



2020年6月22日放送

「日本での薬剤耐性菌による死亡数推計と薬剤耐性（AMR）対策」

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター情報・教育支援室長
具 芳明

はじめに

今日は、日本での薬剤耐性菌による死亡数推計と薬剤耐性（AMR）対策について解説します。

AMR とは Antimicrobial resistance すなわち薬剤耐性のことです。細菌が抗菌薬に耐性を持ち、抗菌薬が効かなくなること指します。20 世紀の後半にはさまざまな抗菌薬が開発され感染症の治療や予防が大きく進歩しました。現代医療において抗菌薬は必要不可欠なものとなっています。一方、抗菌薬開発の歴史は耐性菌の歴史でもあります。抗菌薬が開発されると必ずそれに対する耐性菌が報告されてきました。薬剤耐性菌の中にはすでに広がってしまったものとそうでないものがあるとはいえ、まさにいたちごっこです。

抗菌薬の発売年（米国）	耐性菌の報告年
1943 ペニシリン	1940 ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌 1965 ペニシリン耐性肺炎球菌
1950 テトラサイクリン	1959 テトラサイクリン耐性赤痢菌
1953 エリスロマイシン	1968 エリスロマイシン耐性肺炎球菌
1960 メチシリン	1962 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
1967 ゲンタマイシン	1979 ゲンタマイシン耐性腸球菌
1972 バンコマイシン	1988 バンコマイシン耐性腸球菌 2002 バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌
1985 イミペネム	1998 イミペネム耐性腸内細菌科細菌
1985 セフトアジジム	1987 セフトアジジム耐性腸内細菌科細菌
1996 レボフロキサシン	1996 レボフロキサシン耐性肺炎球菌
2000 リネゾリド	2001 リネゾリド耐性黄色ブドウ球菌 2000 超多剤耐性結核菌 2004/5 汎耐性アシネトバクター・緑膿菌 2009 汎耐性腸内細菌科細菌

US CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 より一部改変

20 世紀末になり抗菌薬開発のスピードが落ちてくると、既存の抗菌薬すべてに耐性という汎耐性菌が報告されたり、開発途上国での薬剤耐性菌の急増が目立ってきたりするなど、人類がいたちごっこに負けつつあるのではないかという状況になってきました。

薬剤耐性菌による死亡数推計

英国のシンクタンクは 2013 年現在、世界で年間 70 万人が AMR のため死亡しており、何も対策を打たなければその数は 2050 年には年間 1000 万に達するとの予想を発表しています。そのため、国際的な取り組みが必要との機運がたかまり、世界保健機関 WHO は

2015年にグローバルアクションプランを発表しました。日本政府も2016年に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを発表し、さまざまな対策が行われています。

ところで、日本ではAMRによってどのくらいの方が亡くなっているのかとの質問を受けることがしばしばあります。米国ではAMRによる感染症で年間に3.5万人以上が死亡、欧州全体では年間に3.3万人が死亡していると報告されています。これらからは、日本でも相当数の死亡が生じている可能性があります。しかし、最近までまったく情報がありませんでした。

そこでAMR臨床リファレンスセンターではその推定を行いました。今回対象としたのはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）菌血症とフルオロキノロン耐性大腸菌菌血症です。具体的には、厚労省の院内感染対策サーベイランスいわゆるJANISのデータを用いてそれぞれの菌血症の全国での発生数を推定しました。そして、国内の臨床研究に示されている、これらによる死亡率をかけて全国の死亡数を推定しました。

その結果、2017年時点で、MRSA菌血症で4000人あまり、フルオロキノロン耐性大腸菌菌血症では4000人弱、合わせて年間8000人を超える人たちがこれらの菌血症によって命を落としていると推定されました。少々粗い推定ではありますが、これまでこのような推定値がなかったことから、日本におけるAMRのインパクトの一端を示すことができたものと考えています。

分野	目標
1 普及啓発・教育	国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する
2 動向調査・監視	薬剤耐性及び抗微生物剤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的確に把握する
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する
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する
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する
6 国際協力	国際的視野で他分野と協働し、薬剤耐性対策を推進する

薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）より

	2017年
黄色ブドウ球菌 (95%信頼区間)	17,157 (13,347 - 21,533)
MRSA（再掲） (95%信頼区間)	4224 (2769 - 5994)
大腸菌 (95%信頼区間)	14,016 (11,140 - 17,344)
フルオロキノロン耐性大腸菌（再掲） (95%信頼区間)	3915 (3629 - 4189)

Tsuzuki S, et al. J Infect Chemother. 2020;26:367-371.

増加するフルオロキノロン耐性大腸菌菌血症による死亡数

今回の検討では2011年から2017年までの年次推移も検討しました。MRSA菌血症による死亡数は2011年には年間6000人近くだったものの次第に減少していきました。一方、フルオロキノロン耐性大腸菌菌血症による死亡数は2011年には2000人ほどだったものの次第に増加しています。

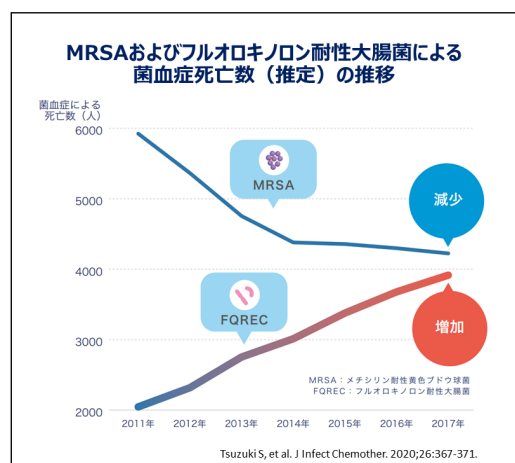
MRSA菌血症による死亡数が減少した理由として、MRSAそのものが減少したことがあ

ります。2011年から2017年にかけて、MSSAとMRSAをあわせた黄色ブドウ球菌菌血症による死亡数は年間17,000人前後で推移しています。黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの割合が次第に低下する中、MRSA菌血症による死亡数が減少していることがわかりました。MRSAの割合が低下している理由のひとつは、院内感染対策の充実と考えられます。その一方で、MSSA菌血症による死亡数はむしろ増加しています。黄色ブドウ球菌菌血症そのものを減らしていく取り組みが必要かもしれません。

フルオロキノロン耐性大腸菌菌血症による死亡数が増加傾向なのは、大腸菌による菌血症が増加していることと、フルオロキノロン系に耐性をもつ大腸菌が増加していることの2つの要因があります。

大腸菌菌血症が増加しているのは海外諸国とも共通する傾向です。その正確な理由は不明ですが、高齢者の増加に伴って複雑性尿路感染症や腹腔内感染症が増加している可能性が考えられます。増加している原因を把握し、何らかの対策が可能か検討していく必要があります。

大腸菌のフルオロキノロン耐性は増加の一途をたどっています。日本の全国サーベイランスでは大腸菌のおよそ4割がフルオロキノロン耐性とされています。フルオロキノロン系抗菌薬は効果が高く使い勝手がよいとされ、多く使われてきました。しかし、その一方で、大腸菌など腸内細菌科細菌の耐性化が目立っています。尿路感染症にはフルオロキノロン系が第一選択薬として使われてきましたが、もはやそれが難しい状況に至っているのです。



耐性菌が増加する最大の理由はその抗菌薬を使用することです。フルオロキノロン系抗菌薬は、尿路感染症はもちろん、急性気道感染症の治療にも多く用いられています。大腸菌を治療のターゲットとしたつもりがなくても、消化管内の大腸菌は耐性となります。フルオロキノロン系抗菌薬が優秀な抗菌薬であるからこそ、本当に必要なときに限って使用していくことが大切です。

2種類の耐性菌を対象、今後拡大へ

今回の研究では、2菌種の、しかも菌血症のみを対象に死亡数を推定しました。他にも多くの耐性菌がありますが、今回は対象とはしていません。

2種類の耐性菌のみとした理由は、とくに頻度の高い耐性菌を取り上げたことです。MRSAは院内感染対策のターゲットとして注目され、頻度も高いことから耐性菌の代名詞のように広く知られています。

フルオロキノロン耐性大腸菌は急速に増加しています。大腸菌の耐性化は世界的に問

題となっており、今回はフルオロキノロン耐性を対象としました。ESBL 産生菌を含む第3世代セファロスポリン耐性大腸菌を対象とすることも検討しましたが、その判定基準が数年前に大きく変更されています。年次推移を検討するため、今回は対象には含めませんでした。

菌血症のみを対象とした理由は、今回の手法で確実に算出できるのが菌血症しかなかったためです。算出に用いるサーベイランスの性質上、菌血症以外の感染症を対象とすることができませんでした。菌血症をきたすことがなくても、薬剤耐性菌による感染症、たとえば MRSA による肺炎で命を落とす方がいらっしゃいます。今回の推定ではそのような方は含まれていません。

今回の検討では、2種類の耐性菌による菌血症で年間8000人以上が死亡しているという結果でしたが、これは一部の耐性菌による一部の感染症のみを対象としていることとなります。したがって、全体ではさらに多くの方が AMR 関連の感染症で死亡していると考えられ、日本でも AMR が大きなインパクトを与えていることが明らかとなりました。今後は対象となる菌種を広げるなど、より詳細な検討を進めていく予定です。

AMR 対策アクションプラン

日本ではアクションプランに基づいて AMR 対策が進められてきました。アクションプランの発表から4年が経過し、さまざまな分野で取り組みが進んでいますが、今回の研究結果からもわかるように AMR の影響は大きなものがあり、関係者が協力して継続的に取り組んでいく必要があります。

医療現場では抗菌薬の適正使用を進めることが急務です。なかでも、抗菌薬の処方機会が多い急性気道感染症の外来診療を見直すことは抗菌薬を適切に使っていくよい機会になります。厚生労働省が作成した「抗微生物薬適正使用の手引き」など、いわゆるかぜ診療を行う上で参考になる資料が増えています。AMR 臨床リファレンスセンターでも各種資料をウェブサイトで公開しており、一部は印刷したものをお送りすることが可能です。新型コロナウイルスのパンデミックが起きているからこそ、ぜひ急性気道感染症の診療を見直す機会にさせていただければと思います。

院内感染対策ももちろん重要です。薬剤耐性菌の感染対策は手指衛生を中心とした標準予防策を徹底することが何よりも重要です。これはコロナウイルス対策とも共通します。パンデミックに伴う意識の高まりが、感染対策全体の底上げにつながるようにしていきたいものです。

現行の AMR 対策アクションプランは 2020 年までの 5 カ年計画となっており、今年度で一区切りとなります。しかし、本日お話したように、国内でも多くの方が亡くなっている重要な課題です。AMR 対策には今後も継続的に取り組んでいく必要があります。

日本政府は 2021 年以降の次期アクションプランを作成する方針を打ち出しています。これまでの取り組みを踏まえ、新たな方針が示されるものと思われます。AMR 対策は一部の専門家だけが行うものではなく、一般市民を含めたすべての人たちに関連します。AMR によって亡くなる方を減らしていくためにもぜひ力を合わせて取り組み、次世代に抗菌薬を残していきましょう。