Infection

令和元年度 モーニング レクチャー 2019/05/16

抗菌薬の適正使用



松山赤十字病院 AST/ICT (腎臓内科) 岡 英明

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!

③ 添付文書に間違いが多い



④ 殆ど全てのDr.が処方するにも関わらず、殆ど教育を受けていなかった(情報源が先輩Dr. or 製薬会社)

自分も医者4年目まで…

- 「肺炎にはSBT/ABPC」
- ・「透析患者にはMEPM+VCMが最強」と習い疑問も抱かず

- ・3年目の大学HP勤務時代
- :風邪が治らず,病棟医長からIPM/CS 1日1回の点滴を受ける

一方で

「重症熱傷は長期戦だから緑膿菌に効く薬は温存」と言う先生も居たな…

適正使用/臨床感染症ブームはここ10年!

抗菌薬の使用量を 2020年までに('13年比)

全体

33%↓

経口抗菌薬 セフェム ニューキノロン マクロライド

50%↓

静注抗菌薬

20%↓



日本感染症学会/日本化学療法学会の合同学会で講演する塩崎前厚生労働大臣

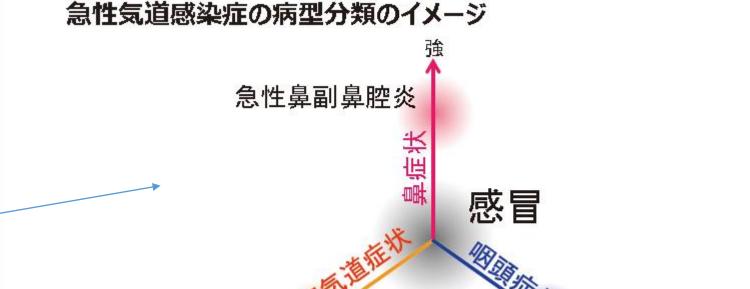
抗微生物薬適正使用の手引き 第一版 ダイジェスト版

対象:基礎疾患のない学童期以降の小児と成人

I. 急性気道感染症

- I-1 感冒
- I-2 急性鼻副鼻腔炎
- I-3 急性咽頭炎
- I-4 急性気管支炎
- Ⅱ. 急性下痢症
- Ⅲ. 患者・家族への説明

厚生労働省



急性咽頭炎

治療方法

急性下痢症に対しては、まずは水分摂取を励行した上で、基本的には対症療法のみ行うことを推奨する。

サルモネラ腸炎・カンピロバクター腸炎

急性気管支炎

健常者における軽症*のサルモネラ腸炎・カンピロバクター腸炎に対しては、抗菌薬を投与しないことを推奨する。

H30年診療報酬改定

【小児抗菌薬適正使用支援加算】(80点)

• 小児科外来で ▼急性上気道感染症 ▼急性下痢症

で初診の小児の内、診察で抗菌薬投与が不要と判断した際

『**抗菌薬の使用が必要でない**』などの説明·指導を行うと算定

「抗生剤は要りませんか?」

→「ウイルス性の可能性が高いですし、副作用のことを考えると必要ありませんよ」

今日は抗菌薬の使い分け・解説はしません

•現在, 院内の採用抗菌薬の整理中



・採用薬(削除薬)が決まれば改めて抗菌薬の解説を配信する予定です。

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
- ・培養検査, CRPの解釈に注意
- De-escalation ∠Escalation
- 抗菌薬の副作用の理解
- 非感染性の発熱の鑑別

臨床的に重要な細菌分類

GPC

ブドウ球菌

→コアグラーゼ試験

陽性 = 黄ブ菌 (MSSA, MRSA)

陰性 = CNS (表プ菌, S.lugdunensis,他)

連鎖球菌

→ 肺炎球菌

溶連菌, 腸球菌



横隔膜より上

 \rightarrow 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ラクタマーゼ産生



強

PC 感受性

GNR

腸内細菌群

→ E.coli, クレブシエラ, 他

ブドウ糖非発酵菌

→ 緑膿菌, マルトフィリア, 他

が513陽性桿菌

コリネバクテリウム リステリア

(→ 食中毒, 髄膜炎)

かが陰性球菌

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ラクタマーゼ産生

各菌に対する抗菌薬選択(=Definitive therapy)

GPC 嫌気性菌 ブドウ球菌 CEZ (1世代) 横隔膜より上 **MSSA** PCG大量(1200~2400万U) MRSA VCM ^°こシリン**系,CLDM** ከሁለ እና ትል**系, LVFX, VCM MR-CNS** 連鎖球菌 横隔膜より下 **PRSP** 肺炎球菌 ⇒ PSSP, PISP, 溶連菌 β-ラクタマーゼ阻害薬配合薬 腸球菌 → E. faecalis, E. faecium MNZ, CMZ, カルバ、ヘ°ネム系 ペニシリン系 **GNR** 1~3世代,他 CMZ, カルバペネム系 腸内細菌群 E.coli, クレブシエラ,他・・・ESBL産生(-), ESBL産生(+) ブドウ糖非発酵菌 PIPC, CAZ(3世代), 4世代, アミノグリコシド系, カルバペネム系

緑膿菌,

マルトフィリア

ST, MINO, LVFX

臓器による例外あり

時々見かける間違い…

• 「<u>感受性が出たら</u>抗菌薬を変更しよう」

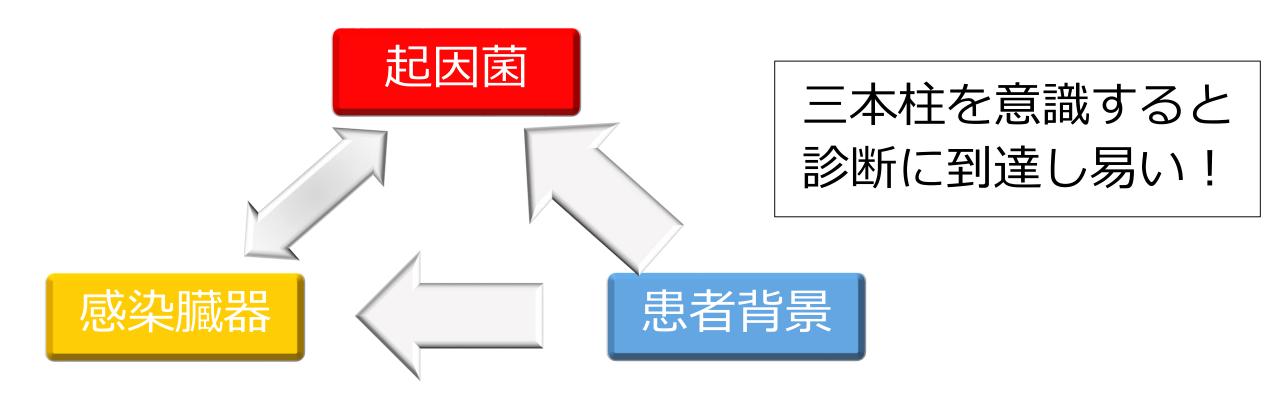
⇒ **菌名**が判明した時点で**最適な薬**が決まる場合が<u>多い</u>

例)腸球菌,黄色ブドウ球菌,連鎖球菌,等

⇔感受性まで待つ必要がある菌

例)緑膿菌,ESBL(-)大腸菌,肺炎球菌,等

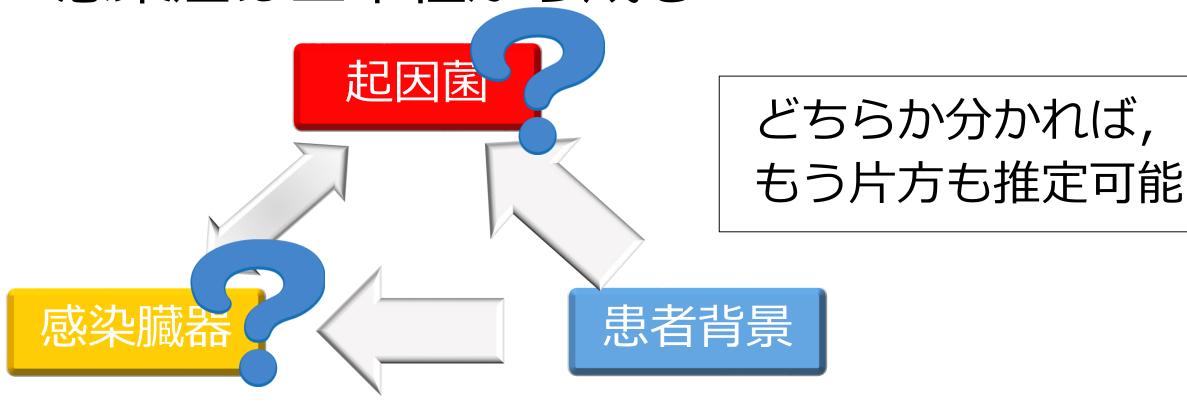
感染症は三本柱から成る



例) <u>透析</u>患者: <u>MRSA</u>による<u>菌血症</u>⇒IE, 脊椎炎…

<u>COPD</u>患者:<u>緑膿菌</u>による<u>肺炎</u>

感染症は三本柱から成る



- ◆ 抗菌薬は?
- ◆ 治療期間/治療終了の判断は?

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	急性骨髄炎	42日
・黄色ブドウ球菌 ・S.lugdunensis	4~6週*	慢性骨髄炎	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

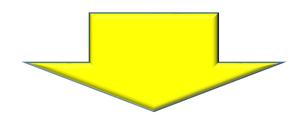
などで決まる。

- ·CRP陰性化
- ・画像の改善

では決まらない。

効果判定はどうする?

- ・肺炎のフォローに胸部Xpは必須か?
- 腎盂腎炎のフォローにCRPやWBCは必須か?



- Xpよりも酸素化,喀痰量が重要!
- データよりもバイタル,食事量が有用!

但し,感染症が改善しても他の原因で全身状態の改善が分かり辛い場合は検査に頼らざるを得ない!

CRPの変化にはタイムラグがある

- CRPの上昇は1~2日遅れる
- 入院時に軽度上昇の場合,治療開始後2~3日経過しても 入院時より高いことがしばしば
- これを効果不良と誤認しない

• その為には、CRP測定を我慢するという選択が必要なことも!

(検査しないことが有益/検査することが有害になる事例があることを認識する)

無菌でない部位からの培養検査は解釈に注意!

抗菌薬使用中の培養=「菌交代現象」の可能性大!

特に<mark>喀痰培養</mark>、特に<u>MRSA</u>・緑膿菌

治療の効果判定:培養く塗抹!

(ターゲットの菌が消えてればOK)

実際の検体での解釈

治療前の尿

塗抹 グ 弘陽性球菌 グが陰性球菌 グが陽性桿菌 2+ グが陰性桿菌 酵母 扁平上皮 3+ 白血球 有 貪食像

培養

E.coli

一致!

2+

治療中の尿

塗抹	
がラム陽性球菌	_
グが強陰性球菌	_
がが陽性桿菌	_
がが陰性桿菌	_
酵母	1+
扁平上皮	_
白血球	1+
貪食像	無

培養

E.faecium 1+ Candida.spp 1+ 乖離!

菌交代

定着

喀痰培養の解釈

・ 痰培は「質」が大事

Geckler分類 〈

1,2 = 「唾液」・・・評価に値しない。再提出

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** 』は起炎菌診断での**感度**は低いが**特異度**は高い。

しかし100%ではない・・・

NHCAPガイドライン 2011年 (医療·介護関連肺炎)

重症度と耐性菌リスクで 抗菌薬を選択

ー見良さそうだが メインは誤嚥性肺炎…

医療・介護関連肺炎診療ガイドライン

the state of the Control of the State of the

BREAKS DE CHESSES DISCONDENCY (DE CHESSES



往您近人 日本呼吸器学会

人工呼吸器装着などの集中治療を考慮す 重症で な. A 群:外来治療 C群:入院 B群:入院 D 群:入院 ₹性菌リスク(一) 耐性菌リスク (ICU 等) AMPC/CVA or SBT TAZ/PIPC マクロライド系薬 (CAM or AZM) 抗緑膿菌性カルバベネム系薬 or (IPM/CS, MEPM or DRPM) GRNX, MFLX or LVFX*10 or PAPM/B OF. CTRX *セフェム系薬 CPR*2) 抗緑膿菌性セフェム系薬 (CFPM*2) or CPR*2) マクロライド系薬 (CAM or AZM) 注射》 注射用 MTZ*3) or CLDM |耐性菌のリスク因子 在曾栄養も施行され 過去 90 日以内に抗菌 ニューキノロン ていない場合は、耐性 ただし、以前に MRSA るの群と判断。 された既往がある場合は、 (CPFX*2) or PZFX*2) (CPFX*2) or PZF2 SBT/CLDM or 注射用 AZM*30 誤嚥性肺炎疑いでは不適 誤嚥性肺炎疑いでは離気性 菌に抗菌活性を有する薬剤 と併用する。 MRSA リスク (+) MRSA リスク (+)VCM, TEIC or LZD VCM, TEIC or LZD *3 2011 年 7 月現在,本邦未発売。

「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?

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**「耐性菌の検出」**と相関

3群間で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緑膿菌・MRSAのカバーは

予後改善に寄与せず。

感染症誌 2013; 87: 739-45

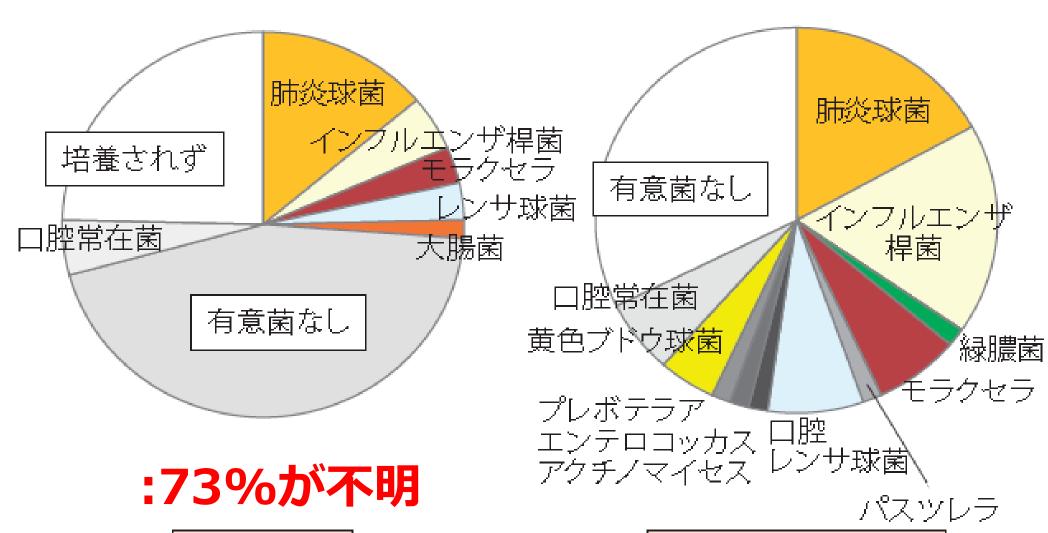
呼吸器感染症の起因菌を

より正確に調べるには?



網羅的細菌叢解析法を用いた市中肺炎の起因菌の検討

PLoS One 2013; 8: e63103



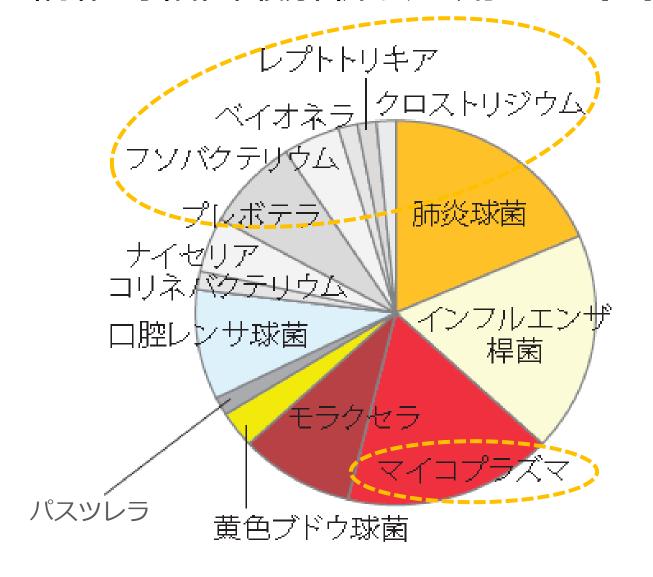
喀痰培養法

気管支洗浄液培養法

:31%が不明

網羅的細菌叢解析法を用いた市中肺炎の起因菌の検討

PLoS One 2013; 8: e63103



培養で検出され難い

- Mycoplasma 17%
- ·嫌気性菌 16%

喀痰培養を過信しない!

気管支洗浄液細菌叢解析

:遺伝子検査では確実に検出

「検出菌 ≠ 起因菌」の可能性が高いケース

- ◆ 尿培養の Candida, 黄色ブドウ球菌
- ◆ 痰培
- ◆ 創部
- ◆ ドレーン排液

の Candida,表皮ブドウ球菌

【特徴】弁や人工物に付着·定着し易い。 一方, 尿路や呼吸器感染は生じ難い。

その臓器に感染症を**生じ易い菌か?** を判断する!

「3 days rule」を知っていますか?

便培養:入院3日目以降に発症した下痢に対しては不要!

主にカンピロ・サルモネラ・病原性大腸菌等の検索が目的。

(::3日目以降に『食中毒菌』が生えることはあり得ない)

院内発症の感染性腸炎

- → C.difficile腸炎(CDI)が殆ど!
- → CD抗原/toxinが速い&確実!

院内下痢症の鑑別

- 経腸栄養剤
- ・ 腸内細菌叢の乱れ
- 薬剤の副作用

【ポイント】無駄な便培養を控える

培養結果が判明するまでの

抗菌薬はどう選ぶ?

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



→狭域~中程度スペクトラムの抗菌薬でスタート

状態が安定している場合: escalation

→感受性や効果が不良なら抗菌薬のスペトラムを広げる



狭域

誤嚥性肺炎・脊椎炎は個人的には 狭域薬から開始するescalationを推奨!

• 誤嚥性肺炎

:耐性菌力バーが予後に影響しないことが多い

• 脊椎炎

: 圧倒的に黄色ブドウ球菌が多い 培養が生えないことも多い 治療が2ヶ月以上と<u>長期戦</u> 初期の重症化が少ない=待てる

【注意】培養陰性だった場合後から狭めるのが難しい!

(MSSAかMRSA)

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 (次頁)
- 薬剤熱、肝障害、下痢、せん妄

【重度の副作用の自験例】

- ・ワイスタール® → Vit.K欠乏 → 消化管出血
- ・レボフロキサシン® → アキレス腱断裂
- ・種々の抗菌薬 → 下痢/相互作用 → ワルファリン効果 ↑ → 消化管出血
- ・セフェピム®、セフタジジム®、アネメトロ® → 意識障害
- ・バクトラミン®、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	メタボリック症候群
過敏性腸症候群	喘息	パ° -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	アトピー性疾患	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	ミオクローヌス・シ゛ストニア症候群		
胃リンパ。腫	特発性血小板減少性紫斑病		

適切な感染症診断には

非感染性発熱の鑑別

も重要

院内発症の非感染性発熱

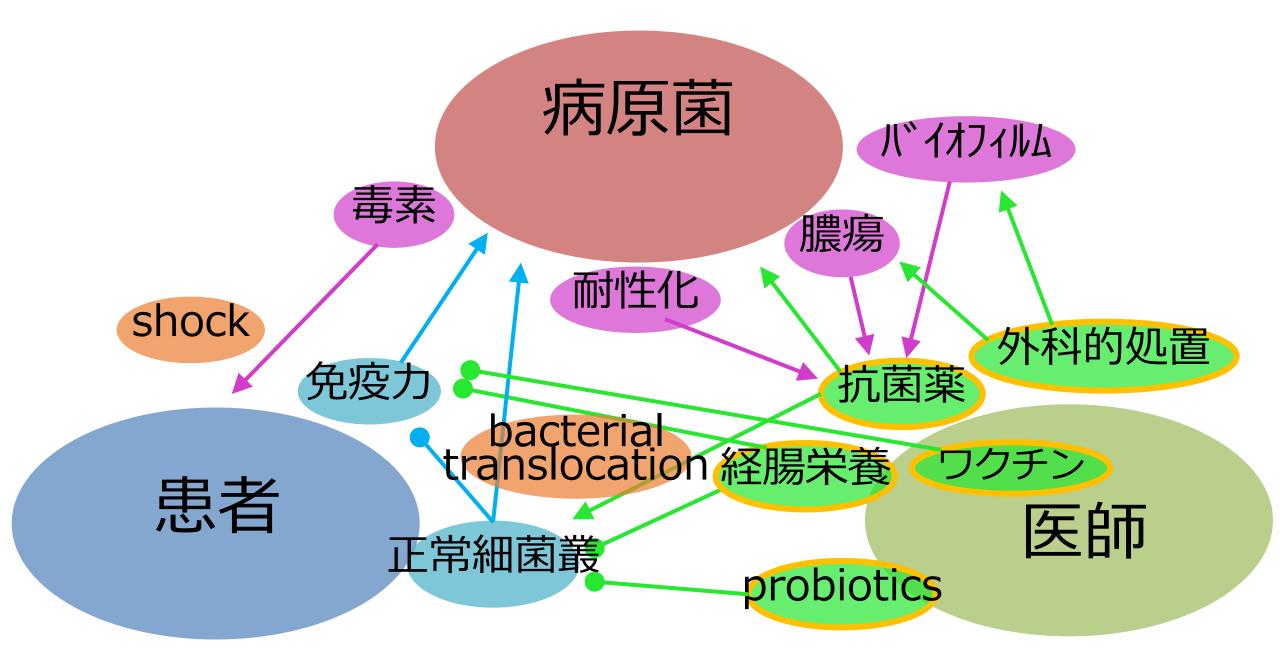
- ①アルコール・薬物離脱
- ③輸血後発熱
- ⑤脳梗塞・脳出血・クモ膜下出血 ⑥副腎不全
- ⑦心筋梗塞
- ⑨無石性胆囊炎
- ⑪誤嚥性(化学性)肺臓炎
- ③急性呼吸促迫症候群
- ⑤深部静脈血栓症・肺塞栓
- 17) 加腫
- ⑨造影剤反応
- ②褥瘡潰瘍

- ②術後発熱
- ④薬剤熱
- ペニシリン系・ セフェム系で多い
- ⑧急性膵炎
- ⑩腸管虚血・消化管穿孔
- 迎消化管出血
- 4)脂肪塞栓
- 16 痛風・偽痛風
- 18静脈炎·血栓性静脈炎
- 20腫瘍熱

『**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

抗菌薬だけじゃない!感染症治療のトライアングル



カルバペネムが無効な重要な菌

MRSA	MR-CNS	E. faecium
<u>カルバペネマーゼ産</u> ク (KPC型・O)	S. maltophilia	
レジオネラ肺炎	マイコプラズマ肺炎	クラミシ゛ア
C. difficile	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)

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 ⇔ 3世代セフェム(16~30%)

	経口抗菌薬	バイオアベイラビリティ
ペニシリン系	アモキシシリン 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,クラビット	70, 99%*
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)	バクトラミン	85%
リンコマイシン系	クリンダマイシン	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)により吸収率が低下。2時間以上空ける。

Take home message

- 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
- ・培養, 特に喀痰培養を過信しない
- De-escalationとEscalationを使い分ける
- ・抗菌薬の副作用を常に念頭に
- ・非感染性の発熱の鑑別を知る