

② -10

抗菌薬適正使用とAMR対策アクションプラン

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科

保富 宗城

はじめに

新型コロナウイルス感染症の拡大は、本邦の感染症対策の大きな転換機会になった。薬剤耐性菌の問題は、サイレントパンデミックと呼ばれ、社会において常に今そこにある危機として存在している。そのため、薬剤耐性菌に対する対策は、継続的に取り組まなければならない課題である。抗菌薬適正使用は、薬剤耐性菌の増加を抑える上で重要な対策であるとともに、AMR対策アクションプランの大きな柱の一つである。本稿では、抗菌薬適正使用の重要性、AMR対策アクションプラン、そして抗菌薬適正使用の実際について述べる。

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、薬剤耐性菌の誘導と関与度は、抗菌薬の不適正使用と使用量が大きく関与することが報告されている¹⁾。わが国の抗菌薬使用の特徴としては、経口抗菌薬全体の使用量を欧州の国々と比較すると、人口当たりの使用量は国際的に見るとむしろ少ない。しかし、使用される抗菌薬の種類として、ペニシリン抗菌薬が少なく、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報告された²⁾。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。そのため、本邦では抗菌薬の総使用量を減量するとともに、欧米型のペニシリン系抗菌薬優位の抗菌薬使用への量的・質的改革が必要となる。2010年に発表されたsystematic review and meta-analysisでは³⁾、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⁴⁾。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. AMR対策アクションプラン

2015年の世界保健総会にて「薬剤耐性(AMR)対策に関するグローバルアクションプラン」が採択されたことに基づき、本邦に於いても2016年に2020年までの行動計画である「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016-2020」が策定され、普及啓発・教育、動向調査・監視(サーベイランス・モニタリング)、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つの柱が示された⁵⁾。このAMR対策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た。同時に、抗微生物薬適正使用の手引き第一版が示され、経口抗菌薬の適正使用の推進は成果を上げている。抗菌薬の全体的な使用量(人口1000あたりの1日使用量)は、2013年に比べ2020年では内服および静注抗菌薬の使用量で約24%(14.27→10.82)、内服のみの使用量で約26%(13.44→10.05)減少していることが報告されている。とりわけ、我が国で特徴的に使用の多い、マクロライド系抗菌薬(39.3%減)、セファロスポリン系抗菌薬(42.7%減)、フルオロキノロン系抗菌薬(41.3%減)の使用量は減少した。しかし、静注抗菌薬の使用量は3%程度にとどまってお(目標は20%減少)今後の課題である。薬剤耐性菌の割合については、肺炎球菌のペニシリン非感受性率(髄液検体以外)、大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率は2020年の目標値を達成している。しかし、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少しているものの目標達成には至っていない。また、大腸菌のフルオロキノロン耐性率はむしろ増加していることが課題である。これらの成果を踏まえ新たに薬剤耐性(AMR)アクションプラン(2023-2027)が示された⁶⁾。新たに、バンコマイシン耐性腸球菌感染症の罹患数(80人以下)とカルバペネム系の静注抗菌薬の人口千人当たりの1日使用量(20%減)の目標値が設定されている。薬剤耐性(AMR)アクションプランにより、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、One-Healthの視点から統合されて見ることができるようになったこと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、厚生労働省のHPより見ることが可能である(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>)。

3. 抗菌薬適正使用の実際

薬剤耐性(AMR)対策アクションプランに基づき、厚生労働省より「抗微生物薬適正使用の手引き」が公表されている。第一版では基礎疾患のない学童期以降の小児と成人を対象として、第二版では基礎疾患のない生後3か月以降から小学校入学前の乳幼児を対象に、急性気道感染症を中心に抗菌薬の適正使用の実際が示されている。

気道感染症の多くは「感冒」を中心とするウイルス感染症であり、抗菌薬は無効である。また、細菌感染症でもペニシリン系抗菌薬で十分な効果を示すことが多い。「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」では、基礎疾患のない学童期以降の小児と成人を対象として、急性気道感染症を咽頭症状が主である急性咽頭炎、咳症状(3週間以内)が主である急性気管支炎、鼻症状が主である急性鼻副鼻腔炎、鼻喉咳症状が同程度である感冒の4つの病態に分類し診断と治療の手順が示されている⁷⁾。

急性鼻副鼻腔炎：発熱の有無を問わず「くしゃみ、鼻汁、鼻閉を主症状とする病態」を有する場合、急性鼻副鼻腔炎を疑うとともに、急性ウイルス性鼻副鼻腔炎か急性細菌性鼻副鼻腔炎かを判断する。副鼻腔炎は、ほとんどの場合、鼻腔内の炎症を伴っていること、また、鼻炎症状が先行することから、最近では副鼻腔炎の代わりに鼻副鼻腔炎と呼ぶことが多い。急性ウイルス性上気道感染症のうち、急

性細菌性鼻副鼻腔炎を合併する症例は2%未満と報告されている。また、鼻汁の色だけではウイルス感染症と細菌感染症との区別はできないとされるが、症状が二峰性に悪化する場合には細菌感染症を疑う必要があるとも指摘されている。臨床症状(鼻漏、顔面痛・前頭部痛)と鼻腔所見(鼻汁・後鼻漏)に基づき重症度を評価することが重要となる。小児例では、合わせて湿性咳嗽・不機嫌が重要な症状となる。また、小児例では、10日間以上続く鼻汁・後鼻漏や日中の咳を認める例、39°C以上の発熱と膿性鼻汁が少なくとも3日以上続き重症感のある例、感冒に引き続き1週間後に再度の発熱や日中の鼻汁・咳の増悪が見られる例では抗菌薬治療の適応となる。治療に際しては、成人における基本は、軽症の急性鼻副鼻腔炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことが推奨される。一方、中等症又は重症の急性鼻副鼻腔炎に対して、抗菌薬治療が推奨される。学童期以降の小児における基本は、急性鼻副鼻腔炎に対しては、遷延性又は重症の場合を除き、抗菌薬投与を行わないことが推奨される。遷延性又は重症の場合には、抗菌薬投与を検討することが推奨される。抗菌薬としては、アモキシシリン水和物内服5～7日間投与が推奨される。

急性咽頭・扁桃炎：のど(「抗微生物薬適正使用の手引き」以下「手引き」では喉と記載)の痛みを主症状とする病態を有する急性気道感染症を急性咽頭炎に分類し、急性扁桃炎は急性咽頭炎に含まれることが手引きに記載されている。大部分の原因微生物はウイルスであり、抗菌薬の適応のあるA群β溶血性連鎖球菌(GAS)による症例は、成人においては全体の10%程度と報告されている。本法で行われた研究では、20～59歳の急性扁桃炎患者の約30%、小児の急性咽頭炎患者の約17%がGAS陽性であったとも報告されている。GASによる急性咽頭炎は、学童期の小児で頻度が高く、乳幼児では比較的稀であるとされるが、咽頭培養から検出されるGASのすべてが急性咽頭炎の起因微生物ではなく、無症状の小児の20%以上にGAS保菌が認められる。近年、GAS以外のC群やG群β溶血性連鎖球菌やFusobacterium属も急性咽頭炎・扁桃炎の原因になる可能性が欧米の調査では指摘されている。治療に際しては、迅速抗原検査又は培養検査でA群β溶血性連鎖球菌(GAS)が検出されていない急性咽頭炎に対しては、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。迅速抗原検査

又は培養検査でGASが検出された急性咽頭炎に対して抗菌薬の投与を検討することが推奨される。また、診断においては、Red Frag(人生最悪の痛み、唾も飲み込めない、開口障害、嗄声、呼吸困難の状態、突然発症、嘔吐、咽頭所見が乏しい)を有する場合には、扁桃周囲膿瘍、急性喉頭蓋炎、咽後膿瘍、急性心筋梗塞、くも膜下出血、頸動脈・椎骨動脈解離などの致死的疾患に注意を要する。抗菌薬としては、アモキシシリン水和物内服10日間投与が推奨される。

急性気管炎：発熱や痰の有無を問わず、咳を主症状とする病態を有する急性気道感染症が急性気管炎に分類される。急性気道感染症による咳は2～3週間続くことも少なくなく、平均17.8日間持続すると報告されている。急性気管支炎の原因微生物は、ウイルスが90%以上を占め、残りの5%～10%は百日咳菌、マイコプラズマ、クラミドフィラ等であると指摘されているが、膿性喀痰や喀痰の色の変化では、細菌性であるかの判断はできない。

さらに、「抗微生物薬適正使用の手引き-第二版」では、基礎疾患のない生後3か月以降から小学校入学前の乳幼児を対象に、感冒・鼻副鼻腔炎、咽頭炎、クループ症候群、気管支炎、細気管支炎に対する診断と治療の手順が示されている⁸⁾。

感冒・鼻副鼻腔炎：二次性細菌感染症への移行に注意する必要があり、咳の増悪を認める場合には、アモキシシリン水和物 40mg/kg/日 分3 7～10日間の投与が推奨される。

咽頭炎：急性咽頭炎の症状と症候があり、急性GAS咽頭炎が疑われる場合、GAS迅速抗原検査の適応とされる。GASによる急性咽頭炎と診断した場合には、アモキシシリン水和物 30～50mg/kg/日(最大1000mg/日)分2もしくは分3内服 10日間が推奨される。

クループ症候群、急性気管支炎、急性細気管支炎：ほとんどがウイルス感染症であり、抗菌薬の適用はない。

おわりに

抗菌薬適正使用とAMR対策アクションプランについて、その重要性和概要、実践について概説した。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年に発表された後2022年

には2027年までの再目標が設定された。薬剤耐性菌対策は、今後も継続的に取り組んでいくべき重要な問題である。

参考文献

1. Holmes AH, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet. 2016; 387: 176-187.
2. AMR 臨床リファレンスセンター(AMRCRC) 抗菌薬使用サーベイランス Japan Surveillance of Antimicrobial Consumption (JSAC) https://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/010/NDB_2013-2020_comparison_ecdc_20230119.pdf
3. 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.
4. Tamma PD et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. JAMA Intern Med. 2017; 177: 1308-1315.
5. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016-2020. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000120769.pdf>
6. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2023-2027. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf
7. 抗微生物薬適正使用の手引き第一版. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf>
8. 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>