

2016/3/20 人と動物の一つの衛生を目指すシンポジウム

**医療分野で問題となる  
耐性菌感染症とその対策  
～抗菌薬適正使用を中心に～**

**東北大学病院総合感染症科**

**東北大学大学院医学系研究科 総合感染症学講座**

**具 芳明**



**Alexander Fleming (1881-1955)**

**「不十分な濃度のペニシリンにさらすことによって容易にペニシリン耐性菌を作ることができます。同じことは人体でも時に発生します。」 (ノーベル医学生理学賞受賞記念講演, 1945年)**

- 1941 ペニシリン臨床実験に成功
- 1943 ペニシリンの製造法改良と大量生産
- 1945 市中病院でもペニシリンを使用

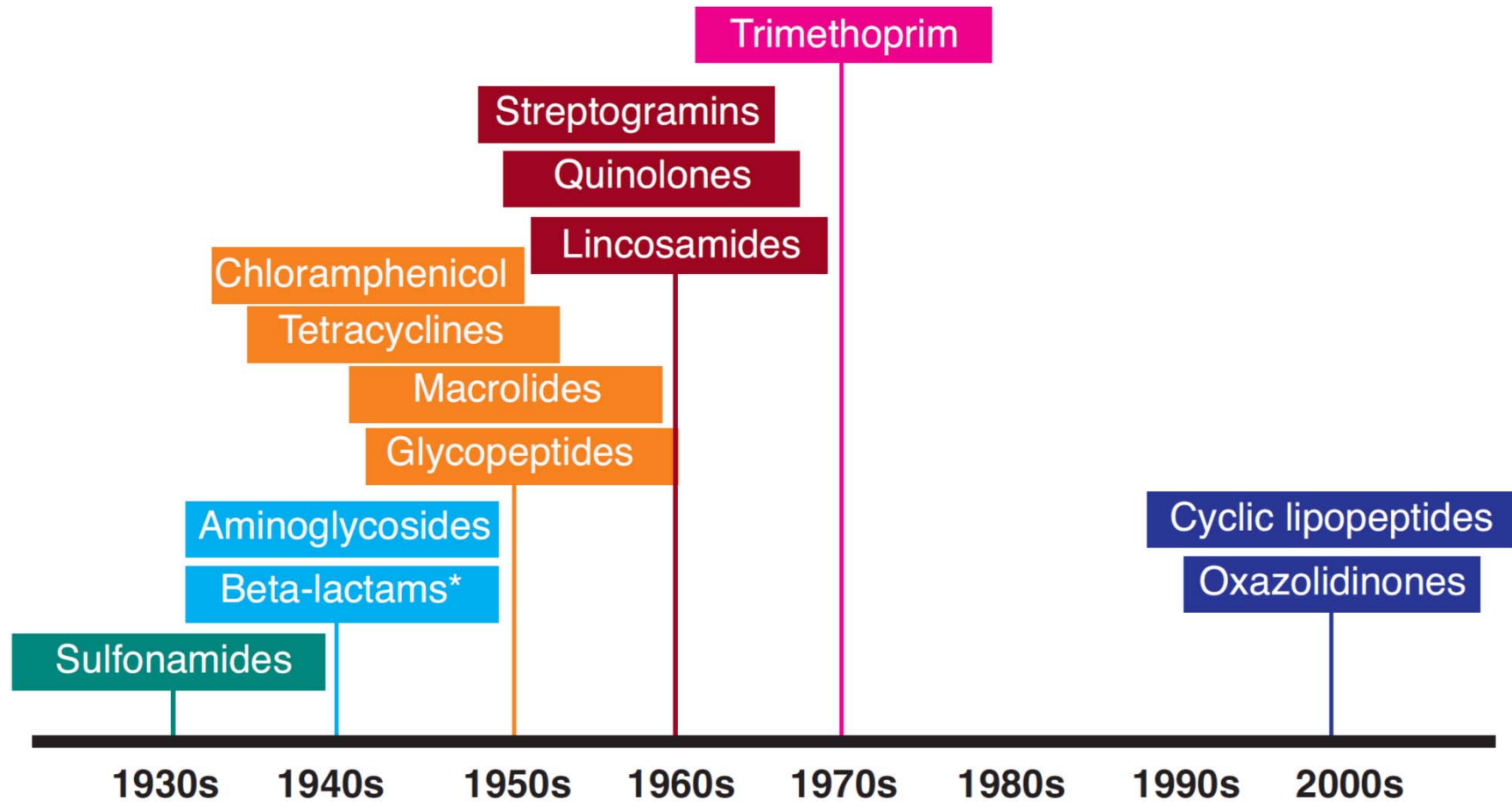
## ロンドンの病院内で分離された ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌

**1946年 14%**

**1947年 38%**

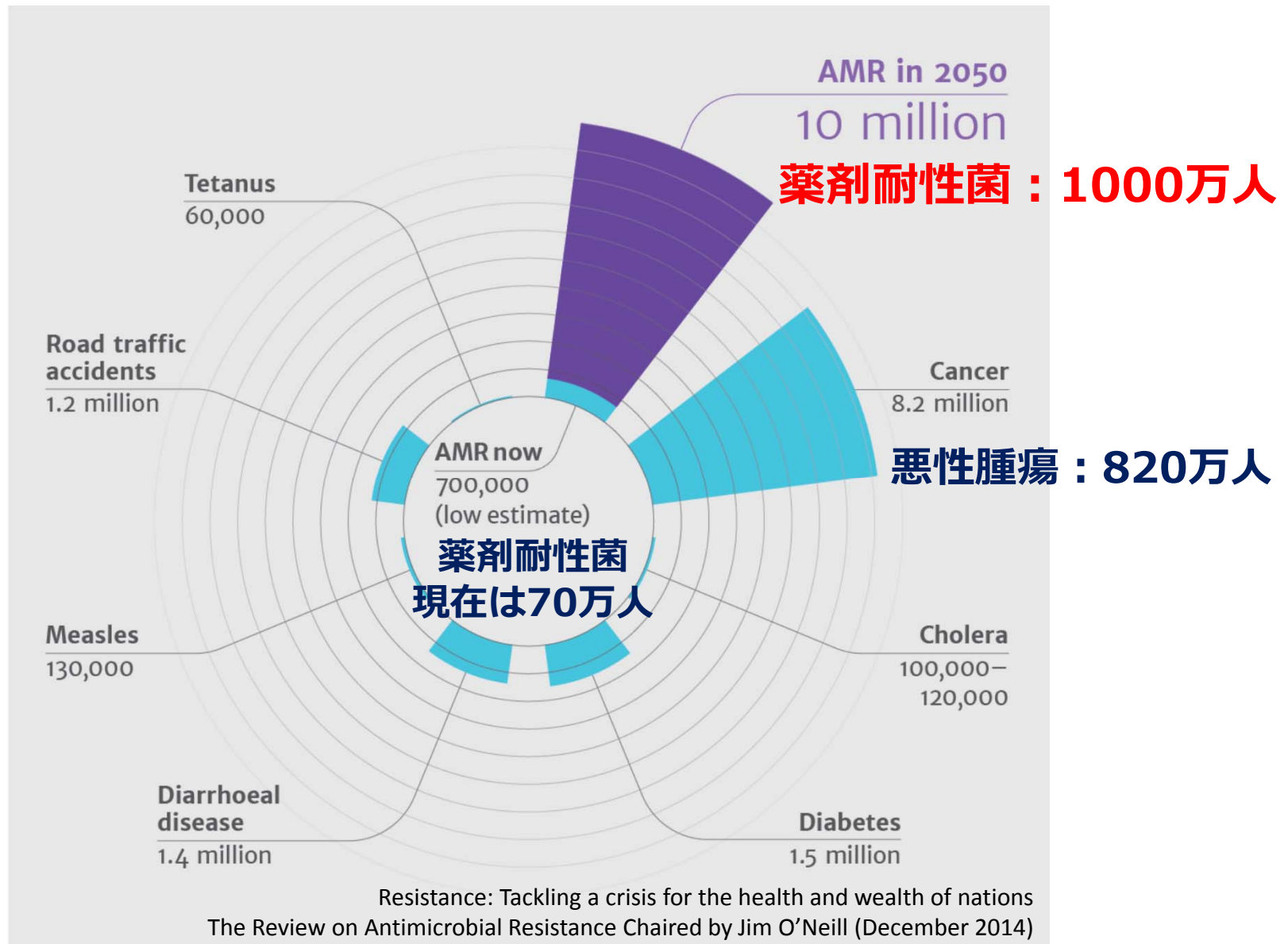
**1948年 59%**

# 新たな抗菌薬の開発は滞っている



WHO "The evolving threat of antimicrobial resistance Options for action" (2012)

# 2050年には 耐性菌による死亡が悪性腫瘍を超える

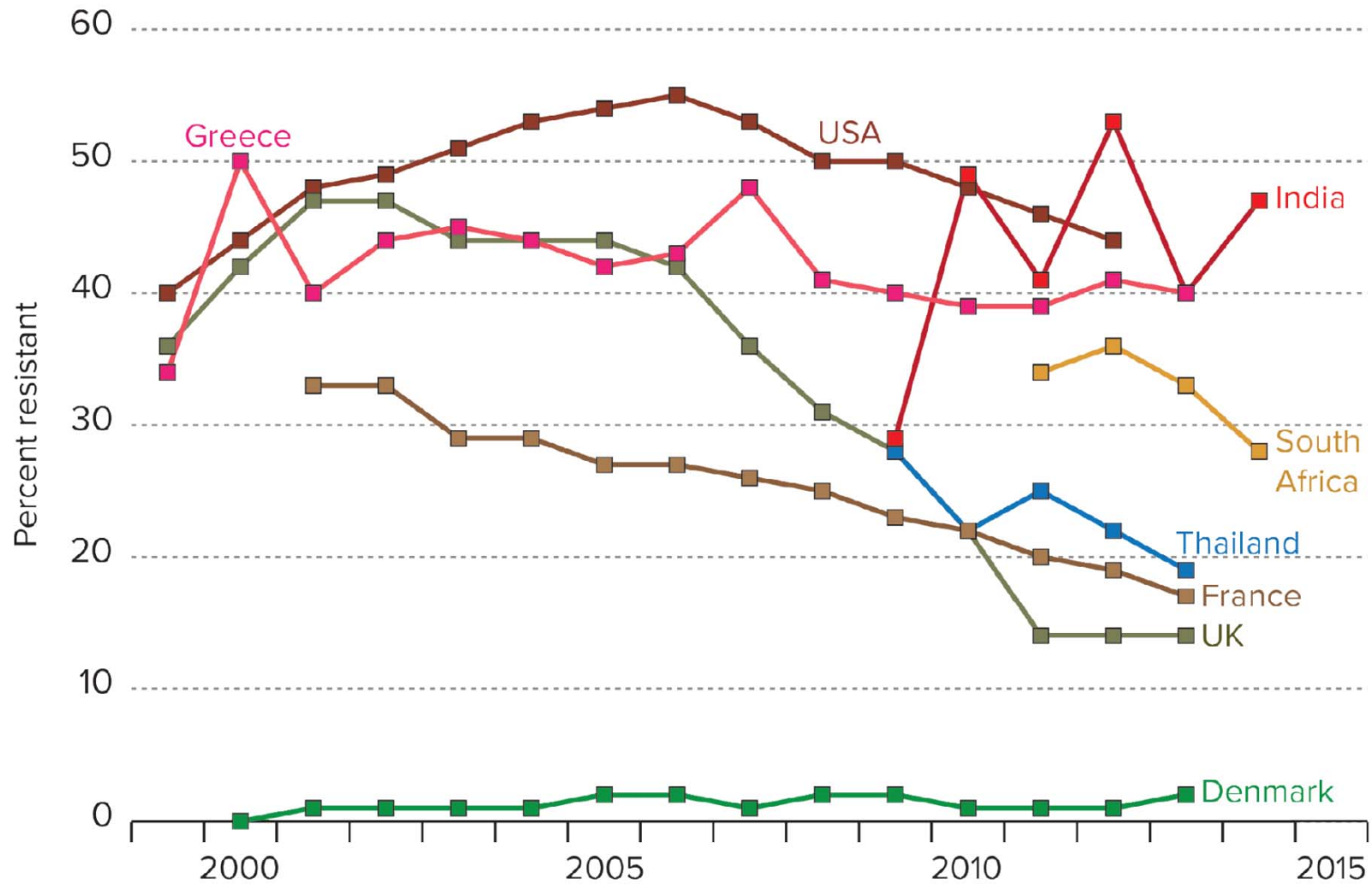


# ボーダーレス時代の 薬剤耐性菌

# さまざまな耐性菌

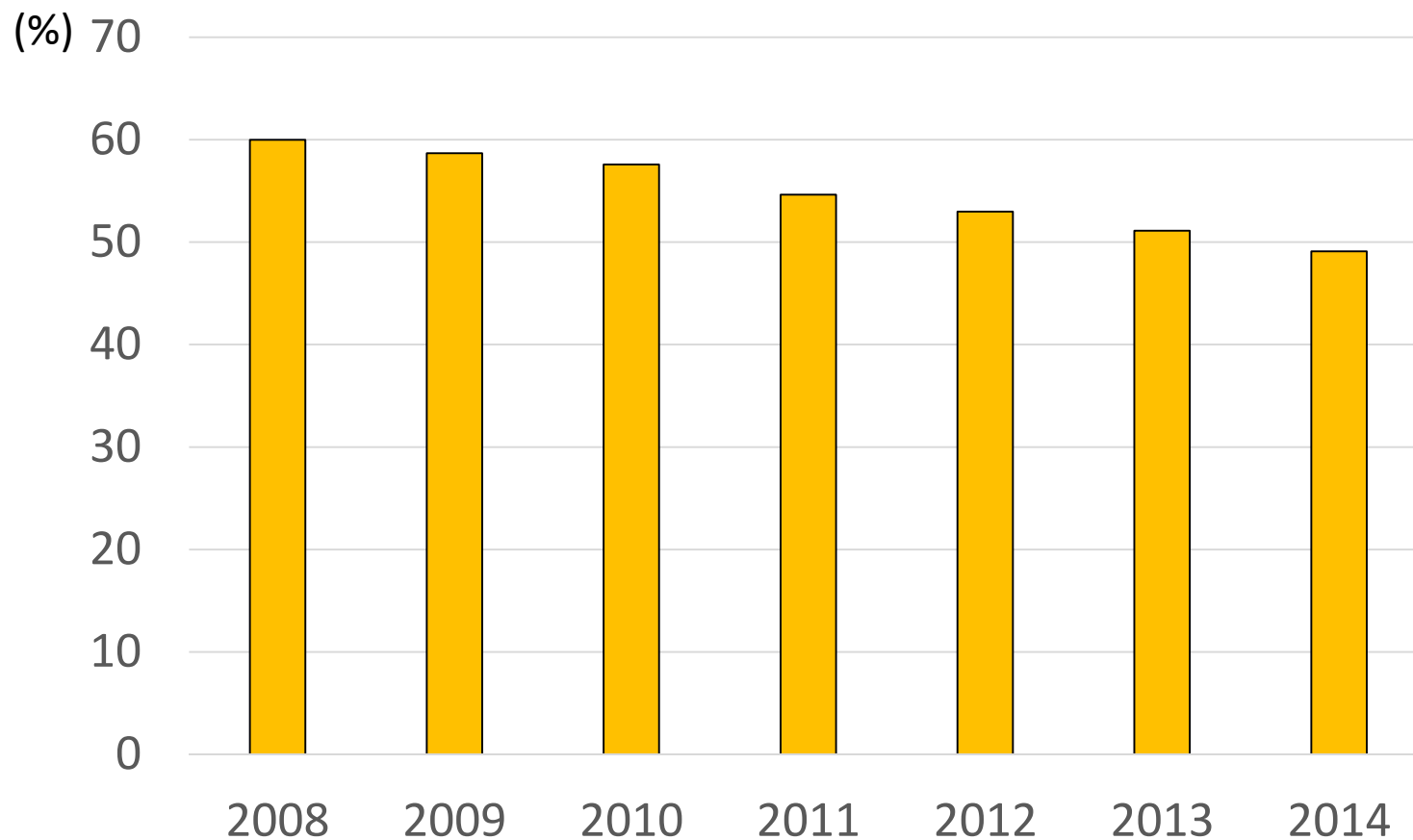
- グラム陽性菌
  - MRSA, VRE, PRSPなど
- グラム陰性菌
  - 腸内細菌科：ESBL産生菌, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）, キノロン耐性菌など
  - 多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター

# 黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合



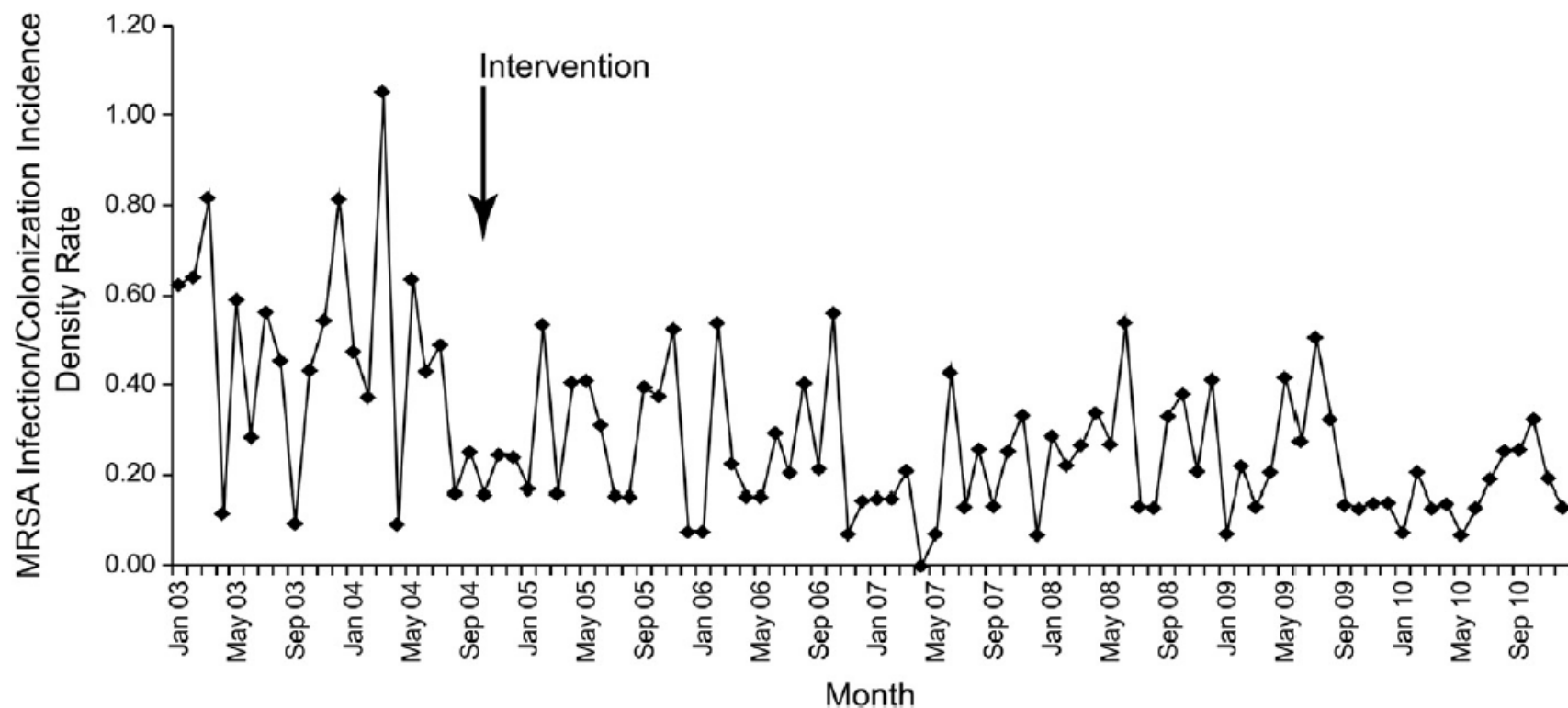


# 全国サーベイランス（JANIS）における 黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合



JANIS検査部門公開データを用いて作成  
<http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>

# 接触予防策強化によるMRSA検出例の減少



Am J Infect Control 2013;41:1105-1106.

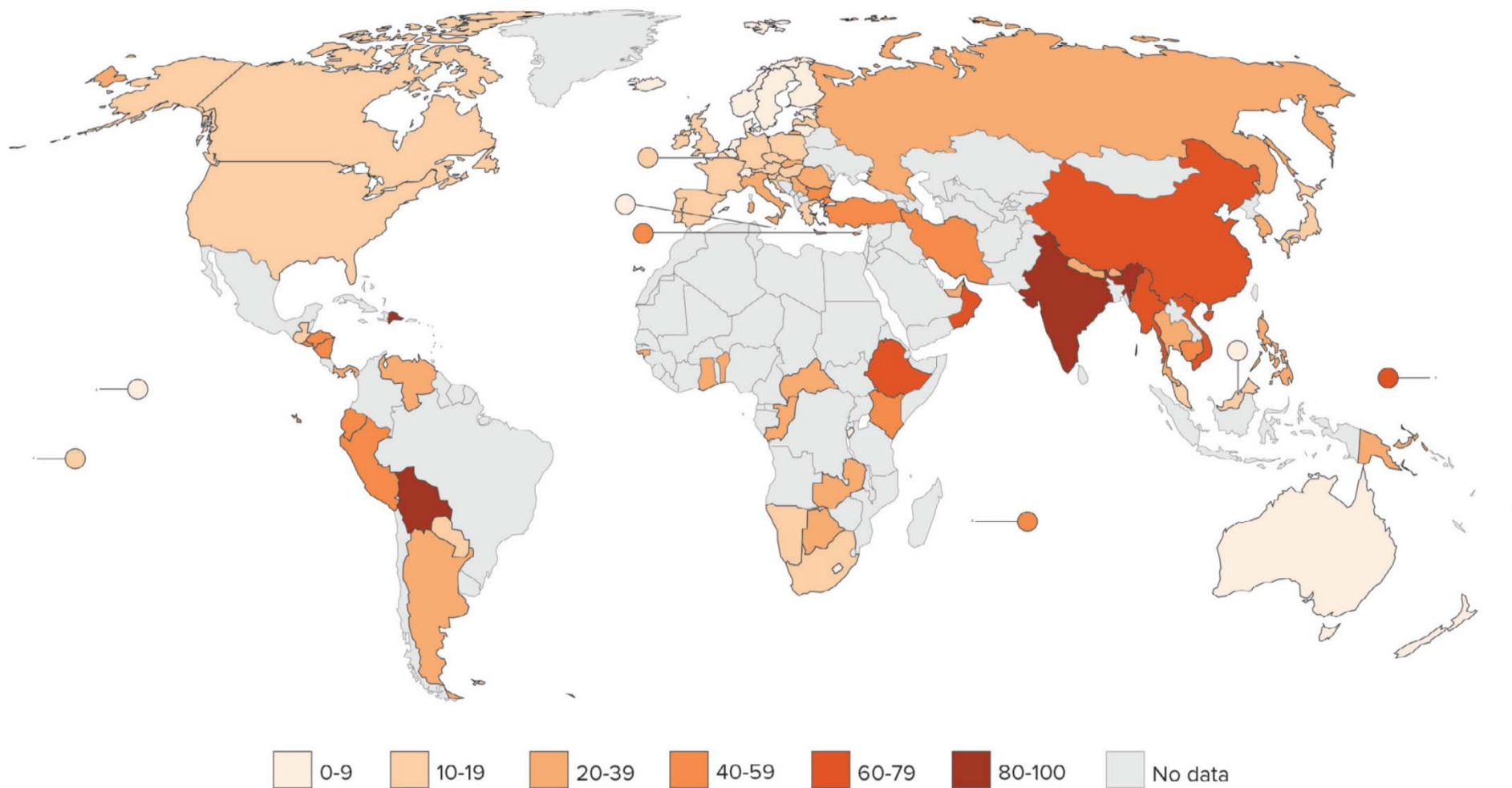
# 病院感染型（HA）と市中感染型（CA）MRSA

	HA-MRSA	CA-MRSA
薬剤感受性	多剤耐性	比較的多くの抗菌薬に感性
主なSCCmecの遺伝子型	主にtype II	主にtype IV
毒素	種々の毒素	PVLが特徴的（日本ではまれ）
流行の場所	院内	学校、幼稚園、家庭
感染（保菌）者の年齢	主に高齢者	主に若年者、小児
感染部位	各種臓器	主に皮膚、軟部組織
治療経過	難治性	反応良好 （ただし肺炎は重症化）

MRSA感染症の治療ガイドライン（2013）より一部改変

- 小学生以下の6.25%が保菌 環境感染誌 2008;23:245-250.
- 小児の4.3%が保菌 J Clin Microbiol 2005;43:3364-72.

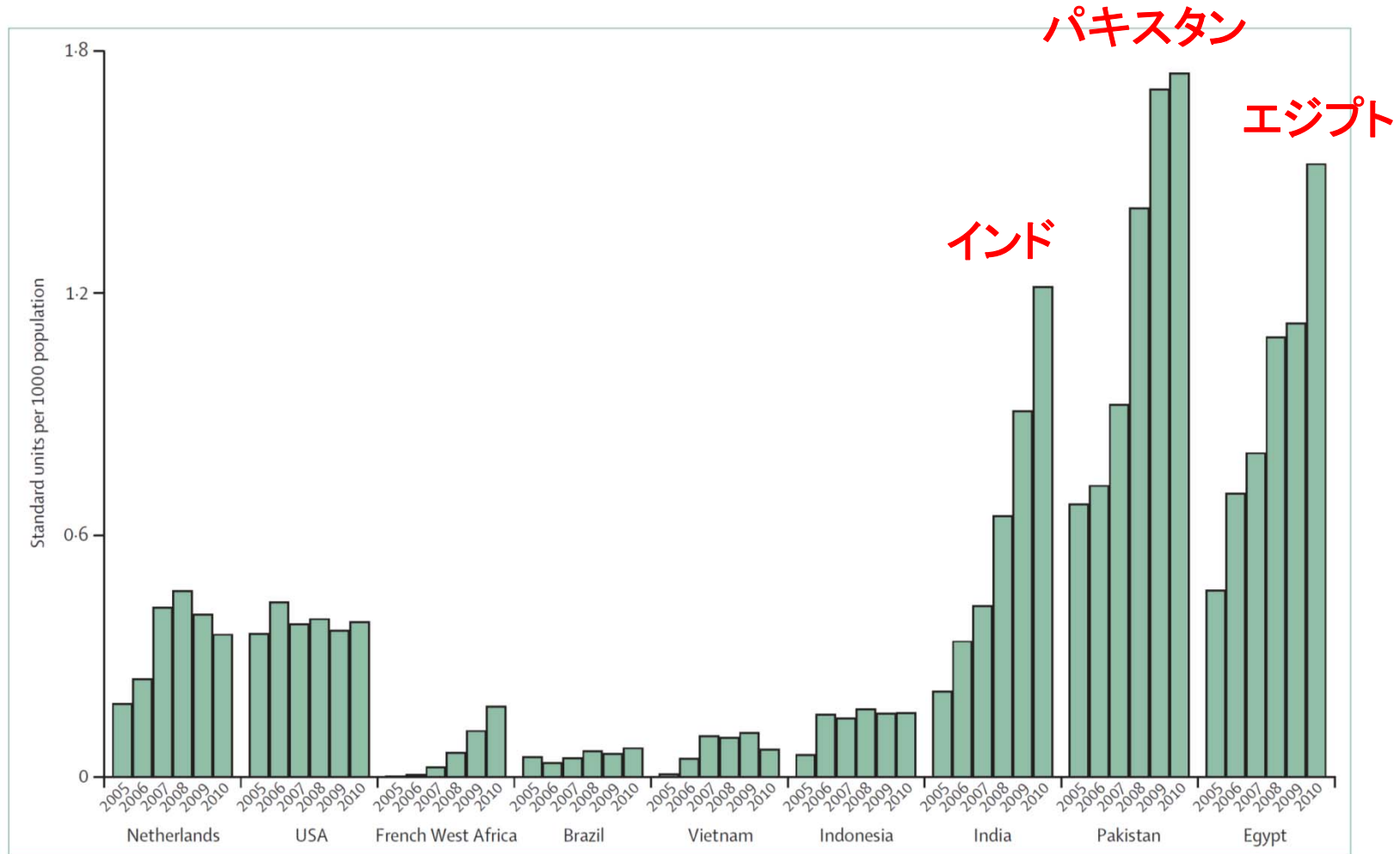
# 大腸菌に占めるESBL産生菌の割合



2011-2014年の各国のデータを使用  
第3世代セファロスポリン耐性率を元に集計

State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C.

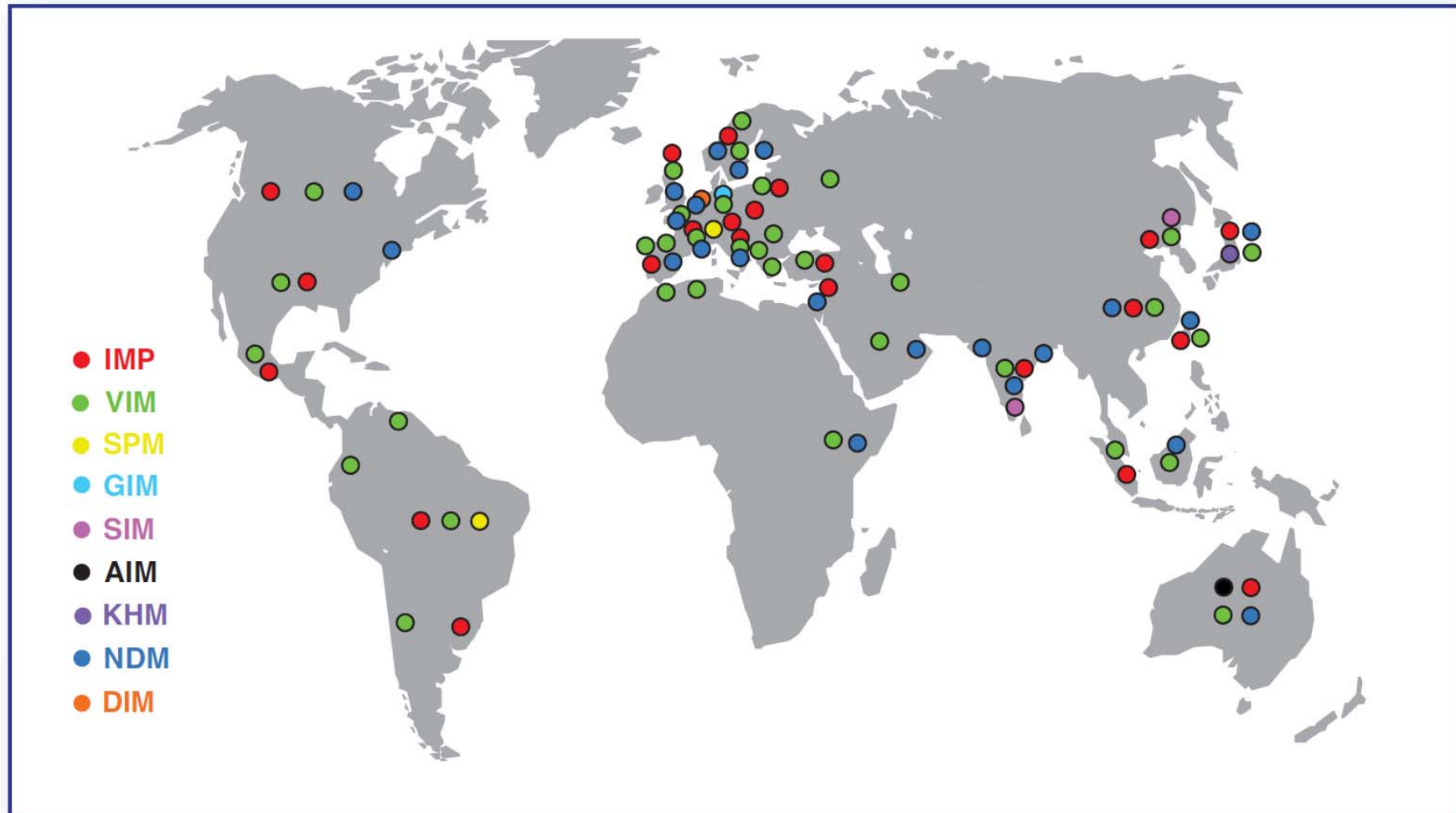
# カルバペネム系抗菌薬の販売状況



**Figure 1: Trends in retail sales of carbapenem antibiotics for Gram-negative bacteria**

Based on data obtained from IMS Health's MIDAS™ database. \*An IMS grouping of Benin, Burkina Faso, Cameroon, Congo (Brazzaville), Gabon, Guinea, Ivory Coast, Mali, Senegal, and Togo.

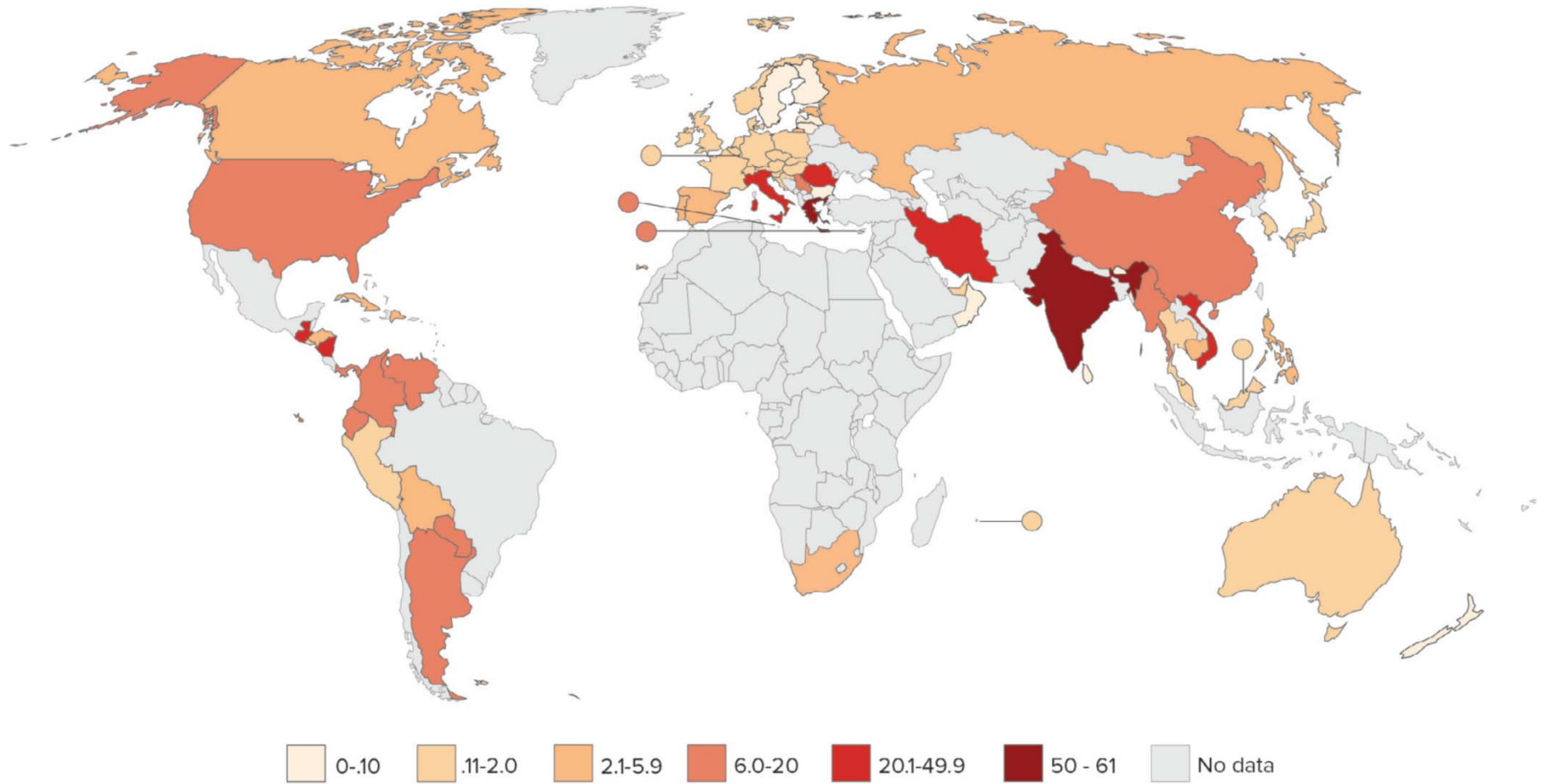
# メタロβ-ラクタマーゼ産生菌の広がり



IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, AIM, KHM, NDM, DIM: various metallo-beta-lactamases

Source: Reprinted from <sup>19</sup> with permission from Elsevier.

# 肺炎桿菌に占めるカルバペネム耐性菌の割合



State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C.

## IASR

### <速報>大阪市内大規模病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の長期間にわたる院内伝播

(掲載日 2014/12/2)(IASR Vol. 35 p. 290- 291: 2014年12月号)

## IASR

### プラスミド水平伝達が関与した院内感染事例

(IASR Vol. 35 p. 289- 290: 2014年12月号)

- 輸入感染症としての持ち込みリスク
- 院内での集団発生のリスク
- プラスミド伝達による複数菌種への拡散リスク

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/1726-source/drug-resistance/idsc/iasr-news/5213-pr4182.html>

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2302-related-articles/related-articles-418/5215-dj4186.html>



# 耐性菌が 生まれる原因は…



抗菌薬への耐性化(細菌/ばい菌が抗生物質に効かなくなる現象)は細菌/ばい菌そのものが突然変化したり、病院などの医療機関で処方される抗菌薬(抗生物質)が身体に投与されることで起こります。



抗菌薬の過剰投与  
/過剰処方



患者が処方された抗菌薬を途中でやめてしまう



畜産業、養殖などにおける抗菌薬の過剰投与



医療機関における不十分な院内感染対策



手指衛生や環境整備が不十分



新しい抗菌薬の開発の遅れ

[www.who.int/drugresistance](http://www.who.int/drugresistance)

#AntibioticResistance

**SAVE antibiotics,  
SAVE children**

WHOのポスターを根井貴仁先生(日本医科大学附属病院感染制御部)が日本語訳

# 日本での抗菌薬使用状況

# 日本の病院における抗菌薬使用量

	Japan <sup>1)</sup>	US <sup>2)</sup>	Netherland <sup>3)</sup>
<b>Penicillins (J01C)</b>	<b>4.27</b>	25.28	29.8
<b>Cephalosporins (J01DB-E)</b>	<b>6.5</b>	17.18	6.1
<b>Carbapenem (J01DH)</b>	<b>1.6</b>	0.69	0.35
<b>Quinolines (J01M)</b>	<b>0.41</b>	0.935	5.5
<b>Glycopeptides (J01XA)</b>	<b>0.49</b>	3.33	0.46
<b>Total (J01)</b>	<b>15.49</b>	<b>61.18</b>	<b>54.7</b>
<b>Investigation period</b>	<b>2010</b>	1998-2004	2001
<b>No of hospitals</b>	<b>193</b>	74	59

1. Infection 2013;41:415-423.

2. Am J Infect Control 2004;32:470-485.

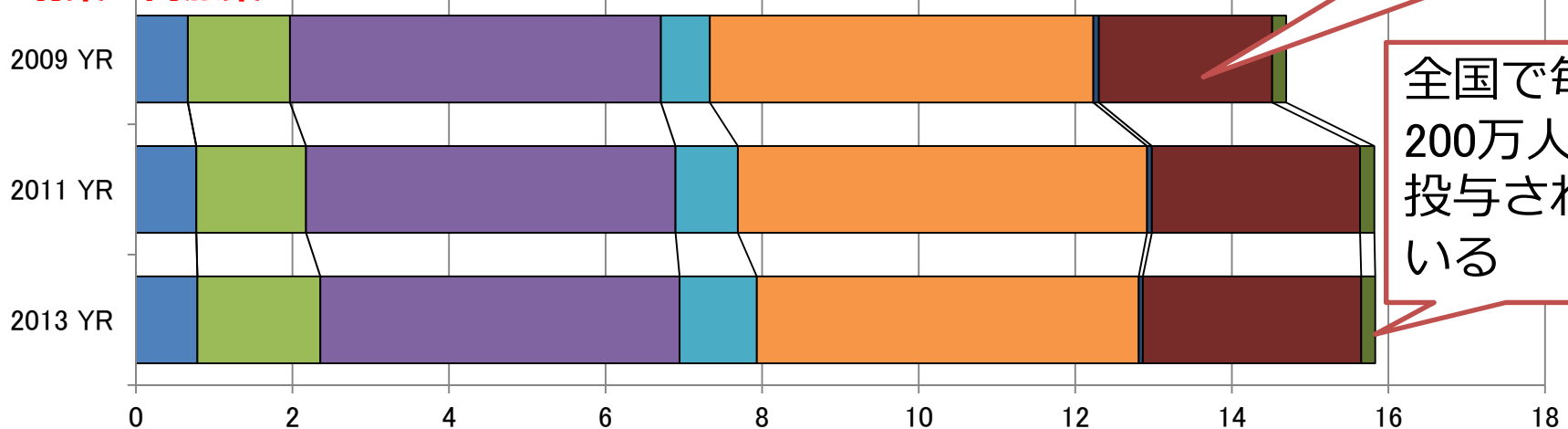
3. J Antimicrob Chemother 2005;55:805-808.

DDDs/100 bed-days

# 日本における抗菌薬の消費状況

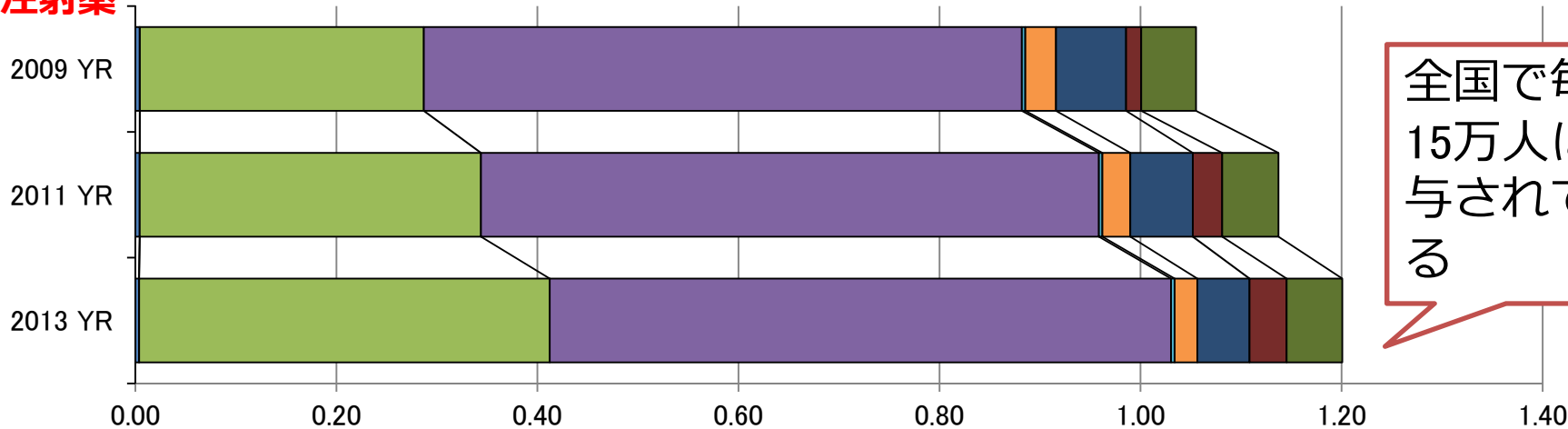
抗菌薬消費の  
大部分は内服薬

## 注射薬 + 内服薬



全国で毎日  
200万人に  
投与されて  
いる

## 注射薬



全国で毎日  
15万人に投  
与されてい  
る

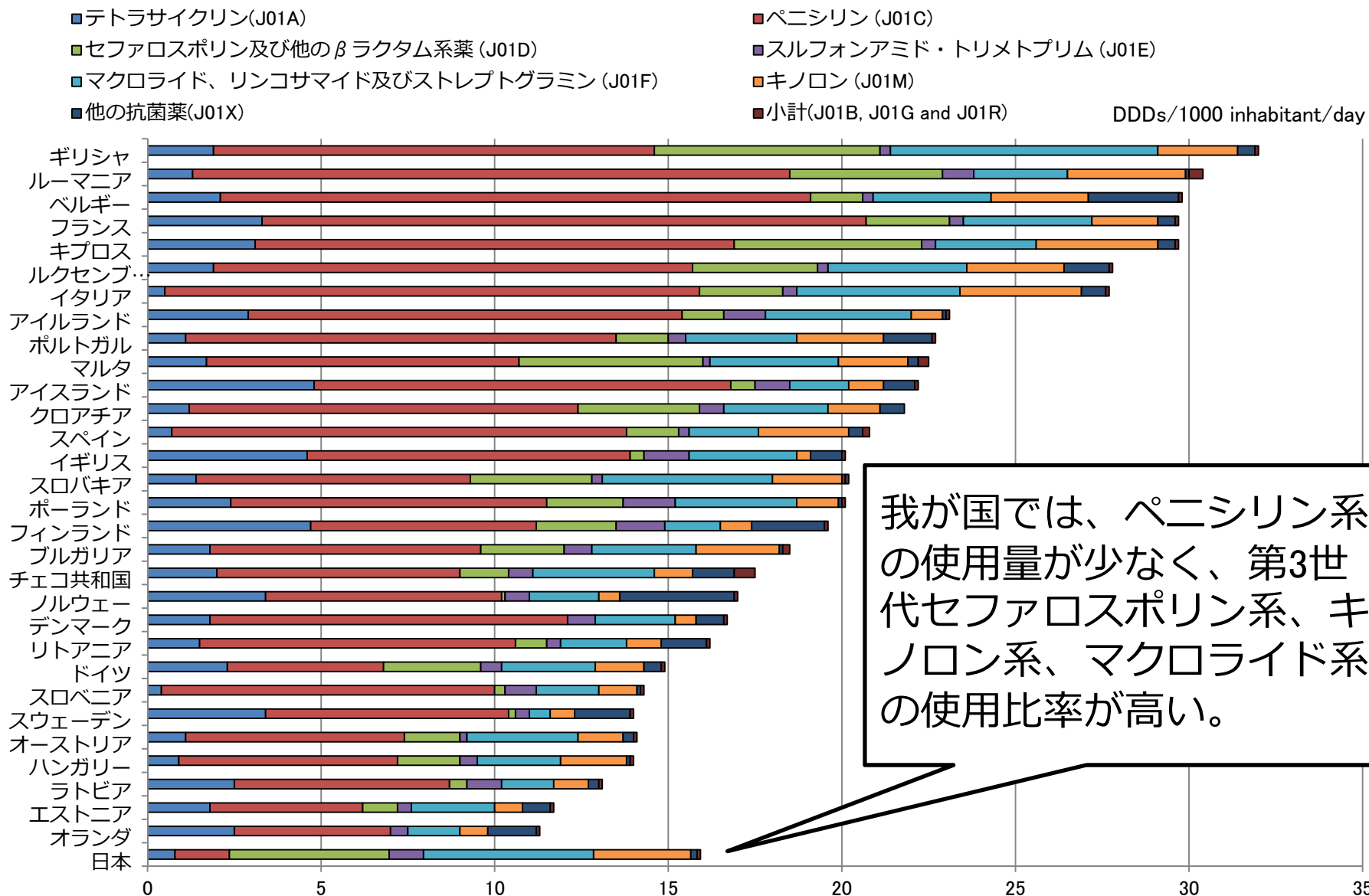
- テトラサイクリン (J01A)
- ペニシリン (J01C)
- スルホンアミド・トリメトプリム (J01E)
- アミノグリコシド系薬 (J01G)
- 他の抗菌薬 (J01X)

- アンフェニコール (J01B)
- セファロスポリン及び他のβラクタム系薬 (J01D)
- マクロライド、リンコサマイド及びストレプトグラミン (J01F)
- キノロン (J01M)

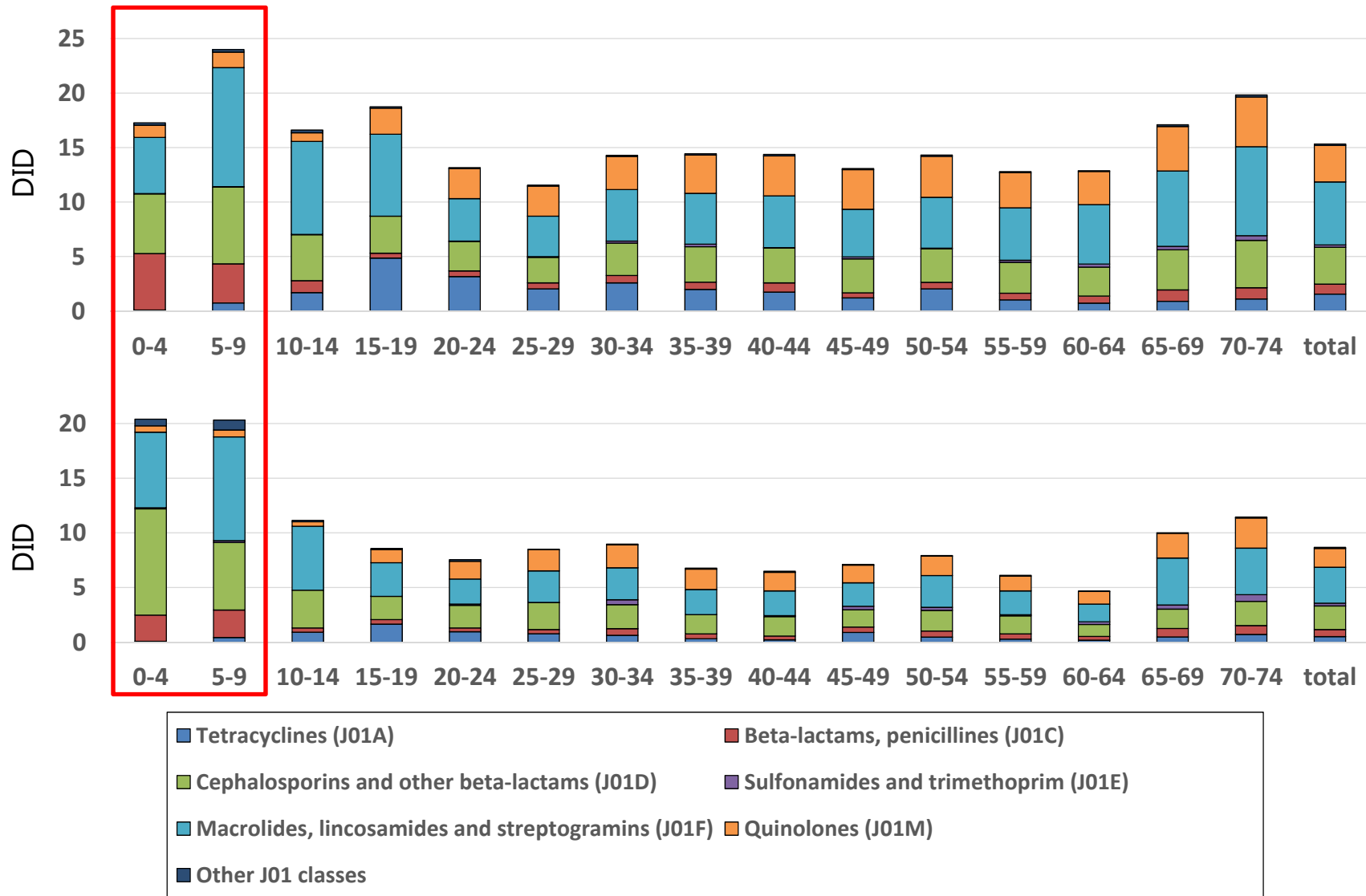
DDDs/1000 inhabitant/day

村木優一先生（三重大学医学部附属病院薬剤部）提供

# 他国との比較が可能になったことで見える我が国の特徴



# 年齢群別外来抗菌薬使用量（仙台市青葉区、宮城県大崎市）



# **日本の抗菌薬使用の現状**

- 1) 総量は多くない**
- 2) より新しい広域抗菌薬が  
多く処方されている**
- 3) 外来では小児への処方機会が多い**


**私たちに何ができるのか**



# 耐性菌が 生まれる原因は…




抗菌薬への耐性化(細菌/ばい菌が抗生物質に効かなくなる現象)は細菌/ばい菌そのものが突然変化したり、病院などの医療機関で処方される抗菌薬(抗生物質)が身体に投与されることで起こります。



## 抗菌薬適正 使用

抗菌薬の過剰投与  
/過剰処方




## 市民教育

患者が処方された抗菌  
薬を途中でやめてしまう




畜産業、養殖などにお  
ける抗菌薬の過剰投与



## 院内感染対策 の充実

医療機関における不十  
分な院内感染対策



## 市民教育

手指衛生や環境整備  
が不十分

## 抗菌薬開発 迅速診断法の 開発

新しい抗菌薬の開発の  
遅れ

[www.who.int/drugresistance](http://www.who.int/drugresistance)

#AntibioticResistance

**SAVE antibiotics,  
SAVE children**

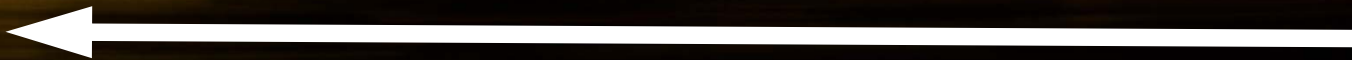
WHOのポスター  
を根井貴仁先生  
(日本医科大学  
附属病院感染制  
御部)が日本語  
訳

# 抗菌薬適正使用とは

- 感染症治療・予防の効果を最大にしつつ、
- 薬剤耐性菌増加・副作用・コストなどの問題を最小にするために、
- 不適切な抗菌薬使用を制限するだけでなく、
- 抗菌薬の選択・投与量・投与経路・投与期間を最適化することである。

**病院で行う  
抗菌薬適正使用**

# 抗菌薬適正使用の推進



感染症診療

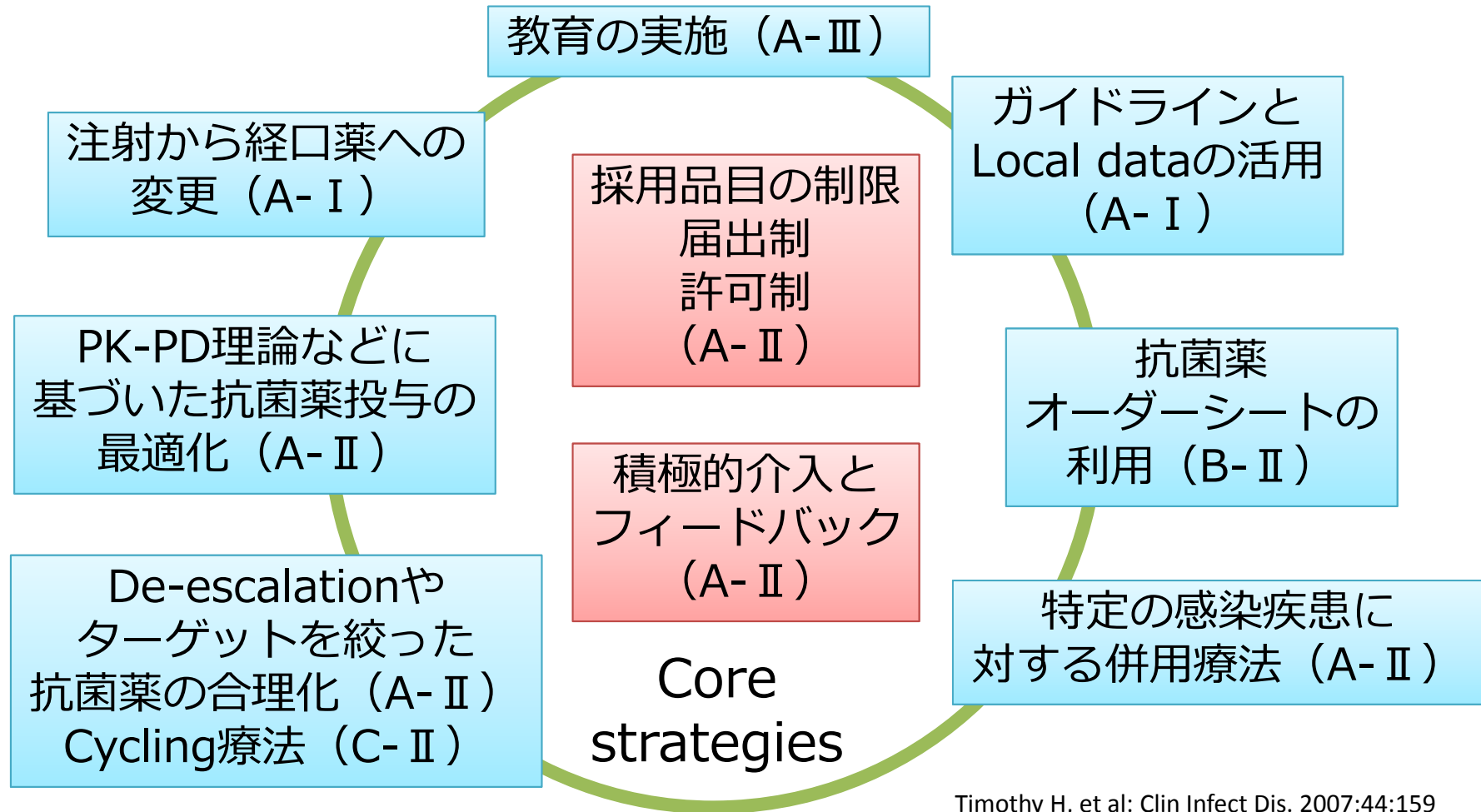
各患者に対する  
適切な感染症診療

感染対策のシステム

抗菌薬適正使用を  
支える仕組み

耐性菌・抗菌薬のサーベイランス

# 抗菌薬適正使用推進のための推奨事項 (SHEA/IDSAガイドライン)



# 感染症専門医の積極的介入

- 感染症専門医が介入することで黄色ブドウ球菌菌血症の予後が改善するとの報告多数<sup>1-5)</sup>
  - 感染症専門医の有効活用としてコンサルテーションシステムや地域で共有しての活用



**感染症よろず相談所** 好評のため毎月開催!  
**オープン!**

どの領域でも関わる「感染症」  
素朴なギモン、担当患者の相談、  
外来や当直での経験症例の振り返り...  
当日まで沢山持ち寄ってください!  
皆さんで愉しく学びましょう♪

研修医から指導医まで、何科でもOK!  
看護師や他職種も大歓迎!  
感染症に関するギモンなコト  
なんでも持ち寄ってください♪

東北大学病院 総合感染症科  
具秀明 先生

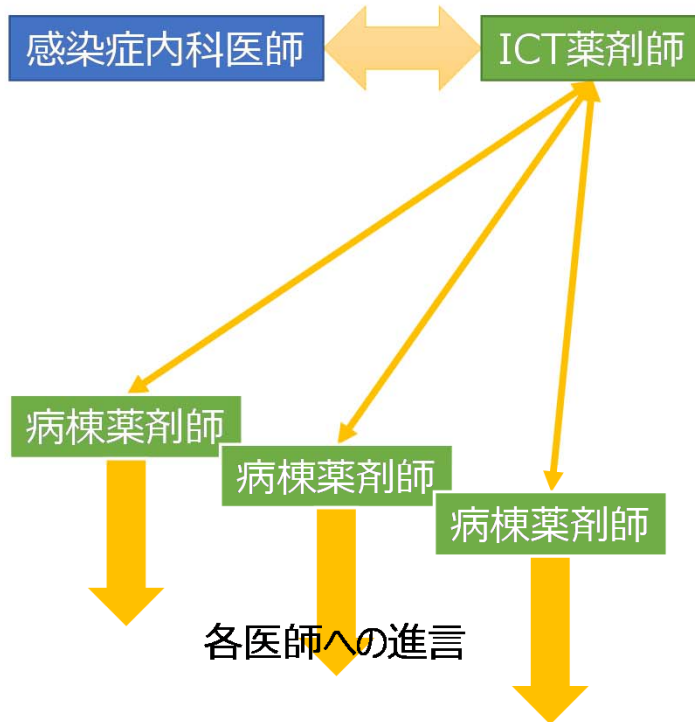
2015年12月7日(月)  
17:00~19:00  
教育ステーション

◆主催◆ 坂総合病院  
みちのく総合診療医学センター  
問合せ:佐藤望、佐藤亜紀、たかのり

1. Clin infect Dis 1998;27:478-486.
2. Clin Infect Dis 2008;46:1000-1008.
3. Journal of Infection 2009;59:232-239.
4. Am J Med 2010;123:631-637.
5. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2421-2428.

# 薬剤師の役割は大きい

## 病棟薬剤師との連携



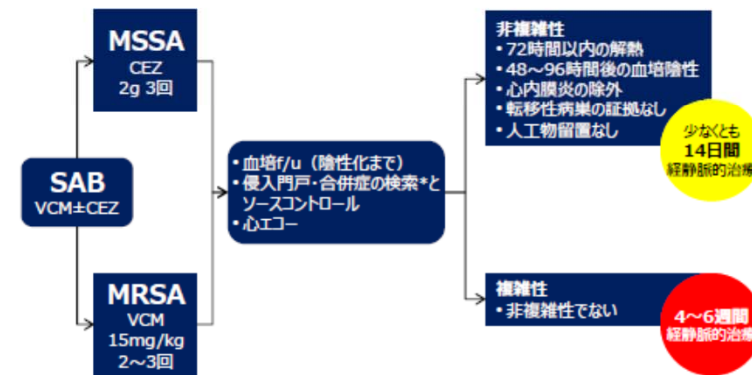
### 黄色ブドウ球菌菌血症 (SAB) バンドル&フローチャート

岐阜県総合医療センター 感染症内科

バンドル項目	内容
□ 血液培養フォローアップ	・ 治療開始後48~96時間で、臨床状況に関わらず、血液培養を再検 (陰性化まで繰り返す、治療期間は血液培養陰性化をDay1とする)
□ 早期のソースコントロール	・ カテーテル関連血流感染の場合はカテーテル抜去 ・ 人工物感染の場合は人工物の除去 ・ 膿瘍があればドレナージ (72時間以内が望ましい)
□ 心エコー	・ 経胸壁心エコーは全例 ・ 「複雑性」菌血症、心内膜炎のリスク患者では経食道心エコーが望ましい
□ CEZ早期使用 (MSSA、髄膜炎除く)	・ MSSAと判明したら、CEZ 2g/回 1日3回へ (腎機能により調節要) ・ VCM + CEZで開始し、MSSAと判明後にVCMを中止する方法もある
□ VCM血中濃度 (MRSA)	・ MRSAと判明したら、VCMを継続 ・ 血中トラフ濃度を15~20µg/mLになるように調節
□ 適切な治療期間	・ 「非複雑性」菌血症：少なくとも14日間の経静脈的治療 ・ 「複雑性」菌血症：4~6週間の経静脈的治療 ・ 骨・関節感染症などでは、菌血症治療の後、内服治療を継続

### <複雑性菌血症>

治療開始後72時間を越える発熱、48~96時間後の血液培養陽性、感染性心内膜炎や化膿性血栓性静脈炎の合併、転移性病巣の合併 (髄膜炎、椎体炎、関節炎、深部膿瘍：脾、腎、筋、硬膜外など)、人工デバイス留置、コントロール不良の糖尿病、免疫抑制 (ステロイド、免疫抑制剤、好中球減少症など)



\* 丁寧に病歴聴取と身体診察を行い、侵入門戸および合併症 (心内膜炎、化膿性血栓性静脈炎、転移性病巣など) の存在について検討をするが、黄色ブドウ球菌菌血症例の1/3~1/2は侵入門戸がわからない (とくに市中発症例でその傾向にある) ことを知っておく。蜂窩織炎や創感染、血管カテーテルが侵入門戸となるが、局所所見を伴わないような軽微な外傷も侵入門戸になっていると思われる。侵入門戸がわからなくても、合併症については慎重に検索すること。



**外来で行う  
抗菌薬適正使用**

# 日本の外来診療において

- 上気道炎患者の60%において抗菌薬が処方されていた
  - 第3世代セフェム系 46%, マクロライド系 27%, キノロン系 16%

※上気道炎：感冒、急性気管支炎、急性副鼻腔炎、急性咽頭炎（細菌性と同定されたものを除く）、急性咽喉頭炎、急性上気道感染症

# Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention

Aaron M. Harris, MD, MPH; Lauri A. Hicks, DO; and Amir Qaseem, MD, PhD, MHA, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention

1. 気管支炎：検査や抗菌薬治療は不要
2. 急性咽頭炎：A群溶連菌と確定診断したときのみ抗菌薬を投与
3. 急性鼻副鼻腔炎：重症や二峰性のときのみ抗菌薬を投与
4. 普通感冒：抗菌薬を処方してはならない

# プライマリ・ケアにおける 抗菌薬使用ガイドライン

- 外来診療用のシンプルなガイドラインが必要
- 公的機関の作成が望ましい

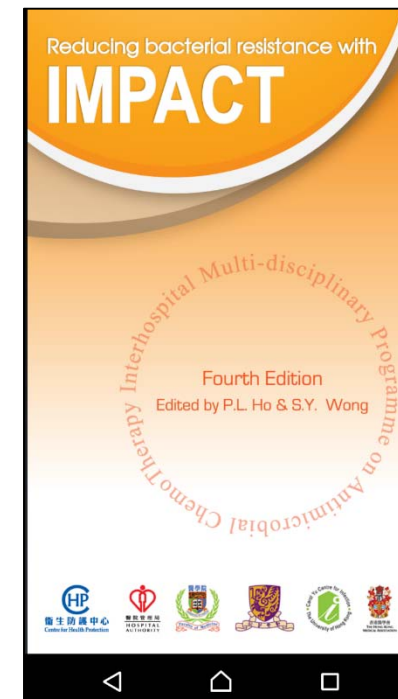
## スウェーデン



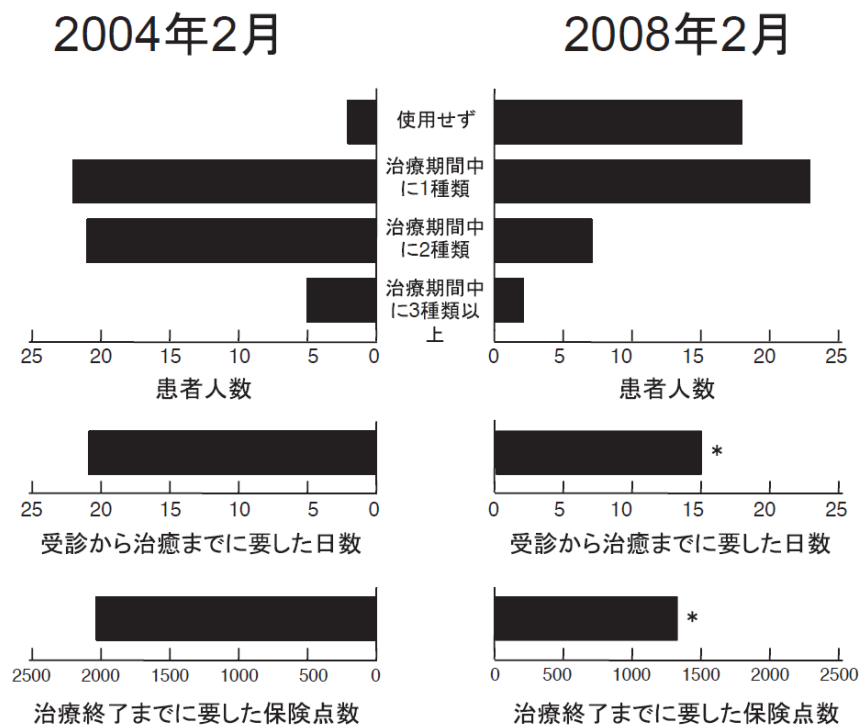
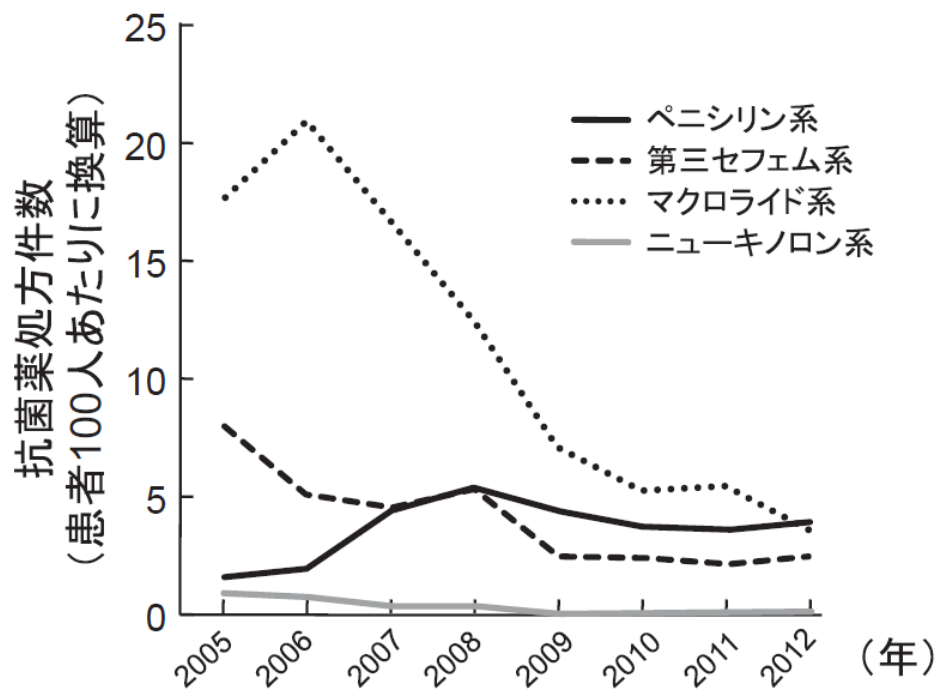
## ベルギー



## 香港



# 外来でのグラム染色活用



前田 雅子, 前田 稔彦, 松元 加奈, 森田 邦彦  
 「耳鼻咽喉科診療所でのグラム染色検査によってもたらされた抗菌薬の選択・使用の変化：予備的検討」  
 日本プライマリ・ケア連合学会誌 2015;38:335-339

# 処方行動への介入

- プライマリ・ケア医に上気道炎診療ガイドラインを教育した上で4群に割り付け
  1. コントロール群（観察のみ）
  2. コンピュータが抗菌薬以外の代替処方を提示
  3. カルテに抗菌薬処方理由を必ず記載する
  4. 抗菌薬処方率を他の医師と比較した成績が送付される
- 理由記載群と成績比較群で抗菌薬処方が有意に減少した

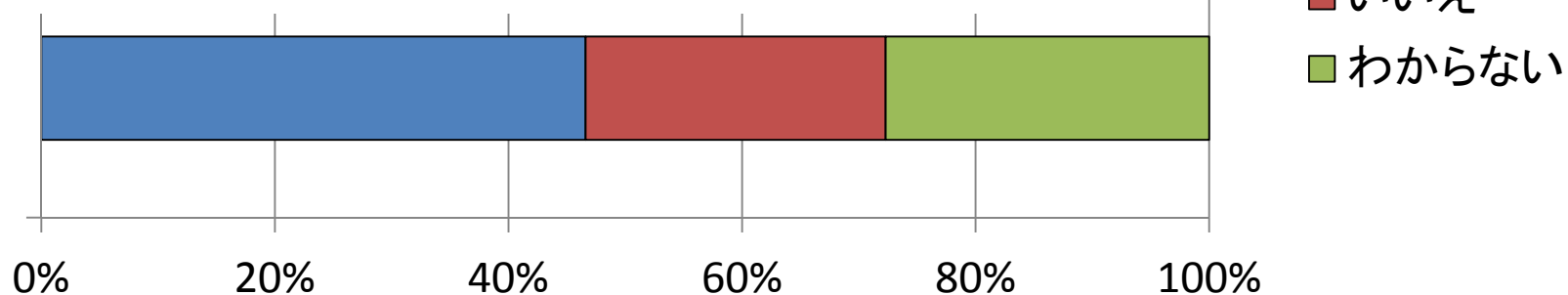
**市民教育 · 患者教育**

# 抗菌薬に関する市民の知識と意識についてのインターネット調査

抗菌薬は細菌に効く



抗菌薬はウイルスに効く

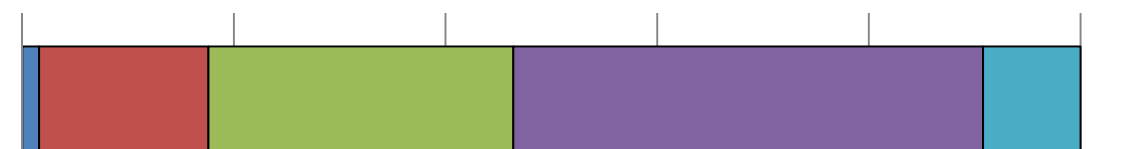


- はい
- いいえ
- わからない



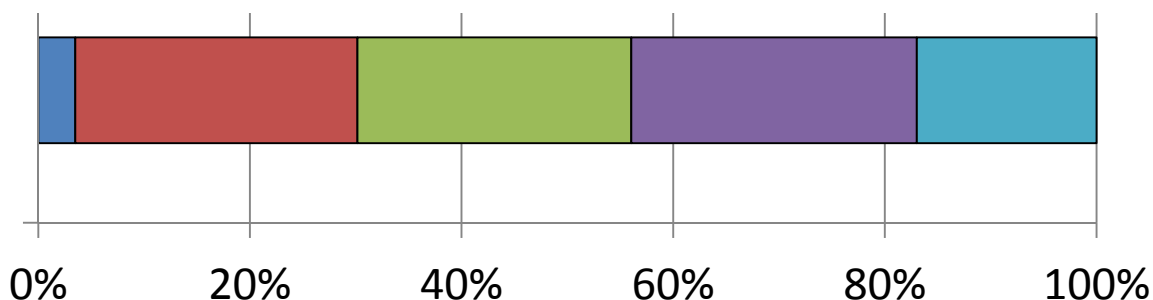
# 抗菌薬に関する市民の知識と意識についてのインターネット調査

風邪で受診したら必ず抗菌薬を処方してほしい



- 強く思う
- そう思う
- わからない
- そうは思わない
- まったくそうは思わない

常備薬として処方箋なしで抗菌薬を購入したい



11月18日 欧州抗菌薬啓発デー

EUROPEAN  
ANTIBIOTIC  
AWARENESS DAY



11月16~22日 世界抗菌薬啓発週間



ANTIBIOTICS: HANDLE WITH CARE

WORLD ANTIBIOTIC AWARENESS WEEK

16-22 NOVEMBER 2015

ANTIBIOTICS  
HANDLE WITH CARE



# SAVE antibiotics, SAVE children



その抗菌薬、本当に必要ですか？

抗菌薬啓発週間

World Antibiotic Awareness Week

11.16 Mon - 22 Sun

<http://antibioticawarenessjp.jimdo.com/>



<http://antibioticawarenessjp.jimdo.com/>

抗菌薬啓発週間  
World Antibiotic Awareness Week

11.16 Mon - 22 Sun



# Antibiotic Awareness Week 2015 Japan



# Antibiotic Awareness Week 2015 Japan



# Take Home Message

- 薬剤耐性菌の増加は世界的な問題であり、日本も例外ではない
- 日本の耐性パターン・抗菌薬処方の特徴を踏まえ、外来診療も視野に抗菌薬適正使用を生涯教育プランに組み込むことが望まれる
- 市民教育も合わせて行っていく必要がある

第  
90  
回

# 日本感染症学会総会・ 学術講演会

The 90th  
Annual Meeting of the Japanese  
Association for Infectious Diseases

テーマ

## One Health

ヒト、動物、そして環境  
～感染症のトータルマネジメントをめざして～

会期

2016年4月15日(金)・16日(土)

会長

賀来 満夫 [東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座  
感染制御・検査診断学分野教授]

会場

仙台国際センター・新展示施設



● 第90回日本感染症学会総会・学術講演会事務局

東北大学大学院医学系研究科  
内科病態学講座 感染制御・検査診断学分野  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
TEL:022-717-7373(医局) FAX:022-717-7390

● 運営事務局

株式会社コングレ 内  
〒102-8481 東京都千代田区麹町5-1 弘済会館ビル  
TEL:03-5216-5318 FAX:03-5216-5552

演題募集期間

2015年  
9月中旬～  
11月上旬

E-mail : [jaid90@congre.co.jp](mailto:jaid90@congre.co.jp)