

5 薬剤耐性対策アクションプランと「抗微生物薬適正使用の手引き」と真の「適正使用」とは？

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン

2016年4月に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが閣議決定されました。これによるとヒトの抗微生物薬の使用量の約3分の1を削減し、微生物の薬剤耐性率も大幅な低下を目標にしています(表1, 2)¹⁾。

この背景として、薬剤耐性菌が深刻な国際的問題になっていることが挙げられます。「適切なアクションがとられなければ、薬剤耐性菌による死亡は2050年までに世界で年間1,000万人にもものぼり、癌による年間死亡者数を超えるだろう」と推定されています²⁾。

表1 ヒトの抗微生物薬の使用量(人口千人当たりの1日抗菌薬使用量)の削減目標

指標	2020年(対2013年比)
全体	33%減
経口セファロスポリン, フルオロキノロン, マクロライド系薬	50%減
静注抗菌薬	20%減

(文献1より作成)

表2 主な微生物の薬剤耐性率(医療分野)の低下目標

指標	2014年	2020年(目標値)
肺炎球菌のペニシリン耐性率	48%	15%以下
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51%	20%以下
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	45%	25%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%	同水準

(文献1より作成)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

抗菌薬使用動向調査システム (JACS) によるサーベイランスデータによると、国内で処方される抗菌薬の90%以上が経口薬だったそうです³⁾。おそらく外来での抗菌薬処方量が圧倒的に多いのでしょう。病院内での抗菌薬適正使用も大切ですが、外来での抗菌薬使用を削減しないと焼け石に水になりかねません。

やや古いデータですが、2005年の企業健保のレセプトデータを用いた研究によると上気道感染症による受診の60%に抗菌薬が処方されていました⁴⁾。医療機関別の抗菌薬の処方割合は、病院では40%を中心に、診療所では90%を中心に分布していました(図1)⁴⁾。処方された抗菌薬の内訳は、第3世代セファロスポリン46%、マクロライド27%、キノロン16%、ペニシリンは4%でした⁴⁾。前述のJACSによる2013年の調査でも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が多く、ペニシリンの使用が少ないのが特徴でした³⁾。

一般的に、病院のほうが診療所よりも重症度が高い患者が訪れる頻度が高く、抗菌薬が適応になる場合も多いはずですが、図1によると、診療所のほうが上気道感染症に対して抗菌薬が出される頻度が高くなる逆転現象がみられ、診療所での抗菌薬の過剰使用が目立ちます。一方で、診療所の中には抗菌薬をほとんど処方していないところがあることもわかります。

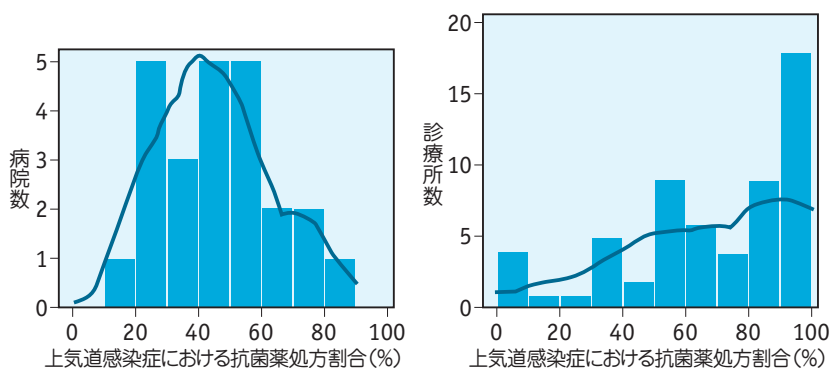


図1 病院、診療所別の上気道感染症での受診における抗菌薬処方割合の分布

(文献4より作成)

11

気道症状
有り

のど型(急性咽頭・扁桃炎)

症例①：32歳女性

2日前から喉が痛い。熱は37.3℃くらいまで。鼻汁が少しあるが、咳はなし。嚥下痛は少しあるが、食欲はあり、食事と水分は摂取できている。体温37.2℃、その他バイタルサインは正常。扁桃はやや赤いが、白苔はなし。頸部リンパ節腫脹なし。

【診断】ウイルス性咽頭炎

【処方例】

▶アセトアミノフェン(カロナール®など) 1回400~500mg(頓服:1日4回まで)

症例②：26歳男性

来院当日の午前2時頃に嘔吐した。朝起きると喉が痛く、悪寒戦慄もあった。頭痛と全身の関節痛もある。咳や鼻汁はなし。受診時には吐き気はなく、下痢や腹痛はない。食欲はないが、水分摂取は可能。既往歴、内服薬、アレルギー一歴なし。

体温39.4℃、脈拍120回/分、その他のバイタルサインは正常。副鼻腔の圧痛なし。両側扁桃腫大があり、白苔も付着している。両側前頸部リンパ節腫脹、圧痛あり。

【診断】細菌性扁桃炎(溶連菌疑い)

【処方例】

▶アモキシシリン(サワシリン®, パセチン®など) 1回500mgを1日2~3回内服、10日間

▶アセトアミノフェン(カロナール®など) 1回500mg(頓服:1日4回まで)

病型の説明と診断のポイント

喉の痛みを主症状とするタイプです。大半はウイルス性で、細菌性は全体の10%程度(小児では15~30%)とされています(表1)¹⁾。

ポイントは「痛いのは本当に喉かどうか」です。頸部への放散痛として「喉の痛み」を訴えて受診することがあり、それは往々にして危険な地雷疾患で

表1 咽頭炎の原因微生物の頻度

ウイルス	頻度	細菌	頻度
ライノウイルス	20%	A群β溶連菌 (GAS)	15~30%*
コロナウイルス	>5%	C群β溶連菌	5%
アデノウイルス	5%	淋菌	<1%
単純ヘルペスウイルス	4%	シフテリア菌	<1%
パラインフルエンザウイルス	2%	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<1%
インフルエンザウイルス	2%	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	不明
コクサッキーウイルスA	<1%	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<1%
EBウイルス	<1%	*成人ではGASの頻度は10%程度 (文献1より作成)	
サイトメガロウイルス	<1%		
HIV	<1%		

す。嚥下痛があるかどうか、咽頭炎・扁桃炎の所見があるかどうかを確認する必要があります。嚥下痛があって咽頭が赤く腫れているのであれば「ああ、咽頭炎だな」と少し安心することができます。見逃したくないものうち、命に関わる(いわゆるkiller sore throat)については項を改めて解説します。

見逃したくないもの

伝染性単核球症様症候群について

発熱、咽頭痛の鑑別診断としては致死的になることはめったにありませんが、EBウイルス (EBV) やサイトメガロウイルス (CMV) による伝染性単核球症 (infectious mononucleosis: IM) があります。HIVの急性感染期にも同様の症状をきたすことがあります。A群溶連菌による咽頭炎では前頸部リンパ節が腫れますが、IMでは耳介後部や後頸部リンパ節の腫脹や脾腫が比較的特異性の高い所見です²⁾。胸鎖乳突筋よりも後ろのリンパ節が腫れているようなら「IMかな?」と考えます。頸部以外に腋窩や鼠径部のリンパ節もIMでは腫れることがあります(表2)³⁾。軟口蓋の点状出血はIMの診断に

症例①：長引く咽頭炎

生来健康な32歳女性

【現病歴】

8日前から生後10カ月の子どもが発熱し、3日ほどで解熱した。5日前の夕方から本人に寒気を伴う発熱(39℃)があった。咽頭痛と咳が少しあり、鼻汁はなかった。2日前に近医を受診してセフジニルとアセトアミノフェンを処方された。今朝になっても解熱せず、手足に発疹が出現したので、近医を再受診したところ、高熱が続いているので入院したほうがよいと言われ、総合病院に紹介受診した。

【来院時身体所見】

血圧100/64mmHg, 脈拍98回/分, 呼吸数16回/分, 体温38.4℃, SpO₂ 98%, 結膜充血なし, 右口蓋扁桃に白苔付着あり, 両側後頸部リンパ節が5mm大に腫脹しているが, 圧痛はなし, 胸腹部は異常なし, 両上肢・下肢に紅斑が散在

細菌性咽頭炎にはセフジニルを内服して2日たってもまだ発熱している経過, 後頸部のリンパ節腫脹があることが典型的ではない。よく話を聴くと, 8日前の子どもの発熱は咽頭のアデノウイルス迅速検査陽性でアデノウイルス咽頭炎と診断されていた。そこで本人の咽頭アデノウイルス迅速検査を行うと陽性だった。アデノウイルスによる咽頭炎は発熱が1週間程度続くことがあるので, おそらくあと1~2日間で解熱するだろうと説明した。入院を前提にした紹介受診だったが, 経口摂取に問題なければ必ずしも入院する必要はないと説明したところ, 小さい子どもがいるので, できれば入院は避けたいということだった。発疹は薬疹かアデノウイルス感染症に伴う発疹だろうと考え, セフジニルは中止してもらった。

来院翌日には37℃台になり, さらに翌日には36℃台になり身体が変わったようになり楽になったということだった。発疹も軽快した。

【診断】アデノウイルス咽頭炎

アデノウイルスによる咽頭炎は, 大部分が小児に起こりますが, ごく稀に成人でも起きます。小児との接触からかかるので, 最近アデノウイルス感染

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

症と診断された小児への曝露歴があれば参考になります。発熱、咽頭痛のほか、頸部リンパ節腫脹も呈し、咽頭所見も素人目にはA群溶連菌のものと区別がつかません。Centor基準も4点を満たしてしまうことがあり、本文表8(p.82)の基準に基づくと抗菌薬を処方してしまいますが、当然抗菌薬は効果がありません。アデノウイルスによる咽頭炎は症状が7日間ほど続くと言われます。診断は難しいですが、成人では稀ですし、基本的には自然軽快するものですので、診断できなくてもかまわないと思います。しかし、診断できればどのくらいで解熱するかの見通しをつけることができます。

症例②：よくなる咽頭炎(しくじり症例)

あれは30歳くらいの男性だったと思います。発熱と咽頭痛を主訴に一般外来を受診しました。扁桃には白苔があり、前頸部リンパ節にも圧痛がありました。Centor基準4点で溶連菌感染だろうと考え、ペニシリンGの内服薬を処方しました。

それで通常はよくなるはずですが、後日たまたまその人のカルテを確認すると、よならないということで、筆者が診察した3日後に再度外来を受診していました。みると、歯肉炎も出てきたということで、単純ヘルペスウイルス(HSV)感染を疑われ、バラシクロビルが処方され、血清抗体検査が提出されていました。HSVのIgM抗体が確かに上昇しており、HSVの初感染と考えられました。

HSVが咽頭炎を起こすことは知識としては知っていたものの、基本的には小児(5歳以下)の話で、この年齢で初感染というのもめずらしいようです。歯肉炎の出現が遅れたのは典型的で、まず扁桃炎を起こし、その後3日以上経過してから歯肉口内炎が出現するという経過になるのが多いようです。

治療はアシクロビルまたはバラシクロビルが有効です。歯肉炎が出現する前の扁桃炎の段階で診断するのは至難の業ですが、長引く咽頭炎の鑑別では頭に入れておき、歯肉炎がないかどうか確認するとよいと思います。

長引く咽頭炎をみたら

細菌性咽頭炎・扁桃炎だと思って抗菌薬を投与したが、思ったようによくない、かといってどんどん悪化しているわけでもなく深頸部膿瘍を疑う

渡航帰りの発熱患者の身体所見⁸⁾

部位	診断価値
バイタルサイン	比較的徐脈は腸チフスやリケッチア感染症を示唆
皮膚	斑丘疹状 (maculopapular) の発疹はよくみられる (Dengue熱, レプトスピラ, 発疹チフス, 急性 HIV 感染, 急性 B 型肝炎)。薬疹も考えておくべき。パラ疹は腸チフス。eschar (刺し口) はリケッチア感染症。 Dengue熱, 髄膜炎菌菌血症, ウイルス性出血熱では点状出血, 斑状出血
目	結膜炎所見はレプトスピラ症
副鼻腔, 耳, 歯	副鼻腔炎, 中耳炎, 歯性膿瘍は旅行と関係なく見逃されやすい感染症
心臓, 肺	肺の聴診ではラ音や喘鳴に注意, 心臓では心雑音 (心内膜炎)
腹部	脾腫は単核球症, マラリア, 内臓リーシュマニア症, 腸チフス, ブルセラ症
リンパ節腫脹	下記参照。局所, 全身性のリンパ節腫脹は診断的に役に立つ
神経系	発熱, 意識障害はエマージェンシー!

局所的な リンパ節腫脹	細菌感染症	バルトネラ症 (猫ひっかき病), ペスト, ブドウ球菌感染症, 連鎖球菌感染症, 結核 (scrofula (瘰癧): 結核による頸部リンパ節腫脹), 野兔病, 発疹チフス
	寄生虫感染症	アフリカトリパノソーマ, アメリカトリパノソーマ, フィラリア症, トキソプラズマ症
全身性の リンパ節腫脹	細菌感染症	ブルセラ症, レプトスピラ症, 類鼻疽, 二期梅毒, 結核, 腸チフス
	ウイルス感染症	急性 HIV 感染症, Dengue熱, B 型肝炎, ラッサ熱, 麻疹, 単核球症 (EB ウイルス, サイトメガロウイルス), 風疹
	真菌症	プラストミセス症, コクシジオイド症, ヒストプラズマ症
	寄生虫感染症	内臓リーシュマニア症
	非感染症	悪性腫瘍 (リンパ腫, メラノーマ, 転移性腫瘍), 関節リウマチ, サルコイドーシス, SLE, 薬剤性

(文献8より作成)

初期に考慮すべき検査

末梢血ギムザ染色	マラリア原虫検索 1回目の検査が陰性でも、疑わしければ12～24時間あけて2回目、さらに24時間後に3回目を確認
マラリア迅速診断キット	(利用可能なら)
インフルエンザ迅速検査	(気道症状があれば)
デング熱迅速診断キット	(利用可能なら)
血液培養2セット	腸チフスの検索
CBC, 生化学, 肝酵素, 尿検査, 尿培養	
血清保存	
胸部X線	
便培養	下痢がある場合(糞便そのものを提出することが原則だが、どうしても採取できない場合はスワブを用いて直腸から直接糞便の拭き取りを行ってもよい)

文献

- 1) Christen D, et al: Deaths caused by malaria in Switzerland 1988–2002. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75(6): 1188–94. [PMID:17172391]
- 2) Newman RD, et al: Malaria-related deaths among U.S. travelers, 1963–2001. *Ann Intern Med.* 2004; 141(7): 547–55. [PMID:15466772]
- 3) Seringe E, et al: Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996–2003. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(5): 807–13. [PMID:21529388]
- 4) Leder K, et al: Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(8): 1104–12. [PMID:15486832]
- 5) Lalloo DG, et al: UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* 2016; 72(6): 635–49. [PMID:26880088]
- 6) Ansart S, et al: Predictive factors of imported malaria in 272 febrile returning travelers seen as outpatients. *J Travel Med.* 2010; 17(2): 124–9. [PMID:20412180]
- 7) Ryan ET, et al: Illness after international travel. *N Engl J Med.* 2002; 347(7): 505–16. [PMID:12181406]
- 8) Lo Re V 3rd, et al: Fever in the returned traveler. *Am Fam Physician.* 2003; 68(7): 1343–50. [PMID:14567489]