

シンポジウム

3. 高齢化社会における薬剤耐性菌対策

司会 東京大学医科学研究所

四柳 宏

司会 琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座

山本 和子

司会者のことば

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が5類感染症となり、この感染症との向き合い方は大きく変わった。“ネクスト・パンデミック”としてCOVID-19のようなウイルス感染症と共に大きな問題となるのが薬剤耐性菌感染症である。2019年には全世界で約500万人が薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）を有する細菌感染症で死亡し、このうち127万人は薬剤耐性菌感染症が直接の原因で死亡したことが報告された。国内外においてしっかりしたAMR対策を行うことが強く求められている。

薬剤耐性菌感染症は院内感染として注目されてきたが、保菌者との接触機会の多い環境であれば病院外でも問題となる可能性がある。基礎疾患を有し、免疫能が低下していく高齢者を中心に薬剤耐性菌の保菌者は一定数いるとされている。高齢化が急速に進みつつある我が国において薬剤耐性菌およびその感染症を適切に制

御・治療していくことがこれまでも増して重要になってきている。

このような背景のもと、本シンポジウムでは1)日本の高齢化社会とAMRの現状、2)高齢者肺炎における薬剤耐性と治療戦略、3)腸内細菌叢制御によるCD関連腸炎治療の展望、4)薬剤耐性菌対策としての新規治療の展望、5)高齢者・介護施設での薬剤耐性菌対策、という5つの話題を、それぞれの領域に精通している先生方からご紹介いただく。

薬剤耐性菌感染症は専門・立場を超えて会員の多くが対峙する病態・疾患である。抗菌薬の適正使用、臨床現場での感染制御が基本であるが、疾患病態の理解を深め、新規治療の展望を知ること重要である。本シンポジウムが日本内科学会の先生方に大きく裨益することを期待している。

1) 日本の高齢化社会とAMRの現状

藤田医科大学微生物学講座・感染症科 土井 洋平

世界で最も高齢化が進んでいる国の一つである日本は、総人口に占める65歳以上の割合は2023年時点で約30%を占めており、今後約39%まで上昇することが見込まれている。高齢者は小児と並んで抗菌薬の処方頻度が高く、また入院率も高いことから他の年齢層よりも入院での点滴抗菌薬の投与機会が圧倒的に多い。さらに高齢者では医療関連感染症のリスクも高いことから、日本はAMR（薬剤耐性）菌が広がりやすい環境にあると考えられる。歴史的には、1980年代にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、続いて多剤耐性緑膿菌による院内感染が多発したことを契機に比較的早い時期から感染対策に力が入れられた。現在、黄色ブドウ球菌におけるMRSAの割合は4割程度まで低下しており、世界的な課題となっているカルバペネム耐性菌（腸内細菌目細菌、緑膿菌、アシネトバクターなど）も低い水準で制御されている。また、2016年に始まった抗菌薬耐性（AMR）対策アクションプラ

ンを通じた各種の取り組みにより、キノロンやマクロライドなどの広域スペクトラム薬を含めた抗菌薬の処方が減少しつつある。これに伴い、以前は多く見られた市中感染型のAMR菌であるペニシリン耐性肺炎球菌やマクロライド耐性マイコプラズマの報告も減少傾向にある。一方で大腸菌についてはキノロン系やセフェム系抗菌薬への耐性率が高止まりしている点が懸念される。この原因はまだ明らかでないが、腸管の常在菌であるがゆえにヒト、動物、環境のエコシステム全体における抗菌薬曝露の影響を受けやすく、医療現場での感染対策や抗菌薬適正使用の効果には限界がある可能性がある。昨今、ヒト、動物、環境の健康を一体的に捉え維持することを目指すワンヘルスの考え方が提唱されているが、AMRについても、これまでの対策に加えワンヘルスアプローチがさらに重要となることを示唆している。

2) 高齢者肺炎における薬剤耐性と治療戦略

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座 山本 和子

肺炎は日本の死因の上位（誤嚥性肺炎と合わせて第4位）を占め、年間20万人が肺炎関連死亡と推定され、その主な集団は高齢者である（厚生労働省令和5年度人口統計）。高齢者は免疫機能が低下し、慢性疾患の併存や繰り返す入院歴などが影響し、薬剤耐性菌（AMR）が関与しや

すいため、その治療における戦略は、AMRの出現に対処した多角的なアプローチが求められる。

加えて、COVID-19のオミクロン変異株流行後の高齢者における誤嚥性肺炎の増加が問題となっている。オミクロン株は高齢者において長期的な後遺症や免疫低下を引き起こし、嚥下機能の低下をさらに悪化させ、誤嚥性肺炎の発症リスクを上昇させる。AMR対策の最も重要な方針は抗菌薬の適正使用であるが、成人肺炎診療ガイ

各演者の略歴は139～140頁に記載

ドライン 2024 (日本呼吸器学会) は、高齢者における肺炎診療において、以下のポイントを強調している。①早期の病原微生物同定：高齢者における肺炎の診断には、外来での抗原検査と入院での培養法に加え、重症化の可能性が高い患者には呼吸器ウイルスや複数病原体診断目的でマルチプレックスPCR検査などの分子生物学的手法の意義が大きい。迅速かつ確実な診断が、不要な広域抗菌薬の回避に繋がる。②薬剤耐性リスクの同定：医療介護関連肺炎と院内肺炎では、薬剤耐性リスク因子が異なり、個々の患者のリスク因子評価によってAMRの考慮が必要か

を判断する。③Advanced Care Planning(ACP)：肺炎を繰り返す患者に関して加齢あるいは基礎疾患に伴うフレイルの評価を行い、疾患終末期と判断される場合には、個人の意思の尊重とQOLの維持・向上を念頭に置いた多職種連携医療の実践を優先する。④肺炎予防：高齢者対象の呼吸器感染症ワクチンの定期接種（肺炎球菌、COVID-19、インフルエンザ）も推奨され、肺炎予防のために極めて重要な位置を占めている。

本講演では上記ポイントをおさえつつ我々の研究結果も交えながら、高齢者肺炎のAMRの現状と対策についてお話しする。

3) 腸内細菌叢制御によるCD関連腸炎治療の展望

東京大学定量生命科学研究所 新藏 礼子

Clostridioides (C.) difficile 菌は、院内感染や施設内感染を引き起こす微生物で、この菌によって起こる腸炎を含む感染症をCDIと呼ぶ。米国疾病予防管理センター (CDC) では、3 カテゴリー上で最もリスクの高い、「切迫したレベルの脅威のある微生物」であるカテゴリー3に分類され、AMED感染症創薬産学官連絡会においても、「近い将来新薬が望まれている」に該当するPriority 2と位置付けられている。その理由として、罹患することが命に係わる可能性が高く、発症後30日以内の全死亡率は欧米では9%~38%という報告がある。再発を繰り返すことも重要な問題であり、米国では年間死亡数が1万人を超える疾患である。

医療現場では現在、CDI治療薬としてバンコマイシン、メトロニダゾール、フィダキソマイシンなどの抗菌薬が使用され、CDI再発予防薬としてベズロトクスマブ (抗トキシンB抗体) が使用

されている。前者においては、常に薬剤耐性菌出現のリスクを負っており、後者においては、点滴静注する必要があることなど、いずれも医療ニーズを満たしているとは言えない。耐性菌を発生させず、副作用なく、経口で投与できるCDI治療薬、再発予防薬の開発は、医療現場の非常に大きな福音となる。

我々が開発中のIgA多量体抗体は多種類の細菌に結合しそれらの増殖を抑制するが、乳酸菌や酪酸産生菌などの有用菌を排除しない。バンコマイシンは有用菌が多く含まれるグラム陽性菌を一律に排除するため、本来*C. difficile*と競合して*C. difficile*の増殖を抑制している有用菌も排除するため抗菌剤中止後にCDIの再燃を起こす。我々のIgA多量体抗体は*C. difficile*や他の腸炎惹起菌を抑制しながらも有用菌は排除しないため、菌の排除だけではなくCDIの再発を防ぐ根治治療となる新たな薬剤候補である。

4) 薬剤耐性菌対策としての新規治療の展望

愛知医科大学臨床感染症学講座 三鴨 廣繁

日本では超高齢社会の進展に伴い、免疫機能が低下した高齢者を中心とした感染症の発生頻度が増加している。その中で、薬剤耐性菌(Antimicrobial Resistance: AMR)の問題は、治療選択肢の減少や治療失敗のリスクを高め、臨床現場における深刻な課題となっている。薬剤耐性菌として従来から問題視されてきたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に加え、COVID-19 パンデミック以降、特に、多剤耐性グラム陰性菌(MDR-GNB)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)などの拡大が問題になっている。高齢者を含む脆弱な患者群における薬剤耐性菌感染症の疫学的背景と、その治療における従来

の抗菌薬の限界が指摘されている。講演では、近年の研究に基づく新規治療法の開発動向についても取り上げ、新しい作用機序を有する抗菌薬の開発、ファージ療法や抗菌ペプチド、微生物叢移植(Fecal Microbiota Transplantation: FMT)を含む細菌叢制御、ならびにCRISPR-Casシステムを応用した遺伝子治療技術の可能性について言及する。さらに、高齢化社会において新規治療を適切に活用するための課題として、患者背景に応じた治療の個別化、薬剤のアクセスおよびコストの問題、そして新規治療法の普及を促進するための臨床試験デザインの最適化についても触れる。

5) 高齢者・介護施設での薬剤耐性菌対策

東京慈恵会医科大学感染制御科 吉田 正樹

病院内での薬剤耐性菌の発生要因は、院外からの持ち込み、抗菌薬の使用による耐性化、院内での水平伝播が挙げられる。一方、高齢者・介護施設では、入所者は慢性疾患や加齢に伴う免疫機能低下により感染リスクが高いこと、多くの入所者が長期的に入所し密接に生活しているため耐性菌の伝播が起こりやすいこと、培養等の検査が十分に行われず、過剰な抗菌薬処方により耐性菌が選択されるリスクがあること、介護職員を介した耐性菌の伝播が発生する可能性があることなどが挙げられる。また、病院と高齢者・介護施設を患者が行き来することも多く、病院内で獲得した耐性菌が施設内で拡散し、新たに耐性菌をもった患者が病院に入院するといった状況も発生する。

薬剤耐性菌の発生リスクに対応するため、高齢者・介護施設では「感染対策の徹底」と「抗菌薬の適正使用」が重要であり、特に感染対策は、標準予防策と接触予防策が基本となる。手指衛生、環境管理およびスタッフと入所者への教育が成功の鍵となる。世界保健機関(WHO)は、手指衛生プログラムの重要性を強調している。耐性菌は環境表面に長期間残存するため、定期的な清掃と適切な消毒剤の使用が推奨される。介護職員や入所者への継続的な教育により、感染対策の重要性和具体的な手法を周知徹底することが大切である。抗菌薬の適正使用では、診断に基づく抗菌薬の選択を行い、細菌培養検査の結果を踏まえた使用が望まれる。介護施設全体で抗菌薬使用状況を定期的にモニタリング

し， unnecessary 処方 を削減し， 医療従事者および
介護スタッフに対して， 薬剤耐性のメカニズム

や対策について継続的な教育を行うことも重要
である。
