

① -11、② -10 共通テキスト

抗菌薬適正使用とAMR対策アクションプラン

名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学
八木 哲也

はじめに

薬剤耐性菌の問題は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行下でも、無くなってしまった訳ではなく、silent pandemicとして常に存在しており、継続的に取り組まなければならない問題である。薬剤耐性菌の発生を可能な限り抑制するには、抗菌薬適正使用が重要である。そしてこの抗菌薬適正使用は、AMR対策アクションプランの重要な柱の一つである。本稿では抗菌薬適正使用の考え方と実際、そしてAMR対策アクションプランについて述べる。

1. 抗菌薬適正使用の重要性

欧州の国々での2005年の抗菌薬使用量の調査結果からは、その使用量には季節性変動があり冬季に増加する傾向がみられることが知られている。また、抗菌薬使用が多い国ほど薬剤耐性菌の発生率が高いことも報告されている¹⁾。わが国の抗菌薬使用の状況は、2013年のものを欧州の国々と比較すると、人口当たりの使用量は決して多いわけではないが、主に使用される抗菌薬の種類が、マクロライド系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系抗菌薬が多く、その大部分が経口薬として使用されていることが2016年に報告された。このデータは我が国においてAMR対策アクションプランを策定するにあたって重要な基礎データとなった。しかしながら、抗菌薬使用と薬剤耐性の大きな関係は理解できるが、個々の症例で本当に抗菌薬使用が薬剤耐性菌の発生につながっているのだろうか?2010年に発表されたsystematic review and meta-analysisでは²⁾、尿路感染症患者に抗菌薬投与した場合、投与群は非投与群に比べ、尿からの薬剤耐性大腸菌の検出率が、投与後12カ月まで有意に高いことが示されている。また呼吸器感染症患者で抗菌薬治療した群と非治療群では、治療群は主に肺炎球菌とインフルエンザ菌での薬剤耐性菌検出率が、治療後12カ月まで高いとされている。入院患者でも抗菌薬治療を行った約1500名をフォローアップすると、その約20%に何らかの有害事象が見られ、30日以内の短期有害事象(胃腸障害、

腎障害、血液障害など)がその約60%を占め、90日以内の長期有害事象がその約40%を占め、クロストリジオイデス・ディフィシル感染症や、基質拡張型β-ラクタマーゼ産生菌やバンコマイシン耐性腸球菌による感染症が発生していたと報告されている³⁾。これらのことから、抗菌薬を使用すれば薬剤耐性菌を選択するリスクが高まることになり、必要のない抗菌薬は使用しないこと、またなるべくスペクトラムの狭い抗菌薬を使用することが重要であると考えられた。

2. 抗菌薬適正使用の実際

では実際に抗菌薬適正使用はどのように推進していけばよいであろうか?抗菌薬適正使用の目的は、その抗菌薬の感染症治療上の効果を最大化すること、抗菌薬使用に伴う有害な反応を最小化すること、余分な抗菌薬治療による医療費を削減することであるが、さらに薬剤耐性菌の発生を最小限にとどめる努力は必要となる。2017年に発出された、8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会 Antimicrobial stewardship program実践のためのガイダンス(https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/kobiseibutuyaku_guidance.pdf)には、病院内に抗菌薬適正使用支援チーム(AST)を設置し、感染症治療の早期モニタリングとフィードバック、微生物検査・臨床検査の利用の適正化、抗菌薬適正使用に係る評価、抗菌薬適正使用の教育・啓発等を行うことで抗菌薬適正使用を推進する事が記載されている。ASTは、感染対策を行う感染制御チーム(ICT)とは独立していることが望ましいが、多くの施設ではそのような人的な余裕はないので、ICTのメンバーがASTのメンバーも兼ねることが多い。ASTの活動、antimicrobial stewardship programの中心は、感染症治療早期からのモニタリングとフィードバック、そして抗菌薬使用の事前承認とされる。抗菌薬使用の事前承認は、届け出とは異なり、抗菌薬使用前にASTメンバーに情報共有して、その適応などの面からも承認を得る、というものである。全ての抗菌薬でこの事前承認制を敷くのは困

難であり、特に使用を適正化したい薬剤のみに限って行うことが現実的だと考えられる。一方で感染症治療早期からのモニタリングとフィードバックについては、様々な切り口で活動が行われていると思われる。特定の抗菌薬をターゲットとするならば、届け出制となっているような抗菌薬を対象としたり、感染症ベースの支援として、各施設での感染症診療マニュアルを作成して啓発したり、血液培養陽性例への支援を行ったり、各診療科からコンサルテーションを受けたりすることが挙げられる。特定のリスクの高い患者集団の治療に支援するという事で、ICUや移植・化学療法患者への治療支援もある。これらの抗菌薬適正使用支援活動を組み合わせ、各施設で様々な取り組みが行われているものと思われる。名大病院での例では、届け出制抗菌薬が処方された場合ASTの薬剤師が、投与前に微生物検査が行われているか、投与量が適正かどうかを確認して、必要時にコメントを残し、微生物検査結果が出るday 4には、医師が微生物検査の結果である、同定・薬剤感受性検査結果に照らして抗菌薬使用が適正かを判断し、中止可能な場合や薬剤の変更が必要な場合などにはコメントを残したり、主治医とコンタクトを取り支援を行っている。血液培養陽性例では、微生物検査の結果をなるべく早く臨床現場に届け、適正な抗菌薬治療につながるよう、多くの検査技師の協力も得ながら、24時間365日検査と支援を進めている。

一方で、クリニックや外来における抗菌薬適正使用の推進については、我が国の抗菌薬使用の多くが経口薬で閉められることから考えると、非常に重要である。厚生労働省からは「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>)が発出され、小児と成人の気道感染症や急性下痢症での抗菌薬使用の考え方や実践的なフローが示されていると共に、患者・家族への説明例も示されている。ぜひご一読し、ご活用をお願いしたい。しかしながら、発生頻度はそう高くはないものの重篤な合併症などが起こる可能性もあり、患者の抗菌薬の要望が強かったりなど不確実性やリスクがあり、外来診療において抗菌薬使用を減らすことはなかなか容易なことではないかもしれない。海外ではそれを克服する一つの方法として、Delayed Antibiotic Prescription (DAP)と

いう方法が取り入れられている。これは、基礎疾患のない患者での気道感染症などで、現状ではすぐに抗菌薬は必要ないことを説明(経過に変化をもたらさない、副反応がありうる)し、とりあえず抗菌薬は処方しないが、症状が期待されるように治まらない、症状が悪化した場合に使用できるように処方箋を出しておく、または決められた場所に取りに来るようにするというものである。英国で行われた合併症のない気道感染症例のrandomized trialの結果では、DAPを用いると症状の重症度や持続時間に差を認めることなく、約60%の抗菌薬使用が減少している⁴⁾。不確実性のある外来診療での一つの選択肢になりうると考えられる。

3. AMR対策アクションプランの今後

我が国のAMR対策アクションプランは、2016年に発出されたものであり、その内容は表1に示すように、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物薬の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の6つの柱からなるものである。このアクションプランでは、抗菌薬使用量や薬剤耐性菌の検出率などに目標が掲げられていたが、抗菌薬の全体的な使用量(販売量ベース)や、我が国で特徴的に使用の多い、マクロライド系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系抗菌薬の使用量はかなり減少したが、静注抗菌薬の使用量は3%程度しか減少しなかった(目標は20%減少)。薬剤耐性菌も元々検出率がそれほど高くなかったものについてはほぼ目標達成できたが(肺炎球菌のペニシリン耐性率(2017年に判定基準が変更)、大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率)、黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率、緑膿菌のカルバペネム耐性率は減ってはいるものの目標達成とはいかず、大腸菌のフルオロキノロン耐性率はむしろ憎悪化している。また抗菌薬使用量の変化や耐性菌の検出率にもCOVID-19の流行の影響も推定され、今後も注意して動向を見ていく必要がある。One-Healthの視点から、これまでは縦割りの行政区分で行われていたサーベイランスが、統合されて見るできるようになったのは大きな成果である。それは、薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書としてまとめられており、AMR-CRCのHPでそのデータを見ることができる(<https://amr-onehealth.ncgm.go.jp/>)

おわりに

抗菌薬適正使用の考え方と実践について、我が国のAMR対策アクションプランについて概説した。抗菌薬適正使用はAMR対策アクションプランでも重要な柱の一つである。このアクションプランは、2016年から2020年までのものとされていたが、2022年まで延長されることが決定され、現在新しいものが作成中である。抗菌薬適正使用支援などの薬剤耐性菌対策については、COVID-19 pandemicの中でも、またその後のWith Coronaの時代になっても継続的に取り組んでいくべき問題である。

表 1

分野	目標
1 普及啓発・教育	国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する
2 動向調査・監視	薬剤耐性及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を的確に把握する
3 感染予防・管理	適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止する
4 抗微生物剤の適正使用	医療、畜水産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進する
5 研究開発・創薬	薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進する
6 国際協力	国際的視野で他分野と協働し、薬剤耐性対策を推進する

参考文献

1. Goossens H et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005; 365: 579-587.
2. Costelloe C et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 340:c2096.
3. Tamma PD et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. JAMA Intern Med. 2017;177(9):1308-1315.
4. Little P et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. BMJ 2014;348:g1606.