

## 感染制御及び医療安全に貢献する薬剤師の必要性

片山 歳也

**Necessity of Pharmacist Promotion to Contribute for Infection Control and Building Patient Safety**

Toshiya KATAYAMA

*Department of Pharmacy, Yokkaichi Social Insurance Hospital, 10-8 Hazuyama-cho, Yokkaichi City 510-0016, Japan*

(Received July 2, 2007)

With the revisions to the Japanese medical institutions law of April 2006, an improved medical care security system in a medical institution is indispensable. More and more medical institutions are now assigning full-time pharmacists to the task of medical safety. Hospital pharmacy sections are utilizing a valid evaluation system developed by the Japan Council for Quality Health Care. Pharmaceutical specialists who contribute to medical security, such as certified oncology pharmacists and certified infection control pharmacists (CICPha) are much awaited. In addition, the DPC (Diagnosis Procedure Combination) system has now become widespread in Japan, and the call is for pharmaceutical care that can decrease medical costs. It is imperative for health care systems to assure the appropriate use of drugs to decrease medical costs without reducing medical services. CICPha can contribute to the antimicrobial management program, and has also focused on medical care security. Several antimicrobial management programs of broad-spectrum agents, i.e., formulary restriction and prior approval, are gradually being enforced in Japan. The CICPha role is far-reaching, and it should make a concerted effort to prevent the injudicious use of antimicrobial agents resulting in the emergence of drug resistance; this must be handled by infection control doctors and nurses along with microbiological technicians. The CICPha must regulate the appropriate use of these agents, and perform surveillance of antimicrobial use and resistance (AUR). We describe the necessity and evaluation of AUR, and also underscore the necessity of training clinical pharmacists who will contribute to patient safety in days to come.

**Key words**—antimicrobial use; pharmacist; antimicrobial management program; infection control; patient safety

**1. はじめに**

医療法改正に伴い、医療機関においてはより医療安全体制の確保が厳しくなっている。そのために、医療安全対策室では専従の薬剤師を配置する医療機関も増加し、薬剤部門では日本医療機能評価機構による第三者評価を利用した充実も図られている。その上に、日本病院薬剤師会では薬剤師の専門性を発揮した、がん専門薬剤師や感染制御専門薬剤師の擁立による医療安全への貢献が期待されている。さらに、医療費抑制の観点から、全国の医療機関にDPC (Diagnosis Procedure Combination: 診断群分

類別包括評価システム)が普及し、薬剤師による医療費抑制に対する真価が問われている。<sup>1)</sup>一方で、医療の質を低下させずに医療費削減を可能にするには、医薬品適正使用の推進が必須であり、抗菌薬適正において主に感染制御専門薬剤師が貢献することで、医療安全が保障されるものと期待されている。本邦では、広域スペクトルの抗菌薬適正使用プログラム(使用制限や届出制)が普及してきており、各医療機関で成果を出すためには、運用管理システムを強化した評価体系の確立が望まれる。感染制御における薬剤師の役割は幅広く、医師、看護師、細菌検査技師との連携による抗菌薬使用耐性サーベイランス及び適正使用を支援する運用管理システムを活用することが、今後の医療安全への貢献を保障するものである。本論文では、薬剤師教育における、薬学部と臨床現場の共同体制の強化と感染制御の重要

四日市社会保険病院薬剤部 (〒510-0016 四日市市羽津山町 10-8)

e-mail: yokkab32@comet.ocn.ne.jp

本総説は、日本薬学会第127年会シンポジウムS47で発表したものを中心に記述したものである。

性について述べる。

## 2. 抗菌薬適正使用を中心とした病院感染制御の背景

医薬品適正使用とは“21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会”の1993年5月の最終報告において、的確な診断に基づき患者の症候にかなった最適の薬剤剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、ついで患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用されたのち、その効果や副作用が評価され、処方方にフィードバックされるという一連のサイクルの実現であると定義されている。したがって、抗菌薬適正使用においても上記の一連のサイクルの実現が重要であると考えられる。

既報によると入院患者の半数以上は抗菌薬で治療される。<sup>2)</sup> 抗菌薬治療に掛かる薬剤費は医療費の大半を占め、入院中の総医療費の20-50%にのぼると推定されている。<sup>3)</sup> また、抗菌薬処方の半数において投与量、薬剤選択、投与期間に誤りがあると推定されるため、<sup>4,5)</sup> そのものには、かなりの改善の余地がある。大部分の医療機関では、特定の薬剤に対する使用制限の規定を設けている場合があるが、抗菌薬について使用制限の規定を設けている医療機関はまだ少ない。また、使用制限の規定を設けている医療機関では、感染制御よりも、むしろ薬剤費削減を目的として取り組んでいる場合が多い。<sup>6)</sup>

1990年代後半に、既に米国においては様々な広域スペクトルの抗菌薬適正プログラムが実践され、ある一定の成果を収めている。特定の注射用抗菌薬の使用規制を行い、注射用抗菌薬の薬剤費は32%減少し、耐性菌は著しく減少したと報告された。<sup>7)</sup> さらに、1996年には特定抗菌薬の使用を厳しく制限し、セフェム系抗菌薬は約80%の使用量が減少し、Ceftazidime耐性*Klebsiella*の検出率が約44%減少したものの、imipenem/cilastatin (IPM/CS)の使用量が増加し、imipenem耐性の*Pseudomonas aeruginosa*が増加した。<sup>8)</sup> したがって、処方制限のない抗菌薬の使用量を増加させず、むしろ使用制限を課した抗菌薬の使用量を抑制することで、耐性菌の抑制を可能とする抗菌管理プログラムが開発された。それにより、抗菌薬の使用制限方法は改良されて現在に至っている。<sup>9)</sup>

また、抗菌薬による耐性菌発現に伴う院内感染症

が問題となり、抗菌薬使用管理が各医療機関の院内感染管理の最重要事項になってきている。<sup>10,11)</sup> 抗菌薬の過剰使用や不適切な使用を是正する取り組みが多く実践されているが、その評価に当たり、不適切な抗菌薬の使用により生じる院内感染の主要な病原体である、バンコマイシン耐性腸球菌 (*vancomycin-resistant enterococci*; VRE),<sup>12)</sup> 及び *Clostridium difficile* (*C. difficile*)<sup>6)</sup> の2つの病原体に、大方、焦点が絞られる。その理由として、*C. difficile* がVRE感染症の危険因子として考えられているためである。<sup>13)</sup>

## 3. 抗菌薬管理プログラムの実践方策

抗菌薬使用制限のための抗菌薬管理プログラムには、患者評価、抗菌薬選択、抗菌薬処方及び抗菌薬調剤の各段階において、各ストラテジーが存在する (Fig. 1).<sup>14)</sup> 各ストラテジーには下記に示す実践方法があり、単一な実施よりも組み合わせるほうが効果的であると考えられる。

- 1) 感染症専門医 (infectious disease physician) の許可<sup>15)</sup> すべての抗菌剤使用に際して、使用方法が適切かどうかについて感染症専門医と協議する。
- 2) 特定抗菌薬使用許可又は届出制度<sup>6,7)</sup> 抗MRSA (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 剤や広域スペクトル抗菌剤等を使用する際に使用許

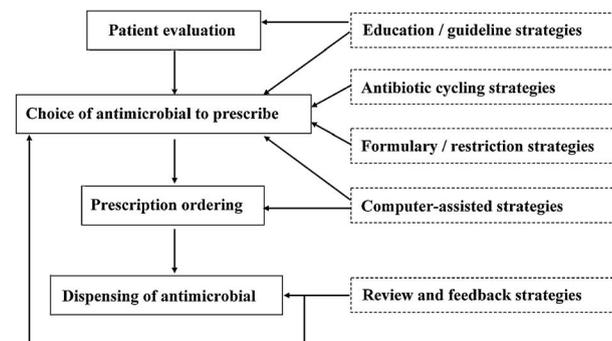


Fig. 1. Antimicrobial Prescribing Process and Antimicrobial Stewardship Strategies



片山歳也

1972年生まれ。1994年名城大学薬学部薬学科卒業後、四日市社会保険病院薬剤部勤務。2004年名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学講座博士課程(社会人)入学、2006年薬剤部係長。現在は、ICT及びCDEJの活動を中心とした研究に取り組み、医療薬学への貢献を目標にしている。

可又は届出書類を感染症専門医又は薬剤部に提出する。

3) 抗菌剤使用モニタリング<sup>16)</sup> 薬剤師が特定の抗菌剤使用をモニターし、処方医に処方内容の変更を勧告する。

4) 抗菌薬使用ガイドライン<sup>16)</sup> 適切な使用、不適切な使用を例示したガイドラインを医師に配布する。

5) 治療薬の置換<sup>17)</sup> 同じ抗菌スペクトルを持つ別の抗菌薬に置換する。

6) コンピューター支援処方システム<sup>18)</sup> 特定の抗菌薬を使用する場合に、コンピューターが抗菌薬使用適応に関する報告を要求することにより、その薬剤の使用を制限する。

7) 抗菌薬管理プログラム (Antimicrobial Management Program; AMP)<sup>19)</sup> 一定の期間を超えて抗菌薬を継続使用する場合に、AMP の感染症専門医あるいは薬剤師の許可を得る必要がある。

#### 4. 抗菌薬管理プログラムにおける薬剤師の役割

抗菌薬管理プログラム実施において、薬剤師はコスト削減の成果を示すことが処方決定に重要な役割を担うと考えられている。<sup>20)</sup> しかしながら、すべての薬剤師が効果的な抗菌薬治療を推奨できる訳でなく、特に合併症を併発した複雑な症例では、最も最適な抗菌薬を選択して推奨することができない場合が多いと考えられている。その理由は、薬剤師における感染症治療の専門的な教育不足が背景にある。しかし、米国では感染症専門の薬剤師を育成すべく、卒後2年間の専門教育、少なくとも1年間の感染症に関する薬物治療の教育を実施している。このような専門教育を受けた薬剤師は、細菌微生物学、抗菌薬の薬物動態学及び薬力学、感染症の薬物治療、抗菌薬管理において専門性を習得した。さらに、米国感染症学会は、抗菌薬治療における薬剤師の推奨事項を格上げする措置を実施した。<sup>21)</sup> また、英国の薬剤師は抗菌薬使用ガイドライン策定、処方医と医療スタッフに対する教育、抗菌薬処方のレビュー、処方制限、薬物動態学的な推奨、プログラムの成果に関する研究について発展させてきた。<sup>22)</sup>

したがって、臨床現場での感染制御専門薬剤師に対するニーズは世界的に共通するものであり、本邦においても日本病院薬剤師会認定の感染制御専門薬剤師制度が2006年に発足され、院内の感染制御に

貢献すべく、感染制御専門薬剤師に期待が高まっている。感染制御専門薬剤師としての役割は、消毒剤、抗菌薬の適正使用の推進に関連する業務を遂行することが中心となるが、ワクチン接種の勧告や伝染性疾患の患者に暴露した職員への対処法、さらには無菌薬剤の準備や管理など多岐に渡る。

#### 5. 抗菌薬使用・耐性サーベイランスの必要性

サーベイランスは、特定の疾患や事象の分布や決定要因に関するデータを収集・統合・解析する体系化された方法であり、効果的な感染予防と制御プログラムの構成要素とされる。<sup>23,24)</sup> 感染制御プログラムに連動した強力なサーベイランスシステムを持つ病院は、感染率の低減や患者の転帰を改善できるという科学的根拠が1980年代に米国で報告されている (SENIC; Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control).<sup>25)</sup> それ以来、医療過程、医療実践、及び医療関連の感染について監視するためのサーベイランスの使用について多くの情報が発表されている。

サーベイランスを実施する主な目的は、医療機関が業務改善のために利用できる情報を提供することにある。<sup>26,27)</sup> また、耐性菌の増大により、死亡率、合併症発症率及び医療費が増大するため、抗菌薬使用管理は薬剤部の責務と考えられている。<sup>8,28)</sup> したがって、抗菌薬耐性菌の拡大を特定し、防止するための抗菌薬使用耐性サーベイランスが実践されている。<sup>29)</sup> 本邦においては、国立感染研究所感染情報センターが中心となってサーベイランス (JNIS; Japanese Nosocomial Infection Surveillance) を展開している。<sup>30)</sup>

効果的な感染予防と感染制御プログラムには、医療機関の業務改善活動を促進し、有害なアウトカムを低減するサーベイランスが必要であるが、自施設の耐性菌発生状況を JNIS データと比較することで、院内感染対策プログラムの評価に有用であると考えられる。抗菌薬の使用耐性サーベイランスは感染制御専門薬剤師が他の医療スタッフと協力し、積極的に行う必要があると思われる。

#### 6. 抗菌薬使用耐性サーベイランスの実際

抗菌薬の使用耐性サーベイランスで薬剤部門は、抗菌薬の使用実績を算出する必要があるが、その方法については若干の注意が必要である。その理由は、ある特定期間における抗菌薬の使用量を算出す

る場合、入院患者や外来患者を対象に実施するが、患者数の増減により抗菌薬の使用量が影響を受けることである。ある特定期間において、抗菌薬の使用量をグラム数やバイアル又はアンプル数で単純算出している国内報告を散見するが、国際的な論文によると、このような手法で算出している報告は皆無である。抗菌薬の使用量を患者数で補正せずに算出すると、抗菌薬使用における真の増減が反映されないことがデメリットとして考えられる。

したがって、抗菌薬使用量の算出には世界保健機構 (WHO) が提唱する、AUD (antimicrobial use density; WHO drug statistics methodology) により算出することが推奨されており、1000 患者入院日数当たりの抗菌薬使用量の算出式は  $AUD = (\text{特定期間の抗菌薬の総使用量 (g)} \div \text{DDD} \times \text{特定期間の入院患者延べ入院日数}) \times 1000$  と示されている。<sup>31-33)</sup> これは病院間での比較のため抗菌薬使用率を標準化する目的で、抗菌薬使用は解析期間単位、1000 患者入院日数当たりの規定 1 日使用ドーズ (DDD; defined daily doses) の数で示され、投与経路と使用領域 (外来部門、集中治療室及び一般病棟) により層別化される。例えば、Cefazolin がある月に 360 g 使用され、延べ入院日数は 400 日と仮定すると、Cefazolin の DDD は 3 g と規定されており、上記算出式より、 $\{360 \div (3 \times 400)\} \times 1000 = 30.0$  DDD (1000 患者入院日数当たり) となる。抗菌薬個々の

DDD は WHO のホームページより入手可能であるが、国内発売のみの新規抗菌薬の DDD は規定されておらず、こういった薬剤の 1000 患者入院日数当たりの使用量を算出する場合に問題が生じる。また、WHO の DDD の規定では成人の体重 70 kg における抗菌薬の推奨投与量が反映されていることより、WHO の規定する DDD は日本人成人の常用量 (維持量) との乖離が問題となることが考えられる。WHO の DDD に規定されていない国内発売されている抗菌薬の DDD の規定には日本人の成人男性の常用量 (維持量) が望ましいと考えられるが、同一薬剤においても対象疾患により投与量が異なる場合があり、注意が必要である。

次に、抗菌薬耐性率の算出は、 $\text{耐性率} = (\text{耐性菌分離数} \div \text{検査された菌分離数}) \times 100$  で示される。例えば、全部で 20 株の *Pseudomonas aeruginosa* が IPM/CS に対し検査され、うち 6 株が IPM/CS に対し耐性であったと仮定すると、耐性率は 30% である。通常、6 ヶ月以上、できれば 12 ヶ月の期間を含んで解析されることが推奨されている。<sup>32)</sup>

## 7. 抗菌薬使用耐性サーベイランスと患者アウトカムについて

抗菌薬使用耐性サーベイランスは感染制御と抗菌薬使用の薬剤費削減という観点から、抗菌薬使用を管理するための重要なステップであるが、医療機関の規模や感染対策の特性により、様々な成果が報告

Table 1. Methods and Outcome Measured in Recently Published Antimicrobial Stewardship Programs

Hospital size, primary strategy (USA)	Length of study period	Patient outcomes	Bacterial resistance and infection outcomes	Impact on antibiotic use and costs
575-Bed, prior authorization <sup>6)</sup>	6 months	No difference in survival in patients with gram-negative bacteraemia, the time from positive blood culture to receipt of appropriate antibiotics, infection related length of stay	Significant reduction in resistance rates	Significant reduction in the use of the following restricted agents; aztreonam, ceftazidime, imipenem, ticarcillin-clavulanate; first-year reduction in total antimicrobial expenditure was US\$803910
Medium size, concurrent Reviews <sup>33)</sup>	7 years	Not determined	<i>Clostridium difficile</i> ; significant decrease in nosocomial infections caused by resistant Enterobacteriaceae ( $p=0.02$ )	22% Decrease in the use of intravenous broad-spectrum antibiotics ( $p<0.0001$ ) (from 24.7 DDD/1000 patient-days to 6.2 DDD/1000 patient-days; $p<0.0001$ ); cost savings of US\$200000 per year
80-Bed, concurrent review and prior authorization <sup>34)</sup>	4 years	No difference in infectious disease-specific mortalities, relapse rate; rehospitalization rate	No significant change in susceptibility patterns of bacteria	Antibiotic expenditure decreased by 53%, using DDD data; reduction in overall antimicrobial use: 36%; reduction in intravenous antimicrobial use: 46%

されている (Table 1).<sup>6,34,35)</sup> これらの報告より、医療機関の規模の大小に係わらず、抗菌薬の管理プログラムとして広域スペクトル抗菌薬の使用許可制度や抗菌薬レビューを行い、適正使用を推進することにより、抗菌薬の使用量及び薬剤費削減、さらに耐性菌の抑制に成功していることが示されている。また、患者アウトカムとしては感染症が原因で入院した患者の在院日数や再入院率、死亡率には影響しなかったと報告されている。そして、耐性菌サーベイランスのアウトカムとしては院内感染を引き起こす起原菌 (グラム陰性菌, VRE, *C. difficile*) による感染症を中心に分析している。一方では、このような感染対策の成果は短期成果のみでなく、その成果が長期期間持続する必要性が報告されており、<sup>14)</sup> Carling P. *et al.* は7年にも及ぶ長期的な効果についても報告した。<sup>34)</sup> 今回紹介した各抗菌薬管理プログラムにおいて、感染症専門医の勤務数や感染制御専門薬剤師勤務数についての言及はあまりされていないが、小規模の医療機関においても同様な成果が示されていることは、<sup>35)</sup> 十分認識しておく必要があると考えられる。本邦においては、藤田らが抗菌薬許可制度を含めた管理プログラムの成果を報告したが、<sup>36)</sup> いまだ詳細な報告は少ないと思われる。

#### 8. 感染制御及び医療安全に貢献する薬剤師教育について

近年、患者の安全における感染予防と感染制御の役割の重要性が高まっており、<sup>37)</sup> 感染制御は患者の安全にとって欠かせない要素である。また、感染制御と患者の安全のための活動は、患者や医療機関に利益をもたらすことになり、継続的な業務改善や原因分析などの患者安全のための実践は、感染予防と感染制御プログラムを強化することができるかと報告されている。<sup>38)</sup> 2002年にCDC (Centers for Disease and Prevention) は、既存の全米病院感染サーベイランス (NNIS; National Nosocomial Infections Surveillance)、医療従事者のための全米サーベイランスシステム (NaSH; National Surveillance System for Health Care Workers) と透析サーベイランスネットワーク (DSN; Dialysis Surveillance Network) の3つのサーベイランスシステムを、全米医療安全ネットワーク (NHSN; National Healthcare Safety Network) に統合し、患者及び医療従事者の安全確保に先進的に取り組んでいる。<sup>39)</sup> NNISシステムで

は、医療に関連した感染 (血流、尿路感染、肺炎、手術部位等) や特定の菌の感染や定着 (*C. difficile*, MRSA, VRE, 他の抗菌薬耐性菌等)、医療従事者の針刺し事故率等のサーベイランスを包括しており、<sup>32)</sup> この領域においても感染制御専門薬剤師の積極的な関与と薬剤部門の管理体制整備が重要である。このような取り組みからも、現在は感染制御管理に携わる医療スタッフに対して、患者のみならず医療従事者への安全確保の実践が要求されている。また、本邦においてもさらなる医療安全体制確保に向けて、各医療機関では専従リスクマネージャーに薬剤師を配置することが増加傾向にあると思われる。

一方で、薬物有害事象の予防における薬剤師の役割については、薬剤師の関与により予防可能な薬物有害事象が66%減少し、<sup>40)</sup> 全体的な薬剤エラーが40-50%減少したと報告されている。<sup>41)</sup> さらに、薬剤師が薬剤関連の副作用モニタリングを実践することは、薬物有害事象の未然回避及び重篤化の防止を行うことで、患者の医療安全確保に大きく貢献するものと考えられる。<sup>42-45)</sup> したがって、感染症治療薬に関連する薬物有害事象を未然に防止するには、感染制御プログラムにおいて感染制御専門薬剤師のみでなく、他の薬剤師のなんらかの関与が必要であると考えられる。このような状況が進展する中、臨床現場の薬剤師教育の重要性が強くと認識され、薬学部における薬剤師養成過程についても感染制御・医療安全に貢献できる教育体制の強化が望まれる。

現在では、日本病院薬剤師会が感染制御専門薬剤師の育成を実施しているが、今後は感染制御専門薬剤師を含めた薬剤師と薬学部の共同教育体制の構築により、ICD (infection control doctor) やICN (infection control nurse) から信頼される、より専門的でグローバルな視点を有した感染制御専門薬剤師の誕生が望まれる。

#### 9. まとめ

抗菌薬の適正使用の必要性と抗菌薬使用耐性サーベイランスを中心に述べてきたが、薬剤師は処方参画から副作用モニタリングを含めた安全な薬物治療を支援することが重要であると考えられる。感染制御における医薬品 (抗菌薬・消毒剤) 適正使用は、医療安全の根底をなすものであるために、薬剤師の積極的な関与が必須であり、実践していかなければならない。また、抗菌薬適正使用は病院経営にも大きく

貢献する可能性が高く、各医療機関では施設特性や地域特性を加味した感染制御対策が必要である。

**謝辞** 本稿の作成際して終始御指導賜りました、城西大学薬学部薬物治療管理学講座准教授 大井一弥博士、名古屋大学医学部附属病院薬剤部主任 石川和宏博士、名古屋大学医学部附属病院薬剤部部長・医療薬学講座教授 鍋島俊隆博士（現名城大学薬学部薬品作用学研究室教授）に心より厚く御礼申し上げます。また、協力して頂いた四日市社会保険病院薬剤部諸氏に深謝致します。

#### REFERENCES

- 1) Ishikawa K., Yamamoto M., Kishi D. T., Nabeshima T., *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **62**, 1617-1619 (2005).
- 2) Pestotnik S. L., Classen D. C., Evans R. S., *Ann. Intern. Med.*, **124**, 884-890 (1996).
- 3) Yates R. R., *Chest*, **115**, 24S-27S (1999).
- 4) Piquette R. K., *Can. J. Hosp. Pharm.*, **44**, 83-87 (1991).
- 5) John J. F., Fishman N. O., *Clin. Infect. Dis.*, **24**, 471-485 (1997).
- 6) White Jr. A. C., Atmar R. L., Wilson J., Cate T. R., Stager C. E., Greenberg S. B., *Clin. Infect. Dis.*, **25**, 230-239 (1997).
- 7) Rahal J. J., Urban C., Horn D., *JAMA*, **14**, 1233-1237 (1998).
- 8) Gaynes R., *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **11**, 757-765 (1997).
- 9) Fishman N., *Am. J. Med.*, **119**, S 53-61 (2006).
- 10) Goldman D. A., Huskins W. C., *Clin. Infect. Dis.*, **24**, S139-145 (1997).
- 11) Murray B. E., *N. Engl. J. Med.*, **342**, 710-721 (2000).
- 12) Johnson S., Gerding D. N., *Clin. Infect. Dis.*, **26**, 1027-1036 (1998).
- 13) Roghmann M. C., McCarter R. J., Brewrink J., Cross As., Morris J. G., *Clin. Infect. Dis.*, **25**, 1056-1059 (1997).
- 14) MacDougall C., Polk R. E., *Clin. Microb. Rev.*, **18**, 638-656 (2005).
- 15) Kunin C. M., Tupasi T., Craig W. A., *Ann. Intern. Med.*, **79**, 555-560 (1973).
- 16) Morris J. G., Shay D. K., Hebden J. N., McCarter R. J., *Ann. Intern. Med.*, **123**, 250-259 (1995).
- 17) Bradley S. J., Wilson A. L. T., Allen M. C., Sher H. A., Goldstone A. H., Scott G. M., *J. Antimicrob. Chemother.*, **43**, 261-266 (1999).
- 18) Anglim A. M., Klym B., Byers K. E., Scheld W. M., Farr B. M., *Arch. Intern. Med.*, **157**, 1132-1136 (1997).
- 19) Morgan A. S., Brennan P. J., Fishman N. O., *Ann. Pharmacother.*, **31**, 970-973 (1997).
- 20) Struelens M. J., *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **16**, 305-307 (2003).
- 21) Infectious Diseases Society of America, *Clin. Infect. Dis.*, **25**, 802 (1997).
- 22) Knox K., Lawson W., Dean B., Holms A., *J. Hosp. Infect.*, **53**, 85-90 (2003).
- 23) Scheckler W. E., Brimhall D., Buck A. S., Farr B. M., Friedman C., Garibaldi R. A., Gross P. A., Harris J. A., Hierholzer W. J., Martone W. J., McDonald R. N., Solomon S. L., *Am. J. Infect. Control*, **26**, 47-60 (1998).
- 24) Friedman C., Barnette M., Buck As., Ham R., MSN, Harris J. A., Hoffman P., Johnson D., Manian F., Nicolle L., Michele L., Pearson M. L., Perl T. M., Solomon S. L., *Am. J. Infect. Control*, **27**, 418-430 (1999).
- 25) Harley R. W., Culver D. H., White J. W., Morgan W. M., Emori T. G., Munn V. P., Hooton T. M., *Am. J. Epidemiol.*, **121**, 182-205 (1985).
- 26) Lee T. B., Baker O. G., Lee J. T., William E., Steele L. S., Laxton C. E., *Am. J. Infect. Control*, **26**, 277-288 (1998).
- 27) Gaynes R. P., *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **18**, 475-478 (1997).
- 28) Gross R., Morgan A. S., Kinky D. E., Weiner M., Gibson G. A., Fishman N. O., *Clin. Infect. Dis.*, **33**, 289-295 (2003).
- 29) Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **18**, 175-291 (1997).
- 30) Infectious Disease Surveillance Center., Japanese Nosocomial Infection Surveillance: JANIS, (<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>)
- 31) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology., ATC/DDD index, (<http://www.whocc.no/atcddd/>)
- 32) CDC NNIS system, *Am. J. Infect. Control.*,

- 31, 481–198 (2003).
- 33) National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS): Enteric Bacteria, (<http://www.cdc.gov/narms/NARMSAnnualReport2004.pdf>), PSJ Web, 20 July, 2006.
- 34) Carling P., Fung T., Killion A., Terrin N., Barza M., *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **24**, 699–706 (2003).
- 35) Ruttimann S., Keck B., Hartmeier C., Maetzel A., Bucher H. C., *Clin. Infect. Dis.*, **38**, 348–356 (2004).
- 36) Fujita Y., Yamazaki Y., *Kankyokansen.*, **20**, 31–36 (2005).
- 37) Gerberding J. L., *Ann. Intern. Med.*, **137**, 665–670 (2002).
- 38) Burke J. P., *N. Engl. J. Med.*, **348**, 651–656 (2003).
- 39) National Healthcare Safety Network (NHSN): (<http://www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/members/nhsn.htm>), PSJ Web, 20 July, 2006.
- 40) Leape L. L., Cullen D. J., Clapp M. D., Burdick E., Demonaco H. J., Erickson J. I., Bates D. W., *JAMA*, **282**, 267–270 (1999).
- 41) Leach H. L., Feetam C., Bulter D., *J. Clin. Hosp. Pharm.*, **6**, 173–182 (1981).
- 42) Ooi K., Goto H., Katayama T., Kimura M., Fujioka M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 375–378 (2003).
- 43) Ohno Y., Kusama M., Ito E., Takayanagi R., Takayama K., Aoyama T., Nakamura H., Suzuki H., Iga T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 794–803 (2003).
- 44) Kawazoe H., Kubo T., Iihara N., Doi T., Okujyo M., Fukuoka N., Fujimoto S., Kanaji N., Bandoh S., Ishida T., Takiguchi Y., Houchi H., *Yakugaku Zasshi.*, **126**, 629–642 (2006).
- 45) Katayama T., Ooi K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 300–304 (2003).