



2021年9月27日放送

「薬剤耐性対策アクションプランの成果とこれからの課題」

国立国際医療研究センターAMR 臨床リファレンスセンター臨床疫学室長 松永 展明

薬剤耐性対策アクションプラン

現在コロナウイルス感染症が世界中に拡大し大きな被害を与えておりますが、薬剤耐性菌も世界中に拡大し潜在的に大きな脅威となっています。このまま対策が行われなければ、2050年には全世界における薬剤耐性菌による死亡者は年間1,000万人に達し、がんで1年間に死亡する患者数をはるかに上回るとの試算があります。これによって大きな議論となり、WHOなどが推進し全世界でアクションプランが作成され、本邦も感染対策関係閣僚会議などにて議論され、2016年4月に薬剤耐性対策アクションプラン発表されました。

本アクションプランは、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の、6つの柱で取り組まれております。大きな特徴は、成果指標として、2020年のヒトにおける1日あたりの抗菌薬使用量を2013年比で33%減少させることや、黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を2020年に20%以下にする等の数値目標を掲げている点でした。

今回は、数値目標の達成度合い、これまでの成果、これからの課題についてご説明いたします。

日本の抗菌薬使用量

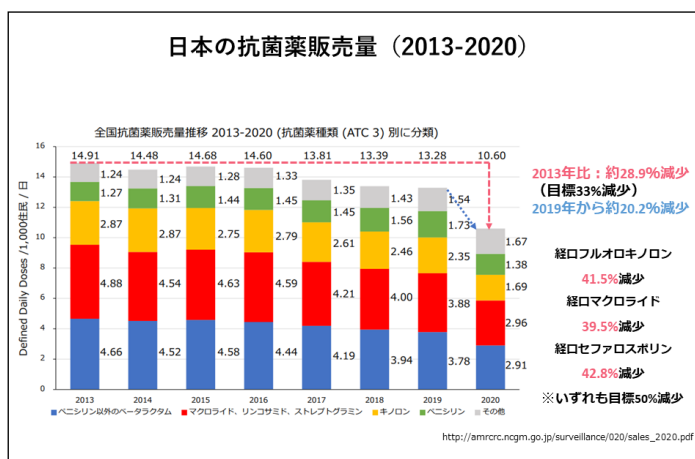
まず、本邦の抗菌薬の使用量を経時的に説明いたします。日本の抗菌薬使用量は2013年14.91DIDと、欧州諸国と比較少ない方でした。しかし、広域抗菌薬、つまり、セファロsporin系、マクロライド系、フルオロキノロン系の抗菌薬の使用量が全体の2/3以上を占めていました。

そこから抗菌薬使用量は経年的に減少を続け、2019年に約10%減少で横ばいになりましたが、2020年は一気に減少し、2013年比で28.9%の減少と目標の33%にかなり近づきました。そして、経口フルオロキノロンは41.5%、経口マクロライドは39.5%、

経口セファロスポリンは 42.8% 減少と、こちらも目標の 50% 削減に近づいております。

しかし、ご存じの通り 2020 年はコロナウイルス感染症の影響があります。全国的に定点調査関係の感染症は減少していることから、感染症そのものの減少に伴う抗菌薬使用量減少と考えられます。数値に振り回されず、今後抗菌薬減少が、感染症による死亡などの上昇を伴っていないかを確認していき

つつ、できる限りリバインドが少なくなるよう低策を続けることが肝要です。



耐性率指標

一方、耐性率指標は、なかなか厳しい状況です。MRSA は、2013 の 51.1% から徐々に低下し 2020 年は 47.5% と低下傾向にあります。目標値の 20% に届いておりません。

また、大腸菌のフルオロキノロン耐性は、2013 年 35.5% から徐々に上昇し、2020 年 41.5% です。目標は 25% 以下ですので、低下するどころか上昇している現状です。腸内細菌系のカルバペネム耐性率も 0.1-0.4% とまだ低いです。わずかながら上昇していることに注視が必要です。

指標微生物の薬剤耐性率				
指標	2013年	2019年	2020年	2020年 (目標値)
肺炎球菌のペニシリン非感受性率	47.4	32.0	33.3	15%以下
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	35.5	41.4	41.5	25%以下
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51.1	47.7	47.5	20%以下
緑膿菌のカルバペネム(IPM)耐性率	17.1	16.2	15.9	10%以下
大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率	0.1-0.2	0.1-0.2	0.1-0.4	0.2%以下 (同水準)

さて、現状を打破するために、私たちは何が必要なのでしょうか。薬剤耐性率はプロセスに対しての結果です。非常にシンプルですが、プロセスとしての対策を推進していく必要があります。それは、感染症対策および抗菌薬適正使用の推進です。

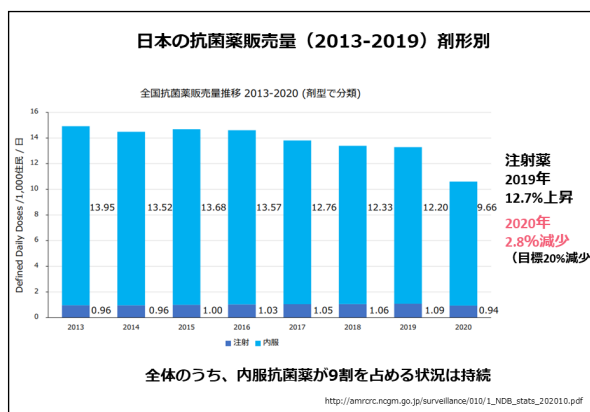
抗菌薬販売量

抗微生物薬の適正使用を推進するには、日本における抗菌薬の使用状況について情報を収集・解析し、問題の所在を明確にする必要があります。

まず、抗菌薬使用量の詳細を見ていきます。2013 年から 2020 年までの抗菌薬販売量を見ると、全体のうち内服抗菌薬が 9 割を占めています。一方、注射薬は 2019 年までは 12.7% 上昇していました。注射薬は高齢者に使用される傾向があり、避けがたい部分もありますが高齢者への適正使用へも目を向ける必要があります。そのため、当セン

ターでは、高齢者施設に対してサーベイランスを行いました。高齢者介護施設では、抗菌薬が入所者の1-2%程度利用され、尿路感染症と肺炎が多いこと、そして、広域抗菌薬の使用が多いことが判明しました。

また、抗菌薬は内服が9割であること、研究から本邦の内服抗菌薬の約70%が呼吸器感染症と消化管感染症であり、半分以上が抗菌薬を必要としない疾患に使用されている事実があります。これらのターゲットへの対策として、抗微生物薬適正使用の手引きがあります。本手引きの意義は、抗菌薬を使用しないではなく、必要な時に適切に抗菌薬を使用することであり、自然経過や患者説明が丁寧に述べられており、レッドフラグを明確にし、医療従事者に利用しやすいようになっています。2019年には乳幼児編が追加となっております。こちらを有効活用していく必要があり、今後は不適正な使用の減少、つまり、上気道炎および急性下痢症に対する抗菌薬使用率が抗菌薬適正使用の有効な指標になる可能性があります。同データは、今後AMR臨床リファレンスセンターにて算出する予定です。



抗微生物薬適正使用の手引き

抗微生物薬適正使用の手引き
第一版
乳幼児編追加

2017年6月

抗微生物薬適正使用の手引き
第二版
ダイジェスト版

2019年12月
乳幼児編追加

抗菌薬の適正使用 = 抗菌薬を使用しないではなく、必要な時に適切に抗菌薬を使用する

《概要》
疾患定義・自然経過、治療のポイント、レッドフラグ

成人・学童期以降の小児編
対象：基礎疾患なし
・急性気道感染症
・急性下痢症

乳幼児編
対象：基礎疾患なし、生後3カ月以降
・急性気道感染症
・急性下痢症
・急性中耳炎

AWaRe 分類を利用した指標

2019年6月、WHOが抗菌薬使用量から抗菌薬適正使用を判断するための新たな指標を打ち出しました。AWaRe分類を利用した指標です。“Access”に分類される抗菌薬は、一般的な感染症の第一選択薬または第二選択薬として用いられる耐性化の懸念の少ない抗菌薬で、すべての国が、高品質かつ手頃な価格で、広く利用できるようにすべきものと定義されています。“Watch”に分類される抗菌薬は、耐性化が懸念されるため、限られた疾患や適応にのみ使用すべき抗菌薬と定義されています。“Reserve”に分類される抗菌薬は、AMRのために他の手段が使用できなくなったときにのみ使用される、最後の手段として取り扱うべき抗菌薬と定義されて

AWaRe分類

AWaRe分類 WHOの推奨する抗菌薬使用の適正性を観察する指標

ACCESS GROUP

- first or second choice antibiotics
- offer the best therapeutic value, while minimizing the potential for resistance

第1,2選択薬
潜在的に耐性への影響小

WATCH GROUP

- first or second choice antibiotics
- only indicated for specific, limited number of infective syndromes
- more prone to be a target of antibiotic resistance and thus prioritized as targets of stewardship programs and monitoring
- 限定された疾病に使用
耐性が起こりやすいため
ASPの対象

RESERVE GROUP

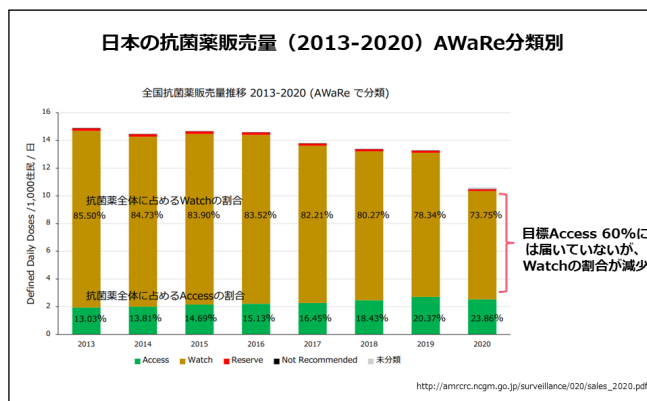
- "last resort"
- highly selected patients (life-threatening infections due to multi-drug resistant bacterial)
- actively monitored and prioritized as targets of stewardship programs to ensure their continued effectiveness
- 重症感染症や多剤耐性菌に最後の手段として使用
詳細な監視・ASP監視

All groups: sufficient supplies should exist worldwide

目標 Access 60%

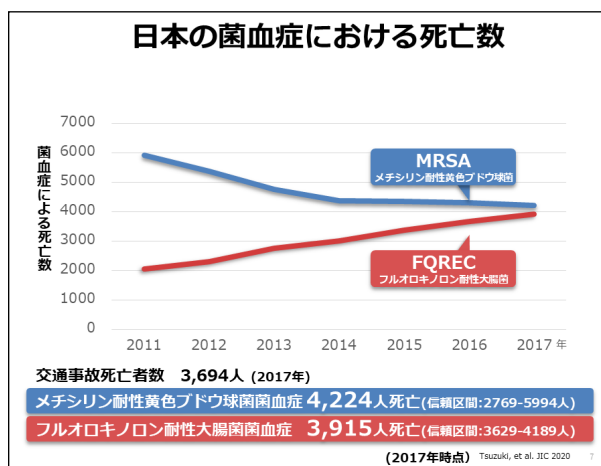
います。この分類を、抗菌薬適正使用の指標に利用し、すべての抗菌薬の中で“Access”に分類される抗菌薬をなるべく増やし、“Watch”に分類される抗菌薬をなるべく減らそうというのが大きな方針です。WHOは、2023年までに各国が“Access”に分類される抗菌薬を全体の60%以上にするという目標を掲げています。

本邦では、抗菌薬使用量は少ないものの、アクセスの割合が2020年でも20%台と、先進国では最低の数値を出しております。こちらの指標はリミテーションはあるものの、国際的な指標として今後検討していく余地があると考えます。



日本の菌血症における死亡数

日本の現在のAMRの状況を明確に示し、アクションプランの進捗を確実に測定するためには、適切な統計が必要です。今までは薬剤耐性による影響に関し、具体的な数字がないことから、その問題の大きさを伝えにくい側面がありました。当センターでは、MRSAとフルオロキノロン耐性大腸菌による菌血症の死亡者が年間約8,000人であると推定しました。これはそれぞれの菌のみで、同年の交通事故で亡くなる数の超えており、薬剤耐性は日本でも深刻な問題となっていることがわかりました。今回は2種類の耐性菌の調査結果であり、他の耐性菌について検討すれば死亡者はさらに増えると予想されます。このようなデータを出していくことで、薬剤耐性菌に対する国民の関心を高めるとともに、対策を講じて死亡者数を減らしていく必要があります。



また、薬剤耐性菌の問題は、環境、食品ならびに動物・家畜等を含めた問題であることから、WHOは、薬剤耐性菌に対するアプローチ戦略として、“One Health”を掲げています。「ワンヘルス」とは、より良い公衆衛生の成果を達成するために、複数の部門が連絡を取って共同しながら、プログラム、政策、法律の立法ならびに研究に関する取り組みを計画し、実行することであると定義しています。当センターでも、ワンヘルスの観点からデータをまとめた薬剤耐性ワンヘルスプラットフォームというWebサイトを開設しました。是非ご確認いただけますと幸いです。

おわりに

以上、アクションプランの成果として、数値目標は達成できなかったものの、プランにある項目はそれぞれ実装され、対策のための基盤が進んだと考えます。

時期アクションプランには、耐性率だけではなく、死亡に直結する菌血症などの感染症数の減少、上気道炎や下痢症の不適正使用率など新たな指標とともに、フィードバックをより推進していく必要があります。