

〈proceedings〉

COVID-19 禍における antimicrobial stewardship コロナ時代の抗菌薬適正使用

岩田健太郎

Antimicrobial Stewardship Program in the Era of COVID-19

Kentaro IWATA

Division of Infectious Diseases, Kobe University Hospital

(2022年2月3日受付・2022年4月6日受理)

要 旨

新型コロナウイルス感染症のパンデミックの時代に、従来のような抗菌薬適正使用プログラムの施行は困難である。なぜ、それが困難なのか、その構造を理解する必要がある。しかし、コロナの時代であっても、あるいはコロナの時代だからこそ抗菌薬適正使用は重要である。抗菌薬適正使用は適切な診断が前提であり、正しい診断が正しい治療をもたらし、正しい治療こそが抗菌薬適正使用である。「正しい治療」の吟味には科学的、臨床医学的吟味が必要で、これを欠いたままで悪い意味での「現場の肌感覚」をそのまま診療現場に持ち込んではいならない。

Key words : COVID-19, 抗菌薬適正使用プログラム, 診断

以下は、実際のケースを脚色したもので、とある場所で用いた試験問題である。

56歳男性の重症COVID-19患者。ICU入室18日目。急性発症の酸素化不良、血圧低下、頻脈が出現。入院時より発熱は持続したまま。デキサメタゾン10日間、レムデシビル5日間、トシリズマブ1回治療していたが現在は集中治療と予防量のヘパリンのみ。VV-ECMO使用中。

呼吸、循環などへの支持療法とともに、まず行うべきは以下のどれか。

- a. 胸部CT検査
- b. ECMO抜去
- c. SARS-CoV-2 PCR検査
- d. 喀痰グラム染色
- e. ステロイドパルス療法

正解は導き出せたであろうか。ちなみに略語はそれぞれCOVID-19, coronavirus disease 2019, ICU, intensive care unit, VV-ECMO, veno-venous extracorporeal membranous oxygenation, CT, computed tomography, SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coro-

navirus, PCR, polymerase chain reaction であるが、正解を導くために必須の知識ではない。

抗菌薬適正使用プログラム(ASP, Antimicrobial Stewardship Program)は薬剤耐性(AMR, Antimicrobial Resistance)問題を克服するために必要なもので、国内外で取り組まれている。日本では2016年に政府のアクションプランが決定され、以来、積極的な対策が取られてきた。その結果、主要な薬剤耐性菌の検出率は概ね減少し、経口セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライドといった、特に不適切使用の多かった抗菌薬については軒並み使用量が減少してきた¹⁾。

しかし、2020年から本格化した新型コロナウイルス感染(COVID-19)パンデミックの対策に多くの感染対策担当者は忙殺され、ASPに注力し続けるのは困難になった。また、コロナ対策のために、医療者の発熱患者に対する身体診察や検査が困難になったり、おごりな抗菌薬使用が見られたり、コロナに対応する重症病床でいたずらに広域抗菌薬が処方されるといった現象も起きてきた^{2,3)}。

外来診療において新型コロナ感染患者に抗菌薬を処方するのは合理的ではない。アジスロマイシンなど当初、コロナに効果があるのではと期待された抗菌薬治療の効

果はすでに否定されている⁴⁾。また、軽症患者では細菌感染を併発する頻度は低く、こうした患者にルーティンで抗菌薬処方をするのは正当化できない。

一方、重症患者においては細菌感染は8%程度見られる可能性があり、一定の注意が必要であるが、やはり9割以上の大多数の患者には細菌感染の合併はない。ここでもルーティンの抗菌薬投与は必要ない⁵⁾。

しかし、コロナの重症病床で抗菌薬適正使用の議論を行うのは、通常診療における重症病床での抗菌薬適正使用の議論を行うよりも遥かに困難である。多くの医療者は防護服 (personal protective equipment, PPE) の着脱や、PPEを着用したままのレッドゾーンでの患者のケアに疲弊している。いわゆる「波」により重症患者が増加したときは、次々入室してくる新規患者と長期化しやすい入院加療に疲弊する。いつ終わるともしれないコロナの問題自体にも疲弊し、ときにテレビやソーシャルメディアなど四方八方から飛んでくる誹謗中傷に疲弊する。そして自らが感染してしまう可能性にも恐怖する。

このような過大なストレスのなかでは、理性的な議論を遂行するのは困難である。抗菌薬使用の議論などは「理屈ではそうかも知れないですけど、現場には現場の考え方があるんですよ」と、これ以上仕事の邪魔をするな、と言わんばかりにけんもほろろの対応をされることもある。

このような対応に、こちらも過大なストレス下にある抗菌薬適正使用チーム (antimicrobial stewardship team, AST) も更に疲弊する。ASPの遂行がますます困難になる、という悪循環だ。

一方、重症コロナ患者の集中治療室 (intensive care unit, ICU) 入室期間は、例えば同じセッティングの重症インフルエンザよりも入室期間が長く、死亡率も高い⁶⁾。そのICUに入室期間中の二次性細菌感染も多い。例えば、人工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) は発生頻度も高く、その死亡率も非コロナの重症患者よりも高い⁷⁾。同様に、重症コロナ患者では、カテーテル関連血流感染も多くなる⁸⁾。

コロナ診療を提供するICUでは細菌感染の合併リスクが高くなる。したがって、患者の熱が持続する場合、血圧低下などの急変時などでは二次性細菌感染の発生を疑い、適切なワークアップを行わねばならない。しかし、医療従事者へのウイルスの曝露を恐れ、適切な血液培養や喀痰、尿培養などが行われなまま広域抗菌薬が投与されてしまっている医療機関もある。

広域抗菌薬を乱用するリスクは薬剤耐性菌発生リスクにとどまらない。例えば、アスペルギルスのような真菌感染を誘発するリスクにもなる⁹⁻¹¹⁾。広域抗菌薬使用がもたらす *Clostridioides difficile* infection (CDI) も懸念材料の一つである¹²⁾。

抗菌薬適正使用は、薬剤耐性菌減少による、将来の医療の質担保の性格もあるが、現在の当該コロナ患者の予後改善のためにも重要である。この点は主治医グループにもしっかり理解してもらう必要がある。コロナだからという理由で抗菌薬適正使用がないがしろにされることがあってはならない¹³⁾。

コロナの時代であっても、重症患者の細菌感染症に対する最重要課題は「診断」である。正しい診断こそが、正しい治療をもたらす。正しい治療が提供され続けることこそが、本当の意味での抗菌薬適正使用である。正当な理由による広域抗菌薬の使用は問題ではない。そして、それが「正当な理由」かどうかを判断する根拠は正確な診断にしかないのだ。

では、重症コロナ病床における細菌感染の合併を診断するにはどうすればよいだろうか。

まず大切なのは血液培養である。ICUにおける菌血症の合併は多い。我々の研究によると、コロナの時代においてはICUの真の菌血症の頻度はコロナ以前に比べて有意に増加していた。したがって、「コロナ病棟だから、コロナの患者だから血液培養はしない」は正当化できない。

ここで難しいのは、コロナの時代においては血液培養のコンタミネーションもまた増加していたことである¹⁴⁾。病棟業務の逼迫や、防護服 (personal protective equipment, PPE) を着用したままの採血などが原因と考えられる。正確な血液培養手技の習得や教育、そして標準的な2セットの血液培養が必須なことがここで再確認できる。

VAPにおける病原体特定も重要だ。挿管患者では下気道からの検体採取はむしろ容易であるが、ここでも「コロナだから」という理由で培養検査を怠るケースが見られる。一方、同じく重症患者であっても経鼻高流量酸素 (high-flow nasal oxygen, HFNO) 投与患者では、院内肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP)、特に高齢患者で呼吸器検体採取が困難な場合がある。

喀痰採取はVAPの診断や病原体検出のみならず、低酸素状態の鑑別診断にも有用だ。そもそもCOVID-19では低酸素状態が持続している。エックス線写真やCTのような画像検査も重症患者では両側広範囲に高密度信号なのが普通なので、肺炎の存在診断には有用でないことが多い。鑑別診断も多く、心不全、ARDS (acute respiratory distress syndrome)、肺塞栓 (pulmonary embolism, PE) など多岐にわたる。これらが同時に、複数併存していることも珍しくない。重症コロナ患者でのVAPの診断に画像検査や血液検査の有用性は、相対的に目減りする。

だから、細菌性肺炎を拾い上げるために最も重要なのは喀痰の検査なのである。

喀痰はまずマクロスコピックな性状が重要である。時系列で膿性痰が新規に出現していれば肺炎を強く疑う。次いでグラム染色で原因菌の推定をし、培養検査の結果を待ちつつ広域抗菌薬を開始できる。しかし、膿性痰の新規出現がなければ酸素化が悪化していても必ずしも肺炎とは限らない。その場合はその他の酸素化悪化の原因を追求せねばならない。

冒頭の試験問題に戻ろう。ここでは重症 COVID 患者が急性発症の呼吸状態増悪と血圧低下を伴っている。急性の「血圧低下」を伴っているのが味噌で、この場合はコロナそのものの酸素化不良や ARDS は考えづらい。まず考えるべきは敗血症性ショック。特に肺炎に伴う敗血症性ショックの可能性が高い。さらに、肺塞栓や急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS) などが鑑別に入る。

胸部造影 CT は PE の除外に有用だが、隔離中の重症患者に「まず」行うべき検査ではない。ECMO 抜去は考慮すべきだがこれも上記鑑別を考えれば優先度は低い。PCR をやって陽性になっても陰性であっても現問題には関係ない。診断のないままステロイドパルスを施行する博打的な診療はぜひ避けたい。よって正解は d となる。

もちろん、喀痰グラム染色が全ての問題を解決してくれるわけではない。グラム染色を活用するとは、グラム染色の欠点を熟知しておくことだと、筆者は沖縄県立中部病院勤務時代に喜舎場朝和先生や遠藤和郎先生(故人)に教わった。

神戸大学医学部附属病院の重症コロナ病床でのデータによると、VAP の診断に対する下気道検体のグラム染色の感度は 95%、特異度は 47% であった (論文投稿準備中未出版データ)。感度はある程度よいので、グラム染色で菌が見えない場合の VAP の可能性は下がる。他の臨床情報と合わせて抗菌薬なしで他の鑑別診断を続けるという選択肢はあり得る。ただし、20 例に 1 例では見逃しがあるので、件の症例のようにショックを伴う場合は、抗菌薬を使わないという選択肢はとりづらい。とはいえ、グラム陽性菌か陰性菌かが分かれば抗菌薬の選択には有益なのは間違いない。

グラム染色の特異度が低いのは、COVID による肺組織の破壊のために下気道に定着する微生物が多いことや、抗菌薬治療が必須ではない気管支炎 (ventilator associated tracheobronchitis, VAT) の存在があるためだろう。グラム染色や喀痰培養検査が陽性でも必ずしも VAP ではなく、抗菌薬治療が必須とは限らない点はよく知っておかねばならない。同様に、VAP の治療効果判定のために喀痰培養でフォローするプラクティスをよく見るが、これも定着菌を検出しているだけのケースが多く、検査技師を徒に消耗させるだけなので現に慎みた

い。フォローするのであればグラム染色でフォローするのが正しい。

治療効果の判定は診断時に異常だった重要なパラメータの正常化をもって判断する。一番有用なのは「血圧の正常化」で、これがあれば敗血症の治療はうまくいっていると判断してよい。もし血圧が正常化しているのに酸素化が不良なままの場合や、CRP (C 反応性蛋白) が異常値のままの場合は、細菌感染以外の他の理由が併存している可能性が高い。

細菌感染症治療では「よくなりながら、悪くなる」ということは原則起きない。これは感染症医の青木眞先生に教わったクリニカル・パールである。血圧正常化というもっとも重要なアウトカムを得ているのに他のパラメータが改善しない場合は「他の原因」を模索すべきである。つまりは大事なのは診断、という前述の繰り返しである。ここで抗菌薬を別なものに変えるといった、ありがちな方法に走るのは下策である。

結局の所、コロナの時代であっても、抗菌薬使用の重要な原則はコロナ以前のそれとは変わりはない。

世の中はコロナの情報が溢れている。ちょっと信じがたいことだが、プロの医療者であってもテレビのワイドショーや、ソーシャルメディアの「自称」インフルエンサーなどのコメントを根拠に新型コロナ問題を理解している人々がいる。

こうした無責任で非専門的なコメントを信じ込むのは論外として、もう一つ気をつけたいのが「現場の肌感覚」や「伝え聞いたプラクティス」である。

例えば「ECMO が入っている間は必ずバンコマイシンの予防投与を行う」というものがある。とある施設の医師が「そうしている」という理由で、ある施設の ICU にこのプラクティスが導入された。

確かに、ECMO に対する予防的抗菌薬の価値は検討に値する。日本の大規模データを用いた傾向スコア分析を加味したコホート研究では、ECMO 利用者に予防的抗菌薬を用いると、病院内死亡率が 3.7% 低下していた¹⁵⁾。しかし、このコホート研究はコロナ以前のデータを用いた研究で、長期の ECMO が必要になりやすい重症コロナ患者に適用できるかは不明である。本稿執筆時点で重症コロナ患者に ECMO 使用中のバンコマイシン投与を支持する根拠は乏しい。

コロナ診療でも堅牢な臨床データがなく、使用根拠に乏しいファビピラビル (商品名アビガン) やイベルメクチンの使用を強固に主張する医療者が日本には少なくない。皆がヒステリックになり、パニック、思考停止に陥りやすいコロナ問題だからこそ、冷静に科学的に吟味されたプラクティスを行い、患者に最良のアウトカムを提供するのが我々プロの医療者の責務である。

本稿は日本環境感染学会 2021 年度総会において発表した内容に加筆したものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Gu Y, Fujitomo Y, Ohmagari N: Outcomes and Future Prospect of Japan's National Action Plan on Antimicrobial Resistance (2016-2020). *Antibiotics (Basel)* 2021; 10: 1293.
- 2) Gelfman DM: Will the Traditional Physical Examination Be Another Casualty of COVID-19? *Am J Med* 2021; 134: 299-300.
- 3) Calderón-Parra J, Muiño-Míguez A, Bendala-Estrada AD, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Carracedo EF, *et al.*: Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLOS ONE* 2021; 16: e0251340.
- 4) Hinks TSC, Cureton L, Knight R, Wang A, Cane JL, Barber VS, *et al.*: Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1130-40.
- 5) Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, *et al.*: Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1622-9.
- 6) Cobb NL, Sathe NA, Duan KI, Seitz KP, Thau MR, Sung CC, *et al.*: Comparison of Clinical Features and Outcomes in Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19 versus Influenza. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 632-40.
- 7) Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, *et al.*: Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2021; 25: 25.
- 8) Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, *et al.*: COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med* 2021; 1-8.
- 9) Fekkar A, Lampros A, Mayaux J, Poignon C, Demeret S, Constantin J-M, *et al.*: Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 307-17.
- 10) Gangneux J-P, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt C-E, Botterel F, De Prost N, *et al.*: Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med* 2021; S2213-2600(21)00442-2.
- 11) Casalini G, Giacomelli A, Ridolfo A, Gervasoni C, Antinori S: Invasive Fungal Infections Complicating COVID-19: A Narrative Review. *J Fungi (Basel)* 2021; 7: 921.
- 12) Spigaglia P: Clostridioides difficile infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe* 2022; 102518.
- 13) Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J: COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 808-10.
- 14) Ohki R, Fukui Y, Morishita N, Iwata K: Increase of blood culture contamination during COVID-19 pandemic. A retrospective descriptive study. *Am J Infect Control* 2021; 49: 1359-61.
- 15) Kondo Y, Ohbe H, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Tanaka H, *et al.*: Efficacy of Prophylactic Antibiotics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Nationwide Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 1861-7.

[連絡先：〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2
神戸大学医学部附属病院感染症内科 岩田健太郎
E-mail: kentaroiwata1969@gmail.com]

Antimicrobial Stewardship Program in the Era of COVID-19

Kentaro IWATA

Division of Infectious Diseases, Kobe University Hospital

Abstract

We find it difficult to conduct an antimicrobial stewardship program during the COVID-19 pandemic. It is important to understand the reason for this difficulty and know its structure. However, an appropriate antimicrobial stewardship is imperative even during a pandemic. In fact, it has become even more important than before, as it can ultimately benefit COVID-19 patients as well. Accurate diagnosis is a presupposition to stewardship as it provides accurate treatment. Accurate treatment is indeed the appropriate stewardship. To achieve accurate treatment, scientific vigor needs to be pursued. A “gut feeling” at the bedside should not be brought into practice without sound scientific evaluation.

Key words: COVID-19, antimicrobial stewardship program, diagnosis