

マルホ皮膚科セミナー

2020年1月20日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ⑩ 教育講演25-1

薬剤耐性ざ瘡桿菌を減少させるために」

明和病院
皮膚科部長 黒川 一郎

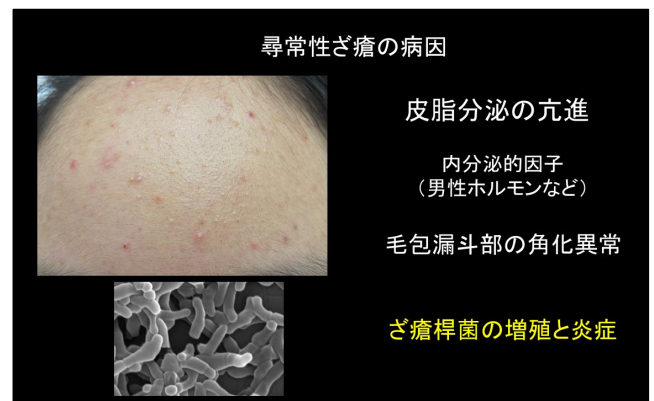
はじめに

尋常性ざ瘡の病因には皮脂分泌の亢進、内分泌的因子（男性ホルモンなど）、毛包漏斗部の角化異常、ざ瘡桿菌の増殖と炎症の4つの因子が重要と考えられています。ざ瘡桿菌はざ瘡の病態に重要な役割を果たしており、ざ瘡の治療として、抗菌剤も用いられています。ところが、近年、薬剤耐性ざ瘡桿菌が増加し、大きな問題となっています。本日は薬剤耐性ざ瘡桿菌を減少させるためにというお話をします。

最初に薬剤耐性ざ瘡桿菌の現状（海外、日本）についてお話をし、二番目に厚生労働省の薬剤耐性アクションプログラム AMR (antimicrobial resistance) – ざ瘡治療における対策、最後に薬剤耐性ざ瘡桿菌の出現を防ぐための今後の対策という流れでお話をします。

薬剤耐性ざ瘡桿菌の現状

最初は海外におけるざ瘡桿菌の抗菌剤感受性について述べます。1970年代、ざ瘡桿菌の抗菌剤の薬剤耐性菌はありませんでした。1980年前半に米国で最初にマクロライド系抗菌剤（エリスロマイシン、クリンダマイシン）耐性の薬剤耐性ざ瘡桿菌が報告されました。



その後、海外では薬剤耐性ざ瘡桿菌の検出率の著明な増加がみとめられています。とりわけ、特にマクロライド系抗菌剤の耐性菌が高頻度に検出されています。エリスロマイシン、クリンダマイシン耐性が21~70%、テトラサイクリン耐性が4~30%の割合で報告されています。

一方、日本においても薬剤耐性ざ瘡桿菌が、特にマクロライド系抗菌剤の耐性率が年次推移とともに増加傾向にあります。病院、クリニックでも増加しています。

このように海外、日本において薬剤耐性ざ瘡桿菌が増加傾向にあり、薬剤耐性ざ瘡桿菌への対策が必要であると考えられます。

薬剤耐性アクションプログラム (AMR) – ざ瘡治療における対策

二番目に厚生労働省の薬剤耐性アクションプログラム (antimicrobial resistance: AMR) – ざ瘡治療における対策について述べます。

2016年、日本で伊勢志摩サミットが開催されました。そのときに厚労省の薬剤耐性アクションプログラム2016が採択されました。その内容の一つとして2020年までに現在の抗菌剤の使用量を1/3減らす目標を掲げています。

もし、薬剤耐性菌感染症の対策を講じなければ、薬剤耐性菌感染症による死亡者が2050年にはがんによる死亡者数を上回ると言われております。

そして、薬剤耐性菌が拡大した原因の1つが抗微生物薬の不適切な使用であると考えられています。

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020 をざ瘡治療にあてはめて考えてみますと、薬剤耐性ざ瘡桿菌の現状を把握する、尋常性座瘡治療ガイドラインを遵守する、ざ瘡治療における抗菌薬の適正使用をすることが重要と考えられます。ざ瘡治療で使用する抗菌薬は、他の感染症治療でも使用され、ざ瘡治療では抗菌薬を長期間使用するため、耐性化させる

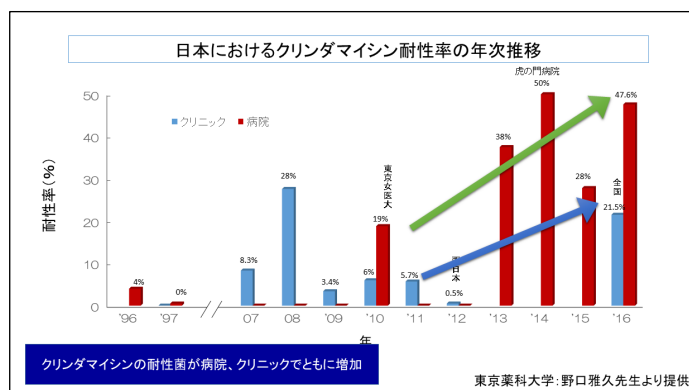
ざ瘡桿菌の抗菌剤感受性 (海外)

EM, CLDM耐性 → 21~70%
TC耐性 → 4~30%

Dreno et al. JEADV 2018, 32(suppl.2), 5-14



マクロライド系抗菌剤の耐性菌が高頻度に検出



2016年 薬剤耐性アクションプログラム (AMR:Antimicrobial Resistance) (厚労省)

・2020年までに現在の抗菌剤の使用量を1/3減らす

2016 伊勢志摩サミット

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランに沿ったざ瘡治療

1. アクネ菌の薬剤耐性を理解する。
2. 薬剤耐性アクネ菌の現状を把握する。
3. 尋常性ざ瘡治療ガイドラインに沿って、ざ瘡治療における抗菌薬の適正使用を行う。

リスクがより高いと考えられます。

ざ瘡桿菌の薬剤耐性は抗菌薬の使用が関連しています。年齢が比較的高い重症度の高いざ瘡患者、経口のマクロライド内服の患者に高頻度に薬剤耐性ざ瘡桿菌が定着していると考えられます。ざ瘡治療では薬剤耐性を考慮して治療を行う必要があります。

薬剤耐性ざ瘡桿菌の出現を防ぐための今後の対策

三番目に薬剤耐性ざ瘡桿菌の出現を防ぐための今後の対策をお話します。

薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに沿ったざ瘡治療が重要であります。

尋常性痤瘡治療アルゴリズム2017では抗菌薬は急性炎症期のみを用い、原則的に維持期には用いないとされています。

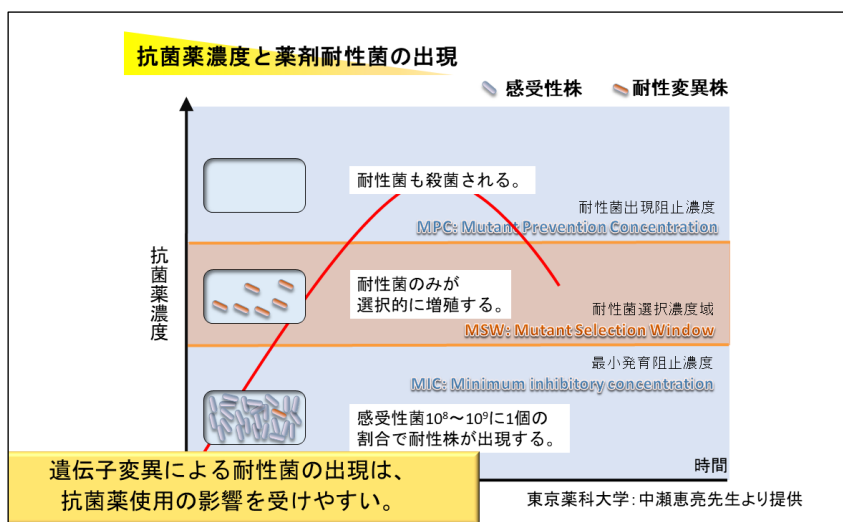
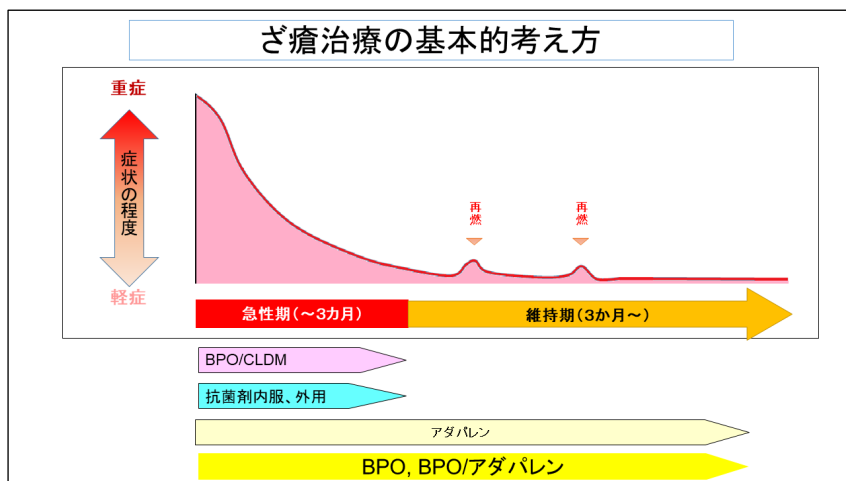
抗菌剤において、細菌は、簡単に耐性化します。薬剤耐性菌の出現メカニズムとして、内因性は変異で起き、耐性菌に変わります。外因性は耐性遺伝子の獲得で耐性菌に変えます。ざ瘡桿菌の薬剤耐性の原因の多くは内因性で、遺伝子変異で個々の患者で出現すると考えられています。

薬剤耐性ざ瘡桿菌の分離率は、抗菌薬の使用と相関しています。

次に薬物動態

(Pharmacokinetics) と薬力学 (Pharmacodynamics) (PK/PD) から考えてみます。抗菌薬の体内動態に加え、薬の力学を組み合わせ、薬剤の有効性や安全性を評価する考え方でPK/PDは治療効果と相関します。抗菌薬濃度と薬剤耐性菌の出現では、遺伝子変異による耐性菌の出現は、抗菌薬使用の影響を受けやすいといわれています。

外用薬は、面皰に薬剤濃度が高濃度に達するため耐性菌が出現し難いと考えられます。一方、経口抗菌薬は面皰内の薬剤濃度が：耐性菌出現阻止濃度（MPC: Mutant Prevention Concentration）以上に達しない可能性があり、耐性菌を選択している可能性があります。



す。したがって、外用薬においては、1回塗布量にも注意する必要があります。

抗菌薬の多剤併用療法として、相乗効果による MPC の低下が期待されます。作用点の異なる殺菌性抗菌薬の併用、すなわち多剤併用は、耐性菌の出現を抑制します。作用機序が同じ薬剤の組合せは相乗効果が期待できないと考えられます。また、ざ瘡桿菌の耐性として交差耐性が耐性を助長する問題があります。

過酸化ベンゾイル（ベンゾイルパーオキシド：BPO）は薬剤耐性菌の出現を減少させることができる報告があります。

また、バイオフィーム形成の問題があります。バイオフィームは微生物が排泄するスライムで囲まれた微生物の集合体で免疫細胞や抗菌薬に抵抗性で、ざ瘡の悪化や難治化に関与します。ざ瘡ではバイオフィームは①：角栓形成、②難治化（耐性）、③症状の悪化に関与します。バイオフィームへの対策として、BPO が有効と考えられています。

まとめ

薬剤耐性ざ瘡桿菌の出現を防ぐための今後の対策として、以下のようにまとめます。

1. 尋常性ざ瘡治療ガイドラインに沿って、原則的として抗菌剤は急性炎症期のみを使用し、維持期には使用しない。
2. 過酸化ベンゾイル製剤を用いて、薬剤耐性ざ瘡桿菌の出現をできるだけ防ぐ。
3. PK/PD、交叉耐性を考慮した抗菌剤の内服、外用を行う。

薬剤耐性ざ瘡桿菌の出現を防ぐための今後の対策

1. 尋常性ざ瘡治療ガイドラインに沿って、原則的として急性炎症期に抗菌剤を投与し、維持期には投与しない。
2. 過酸化ベンゾイル製剤を用いて、薬剤耐性ざ瘡桿菌の出現をできるだけ防ぐ。
3. PK/PD、交叉耐性を考慮した抗菌剤の内服、外用を行う。