・保存方法および POCT 検査法ガイド作業部会. 2022. 第 II 章 各論 (各種検体の採取・輸送・保存). 検体採取・輸送・保存方法および POCT 検査法ガイド. 日臨微誌 32: 9-13.
 - 39) 清佑麻紀子, 木部泰志, 口広智一, 他. 2022. Diagnostic Stewardship : DS の実践ガイド. 日臨微誌 32: 5-14.
 - 40) Ramirez, P, M Gordon, C Cortes, et al. 2015. Blood culture contamination rate in an intensive care setting: effectiveness of an education-based intervention. Am J Infect Control 43: 844-847.
 - 41) Luu, A, F Dominguez, B Yeshoua, et al. 2021. Reducing catheter-associated urinary tract infections via cost-saving diagnostic stewardship. Clin Infect Dis 72: e883-e886.
 - 42) Klatte, JM, R Selvarangan, MA Jackson, et al. 2016. Reducing overutilization of testing for *Clostridium difficile* infection in a pediatric hospital system: a quality improvement initiative. Hosp Pediatr 6: 9-14.
 - 43) Kociolek, LK, M Bovee, D Carter, et al. 2017. Impact of a healthcare provider educational intervention on frequency of *Clostridium difficile* polymerase chain reaction testing in children: a segmented regression analysis. J Pediatric Infect Dis Soc 6: 142-148.
 - 44) Lee, ALH, ECM Leung, MKP Lee, et al. 2021. Diagnostic stewardship programme for urine culture: impact on antimicrobial prescription in a multi-centre cohort. J Hosp Infect 108: 81-89.
 - 45) Apisarnthanarak, A, HB Kim, LSP Moore, et al. 2022. Utility and applicability of rapid diagnostic testing in antimicrobial stewardship in the Asia-Pacific region: a delphi consensus. Clin Infect Dis 74: 2067-2076.
 - 46) Messacar, K, SK Parker, JK Todd, et al. 2017. Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: the role of diagnostic and antimicrobial stewardship. J Clin Microbiol 55: 715-723.
 - 47) Blaschke, A, AL Hersh, SE Beekmann, et al. 2015. Unmet diagnostic needs in infectious disease. Diagn Microbiol Infect Dis 81: 57-59.
 - 48) Polage, CR, CE Gyorke, MA Kennedy, et al. 2015. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* infection in the molecular test era. JAMA Intern Med 175: 1792-1801.
 - 49) Prost, C, R Hanula, K Katergi, et al. 2023 August 30. Clinical outcomes and management of NAAT-positive/toxin-negative *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis ciad523.
 - 50) Saarela, E, T Tapiainen, J Kauppi, et al. 2020. Impact of multiplex respiratory virus testing on antimicrobial consumption in adults in acute care: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect 26: 506-511.
 - 51) Jeon, YD, H Sesong, D Kim, et al. 2018. Impact of matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometric evaluation on the clinical outcomes of patients with bacteremia and fungemia in clinical settings lacking an antimicrobial stewardship program: a pre-post quasi experimental study. BMC Infect Dis 18: 385.
 - 52) Banerjee, R, CB Teng, SA Cunningham, et al. 2015. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. Clin Infect Dis 61: 1071-1080.
 - 53) Timbrook, TT, JB Morton, KW McConeghy, et al. 2017. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 64: 15-23.
 - 54) Pliakos, EE, N Andreatos, F Shehadeh, et al. 2018. The cost-effectiveness of rapid diagnostic testing for diagnosis of bloodstream infections with or without antimicrobial stewardship. Clin Microbiol Rev 31: e00095-17.
 - 55) Patel, TS, R Kaakeh, JL Nagel, et al. 2016. Cost analysis of implementing matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry plus real-time antimicrobial stewardship intervention for bloodstream infections. J Clin Microbiol 55: 60-67.
 - 56) MacGowan, A, S Grier, M Stoddart, et al. 2020. Impact of rapid microbial identification on clinical outcomes in bloodstream infection: the RAPIDO randomized trial. Clin Microbiol Infect 26: 1347-1354.
 - 57) Wilen, CB, CL Monaco, J Hoppe-Bauer, et al. 2015. Criteria for deducing unnecessary testing for herpes simplex virus, and enterovirus in cerebrospinal fluid samples from adults. J Clin Microbiol 53: 887-895.
 - 58) Nguyen, DT, E Yeh, S Perry, et al. 2010. Real-time PCR testing for *mecA* reduces vancomycin usage and length

- of hospitalization for patients infected with methicillin-sensitive Staphylococci. *J Clin Microbiol* 48: 785-790.
- 59) Giacobbe, DR, T Giani, M Bassetti, et al. 2020. rapid microbiological tests for bloodstream infections due to multidrug resistant Gram-negative bacteria: therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 26: 713-722.
 - 60) Dare, RK, K Lusardi, C Pearson, et al. 2021. Clinical impact of Accerelate Pheno rapid blood culture detection system in bacteremic patients. *Clin Infect Dis* 73: e4616-e4626.
 - 61) Banerjee, R, L Komarow, A Virk, et al. 2021. Randomized trial evaluating clinical impact of rapid identification and susceptibility testing for Gram-negative bacteremia: RAPIDS-GN. *Clin Infect Dis* 73: e39-e46.
 - 62) Ehren, K, A Meibner, N Jazmati, et al. 2020. Clinical impact of rapid species identification from positive blood cultures with same-day phenotypic antimicrobial susceptibility testing on the management and outcome of bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 70: 1285-1293.
 - 63) Elliott, G, M Malczynski, VO Barr, et al. 2019. Evaluation of the impact of the Accelerate Pheno™ system on time to result for differing antimicrobial stewardship intervention models in patients with gram-negative bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 19: 942.
 - 64) Banerjee, R, R Humphries. 2021. rapid antimicrobial susceptibility testing methods for blood cultures and their clinical impact. *Front Med (Lausanne)* 8: 635831.
 - 65) Kim, JH, I Kim, CK Kang, et al. 2021. Enhanced antimicrobial stewardship based on rapid phenotypic antimicrobial susceptibility testing for bacteraemia in patients with hematological malignancies: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 27: 69-75.
 - 66) Anton-Vazquez, V, P Hine, S Krishana, et al. 2021. Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection. *Cochrane Database Sys Rev* 5: CD013235.
 - 67) Jonasson, E, E Matuschek, G Kahlmeter. 2020. The EUCAST rapid disc diffusion method for antimicrobial susceptibility testing directly from positive blood culture bottles. *J Antimicrob Chemother* 75: 968-978.
 - 68) Chandrasekaran, S, A Abbott, S Campeau, et al. 2018. Direct-from-blood-culture disk diffusion to determine antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia: preliminary report from the clinical and laboratory standards institute methods development and standardization working group. *J Clin Microbiol* 56: e01678-17.
 - 69) European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). 2019. Methodology-EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from positive blood culture bottles, version 1.0., EUCAST, Vaxjo, Sweden.
 - 70) Clinical and laboratory standards institute (CLSI). 2022. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI supplement M100, 32th ed, CLSI, Wayne PA.
 - 71) Savage, TJ, S Rao, J Joerger, et al. 2021. Predictive value of direct disk diffusion testing from positive blood cultures in a children's hospital and its utility in antimicrobial stewardship. *J Clin Microbiol* 59: e02445-20.
 - 72) Jhaveri, TA, A Taqui, JC Pearson, et al. 2023. Impact of direct disk diffusion testing on time to optimal antibiotic therapy. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 3: e59.
 - 73) Howard-Anderson, JR, S Ashraf, EC Overton, et al. 2020. Sustained decrease in urine culture utilization after implementing a reflex urine culture intervention: a multicenter quasi-experimental study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 41: 369-371.
 - 74) Sarg, M, GE Waldrop, MA Beier, et al. 2016. Impact of changes in urine culture ordering practice on antimicrobial utilization in intensive care units at an academic medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37: 448-454.
 - 75) McDonald, LC, DN Gerding, S Johnson, et al. 2018. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases society of America (IDSA) and society for healthcare epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 66: e1-e48.
 - 76) Nix, CD, WB Messer, ML Hale, et al. 2021. Impact of a *Clostridioides difficile* testing computerized clinical decision support tool on an adult stem cell transplantation and hematologic malignancies unit. *Transplant Cell Ther* 27: 94.e1-94.e5.
 - 77) Henning, C, N Aygul, P Dinnetz, et al. 2019. Detailed analysis of the characteristics of sample volume in blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 57: e00268-19.
 - 78) Khare, R, T Kothari, J Castagnaro, et al. 2020. Active monitoring and feedback to improve blood culture fill volumes and positivity across a large integrated health system. *Clin Infect Dis* 70: 262-268.
 - 79) Dhalwal, M, N Daneman. 2023. Utility of differential time to positivity in diagnosing central line-associated bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 77: 428-437.
 - 80) Mermel, LA, M Allon, E Bouza, et al. 2009. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 49: 1-45.
 - 81) Peterson, LR, BA Smith. 2015. Nonutility of catheter tip cultures for the diagnosis of central line-associated bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 60: 492-493.
 - 82) Ulrich, P, AJ Lepak, DJ Chen. 2022. Diagnostic and therapeutic utility of positive intravascular catheter tip cultures. *Microbiol Spectr* 10: e0402222.
 - 83) Lai, YL, J Adjemian, EE Ricotta, et al. 2019. Dwindling utilization of central venous catheter tip cultures: an analysis of sampling trends and clinical utility at 128 US hospitals, 2009-2014. *Clin Infect Dis* 69: 1797-1800.
 - 84) Franco-Paredes, C, LA Marcos, AF Henao-Martinez, et al. 2018. Cutaneous mycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev* 32: e00069-18.
 - 85) Lindeboom, JA, LESB van Coppenraet, D van Soolingen, et al. 2011. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Mycobacterium haemophilum* infections. *Clin Mi-*

- crobiol Rev 24: 701-717.
- 86) 中島 弘. 1998. 皮膚抗酸菌症 その臨床と本邦報告例. メジカルセンス 8-10.
 - 87) Petti, CA, HS Bhally, MP Weinstein, et al. 2006. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. J Clin Microbiol 44: 257-259.
 - 88) Wilson, ML. 2020. Critical factors in the recovery of pathogenic microorganisms in blood. Clin Microbiol Infect 26: 174-179.
 - 89) Araoka, H, M Baba, M Kimura, et al. 2014. Clinical characteristics of bacteremia caused by *Helicobacter cinaedi* and time required for blood cultures to become positive. J Clin Microbiol 52: 1519-1522.
 - 90) Osmon, DR, EF Berbari, AR Berendt, et al. 2013. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 56: e1-e25.
 - 91) Bossard, DA, B Ledergerber, PO Zingg, et al. 2016. Optimal length of cultivation time for isolation of *Propionibacterium acnes* in suspected bone and joint infections is more than 7 days. J Clin Microbiol 54: 3043-3049.
 - 92) Hooton, TM, PL Roberts, ME Cox, et al. 2013. Voided mid-stream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. N Eng J med 369: 1883-1891.
 - 93) Leber, AL. 2016. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 4th ed. ASM press, Washington, DC.
 - 94) Clinical laboratory standards institute (CLSI). 2018. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. CLSI supplement M07, 11th ed. CLSI, Wane PA.
 - 95) Simner, PJ, CA Rauch, IW Martin, et al. 2020. Rising the bar: improving antimicrobial resistance detection by clinical laboratories by ensuring use of current breakpoints. Open Forum Infect Dis 9: ofac007.
 - 96) Huang, HY, CF Wang, PL Lu, et al. 2021. Clinical impact of the revised CLSI levofloxacin breakpoints in patients with *Enterobacterales* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 65: e00074-21.
 - 97) Humphries, RM, AN Abbott, JA Hindler. 2019. Understanding and addressing CLSI breakpoint revisions: a primer for clinical laboratories. J Clin Microbiol 57: e00203-19.
 - 98) Bhowmick, T, TJ Kirn, F Hetherington, et al. 2018. Collaboration between an antimicrobial stewardship team and the microbiology laboratory can shorten time to directed antibiotic therapy for methicillin-susceptible staphylococcal bacteremia and to discontinuation of antibiotics for coagulase-negative staphylococcal contaminants. Diagn Microbiol Infect Dis 92: 214-219.
 - 99) Musgrove, MA, RM Kenney, RE Kendall, et al. 2018. Microbiology comment nudge improves pneumonia prescribing. Open Forum Infect Dis 5: ofy162.
 - 100) Leis, JA, GW Rebick, N Daneman, et al. 2014. Reducing antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria among noncatheterized inpatients: a proof-of-concept study. Clin Infect Dis 58: 980-983.
 - 101) Langford, BJ, N Daneman, C Diong, et al. 2021. Antibiotic susceptibility reporting and association with antibiotic prescribing: a cohort study. Clin Microbiol Infect 27: 568-575.
 - 102) 西村 翔. 2021. 基礎から臨床につなぐ薬剤耐性菌のハナシ.[第29回]selective reportingを導入してみよう. J-IDEO 5: 914-929.
 - 103) European centre for disease prevention and control (ECDC). Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm, ECDC; 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf> 2023年9月3日現在.
 - 104) Centers for disease control and prevention. 2020. Selective reporting of antimicrobial susceptibility testing results: a primer for antibiotic stewardship programs, CDC.
 - 105) Pulcini, C, G Tebano, NT Mutters, et al. 2017. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. Int J Antimicrob Agents 49: 162-166.
 - 106) Kahlmeter, G, N Thilly, C Pulcini. 2021. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: less is more. Clin Microbiol Infect 27: 503-505.
 - 107) Clinical and laboratory standards institute (CLSI). 2023. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI supplement M100, 33th ed, CLSI, Wayne PA.
 - 108) The royal college of pathologists of Australasia. 2021. Guideline. Selective reporting antimicrobials in Australia ver. 2.0, RCPA.
 - 109) Al-Tawfiq, JA, H Momattin, F Al-Habboubi, et al. 2015. Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. J Infect Public Health 8: 379-384.
 - 110) 窪田衣里子, 他. 当院における selective reporting の取り組み, web O22-05, 一般演題, 22 抗菌薬適正使用・AST 活動, 第 32 回臨床微生物学会, web 会期 2020 年 1 月 29 日～3 月 31 日.
 - 111) National center for global health and medicine, AMR clinical reference center. 感染対策連携共通プラットフォーム J-SIPHE 年報 2021 付録. 2021.1.-2021.12. Oct. 2022. https://amr.ncgm.go.jp/pdf/j-siphe_2021furoku.pdf 2023年9月3日現在.
 - 112) Arena, CJ, RM Kenney, RE Kendall, et al. 2023. Respiratory culture nudge improves antibiotic prescribing for *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* lower respiratory tract infections. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol 3: e23.
 - 113) Lopez-Cortes, LE, MDD Toro, J Galvez-Acebal, et al. 2013. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 57: 1225-1233.
 - 114) Takesue, Y, T Ueda, H Mikamo, et al. 2015. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. J Antimicrob Chemother 70: 587-593.

- 115) Wenzler, E, F Wang, DA Goff, et al. 2017. An automated, pharmacist-driven initiative improves quality of care for *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 65: 194-200.
- 116) Waters, VJ, TJ Kidd, R Canton, et al. 2019. Reconciling antimicrobial susceptibility testing and clinical response in antimicrobial treatment of chronic cystic fibrosis lung infections. Clin Infect Dis 69: 1812-1816.
- 117) Clinical and laboratory standards institute (CLSI). 2020. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic Actinomycetes. CLSI supplement M24, 3rd ed, CLSI, Wayne PA.
- 118) Langford, BJ, E Leung, R Haj, et al. 2019. Nudging in microbiology laboratory evaluation (NIMBLE): a scoping review. Infect Control Hosp Epidemiol 40: 1400-1406.
- 119) Skodvin, B, K Aase, E Charani, et al. 2015. An antimicrobial stewardship program initiative: a qualitative study on prescribing practices among hospital doctors. Antimicrob Resist Infect Control 4: 24.
- 120) Skodvin, B, K Aase, AL Brekken, et al. 2017. Addressing the key communication barriers between microbiology laboratories and clinical units: a quantitative study. J Antimicrob Chemother 72: 2666-2672.
- 121) 日馬由貴, 犬塚和久, 船橋恵二, 他. 2019. 病院の検査室における血液培養検査対応の現状. 日臨微誌 29: 36-39.
- 122) Tabak, YP, L Vankeepuram, G ye, et al. 2018. blood culture turnaround time in U. S. acute care hospitals and implications for laboratory process optimization. J Clin Microbiol 56: e00500-18.
- 123) Idelevich, EA, H Seifert, M Sundqvist, et al. 2019. Microbiological diagnostics of bloodstream infections in European ESGBIES survey. Clin Microbiol Infect 25: 1399-1407.
- 124) Barenfanger, J, DR Graham, L Kolluri, et al. 2008. Decreased mortality associated with prompt gram staining of blood cultures. Am J Clin Pathol 130: 870-876.
- 125) Schneiderhan, W, A Grundt, S Worner, et al. 2013. Work flow analysis of around-the-clock processing of blood culture and integrated MALDI-TOF mass spectrometry analysis for the diagnosis of bloodstream infections. Clin Chem 59: 1649-1656.
- 126) Morton, B, S Nagaraja, A Collins, et al. 2015. A retrospective evaluation of critical care blood culture yield — do support services contribute to the “weekend effect”? PLoS One 10: e0141361.
- 127) Clinical and laboratory standards institute (CLSI). 2014. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. CLSI supplement M39 4th ed, CLSI, Wayne, PA.
- 128) Xu, R, RE Polk, L Stencel, et al. 2012. Antibigram compliance in university healthsystem consortium participating hospitals with clinical and laboratory standards institute guidelines. Am J Health Syst Pharm 69: 598-606.
- 129) Klinker, KP, LK Hidayat, CA Deryke, et al. 2021. Antimicrobial stewardship and antibiograms: importance of moving beyond traditional antibiograms. Ther Adv Infect Dis 8: 20499361211011373.
- 130) Puzniak, L, DD DePestel, A Srinivasan, et al. 2019. A combination antibiogram evaluation for *Pseudomonas aeruginosa* in respiratory and blood sources from intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in U. S. hospitals. Antimicrob Agents Chemother 63: e02564-18.
- 131) Kock, R, F Schuler, EA Idelevich, et al. 2021. Variability of antibiograms: how often do changes in the antimicrobial susceptibility pattern occur in isolates from on patient? Clin Microbiol Infect 27: 1638-1643.
- 132) Anderson, DJ, B Miller, R Marfatia, et al. 2012. Ability of an antibiogram to predict *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to targeted antimicrobials based on hospital day of isolation. Infect Control Hosp Epidemiol 33: 589-593.
- 133) Pogue, JM, C Alaniz, PL Carver, et al. 2011. role of unit-specific combination antibiogram for improving the selection of appropriate empiric therapy for gram-negative pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 32: 289-292.
- 134) Tallman, GB, RA Vilches-Tran, MR Elman, et al. 2018. Empiric antibiotic prescribing decisions among medical residents: the role of the antibiogram. Infect Control Hosp Epidemiol 38: 578-583.
- 135) Eudaley, ST, AE Mihm, R Higdon, et al. 2019. Development and implementation of a clinical decision support tool for treatment of uncomplicated urinary tract infections in a family medicine resident clinic. J Am Pharm Assoc (2003) 59: 579-585.
- 136) Truong, WR, L Hidayat, MA Bolaris, et al. 2021. The antibiogram: key considerations for its development and utilization. JAC Antimicrob Resist 3: dlab060.
- 137) Liang, B, JS Wheeler, LM Blanchette. 2016. Impact of combination antibiogram and related education on inpatient fluoroquinolone prescribing patterns for patients with health care-associated pneumonia. Ann Pharmacother 50: 172-179.
- 138) El-Sokkary, RH, EM Negm, HA Othaman, et al. 2020. Stewardship actions for device associated infections: an intervention study in the emergency intensive care unit. J Infect Public Health 13: 1927-1931.
- 139) Arena, F, T Giani, S Pollini, et al. 2017. Molecular antibiogram in diagnostic clinical microbiology: advantages and challenges. Future Microbiol 12: 361-364.
- 140) Ridgway, JP, A Robicsek, N Shah, et al. 2021. A randomized controlled trial of an electronic clinical decision support tool for inpatient antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 72: e265-e271.
- 141) MacFadden, DR, B Coburn, N Shah, et al. 2019. Decision-support models for empiric antibiotic selection in Gram-negative bloodstream infections. Clin Microbiol Infect 25: 108.e1-108.e7.

Opportunities for antimicrobial susceptibility testing contribution to antimicrobial stewardship

Sho Nishimura

Hyogo prefectural Harima-Himeji general medical center

Although physicians and pharmacists are generally seen as taking the initiative in antimicrobial stewardship, clinical laboratory technicians actually play a major role in the process. This is because accurate microbiological diagnosis is indispensable for facilitating this interdisciplinary effort. Among the various microbiological tests, antimicrobial susceptibility testing has the greatest impact on the selection of antimicrobials. Rapid diagnostic tests (RDTs) based on molecular diagnosis, including that of antimicrobial resistance gene sequences, have advanced remarkably in recent years. However, conventional phenotypic antimicrobial susceptibility testing is still indispensable, especially for gram-negative rods, the antimicrobial resistance of which could involve multiple resistance mechanisms. Because definitive therapy is difficult to determine without the results of phenotypic antimicrobial susceptibility testing, clinical laboratory technicians are required to perform accurate and rapid drug susceptibility testing. Additionally, clinicians typically have difficulty in interpreting RDT results, and such tests can only be useful if the results are translated into information that is accessible to clinicians and reported in a timely manner. Finally, the strategy used to report antimicrobial susceptibility testing results greatly affects the clinician's choice of antimicrobial agents. For example, reporting the results of unnecessary broad-spectrum antimicrobial susceptibilities increases the odds that a broad-spectrum antimicrobial will be selected. Although the clinician is ultimately responsible for selecting the antimicrobial agent, clinical laboratory technicians should be aware that they are partly responsible for influencing that decision.