

日本歯科医学会・歯科医療協議会
歯科における薬剤耐性（AMR）対策ワーキンググループ
報告書

座長 小林隆太郎
委員長 松野智宣
委員 伊藤 真、今井健一、岸本裕充、小林 裕、斎藤義夫、
濱村和紀
担当役員 安井利一

令和6年12月1日

1. 薬剤耐性(AMR)について

日本大学歯学部 感染症免疫学講座 教授 今井健一

2. AMR 対策アクションプランの新たな指標

日本歯科大学附属病院 口腔外科 教授 松野智宣

3. 抗菌薬の分類と作用機序

愛知学院大学歯学部 薬理学講座 教授 濱村和紀

4. AWaRe 分類とわが国の歯科適用抗菌薬

日本歯科大学附属病院 口腔外科 教授 松野智宣

5. 歯科における抗菌薬の使用実態

1) 歯科大学病院

鶴見大学歯学部附属病院 薬局 薬局長 齋藤義夫

2) 病院歯科

地方独立行政法人 東京都立病院機構 東京都立広尾病院 歯科口腔外科 部長
小林 裕

3) 一般開業歯科医院

青森県歯科医師会学術担当常務理事、かくたま歯科医院 院長 伊藤 真

6. 歯科における抗菌薬の適正使用

兵庫医科大学医学部 歯科口腔外科学講座 教授 岸本裕充

1) 抜歯後などの手術部位感染予防

2) 歯性感染症に対する原因療法

まとめ ～歯科における AMR 対策としての予防的抗菌薬の適正使用～

日本歯科大学附属病院 口腔外科 教授 松野智宣

1. 薬剤耐性(AMR)について

日本大学歯学部感染症免疫学講座 今井健一

WHO は微生物に対して抗菌薬などが効かなくなる薬剤耐性(AMR)を、“公衆衛生と開発を脅かす世界最大級の脅威”と位置付け、世界各国で独自の AMR 対策アクションプランが実施されている。

微生物に対して抗菌薬などの化学療法薬が効きにくくなる、または効かなくなることを、抗微生物薬耐性 (AMR: antimicrobial resistance)、もしくは薬剤耐性 (drug resistance) という。AMR はサイレントパンデミックとも呼ばれ、世界保健機関 (WHO) は、“公衆衛生と開発を脅かす世界最大級の脅威”と位置付けている。AMR に関わる死者数の増加は、医療システムと国家経済に負担をかける。

AMR 獲得の主な原因は、医療従事者、及び患者双方の化学療法薬の不適切な使用にある。医療従事者が広域スペクトルの抗菌薬を安易に用いたり、抗菌薬を処方された患者が服用期間を恣意的に短縮したり服用量を守らなかったりすることに起因する。新たな化学療法薬の開発が減少している一方、動物における AMR の増加は、バンコマイシン耐性腸球菌群に代表されるように畜産物等を介した人への感染の危険性を孕む。

2022年に発表された最初のAMRに関するグローバル研究プロジェクトの発表によると、AMR は 2019 年の 1 年間に、127 万人の直接的な死因になるとともに、495 万人の死因にも関与していたことが示された¹⁾。最近、1990 年からの 30 年余で 204 に及ぶ国や地域で得られた 5 億 2000 万人の感染症患者の記録を用いた解析において、AMR に対する措置を早急に講じない限り、今後 25 年の間に AMR に起因する世界の死者数が 3,900 万人に上るとの推計が発表された²⁾。1990 年から 2021 年の間に、AMR を直接原因として毎年 100 万人以上が死亡したこと、5 歳未満の子供の死者数は 50%以上減ったのに対し、70 歳以上の高齢者の死亡は 80%以上増えたこと、この傾向が継続することも示された。また、全年齢層を通じて最も死亡に関わっていた耐性菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) であった。

AMR が世界規模の健康問題となる中、2015 年 5 月 WHO 総会において、AMR に対するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国に行動計画の策定が要請された。またその直後に開催された G7 サミットでも、人と動物等の保健衛生の一体的な推進“ワンヘルス・アプローチ”の強化と新薬の研究開発への取り組み等が確認された。わが国では、2015 年 12 月に AMR に関する検討調整会議が設置され、翌年 4 月には、以下に示す 6 つの分野と目標を掲げた AMR 対策アクションプラン (2016-2020) が決定され、現在はその 2023-2027 版³⁾が実施されている。

AMR 対策アクションプランの 6 つの分野

1. 普及啓発・教育

国民の AMR に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する。

2. 動向調査・監視

AMR 及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、AMR の変化や拡大の予兆を適確に把握する。

3. 感染予防・管理

適切な感染予防・管理の実践により、AMR 微生物の拡大を阻止する。

4. 抗微生物剤の適正使用

医療、畜水産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進する。

5. 研究開発・創薬

AMR の研究や、AMR 微生物に対する予防・診断・治療手段を確保する研究開発を推進する。

6. 国際協力

国際的視野で多分野と協働し、AMR 対策を推進する。

今なお、AMR の脅威が拡大している中、歯科界でもこれまで以上に AMR 対策を進める必要がある。

2. AMR 対策アクションプランの新たな指標

日本歯科大学附属病院口腔外科 松野智宣

わが国の AMR 対策アクションプラン(2023-2027)には、現在、歯科で最も用いられている第三世代セフェム系経口抗菌薬を 2020 年比で 40%減、マクロライド系薬は 25%減とする新たな指標が示されている。

WHO が 2011 年に "No action today, no cure tomorrow (今日動かなければ、明日の治療はない)" として、AMR を世界中で取り組むべき問題として取り上げてから、13 年以上経過した。前述のように、わが国では 2016 年に AMR 対策アクションプラン (2016-2020) が示され、コロナ禍を経て、令和 5 年 4 月に新たなアクションプラン 2023- 2027 の 3, 4) が発出された。6 分野それぞれの目標は変更ないが、これまでの取り組みで成果があった指標は下方修正され、改善の乏しい指標や新たな課題なども生じてきた。そのため、指標の追加や新たな数値目標が示された(図 1)。

まず、ヒトに関する微生物の薬剤耐性率の新たな指標として、バンコマイシン耐性腸球菌感染症の罹患患者数 (2027 年までの目標値 : 80 人以下) が追加され、新たな数値目標に黄色ブドウ球菌のメシチリン耐性率 (2020 年の目標値 50% から 20% 以下) と緑膿菌のカルバペネム耐性率 (2020 年の目標値 11% から 3% 以下) が下方修正された。

また、ヒトに関する微生物剤の使用量(人口千人当たり 1 日使用量)は、全抗菌薬としては 2013 年から 2020 年までに 29.89% 減少 (目標値は 33% 減) し、さらに、2027 年の成果目標は 2020 年比 15% 減となった。系統別では、2020 年までの成果目標が 50% 減(2013 年比)であった経口セファロスポリン (以下、セフェム) 系薬は、第三世代セフェム系として 2020 年比で 40% 減、経口フルオロキノロン系薬は 30% 減、経口マクロライド系薬 25% 減に変更された。なお、新たな指標としてカルバペネム系静注抗菌薬の一日使用量が追加され、2027 年までの目標値 15% 減 (対 2020 年比) が示された。

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン(2023-2027) 成果指標				
○ 「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン(2016-2020)」では、計画全体を通しての数値目標を設定し、目標達成に向けて AMR 対策に取り組んできた。 ○ 取組により、一部の指標は改善傾向にはあるが、改善の乏しい指標や新たに生じた課題がまだまだ多くあることから、新たな数値目標を設定し、引き続き、国際的な動きと協調しつつ継続的に AMR 対策に取り組んでいく。				
微生物の薬剤耐性率				
指標	2020年	2027年(目標値)		
ヒト に 関 し て	バンコマイシン耐性腸球菌感染症の罹患数	135人	80人以下 (2019年時点に維持)	
	黄色ブドウ球菌のメシチリン耐性率	50%	20%以下	
	大腸菌のフルオロキノロン耐性率	35%	30%以下 (維持)	
	緑膿菌のカルバペネム耐性率	11%	3%以下	
	大腸菌・肺炎桿菌のカルバペネム耐性率	0.1-0.2%	0.2%以下 (維持)	
関 動 し て は	大腸菌のテトラサイクリン耐性率	牛19.8%、豚62.4%、鶏52.9%	牛20%以下、豚50%以下、鶏45%以下	
	大腸菌の第3世代セファロスポリン耐性率	牛0.0%、豚0.0%、鶏4.1%	牛1%以下、豚1%以下、鶏5%以下	
	大腸菌のフルオロキノロン耐性率	牛0.4%、豚2.2%、鶏18.2%	牛1%以下、豚2%以下、鶏15%以下	
※2027年の目標値は、従来の指標を除く腸球菌黄色ブドウ球菌メシチリン耐性率、緑膿菌カルバペネム耐性率は臨床検体、人尿・糞ノロウイルスノロウイルス検出率は感染症の検出率とする。				
抗微生物剤の使用量				
指標	2020年	2027年(目標値) (対2020年比)		
開 し て は	人口千人当たりの一日抗菌薬使用量	10.4	15%減	
	経口第3世代セファロスポリン系薬の人口千人当たりの一日使用量	1.93	40%減	
	経口フルオロキノロン系薬の人口千人当たりの一日使用量	1.76	30%減	
	経口マクロライド系薬の人口千人当たりの一日使用量	3.30	25%減	
	カルバペネム系の静注抗菌薬の人口千人当たりの一日使用量	0.058	20%減	
関 動 し て は	畜産分野の動物用抗菌剤の全使用量	626.8t	15%減	
	畜産分野の第二次産次薬 (※) の全使用量	26.7t	27t以下に抑える	
※第3世代セファロスポリン、15員環マクロライド (ツラシロマイシン、ガミスロマイシン)、フルオロキノロン、コリスチン				

図 1 AMR 対策アクションプラン(2023-2027)の成果指標 (文献 4 より引用)

3. 抗菌薬の分類と作用機序

愛知学院大学歯学部薬理学講座 濱村和紀

抗菌薬は作用機序によって、細胞壁合成阻害薬、細胞膜障害薬、タンパク質合成阻害薬、核酸合成阻害薬、葉酸合成阻害薬に分類される。歯科で多く用いられている抗菌薬は細胞壁の合成を阻害する β -ラクタム環をもつペニシリン系抗菌薬やセフェム系抗菌薬である。

抗菌薬は作用機序により、細胞壁合成阻害薬、細胞膜障害薬、タンパク質合成阻害薬、核酸合成阻害薬、葉酸合成阻害薬に分類される。細胞壁合成阻害薬として、 β -ラクタム環をもつペニシリン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬、ペネム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬がある(図 2)。これらの抗菌薬は、ペニシリン結合タンパク質に結合し、細胞壁のペプチドグリカン層の架橋に関わるトランスペプチダーゼ活性を阻害し、細胞壁の合成を抑制する。セフェム系抗菌薬は、第一世代から第四世代に分類され、第一世代は主にグラム陽性菌に抗菌スペクトルをもち、第一世代から第三世代になるにつれて、グラム陽性菌に対する抗菌作用は減弱し、一方で、グラム陰性菌に対する抗菌力が増大する。第四世代は、第一世代と第三世代を合わせた広域の抗菌スペクトルをもつ。

細胞膜障害薬として、ポリペプチド系抗菌薬がある。タンパク質合成阻害薬として、マクロライド系抗菌薬、リンコマイシン系抗菌薬、クロラムフェニコール系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬がある。これらの抗菌薬は、タンパク質合成装置であるリボソームの 30S、50S のサブユニットに作用し、タンパク質の合成を阻害する。具体的には、テトラサイクリン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬は、リボソームの 30S サブユニットに結合し、マクロライド系抗菌薬、リンコマイシン系抗菌薬、クロラムフェニコール系抗菌薬は、50S サブユニットに結合する。マクロライド系抗菌薬は、化学構造中に環状ラクトンをもつが、そのラクトン環を構成する炭素原子数により 14 員環、15 員環、16 員環に分類される。

核酸合成阻害薬として、ニューキノロン系抗菌薬がある。これらの抗菌薬は、DNA の複製に重要な役割を果たす DNA ジャイレースやトポイソメラーゼ IV を阻害し、核酸合成を阻害する。葉酸合成阻害薬は、葉酸の合成に必要なジヒドロプロテロイン酸合成酵素やジドロ葉酸還元酵素を阻害する。

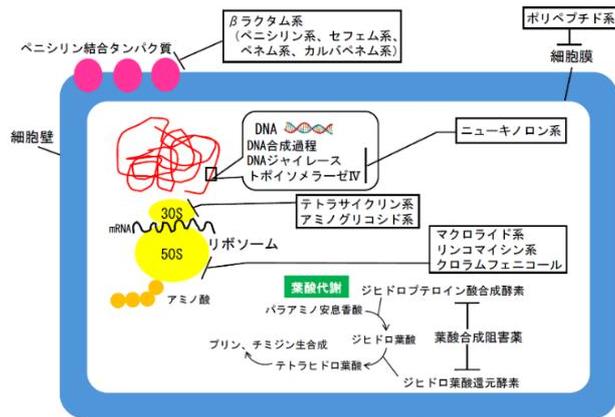


図2 抗菌薬の分類と作用機序

4. AWaRe 分類とわが国の歯科適用抗菌薬

日本歯科大学附属病院口腔外科 松野智宣

AWaRe 分類は、WHO が抗菌薬を臨床的重要性と薬剤耐性化の危険性から、Access、Watch、Reserve の 3 つにカテゴリーしたもので、その目標を Access 60%以上と定めている。

WHO は AMR 対策の一環として、公衆衛生学的なニーズに則って優先順位付けした医薬品リストである Essential Medical List (EML)を 発表している。その中で、抗菌薬は臨床的重要性と薬剤耐性化の危険性を考慮し、Access、Watch、Reserve の 3 つにカテゴリーした AWaRe 分類⁵⁾を示している。

Access：一般的な感染症に対して第一選択または第二選択として使用される抗菌薬の多くが含まれる。これらは多くの患者に安全かつ効果的に使用でき、高品質、低コストで利用できる他、耐性化したとしても他の選択肢があるので、耐性化した際の不利益が少ないとされている。

Watch：耐性化した際に取り得る他の選択肢が少いため、限られた疾患や適応にのみ使用が求められる抗菌薬。これらの薬剤は重要な医療用途がある一方で、不適切な使用が臨床上重要な薬剤耐性菌の急速な拡大につながる可能性がある。

Reserve：耐性化した際に取り得る他の選択肢が非常に少いため、他の手段が使えなくなった場合の最後の手段として使用すべき抗菌薬。

わが国において、医科では Access が増加、Watch は減少傾向にある。ただし、2023 年でも Access は 23.23%、Watch は 75.68%であり⁶⁾、WHO が目標としている Access 60%以上⁵⁾にはほど遠いのが現状である。

図 3 は、2023 年の AWaRe 分類から我が国で歯科適用のあるおもな経口抗菌薬を系統別に分類したものである。歯科で使用されている多くの抗菌薬が Watch に分類されていることがわかる。今後、歯科においても Watch を減らし、Access を増やししながら、抗菌薬全体の使用量も減らして、抗菌薬の適正使用（AMS：antimicrobial stewardship）と AMR 対策を両立させることが求められる。

AWaRe分類	ペニシリン系	セフェム系	マクロライド系	ニューキノロン系	その他
Access 第 1 or 2 選択薬	AMPC (アモキシシリン) ABPC (ピクシリン) BAPC (バンテクト) CVA/AMPC (オーグメンチン)	CEX (セフトレックス)			CLDM (クララム) TC (テトラサイクリン)
Watch 耐性リスクの高い薬		CCL (セフトラール) CXM-AX (オラセフ) CFTM-PI (トミロン) CPDX-PR (リザン) CDTR-PI (メリアクト) CFDN (セフトゾン) CFPN-PI (フロモックス)	EM (エリスロマイシン) JM (ジョサマイシン) RXM (ルリッド) CAM (クラリス) AZM (ジスロマック)	OFLX (タリビット) LFLX (ロメバクト) TFLX (オゼックス) LVFX (クラゼット) STFX (グレースビット)	MINO (ミノマイシン)
Reserve 多剤耐性薬への最終手段					FRPM (ファロム)

図 3 わが国で歯科適用のあるおもな経口抗菌薬の AWaRe 分類

5. 歯科における抗菌薬の使用実態

1) 歯科大学病院

鶴見大学歯学部附属病院薬局 斎藤義夫

私立歯科大学附属 18 施設における外来患者への経口抗菌薬の使用割合は、Access に分類されるペニシリン系薬が 60.1%であり、2019 年の時点で WHO の目標を達成していた。

私立歯科大学附属 18 施設（15 病院、1 有床診療所、2 無床診療所）で実施したアンケート調査⁷⁾において、2019 年 10 月の 1 か月間に外来患者へ処方した経口抗菌薬の使用量を抗菌薬使用日数（days of therapy : DOT）で集計し、その結果から算出した抗菌薬の系統別の使用割合を図 4 に示す。処方量の多い順にペニシリン系 60.1%、第三世代セフェム系 20.2%、マクロライド系 14.8%という結果であった。

併せて実施した AMR 対策の現状に関するアンケート調査のおもな結果は、以下の通りであった。

1. 普及啓発・教育：職員に対して抗菌薬適正使用に関する教育を行っている施設は 66.7%、学生に対しては 27.8%であった。
2. 使用動向調査・監視：抗菌薬使用量の把握は 88.9%の施設で行われており、院内感染防止対策委員会等で報告している割合は 66.7%であった。
3. 感染予防・管理：ICT（Infection Control Team）を組織している施設は 94.4%で、その施設には ICD（Infection Control Doctor）が所属していた。
4. 抗菌薬の適正使用：抗菌薬使用指針は 72.2%の施設で作成され、入院における抗菌薬使用制限を行っている施設も 72.2%であった。

WHO の AWaRe 分類では、国レベルで抗菌薬全体に占める Access の割合が 60%以上になることを目標に定めている⁵⁾。私立歯科大学附属 18 施設における経口抗菌薬使用量の調査結果は Access に分類されるペニシリン系が 60.1%であり、外来患者への処方については 2019 年の時点で目標を達成していたことになる。

一方、AMR 対策アクションプラン(2023-2027)⁴⁾の成果指標として使用量の削減が挙げられている第三世代セフェム系およびマクロライド系の処方量は少ないわけではなく、これらをいかに減らすかが今後の課題の一つと考える。

歯科大学病院は、抗菌薬の適正使用に関する教育、抗菌薬の使用量の把握、ICT を組織できることや、抗菌薬使用指針などの作成しやすい環境にあると考えられ、これらの取り組みによって AMR 対策がある程度進んだのではないかと考える。今後は、さらなる AMR 対策の推進とともに、学内で得た知見を学外にも広めていくことが求められていると考える。

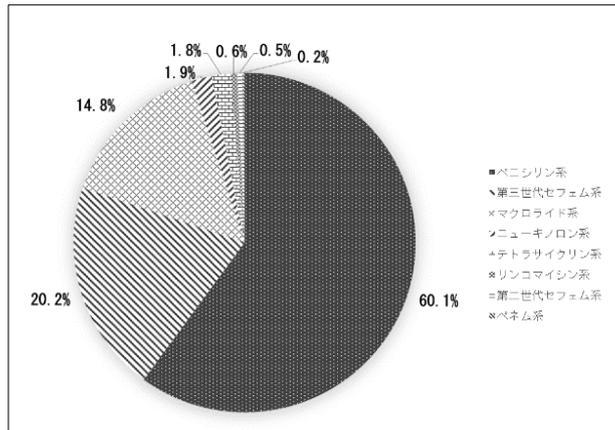


図 4 私立歯科大学附属 18 施設における経口抗菌薬の使用割合(文献 7 より引用)

2) 病院歯科口腔外科

東京都立広尾病院歯科口腔外科 小林 裕

病院歯科口腔外科では、顎炎など比較的重症化した菌性感染症治療をはじめ、有病者の抜歯や智歯の抜去においても、ペニシリン系薬が多く用いられている。

病院歯科口腔外科においては菌性感染症の消炎、有病者の抜歯や智歯の抜去が多く行われており、それぞれに対して抗菌薬を使用している。

菌性感染症においては、病院歯科口腔外科ではほとんどの症例が地域の歯科医院ですでに何らかの経口抗菌薬が数日間投与されていたが、症状が改善せず増悪している症例が紹介来院するが多い。すなわち、図5に示した菌性感染症の分類⁸⁾の2群以降の症例である。地域歯科医院でされる抗菌薬の種類はさまざまであるが、全般的にはいまだ第3世代のセフェム系が多く使用されている傾向にある。当科では通院可能な症例は、でSBT/ABPC 3gの静脈内投与とCVA/AMPC 375mgの1日3回経口投与で対応している。入院症例においては、SBT/ABPC 3gを1日3~4回静脈内投与している。また、ペニシリンアレルギーのある患者についてはCLDMを静脈内または経口投与している。

数多い智歯抜去症例においては、現在、術前投与は行っていない。歯槽骨の削除、歯冠や歯根分割の有無にかかわらず、術後にAMPC 250mg 1日3回48~72時間投与(術者の判断による)している。ペニシリンアレルギー患者については、CLDMやCAMを48~72時間投与している。基本的な抗菌薬の処方については、術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン⁹⁾に従っている。

当院の外来全体での3年間の抗菌薬系統別使用割合をみると、抗菌薬の全体量は増加している。個別で見ると、ペニシリン系が増加、第一~第三セフェム系は横ばい、マクロライド系が減少傾向になっているが、これが歯科口腔外科を反映しているかは不明である。

また、院内のAMR対策の活動においては、ICDが関与しており、大部分は入院症例に対する注射用抗菌薬について、特に抗MRSA薬、MEPM、TAZ/PIPCなどの適用性、1回の投与量や投与期間などを症例ごとにチェックし、担当医にその都度、情報を送っている。このことにより、重篤な症例に対する耐性菌対策が図られている。

1群 歯周組織炎	歯髄感染から起こる根尖性歯周炎と辺縁性歯周炎がある。これらが原因となり、歯肉膿瘍、歯槽膿瘍、口蓋膿瘍などを形成する。
2群 歯冠周囲炎	主に埋伏智歯の歯冠周囲に、発赤、腫脹、排膿などが認められるが、膿瘍が形成されることは少ない。歯冠周囲炎が原因で顎炎、蜂巣炎などに進展することがある。
3群 顎炎	1群、2群の炎症から波及する顎骨周囲炎、顎骨炎および顎骨骨髓炎が含まれる。1群、2群に比べて重症で、骨膜下のドレナージが必要である。
4群 顎骨周囲の蜂巣炎	1~3群からの炎症が舌下隙、顎下隙、オトガイ下隙、翼突下顎隙、側咽頭隙、咽頭隙などに波及する隙感染症が含まれる。隙のドレナージが重要となる。

図5 菌性感染症の分類(参考文献⁸⁾より引用)

3) 一般開業歯科医院（青森県歯科医師会）

かくたま歯科医院 伊藤 真

一般開業歯科医院での経口抗菌薬の使用実態調査では、第一選択薬は第三世代セフェム系薬が 43.2%を占め、次いでペニシリン系薬が 28.1%であり、歯科における AMR 対策として全国的な実態調査が必要である。

医科の約 1/10 の抗菌薬を使用している歯科においても AMS が求められるようになってきた。しかし、歯科における経口抗菌薬の処方の大部分を占めている一般開業歯科医院における使用状況に関する報告はほとんどない。そこで、青森県歯科医師会学術委員会では開設者・管理者の会員 455 名を対象に 2022 年 5～6 月の期間に経口抗菌薬の使用実態に関するアンケート調査を行った（回収数：232 件、回収率：51%）ので、その概要を報告する。

2022 年における第一選択薬の系統別割合は第三世代セフェム系が 43.2%(CFPN-PI:21.1%、CDTR-PI:12.6%、CFDN:7.0%、その他:2.5%)と最も多く、次いでペニシリン系の 28.1% (AMPC:26.6%、BAPC:1.5%)、以下、マクロライド系 11.1%、第二世代セフェム系 8.5%、ニューキノロン系 5.0%、ペネム系 1.5%、第一世代セフェム系 0.5%の順であった。結果的には、2023 年に新たに発出された AMR 対策アクションプラン(2023-2027)⁴⁾で、削減目標が 40%となった第三世代セフェム系が一番多く処方されていた。しかし、2017 年時点では第三世代セフェム系は 57.9% (CFPN-PI:28.4%、CDTR-PI:18.0%、CFDN:7.6%、その他:3.9%)を占めていたので、5 年間で 15%減少したことになる。一方、現在、第一選択薬として推奨されているペニシリン系は 5 年前には 12.6% (AMPC:8.7%、その他:3.9%)であったので、2 倍以上に増加していた。このように、5 年間で AMS への意識がある程度会員に浸透してきていることが伺われたが、その一方で、5 年間抗菌薬を変更していないと回答した会員が 72.6%いた。

また、「AMR 対策を考慮している」と回答した会員は 59.5%であった。しかし、使用している経口抗菌薬を 3 剤まで記入する設問を分析すると、AWaRe 分類⁵⁾の“Access”に該当する抗菌薬の使用割合は、考慮していると回答した会員の 20.5%(AMPC:17.3%、CVA/AMPC:0.7%、CEX:0.7%、CLDM:1.8%)に過ぎず、AMR 対策アクションプランで削減が求められている第三世代セフェム系とマクロライド系の合計は 57.6%であった。

抗菌薬の選択理由は、広範囲な抗菌力(33.9%)、抗菌力の強さ(21.1%)、副作用の低さ(19.8%)などであり、耐性菌対策への考慮と回答した会員は 6.7%に過ぎなかった。

さらに、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023⁶⁾では、健常者の普通抜歯後の感染予防抗菌薬の投与は推奨されていないが、44.3%が術後 2～3 日間投与していた。なお、「投与していない」と回答したのは 47.4%であった。

以上より、青森県歯科医師会会員においてはある程度 AMR 対策は浸透してきたが、まだ不十分であるという実態が明らかになり、今後、早急にさらなる AMS の啓発や教育の必要性が感じられた。また、同様のアンケート調査を全国的に実施して、一般歯科医院における経口抗菌薬の使用実態を把握することが歯科における AMR 対策に繋がると考えられた。

6. 歯科における抗菌薬の適正使用

兵庫医科大学医学部歯科口腔外科学講座 岸本裕充

1) 抜歯後などの手術部位感染予防

下顎埋伏智歯や SSI リスク患者の抜歯などの観血的な歯科処置においては、予防抗菌薬として AMPC または CVA/AMPC の手術 1 時間前の単回投与が推奨されている。なお、SSI リスクのない抜歯では予防抗菌薬の投与は推奨されていない。

抜歯においては、手術部位感染 (SSI: surgical site infection) と遠隔部位感染 (RI: remote infection) である感染性心内膜炎 (IE: infectious endocarditis) を生じるリスクを考慮して、抗菌薬を予防的に投与する。抜歯後の SSI と IE に対する基本的な抗菌薬の投与方法については、2016 年に公表された日本化学療法学会/日本外科感染症学会の「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」⁹⁾ (以下、GL と略す) がある。

SSI を生じるリスクは下顎埋伏智歯抜去後が比較的高く、予防抗菌薬の使用の有効性に関するエビデンスもあり、AMPC または CVA/AMPC の投与が推奨されている。投与量は AMPC で 1 回 250 mg～1 g、投与期間は手術 1 時間前の単回が基本であるが、骨削除など侵襲が大きい場合や高度な術中汚染を認めた場合は術後 48 時間までの追加投与も考慮する。

糖尿病の合併や免疫抑制作用のある薬剤を使用中等「SSI リスク因子あり」の抜歯においても、エビデンスレベルは低いものの、下顎埋伏智歯抜去と同様の投与が推奨されている。

IE の高リスク症例の抜歯では、手術 1 時間前に AMPC 2 g の単回投与が推奨されている。AMPC 2 g の投与は海外でも推奨されているもので、バイオアベイラビリティ (生物学的利用能) の良好な AMPC では経静脈投与と同等の血中濃度が維持されるためであり、GL では ABPC の点滴静注投与も併記されている。なお、日本循環器学会などの合同研究班による「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017 年改訂版)」¹⁰⁾ では、「何らかの理由で AMPC 2 g 投与を減量する場合は、弁膜に付着した細菌の増殖を抑制するという薬理学的な根拠から、初回投与の 5～6 時間後に AMPC 500mg の追加投与を考慮する」とされている。

B-ラクラム系抗菌薬のアレルギー患者の代替薬としては、経口の CLDM (IE の高リスク症例の抜歯では CAM と AZM も併記) が推奨されているが、エビデンスに乏しい。

保険診療で予防投与に適応がある抗菌薬はないが、医科領域においても通常の治療量の範囲での投与が認められている。1 例を挙げれば、AMPC を抜歯 1 時間前に 500 mg 投与し、抜歯後に 250 mg を 2 回投与すれば、1 日量の 1 g 以内に収まる。

なお、SSI および IE のリスク因子がない通常の抜歯では「予防抗菌薬の使用は推奨しない」とされている。

2) 歯性感染症に対する原因療法

歯性感染症治療には、AMPC または CVA/AMPC を第一選択薬として1日 3~4 回投与する。抗菌薬の効果判定は 3 日間を目安とし、改善しない場合や増悪する場合は外科的消炎処置の追加および他剤への変更を考慮する。

歯性感染症は、臨床的に 1 群から 4 群に分類できる。GL での歯性感染症治療には、WHO の AWaRe 分類⁵⁾で Access に分類される抗菌薬がおもに推奨されている⁸⁾。

歯性感染症は、口腔レンサ球菌 (*Streptococcus anginosus group* など) および嫌気性菌 (*Prevotella* 属、*Peptostreptococcus* 属、*Fusobacterium* 属および *Porphyromonas* 属など) が主たる原因微生物で、1 群の歯周組織炎や 2 群の歯冠周囲炎など歯槽部に限局した (初期の) 炎症では主に口腔レンサ球菌が、3 群の顎炎や 4 群の顎骨周囲の蜂巣炎で炎症が重篤化あるいは遷延化していくと嫌気性菌が起因となる割合が高くなる (二相性感染)。感染病巣である顎骨や膿瘍腔などへの抗菌薬移行性が低いため、抗菌薬の投与に加え、膿瘍切開や感染根管治療などの局所消炎処置を併用することも重要である。

歯性感染症に対する抗菌薬効果判定の目安は 3 日間とし、改善しない場合や増悪する場合は外科的消炎処置の追加および他剤への変更を考慮する。β-ラクタマーゼを産生する *Prevotella* 属の検出率が高まっており、薬剤の選択時に考慮する。

1、2、3 群では経口抗菌薬 (第一選択は AMPC または CVA/AMPC)、3 群の開口障害や嚥下困難などを伴う重症例や 4 群では注射薬 (第一選択は外来では血中半減期の長い CTRX、入院では SBT/ABPC) を選択する。1、2 群においても膿瘍を形成している場合は、3 群に用いる抗菌薬を選択することが推奨される。

1、2 群の第二選択として、STFX と AZM、3 群の経口では STFX、CLDM、MINO が推奨されている。

3 群でも開口障害、嚥下困難を伴う場合や 4 群の重症例・第二選択では、カルバペネム系の MEPM、DRPM、壊死性筋膜炎など最も重篤な症例では CLDM も併用、従来と同様である。

また、GL のトピックの 1 つとして、慢性顎骨骨髓炎および薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw) に対する抗菌薬療法も 3 群に該当すると追記され、CVA/AMPC 375mg (AMPC として 250 mg)・1 日 3 回+AMPC 250 mg・1 日 3 回の併用投与 (いわゆる「オグサワ処方」) が紹介されている⁸⁾。症例によっては寛解と再燃を繰り返して投与期間は数か月に及ぶことも少なくなく、抗菌薬も適宜変更することがある、と記載されている。

まとめ ～歯科における AMR 対策としての予防的抗菌薬の適正使用～

日本歯科大学附属病院口腔外科 松野智宣

歯科における AMR 対策のキーポイントは、第三世代セフェム系薬から AMPC をはじめとする Access に分類される抗菌薬への変更と SSI の予防的抗菌薬の術前投与による AMS によって、抗菌薬の全体使用量を低減することである。

わが国の経口抗菌薬は 90%以上が医科領域で使用されており、歯科領域は 10%未満である。2021 年における医科での経口抗菌薬の使用割合をみると、マクロライド系薬が 30%以上を占め、次いでキノロン系薬やペニシリン系薬以外の β-ラクタム系薬が約 20%であった。これに対し、歯科ではペニシリン以外の β-ラクタム系薬が 56%を占めていた。これは、2015 年の 68%から徐々に減少している。しかし、第三世代セフェム系薬は未だに 80%以上占めており、歯科における経口抗菌薬の特徴となっている (図 6) ¹¹⁾。前述したように、第三世代セフェム系薬は AWaRe 分類でも Watch に分類され ⁵⁾、バイオアベイラビリティも低く、歯性感染症治療や SSI 予防の経口抗菌薬として推奨されていない ^{8, 9)}。一方、2015 年では 10%未満であったペニシリン系薬が、2021 年には約 20%まで増加している。これは、歯科での経口抗菌薬の第一選択薬である AMPC^{8, 9)}の使用割合が大学病院を中心に普及し ⁷⁾、それが講演会や学会誌、あるいは歯科商業誌などを通して、地域の一般開業歯科医師にも徐々に浸透していったためと思われる。なお、マクロライド系薬の使用割合は 20%前後で推移している。

したがって、今後、歯科における AMR 対策のアクションプランとして最も重要となるのは、抜歯後などの SSI に対する予防的抗菌薬と歯性感染症治療に用いる抗菌薬の適正使用 (AMS: antimicrobial stewardship) をいかに周知していくかである。特に、予防的抗菌薬は一般歯科診療で使用する経口抗菌薬のほとんどを占めるので、歯科における AMR 対策のキーポイントとなる。具体的には、第三世代セフェム系薬から Access に分類され、バイオアベイラビリティの良好な AMPC¹²⁾をはじめとする抗菌薬への変更である。そして、これまでどのような症例に対しても 1 日 3 回 3 日分といったいわゆるデフォルト処方から脱却し、予防的あるいは治療的に投与する目的や状況に合わせ、投与量、服用のタイミング、投与期間を適正化していくことが求められる。

今後、歯科における AMR 対策は経口抗菌薬の適正使用の早急な均てん化を目標に、わが国の AMR 対策アクションプランで掲げられてきた以下の 3 分野への対応が必要と考える。

1. **普及啓発・教育**：医科で示されている抗微生物薬適正使用の手引き ¹³⁾の歯科編を作成し、歯科医師や関連職種等への啓発と研修プログラムなどを実施して、教育と研修の推進を図る。

2. 動向調査・監視：歯科においても抗菌薬の使用状況のモニタリングが可能なサーベイランスを構築して、院内感染対策サーベイランス(JANIS)や感染対策連携共通プラットフォーム『J-SIPHE』などへの登録が求められる。これにより、Access に分類される抗菌薬の使用率が 60%以上となれば、歯科においても外来感染対策向上加算に加え、2024 年 4 月の医科の診療報酬改訂で新設された「抗菌薬適正使用体制加算（5 点）」¹⁴⁾の導入に繋がると思われる。

3. 抗微生物剤(抗菌薬)の適正使用：歯科における経口抗菌薬の全体使用量を減少させるために、予防的抗菌薬の適正使用が必要である。そのためには、SSI に対する予防的抗菌薬の保険適用の検討が求められる。

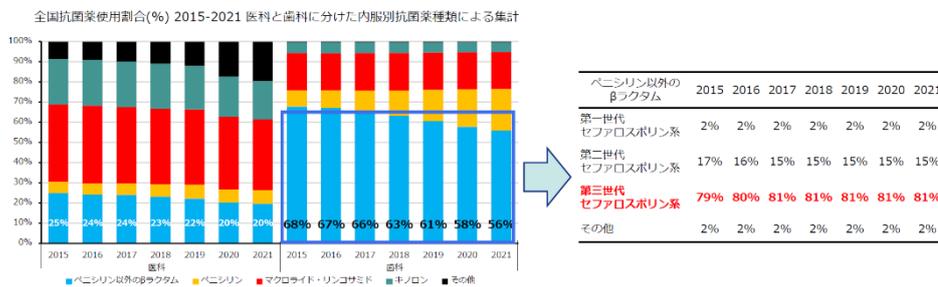


図 6 医科と歯科における系統別経口抗菌薬の使用割合(文献 11 より引用)

参考文献

- 1) Murray CJI. et.al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022. 399(10325): 629-655.
- 2) Naghavi M. et. al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet 2024. 404(10459):1199-1226.
- 3) 令和 5 年 4 月 7 日 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議. 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン. National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2023-2027.
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_honbun.pdf (2024 年 11 月 21 日アクセス)
- 4) 厚生労働省. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2023-2027)概要
www.mhlw.go.jp/content/10900000/ap_gaiyou.pdf.(2024 年 11 月 21 日アクセス)
- 5) WHO. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04> (2024 年 11 月 22 日アクセス)
- 6) AMR 臨床リファレンスセンター. AWaRe 分類は抗菌薬適正使用支援ツールの 1 つ 最新の対策と診療報酬加算. https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20241030_press.pdf. (2024 年 11 月 22 日アクセス)
- 7) 山崎勇輝, 他. 歯科医療における抗菌薬使用動向と薬剤耐性対策の現状と課題. 歯薬療法 2021; 40: 9-21.
- 8) 日本感染症学会・日本化学療法学会編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023, 第 1 版, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2023, 359-365.
- 9) 日本感染症学会・日本化学療法学会 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会編. 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン,
https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/guideline/jyutsugo_shiyou_jissen.pdf
(2024 年 11 月 28 日アクセス)
- 10) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 他. 合同研究班参加学会 編. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017 年改訂版) .
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf (2024 年 11 月 15 日アクセス)
- 11) 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 第 9 回厚生科学審議会感染症部会薬剤耐性(AMR)小委員会: 抗微生物薬適正使用の手引きの改訂について (案) .
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001317267.pdf> (2024 年 11 月 28 日アクセス)
- 12) 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染対策課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001169116.pdf> (2024 年 11 月 28 日アクセス)
- 13) 松野智宣. デフォルト処方していませんか? ~薬剤耐性とポリファーマシーから歯科薬物療法を見直す~. 東京都歯科医師会雑誌 2023; 71: 3-9.
- 14) 厚生労働省保険局医療課. 令和 6 年度診療報酬改訂の概要【ポストコロナにける感染症対策】 .
<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/001224802.pdf> (2024 年 11 月 28 日アクセス)