

卒前教育版：抗菌薬適正使用セミナー

司会のことば

奈良県立医科大学 感染症センター¹，東邦大学医学部微生物・感染症学講座²

三笠桂一¹，館田一博²

院内感染，耐性菌，新興・再興感染症，輸入感染症，さらにはバイオテロの問題など，感染症を取り巻く状況はますます複雑となっています。特に耐性菌の問題は深刻で，現在臨床で問題となっている病原体のほとんど全てに耐性菌が出現している状況です。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)，多剤耐性緑膿菌(MDRP)，バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)など，医療従事者のみならず一般人をも巻き込んだ社会問題にさえ発展しています。治療目的で使用される抗菌薬がこれら耐性菌の増加に関与していることは疑いのない事実であり，また医療従事者を介した耐性菌の伝播がその蔓延の根源となっていることもご承知の通りです。そうです。耐性菌は我々自身が創りだしている問題であり，我々の考え方・行動を変えなければ決して終息しない問題であることを再認識する必要があります。

医療現場における抗菌薬使用の特徴は，外科系や内科系，major や minor を問わず，どの科の医師であれ感染症患者との遭遇は避けられず，また専門・非専門に関わらず主治医自らが抗菌薬を選択しその治療を開始しなければならないことです。この点で，感染症患者への対応，抗菌薬療法の基礎知識は，医師にとって必須事項であると考えておかなければなりません。しかし残念ながら，本邦における感染症教育は欧米に比べかなり遅れた状態であり，十分な教育がなされているとは言えない状況が続いています。これは卒後教育においても同様であり，医師としてのキャリアは長いのに，抗菌薬使用に関してまとまった教育・指導を受けたことがないという医師が多いのが現実です。このような背景の中で，2007年より本学会が中心となり抗菌薬適正使用生涯教育セミナーが開催され，勤務医・一般開業医の先生方を含め感染症を専門としない先生方から大きな反響をいただいて参りました。

今回，この企画をさらに効果的なものにするために，医学部学生を対象とした卒前教育版：抗菌薬適正使用セミナーを計画しました。最初の試みで企画サイド，演者も手探りの中で準備している状況ですが，できるだけ多くの学生に集ってもらえることを期待しています。講演内容は基本的に演者の先生にお任せしていますが，学生にとって必要な感染症・抗菌薬療法の基礎知識に加え，ご自身の経験，失敗談など感染症の面白さ，難しさ，学生へのメッセージなどをお話しいただくようお願いしてあります。4人の演者の先生方は何れも現在第一線でご活躍の先生方ばかりであり，通常の講義では聴くことのできない内容が盛りだくさんになるものと期待しています。学生諸君においては，ただ受動的に講義を受けるだけでなく，疑問がある場合には積極的に演者の先生方に質問をぶつけていただければと思います。本企画に参加した学生の中から，たくさんの感染症専門医が育ってくることを期待しています。

卒前教育版：抗菌薬適正使用セミナー

1. 抗菌薬療法総論

東京医科大学 微生物学講座・感染制御部

松本哲哉

抗菌薬は感染症を治療する上で我々が有する最大の武器である。すなわち、感染症の治療は病原体という敵に対して、抗菌薬などを武器として闘うことともいえる。もし医師としてどの抗菌薬を選ぶかといわれれば、誰でも“強力な武器”を使いたいと思うであろう。それでは“強力な武器”とは何を指すのであろうか？ナイフとピストルならばピストルを選ぶであろうし、マシンガンならなおさら強力といえる。もし相手が兵士ならばマシンガンを選ぶであろうが、明らかに弱い敵にもマシンガンを向ければ過剰な反応となる。相手を選んでピストルで倒すか、あるいはナイフで仕留めることができれば、よりスマートな戦い方といえるかもしれない。感染症の治療においては自らが持っている武器すなわち抗菌薬の特徴をよく知り、状況に応じて適切な薬剤を選択し、抗菌薬が持つ能力を十分に発揮できるような投与方法を用いることができればスマートな治療法といえる。抗菌薬の共通点として“選択毒性”がある。これはすなわち宿主の細胞に対する毒性を無くすか低く抑える一方で、標的とする病原体に対しては死滅させることも可能な強い毒性を示すことを意味している。例えばペニシリンを始めとするβ-ラクタム系抗菌薬は、細胞壁を合成するペニシリン結合蛋白 (PBP) の作用を阻害することで細菌の細胞壁の合成を阻害する。これによりペプチドグリカン合成が妨げられた細菌の細胞壁は脆弱な状態となり、細菌内部の高い浸透圧を保つことができずに溶菌する。しかし細胞壁を持たないヒトの細胞に対しては、β-ラクタムは直接的な作用は示さない。β-ラクタムのような細胞壁合成阻害以外にも、マクロライドなどの蛋白合成阻害、キノロンなどの核酸合成阻害など抗菌薬の作用機序はさまざまであるが、選択毒性という点においては共通している。一方、各抗菌薬を個別に見ていくと、ひとつひとつの薬剤が独自の特徴を有しており、それが抗菌薬選択の際の重要なポイントとなる。本抄録ではその詳細に触れることは困難であるが、抗菌薬を差別化の特徴のポイントについて解説する。まず最初に考えられる違いとして、“病原菌に対する阻害作用”すなわち“抗菌活性”が挙げられる。抗菌活性を客観的に評価するために最小発育阻止濃度 (MIC) が用いられるが、病原菌に対する阻害作用が強ければ強いほど、より少量で菌の発育を阻止できる。つまり MIC の値が低ければ低いほど抗菌活性が強いということを示している。さらに、抗菌薬の“臓器移行性”も重要である。投与された抗菌薬はやがて体内の各臓器に移行 (分布) していくが、感染部位に高い濃度の薬剤が移行すれば高い効果が得られるが、感染臓器への移行性が低い場合は、たとえ MIC が低い強力な抗菌薬でも十分な効果は期待できない。薬剤の各臓器に対する移行性は抗菌薬の種類によって大きく異なるため、特に髄膜炎などでは重要な問題となる。さらに抗菌薬の“吸収、代謝、排出”すなわち“体内動態”も重要である。経口投与された抗菌薬は腸管で吸収され、静注された抗菌薬は直接血管内に入る。やがて抗菌薬は体内で代謝を受け排出されていくが、長期間体内で高濃度を維持できれば何度も繰り返して投与せずとも有効性が期待できる。最近では1回の投与で1週間有効性を示したり、1度の治療で治療が完結する抗菌薬も開発されている。さらに抗菌薬を差別化するもうひとつの特徴として、副作用が挙げられる。有効性が十分期待されるにもかかわらず、副作用のために使用を断念せざるを得ない場合も少なくない。副作用はアレルギーのように患者に個別にみられるものと、腎障害のようにその薬剤に一般的にみられるものがある。我々は抗菌薬という武器を有効に活用して感染症と闘うために、各薬剤の特徴に精通しておく必要がある。当日は本セミナーのトップバッターとして総論部分を解説させていただく予定である。

卒前教育版：抗菌薬適正使用セミナー

2. 抗菌薬療法の実際 ―なにごとにも原則から考える―

静岡がんセンター 感染症科

大曲貴夫

学生の方々は、感染症は知識の詰め込みが必要なツマラナイ分野と思っははいないでしょうか？ それはとんでもない思い違いです。感染症診療ほど動的で論理的で患者さんに貢献できる分野はありません。

感染症診療は、患者さんの背景を把握して問題臓器・系統を明らかにし、問題となる微生物が何かを的確に認識し、その状況での最適な治療を施し、適切な指標を持って経過を見るとい、極めて思考の筋の明確な臨床領域です。患者さんからの的確に情報を引き出し、その情報を自身の頭の中で再構築し論理的に診療をすすめれば、望ましい結果を得られます。逆に、我流の感性的な方法ではうまくいきません。医師にとって、感染症診療の方法を学ぶことは、重要な素養の一つといえます。

医学生には、微生物学、薬理学中の抗菌薬の知識、診断学の知識を、「役に立たない」と思っている人が多いのではないのでしょうか？ そんなことはありません。これら各領域の知識は、臨床感染症を行ううえで必須です。ただ個々を切り離して学んでも、臨床の場でどのような形で必要になるのか、見えてきません。ここを知るためには、感染症の診療を一つの大きな流れとして捉え、診療の過程の中で個別科学の知識が如何に必要かを学んでいく必要があります。

当日は、感染症診療の根本的な考え方と流れを学んでいただきながら、抗菌薬治療がどのように位置づけられるかをお示しし、そのうえで具体的な抗菌薬の知識・使用法をお示ししていきます。

3. 感染症診断から抗菌薬療法へのアプローチ

亀田総合病院 総合診療・感染症科

細川直登

学生の皆さんには感染症の診断はどのようなものと感じていらっしゃるでしょうか。感染症には他の内科疾患と全く違うきわめて特異な性質があります。感染症以外の内科疾患は全て患者さん自身の体の変化で起こるものです。ところが感染症はどうでしょう。患者さんの体とは関係ない微生物が外から侵入してきて起こります。そのため他の内科疾患とはちょっと違ったアプローチが必要です。それは“敵を知る”事です。敵となる病原微生物についての知識がとても重要になってくるのです。病原微生物は生き物ですから、それぞれに好みの環境があります。そして人の体の中にその好みの環境を見つけて住み着くことで感染症を引き起こすのです。

感染症診断は微生物と患者さんの出会いを探ることから始まります。どこで出会った可能性があるか、は病歴が教えてくれます。そしてどこに住み着いているのか、これは症状と身体所見が教えてくれます。この出会った可能性と、住み着いている場所から目に見えない微生物を推測してゆくわけです。

その次はいよいよ敵を明らかにする作業です。これは塗抹、培養検査を中心とした微生物検査がその役目を担います。微生物を同定するには微生物検査室が非常に重要な役割を果たします。検査室では技師の方が経験と技術で多くの微生物の中から病原微生物をより分けて同定してゆきます。いわば手作業の職人芸が必要となるのです。

いよいよ治療ですが、感染症は他の病気とここでもちがった特徴を持っています。病原微生物が特定される前に治療が開始されるのです。そして特定されたあとは治療がうまくいっていてもより他の微生物に影響が出ないような抗菌薬に変更します。

このように感染症は診断と抗菌薬療法の間がきわめて密接で、複数の選択肢からベストアンサーを見つける作業をしながら治療をする、きわめて興味深い分野なのです。

4. 抗菌薬療法のコツとピットフォール —感染症治療の面白さと難しさを学ぼう—

長崎大学付属病院検査部

柳原克紀

感染症はわずかな例外を除けば、発熱、疼痛ならびに全身倦怠感などを症状とする疾患です。感染症患者さんの苦しみは大変深刻なもので、一刻も早く取り除いて欲しいと願っています。治った時の患者さんの喜びや主治医の満足感は格別なものがあります。感染症に対する抗微生物薬は原因療法ですから、感染症の治療は簡単だと誤解している医師もいます。私は感染症の専門医を志した15年ほど前に他科の先生から「感染症は抗菌薬をやっていれば治るんだろ。簡単だよな」と言われたことがあります。耐性菌感染症の蔓延や新興感染症の出現が深刻となっている状況を見れば、そんなことはないのが一目瞭然でしょう。感染症の診療は簡単ではありませんが、しっかりとした理論に基づいて考えることができます。感染症における重要なファクターは、「宿主」と「敵」である病原微生物ならびに「武器」となる抗菌薬です。これらをしっかり理解すれば、感染症治療を成功に導けるのです。「敵を知り己を知れば百戦危うからず」という格言がありますが正にその通りです。抗菌薬は適正に使用すれば優れた効果を発揮できますが、投与量が少なくと切れ味が悪い「なまくら刀」になりますし、過剰に投与してしまうと副作用だけがでてしまうことにもなりかねません。腎障害や肝障害といった一般的な副作用から致命的な副作用まで良く知っておくことで、それらを避けることができます。副作用を最小限にして、最大限の効果を発揮するために、投与方法の工夫が考えられています。その代表的なものがTDM (Therapeutic Drug Monitoring; 治療薬物モニタリング) とPK-PD (薬物動態学/薬力学) 理論です。バンコマイシンなどの抗MRSA薬は、治療域と中毒域が狭いことが知られており、血中濃度をモニターしながら投与量(TDM)の微調整が必要することで有効性と安全性が担保できます。従来は、経口抗菌薬は1日3回食後に投与して、注射用抗菌薬は1日2回朝夕に投与するのが一般的でした。PK-PD理論に基づくとニューキノロン系薬やアミノ配糖体などは、1回にまとめて投与し(1日1回投与)、ペニシリン系やセフェム系などのβ-ラクタム薬は3-4回に分けた方が、臨床効果が高いことがわかってきました。最近私たちを悩ませているものに、耐性菌の蔓延があります。市中感染症では、PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)、BLNAR (β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌)が増加し、MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)や多剤耐性緑膿菌による院内感染は深刻な問題です。次々に耐性を獲得していく病原微生物に対して、優れた新薬を開発することで対応してきましたが、限界に近づいています。これからは、耐性菌が多いものの新規薬剤は出てこないといった厳しい時代になります。耐性菌をこれ以上増やさない努力も必要になります。目の前の患者さんを治療する「個人防衛」から、他の患者さんや将来の患者さんまで考慮した「社会防衛」や「集団防衛」が求められます。ご参加の皆さんには、抗菌薬療法のコツとピットフォールを理解してもらい、感染症治療の面白さと難しさを学んで欲しいと思います。