

小児科診療 UP-to-DATE

2017年4月19日放送

Antimicrobial Stewardship と抗菌薬の適正使用

千葉大学真菌医学研究センター
准教授 石和田 稔彦

Antimicrobial Stewardship は、直訳すると「抗菌薬管理」となりますが、日本語としては一般的に「抗菌薬適正使用」と表現されます。「抗菌薬の適正使用」とは、まず、適正に感染症診断を行い、その感染症に対して適正な「抗菌薬」を選択し、適正な「量」で適正な「期間」治療を行うことを言います。個々の症例で抗菌薬の適正使用が行われていることも大切ですが、抗菌薬適正使用を進めるためには、それをプログラムとして推進していくことが必要となります。それが、「Antimicrobial Stewardship program」であり、日本語としては「抗菌薬適正使用プログラム」と言われるものです。

それでは、なぜ、抗菌薬適正使用プログラムを推進していく必要があるのでしょうか？その理由は、広域抗菌薬を濫用した場合、薬剤耐性菌が蔓延し、感染症や合併症による死亡者が増加すること、それに伴い医療コストが増大すること、さらに多剤耐性菌により治療薬剤がなくなることにつながるからです。そして、実際、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す

腸内細菌科細菌などの薬剤耐性菌は世界中で増加しており、抗菌薬適正使用プログラムの推進は、国内のみならず、国際的にも喫緊の課題となっています。

もちろん、抗菌薬適正使用プログラム推進の第1の目的は、患者の予後を最善のものにするこ

抗菌薬適正使用とは

- 適正に「感染症診断」を行う
- 適正な「抗菌薬」を選択する
- 適正な「量」を投与する
- 適正な「期間」治療を行う

とであり、2番目の目的は抗菌薬使用による弊害（副作用の発現や耐性菌や新たな病原細菌の出現）を最小限におさえることにあります。さて、抗菌薬適正使用プログラムを推進するためには、いくつかの戦略があります。その1番目は、リアルタイムに処方した抗菌薬につきその適応を確認し、処方医師にフィードバックすることであり、感染症コンサルテーションはその一翼を担います。2番目は、抗菌

薬の処方許可制、採用抗菌薬の制限となります。それでは、このような抗菌薬適正使用プログラムを推進していくためには、どのような取り組みが必要となるのでしょうか？最も大切なことは、抗菌薬適正使用に関する継続した教育であり、その教育は、単に抗菌薬適正使用に関する講義を行うということではなく、日常的に、病原診断への助言、確実なデ・エスカレーション、抗菌薬投与量の適正化、サーベイランスデータのフィードバックをインфекション・コントロール・チームが主体となって行っていくことであります。

小児科領域に関して考えてみると、小児感染症の特徴を把握し、その特徴に基づいた抗菌薬適正使用を推進していくことが重要です。小児感染症の特徴を、診断・治療の観点から整理してみましょう。まず、診断上の特殊性としては、臨床経過が早く重篤化しやすいこと、乳幼児では言葉で症状を訴えられないので全身状態から把握することが必要であること、集団生活からの感染機会が多いこと、年齢によって原因微生物の頻度が異なること、検体採取が容易ではないことがあげられます。集団生活からの感染機会が多いことに関しては、ウイルス感染症の頻度が高く、保育園や幼稚園、学校など小児が集団生活を送っている場所や家族内での感染症流行状況を聴取することで、感染症の推定が可能になることがあります。また、その際ワクチン接種歴を聴取することも大切です。年齢によって原因微生物の頻度が異なることに関しては、新生児の感染症は、母体の影響を大きく

受けます。したがって、母体の生活歴や妊娠中の食事内容の聴取が診断のカギになることがあります。乳幼児期には、ウイルス感染症とインフルエンザ菌・肺炎球菌が主要な原因微生物となり、学童期になると、インフルエンザウイルス、肺炎マイコプラズマなどが主要な原因となります。ウイルス感染であることを確定することも抗菌薬適正使用上、重要なポイントになります。

さて、身体が小さい小児からの検体採取は容易でないことも多いですが、それを理由として、

なぜ、抗菌薬適正使用プログラムを推進していくことが必要なのか？

- 広域抗菌薬を濫用した場合、薬剤耐性菌が蔓延し、感染症や合併症による死亡者が増加するため
- それに伴い医療コストが増大するため
- さらに多剤耐性菌により治療薬剤がなくなることにつながるため

小児感染症診断上の特殊性

- 臨床経過が早く、重篤化しやすい
- 言葉で症状を訴えられないので、全身状態から把握することが必要
- 集団生活からの感染機会が多い
- 年齢によって、原因微生物の頻度が異なる
- 検体採取が容易ではない

培養検査を行わずに抗菌薬を投与することは、抗菌薬適正使用の観点から問題があります。培養検査を行い、原因微生物を特定することは、抗菌薬使用の適否のみならず、抗菌薬の使用期間を決めるうえにおいても重要です。

次に小児感染症の治療上の特殊性について説明します。特殊性としては、成人と抗菌薬投与量が異なること、したがって小児投与量を確認して使用することが必要です。通常キログラム換算での処方となりますが、最大投与量は成人の最大投与量を越えないことが原則です。また、治療薬物モニタリング（TDM）が必要な薬剤では、小児であっても血中濃度測定をきちんと行うことが大切です。TDMに関しては、抗菌薬 TDM ガイドラインが上梓されており、その中に小児への投与の目安が示されています。このようなガイドラインを参考にするとともに、小児へ TDM が必要な抗菌薬を投与する場合には、投与前に薬剤部の方と相談し、初期投与設定を行ったうえで、投与を行うことが良いのではないかと考えます。これはチーム医療としての抗菌薬適正使用プログラムの推進の一環となります。

この他、新生児では、出生時の在胎週数や出生体重により投与量のみでなく投与間隔も異なる抗菌薬があること、安全面から小児で投与が制限される薬剤があること、小児保険適用のない薬剤も多いことも、小児感染症の治療上の特殊性となります。

安全面から投与が制限される抗菌薬に関しては、8歳以下の小児に対するテトラサイクリン系抗菌薬が原則禁忌であることがあげられます。テトラサイクリン誘導体はヒドロキシapatite Ca とキレート結合します。歯牙の硬組織形成中の小児はテトラサイクリンの取り込みが活発であり、投与量に関係なく必ず歯あるいは骨組織に沈着するため、禁忌となる訳です。また、小児で多く使用されるマクロライド系抗菌薬に関しても、新生児に対するマクロライド薬の投与が肥厚性幽門狭窄症のリスクを増すことが指摘されており、新生児にマクロライド系抗菌薬を使用する場合には、よくその使用の適応を判断した上で投与することが必要です。さらに、ピボキシル基を有する経口抗菌薬の長期投与、短期間での反復投与がカルニチン欠乏をひき起こすことも報告されています。

乳幼児、特に乳児は、成人と異なり腸内細菌叢が未熟です。抗菌薬投与は病原細菌のみならず、常在細菌にも作用するため、腸内細菌叢へ多大な影響を与えます。抗菌薬投与を行う際には、常在菌叢への影響を考えた投与計画を行うことも必要で、特に小児では外来での経口抗菌薬投与機会が多くなる傾向にあります。十分なインターバルをあけて投与することを心がけるべきでしょう。

その他の留意点としては、小児では先天性異常、原発性免疫不全症などの基礎疾患が隠れてい

小児感染症治療上の特殊性

- 成人と投与量が異なる
 - 小児投与量を確認して使用
 - 通常/kg換算
 - 最大投与量は成人の最大投与量
- TDMが必要な薬剤では、血中濃度測定を行う
- 新生児では投与量・投与間隔が異なる
- 安全面から投与が制限される薬剤がある
 - 例 テトラサイクリン系抗菌薬
- 小児保険適用のない薬剤も多い

る場合がありますので、原因微生物に対して十分な抗菌薬投与を行っているにも関わらず、臨床効果が認められない場合には、基礎疾患の有無についての検索を進めていくことも必要になります。

さて、小児への抗菌薬適正使用プログラム推進にあたっては、各感染症に対する標準的な治療方法をおさえておくことも大切です。

細菌性髄膜炎、肺炎を含む呼吸器感染症など

に関しては、国内でガイドラインが上梓されていますので、その内容を把握し、各施設においては標準的な治療が行われているかどうかを確認しておく必要があります。また、各施設の中では、施設全体の各病原微生物に対する抗菌薬耐性の傾向（アンチバイオグラム）を把握すると共に、小児由来検体でのアンチバイオグラムも把握しておくといいでしょう。さらに、血液疾患を多く扱う施設では、血流感染のサーベイランスを、NICU や PICU を有する施設では、人工呼吸器関連肺炎サーベイランスを定期的に行い、原因微生物や抗菌薬使用法に問題がないかどうかを検討することも抗菌薬適正使用プログラム推進の一環となります。

最後に、小児ではワクチン予防可能疾患も多く、感染症の原因となることも多いことから、適切な時期に適切なワクチン接種を行うことが、感染症予防につながり抗菌薬の過剰投与を抑えることにつながります。ワクチン接種の徹底による感染症予防も抗菌薬適正使用プログラム推進の一環になるということをおぼえておきましょう。

小児抗菌薬適正使用プログラム推進 のためには

- 小児感染症の特徴を理解した上での病原診断への助言
- 抗菌薬投与前の培養検体採取と病原診断の確定
- ガイドライン等に基づく初期抗菌薬投与と確実なデ・エスカレーション
- 抗菌薬投与量の適正化(血中濃度モニタリング含む)
- 各医療機関内の小児由来病原細菌のアンチバイオグラム(各種抗菌薬に対する耐性傾向)の把握
- 血流感染・人工呼吸器関連肺炎サーベイランスデータのフィードバック
- ワクチン接種の徹底による感染症予防

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>