Bセッション

1 2 3 4 5 6 7 8 9

薬剤耐性対策を考慮した 感染症診療の実際

千酌 浩樹

Key words 薬剤耐性, 抗菌薬適正使用支援プログラム, ASP, かぜ症候群

はじめに

感染症は人類にとって重大な脅威であるが、1928年に発見されたペニシリンは、感染症のなかでも細菌感染症に対して絶大な効果を発揮してきた。しかしながら、これは同時に、薬剤耐性菌との闘いの幕開けでもあった。以後、現在に至るまで、薬剤耐性対策は医療上の重要な課題であり続けている。1990年代までは新規抗菌薬の旺盛な開発が1つの対応策となっていたが、2000年代に入り、新規抗菌薬の開発の勢いが衰える一方で、従来の抗菌薬が効きにくい耐性菌の増加が世界規模で報告されている。従って、私たちは、これまでもまして、薬剤耐性化を来たすリスクを最小限にする最適な抗菌薬治療を行うことが求められている。

1. 薬剤耐性化の機序とその対策

細菌が抗菌薬に耐性化する機序として、外来性あるいは内因的な遺伝子変異による耐性遺伝

子の獲得や、抗菌薬曝露による耐性化機構の誘導等が想定されている。しかしながら、いずれの場合でも、耐性機序を獲得した一部の細菌クローンが、個人あるいは社会のなかでメジャーな存在となるためには、抗菌薬による選択圧が必須である(図1)。すなわち、薬剤耐性菌出現と抗菌薬使用とは密接に関連しており、薬剤耐性菌を生じさせないためには、抗菌薬治療を適正化し、抗菌薬使用量を削減することが重要である。

2. 薬剤耐性と 抗菌薬適正使用支援プログラム (ASP)

2014年、WHO (World Health Organization) は薬剤耐性化動向に関する初めての世界規模のサーベイランスを実施し、薬剤耐性菌が世界的に増加していることを報告した。これを受けて、我が国でも2016年、「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が策定された¹⁾。本プランでは、その具体的目標として、2020年の人口

鳥取大学医学部附属病院感染制御部

Programs for Continuing Medical Education : B session ; 9. Practical strategies for infectious diseases treatment to combat antibiotic resistance.
Hiroki Chikumi : Department of Infection Control and Prevention, Tottori University Hospital, Japan.

図1 薬剤耐性菌が生まれるメカニズム

1,000人あたりの1日抗菌薬使用量を2013年の水準の3分の2に削減，それに伴い，耐性菌を50%以上減らすことが掲げられている。

これら目標を達成するために有効と考えられているのが，「抗菌薬適正使用支援プログラム」（Antimicrobial Stewardship Program：ASP）である。1990年代に欧米で提唱されたASPは，現在，世界的にその普及が推進されている。ASPは抗菌薬使用に関する多面的なアプローチであるが，中心となるのは，医師，薬剤師を中心としたチームによる，抗菌薬使用に対する前向きな監視と直接的な介入である（図2）。

3. 外来でのASP

当初のASPは，主に病院内での抗菌薬適正使用を想定したものであった。しかしながら，抗菌薬の60～90%程度が外来で処方され，このうち，30%程度は不必要な使用とされている。このため，2016年11月，米国CDC（Centers for Disease Control and Prevention）は，外来におけるASP推進のためのガイドラインを公表した²⁾。本邦においても，今後の薬剤耐性対策を考えていくうえで，外来における抗菌薬適正使用は非常に重要である。そして，その推進の中心は，入院におけるASPでみられるような多職種によるチームでなく，処方医自身であると考えられる。

外来における抗菌薬適正使用のためには，①本来，抗菌薬が不必要な疾患に対して使用しないこと，②経験的治療の際，必要以上に広域な抗菌薬を使用しないことが重要である。このこ

図2 抗菌薬適正使用支援のための方策

抗菌薬使用を最適化し，不要な抗菌薬使用を削減するための包括的プログラムを抗菌薬適正使用支援プログラム（Antimicrobial Stewardship Program：ASP）といい，世界中に広まりつつある。ASPの中心となるのは，感染症教育を受けた医師，薬剤師，臨床検査技師，感染対策担当者からなる Antimicrobial Stewardship Team（AST）による感染症治療への介入支援である。

とを踏まえた診療が求められる代表疾患として，かぜ症候群が挙げられる。本疾患は，頻度が極めて高く，どの医療場面においても遭遇する日常的な疾患であることから，この疾患において抗菌薬を使用する，あるいはしないという判断は，本邦の抗菌薬使用量全体に影響を及ぼすと考えられる。

4. かぜ症候群の診療

1) ガイドライン・手引き

いわゆるかぜ症候群に対する抗菌薬使用の適否を論じるときに，前提となる重要な点は疾患定義の共有である。この考え方に基づいた，かぜ症候群に対する最初の正式コメントは2001年，米国内科学会より「気道感染症ポジションペーパー」という形で発表された³⁾。本報告において，かぜ症候群という概念は「急性咽頭炎」「急性鼻副鼻腔炎」「急性気管支炎」「非特異的上気道炎（感冒：common cold）」の4つの病型に分けられ，それにより，病型毎に抗菌薬が必要か否かを論じることが可能になった（図3）。本定義は明快且つ重要であり，本邦も2003年に日本内科学会旧認定内科専門医会がこの4病型

図3 かぜ症候群の病型

(Harris AM: Ann Intern Med 164: 425-434, 2016, 厚生労働省: 抗微生物薬適正使用の手引き 第1版, 2017より作成)

現在提唱されているかぜ症候群の病型定義は、鼻汁・鼻閉を主とするものを「急性鼻副鼻腔炎」、咽頭痛を主とするものを「急性咽頭炎」、咳・痰を主とするものを「急性気管支炎」とし、それぞれの症状を少しづつともつものを「感冒 (common cold)」とするものである。かぜ症候群をこのように分類したうえで、それぞれの病型のなかで、抗菌薬を使うべきか否かを検討する。

分類が受け入れられているかどうかに関する調査を行っている。それによれば、内科専門医の間でも意識の不統一があることが明らかになっている⁴⁾。その後、米国、本邦においても、各専門学会が関連する臓器毎にガイドラインが発表されたが、これらのガイドラインは一般臨床医家が利用するというよりも、各分野の専門家がより複雑な病態も含めて診療するために利用するという側面が強かった。2016年、米国内科学会は「気道感染症ポジションペーパー」を改訂し「気道感染症ガイドライン」として発表した⁵⁾。前述のように、本邦では、これまで、このかぜ症候群を4つの病型に分ける捉え方の普及は十分ではなかったが、2017年に厚生労働省より発表された「抗微生物薬適正使用の手引き」のなかでその普及が図られている⁶⁾。これらの海外のガイドラインや手引きに基づいて、それぞれの病型毎の抗菌薬使用の適否について以下論じたい。

図4 鼻・副鼻腔炎原因微生物の経時的変化

(Brook I: Proc Am Thorac Soc 8: 90-100, 2011 より一部改変)

鼻・副鼻腔炎では、発症後10日を過ぎる頃から細菌が関与する頻度が高まる。

2) 急性鼻副鼻腔炎

急性鼻副鼻腔炎の原因微生物は、少なくとも初期はウイルス単独または細菌との混合感染である⁷⁾。実際に、急性鼻副鼻腔炎でアモキシシリン投与群と、プラセボ群において症状改善の比較をした研究では、7日目にはアモキシシリン群で軽度優位な改善を認めたが、10日目には両群でその差はなくなったことが報告されている⁸⁾。また、メタアナリシスでも、抗菌薬治療群とプラセボ群で優位差を認めない一方で、副作用はリスク比2.1で抗菌薬投与群において高まることが報告されている⁹⁾。急性鼻副鼻腔炎においては、罹患時間の経過により原因微生物比率が異なってくるのが知られており、10日を過ぎる頃から、インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラクセラ・カタラーリス等の呼吸器感染原因細菌の比率が上昇してくる⁷⁾(図4)。従って、各種ガイドラインにおいても、症状の重症度に加え、経過が長引く例で抗菌薬使用を行い、それ以外では行わないことが基本となっている。「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン」(日本鼻科学会)¹⁰⁾や厚生労働省による「抗微生物薬適正使用の手引き」では、「軽症例のみは抗菌薬非投与のうえ、自然経過を観察する。中等症や重症に移行すれば抗菌薬治療を開始する」とされている。ただ、これらの基準では、重症度基準に

図5 Centor スコア・Mclsaac スコアと A 群溶血性レンサ球菌咽頭炎のリスク

(Fine AM, et al : Arch Intern Med 172 : 847-852, 2012 より作成)

A 群溶血性レンサ球菌咽頭炎のリスクを推定するスコアとして Centor スコアとそれに年齢補正を行った Mclsaac スコアが知られている (左図)。いずれもスコアが上昇すると、A 群溶血性レンサ球菌咽頭炎である可能性が高まる。米国内科学会ガイドライン等では、Centor スコア 2 点以下では迅速テストを行う必要はないとされている。

鼻汁・後鼻漏等の鼻腔所見観察が必要である。それが困難な場合には、同様の考え方に基づく、米国感染症学会の「①症状が改善せずに10日以上続く、②高熱や膿性鼻汁・顔痛が3～4日以上続く、③症状が軽快後、再悪化するのいずれかがある」という基準¹¹⁾が使いやすいであろう。

3) 急性咽頭炎

急性咽頭炎の原因微生物は、50～80%がウイルスである一方で、A群溶血性レンサ球菌感染症が15～30%程度あることが報告されており¹²⁾、当然、この群には抗菌薬治療が必要である。メタアナリシスにおいても、A群溶血性レンサ球菌迅速テスト陽性の急性咽頭炎においては、抗菌薬投与はプラセボに比べ、1週間後の症状が有意に改善するが、A群溶血性レンサ球菌迅速テスト陰性の急性咽頭炎に抗菌薬を投与しても、プラセボに比べて優位な症状改善はみられないことが報告されている¹³⁾。このことから、急性咽頭炎の病型では、A群溶血性レンサ球菌迅速テスト陽性例でのみ抗菌薬投与の適応があり、それ以外ではないことになる。そこで、

どのような患者にA群溶血性レンサ球菌テストを施行すべきかであるが、このための基準として、Centorスコア、またはこれに年齢による補正を加えたMclsaacの基準がよく知られている。これらのスコアは、点数が高いほどA群溶血性レンサ球菌咽頭炎である可能性が高く、スコア0～2点ではその可能性が低いため、A群溶血性レンサ球菌迅速テストを行う必要がないとされている⁵⁾(図5)。A群溶血性レンサ球菌においては、現在のところ、ペニシリン耐性は報告されていないため、迅速テストにより同症と診断したときには、治療薬はアモキシシリン10日間が推奨される。ただし、急性咽頭炎と鑑別すべき重症病態として、咽後膿瘍、扁桃周囲膿瘍、急性喉頭蓋炎が存在することには注意が必要である。これらを見つけるためのred flag signとして、人生最悪の喉の痛み、唾も飲み込めない、開口障害、嘔声、呼吸困難等が挙げられており⁶⁾、該当する場合には、これら疾患を念頭に精査を行うことが重要である。

4) 急性気管支炎

急性気管支炎の原因の90%以上はウイルスであるとされ¹⁴⁾、メタアナリシスでは、急性気管支炎に抗菌薬を投与しても、症状改善に関してプラセボ投与群との間で有意差はなく、一方で、副作用は有意に増加することが報告されている¹⁵⁾。従って、急性気管支炎には基本的に抗菌薬投与の適応はない。ただし、百日咳菌による百日咳には注意が必要である。ウイルスによる急性気管支炎においても、咳は2〜3週に亘って長引くことがあることから、咳の長短ではウイルス性と百日咳を鑑別できない。このため、これまで診断に難があったが、2016年、百日咳菌遺伝子検査（LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法）が保険適用となったため、状況が大きく改善された。百日咳特有の咳や、周囲に同様の症状の人がいる等臨床的に可能性がある症例では、本疾患を疑って積極的に診断することが重要である。また、急性気管支炎と抗菌薬の適応がある肺炎、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）等の胸部基礎疾患への細菌二次感染を鑑別することは極めて重要である。高齢者、COPD等の胸部基礎疾患がある場合はもちろんのこと、急性気管支炎ではみられない全身症状である、(1) 脈拍100/分以上、(2) 呼吸数24/分以上、(3) 発熱38℃以上、(4) 呼吸音等胸部診察所見異常がみられる場合は、慎重に肺炎を除外する必要がある¹⁶⁾。

5) 感冒 (common cold)

鼻汁、鼻閉、咽頭痛、咳、痰等の症状を少しずつ有する状態を感冒とするが、これはウイル

ス感染症である¹⁷⁾。実際にメタアナリシスにおいても、感冒に対する抗菌薬投与はプラセボ群に比べて症状持続を改善しない一方で、副作用を有意に増加させることが報告されている¹⁸⁾。従って、感冒は対症療法が中心で、抗菌薬の適応はない。

おわりに

人類が自然環境のなかで生きる以上、細菌感染症から逃れることはできない。抗菌薬の発見は、細菌感染症を克服するうえで大きく役立ったが、一方で、その使用は薬剤耐性菌問題をもたらす諸刃の剣であることも明らかになった。従って、私たちは、これまでもまして、抗菌薬を適正な疾患に使用し、不必要な使用を行わないことを心がける必要がある。特に、非常に普遍的な疾患であるかぜ症候群において、抗菌薬の適正な使用を行うことは、副作用を減らし、患者個人と社会全体の耐性菌リスクを軽減するうえで極めて重要である。本疾患に対しては、米国では米国内科学会からガイドラインが、本邦においては厚生労働省から「抗微生物薬適正使用の手引き」が発行されている。これらに共通する最も重要な考え方は、かぜ症候群という一見曖昧な概念を整理することで、抗菌薬適応疾患を注意深く見分け、必要のない病態には抗菌薬を使用しないということである。今後、私たちは、医療のあらゆる場面で抗菌薬適正使用を意識し、感染症治療に取り組んでいくことが求められている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン，2016. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 2) Sanchez GV, et al : Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. MMWR Recomm Rep 65 : 1–12, 2016.
- 3) Gonzales R, et al : Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis : background. Ann Intern Med 134 : 521–529, 2001.
- 4) 松村榮久，他：風邪症候群（急性呼吸器感染症）—用語の統一と抗菌薬の適正使用のために一定義に関するアンケート結果（1）. 内科専門医会誌 15 : 217–221, 2003.
- 5) Harris AM, et al : Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults. Ann Intern Med 165 : 674, 2016.
- 6) 厚生労働省健康局結核感染症課：抗微生物薬適正使用の手引き．第1版，2017. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf>
- 7) Autio TJ, et al : The role of microbes in the pathogenesis of acute rhinosinusitis in young adults. Laryngoscope 125 : E1–7, 2015.
- 8) Garbutt JM, et al : Amoxicillin for acute rhinosinusitis : a randomized controlled trial. JAMA 307 : 685–692, 2012.
- 9) Lemiengre MB, et al : Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 10 : CD006089, 2012.
- 10) 山中 昇，他：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版（追補版）. 日鼻科会誌 53 : 103–209, 2014.
- 11) Chow AW, et al : IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 54 : e72–112, 2012.
- 12) Ebell MH, et al : The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? JAMA 284 : 2912–2918, 2000.
- 13) Spinks A, et al : Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev CD000023, 2013.
- 14) Walsh EE : Acute bronchitis. Bennett JE, ed. Principles and practice of infectious diseases, 8th ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2015, 806–809.
- 15) Smith SM, et al : Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev CD000245, 2014.
- 16) Braman SS : Chronic cough due to acute bronchitis : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 129 : 95S–103S, 2006.
- 17) Turner RB : The common cold. Bennett JE, ed. Principles and practice of infectious diseases, 8th ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2015, 748–752.
- 18) Kenealy T, Arroll B : Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev CD000247, 2013.