

# 内科グランドラウンド

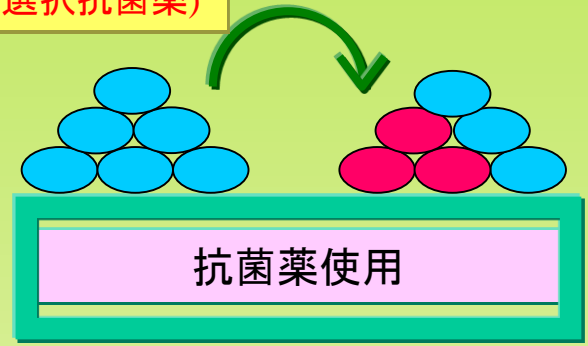
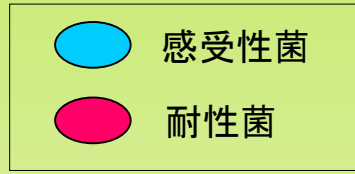
## 抗菌薬の適正使用

長崎大学病院 感染制御教育センター

泉川公一

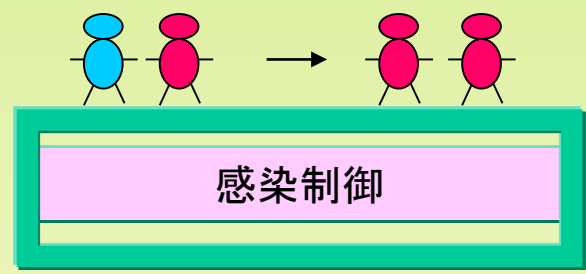
# Bad Bugs, No Drugs: 耐性菌コントロールの3本柱

抗菌薬暴露 (投与量、投与期間、選択抗菌薬)

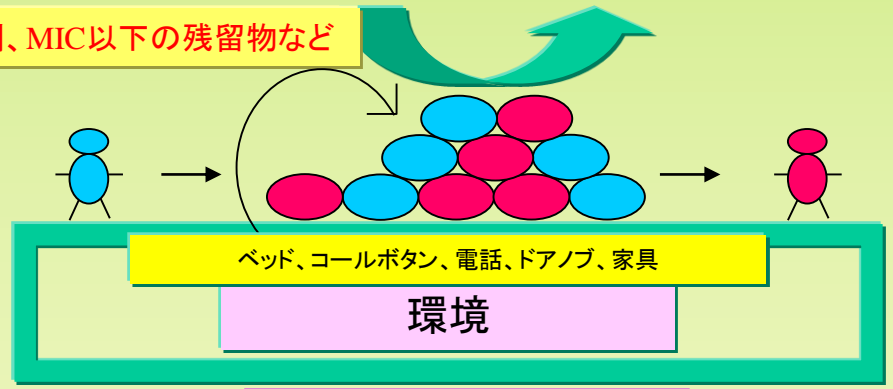


INFLUENCERS:  
 ・ヒトにおける抗菌薬消費  
 ・農畜産業における抗菌薬消費

殺菌剤、MIC以下の残留物など



INFLUENCERS:  
 ・手洗い  
 ・疫学調査  
 ・流行調査  
 ・コホーティング  
 ・アクティブサーベイ



INFLUENCERS:  
 ・殺菌剤  
 ・次亜塩素酸 (*C. difficile*)  
 ・ポリシーと実践  
 ・表面は? ・頻度?

# 万能(広域)抗菌薬を長期間使用すると

広域抗菌薬の漫然とした使用



一定の確率で、薬が効きにくくなった微生物(耐性菌)が腸管や皮膚などで増殖する



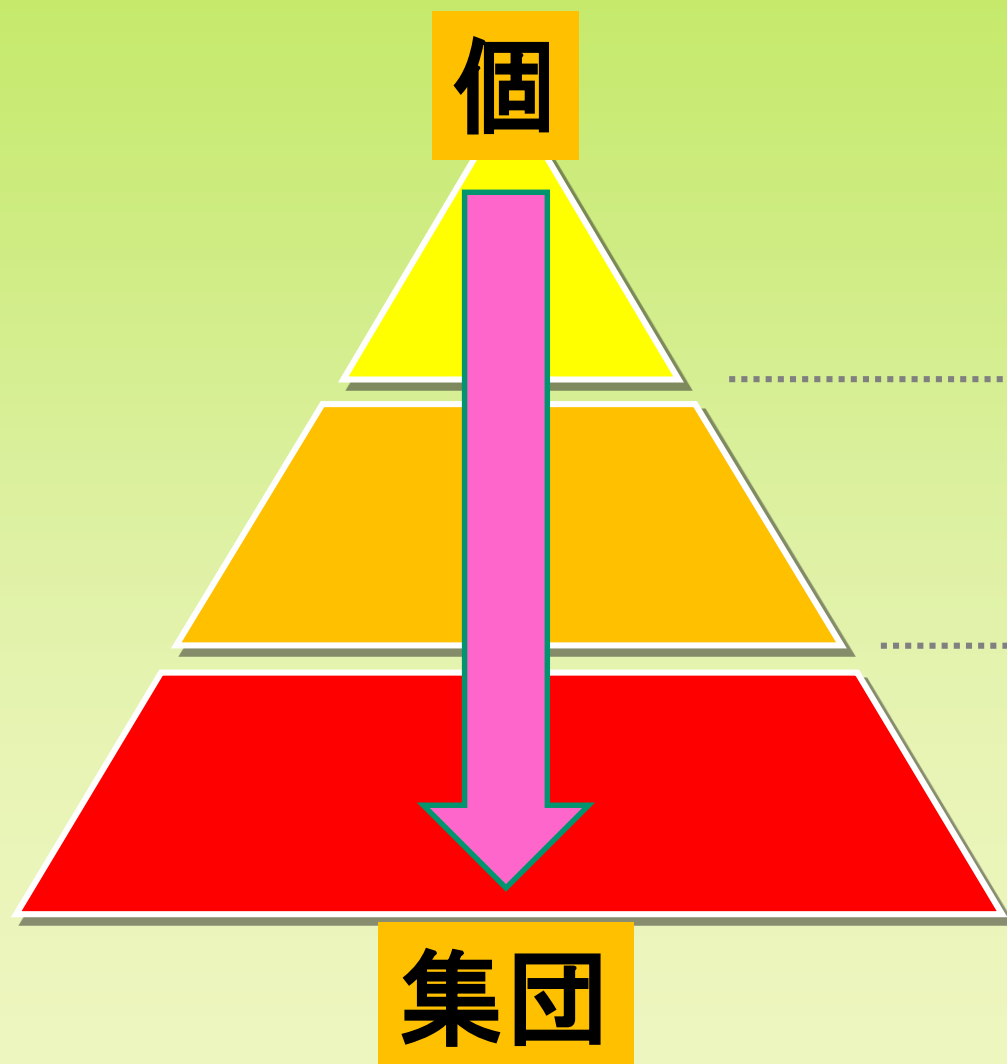
患者、医療従事者を介して環境で拡散する



院内環境を変えてしまう！！

処方する医師は、受け持ち患者のみならず、  
周囲の患者、環境にも責任を持つことになる

# 抗微生物薬と感染対策



- 不適切な抗菌薬の選択
  - 患者の治癒の遅延
  - 耐性菌の選択
- 
- 院内での伝播リスクの増加
  - 耐性菌の蔓延(アウトブレイク)
  - 広域抗菌薬の必要性増加
- 
- 地域での耐性菌の蔓延
  - 耐性菌持ち込み患者の増加
  - 平均入院期間のさらなる遷延

# 抗菌薬の不適切な使用法

非感染症例に対する使用（感冒など）

根拠に乏しいやみくもな抗菌薬変更

重症度が高い→必ず広域抗菌薬が必要！

MICデータの偏重→責任臓器への移行は？

投与量・投与法を配慮していない

# 抗菌薬適正使用の4大原則

## 1. 早期に投与する

→治療の遅れが予後につながる

## 2. 適切な量を投与する

→多すぎても、少なすぎてもダメ

## 3. 短期間投与を心がける

→漫然と投与しない

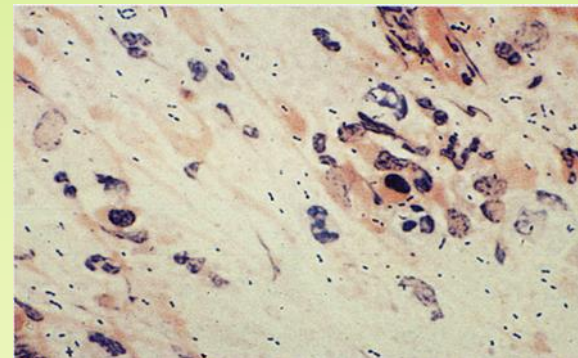
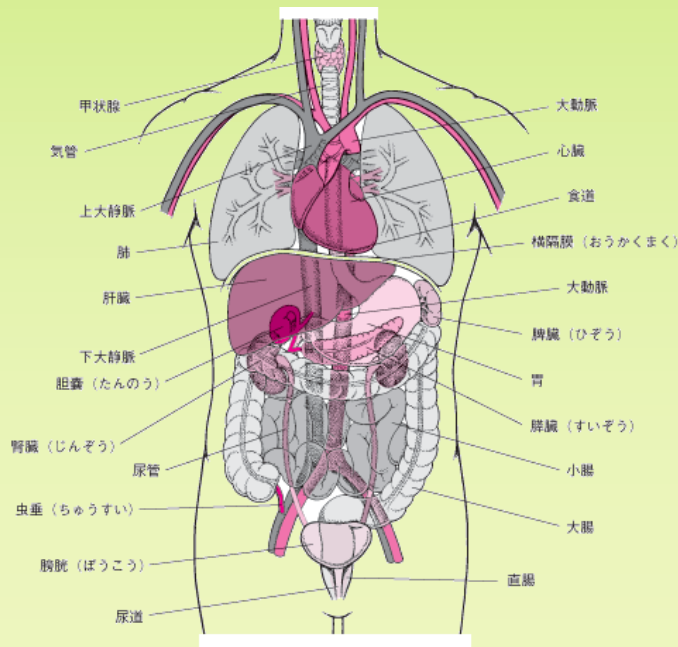
## 4. なぜ、この抗菌薬を使用するのか説明できる

→漫然と投与しない

# 抗微生物薬使用前の重要な2ステップ

## 1. 感染臓器を検索する

## 2. 原因微生物を推定する



# 感染症診療における抗菌薬の適正使用

## 患者

感染巣  
感染臓器  
重症度

## 原因微生物

診断(培養・検鏡)  
薬剤感受性  
アンチバイオグラム

## 抗菌薬

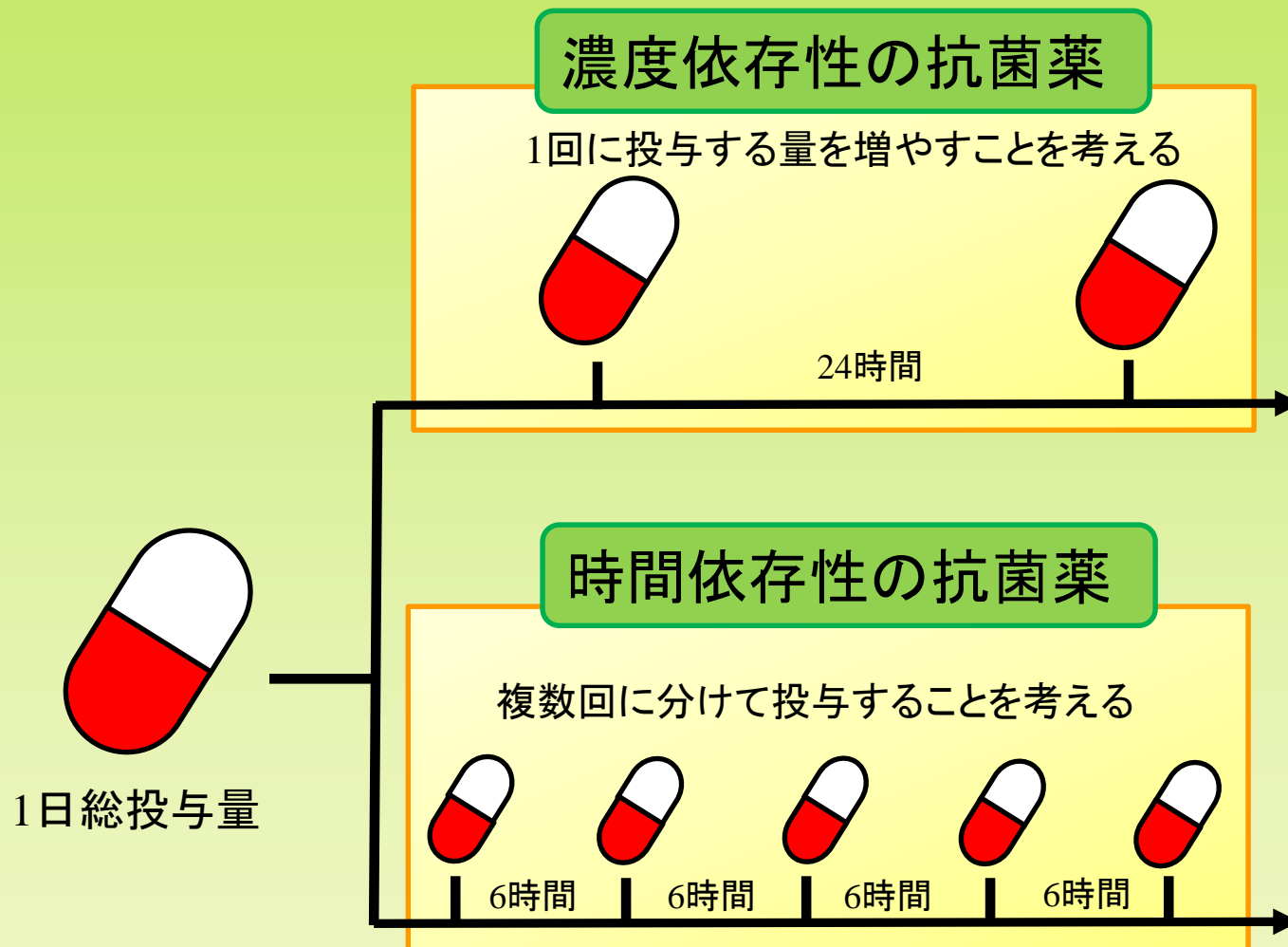
スペクトラム・組織移行・排泄経路・抗菌活性  
副作用・相互作用  
投与量・経路・期間  
overuseとunderuse



# 適正な抗菌薬選択基準

- ① 原因菌に有効
- ② 副作用が少ない
- ③ 臓器移行性
- ④ 常在菌叢を乱す可能性が少ない
- ⑤ 医療経済性

# 抗菌薬の適正使用のために 理論的な使用方法・どちらの方法がいいか？



# 抗菌薬の適正使用のために 理論的な使用方法・どちらの方法がいいか？

抗菌薬によって、使用法を変更する

抗菌作用		薬物	PK-PD index
作用様式	持続効果		
濃度依存的	長い	フルオロキノロン系	C <sub>mac</sub> / MIC AUC / MIC
		アミノグリコシド系	
		ケトライド系	
時間依存的	短い	β-ラクタム系	Time above MIC (T% > MIC)
		マクロライド系	
		クリンダマイシン	
時間依存的	長い	テトラサイクリン系	AUC / MIC
		グリコペプチド系	
		アジスロマイシン	

# カルバペネム系薬の特徴

	IPM チエナム	PAPM カルベニン	MEPM メロペン	BIPM オメガシン	DRPM フィニバックス
グラム陽性菌	◎	◎	○	○	○
肺炎球菌	○	◎	○	○	○
グラム陰性菌	○	△	◎	○	◎
緑膿菌	△	×	◎	○	◎
インフルエンザ菌	×	×	◎	×	○
嫌気性菌	◎	◎	◎	◎	◎

# Q. カルバペネム系無効時の原因菌は？

	菌	耐性機構
黄色ブドウ球菌	MRSA	PBP2の変異
抗酸菌	結核菌	
	非結核性抗酸菌	
非定型肺炎	マイコプラズマ	細胞壁がない
	クラミジア	細胞壁がない 細胞内寄生菌
	レジオネラ	細胞内寄生菌

## Q. カルバペネムに耐性化する可能性のある菌は？

- 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)
- マルトフィリア菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)
- セパチア菌 (*Burkholderia cepacia*)
- アシネトバクター (*Acinetobacter*属)
- バクテロイデス (*Bacteroides fragilis*)
- セラチア菌 (*Serratia marcescens*)
- セレウス菌 (*Bacillus cereus*)

耐性機序はカルバペネム分解酵素(カルバペネマーゼ)産生による

# キノロン系薬の分類

分類			キノロン系薬	発売年
第一世代	オールドキノロン		ナリジスク酸 (NA)	1964
第二世代	ニューキノロン	レスピラトリーキノロン	ノルフロキサシン (NFLX, バクシダール®)	1984
			オフロキサシン (OFLX, タリビット®)	1985
			シプロフロキサシン (CPFX, シプロキサン®)	1988
第三世代				トスフロキサシン (TFLX, オゼックス®)
		レボフロキサシン (LVFX, クラビット®)	1993	
		スパルフロキサシン (SPFX, スパラ®)	1993	
第四世代		抗嫌気性菌活性+	ガチフロキサシン (GFLX, ガチフロ®)	2002
			モキシフロキサシン (MFLX, アベロックス®)	2005
			ガレノキサシン (GRNX, ジェニナック®)	2007
			シタフロキサシン (STFX, グレースビット®)	2008

# レスピラトリーキノロン薬のグラム陽性菌に対するMIC<sub>90</sub>

2000年代に登場したレスピラトリーキノロンは肺炎球菌に強い抗菌活性を示す

薬剤名	PSSP	PRSP	MSSA	MRSA CPFX耐性	<i>S. pyogenes</i>
LVFX	1~2	1~2	0.5~2	128<	1~2
TFLX	0.25~0.39	0.2~0.25	0.1~0.25	16<	0.25~0.39
MFLX	0.2~0.5	0.2~0.5	0.1~0.25	32~50	0.25~0.5
GRNX	0.1~0.12	0.1~0.12	0.05~0.06	32~50	0.1~0.25
STFX	0.06	0.12	0.06	8	0.06



# レスピラトリーキノロン薬の呼吸器組織への移行性

薬剤名	投与量	血清中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	気管支粘膜 ( $\mu\text{g/mL}$ )	気道分泌液 ( $\mu\text{g/mL}$ )	肺胞マクロファージ ( $\mu\text{g/mL}$ )
LVFX	500mg	4.9	6.5	9	41.9
TFLX	300~450mg	—	—	0.25~1.13	—
<u>MFLX</u>	400mg	3.3	5.5	24.4	56.7
GRNX	400mg	7.34	7.43	10	10.0
STFX	呼吸器のデータなし				

# レスピラトリーキノロン薬のグラム陽性菌に対するMIC<sub>90</sub>

2000年代に登場したレスピラトリーキノロンは肺炎球菌に強い抗菌活性を示す

薬剤名	PSSP	PRSP	MSSA	MRSA CPFX耐性	<i>S. pyogenes</i>
LVFX	1~2	1~2	0.5~2	128<	1~2
TFLX	0.25~0.39	0.2~0.25	0.1~0.25	16<	0.25~0.39
MFLX	0.2~0.5	0.2~0.5	0.1~0.25	32~50	0.25~0.5
GRNX	0.1~0.12	0.1~0.12	0.05~0.06	32~50	0.1~0.25
STFX	0.06	0.12	0.06	8	0.06

# レスピラトリーキノロン薬の非定型病原菌に対するMIC<sub>90</sub>

いずれのレスピラトリーキノロンも強い抗菌活性を示す

薬剤名	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>L. pneumophila</i>
LVFX	0.25~1	0.125~1	0.008~0.06
TFLX	0.25~0.5	0.12	0.008~0.015
MFLX	0.0625~0.125	-	0.004~0.12
GRNX	0.0015~0.0625	0.002~0.008	0.002~0.008
STFX	0.03	0.03~0.06	≤0.004~0.008

# レスピラトリーキノロン薬のグラム陰性菌に対するMIC<sub>90</sub>

レスピラトリーキノロンは緑膿菌に弱い  
STFXはグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を示す

薬剤名	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
LVFX	$\leq 0.063 \sim 0.03$	$\leq 0.063 \sim 0.06$	0.125~0.63	$\geq 64$
TFLX	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$	$\leq 0.063 \sim 0.78$	>64
MFLX	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$	0.125~1	>64
GRNX	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$	0.25~1.56	>64
STFX	$\leq 0.004$	0.015	0.03~0.126	16

# レスピラトリーキノロン薬の嫌気性菌に対するMIC<sub>90</sub>

STFXは抜きんでた強い抗菌活性を示す

薬剤名	<i>B. fragilis</i>	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>
LVFX	25~64	4~25	4	16~32
TFLX	6.25~8	2~8	1	4
MFLX	4~6.25	12.5	-	2
GRNX	2~3.13	1.56	-	8
STFX	0.25~0.5	0.25	0.25	0.5

# レスピラトリーキノロン薬の腎機能低下による血中半減期の延長

薬剤名	投与量 (mg)	健常成人	腎機能低下時		延長率 B/A
		血中半減期 (h)=A	Ccr(mL/min)	血中半減期(h)=B	
LVFX	500	7.89	<20	33.7	4.27
TFLX	150	4.85	<20	10.5	2.2
MFLX	400	14.9	$\leq 30$	14.5	0.97
GRNX	400	11.0	<30	26.5	2.4
STFX	50	6.2	$10 \leq < 30$	16.3	2.6

# レスピラトリーキノロン薬の結核菌に対する抗菌活性

TFLXは抗菌活性がない！！

薬剤名	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
LVFX	0.2~0.78	0.78	0.7
TFLX	>100	>100	>100
MFLX	0.031~0.12	0.062	0.125
GRNX	0.125~16	2	4
STFX	-	0.1	0.39

# レスピラトリーキノロン薬の特徴と適応(私案)

薬剤名	特徴と適応
LVFX	使用経験豊富(安全性)、PK/PDで不利
TFLX	使用経験豊富(安全性)、小児適応有り 結核菌に無効→結核が否定できない外来治療での使用
MFLX	PK/PDに優れる。バランスも良い 腎障害時の第一選択
GRNX	PK/PDに優れる。バランスも良い 耐性肺炎球菌の第一選択
STFX	グラム陰性菌、嫌気性菌にも強い エビデンス不足



# CAPの外来治療におけるキノロン系薬適応フロー（私案）

## 患者背景チェック

ペニシリンアレルギーのある患者（細菌性肺炎疑い）

慢性の呼吸器疾患を有する患者

最近の抗菌薬使用歴がある患者（細菌性肺炎疑い）

65歳以上、あるいは軽症の全身性の基礎疾患を有する患者

## レスピラトリーキノロンの使用

高齢者

腎機能低下

肺炎球菌疑い

誤嚥

陰性菌

結核？

LVFX

MFLX

GRNX  
MFLX

STFX

STFX

TFLX

# 抗MRSA薬

VCM バンコマイシン

TEIC テイコプラニン

ABK アルベカシン

LZD リネゾリド

DAPT ダプトマイシン

# 抗MRSA薬の種類

一般名	製品名	系統 作用機序	副作用
バンコマイシン (VCM)	塩酸バンコマイシン <sup>®</sup>	グリコペプチド系 細胞壁合成阻害	腎障害
テイコプラニン (TEIC)	タゴシッド <sup>®</sup>	グリコペプチド系 細胞壁合成阻害	腎障害
アルベカシン (ABK)	ハベカシン <sup>®</sup>	アミノグリコシド系 タンパク合成阻害	腎障害
リネゾリド (LZD)	ザイボックス <sup>®</sup>	オキサゾリジノン系 タンパク合成阻害	骨髄抑制
ダプトマイシン (DAPT)	キュビシン <sup>®</sup>	環状リポペプチド系 細胞膜脱分極	CK上昇

# 疾患別抗MRSA薬の選択(1)

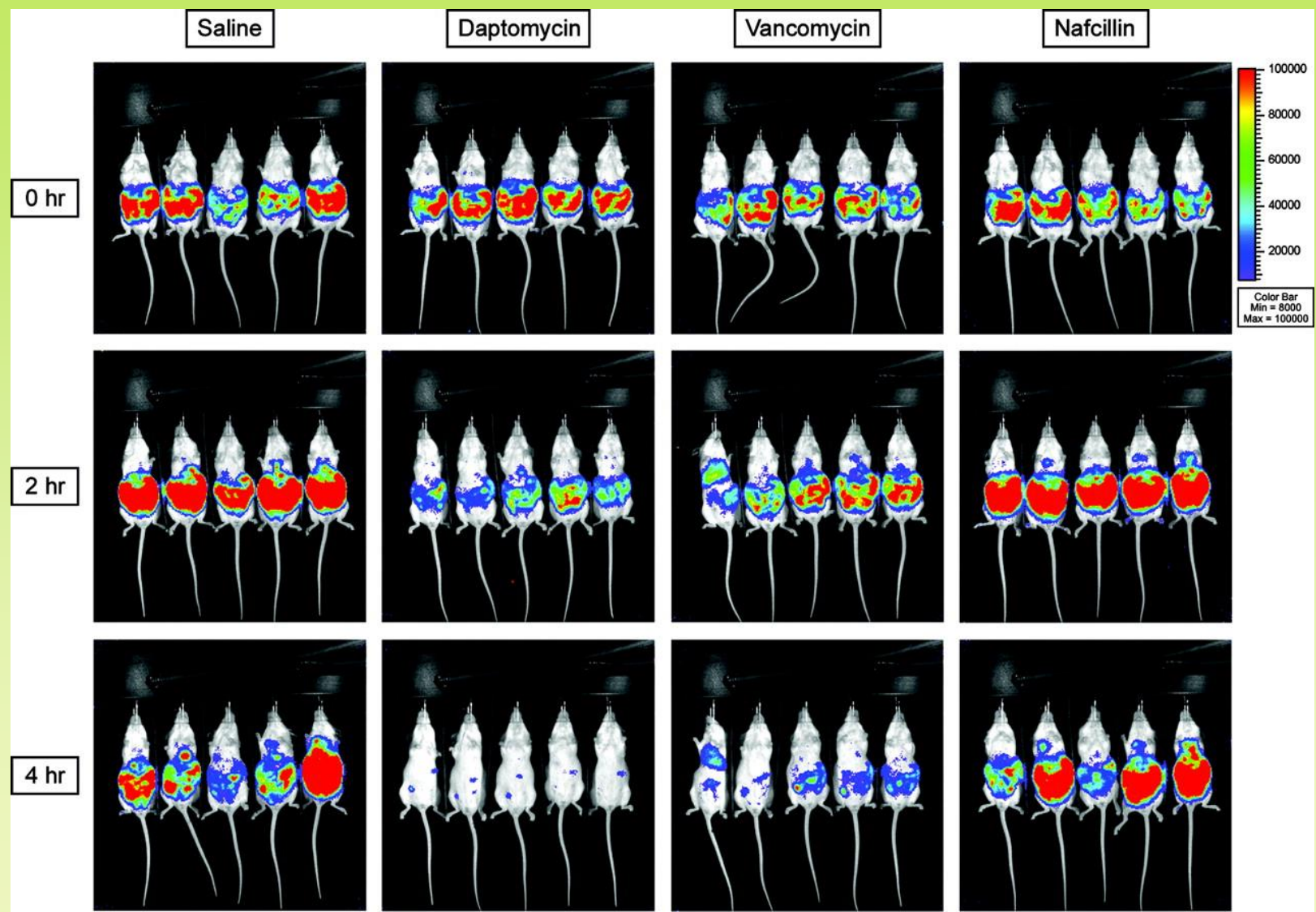
	第一選択薬	第二選択薬
肺炎、肺膿瘍、膿胸	LZD (A-I) VCM (A-1) TEIC (A-II)	ABK (B-II)
気道感染症	TEIC (B-III) LZD (B-III)	VCM (C-III)
菌血症	DAPT (A-I) VCM (A-II)	ABK (B-II) TEIC (B-II) LZD (B-II)
感染性心内膜炎	DAPT (A-I) VCM (A-II)	TEIC (B-II) ABK (B-III)
腹腔内感染症	VCM (B-III)	TEIC (B-III) LZD (B-III) DAPT (B-III) ABK (B-III)

DAPTは肺炎には使用不可！！  
(肺のサーファクタントで分解されるため)

# 疾患別抗MRSA薬の選択(2)

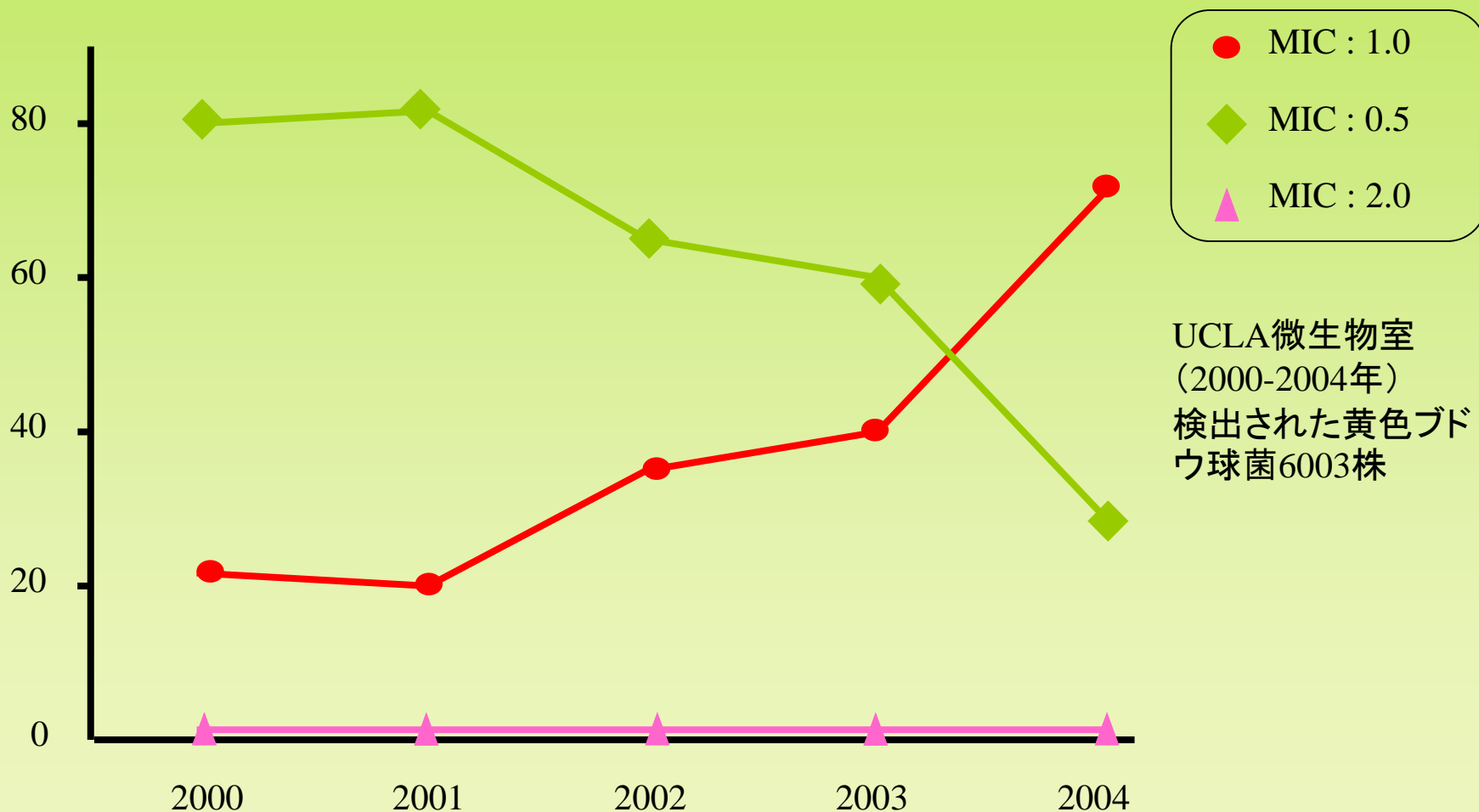
	第一選択薬	第二選択薬
骨・関節感染症 (化膿性骨髄炎・関節炎)	VCM (B-II) DAPT (B-II)	LZD (B-III) TEIC (B-III)
中枢神経感染症 (髄膜炎)	VCM (B-II) LZD (B-II)	TEIC (C-III)
尿路感染症	VCM (B-III)	TEIC (B-III) DAPT (B-III) ABK (B-III) LZD (B-III)
深在性皮膚感染症、 慢性膿皮症	DAPT (A-I) LZD (A-I) VCM (A-I)	TEIC (B-II) ABK (B-II)
外傷、熱傷および手術創の二 次感染	VCM (A-I) LZD (A-I) DAPT (A-I)	TEIC (B-II) ABK (B-II)
びらん・潰瘍の二次感染	DAPT (A-I) VCM (A-II) LZD (A-II)	TEIC (B-II) ABK (B-II)

# ダプトマイシンのMRSAに対する殺菌能



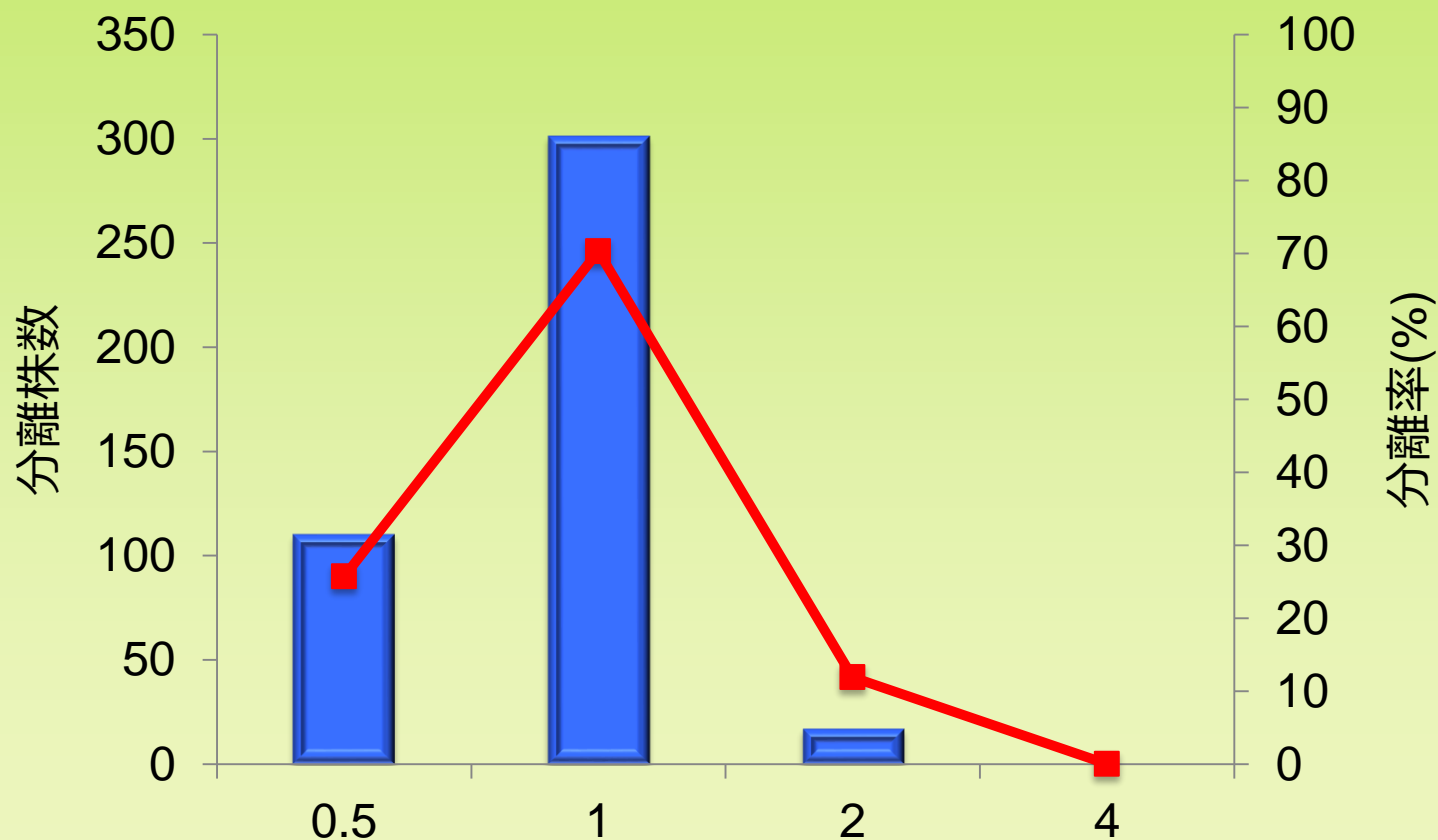
# MIC Creep

年々みられるMRSAに対するVCMのMIC上昇



Wang G, et al. J Clin Microbiol: 2006

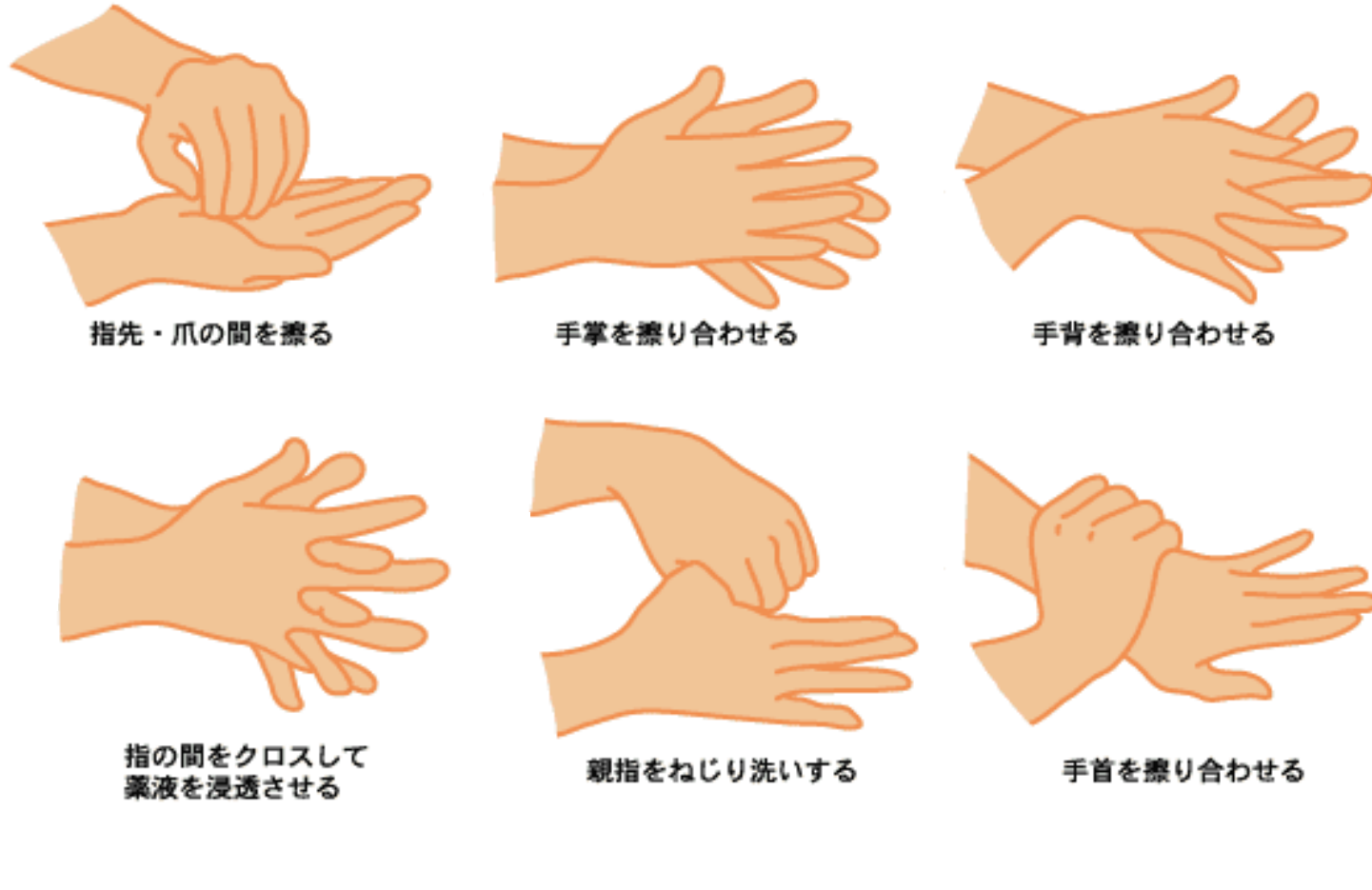
# MRSA臨床分離株の薬剤感受性 (2009年 長崎大学病院)





# 接触感染の予防は？

何はともあれ、石けんによる手洗い、アルコール製剤による手指消毒を習慣化する



# 手指衛生のタイミング

