

# 第155回山口県医師会生涯研修セミナー 令和元年度第4回日本医師会生涯教育講座

とき 令和2年2月16日(日) 10:00～15:30

ところ 山口県医師会6階大会議室

## 特別講演1

### 「AMR対策アクションプランによって 抗菌薬適正使用はどう変わったのか」

山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座教授 北原隆志

〔印象記：宇部市 福田 信二〕



耐性菌と感受性のある菌による感染症では、耐性菌の方が死亡率が高い。耐性菌の対策をとらなければ、2050年には耐性菌による死者は1,000万人になるといわれている。Global action planが2015年にWHOから出された。このプランのOne health approachという考え方は、人、動物、環境のうち、健康を維持していくにはどれも欠かすことができないという認識である。2016年に日本からも「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が出された。抗菌薬の使用量に対しての数値目標が出されて、2019年までに10%は減らすことはできたが、静注の薬は逆に増えている。

AMR対策のアクションプランには普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の6項目があり、はじめの4項目が医療者に求められている。そして感染対策は医療機関内での連携ではなく、地域全体の中で考えていかなければならなくなった。

感染症に対する戦略は二つあり、一つ目は守りの戦略で、感染の制御である。伝播をしっかりと防止する、標準予防策のほかに、接触・飛沫・空気感染予防策である。二つ目は攻めの戦略で、適切な抗菌薬化学療法の適正使用の支援である。医

療機関内におけるAMR対策は、保菌・感染した患者から非保菌患者に拡げない対策（Infection Team：感染制御チームが管理）と、患者への抗菌薬の使用を適切に管理（Antimicrobial Stewardship Team(AST)：抗菌薬適正使用支援チームを中心に適切な治療をする）である。

抗菌薬の不適正使用には、不必要使用（本来使用しなくていい疾患に対して抗菌薬を使用）と不適切使用（抗菌薬の選択、投与量などが合っていない）がある。一つの取り組みとして、『抗微生物薬適正使用の手引き』を参照するようにと添付文書に書かれている。2018年の診療報酬改定では、小児抗菌薬適正使用支援加算がつき、病院はASTチームを作ると100点加算される。2020年度の診療報酬改定では外来での使用量も指摘されている。不適正使用は急性気道感染症と急性下痢について書かれており、一つは普通感冒時の抗菌薬は不要であるが、日本人の患者は3人に1人は有効であると考えている。この点に対する教育が必要であり、薬剤師との連携も必要である。また、使用による下痢や低血糖などの副作用も問題となる。不適切使用については、残った抗菌薬を勝手に服んだり他人に譲ったりしており、この点にも教育が必要である。さらには、適切な

投与期間も問題である。己を知り、敵を知り、地形を知って、戦略を練り、戦果を評価するというのが孫子の兵法であるが、患者を知る、感染菌を知る、感染部位をとらえる、その上で抗菌薬治療を考え、その結果を評価するというのが感染症治療の基本的な考え方になる。その上で抗菌薬を用いるが、血中濃度を測定のような技も使い、効果と副作用の面から評価をしていく。PK/PD理論 (Pharmacokinetics, Pharmacodynamics) : PKは薬物投与後の血液中、組織中における薬物濃度の変化、PDは生体内に薬物が移行した後に発揮される作用、PK/PDは薬物動態を加味して薬物の作用を考えていく理論である。パラメーターはAUC/MIC、Cmax/MIC、% T > MICの3つである。AUC (area under the curve) : 薬を服んだ時にその薬に暴露された総暴露量。MIC : 最小発育阻止濃度で、菌に対して抗菌薬が効果を示す指標。Cmax/MIC : 最も血中濃度が高くなった時の比。% T > MIC : MIC濃度よりも高い濃度を維持できた時間。この三つで抗菌薬を分類する。濃度依存的で持続効果が長い、キノロンやアミノグリコシドはCmax/MICやAUC/MICに依存的に相関する。時間依存的で持続効果が短いβ-ラクタムはTime above MICと相関する。そして、時間依存的な効果を示すが、持続効果も長いテトラサイクリンやグリコペプチドなどはAUC/MICと相関する。Time above MICと相関する薬物、β-ラクタムは投与回数を増やし、Cmax/MICやAUC/MICは一回量を増やす投与方法になる。安全性も大切で、アミノグリコシド系の場合は第8脳神経障害と腎障害が出るので、しっかりと投与間隔を伸ばして血中濃度が下がるのを待たなければいけない。

濃度依存型の中で注意しなければならないのが耐性菌対策である。MPC 変異株発現阻止濃度は、これ以上であれば変異株を作らない濃度である。MICとMPCの間をMutant Selection Windowという。耐性でない菌は殺せるが、耐性の菌は殺すことができない濃度である。ここの濃度の時間を長くすると、耐性菌を長く培養している状況になるので一気に投与してCmaxを上げ、MPCよりも高い濃度にすることが大切になる。抗菌薬治療

がきちんとできているかを用量でみると、抗菌薬の消費の9割は内服であり、内服薬の使用量を考えないと厳しい。

サーベイランスの方法として、WHOが推奨している集計方法ATC/DDCシステムがある。医薬品の分類法の一つであるATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification) と医薬品の一日維持量DDC (Defined Daily Dose) を考慮して決める。抗菌薬の使用量の指標としては、AUD (Antimicrobial Use Density、1日の使用量から) とDOT (Days of therapy、使用日数から) を用いるが、実際はサーベイランスに手を付けていない施設が多い。AMR対策をするにはここをしっかりとつかんでいかないと、アクションプランを実行するのが難しいため、マニュアルもAMR臨床リファレンスセンターのホームページの中に集計の仕方が掲載されている。まずは現状できるところから、購入量と在庫量から計算したもので集計し、それがどのようなものか知ってもらいたい。

「フォーミュラリー」は、医学的妥当性や経済性等を踏まえて作成された医薬品の使用指針である。エビデンスがきちんとあるか、経済的に見合っているかということは重要であるが、日本も皆保険制度を維持せねばならず、そのためにフォーミュラリーを作って指針にしようとしている。浜松医科大学が既にフォーミュラリーに取り組んでいる。山形県では医師会、薬剤師会が中心になって地域でフォーミュラリーを作っている。市中肺炎を例にとると、フォーミュラリーを作るかどうかで年間2.5億円ぐらゐの差が出てくるので、医療費の有効利用ができる。AMR臨床リファレンスセンターが中心になり、国の中のAMR対策を進めている。MRSAは減ってきているが、キノロン耐性の大腸菌は増えている。感染症治療において、目の前の患者を救うこと、それに加えてもう一つ未来の患者を生まない、つまり耐性菌を生まないということも重要と考えている。

## 特別講演2

「かかりつけ医が知っておくと役立つ  
心不全診療のポイント」

九州大学大学院医学研究院循環器内科学教授 筒井裕之

[印象記：防府 藤井 崇史]



2025年問題を前に高齢化がピークを迎えようとしている中で、心不全患者は増加の一途を辿っている。今後、増加する高齢者の心不全をいかに早期に診断し、進行、重症化を防ぐかをテーマに専門外の先生方にもわかりやすく講演された。

## 1. 心不全パンデミック？

これまでは、循環器領域における重篤な疾患といえば急性心筋梗塞であったが、この病気は現在、冠動脈インターベンションなど適切な治療を受ければ、基本的には数日で退院できるようになっている。この5年ほどの推移を見ても、急性心筋梗塞による入院患者数はほとんど増えていないが、同じ期間に確実に増えているのが心不全による入院患者であり、日本循環器学会が重要三疾病の一つとして心不全を取り上げている理由も、患者数が明らかに増加しているからである。

心不全患者が増えてきた背景としては、次の3つの要因が挙げられる。第1は高齢化。第2が食生活の欧米化、車社会による運動不足などが加わった結果としてのメタボリックシンドローム、糖尿病などの生活習慣病の増加であり、この生活習慣病の方々が心不全の予備軍となる。第3に急性心筋梗塞に対する急性期治療の成績向上がある。つまり、急性心筋梗塞の治療を受けて助かった患者が心不全へと移行していく。このような要因が積み重なった結果、トータルで心不全の患者が増えていくことになる。心不全の新しい定義が日本循環器学会と日本心不全学会から発表された。その背景として、日本の循環器疾患における死亡者数で、心不全はがんに次いで第2位、心臓病の中では死因第1位となっている。心不全は、発症すれば完治を望めない病気であり、5年生存

率は50%、つまり患者の約半数が5年以内に亡くなっている。さらに、入院患者の5人に1人が退院後1年以内に亡くなっているとのデータもあるほど恐ろしい病気である。ところが、こうした心不全の恐ろしさが現状では一般にあまり理解されていないため、心不全のリスクをしっかりと認識してもらうために「心不全とは、心臓が悪いために息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気です」と、敢えて強い表現が採用された。

心不全は、一旦発病すると悪化と回復を繰り返しながら徐々に、しかも確実に悪化していく病気である。慢性心不全の患者が急性増悪を起こすと救急治療が必要であり、さらに入院治療が必要となる。急性増悪で入院した場合は、まず症状を安定させて、その後に薬物・非薬物治療を適正に行い、リハビリ生活指導などを行うので、入院日数が20日ぐらい必要となるのが一般的である。一人の患者が複数回の入院を繰り返すパターンが多いのも、心不全に特有の問題である。少し症状が改善すると良くなったと安心してしまい、服薬の勝手な中断や、風邪など他の誘因によって心不全が悪化することもある。こうして同じ患者が2回、3回と入院を繰り返すために、結果的に延べ患者数が増えていくことになる。日本のような超高齢社会において心不全患者が増え続け、再入院を繰り返して在院日数が増えていくと、感染症がアウトブレイクした時のように、患者数の急増に医療機関が対応できない状況が発生する。こうした最悪のケースを想定して、マスコミから出てきた言葉が「心不全パンデミック」である。循環器科を備える医療機関が全力で対応したとしても、患者数の増加が治療対応能力の限界を超えるリスクは

否定できない。すでに循環器科の外来、特に救急外来での受け入れ状況を見ると、急性心筋梗塞の患者よりも、急性心不全の患者が明らかに多くなっている。長い時間をかけて治療をしても、それより短い時間しか家で過ごせない状態は本末転倒であり、こうした状況を少しでも改善するために、医師はもとより看護師、薬剤師、理学療法士、心理療法士らが力を合わせて再入院を防ぐ取り組みに力を入れているのが現状である。

## 2. 心不全とそのリスクの進展ステージ：ステージAからD

慢性心不全はステージAからDまでの進展ステージに分けて治療目標が設定され、次のステージの進行を抑制することが重要となる。すなわち、ステージAでは心不全の原因となる器質的心疾患の発症予防、ステージBでは器質的心疾患の進展予防および心不全の発症予防、ステージCでは予後の改善と症状の軽減、ステージDは基本的にはステージCと同様であるが、終末期心不全においては症状の軽減が主たる目標となる。「心不全パンデミック」の状態にならないようにするために、心不全におけるステージAからの早期の介入が重要となる。中でもステージAは器質的な心疾患（心臓の構造の異常や機能の低下）すら発症していない状態であり、高血圧や糖尿病など将来的に心不全を発症する危険因子を抱えている段階となる。心不全患者を減らすためには、このステージAの段階で危険因子を適切にコントロールし、器質的心疾患の発症を予防することが重要な課題となる。ステージBとは、心不全の症状はなくとも、心臓の肥大や拡張機能の低下など、器質的心疾患のあるステージである。心筋梗塞や心臓弁膜症などの心臓病を持つ人も、このステージに相当する。この段階で踏みとどまれば、心不全発症には至らない。そこで重要なのが、現在受けている治療、具体的には薬物療法を徹底することである。規則正しい服薬と生活習慣の改善を意識し、減塩、禁煙、節酒と適度な運動を心がける。自分で勝手に判断して薬を止めないよう、くれぐれも注意が必要である。そのためにも大切なことは心不全の早期発見であり、心不全

のバイオマーカーとなる血液中のBNP値（脳性ナトリウム利尿ペプチド）の定期的なチェックも重要となる。BNPは100pg/ml以上であれば治療の対象になる心不全の可能性があるとされている（NT-proBNPは400pg/ml以上）。ステージCに移行した場合の治療は、左室駆出率（LVEF）により、40%未満の「左室駆出率が低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction：HFrEF）」と50%以上の「左室駆出率が保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction：HFpEF）」に分けて、治療法を選択する必要がある。

## 3. 心不全に対する治療の進歩

基礎・臨床両面からの研究の進歩により心不全の病態解明が進展し、心不全を心筋障害に起因する心ポンプ機能不全とする従来の考え方から、その代償機転としてもたらされる交感神経系や、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系等の神経体液性因子の活性化が心筋リモデリングを引き起こし、さらに、心筋障害・心ポンプ機能不全を助長させるという悪循環が、心不全の病態発生・進展において中心的役割を果たしていることが明らかになった。数多くの大規模臨床試験によって、これら神経体液性因子の活性化を抑制するアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬・アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）・ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）等のRAA系抑制薬や $\beta$ 遮断薬が、軽症から重症までのHFrEF患者の予後を改善することが明らかにされた。このような病態の解明と大規模臨床試験に基づくエビデンスを踏まえ、心不全の薬物治療は従来の利尿薬と強心薬を中心とした治療から、神経体液性因子の活性化を抑制する治療へと進歩し、現在の標準的心不全治療としてガイドラインに位置付けられている。非薬物治療である植込み型除細動器（ICD）と心臓再同期療法（CRT）や運動療法の有効性も確立し、HFrEFに対する標準治療となっている。

## 4. 心不全に対する新たな薬物治療の開発

薬物治療・非薬物治療の進歩にもかかわらず、

心不全患者の予後は依然として不良であり、より有効な治療薬の開発が進められている。今後期待される治療法として、欧米ではIfチャネル阻害薬イバブラジンとアンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬(ARNI)のサクビト ril/バルサルタンが既に使用されている。さらに可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)活性化薬 vericiguat、心筋ミオシン活性化薬 omecantiv mecarbil、僧帽弁逆流症の治療法として経皮的僧帽弁接合不全修復システム(Mitraclip)、糖尿病治療薬であるナトリウム・グルコース共輸送体(sodium glucose cotransporter 2:SGLT2)阻害薬等の臨床試験も進行中である。

#### 1) Ifチャネル阻害薬 イバブラジン

イバブラジンはIfチャネルを特異的に抑制し、洞結節のペースメーカー活性を弱めることによって心拍数を減少させる。心拍数70/分以上の洞調律、左室駆出率35%以下、 $\beta$ 遮断薬を含め、心不全治療を受けている慢性心不全患者(NYHA II~IV)を対象に、イバブラジン最大7.5 mg(1日2回)を投与したSHIFT試験では、心血管死と心不全増悪による入院が有意に抑制された。SHIFT試験を踏まえ、我が国においても試験が実施されている。

#### 2) ARNI サクビト ril/バルサルタン

ネプリライシンは、体内に広く分布する膜結合型エンドペプチダーゼであり、中性エンドペプチダーゼとも呼ばれる。ネプリライシンの主たる作用は利尿ペプチドの分解であり、それを阻害すると内因性利尿ペプチドが増加する。NYHA II度以上、LVEF40%以下の慢性心不全患者を対象にしたPARADIGM-HF試験では、一次エンドポイントの心血管死または心不全による入院はサクビト ril/バルサルタンの方がエナラプリルより有意に少なかった。現在、我が国においても、治験(PARALLEL-HF試験)が実施されている。さらに、HFpEFを対象にしたPARAMOUNT試験では、サクビト ril/バルサルタンの方がバルサルタンよりNT-proBNPの低下が大きいことが報告され、わが国も含め、予後への効果を検証する大規模臨床試験(PARA-GON-HF試験)が進行中である。

#### 3) SGLT2 阻害薬

SGLT2 阻害薬は、尿中へのグルコース排泄を増加させ、血糖を低下させる。同時に利尿作用を有するが、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬と異なり、脂質、尿酸等の代謝改善作用を有し、電解質に影響を及ぼさないという大きな利点を有している。2型糖尿病患者を対象としたEMPA-REG OUTCOME試験とCANVAS試験において、いずれも主要評価項目である心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中からなる3つの複合心血管イベントを減少させた。心血管死の減少と密接に関連していたのは、心不全による入院の減少であった。その効果は治療開始3か月後には既に認められていることから、体重や脂質等の代謝面での改善では説明できず、HbA1cの低下も約0.4~0.6%程度で血糖コントロールによるものとも考えにくいことから、SGLT2 阻害による利尿効果が心不全増悪や心血管死の減少に寄与したと考えられる。EMPA-REG OUTCOME試験のサブ解析で、エンパグリフロジンによる心不全入院の減少は、心不全既往のない群では41%に対し、ある群では25%であった。本試験の対象患者の多くは冠動脈疾患の既往を有し、心不全ハイリスク糖尿病患者であるが、心不全患者の割合は10%程度であったため、この試験の結果をもってSGLT2 阻害薬が心不全患者の予後を改善するとは結論できなかった。さらに、本試験では、心不全の原因疾患や左室駆出率、BNP等のデータは収集されていない。現在、心不全患者を対象とした大規模臨床試験が我が国も含めて進行中である。

#### 5. 心不全に対する治療の限界とその克服に向けて

心不全患者の予後改善を目指した薬物治療・非薬物治療は進歩を遂げてきたが、未だに多くの限界があり、これらの克服が求められている。そのなかでも超高齢社会を迎え、増加しているHFpEFと心不全増悪による再入院は深刻であり、その対策は急務である。

#### 1) HFpEF

HFpEFはHFrEFに比し高齢者が多く、原因疾患としては高血圧が多数を占め、合併疾患とし

て心房細動や貧血の割合が多い。HFpEFの割合は年々増加していることが示されているが、これには人口の高齢化、高血圧、糖尿病、心房細動の増加等が関与している。HFpEFの生命予後はHFrEFと同様に不良である。さらに、HFrEFでは経年的に生存率の改善がみられたのに対し、HFpEFで改善を認めなかったことも報告されている。これにはACE阻害薬やARB、MRA、 $\beta$ 遮断薬を含め、HFrEFに対する薬物治療が進歩を遂げてきた一方、HFpEFに対する治療が確立していないことも関与している。唯一、高齢者の心房細動に対するアブレーション治療で洞調律を維持することは生命予後を改善することが示された。

HFpEFの病態は多様であると同時に、非心血管疾患等の多くの併存症を有しているため、HFpEF患者の入院や死亡の多くは非心血管疾患によるものである。今後はHFpEFの病態のさらなる解明と予後を改善する治療の確立が必要である。

## 2) 心不全増悪による再入院

心不全増悪による再入院の誘因は、塩分・水分制限の不徹底が最も多く、過労、治療薬服用の不徹底、精神的または身体的ストレス等の予防可能な因子が上位を占め、感染症や不整脈、心筋虚血、高血圧等の医学的要因より多い。加えて、抑うつや不安、ソーシャルサポート等の心理・社会的要因が心不全患者の予後に関与することも明らかになっている。心不全に対する薬物治療・非薬物治療の効果を最大限に発揮し、心不全による再入院を抑制し、QOL (quality of life) を改善するには、心不全の標準的薬物治療・非薬物治療に加え、モニタリングやセルフケアを含む疾病管理も重要である。

心不全増悪による再入院を減少させるには、薬物治療・非薬物治療のみでは十分ではなく、これらの治療へのアドヒアランスを向上させる疾病管理が重要である。心不全患者に対する疾病管理では、患者教育によるセルフモニタリング及びセルフケアの強化を行うが、心不全患者は医学的にも社会的に多様であり、画一的なプログラムではその効果に限界がある。近年の情報通信技術 (ICT) の進歩はめざましく、これらを活用した治療の継

続につながる行動変容や在宅ケアを見据えた疾病管理も取り組まれている。さらに、在宅医療・支援等の遠隔診療に期待が高まっている。今後は、心不全診療における遠隔医療の安全性、有効性、及び経済性の評価を行うとともに、標準的医療として確立・普及させていく必要がある。遠隔医療の普及は、少子化と高齢化が同時進行する我が国にとって重要な医療課題であり、産学官を挙げた取り組みが進展することを期待する。

心不全の病態の理解は、世界中の研究者の取り組みによって、基礎・臨床の両面からめざましい進展を遂げてきた。さらに、それらに基づいた薬物治療・非薬物治療の進歩・普及により、心不全患者の生命予後は確実に改善している。しかしながら、その改善は未だ十分とはいえず、より効果的・効率的な治療の開発への取り組みを継続していく必要がある。

最後に、今後の慢性心不全の実践において心不全患者・家族に対する多職種チーム医療の重要性を強調され、講演を締めくくられた。

## 〈その他〉

午後からは山口県医師会勤務医部会の企画で下記シンポジウムが開催された。

### シンポジウム「再生医療と倫理について」

座長：山口県医師会勤務医部会長 田口 敏彦

#### 1. 基調講演

##### 脊髄再生医療と倫理

慶應義塾大学整形外科学教室教授

中村 雅也

#### 2. シンポジウム

シンポジスト：

山口大学大学院医学系研究科

消化器内科学講座 (肝臓再生基盤学)

講師 高見 太郎

山口大学大学院医学系研究科

器官病態外科学講座教授 濱野 公一