

外来診療における耐性菌問題と 経口抗菌薬の適正使用

中浜 力¹⁾・村谷 哲郎²⁾

¹⁾ 中浜医院*

²⁾ (株) キューリン

受付日：2017年10月2日 受理日：2017年12月25日

外来耐性菌問題の主対策が抗菌薬の適正投与であることは論を待たないが、現在では一部の耐性菌では分離率低下が認められるものの全体的には満足できる状態ではなく、むしろ新たな耐性菌の対応に追われている現状である。ここ10年間の耐性菌動向を見ると、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）は外来株で減少している。Levofloxacin（LVFX）耐性肺炎球菌は外来ではほぼ分離されないが、成人・高齢者入院株では10年前より平均25%の高分離率が続く、一部の高齢者医療施設では院内感染も確認されている。今後は高齢者施設での耐性菌サーベイランスや院内感染対策を強化し、将来の多剤耐性肺炎球菌の顕性化を阻止するための監視が必要である。

β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性（BLNAR）インフルエンザ菌は増加しているが、BLNAR を含め Low-BLNAR、 β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 感性（BLNAS）インフルエンザ菌の分離頻度は地域内の全患者層で近似し、地域での耐性遺伝子の拡散も Antimicrobial Resistance（AMR）問題の一因であると理解される。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は、小児では分離率は低く、成人・高齢者では50%～70%と高いが、10年間の分離率には大きな変動はない。基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生（ESBL）大腸菌は、全患者で増加しており、現在は外来で20～30%、入院では40%を占めている。今回の検証では、すべての耐性菌種で開業医株と病院外来株の間で、耐性率やその経年的変化に大きな差がなかったことは特筆すべき結果であった。

臨床医への適正使用への意識調査では、以前よりも遵守する意識は高くなっているが、なお不十分であり、今後も開業医、勤務医ともに啓発活動を進める必要がある。患者側の盲目的な抗菌薬信奉は現在も非常に強く、国民への啓発教育は最優先課題と考える。臨床医の長年の処方習慣の変更は難しいとはいえ、多くの臨床医は抗菌薬適正使用への処方変更の重要性を理解しており、今後、AMR アクションプランが実施された場合には早期からの改善効果が期待される。

Key words: antimicrobial resistance, outpatient, appropriate use, oral antimicrobial agents, action plan

1. 外来診療における Antimicrobial Resistance（AMR）問題（1）

外来経口抗菌薬の不適正投与が耐性菌発生に関与していることは衆目の認めるところであり、その対策としての抗菌薬適正使用が叫ばれてきたが、残念ながら格段の成果が上がっていないことも事実であ

り、むしろさらに新しい耐性菌が臨床現場に登場している現状である。村木（京都薬科大学）は第31回日本環境感染学会総会（2016年）で、わが国では毎日200万人に抗菌薬が投与され、そのうちの90%は経口抗菌薬であることを発表している。また従来から経口抗菌薬の70%近くは開業医で処方

*大阪府大阪市旭区中宮 2-15-3

されているといわれており、その現況から AMR 問題における開業医の責任は非常に大きいと言える。

今までに外来感染症由来と指摘されている耐性菌には、代表的なものだけでもペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP), β -ラクタマーゼ陰性 ABPC 耐性インフルエンザ菌 (beta-lactamase-negative ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* : BLNAR), 市中獲得型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CA-MRSA), 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生菌, キノロン耐性淋菌 (quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*), マクロライド耐性マイコプラズマ (macrolide-acquired *Mycoplasma pneumoniae*) などがある。これら耐性菌感染症は実際に治療効果に大きく影響を与え、臨床医が難渋するケースも多い。

著者らが第 88 回日本感染症学会・第 62 回日本化学療法学会合同総会 (2014 年) で発表した健常小児 424 名を対象とした上気道細菌叢の検討では、健常小児の上気道分離の肺炎球菌、インフルエンザ菌株と同時期の小児感染症患者の同種分離株の薬剤感受性パターンを比較したところ、両者はほぼ同様の感受性パターンであった。すなわち AMR 問題を考えるうえで、抗菌薬の過剰投与以外にも耐性菌の市中への拡散という問題も同時に存在していることが理解できる。

経口抗菌薬の過剰投与が耐性菌の増加に関与していることは、すでに多くの研究で明らかにされているが、それを改めるには経口抗菌薬の適正使用の推進が必要となる¹⁻⁹⁾。その対応策を考えるにあたっては、まず「開業医の抗菌薬使用の現状や耐性菌問題に対する意識」の検証が重要になる。その対象として代表的な感染症例に、“かぜ症候群”がある。著者が 2001 年に開業医 406 人に実施したアンケート調査では、かぜ症候群患者に対して、ほぼ全員に抗菌薬を投与が 30%、半数に投与が 32% で、ほとんど投与しないのは 4% であった¹⁰⁾。その処方理由は、二次感染増悪の予防が 51%、症状の重症化防止が 21%、ウイルス性か細菌性かの鑑別苦慮が 20%、患者の希望が 2% であった。しかし前者 2 つは、その後の多くの研究で抗菌薬投与が不要であることが結論付けられている¹⁾。その他の理由には、過去の苦

い経験、患者が常に希望しているという憶測、投与適応の検証システムの欠如、耐性菌の生体・環境への影響の知識不足などがあげられる。

406 名の調査で最も多く投与される抗菌薬は、セフェム薬 51%、マクロライド薬 35%、キノロン薬 7% であり、ペニシリン薬は 5%、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン薬は 3% であった¹⁰⁾。ところで 2016 年 10 月に日経メディカルに掲載の医師 3,051 人のアンケート結果では、かぜ症候群に最も多く投与する抗菌薬の薬剤順位は、著者の調査結果とまったく同じであった。この時点では、15 年を経過しても臨床医のかぜ症候群への処方動向には、大きな変化はないことが示唆された。

かぜ症候群に代表される適応外の抗菌薬処方の問題点としては、下痢・過敏症などの副作用、患者および地域での耐性菌の増加・拡散、重症疾患の診断遅延や不要な医療費支出があげられる。現在の製薬企業の抗菌薬開発動向から鑑みて、かつてのような耐性菌に効果のある新たなスーパー抗菌薬の登場が期待薄な現況では、今ある抗菌薬を“上手く使っていく知恵”が求められる。さらに基礎疾患のない患者であれば、もしも経過中に細菌感染症を合併しても、その時点から抗菌薬を開始すれば十分に効果は得られる。

しかし臨床医にとって抗菌薬の適正使用を遵守しようとする意識を変えても、従来の処方基準より弱く狭いと感じる抗菌薬の選択、短い投与期間、また投与しないという判断など過去に経験のない治療法への変更は、患者を前にすると躊躇することも事実である。すなわち、臨床医の長年の処方習慣を変えることは非常に難しい。しかし臨床医には、「地球環境を守るためには、まず自らが“ごみの分別”を実践する」と同様の理論で、患者保護、医療経済性そして耐性菌抑制という社会的責任を自覚し、抗菌薬の適正使用を自ら実践することが求められる。

2. 外来診療における AMR 問題 (2)

かぜ症候群に対する経口抗菌薬の適正使用の効果については、内科専門医会の前向き研究が示唆に富んでいる。その内容は 2004 年 10 月から 4 カ月間に開業医 5 施設を受診した基礎疾患のない成人かぜ症候群 691 例を対象とし、その疾患内訳は、非特異的上気道炎 80%、急性鼻・副鼻腔炎 1~2%、急性咽頭炎 10%、急性気管支炎 5% であった。抗菌薬投

与の条件は米国ポジションペーパーに準拠したが、その結果、初診時の抗菌薬適応例は全症例の5%であり、投与例のほとんどが“急性咽頭炎型”であった。またこの治療戦略で、7日以内に90%の症例が改善し患者も満足が得られている¹¹⁾。

また武内¹²⁾は小豆島という閉鎖地域で、抗菌薬適応を厳密化して投与例を減らしたところ、3年後には肺炎球菌のセフェムとペニシリン耐性菌分離率が、それぞれ75%、35%から20%、5%以下に著減したことを報告し、尾崎ら¹³⁾も高知県の最南端の閉鎖地域の病院で小児科、耳鼻科外来で適正使用を推進したところ、2年後にPRSPは15%から11%に、ABPC耐性インフルエンザ菌は7%から5%に減少傾向を見せたことを報告している。このように一医療機関外来での適正使用の努力によっても、周囲地域の耐性菌を減少させることが十分に可能である。

抗菌薬の過剰投与例の特徴について、田坂¹⁴⁾は診察時間が短い場合や両親が共働きであるほど高率に処方しやすく、その対策として抗菌薬適正投与の説明やリーフレットなどの患者教育で、抗菌薬の処方率は低下し患者満足度は高くなる。また医師への教育・啓発も大切で、学会や公的機関による適正使用のキャンペーンにより、処方率はさらに低下すると述べている。最近では、キャリアを長く積んだ医師ほど、新たな標準治療への遵守率が低い傾向があることも報告されている¹⁵⁾。このように過剰投与の背景因子を検証することは、的確な対応策を立てるうえで重要となる。

外来診療でのAMRアクションプランは、まさに複合的な視点に立脚し実行することが求められる。そのなかでも開業医に特化した実臨床的な対策案としては、耐性菌問題の説明資材配布、診断技術の向上（咽頭所見によるウイルス感染と細菌感染の鑑別法など）、迅速診断キットによる鑑別診断と検出限界の理解¹⁶⁾、セフェム薬、マクロライド薬、キノロン薬以外の治療薬への置換（例えば単純性膀胱炎のホスホマイシン治療¹⁷⁾、小児MRSA皮膚感染症のST合剤治療など）、スイッチ療法など投与法の工夫¹⁸⁾、各種ワクチン接種による感染症抑制、外来診療での標準的予防法の実践、患者への適正使用の説明文配布などが想定される。これらアクションプランが広く実施された時には、AMR問題への実効性は非常に高いものと予想する。

世界各国では日本よりも遙か早期からAMR問題に危機感をもって取り組んでおり、主に行政主導によって地域AMRサーベイランス・ネットワークの構築運営、病院間の抗菌薬使用監視、AMRビッグデータ解析ソフトの開発や国境を越えたデータマイニング利用など、広範囲な対策が続けられてきている⁹⁾。その他にも、例えばフランスでは各種医療スタッフへの適正使用の継続的教育や化膿連鎖球菌性扁桃炎に対する迅速検査推進キャンペーンを毎年実施し、これらの結果、抗菌薬消費は2002年から5年間で23%減少し、PRSPやMRSA感染症の発生率も大幅に減少している⁹⁾。英国では国民向けにテレビ、ラジオで適正使用キャンペーンを行い、さらに医師個人の患者1,000人当たりの毎年の抗菌薬使用量がインターネット上に開示され、抗菌薬使用量の多い医師に対しては行政より指導援助の連絡が送られる。わが国においてもAMR対策の効果が不十分の時には、このような個別情報開示まで検討される可能性も否定はできない。

3. 主要耐性菌の分離率と経年的動向—対象菌株とカテゴリー分類—

そこで次に経口抗菌薬の適正使用の議論に際して必要なデータとして、外来耐性菌の感受性動向の検討結果の概要について述べる。まず外来分離菌の耐性頻度の推移を検討するために、著者らの運営するNPO法人薬剤感受性サーベイランス研究会での過去の感受性データを集計した。対象は北九州医療圏の開業医256、病院115の合計371医療機関で、これにより同一地域内での耐性菌比率を比較した。

対象菌株は2007年～2016年の10年間に収集された肺炎球菌14,815株、インフルエンザ菌16,459株、黄色ブドウ球菌23,046株、大腸菌(*Escherichia coli*: *E. coli*)23,844株の合計78,164株である。菌株選択は、同一患者・同一検体由来株は年間で最初の1株のみを集計に加え、大腸菌は尿検体より 10^5 cfu/mL以上の分離株のみとした。感受性測定は、微量液体希釈法を用いた。検体区分は、開業医外来患者（開業医）、病院外来患者（病外来）と入院患者（病入院）の3群で、年齢区分は小児（0～15未満）、成人（15歳以上～75歳未満）、高齢者（75歳以上）の3群とした。なお高齢者は、日本老年医学会の提言に従い75歳以上と定義した¹⁹⁾。

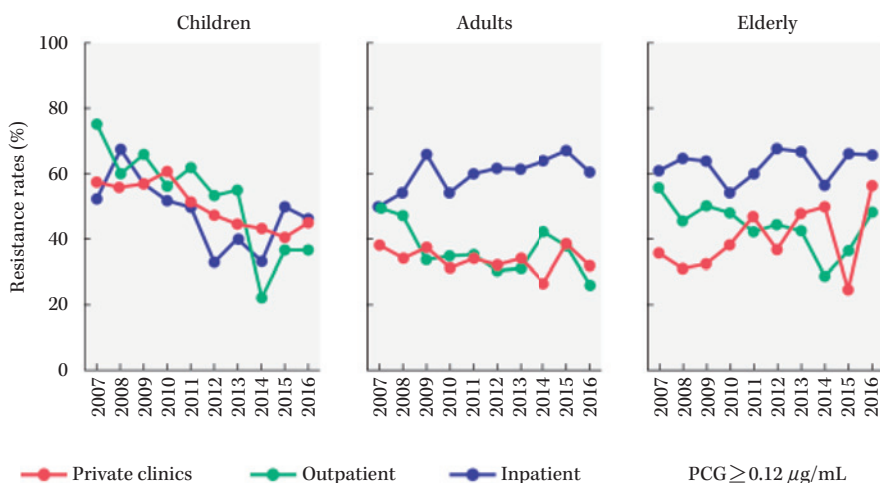


Fig. 1. Annual changes in PCG-resistance rates of *Streptococcus pneumoniae* by age

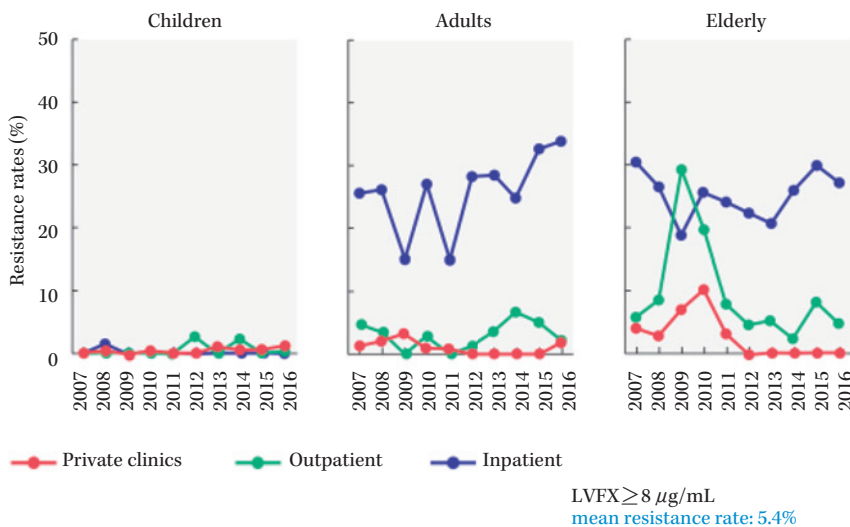


Fig. 2. Annual changes in levofloxacin-resistance rates of *Streptococcus pneumoniae* by age

4. 主要耐性菌の分離率と経年的動向—肺炎球菌—

PCG 耐性肺炎球菌の cut off 値は、厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) と同じく $0.12 \mu\text{g/mL}$ とした。その PCG 耐性肺炎球菌は小児ではこの 10 年間にすべての分離株が減少しており、小児科での取り組みの成果が上がっていた。また成人の開業医、病院外来はともに分離率は低下しているが、成人入院・高齢者では分離率は 60% 内外で横ばいであり、特に入院患者で PCG 耐性肺炎球菌が高いことは特徴的であった (Fig. 1)。次に肺炎球菌に対する levofloxacin (LVFX) $8 \mu\text{g/mL}$ 以上の耐性率は、小児では検体区分にかかわらず 0~1%

であり、年次推移も不変である。2010 年に tosufloxacin 小児用細粒が上市され、小児においてもキノロン耐性株の増加が懸念されたが、7 年が経過した現在においても増加傾向は認めていない (Fig. 2)。成人と高齢者の開業医と病院外来では、株数が少なく変化率の大きかった 2009、2010 年を除いて耐性率は数%台で推移している。しかし成人・高齢者の入院では、この 10 年間は 20~30% と高い耐性率が続いている。肺炎球菌株全体の LVFX 耐性率は平均 5.4% と従来の報告と同様であるが、このように患者層によっては 10 年前から耐性率に大きな偏りが存在している。

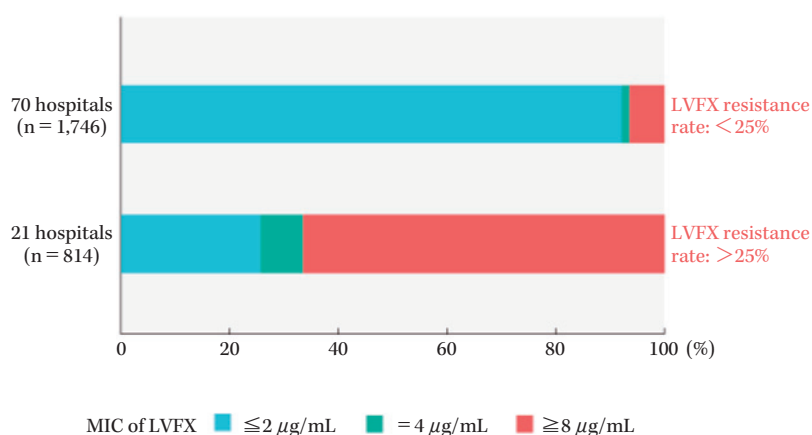


Fig. 3. Comparison of levofloxacin-resistance rates between adult and elderly inpatients of *Streptococcus pneumoniae* among 91 hospitals

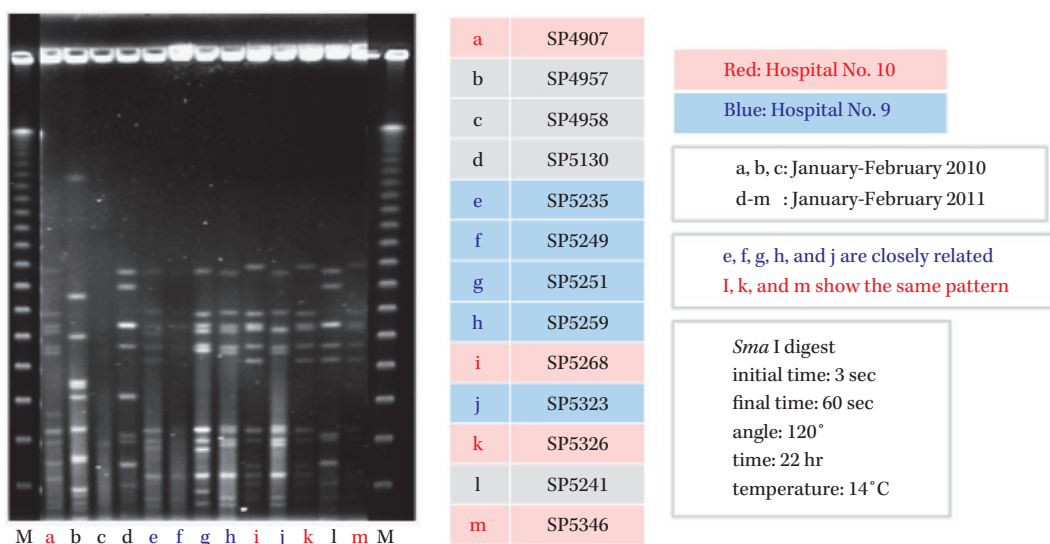


Fig. 4. Results of PFGE of levofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* among hospitals

そこで成人・高齢者の入院している91病院を、LVFX耐性率の平均値25%の「以下」と「以上」の2群に分けて耐性菌比率を比較した (Fig. 3)。すると25%以下の70病院ではLVFX耐性株は5%と低い、平均以上の21病院ではLVFX耐性株は66%と高く、まさに院内感染の存在を思わせた。この21病院の医療形態は、12が療養型病院、4つがリハビリ病院、2つが精神科病院であり、一般病院に比較して患者関係が濃密で、また院内感染対策も十分ではないと思われる病院群では、LVFX耐性株は高頻度であった。また複数の病院を対象にしたパルスフィールド法の検討で、同一病院内で同じパターンを示す複数のLVFX耐性肺炎球菌株も認め

られている (Fig. 4)。すなわち大規模疫学調査では対象に入りにくい療養型病院や精神科病院では、LVFX耐性肺炎球菌 (levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) の院内感染が起こっている可能性が示唆され、将来の多剤耐性菌肺炎球菌の発生源母地になるおそれも想定された。

肺炎球菌が集団生活によって感染率が高まることの例として、著者らが第61回化学療法学会西日本支部総会 (2013年) で発表した健常小児424名の上気道細菌叢検討では、集団生活していない小児の上気道での肺炎球菌分離率は8.6%であるが、集団生活をしている小児では15.1%に上昇している。また本人または兄弟姉妹が集団生活をしていない場合

Table 1. Outbreaks of infectious diseases in elderly care facilities over the past year. (898 doctors: check all that apply)

Infection-associated pathogens	No.
<i>Influenza virus</i>	659
<i>Norovirus</i>	291
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	173
<i>Scabies</i>	116
Gram-negative bacilli resistant to more than 2 agents	77
β -lactamase non-producing ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	54
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	39
<i>Tuberculosis</i>	34
Quinolone-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	29
Others	102

の肺炎球菌分離率は7%に対して、集団生活をしている場合は14%に上昇している。すなわち他人との濃密な接触環境は、肺炎球菌のヒト-ヒト感染を助長することが示唆される。なおこの現象はインフルエンザ菌でも同様に、集団生活群で分離率は倍増している。

高齢者でのLVFX耐性肺炎球菌の分離率に関しては、著者らも臨床分離の肺炎球菌273株の感受性を測定した結果、全株でのLVFX耐性肺炎球菌の平均分離率が1.4%に対して65歳以上では4.2%と高値であったことを、第54回日本化学療法学会総会(2006年)で発表している。また山本ら²⁰⁾は2007年に、老健施設の発熱患者から分離された肺炎球菌株8株のうちすでに5株(63%)がLVFX耐性株であったと報告し、2014年には菊池ら²¹⁾が、高齢者施設での肺炎球菌感染症の施設内流行を報告している。すなわち肺炎球菌の院内感染が存在することは明らかであり、また高齢者間でLVFX耐性肺炎球菌による感染が高率に存在していることも理解される。

5. 耐性菌と高齢者施設対策

今後は地域の療養型病院や高齢者施設でのサーベイランス機能を強化し、さらに耐性菌のreservoir riskの防止のためには、高齢者施設内での感染対策担当者育成や介護職員研修、infection control team (ICT)による介入、そして保険適応の拡大や財政的支援制度の確立なども必要と考える。参考として日経メディカルが2017年10月に発表した高齢者施設の管理医師898人の感染症アンケート調査での「今後、施設内感染症対策で必要と思われる要項」の結果では、感染対策責任者の設置、ICTの設置、定

期的な施設内研修会の実施、新たな診療報酬加算、そして外部専門職による視察指導の順に回答数が多かった。

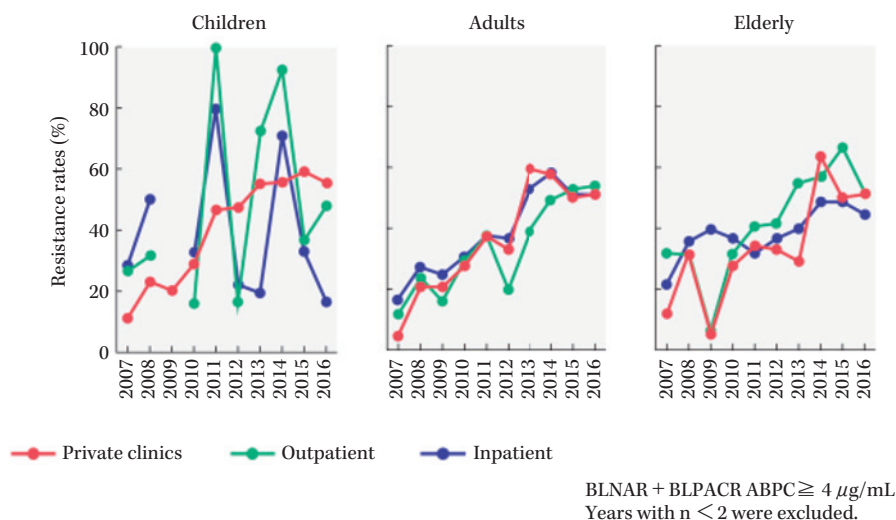
朝野(大阪大学)は第90回日本感染症学会総会(2016年)で、大阪北摂地域でのカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE)の便中分離率が、急性期病床の病院群で3.4%に対し慢性期病床を含む病院群では14.8%と高く、長期入院患者でのCRE拡散とさらに無症候性キャリアとして介護施設でもCRE蔓延のリスクがあることを指摘している。またその対策として、「医療・介護感染対策ネットワークの構築」による耐性菌抑制を提言している。

先の日経メディカルの高齢者施設の管理医に対するアンケートでも、直近の1年間で施設内流行を経験した感染症には、インフルエンザ(*Influenza virus*)、ノロウイルス(*Norovirus*)、疥癬(*scabies*)、結核(*tuberculosis*)以外にも、耐性菌感染としてPRSP, MRSA, BLNAR, キノロン薬耐性肺炎球菌(quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*)の流行を、372名(41%)の管理医が経験している(Table 1)。このように高齢者施設では多くの耐性菌感染が、予想を超えた頻度で発生していると想像できる。そしてこの耐性菌感染患者の転院による、耐性菌の病院間拡散も大きな問題である。いかに高次病院が院内感染対策を徹底しても、高齢者施設からの転院患者が次々と耐性菌を持ち込めば、院内耐性菌問題の終息は望めない。

管理医の感染流行時の経験談を解析してみると、キーワードは流行、感染源、混乱、困難、限界、結果の6つのカテゴリーに分類された。それぞれの詳

Table 2. Details of problems in outbreaks in institutions for the elderly (104 doctors)

Key words	Contents of details				
Outbreak	repeating	continuity	long period	resistant strains	incomplete avoidance
Contagiousness	transferred	hard to treat	expansion	techniques of isolation	
Confusion	absence of specialist	fault of administration	ignorance of staff	non-cooperation of staff	anxiety of patients
Difficulty	control of administration	infection control	treatment of infection	extra-space for isolation	
Limits	medical equipment	variety of antibiotics	medical budget	number & power of staff	standard precautions
Outcome	closing of wards	infection of staff	reduction in income	fatal case	

Fig. 5. Annual changes in ABPC resistance rates of *Haemophilus influenzae* by age

細を読み解くと、高齢者施設での感染流行の本質が見えるとともに、効果的な対策のヒントも得られると考える (Table 2)。2017年3月に全国老人保健施設協会が会員に行った全国アンケート調査報告では、「感染症対策をしても、施設内流行はいつでも発生するという認識が必要である。従って予防だけでなく、発生時に適切な対応を取れる準備が重要である。抗菌薬に対する認識は、老健施設の若年層や医療職以外の職員で認識が薄い傾向があり、これらの層へのより一層の周知が必要である。」と述べている²²⁾。今後は介護療養型医療施設や医療療養病床のみならず介護老人保健施設、特別養護老人ホームなども医療・介護感染対策ネットワークに包含して、地域のすべての高齢者施設を対象に耐性菌対策を進める必要がある。またここまでに提示された高齢者施設での対策案は、すべてに喫緊の必要性があり、アクションプランを企画する際には、優先順位よりも早期より実践可能な項目から始めることが大切ではないだろうか。

6. 主要耐性菌の分離率と経年的動向—インフルエンザ菌, MRSA, 大腸菌—

ABPC耐性インフルエンザ菌の年次推移は、小児の開業医株はこの10年間で10%台から60%まで増加傾向を見せている。また成人・高齢者でも外来・入院ともに毎年耐性株が増加しており、同様に10年前の10%台から最近では60%を超え、インフルエンザ菌感染を治療するに際してはABPC耐性を常に念頭に置く必要がある (Fig. 5)。そのABPC耐性インフルエンザ菌16,459株の耐性パターンを集計比較すると、年齢、由来を問わず、BLNAR, Low-BLNAR, β -lactamase nonproducing ampicillin susceptible (BLNAS) 等の頻度は全患者層で同様のパターンであった (Fig. 6)。すなわちAMR問題の一因として、「地域での耐性遺伝子の拡散」も大きな影響を与えている。

MRSAの年次推移は、小児では株数が少ないため、一定の傾向は判断できない。高齢者は成人に比べて外来60%、入院70%と耐性率がともに成人より10ポイントほど高く推移しているが、全体的に

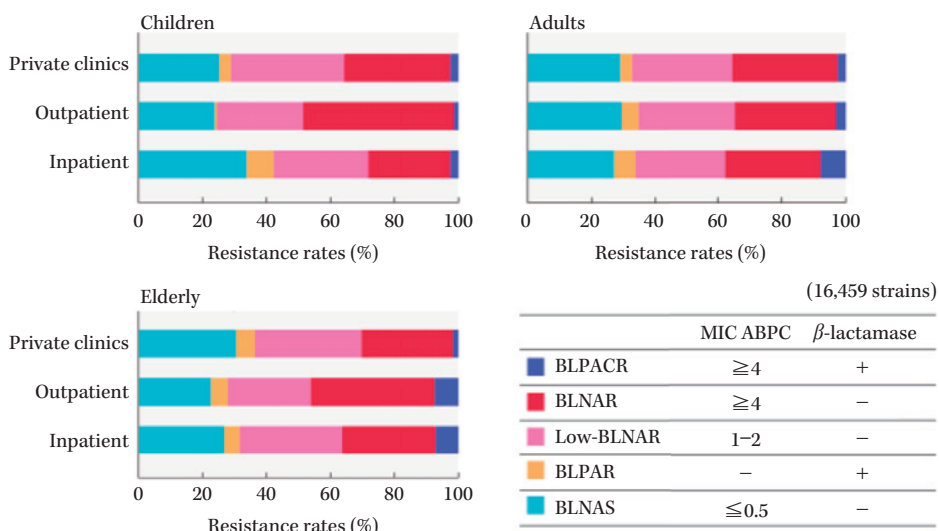


Fig. 6. Classification of ABPC-resistant patterns of *Haemophilus influenzae* by age

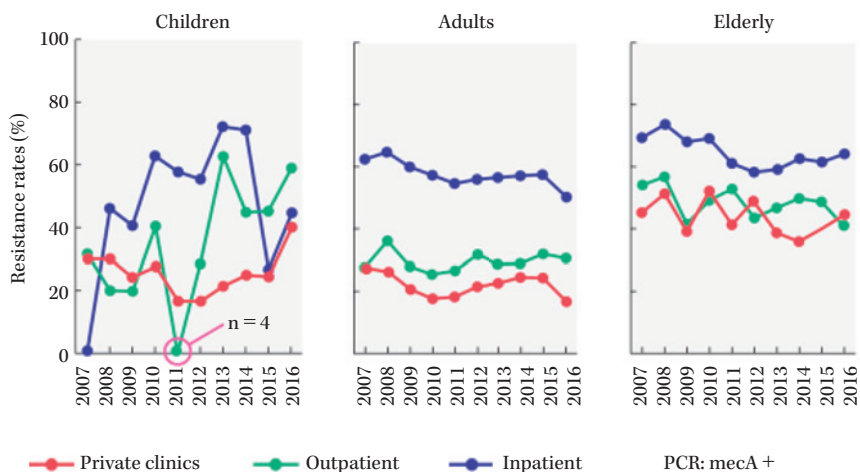


Fig. 7. Annual changes in MRSA isolation rates of *Staphylococcus aureus* by age

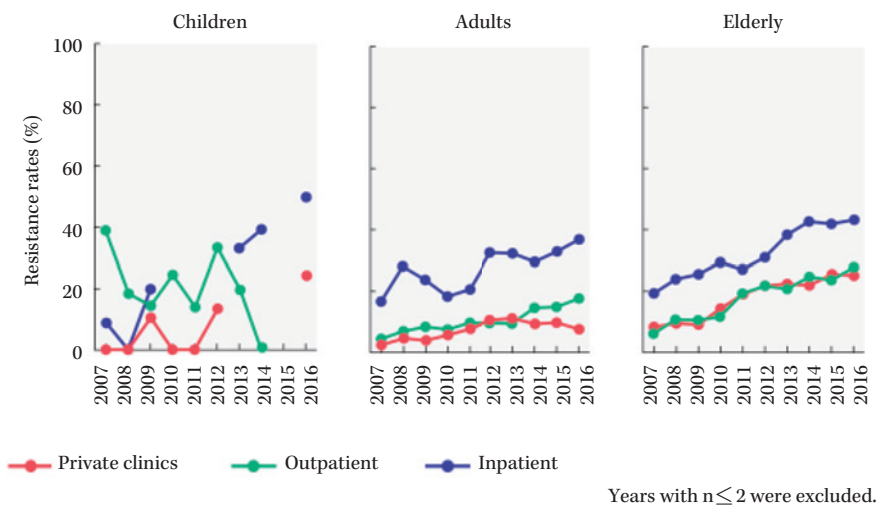


Fig. 8. Annual changes in ESBL isolation rates of *Escherichia coli* by age

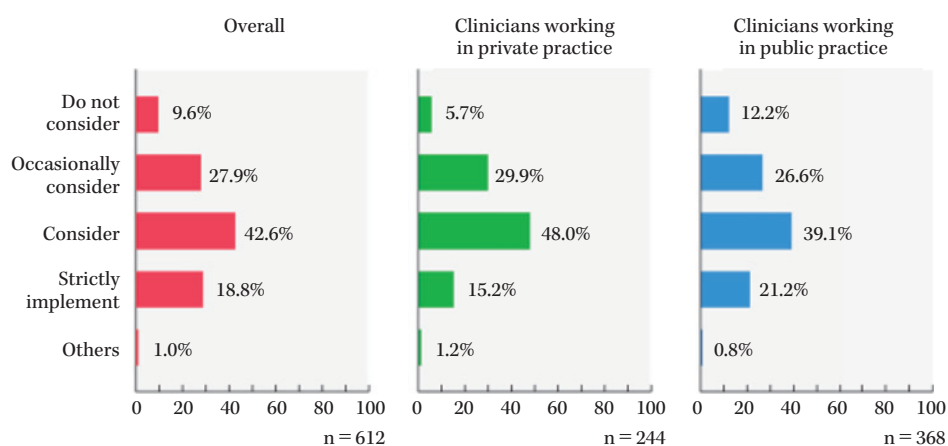


Fig. 9. Clinical practice for appropriate use of oral antimicrobial drugs for common cold patients

はこの10年間で分離率に大きな変動は認められていない (Fig. 7)。尿路由来の大腸菌 ESBL の年次推移は、この10年間に全患者層で増加し、現在では外来で20~30%、入院では40%を占めるにいたっており、外来での治療効果にも影響が大きく、今後の動向が注目される (Fig. 8)。

これら主要耐性菌5種の最近10年間の感受性動向を見てみると、従来からの「開業医株では耐性菌の分離率が非常に高いのではないか」という予想とは異なり、開業医株は病院外来株とほぼ同じ耐性率と耐性動向であったことは特筆すべき結果であった。

7. 臨床医に対する意識調査—かぜ症候群—

次に著者が実施した臨床医を対象にした「かぜ症候群ならびに外来感染症への経口抗菌薬投与の意識調査」の結果について述べる。調査方法はインターネット・リサーチで、調査期間は平成29年1月からの5週間である。アンケートの送付対象は知人医師、プライマリケアの mailing list (ML)、大学同窓会の ML、各地医師会の ML などと、さらに協力いただいた先生方からの2次、3次拡散である。アンケートの回答者数は612名で、開業医が40%、勤務医が60%と、ほぼわが国の比率と同じであった。年齢は30代から60代の現役医師を主体とし、男性医師が87%である。診療科は内科が69%と最多で、次いで小児科16%、そして整形外科4%、泌尿器科4%などであった。ところで今回の回答者は、積極的にインターネットで情報収集し、自らアンケートに回答をされた方々であり、AMR問題に比較的意識の高いサンプル・バイアスは多少あると考える。

以下、アンケート結果の一部を紹介する。

今回のかぜ症候群の定義は「咽頭痛、咳、鼻汁、微熱、倦怠感を主体としたカタル様疾患で、明らかな細菌性咽頭炎・扁桃炎は除く」とした。まずかぜ症候群に対する経口抗菌薬の適正使用の意識について、「積極的に考慮・厳密に考慮している」は回答者全体の61.4%で、開業医と勤務医でも同じ比率であり、これは臨床医の半数以上が経口抗菌薬の適正使用を意識している結果であった (Fig. 9)。かぜ症候群に対する抗菌薬を投与する割合では、「かぜ症候群患者の0~10%未満」が全体で60%と最も多く、内訳では開業医が50%、勤務医が66.8%で、それ以降は開業医が勤務医より投与割合が少しずつ高い結果であった。すなわち、かぜ症候群患者に開業医は勤務医よりも抗菌薬を有意に多く処方していたが ($P < 0.001$)、臨床的にはその処方行動の差はそれほど大きいものではなかった (Fig. 10)。

参考として日経メディカルが2017年8月に実施した、著者と同じかぜ症候群の定義で同じ設問文章のアンケート調査結果 (回答数3,981名) では、抗菌薬処方率が「かぜ症候群患者の0~10%未満」が全体で50.8%と最も多く、内訳は開業医が37.6%、勤務医が54.1%という結果であった。ちなみに「0~30%未満の処方率の合計」で両アンケートを比較すると、著者のアンケートでは全体81.8%、開業医72.1%、勤務医88.3%であり、日経のアンケートでは全体81.2%、開業医70.2%、勤務医84.1%と、ほぼ近似した結果であった。今後、感染症学会・化学療法学会合同の外来抗菌薬適正使用調査委員会によ

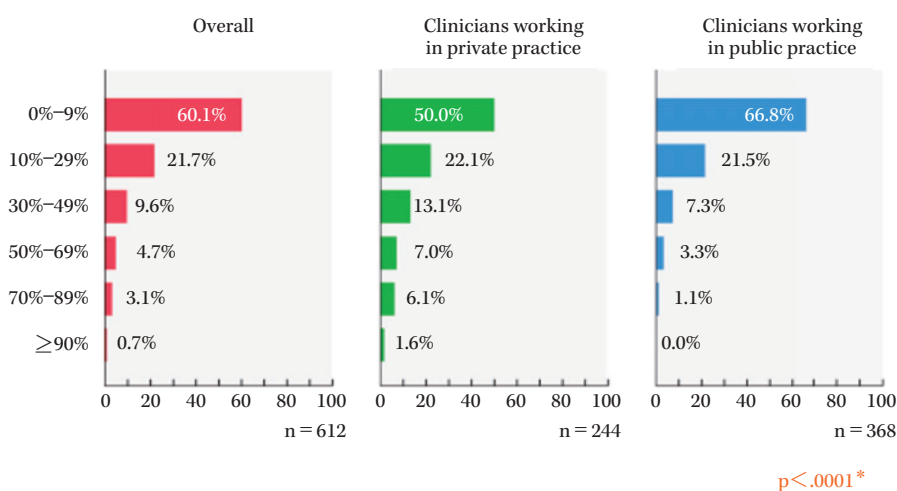


Fig. 10. Percentages of administering oral antimicrobial agents for common cold patients

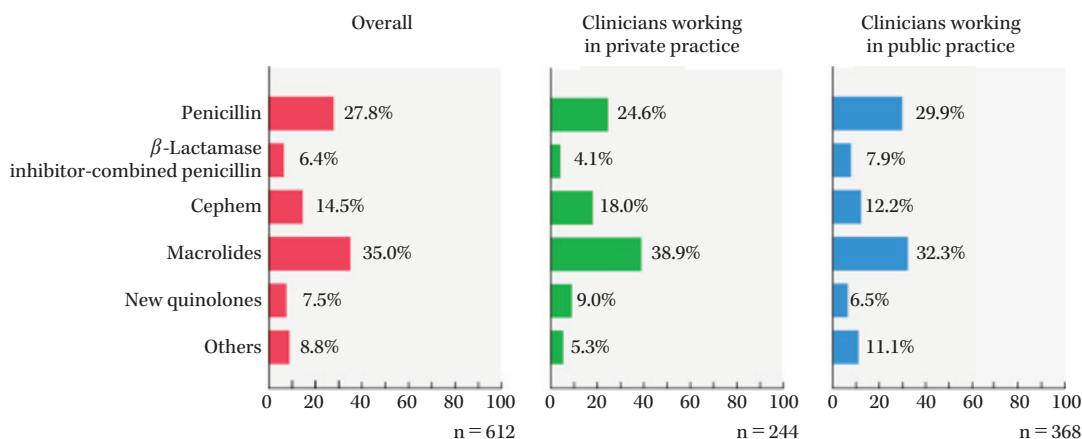


Fig. 11. Oral antimicrobial agents most commonly administered for common cold patients

る全国の臨床医意識調査が計画されているが、その調査結果の詳細が待たれる。

ところで二木教授（昭和大学）より伺った民間医療情報会社のデータでは、2006年と2015年で全科での呼吸器疾患の経口抗菌薬処方件数を比較すると、急性上気道感染症では、2006年の経口抗菌薬の処方件数3,600万件が、2015年には2,300万件へと35%も減少している。経口抗菌薬の約70%は開業医で処方されているといわれているので、処方件数の35%減少は開業医も処方件数を減らしていると考えられる。一方、肺炎では、2006年の720万件から2015年にはペニシリン薬とキノロン薬を中心にして1,190万件と64%も増加している。これは小児マイコプラズマのキノロン薬治療や成人市中肺炎の外来治療の増加を反映した結果かもしれない。こ

のように急性上気道感染症での経口抗菌薬の処方件数が有意に減少していることは、先に述べたかぜ症候群の臨床医アンケートの処方状況と矛盾しない結果と考えられる。

著者のアンケート結果に戻るが、かぜ症候群に最も多く投与する抗菌薬は、開業医も勤務医もマクロライド薬が最も多く、次いでペニシリン薬であった (Fig. 11)。これを科別で比較すると、内科はマクロライド薬が41.2%と最も多く、小児科はペニシリン薬が62.2%で、耳鼻科はセフェム薬とペニシリン薬がともに33.3%で、他科はセフェム系が30.5%で多く使用されていた。このように診療科によって頻用される薬剤が異なっていたことは、各科の特徴を反映して興味深い結果であった。かぜ症候群に抗菌薬を投与する理由としては、「ウイルス性か細菌性

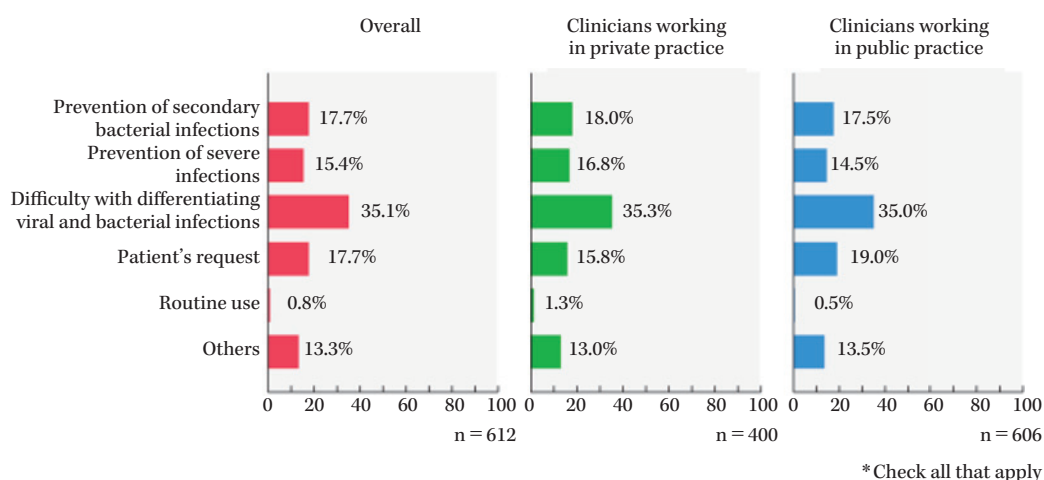


Fig. 12. Reason (s) for administering oral antimicrobial agents for cold symptoms

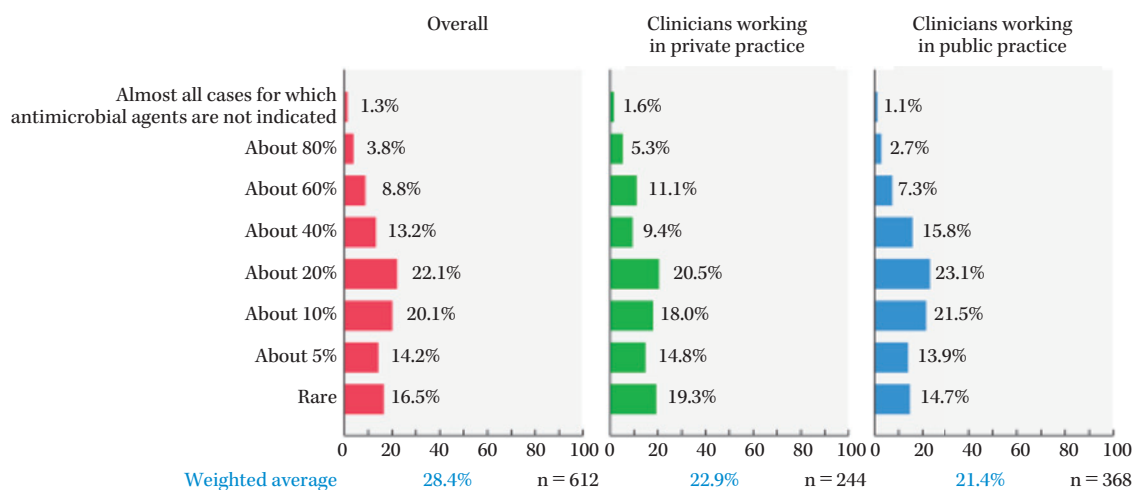


Fig. 13. Percentages of patients with common cold patients or their families who desire administration of antimicrobial agents even if they are not indicated

かの鑑別に苦慮する」が35%と最多で、次いで「細菌性二次感染の予防」と「患者の希望」が17%であり、複数回答の結果とはいえ特に勤務医で「患者の希望」が投与理由の第2位であったことは予想外であった (Fig. 12)。実際、かぜ症候群で患者が適応外でも抗菌薬を希望する割合は、患者の「10%または20%が希望する場合」が最も多く、さらに少ないながらも患者の60%、80%が希望するという回答もあり、全体の加重平均値は28.4%であった (Fig. 13)。現代においても、まだ患者側にこのような盲目的な抗菌薬信奉が存在することが明らかとなったが、これは今後の患者への啓発教育の重要性を強く考えさせ、例えば early exposure として中・高等学校での早期の啓発教育も必要と考える。

そのような患者側が抗菌薬を希望した場合の対応について、最も多い回答が「説明しても納得しない時には抗菌薬を処方する」であり、全体の回答率も56%と半数を超えていた。(Fig. 14)。すなわち、かぜ症候群で抗菌薬を希望する患者が多く、またその希望に押し切られて処方している医師の現状が見えてくる。一方、「説明して処方しない」医師は33%にとどまっていて、逆に「最初から患者の希望どおり処方する」のは開業医が12.7%と勤務医の5.2%より多かったことは予想内であった。かぜ症候群への抗菌薬適正投与と耐性菌増加の関係性については、「幾分は関係する」「大いに関係する」を合わせて92%の医師が関係性を認識しており (Fig. 15)、さらに「個々の医師の抗菌薬の適正使用が耐性菌抑制

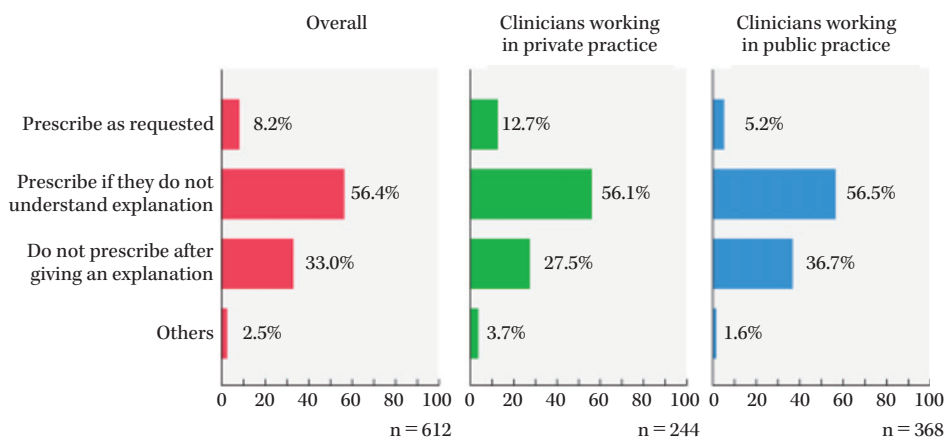


Fig. 14. Countermeasures for patients with cold symptoms or their families who desire administration of antimicrobial agents even if they are not indicated

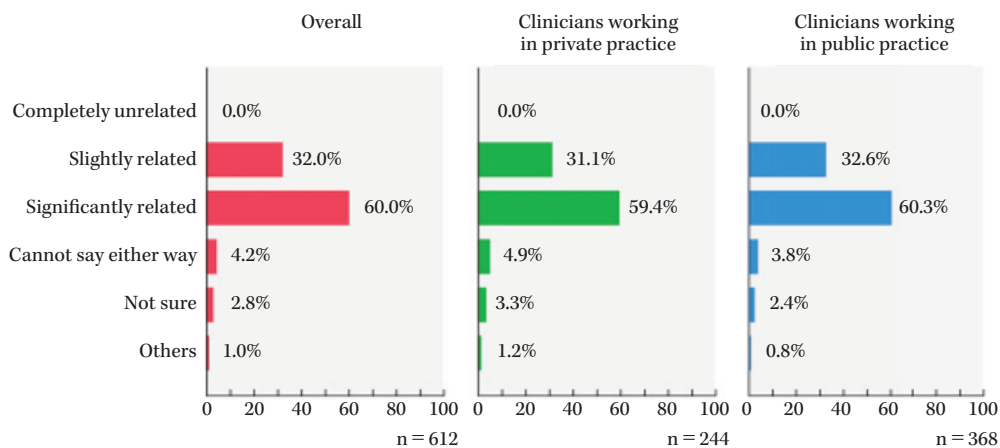


Fig. 15. Relationship between "administration of antimicrobial agents for common cold patients by clinicians" and "increase in resistant bacteria"

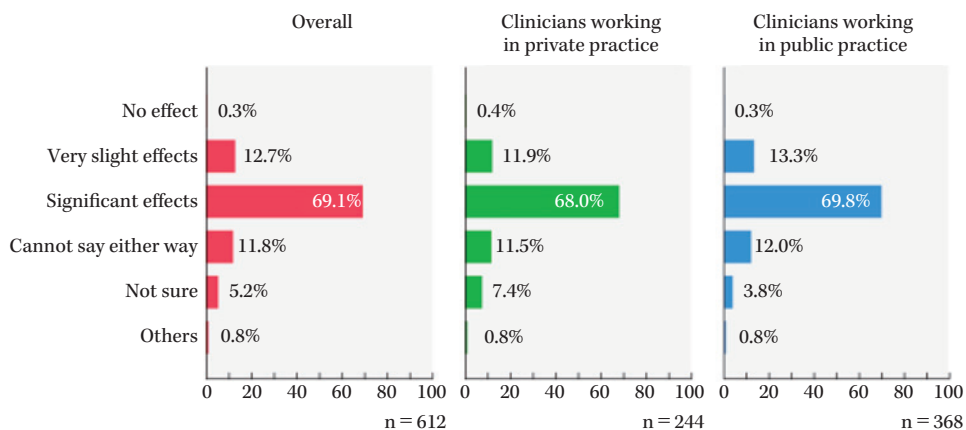


Fig. 16. Effects of "appropriate use of antimicrobial agents by clinicians" on the suppression of resistant bacteria

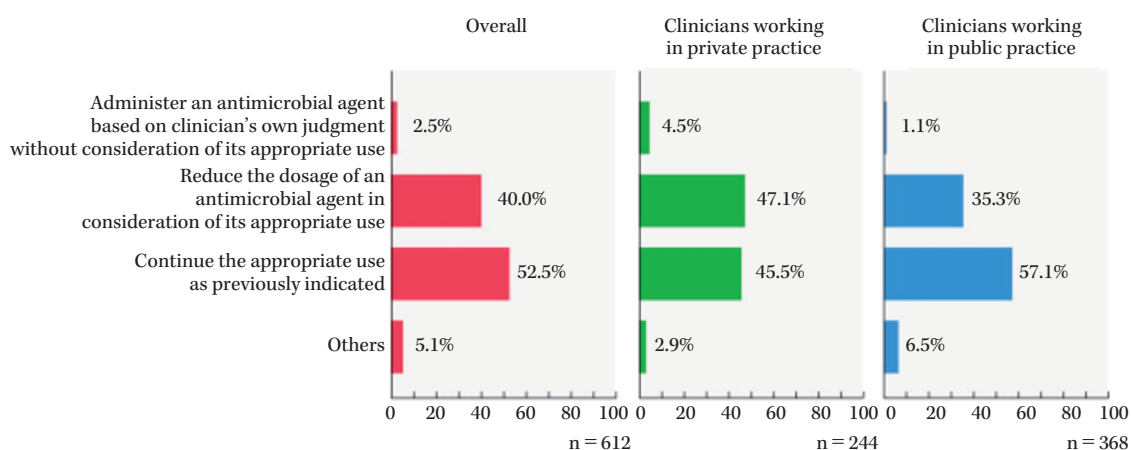


Fig. 17. Intention of "antimicrobial agent administration for cold symptoms" in the future

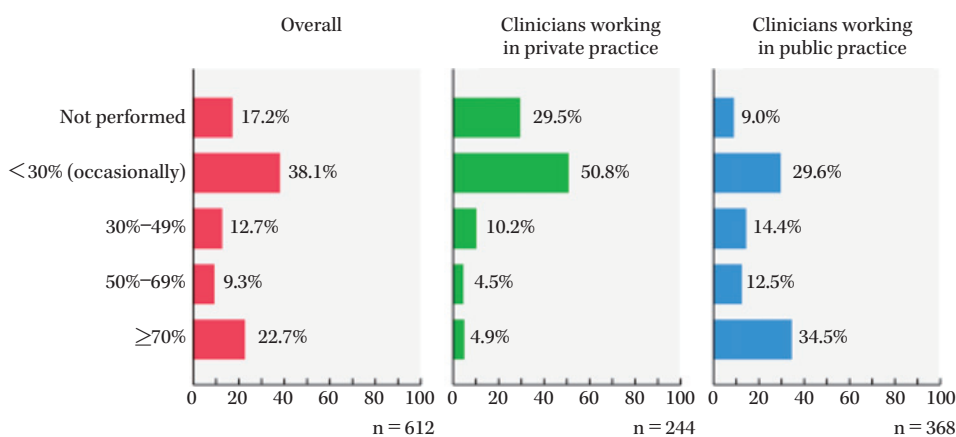


Fig. 18. Implementation rates of culture and drug susceptibility tests in treatment of infectious diseases in outpatient practice

に影響がある」と認識する医師が69.1%と過半数を占めていたことから (Fig. 16), 抗菌薬適正使用の重要性は広く浸透していると思われる。「今後のかぜ症候群に対する抗菌薬投与の姿勢」への問いでは、40%の医師が「適正使用を考慮して抗菌薬の投与を減らす」と考えており、AMRアクションプランによりこれらの医師から変革行動が起これば、早期からの対策効果が期待できる (Fig. 17)。

ところで日経メディカルが2017年9月に発表した先のかぜ症候群アンケートの診療科別の評価 (内科, 耳鼻科, 小児科) では, 小児科はかぜ患者への抗菌薬の処方率が「0~10%未満」が48.8%と多く, またペニシリン系抗菌薬の選択率も唯一高かった。さらに抗菌薬の投与理由として最も多かったのが, 他科と異なり「ウイルス性と細菌性の鑑別に苦慮」であり, 著者アンケートの科別評価でも「本人・家

族が抗菌薬を希望する割合」は小児科が「希望者が0~5%以下」が50%で, 他科に比べて最も多かった。これらの結果から, 小児科は他科に比較して抗菌薬の適正使用の意識が高く, その効果も上がっている印象がある。

8. 臨床医に対する意識調査—外来感染症とAMR対策—

外来感染症についての質問では, 外来での培養検査と感受性検査の実施率は, やはり対応する感染症の重症度の差を反映して, 開業医では低く勤務医では高かった (Fig. 18)。これを科別に見ると圧倒的に泌尿器科の実施率が高く, 外来で耐性菌に苦慮する症例が多いことが想像される (Fig. 19)。薬剤耐性菌感染により治療に難渋した経験率は, 全体で60.7%であり, その経験率は開業医, 勤務医で大きくは変わらなかった。しかし科別では, 内科, 小児

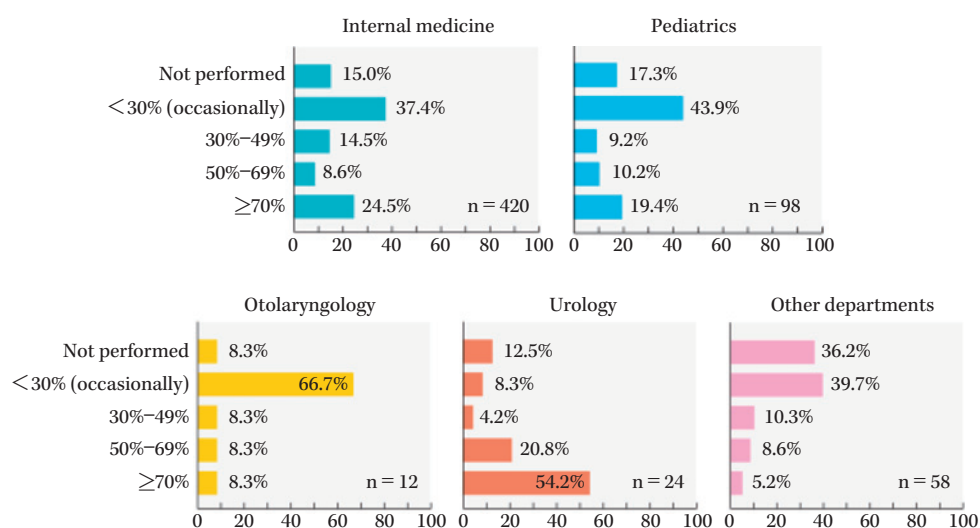


Fig. 19. Implementation rates of culture and drug susceptibility tests on treating infectious diseases in outpatient practice (by department)

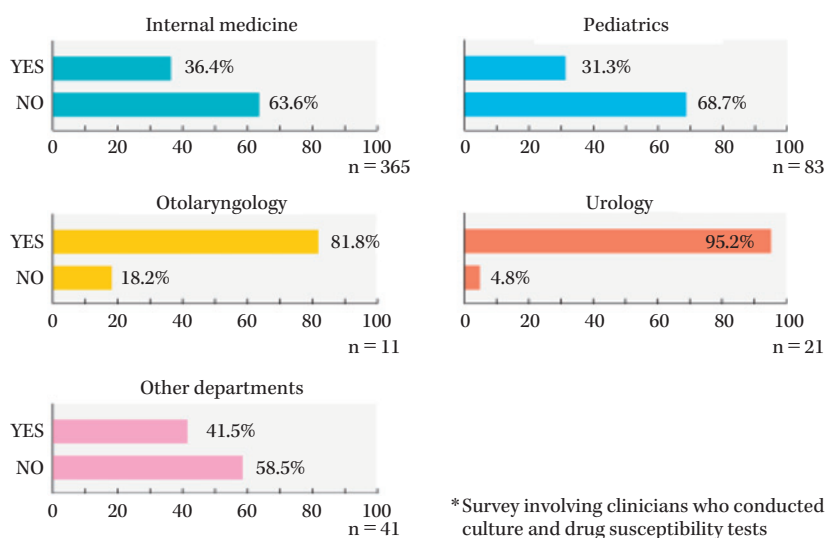


Fig. 20. Percentages of outpatients whose treatments were complicated by drug-resistant bacterial infection (by department)

科、他科に比較して、耳鼻科 81.8%、泌尿器科 95.2%と著明に高く、ここでも診療科の特殊性が認められた (Fig. 20)。外来感染症において耐性菌で難渋した感染部位と起炎菌の組み合わせでは、「腎泌尿器での ESBL 菌」が最も多く、感染部位別では腎泌尿器、呼吸器が、起炎菌別では ESBL 菌と緑膿菌がそれぞれ上位であった (Fig. 21)。

次に国民や臨床医に対してアクションプランを主導する重要な機関について聞いた結果は、全体で厚労省 27.4%、医学部教育 23.7%、日医の教育 17.5%

という回答が上位であり、開業医、勤務医別でも同じ傾向であったが、製薬会社や関連学会の参画にも 10% 以上の回答があった (Fig. 22)。最後に優先度の高いアクションプランを聞いたところ、国民・臨床医への広報・啓発強化が全体で 31.2% と最も多く、次いで外来マニュアル作成、行政によるサーベイランス強化、家畜への抗菌薬投与厳密化、そして抗菌薬の保険適応厳密化が上位であった (Fig. 23)。その他にも、不適切投与の医師指導や新規抗菌薬開発、国際間協力にも期待する回答もあった。最後の 2 つ

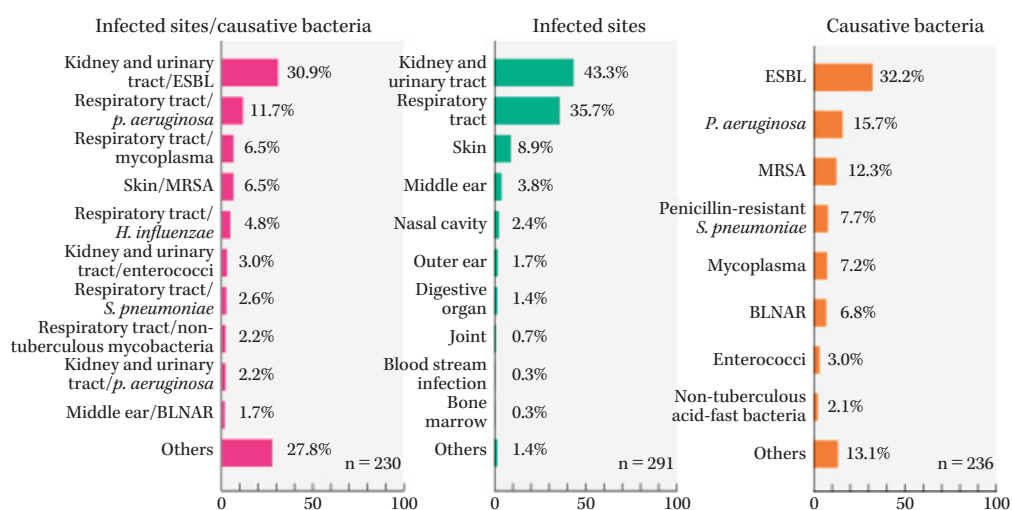


Fig. 21. Infected sites and causative bacteria commonly observed in intractable cases in outpatient practice

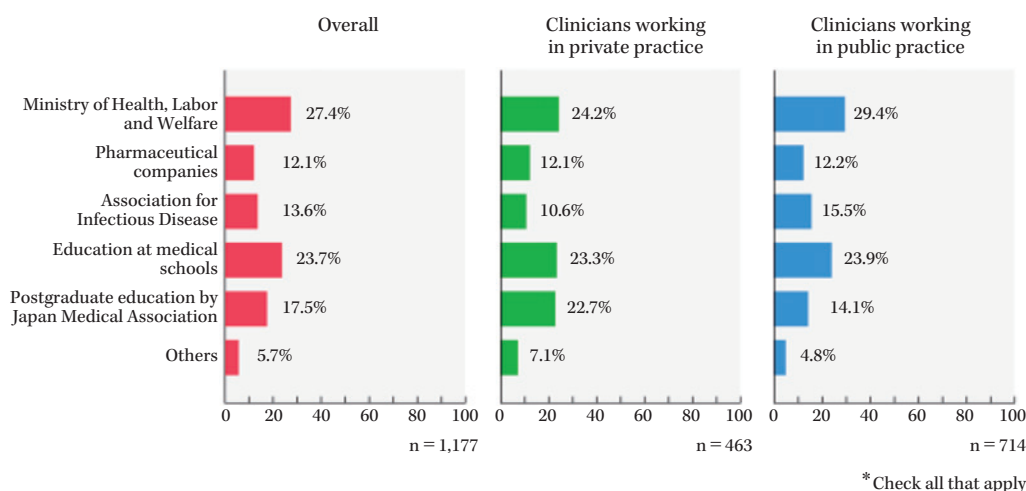


Fig. 22. Organizations that should play an important role in publication and education for the public and clinicians regarding the “appropriate use of antimicrobial agents in outpatient practice”

の質問で、いずれの項目にも一定数以上の回答が寄せられたことから、現在の臨床医はすでに広範な視野で AMR 問題を捉えていると考えられる。

以上のアンケート結果から考察すると、今回の検討では、開業医は勤務医よりもかぜ症候群の患者に多く抗菌薬を処方している傾向があるが、抗菌薬適正使用の意識を含めてその差はそれほど大きいものではなかった。その理由には、ここ 30 年間の医学部感染症教育の効果、ICT の活動効果、適正教育を受けた多数の若手医師の開業医参入、インターネットでの情報流通の発達、またメディアの医学情報などの反映が考えられる。今後のさらなる詳細な

意識調査は必要ではあるが、今回の結果からは、職域を超えて適正使用の意識が平準化している現状が透見される。先に述べた開業医株と病院外来株の耐性度に差がなかったことも、この平準化を反映しているとも考えられる。そして AMR 問題のアクションプランとしては、国民・患者サイドへの抗菌薬適正使用の啓発・教育が最優先であり、一方、多くの臨床医は抗菌薬適正使用を理解し受諾しており、今後アクションプランを実施した場合には、早期からの改善効果が期待される。実は今回のアンケート調査で多くの開業医から、「自分の外来診療を見直す非常にいい経験になった」という感想が寄せられた。

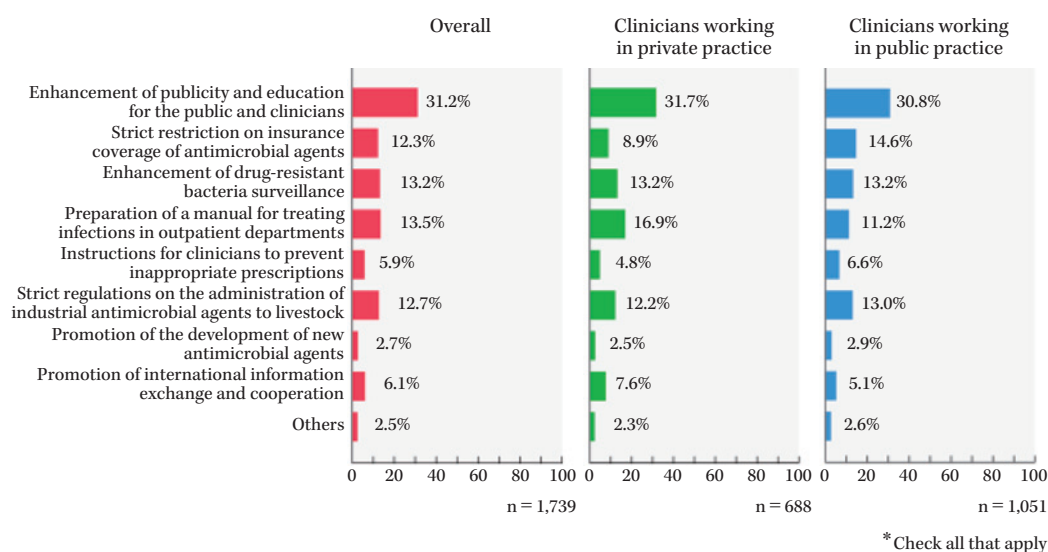


Fig. 23. High-priority activities to solve problems with antimicrobial resistant bacteria in outpatient practice

そこでアクションプランの最初には、臨床医個人が外来感染症診療をセルフ・チェックできる教育プログラムの実施も効果的ではないかと考える。

謝 辞

稿を終わるにあたり、菌種同定、遺伝子検査、感受性測定を実施いただきましたNPO法人CREC ネット薬剤感受性サーベイランス研究会（現 ひびき AMR 研究会）の岡聡美、篠崎久輝、大野潤一、本多宏光、宮本照美、野見山涼子、上田舞衣子の各氏に心より感謝申し上げます。また健常小児上気道細菌叢プロジェクトを支援いただきましたNPO法人医療情報支援ネットワーク（JASMIN）の岸純、笹木浩の両氏に感謝いたします。そしてアンケート調査を監修いただきました宮良高維教授（関西医大）、掛屋弘教授（大阪市大）、渡辺大貴先生（京都大学、和歌山日赤病院）に御礼申し上げます。続いてアンケート調査の実施、集計にご助力いただきました（株）デーブインパクトの若杉亜矢、泰田智代、富本充昭の各氏、そして各種アンケートに共同参画をさせていただいた（株）日経メディカル社の小坂橋律子氏に感謝を申し上げます。さらに平成16年設立以来、NPO法人「薬剤感受性サーベイランス研究会」にご支援、ご協力いただきました、アボットジャパン株式会社、MSD株式会社、杏林製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、田辺三菱製薬

株式会社、中外製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ（アイウエオ順）の各社に心より深謝申し上げます。最後に、ご高閲をいただいた齊藤厚元教授（琉球大学）に感謝申し上げます。

利益相反自己申告：中浜力，村谷哲郎とも申告すべきものなし。

文献

- 1) 田坂桂千：外来における抗菌薬投与の留意点。Pharma Medica 2001; 19: 33-40
- 2) Kenealy T, Arroll B: Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 20: CD000247
- 3) Higashi T, Fukuhara S: Antibiotic prescriptions for upper respiratory tract infection in Japan. Intern Med 2009; 48: 1369-75
- 4) Drug Resistance. SCIENCE 2008; 321: issue5887
- 5) Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S: Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. Lancet Infect Dis 2010; 10: 17-31
- 6) Harris A, Hicks L, Qaseem A: Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Ann Intern Med 2016; 162: 1-10
- 7) Fleming-Dutra K, Hersh A, Shapiro D, Bartoces M, Enns E, File Jr T, et al: Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. JAMA 2016; 315: 1864-73

- 8) Gulliford M: Safety of reduced antibiotic prescribing for selflimiting respiratory tract infections in primary care: cohort study using electronic health records. *BMJ* 2016; 354: i3410
- 9) The evolving threat of antimicrobial resistance Options for action WHO; WHO Press, Geneva, Switzerland, 2012
- 10) 中浜 力：かぜ症候群に対して盲目的に抗菌薬を投与してはいけない。治療 2003; 85: 1070
- 11) Tomii K, Matsumura Y, Maeda K, Kobayashi Y, Takano Y, Tasaka Y: Minimal use of antibiotics for acute respiratory tract infections: validity and patient satisfaction. *Intern Med* 2007; 46: 267-72
- 12) 武内 一：抗生物質を使用しなければ，小児医療における耐性菌は確実に減少する。外来小児 1999; 2: 51-6
- 13) 尾崎明子，三浦紀子，山遠 剛，山本雅樹，武市知己，横畠悦子：当院小児科・耳鼻咽喉科外来における抗菌薬の選択と当院での分離菌の薬剤感受性。日小児呼吸器会誌 2007; 18: 73-7
- 14) 田坂佳千：かぜ症候群の病型と鑑別疾患。今日の治療 2006; 13: 1209-15
- 15) Silverman M, Povitz M, Sontrop M, Li L, Richard L, Cejic S, et al: Antibiotic prescribing for nonbacterial acute upper respiratory infections in elderly persons. *Ann Intern Med* 2017; 166: 765-74
- 16) 中浜 力：診断キットの必要性と診断によるアウトカム。総合臨床 2006; 55: 2819-25
- 17) Matsumoto T, Muratani T, Nakahama C, Tomono K: Clinical effects of 2 days of treatment by fosfomycin calcium for acute uncomplicated cystitis in women. *J Infect Chemother* 2011; 17: 80-6
- 18) 中浜 力 編：市中肺炎の外来マネジメント，医薬ジャーナル社，東京，2004
- 19) Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, Akishita M, Ito H, Toba K, et al: Redefining the elderly as aged 75 years and older: proposal from the joint committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 1045-7
- 20) 山本 章，小西一郎，熊田全裕：介護老人保健施設における感染症と耐性菌（1）微熱患者の咽頭ぬぐいと尿路感染症患者の尿から検出された病原細菌の薬剤耐性。日老誌 2007; 44: 331-8
- 21) 菊池隆秀，坂巻文雄，谷山大輔，土橋西紀，山岸拓也，北原光夫：指定介護老人福祉施設における血清型 11A 肺炎球菌性肺炎のアウトブレイク。感染症誌 2014; 88: 149-54
- 22) 公益社団法人全国老人保健施設協会 編：介護施設における多剤耐性菌を含む感染症への適切な対応のあり方に関する調査研究事業報告書，東京，2017

The problem of bacterial antimicrobial resistance in outpatients and the appropriate use of oral antimicrobial agents

Chikara Nakahama¹⁾ and Tetsuro Muratani²⁾

¹⁾ Nakahama Clinic, 2-15-3 Nakamiya, Asahi-ku, Osaka, Japan

²⁾ Kyurin Medical Laboratory

The appropriate use of antimicrobial agents is a major countermeasure against drug-resistant bacteria in outpatient practice. The isolation rates of some drug-resistant bacteria have been reduced, but no satisfactory results have been obtained. Additional countermeasures should be taken to counteract emerging new drug-resistant bacteria. According to drug-resistant bacteria surveillance over the past 10 years, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) has decreased in outpatients, and levofloxacin (LVFX)-resistant *S. pneumoniae* has rarely been isolated in outpatients, but the isolation rate of these bacteria has increased by 25% on average in adult and elderly inpatients, and nosocomial infections were detected in some facilities for the elderly. In the future, extensive monitoring should be implemented by promoting drug-resistant bacteria surveillance in facilities for the elderly in the community and taking countermeasures against nosocomial infections to prevent the future emergence of multidrug-resistant *S. pneumoniae*. The emergence of β -lactamase-negative ABPC-resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae* has been increasing. The frequencies of BLNAR, Low-BLNAR, and β -lactamase nonproducing ampicillin susceptible (BLNAS) *H. influenzae* are comparable among all patients in the area, suggesting that the spread of drug-resistance genes in the area is also a cause of antimicrobial resistance (AMR). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is uncommon in children, but is common (50%–70%) in adults and the elderly, with no significant change in the isolation rates over the past 10 years. Extended-spectrum β -lactamase-producing (ESBL) *Escherichia coli* is increasing in all patients, including children, accounting for 20%–30% in outpatients and 40% in inpatients. Of note, no significant difference was observed in either resistance rates or temporal changes in any drug-resistant bacteria between private clinics and outpatient departments. According to a survey on the appropriate use of antimicrobial agents in clinicians, their awareness regarding compliance has improved, but remains insufficient, necessitating continuous education for clinicians working in private or public practice. In addition, many patients blindly rely on antimicrobial agents even today. Therefore, education for the public is considered to be a top priority. On the other hand, many clinicians understand the importance of changing prescriptions for the appropriate use of antimicrobial agents. Thus, various AMR action plans should be implemented in the future to bring about an improvement from the early stage.