

# 小児科領域におけるこれからの 薬剤耐性菌（AMR）対策

宮入 烈

国立成育医療研究センター感染症科・感染制御部\*

受付日：2018年9月12日 受理日：2019年1月15日

小児は感染症に罹患する機会が多く、薬剤耐性菌対策の重要な標的である。しかし、小児感染症の主要な原因菌である肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌に対する第一選択薬の耐性化は過去20～30年で進み、代替となる広域抗菌薬に対する耐性化も進行が認められる状況である。これらを助長しているのが、市中感染症に対する外来における不適正な抗菌薬の使用である。抗菌薬適正使用を推進する手法は一部の入院医療機関において開発が進み、広域抗菌薬処方許可制の導入や感染症専門医のコンサルテーションは、抗菌薬の削減のみならず、感受性の回復や感染症予後の改善に寄与している。一次診療における有効な介入手段は明らかではないが、公的ガイドラインの導入、処方量のモニタリング、地域連携による介入手法の開発が進められている。

**Key words:** antimicrobial resistance, pediatric infectious diseases, antimicrobial stewardship

## はじめに

薬剤耐性菌（antimicrobial resistance：AMR）を制御するためには耐性菌をつくらないことと広げないことが重要であり、医療現場においては感染対策と抗菌薬適正使用が軸となる。小児は感染症に罹患する頻度が高く、感染症伝播の感染源となることや、抗菌薬処方機会が多いことが知られており、AMR対策の重要な標的である。本稿では、小児におけるAMR対策の現状と抗菌薬の適正使用を推進するための方策を論ずる。

## 1. 小児科領域におけるAMRと抗微生物薬処方の実態

### 1. AMRの現状

AMRは本来有効な抗菌薬が無効となった細菌であり、新しい抗菌薬の開発後まもなく当該薬剤に対する耐性菌が出現している（<http://amr.ncgm.go.jp/medics/2-1-1.html>）。中でも、主要な感染症の原因菌に対する第一選択薬の有効性の低下は日常診療の

あり方に大きな影響を及ぼす深刻な問題である（Table 1）。小児科領域においては市中感染の原因菌である肺炎球菌やインフルエンザ菌のペニシリンへの耐性化、第1世代セファロスポリン系が無効なメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、セファロスポリン系が無効な大腸菌をはじめとする腸内細菌〔基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ（extended-spectrum  $\beta$ -lactamase：ESBL）およびAmpC型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌〕の増加がこれにあたる（Fig. 1）<sup>1)</sup>。多くの小児感染症に対してかつては有効であったマクロライド系も、現在はほとんどの一般細菌が耐性を獲得しており、第一選択となるマイコプラズマについても50～90%が耐性である（Fig. 2）<sup>2)</sup>。入院中の免疫不全者や基礎疾患のある患者においては医療関連感染症や日和見感染症が問題となるが、原因菌としては上記に加えて緑膿菌や他のグラム陰性桿菌の高度耐性化が問題となっている。近年はそれぞれの耐性菌に対する治療選択薬であるカルバペネム系やキノロン系などの広域抗菌薬に対する耐性菌

\*東京都世田谷区大蔵2-10-1

Table 1. Common community-acquired pediatric infectious diseases, bacterial causes and choice of antibiotics

| Infectious diseases                | Common pathogens   | First-line antibiotics  |
|------------------------------------|--|---|
| Otitis media, sinusitis, pneumonia | <i>Streptococcus pneumoniae</i> ,<br><i>Haemophilus influenzae</i> | Amoxicillin (high-dose therapy; 90 mg/kg/day)<br>Penicillins (amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid)<br>$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant organisms may require third-generation cephalosporins |
| Pharyngitis                        | <i>Streptococcus pyogenes</i>                                      | Penicillin V<br>Amoxicillin   |
| Skin and soft-tissue infections    | <i>Staphylococcus aureus</i>                                       | First-generation cephalosporins (cephalexin)<br>Trimethoprim/sulfamethoxazole for MRSA  |
| Urinary tract infection            | <i>Escherichia coli</i>  | Cephalosporins  |

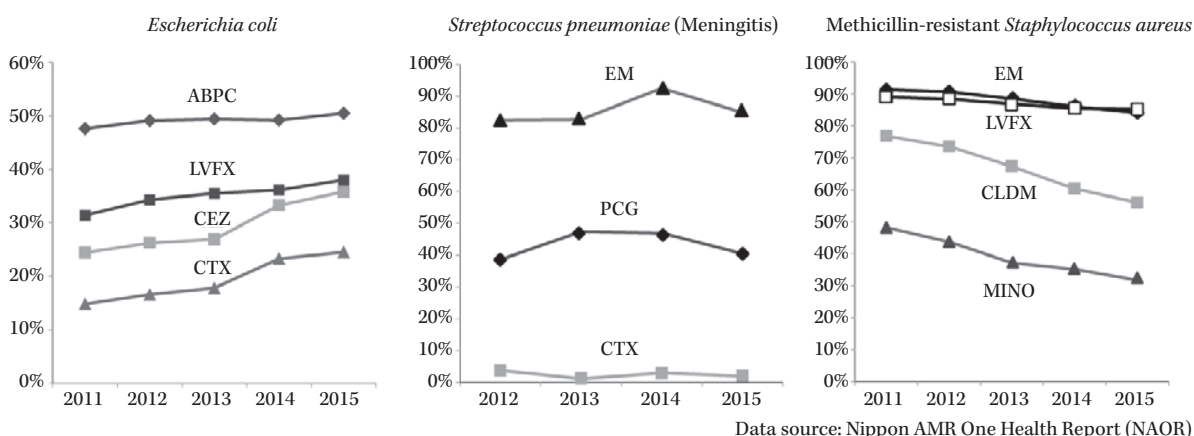
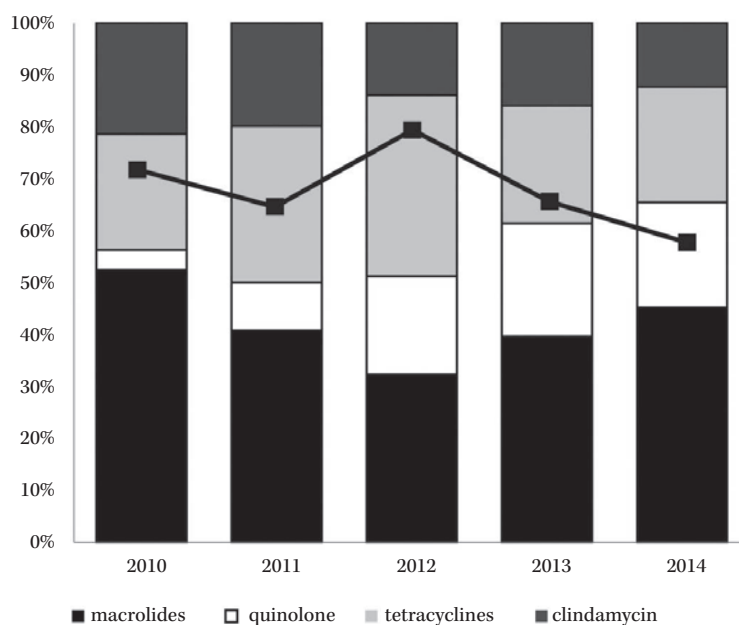


Fig. 1. Antimicrobial resistance to major pathogens causing community-acquired infections.

Abbreviations: ABPC, ampicillin; LVFX, levofloxacin; CEZ, cefazolin; CTX, cefotaxime; EM, erythromycin; PCG, penicillin G; CLDM, clindamycin; MINO, minocycline



Data adopted from references 2), 7)

Fig. 2. Rates of resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to macrolides and antibiotic prescription.

Table 2. Use of antimicrobials for community-acquired pediatric infectious diseases

| Disease                           | Target population                                       | Empiric choice  | Actual practice  | reference |
|-----------------------------------|---|---|--|-----------|
| Upper respiratory tract infection | Children less than 6 years old (2005-2014)              | Antibiotics not recommended   | Antibiotics prescribed for 66.4% of patients<br>Third-generation cephalosporins and macrolides comprise the major prescribed antibiotics | 5)        |
| Streptococcal pharyngitis         | Children 0-15 years of age (JMDC database)<br>N = 5,030 | Penicillins (first-generation cephalosporins recommended for patients with non-life-threatening penicillin allergy) | Third-generation cephalosporins comprise 58% of the prescribed drugs   | 6)        |
| Pneumonia due to mycoplasma       | Children 0-15 years of age (DPC database)<br>N = 51,633 | Macrolides<br>Non-responders: (under 8 years old, fluoroquinolones; 8 years or older tetracyclines)                 | Macrolides are prescribed for 40% of cases, clindamycin prescribed for 10% of cases  | 7)        |
| Acute gastroenteritis             | Children 0-15 years of age (JMDC database)<br>N = 4,493 | Antibiotics not recommended (moderate to severe cases of bacterial enterocolitis may require antibiotics)           | Antibiotics prescribed for 30% of cases<br>Fosfomycin prescribed for 70% of cases  | 8)        |

が増加し、市中においても広がりつつある<sup>1)</sup>。

## 2. 抗微生物薬処方の実態

国内における抗菌薬の処方量データについては、レセプトデータを利用した解析により実態が明らかになりつつある。処方量全体に占める抗菌薬のうち内服抗菌薬が94%を占め、15歳未満の小児の処方量が多いことが明らかになっている<sup>3)</sup>。小児における処方実態の解析では、1歳の小児をピークに5歳未満児への処方が多く、マクロライド系、第3世代セファロスポリン系の処方が圧倒的に多く、次いでペニシリン系、そしてニューキノロン系の処方も増加傾向であることが確認されている<sup>4)</sup>。個別の疾患に対する処方実態 (Table 2) については、上気道炎に対する処方が60%以上にあり第3世代セファロスポリン系、マクロライド系が多く<sup>5)</sup>、A群β溶血性連鎖球菌感染症についても過半数の処方が第3世代セファロスポリン系であることが確認されている<sup>6)</sup>。マイコプラズマ肺炎については、マクロライド系が従来過半数に処方されていたが、近年はテトラサイクリン系、キノロン系の処方が多く、クリンダマイシンの処方も1~2割を占める<sup>7)</sup>。対象となる患者層が必ずしも一致はしていないものの、既報の耐性菌検出率とマクロライド系の使用率は反比例する傾向があり、耐性菌と抗菌薬使用には密接な関係があることが想定される (Fig. 2)。急性胃腸炎については原因にかかわらずほとんどが、自然軽快する疾患であり、エンピリックな処方は推奨されてい

ない。しかし実態として抗菌薬処方は30%に上り、広域なスペクトルを有するホスホマイシンの処方が行われている<sup>8)</sup>。

## II. 小児科領域における AMR 対策

### 1. 入院患者に対する適正使用の推進

入院患者を対象とした抗菌薬適正使用の方策は定まりつつある。米国感染症学会 (IDSA) のガイドライン<sup>9)</sup>に加えて、国内からも学会合同のガイドラインが発行されている<sup>10)</sup>。成人でも小児においても抗菌薬管理プログラム (antimicrobial stewardship program) の骨子は感染症専門医によるコンサルテーションと処方制限や許可制の導入となっており、その他に付加的なアプローチとして感受性結果の報告を制限すること、治療の標準化、教育などが推奨され、各施設の実情に合わせて複数の方策をバンドルとして導入することが求められる。国内の小児病院における取り組みにおいても、上記のアプローチの導入により広域抗菌薬の大幅な削減効果と薬剤感受性の回復、コストの削減効果が確認されている<sup>11)</sup>。さらに、感染症専門医のコンサルテーションにより感染症予後の改善が図られているのは特筆すべきである<sup>12,13)</sup>。他の小児病院における取り組みもまた成果を上げており、小児病院ネットワーク活動の一環として、各病院における使用量調査とフィードバックをとおして、広域抗菌薬処方量の低下と感受性の回復が認められている。

## 2. 外来患者に対する経口抗菌薬の適正使用の現状

外来における抗菌薬の適正使用については、国内でも日本外来小児科学会が2005年にガイドラインを発行して以来<sup>14)</sup>、日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会<sup>15)</sup>、抗微生物薬適正使用の手引き<sup>16)</sup>などにより、いわゆるかぜ症候群に対する抗菌薬の不使用を推奨している。適正使用を推進している医師も相当数いる一方で、処方実態からは不適正と思われる処方はいくらも少なくないと考えられる。

### (1) 病院

経口抗菌薬についても、広域抗菌薬処方と同様の方策で処方制限をとおした削減と適正化が可能であることが報告されている<sup>11)</sup>。当院の小児救急外来では抗菌薬適正使用を推進しているが、発熱患者に対する抗菌薬処方率は5%程度であり、ガイドラインに則した診療が可能であることが示唆される。

### (2) クリニック等

これまでは外来における抗菌薬適正使用は各医師の裁量に基づき行われ、能動的にこれを推進する方策は存在しなかった。抗微生物薬適正使用の手引きの発行、そしてかかりつけ医制度のもと「小児抗菌薬適正使用支援加算」が算定可能となったことはこれを推進する大きなステップである。この加算の算定要件は、小児科専任の医師が、急性上気道感染症または急性下痢症で受診した初診患者（保護者）に対し、検査結果などをもとに抗菌薬を処方しない理由を説明し、内容を文書で提供した場合に算定できる。加算の趣旨としては小児において大多数を占める軽症患者の中から重篤な細菌感染症を見極めることに対する技術料としての側面と、かぜ症候群に対して抗菌薬が不要であることや再受診のタイミングについて患者教育を行うことの手間についての報酬であると捉えられる。継続的な啓発活動、手引きや加算の導入の効果については未検証であり今後の評価が必要である。

## III. 必要とされる対応

### 1. 小児における公的な診療ガイドライン

「抗微生物薬適正使用の手引き」は学童期以上の小児と成人を対象に、日常的に遭遇する急性気道感染症と急性下痢症を症状に基づき分類し、抗菌薬が必要な状況と不要な状況の線引きを明らかにしたものである<sup>16)</sup>。この手引きの対象外となる5歳未満の小児、特に3歳未満の乳幼児については、かぜ症候

群の中に異なる病態や鑑別すべき疾患が潜んでいることがあるので、小児の診療は鑑別となる細菌感染症を除外することが重要である。具体的な鑑別としては、見落とされがちな深部感染症や身体所見に表れにくい、尿路感染症や潜在性菌血症が挙げられ、これらを考慮したガイドラインが必要と考えられる。

### 2. 抗菌薬処方のモニタリングシステム

病院において抗菌薬適正使用を推進するうえで、処方量がモニタリングされ現場にフィードバックされることが重要である。小児における抗菌薬投与量は体重に依存するため総投与量やバイアル数で定量化するのは適当ではない。近年の検討では処方日数(DOT)が処方量の把握に有用であることが確認され、これを推進する有用な手立てとなっている。人的リソースやシステムが整備されている比較的規模の大きい病院においては、自施設の処方量を把握し経時的にモニタリングすることが可能となり、さらに共通のプラットフォームによる他の施設と比較検討が可能となりつつある (<https://j-siphe.ncgm.go.jp>)。

一次診療の現場において処方量を把握することは困難であり、比較する指標も存在しないのが実情である。現在進行中の研究班プロジェクトとして、府中医師会と薬剤師会の協力のもと調剤薬局から開業医の処方量を把握して、これをフィードバックする検討を開始している。自施設の処方量を他の医療機関と比較することで客観的に個々の開業医が自らの処方を評価することが目的である。当該検討をとおして判明したことは、医師ごとに処方量や処方パターンにバラつきが大きいことである。すなわち市中においては感染症診療の標準化がなされていないこと、適正使用について意識の差に大きな開きがあるという実情がある。

### 3. 介入手段の開発

個別の処方量を把握することの有用性や、適正使用を推進するための介入策は今後の検討課題である。処方権はあくまでも個々の医師にあり、適正使用の推進はおのおのの自主性に委ねられている。地域の医師会等で目標を共有し、受け入れやすい処方改定を促すことが現実的な手段と考えられる。具体的には、A群溶血性連鎖球菌に対する処方の第一選択薬をペニシリン系に統一することや、皮膚軟部組織感染症に対する選択薬を第1世代セファロスポリン



系に変更することなどが挙げられる。適正使用は社会全体のコンセンサス形成に伴い徐々に進むものと期待される。

#### 4. 小児の診療にあたる，非小児科医との協調

小児の感染症診療は小児科医以外の医師との協力のもとに成り立っている。したがって，小児に対する抗菌薬処方，耳鼻咽喉科医，内科医，皮膚科医，眼科医などによる処方が無視できない状況にある。また，診療科特有の処方パターンや，乳幼児への投与が推奨されない抗菌薬の不適切な処方も懸念される。他科の診療医との連携は重要な課題であり，今後の検討の対象である。

#### 謝 辞

本稿は，厚生労働省小児における感染症対策に係る地域ネットワークの標準モデルを検証し全国に普及するための研究（厚生労働科学研究班 H29-新興行政一般-002）の所見をまとめたものである。ご協力いただいた，世田谷区医師会，府中市医師会，町田市医師会，兵庫県医師会の関係者に深謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文献

- 1) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会：薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2017。厚生労働省，東京，2017
- 2) Tanaka T, Oishi T, Miyata I, Wakabayashi S, Kono M, Ono S, et al: Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Japan, 2008-2015. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1703-6
- 3) Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Ohmagari N, Yagi T: The first report of Japanese antimicrobial use measured by national database based on health insurance claims data (2011-2013): comparison with sales data, and trend analysis stratified by antimicrobial category and age group. *Infection* 2018; 46: 207-14
- 4) Kinoshita N, Morisaki N, Uda K, Kasai M, Horikoshi Y, Miyairi I: Nationwide study of outpatient oral antimicrobial utilization patterns for children in Japan (2013-2016). *J Infect Chemother* 2019; 25: 22-7. doi:10.1016/j.jiac.2018.10.002
- 5) Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami K: Prescription of antibiotics to pre-school children from 2005 to 2014 in Japan: a retrospective claims database study. *J Public Health (Oxf)* 2018; 40: 397-403
- 6) Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Miyairi I, Urayama K Y, et al: Recent patterns in antibiotic use for children with group A streptococcal infections. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 13: 55-9
- 7) Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Uda K, Miyairi I, Ogawa Y, et al: Recent trends in practice patterns and impact of corticosteroid use on pediatric *Mycoplasma pneumoniae*-related respiratory infections. *Respir Investig* 2018; 56: 158-65
- 8) Okubo Y, Miyairi I, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Urayama K Y, et al: Recent Prescription Patterns for Children with Acute Infectious Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018. doi:10.1097/MPG.0000000000002115
- 9) Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J, et al: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e51-77
- 10) 二木芳人，賀来満夫，青木洋介，川口辰哉，小阪直史，関 雅文，他：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス。日化療会誌 2017; 65: 650-87
- 11) 堀越裕歩，樋口 浩，相澤悠太，磯貝美穂子，伊藤健太，莊司貴代：薬剤耐性対策アクションプランの成果指標による小児病院の抗菌薬適正使用プログラムの評価。感染症誌 2017; 91: 936-42
- 12) Furuichi M, Furuichi M, Horikoshi Y, Miyairi I: Infectious Diseases Consultation Improves Treatment and Decreases Mortality by Enterococcal Bacteremia in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 856-60
- 13) Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, et al: Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis* 2017; 64: 69-73
- 14) 草刈 章，武内 一，西村龍夫，深澤 満，吉田 均，小児外来診療における抗菌薬適正使用のためのワーキンググループ：小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン—私たちの提案—。外来小児 2005; 8: 146-73
- 15) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017。協和企画，東京，2017; 272
- 16) 厚生労働省健康局結核感染症課 編：抗微生物薬適正使用の手引き 第一版。厚生労働省，東京，2017

## Action plan targeted at antimicrobial resistance in the field of pediatrics

Isao Miyairi

Division of Infectious Diseases, Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

Children are at an increased risk for infections and are important targets for the prevention of emergence of antimicrobial resistance. However, resistance against first-line agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*, which are the primary culprits of pediatric infectious diseases, has already emerged over the past 2-3 decades, and resistance is now also evolving against the alternative broad-spectrum antibiotics. Inappropriate use of antibiotics against community-acquired infections is thought to be one of the major drivers of such resistance. Antimicrobial stewardship programs have been adopted in inpatient settings, where restriction of the use of broad-spectrum antibiotics and consultations with infectious disease specialists have not only successfully curbed the use of antibiotics, but also improved antibiotic susceptibility and reduced patient mortality. Effective approaches in the primary care setting are still unknown, however, government-issued practice guidelines, prescription monitoring, and promotion of the formation of community-wide consensus are being adopted.