

抗菌薬の適正使用と検体の適切な採取

ICHG 研究会

藤田直久¹⁾ 新井裕子²⁾ 遠藤康伸³⁾ 笠井正志⁴⁾
 金澤美弥子⁵⁾ 金田 暁⁶⁾ 小塚雄民⁷⁾ 小森敏明⁹⁾
 澤井豊光¹⁰⁾ 白阪琢磨¹¹⁾ 杉山香代子¹²⁾ 高岡みどり¹³⁾
 三浦正義¹⁴⁾ 村山郁子¹⁵⁾ 山之上弘樹¹⁶⁾ 矢野篤次郎¹⁷⁾
 由良温宣¹⁸⁾ 波多江新平¹⁹⁾ Lanbeck Arne Peter²⁰⁾

はじめに

抗菌薬は、歴史的に人類にとって奇跡ともいえる成果（平均寿命の延長・食糧生産の増大等）をもたらした。最初の抗菌薬であるペニシリン製剤が開発使用されて以来70余年に及ぶ耐性菌との戦いの中で新抗菌薬が續々開発され、人類はその恩恵を受けつつ大量に抗菌薬の消費を続けてきた。しかし、1990年代を境に抗菌薬の開発は鈍化し、今日では大きく期待できる抗菌薬の開発は困難になっている。

EU諸国では既に、耐性菌に関する脅威と経済面等の理由から抗菌薬の適正使用に関する取組みが具体的に進められている。その考え方は、単に自国の利益だけでなく、将来的・国際的利益を見据えたものである。わが国でも医療保険制度が包括化される中、高額な抗菌薬を、経験を根拠に使用することは、耐性菌の発生や経済面から再考を促されており、国にとっても、医療施設等にとっても、患者にとっても、有益な施策を模索する必要がある。入院

期間の短縮を含む、適切かつ合理的な施策を図らねばならない。

I EU諸国における抗菌薬の適正使用

EU諸国の多くは薬剤耐性菌の問題や包括医療制度が浸透していることもあり、抗菌薬の使用は、わが国に比べ極端に少ない。経験的使用においても第一選択は価格の安いもの（狭域スペクトラムの薬剤）である。抗菌薬を安易に使用しない理由は、

① 耐性菌を発生させないため。

② 費用を削減するため。

③ 常在細菌叢を温存させるため。

であり、以上の理由により、抗菌薬の使用は、使用する薬剤の種類、1日又は1回使用量、使用期間を十分に考慮して使用を決定する。

抗菌薬使用の原則は、

① 感染症に使用する。

② ウイルス疾患には使用しない。

③ 抗菌薬を使用するときは、投与前に血液培養等の検体採取を行い、経験的に使用した抗菌薬か

1) 京都府立医科大学付属病院 臨床検査部・感染対策部 2) 伊勢崎市民病院 薬剤部 3) 成田赤十字病院 臨床検査科
 4) 長野県立こども病院 小児集中治療科・感染制御室 5) 日本赤十字社 長崎原爆病院 感染制御室
 6) 独立行政法人 国立病院機構 千葉医療センター 消化器科 7) 社会医療法人 頌徳会 日野クリニック 皮膚科・アレルギー科
 8) 京都府立医科大学付属病院 臨床検査部・感染対策部 9) 長崎みなとメディカルセンター 市民病院 呼吸器内科
 10) 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 11) 同 免疫感染症科 12) ICHG 研究会 13) ICHG 研究会
 14) NTT 西日本金沢病院 血液内科 15) 医療法人 へブロン会 大宮中央総合病院 特定健診科
 16) 特定医療法人 沖繩徳洲会 静岡徳洲会病院 内科 17) 国立病院機構 別府医療センター 臨床研究部 18) ICHG 研究会
 19) ICHG 研究会 代表 20) スコーネ大学病院 感染症科

ら、その培養結果から感受性があり狭域のスペクトラムの抗菌薬に変更し（デ・エスカレーション）短期間使用する。

抗菌薬を使用すると常在細菌叢が破綻する。広域スペクトラムの抗菌薬を長期投与すると、泥沼に突入する。EU 諸国では血液培養・グラム染色は積極的に実施され、件数は多い。

II なぜ検体を採取し細菌培養検査をするのか

「培養検査をせずに抗菌薬を投与すること」は、「組織診断をせずに抗がん剤を投与すること」に等しい。細菌感染症を疑った場合、細菌培養をしないまま広域抗菌薬を投与することは、生体内の常在細菌叢を破綻させ、その抗菌薬に効果のなかった耐性菌等が残り、治療が泥沼に突入り、長期・難消化する危険がある。抗菌薬適正使用とは、正しく感染症を診断すること、すなわち正しく検体が採取され、正しく病原体の検出が行われ、起炎病原体に応じた正しい治療が実施されることにある。細菌感染症を疑いながら検査もせず、単に発熱だけを理由に抗菌薬を投与することはしない。

【感染症治療の2大原則】

- ① 感染臓器の特定
- ② 感染菌の特定

抗菌薬投与の必要性を考えるのは、担当医師が細菌感染症を疑ったときである。細菌感染症を疑った場合は、迷わず適切な検体を採取し培養に出す。その後、抗菌薬を投与する。とりあえず経験的治療を実施したとしても、培養結果によって、その後の抗菌薬の投与方針が決定できる。

治療にかかわる注意点としては、感染症（発症）と定着（保菌）の鑑別、デバイスの関連性の検討（血管留置カテーテル感染兆候・尿道カテーテル留置時の尿路感染兆候・人工呼吸器との関連性等）があり、起炎菌を決定するための検査を行って、抗菌薬を選択する。

III 血液培養

1) 基本的な考え方

通常血液は無菌と考えられているが、臓器組織感染症や外傷、口内炎等により、血液中に病原体が常時混入する。少量の病原体（細菌）は、マクロ

ファージ等が処理をし、血液中を無菌状態に保っている。細菌とマクロファージのバランスが崩れ、血液中から細菌が検出された状態を菌血症という。菌血症により症状が出る場合を敗血症という。

血液・髄液等は、本来無菌状態である。適切に採取された検体から検出された菌は起炎菌である可能性が高く、治療方針決定に大きく反映する（便や痰は、通常様々な菌が存在する）。

【菌血症と敗血症（臨床の定義）】

菌血症：血液から細菌が検出される。

敗血症：「菌血症」で全身症状が発現したものの生命の危機にかかわる。

血液培養を行う場合、常在菌の混入がないような手技の確立（常在菌が混入すると正確なデータが得られない）、十分な皮膚消毒、無菌的操作での採血が必要である。基本は、嫌気・好気の2ボトル（これが通常1セット）を2セット採血する。（※ 感染性心内膜炎で、起炎菌が通常常在菌とされるコアグラゼ陰性ブドウ球菌の可能性のある人工弁植え込みの場合は、菌が持続的に存在していることの証明のため3セット以上が必要である。）

治療開始を遅らせないように早期診断が必要で、抗菌薬投与前に血液培養を含む検体採取を迷わず実施する。

【治療にかかわる注意点】

- ・起炎菌決定のための検査を行う。
- ・データの解釈：感染症と定着（保菌）の鑑別
- ・デバイスの関連性の検討：血管留置カテーテル、尿道カテーテル、人工呼吸器
- ・抗菌薬の選択（投与量、投与経路、投与間隔等）

2) 血液培養をする症例

血液培養をする症例は、単に38.5℃以上の発熱があった場合だけでなく、細菌感染症を疑い、抗菌薬の投与が必要ではないかと考えられるすべての症例に対して行う。

【血液培養をする症例】

《発熱があり、細菌感染症が疑われる患者》

- ① 全例に抗菌薬を使用する前に血液培養を行う。
- ② 病名が確定しているときも確定していないときも迷わず行う。

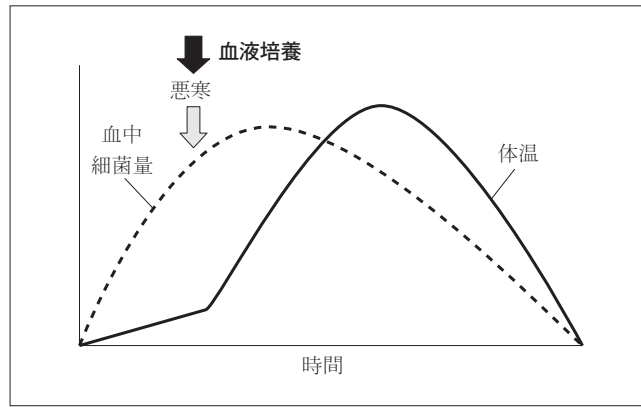


図1 症状としての悪寒がきたときに菌量はピークに達する。したがって悪寒や発熱があったら早急に血液培養を行う。

③ 入院中で抗菌薬を既に使用している場合でも発熱した場合は血液培養を行う。

《発熱はないが、血液培養をする患者》

- ① 原因がはっきりしない意識状態の変化
- ② 悪心、呼吸性アルカローシスと代謝性アシドーシスの合併した状態
- ③ リスクのない患者での麻痺等の脳血管障害
- ④ 低体温、循環動態の変化等

熱がないから血液培養は不要と考えることが重要である。あとから血液培養に救われる結果になることがある。「細菌感染症？」と考えたら抗菌薬投与前に血液培養を行う。採取血液は末梢静脈血でよい。静脈血と動脈血間の細菌検出に差はなく、上腕静脈から採血を行う。

【動脈血と静脈血】

- 血液培養の検出率は、動脈血と静脈血どちらでも変わらない。
- 採血が容易で、コンタミネーションが少ない上腕の静脈より採血する。

3) 採血時期と間隔

採血は、何時どのくらいの間隔で採血するのは、想定する感染症の種類により異なる。

菌血症には、次に示す3パターンがある。

【菌血症の3パターン】

《一過性 (1回の菌血症が20分以内)》

- 感染組織の処置後：膿瘍、蜂窩織炎
- 粘膜への機械的刺激：歯科治療、カテーテル挿

入、内視鏡挿入、生検

《間欠性 (リンパ管経由で血液へ)》

膿瘍 (腹腔内、腎周囲、肝臓、前立腺)

《持続性》

感染性心内膜炎、血管内感染症

血液培養時の採取間隔は疑われる感染症によって異なる。膿瘍を形成する疾患の多くは、間欠的にリンパ管経由で血液へ細菌が移行し、網内系で処理され、15分から30分以内に一過性の菌血症が改善されてしまうため、血液培養はそれぞれ5分以内に採取する。間欠的な菌血症をとらえる意味で複数回の血液培養は必要である。その場合は数時間の間隔をあけることも考慮する。また、悪寒と発熱の関係は、悪寒がきたときに菌量がピークに達し、その後時間差で発熱する (図1)。したがって悪寒や発熱があったら早急に血液培養を行う。時間をおくと血中から細菌が消失してしまう。例えば、スウェーデンのスコネ大学病院では、入院重症患者においては、予め看護師と医師は、チーム医療の下、悪寒が来たらすばやく採血をする指示が電子カルテ上に記載され、医師を電話で探すことなく速やかに採血ができる体制が整っている。

感染性心内膜炎でも人工弁、ペースメーカー、人工血管等への感染が疑われる場合は、コアグラゼ陰性ブドウ球菌が原因の可能性のあることから常在菌汚染との区別が重要となる。3セット (以上) を間隔をあけて採取する。亜急性感染性心内膜炎であれば“dayの間隔”，急性感染性心内膜炎であれば“hourの間隔”を考慮する。



図2 ボトルは好気と嫌気の2本を1セットとする。ラベルには採血月日時刻を必ず記載する。(写真：スコートネ大学病院マルメ)

採取の間隔は、重症患者や持続的な菌血症の可能性が高い場合は数分以内に採取してよい。

間欠的な菌血症が疑われる場合やコアグラゼ陰性ブドウ球菌のような常在菌の汚染との区別が必要な場合は6～36時間間隔をあける。採血部位も変える。

4) 血液培養の実施手順

血液培養時の注意事項として、抗菌薬の使用前に実施する。投与開始後であれば、次の抗菌薬投与直前に採血する。発熱や悪寒の出現時に採血すると陽性率が上がるという証拠はない。末梢静脈血から採血する。臍径部からの採血はしない。カテーテルからの採血は「偽陽性」率を上げる。

【血液培養の実施手順】

《準備》

患者：

血液中の菌の検索のための採血を行うことを説明する。採血部位にかからないように衣類を調整する。

物品：

- ・好気・嫌気のボトル各1本（図2：小児用は1本）（必要に応じて2～3セット）
- ・クロルヘキシジングルコン酸塩エタノール液又はポビドンヨード液、綿球、採血針、注射器、駆血帯、針棄てボックス、プラスチック手袋（未滅菌：箱から出してすぐの清潔なもの）

実施者：

液体石けんと流水で手洗い又は速乾性すり込み式手指消毒剤をよく擦り込む。

《実施手順：採血》

- ① 採血予定部分を広範囲に消毒綿で丁寧に内から外へ消毒し、乾燥させる。
- ② クロルヘキシジングルコン酸塩エタノール綿球、又はポビドンヨード綿球で刺入部を中心に同心円状に消毒する（皮膚の常在菌を除去する）。
- ③ 乾くまで約2分待つ。消毒部位は、決して触れない。
- ④ 乾燥を待つ間に、ボトルのキャップを外し、穿刺部を消毒用綿球で消毒する。
- ⑤ 採血し、針を換えずに周囲に触れないようにしてボトルに注入する。
- ⑥ 針と注射器は、直ちに廃棄容器に廃棄する。
- ⑦ ボトルは、よく混和させ、直ちに提出。提出が遅くなる場合は室温保存とする。冷所保存は行わない。

外部検査の場合は、採血と検体回収のタイミングについて事前に取り決めておく。

【血液培養の回数と検出率】

臨床的敗血症患者の血液培養

- 1回…65%
- 2回…82%
- 3回…95%

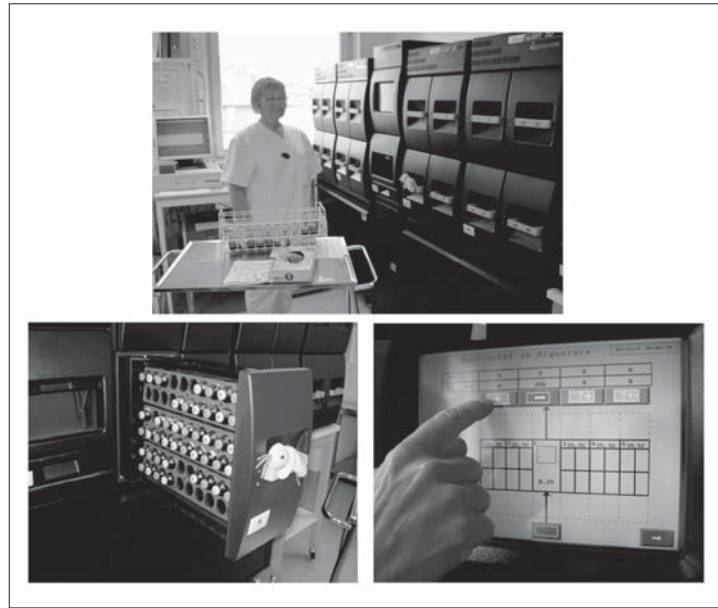


図3 血液培養ボトルの培養の様子。5日程度培養する。ガスの発生等を感じて陽性を知らせるシステムである。(写真：スコート大学病院マルメ)

採血量は、成人採血量 10 mL までは、1 mL 増えるごとに陽性率は 3% 上昇する。20 mL/回、日本では 10～20 mL/回採取する（1セット：好気ボトルと嫌気ボトル各 1 本、各 5～10 mL）。小児では、新生児から小児まで全血液量の 4% 程度は必要とされている（JCM 2000; 38: 2181-5）。

【嫌気ボトルが先か？ 好気ボトルが先か？】

- ・2分割しても十分な（各 5 mL 以上）血液量が確保できている場合は、どちらが先でも問題はない。気になる場合は、嫌気が先でもよい。
- ・採取血液量が少ない場合は、先に好気ボトルに入れ、残りを嫌気ボトルに入れる。
- これは、量が少ない場合は、培養陽性率が高い好気ボトルを優先して培養を行う方が有利なためである。
- ただし、嫌気性菌感染症を疑う場合は嫌気ボトルを優先する。

大人の場合は、採血量が少なくても、小児用ボトルは使用しない。小児用ボトルは、菌量が多いことを想定しており、培地自体が大人用と異なる。

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) のガイドライン “Principles And Procedures For Blood Cultures Approved Guideline (M47-A)” の記載を以下に引用する。

When less than the recommended volume of blood is drawn for culture, the blood should be inoculated into the aerobic vial first, any remaining blood should then be inoculated into the anaerobic vial. Inoculating blood culture bottles in this manner is important because most bacteremias are caused by aerobic and facultative bacteria, which will be recovered better from aerobic bottles.

(<http://www.biodiag.com.mx/pdf/bectondickinson/guiayprocedimientosparacultivosanguineos.pdf>)

ボトルに血液を注入したら、直ちによく混和させる。この操作は、マクロファージに貪食されて菌が消失することを阻止することと、若干の血中の抗菌薬を不活化するためである。

血液培養は、血液中に生存している 1 個か数個の細菌を見つけ出すための操作である。

常温で直ちに検査室（図 3）に搬送する。ラベルには、採血月日時刻を必ず記載する。

《結果の解釈》

起炎菌と汚染菌の鑑別は重要である。結果に与える因子を検討し結果が正しく評価できる条件であったかどうかを確認する。

【結果に影響を与える因子】

- ① 採血を行う手技者のトレーニング（コンタミを防ぐ）

- ② 採血部位の選択 (上腕か?) (コンタミを防ぐ)
- ③ 悪寒と発熱と採血のタイミング (菌血症の時間)
- ④ 採血回数 (検出率の向上)
- ⑤ 採血量 (採血量を記載しておく。) (検出率の向上)
- ⑥ 患者への抗菌薬の前投与 (検出率の低下を招く。)
- ⑦ 血液・培地溶液の混合比率 (血液が異常に多くないか。血液：培養液 = 1：5～10)
- ⑧ ボトル採取後の検体の管理 (培養までの温度と時間) (2 hr 以内に提出)
- ⑨ 血液培養で検出困難な病原体も考慮 (ボトルにより差)

5) 血管留置カテーテル採血の落とし穴

カテーテルからの採血と、静脈からの採血について感度は変わらないとされているが、カテーテルからの採血は常在菌の汚染やデバイスの影響を受けやすい。カテーテル関連血流感染を疑う時、カテーテルからの血液培養で表皮ブドウ球菌等のコアグラゼ陰性ブドウ球菌が検出された場合は、皮膚常在菌汚染か、真の血流感染なのかの判断に苦慮する。

カテーテル経由の血液培養を行う時、手洗い、採取部位の十分な消毒が必要である。同時に必ず直接静脈からの血液培養も行い、総合的に結果を判断する必要がある。

カンジダ血症の時の注意：抗真菌薬の選択は検出されたカンジダの種類により異なる。担当医が詳しくなければ感染対策チーム (Infection Control Team ; ICT) がアドバイスをを行う。カンジダ血症は脈絡網膜炎や眼内炎を起こすことがある。カンジダ血症を認めた患者を ICT が把握しておき、眼底検査により眼内炎の有無を必ず確認する。

血液培養陰性の確認は、通常は必要ないが例外はある。感染性心内膜炎の場合、血液培養の陰性化が治療成功の基準として用いられる (発熱も CRP も基準としては使いにくい)。黄色ブドウ球菌の菌血症では、血液培養陽性の後 48～96 時間後の血液培養でも陽性であれば、深部膿瘍等の合併症を疑う。黄色ブドウ球菌の菌血症合併の強力な予測因子になる。

IV 喀痰の品質管理

喀痰の品質管理を怠ると、唾液を培養、口腔内常

在細菌をターゲットに抗菌薬を用いての治療が始まってしまう。常在細菌叢が破綻し泥沼に突入してしまう危険がある。

まず、喀痰を肉眼的に観察評価することが必要である。採痰しても、唾液なのか、品質のよい痰であるのかも観察せずに検査に出されてしまうことがある。検査に出す前に必ず肉眼的に痰の品質を確認することが重要である。患者から採痰できない場合、安易に唾液を検査に出してしまうようなことがないようにしたいものである。

1) Miller & Jones の分類 (肉眼で観察)

痰の検体が出たら、直ちに肉眼的に痰であるか確認をすることが大切である。痰の検体提出を依頼した場合は、依頼者自身でまず肉眼的に確認し、場合によっては検体の取り直しをその場で指示できる体制が必要である (図 4)。

【喀痰の肉眼的品質評価】

(Miller & Jones の分類) (肉眼で観察)

M1：唾液、完全な粘性痰

M2：粘性痰の中に膿性痰が少量含まれる。

P1：膿性痰で膿性痰が 1/3 以下

P2：膿性痰で膿性痰が 1/3～2/3

P3：膿性痰で膿性痰が 2/3 以上

※ M1 は特例を除き、呼吸器感染病巣由来とは評価しがたいので再提出を依頼する。

2) Geckler らによる分類 (顕微鏡 100 倍で観察)

提出された検体は、検査室で顕微鏡を使用して、100 倍の倍率で、口腔内から剥がれ落ちた扁平上皮細胞と、痰の中の白血球の細胞数の数で評価する (図 5)。

【喀痰の顕微鏡的品質評価】

Geckler らによる分類 (顕微鏡 100 倍で観察)
細胞数 (1 視野当たり)

| 群 | 上皮細胞 | 白血球 | Geckler らの判定 |
|----|-------|-------|--------------|
| G1 | > 25 | < 10 | — |
| G2 | > 25 | 10～25 | — |
| G3 | > 25 | > 25 | — |
| G4 | 10～25 | > 25 | + |
| G5 | < 10 | > 25 | + |
| G6 | < 25 | < 25 | —～+ |

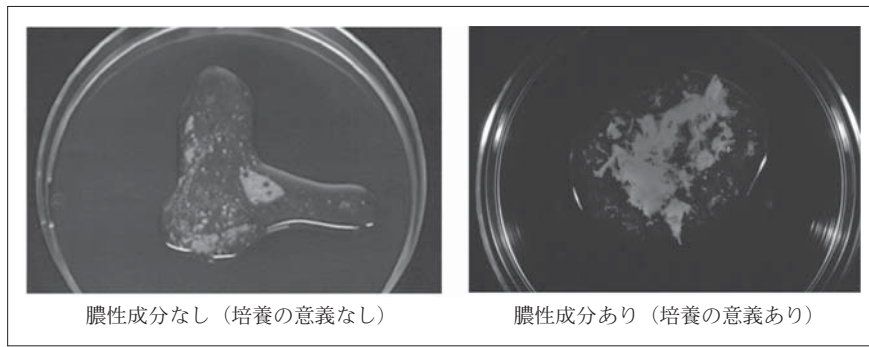


図4 喀痰の肉眼的評価 (Miller & Jones の分類) では膿性痰が含まれていることが重要である。

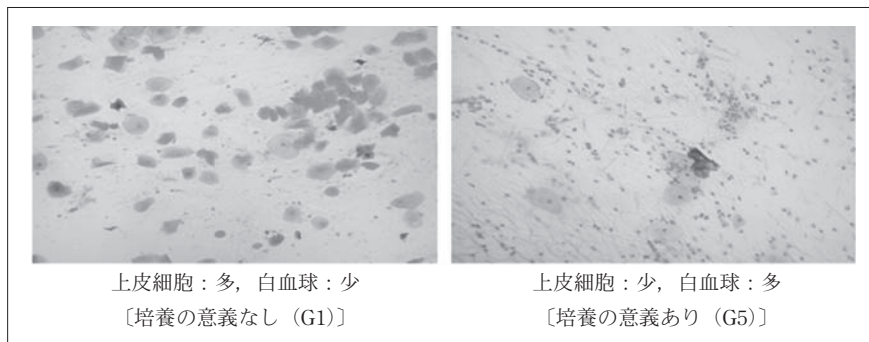


図5 喀痰の顕微鏡的評価 (×100 ; Geckler らの分類) では, 上皮細胞と白血球の数が重要である。

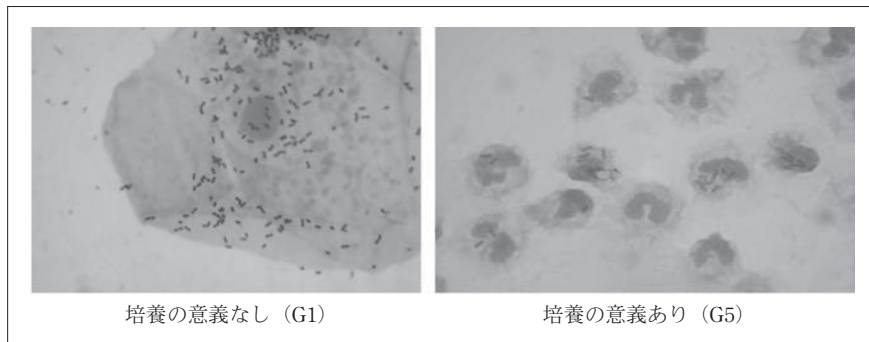


図6 「培養の意義なし (G1)」の扁平上皮細胞を1000倍に拡大してみると (図左), 扁平上皮細胞に付着した細菌が多数確認できる。これらは, 口腔内常在細菌であり, 肺炎の起炎菌ではない。「培養の意義あり (G5)」の白血球を1000倍に拡大して見ると (図右), 細菌が白血球に貪食され, 一部溶菌している状況がうかがえる。異物を攻撃している白血球の様子が観察でき, これらは肺炎の起炎菌として考えて差し支えない。

培養の意義なし (G1) の扁平上皮細胞を1000倍に拡大して見てみると, 扁平上皮細胞に付着した細菌が多数確認できる。これらは, 口腔内常在細菌であり, 肺炎の起炎菌ではない。培養の意義あり (G5) の白血球を1000倍に拡大してみると, 細菌が白血球に貪食され, 一部溶菌している状況がうかがえる。

異物を攻撃している白血球の様子が観察でき, これらは肺炎の起炎菌として考えて差し支えない (図6)。

3) 検査報告伝票への痰の品質評価の記載

検査結果報告伝票に, 上記2種類の痰の品質評価が記載されていることを確認する。

検体提出時に肉眼的評価がまず必要であり, 次い

で検査室で顕微鏡(100倍)による観察評価が必要である。これらを評価して唾液成分なのか痰なのかを考慮して起炎菌か、常在細菌かの区別を的確に行い、起炎菌を決定して、感受性を検査し抗菌薬を決定投与する。

- 起炎菌と判定するために、検体は適切であったか? = 白血球はあったか?
- M-J分類, Geckler分類
- グラム染色でどんな菌が見えているか? 培養結果と一致するか?

また、感受性結果から、「耐性菌ではないか? どの抗菌薬を使うか?」を検討する。

検査伝票にこれらの評価基準の記載がないと治療を誤り、患者も病院も不利益を被ることになるので、これらの記載項目のない伝票・報告書を用いたり、実際の運用上記載していない医療機関があれば、早急に対応する必要がある。

V 特定抗菌薬使用届

特定抗菌薬使用届に関しては、わが国でも既に実施が義務化されているが、これは、抗菌薬の使用を制限したり許可を与えたりするものではない。管理するものではなく、双方向のコミュニケーションをとり、適切に治療を実施するためである。

届出用紙に必須の項目として、検体を採取し提出したことの確認をするために、「検体を採取したこと」を確認できる欄が必要である。検体を採取することなく特定抗菌薬が使用されることがないようにしなければならない。またICTは、特定抗菌薬を使用しなければならない状況を把握し、適正使用を推進する。抗菌薬の種類・投与期間等を把握することにより、重症患者の把握や、双方向のコミュニケーションのための情報に活用する。

【抗菌薬の選択に考慮する項目】

- ① 抗菌スペクトルが起炎菌に合致しているか?
- ② 常在細菌叢への影響等
- ③ 内服剤 or 注射剤(静注・点滴)
- ④ 1日投与量
- ⑤ 薬剤によっては、血中モニタリング等
- ⑥ PK/PD理論に基づいた投与設計
 - 投与間隔
 - 投与量
 - 臓器移行性

- ⑦ 副反応
- ⑧ 好中球減少症
- ⑨ 腎障害
- ⑩ 価格

VI 国際的な抗菌薬の適正使用

1) 抗菌薬の開発と薬剤耐性菌

抗菌薬の発見は、人類に多くの奇跡をもたらしたが、乱用ともいえる大量使用によって数々の薬剤耐性菌が出現した。抗菌薬の開発と耐性菌との“いたちごっこ”が続いたが、いまや開発速度は鈍化し有用な抗菌薬の開発は大きく期待できなくなった。

薬剤耐性菌と抗菌薬の話題は、医療関係だけでなく、一般誌にも広く紹介されて警告が発せられている。

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)が世界的に問題となった頃、ベルギーにおいては、七面鳥の飼育にバンコマイシンが多用されていた。調査の結果、VREは七面鳥の肉の50%、飼育従事者の39%、七面鳥解体従事者の20%、常食者の13%で検出された。この異常事態を受けて、動物等に使用する抗菌薬とヒトに使用する抗菌薬の完全な分離と使用制限が加えられた。その結果、現在、EU諸国におけるVREの分離率は極めて少なくなっている。

細菌は、自然発生的な染色体変異や細菌間の遺伝子の伝達によって新たな耐性を獲得する。したがって、薬剤耐性菌は、抗菌薬の使用だけが原因で増えるのではなく、遺伝子の伝達によっても耐性を獲得する。また、多剤耐性を獲得して治療上も問題が生じる。しかし、自然界においては薬剤耐性菌が増え続けるのではなく、菌の相互作用、分離速度の差等により自然淘汰される。

2) 多剤耐性菌の影響

多剤耐性菌の影響は、今後の社会に以下のような大きな影響を与える可能性を秘めている。

- ① 死亡率の増加
- ② 経験的治療の破綻
- ③ 経済に与える影響
- ④ 在院日数の延長
- ⑤ より高価な抗菌薬の処方
- ⑥ 抗菌薬の抗菌効果の減弱

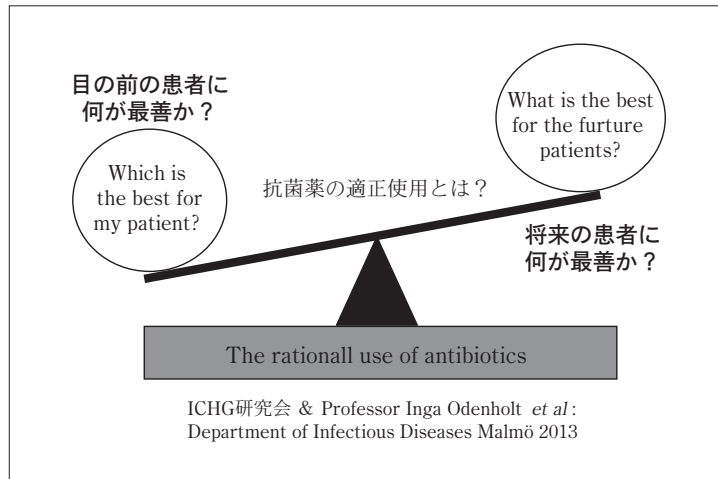


図7 抗菌薬の使用には「目の前の患者」と「将来の患者」のバランスを考えることが必要である。

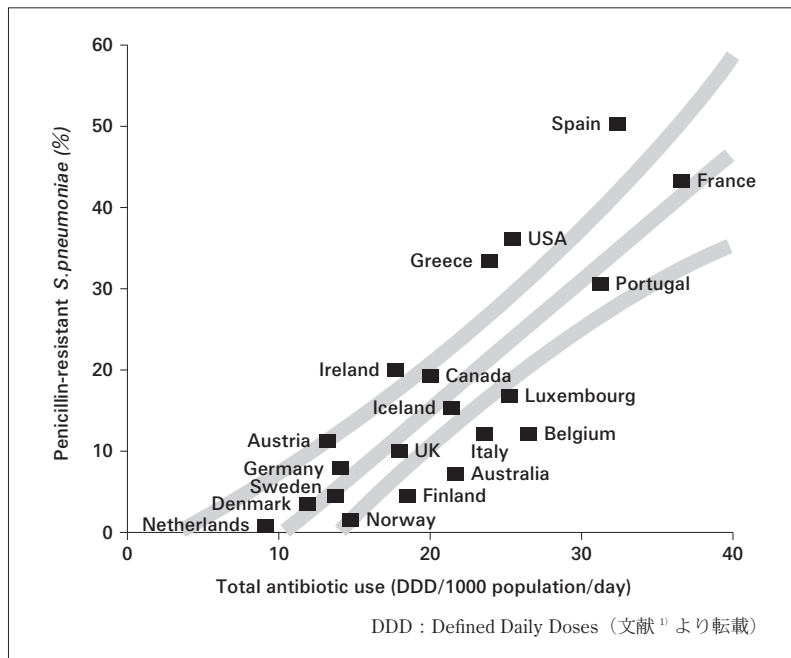


図8 20カ国におけるペニシリン耐性肺炎球菌の比率と抗菌薬使用量の関係

問題は目の前の患者に何が最善か、また、将来の患者に何が最善かのバランスである (図7)。

目の前の患者には、感染臓器の特定と起炎菌の特定を行い、早い時期にデ・エスカレーション (起炎菌に合致した薬物動態を加味した狭域スペクトラムの抗菌薬への変更) を行う。

3) 抗菌薬の使用量と薬剤耐性率は相関する傾向にある

EU 諸国における抗菌薬の使用量は、WHO が指針を出している、「1日使用量とスペクトラムの広さ等の影響を加味し人口1000人で除した数値

(DDD/1000)」で統計が発表されている¹⁾。それによると、北欧諸国とオランダは抗菌薬の使用量の少ない国となっている (図8)。これらの国々ではMRSA 検出率が低いことが示されており、抗菌薬の使用量と、薬剤耐性菌の耐性率が相関する傾向にあることは明らかである。

4) スウェーデンにおける抗菌薬耐性菌を減少させるための戦略的プログラム：STRAMA

1995年、スウェーデンの感染症専門家・薬事省 (厚労省)・行政・感染症研究機関等が討議した結果、STRAMA (Swedish Strategic Programme

against Antibiotic Resistance ; スウェーデン対抗菌薬耐性戦略プログラム) が設立された。STRAMA の優先事項は、国に承認されること、地域レベルでの活動とサーベイランスを実施しやすくするために地域ごとに組織を作ること、であった。STRAMA は地域ごとの行政を通してすべての地域に浸透された。2000 年より政府より予算が付いた。2006 年 9 月に、STRAMA は、ヒト及び動物の細菌感染症における抗菌薬の適正使用の推進に関連する問題への学際的な協力のために再編された。成果として STRAMA が設立されて抗菌薬の使用量は 25% 減少した。スウェーデンでは、抗菌薬の約 80% は外来治療に使用され、約 20% は病院で使用されている。そのため、病院だけでなく診療所に対しても連携して実施している。

【抗菌薬の適正使用 (STRAMA points より)】

- ① 地域ごとの処方と耐性菌の動向を調査
- ② 感染症治療のガイドラインの作成と指導及び確認
- ③ ガイドラインの遵守の確認
- ④ 予防的抗菌薬投与は、正しいタイミングで必要量を実施
- ⑤ 抗菌薬は本当に必要なときのみ使用
- ⑥ 抗菌薬投与前には検体を採取して培養を実施 (血液培養)

しかし、ESBL 産生 *E. coli* の薬剤耐性率は 2002 年から 2009 年までに 40% から 61% に上昇した。また *E. coli* は、cefotaxime に対する薬剤耐性率が 75 ~ 97%、piperacillin-tazobactam に対しては 55 ~ 84% に、carbapenem に対しては 2.4 ~ 52% にそれぞれ上昇した。

《具体的取組み》

スウェーデンでは、以下の治療をやめると約 50% の抗菌薬の処方を減らすことが可能であるととして、取組みを行っている。

- ① 1 ~ 12 歳の急性中耳炎
- ② 急性気管支炎
- ③ 急性副鼻腔炎
- ④ ウイルス性感染症

副鼻腔炎に対する抗菌薬の効果に関しては、イギリスの報告で、抗菌薬の有無にかかわらず、時間と

共に副鼻腔炎は軽快することが示されている²⁾。中耳炎に対する抗菌薬の投与に関しても、スウェーデンから、ペニシリン投与の有無で効果に差は認められていないとする報告がある³⁾。急性気管支炎に対する抗炎症薬及び抗菌薬の咳嗽抑制効果はないとする報告もある⁴⁾。また、筑波大学の渋谷らは、マウスの実験により抗菌薬の服用によって腸管内で真菌 (カビ) の一種であるカンジダが異常に増殖している一方、乳酸菌などの一部の細菌が減少していることを報告し、このことが喘息を重篤化する原因となっていることを示唆している⁵⁾。

5) 抗菌薬の使用の是非

わが国では、経験的に、「念のため」「副反応が少ない」等の理由により、検体も採らずに、抗菌薬が安易に処方されるケースが散見される。また、インフルエンザ A 等のウイルス疾患が確認されているにもかかわらず「二次感染予防」と称して抗菌薬が処方されるケースもある。患者側も何らかの抗菌薬の投与を受けているほうが安心であるかの印象もある。国民レベルで抗菌薬の投与の必要性と役割の理解を深め、できる限り耐性菌の発現を阻止する必要がある。

スコネ大学病院薬剤部では、輸液調製に使用したバイアル等は、抗がん剤と同様、環境に直接排出することなく焼却処分をするなどの取組みが行われている。これは未使用の抗菌薬を廃棄する場合も同様である。

【抗菌薬の使用の是非】

- ① 救命が必要な感染症には、使用する。
- ② 単純感染症には、適切な抗菌薬を使用する。
→ 性感染症・1 歳未満の中耳炎・皮膚及び軟部組織感染症
- ③ 症状の少ない感染症に関して、伝播の危険や症状改善のために抗菌薬を使用する。
→ 下部尿路感染症・連鎖球菌による扁桃腺炎
- ④ 抗菌薬の効果がないか、ほとんどない感染症には、抗菌薬を使用しない。
→ 1 ~ 12 歳の中耳炎・副鼻腔炎・扁桃膜炎
- ⑤ 効果が全くない感染症には抗菌薬を使用しない。
→ かぜ症候群・ウイルス性扁桃膜炎・気管支炎・くしゃみ・咳・無症候性細菌尿

また、唯一、予防的に抗菌薬の使用が認められて

いるのは、手術中の抗菌薬の使用である。

手術中は、各種の細菌学的侵襲に遭遇し続けているので、術中は抗菌薬の血中濃度を維持したほうがよいとされている。しかし、手術部位が縫合された時点からは、逆に常在細菌叢を元に戻し、好中球等、貪食細胞の遊走を促進したほうが術後創感染しないとされている。また、術後に発生する吸収熱も患者の容態に問題なければ下げないほうが貪食細胞の遊走が活発になる。無意味な術後抗菌薬の投与は差し控えなければならない。創感染が起こった場合は、起炎菌を特定して適切な治療を開始する。

おわりに～耐性菌の出現を減らすためには～

耐性菌の出現を減らすためには、単純に抗菌薬の処方量を減らすこと。特に必要性が認められない処方を積極的に減らす必要がある。

また、薬剤耐性菌で感染源隔離をした場合は、手洗い、防御具の管理・使用（手袋・ガウン、特にサージカルマスクの単回使用）等基本的衛生観念の向上が不可欠である。サージカルマスクは、手指が無意識に触れるため、本人は患者や環境に直接接触している感覚はないが、必ず病原体がサージカルマスク表面に付着するので単回使用が必要である。EU諸国では、わが国の病院のように1日中同じサージカルマスクを着用しての勤務はありえない。

【耐性菌の出現を減らすためには】

- ① 抗菌薬の処方を減らす（必要ない処方を減らす）
- ② 狭域の抗菌薬を選択する（例えばペニシリン製剤等）
- ③ セファロスポリンとキノロン系の使用を避ける
- ④ 基本的衛生観念の向上（患者に接する前後には指輪・腕時計を外して速乾性すり込み式手指消毒剤や流水と液体石けん等で手洗いを行う）
- ⑤ 耐性菌を保菌、もしくは耐性菌による感染症を発症しているとわかっている患者の感染源隔離

広範囲な抗菌薬を使用すると、その抗菌薬に効果のない薬剤耐性菌（MRSA・MDRP等）が残ってしまう。感染症の治療において、まだ起炎菌がはっきりしない場合は初期の重症段階では、経験的な広範囲スペクトルを持つ抗菌薬の使用は必要かもしれないが、抗菌薬を投与する前に必ず検体を採取しておけば、2～3日後には起炎菌が判明し、的確な抗菌薬の使用に変更ができる。広範囲の抗菌薬は、それぞれの細菌に対しては効果は弱い場合が多く（広範囲≠強い）、検体を採取していないと、抗菌薬の変更もできず、泥沼に突入してしまう。常在細菌叢の破綻が起きれば、ますます疾患は治癒が困難になってしまう。感染症の治療には、常在細菌叢の温存と、検体の採取とその評価は不可欠である。

文 献

- 1) Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S: Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004; **10**: 514-7
- 2) Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, et al: Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; **298**: 2487-96
- 3) Neumark T, Mölstad S, Rosén C, et al: Evaluation of phenoxymethylpenicillin treatment of acute otitis media in children aged 2-16. *Scand J Prim Health Care* 2007; **25**: 166-71
- 4) Llor C, Moragas A, Bayona C, et al: Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2013; **347**: f5762
- 5) Kim YG, Udayanga KG, Totsuka N, et al: Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE₂. *Cell Host Microbe* 2014; **15**: 95-102