

平成30年度
モーニングレクチャー
2018/05/17

抗菌薬の適正使用

 松山赤十字病院 ICT
(腎臓内科) 岡 英明

PHS 8213

抗菌薬適正使用の為に

- 基本的な細菌の分類と第一選択薬を覚える
- 感染症の三本柱を意識する
- 適正使用の必要性和そのコツ
- 副作用の理解
- 非感染性の発熱の鑑別

臨床的に重要な細菌分類

GPC

PC
感受性

-

ブドウ球菌

→ コアグララーゼ試験

陽性 = 黄ブ菌 (MSSA, MRSA)

陰性 = CNS (表ブ菌, *S.lugdunensis*, 他)

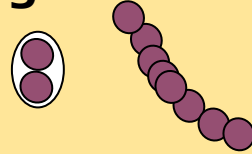


+

連鎖球菌

→ 肺炎球菌

溶連菌, 腸球菌



嫌気性菌

横隔膜より上

→ ペプトストレプトコッカス、フソバクテリウム, 他

横隔膜より下

→ バクテロイデス・フラジリス

…(ほぼ100%βラクターゼ産生)

+

±

PC
・
CLDM
感受性

GNR

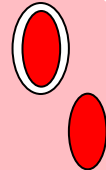
耐性
が強い

腸内細菌群

→ *E.coli*, クラシカ, 他

ブドウ糖非発酵菌

→ 緑膿菌, マルティリア, 他



その他

グラム陽性桿菌

コリネバクテリウム

リステリア

(→ 食中毒, 髄膜炎)

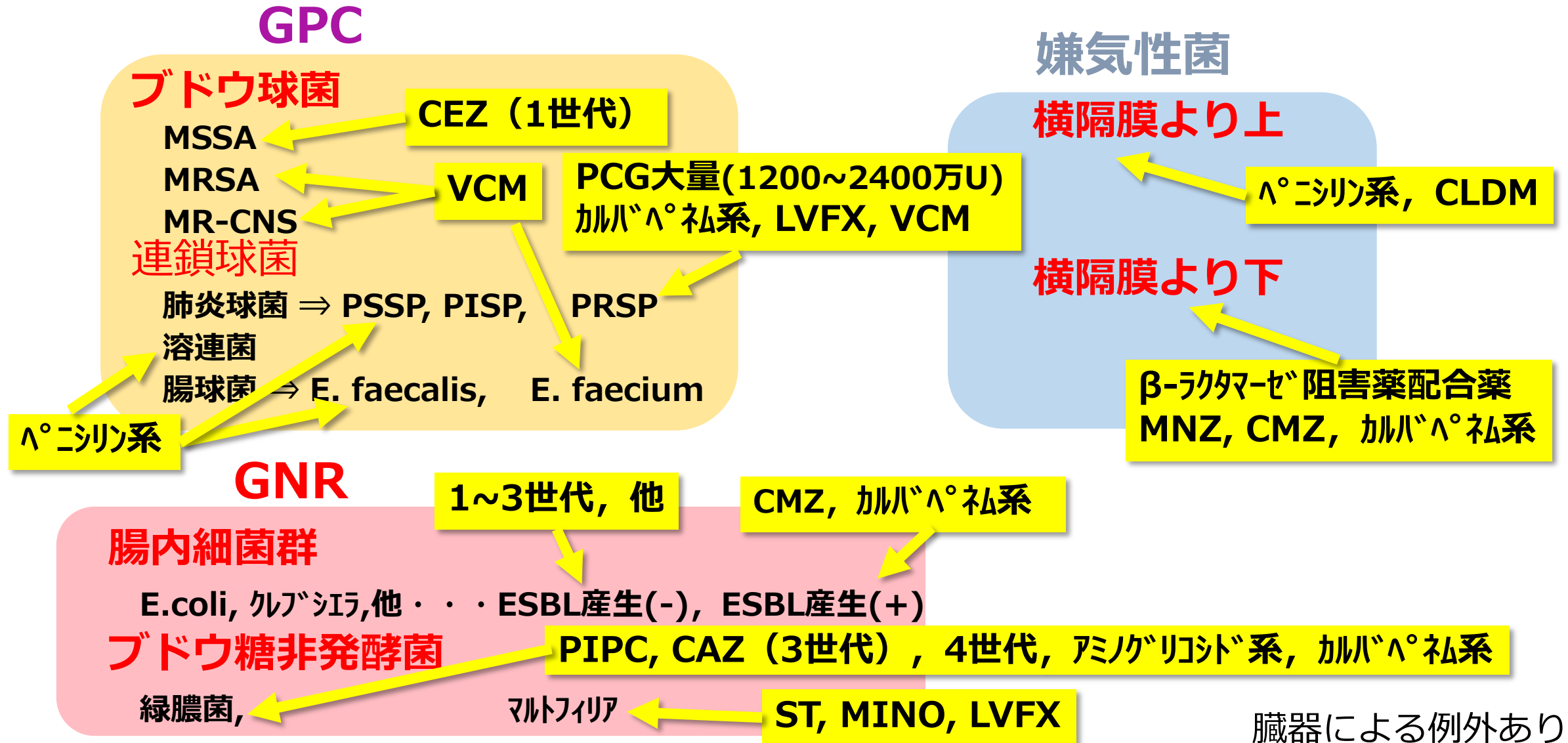
グラム陰性球菌

ナイセリア(淋菌, 髄膜炎菌)

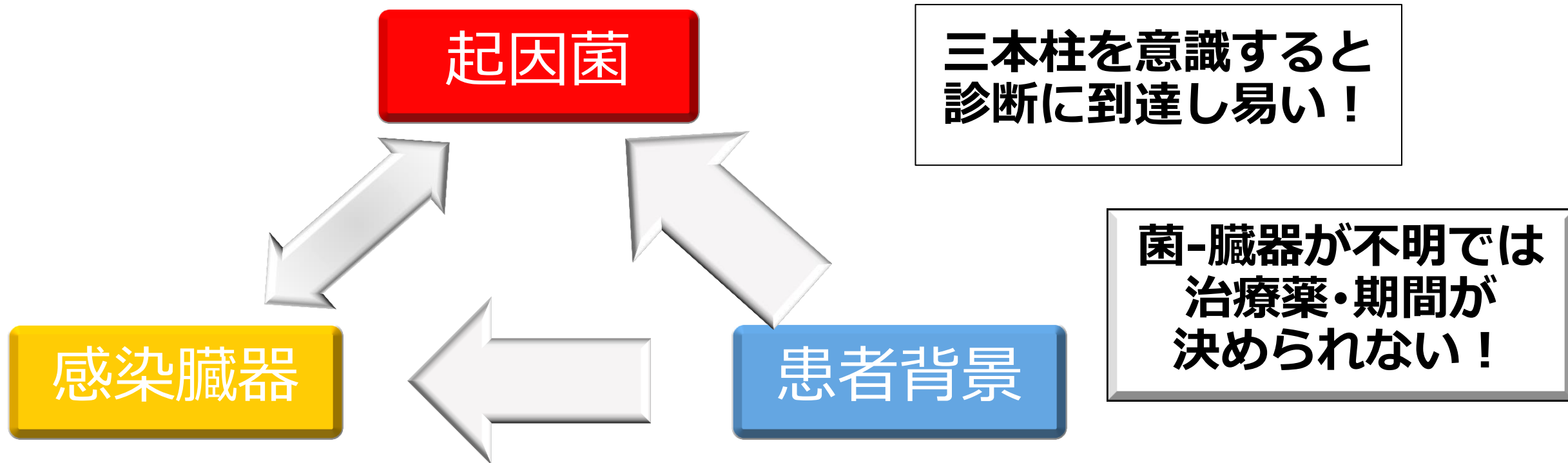
モラクセラ・カタラーリス

…(ほぼ100%βラクターゼ産生)

各菌に対する抗菌薬選択 (=Definitive therapy)



感染症は三本柱から成る



例) 肝硬変患者：肺炎球菌による腹膜炎
COPD患者：緑膿菌による肺炎

診断の為の検査



- 血液培養**2セット**
- Focusとして疑われる部位からの培養検体採取

を抗菌薬**投与前に!!**

※ 抗菌薬が既に投与されている場合は要らない？

- 培養陽性率は下がるが無駄ではない

例) **投与中に陽性になる** ➡ **耐性菌** or **菌量が多い**

陰性の場合 ➡ 投与中の薬剤が**効いている**可能性が高い

無菌でない部位からの培養は解釈に注意！

「菌交代現象」かも

特に喀痰培養、特に緑膿菌

「耐性菌リスク」＝耐性菌が検出されるリスク

起因菌である確率は意外に低い？

(NHCAPでは)

方法：NHCAP 226例

➡ガイドライン治療区分より狭域61例、適正127例、過剰38例

結果：耐性菌リスクは耐性菌検出と相関

30日死亡率・入院死亡率・治療失敗率に有意差なし

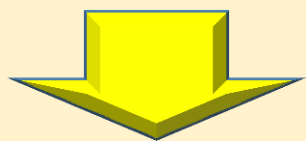
多変量解析では「重症」のみが生命予後や治療失敗率と相関

結論：ガイドラインに従った耐性菌カバーは予後改善に寄与しない

起因菌でない可能性の高いケース

◆ 尿培養の *Candida*, 黄ブ^ン菌, 腸球菌

- ・ 殆どが定着状態で治療対象となり**難しい**
- ・ 治療すべき**例外**的状況は



- | | |
|---------------------|-----------------|
| ① 症状が強い | ② 腎移植前後 |
| ③ 泌尿器科的処置の前後 | ④ 好中球減少症 |
| ⑤ 妊婦 | ⑥ 菌血症を伴う |

その臓器に感染症
を生じ**易い菌か?**
を判断する!

◆ 痰培 ◆ 創部
◆ 長期留置されたドレーン】の *Candida*, 表皮ブ^ン菌

起因菌が判明するまでは？

状態が**悪い**場合：**de-escalation**

➡**広域**の抗菌薬でスタート

➡感受性に応じて**狭域**の抗菌薬にチェンジ



重症なら↑・軽症なら↓（誤嚥性肺炎・脊椎炎も個人的には↓）

状態が**安定**している場合：**escalation**

➡**狭域～中程度**スペクトラムの抗菌薬でスタート

➡感受性や効果が**不良**なら抗菌薬のスペクトラムを広げる



なぜ、抗菌薬は適正使用が必要か？

- ① 抗菌薬を使うと100%耐性菌が生じる！

しかも、新規抗菌薬の開発は滞っている!!

- ② 副作用がつきもの！

「他のクスリは適正使用が必要ない」
ではなく、他の薬剤と違って
「抗菌薬だけは不適切使用が多い」

- ③ 添付文書が間違いだらけ

- ④ 殆ど全ての医者が処方するにも関わらず殆ど教育を受けていない（情報源が先輩Dr./MR）

耐性化を回避するためには？

- ・ ターゲットを絞る ➡ 狭域な抗菌薬を選ぶ
- ・ 確実に治癒させる ➡ 十分量の抗菌薬を投与
- ・ ダラダラ続けない ➡ 標準的な治療期間を参考にする

緑膿菌が起因菌になることは多くない

vs 緑膿菌!!
血液内科
リウマチ科
呼吸器内科

血流感染の主要な菌

MRSA/MSSA
: 51件

連鎖球菌/腸球菌
: 44件

嫌気性菌
: 26件

腸内細菌群
: 115件

CNS
: 61件

・コンタミ
or
カテーテル感染

緑膿菌
: 6件

・免疫不全
・IP/COPD

カンジダ
: 4件

・術後 or
カテーテル感染

／総計327件 当院・平成25年度データ

多くの場合、緑膿菌は菌交代現象



緑膿菌

…ヒトに対しても病原性を持つものの、**仮に健常者に感染しても発病させることはほとんど無い**。対して、免疫力の低下した者に感染すると、日和見感染症の1つとして数えられる**緑膿菌感染症**の原因となる…

…元々、緑膿菌は消毒薬や抗菌薬に対する**抵抗性が高い**上に、ヒトが抗菌薬を使用したことによって薬剤に対して耐性を獲得したものも多い…

vs 緑膿菌	免疫力を落とさない！	例) 安易に絶食にしない
	バリアーを破綻させない!!	例) 管を入れない／すぐ抜く

「緑膿菌」に効く以下の薬剤をなるべく温存

抗緑膿菌活性のある抗菌薬

カルバペネム
： 90～94%

ゾシン®
(T/P)
： 93%

ワイスタール®
(C/S)
： 90%

ピペラシリン®
(PIPC)
： 89%

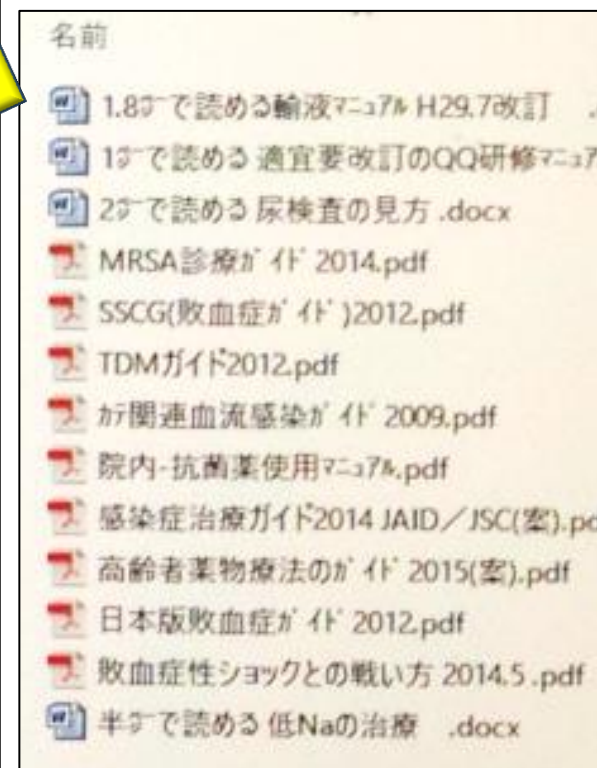
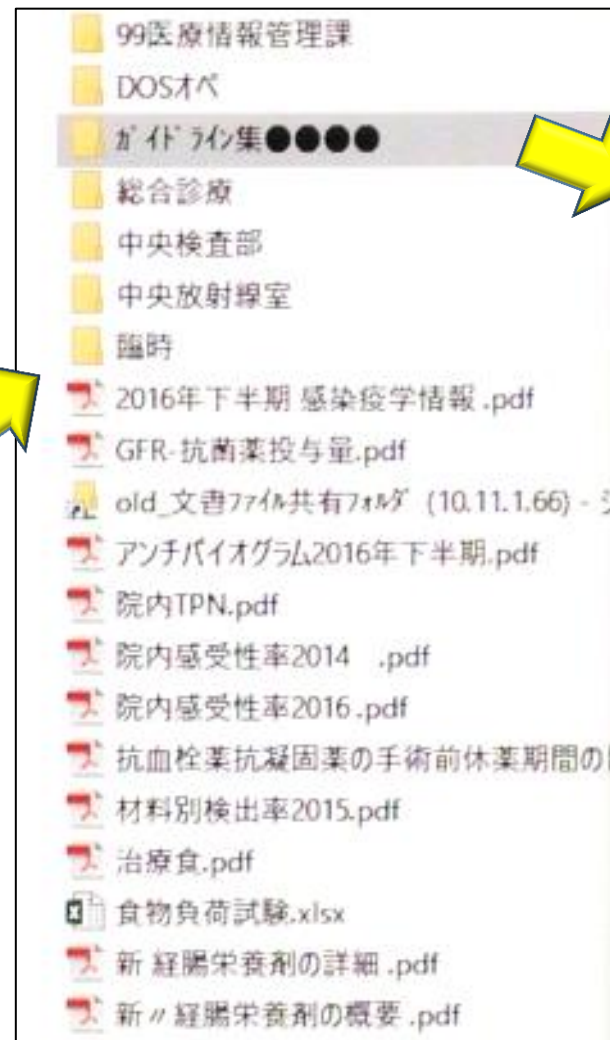
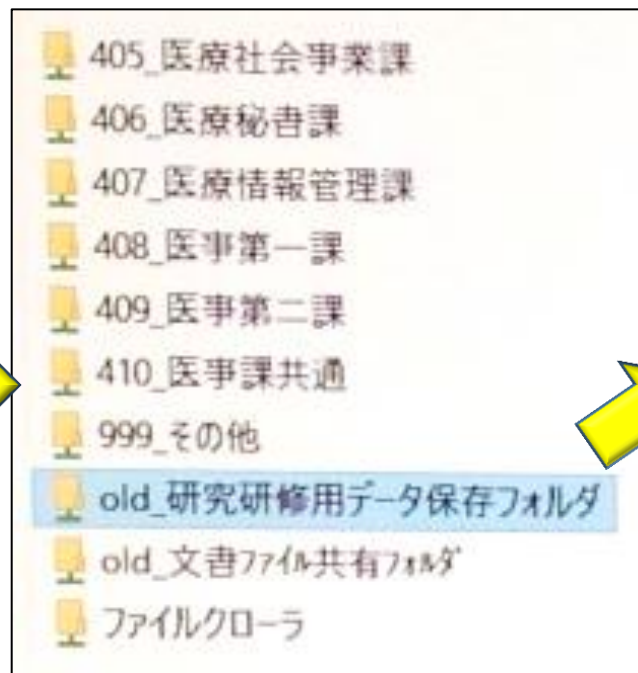
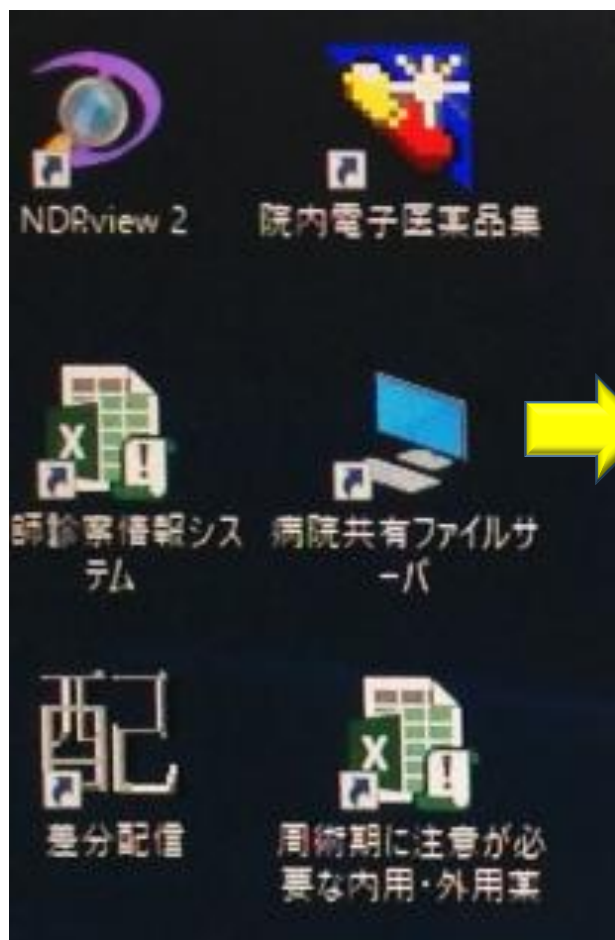
ニューキノロン
： 92～93%

第4世代セフェム
： 91～95%

セフトジジム®
(CAZ)
： 96%

アミノグリコシド
： 80～99%

抗菌薬投与量 や 院内感受性率 など PCからアクセスできます！



標準的治療期間

感染症	治療期間	感染症	治療期間
市中肺炎		心内膜炎(自然弁)	
・肺炎球菌	解熱後3~5日(最短5日)	・連鎖球菌(MIC>0.12)	28日
・グラム陰性桿菌	21日(最長42日)	・連鎖球菌(MIC<0.12)・右心系の黄色ブドウ球菌	14日
・マイコプラズマ	14日	・腸球菌・黄色ブドウ球菌	28~42日
・レジオネラ	21日	心内膜炎(人工弁)	
・ニューモシスチス肺炎	14日(AIDS患者:21日)	・連鎖球菌	42日
・ブドウ球菌	21~28日	・黄色ブドウ球菌	42日以上
・肺膿瘍	28~42日	腹腔内感染症	4~7日
院内肺炎、VAP		膀胱炎	3日
・ブドウ糖非発酵菌以外	7日	腎盂腎炎	14日(ニューキノロン:5~7日)
・ブドウ糖非発酵菌	14日	慢性前立腺炎	30~90日(ST) 28~42日(ニューキノロン)
細菌性髄膜炎		咽頭炎(・連鎖球菌)	10日(AZM:5日)
・髄膜炎菌・H.Influenza	7日	中耳炎	7~10日
・肺炎球菌	10~14日	副鼻腔炎	10~14日
B群連鎖球菌・グラム陰性桿菌・リステリア	21日	化膿性関節炎(・非淋菌性)	14~28日
カテーテル関連血流感染		化膿性関節炎(・淋菌性)	7日
・CNS	5~7日	急性骨髓炎	42日
・黄色ブドウ球菌 ・S.lugdunensis	4~6週*	慢性骨髓炎	赤沈正常化まで (しばしば3ヶ月以上)
・腸球菌	7~14日	菌血症	10~14日
・グラム陰性桿菌	7~14日	胃腸炎(・細菌性赤痢・旅行者下痢)	3日
・カンジダ	血培陰性後14日	・偽膜性腸炎	10日

治療期間は
 ・感染臓器
 ・起因菌
 +免疫力
 +人工物の有無
 などで決まる。

・CRP陰性化
 ・画像の改善
 では決まらない。

最もしつこい!! 黄色ブドウ球菌菌血症

(Staphyrococcus aureus Bacteremia ; **SAB**)

• Focus不明・カテ感染*



最低4週間

• 心内膜炎(IE)・膿瘍



最低4~6週間

• 骨髓炎



最低6~8週間

血培陰性確認後

*但し、最短14日に短縮可能な条件

①非糖尿病

②非免疫抑制状態

③カテーテル抜去済

④血管内に人工物無し

⑤IE・血栓性静脈炎が否定的

⑥72時間以内に解熱・血培陰性化

⑦播種性の感染症（膿瘍etc.）無し

副作用の無い抗菌薬は無い

【共通】

- 耐性菌の発生
- 腸内細菌叢の乱れ ➡ CD腸炎他 、様々な疾患との関連の可能性
- 薬剤熱、肝障害、下痢、せん妄

【重度の副作用の自験例】

- セフオン® ➡ Vit.K欠乏 ➡ 消化管出血
- クラビット® ➡ アキレス腱断裂
- 種々の抗菌薬 ➡ 下痢/相互作用 ➡ ワーファリン効果↑ ➡ 消化管出血
- マキシピーム®、セフトジジム®、フラジール® ➡ 意識障害
- ダイフェン®、スルバシリン® ➡ 重症薬疹

腸内細菌叢の変化が関連する疾患

Am J Gastroenterol 2013; 108: 177-185

消化器疾患	非消化器疾患		
便秘（特発性）	自閉症	慢性疲労症候群	線維筋痛症
炎症性腸疾患	糖尿病	インスリン抵抗性	メタリック症候群
過敏性腸症候群	喘息	パーキンソン病	多発性硬化症
胆石症	関節炎	虚血性心疾患	自己免疫疾患
結腸・直腸癌	花粉症	アレルギー性疾患	高コレステロール血症
肝性脳症	湿疹	腎結石(蓚酸Ca)	脂肪肝
家族性地中海熱	気分障害	肥満	
胃癌	ミカロ-ヌ・ジストニア症候群		
胃リンパ腫	特発性血小板減少性紫斑病		

院内発症の非感染性発熱

- ①アルコール・薬物離脱
- ②術後発熱
- ③輸血後発熱
- ④薬剤熱
- ⑤脳梗塞・脳出血・クモ膜下出血
- ⑥副腎不全
- ⑦心筋梗塞
- ⑧急性膵炎
- ⑨無石性胆嚢炎
- ⑩腸管虚血・消化管穿孔
- ⑪誤嚥性(化学性)肺臓炎
- ⑫消化管出血
- ⑬急性呼吸促迫症候群
- ⑭脂肪塞栓
- ⑮深部静脈血栓症・肺塞栓
- ⑯痛風・偽痛風
- ⑰血腫
- ⑱静脈炎・血栓性静脈炎
- ⑲造影剤反応
- ⑳腫瘍熱
- ㉑褥瘡潰瘍

ペニシリン系・
セフェム系が多い

『比較三原則』

- ①比較的徐脈
- ②比較的元気
- ③比較的CRPが低い

「抗菌薬投与中に熱が出て、CRPも上がった。
どの抗菌薬に変更したら良いか？」

【原則】

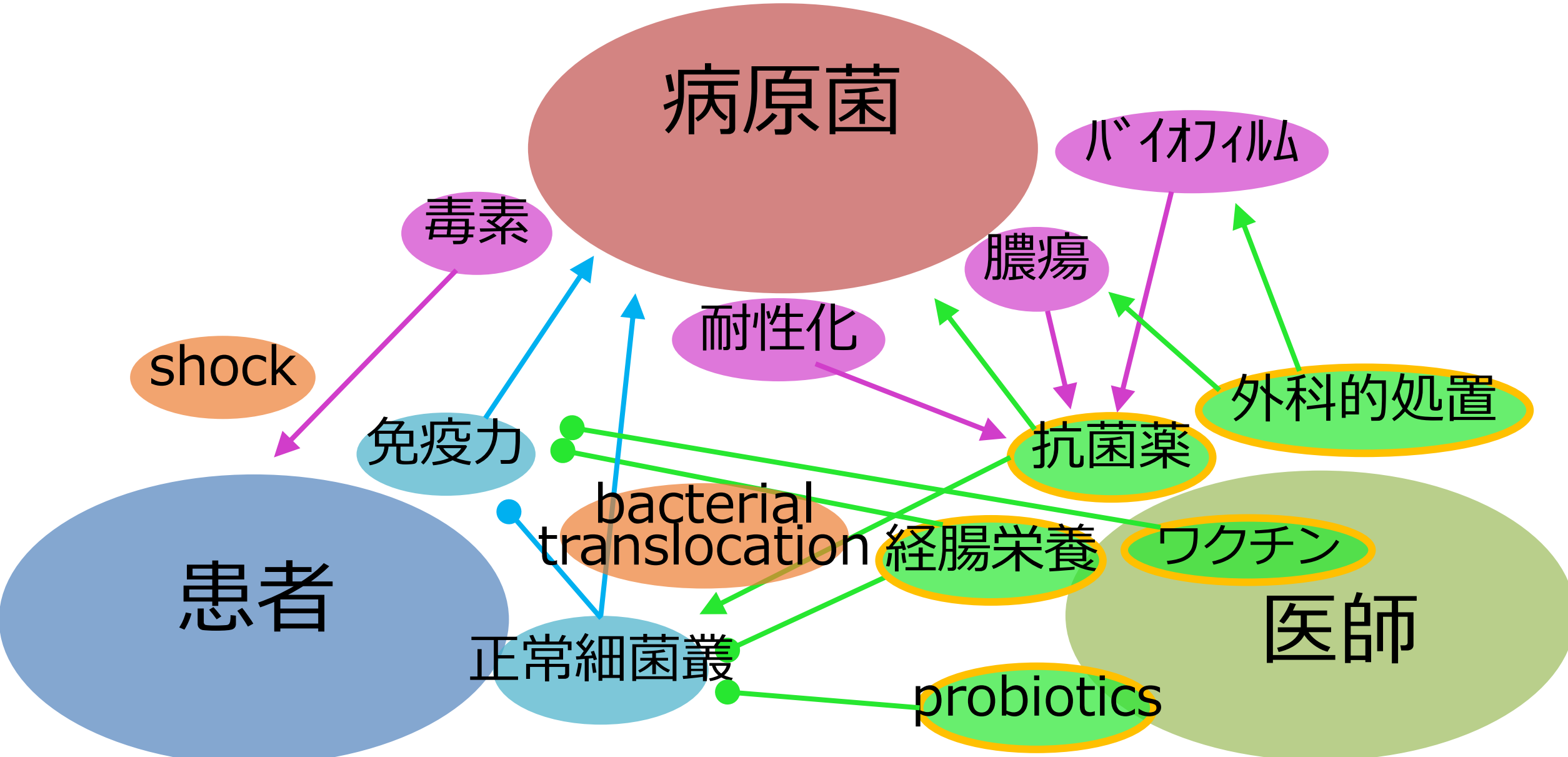
最初に効いていた抗菌薬が途中で効かなくなることはない！

➡ 新たな感染症かもしくは非感染性の発熱

- ✓ CD腸炎
- ✓ 不顕性の誤嚥（microaspiration）
- ✓ 薬剤熱

その他：DVT、偽痛風、副鼻腔炎、血腫の吸収熱、脳出血後

抗菌薬だけじゃない!感染症治療のトライアングル



Take home message

- 感染症はどの科でも遭遇し得る
- 目の前の患者のことだけ考える、では駄目
- 抗菌薬適正使用は全世界で取り組む必要がある
- 感染臓器、患者背景の情報も診断・治療上重要
- 感染症を鑑別するには非感染症の知識も必須
- 迷ったら気軽に8213にTELを。

感染制御・
手指衛生も

カルバペネムが無効な重要な菌

MRSA	MR-CNS	<i>E. faecium</i>
<u>カルバペネマーゼ</u> 産生グラム陰性桿菌 (KPC型・OXA型・メロ)		<i>S. maltophilia</i>
レジオネラ肺炎	マイコプラズマ肺炎	クラミジア
<i>C. difficile</i>	真菌	結核
ニューモシスチス肺炎 (PCP)	淋菌	非結核性抗酸菌 (NTM)

喀痰培養の解釈

- 痰培は「質」が大事

Geckler分類

- 1,2 = 「唾液培養」・・・評価に値しない
- 3・・・判断に迷う。誤嚥なら起炎菌と判断可
- 4,5 = 「良質な膿性痰」
- 6・・・判定不可

※ 『**貪食像**』は起炎菌診断の感度は低いが特異度は高い。
しかし100%ではない・・・

便検査：3 days ruleを知っておこう

便培養：入院中に発症した下痢に対しては**不要！**

カンピロバクター・サルモネラ・病原性大腸菌等の検索目的。

(∵ いわゆる『食中毒菌』は院内発症はあり得ない・あってはいけない)

院内発症の感染性腸炎⇒ *Clostridium difficile*腸炎(CDI)が殆ど！

院内下痢症の鑑別

- ・経腸栄養剤
- ・抗菌薬による腸内細菌叢の乱れ
- ・薬剤の副作用

【診断方法】CDトキシン

⇒ 軽症：フラジール[®]

重症：VCM内服 or アネメトロ[®]

(いずれも10～14日間投与。トキシン再検は不要)

経口抗菌薬の使い方

- ①軽症の外来治療
- ②静注薬からの切り替え
- ③第一選択薬として

【 選択のポイント 】

Bioavailability(吸収率)が高い薬剤以外は使用しない！

吸収率の高い経口抗菌薬

	経口抗菌薬	バイオアベイラビリティ
ペニシリン系	サワシリン、オーグメンチン	80% (CVA:30~98%)
第1世代セフェム	ケフレックス	90%
ニューキノロン系	シプロキサンの、クラビット アベロックス	70、99%、89% *
テトラサイクリン系	ミノマイシン	93~95%
(メトロニダゾール)	フラジール	100%
(ST合剤)	バクタ	85%
リンコマイシン系	ダラシン	90%
オキサゾリジノン系	ザイボックス	100%

* 制酸剤 (Mg、Ca、Al) や鉄剤 (Fe) により著明に吸収が低下

やや低い : マクロライド系 ジスロマック、クラリス 37%、50%

サフォード感染症
治療ガイド 2013

吸収率の低い経口抗菌薬

	経口抗菌薬	バイオアベイラビリティ
第3世代セフェム	メイクト [®] 、フロモックス [®] 、セフトゾン [®]	16%、不明、25%

サフォード[®]感染症
治療ガイド[®] 2013

第3世代セフェムのその他の特徴 として

- ・ 海外では殆ど使われていない = **エビデンスに乏しい**
(IDSAガイドラインでは『細菌性咽頭炎にセフェム系を使用しないこと』を推奨)
- ・ 日本では大量に誤用されている
(例：風邪、気管支炎、咽頭炎、副鼻腔炎、歯科での予防投与)
- ・ **低濃度で広域にカバー**する為、**耐性化**や**CDIの原因**になる
- ・ 副作用も当然ある
(重篤な副作用：**小児**での**カルニチン欠乏**による**低血糖**)