



薬剤耐性 (AMR)問題の 最前線

— がん治療に携わる医師2名が語る現状と課題 —

日本製薬工業協会

多くの人命にかかわる 薬剤耐性(AMR)問題

感染症の治療や手術の際の感染抑制に使用される抗菌薬。**不適切な量・期間で使用する**ことにより、**菌に対して薬が効かなくなったり、効きにくくなったりすることを薬剤耐性(AMR: Antimicrobial Resistance)**といいます。抗菌薬が効かない薬剤耐性菌が増えると、これまでは適切に治療をすれば回復できた感染症でも、治療が難しくなって重症化しやすくなり、死亡に至る可能性が高まります。特に、免疫力の弱い乳幼児や妊婦、高齢者や基礎疾患のある患者で、重症化するリスクが高いとされています。

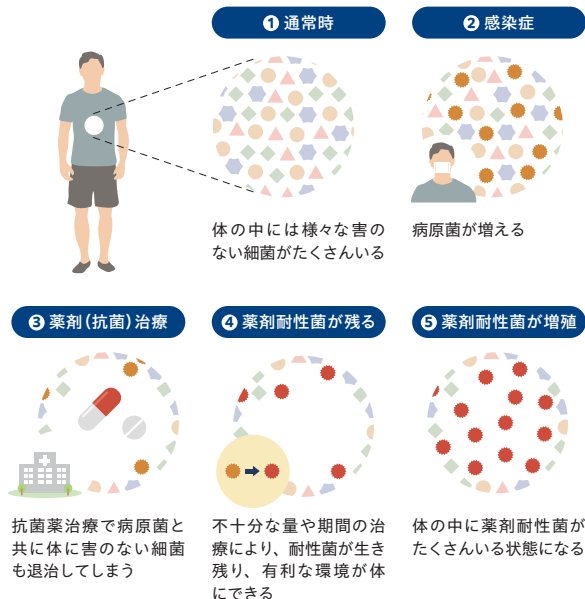
日本でも、黄色ブドウ球菌・大腸菌でそれ

ぞれ約1万人、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、フルオロキノロン耐性大腸菌(FQREC)・肺炎桿菌でそれぞれ約5千人が2023年に亡くなったと推定されています。

AMR問題は今後の医療における極めて深刻な問題として、WHO(世界保健機関)でも、重要な施策課題の1つとなっており、グローバルアクションプランが策定されています。AMRは「薬剤の使用」という医療現場・患者・企業がかかわる複雑な問題です。政府等の公的機関や医療現場・企業が協力し、様々な課題に迅速に取り組んでいくことが求められています。

体の中で 密かに増える 薬剤耐性菌

人間の体内には、元々様々な種類の菌が生息しており、その多くが無害なものです。しかし、感染症の治療や手術などで抗菌薬を使用する際、量や期間が適切でないと、無害な菌と病原菌とのバランスが崩れ、薬剤への耐性を持った菌(薬剤耐性菌)が増えやすい状況ができあがります。



AMR 問題を知るための 3つのキーワード

KEY WORD 1 「国際的な危機」

2021年には世界中で約114万人が薬剤耐性菌による感染症で死亡しているとみられており、日本でも死者が出ています。**2050年には世界での年間死亡者数は1,000万人にまで上昇。**が

んで死亡する人数を上回り、最も大きな死因となるリスクもあるとの予測もあります。特に**アジア圏では深刻な健康被害が予測**されており、年間死亡者数予測の**約5割**を占めています。

KEY WORD 2 「グローバルアクションプランの推進」

WHO(世界保健機関)は2015年に、AMR問題に対して自国のアクションプランを策定し、対策を進めることを加盟国に要請しました。

それを受け日本では、**2016年、2023年に「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン」を取りまとめて実行してきました。**その柱となっているのは、①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の6分野です。

また、アクションプラン2023では、アクションプラン2016から「戦略5.6 抗微生物薬の持続的な開発、安定供給の強化」が追加され、新規抗菌薬の開発に対する市場インセンティブの検討や、既存抗菌薬の安定供給の推進に関する方針が示されました。一方で、**日本における主要な病原細菌による推定死亡数は、横ばいまたは増加傾向で減っておらず、AMR対策にはまだ課題が残る状況**となっています。

KEY WORD 3 「AMR問題対策の2つの柱」

AMR問題に対処するために必要となるのは、「**抗菌薬の適正使用への理解促進**」と「**継続的な新規抗菌薬の創出**」です。

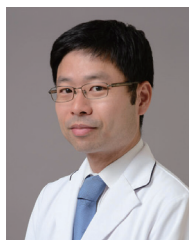
感染の状況に応じて抗菌薬の必要性を判断し、適切な薬剤を選択したうえで投与量、投与期間などを正しく設定して治療を行うことを「適正使用」といいます。医師側はもちろん、患者側にも、処方された抗菌薬を飲むのを途中でやめてしまったり、家に残っていた抗菌薬を医師の指示なく飲んだりすることがないように、啓発を

進めていく必要があります。

細菌の耐性化は自然発生するほか、薬剤耐性菌が海外から持ち込まれることも。そのため適正使用のみで耐性化を完全に防ぐことは難しく、新規抗菌薬を継続的に開発していく必要があります。販売量が限られ、収益の不確実性の高い**新規抗菌薬市場を支えるためには、将来の収益を保証する「プル型インセンティブ」が有効**と考えられています。

がん治療の現場から見た AMR問題

全世界的に深刻な医療課題として捉えられている AMR 問題。日本でもアクションプランに沿った対策が進む中、医療現場では AMR 問題にどのように向き合い、対処しているのか。がん治療に携わる現役の医師お二人に、現状の認識や実際の事例、今後必要となる対策について伺いました。



荒岡秀樹 先生

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 臨床感染症科 部長、中央検査部 部長、感染制御部 部長、臨床感染症部 部長、臨床検体検査部 部長、臨床生理検査部 部長、造血細胞移植後長期フォローアップセンター。専門は臨床感染症学、薬剤耐性菌感染症、真菌感染症。



藤田武郎 先生

国立がん研究センター 東病院 食道外科長。食道がんの外科的治療を専門としている。日本外科感染症学会 外科周術期感染管理認定医 教育医、ICD 制度協議会 インフェクションコントロールドクター。

TOPIC ▶ 1

AMR問題への認識



荒岡

2016 年のオニールレポート※で AMR 問題の将来的なリスクが報告されて

以降、G7 をはじめとした多国間での協力が要請され、日本でもアクションプランが作成されました。現在、北米や欧州中心に AMR 対策の中心となっているのは、グラム陰性桿菌の中でもカルバペネム耐性菌という、ここ 20 ～ 30 年ほど多くの菌に効果があつた薬剤への耐性を持つ菌です。米国感染症学会が発表した治療困難なグラム陰性桿菌の治療ガイダンスでは、取り上げた 6 つの菌のうち、4 つがこのカルバペネム耐性菌です。その一方で、日本ではまだ数が非常に少なく、耐性菌によっても疫

学の違いがあり、各地域で AMR の状況が異なるという点にも注目しています。



藤田

抗菌薬の薬剤耐性という、私たちのような外科治療を専門としている

医師にとっては年間で 3 ～ 4 回は接する機会があり、苦い経験をした医師も少なくないと思います。医師・患者双方が理解を深めていくことが必要な問題だと認識しています。

※ TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS, THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHAIRED BY JIM O' NEILL' 2016, <https://apo.org.au/sites/default/files/resource-files/2016-05/apo-nid63983.pdf>

がん治療におけるAMRの事例



荒岡

固形がんと血液悪性腫瘍では治療方法も異なり、AMR のリスクにも大きな違いがあると感じています。

腹腔内の固形腫瘍の 50 代の男性の患者さんで、抗がん剤に伴う骨髄の抑制が生じた際、発熱と腹痛を訴えられた方がいらっしゃいました。結果的には、細菌感染により好中球減少性腸炎を発症しており、盲腸周辺に強い炎症を起していることがわかりました。この患者さんの場合、症状が重く腸に孔が空いてしまい、腸が癒着し、食事が取れない状態にまでなっていました。腸液を吸引するための細い管を入れるなど、がんの治療が数ヶ月にわたりストップし、その最中には別の薬剤耐性菌の感染症を併発するな

ど、患者さんにとっては肉体的・精神的両面において負担が大きかったと思います。

もう一例は、血液悪性腫瘍の患者さんです。白血病に対する一連の抗がん剤治療の途中で、好中球が少なくなったときに肝膿瘍を合併されていました。手術が難しく、いろいろな抗菌薬を使用して内科的な治療を進めましたが、その中で薬剤耐性菌の問題が生じたこともあり、一旦肝膿瘍の治療に専念する必要が出てしまいました。

事例

- 腹腔内の固形がんの治療中、抗がん剤の影響により、腸炎や別の感染症を発症。
- 白血病の抗がん剤治療中に肝膿瘍を発症。



藤田

食道がんを患ったある 50 代男性の患者さんの事例です。外来にいらした当初はお元気な様子だったのですが、食道がんが見つかりました。検査を進めるうちに下咽頭がんも見つかったため、のどの全摘出と胸部食道の全摘出をした後、胃管再建と遊離空腸移植再建という大きな手術を行うことになりました。幸いなことに手術自体は無事に終わり、術後の合併症も特になく、2 週間ほどで無事退院することができました。

ところが、手術後 3 週間後ほどのタイミングで再度外来にいらっしゃり、のどの痛みや体調不良を訴えられたのです。画像検査では目立った原因はなかったのですが、その夜にいきなり

ショック症状を起こし、血圧も落ちて意識レベルも下がるような状態になりました。集中治療室に搬送後、1 週間ほどで手や足など全身に発赤と組織壊死が生じ、いわゆる人食いバクテリア（劇症型溶血性レンサ球菌感染症）に感染していることがわかりました。深刻な状況を抜けた後も多剤耐性菌感染症を起こすようになり、強い抗菌薬を使用しても次第に感受性を失っていくなど、我々が予期せぬ経過になった際の感染症制御の難しさを痛感した事例になります。

事例

- 食道がん・下咽頭がんの手術後、しばらくして劇症型溶血性レンサ球菌感染症を発症。多剤耐性菌感染症も起こし、一時危険な状態に陥った。

AMR対策の方針・取り組み



荒岡

我々が感染症を治療するときには、患者さんのどこの臓器にどういう菌が悪さしているのかを突き止めていき、原因菌に対する第一選択薬かつなるべく狭域な抗菌薬で治療することを心がけています。それにより、体内で“逃がす”菌を必ずつくり、耐性菌による合併症のリスクをなるべく下げます。そのためにも、血液中の菌の有無を調べる血液培養や、感染を起こしている臓器からの検体採取などを行います。患者さんへの負担とそこから得られる情報量を天秤にかけながら、最善の検査と治療を行っていくのです。現場でも、大きな侵襲が予想される検査が入る際は、主治医と感染症科医が情報共有を行い、患者さ

んへのインフォームドコンセントを行います。

感染症の専門医としては、初期の段階からコンサルテーションを受ける場合もありますし、薬剤耐性菌が見つかった際に主治医から相談を受ける場合もあります。その場合、過去に患者さんから分離された細菌は必ずチェックします。創薬の面では、MRSAを含むグラム陽性球菌に対しては研究・開発が進み、選択肢がある程度揃っています。一方でグラム陰性桿菌に対する創薬はメロペネムという抗菌薬を最後に、30年近く滞っているのが現状です。また、近年では“one health”というキーワードのもと、抗菌薬のヒトへの投与だけでなく、環境や動物など、様々な視点からの分析も欠かせません。



藤田

薬剤耐性問題については、ここ10年で啓発も進んできました。中規模以上の病院では通常「感染制御部」といったチームが生まれ、抗菌薬の感受性など、検体を定期的に提出することでチェックしていくという仕組みができています。「広く良く効くような切り札的な抗菌薬を使う」という意識はだんだんと薄れているように感じます。また、食道領域では2018年ごろからロボット支援手術が保険収載されています。胸腔鏡手術で穴を開ける手術法が主流になってくると、それまでの開胸手術よりも傷口が術中に長時間暴露されることもなくなりますので、感染症のリスクは総じて減少しているといえます。

抗がん剤の治療では、ファースト・セカンド・サードラインと、抗がん剤が効きにくくなっていきます。その経過中には白血球の減少により様々な感染性イベントが生じやすく、抗菌薬を使用する頻度も多いですが、そうなると使える抗菌薬も少なくなっていく、耐性が出やすくなるという課題はありますね。感染制御部の先生方も積極的にコンサルテーションに参加しています。近年では初診の患者さんの高齢化が進んでおり、そのような方ほど既往症が多く、実は多剤耐性菌が出ていたというケースも少なくありません。患者さんのバックグラウンドを把握しながら、感染制御部とのコミュニケーションのもと、細かなチェックを行うことが重要です。

今後のAMR対策・新薬への期待



荒岡

AMR 対策には、悪さをしている菌に良く効く抗菌薬が必要不可欠ですが、せっかく開発・研究に成功しても、多くの患者に処方するものではなく、収益が保証されるものではありません。私の知る限りでも、多くの製薬会社が抗菌薬の開発から一歩引いたり、撤退したりして、抗がん剤の開発にシフトするなどしています。一方で、海外では新規のβラクタム／βラクタマーゼ阻害薬配合剤の開発が進んでいます。こうした海外の新薬との市場競争に負けず、日本の製薬会社による抗菌薬の開発・研究を進めていくためには、プル型・プッシュ型のインセンティブを整備していく必要があると思います。

医療現場においては、いろいろな選択肢が揃っている中で、適切な抗菌薬を使用できるという状況がベストです。適切な形でインセンティブが開発側にもたらされ、薬価の構造も含めて全体にひずみがないような形で創薬が進んでいくことを期待します。また、近年多くの病院では抗菌薬の適正使用の推進チームであるAST (Antimicrobial Stewardship Team) が組まれています。こうした多職種によるチームでのAMR対策を医療現場で進めていくべきです。

メッセージ

- プル型・プッシュ型のインセンティブを通じて日本での新規抗菌薬の創製を支援することが必要。
- 各専門医のチームによるAMR対策も重要。



藤田

我々臨床医は目の前の患者さんの治療・健康のためにベストを尽くします。その一方で、何年か先の日本、あるいは世界の医療全体を考えたときに、いま何をすべきか考えていく必要があると考えています。もちろん新薬の開発は進んでいますが、薬剤耐性菌の問題がこれだけ深刻になっている今、患者さんについて気軽に抗菌薬を出すのは最善とはいえないでしょう。イギリスのNICE (National Institute for Health and Care Excellence) の考え方のように、単なる風邪の人に抗菌薬を出す必要はないといった、薬剤耐性に関する啓発活動を行っていくことが重要なのではないのでしょうか。この点については、医

療現場・患者さんともにガイドラインなどを共有していくことで進めていくべきだと考えます。

新薬に関していえば、多剤耐性菌に素早く効果を発揮してほしいという思いは現場としてありますが、物質を投与して症状を抑えるという機序は、耐性に対してイタチごっこになってしまします。例えばCOVID-19の流行下で開発されたRNAワクチンのような形で、患者さんの体内から抗菌作用をもたらすような、画期的な方向性が出ないかという点も期待しています。

メッセージ

- 将来の医療を見据え、その場しのぎではない長期的な視点での啓発活動が必要。
- 既存の作用機序ではない、画期的な新薬に期待。



AMR 問題に関する情報は、 下記サイトでも発信しています



日本製薬工業協会 「STOP AMR」

<https://www.jpma.or.jp/thema/stop-amr/index.html>



日本製薬工業協会 「薬剤耐性 (AMR)」

<https://www.jpma.or.jp/globalhealth/infection/amr/index.html>



日本製薬工業協会では、AMR 問題への対策を 加速させるためのアクションを進めています。



AMR 問題への対策には、**国民啓発による適正使用への理解**と、**継続的な新薬の研究開発・上市**が必要です。特に新規抗菌薬の創製では、政府の方針・戦略等においてプル型インセンティブの必要性が認識されていますが、具体的な施策検討が進んでいません。日本製薬工業協会は、日本の市場に適した施策として、**製造販売承認を取得した段階で公的機関から成功報酬が支払われる「製造販売承認取得報償付与指定制度 (MER)」の導入・実行**を目指しています。日本の抗菌薬市場の魅力低下やドラッグロスなどを防ぐため、迅速なアクションが必要です。

日本製薬工業協会が行っている 4つのアクション

- 海外におけるプル型インセンティブの事例の収集・検討
- 市場の活性化が可能なプル型インセンティブ額の検討
- MERの実行に必要な予算額の試算
- どの名目で財源確保するのかの議論