

## 抗菌薬使用の大原則

神戸大学医学部附属病院感染症内科

教授 岩田 健太郎

### ●抗菌薬の抱える問題点●

今日は、「抗菌薬使用の原則」についてお話しします。

抗菌薬という薬は、感染症の治療薬として有名ですが、案外、歴史が浅く、それほど古い歴史はありません。サルバルサンという梅毒の治療薬ができたのが1910年ころ、ペニシリンが発見されたのが1928年といわれていますが、現実に医療現場でこの抗菌薬が人口に膾炙するようになったのは第2次世界大戦後になります。そのころから、感染症にはペニシリンのような抗菌薬をどんどん使うようになって、人間は細菌感染症をどんどん治していき、そして感染症の問題は解決した、と最初はそういうふうに思われたわけです。ところが10年もたたないうち、1950年くらいになって早くも抗菌薬というのは蹉跌を経験するわけです。すなわち、治療がうまくいかないというケースが出てきました。

なぜ、治療がうまくいかないというケースが出てきたのか。

1つには副作用の問題があります。ペニシリンショックといわれるようなアナフィラキシー、こういったアレルギー反応、それから皮疹、腎不全、いろいろな抗菌薬の副作用というのが起こるということがわかってきて、ばい菌は殺すけれども患者も殺してしまう、こういう本末転倒な事例が残念ながら発生しました。

それから第2に、耐性菌の問題です。この薬剤耐性菌というのは、もうすでに昔から出ておりまして、最初はペニシリンが使えていた黄色ブドウ球菌もあらかたペニシリンが使えなくなる。肺炎球菌に対してペニシリンが使えなくなる。淋菌に対してペニシリンが使えなくなるというように、これまで治療薬としてはシンプルに抗菌薬を使っていればよかったものが、耐性菌の問題でそう簡単には使えないというふうになってきました。

しかもこの耐性菌の問題は、近年、どんどん深刻になってきています。ESBL産生菌という多剤耐性菌、それからAmpC過剰産生菌といわれる多剤耐性菌、それから各種カルバペネム耐性菌、どんどん新しい耐性菌が世界中で誕生して、そしてグローバル社会を迎えて世界各国で誕生したこの耐性菌というのが日本に持ち込まれ、そして日本で蔓延すると、こういった事例がだんだん増えてきています。

そして、抗菌薬に対して耐性菌ができた場合は、従来はその耐性菌に対抗できる新しい抗菌薬を開発すると、バージョンアップを重ねていくという形で対応していったのですが、このバージョンアップのスピードと新しい耐性菌の出るスピードがかみ合わなくなっている、すなわち耐性菌が出るスピードに抗菌薬の開発が追いつかなくなっています。したがって、このままだともう感染症は従来のように抗菌薬で治療できなくなる時代が来るかもしれない。すなわち、第2次世界大戦の前、感染症が起きたら、患者が治るかどうかはいちかばちか運次第という、そういった昔の時代に逆戻りするのではないかということが、感染症関係の学会、それから世界保健機関（WHO）、こういったところで深刻に議論がなされているわけです。

### ● “場当たりの” だった抗菌薬の使用 ●

新しい抗菌薬でもって耐性菌に対峙するという従来型、20世紀のやり方が通用しないということがどういうことかということ、我々はこれまで使っていたような抗菌薬の使い方というものを、根本的に考え直さなければいけないと、全然違った考え方が必要だということになるわけです。

では、いままではどのような考え方で抗菌薬を使っていたのか、典型的な日本の医療現場の考え方というのをおさらいしておきます。実は、従来、この20世紀から21世紀にかけての抗菌薬の使い方というのは、残念ながら非常に場当たりのなものでした。すなわち、みなさんが使っているから使う、医局で使っているから使う、上司が使っているから使う、あるいは非常に売れている、ポピュラーなものだから使う、製薬メーカー、MRさんがお勧めのものを使う、こういった感じで、熱が出た患者さんはうちの病棟ではこういうふうになっていますという慣習ですね、こういったカスタム、倣いごととしての抗菌薬使用がなされていたわけです。

そして、そこには「なぜ」その抗菌薬が選ばれなければいけなかったのかという「原則」というものがなかったわけです。この「原則」というのは非常に大事で、Aという抗菌薬を選択するということはどういうことかということ、そのAという抗菌薬を選択したいというだけではなく、BもCもDもEも使わない、その根拠というものが明確になさされていなければなりません。すなわち、その根拠がない場合は、適切な抗菌薬が使われているとはいえないわけです。

抗菌薬適正使用という言葉が最近よく使われますが、これは決して広域抗菌薬、カルバペネムとかバンコマイシンの使用制限をすることではなくて、なぜこの患者さんにこの抗菌薬を使うのか、そしてこの抗菌薬でなければならないのかということをつめていく作業なんです。たとえば皮膚、軟部組織の感染症、たとえば蜂窩織炎とか丹毒といった病気があります。皮膚が真っ赤に腫れ上がる病気ですが、しばしば三世代のセファロスポリンというものが使われています。経口薬は、一般名でいうと、セフカペン・ピボキシル、セフジトレン・ピボキシルといった抗菌薬になります。

しかし、これは薬理的には妥当ではありません。なぜならば、皮膚に感染症を起こす菌

というのは、グラム陽性菌である黄色ブドウ球菌、連鎖球菌がほとんどだからです。菌は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌というふうに分けるのが一般的です。グラム陽性菌に対してはセフェムの場合は第一世代、グラム陰性菌に対しては第三世代、こういうふうに一から三までのセフェムに関していうと、グラム陽性菌とグラム陰性菌というのはちゃんと棲み分けができるようになっています。しかし、グラム陽性菌が起こす蜂窩織炎に、グラム陰性菌に強い三世代のセフェムを使うということは、これはミスマッチが起きています。もちろん治療効果はあるかもしれませんが、余計なグラム陰性菌を殺してしまいます。抗菌薬というのは皮膚だけにはいきませんので、腸内の細菌、大腸菌とかクレブシエラといったところも殺してしまいます。そうすると何が起きるかという、たとえば抗菌薬関連下痢症、偽膜性腸炎のような副作用の問題が起きたり、それから、大腸菌とかの耐性菌が増えるという問題が生じるわけです。

それから、皮膚軟部組織感染症にもしセフェムを使う場合は、第一世代のセフェム、たとえばセファレキシンのようなものが一番ふさわしいわけです。こういう話をすると、「そんなセファレキシンなんて古い抗菌薬、いまは使ってないよ」とか「安い抗菌薬では儲からない」、あるいは「みんなが使ってないよ」というような反論を耳にします。しかし、思い出してください。この「みんなが使っているから使う」「売れているから使う」「普及しているから使う」と、そういった原則そのものがそもそも古い、よくない抗菌薬選択の原則だったわけです。

### ●原因菌を殺すのに一番ふさわしい抗菌薬を選択することが大原則●

したがって、我々は、みんなが使っていようが、それが売れていようが関係なく、その目の前の患者さんに、そして感染症を起こしている原因菌に一番正しい、一番ふさわしい、そしてその原因菌だけを殺し、ほかの菌を殺さず、そして副作用も少ない、そういった抗菌薬を虚心坦懐に選んでいくと、これを積み重ねていくことが、「原則」ということになるわけです。そして、この原則は、肺炎だとか尿路感染だとか、あらゆる感染症にアプライできるわけですし、アプライするべきなのです。

もう一点、感染部位に届かない抗菌薬というのは、どんなにin vitro、試験管の中で効果を発揮しても効きません。先ほど申し上げた三世代のセフェム、たとえばセフカペン・ピボキシルとかセフジトレン・ピボキシルは実は消化管からの吸収が非常によくはないのが欠点です。したがって、飲んでも感染部位にはほとんど届きません。多くの軟部組織感染症は抗菌薬なしでも自然に治りますので、事なきを得ていることも多いのですが、いずれにしてもこういった薬をわざわざ薬理的に理にかなっていない方法で使うというのは、間違いだということになるわけです。

エンピリックな抗菌薬を使わざるを得ないときもあります。原因菌がわからない肺炎、尿路感染のときは、最初は広域抗菌薬を使って、原因菌がわかって感受性がわかってから狭い薬にピンポイントで変える。これをde-escalationといいます。このde-escalationというのが非常に重要になります。de-escalationというのは最近はやりの言葉ですけども、これを行う

ためにはまず原因微生物を培養で見つけて、そして感受性試験というものが返ってこなければいけません。すなわち、抗菌薬をスタートする前に、適切な培養検査を行うということが重要だということです。肺炎でしたら喀痰検査、尿でしたら尿の培養検査、こういったものをしなければならないわけですが、特に気を付けていただきたいのが血液培養です。この血液培養は、菌血症を見つけるときに非常に重要なわけで、特に尿路感染とか病棟内でのカテーテル感染では非常に重要になります。

この血液培養、1回だけ採血する、いわゆる1セットの血液培養ですと、皮膚についている汚染菌なのか、それとも本当の血液の中にいる原因菌なのかを区別することができません。したがって、原則として必ず2回採血を行う、いわゆる2セットの血液培養というのが重要になります。2014年、今年になりまして、ようやく日本でもこの2セットの血液培養というのが保険で認められることが可能になりました。保険点数も稼げますので、必ず複数セットの血液培養を取ることで適切な培養検査を行い、原因微生物をきちんと見つけ、そして感受性試験を見たうえで、狭い抗菌薬にde-escalationを行う、こういう原則を守っていただきたいと思います。こういったものを積み重ねていくことによって、耐性菌が減っていき、いま使っている抗菌薬が10年後も、そして20年後もきちんと使い続けられる、いわゆる未来の世代につなげることができる感染症診療が、我々現代世代の務めだと思えます。