

平成30年度
第1回徳島県医師会感染症対策委員会
感染症対策協議会合同会議

『最近話題の耐性菌 & AMR対策』

2018年9月30日

徳島大学病院 感染制御部
特任講師 東 桃代



21世紀、健康な我々の生命を脅かす世界的健康 問題の一つ “AMR”

AMRとは?

Antimicrobial resistance (AMR)

微生物に対して薬が効かなくなること「薬剤耐性」Antimicrobial resistance (AMR)と呼ぶ。

AMRで問題となる病原体

Bacteria (e.g. Bacteria , including tuberculosis)

Parasites (e.g. malaria or helminths),

Viruses (e.g. HIV) Fungi (e.g. Candida).

AMRの増加は国際的健康問題にどのような
深刻な影響が出ているのでしょうか？

身近に本当に脅威となって存在しているん
でしょうか？



抗菌薬が全く効果がない細菌感染症なんて・・・ある

薬剤耐性(AMR)に起因する死亡者数の推定

抗微生物薬耐性(Antimicrobial resistance ; AMR)

•2013年現在のAMRに起因する死亡者数は低く見積もって70万人

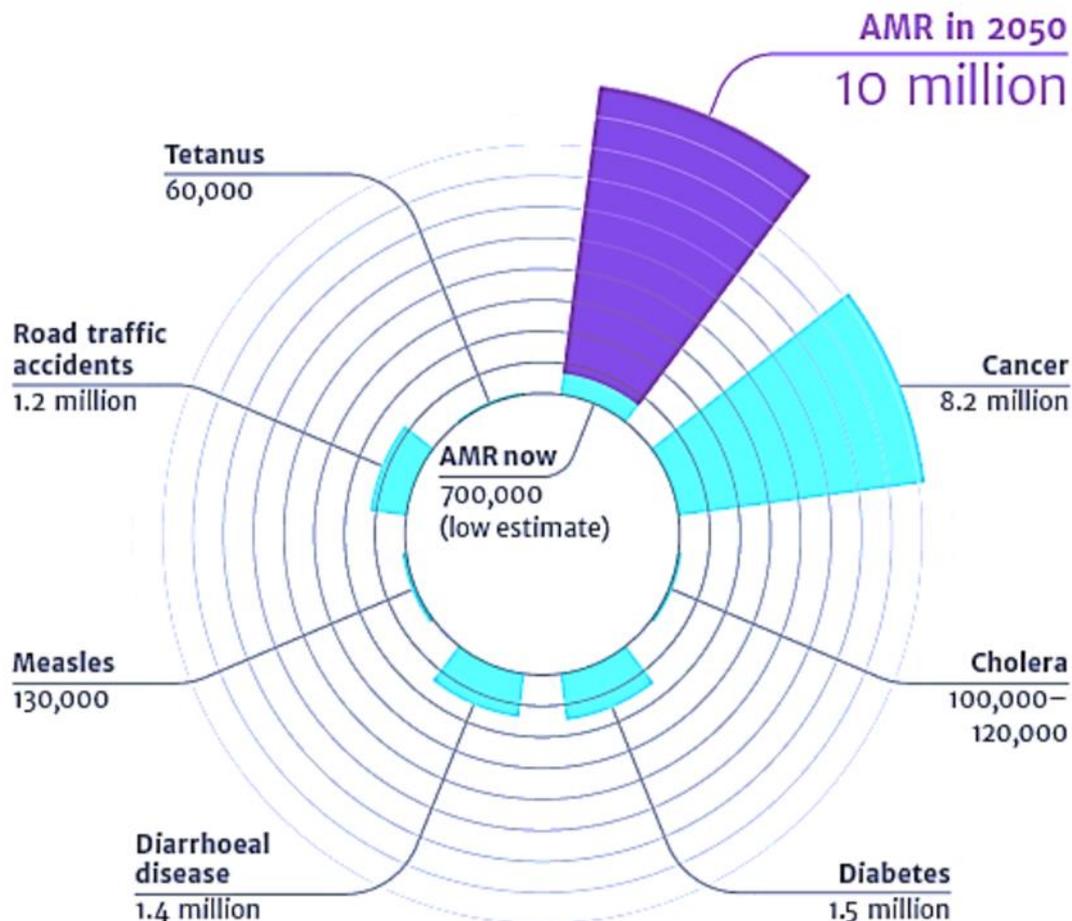
•何も対策を取らない場合(耐性率が現在のペースで増加した場合)、2050年には1000万人の死亡が想定される(現在のがんによる死亡者数を超える)

WHO

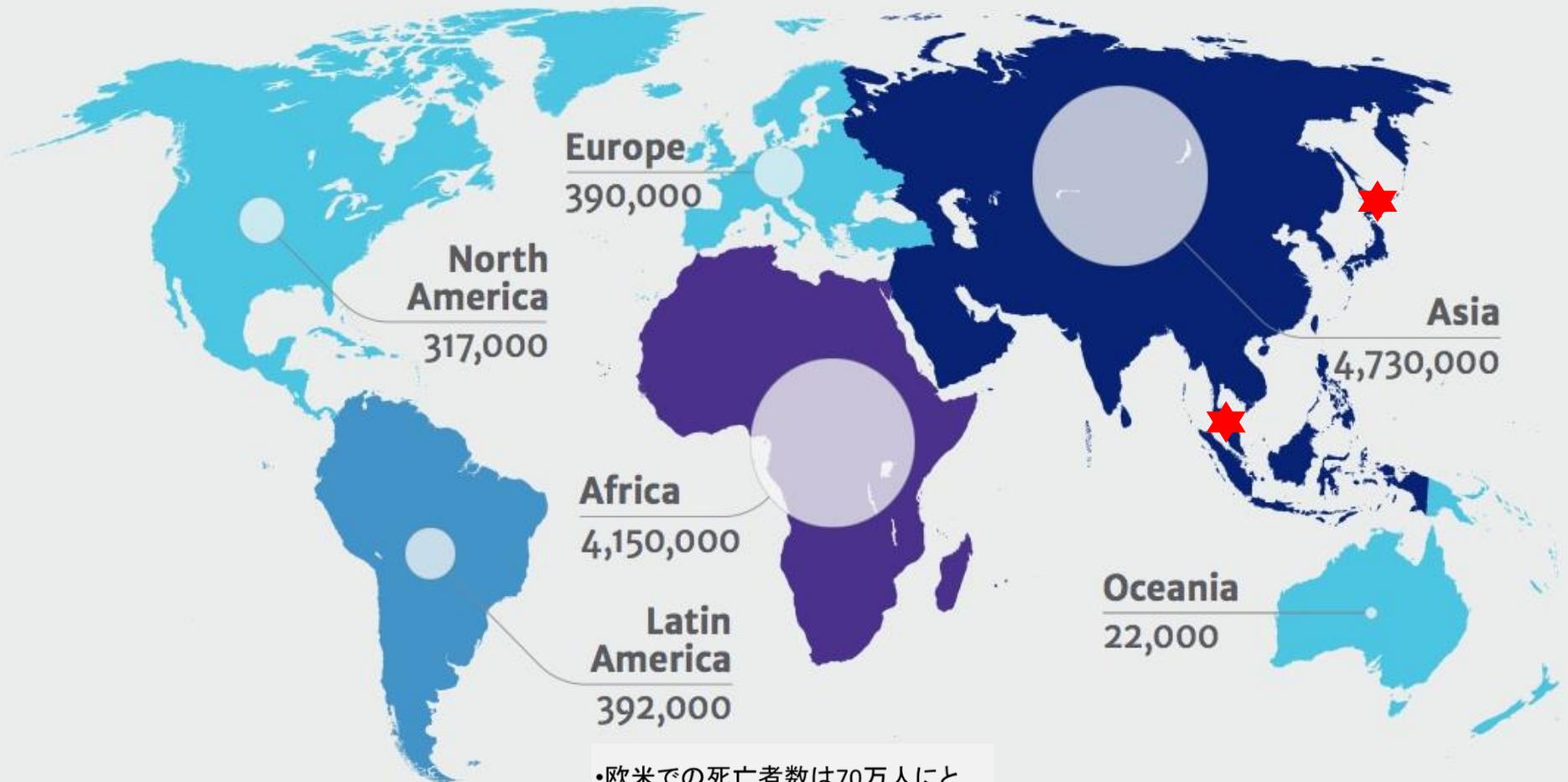
**"No action today,
No cure tomorrow"**



**World Health
Organization**



予想される1年あたりの薬剤耐性による死亡者数 of AMR by 2050



•欧米での死亡者数は70万人にとどまり、大半の死亡者はアフリカとアジアで発生すると推測

(Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond, G7 OECD report, Sept. 2015)

Mortality per 10,000 population



1人あたりの抗菌薬消費量の%変化量 between 2000 and 2010

Percentage change in antibiotic
consumption per capita 2000–2010



しばしば処方箋・適切な介入やコントロールもなく使用されている。



CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE

THREAT LEVEL URGENT ○○○○○○
This bacteria is an immediate public health threat that requires urgent and aggressive action.

9,000 DRUG-RESISTANT INFECTIONS PER YEAR
600 DEATHS
 CARBAPENEM-RESISTANT **7,900** CARBAPENEM-RESISTANT **1,400**
KLEBSIELLA SPP. E. COLI
CRE HAVE BECOME RESISTANT TO ALL OR NEARLY ALL AVAILABLE ANTIBIOTICS



EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE (ESBL) PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE

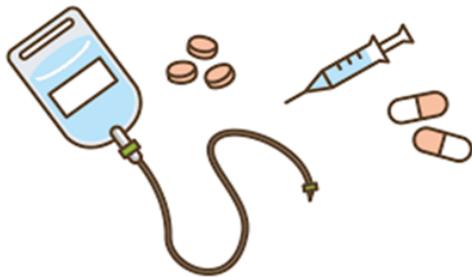
THREAT LEVEL SERIOUS ○○○○○○
This bacteria is a serious concern and requires prompt and sustained action to ensure the problem does not grow.

26,000 DRUG-RESISTANT INFECTIONS
1,700 DEATHS
140,000 ENTEROBACTERIACEAE INFECTIONS PER YEAR
\$40,000 IN EXCESS MEDICAL COSTS PER YEAR FOR EACH INFECTION

Some CRE bacteria have become **resistant to most available antibiotics.** Infections with these germs are very **difficult to treat,** and can be deadly— one report cites they can contribute to **death in up to 50%** of patients who become infected.

Patients whose care requires devices like

- ventilators (breathing machines),
- urinary (bladder) catheters
- intravenous (vein) catheters
- **patients who are taking long courses of certain antibiotics** are most at risk for CRE infections



長期の抗菌薬使用
がCRE感染の最大
のリスク因子である

Global distribution of carbapenemases found in CRE/CPEs.

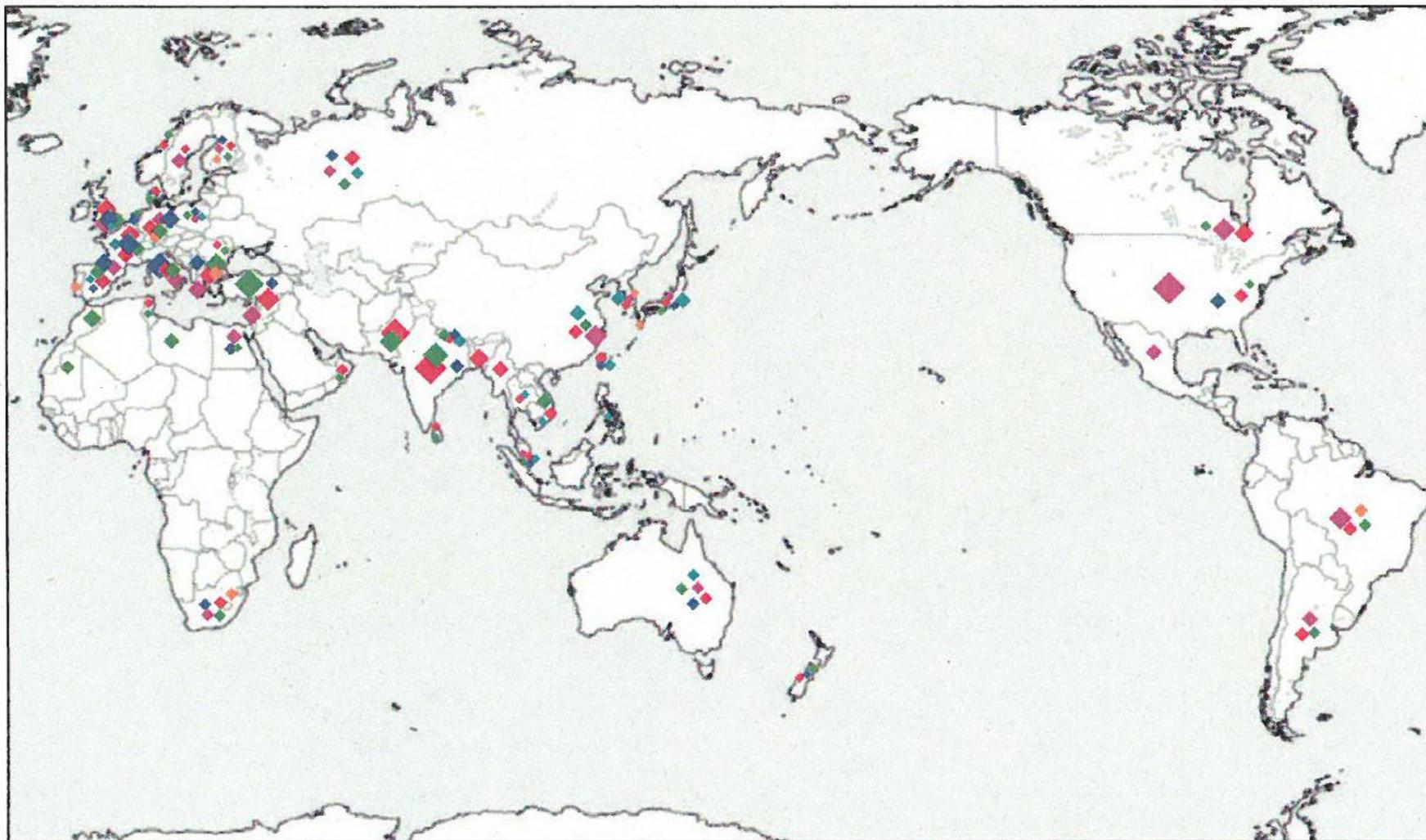
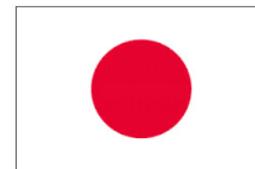


Fig. 3. Global distribution of carbapenemases found in CRE/CPEs.

◆ NDM, ◆ VIM, ◆ IMP, ◆ KPC, ◆ OXA-48 (including OXA-181), ◆ GES (◆ The size represents the rough numbers of reported cases by the end of Nov. 2014.)

CPEの日本でのアウトブレイク報告



IMP-6 を産生する肺炎桿菌²⁾やIMP-6 を産生する複数の腸内細菌科の細菌による大規模なアウトブレイクも2014 年に国内で報告^{1, 2)}されており、今後の動向を監視する必要が高まっている。

1) 吉川耕平, 長川隼也, 園田美代子, 嶋谷泰明, 竹田真未, 木下幸保糞便中におけるESBL とMBL 産生腸内細菌科菌の検出状況。日臨微生物誌2014; 24:

2) 大阪市内大規模病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の長期間にわたる院内伝播<http://www.nih.go.jp/niid/jadrb-mdrb-iasrs5213-pr4182.html>

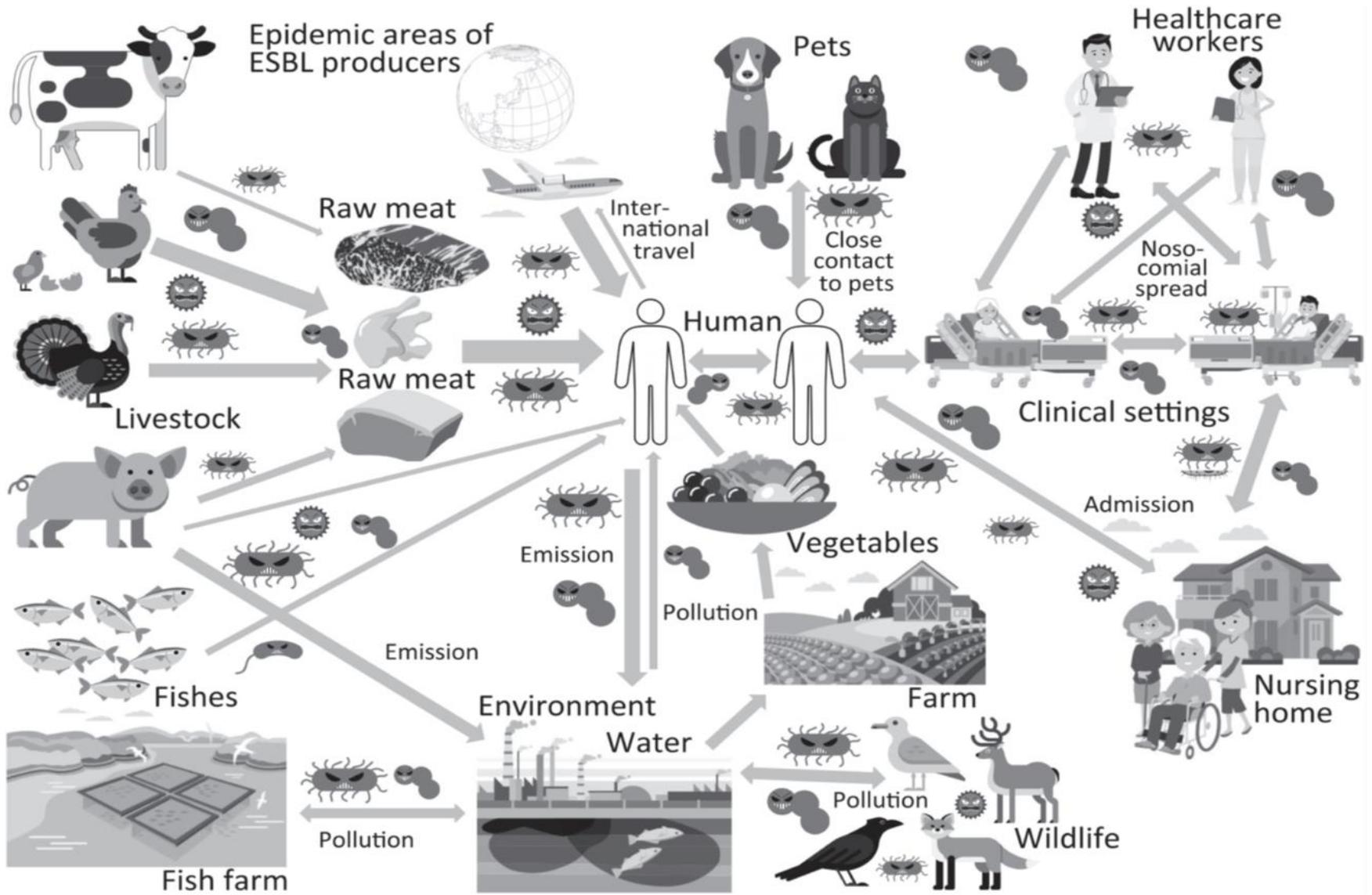
IMP-6注意

イミペネムに対し「感性」と判定されることが多いため、通常の検査で見逃される可能性も否定できない。すでにステルスのように蔓延してる？

Like a stealth



ESBL-producing *Escherichia coli* and Its Rapid Rise among Healthy People



市販鶏肉由来ESBL 産生株の分離頻度

国産



64% (64検体/100検体)

輸入



42.7% (38検体/89検体)

家畜の生産現場
抗菌剤使用
↓
耐性菌の選択
↓
耐性遺伝子の拡散



畜産物
食肉
鶏卵
牛乳



保菌率 健常者 7%
入院患者 16%



Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*



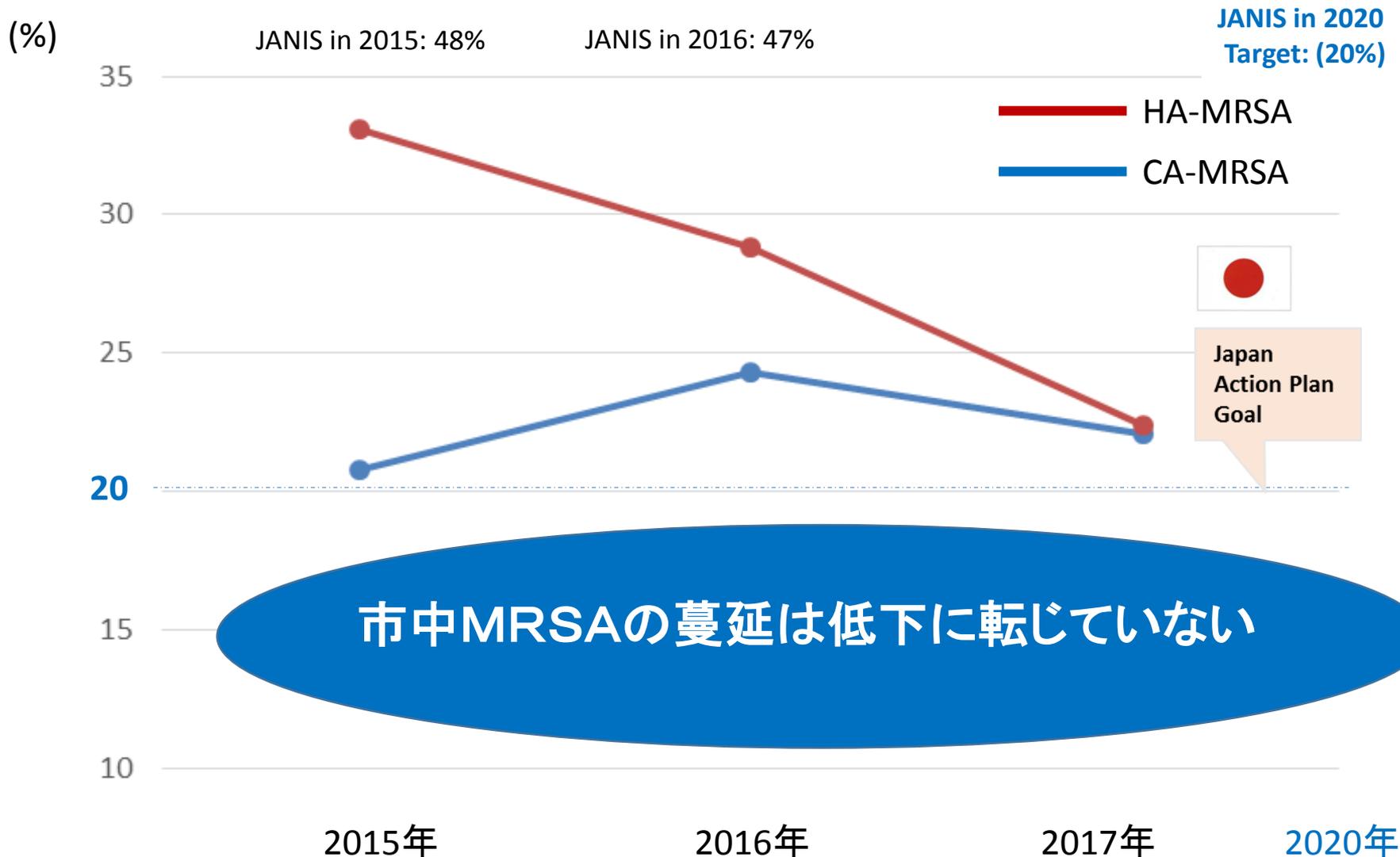
Hata E, et al Genetic variation among *Staphylococcus aureus* strains **from bovine milk and their relevance** to methicillin-resistant isolates from humans. *J Clin Microbiol* 2010;48:2130–2139. pmid:20392913

Kitai S, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from retail **raw chicken** meat in Japan. *J Vet Med Sci* 2005;67:107–110

Ogata K , et al .Commercially distributed meat as a potential vehicle for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:2797–2802. pmid:22307310

徳島大学病院のMRSA率(患者)

MRSA/全ブドウ球菌



アクションプランの指標: MRSA率 20%

薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン6分野（2016-2020）

1

普及啓発
・教育



薬剤耐性に関する知識や理解を深め、
専門職等への教育・研修を推進

2

動向調査・
監視



薬剤耐性及び抗微生物薬（抗菌薬）の
使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の
変化や拡大の予兆を適確に把握

3

感染予防・
管理



適切な感染予防・管理の実践により、
薬剤耐性微生物の拡大を阻止

4

抗微生物剤の
適正使用



医療、畜水産等の分野における
抗微生物剤の適正な使用を推進

5

研究開発・
創薬



薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に
対する予防・診断・治療手段を確保
するための研究開発を推進

6

国際協力



国際的視野で多分野と協働し、
薬剤耐性対策を推進

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン(2016.4.5)【数値目標のまとめ】

指標微生物の薬剤耐性率

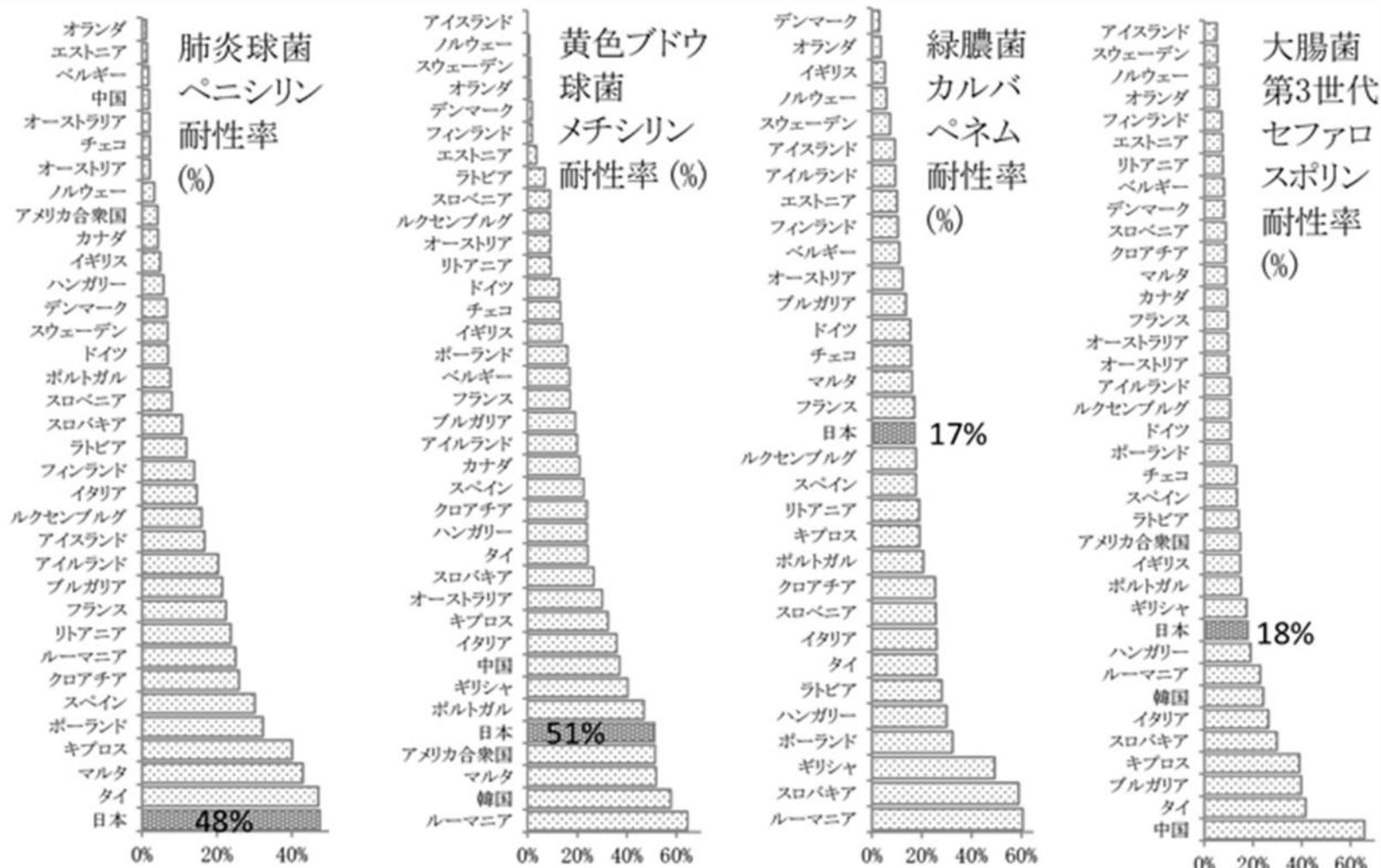
	指標	2014年	2020年(目標値)
医療分野	肺炎球菌のペニシリン非感受性率	48%	15%以下
	大腸菌のフルオロキノロン耐性率	45%	25%以下
	黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51%	20%以下
	緑膿菌のカルバペネム耐性率	17%	10%以下
	大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率	0.1-0.2%	0.2%以下(同水準)
畜産分野	大腸菌のテトラサイクリン耐性率	45%	33%以下
	大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率	5%	G7同水準
	大腸菌のフルオロキノロン耐性率	5%	G7同水準

ヒトの抗微生物剤の使用量(人口千人あたりの一日抗菌薬使用量)

指標	2013年	2020年(目標値)
全体	15.8	33%減
経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド	11.6	50%減
静注抗菌薬使用量	1.2	20%減

※動物の抗微生物剤使用量の指標については、今後1年以内に、適正使用に係る具体的な行動計画とともに数値目標を設定

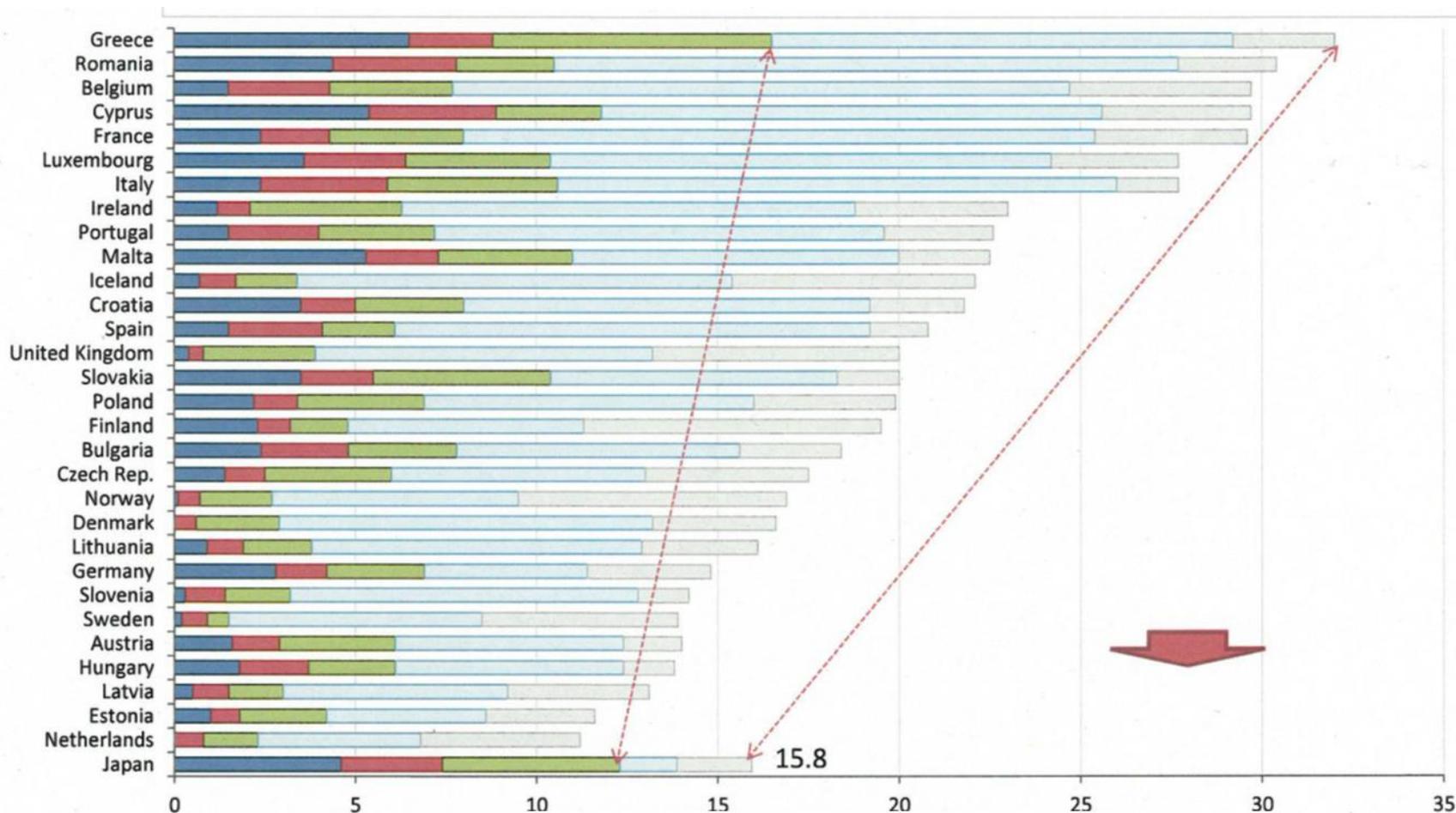
ヒトにおける代表的な薬剤耐性傾向を示す微生物の薬剤耐性率の国際比較



黄色ブドウ球菌・メチシリン耐性率や肺炎球菌におけるペニシリン耐性率は、諸外国と比較して高い！

欧州および日本における抗菌薬使用量の国際比較

(per 1,000 people)



経口セフェム

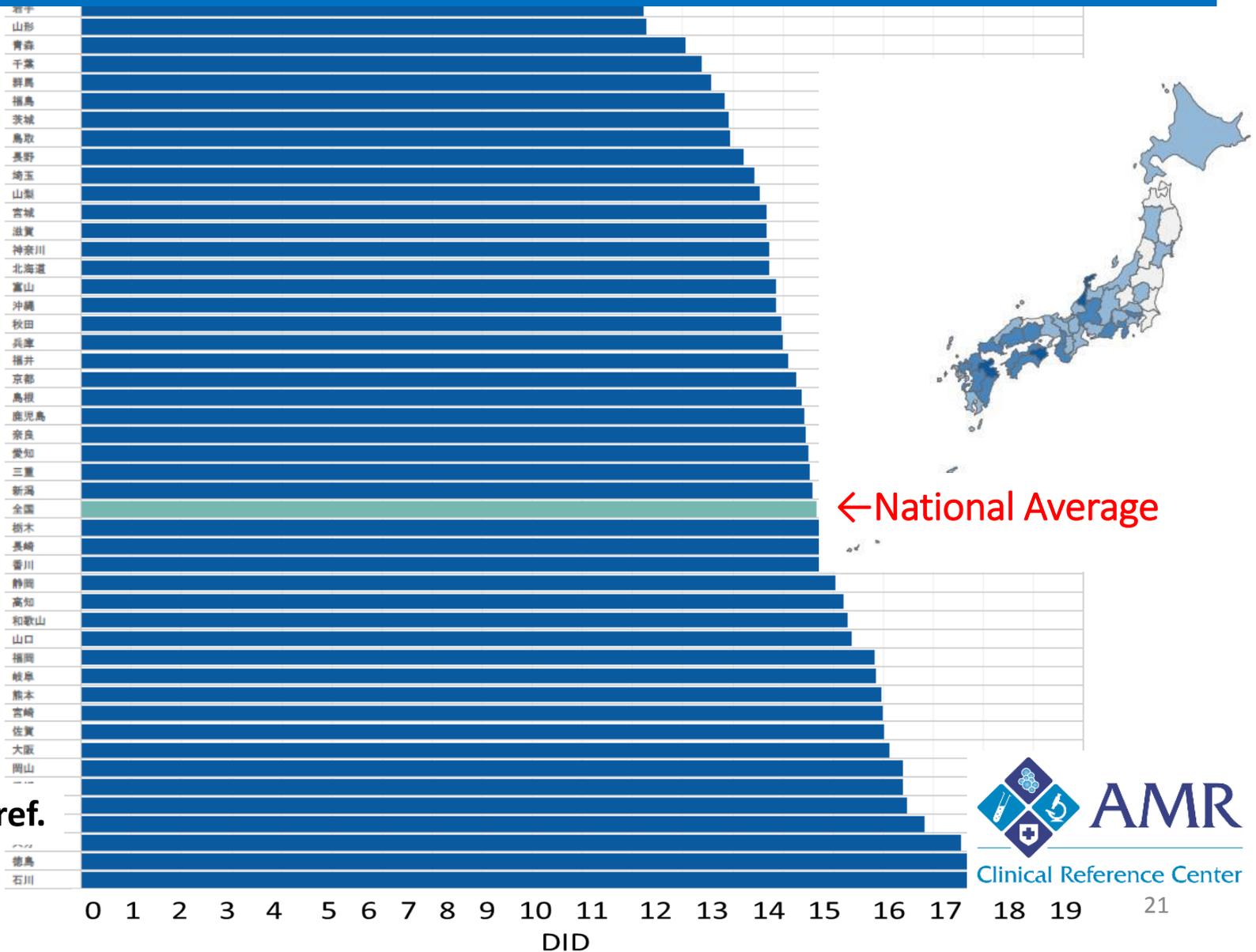
経口キノロン

経口マクロライド

経口ペニシリン

他

The average daily consumption of all oral antibiotics per 1,000 people in each prefecture in Japan 2016



Tokushima pref.



感染制御・抗菌薬適正使用で 合計590点の加算適応

感染防止対策加算1 400点 ⇒ 390点
(平成30年4月から10点減)

感染防止対策地域連携加算100点(従来通り)

抗菌薬適正使用支援加算(新設)100点
(平成30年4月から)

「小児抗菌薬適正使用支援加算」、80点の高評価 「抗微生物薬適正使用の手引き」に則した治療が原則

◆小児抗菌薬適正使用支援加算：80点（新設）

【算定要件】

・急性上気道感染症または急性下痢症により受診した小児であって、初診の場合に限り、診察の結果、抗菌薬投与の必要性が認められず抗菌薬を使用しないものに対して、**抗菌薬の使用が必要でない説明など療養上必要な指導を行った場合に算定する**

◆急性咽頭炎

▽迅速抗原検査・培養検査で「A群β溶血性連鎖球菌（GAS）」が検出されていない→抗菌薬投与を行わないことを推奨する

▽迅速抗原検査・培養検査でGASが検出された→「アモキシシリン水和物の10日間内服」を検討することを推奨する



抗微生物薬適正使用の手引き 第一版 ダイジェスト版

対象：基礎疾患のない5歳期以降の小児と成人

- I. 急性気道感染症
 - 1-1 感冒
 - 1-2 急性鼻副鼻腔炎
 - 1-3 急性咽頭炎
 - 1-4 急性気管支炎
- II. 急性下痢症
- III. 患者・家族への説明

厚生労働省

病院内における抗菌薬適正使用支援の体制

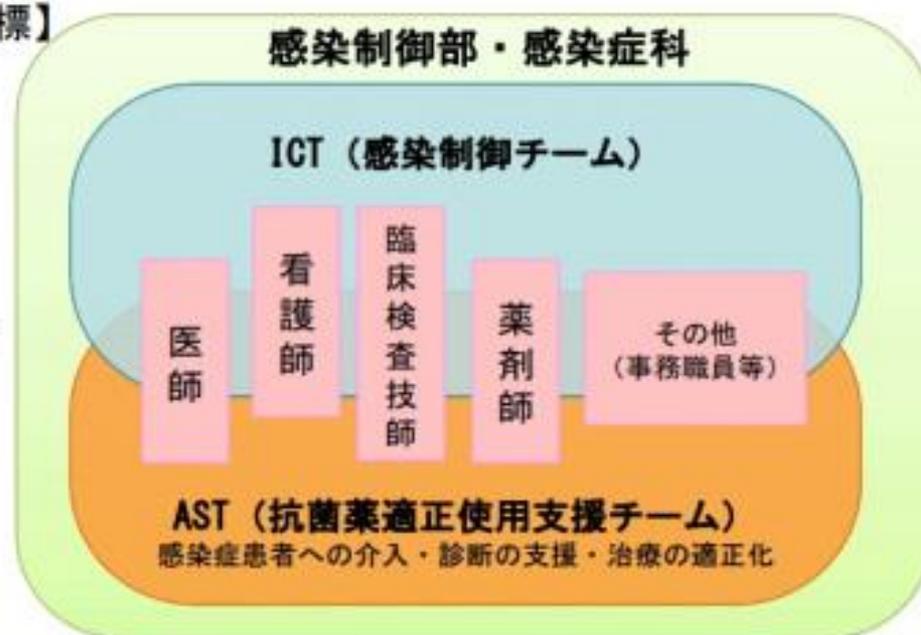
AST: Antimicrobial Stewardship Team (抗菌薬適正使用支援チーム)

医療機関が、感染症を発症した患者が適切な抗菌薬治療を受けているか否かを専門的に監視又は管理し、必要に応じて処方医へ支援を行うための多職種(感染症を専門とする医師、薬剤師を中心として、臨床検査技師、看護師、事務職員等)からなるチーム。

【現状】



【目標】



多職種チームによる感染症患者への適時介入の効果

⇒ 感染症の診断・治療レベルの向上、サーベイランスの充実、教育・啓発

⇒ **薬剤耐性(AMR)の抑制、患者予後の向上**

ASTの要件

・ 薬剤耐性 (AMR) 対策の推進、特に抗菌薬の適正使用推進の観点から、抗菌薬適正使用支援チームの組織を含む抗菌薬の適正使用を支援する体制の評価に係る加算を新設。

感染防止対策加算

(新) 抗菌薬適正使用支援加算: 100点 (入院初日)

[抗菌薬適正使用支援チームの業務]

- ① 感染症治療の早期モニタリングと主治医へのフィードバック
- ② 微生物検査・臨床検査の利用の適正化
- ③ 抗菌薬適正使用に係る評価
- ④ 抗菌薬適正使用の教育・啓発
- ⑤ 院内で使用可能な抗菌薬の見直し
- ⑥ 他の医療機関から抗菌薬適正使用の推進に関する相談を受ける

重要

抗菌薬適正使用推進プログラムによるチーム介入

- 入院患者を対象とした、抗菌薬適正使用推進プログラムによる、チーム (AST: Antimicrobial Stewardship Team) の介入は薬剤耐性の抑制、広域抗菌薬使用量の節減をもたらす。

対象とした臨床研究数	成果とした指標	効果	文献
19	多剤耐性グラム陰性桿菌 (感染・定着率)	51% (32~65%) 低下	1)
17	MRSA (感染・定着率)	37% (12~55%) 低下	
11	Clostridium difficile 感染症 (感染率)	32% (12~47%) 減少	
46	死亡率 (2群比較研究)	31% (14~44%) 低下	2)
	全抗菌薬使用量	9.4% (1.0~18.9%) 減少	
	カルバペネム系抗菌薬使用量	10.6% (3.0~20.0%) 減少	

1) Baur D, et al. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 990-1001

2) Honda H, et al. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (Suppl. 2): S119-S126

抗菌薬使用サーベイランス2017

国公立大学附属病院感染対策協議会
サーベイランス作業部会 薬剤師報告 52大学56施設

1000bed

徳島大学病院

AUD	2016平均	2017平均
ペニシリン系	34.0	33.6
セフェム1	26.3	30.8
セフェム2	14.6	14.3
セフェム3	15.6	19.8
セフェム4	7.2	6.4
カルバペネム	18.2	19.5
ニューキノロン(NQ)	6.5	6.2
抗MRSA薬	9.6	12.6

WHO ATC/DDDシステム遵守のAUD Antimicrobial Usage Density

$$\text{AUD} = \frac{\text{単位時間あたりの使用量(g)}}{\text{DDD(g)} \times \text{単位時間の延べ入院日数}} \times 100 (\text{bed days})$$

DDD(g) = 標準1日投与量

薬剤耐性菌の世界的動向と今後の我が国の動向

厚生労働省 薬剤耐性対策アクションプラン2016-2020

抗微生物薬について、**2020年までに、経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライドの使用量を半減させ、全体の使用量を**33%減**(2013年比)が目標であり、外来、入院ともにAMR対策を強化する**



bioavailability

静注を100%とし、投与された抗菌薬がどの程度全身の血流に到達するか

CLDM 90%

CDTR-PI 16%

CPFX 70%

AMPC 80%

AZM 37%

LVFX 99%

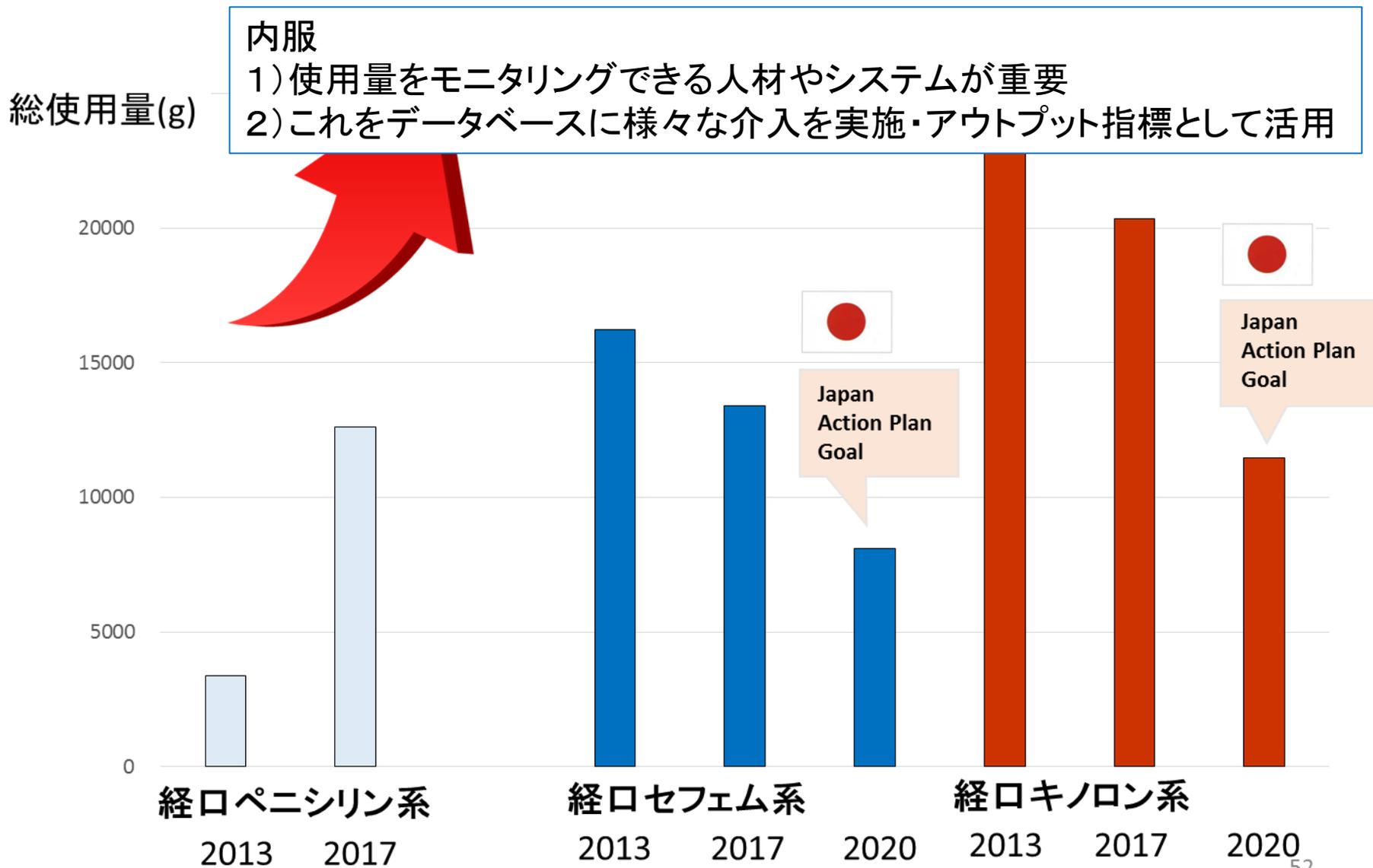
CEX 90%

DOXY 90%

ST 85%

ただし、ここから更に組織へ移行するステップがある為、これだけで治療効果の推定はできない

経口抗菌薬の推移 2013年 VS 2017年 In Tokushima University Hospital



具体的取り組み

1: 歯科診療における抗菌薬の見直し

セフェム→ペニシリンへ以降

2: 周術期抗菌薬見直し→術後抗菌薬内服不要

外科診療科で病院の方針として削減を依頼

3: 診療科での処方やクリニカルパス見直し

次年度～

抗菌薬適正使用推進プログラムによるチーム介入

- 入院患者を対象とした、抗菌薬適正使用推進プログラムによる、チーム (AST: Antimicrobial Stewardship Team) の介入は薬剤耐性の抑制、広域抗菌薬使用量の節減をもたらす。

対象とした臨床研究数	成果とした指標	効果	文献
19	多剤耐性グラム陰性桿菌 (感染・定着率)	51% (32~65%) 低下	1)
17	MRSA (感染・定着率)	37% (12~55%) 低下	
11	Clostridium difficile 感染症 (感染率)	32% (12~47%) 減少	
	死亡率 (2群比較研究)	31% (14~44%) 低下	
46	全抗菌薬使用量	9.4% (1.0~18.9%) 減少	2)
	カルバペネム系抗菌薬使用量	10.6% (3.0~20.0%) 減少	

1) Baur D, et al. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 990-1001

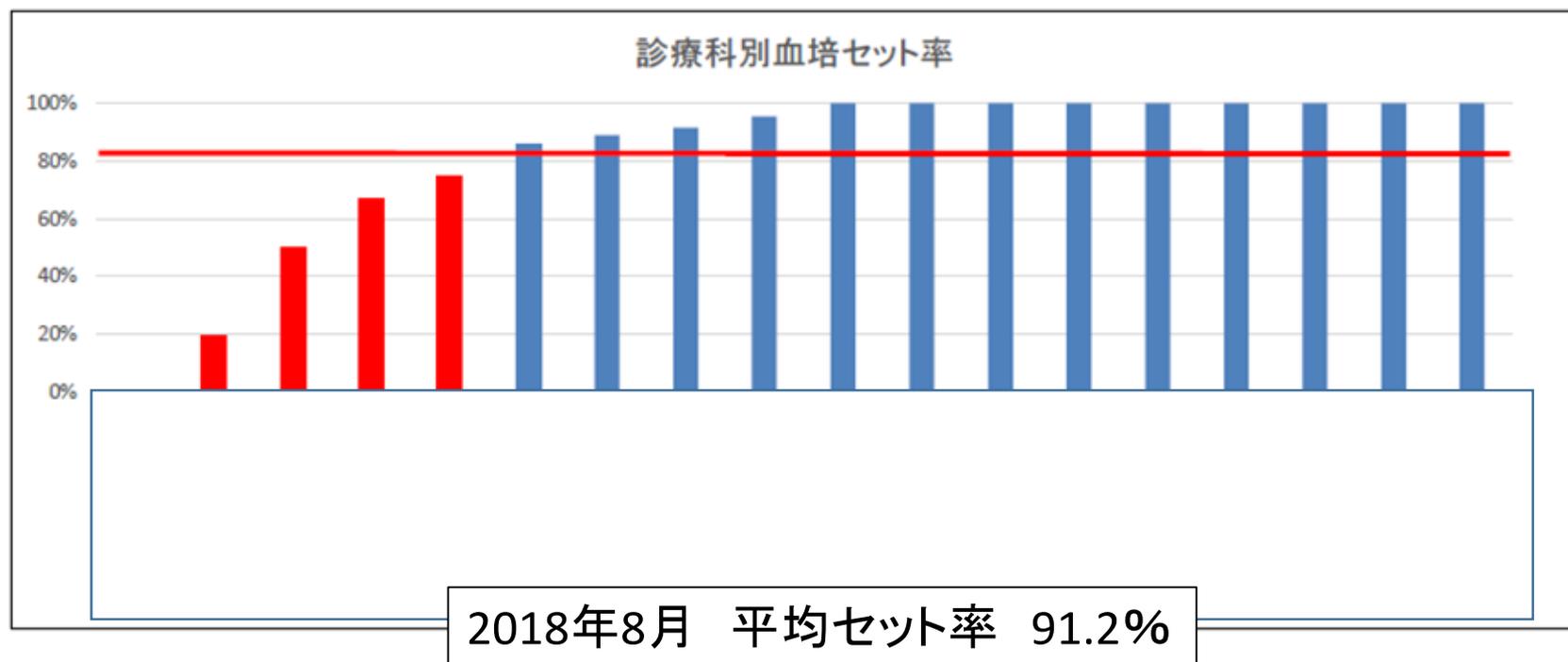
2) Honda H, et al. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (Suppl. 2): S119-S126

血液培養介入による抗菌薬適正使用推進

平成30年4月～全血液培養介入を記録保管
アウトプット指標 De-escalation率
14日 28日死亡率

平成27年～2セット率目標100%
(平成27年2セット率 74%)

De-escalation 広域抗菌薬→狭域抗菌薬変更



Clostridium difficile



芽胞産生菌で温熱・消毒薬への抵抗性が強い。環境表面で長期間生存することが可能。

Clostridium difficile を消化管内に保有している健常人は少ないが、入院患者では無症候キャリアは少なくない。

成人では2%、老人では10～20%、乳幼児では最大50% に無症候性の腸内菌叢集落を作る。 <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1g07.pdf>

再発(再燃と再感染を含む)することが多く、再発を繰り返すことが多い

抗菌薬投与リスク因子

- 原因医薬品として、リンコマイシンやクリンダマイシンが注目されたが、現在ではほとんど全ての抗菌薬が原因医薬品となりうる。
- 広域抗菌薬や複数の抗菌薬を使用している場合 *C.difficile* 症のリスクが高くなる。
- 抗菌薬投与期間が3日以内の群で、長期投与群に比較し *C.difficile* 症の発症頻度が有意に低いことが報告されている。
- 抗菌薬使用による *C.difficile* 症の危険度は、2.86倍から6.92倍と見積もられている。

具体的取り組み

- ・CD発症率を30%減少させる(10月案提出)
- ・血流感染死亡率を減少させる
- ・De-escalation率を増加させる
- ・血液培養2セット率の向上

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2016.4.5)【数値目標のまとめ】

指標微生物の薬剤耐性率			
	指標	2014年	2020年(目標値)
医療分野	肺炎球菌のペニシリン非感受性率	48%	15%以下
	大腸菌のフルオロキノロン耐性率	45%	25%以下
	黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51%	20%以下
	緑膿菌のカルバペネム耐性率	17%	10%以下
	大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率	0.1-0.2%	0.2%以下(同水準)