

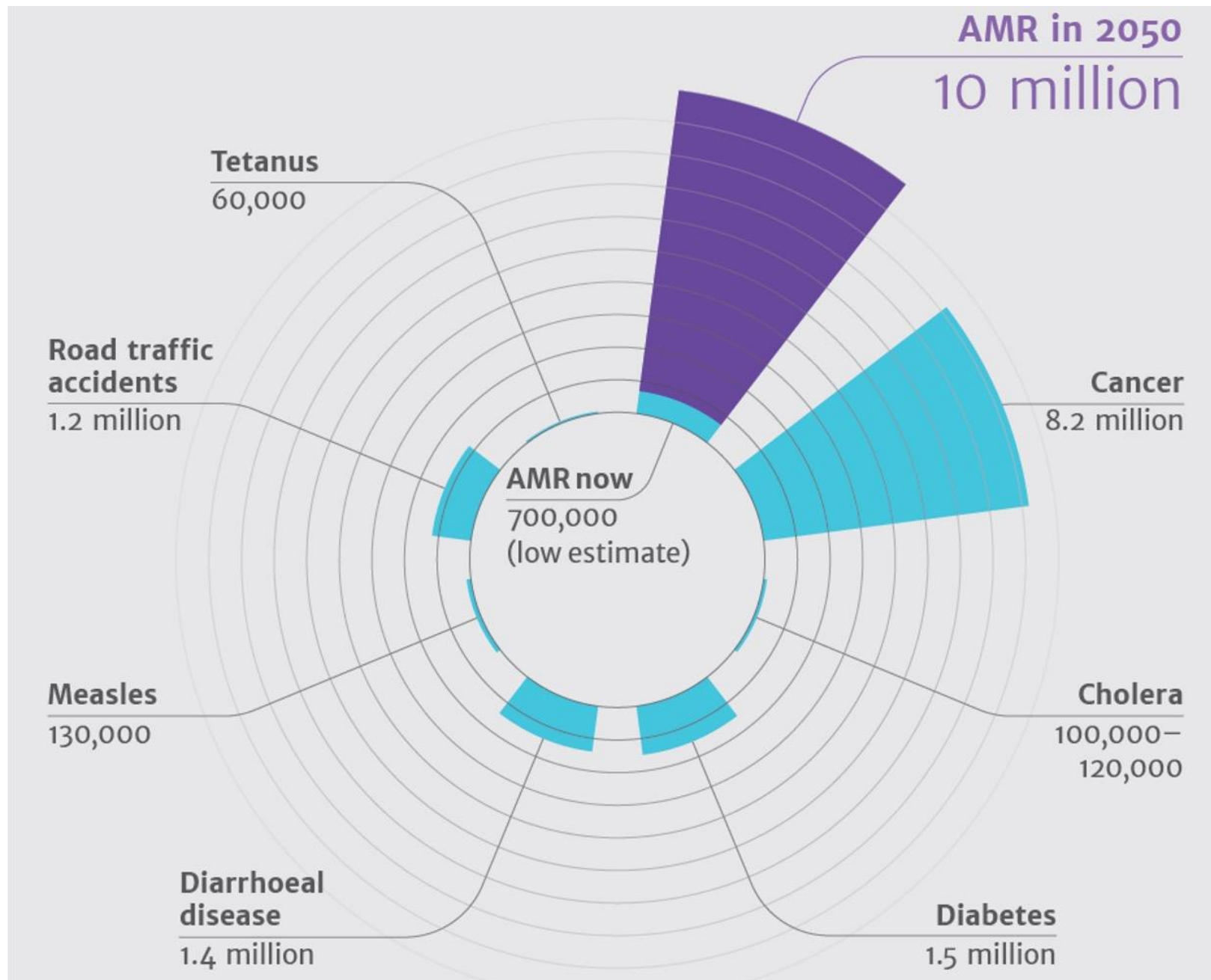
抗菌薬適正使用 と AMR対策アクションプラン

東京慈恵会医科大学 感染制御科

堀野哲也

講演内容

- AMR対策アクションプランの成果指標と目標
- 抗菌薬適正使用の実際



Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations

The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December 2014より引用

AMR対策アクションプラン

- 薬剤耐性（AMR）に起因する感染症による疾病負荷のない世界の
実現を目指し、
- 薬剤耐性（AMR）の発生をできる限り抑えるとともに、
- 薬剤耐性微生物（ARO）による感染症のまん延を防止するための
対策

耐性菌の分離率（％）

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	目標値 (2020)
肺炎球菌のペニシリン非感受性率 髄液検体	47.4	47.0	40.5	36.4	29.1	38.3	32.0	33.3	59.5	15%以下
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	35.5	36.1	38.0	39.3	40.1	40.9	41.4	41.5	40.4	25%以下
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51.1	49.1	48.5	47.7	47.7	47.5	47.7	47.5	46.0	20%以下
緑膿菌のメロペネム耐性率	10.7	14.4	13.1	12.3	11.4	10.9	10.6	10.5	10.3	10%以下
大腸菌のメロペネム耐性率	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2%以下
肺炎桿菌のメロペネム耐性率	0.6	0.6	0.6	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.2%以下

抗菌薬使用（DID）（販売量による検討）

	2013年	2021年	2013年 との比較	2020年 (目標値)
全抗菌薬	14.52	9.77	32.7%減	33% 減
経口セファロスポリン系薬	3.91	2.11	46.1%減	50% 減
経口フルオロキノロン系薬	2.83	1.48	43.7%減	50% 減
経口マクロライド系薬	4.83	2.72	47.5%減	50% 減
静注抗菌薬	0.90	0.89	1.1%減	20% 減

DID: Defined daily dose per 1,000 inhabitants per day 人口 1,000 人当たりの 1 日使用量
薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2023-2027

2023-2027の成果指標

	2020年	2027年(目標値)
バンコマイシン耐性腸球菌感染症の罹患数	135人	80人以下 (2019年時点に維持)
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	50%	20%以下
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	35%	30%以下 (維持)
緑膿菌のカルバペネム耐性率	11%	3%以下
大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率	0.1-0.2%	0.2%以下 (維持)

2023-2027の成果指標

人口千人当たりの一日抗菌薬使用量	2020年	2027年（目標値） （対2020年比）
全体	10.4	15%減
経口第3世代セファロスポリン系薬	1.93	40%減
経口フルオロキノロン系薬	1.76	30%減
経口マクロライド系薬	3.30	25%減
カルバペネム系の静注抗菌薬	0.058	20%減

AMR対策アクションプラン（2023-2027） の6分野の目標

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。
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適確に把握する。
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。
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。
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等を推進する。
国際協力	国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進する。

抗微生物剤の適正使用

目標 4 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

戦略4.1 医療機関における抗微生物薬の適正使用の推進

戦略4.2 畜水産、獣医療等における動物用抗菌性物質の慎重な使用の徹底

AWaRe分類

Access	一般的な感染症の第一選択薬
Watch	耐性化が懸念されるため限られた適応に使うべき薬
Reserve	最後の手段として保存する薬
Not Recommended	WHOで臨床上的使用を推奨していない薬

目標； Accessの割合が抗菌薬全体の60%以上

AWaRe 経口薬

Access	ペニシリン系薬	
	β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬	
	第1世代セファロスポリン系薬	
	ST合剤	
Watch	第2世代セファロスポリン系薬	マクロライド系薬
	第3世代セファロスポリン系薬	フルオロキノロン系薬
	カルバペネム系薬	
Reserve	ペネム系薬	
	オキサゾリジノン系薬	
Not Recommended	アンピシリン・クロキサシリン	

AWaRe 注射薬

Access	ペニシリン系薬（ピペラシリンを除く）	
	β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬（TAZ/PIPCを除く）	
	第1世代セファロスポリン系薬	ST合剤
Watch	ピペラシリン	TAZ/PIPC
	第2世代セファロスポリン系薬	カルバペネム系薬
	セファマイシン系薬	マクロライド系薬
	第3世代セファロスポリン系薬	フルオロキノロン系薬
	第4世代セファロスポリン系薬	
Reserve	オキサゾリジノン系薬	リポペプチド系薬薬
	ホスホマイシン	モノバクタム
Not Recommended	アンピシリン・クロキサシリン	セフォペラゾン・スルバクタム

TAZ/PIPC；タゾバクタム・ピペラシリン

講演内容

- AMR対策アクションプランの成果指標と目標
- 抗菌薬適正使用の実際

抗菌薬適正使用の目的

- ✓ 個々の患者に対して
 - 最大限の治療効果を導く
 - 有害事象をできるだけ最小限にとどめる
- ✓ 耐性菌の発現あるいは蔓延を抑制する

抗菌薬適正使用に必要なこと

- ① 細菌感染症を適切に診断する
患者背景、感染巣、病原体の把握
- ② 原因菌に最も有効な抗菌薬を選択する
抗菌薬の種類
- ③ 感染巣に有効な抗菌薬を選択し、最適な投与方法を設計する
薬物動態学（PK）/薬力学（PD）

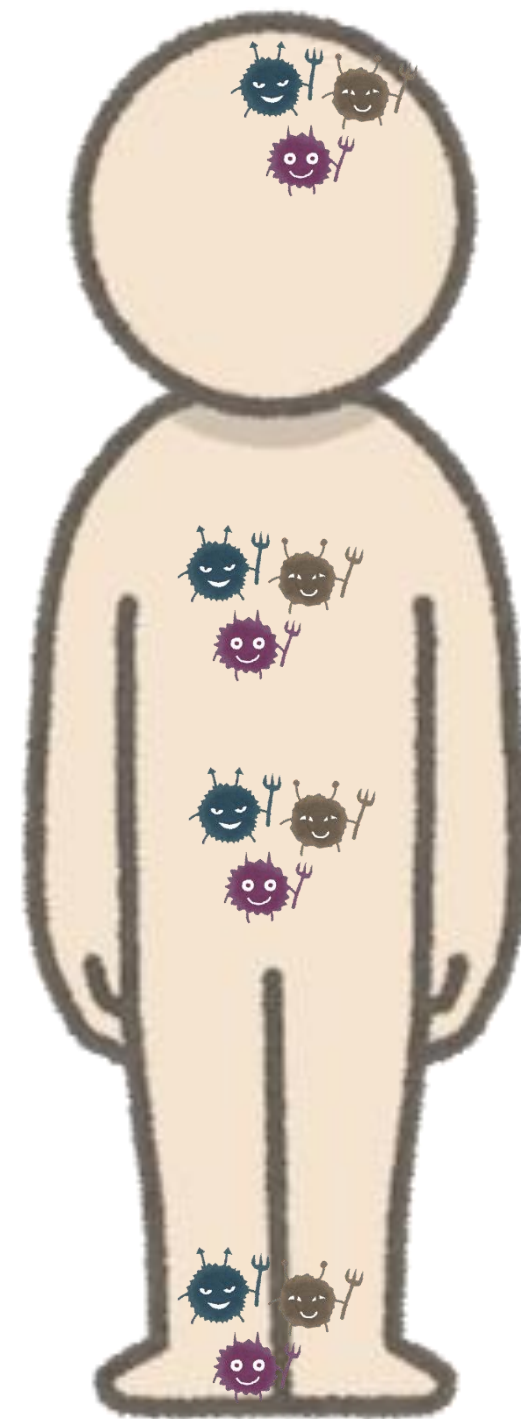
初期治療における 抗菌薬適正使用に必要なこと

感染症；病原体が生体内に侵入・増殖して引き起こす疾患

宿主

感染巣

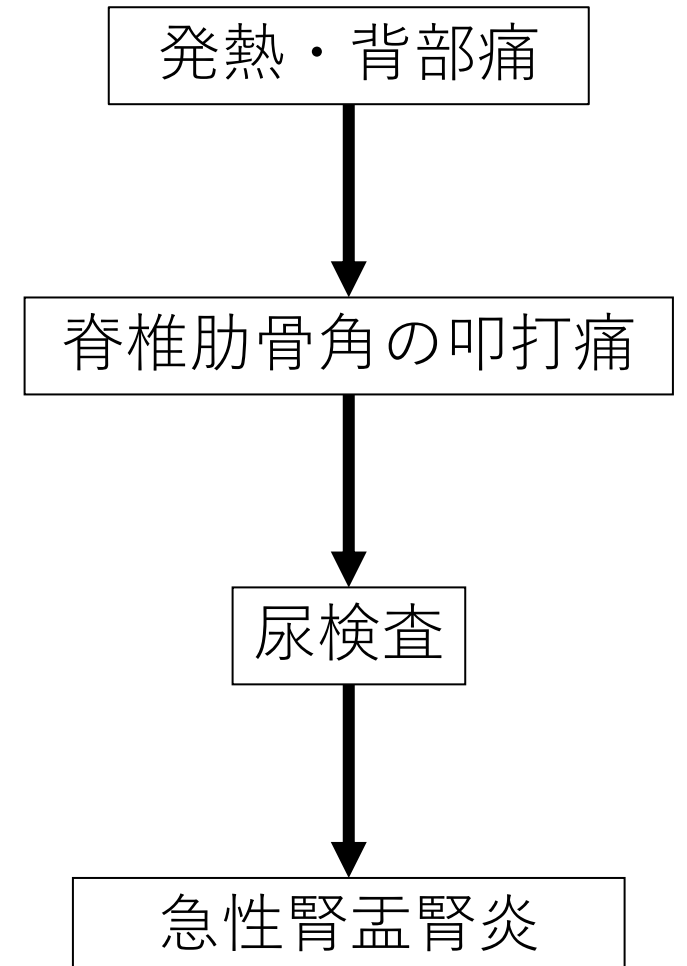
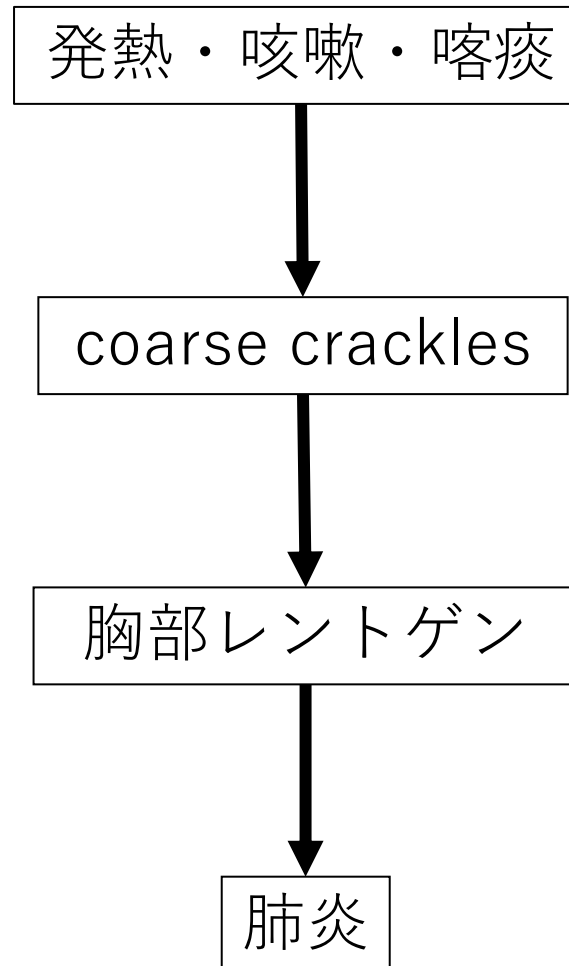
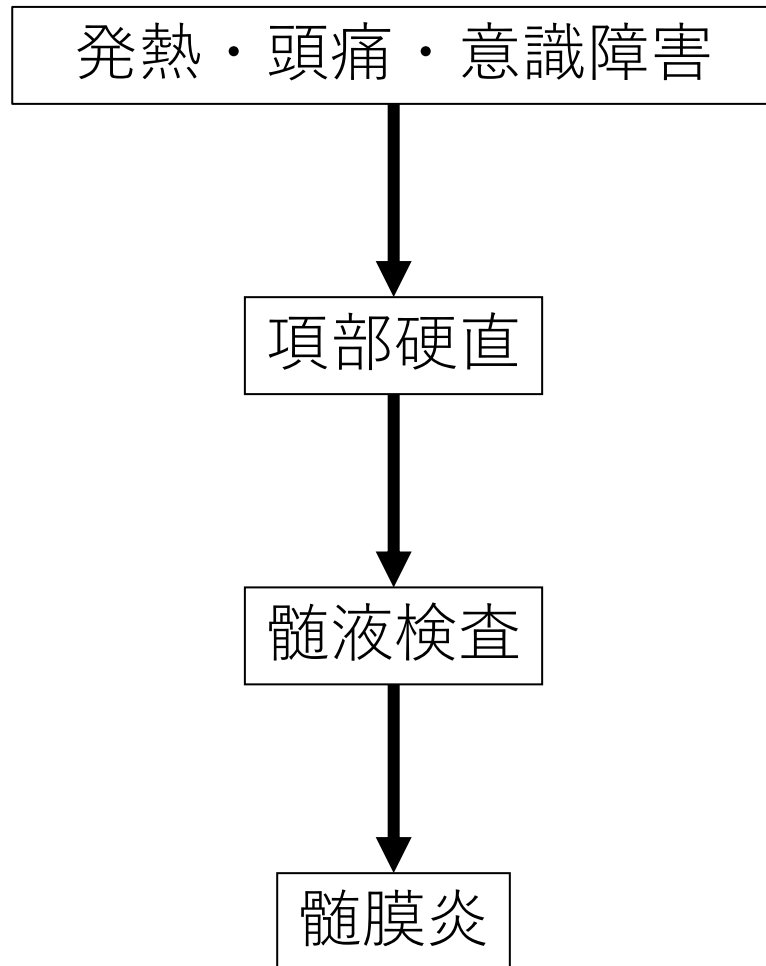
病原体



感染症診療に必要な患者情報

年齢	家族歴
性別	シックコンタクト
既往歴	海外渡航歴
服薬歴	生活歴
嗜好歴（飲酒、喫煙）	ペットを含む動物との接触

症状→身体所見→検査



肺炎の原因菌の推定

市中肺炎	院内肺炎	
	耐性菌リスクなし	耐性菌リスクあり
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	左記に加え、以下を考慮
<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	MRSA
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella</i> 属	<i>P. aeruginosa</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	ESBL産生菌
<i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i>	AmpC型 β ラクタマーゼ産生菌
<i>S. aureus</i>	口腔内レンサ球菌	
<i>K. pneumoniae</i>		
<i>P. aeruginosa</i>		
<i>L. pneumophila</i>		

肺炎球菌（髄液検体以外）の感性率

2022年1月～2022年12月

	外来検体	入院検体
ペニシリンG	98.4%	96.2%
セフトキシム	97.6%	95.4%
メロペネム	80.1%	74.6%

重症、軽症だけでなく、感染巣、原因菌を想定することが重要

抗菌薬の種類

細胞壁合成阻害剤	蛋白合成阻害剤	核酸合成阻害剤
β ラクタム系薬	アミノグリコシド系薬	キノロン系薬
ペニシリン系薬	マクロライド系薬	メトロニダゾール
セフェム系薬	テトラサイクリン系薬	葉酸合成阻害剤
カルバペネム系薬	オキサゾリジノン系薬	ST合剤
モノバクタム系薬	クリンダマイシン	細胞膜機能阻害剤
グリコペプチド系薬		環状リポペプチド系薬
ホスホマイシン		

ペニシリン系薬

	静注薬	経口薬
天然ペニシリン	ベンジルペニシリンカリウム ベンジルペニシリンベンザチン	ベンジルペニシリンベンザチン
アミノペニシリン	アンピシリン	アンピシリン アモキシシリン
抗緑膿菌活性ペニシリン	ピペラシリン	なし
β ラクタマーゼ阻害薬配合剤	スルバクタム/アンピシリン タゾバクタム/ピペラシリン	クラブラン酸/アモキシシリン

アンピシリンが有効な菌種

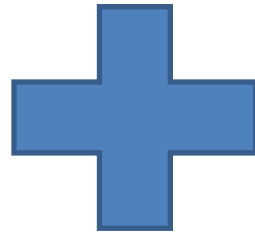
β ラクタマーゼを産生しないグラム陽性菌	<i>Streptococcus</i> spp.
	<i>Enterococcus</i> spp.
	<i>Listeria monocytogenes</i>
	<i>Actinomyces</i> spp.
β ラクタマーゼを産生しない嫌気性菌	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
	<i>Clostridium perfringens</i>
ナイセリア属	<i>Neisseria meningitidis</i>
スピロヘータ疾患	<i>Treponema pallidum</i>
	<i>Leptospira</i> spp.
	<i>Borrelia</i> spp.

耐性菌リスクのない院内肺炎

<i>S. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella</i> 属
<i>H. influenzae</i>	<i>E. coli</i>
口腔内レンサ球菌	<i>S. aureus</i>

スルバクタム・アンピシリン：SBT/ABPC

アンピシリン



グラム陽性球菌	<i>Staphylococcus aureus</i>
グラム陰性桿菌	<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Klebsiella</i> 属
グラム陰性球菌	<i>Moraxella catarrhalis</i>
嫌気性菌	<i>Fusobacterium nucleatum</i> 、 <i>F. necrophorum</i>
	<i>Bacteroides fragilis</i> 、 <i>Bacteroides</i> spp.
	<i>Prevotella</i> spp.、 <i>Porphyromonas</i> spp.

タゾバクタム・ピペラシリン：TAZ/PIPC

SBT/ABPCが有効（ただし、SBT ≠ TAZ）		PIPCが有効
<i>Streptococcus</i> spp. <i>S. aureus</i>	+	<i>Enterobacter</i> spp.
<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i>		<i>Serratia</i> spp.
<i>M. catarrhalis</i>		<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		<i>Providencia</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.、 <i>Fusobacterium</i> spp.		<i>Morganella</i> spp.
<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides</i> spp.		<i>P. aeruginosa</i>

ESBL産生菌にも有効

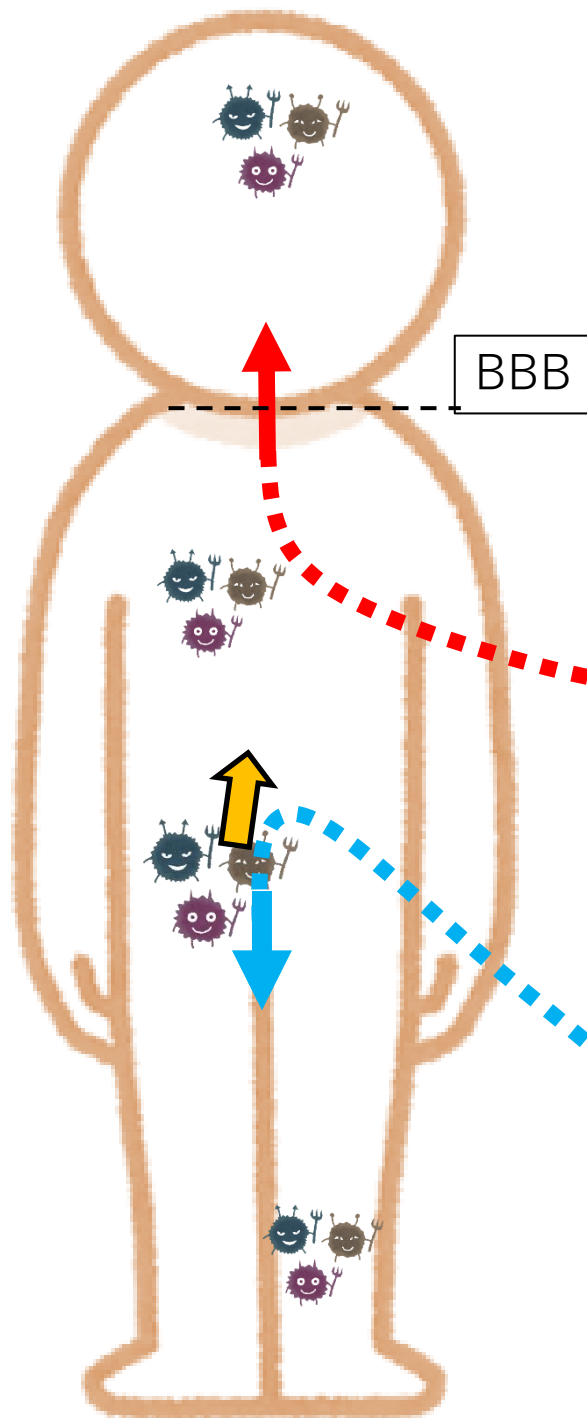
例：皮膚軟部組織感染症

感染症	原因菌	推奨抗菌薬
蜂窩織炎	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	CEZ
糖尿病性足壊疽（中等度）	↑ + 嫌気性菌	SBT/ABPC
フルニエ壊疽	↑ + 腸内細菌目細菌	TAZ/PIPC (±VCM)

藥物動態學 (Pharmacokinetics : PK) / 藥力學 (Pharmacodynamics : PD)

藥物動態學 (PK)		藥力學 (PD)	
Absorption	吸收	MIC	最小發育阻止濃度
Distribution	分布	T > MIC	Time above MIC
Metabolism	代謝	AUC/MIC	24-h area under the serum antimicrobial concentration-time curve/MIC
Excretion	排泄	Cmax	最高血中濃度
		PAE	Postantibiotic effect

抗菌薬選択の注意点



A：吸収

内服した抗菌薬は吸収されるのか

D：分布

感染巣まで届くのか

M：代謝

相互作用のある薬はないか

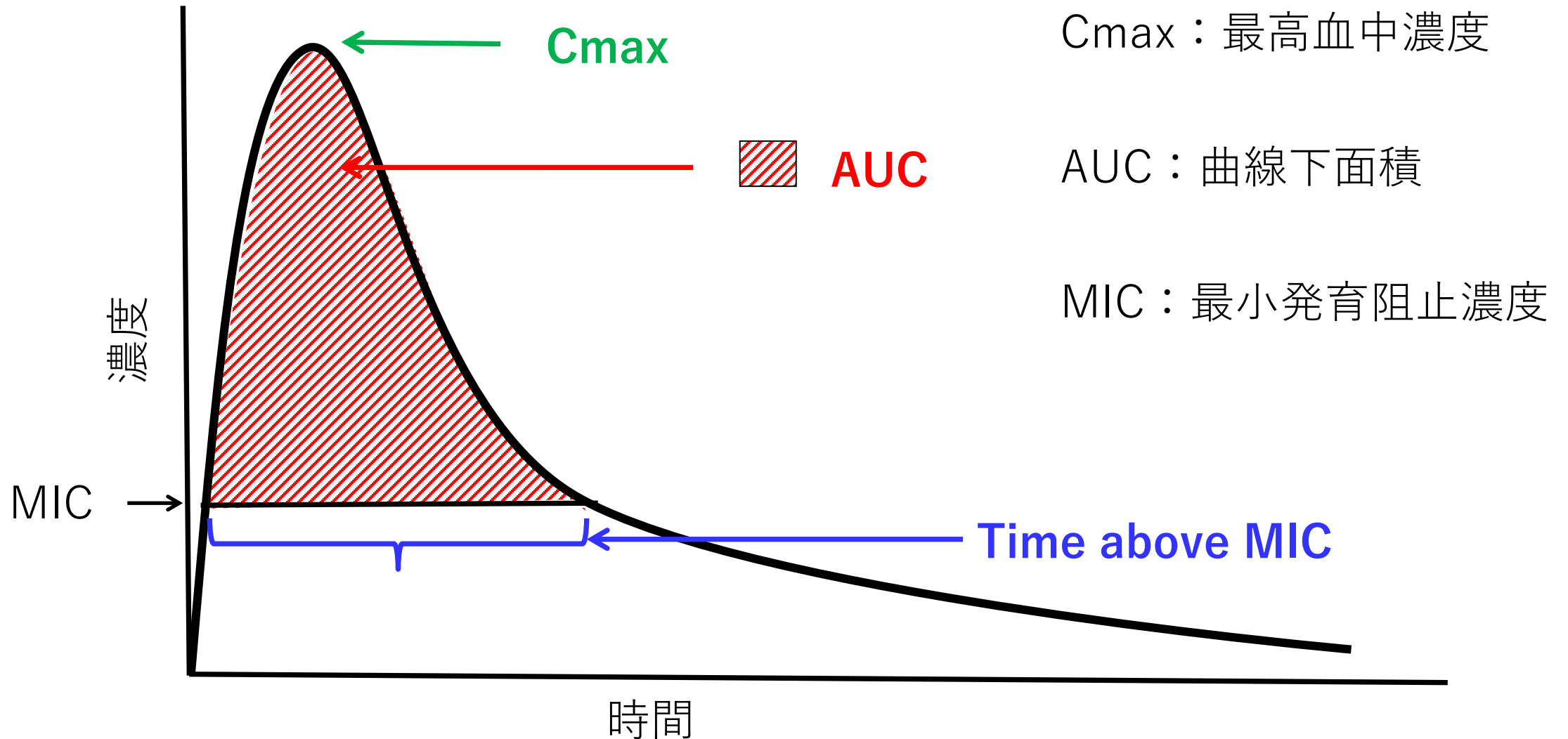
E：排泄

どこから排泄される薬剤か

吸収：Absorption Bioavailability

抗菌薬	吸収率	抗菌薬	吸収率
アモキシシリン	74–80*	クリンダマイシン	90*
セファレキシン	90	メトロニダゾール	100
セファクロル	50-90	リネゾリド	100
セフジニル	25	レボフロキサシン	99
アジスロマイシン	37		*は吸収率

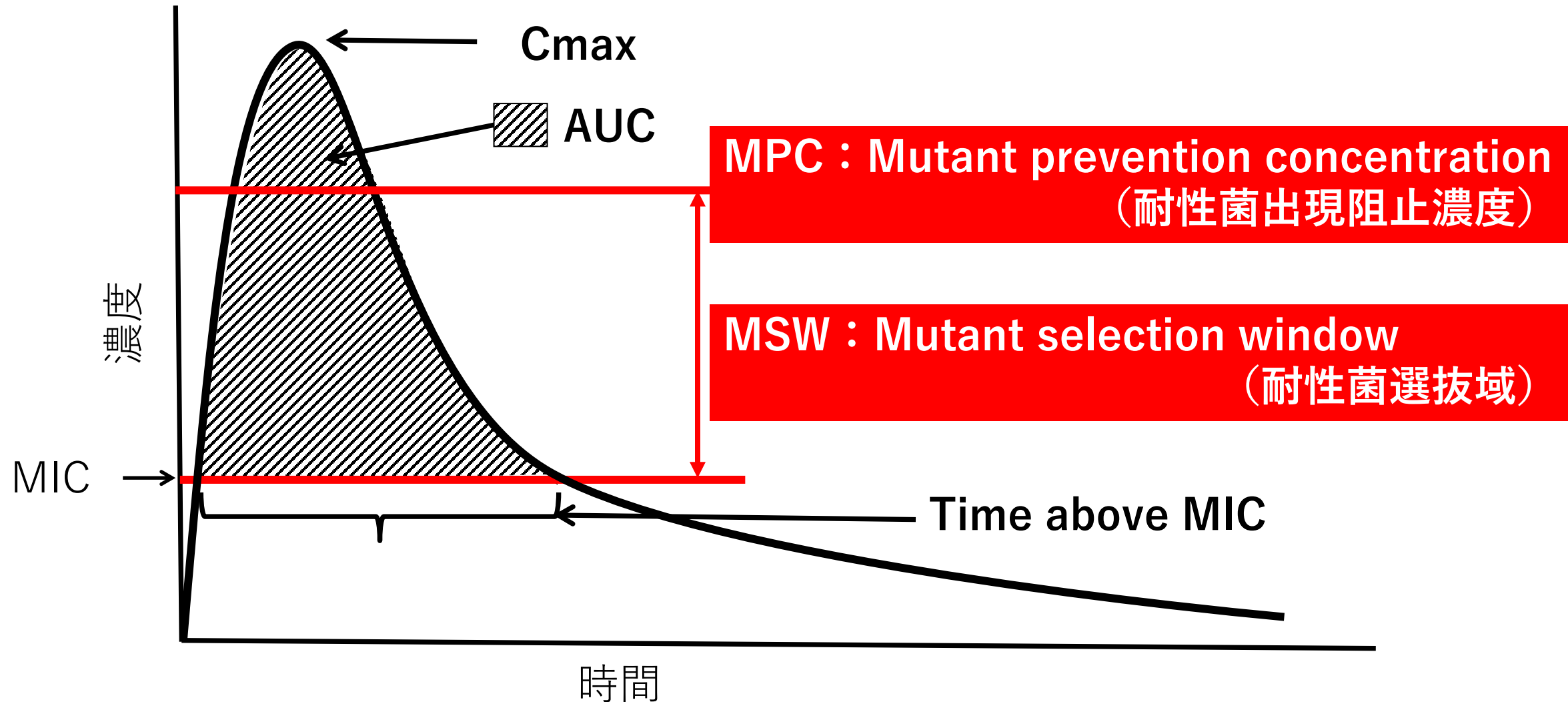
PK-PDパラメータ



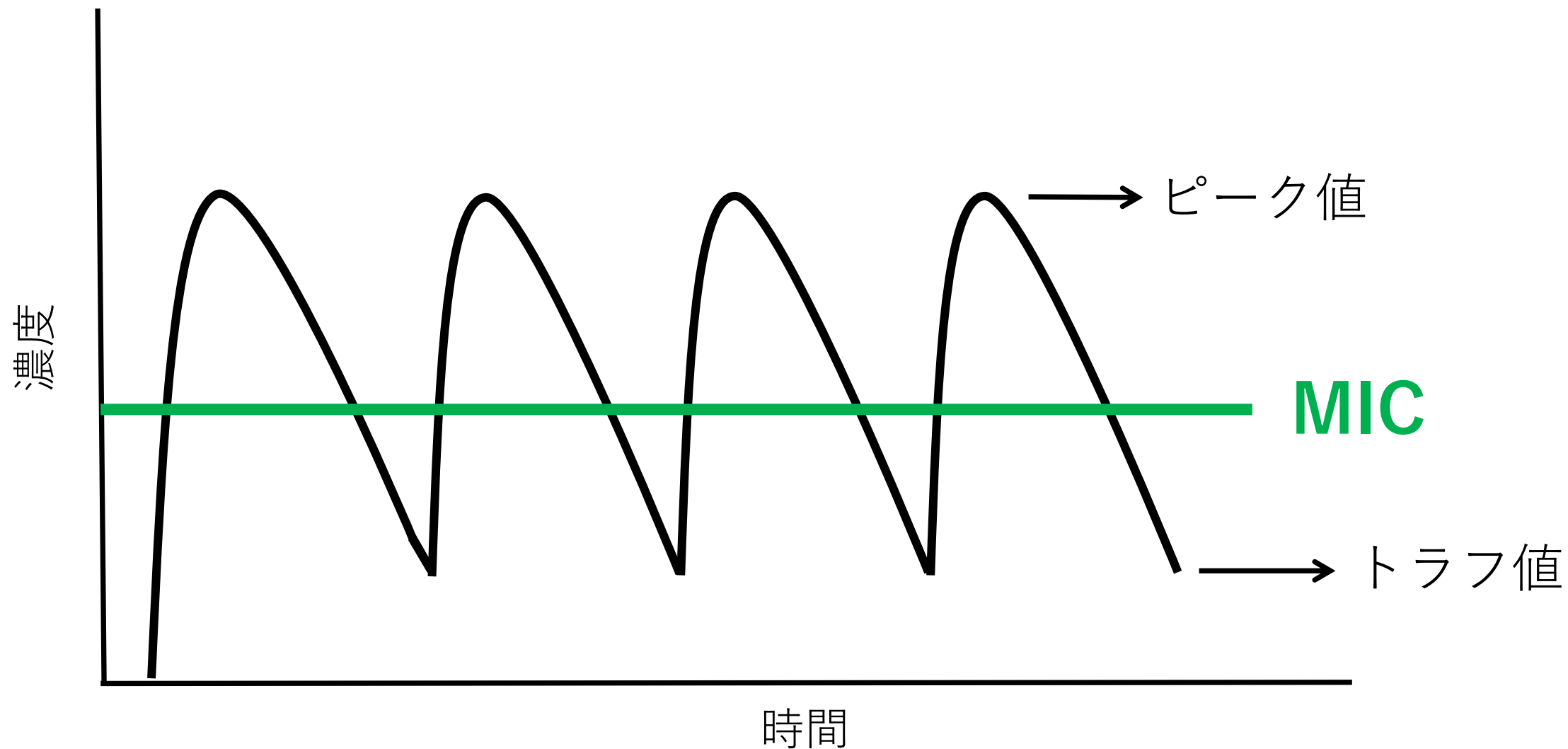
PK-PDパラメータ

	時間依存性	濃度依存性	
	Time above MIC	Cmax/MIC	AUC/MIC
抗菌薬	β ラクタム系薬	アミノグリコシド系薬	キノロン系薬
		キノロン系薬	マクロライド系薬
			グリコペプチド系薬

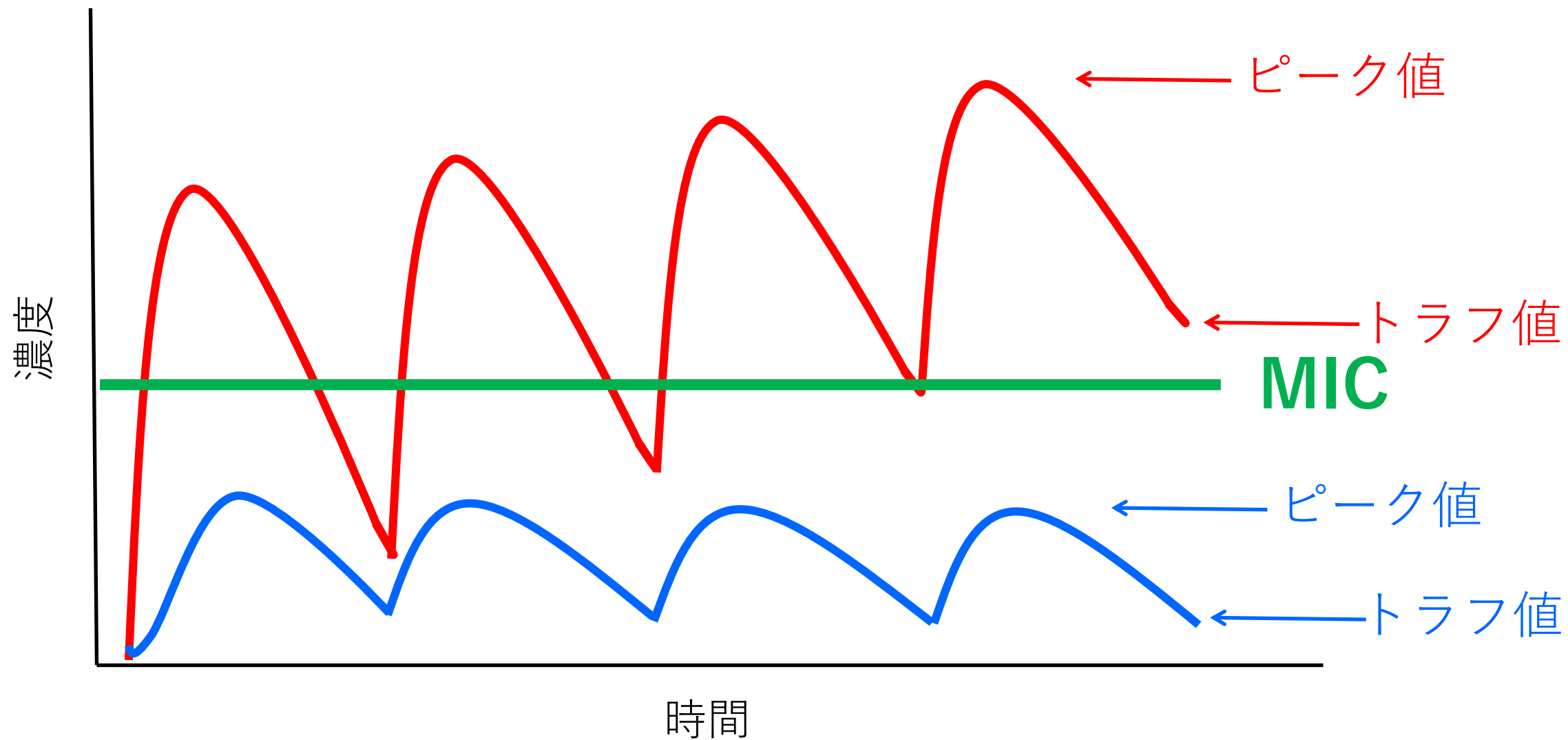
PK-PDパラメータ



抗菌薬の血中濃度



抗菌薬の血中濃度



治療薬物モニタリング Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

薬物血中濃度を測定して薬物動態学的な解析をもとに個々の患者に適した薬用量、投与設計を行う。

- グリコペプチド系抗菌薬
- アミノグリコシド系抗菌薬

1菌株			
No.	案劑	MIC	判定
1	PCG	<0.03	S
2	ABPC	<0.12	S
3	MPIPC	<0.25	S
4	CEZ	<8	S
5	CTM	<8	S
6	CFDN	<1	S
7	FMOX	<4	S
8	IPM	<1	S
9	SBT/ABPC	<8	S
10	GM	<1	S
11	ABK	<1	S
12	MINO	<2	S
13	EM	<0.25	S
14	CLDM	<0.5	S
15	LVFX	<0.5	S
16	ST	<1	S
17	RFP	<1	S
18	FOM	<4	S
19	LZD	<2	S
20	TEIC	<2	S
21	VCM	1	S

初期治療



標的治療

抗微生物薬不適正使用

不必要使用	抗微生物薬が必要でない病態において抗微生物薬が使用されている状態
不適切使用	抗微生物薬が投与されるべき病態であるが、その状況における抗微生物薬の選択、使用量、使用期間が標準的な治療から逸脱した状態

No.	1菌株		
	S.aureus		
	薬剤	MIC	判定
1	PCG	<0.03	S
2	ABPC	<0.12	S
3	MPIC	<0.25	S
4	CEZ	<8	S
5	CTM	<8	S
6	CFDN	<1	S
7	FMOX	<4	S
8	IPM	<1	S
9	SBT/ABPC	<8	S
10	GM	<1	S
11	ABK	<1	S
12	MINO	<2	S
13	EM	<0.25	S
14	CLDM	<0.5	S
15	LVFX	<0.5	S
16	ST	<1	S
17	RFP	<1	S
18	FOM	<4	S
19	LZD	<2	S
20	TEIC	<2	S
21	VCM	1	S

薬剤感受性試験

*S. aureus*感染症の治療で、
*P. aeruginosa*や*E. cloacae*など

に対する抗菌薬投与は**不必要使用、不適切使用**

抗菌薬適正使用の当該施設への効果

- 肺炎に対するクリニカルパスの導入により、カルバペネム系抗菌薬の使用量は減少し、カルバペネム系抗菌薬や第4世代セファロスポリン系抗菌薬、キノロン系薬の緑膿菌の感性率が上昇した

松木祥彦他. 日環境感染会誌 2019; 34(1): 28-39

- カルバペネム系抗菌薬使用量減少により緑膿菌のメロペネム感性率は71.6%から97.1%に上昇し、多剤耐性緑膿菌は年間28件から0件に減少した

野口 周作他. 日環境感染会誌 2020: 35; 104-109

- 抗菌薬適正使用支援チーム介入後、術後眼内炎の発症は認められず、経口第3世代セファロスポリン系薬の処方件数割合と薬剤費が有意に減少した

倉本 恵里子他. 日化療会誌 2021:69;249-54

抗菌薬適正使用

- ✓ AMR対策アクションプラン成果指標、AWaRe分類を考慮しつつ
 - ① 細菌感染症を適切に診断
 - ② 原因菌に最も有効な抗菌薬を選択
 - ③ 感染巣に有効な抗菌薬を選択し、最適な投与方法を設計することで
- ✓ 個々の患者に対して
 - 最大限の治療効果を導く
 - 有害事象をできるだけ最小限にとどめるとともに、
- ✓ 耐性菌の発現あるいは蔓延を抑制する