

令和 7 年度 学 位 論 文

論 文 題 目

〈邦 文〉

抗菌薬適正使用を推進するための抗菌薬サーベイランスシステムの開発と応用に関する研究

〈欧 文〉

Study on the development and application of an antimicrobial surveillance system for promoting antimicrobial stewardship

名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程

氏 名

酒井 幹康

本論文は、次の報告の内容を総括したものである。

1. **Mikiyasu Sakai, Takamasa Sakai, Toshitaka Watariguchi, Atsushi Kawabata, Fumiko Ohtsu:** Development and validation of an automated antimicrobial surveillance system based on indications for antimicrobial administration
Journal of Infection and Chemotherapy, **31**, 1 (2025)
DOI: 10.1016/j.jiac.2024.07.012.
2. **Mikiyasu Sakai, Takamasa Sakai, Toshitaka Watariguchi, Atsushi Kawabata, Mana Shirai, Mitsumi Kakimoto, Yuki Hirao, Fumiko Ohtsu:** Effectiveness of antimicrobial stewardship program using an automated antimicrobial surveillance system based on indication for antimicrobial administration
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences, **12**, 9 (2026)
DOI: 10.1186/s40780-025-00528-0
3. **Mikiyasu Sakai, Takamasa Sakai, Fumiko Ohtsu:** Short-course treatment for community-acquired pneumonia in adults aged less than 65 years in Japan: A descriptive study using large healthcare claims database
Journal of Infection and Chemotherapy, **31**, 5 (2025)
DOI: 10.1016/j.jiac.2025.102698.

目次

略号一覧	4
緒論	6
第 1 章 感染症名別の自動抗菌薬サーベイランスシステムの開発と検証	10
1-1 緒言	10
1-2 方法	12
1) APBSS の開発	12
2) APBSS の妥当性検証における対象患者	17
3) PPS によるデータ収集	17
4) APBSS によるデータ抽出	18
5) 統計解析	18
6) 倫理的配慮	19
1-3 結果	19
1) APBSS の開発	19
2) APBSS の妥当性検証	21
(1) 対象患者および患者背景	21
(2) APBSS の精度	21
3) データ収集に要する時間	28
1-4 考察	28
1-5 小括	30
第 2 章 感染症名別の自動抗菌薬サーベイランスシステムを使用した抗菌薬適正使用支援活動の評価	32
2-1 緒言	32
2-2 方法	34
1) 研究デザイン	34
2) 患者背景	35
3) 研究対象期間における AS 活動	35
4) 介入	35
(1) APBSS サーベイランスデータの作成	35
(2) APBSS サーベイランスデータを用いた介入	37
(3) pre-intervention 期間における AS 活動	37

5) 評価項目	37
6) 統計処理.....	37
7) 倫理的配慮	38
2-3 結果.....	39
1) 患者背景.....	39
2) 介入内容.....	40
(1) 介入に用いた APBSS サーベイランスデータ.....	40
(2) APBSS サーベイランスデータから導いた豊田厚生病院における AS の問題点と 対策.....	44
3) 評価項目	44
(1) 全 DOT の変化.....	44
(2) 各種感染症患者における DOT の変化.....	52
2-4 考察.....	55
2-5 小括.....	57
 第3章 65歳未満の成人市中肺炎に対する短期治療：大規模保険請求データを用いた記述 研究	 59
3-1 緒言.....	59
3-2 方法.....	60
1) データソース	60
2) 対象患者	60
3) 肺炎および気管支炎・上気道炎、他の感染症の定義	61
4) 抗菌薬治療の定義.....	61
5) その他の項目に関する定義.....	62
6) 統計処理.....	62
7) 倫理的配慮	63
3-3 結果.....	64
1) 患者背景.....	64
2) 治療期間.....	66
3) 抗菌薬の選択	69
4) サブグループ解析	72
5) 感度分析	72
3-4 考察.....	73
3-5 小括.....	76

総括	77
謝辞	79
引用文献	80
付録	89

略号一覧

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (後天性免疫不全症候群)

AMU: antimicrobial use

AMR: antimicrobial resistance (薬剤耐性)

APBSS: Antimicrobial and Patient Background Surveillance System

AS: antimicrobial stewardship (抗菌薬適正使用支援)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

CAIs: community-acquired infections (市中感染症)

CCI: Charlson comorbidity index

CI: confidence interval (信頼区間)

COVID-19: coronavirus disease 2019

DPC: Diagnosis Procedure Combination

DOT: days of therapy

DRG: Diagnosis Related Group

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography (内視鏡的逆行性胆管膵管造影)

ESBL: extended-spectrum β -lactamase

GNR: gram-negative rod (グラム陰性桿菌)

HAIs: healthcare-associated infections (医療関連感染症)

HAP: hospital-acquired pneumonia (院内肺炎)

HCAP: healthcare-associated pneumonia

ICD-10: International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (国際疾病分類第 10 版)

ICU: intensive care unit (集中治療室)

ITS: interrupted time series (分割時系列解析)

JANIS: Japan Nosocomial Infections Surveillance (院内感染対策サーベイランス事業)

J-SIPHE: Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology
(感染対策連携共通プラットフォーム)

MP: medical prophylaxis (内科的予防)

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

NHCAP: nursing and healthcare-associated pneumonia (医療・介護関連肺炎)

NICU: neonatal intensive care unit (新生児集中治療室)

NPV: negative predictive value (陰性的中率)

PAF: prospective audit and feedback (早期モニタリングとフィードバック)

PDCA: Plan-Do-Check-Action

POD: postoperative day (術後日数)

PPV: positive predictive value (陽性的中率)

PPS: point prevalence survey

SMD: standardized mean difference (標準化差)

SP: surgical prophylaxis (外科的予防)

ST: sulfamethoxazole and trimethoprim

WHO: World Health Organization (世界保健機関)

緒論

薬剤耐性（Antimicrobial Resistance: AMR）は急速に増加しており、世界的に社会問題となっている。AMRに関連する死亡者数は1990年には478万人であり、2019年には494万人に増加し、2050年には822万人に達すると推定されている。この要因の一つが抗菌薬の中でも切り札とされているカルバペネム系抗菌薬の耐性菌増加である¹。したがって、カルバペネム系抗菌薬の耐性菌に対する治療薬の開発が進めば、死亡者数の増加が鈍化すると考えられる。しかし、抗菌薬の開発は年々減少しているのが現状である（Figure 1）。このような状況から、耐性菌の発生を最小限に食い止める必要があり、既存の抗菌薬を適正に使用することが求められている。

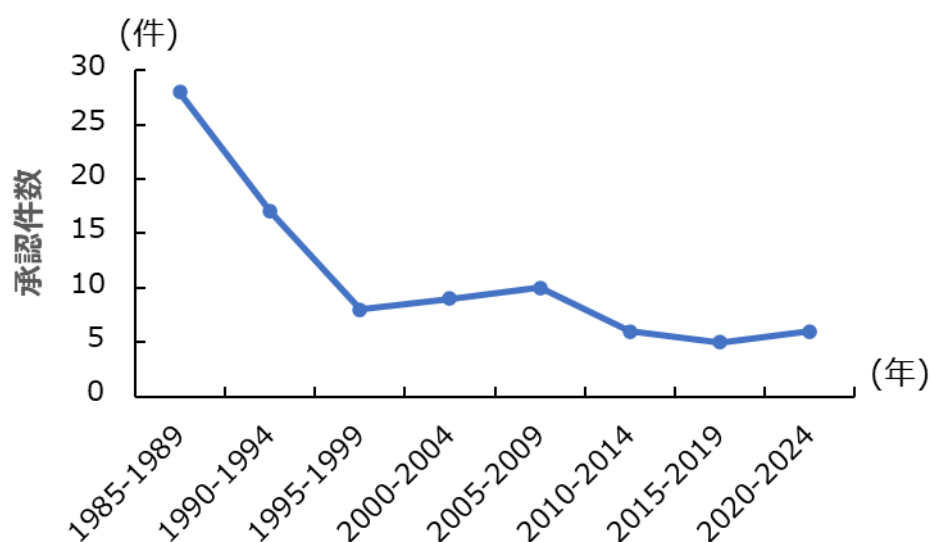


Figure 1 Number of new antimicrobial agents approved in Japan.

Adapted from Yagisawa et al.² and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, "List of Approval new drugs"³.

AMR に対処すべく、世界保健機関（World Health Organization: WHO）は2015年に「薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プラン」を採択し⁴、日本においても2016年に薬剤耐性対策アクションプランが発表された⁵。日本から発出された薬剤耐性対策アクションプランの大きな特徴は、具体的な抗菌薬使用の削減目標が掲げられて

いる点である。経口セファロスポリン系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬に加え、静注抗菌薬使用量の削減目標が設定され、2023 年に発出された薬剤耐性対策アクションプランではカルバペネム系抗菌薬使用の削減目標が新たに設定された⁶。このように、日本では抗菌薬の使用を削減する目標が設定されており、特にカルバペネム系抗菌薬などの広域抗菌薬の過剰な使用を削減することが求められている。

国内においては、AMR の対策、特に抗菌薬適正使用を促進させることを目的に、2018 年に抗菌薬適正使用支援加算が新設された⁷。本加算では、医師や薬剤師を中心に、臨床検査技師、看護師を構成員とした抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial stewardship: AS）チームを組織し、AS 活動が行われている場合に算定できるため、全国で AS 活動が盛んに行われている⁸。AS 活動では、単に抗菌薬適正使用を促す活動を行うのみならず、その活動の評価を行うことが推奨されている^{9,10}。つまり、本活動では PDCA（Plan-Do-Check-Action）サイクルを回し、活動の質を高めていく必要がある。AS 活動における Check（評価）の一つとして、抗菌薬サーベイランスが行われており、抗菌薬サーベイランスが効果的に行われていなければ、この PDCA サイクルを回すことが困難となる（Figure 2）。



Figure 2 The PDCA (Plan-Do-Check-Action) cycle in antimicrobial stewardship.

抗菌薬サーベイランスは主に抗菌薬使用量の集計により行われ、その指標としては、抗菌薬使用日数を入院延べ患者数等で標準化して算出される Days of therapy (DOT) を使用することが一般的である^{9,10}。しかし、DOT の算出には抗菌薬使用日数の情報のみ使用しており、患者背景や抗菌薬の使用目的、感染症名などの情報が得られない。細菌感染症の治療は感染症名や菌種により適正な抗菌薬・治療期間が異なるため¹¹、抗菌薬適正使用を評価する際に DOT 単独では困難であることが多い。したがって、AS 活動における PDCA サイクルを回す際には、客観的な指標に基づく評価が困難であることから、AS チームの臨床的感觉に基づいた改善計画の策定に留まらざるを得ない状況にある。海外では医療機関で日常的に収集されているデータを用いて、感染症名別に抗菌薬選択のガイドライン遵守状況や培養検査提出状況等を調査する手法が開発されている¹²。また、この手法を応用して、感染症名別に抗菌薬治療期間を監視するシステムの構築がなされている¹³。このシステムでは、入院患者に対して医師が抗菌薬を処方する際に抗菌薬の投与適応や感染症名の入力が必要となっていることから、感染症名別の抗菌薬サーベイランスが可能となっている。

このように、日常的に収集されているデータを用いて感染症名別に抗菌薬サーベイランスを行うことは AS 活動における課題を抽出するために有用と考えられる。しかし、日本では抗菌薬処方時の抗菌薬の投与適応や感染症名の入力は必須ではなく、このような抗菌薬サーベイランスを行う手法は確立されていない。また、全国規模の診療情報を用いた感染症名別の抗菌薬サーベイランスデータ、特に治療期間に関する実態を明らかにした報告は著者の知る限りない。

そこで、本研究では多くの病院で日常的に作成されているデータを利用して患者背景や検出菌と共に感染症名別の抗菌薬サーベイランスデータを作成できるシステムを開発することで、抗菌薬適正使用における PDCA サイクルを回して効率的に抗菌薬適正使用を促進することを目的とした。また、全国規模の診療情報を用いて、細菌感染症の

中でも頻度の高い市中肺炎の治療期間の実態を明らかにし、抗菌薬適正使用に向けた新たな課題を抽出するために研究を行った。

第1章では感染症名別の自動抗菌薬サーベイランスシステムを開発し、その妥当性と効率性を検証した。第2章では開発したサーベイランスシステムを用いた介入を行うことが抗菌薬適正使用に貢献できるか評価した。第3章では開発したサーベイランスシステムと同様のアルゴリズムにより、日本全国のレセプトデータベースを用いて市中肺炎の治療期間の実態を記述した。

第1章 感染症名別の自動抗菌薬サーベイランスシステムの開発と検証

1-1 緒言

抗菌薬サーベイランスは、AS 活動の評価を行う際に有用であるとされている^{9,10}。抗菌薬サーベイランスでは、主に病院全体における抗菌薬使用量の集計が行われている。抗菌薬使用量の集計の指標として広く用いられている DOT の算出には抗菌薬使用日数の情報のみ使用しており、患者背景や抗菌薬の使用目的、感染症名などの情報を得ることができない。加えて、DOT は疾患の多様性や重症度などの要因により変動するため施設間で比較することが難しい^{14,15}。そのため、AS 活動における介入対象を明らかにすることには限界がある。一方で、感染症名や患者背景等も含めてデータを収集する方法として、Point Prevalence Survey (PPS) がある。本サーベイランス手法は、ある時点における特定の集団（例、入院患者全員）における抗菌薬投与患者の割合や疾病の有病率などの情報を調査する（Figure 1-1）。PPS は、AS 活動における介入対象を特定する上で有用であることが報告されているが、実施には多大な労力を要するという欠点を持つ¹⁶⁻¹⁸。

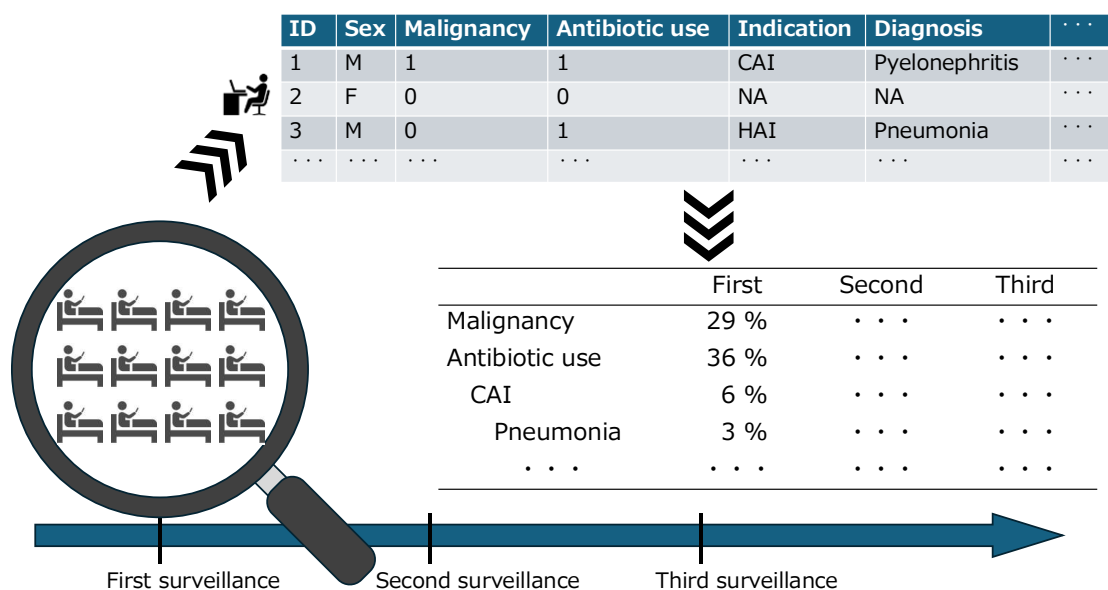


Figure 1-1 Schematic illustration of the Point Prevalence Survey (PPS) methodology. CAI, community-acquired infection; HAI, healthcare-associated infection; NA, not applicable.

日本では 2003 年から全国の急性期入院医療を行う病院においては Diagnosis Procedure Combination (DPC) 制度が導入されており、その費用の請求には DPC データが用いられている。DPC データには、年齢等の患者背景に関する情報や病名、医療処置に伴う行政請求データが含まれている¹⁹。また、日本の多くの病院では、Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) に参加しており、統一書式で培養検査に関するデータ (JANIS 検査部門提出データ、以下 JANIS データ) を作成している²⁰。JANIS データには、年齢等の患者背景に関する情報や採取検体情報、培養結果情報が含まれている²¹。これらのデータは様々な研究に利用されており、日本全国の DPC データを利用して特定の疾患に対する抗菌薬の使用状況を調査した報告や^{22,23}、DPC データと JANIS データを利用して血液悪性腫瘍患者における耐性菌の検出状況を調査した報告がある²⁴。

本研究では、DPC データと JANIS データから抗菌薬の使用状況や耐性菌の検出状況

を、投与適応や感染症名別に自動で集計・可視化する Antimicrobial and Patient Background Surveillance System (APBSS) を開発した。抗菌薬の投与適応は市中感染症 (community-acquired infections : CAIs)、医療関連感染症 (healthcare-associated infections : HAIs)、外科的予防 (surgical prophylaxis : SP)、内科的予防 (medical prophylaxis : MP)、その他のいずれかに分類される。しかし、APBSS による抗菌薬の投与適応や感染症名、併存疾患の特定精度は検証されておらず、サーベイランスデータの妥当性について評価できていない。そこで、APBSS の妥当性と効率性を評価するために、PPS により収集したサーベイランスデータを参照基準データとして、APBSS により算出したサーベイランスデータおよび算出にかかる時間を比較した。

1-2 方法

1) APBSS の開発

APBSS は、DPC データと JANIS データを R ソフトウェア (version 4.2.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いてインポートし、患者 ID データを基に両データを結合するシステムとして構築した (Figure 1-2)。本システムは、DPC データから患者背景に関する情報 (例. 年齢、性別、身長、体重、入退院時の状況等)、国際疾病分類第 10 版 (the International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision: ICD-10) に基づく診断名 (主傷病、入院契機病名、併存症、医療資源を最も投入した疾患、2 番目に医療資源を投入した疾患、続発症)、医療処置 (例. 手術、リハビリテーション、デバイスや医薬品の使用等) に伴う行政請求データが含まれている¹⁹。JANIS データには、患者背景に関する情報 (例. 年齢、性別、入院の有無等) や採取検体情報 (採取部位、検体受付日、検体採取日)、培養検査結果 (菌名、感受性) が含まれている²¹。APBSS では DPC データの抗菌薬の投与情報、手術の実施情報、培養検査の実施情報から抗菌薬の投与適応を特定し、ICD-10 コードによりコードされた病名の情報から感染症名を特定した。DPC データには検査の

結果が含まれていないため、JANIS データを結合することで培養検査の結果に関するデータを取得可能な状態とした。これにより、APBSS では患者ごとに抗菌薬の投与適応、使用された抗菌薬、年齢や併存疾患等の患者背景、耐性菌の検出状況等を特定することができ、各種サーベイランスデータの算出を可能にした。

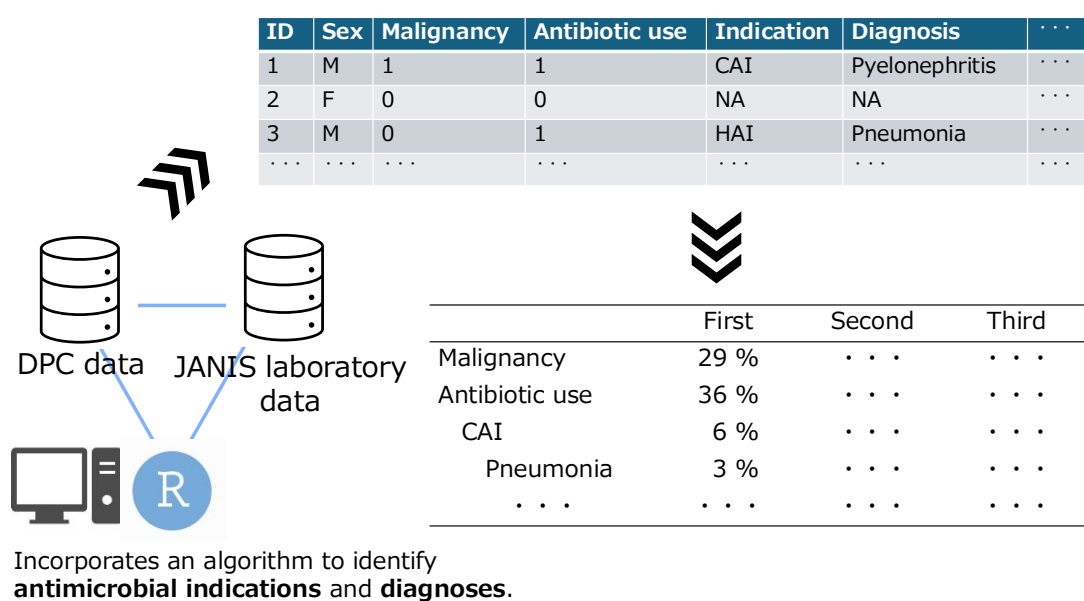


Figure 1-2 Schematic illustration of the Antimicrobial and Patient Background Surveillance System (APBSS).

CAI, community-acquired infection; HAI, healthcare-associated infection; NA, not applicable; DPC, Diagnosis Procedure Combination; JANIS, Japan Nosocomial Infections Surveillance.

APBSS では全身作用のある抗菌薬の投与に関する情報を DPC データから特定した。ただし、結核を含む抗酸菌感染症に対してのみ使用する薬剤や *Helicobacter pylori* の治療のみに使用される薬剤、抗ウイルス薬、抗真菌薬を除いた。抗菌薬の投与適応は Table 1-1 の通りに特定した。抗菌薬治療開始日および終了日は、内服マクロライド系抗菌薬および MP を除く抗菌薬使用状況から、Gap period を 3 日間として求めた。感染症名は Table 1-2 の通りに特定し、HAIs は続発症、CAIs は主傷病、入院契機病名お

よび併存症に入力された ICD-10 コードを用いた。併存疾患は主傷病、入院契機病名、併存症、医療資源を最も投入した疾患、2 番目に医療資源を投入した疾患、続発症に入力された ICD-10 コードから Quan らの報告アルゴリズムを用いて特定した²⁵。併存疾患および感染症名のうち、疑い病名として入力されたものは除外した。検出された菌種は、JANIS データを用いて特定した。対象となる培養検査結果は、検査受付日が治療開始 2 日前から治療終了日までの間であるデータとした。血液培養検査結果はコンタミネーションの定義に該当した場合には検出菌として判定しなかった。コンタミネーションの定義は National Healthcare Safety Network において、Common Commensals と定義される菌種が複数セットのうち 1 セットのみ検出された場合とした²⁶。喀痰培養検査結果は、口腔内常在菌が検出された場合には検出菌として判定しなかった。口腔内常在菌の定義は *viridans streptococci*、*Coagulase-negative staphylococci*、*Neisseria sp.*、*Haemophilus sp.* (*H. influenzae* 除く) *Corynebacterium sp.* (*C. jeikeium* 除く)、*Candida sp.*とした。

Table 1-1 Definitions of healthcare-associated infections, community-acquired infections, surgical prophylaxis, medical prophylaxis, and other reasons for APBSS

Indication of antimicrobial agents	Definitions
Healthcare-associated infections	Any of the following applies 1) Surgery was not performed during hospitalization and antimicrobials were started after the fourth day of hospitalization 2) Surgery was performed within the third day of hospitalization, no culture tests (except for oral and airway specimens) were performed between admission and surgery, and antimicrobials were continued after the fourth postoperative day or changed within the third postoperative day 3) Surgery was performed after the fourth day of hospitalization and antimicrobials were continued after the fourth postoperative day
Community-acquired infections	Healthcare-associated infections, surgical prophylaxis, medical prophylaxis, or other reason do not apply
Surgical prophylaxis	Surgery and antimicrobial therapy started on the same day, and antimicrobial therapy was completed by the third postoperative day
Medical prophylaxis	Oral co-trimoxazole was administered and any of the following applies 1) Age 18 years or older and daily dose was less than 160 mg of trimethoprim 2) Age less than 18 years and daily dose is less than 5 mg/kg of trimethoprim
Other reason (e.g. Macrolide used as prokinetic agent)	Oral macrolides were administered and there was a history of oral macrolide monotherapy during hospitalization

Table 1-2 ICD-10 codes for the identification of healthcare-associated and community-acquired infections in the APBSS

Diagnosis	ICD-10 code
Infections of the central nervous system	G00, G01, G039, G042, G049, G050, G06, G07
Endophthalmitis	H440, H441
Infection of ear nose throat larynx mouth	H60, H610, H620, H66, H670, H700, H702, H708, H709, J00, J01, J02, J03, J04, J05, J06, J36, J390, J391, K040, K041, K044, K046, K047, K050, K052, K112, K113
Acute bronchitis or exacerbations of chronic bronchitis	J20, J21, J22
Pneumonia	J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18, J69, J440, J441, J85, J86
Cystic fibrosis	E840
Cardiovascular infection	I301, I308, I309, I319, I320, I33, I40, I410, I520, T826
Gastrointestinal infection	A00, A01, A02, A03, A04, A05, A06, A09
Intra-abdominal infection	K251, K252, K255, K256, K261, K262, K265, K266, K271, K272, K275, K276, K281, K282, K285, K286, K35, K36, K37, K57, K630, K631, K632, K633, K65, K67, K750, K800, K801, K803, K804, K81, K822, K828, K830, K831, K832, K838, K85
Surgical site infection involving skin or soft tissue but not bone	T814
Cellulitis, wound, deep soft tissue not involving bone, not related to surgery	L00, L01, L02, L03, L04, L05, L08, M600, M609, M630, M650, M651, M659, M680, M710, M711, M719, M73, M750, M755, M760, M761, M765, M766, M767, M768, M770, M771, M772, M775, M778, M779
Septic arthritis, osteomyelitis of surgical site	T845, T846, T847
Septic arthritis, osteomyelitis, not related to surgery	M00, M01, M460, M461, M462, M463, M464, M465, M469, M491, M492, M493, M86
Symptomatic lower urinary tract infection	N300, N303, N308, N309, N34
Symptomatic upper urinary tract infection	N10, N12, N390
Obstetric or gynecological infections, STD in women	N70, N71, N72, N73, N74, N75, N76, N77, O23, O030, O035, O040, O045, O050, O055, O060, O065, O070, O075, O080, O411, O753, O86, O910, O911, O98
Prostatitis, epididymo-orchitis, STD in men	N41, N431, N45, N49, N51
Laboratory-confirmed bacteremia	T827 (Catheter related blood stream infection)
Clinical sepsis	A40, A41, R572
Febrile neutropenia	D70
Systemic inflammatory	R65

ICD-10: International Classification of Diseases-10th Revision

2) APBSS の妥当性検証における対象患者

国内で PPS が 7 月の第一木曜日に実施された報告があるため¹⁸、2022 年 7 月 7 日時点で豊田厚生病院（病床数 606 床）に入院していた患者全例を対象とした。APBSS では 2022 年 4 月～2022 年 10 月の DPC データを用いて 2022 年 7 月 7 日時点で入院していた患者を特定した。PPS では通常、午前 8 時時点で入院している患者を対象とする²⁷。しかし、DPC データでは時間の特定が不可能であるため、午前 8 時以前に退院した患者や午前 8 時以降に入院した患者も含めた。DPC データに掲載されていない患者、2022 年 4 月 1 日より前に入院した患者、2022 年 10 月 31 日より後に退院した患者は除外した。

3) PPS によるデータ収集

感染制御専門薬剤師とインфекションコントロールドクターの 2 人で PPS を行い、1 患者あたり 1 人の調査者が実施した。また、PPS は APBSS によるデータ抽出に先立って実施された。対象患者について、European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) のプロトコル²⁷に従って、2022 年 7 月 7 日時点における抗菌薬投与の有無を確認した。抗菌薬投与患者は、抗菌薬の投与適応や感染症名を収集した。HAIs は入院後 48 時間以上経過して発生する感染症と定義し、CAIs は HAIs 以外の感染症と定義した。感染症名は、カルテ情報や検査データを使用して評価し、ECDC プロトコルにおける感染症名で分類を行った。対象となる抗菌薬は全身作用のある抗菌薬を対象とし、結核治療で使用された抗菌薬および局所作用薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬は除外した。併存疾患は Charlson comorbidity index (CCI) の対象疾患の有無を収集した²⁸。また、調査に要した時間を測定するために、PPS でカルテを閲覧していた時間を計測した。

4) APBSS によるデータ抽出

開発した APBSS を用いて、対象患者について 2022 年 7 月 7 日時点における抗菌薬投与の有無を特定した。抗菌薬投与患者は、抗菌薬の投与適応や感染症名を特定した。抗菌薬の投与について、隔日投与や透析毎に投与されることもあるため、抗菌薬治療開始日が 2022 年 7 月 7 日以前かつ 2022 年 7 月 7 日および 2022 年 7 月 8 日に抗菌薬が入力されていた場合に抗菌薬投与ありと判定した。ただし、入院契機病名、主傷病、併存症、医療資源を最も投入した疾患、2 番目に医療資源を投入した疾患、続発症に結核（ICD-10 コード：A15-19）が入力されていた症例では、リファンピシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、カナマイシンおよびストレプトマイシンは、抗結核薬として使用された可能性を考慮し、抗菌薬の定義に含めなかった。MP においては、週 2 日間投与となる場合もあるため、2022 年 7 月 4 日から 2022 年 7 月 10 日に内服の sulfamethoxazole and trimethoprim（ST）合剤が入力されていた場合に抗菌薬投与ありと判定した。また、各種データ算出のためにプログラムが稼働している時間を計測した。

5) 統計解析

APBSS で得られたサーベイランスデータに関して、その妥当性を評価するために Cohen's kappa 係数を算出し、PPS で得られたサーベイランスデータとの一致度を評価した。加えて、感度、特異度、陽性的中率（positive predictive value：PPV）および陰性的中率（negative predictive value：NPV）を算出した。抗菌薬投与の有無および併存疾患は対象患者全例を対象とし、感染症名は PPS または APBSS において抗菌薬投与が特定された患者を対象に解析を行った。Cohen's kappa 係数は 0.81-1.00: Almost perfect、0.61-0.80: Substantial、0.41-0.60: Moderate、0.21-0.40: Fair、0.00-0.20: Slight、 ≤ 0.00 : Poor と評価した。感度、特異度、PPV および NPV は PPS で得られた結果を参照基準データとして算出した。統計解析はいずれも R（version.4.2.3. R

Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行った。

6) 倫理的配慮

本研究は豊田厚生病院治験倫理審査委員会で承認され（2023-ST18）、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針にしたがって実施された。インフォームド・コンセントの取得は免除されたが、オプトアウト方式が採用された。

1-3 結果

1) APBSS の開発

APBSS では PPS で確認する年齢や性別、使用された抗菌薬、抗菌薬使用目的、診断名、検出菌種を算出することができた（Table 1-3）。また、PPS では対象となる日の抗菌薬の情報のみ収集するが、APBSS では治療で使用された抗菌薬全ての情報を収集することができるため、Empiric therapy や Definitive therapy で使用された抗菌薬についてもデータを算出することができた。加えて、併存疾患に関する情報も算出することができた。

Table 1-3 Surveillance data content in the APBSS

Age
Sex
Body weight
Length of stay
Comorbidity
Surveillance data of Healthcare-associated infections (HAIs)
Number of HAIs
Number of detected <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Multi drug resistant <i>P. aeruginosa</i> , etc. in HAIs
Number of antimicrobial agents used per classification in HAIs (Empiric therapy* and Definitive therapy†)
Surveillance data of Community-acquired infections (CAIs)
Number of CAIs
Number of detected <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Multi drug resistant <i>P. aeruginosa</i> , etc. in CAIs
Number of antimicrobial agents used per classification in CAIs (Empiric therapy* and Definitive therapy†)
Number of antimicrobial agents used per classification in pneumonia
Number of antimicrobial agents used per classification in intra-abdominal infection
Number of antimicrobial agents used per classification in symptomatic upper urinary tract infection
Surveillance data of surgical prophylaxis
Number of surgical prophylaxis
Number of antimicrobial agents used in surgical prophylaxis
Number of medical prophylaxis
Number of other reasons in antimicrobial administration

*Empirical therapy: Antimicrobials used on date treatment started

† Definitive therapy: Antimicrobials used on day 5 of treatment

2) APBSS の妥当性検証

(1) 対象患者および患者背景

2022 年 7 月 7 日時点で入院していた患者 603 人のうち、対象となった患者は 582 人であり、抗菌薬の投与適応および感染症名の解析対象となったのは 223 人であった (Figure 1-3)。対象患者の年齢の中央値は 74.0 歳 (四分位範囲, 64.0-82.0)、18 歳未満が 19 人 (3.3%)、18 歳以上 65 歳未満が 129 人 (22.2%)、65 歳以上が 434 人 (74.6%)、327 人が男性 (56.2%)、入院期間の中央値は 16.0 日 (四分位範囲, 8.0-30.8)、49 人の患者が入院中に死亡した (8.4%)。

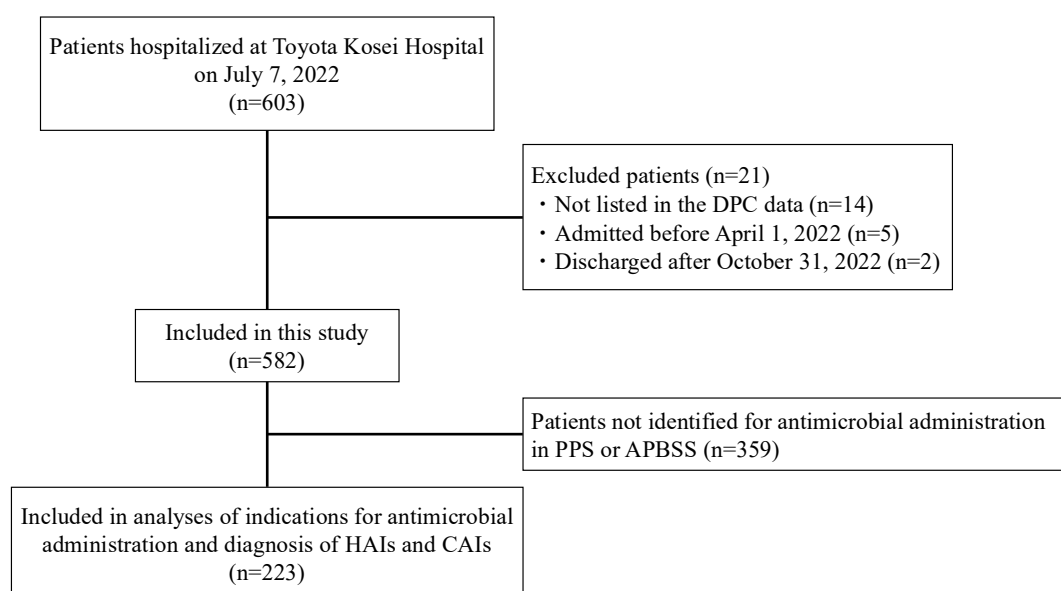


Figure 1-3 Flow diagram of patients included in this study.

DPC, diagnosis procedure combination; PPS, point prevalence survey; APBSS, antimicrobial and patient background surveillance system; HAIs, healthcare-associated infections; CAIs, community-acquired infections

(2) APBSS の精度

対象患者のうち、抗菌薬の投与が特定されたのは PPS と APBSS とともに 222 (38.1%) であり、Cohen's kappa 係数は 0.99 (95% confidence interval (CI) : 0.98-1.00)、Sensitivity (%) は 99.5 (95% CI: 97.5-100)、Specificity (%) は 99.7 (95% CI: 98.5-

100)、PPV (%) は 99.5 (95% CI: 97.5-100)、NPV (%) は 99.7 (95% CI: 98.5-100) であった。

抗菌薬の投与適応に関しては、Cohen's kappa 係数、感度、特異度、PPV、NPV は Table 1-4 の通りであり、いずれの項目も Cohen's kappa 係数は 0.81 以上であった。SP の感度が最も低く 76.6%であったが、他の項目は 80%以上であり、特異度、PPV、NPV はいずれの項目も高い結果が得られた。APBSS と PPS で結果が不一致となった症例の詳細を Table 1-5 に示す。

HAIs の感染症名に関しては、Cohen's kappa 係数、感度、特異度、PPV、NPV は Table 1-6 の通りであり、PPS で 0 件の項目は Supplemental Table 1-1 の通りであった。「肺炎」「皮膚軟部組織感染症」「発熱性好中球減少症」の Cohen's kappa 係数が 0.61 以上であったが、他の項目では件数が 0 件あるいは低い一致度であった。

CAIs の感染症名に関しては、Cohen's kappa 係数、感度、特異度、PPV、NPV は Table 1-7 の通りであり、PPS で 0 件の項目は Supplemental Table 1-2 の通りであった。「肺炎」「腹腔内感染症」「腎盂腎炎」といった主要な感染症においてはいずれも Cohen's kappa 係数が 0.61 以上と高い一致度を示し、感度 70%前後、PPV80%前後の結果が得られた。

併存疾患に関しては、Cohen's kappa 係数、感度、特異度、PPV、NPV は Table 1-8 の通りの結果が得られた。悪性腫瘍の Cohen's kappa 係数が 0.83 と高く、感度、特異度、PPV、NPV も高い結果が得られた。一方で他の多くの疾患では一致度が低い傾向にあった。

Table 1-4 Validation of the number and frequency of indications for antimicrobial administration in patients identified for antimicrobial administration in PPS or APBSS

Antimicrobial indication	Frequency (PPS), n (%)	Frequency (APBSS), n (%)	Cohen's kappa, value [95% CI]	Sensitivity, % [95% CI]	Specificity, % [95% CI]	PPV, % [95% CI]	NPV, % [95% CI]
Treatment	153 (68.6)	164 (73.5)	0.84 [0.76–0.92]	98.7 [95.4–99.8]	81.4 [70.3–89.7]	92.1 [86.8–95.7]	96.6 [88.3–99.6]
HAIs	38 (17.0)	38 (17.0)	0.81 [0.70–0.91]	84.2 [68.7–94.0]	96.8 [93.1–98.8]	84.2 [68.7–94.0]	96.8 [93.1–98.8]
CAIs	115 (51.6)	126 (56.5)	0.81 [0.73–0.89]	95.7 [90.1–98.6]	85.2 [77.1–91.3]	87.3 [80.2–92.6]	94.8 [88.4–98.3]
Surgical prophylaxis	47 (21.1)	37 (16.6)	0.82 [0.73–0.92]	76.6 [62.0–87.7]	99.4 [96.9–100]	97.3 [85.8–99.9]	94.1 [89.7–97.0]
Medical prophylaxis	27 (12.1)	29 (13.0)	0.96 [0.90–1.02]	100 [87.2–100]	99.0 [96.4–99.9]	93.1 [77.2–99.2]	100 [98.1–100]
Other reason	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00 [1.00–1.00]	100 [2.5–100]	100 [98.4–100]	100 [2.5–100]	100 [98.4–100]

PPS: Point prevalence survey

APBSS: Antimicrobial and Patient Background Surveillance System

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

CI: confidence interval

HAIs: healthcare-associated infections

CAIs: community-acquired infections

Table 1-5 Details of cases with discrepancies between PPS and APBSS in indications for antimicrobial administration

Details of discrepancy		Number of cases	Reasons for discrepancy
PPS	APBSS		
HAIs	HAIs and MP	2	Definition of antimicrobial administration
-	CAIs	1	Definition of antimicrobial administration
CAIs	-	1	Discrepancy between DPC data entry date and actual administration date for oral antimicrobial agents
CAIs	HAIs	1	Definition of antimicrobial start and end dates
CAIs	HAIs	1	Definition of antimicrobial agents (Exclusion of antimicrobial agents used only in <i>Helicobacter pylori</i> treatment)
CAIs	HAIs	1	Definition of indications for antimicrobial administration
SP	HAIs	1	Definition of indications for antimicrobial administration
SP	HAIs	2	Inappropriate use of antimicrobial agents for surgical prophylaxis (Antimicrobial administration beyond POD3)
MP	HAIs	1	Use of oral quinolone in medical prophylaxis
HAIs	CAIs	2	Definition of indications for antimicrobial administration
HAIs	CAIs	1	Developed another infection during Community-acquired infections treatment
HAIs	CAIs	2	Definition of indications for antimicrobial administration using date data rather than time-related data (DPC data has no data on time)
HAIs	CAIs	1	Hospitalized with infection the day after discharge
SP	CAIs	1	Definition of antimicrobial indication
SP	CAIs	2	Inappropriate use of antimicrobial agents for surgical prophylaxis (Antimicrobial administration beyond POD3)
SP	CAIs	4	Surgical prophylaxis for procedures (ERCP, prostate biopsy) not entered in surgical data of DPC data
SP	CAIs	1	Definition of indications for antimicrobial administration using date data rather than time-related data (DPC data has no data on time)
CAIs	SP	1	Definition of indications for antimicrobial administration

PPS: Point prevalence survey

APBSS: Antimicrobial and Patient Background Surveillance System

HAIs: healthcare-associated infections

CAIs: community-acquired infections

SP: surgical prophylaxis

MP: medical prophylaxis

POD: postoperative day

ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Table 1-6 Validation of the number and frequency of diagnoses (sites) of healthcare-associated infections in patients identified for antimicrobial administration in PPS or APBSS

Diagnosis (site)	Frequency (PPS), n (%)	Frequency (APBSS), n (%)	Cohen's kappa, value [95% CI]	Sensitivity, % [95% CI]	Specificity, % [95% CI]	PPV, % [95% CI]	NPV, % [95% CI]
Pneumonia	10 (4.5)	7 (3.1)	0.69 [0.43–0.96]	60.0 [26.2–87.8]	99.5 [97.4–100]	85.7 [42.1–99.6]	98.1 [95.3–99.5]
Intra-abdominal infection	6 (2.7)	2 (0.9)	0.24 [-0.36–0.84]	16.7 [0.4–64.1]	99.5 [97.5–100]	50.0 [1.3–98.7]	97.7 [94.8–99.3]
Surgical site infection involving skin or soft tissue but not bone	2 (0.9)	1 (0.4)	-0.01 [-1.14–1.12]	0.0 [0.0–84.2]	99.5 [97.5–100]	0.0 [0.0–97.5]	99.1 [96.8–99.9]
Cellulitis, wound, deep soft tissue not involving bone, not related to surgery	1 (0.4)	2 (0.9)	0.66 [0.01–1.32]	100 [2.5–100]	99.5 [97.5–100]	50.0 [1.3–98.7]	100 [98.3–100]
Symptomatic upper urinary tract infection	6 (2.7)	1 (0.4)	0.28 [-0.34–0.90]	16.7 [0.4–64.1]	100 [98.3–100]	100 [2.5–100]	97.7 [94.8–99.3]
Laboratory-confirmed bacteremia	1 (0.4)	0 (0.0)	0.00 [-1.96–1.96]	0.0 [0.0–97.5]	100 [98.4–100]	NA	99.6 [97.5–100]
Clinical sepsis	1 (0.4)	0 (0.0)	0.00 [-1.96–1.96]	0.0 [0.0–97.5]	100 [98.4–100]	NA	99.6 [97.5–100]
Febrile neutropenia	4 (1.8)	2 (0.9)	0.66 [0.20–1.13]	50.0 [6.8–93.2]	100 [98.3–100]	100 [15.8–100]	99.1 [96.8–99.9]
Systemic inflammatory	6 (2.7)	0 (0.0)	0.00 [-0.79–0.79]	0.0 [0.0–45.9]	100 [98.3–100]	NA	97.3 [94.2–99.0]

PPS: Point prevalence survey

APBSS: Antimicrobial and Patient Background Surveillance System

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

CI: confidence interval

NA: not applicable

Table 1-7 Validation of the number and frequency of diagnoses (sites) of community-acquired infections in patients identified for antimicrobial administration in PPS or APBSS

Diagnosis (site)	Frequency (PPS), n (%)	Frequency (APBSS), n (%)	Cohen's kappa, value [95% CI]	Sensitivity, % [95% CI]	Specificity, % [95% CI]	PPV, % [95% CI]	NPV, % [95% CI]
Infection of ear nose throat larynx mouth	2 (0.9)	3 (1.4)	0.80 [0.40–1.19]	100 [15.8–100]	99.5 [97.5–100]	66.7 [9.4–99.2]	100 [98.3–100]
Acute bronchitis or exacerbations of chronic bronchitis	1 (0.4)	2 (0.9)	0.66 [0.01–0.87]	100 [2.5–100]	99.5 [97.5–100]	50.0 [1.3–98.7]	100 [98.3–100]
Pneumonia	35 (15.7)	27 (12.1)	0.74 [0.61–0.87]	68.6 [50.7–83.1]	98.4 [95.4–99.7]	88.9 [70.8–97.6]	94.4 [90.1–97.2]
Cardiovascular infection	2 (0.9)	2 (0.9)	1.00 [1.00–1.00]	100 [15.8–100]	100 [98.3–100]	100 [15.8–100]	100 [98.3–100]
Intra-abdominal infection	34 (15.2)	31 (13.9)	0.77 [0.64–0.89]	76.5 [58.8–89.3]	97.4 [93.9–99.1]	83.9 [66.3–94.5]	95.8 [92.0–98.2]
Cellulitis, wound, deep soft tissue not involving bone, not related to surgery	8 (3.6)	4 (1.8)	0.49 [0.08–0.89]	37.5 [8.5–75.5]	99.5 [97.4–100]	75.0 [19.4–99.4]	97.7 [94.8–99.3]
Septic arthritis, osteomyelitis, not related to surgery	2 (0.9)	2 (0.9)	0.50 [-0.20–1.19]	50.0 [1.3–98.7]	99.5 [97.5–100]	50.0 [1.3–98.7]	99.5 [97.5–100]
Symptomatic lower urinary tract infection	2 (0.9)	0 (0.0)	0.00 [-1.38–1.38]	0.0 [0.0–84.2]	100 [98.3–100]	NA	99.1 [96.8–99.9]
Symptomatic upper urinary tract infection	14 (6.3)	14 (6.3)	0.77 [0.59–0.95]	78.6 [49.2–95.3]	98.6 [95.9–99.7]	78.6 [49.2–95.3]	98.6 [95.9–99.7]
Prostatitis, epididymo- orchitis, STD in men	4 (1.8)	4 (1.8)	1.00 [1.00–1.00]	100 [39.8–100]	100 [98.3–100]	100 [39.8–100]	100 [98.3–100]
Laboratory-confirmed bacteremia	3 (1.4)	1 (0.4)	0.50 [-0.20–1.19]	33.3 [0.8–90.6]	100 [98.3–100]	100 [2.5–100]	99.1 [96.8–99.9]
Clinical sepsis	1 (0.4)	2 (0.9)	-0.01 [-1.14–1.12]	0.0 [0.0–97.5]	99.1 [96.8–99.9]	0.0 [0.0–84.2]	99.5 [97.5–100]
Febrile neutropenia	2 (0.9)	1 (0.5)	0.66 [0.01–1.32]	50.0 [1.3–98.7]	100 [98.3–100]	100 [2.5–100]	99.5 [97.5–100]
Systemic inflammatory	5 (2.2)	0 (0.0)	0.00 [-0.87–0.87]	0.0 [0.0–52.2]	100 [98.3–100]	NA	97.8 [94.8–99.3]

PPS: Point prevalence survey

APBSS: Antimicrobial and Patient Background Surveillance System

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

CI: confidence interval

NA: not applicable

Table 1-8 Validation of the number and frequency of comorbidity in the PPS and APBSS

Comorbidity	Frequency (PPS), n (%)	Frequency (APBSS), n (%)	Cohen's kappa, value [95% CI]	Sensitivity, % [95% CI]	Specificity, % [95% CI]	PPV, % [95% CI]	NPV, % [95% CI]
Myocardial infarction	33 (5.7)	12 (2.1)	0.43 [0.21–0.65]	30.3 [15.6–48.7]	99.6 [98.7–100]	83.3 [51.6–97.9]	96.0 [94.0–97.4]
Congestive heart failure	74 (12.7)	116 (19.9)	0.56 [0.47–0.66]	81.1 [70.3–89.3]	89.0 [85.9–91.6]	51.7 [42.3–61.1]	97.0 [95.0–98.3]
Peripheral vascular disease	25 (4.3)	15 (2.6)	0.33 [0.08–0.58]	28.0 [12.1–49.4]	98.6 [97.2–99.4]	46.7 [21.3–73.4]	96.8 [95.0–98.1]
Cerebrovascular disease	107 (18.4)	66 (11.3)	0.59 [0.49–0.69]	52.3 [42.5–62.1]	97.9 [96.2–99.0]	84.8 [73.9–92.5]	90.1 [87.2–92.6]
Dementia	70 (12.0)	42 (7.2)	0.57 [0.45–0.69]	48.6 [36.4–60.8]	98.4 [96.9–99.3]	81.0 [65.9–91.4]	93.3 [90.9–95.3]
Chronic pulmonary disease	56 (9.6)	39 (6.7)	0.49 [0.34–0.63]	44.6 [31.3–58.5]	97.3 [95.6–98.5]	64.1 [47.2–78.8]	94.3 [92.0–96.1]
Rheumatic disease	18 (3.1)	11 (1.9)	0.33 [0.03–0.63]	27.8 [9.7–53.5]	98.9 [97.7–99.6]	45.5 [16.7–76.6]	97.7 [96.1–98.8]
Peptic ulcer disease	7 (1.2)	27 (4.6)	0.28 [0.00–0.56]	71.4 [29.0–96.3]	96.2 [94.3–97.6]	18.5 [6.3–38.1]	99.6 [98.7–100]
Liver disease (any)	20 (3.4)	24 (4.1)	0.57 [0.38–0.77]	65.0 [40.8–84.6]	98.0 [96.5–99.0]	54.2 [32.8–74.4]	98.7 [97.4–99.5]
Diabetes (any)	160 (27.5)	165 (28.4)	0.67 [0.60–0.74]	77.5 [70.2–83.7]	90.3 [87.1–92.9]	75.2 [67.8–81.5]	91.4 [88.2–93.9]
Hemiplegia or paraplegia	32 (5.5)	1 (0.2)	0.06 [-0.27–0.38]	3.1 [0.1–16.2]	100 [99.3–100]	100 [2.5–100]	94.7 [92.5–96.3]
Renal disease	31 (5.3)	44 (7.6)	0.73 [0.61–0.85]	90.3 [74.2–98.0]	97.1 [95.3–98.3]	63.6 [47.8–77.6]	99.4 [98.4–99.9]
Malignancy	171 (29.4)	169 (29.0)	0.83 [0.77–0.88]	87.1 [81.2–91.8]	95.1 [92.6–97.0]	88.2 [82.3–92.6]	94.7 [92.0–96.6]
Solid tumor	152 (26.1)	153 (26.3)	0.83 [0.77–0.88]	87.5 [81.2–92.3]	95.3 [92.9–97.1]	86.9 [80.5–91.8]	95.6 [93.2–97.3]
Hematological malignancy	20 (3.4)	17 (2.9)	0.75 [0.59–0.91]	70.0 [45.7–88.1]	99.5 [98.4–99.9]	82.4 [56.6–96.2]	98.9 [97.7–99.6]
Metastatic solid tumor	61 (10.5)	34 (5.8)	0.58 [0.45–0.71]	47.5 [34.6–60.7]	99.0 [97.8–99.7]	85.3 [68.9–95.0]	94.2 [91.9–96.0]
AIDS	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [99.4–100]	NA	100 [99.4–100]

PPS: Point prevalence survey

APBSS: Antimicrobial and Patient Background Surveillance System

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

CI: confidence interval

NA: not applicable

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

3) データ収集に要する時間

データ収集に要した時間は、PPS では 1292 分（二人合計）に対して APBSS は 2.5 分であった。

1-4 考察

本研究では、DPC データと JANIS データより抗菌薬の投与適応や特定の疾患における抗菌薬使用状況と検出菌、併存疾患に関するデータを算出するシステム APBSS を開発し、その妥当性と効率性を評価した。その結果、APBSS は抗菌薬の投与適応を高い精度で特定できることが示された。さらに、CAIs の中でも頻度の高い「肺炎」「腹腔内感染症」「腎盂腎炎」といった主要な疾患についても、その診断を高い精度で特定可能であることが明らかになった。また、サーベイランス実施に要する時間が、PPS では 1200 分程度要するのに対して、APBSS は数分程度で行うことができることを示した。これらより、APBSS は効率よく、抗菌薬の投与適応や CAIs の主要な疾患における抗菌薬使用動向や耐性菌検出状況等について、信頼性の高いサーベイランスデータを算出可能であることを示唆している。

DPC データから HAIs の特定に関する報告はいくつかあり、いずれも感度・特異度が高く、PPV は高くない結果が得られている^{29,30}。いずれの報告も胃がんや大腸がんといった特定の疾患に対する手術が行われた患者が対象となっており、抗菌薬の投与情報や培養の実施情報等を用いて HAIs の特定が行われている。本研究では、手術が施行された患者に限らず、HAIs に対して抗菌薬が投与された患者を高い精度で特定することができ、PPV も高い結果が得られた。先行研究と比較して PPV が高くなった要因としては、手術が施行された患者に限定せずに検証が行われたためであると考ええる。HAIs の感染症名はいずれも感度が低い結果が得られ、HAIs の感染症名を特定することは困難と考えられる。その理由は DPC データでは続発症の入力が行われていないことが多く、Yamana らの研究においても続発症を用いた HAIs の検出感度が 30%程度と低い

ことが報告されている³⁰。加えて、続発症の入力には発症日に関する情報を入力できないため、入院中に複数回の HAI_s を発症した場合には特に特定が困難と考えられる。HAI_s において、感染症名ごとにサーベイランスデータを算出する場合には、APBSS により HAI_s を特定し、HAI_s と特定された症例のみ PPS と同様の手順で感染症名を調査することにより、PPS 単独と比較して効率的にサーベイランスを行うことが期待できる。

DPC データから SP、MP、CAI_s の特定に関する報告は著者の知る限り無いが、本研究では精度高く特定できることが示唆された。しかしながら、Table 1-4 で示した通り、例えば、周術期抗菌薬が不適切に使用されている場合には SP を正しく特定できていない可能性があり、施設の診療実態により精度が変動しうる。また、前立腺生検や内視鏡的逆行性胆管膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP）は周術期抗菌薬の使用が妥当であるが、これらは手術として DPC データに入力しない手技であり APBSS では検出できていない。加えて、がん化学療法を受ける患者においては、フルオロキノロン系抗菌薬を MP として使用することがあるが³¹、APBSS ではこれを特定する方法が確立していない。そのため、APBSS を今後改良していく必要がある。

CAI_s の感染症名について、症例数が少なく評価が困難であるものが多かった。しかしながら CAI_s の中でも頻度の高い「肺炎」「腹腔内感染症」「腎盂腎炎」はいずれも、Cohen's kappa 係数が Substantial であり、感度、特異度、PPV、NPV も高い結果が得られた。そのため、これらの感染症名は DPC データから概ね正しく特定でき、APBSS を用いてこれらの感染症名別に使用抗菌薬、検出菌に関するサーベイランスデータの算出は十分に可能であると考えられる。

CCI スコアと抗菌薬の適正使用が負の相関を示した報告や³²、胆管炎においては胆癌患者と非胆癌患者では検出菌の種類が異なる報告など³³、抗菌薬サーベイランスにおい

て併存疾患の把握は重要と考えられる。本研究では、APBSS を用いた併存疾患の特定に関しては Yamana らの研究と同様の結果が得られ³⁴、特異度が高いものの、感度が低い疾患が多かった。APBSS により CCI の対象疾患全てを高い精度で特定することは難しいものの、担癌患者は精度高く検出できると考えられる。

本研究にはいくつか考慮すべき限界がある。単施設での研究であり、施設の属性により結果が異なる可能性がある。豊田厚生病院は急性期医療を担っている市中病院であり、地域医療支援病院の認定を受けている。ただし、NICU (neonatal intensive care unit) を有しておらず、小児の入院患者が少ない施設である。加えて、Table 1-4 で示される通り、周術期抗菌薬が不適切に長期使用されている症例が少ない施設である。そのため、療養型病棟を有する病院や小児専門病院、周術期抗菌薬の不適切使用が多い病院など、施設の属性が大きく異なる場合には APBSS によるサーベイランスデータが不正確である可能性がある。PPS を 2 人で行ったが、独立して 1 人の患者を 2 人でレビューして得られた結果では無いため、PPS の結果が誤っている可能性がある。参照基準として用いた PPS が 1 回行われたのみであり、季節により結果が変動する可能性がある。季節変動により有病率が変化すれば PPV および NPV の結果が異なる可能性があるものの、データの一致度を評価した Cohen's kappa 係数は大きく変動しないと考えられる。感染症名においては症例数が少ないものもあり、検証ができていない感染症名もある。抗真菌薬の使用に関してはデータを算出していないため、*Candida* 属によるカテーテル関連血流感染症や腹腔内感染症などの感染症を特定していないため HAIs や CAIs を過小評価する可能性がある。

1-5 小括

本章では、日常的に蓄積される DPC データと JANIS データから抗菌薬の使用状況や耐性菌の検出状況を、投与適応や感染症名別に自動で集計・可視化するサーベイラン

システムである APBSS の開発を行い、その妥当性と効率性を検証した。PPS を参照基準とした評価の結果、APBSS は HAI_s や CAI_s、SP といった抗菌薬の投与適応を高い一致度で特定できることが示された。特に CAI_s においては「肺炎」や「腹腔内感染症」「腎盂腎炎」といった主要な感染症名を高い一致度で特定可能であった。

本システムの利点はその効率性にある。従来、詳細な抗菌薬サーベイランスを行うには多大な労力をかけて PPS を行う必要があったが、本システムでは数分程度で実施することができる。また、PPS では非常に労力がかかる手法であることから、従来の抗菌薬使用量の集計で行うように月次推移データなど、高い頻度でデータを算出することが困難である。これに対して APBSS では、従来の抗菌薬使用量の集計と同様の頻度で実施することができ、抗菌薬の投与適応や感染症名別に DOT や患者背景情報を算出し、その月次推移データを可視化することができる。これにより、従来の抗菌薬使用量の集計のみを行う抗菌薬サーベイランスでは把握できなかった「感染症名」や「患者背景」という情報に基づいた、より質の高い抗菌薬使用状況の評価が多くの医療機関で実施可能となる。

一方で HAI_s の感染症名の特定精度には課題があり、今後の改良が期待される。しかし、本研究で示された APBSS の性能を理解し、利活用することで従来よりも抗菌薬適正使用に係る課題を抽出しやすくなると考えられる。これにより、データに基づいたより効果的な抗菌薬適正使用支援活動への貢献が期待される。

第2章 感染症名別の自動抗菌薬サーベイランスシステムを使用した抗菌薬適正使用支援活動の評価

2-1 緒言

カルバペネム系抗菌薬の耐性菌の増加が一因となり、AMRに関連する死亡者数が増加すると推定されている¹。そのため、カルバペネム系抗菌薬の適正使用が求められている。2023年に日本で発出された薬剤耐性対策アクションプランには、カルバペネム系抗菌薬の使用削減目標が立てられている⁶。カルバペネム系抗菌薬を含め、抗菌薬の使用動向を調査する際には、抗菌薬使用日数を入院延べ患者数で標準化して算出するDOTの使用が推奨されている⁹。日本ではJapan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE)がDOTを自動計算するアプリケーションを公開しており、J-SIPHEのプラットフォームにより日本全国の施設とDOTの比較が可能となった³⁵。しかし、DOTの比較のみでは特定の疾患に対する適正使用の評価や介入すべき対象の特定には限界がある。

第1章では、DPCデータとJANISデータから自動的に感染症名別の抗菌薬使用状況および患者背景を可視化するシステムであるAPBSSを開発した。その結果、高い精度で抗菌薬の投与適応(CAIsやHAIs、SPなど)を特定することができ、頻度の高いCAIsであれば、感染症名を高い精度で特定することができることを明らかにした³⁶。つまり、APBSSにより、これまでDOTのみでは明らかにできなかった、感染症名別の抗菌薬使用動向および患者背景を可視化することが可能になった。しかし、APBSSを活用したAS活動の有用性の評価は行われていない。

豊田厚生病院では、2020年10月よりTable 2-1に示すAS活動を行っている。しかし、Figure 2-1の通り、豊田厚生病院は感染対策向上加算1算定施設³⁷の中でもカルバペネム系抗菌薬の使用が多い傾向にあった。そこで、ASチームに対して、APBSSで作成したサーベイランスデータ（以下、APBSSサーベイランスデータ）を用いて抗菌

薬使用状況を示す介入を行った。

本研究では、カルバペネム系抗菌薬の DOT を主要評価項目として、APBSS サーベイランスデータを用いた介入前の期間（pre-intervention 期間）と介入後の期間（post-intervention 期間）で比較することにより、APBSS サーベイランスデータを用いた介入の有用性を明らかにすることを目的とした。

Table 2-1 Antimicrobial stewardship program at Toyota Kosei Hospital

Member	Interventions
Infectious disease physician	PAF for patients with bacteremia
General medicine physician	PAF for patients with bacteremia in the absence of an infectious disease physician
Pharmacist	PAF for patients administered anti-pseudomonal, anti-MRSA agents
PAF: prospective audit and feedback	
MRSA; methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	

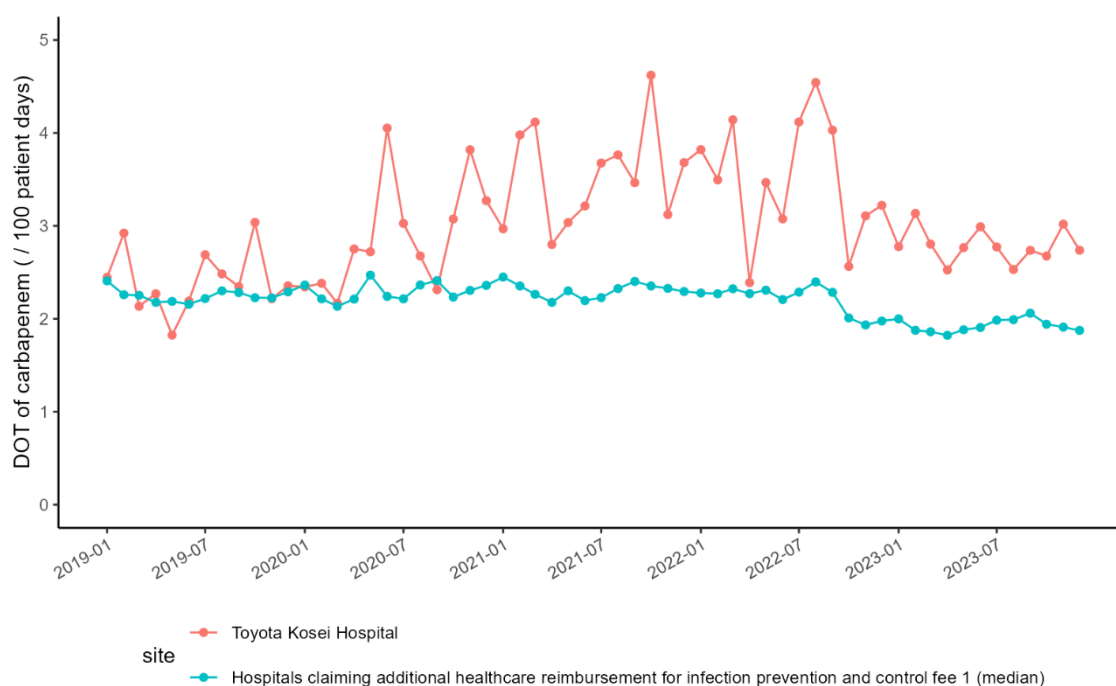


Figure 2-1 Days of therapy (DOT) with carbapenems at Toyota Kosei Hospital and at hospitals claiming additional healthcare reimbursement for infection prevention and control fee 1.

2-2 方法

1) 研究デザイン

豊田厚生病院を対象とし、APBSS サーベイランスデータを用いた介入前の期間 (pre-intervention 期間、2022 年 10 月～2024 年 9 月) と介入後の期間 (post-intervention 期間、2024 年 10 月～2025 年 9 月) を分割時系列解析 (interrupted time series : ITS) により比較した。ITS とは介入の前後におけるアウトカムの水準や傾向の変化を分析することで、その介入の影響を評価する準実験的手法である。従来の前後比較では、介入の前におけるアウトカムの統計値と介入後における統計値を比較することになる。これに対して、ITS は時間的傾向や自己相関を考慮して、介入がなければそのトレンドが継続したであろう反実仮想を想定することで、介入効果の推定における妥当性を高めるこ

とができるとされている³⁸。

2) 患者背景

患者背景は DPC データ（入院 EF ファイル、様式 1）および JANIS データを用いて収集した。収集したデータは、年齢、性別、入院期間、院内死亡、固形癌、血液悪性腫瘍、CCI、入院中の手術、肺炎、腹腔内感染症、腎盂腎炎、抗菌薬投与患者における検出菌とした。

3) 研究対象期間における AS 活動

介入前後の期間では、Table 2-1 に記載された AS 活動が行われた。すべてのフィードバックは電子カルテを通じて主治医に伝達された。菌血症患者の早期モニタリングとフィードバック（prospective audit and feedback : PAF）は血液培養が陽性となった時点および菌種や感受性が確定した時点で行われた。なお、監視は患者の状態が安定するまで続けられた。抗緑膿菌薬と抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）薬投与患者の PAF は、対象薬が開始となった時点および菌種や感受性が確定した時点で行われた。また、週 1 回感染症専門医とカンファレンスを行い、必要に応じてフィードバックが行われた。なお、監視は対象薬が中止となるまで続けられた。

4) 介入

(1) APBSS サーベイランスデータの作成

豊田厚生病院において APBSS サーベイランスデータを作成するために、2019 年 1 月～2024 年 6 月までの DPC データ（EF ファイル、様式 1）および JANIS データを用いた。また、施設間比較には 2022 年 4 月～2024 年 6 月までの DPC データ（EF ファイル、様式 1）および JANIS データを用いた。対象施設である豊田厚生病院の他に、

類似する特性を持つ施設のサーベイランスデータを参照データとして用いるため、JA 愛知厚生連に所属する 500 床以上の施設である、安城更生病院、江南厚生病院、海南病院の 3 施設でもデータを収集した。

治療開始後のデータ収集期間が不十分である場合、実際の治療期間よりも短く評価される可能性がある。例えば、APBSS サーベイランスデータ収集期間の最終月である 2024 年 6 月に治療を開始した症例では、それ以降のフォローアップデータが存在しないため、治療期間が極端に短く算出されてしまう可能性がある。このような治療期間の過小評価を避けるために APBSS サーベイランスデータの作成対象は、治療開始日が 2024 年 3 月 31 日以前の症例に限定した。これにより、各症例について最低 3 か月間の追跡期間を確保している。

次の項目についてサーベイランスデータを作成し、豊田厚生病院における年次推移データおよび多施設比較データを作成した；1) カルバペネム系抗菌薬使用患者における適応（HAIs or CAIs）の割合、2) 肺炎患者における系統別抗菌薬の DOT、3) 腹腔内感染症患者における系統別抗菌薬の DOT、4) 腎盂腎炎患者における系統別抗菌薬の DOT、5) グラム陰性桿菌（gram-negative rod : GNR）による菌血症患者における系統別抗菌薬の DOT、6) 各種感染症患者における患者背景（年齢、性別、肺炎の重症度、治療期間、入院期間、院内死亡、固形癌、血液悪性腫瘍、CCI、検出菌）。なお、肺炎・腹腔内感染症・腎盂腎炎の 3 つの感染症名ごとの各種サーベイランスデータはいずれも CAIs に限定して算出した。感染症名ごとのサーベイランスデータで用いた感染症はいずれも APBSS で高い精度で特定できることが確認されたものである³⁶。これらの感染症以外の CAIs や HAIs は感染症の特定精度が高くないため、サーベイランスデータの作成は行わなかった。カルバペネム系抗菌薬は GNR による感染症に対して使用されることが多く、GNR による菌血症患者においてもサーベイランスデータを作成した。APBSS サーベイランスデータにおける DOT (/ case) は 1 症例あたりの投与日数とし

て算出した。

(2) APBSS サーベイランスデータを用いた介入

AS チームに「(1) APBSS サーベイランスデータの作成」の項目で示した 1-6) の APBSS サーベイランスデータを 2024 年 10 月 4 日に提示し、AS 活動の改善点について検討を行った。なお、APBSS サーベイランスデータは AS チームに所属しない職員には公開されなかった。

(3) pre-intervention 期間における AS 活動

pre-intervention 期間では、J-SIPHE より抽出した DOT のデータのみを 3 か月に 1 回 AS チームに提示した。具体的には、Figure 2-1 のように、豊田厚生病院および J-SIPHE にデータを提供している日本全国の感染対策向上加算 1 施設の DOT 月次推移データを用いた。

5) 評価項目

主要評価項目をカルバペネム系抗菌薬の DOT とした。副次的評価を抗緑膿菌薬の DOT、各種感染症患者（肺炎、腹腔内感染症、腎盂腎炎、GNR 菌血症）におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT とした。また、他の系統の抗菌薬の変動も確認するために、抗菌薬系統別 DOT のデータも抽出した。DOT は国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンターにより収集・管理されている J-SIPHE のデータを用いた。ただし、各種感染症患者における DOT は J-SIPHE では取得できないため、APBSS を用いて抽出した。

6) 統計処理

統計解析はすべて R software (version 4.3.3. R Foundation for Statistical

Computing, Vienna, Austria) を用いて行った。ITS は折れ線回帰モデルを用いた分析により、介入前後のアウトカムの変化を比較した。周期性を考慮し、時間に対するハーモニック項を含めたモデルを用いた。感度分析として、pre-intervention 期間 (2022 年 10 月～2024 年 9 月) と post-intervention 期間 (2024 年 10 月～2025 年 9 月) のカルバペネム系抗菌薬の DOT の分布を Mann-Whitney U test により比較した。有意水準は 5%とした。また、血液悪性腫瘍患者の入院はカルバペネム系抗菌薬の使用と関連するとされている³⁹⁻⁴¹。そのため、血液内科で入院となった症例で使用された抗菌薬を除いてカルバペネム系抗菌薬の DOT を算出し、ITS を行った。介入前後において、入院患者の背景や医薬品の供給などの他の因子によるカルバペネム系抗菌薬の DOT の変動がないか確認する必要がある。入院患者の背景では、年齢や性別、入院期間等を標準化差 (Standardized Mean Difference : SMD) により比較した。また、医薬品の供給など、他の要因による全国的な影響がないことを確認するために J-SIPHE にデータを提供する感染対策向上加算 1 算定施設におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT の中央値を ITS により比較した。感染対策向上加算 1 算定施設のデータは J-SIPHE より 2025 年 10 月 31 日に抽出した。

7) 倫理的配慮

本研究は豊田厚生病院治験倫理審査委員会で承認され (2023-ST35)、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針にしたがって実施された。インフォームド・コンセントの取得は免除されたが、オプトアウト方式が採用された。

2-3 結果

1) 患者背景

患者背景は Table 2-2 に示す通りであり、pre-intervention 期間と post-intervention 期間で SMD はいずれも 0.1 未満であり大きな差はなかった。

Table 2-2 Patient characteristics

Characteristics	Pre-intervention period, N = 31,986	Post-intervention period, N = 15,667	SMD
Age, years, Mean (SD)	65 (22)	66 (21)	0.03
Sex, n (%)			-0.02
Female	14,321 (44.8%)	6,830 (43.6%)	
Male	17,665 (55.2%)	8,837 (56.4%)	
Length of stay, days, Mean (SD)	12 (16)	12 (13)	-0.05
Hospital mortality, n (%)	1,744 (5.5%)	715 (4.6%)	-0.04
Solid tumor, n (%)	6,811 (21.3%)	3,392 (21.7%)	0.01
Hematological malignancy, n (%)	703 (2.2%)	414 (2.6%)	0.03
Charlson Comorbidity Index, Mean (SD)	1.47 (2.00)	1.48 (1.98)	0.01
Surgery during hospitalization, n (%)	15,613 (48.8%)	7,726 (49.3%)	0.01
Pneumonia, n (%)	2,212 (6.9%)	1,204 (7.7%)	0.03
Intra-abdominal infection, n (%)	1,395 (4.4%)	650 (4.1%)	-0.01
Pyelonephritis, n (%)	827 (2.6%)	352 (2.2%)	-0.02
Gram negative rod bacteremia, n (%)	788 (2.5%)	363 (2.3%)	-0.01
Detected bacteria, n (%) *			
Enterobacterales ECK	495 (1.5%)	239 (1.5%)	0.00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	538 (1.7%)	241 (1.5%)	-0.01
3GC-nonS Enterobacterales (excluding ECK)	536 (1.7%)	256 (1.6%)	0.00

SD: standard deviation. SMD: standardized mean difference. ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*. 3GC-nonS: third-generation cephalosporin-non-susceptible.

* Limited to patients receiving antibiotics.

2) 介入内容

(1) 介入に用いた APBSS サーベイランスデータ

豊田厚生病院における抗菌薬治療の問題点を抽出するために、従来の抗菌薬サーベイランスでは確認することのできなかった、特定の抗菌薬における投与適応の分類、感染症名別の抗菌薬使用動向および患者背景データを APBSS により可視化し、評価を行った。

豊田厚生病院内における APBSS サーベイランスデータの年次推移を分析したところ、カルバペネム系抗菌薬が CAIs で使用された割合は 75%前後で推移し、変動がなかった (Figure 2-2)。一方で、感染症名別の DOT では、患者背景に大きな変動がないにも関わらず、腹腔内感染症で特にカルバペネム系抗菌薬の DOT が増加しており、加えて、AS チームの監査対象である GNR 菌血症においてもカルバペネム系抗菌薬の DOT が増加していた (Figure 2-3, Supplemental Tables 2-1, 2-2, 2-3, 2-4)。

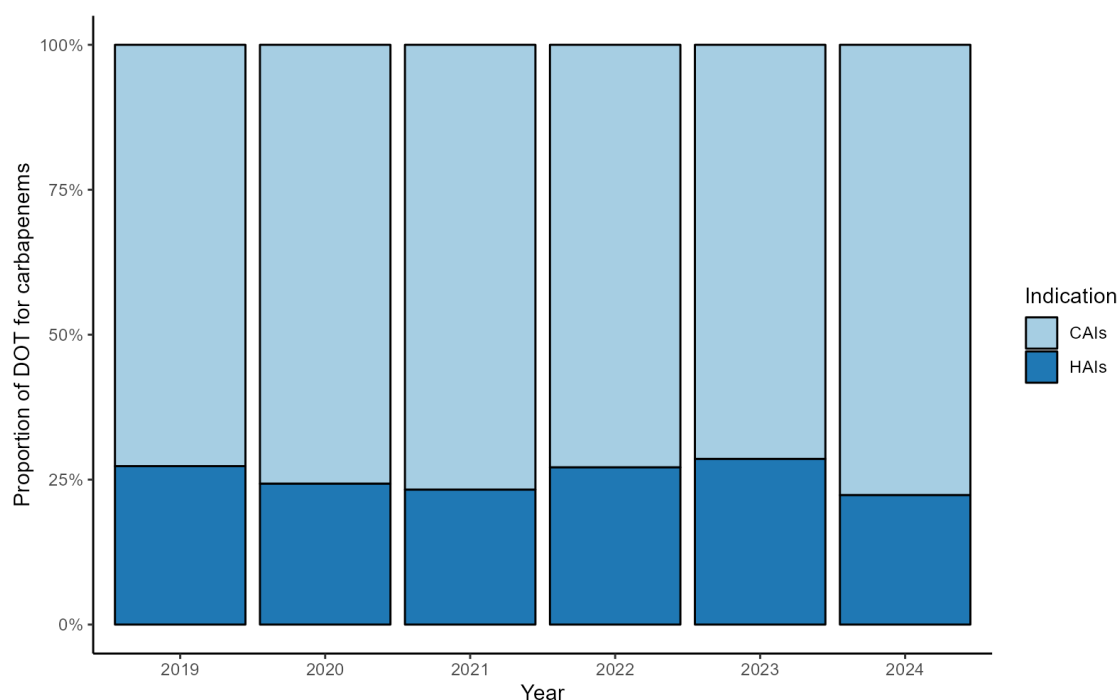


Figure 2-2 Annual trends in carbapenem indications at Toyota Kosei Hospital.

DOT, days of therapy; CAIs, community-acquired infection; HAIs: healthcare-associated infections.

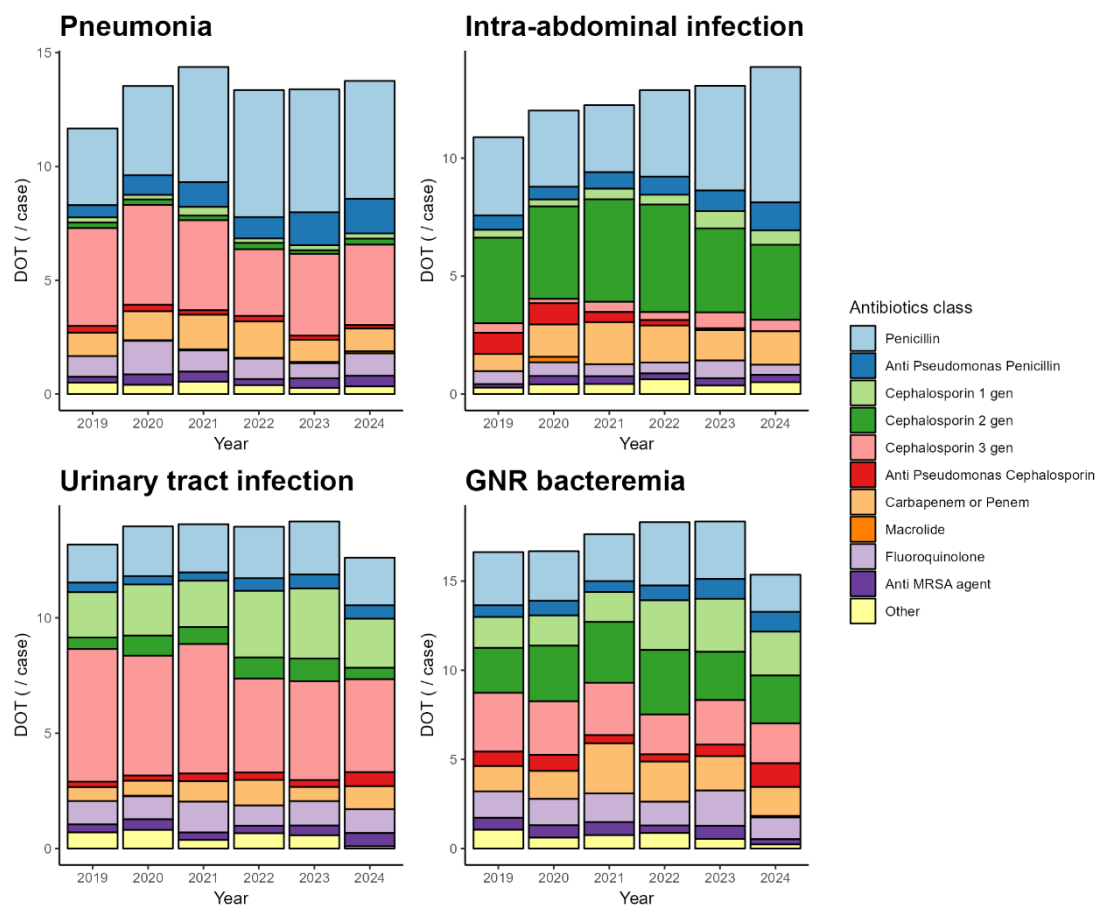


Figure 2-3 Annual trends in DOT for various infectious diseases at Toyota Kosei Hospital.

DOT, days of therapy; GNR, gram negative rod; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

多施設で APBSS サーベイランスデータの年次推移を分析したところ、カルバペネム系抗菌薬使用患者の適応分類の割合に大きな違いは見られなかった (Figure 2-4)。しかし、感染症名別の DOT や患者背景には違いが見られた (Figure 2-5, Supplemental Tables 2-5, 2-6, 2-7, 2-8)。

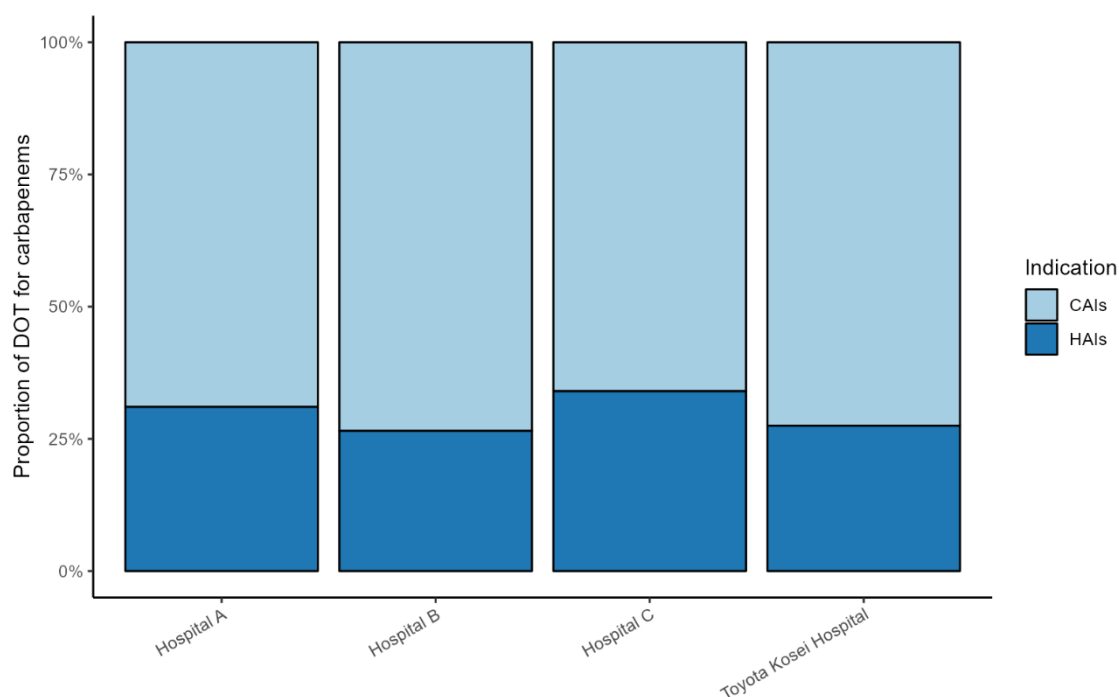


Figure 2-4 Indications for carbapenems in various hospitals.

DOT, days of therapy; CAIs, community-acquired infection; HAIs, healthcare-associated infections.

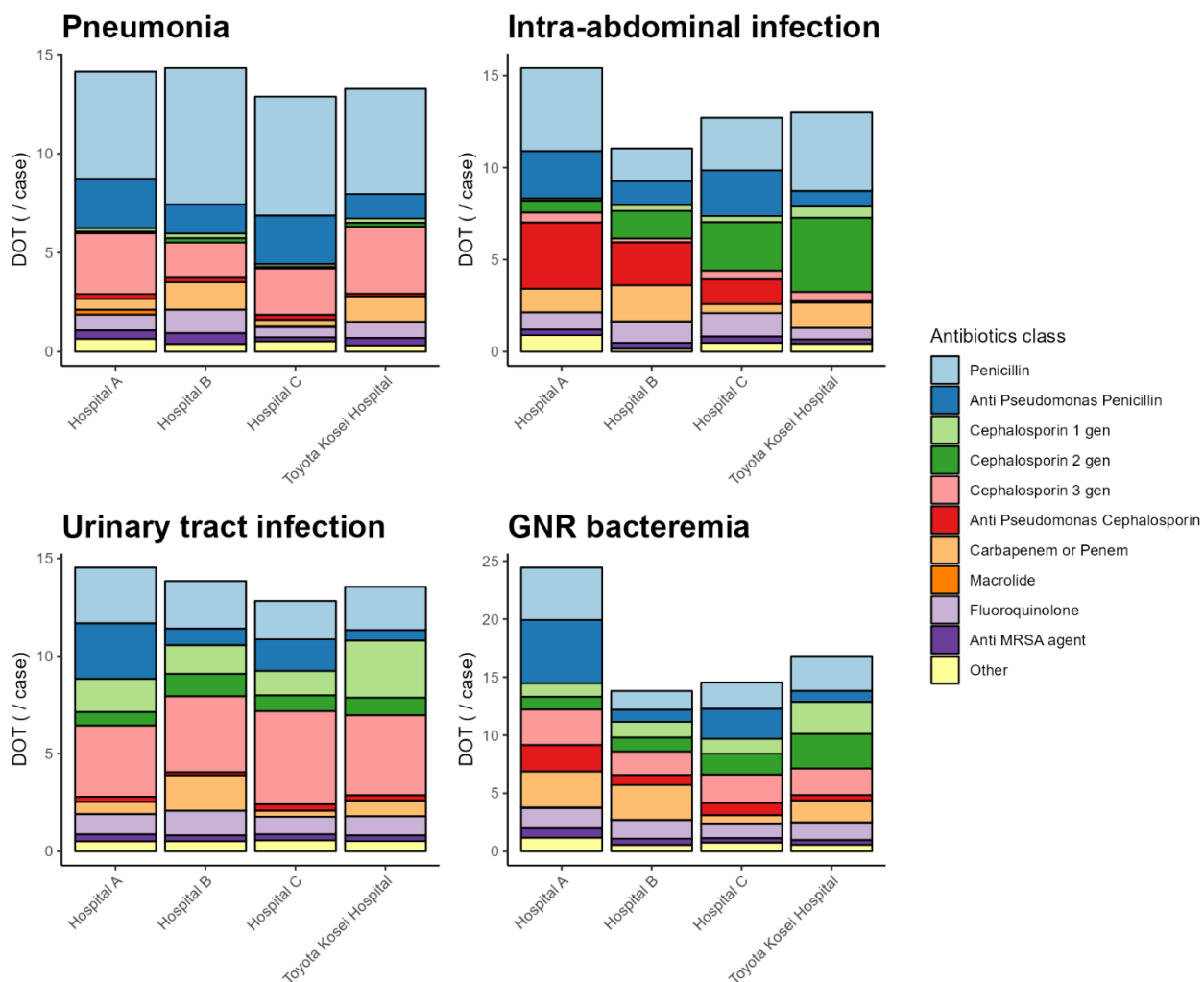


Figure 2-5 DOT for various infectious diseases in various hospitals.

GNR, gram negative rod; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

(2) APBSS サーベイランスデータから導いた豊田厚生病院における AS の問題点と対策

APBSS サーベイランスデータより、腹腔内感染症および GNR 菌血症におけるカルバペネム系抗菌薬の適正化が課題であることが抽出された。これらの問題点の対策について AS チームで検討を行い、次のことを積極的に行うこととなった; 1) AmpC 過剰産生高誘導リスク菌種に対して第 4 世代セファロスポリン系抗菌薬やフルオロキノロン系抗菌薬、ST 合剤も有効とされるため、これらの薬剤の投与を検討する⁴²⁾、2) 緑膿菌に対してカルバペネム系抗菌薬を投与すると耐性化しやすいとの報告があり、他の β ラクタム系抗菌薬が感性である場合にはカルバペネム系抗菌薬以外の薬剤を選択することが推奨されているため、緑膿菌を標的にしたカルバペネム系抗菌薬の投与を避ける（ただし、他の β ラクタム系抗菌薬に耐性を獲得している場合を除く）⁴²⁻⁴⁵⁾、3) extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌による菌血症患者に対してセフメタゾールが有効であるとの報告があるため、本剤の投与を検討する^{46,47)}。

3) 評価項目

(1) 全 DOT の変化

post-intervention 期間では主要評価項目であるカルバペネム系抗菌薬の DOT (/ 100 patient days) が有意に減少したが (level change: -0.69, 95% CI: -1.2 to -0.13, $p = 0.017$)、有意な傾きの変化も見られた (slope change: 0.07, 95%CI: 0.00 to 0.13, $p = 0.045$) (Figure 2-6, Supplemental Table 2-9)。全系統別抗菌薬 DOT は Figure 2-7 の通りであった。感度分析においても post-intervention 期間ではカルバペネム系抗菌薬の DOT (/ 100 patient days) が有意に減少した (中央値 [四分位範囲] 2.77 [2.56-2.95] vs 2.04 [1.87-2.15], $p < 0.001$) (Figure 2-8)。血液内科で入院となった症例で使用された抗菌薬が除かれた解析においても、post-intervention 期間ではカルバペネム系抗菌薬の DOT (/ 100 patient-days) が有意に減少し (level change: -0.60, 95%

CI: -1.1 to -0.15, $p = 0.011$)、傾きの変化は見られなかった (slope change: 0.04, 95%CI: -0.02 to 0.09, $p = 0.20$) (Figure 2-9, Supplemental Table 2-10)。また、post-intervention 期間では副次的評価項目である抗緑膿菌薬の DOT (/ 100 patient days) は有意に減少し (level change: -1.7, 95% CI: -2.8 to -0.58, $p = 0.004$)、傾きの変化は見られなかった (slope change: 0.03, 95%CI: -0.10 to 0.16, $p = 0.70$) (Figure 2-10, Supplemental Table 2-11)。系統別の抗緑膿菌薬の DOT は Figure 2-11 の通りであった。また、感染対策向上加算 1 算定施設におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT (/ 100 patient days) は Figure 2-12 および Supplemental Table 2-12 の通り、post-intervention 期間で有意な変動は見られなかった (level change 0.08, 95% CI: -0.03 to 0.19, $p = 0.13$) (slope change: 0.00, 95%CI: -0.02 to 0.01, $p = 0.70$)。なお、2025 年 10 月 31 日で入院の AMU (antimicrobial use) 情報を提供している施設は 1356 施設あり、解析期間の最終月である 2025 年 9 月のデータをアップロードしている施設は 969 施設 (71.5%) であった。

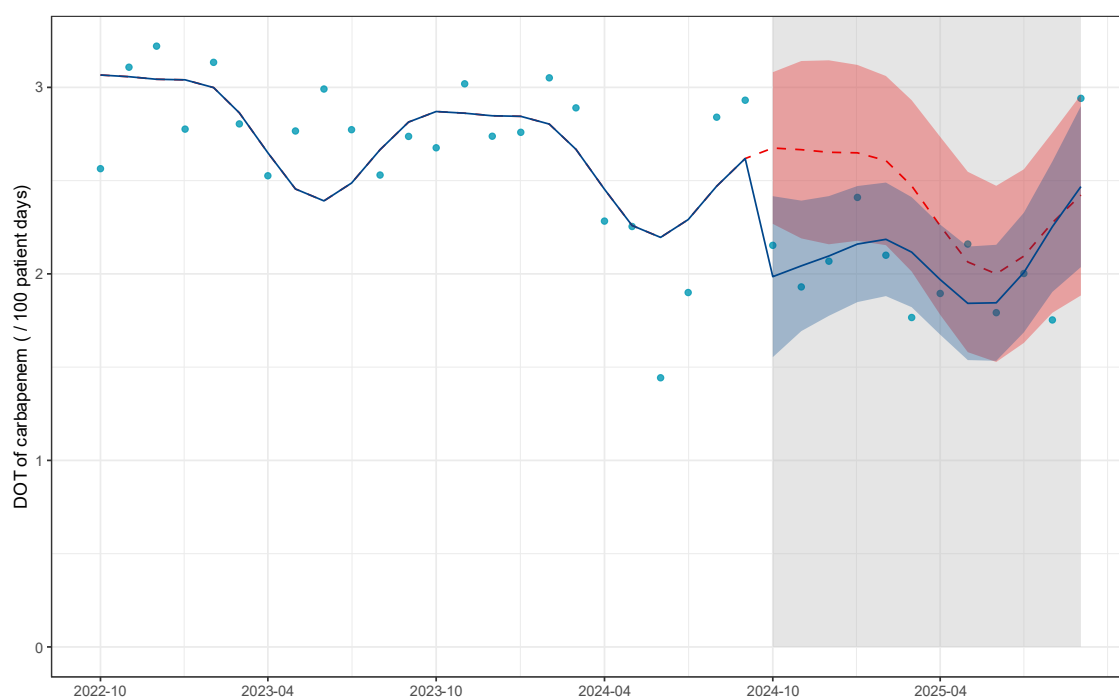


Figure 2-6 Interrupted time series analysis of DOT for carbapenem in the pre- and post-intervention periods.

The blue dots represent the observed values. The solid blue line represents the predicted trend. The dashed red line illustrates the counterfactual scenario. The shaded areas indicate 95% confidence intervals for the predicted trend (blue) and counterfactual scenario (red). The dots represent individual data points.

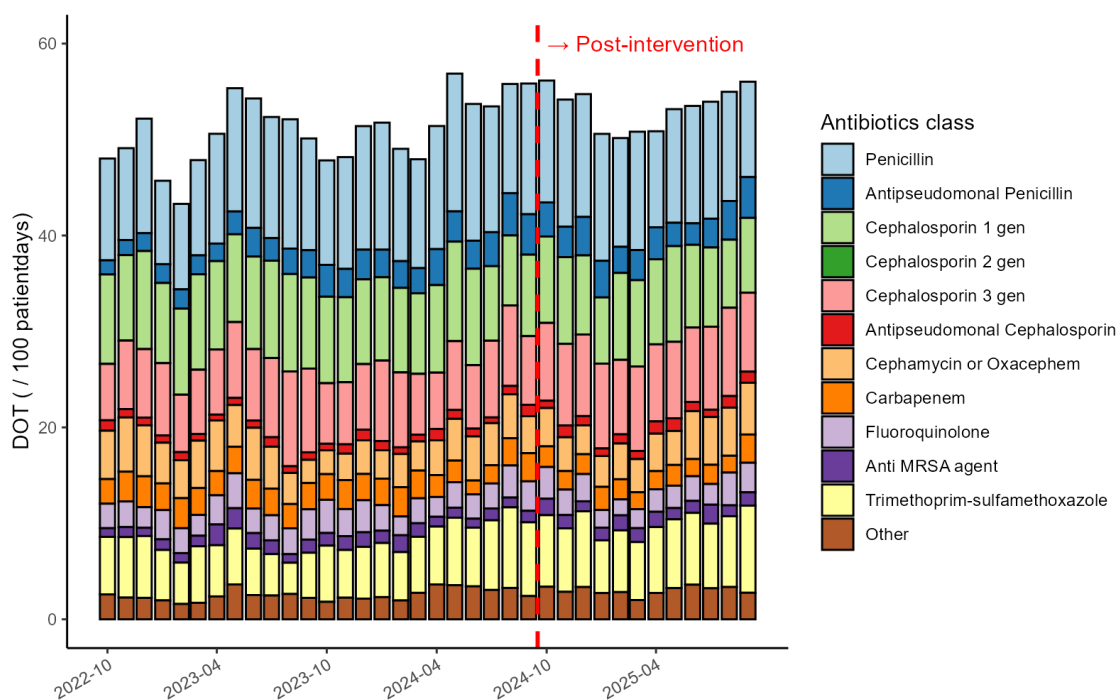


Figure 2-7 Trends in the DOTs, as distinguished by class.

DOT, days of therapy; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

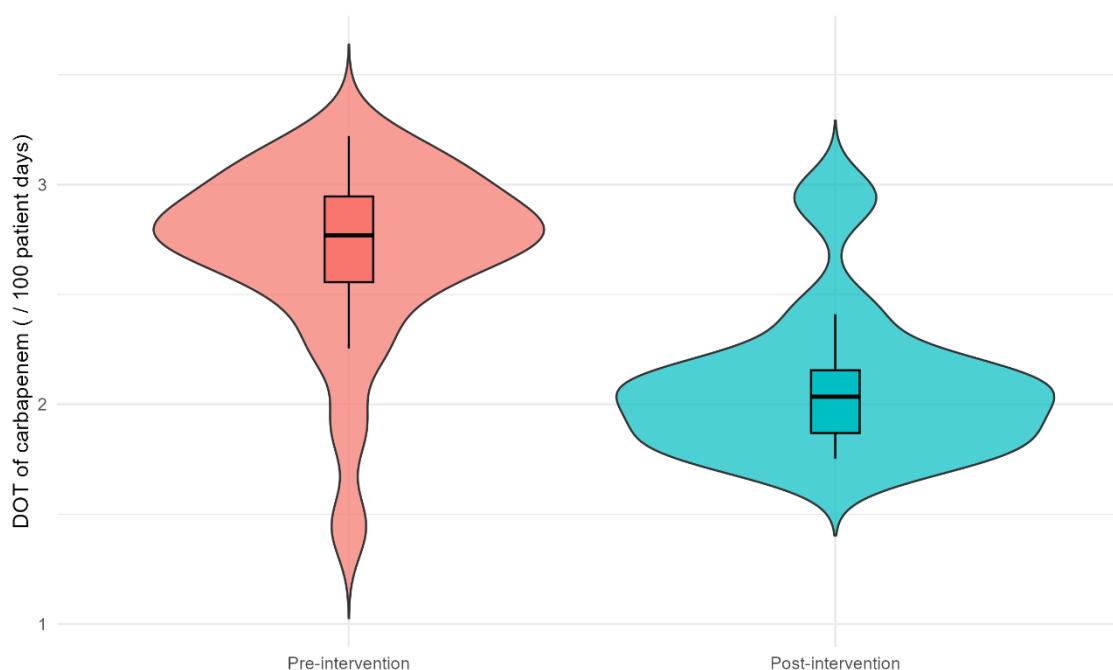


Figure 2-8 Comparison of DOT for carbapenem pre- and post-intervention.

DOT, days of therapy.

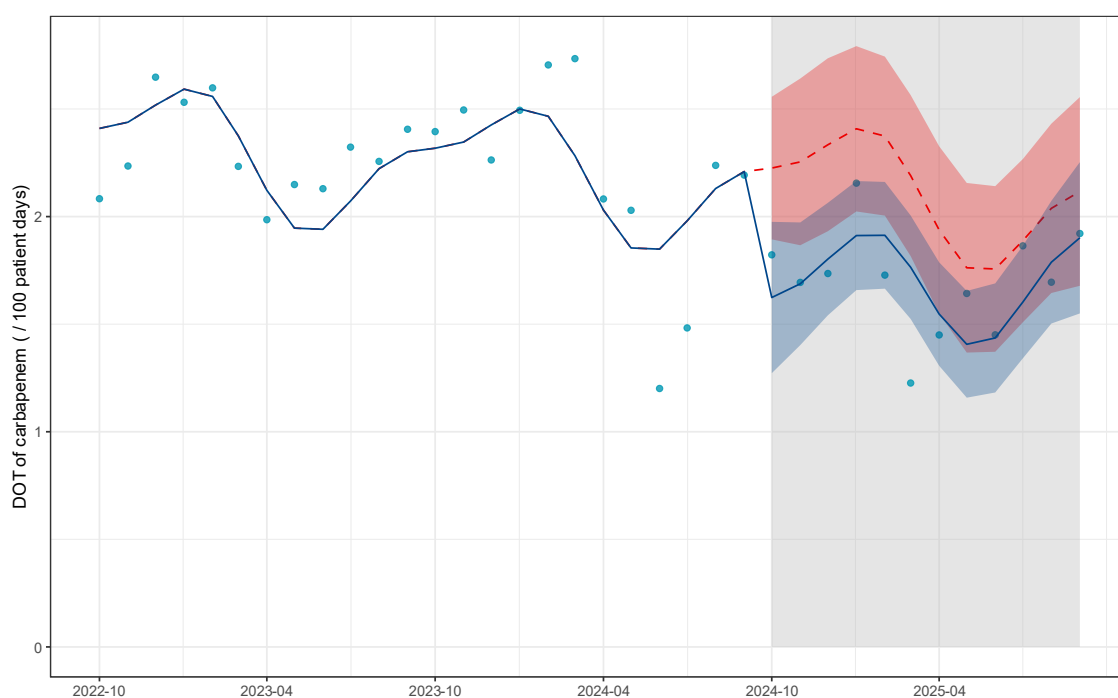


Figure 2-9 Interrupted time series analysis of DOT for carbapenem excluding use in the hematology department, in the pre- and post-intervention periods.

The blue dots represent the observed values. The solid blue line represents the predicted trends. The dashed red line indicates the counterfactual scenario. The shaded areas indicate 95% confidence intervals for the observed trend (blue) and counterfactual scenario (red). DOT, days of therapy.

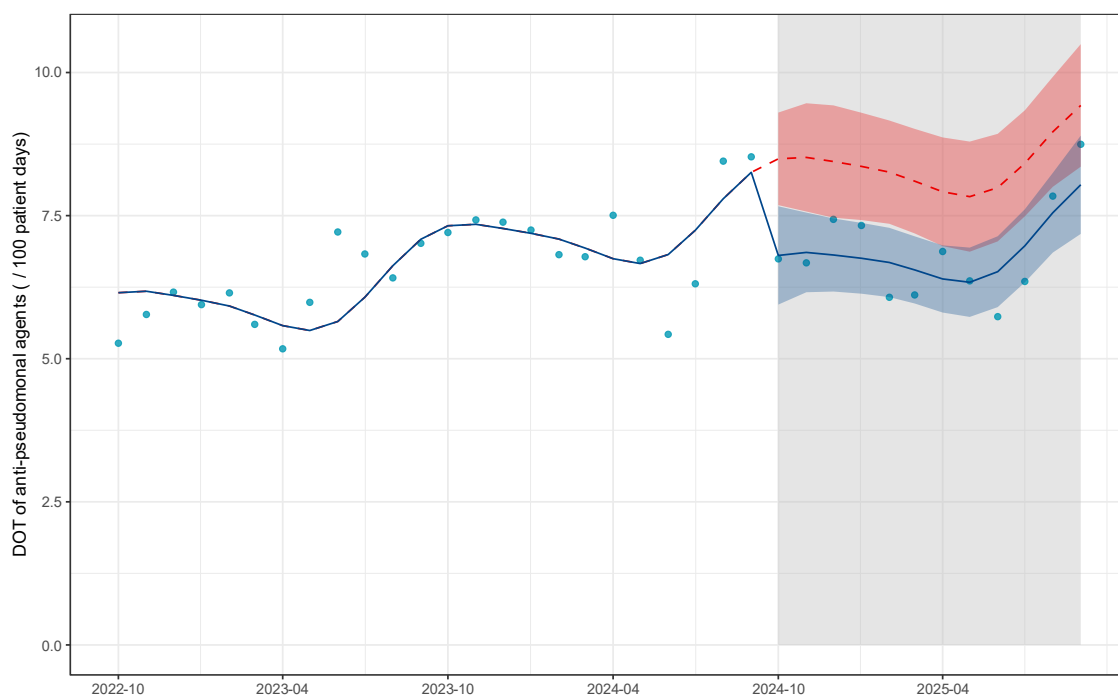


Figure 2-10 Interrupted time series analysis of DOT for anti-pseudomonal agents in the pre- and post-intervention periods.

The blue dots represent the observed values. The solid blue line represents the predicted trend. The dashed red line illustrates the counterfactual scenario. The shaded areas indicate 95% confidence intervals for the predicted trend (blue) and counterfactual scenario (red). The dots represent individual data points. DOT, days of therapy.

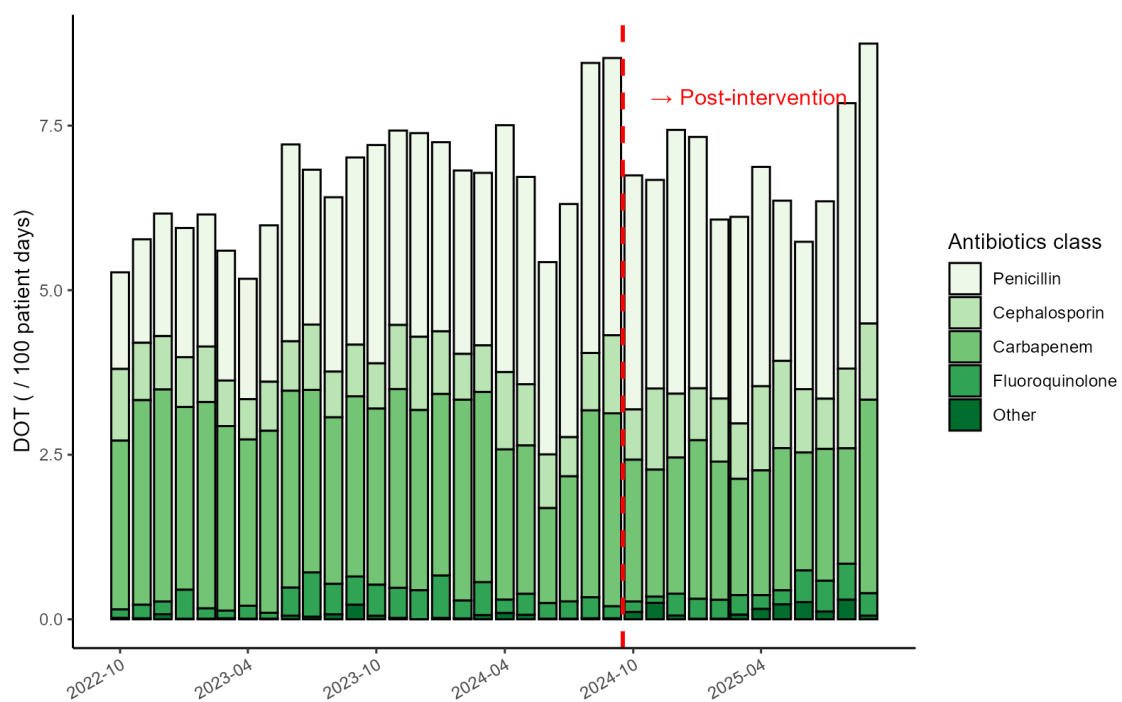


Figure 2-11 Trends in the DOTs of antipseudomonal agents, as distinguished by class.
DOT, days of therapy.

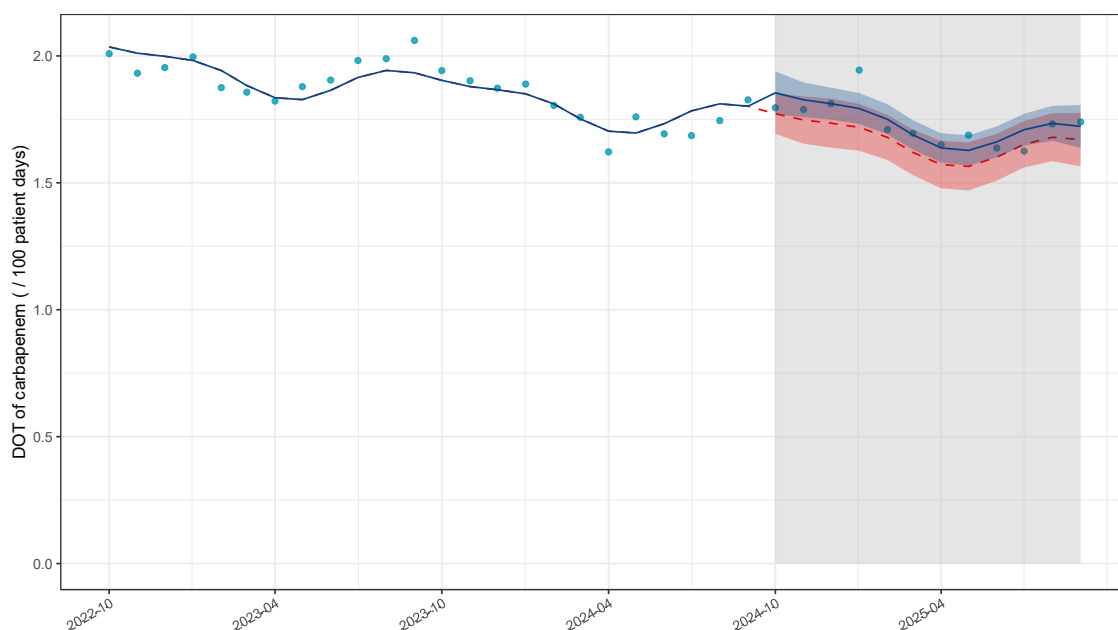


Figure 2-12 Interrupted time-series analysis of carbapenem for DOT in hospitals with additional healthcare reimbursement for infection prevention and control fee 1. The blue dots represent the observed values. The solid blue line represents the predicted trend. The dashed red line illustrates the counterfactual scenario. The shaded areas indicate 95% confidence intervals for the predicted trend (blue) and counterfactual scenario (red). The dots represent individual data points. DOT, days of therapy.

(2) 各種感染症患者における DOT の変化

副次的評価項目である各種感染症患者におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT の推移は Figure 2-13 および Supplemental Table 2-13 の結果が得られた。肺炎では、介入前後で同様の推移を示した (level change: -0.03, 95% CI: -0.31 to 0.25, $p = 0.80$)。腹腔内感染症では、カルバペネム系抗菌薬の DOT が減少する傾向が見られた (level change: -0.23, 95% CI: -0.48 to 0.02, $p = 0.068$)。腎盂腎炎ではカルバペネム系抗菌薬の DOT が有意に減少し (level change: -0.14, 95% CI: -0.26 to -0.01, $p = 0.038$)、GNR 菌血症においても、カルバペネム系抗菌薬の DOT は有意に減少した (level change: -0.30, 95% CI: -0.57 to -0.04, $p = 0.027$)。また、いずれの感染症においても傾きの変化は見られなかった。AS 活動の課題として抽出された腹腔内感染症および GNR 菌血症における系統別抗菌薬の DOT は Figure 2-14 の通りであり、GNR 菌血症では介入後セファマイシン・オキサセフェム系抗菌薬の DOT が増加した。

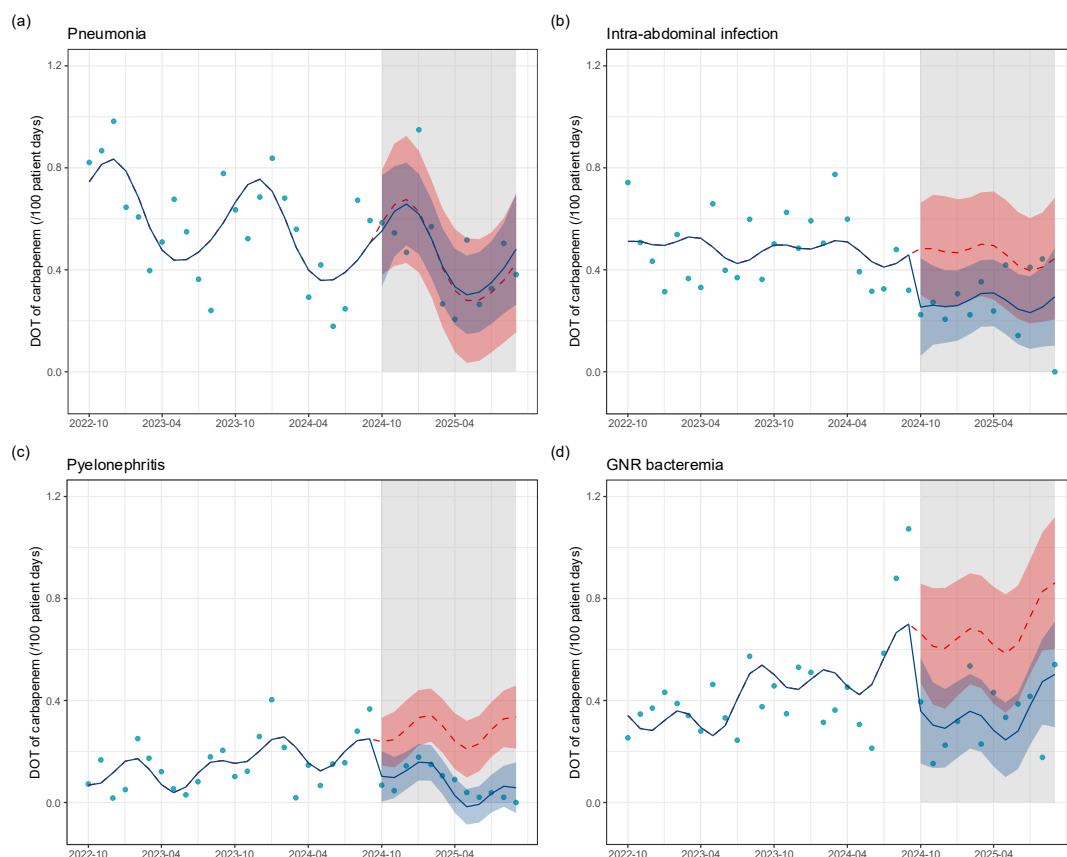


Figure 2-13 Interrupted time series analysis of carbapenem DOT for four infections.

This figure presents interrupted time series analyses of carbapenem DOT for (a) pneumonia, (b) intra-abdominal infection, (c) pyelonephritis, and (d) gram-negative rod (GNR) bacteremia, comparing pre- and post-intervention periods. The blue dots represent the observed values. The solid blue line represents the predicted trends. The dashed red line indicates the counterfactual scenario. The shaded areas indicate 95% confidence intervals for the predicted trend (blue) and counterfactual scenario (red). DOT, days of therapy.

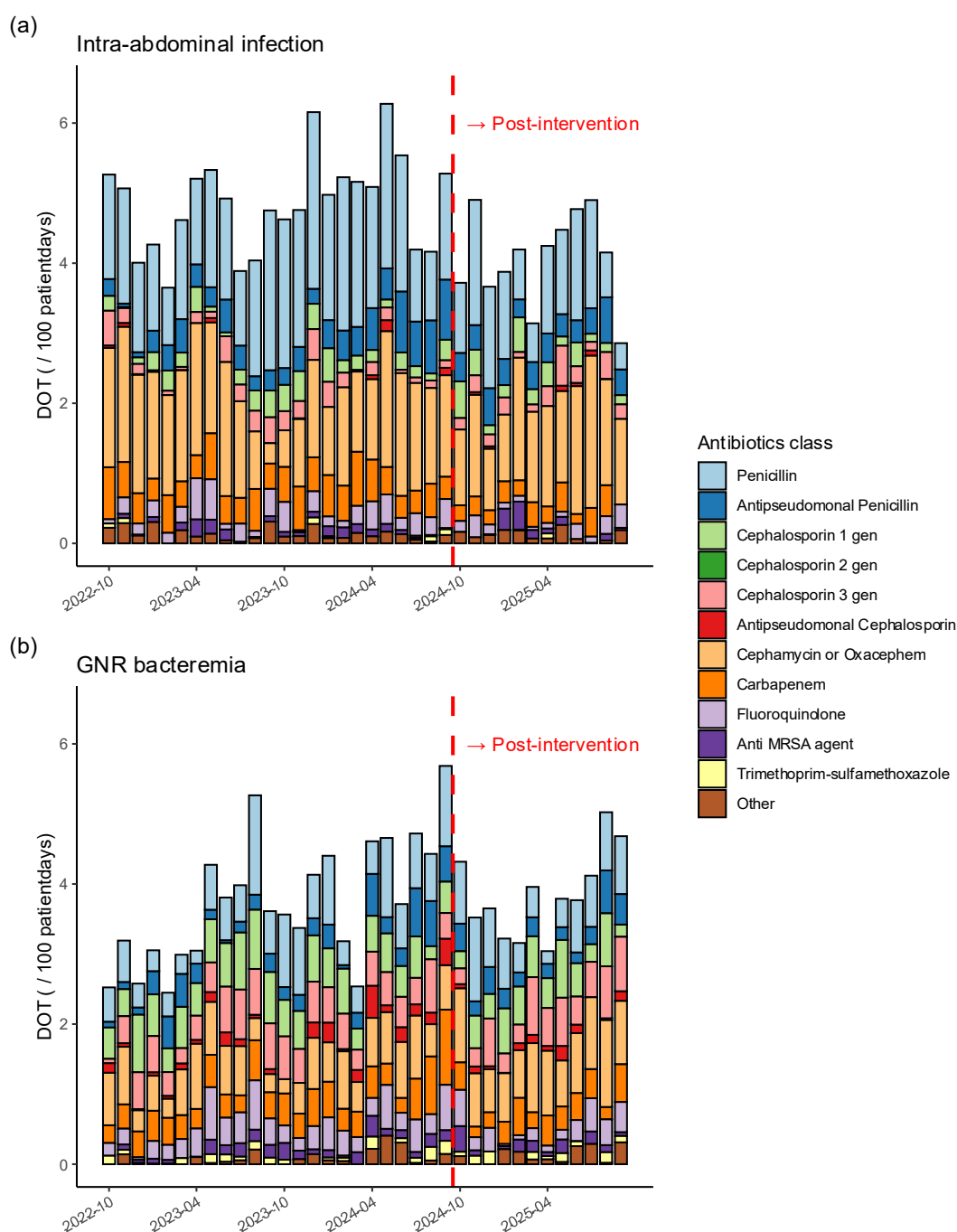


Figure 2-14. Trends in the DOTs, as distinguished by class in two infections identified as key challenge for an antimicrobial stewardship in Toyota Kosei hospital.

The stacked bar charts display the monthly antibiotic DOT per 100 patient days, stratified by antibiotic class, for (a) Intra-abdominal infection and (b) GNR bacteremia. DOT, days of therapy; GNR, gram-negative rod; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

2-4 考察

本研究では、ITS における介入点を AS チームに APBSS サーベイランスデータを提示した時点とし、DOT をアウトカムとすることで APBSS サーベイランスデータを用いた AS 活動への介入の有用性を評価した。DOT は AS 活動の指標として使用することが推奨されている⁹。その結果、APBSS サーベイランスデータを用いた介入によりカルバペネム系抗菌薬の DOT が有意に減少した。一方で感染対策向上加算 1 施設におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT は介入点以降も変動が見られなかった。これは、研究期間中にカルバペネム系抗菌薬の供給問題等の他の因子が主要評価項目に影響を与えておらず、介入による効果であることを支持する。本研究の結果は、APBSS サーベイランスデータにより AS の問題点を抽出し、AS 活動の改善を行うことができた可能性を示唆した重要な知見である。

AS 活動では、PAF を行うことが推奨されている。これに加え、市中肺炎や尿路感染症などの高頻度で見られる感染症においても抗菌薬が適正に使用されていることを確認することも重要とされている^{9,48}。特定の疾患に対する AS 活動はカルバペネム系抗菌薬だけでなく、抗緑膿菌薬の使用量を削減させるとの報告もあり有用と考えられる⁴⁹。しかし、日本では AS 活動にかかる人的資源が限られている⁵⁰。全国規模の AS 活動に関する調査でも特定の抗菌薬投与患者における PAF に関する内容のみデータが収集されており、特定疾患に対する AS 活動の実態はデータが収集されていない⁸。日本においては菌血症患者に対する AS 活動の報告は散見されるものの⁵¹⁻⁵³、その他の特定疾患に対する AS 活動を行うことが一般的ではないと考えられる。APBSS サーベイランスデータは、日本では一般的に AS 活動の対象外となっている疾患を含む、代表的な疾患特異的なサーベイランスデータを提供することができる。また、APBSS の効率性は検証されており、サーベイランス実施者の負担は小さい³⁶。これらの特徴を有することから効率よく豊田厚生病院における抗菌薬治療の問題点を抽出でき、抽出された問題点に

対処した。その結果、Figure 2-13 で示した通り、豊田厚生病院で増加傾向にあった GNR 菌血症におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT が有意に減少した。腹腔内感染症では、統計学的な有意ではないものの、カルバペネム系抗菌薬が減少する傾向が見られた。一方で、豊田厚生病院における抗菌薬治療の問題点として抽出されなかった肺炎におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT に変動が見られなかった。これらの結果から APBSS サーベイランスデータを用いた介入が広域抗菌薬の削減に寄与したと考えられる。しかし、豊田厚生病院における抗菌薬治療の問題点として抽出されなかった腎盂腎炎におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT が有意に減少する結果が得られた。これは、GNR 菌血症の症例に腎盂腎炎の症例が含まれており、GNR 菌血症におけるカルバペネム系抗菌薬の使用が減少したことに伴う効果であると考えられる。

カルバペネム系抗菌薬の使用は血液悪性腫瘍による入院と関連があるとされている³⁹⁻⁴¹。しかし、APBSS サーベイランスデータから、豊田厚生病院では GNR 菌血症のうち血液悪性腫瘍患者が占める割合が他施設と比較して少ないにも関わらず、カルバペネム系抗菌薬の DOT が同水準あるいは高い傾向にあった。この傾向が検出菌に起因する可能性を検証したところ、施設間での菌種の分離割合に大きな差は見られなかった。具体的には、1) AmpC 過剰産生高誘導リスク菌種 (*Enterobacter cloacae* complex、*Klebsiella aerogenes*、*Citrobacter freundii*)、2) *P. aeruginosa*、3) AmpC 過剰産生高誘導リスク菌種を除く第 3 世代セファロスポリン耐性 Enterobacterales のいずれの割合も施設間差は見られなかった。これらの結果から、カルバペネム系抗菌薬の DOT が高い理由が患者背景や検出菌といった要因では説明できず、AS チームが行う PAF において、カルバペネムスペアリングセラピーが十分に推進されていなかったことが示唆された。この問題点に対し、AS チームで対策を検討することでカルバペネムスペアリングセラピーの意識と実践が向上し、その結果として GNR 菌血症におけるカルバペネム系抗菌薬の DOT が減少したと考えられる。このように、抗菌薬の使用目的だけでな

く、患者背景も含めた抗菌薬サーベイランスデータを作成することで、AS 活動のより詳細な問題点を抽出し、改善につなげることができたと考えられる。

本研究には考慮すべき限界がある。第一に主要評価項目であるカルバペネム系抗菌薬の DOT の変動が大きく、これに影響を与える交絡因子を完全に排除することができていない可能性がある。本研究では、介入前後の期間において、患者背景に大きな変動がないことを確認した。また、日本全国のデータを用いて介入前後の期間のカルバペネム系抗菌薬の DOT を比較し、他の要因による全国的な影響がないことを確認した。その結果、変動は認められなかった。第二にアウトカムの評価が単施設によるものであることが挙げられる。そのため、他の施設においても同様の結果が得られるか検証する必要がある。第三に介入後の観察期間が 12 か月であり、介入の長期的な効果を検証できていない。主解析においては、post-intervention 期間の最終月である 2025 年 9 月にカルバペネム系抗菌薬の DOT が大きく増加し、わずかな正の slope change が確認された。そのため、介入による level change が長期的に消失してしまう可能性が否定できない。一方で、血液内科で入院となった症例で使用された抗菌薬が除かれた感度分析結果では、2025 年 9 月のカルバペネム系抗菌薬の DOT は介入直後の 2024 年 9 月と同等の水準となり、傾きの変化も見られなかった。そのため介入とは関係のない血液悪性腫瘍患者におけるカルバペネム系抗菌薬の使用が増加したことによる影響が大きいと考えられる。しかし、この結果は介入の効果が持続していない可能性も考えられる。介入は 2024 年 10 月に 1 度行われたのみであり、長期的な効果は今後検証していく必要がある。

2-5 小括

本章では、第 1 章で開発・検証した自動抗菌薬サーベイランスシステムである APBSS を実際の AS 活動に導入し、その臨床的有用性を ITS 解析を用いて評価した。介入として、APBSS が可視化した詳細なサーベイランスデータ（抗菌薬の投与適応、感染症名

別の使用状況、他施設比較など)をASチームに提示し、課題の抽出と対策の議論を促した。

その結果、従来のDOTを用いた抗菌薬サーベイランスでは見過ごされていた「血液悪性腫瘍患者が少ないにもかかわらずGNR菌血症に対するカルバペネム系抗菌薬使用量が多い」といった具体的な問題点が特定された。このデータに基づいた議論を経てAS活動の方針を修正したところ、介入後にカルバペネム系抗菌薬のDOTが統計学的に有意に減少した。その効果は全国的な傾向とは異なる結果であり、本介入に起因するものであることが示唆された。

本研究は、APBSSのような詳細なサーベイランスシステムが、AS活動における課題を効率的かつ的確に特定し、データに基づいた質の高い介入を可能にすることで、広域抗菌薬の適正使用に大きく貢献しうることを実証したものである。これは、今後の日本のASプログラムが目指すべき、効果的なデータ活用の一つのモデルを提示したと言える。

第3章 65歳未満の成人市中肺炎に対する短期治療：大規模保険請求データを用いた記述研究

3-1 緒言

細菌感染症の治療は、従来必要とされていた期間より短くしても同等の効果が得られるとの報告が多数ある⁵⁴。2016年ごろより「Shorter Is Better」という標語が使われ始め、治療期間を短縮する働きかけがある⁵⁵。市中肺炎は細菌感染症のなかでも頻度が高い疾患であり、肺炎を含む下気道感染による死亡者数は世界的にも非常に多い⁵⁶。市中肺炎における短期治療は従来の治療期間と比べて有効性は劣らないことが知られている⁵⁷⁻⁵⁹。加えて、過剰な期間の治療を行うことは、有害事象の発生に関連があるとされている⁶⁰。そのため、ガイドラインにおいても、市中肺炎の治療期間は5-7日間とすることが推奨されている^{61,62}。

ガイドラインで短期治療が推奨されている一方で、実際の使用実態がこれらに必ずしも従っているとは限らない。米国においては、入院を要する市中肺炎に対して過剰な期間の抗菌薬治療が行われた割合が約70%と高いことが報告されている^{60,63}。また、外来治療においては、マクロライド系抗菌薬単剤療法では主な治療期間が5日間であったものの、他のレジメンに関しては10日間であったとの報告がある⁶⁴。このように、臨床ガイドラインと治療の実態にはギャップがある。そのため、リアルワールドにおける抗菌薬使用実態を明らかにすることは抗菌薬適正使用を促す意味で重要である。

抗菌薬の使用実態は各国における医療保険制度や文化の違いなどに大きく依存するため⁶⁵、日本でも短期治療の実態を明らかにすることは、日本における抗菌薬適正使用を評価することに寄与する。日本における市中肺炎に対する抗菌薬の使用実態調査としては、入院を要する市中肺炎の経ロスイッチパターンを解析した報告や肺炎に対する処方抗菌薬の内容を解析した報告がある^{66,67}。一方で、治療期間に関する報告は無く、日本においてどの程度短期治療が行われているのか、実態が明らかになっていない。そこ

で、本研究では日本における市中肺炎に対する治療期間の実態を明らかにすることを目的に大規模な保険請求データを用いて研究を行った。

3-2 方法

1) データソース

株式会社 JMDC（東京）が提供する保険請求データのうち、2012 年 1 月 1 日から 2023 年 1 月 31 日までのデータを用いた。データベースの概要は論文化されている⁶⁸。本データベースは健康保険組合が保有するレセプトデータを用いているため、患者が複数の医療機関を受診した場合でも診断や治療を追跡できることが特徴である。このような特徴を有しているため、治療期間をより正確に調査することができると考え、本研究では本データベースを使用した。ただし、本データベースは健康保険組合が保有するレセプトデータであることから 65 歳以上の患者データが乏しく、本研究では 65 歳未満の患者を対象とした。

2) 対象患者

2012 年 1 月 1 日から 2023 年 1 月 31 日までのデータベースを用いて、肺炎と診断された症例を抽出した。そのうち、2013 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日の間に抗菌薬治療が開始となり、治療開始日あるいは治療開始前日に肺炎と診断された患者を研究対象とした。指標日は抗菌薬治療開始日とした。除外基準は 1) データベースにおける観察開始日が指標日前 1 年以内、2) 18 歳未満あるいは 65 歳以上、3) 指標日あるいは指標日 + 7 日の月とデータベースにおける観察終了日が同一、4) 入院中に肺炎を発症、5) 入院後に抗菌薬の処方なし、6) 指標日前 30 日以内に気管支炎・上気道炎の診断（Supplemental Table 3-1）、7) 指標日前 30 日以内あるいは指標日から入院開始日の間に他の感染症の診断（Supplemental Table 3-2）、8) 治療期間が 28 日を超える、9) 治療期間が 4 日未満とした。気管支炎や上気道炎に関しては、通常抗菌薬の使用が推奨

されていないが、日本においては抗菌薬が処方されることが多い^{69,70}。肺炎以外の理由で抗菌薬が処方されている症例を除くために、気管支炎や上気道炎と診断された患者を除外した。治療期間に関しては先行研究と同様の除外基準を設定した^{58,60}。

3) 肺炎および気管支炎・上気道炎、他の感染症の定義

肺炎の診断は ICD-10 による診断コードが J13、J14、J15、J16、J180、J181、J188、J189 である患者を抽出し、疑い病名および入院後発症病名を除いた。肺炎の定義は Nickel らの報告と同様に行った⁶⁴。ただし、百日咳は非肺炎患者が組み入れられる可能性があること、レジオネラ肺炎は日本のガイドラインで 14 日間の治療が推奨されていることから⁶¹、これらの病名は除外した。同一患者で複数の肺炎エピソードを有する場合には、初回エピソードのみ研究対象とした。入院中の肺炎発症について、DPC の対象となる入院の場合には、入院後発症病名を入力することができるため、肺炎の診断を抽出する際に除外することが可能であった。一方で非 DPC 入院の場合には入院後発症病名を入力できない。そのため、非 DPC 入院の場合には、指標日が入院日より後の日付である場合に入院中に肺炎を発症と定義した。院内肺炎（hospital-acquired pneumonia : HAP）は通常、入院後 48 時間以内に発症した肺炎とされている⁶¹。しかし、入院後発症病名として入力された病名は、発症日が入力されないために正確に HAP か否か判断することができない。そのため、本研究では、入院後に発症した肺炎はすべて除外した。気管支炎・上気道炎の定義は Teratani らの報告と同様に行った⁶⁹。また、その他の感染症については、先行研究と同様の感染症⁶⁴ および Coronavirus disease 2019（COVID-19）⁷¹と定義した。

4) 抗菌薬治療の定義

本研究における抗菌薬は WHO-Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）コードの 2nd level が J01 の医薬品および経口メトロニダゾール製剤（WHO-ATC コード：

P01AB01) とした。治療期間は Gap period を 3 日間と設定し、抗菌薬の開始日および終了日を特定した。ただし、マクロライド系抗菌薬や ST 合剤は非感染症あるいは感染症予防目的で使用されることがあるため、次の場合に当てはまる場合には除外した; 1) Gap period を 7 日間として、マクロライド系抗菌薬の治療期間が 28 日以上、2) トリメトプリム量として、1 日量が 160mg 以下で ST 合剤を投与。抗菌薬の開始日および終了日から治療期間を算出し、治療期間が 7 日以下の場合を短期治療と定義した。抗菌薬の escalation は Duke Antimicrobial Stewardship Outreach Network における抗菌薬の Rank が上昇した場合とした⁷²。

5) その他の項目に関する定義

入院は、入院の請求データにおいて、入院料あるいは入院時食事療養費・入院時生活療養費が請求された症例と定義した。治療期間中に入院した症例を入院治療症例、それ以外の症例を外来治療症例と定義した。Intensive care unit (ICU) 入室、人工呼吸器の使用および酸素投与は、入院治療症例において、治療期間中に Supplemental Table 3-3 に示す標準化診療行為コードが実施された症例と定義した。併存疾患は、指標日から 365 日遡った期間および指標日から入院日の間に入力された ICD-10 コードから疑い病名を除き、Quan らの報告アルゴリズム⁷³を用いて特定した。また、併存疾患の情報をもとに CCI スコアを算出した²⁸。ステロイドや抗がん剤、免疫抑制剤の使用は、指標日の前日から 364 日遡った期間を対象とし、次のように定義した。ステロイドは WHO-ATC コードの 2nd level が H02 の薬剤、抗がん剤は L01、L02 および L03 の薬剤、免疫抑制剤は L04 の薬剤とした。

6) 統計処理

すべての解析は入院治療症例と外来治療症例に分けて行われた。治療期間に関する解析では、治療開始年ごとにデータを算出し、年次推移を記述した。短期治療の割合は R

software (version 4.3.3. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて Clopper-Pearson の 95%CI も求めた。入院症例においては、抗菌薬治療日数別の入院および抗菌薬治療の有無についても解析を行った。また、投与ルート別の治療日数および抗菌薬系統別の治療日数の年次推移について解析を行った。サブグループ解析として、併存疾患のない症例、マクロライド系抗菌薬単剤療法の症例、フルオロキノロン系抗菌薬単剤療法の症例、 β ラクタム系抗菌薬単剤療法の症例および抗菌薬の escalation が行われなかった症例における治療期間の解析を行った。これらの解析は併存疾患の有無や治療レジメンにより治療期間が異なる可能性があり行った。また、本研究では培養検査結果が得られないために、起炎菌に対して無効な抗菌薬が投与された期間が治療期間に含まれる可能性がある。抗菌薬の escalation が行われなかった症例では、このような可能性が低くなるため、サブグループ解析を行った。感度分析として、市中肺炎の定義および抗菌薬治療の定義が短期治療の割合に与える影響について解析を行った。ICD-10 コードを用いた市中肺炎の定義は、入院治療症例においては validation 研究があるものの、外来治療症例においてはその精度が明らかになっていない⁷⁴。そこで、肺炎の定義として、肺炎の診断と同日に X 線検査が行われた症例とすることでより正確に肺炎と診断された症例を抽出できると考え、感度分析を行った。また、抗菌薬治療の定義において、Gap period を 3 日間と設定したが、この妥当性についても検証されていない。また、Gap period に他の感染症に対する抗菌薬が開始することもあると考えられる。そのため、Gap period を 0 日間に変更して感度分析を行った。

7) 倫理的配慮

本研究は豊田厚生病院の治験審査委員会で承認され (No. 2024-ST21)、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針にしたがって実施された。本データベースは、匿名加工情報からなるため、日本の個人情報保護法に従い、インフォームド・コン

セントが免除された。

3-3 結果

1) 患者背景

対象期間中に肺炎の診断がなされたのは 701,493 人であり、組み入れ対象となったのは 25,572 人であった。組み入れ対象症例のうち入院治療症例が 3,367 人、外来治療症例が 22,205 人であった (Figure 3-1)。患者背景は Table 3-1 に示す通りであり、入院治療症例および外来治療症例の年齢の中央値はそれぞれ 51 歳、44 歳、単一医療機関でのみ処方された症例はそれぞれ 90%、95%であった。患者背景の年次推移は大きな変動がなかった (Supplemental Tables 3-4, 3-5)。

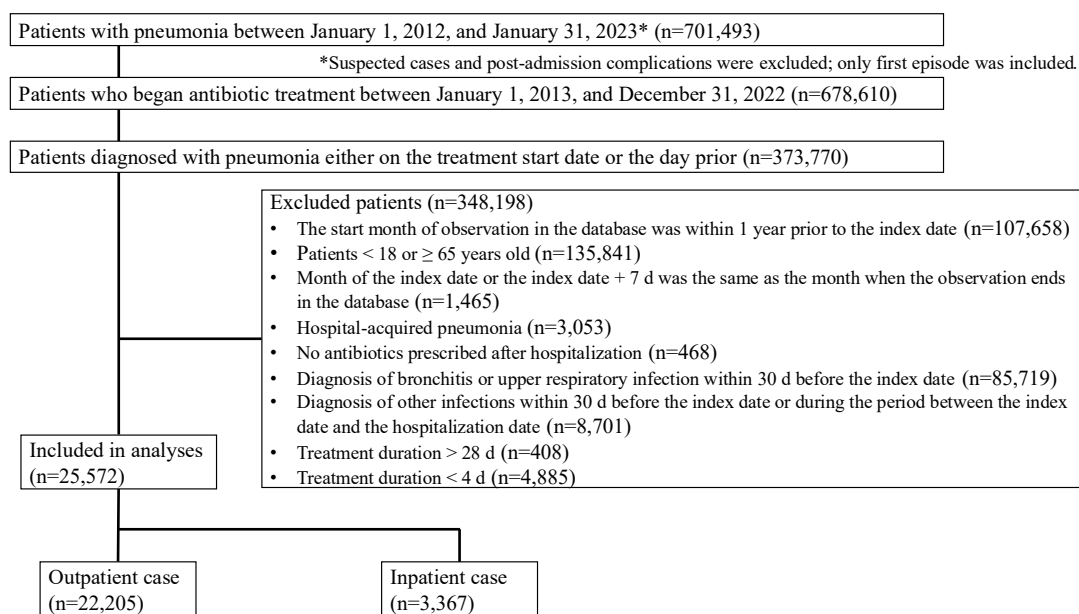


Figure 3-1 Flow chart of patients included in the study.

Table 3-1 Patient backgrounds in inpatient and outpatient cases

Characteristics	Inpatient treatment, N = 3,367 ¹	Outpatient treatment, N = 22,205 ¹
Age	51 (41, 59)	44 (35, 54)
Sex		
Female	1,081 (32.1%)	9,382 (42.3%)
Male	2,286 (67.9%)	12,823 (57.7%)
Myocardial infarction	91 (2.7%)	106 (0.5%)
Congestive heart failure	548 (16.3%)	911 (4.1%)
Peripheral vascular disease	193 (5.7%)	525 (2.4%)
Cerebrovascular disease	314 (9.3%)	694 (3.1%)
Dementia	17 (0.5%)	21 (0.1%)
Chronic pulmonary disease	1,083 (32.2%)	9,261 (41.7%)
Rheumatic disease	154 (4.6%)	712 (3.2%)
Peptic ulcer disease	619 (18.4%)	2,298 (10.3%)
Mild liver disease	605 (18.0%)	2,419 (10.9%)
Diabetes without chronic complications	301 (8.9%)	272 (1.2%)
Diabetes with chronic complications	211 (6.3%)	419 (1.9%)
Hemiplegia or paraplegia	53 (1.6%)	74 (0.3%)
Renal disease	190 (5.6%)	277 (1.2%)
Malignancy	535 (15.9%)	1,452 (6.5%)
Moderate or severe liver disease	29 (0.9%)	31 (0.1%)
Metastatic solid tumor	219 (6.5%)	459 (2.1%)
AIDS	5 (0.1%)	22 (0.1%)
CCI		
0	1,274 (37.8%)	10,191 (45.9%)
1	653 (19.4%)	7,487 (33.7%)
2	523 (15.5%)	1,891 (8.5%)
3	326 (9.7%)	1,430 (6.4%)
4	179 (5.3%)	361 (1.6%)
>4	412 (12.2%)	845 (3.8%)
ICU	157 (4.7%)	NA
Mechanical ventilation	222 (6.6%)	NA
Oxygen therapy	1,500 (44.6%)	NA
Number of beds ²		
0–19	93 (2.8%)	14,133 (63.6%)
20–199	731 (21.7%)	2,410 (10.9%)
200–499	1,394 (41.4%)	2,854 (12.9%)
500+	1,149 (34.1%)	2,806 (12.6%)
Unknown	0 (0.0%)	2 (0.0%)
Steroid	833 (24.7%)	4,448 (20.0%)
Anticancer drug	310 (9.2%)	787 (3.5%)
Immunosuppressant	107 (3.2%)	329 (1.5%)
Number of prescribing medical institutions		
1	3,038 (90.2%)	21,044 (94.8%)
2	321 (9.5%)	1,134 (5.1%)
3	8 (0.2%)	26 (0.1%)
4	0 (0%)	1 (<0.1%)
Escalation	1,252 (37.4%)	2,849 (12.9%)
Antimicrobial use without Rank setting	17 (0.5%)	127 (0.6%)
Length of stay	9 (6, 15)	NA

¹Median (IQR); n (%)²Last prescribing medical institution

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

CCI: Charlson Comorbidity Index

ICU: intensive care unit

NA: not applicable

2) 治療期間

短期治療が行われた症例は、入院治療症例が 1,087 人 (32%)、外来治療症例が 15,614 人 (70%) であった。研究対象期間 10 年間ににおける短期治療の割合は Figure 3-2 で示す通り、入院治療症例では 31-35%、外来治療症例では 67-72% で推移し、年次推移に大きな変化は見られなかった。治療期間の分布は、入院治療症例では 7 日間、外来治療症例では 5 日間および 7 日間にピークがみられ、年次推移に大きな変化は見られなかった。入院治療症例において、治療の大部分が入院中に行われた。入院治療症例において、入院前、入院中、退院後の抗菌薬による治療期間（日）の中央値【四分位範囲】はそれぞれ 0 [0-0]、7 [5-10]、0 [0-4] であった。短期治療の判定日である 7 日目においては、入院で治療を継続している症例が最も多く、退院後に治療を継続している症例の割合は 2016 年以降減少傾向であった (Figure 3-3)。

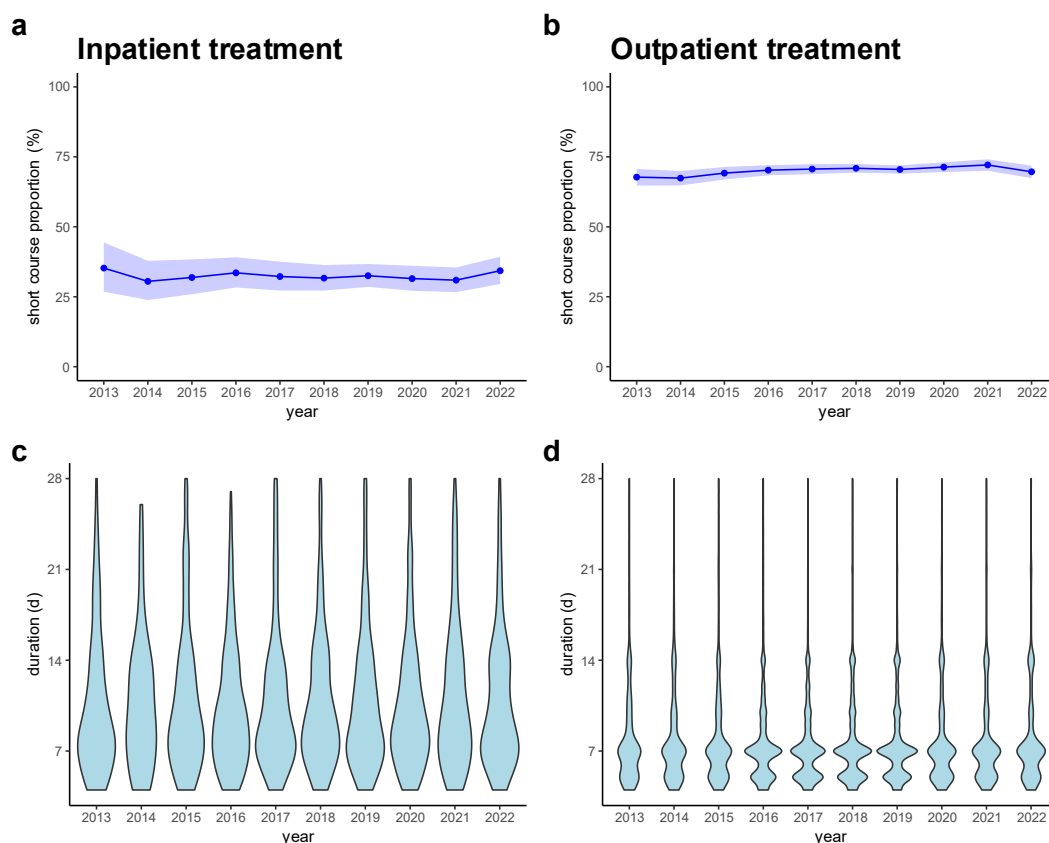


Figure 3-2 Annual trends in proportion of short-course treatment and duration of treatment.

a. Annual trends in proportion of short-course treatment among inpatient cases. b. Annual trends in proportion of short-course treatment among outpatient cases. c. Trends in duration of treatment among inpatient cases. d. Trends in duration of treatment among outpatient treatment cases. Blue shaded areas are Clopper–Pearson's 95% confidence interval.

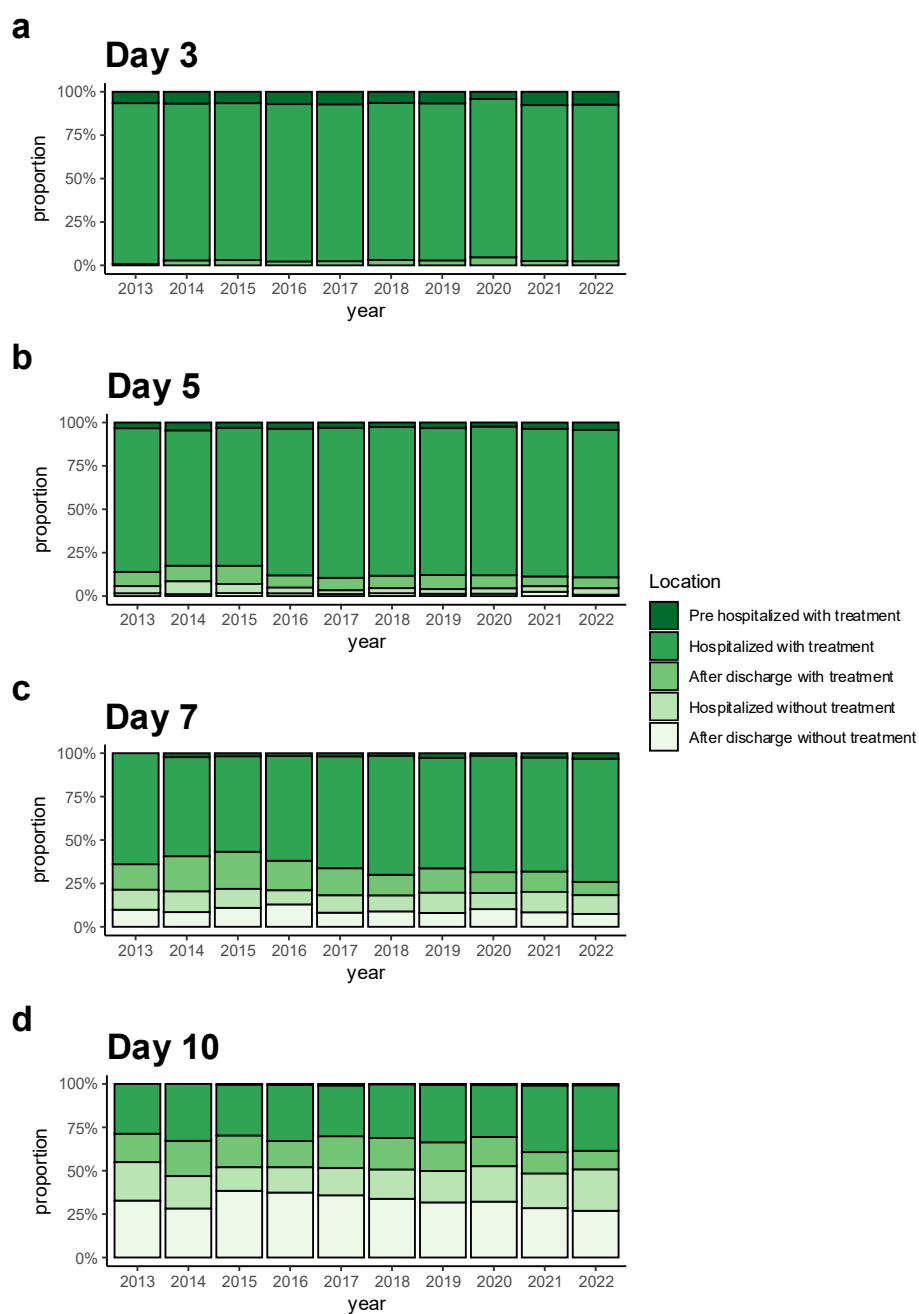


Figure 3-3 Hospitalization and treatment by number of days of antimicrobial therapy in inpatient cases.

a. Hospitalization and antimicrobial therapy on day 3. b. Hospitalization and antimicrobial therapy on day 5. c. Hospitalization and antimicrobial therapy on day 7. d. Hospitalization and antimicrobial therapy on day 10.

3) 抗菌薬の選択

投与経路別の抗菌薬 DOT の割合は Figure 3-4 の結果が得られた。経静脈投与に占める割合が入院治療症例では 59-68%、外来治療症例では 3-9%で変動し、年次推移に大きな変化は見られなかった。系統別の抗菌薬 DOT の割合は Figure 3-5 の結果が得られた。静注抗菌薬における系統別 DOT の推移は、入院治療症例では、いずれの年もペニシリン系抗菌薬 (33-48%) および第 3-4 世代セファロスポリン系抗菌薬 (27-34%) が最も割合が高く、外来治療症例は第 3-4 世代セファロスポリン系抗菌薬 (56-75%) が最も割合が高かった。静注抗菌薬における系統別 DOT は年次推移に大きな変化が見られなかった。経口抗菌薬における系統別 DOT の推移は、入院治療症例ではペニシリン系抗菌薬の割合が大きく増加し (2013 年 : 9%、2022 年 : 46%)、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬 (2013 年 : 10%、2022 年 : 2%)、マクロライド系抗菌薬 (2013 年 : 25%、2022 年 : 14%)、フルオロキノロン系抗菌薬 (2013 年 : 51%、2022 年 : 35%) の割合が減少した。外来治療症例でも入院治療症例と同様の傾向が見られ、ペニシリン系抗菌薬の割合が大きく増加し (2013 年 : 5%、2022 年 : 35%)、第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬 (2013 年 : 9%、2022 年 : 5%)、マクロライド系抗菌薬 (2013 年 : 30%、2022 年 : 16%)、フルオロキノロン系抗菌薬 (2013 年 : 52%、2022 年 : 41%) の割合が減少した。

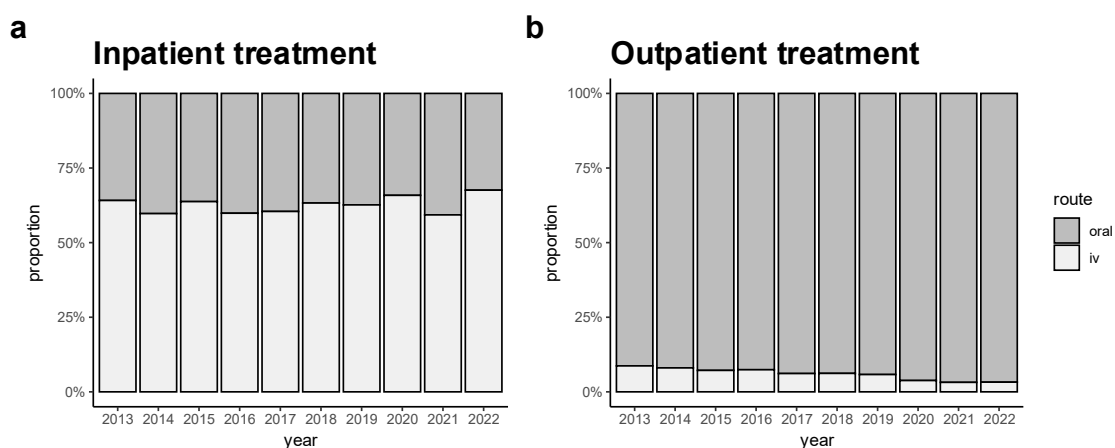


Figure 3-4 Annual trends in days of therapy (DOT) by antimicrobial route.

a. DOT by antimicrobial route in inpatient cases. b. DOT by antimicrobial route in outpatient cases. DOT by oral and intravenous administration were determined and their proportion are shown.

oral, oral administration; iv, intravenous administration.

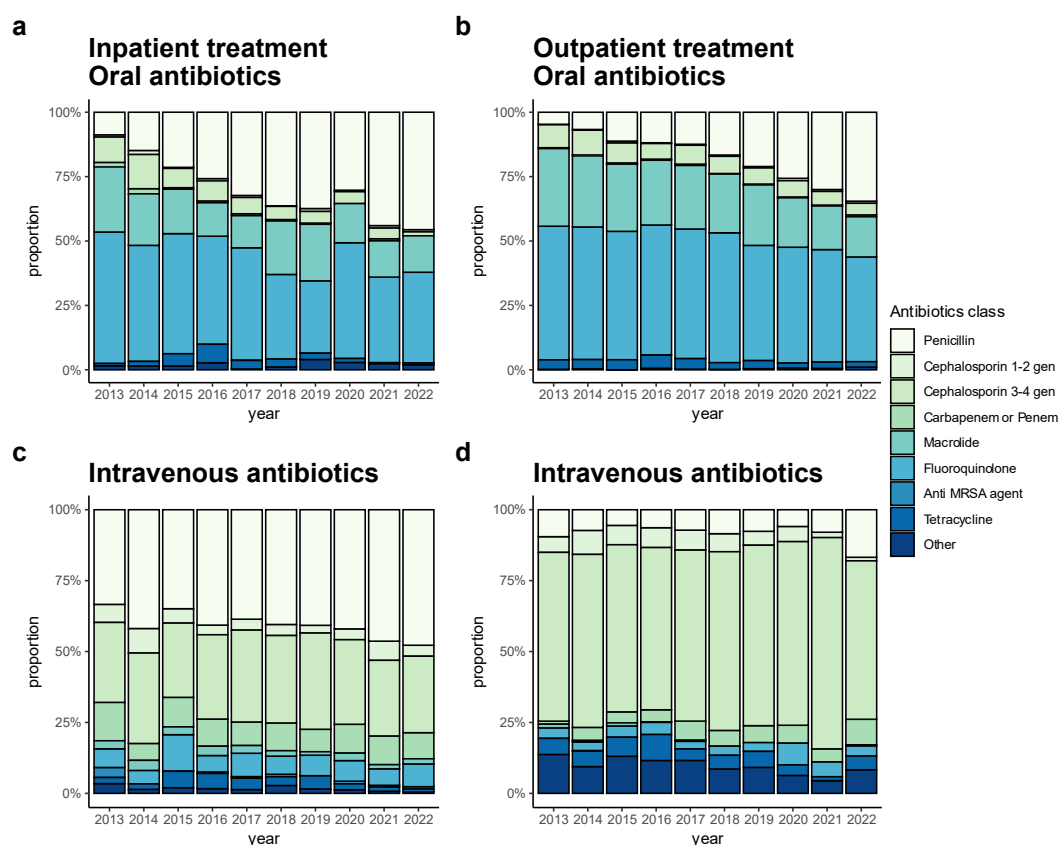


Figure 3-5 Annual trends in days of therapy (DOT) by antibiotics class.

a. DOT by oral antibiotics in inpatient cases b. DOT by oral antibiotics in outpatient cases c. DOT by intravenous antibiotics in inpatient cases d. DOT by intravenous antibiotics in outpatient cases. DOT for each class antibiotics were calculated for oral and intravenous antibiotics, and the proportion of each is shown below.

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

4) サブグループ解析

併存疾患のない症例のうち短期治療が行われた症例は、入院治療症例が 1,274 人中 403 人 (32%)、外来治療症例が 10,191 人中 7,089 人 (70%) であり、主解析と同様の結果が得られた (Supplemental Figure 3-1)。マクロライド系抗菌薬単剤療法の症例のうち、入院治療症例は 22 例であり解析を行うことができなかった。外来治療症例のうち、マクロライド系抗菌薬単剤療法で短期治療が行われた症例は 3,863 人中 3,045 人 (79%) と主解析よりも短期治療の割合が高い結果が得られた。また、治療期間は 7 日間の症例が最も多かった (Supplemental Figure 3-2)。フルオロキノロン系抗菌薬単剤療法の症例のうち、入院治療症例は 150 例であり解析を行うことができなかった。外来治療症例のうち、フルオロキノロン系抗菌薬単剤療法で短期治療が行われた症例は 8,572 人中 6,736 人 (79%) と主解析よりも短期治療の割合が高い結果が得られた。また、治療期間は 5 日間あるいは 7 日間の症例が多かった

(Supplemental Figure 3-3)。βラクタム系抗菌薬単剤療法の症例のうち、短期治療が行われた症例は、入院治療症例が 1,498 人中 614 人 (41%)、外来治療症例が 3,542 人中 2,641 人 (75%) であり、主解析よりも短期治療の割合が高い結果が得られた。また、治療期間は入院治療症例では 7 日間、外来治療症例では 5 日間あるいは 7 日間の症例が多かった (Supplemental Figure 3-4)。抗菌薬の escalation が行われなかった症例のうち、短期治療が行われた症例は、入院治療症例が 2,098 人中 924 人 (44%)、外来治療症例が 19,229 人中 14,663 人 (76%) であり、主解析よりも短期治療の割合が高い結果が得られた (Supplemental Figure 3-5)。

5) 感度分析

肺炎の診断日に X 線検査が行われた症例を市中肺炎とする定義に変更した解析を行った結果、短期治療の割合は、入院治療症例 30-38%、外来治療症例 66-73%で推移

し、主解析と同様の結果が得られた。抗菌薬治療の定義において、Gap period を 0 日に変更した解析を行った結果、短期治療の割合は、入院治療症例 33-39%、外来治療症例 72-76%で推移し、主解析と同様の結果が得られた。

3-4 考察

本研究では、大規模保険請求データベースを用いて日本における市中肺炎の治療期間を解析した。短期治療が行われている割合は米国と同様の結果が得られ、特に入院治療症例においては短期治療の割合が低い結果が得られた。加えて、「Shorter Is Better」という標語が使われ始めた 2016 年以降も短期治療の割合に変化がなく、この概念が日本では十分に浸透していない可能性が示唆された。

入院治療症例においては、米国では治療期間の大部分が退院処方あるいは退院後の処方であるのに対して、日本では入院期間中での処方が占める割合が非常に高い結果が得られた。日本の急性期病院では DPC 制度が導入されている。DPC 制度は米国の DRG (Diagnosis Related Group) 制度とは異なり、診断群だけでなく、入院日数に応じて請求金額が異なる⁷⁵⁾。加えて、日本では人口に対する病床数が非常に多いこと等の要因により入院期間が非常に長い傾向にある⁷⁶⁾。そのため、治療を完遂した後に退院する症例が多いと考えられる。短期治療の判定を行う 7 日目において、入院の継続に関わらず治療を受けている割合に大きな変化は認められていない一方で、退院後に加療を受けている割合がやや減少していた。これは経時的な入院期間のわずかな増加に由来していると考えられる。サブグループ解析の結果より、併存疾患の無い症例における解析は主解析と同様の結果が得られたことから、併存疾患の有無により治療期間への影響は小さいと考えられる。抗菌薬 escalation が行われていない症例に限定して解析を行うと、主解析と比較して短期治療の割合が 10%程度高い結果が得られた。主解析においては、培養検査結果や治療経過により抗菌薬 escalation された症例が一定数いるために、治療期

間が長くなってしまった症例が含まれている可能性がある。しかしながら、抗菌薬 escalation されていない症例のみに限定しても短期治療の割合は少なく、抗菌薬 escalation にかかわらず治療期間の適正化が必要であると考えられる。

外来治療症例においても、短期治療の割合は米国と同様の結果が得られた。しかしながら、米国と比較すると、日本では肺炎球菌のマクロライド耐性割合が約 90%と非常に高いために⁷⁷、解析対象症例のうち、マクロライド系抗菌薬単剤療法の症例が占める割合が低い。米国ではマクロライド系抗菌薬単剤療法を除く抗菌薬治療が行われた症例においては、治療期間が 10 日間である症例が最も多いのに対して⁶⁴、日本ではフルオロキノロン系抗菌薬単剤療法・ β ラクタム系抗菌薬単剤療法においても 5 日間あるいは 7 日間の症例が多い結果が得られた。外来治療症例においては、日本は短期治療がより実践できていると考えられる。

市中肺炎に対する抗菌薬の選択は、特に経口抗菌薬については年次推移に大きな変化が見られた。入院治療症例および外来治療症例ともに、市中肺炎の治療で推奨されるペニシリン系抗菌薬の DOT が大きく増加し、推奨されていない薬剤である第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬の DOT が減少した。日本においては、2016 年に薬剤耐性対策アクションプランが公開され、公開後には経口セファロスポリン系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬の処方が減少した⁷⁸。このような背景もあり、市中肺炎においてもセファロスポリン系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬の抗菌薬処方割合が減少し、抗菌薬選択の適正化が推進されていると考えられる。入院治療症例においては経口抗菌薬の占める割合に変化は見られなかった。入院治療症例においては経口抗菌薬の大部分は経口スイッチ後に投与されることが考えられるため、日本においては経口スイッチがあまり進んでいないと考えられ、先行研究と同様の結果が得られた⁶⁶。前述の通り、日本では治療を完遂した後に退院する症例が多く、経口スイッチを行わず、入院中に抗菌薬の静注で治療を完遂する症例が多いと考えられ

る。市中肺炎においては、経ロスイッチは入院期間を短縮し、医療費を削減する可能性があることから積極的に行うことが推奨されている⁶⁶。そのため、日本においても経ロスイッチを推進していく必要があると考えられる。

本研究には考慮すべき限界がある。ICD-10 コードを用いた市中肺炎の定義に関して、入院治療症例においては DPC 病院入院症例におけるバリデーション研究があるものの、非 DPC 病院入院症例や外来治療症例においてはその正確性が明らかになっていない⁷⁴。しかし、肺炎の定義を変更した感度分析でも主解析と同様の結果が得られ、結果の頑健性は保たれていると考えられる。ただし、本研究では X 線検査の結果が含まれず、感度分析においても肺炎の診断を正確に抽出できていない可能性がある。そのため、より軽症な気道感染症等が組み入れられ、短期治療の割合が過大評価された可能性がある。しかし、本研究ではより軽症な気道感染症である気管支炎および上気道感染症を除外しており、この影響は小さいと考えられる。介護に関する情報がなく、医療介護関連肺炎 (Nursing and healthcare associated pneumonia : NHCAP) を除外することができていない。しかし米国のガイドラインからは NHCAP と同様の定義である healthcare-associated pneumonia (HCAP) が削除され⁶²、先行研究においても HCAP を含めて解析が行われている⁶⁰。体温や肺炎の臨床初見、検査値等の情報が含まれないため、治療経過不良による抗菌薬の治療期間が延長された症例を確認することができない。肺炎の重症度も不明である。重症度は意識状態、血液尿素窒素、呼吸状態、血圧、年齢の項目から評価されるが、年齢を除き情報を入手することができない。細菌検査の結果に関する情報が含まれないため、通常 7 日を超えて治療すべき感染症 (例えば、緑膿菌感染症や黄色ブドウ球菌、嫌気性菌による壊死性肺炎、菌血症症例など) が含まれている。また、起炎菌に対して感受性のない抗菌薬が投与された期間が治療期間として含まれている可能性があり、治療期間を過剰に長く評価している可能性がある。しかしながら、抗菌薬 escalation が行われた症例を除いて解析を行った結果、入院症例においては依

然として短期治療の割合は低かった。治療期間を算出するために、Gap period を 3 日間と設定したが、その妥当性については検証されていない。しかし、Gap period を変更した感度分析でも主解析と同様の結果が得られ、結果の頑健性は保たれていると考えられる。本研究ではデータベースの特性から、65 歳以上の患者を除外している。日本において、肺炎患者の 85.1%が 65 歳以上であると報告があり⁷⁹、本研究の年齢分布が大きく異なる。高齢者も含めた病院由来のデータベースで行われた検討と本検討で総治療期間が異なる⁶⁶。高齢者は重症例が多いなどの理由により、若年層と比較して治療期間が長い症例が多くなる傾向があると考えられる。そのため、高齢者を対象に同様の解析を行うと、短期治療の割合が本研究と比較して高くなる可能性は低いと考えられる。つまり、本研究が日本の臨床現場における短期治療の割合を過大評価したとは考えられない。また、高齢者と非高齢者では結果が異なる可能性も踏まえると、それぞれ分けて解析する必要があると考えられる。

3-5 小括

本章では、大規模保険請求データを用いて、日本における 65 歳未満の成人市中肺炎患者における抗菌薬治療期間の実態を明らかにした。国際的に「Shorter Is Better」の潮流があるにもかかわらず、特に入院治療症例においては短期治療（7 日以内）の割合が約 3 割と低迷し、この 10 年間で改善傾向が見られないことが明らかになった。

一方で、抗菌薬の選択に関しては、国の薬剤耐性対策アクションプランの影響もあつてか、市中肺炎の治療で推奨される経口ペニシリン系抗菌薬の使用が著しく増加し、第 3 世代セファロスポリン系薬などの使用が減少するという、適正化に向けた望ましい変化が確認された。

しかし、治療期間の適正化は進んでおらず、特に入院症例で治療期間や経口スイッチの推進といった、適正使用に向けたさらなる取り組みが求められる。

総括

AMR は、現代医療における世界的な脅威であり、その対策の中心には抗菌薬の適正使用がある。しかし、従来の抗菌薬サーベイランス指標である DOT は抗菌薬の使用量を把握できるものの、その背景にある臨床的妥当性を評価するには情報が不足しており、PDCA サイクルを回して効果的に AS 活動を展開するには限界があった。また、国内においては、治療期間に関する実態が行われていなかった。本研究は、感染症名ごとに抗菌薬サーベイランスを行う手法を確立することで、抗菌薬適正使用における PDCA サイクルを回して効率的に抗菌薬適正使用を促進することを目的とした。加えて、同様のアルゴリズムを活用することで、国内における市中肺炎の治療期間に関する実態を明らかにし、抗菌薬適正使用に向けた新たな課題を抽出することを目的とした。

第 1 章では、多くの急性期病院で日常的に作成されている DPC データと JANIS データを統合し、抗菌薬の使用状況を「投与適応」や「感染症名」別に自動で集計・可視化する APBSS を開発した。PPS の結果を基準として妥当性を検証した結果、APBSS は投与適応（CAIs、HAIs など）や CAIs の中でも頻度の高い感染症名を高い精度で特定可能であり、かつデータ収集に要する労力と時間を PPS の 500 分の 1 以下に劇的に削減できることを実証した。これにより、AS 活動の質の向上に不可欠な、詳細かつ信頼性の高いサーベイランスデータを効率的に提供する基盤を構築した。

第 2 章では、本研究の核心として、開発した APBSS を豊田厚生病院の AS 活動へ介入ツールとして導入し、その臨床的有用性を評価した。APBSS による詳細なデータ分析は、従来の DOT による抗菌薬サーベイランスでは見えなかった「GNR 菌血症におけるカルバペネム系抗菌薬の過剰使用」といった豊田厚生病院固有の課題を浮き彫りにした。このデータに基づいた具体的な対策を講じた結果、介入後にカルバペネム系抗菌薬の使用量が統計学的に有意に減少したことを、ITS 解析により証明した。これは、APBSS が AS 活動における課題を効率的に抽出できた結果、AS 活動の質を変革し、広

域抗菌薬の使用状況を改善できることを実証したものである。

第3章では、APBSSと同様のアルゴリズムを応用し、大規模保険請求データベースを用いて、本邦における65歳未満の成人市中肺炎に対する抗菌薬治療の実態を解析した。その結果、抗菌薬の「選択」については適正化が進む一方で、国際的な潮流である「Shorter Is Better」は、特に入院治療症例において進んでいないという、日本のASにおける重要な課題を明らかにした。感染症別に抗菌薬サーベイランスを行うことで、治療期間の適正化について評価することが可能となり、ASで取り組むべき課題を抽出することができた。

以上、本研究は、日常的に作成される診療データを活用した新たなサーベイランスシステムの開発から、臨床現場での実践的な有用性を示し、そのアルゴリズムを応用した日本国内における抗菌薬適正使用に関する課題の抽出を行った。本研究で提示したシステムとアプローチが広く普及することで、抗菌薬適正使用の一助となると考える。

謝辞

本研究の遂行および本論文の執筆において、終始変わらぬ熱意を持って懇切丁寧なご指導を賜りました、名城大学大学院薬学研究科 大津史子教授に厚く御礼申し上げます。

本論文を作成するにあたり、有益なるご助言、ご指導を賜りました名城大学大学院薬学研究科 亀井浩行教授、同 灘井雅行教授、同 藤井正徳教授に深く御礼申し上げます。また、日頃の研究活動において、技術的な助言から日々の議論に至るまで、親身になってご指導いただきました名城大学薬学部 酒井隆全助教に深く感謝いたします。

最後に、博士課程進学を承諾し、家庭を守りながら私を支えてくれた妻、そして私の日々の活力の源であり、癒しを与えてくれた息子と娘たちに心より感謝いたします。また、いつも私を含め家族を温かく支えてくれた両親と妻のご両親に心より感謝いたします。

引用文献

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024 Sep;404(10459):1199–226.
2. 八木澤守正. 抗菌薬開発の現状と展望. *日本化学療法学会雑誌*. 2004;52(12):761–70.
3. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 新医薬品の承認品目一覧 [Internet]. [cited 2025 Jul 26]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>
4. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. 2015 [cited 2025 Jul 2]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
5. 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 [Internet]. 2016 [cited 2025 Jul 2]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000120769.pdf>
6. 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 [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 2]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf
7. 厚生労働省. 平成 30 年度診療報酬改定について [Internet]. [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html>
8. Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology. Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology (J-SIPHE) Annual Report 2023 [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 26]. Available from: https://j-siphe.ncgm.go.jp/files/J-SIPHE_AnnualReport_2023en.pdf
9. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May;62(10):e51-77.
10. 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会・一般社団法人日本環境感染学会・一般社団法人日本臨床微生物学会・公益社団法人日本薬学会・一般社団法人日本医療薬学会・一般社団法人日本 TDM 学会・一般社団法人日本医真菌学会 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗微生物薬適正使用支援プログラム実

- 践のためのガイドンス 2024 年度改訂版. 日本化学療法学会雑誌 [Internet]. 2025 Mar [cited 2025 Jul 3];73(2):95–156. Available from: https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/kobiseibutuyaku_guidance_2024.pdf
11. 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版 [Internet]. [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001169116.pdf>
 12. Dutey-Magni PF, Gill MJ, McNulty D, Sohal G, Hayward A, Shallcross L, et al. Feasibility study of hospital antimicrobial stewardship analytics using electronic health records. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Mar;3(1):dlab018.
 13. van den Broek AK, de la Court JR, Groot T, van Hest RM, Visser CE, Sigaloff KCE, et al. Detecting inappropriate total duration of antimicrobial therapy using semi-automated surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Aug;11(1):110.
 14. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Oct;62(4):837–42.
 15. Momattin H, Al-Ali AY, Mohammed K, Al-Tawfiq JA. Benchmarking of antibiotic usage: An adjustment to reflect antibiotic stewardship program outcome in a hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2018;11(3):310–3.
 16. Global Point Prevalence Survey. Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 19]. Available from: https://www.global-pps.com/wp-content/uploads/2024/05/Global-PPS-inpatient-protocol-with-optional-HAI-module_May2024.pdf
 17. Ambreen S, Safdar N, Ikram A, Baig MZI, Farooq A, Amir A, et al. Point prevalence survey of antimicrobial use in selected tertiary care hospitals of Pakistan using WHO methodology: results and inferences. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun;59(6):1102.
 18. Morioka H, Iguchi M, Tetsuka N, Kinoshita F, Tomita Y, Kato D, et al. Five-year point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in a Japanese university hospital. *Infect Prev Pract*. 2021 Sep;3(3):100151.
 19. Yasunaga H. Real world data in Japan: chapter II the diagnosis procedure combination database. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019;1(3):76–9.

20. Japan Nosocomial Infections Surveillance. About JANIS [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://janis.mhlw.go.jp/english/about/index.html>
21. Tsutsui A, Suzuki S. Japan nosocomial infections surveillance (JANIS): a model of sustainable national antimicrobial resistance surveillance based on hospital diagnostic microbiology laboratories. *BMC Health Serv Res*. 2018 Oct;18(1):799.
22. Okubo Y, Uda K, Kinoshita N, Horikoshi Y, Miyairi I, Michihata N, et al. National trends in appropriate antibiotics use among pediatric inpatients with uncomplicated lower respiratory tract infections in Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Nov;26(11):1122–8.
23. Yahaba M, Yamagishi K, Yamazaki S, Takayanagi S, Kawasaki Y, Taniguchi T, et al. Antibiotics for hospitalized children with community-acquired pneumonia in Japan: Analysis based on Japanese national database. *J Infect Chemother*. 2021 Mar;27(3):461–5.
24. Mimura W, Fukuda H, Akazawa M. Antimicrobial utilization and antimicrobial resistance in patients with haematological malignancies in Japan: a multi-centre cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 Feb;19(1):7.
25. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005 Nov;43(11):1130–9.
26. Synonyms of Pathogens | National Healthcare Safety Network | Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/Synonyms-of-Pathogens.xlsx>
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals: protocol version 6.1, ECDC PPS 2022-2023. [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/017250>
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
29. Lee J, Imanaka Y, Sekimoto M, Nishikawa H, Ikai H, Motohashi T, et al. Validation of a novel method to identify healthcare-associated infections. *J Hosp Infect*. 2011 Apr;77(4):316–20.
30. Yamana H, Tsuchiya A, Horiguchi H, Morita S, Kuroki T, Nakai K, et al. Validity of a model

- using routinely collected data for identifying infections following gastric, colon, and liver cancer surgeries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 Apr;31(4):452–60.
31. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb;52(4):e56-93.
 32. Dylis A, Boureau AS, Coutant A, Batard E, Javaudin F, Berrut G, et al. Antibiotics prescription and guidelines adherence in elderly: impact of the comorbidities. *BMC Geriatr.* 2019 Oct;19(1):291.
 33. Sokal A, Chawki S, Nguyen Y, Sauvanet A, Ponsot P, Maire F, et al. Specificities of acute cholangitis in patients with cancer: a retrospective comparative study of 130 episodes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022 Jan;41(1):143–6.
 34. Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiol.* 2017 Oct;27(10):476–82.
 35. National Center for Global Health and Medicine Hospital, AMR Clinical Reference Center. The Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology System (J-SIPHE) [Internet]. [cited 2025 Apr 26]. Available from: <https://j-siphe.ncgm.go.jp/en>
 36. Sakai M, Sakai T, Watariguchi T, Kawabata A, Ohtsu F. Development and validation of an automated antimicrobial surveillance system based on indications for antimicrobial administration. *J Infect Chemother.* 2025 Jan;31(1):102472.
 37. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. About a Fiscal year 2024 medical service fee revise. [Internet]. [cited 2025 Apr 5]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00045.html
 38. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol.* 2017 Feb;46(1):348–55.
 39. Maeda M, Muraki Y, Anno Y, Sawa A, Kusama Y, Ishikane M, et al. Development of the predicted and standardized carbapenem usage metric: Analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination payment system data. *J Infect Chemother.* 2020 Jun 1;26(6):633–5.
 40. Yamaguchi K, Maeda M, Ohmagari N, Muraki Y. Association between carbapenem consumption and clinical outcomes in an in-hospital setting: analysis of a Japanese nationwide

- administrative database in 2020. *Antibiotics* (Basel). 2022 Dec;11(12):1807.
41. Yamaguchi K, Maeda M, Ohmagari N, Muraki Y. Relationship between carbapenem use and major diagnostic category in curative care beds: Analysis of a 2020 Japanese national administrative database. *J Infect Chemother*. 2024 Jun;30(6):562–6.
 42. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug;ciae403.
 43. Ong DSY, Jongerden IP, Buiting AG, Leverstein-van Hall MA, Speelberg B, Kesecioglu J, et al. Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units. *Crit Care Med*. 2011 Nov;39(11):2458–63.
 44. Yusuf E, Van Herendael B, Verbrugghe W, Ieven M, Goovaerts E, Bergs K, et al. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):72.
 45. Babich T, Naucler P, Valik JK, Giske CG, Benito N, Cardona R, et al. Ceftazidime, carbapenems, or piperacillin-tazobactam as single definitive therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a multisite retrospective study. *Clin Infect Dis*. 2020 May;70(11):2270–80.
 46. Matsumura Y, Yamamoto M, Nagao M, Komori T, Fujita N, Hayashi A, et al. Multicenter retrospective study of cefmetazole and flomoxef for treatment of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep;59(9):5107–13.
 47. Fukuchi T, Iwata K, Kobayashi S, Nakamura T, Ohji G. Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug;16(1):427.
 48. Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs [Internet]. Antibiotic prescribing and use. 2019 [cited 2025 Apr 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/core-elements/hospital.html>
 49. Mediwalla KN, Kohn JE, Bookstaver PB, Justo JA, Rac H, Tucker K, et al. Syndrome-specific versus prospective audit and feedback interventions for reducing use of broad-spectrum

- antimicrobial agents. *Am J Infect Control*. 2019 Nov;47(11):1284–9.
50. Maeda M, Muraki Y, Kosaka T, Yamada T, Aoki Y, Kaku M, et al. The first nationwide survey of antimicrobial stewardship programs conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother*. 2019 Feb;25(2):83–8.
 51. Yanai M, Ogasawara M, Hayashi Y, Suzuki K, Takahashi H, Satomura A. Impact of interventions by an antimicrobial stewardship program team on appropriate antimicrobial therapy in patients with bacteremic urinary tract infection. *J Infect Chemother*. 2018 Mar;24(3):206–11.
 52. Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Fukami Y, Shindoh J, Yagi T, et al. Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention. *Int J Clin Pract*. 2018 Mar;72(3):e13065.
 53. Yamada K, Kuwabara G, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Oshima K, et al. Blood culture reports by infectious disease physicians can improve prognosis of bacteremia, including weekend-onset cases. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:174–9.
 54. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy-replacing Constantine units with “Shorter Is Better.” *Clin Infect Dis*. 2019 Oct;69(9):1476–9.
 55. Spellberg B. The new antibiotic mantra-“Shorter Is Better”. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep;176(9):1254–5.
 56. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024 May;403(10440):2100–32.
 57. el Moussaoui R, de Borgie CAJM, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GEL, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ*. 2006 Jun;332(7554):1355.
 58. Uranga A, España PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep;176(9):1257–65.
 59. Dinh A, Ropers J, Duran C, Davido B, Deconinck L, Matt M, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care

- wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021 Mar;397(10280):1195–203.
60. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN, et al. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study. *Ann Intern Med*. 2019 Aug;171(3):153–63.
 61. Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, Abe S, Iwata S, Ouchi K, et al. JAID/JSC guidelines for the treatment of respiratory infectious diseases: the Japanese association for infectious diseases/Japanese society of chemotherapy - the JAID/JSC guide to clinical management of infectious disease/guideline-preparing committee respiratory infectious disease WG. *J Infect Chemother*. 2016 Jul;22(7 Suppl):S1–65.
 62. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct;200(7):e45–67.
 63. Yi SH, Hatfield KM, Baggs J, Hicks LA, Srinivasan A, Reddy S, et al. Duration of antibiotic use among adults with uncomplicated community-acquired pneumonia requiring hospitalization in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr;66(9):1333–41.
 64. Nickel KB, Durkin MJ, Olsen MA, Sahrmann JM, Neuner E, O’Neil CA, et al. Utilization of broad- versus narrow-spectrum antibiotics for the treatment of outpatient community-acquired pneumonia among adults in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024 Apr;33(4):e5779.
 65. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr;115(15):E3463–70.
 66. Kimura T, Ito M, Onozawa S. Switching from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: A real-world analysis 2010-2018. *J Infect Chemother*. 2020 Jul;26(7):706–14.
 67. Yamazaki S, Yamagishi K, Murata S, Yokoyama I, Yahaba M, Takayanagi S, et al. Antibiotics prescriptions for pneumonia analyzed by claim information in Japan. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021 Apr;59(4):289–97.

68. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims database sourced from health insurance societies. *J Gen Fam Med*. 2021 May;22(3):118–27.
69. Teratani Y, Hagiya H, Koyama T, Adachi M, Ohshima A, Zamami Y, et al. Pattern of antibiotic prescriptions for outpatients with acute respiratory tract infections in Japan, 2013-15: a retrospective observational study. *Fam Pract*. 2019 Jul;36(4):402–9.
70. Ji L, Yoshida S, Kawakami K. Trends and patterns in antibiotic prescribing for adult outpatients with acute upper respiratory tract infection in Japan, 2008-2018. *J Infect Chemother*. 2021 Nov;27(11):1584–90.
71. Ishiguro C, Mimura W, Terada J, Matsunaga N, Ishiwari H, Hoshimoto H, et al. Development and validation of claims-based algorithms for identifying hospitalized patients with COVID-19 and their severity in 2020 and 2021. *J Epidemiol*. 2024 Mar;34(10):485–92.
72. Developing Stewardship Measures | Duke Antimicrobial Stewardship Outreach Network (DASON) [Internet]. [cited 2024 Mar 29]. Available from: <https://dason.medicine.duke.edu/research-publications/developing-stewardship-measures>
73. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011 Mar;173(6):676–82.
74. Awano N, Urushiyama H, Yamana H, Yokoyama A, Ando T, Izumo T, et al. Validity of diagnoses of respiratory diseases recorded in a Japanese administrative database. *Respir Investig*. 2023 May;61(3):314–20.
75. Hayashida K, Murakami G, Matsuda S, Fushimi K. History and profile of diagnosis procedure combination (DPC): development of a real data collection system for acute inpatient care in Japan. *J Epidemiol*. 2021 Jan;31(1):1–11.
76. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health care spending in the United States and other high-income countries. *JAMA*. 2018 Mar;319(10):1024–39.
77. Tokimatsu I, Matsumoto T, Tsukada H, Fujikura Y, Miki M, Morinaga Y, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of the Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2019-2020: General view of the pathogens'

- antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother*. 2023 Aug;29(8):731–43.
78. Kusama Y, Tsuzuki S, Muraki Y, Koizumi R, Ishikane M, Ohmagari N. The effects of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance on antimicrobial use. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:154–6.
79. Igari H, Yamagishi K, Yamazaki S, Murata S, Yahaba M, Takayanagi S, et al. Epidemiology and treatment outcome of pneumonia: Analysis based on Japan national database. *J Infect Chemother*. 2020 Jan;26(1):58–62.

付録

Supplemental Table 1-1 Validation of the number and frequency of diagnoses (sites) of healthcare-associated infections in patients identified for antimicrobial administration in PPS or APBSS (only diagnoses with zero in PPS)

Diagnosis (site)	Frequency (PPS), n (%)	Frequency (APBSS), n (%)	Cohen's kappa, value [95% CI]	Sensitivity, % [95% CI]	Specificity, % [95% CI]	PPV, % [95% CI]	NPV, % [95% CI]
Infections of the central nervous system	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Endophthalmitis	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Infection of ear nose throat	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
larynx mouth							
Acute bronchitis or exacerbations of chronic bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Cystic fibrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Cardiovascular infection	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Gastrointestinal infection	0 (0.0)	1 (0.4)	0.00 [-1.96–1.96]	NA	99.6 [97.5–100]	0.0 [0.0–97.5]	100 [98.4–100]
Septic arthritis, osteomyelitis of surgical site	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Septic arthritis, osteomyelitis, not related to surgery	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Symptomatic lower urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Obstetric or gynecological infections, STD in women	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Prostatitis, epididymo-orchitis, STD in men	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]

PPS: Point prevalence survey

APBSS: Antimicrobial and Patient Background Surveillance System

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

CI: confidence interval

NA: not applicable

Supplemental Table 1-2 Validation of the number and frequency of diagnoses (sites) of community-acquired infections in patients identified for antimicrobial administration in PPS or APBSS (only diagnoses with zero in PPS).

Diagnosis (site)	Frequency (PPS), n (%)	Frequency (APBSS), n (%)	Cohen's kappa, value [95% CI]	Sensitivity, % [95% CI]	Specificity, % [95% CI]	PPV, % [95% CI]	NPV, % [95% CI]
Infections of the central nervous system	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Endophthalmitis	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Cystic fibrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Gastrointestinal infection	0 (0.0)	4 (1.8)	0.00 [-0.97–0.97]	NA	98.2 [95.5–99.5]	0.0 [0.0–60.2]	100 [98.3–100]
Surgical site infection involving skin or soft tissue but not bone	0 (0.0)	1 (0.5)	0.00 [-1.96–1.96]	NA	99.6 [97.5–100]	0.0 [0.0–97.5]	100 [98.4–100]
Septic arthritis, osteomyelitis of surgical site	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]
Obstetric or gynecological infections, STD in women	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	100 [98.4–100]	NA	100 [98.4–100]

PPS: Point prevalence survey

APBSS: Antimicrobial and Patient Background Surveillance System

PPV: positive predictive value

NPV: negative predictive value

CI: confidence interval

NA: not applicable

Supplemental Table 2-1 Annual trends in the characteristics of patients with pneumonia at Toyota Kosei Hospital

Characteristics	2019, N = 868 ¹	2020, N = 867 ¹	2021, N = 868 ¹	2022, N = 923 ¹	2023, N = 1,100 ¹	2024, N = 285 ¹
Age, years	78 (66, 86)	81 (72, 88)	81 (72, 87)	82 (74, 89)	81 (68, 87)	82 (74, 88)
Sex						
Female	329 (37.9%)	314 (36.2%)	312 (35.9%)	351 (38.0%)	434 (39.5%)	110 (38.6%)
Male	539 (62.1%)	553 (63.8%)	556 (64.1%)	572 (62.0%)	666 (60.5%)	175 (61.4%)
ADROP score						
0	54 (6.2%)	56 (6.5%)	26 (3.0%)	17 (1.8%)	22 (2.0%)	4 (1.4%)
1 or 2	297 (34.2%)	303 (34.9%)	142 (16.4%)	148 (16.0%)	257 (23.4%)	58 (20.4%)
3	118 (13.6%)	126 (14.5%)	64 (7.4%)	49 (5.3%)	110 (10.0%)	39 (13.7%)
4 or 5	40 (4.6%)	60 (6.9%)	31 (3.6%)	20 (2.2%)	41 (3.7%)	8 (2.8%)
Unknown	359 (41.4%)	322 (37.1%)	605 (69.7%)	689 (74.6%)	670 (60.9%)	176 (61.8%)
Length of therapy, days	9 (6, 13)	10 (7, 14)	10 (7, 15)	10 (7, 14)	9 (6, 14)	10 (7, 14)
Length of stay, days	14 (7, 25)	17 (9, 30)	18 (10, 31)	19 (10, 33)	16 (8, 31)	18 (11, 34)
Hospital mortality	141 (16.3%)	130 (15.1%)	160 (18.6%)	204 (22.6%)	206 (19.0%)	60 (21.4%)
Solid tumor	154 (17.7%)	165 (19.0%)	147 (16.9%)	127 (13.8%)	161 (14.6%)	50 (17.5%)
Hematological malignancy	23 (2.6%)	26 (3.0%)	14 (1.6%)	28 (3.0%)	31 (2.8%)	4 (1.4%)
Charlson Comorbidity Index	2 (0, 3)	2 (0, 3)	2 (0, 2)	2 (0, 2)	2 (0, 2)	2 (0, 3)
Detected bacteria						
<i>S. pneumoniae</i>	44 (5.1%)	33 (3.8%)	25 (2.9%)	20 (2.2%)	36 (3.3%)	8 (2.8%)
<i>M. catarrhalis</i>	31 (3.6%)	16 (1.8%)	17 (2.0%)	16 (1.7%)	33 (3.0%)	10 (3.5%)
<i>H. influenzae</i>	52 (6.0%)	39 (4.5%)	15 (1.7%)	24 (2.6%)	69 (6.3%)	19 (6.7%)
Enterobacterales ECK	37 (4.3%)	36 (4.2%)	54 (6.2%)	54 (5.9%)	58 (5.3%)	12 (4.2%)
<i>P. aeruginosa</i>	57 (6.6%)	61 (7.0%)	66 (7.6%)	68 (7.4%)	68 (6.2%)	22 (7.7%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	12 (1.4%)	12 (1.4%)	14 (1.6%)	15 (1.6%)	17 (1.5%)	2 (0.7%)
3GC-nonS Enterobacterales (excluding ECK)	24 (2.8%)	28 (3.2%)	33 (3.8%)	25 (2.7%)	28 (2.5%)	12 (4.2%)

¹Median (IQR); n (%)ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

3GC-nonS, third-generation cephalosporin-non-susceptible

Supplemental Table 2-2 Annual trends in the characteristics of patients with intra-abdominal infections at Toyota Kosei Hospital

Characteristics	2019, N = 520 ¹	2020, N = 682 ¹	2021, N = 775 ¹	2022, N = 715 ¹	2023, N = 702 ¹	2024, N = 165 ¹
Age, years	71 (54, 80)	73 (58, 81)	74 (57, 83)	74 (59, 84)	74 (59, 84)	75 (63, 83)
Sex						
Female	209 (40.2%)	275 (40.3%)	318 (41.0%)	285 (39.9%)	300 (42.7%)	74 (44.8%)
Male	311 (59.8%)	407 (59.7%)	457 (59.0%)	430 (60.1%)	402 (57.3%)	91 (55.2%)
Length of therapy, days	9 (7, 13)	10 (7, 14)	9 (6, 14)	10 (7, 14)	9 (6, 13)	10 (7, 14)
Length of stay, days	10 (7, 18)	10 (7, 18)	11 (7, 19)	12 (8, 18)	11 (8, 19)	13 (9, 19)
Hospital mortality	21 (4.1%)	28 (4.1%)	38 (4.9%)	39 (5.5%)	31 (4.5%)	14 (8.6%)
Solid tumor	122 (23.5%)	174 (25.5%)	180 (23.2%)	167 (23.4%)	172 (24.5%)	37 (22.4%)
Hematological malignancy	2 (0.4%)	7 (1.0%)	7 (0.9%)	3 (0.4%)	7 (1.0%)	0 (0.0%)
Charlson Comorbidity Index	0 (0, 2)	1 (0, 2)	0 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0 (0, 2)
Detected bacteria						
Enterobacterales ECK	20 (3.8%)	32 (4.7%)	50 (6.5%)	37 (5.2%)	40 (5.7%)	8 (4.8%)
<i>P. aeruginosa</i>	9 (1.7%)	15 (2.2%)	14 (1.8%)	21 (2.9%)	28 (4.0%)	7 (4.2%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.6%)
3GC-nonS Enterobacterales (excluding ECK)	7 (1.3%)	12 (1.8%)	20 (2.6%)	17 (2.4%)	15 (2.1%)	4 (2.4%)

¹Median (IQR); n (%)ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

3GC-nonS, third-generation cephalosporin-non-susceptible

Supplemental Table 2-3 Annual trends in the characteristics of patients with urinary tract infection at Toyota Kosei Hospital

Characteristics	2019, N = 248 ¹	2020, N = 387 ¹	2021, N = 400 ¹	2022, N = 411 ¹	2023, N = 411 ¹	2024, N = 96 ¹
Age, years	78 (59, 86)	78 (66, 86)	79 (66, 87)	78 (68, 86)	78 (69, 87)	82 (71, 87)
Sex						
Female	147 (59.3%)	217 (56.1%)	223 (55.8%)	247 (60.1%)	242 (58.9%)	63 (65.6%)
Male	101 (40.7%)	170 (43.9%)	177 (44.3%)	164 (39.9%)	169 (41.1%)	33 (34.4%)
Length of therapy, days	11 (7, 14)	12 (8, 15)	12 (8, 15)	11 (8, 14)	12 (8, 14)	11 (7, 15)
Length of stay, days	11 (7, 19)	12 (8, 21)	13 (8, 22)	12 (7, 24)	12 (8, 22)	13 (8, 20)
Hospital mortality	14 (5.7%)	27 (7.0%)	23 (5.8%)	35 (8.5%)	41 (10.0%)	5 (5.2%)
Solid tumor	38 (15.3%)	53 (13.7%)	63 (15.8%)	63 (15.3%)	75 (18.2%)	7 (7.3%)
Hematological malignancy	2 (0.8%)	4 (1.0%)	3 (0.8%)	3 (0.7%)	6 (1.5%)	1 (1.0%)
Charlson Comorbidity Index	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	2 (0, 2)	0 (0, 2)
Detected bacteria						
Enterobacterales ECK	8 (3.2%)	13 (3.4%)	12 (3.0%)	15 (3.6%)	15 (3.6%)	2 (2.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	23 (9.3%)	23 (5.9%)	25 (6.3%)	25 (6.1%)	33 (8.0%)	9 (9.4%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (0.8%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
3GC-nonS Enterobacterales (excluding ECK)	20 (8.1%)	45 (11.6%)	55 (13.8%)	58 (14.1%)	44 (10.7%)	7 (7.3%)

¹Median (IQR); n (%)ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

3GC-nonS, third-generation cephalosporin-non-susceptible

Supplemental Table 2-4 Annual trends in the characteristics of patients with gram-negative rod bacteremia at Toyota Kosei Hospital

Characteristics	2019, N = 260 ¹	2020, N = 371 ¹	2021, N = 419 ¹	2022, N = 372 ¹	2023, N = 392 ¹	2024, N = 96 ¹
Age, years	78 (70, 84)	78 (70, 85)	80 (72, 86)	81 (72, 87)	80 (72, 86)	81 (74, 85)
Sex						
Female	115 (44.2%)	176 (47.4%)	169 (40.3%)	178 (47.8%)	181 (46.2%)	47 (49.0%)
Male	145 (55.8%)	195 (52.6%)	250 (59.7%)	194 (52.2%)	211 (53.8%)	49 (51.0%)
Indication						
CAI	207 (79.6%)	299 (80.6%)	321 (76.6%)	298 (80.1%)	306 (78.1%)	80 (83.3%)
HAI	53 (20.4%)	72 (19.4%)	98 (23.4%)	74 (19.9%)	86 (21.9%)	16 (16.7%)
Length of therapy, days	13 (10, 15)	13 (10, 17)	13 (11, 17)	13 (10, 17)	13 (10, 16)	13 (10, 15)
Length of stay, days	15 (9, 29)	15 (9, 30)	17 (11, 36)	15 (10, 29)	16 (9, 32)	16 (11, 27)
Hospital mortality	30 (11.8%)	37 (10.1%)	61 (14.7%)	44 (12.0%)	51 (13.5%)	14 (15.2%)
Solid tumor	84 (32.3%)	118 (31.8%)	130 (31.0%)	84 (22.6%)	110 (28.1%)	27 (28.1%)
Hematological malignancy	4 (1.5%)	6 (1.6%)	12 (2.9%)	4 (1.1%)	6 (1.5%)	1 (1.0%)
Charlson Comorbidity Index	2 (0, 2)	2 (0, 3)	2 (0, 3)	1 (0, 2)	2 (0, 2)	2 (0, 2)
Detected bacteria						
Enterobacterales ECK	17 (6.5%)	29 (7.8%)	52 (12.4%)	26 (7.0%)	30 (7.7%)	12 (12.5%)
<i>P. aeruginosa</i>	16 (6.2%)	21 (5.7%)	26 (6.2%)	23 (6.2%)	26 (6.6%)	6 (6.3%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (1.5%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)	1 (1.0%)
3GC-nonS Enterobacterales (excluding ECK)	34 (13.1%)	42 (11.3%)	64 (15.3%)	42 (11.3%)	50 (12.8%)	8 (8.3%)

¹Median (IQR); n (%)

CAIs: community-acquired infection

HAIs: healthcare-associated infections.

ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

3GC-nonS, third-generation cephalosporin-non-susceptible

Supplemental Table 2-5 Characteristics of patients with pneumonia in various hospitals

Characteristics	Hospital A, N = 4,755 ¹	Hospital B, N = 4,086 ¹	Hospital C, N = 5,056 ¹	Toyota Kosei Hospital, N = 4,911 ¹
Age, years	77 (60, 85)	81 (73, 87)	80 (67, 87)	81 (71, 87)
Sex				
Female	1,797 (37.8%)	1,457 (35.7%)	1,935 (38.3%)	1,850 (37.7%)
Male	2,958 (62.2%)	2,629 (64.3%)	3,121 (61.7%)	3,061 (62.3%)
ADROP score				
0	119 (2.5%)	155 (3.8%)	192 (3.8%)	179 (3.6%)
1 or 2	1,082 (22.8%)	1,116 (27.3%)	1,538 (30.4%)	1,205 (24.5%)
3	489 (10.3%)	413 (10.1%)	559 (11.1%)	506 (10.3%)
4 or 5	251 (5.3%)	109 (2.7%)	207 (4.1%)	200 (4.1%)
Unknown	2,814 (59.2%)	2,293 (56.1%)	2,560 (50.6%)	2,821 (57.4%)
Length of therapy, days	8 (6, 13)	10 (7, 15)	9 (7, 14)	10 (7, 14)
Length of stay, days	14 (7, 26)	16 (9, 29)	15 (8, 31)	17 (9, 30)
Hospital mortality	815 (17.2%)	725 (17.9%)	907 (18.2%)	901 (18.6%)
Solid tumor	719 (15.1%)	505 (12.4%)	538 (10.6%)	804 (16.4%)
Hematological malignancy	152 (3.2%)	96 (2.3%)	132 (2.6%)	126 (2.6%)
Charlson Comorbidity Index	0 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	2 (0, 3)
Detected bacteria				
<i>S. pneumoniae</i>	145 (3.0%)	128 (3.1%)	128 (2.5%)	166 (3.4%)
<i>M. catarrhalis</i>	80 (1.7%)	59 (1.4%)	77 (1.5%)	123 (2.5%)
<i>H. influenzae</i>	174 (3.7%)	104 (2.5%)	170 (3.4%)	218 (4.4%)
Enterobacterales ECK	324 (6.8%)	230 (5.6%)	134 (2.7%)	251 (5.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	394 (8.3%)	250 (6.1%)	242 (4.8%)	342 (7.0%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	73 (1.5%)	73 (1.8%)	16 (0.3%)	72 (1.5%)
3GC-nonS (excluding ECK)	152 (3.2%)	266 (6.5%)	118 (2.3%)	150 (3.1%)

¹Median (IQR); n (%)ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

3GC-nonS, third-generation cephalosporin-non-susceptible

Supplemental Table 2-6 Characteristics of patients with intra-abdominal infections at various hospitals

Characteristics	Hospital A, N = 3,474 ¹	Hospital B, N = 2,611 ¹	Hospital C, N = 2,729 ¹	Toyota Kosei Hospital, N = 3,559 ¹
Age, years	72 (57, 81)	74 (61, 82)	74 (58, 82)	73 (58, 83)
Sex				
Female	1,356 (39.0%)	1,131 (43.3%)	1,203 (44.1%)	1,461 (41.1%)
Male	2,118 (61.0%)	1,480 (56.7%)	1,526 (55.9%)	2,098 (58.9%)
Length of therapy, days	9 (7, 14)	9 (6, 13)	9 (6, 13)	9 (7, 14)
Length of stay, days	11 (8, 18)	11 (7, 18)	11 (8, 19)	11 (7, 19)
Hospital mortality	200 (5.8%)	138 (5.3%)	171 (6.4%)	171 (4.8%)
Solid tumor	852 (24.5%)	680 (26.0%)	686 (25.1%)	852 (23.9%)
Hematological malignancy	29 (0.8%)	25 (1.0%)	10 (0.4%)	26 (0.7%)
Charlson Comorbidity Index	0 (0, 2)	0 (0, 2)	0 (0, 2)	0 (0, 2)
Detected bacteria				
Enterobacterales ECK	180 (5.2%)	106 (4.1%)	132 (4.8%)	187 (5.3%)
<i>P. aeruginosa</i>	44 (1.3%)	30 (1.1%)	48 (1.8%)	94 (2.6%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (0.1%)	5 (0.2%)	4 (0.1%)	3 (0.1%)
3GC-nonS Enterobacterales (excluding ECK)	113 (3.3%)	87 (3.3%)	94 (3.4%)	75 (2.1%)

¹Median (IQR); n (%)ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

3GC-nonS, third-generation cephalosporin-non-susceptible

Supplemental Table 2-7 Characteristics of patients with urinary tract infection at various hospitals

Characteristics	Hospital A, N = 1,522 ¹	Hospital B, N = 1,873 ¹	Hospital C, N = 1,792 ¹	Toyota Kosei Hospital, N = 1,953 ¹
Age, years	74 (42, 84)	80 (71, 87)	81 (70, 87)	78 (67, 87)
Sex				
Female	763 (50.1%)	1,018 (54.4%)	1,071 (59.8%)	1,139 (58.3%)
Male	759 (49.9%)	855 (45.6%)	721 (40.2%)	814 (41.7%)
Length of therapy, days	12 (8, 15)	12 (8, 15)	11 (8, 14)	12 (8, 14)
Length of stay, days	10 (7, 18)	13 (8, 21)	14 (9, 28)	12 (7, 21)
Hospital mortality	88 (5.8%)	129 (6.9%)	190 (10.8%)	145 (7.5%)
Solid tumor	198 (13.0%)	224 (12.0%)	217 (12.1%)	299 (15.3%)
Hematological malignancy	25 (1.6%)	20 (1.1%)	22 (1.2%)	19 (1.0%)
Charlson Comorbidity Index	0 (0, 1)	0 (0, 2)	0 (0, 2)	1 (0, 2)
Detected bacteria				
Enterobacterales ECK	62 (4.1%)	55 (2.9%)	63 (3.5%)	65 (3.3%)
<i>P. aeruginosa</i>	86 (5.7%)	97 (5.2%)	80 (4.5%)	138 (7.1%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	6 (0.4%)	9 (0.5%)	7 (0.4%)	7 (0.4%)
3GC-nonS Enterobacterales (excluding ECK)	184 (12.1%)	317 (16.9%)	219 (12.2%)	229 (11.7%)

¹Median (IQR); n (%)ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

3GC-nonS, third-generation cephalosporin-non-susceptible

Supplemental Table 2-8 Characteristics of patients with gram-negative rod bacteremia at various hospitals

Characteristics	Hospital A, N = 1,927 ¹	Hospital B, N = 1,533 ¹	Hospital C, N = 1,467 ¹	Toyota Kosei Hospital, N = 1,910 ¹
Age, years	77 (69, 84)	80 (73, 86)	80 (72, 86)	79 (72, 86)
Sex				
Female	848 (44.0%)	689 (44.9%)	730 (49.8%)	866 (45.3%)
Male	1,079 (56.0%)	844 (55.1%)	737 (50.2%)	1,044 (54.7%)
Indication				
CAI	1,531 (79.4%)	1,224 (79.8%)	1,129 (77.0%)	1,511 (79.1%)
HAI	396 (20.6%)	309 (20.2%)	338 (23.0%)	399 (20.9%)
Length of therapy, days	14 (10, 18)	14 (10, 17)	13 (10, 16)	13 (10, 16)
Length of stay, days	16 (9, 31)	16 (10, 32)	18 (10, 37)	16 (10, 31)
Hospital mortality	344 (18.1%)	206 (13.6%)	242 (16.9%)	237 (12.7%)
Solid tumor	539 (28.0%)	349 (22.8%)	325 (22.2%)	553 (29.0%)
Hematological malignancy	159 (8.3%)	58 (3.8%)	74 (5.0%)	33 (1.7%)
Charlson Comorbidity Index	1 (0, 2)	1 (0, 2)	2 (0, 2)	2 (0, 2)
Detected bacteria				
Enterobacterales ECK	181 (9.4%)	101 (6.6%)	114 (7.8%)	166 (8.7%)
<i>P. aeruginosa</i>	87 (4.5%)	82 (5.3%)	89 (6.1%)	118 (6.2%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	11 (0.6%)	14 (0.9%)	17 (1.2%)	14 (0.7%)
3GC-nonS Enterobacterales (excluding ECK)	319 (16.6%)	333 (21.7%)	216 (14.7%)	240 (12.6%)

¹Median (IQR); n (%)

CAIs: community-acquired infection

HAIs: healthcare-associated infections.

ECK: *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*

3GC-nonS, third-generation cephalosporin-non-susceptible

Supplemental Table 2-9 Parameter estimates from the interrupted time series analysis model of Days of therapy for carbapenem

	Estimate	95% CI¹	p-value
(Intercept)	2.9	2.6, 3.2	<0.001
Pre slope	-0.02	-0.04, 0.01	0.13
Level change	-0.69	-1.2, -0.13	0.017
Slope change	0.07	0.00, 0.13	0.045

¹CI = Confidence Interval

Supplemental Table 2-10 Parameter estimates from the interrupted time series analysis model of Days of therapy for carbapenem excluding use in the hematology department

	Estimate	95% CI ¹	p-value
(Intercept)	2.3	2.1, 2.6	<0.001
Pre slope	-0.01	-0.03, 0.01	0.40
Level change	-0.60	-1.1, -0.15	0.011
Slope change	0.04	-0.02, 0.09	0.20

¹CI = Confidence Interval

Supplemental Table 2-11 Parameter estimates from the interrupted time series analysis model of Days of therapy for antipseudomonal agents

	Estimate	95% CI ¹	p-value
(Intercept)	5.5	5.0, 6.1	<0.001
Pre slope	0.10	0.05, 0.14	<0.001
Level change	-1.7	-2.8, -0.58	0.004
Slope change	0.03	-0.10, 0.16	0.70

¹CI = Confidence Interval

Supplemental Table 2-12 Parameter estimates from the interrupted time series analysis model of Days of therapy for carbapenem in hospitals with additional healthcare reimbursement for infection prevention and control fee 1

	Estimate	95% CI¹	p-value
(Intercept)	2.0	1.9, 2.0	<0.001
Pre slope	-0.01	-0.02, -0.01	<0.001
Level change	0.08	-0.03, 0.19	0.13
Slope change	0.00	-0.02, 0.01	0.70

¹CI = Confidence Interval

Supplemental Table 2-13 Parameter estimates from the interrupted time series analysis model of Days of therapy for carbapenem in four infections

	Estimate	95% CI ¹	p-value
Pneumonia			
(Intercept)	0.65	0.51, 0.79	<0.001
Pre slope	-0.01	-0.02, 0.00	0.20
Level change	-0.03	-0.31, 0.25	0.80
Slope change	0.01	-0.02, 0.04	0.60
Intra-abdominal infection			
(Intercept)	0.49	0.37, 0.62	<0.001
Pre slope	0.00	-0.01, 0.01	0.80
Level change	-0.23	-0.48, 0.02	0.068
Slope change	0.01	-0.02, 0.04	0.60
Pyelonephritis			
(Intercept)	0.07	0.01, 0.14	0.032
Pre slope	0.01	0.00, 0.01	0.007
Level change	-0.14	-0.26, -0.01	0.038
Slope change	-0.01	-0.03, 0.00	0.090
Gram-negative rod bacteremia			
(Intercept)	0.28	0.14, 0.42	<0.001
Pre slope	0.01	0.00, 0.02	0.013
Level change	-0.30	-0.57, -0.04	0.027
Slope change	0.00	-0.04, 0.03	0.70

¹CI = Confidence Interval

Supplemental Table 3-1 ICD-10 code for bronchitis and upper respiratory tract inflammation

Infection	ICD-10 code
Bronchitis	J200, J201, J202, J203, J204, J205, J206, J207, J208, J209, J210, J211, J219, J22, J40
Upper respiratory tract infection	J00, J010, J011, J012, J013, J014, J019, J020, J028, J029, J030, J038, J039, J040, J041, J042, J050, J051, J060, J068, J069

Supplemental Table 3-2 ICD-10 codes for other infections

Infection	ICD-10 code
Bone infection	A180, A251, A544, H050, J853, M000, M001, M002, M008, M009, M462, M860, M861, M862, M863, M865, M866, M868, M869
Clinical sepsis	A267, A327, B377, T811
COVID-19	B342, U071
Female pelvic infection	A34, A510, A511, A512, A513, A514, A515, A519, A540, A541, A542, A543, A544, A545, A546, A548, A549, A55, A560, A561, A563, A564, A57, A58, A64, M023, N341, N342, N343, N700, N701, N709, N710, N711, N719, N72, N730, N731, N732, N733, N734, N735, N739, N751, N760, N761, N762, N763, N764, O080, O235, O239, O411, O753, O85, O861, O862, O981, O983, O998
Gastroenteritis	A000, A001, A009, A010, A011, A013, A014, A022, A029, A030, A033, A039, A040, A041, A042, A043, A044, A045, A046, A047, A048, A049, A050, A051, A052, A053, A054, A058, A059, A090, A099, A222
Intra-abdominal infection	A421, B252, K20, K352, K353, K358, K570, K571, K572, K573, K578, K579, K610, K611, K612, K613, K614, K630, K650, K658, K659, K750, K800, K801, K804, K810, K850, K851, K852, K853, K858, K859
Influenza	J09, J101, J110, J111, J118
Miscellaneous bacterial infection	A078, A150, A151, A152, A154, A155, A156, A162, A163, A164, A165, A167, A168, A169, A170, A171, A178, A179, A180, A181, A182, A183, A184, A185, A186, A187, A188, A192, A199, A210, A212, A219, A220, A221, A222, A227, A228, A229, A231, A232, A239, A240, A244, A250, A251, A259, A260, A267, A269, A270, A278, A279, A280, A281, A282, A288, A300, A303, A308, A309, A310, A311, A318, A319, A321, A327, A329, A35, A360, A361, A362, A363, A368, A369, A370, A379, A390, A391, A392, A394, A395, A398, A399, A400, A401, A402, A403, A408, A409, A410, A411, A412, A413, A414, A415, A418, A419, A420, A421, A422, A427, A428, A429, A430, A431, A439, A440, A441, A449, A480, A482, A483, A484, A488, A490, A491, A492, A493, A498, A499, A500, A501, A502, A503, A504, A505, A506, A507, A509, A510, A511, A512, A513, A514, A515, A519, A520, A521, A522, A523, A527, A528, A529, A530, A539, A540, A541, A542, A543, A544, A545, A546, A548, A549, A55, A560, A561, A563, A564, A57, A58, A590, A598, A599, A630, A64, A65, A661, A681, A689, A690, A691, A692, A699, A70, A710, A711, A719, A740, A748, A749, A752, A753, A759, A773, A778, A78, A798, A799, A820, A821, A829, A881, A985, B081, B084, B085, B088, B150, B159, B162, B169, B171, B172, B178, B179, B181, B182, B189, B190, B199, B250, B251, B252, B258, B259, B260, B261, B262, B263, B268, B269, B270, B271, B279, B300, B301, B302, B303, B309, B330, B332, B333, B338, B340, B341, B342, B343, B344, B348, B451, B471, B479, B500, B509, B519, B529, B530, B54, B550, B551, B559, B560, B569, B570, B572, B573, B574, B580, B581, B582, B583, B588, B589, B59, B600, B601, B602, B834, B850, B851, B852, B853, B86, B871, B874, B878, B880, B881, B883, B888, B889, B89, B900, B901, B902, B908, B909, B91, B941, B948, B99, D860, D861, D863, D868, D869, G000, G001, G002, G003, G008, G009, G031, G040, G042, G048, G049, G14, G374, G92, H700, H701, H702, H709, H950, J36, K908, L081, L946, M000, M001, M002, M008, M023, M352, M600, N341
Oral infection	K040, K045, K046, K047, K050, K051, K052, K053, K113, K122, K130, K140
Organ infection	A188, A278, A368, A390, A391, A395, A398, A428, A514, D730, D733, D734, D735, D738, E060, E236, E241, E321, G000, G001, G002, G003, G008, G009, G039, G042, G060, G061, G062, G09, I301, I308, I309
Otitis	H600, H601, H602, H603, H700, H701, H730
Pneumonia virus rare	A212, A221, A420, A430, A70, A78, B250, B440, J120, J121, J122, J123, J128, J129
Surgical site infection	T814, T826, T827, T845, T846, T847, T857, T868
Skin and soft tissue infection	A210, A220, A281, A363, A422, A428, A429, A431, A439, A440, A441, A449, A46, A480, A681, A689, A692, A773, A778, A798, A799, A870, B470, B471, B479, B600, B781, E832, L010, L011, L020, L021, L022, L023, L024, L028, L029, L030, L031, L032, L033, L038, L039, L040, L041, L042, L043, L049, L080, L081, L089, L732, L88, L928, L980, L983, M600, M650, M672, M678, M710, M726, N980, O910, O911, O912, T798, T874, T880
Septicaemia	A021, A227, A392, A394, A395, A400, A401, A402, A403, A408, A409, A410, A411, A412, A413, A414, A415, A418, A419, A427, A483, I330, I339, I38, I400, I401, I408, I409
Tonsillitis	A360, A361, A362, A38, A545, A710, A711, A719, A740, H050, H163, H702, J340, J341, J348, J350, J36, J382, J383, J387, J390, J391, J392, J398, J950
Urinary tract infection	A181, N10, N110, N111, N118, N119, N12, N136, N151, N159, N288, N300, N302, N308, N309, N340, N351, N390, N410, N411, N412, N419, N431, N482, N490, N491, N492

Supplemental Table 3-3 Medical treatment related to intensive care unit admission, mechanical ventilation, and oxygen therapy

Procedure	Procedure code
Intensive care unit admission	190024310, 190024410, 190024610, 190074610, 190110410, 190110510, 190110810, 190110910, 190116310, 190116410, 190128710, 190129010, 190129210, 190138710, 190138810, 190138910, 190139010, 190139110, 190139210, 190139310, 190139810, 190139910, 190140010, 190140110, 190174410, 190174510, 190174610, 190174710, 190174810, 190174910, 190221750, 190221850, 190221950, 190222350, 190222450, 190222550, 190223050, 190223150, 190223250, 190223350, 190223450, 190223550, 190223650, 190223750, 190226250, 190226350, 190226450, 190226850, 190226950, 190227050, 190227150, 190227250, 190227350, 190227450, 190227550, 190227650, 190227750, 190227850, 190233310, 190234710, 190234910, 190235010, 190235110, 190235210, 190244810, 190244910, 190245010, 190246610, 190246710, 190246810, 190246910, 190247010, 190293250, 190293850, 190294450, 190294550, 190294650, 190296250, 190296350, 190296450, 190296550, 190296650, 190296750, 190296850, 190715610, 190717210, 190743210, 190743310, 190743410, 190745910, 190746710, 190746910, 193000410, 193000510, 193000610, 193001010, 193001210, 193001410, 193001510, 193001610, 193001710, 193003410, 193003610, 193003810, 193004710, 193004810, 193004910, 193005010, 193005110, 193005210, 193005310, 193005410, 193005910, 193006010, 193010010, 193010110, 193010210, 193010310, 193013110, 193014110, 193014210, 193014310, 193014410, 193014510, 193014710, 193301410, 193301510, 193301610, 193307210, 193500410, 193500510, 193500610, 193501010, 193501210, 193501410, 193501510, 193501610, 193501710, 193504710, 193504910, 193506310, 193506410, 193506510, 193506610, 193506710, 193506810, 193507510, 193507610, 193511710, 193511810, 193511910, 193512010, 193512210, 193512310, 193512410, 193526210, 193527710, 193532510, 193532610, 193534910, 193535710, 193550910, 193551010, 193551110, 193552410, 193552510, 193552610, 193553910, 193554010, 193554110, 193554210, 193558310, 193558410, 193558710, 193558810, 193558910, 193559510, 193559710, 193559910, 193560710, 193560810, 193561110, 193561210, 193561910, 193562010, 193562110, 193562310, 193562410, 193582010, 193582110, 193587110, 193588110, 193588310, 193588510, 193588710
	140009310, 140009550, 140009750, 140009950, 140010150, 140023510, 140023750, 140023950, 140024150, 140024350, 140030830, 140031030, 140031330, 140031430, 140031530, 140039850, 140039950
	114006110, 114006310, 114055750, 140005610, 140005810, 140009310, 140009550, 140009650, 140009750, 140009850, 140009950, 140010050, 140010150, 140022810, 140022930, 140023510, 140023750, 140023850, 140023950, 140024050, 140024150, 140024250, 140024350, 140030830, 140031030, 140031330, 140031430, 140031530, 140039550, 140039650, 140039850, 140039950, 140063310, 140063410, 140063810, 140064050, 140064150, 140064250, 140064350, 140064550, 140064650, 140064750

Supplemental Table 3-4 Annual trends in patient backgrounds in inpatient cases

Characteristic	2013. N = 122 ¹	2014. N = 177 ¹	2015. N = 229 ¹	2016. N = 310 ¹	2017. N = 332 ¹	2018. N = 417 ¹	2019. N = 526 ¹	2020. N = 432 ¹	2021. N = 443 ¹	2022. N = 379 ¹
Age	51 (41. 59)	49 (35. 58)	49 (37. 58)	49 (38. 57)	51 (40. 59)	51 (41. 59)	51 (42. 58)	52 (43. 59)	52 (43. 59)	54 (43. 60)
Sex										
Female	39 (32.0%)	49 (27.7%)	80 (34.9%)	105 (33.9%)	108 (32.5%)	139 (33.3%)	177 (33.7%)	131 (30.3%)	144 (32.5%)	109 (28.8%)
Male	83 (68.0%)	128 (72.3%)	149 (65.1%)	205 (66.1%)	224 (67.5%)	278 (66.7%)	349 (66.3%)	301 (69.7%)	299 (67.5%)	270 (71.2%)
Myocardial infarction	6 (4.9%)	4 (2.3%)	6 (2.6%)	8 (2.6%)	10 (3.0%)	3 (0.7%)	17 (3.2%)	11 (2.5%)	15 (3.4%)	11 (2.9%)
Congestive heart failure	18 (14.8%)	24 (13.6%)	32 (14.0%)	49 (15.8%)	51 (15.4%)	62 (14.9%)	77 (14.6%)	74 (17.1%)	92 (20.8%)	69 (18.2%)
Peripheral vascular disease	4 (3.3%)	9 (5.1%)	9 (3.9%)	15 (4.8%)	16 (4.8%)	27 (6.5%)	34 (6.5%)	31 (7.2%)	16 (3.6%)	32 (8.4%)
Cerebrovascular disease	10 (8.2%)	22 (12.4%)	17 (7.4%)	22 (7.1%)	31 (9.3%)	25 (6.0%)	39 (7.4%)	54 (12.5%)	43 (9.7%)	51 (13.5%)
Dementia	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)
Chronic pulmonary disease	44 (36.1%)	60 (33.9%)	80 (34.9%)	93 (30.0%)	107 (32.2%)	139 (33.3%)	187 (35.6%)	126 (29.2%)	130 (29.3%)	117 (30.9%)
Rheumatic disease	3 (2.5%)	14 (7.9%)	10 (4.4%)	11 (3.5%)	11 (3.3%)	23 (5.5%)	20 (3.8%)	20 (4.6%)	20 (4.5%)	22 (5.8%)
Peptic ulcer disease	23 (18.9%)	35 (19.8%)	31 (13.5%)	55 (17.7%)	65 (19.6%)	84 (20.1%)	85 (16.2%)	84 (19.4%)	84 (19.0%)	73 (19.3%)
Mild liver disease	16 (13.1%)	28 (15.8%)	37 (16.2%)	56 (18.1%)	58 (17.5%)	58 (13.9%)	100 (19.0%)	89 (20.6%)	81 (18.3%)	82 (21.6%)
Diabetes without chronic complications	14 (11.5%)	12 (6.8%)	10 (4.4%)	22 (7.1%)	28 (8.4%)	39 (9.4%)	44 (8.4%)	46 (10.6%)	50 (11.3%)	36 (9.5%)
Diabetes with chronic complications	7 (5.7%)	12 (6.8%)	11 (4.8%)	19 (6.1%)	20 (6.0%)	25 (6.0%)	26 (4.9%)	36 (8.3%)	29 (6.5%)	26 (6.9%)
Hemiplegia or paraplegia	1 (0.8%)	4 (2.3%)	2 (0.9%)	5 (1.6%)	5 (1.5%)	4 (1.0%)	6 (1.1%)	5 (1.2%)	9 (2.0%)	12 (3.2%)
Renal disease	5 (4.1%)	13 (7.3%)	13 (5.7%)	15 (4.8%)	20 (6.0%)	18 (4.3%)	18 (3.4%)	29 (6.7%)	33 (7.4%)	26 (6.9%)
Malignancy	20 (16.4%)	21 (11.9%)	29 (12.7%)	32 (10.3%)	57 (17.2%)	65 (15.6%)	68 (12.9%)	83 (19.2%)	87 (19.6%)	73 (19.3%)
Moderate or severe liver disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (1.2%)	3 (0.7%)	4 (0.8%)	4 (0.9%)	8 (1.8%)	1 (0.3%)
Metastatic solid tumor	4 (3.3%)	5 (2.8%)	10 (4.4%)	13 (4.2%)	21 (6.3%)	34 (8.2%)	31 (5.9%)	31 (7.2%)	42 (9.5%)	28 (7.4%)
AIDS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
CCI										
0	49 (40.2%)	74 (41.8%)	95 (41.5%)	139 (44.8%)	124 (37.3%)	157 (37.6%)	203 (38.6%)	160 (37.0%)	151 (34.1%)	122 (32.2%)
1	24 (19.7%)	40 (22.6%)	45 (19.7%)	58 (18.7%)	65 (19.6%)	95 (22.8%)	101 (19.2%)	74 (17.1%)	78 (17.6%)	73 (19.3%)
2	18 (14.8%)	19 (10.7%)	28 (12.2%)	49 (15.8%)	56 (16.9%)	64 (15.3%)	83 (15.8%)	67 (15.5%)	72 (16.3%)	67 (17.7%)
3	15 (12.3%)	17 (9.6%)	32 (14.0%)	22 (7.1%)	30 (9.0%)	29 (7.0%)	61 (11.6%)	41 (9.5%)	37 (8.4%)	42 (11.1%)
4	6 (4.9%)	10 (5.6%)	9 (3.9%)	9 (2.9%)	16 (4.8%)	20 (4.8%)	22 (4.2%)	31 (7.2%)	37 (8.4%)	19 (5.0%)
>4	10 (8.2%)	17 (9.6%)	20 (8.7%)	33 (10.6%)	41 (12.3%)	52 (12.5%)	56 (10.6%)	59 (13.7%)	68 (15.3%)	56 (14.8%)
ICU	4 (3.3%)	7 (4.0%)	9 (3.9%)	7 (2.3%)	19 (5.7%)	18 (4.3%)	24 (4.6%)	29 (6.7%)	19 (4.3%)	21 (5.5%)
Mechanical ventilation	3 (2.5%)	16 (9.0%)	15 (6.6%)	13 (4.2%)	24 (7.2%)	21 (5.0%)	39 (7.4%)	30 (6.9%)	28 (6.3%)	33 (8.7%)
Oxygen therapy	63 (51.6%)	78 (44.1%)	99 (43.2%)	111 (35.8%)	136 (41.0%)	164 (39.3%)	229 (43.5%)	204 (47.2%)	217 (49.0%)	199 (52.5%)
Number of beds ²										
0–19	4 (3.3%)	9 (5.1%)	11 (4.8%)	9 (2.9%)	6 (1.8%)	14 (3.4%)	12 (2.3%)	9 (2.1%)	15 (3.4%)	4 (1.1%)
20–199	23 (18.9%)	45 (25.4%)	41 (17.9%)	77 (24.8%)	84 (25.3%)	92 (22.1%)	130 (24.7%)	79 (18.3%)	88 (19.9%)	72 (19.0%)
200–499	48 (39.3%)	66 (37.3%)	107 (46.7%)	119 (38.4%)	130 (39.2%)	159 (38.1%)	223 (42.4%)	190 (44.0%)	194 (43.8%)	158 (41.7%)
500+	47 (38.5%)	57 (32.2%)	70 (30.6%)	105 (33.9%)	112 (33.7%)	152 (36.5%)	161 (30.6%)	154 (35.6%)	146 (33.0%)	145 (38.3%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Steroid	35 (28.7%)	43 (24.3%)	47 (20.5%)	59 (19.0%)	72 (21.7%)	120 (28.8%)	134 (25.5%)	115 (26.6%)	120 (27.1%)	88 (23.2%)
Anticancer drug	11 (9.0%)	10 (5.6%)	12 (5.2%)	19 (6.1%)	31 (9.3%)	41 (9.8%)	38 (7.2%)	56 (13.0%)	50 (11.3%)	42 (11.1%)
Immunosuppressant	3 (2.5%)	5 (2.8%)	4 (1.7%)	6 (1.9%)	12 (3.6%)	15 (3.6%)	18 (3.4%)	15 (3.5%)	14 (3.2%)	15 (4.0%)
Number of prescribing medical institutions										
1	111 (91.0%)	154 (87.0%)	204 (89.1%)	273 (88.1%)	297 (89.5%)	374 (89.7%)	477 (90.7%)	402 (93.1%)	402 (90.7%)	344 (90.8%)
2	11 (9.0%)	23 (13.0%)	25 (10.9%)	36 (11.6%)	35 (10.5%)	42 (10.1%)	45 (8.6%)	30 (6.9%)	40 (9.0%)	34 (9.0%)
3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Escalation	53 (43.4%)	83 (47.2%)	92 (40.5%)	123 (40.3%)	130 (39.4%)	163 (39.4%)	184 (35.2%)	140 (32.4%)	157 (35.5%)	127 (33.5%)
Antimicrobial use without Rank setting	0 (0%)	1 (0.6%)	2 (0.9%)	5 (1.6%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)	3 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)
Length of stay	9 (6, 15)	9 (6, 14)	8 (6, 14)	8 (6, 13)	8 (6, 13)	9 (7, 13)	9 (7, 14)	9 (7, 15)	10 (7, 17)	11 (8, 18)

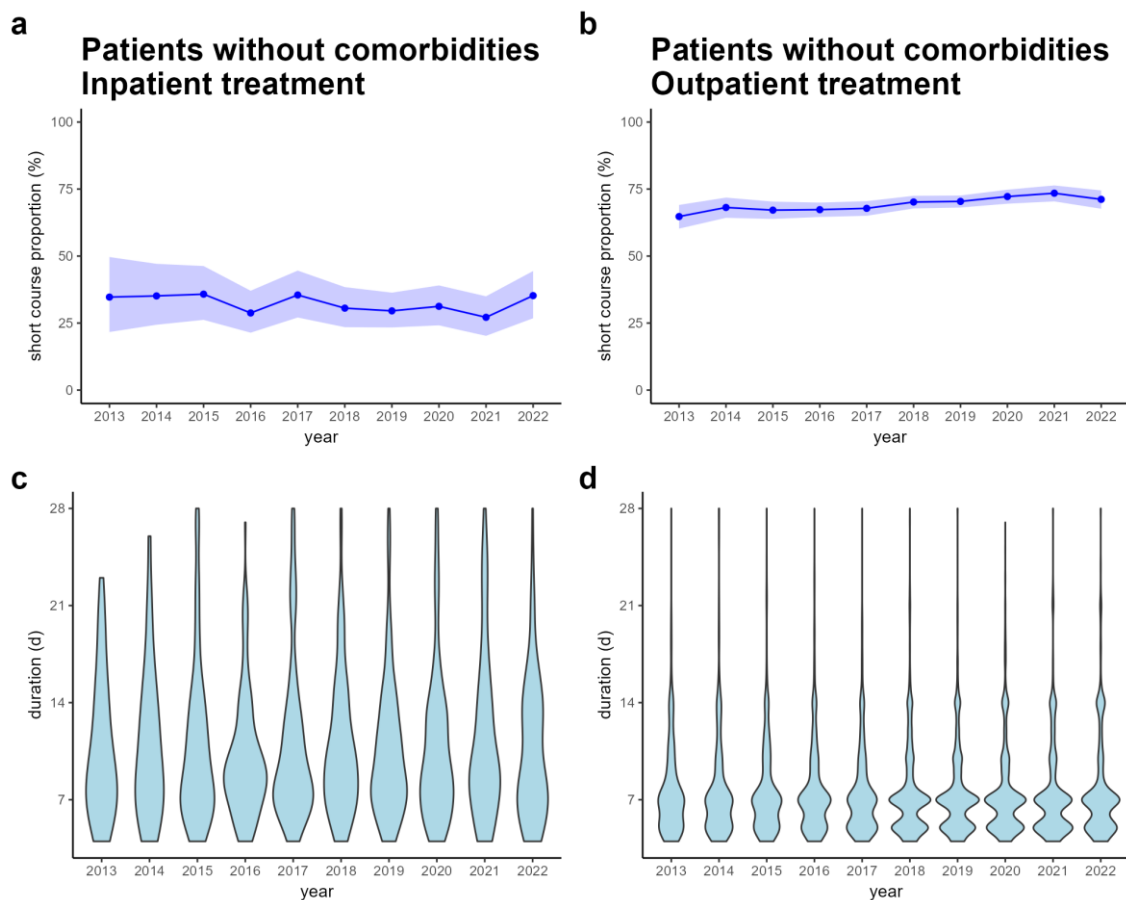
¹Median (IQR); n (%)
²Last prescribing medical institution

Supplemental Table 3-5 Annual trends in patient backgrounds in outpatient cases

Characteristic	2013. N = 980 ¹	2014. N = 1,279 ¹	2015. N = 1,671 ¹	2016. N = 2,517 ¹	2017. N = 2,516 ¹	2018. N = 3,376 ¹	2019. N = 3,694 ¹	2020. N = 2,588 ¹	2021. N = 1,900 ¹	2022. N = 1,684 ¹
Age	43 (33, 52)	43 (34, 54)	43 (35, 52)	42 (33, 51)	44 (35, 53)	45 (36, 54)	45 (35, 54)	45 (35, 55)	46 (35, 55)	47 (37, 56)
Sex										
Female	402 (41.0%)	519 (40.6%)	707 (42.3%)	1,124 (44.7%)	1,088 (43.2%)	1,439 (42.6%)	1,544 (41.8%)	1,072 (41.4%)	757 (39.8%)	730 (43.3%)
Male	578 (59.0%)	760 (59.4%)	964 (57.7%)	1,393 (55.3%)	1,428 (56.8%)	1,937 (57.4%)	2,150 (58.2%)	1,516 (58.6%)	1,143 (60.2%)	954 (56.7%)
Myocardial infarction	4 (0.4%)	4 (0.3%)	9 (0.5%)	9 (0.4%)	12 (0.5%)	11 (0.3%)	25 (0.7%)	13 (0.5%)	13 (0.7%)	6 (0.4%)
Congestive heart failure	28 (2.9%)	58 (4.5%)	46 (2.8%)	82 (3.3%)	94 (3.7%)	136 (4.0%)	153 (4.1%)	115 (4.4%)	103 (5.4%)	96 (5.7%)
Peripheral vascular disease	22 (2.2%)	30 (2.3%)	29 (1.7%)	43 (1.7%)	65 (2.6%)	72 (2.1%)	101 (2.7%)	60 (2.3%)	53 (2.8%)	50 (3.0%)
Cerebrovascular disease	21 (2.1%)	44 (3.4%)	49 (2.9%)	56 (2.2%)	60 (2.4%)	106 (3.1%)	117 (3.2%)	96 (3.7%)	66 (3.5%)	79 (4.7%)
Dementia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (0.3%)	2 (0.1%)	5 (0.2%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	4 (0.2%)	1 (0.1%)
Chronic pulmonary disease	419 (42.8%)	520 (40.7%)	660 (39.5%)	1,027 (40.8%)	1,071 (42.6%)	1,466 (43.4%)	1,633 (44.2%)	1,061 (41.0%)	715 (37.6%)	689 (40.9%)
Rheumatic disease	38 (3.9%)	33 (2.6%)	44 (2.6%)	75 (3.0%)	98 (3.9%)	98 (2.9%)	104 (2.8%)	78 (3.0%)	81 (4.3%)	63 (3.7%)
Peptic ulcer disease	121 (12.3%)	146 (11.4%)	176 (10.5%)	242 (9.6%)	243 (9.7%)	320 (9.5%)	361 (9.8%)	295 (11.4%)	191 (10.1%)	203 (12.1%)
Mild liver disease	76 (7.8%)	124 (9.7%)	159 (9.5%)	249 (9.9%)	237 (9.4%)	399 (11.8%)	407 (11.0%)	320 (12.4%)	220 (11.6%)	228 (13.5%)
Diabetes without chronic complications	5 (0.5%)	14 (1.1%)	16 (1.0%)	20 (0.8%)	33 (1.3%)	42 (1.2%)	39 (1.1%)	40 (1.5%)	32 (1.7%)	31 (1.8%)
Diabetes with chronic complications	14 (1.4%)	23 (1.8%)	33 (2.0%)	48 (1.9%)	38 (1.5%)	55 (1.6%)	66 (1.8%)	67 (2.6%)	36 (1.9%)	39 (2.3%)
Hemiplegia or paraplegia	4 (0.4%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	5 (0.2%)	7 (0.3%)	19 (0.6%)	10 (0.3%)	10 (0.4%)	6 (0.3%)	8 (0.5%)
Renal disease	7 (0.7%)	16 (1.3%)	18 (1.1%)	18 (0.7%)	25 (1.0%)	36 (1.1%)	42 (1.1%)	43 (1.7%)	31 (1.6%)	41 (2.4%)
Malignancy	38 (3.9%)	71 (5.6%)	75 (4.5%)	117 (4.6%)	143 (5.7%)	204 (6.0%)	234 (6.3%)	202 (7.8%)	177 (9.3%)	191 (11.3%)
Moderate or severe liver disease	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)	3 (0.1%)	3 (0.1%)	6 (0.2%)	5 (0.1%)	4 (0.2%)	1 (0.1%)	7 (0.4%)
Metastatic solid tumor	14 (1.4%)	26 (2.0%)	22 (1.3%)	36 (1.4%)	51 (2.0%)	52 (1.5%)	63 (1.7%)	62 (2.4%)	70 (3.7%)	63 (3.7%)
AIDS	1 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	3 (0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.1%)	7 (0.3%)	2 (0.1%)	1 (0.1%)
CCI										
0	471 (48.1%)	612 (47.8%)	837 (50.1%)	1,221 (48.5%)	1,165 (46.3%)	1,492 (44.2%)	1,645 (44.5%)	1,166 (45.1%)	878 (46.2%)	704 (41.8%)
1	352 (35.9%)	428 (33.5%)	567 (33.9%)	852 (33.8%)	872 (34.7%)	1,199 (35.5%)	1,307 (35.4%)	840 (32.5%)	555 (29.2%)	515 (30.6%)
2	77 (7.9%)	109 (8.5%)	119 (7.1%)	213 (8.5%)	206 (8.2%)	283 (8.4%)	280 (7.6%)	231 (8.9%)	198 (10.4%)	175 (10.4%)
3	50 (5.1%)	71 (5.6%)	78 (4.7%)	139 (5.5%)	152 (6.0%)	232 (6.9%)	268 (7.3%)	176 (6.8%)	123 (6.5%)	141 (8.4%)
4	4 (0.4%)	15 (1.2%)	26 (1.6%)	23 (0.9%)	39 (1.6%)	57 (1.7%)	62 (1.7%)	56 (2.2%)	43 (2.3%)	36 (2.1%)
>4	26 (2.7%)	44 (3.4%)	44 (2.6%)	69 (2.7%)	82 (3.3%)	113 (3.3%)	132 (3.6%)	119 (4.6%)	103 (5.4%)	113 (6.7%)
Number of beds ²										
0–19	667 (68.1%)	866 (67.7%)	1,120 (67.0%)	1,741 (69.2%)	1,688 (67.1%)	2,272 (67.3%)	2,442 (66.1%)	1,421 (54.9%)	1,021 (53.7%)	895 (53.1%)
20–199	88 (9.0%)	150 (11.7%)	147 (8.8%)	256 (10.2%)	271 (10.8%)	352 (10.4%)	390 (10.6%)	357 (13.8%)	226 (11.9%)	173 (10.3%)
200–499	92 (9.4%)	108 (8.4%)	172 (10.3%)	247 (9.8%)	290 (11.5%)	378 (11.2%)	435 (11.8%)	453 (17.5%)	357 (18.8%)	322 (19.1%)
500+	133 (13.6%)	155 (12.1%)	230 (13.8%)	273 (10.8%)	267 (10.6%)	374 (11.1%)	427 (11.6%)	357 (13.8%)	296 (15.6%)	294 (17.5%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Steroid	191 (19.5%)	258 (20.2%)	291 (17.4%)	458 (18.2%)	509 (20.2%)	668 (19.8%)	730 (19.8%)	586 (22.6%)	407 (21.4%)	350 (20.8%)
Anticancer drug	21 (2.1%)	45 (3.5%)	22 (1.3%)	62 (2.5%)	84 (3.3%)	104 (3.1%)	112 (3.0%)	108 (4.2%)	117 (6.2%)	112 (6.7%)
Immunosuppressant	21 (2.1%)	11 (0.9%)	21 (1.3%)	24 (1.0%)	33 (1.3%)	38 (1.1%)	53 (1.4%)	57 (2.2%)	39 (2.1%)	32 (1.9%)
Number of prescribing medical institutions										
1	926 (94.5%)	1,212 (94.8%)	1,571 (94.0%)	2,381 (94.6%)	2,389 (95.0%)	3,191 (94.5%)	3,497 (94.7%)	2,453 (94.8%)	1,812 (95.4%)	1,612 (95.7%)
2	54 (5.5%)	64 (5.0%)	99 (5.9%)	129 (5.1%)	123 (4.9%)	182 (5.4%)	195 (5.3%)	133 (5.1%)	86 (4.5%)	69 (4.1%)
3	0 (0.0%)	3 (0.2%)	1 (0.1%)	7 (0.3%)	4 (0.2%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	3 (0.2%)
4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Escalation	163 (16.8%)	183 (14.5%)	272 (16.4%)	377 (15.1%)	353 (14.1%)	446 (13.3%)	459 (12.5%)	282 (10.9%)	179 (9.4%)	135 (8.0%)
Antimicrobial use without Rank setting	12 (1.2%)	14 (1.1%)	13 (0.8%)	19 (0.8%)	14 (0.6%)	16 (0.5%)	21 (0.6%)	12 (0.5%)	4 (0.2%)	2 (0.1%)

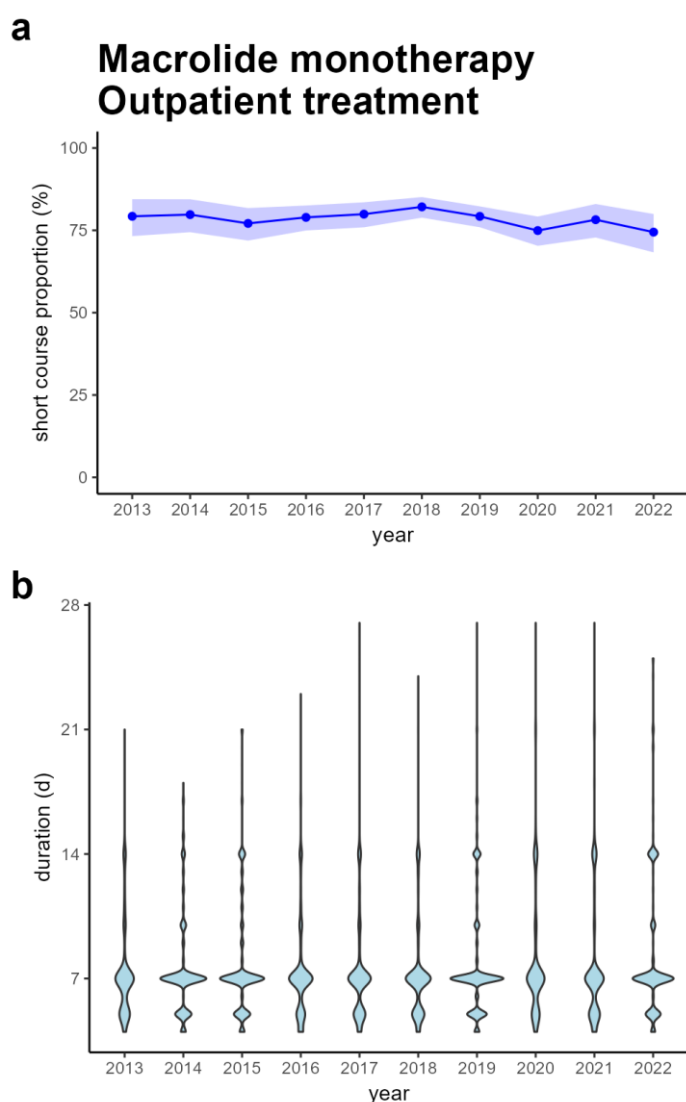
¹Median (IQR); n (%)

² Last prescribing medical institution



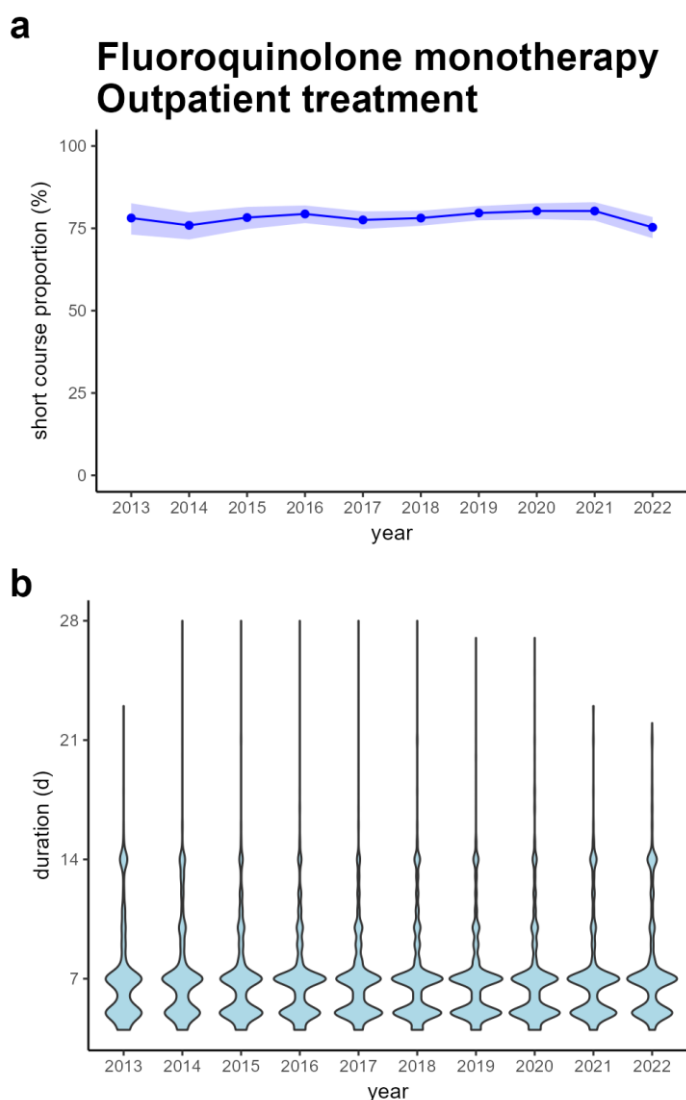
Supplemental Figure 3-1 Annual trends in proportion of short-course treatment and duration of treatment without comorbidities.

a. Annual trends in proportion of short-course treatment among inpatient cases. b. Annual trends in proportion of short-course treatment among outpatient cases. c. Trends in duration of treatment among inpatient cases. d. Trends in duration of treatment among outpatient treatment cases. Blue shaded areas are shown as Clopper–Pearson's 95% confidence interval.



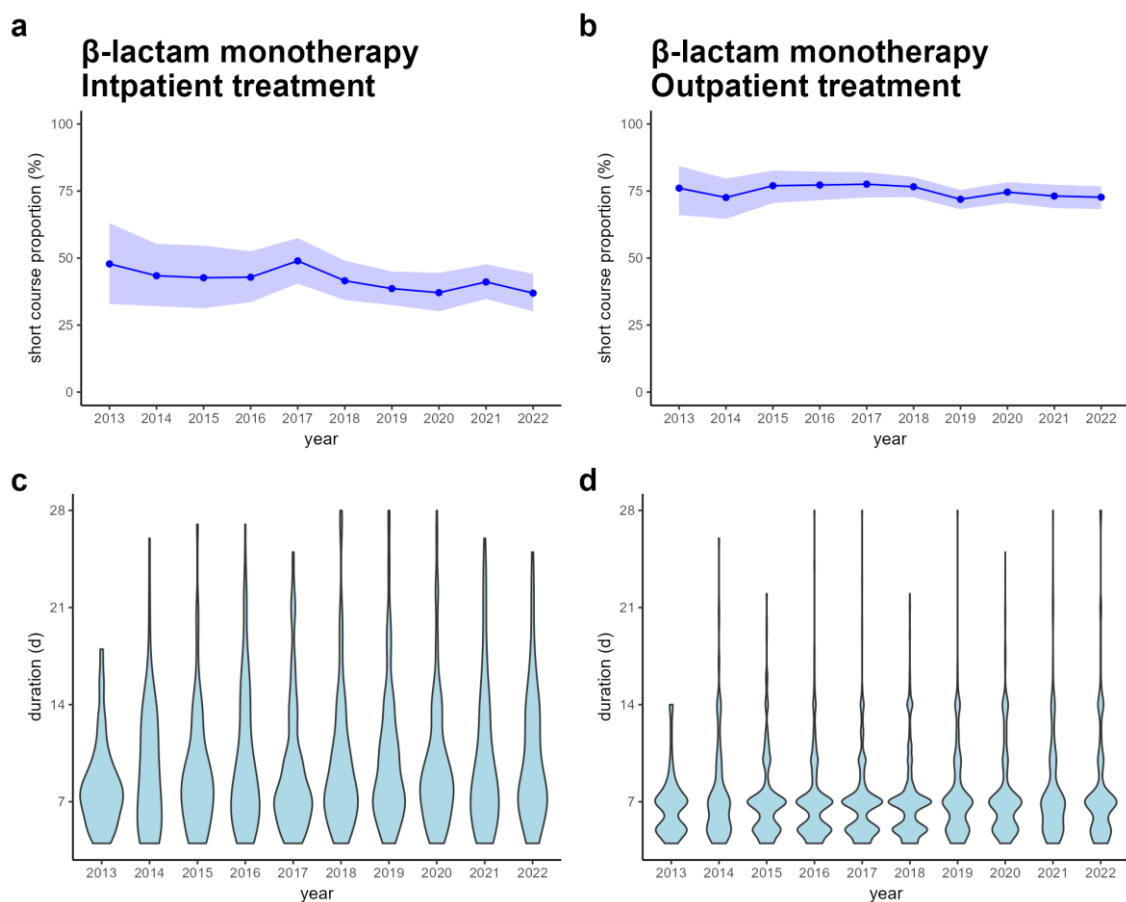
Supplemental Figure 3-2 Annual trends in proportion of short-course treatment and duration of treatment with macrolide monotherapy.

a. Annual trends in proportion of short-course treatment among outpatient cases. b. Trends in duration of treatment among outpatient cases. Blue shaded areas are shown as Clopper–Pearson's 95% confidence interval. Due to the small number of inpatient cases treated with macrolide monotherapy (22 cases), no further analysis was conducted for this group.



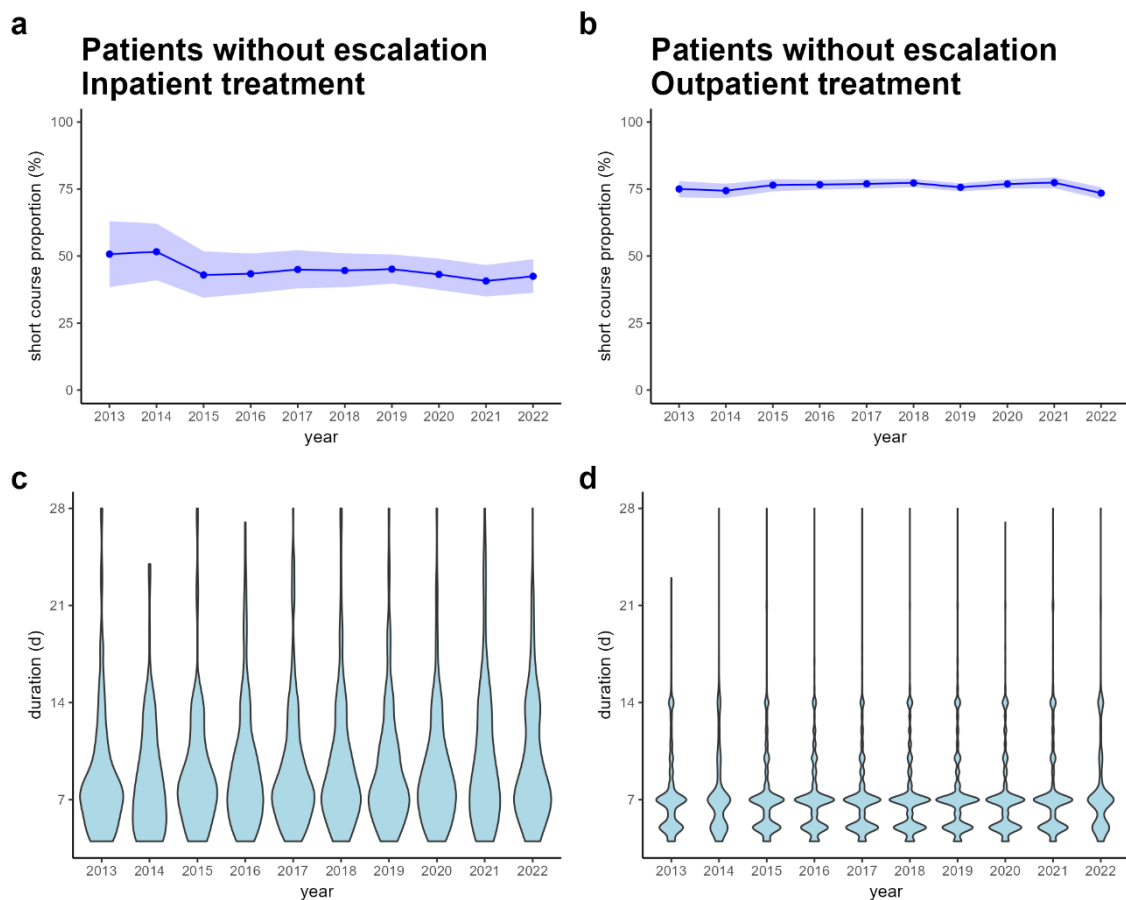
Supplemental Figure 3-3 Annual trends in proportion of short-course treatment and duration of treatment with fluoroquinolone monotherapy.

a. Annual trends in proportion of short-course treatment among outpatient cases. b. Trends in duration of treatment among outpatient cases. Blue shaded areas are shown as Clopper–Pearson's 95% confidence interval. Due to the small number of inpatient cases treated with fluoroquinolone monotherapy (150 cases), no further analysis was conducted for this group.



Supplemental Figure 3-4 Annual trends in proportion of short-course treatment and duration of treatment with β -lactam monotherapy.

a. Annual trends in proportion of short-course treatment among inpatient cases. b. Annual trends in proportion of short-course treatment among outpatient cases. c. Trends in duration of treatment among inpatient cases. d. Trends in duration of treatment among outpatient treatment cases. Blue shaded areas are shown as Clopper–Pearson's 95% confidence interval.



Supplemental Figure 3-5 Annual trends in proportion of short-course treatment and duration of treatment without escalation.

a. Annual trends in proportion of short-course treatment among inpatient cases. b. Annual trends in proportion of short-course treatment among outpatient cases. c. Trends in duration of treatment among inpatient cases. d. Trends in duration of treatment among outpatient treatment cases. Blue shaded areas are shown as Clopper–Pearson's 95% confidence interval.