

② -10

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

はじめに

薬剤耐性（AMR）対策アクションプランは薬剤耐性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、薬剤耐性の発生をできる限り抑えるとともに、薬剤耐性微生物による感染症のまん延を防止するための対策として2016年に策定され、更なる薬剤耐性対策の推進にあたって、2023年に今後5年間で実施すべき事項をまとめた新たなAMR対策アクションプランが取りまとめられた¹⁾。AMR対策アクションプランの目標のひとつに挙げられている抗菌薬適正使用の目的は、個々の患者に対して最大限の治療効果を導くこと、有害事象をできるだけ最小限にとどめること、そして、耐性菌の発現あるいは蔓延を抑制することであり、社会全体で取り組むべきテーマである。本稿ではAMR対策アクションプランと抗菌薬適正使用の実践における考え方について概説する。

AMR対策アクションプラン

AMR対策アクションプランでは①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の6分野の目標が掲げられ、微生物の薬剤耐性率と抗微生物剤の使用量が成果指標として挙げられている。具体的にはバンコマイシン耐性腸球菌感染症の罹患数80人以下、黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率20%以下、大腸菌のフルオロキノロン耐性率30%以下、緑膿菌のカルバペネム耐性率3%以下、大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率0.2%以下と設定され、抗菌薬使用量は人口千人当たりの一日抗菌薬使用量15%減、経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬40%減、経口フルオロキノロン系抗菌薬30%減、経口マクロライド系抗菌薬25%減とあり、経口抗菌薬のさらなる減少と静注抗菌薬では具体的にカルバペネム系抗菌薬を20%減少させることが成果目標に示されている¹⁾。AMR対策アクションプラン以外の適正使用の指標に、世界保健機構（WHO）が

患者の命を救うこと、薬剤耐性の出現・拡大を遅らせることのバランスをとる観点から、実用的な指標として推奨しているAWaRe分類があげられる。AWaRe分類では一般的な感染症の第一選択薬をAccess、耐性化が懸念されるため限られた適応に使うべき薬をWatch、最後の手段として保存する薬をReserveとして分類し、さらに臨床上の使用を推奨していない抗菌薬はNot Recommended、いずれのグループにも分類されない抗菌薬は未分類として分類され、AMRリファレンスセンターのホームページには具体的な薬剤名や抗菌薬の系統ごとに記載されている（<https://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/030/20181128172757.html>）。Accessの割合が抗菌薬全体の60%以上を占めることが目標とされ、AMR対策アクションプランやAWaRe分類の指標を考慮しつつ抗菌薬適正使用に取り組むことが推奨される。

抗菌薬適正使用の実践

抗菌薬適正使用では、細菌感染症を適切に診断すること、抗菌薬の特性を把握して原因菌に対して最も有効な抗菌薬を選択すること、薬物動態学（Pharmacokinetics:PK）と薬力学（Pharmacodynamics:PD）を理解して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が重要である。

細菌感染症の診断

細菌感染症を適切に診断するために重要なことは、患者背景を把握し、感染部位である感染巣と感染症の原因となった病原体を同定あるいは推定することである。患者背景として年齢や性別、既往歴、基礎疾患などの他に、人から人に感染する感染症を考慮してシックコンタクトの有無、マラリアやデング熱などの輸入感染症を考慮して海外渡航歴、日本紅斑熱などのダニ媒介感染症やレジオネラのような水系からの感染症を考慮して生

活歴、ネコひっかき病、オウム病、爬虫類を介したサルモネラ症などを考慮して動物との接触歴を確認する。他にも下痢などの消化器症状を有する患者では喫食歴、梅毒や尿道炎が疑われるような性交渉歴も重要な確認事項である。患者の症状や臨床経過、身体所見、画像検査の結果から感染巣を同定するとともに患者背景および感染巣を照らして原因菌を推定する。原因菌を推定して抗菌薬を選択するときには、可能性のあるすべての病原体に対して有効な抗菌薬を選択するのではなく、臨床情報に加えてグラム染色や抗原検査などの結果も考慮して可能な限り具体的に原因菌を推定して抗菌薬を選択することが重要である。

PK/PD

薬物動態PKでは抗菌薬がどの程度吸収され(Absorption)、どのくらい標的となる組織に分布し(Distribution)、どのように代謝され(Metabolism)、どこから排泄されるか(Excretion)を考え、これはそれぞれの頭文字をとってADMEと呼ばれることもある。

A:経口抗菌薬では服用した抗菌薬がどれだけ吸収されるか、あるいはどれだけ全身循環血に到達するかというbioavailabilityを考慮し、bioavailabilityの高い薬剤は腸管に問題がなければ経静脈投与に代わって経口投与することが可能である。

D:それぞれの抗菌薬の分布容積を考慮して組織への移行性を推定することが可能であり、キノロン系抗菌薬のように分布容積の大きい抗菌薬は組織移行性が良好である。髄膜炎などの中枢神経系感染症は移行性に特に注意しなければならない感染症であり、第一世代、第二世代セファロスポリン系抗菌薬は血液脳関門を通過できないため、これらの抗菌薬は髄膜炎に無効である。

M:投与された抗菌薬は代謝されることによって活性化あるいは不活化される。シクロムP450(CYP)が関与する代謝では併用薬によるCYPの阻害あるいは誘導により投与した抗菌薬の濃度が変動するため、相互作用に注意が必要である。

E:多くの抗菌薬は腎から排泄されるため腎機能低下のある患者では用量や投与間隔の調節が必要だが、アジ

スロマイシンやクリンダマイシンのように用量調節が不要な抗菌薬もあるため確認が必要である。

図に示すように、抗菌薬投与後の血中濃度は一時的に上昇し徐々に低下する。細菌の発育を阻止するために必要な最低の濃度である最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration:MIC)は抗菌薬の感性あるいは耐性の判定に用いられる。

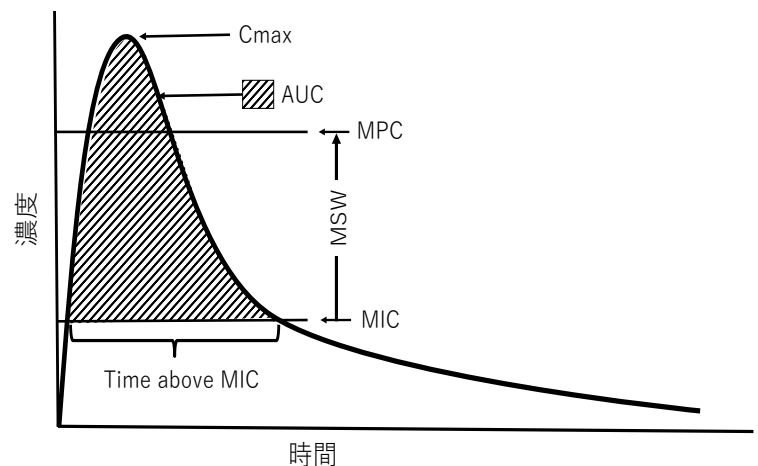


図 1 PK/PDパラメータ

Cmax: 最高血中濃度、AUC: 血中濃度-時間曲線下面積、MIC: 最小発育阻止濃度、MPC: 耐性菌出現阻止濃度、MSW: 耐性菌選抜域

抗菌薬投与後の最高血中濃度をCmax、抗菌薬投与から徐々に低下する濃度の曲線の下を血中濃度-時間曲線下面積(area under the concentration-time curve:AUC)、MIC以上の濃度を超えている時間をTime above MICといい、アミノグリコシド系抗菌薬のように抗菌薬の効果がCmaxに依存する濃度依存性の抗菌薬は1日の投与量を1日1回投与とし、時間依存性の抗菌薬であるβラクタム系抗菌薬は、Time above MICが長くなるように1日の投与量を1日3回から4回に分けて投与する。耐性菌の出現を抑える濃度である耐性菌出現阻止濃度(mutant prevention concentration:MPC)とMICの間の濃度は耐性菌選抜域(mutant selection window:MSW)とよばれ、耐性菌を作りやすい濃度と考えられており、感染症治療を成功させるとともに耐性菌の出現を可能な限り抑制するためには十分な量の抗菌薬を投与する必要がある。また、グリコペプチド系抗菌薬であるバンコマイシンやテイコブラニン、アミカシンやゲンタマイシンなどのアミノグリコシド系抗菌薬では、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投与量、投与設計を行う治療薬物モニタリング (Therapeutic drug monitoring; TDM) を行うことが推奨される。初期治療開始後、培養検査などによって原因菌が判明した症例ではターゲットを絞った標的治療に変更する。広域抗菌薬から狭域抗菌薬へ変更する際には de-escalation とよばれ、抗菌薬適正使用に重要であり、初期治療として抗菌薬を開始する前に培養検査などの病原体を同定するための適切な検査を提出しておくことが重要である。

おわりに

抗菌薬適正使用の推進により緑膿菌の薬剤感性率が上昇し、多剤耐性緑膿菌の分離頻度が減少したこと^{2,3)} や不要と考えられる抗菌薬の投与を中止したことにより、術後の感染症の合併はなく薬剤費が減少したことなどが報告されており⁴⁾、抗菌薬適正使用は患者本人だけでなく、その施設や地域、さらに日本あるいは世界にも影響を与えうる重要なテーマであり、継続して実践するべきである。

参考文献

- 1) 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2023-2027 https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf
- 2) 松木祥彦他. 日環境感染会誌 2019; 34(1): 28-39
- 3) 野口 周作他. 日環境感染会誌 2020; 35; 104-109
- 4) 倉本 恵里子他. 日化療会誌 2021; 69; 249-54