

【第39回セミナー 講演および症例提示に関するQ&A】

平成28年8月27日（土）東京国際フォーラム開催

細川 直登 先生

カルバペネムの使用量が少ないようですが、ESBL に対しての抗菌薬はどのような種類が多いのでしょうか？

回答：ESBLs 産生腸内細菌科についてはカルバペネムが標準治療薬ですが、感受性があれば他の抗菌薬での治療が可能です。

ESBLs に対してカルバペネム以外に抗菌力を保ちうる抗菌薬は、βラクタム薬ではセファマイシン系、オキサセフェム系、βラクタム薬以外ではキノロン系、ST 合剤、アミノグリコシド系、コリスチン、ホスホマイシンが挙げられます。

βラクタム薬では、セファマイシン系抗菌薬（第2世代セフェムの内、嫌気性菌に感受性がある、基本骨格が異なる薬剤）が使用可能です。セファマイシン系抗菌薬はESBLに分解されにくく、*in vitro* ではESBLs 産生株が感受性を示す事が知られていました。

近年、AMR が問題になり、特にグラム陰性の耐性菌が大きな問題となっており、コリスチンなど以前使用されていた薬剤を耐性菌に使用する方法が注目されています。同様にセファマイシン系抗菌薬をESBLs 感染症に対し臨床応用する方法が行なわれるようになり、治療に関する論文も報告されています。

また、キノロン系抗菌薬や、ST 合剤、アミノグリコシドも感受性があれば使用可能です。ESBLs 産生株はβラクタム薬以外の抗菌薬に対する耐性機序も同時に有する事が多いと報告されていますが、治療対象の株が感受性があればキノロンなどの非βラクタム薬での治療が可能です。

腎盂腎炎の治療でなぜ CPMX だけ 7 日間なのでしょう。

回答：以下の論文で CPMX についてのみ、RCT で検証されている事が理由です。

Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):484-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60608-4. Epub 2012 Jun 21.

Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial.

Sandberg T1, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, Otto G, Settergren B, Ekman GS.

この論文では、女性の急性腎盂腎炎に対して、CPMX500mg を1日2回経口投与、7日間と14日間の2群を前向きにRCTで比較しています。その結果治癒率に有意差が無い事が示されました。

抗菌薬使用前に微生物検査を行うことが重要だと思いますが、胆汁を採取できない胆道感染症、異物が入った整形外科領域感染症ですぐに手術施行とならない場合などは、血液培養施行をもって微生物検査を施行したと考えると良いですか？

回答：血液培養は感染巣がどこであっても、菌血症を起こせば起因菌を捕まえる事が出来るので、ご指摘の通り実施してく他抱く事が重要です。ただし、局所の感染のみで菌血症を起こさない症例もございますので、出来るだけ直接の検体採取をあきらめない事も重要だと思います。「微生物検査を施行したと考えると良いか？」と言う御質問ですが、他にとれなければ抗菌薬開始前に血液培養を採取した方が良くし、とれるなら直接感染巣の検体も採取していただいた方が良くと言うのがお答えになるかと思えます。

特定薬剤の MIC を表示しない場合、診療科ドクターから不満の声はありませんか？

回答：当院では不満の声はございません。

当院は抗菌薬の採用品目が多くて困っています。よろしければ亀田総合病院の採用薬一覧を教えてください。

回答：私個人の判断で病院採用薬一覧をご提供する事は出来ませんが、基本的に一クラス一薬剤に絞られています。以下に例を挙げさせていただきます。

ペニシリン系薬は PCG、ABPC、SBT/ABPC、PIPC、TAZ/PIPC

セフェム系薬は第一世代が CEZ、第二世代が CTM、セファマイシン系が CMZ、第三世代が CTX、CTRX、抗緑膿菌活性のあるものとして CAZ、第四世代が CFPM

カルバペネム系は MEPM

キノロン系は CPMX、LVFX、MFLX

アミノグリコシド系は GM、TOB、AMK、抗結核薬として SM

抗 MRSA 薬は VCM、DAPT、LNZD、TEIC

の様な感じです。

ICT の提案に従ってくれない医師にはどのようにアプローチすればよいでしょうか。

回答：担当患者の治療に関する責任は主治医が持っています。最終的には主治医の判断で抗菌薬の選択が決定される事になると考えます。抗菌薬選択の過程で、「臨床的にこの抗菌薬を使用すべきである」と言う必然性が存在する事が望ましいと思われまますので、ICT の提案が患者の現在の状態に鑑みて、**best practice** 最適な選択である、と言うことを主治医が理解し、納得していただく事が重要だと考えられます。そのためには主治医の目的に沿って患者予後の改善を第一目的としてそれが達成出来る見込みがある事、かつ、主治医の次の患者のためにも耐性菌出現抑制の目的を同時に達成する事を説明して、実際の臨床において当該患者の治療にベストであると言う合意が形成される事が重要だと考えます。

そのような合意形成のプロセスが出来ない状況も実際にはあるかと思いますが、そのときは主治医の判断が優先される事はやむを得ないと思います。普段から合意形成のための話し合いが出来る関係を作り、抗菌薬治療については主治医から一目置かれる様な実績を積む事が重要だと考えます。

経験を積んだ主治医の場合は他の医師や ICT の意見を自分の患者の治療に取り入れる、と言う習慣が無い場合もあると思います。そのような行動変容がおこらない主治医には無理に行動変容を働きかけずに、より柔軟な姿勢を示してくれる医師、特に若手の医師の教育、育成に力を入れた方が良いと思います。経験年数の長い医師から先に引退するので、10年先を見れば全体の抗菌薬の処方行動は変わってくると思います。

笠原 敬 先生および症例 1 (奈良県立医科大学感染症センター事例)

広域抗菌薬による薬剤熱、という事例はあり得ますか？

回答：薬剤熱の発生頻度と抗菌薬のスペクトルには基本的に関連はありません。ペニシリン G やアンピシリンでも、ピペラシリン・タゾバクタムでもカルバペネムでも、どんな抗菌薬でも薬剤熱の原因になりうると考えておく方が良いと思います。

Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010;30(1):57-69.

Table 1 に薬剤熱の原因となりうる薬剤のリストがあり、多数の抗菌薬が掲載されています。

薬剤熱と考え、被疑薬から変更する場合、同系列の薬剤は避ける方が良いでしょうか？

回答：例えばペニシリンに対する I 型アレルギーの既往がある場合、少なくともペニシリン系薬の投与は避けた方が良いでしょう。原則としてはβラクタム系薬以外、例えば黄色ブドウ球菌などをターゲットとするのであればクリンダマイシンやバンコマイシンなどが良いでしょう。

しかしβラクタム系薬同士の交叉アレルギーの割合はそれほど高くはありません。報告にもよりますが、ペニシリンの皮内反応陽性の患者であっても、セファロスポリン系薬に陽性を示す割合は 2%前後、カルバペネム系薬では 1%未満、アズトレオナムは安全に投与できるとされます。

いずれにせよ、抗菌薬投与時は、状態の変化などに速やかに対応できるよう、特に初回投与時には注意して観察してください。

UpToDate® Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams

投与期間で「生涯」というのは理解できたが、保健上査定を受ける事はないのか、気になりました。

回答：抗菌薬の長期投与は査定を受けることがあります。漫然と長期間使われる場合もあるため、やむを得ないこともあると思います。本当に長期投与が必要な症例については、膿瘍がある、骨髄炎である、人工物感染であるなど、きちんと長期投与が必要な疾患である旨を明記し、症状詳記を記載して対応するしかないと思います。

症例1は最近の医療機関との最近の接触歴もないのにMRSAを疑う必要はないのではないのでしょうか。

回答：抗菌薬のカバーをどこまで広げるかは、患者の耐性菌リスクと重症度のバランスを考えなければいけません。本症例では人工物感染の可能性があることや病院への通院歴からMRSAをカバーする方針としました。

GBS低感受性に対する抗菌薬選択はPC系のみでよいのでしょうか。

回答：PCに低感受性を示すGBSによる感染症の第一選択薬は分かっていませんが、特に重症感染症の場合はペニシリンG単剤で治療するのは避けた方が良いでしょう。実際には薬剤感受性を見てからになります。セファロスポリン系薬や、βラクタム系薬のアレルギーがある場合などではバンコマイシンやクリンダマイシンなどが選択されます。

PCG4時間ごとの投与が実際にはできない病院ではCTRX1回投与という選択肢はないのでしょうか？

回答：状況によってはそのような治療も可能と考えます。

PCGはPKPD的観点から24時間持続点滴の方が良いと考えていいですか？

回答：ペニシリンGは半減期が短いことから4時間ごとの投与が原則ですが、持続点滴も可能です。どちらが良いということはなく、状況によって選択されると良いと思います。なお24時間持続点滴というのは、一度溶かしたものを24時間かけて投与するという意味ではなく、6時間毎、あるいは8時間毎に交換して持続投与するという意味です。ご注意ください。

PCGの点滴は血清K上昇に留意した場合でも100mL/1h,1日6回投与でもOKですか？

回答：ご指摘のとおり注射用ペニシリンGカリウムには100万単位あたり1.53mEqのカリウムが含まれます。1日2400万単位であれば約40mEq(約1500mg)近いカリウム負荷になりますので、腎不全患者など、カリウム制限が必要な患者では注意が必要です。

青木 洋介 先生：症例 2（佐賀大学医学部附属病院感染制御部事例）

SBT/CPZ のような標準的治療以外の薬剤は使わないようなメッセージがあった方が良いのではないか。

回答：SBT/CPZ は「広く使用され、知見が集積された薬剤」ではないと思います。

しかし、この薬剤を肝胆道系感染症に経験的に使用している先生方も多くいらっしゃると思いますし、治療効果も認められていると思います。“これから新しく採用したい抗菌薬リストを挙げて下さい”と言われた場合に、リストアップする薬剤ではないかも知れませんが、だからと言って、現行医療の範囲内で本剤を馴染もって処方している医師の選択権を取りあげることから派生する問題や混乱にも留意しておく方が良いと考えます。各医療機関の方針で決定して頂いて良いように思います。

当院では憩室炎、胆のう炎での入院時は最初から SBT/CPZ の使用が多く、改善が認められない場合は TAZ/PIPC ないしはカルバペネム系薬に変更されることが多いです。血液培養なども採られていません。重症化を防ぐための予防投与の目的もあるでしょうが、抗菌薬適正使用の点からどのように考えれば良いのでしょうか。

回答：抗菌薬投与開始前に血液培養を施行することを、ぜひ院内の診療習慣として定着させて下さい。「血液培養施行の遵守」が「SBT/CPZ の使用の見直し」以上に重要（priority が高い）と考えても良いと思います。

SBT/CPZ の使用に際しては、1g × 2/日では投与量が少ないかも知れないこと、および、腸球菌には効果がないこと、を院内で周知して下さい。

当院は培養が外注なので感受性が返ってくるのは 1 週間後です。この時点で SBT/CPZ で改善しているような事例の場合もカルバペネムに変更すべきでしょうか？

回答：適切な治療使用効果が定められていて、それらが改善している場合は、私は継続して良いと思います。感受性結果（S/I/R あるいは MIC 表示）はあくまでも参考データとしてご活用下さい。

Corynebacterium, E. faecium などグリコペプチドのみが有効な菌も接触予防策の対象とすべきでしょうか？

回答：接触予防策の対象とする必要はありません。標準予防策で OK です。

本来、これらの菌種は抗菌薬自然耐性（intrinsic resistance）を示します（特に腸球菌）。

VCM 耐性を示す菌株が分離された場合は、接触予防策の対象として対応しても良いと思います。

血管内ルートが入っていない場合に血液培養で MRCNS が 2 セットから検出された場合、

どのように考えれば良いですか？

回答：皮膚に慢性炎症がなく、標準的な手法で血液培養が施行されている場合に、2セットから検出されれば、MRCNSでも真の菌血症として考察を始める方が良いと思います。

CNSは弱毒である、という考え方がありますが。これは相対的な考え方です。

S. aureusに比較すれば毒力は弱いですが、CNSの中でS. epidermidis, S. lugdunensis, S. saprophyticusは強毒だとする考え方もあります (Veterinary Microbiology 2009, 134: 45-54)。DMを有する患者さん等で、実際に、強毒菌として臨床的に振る舞う事例も時に経験されます。

口腔内のう歯の有無、という記載が診察項目の中にありますが、う歯＝感染とは言い切れません。

回答：口腔内う歯の有無は、感染性心内膜炎のリスク因子が存在するか、という視点で考察していると思います。教科書的には歯根膿瘍が不明熱の原因である、とする記載もありました。

一般に、う歯＝感染、ではない、と広く理解されていると思います。

吉澤先生および症例3（東邦大学医学部微生物感染症学講座事例）

腸腰筋膿瘍（人工血管感染症などの合併症がない場合）の標準的抗菌薬治療期間を教えてください。

回答：膿瘍の治療の原則は、ドレナージです。腸腰筋膿瘍の適切な治療期間に関するエビデンスレベルの高い報告はほとんどありませんが、膿瘍ドレナージ後2週間程度と記載しているレビューがあります (Postgrad Med J. Aug;80(946):459-62, 2004)。患者さんの全身状態などからどうしてもドレナージできない場合は、膿瘍が消失するまで投与される場合がありますが、しばしば器質化して消失しない場合もあるので、当方は少なくとも4-6週間は投与するようにしています。また、腸腰筋膿瘍はしばしば椎体炎に合併するので、椎体炎の有無について検索する必要があります。椎体炎がある場合には、椎体炎の治療に準じて投与期間を設定します。

黄ブ菌血症で治療期間が最低14日となっていますが、血培陰性後14日間と考えるべきですか？

回答：黄色ブドウ球菌の菌血症は、原則28日が推奨されておりますが、感染性心内膜炎が否定され、血管内異物がなく、初回血培陽性から2-4日後に採取した血培が陰性で、適切な抗菌薬投与後72時間以内に解熱した場合には14日でもよいとされています。従って、これらを満たす場合に、血培陰性後14日間としてよいと思います (Johns Hopkins ABX

guide)。なお、IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection 2009 には、「抗菌薬の治療期間は、血液培養が陰性化した最初の日を治療開始 1 日目とする」といった記載があります。

がん化学療法では PICC や中心静脈ラインを必要とすることが多いですが、やはり中心静脈カテは菌陰性化を確認してから確保する方がよいですか？

回答：菌血症の状況下に血管内異物を留置することは、可能な限り避けた方がよいですが、その理由を示した明確な成績はありません。症例に応じた対応が必要となりますが、可能であれば、適切な抗菌薬療法開始後、血培陰転化確認してから挿入をすることが望ましいと思います。やむを得ず菌血症下に挿入する場合は、血培をフォローして、持続陽性とならないかどうか注意深く観察することが推奨されます。

スライドでは横隔膜より下の嫌気性菌には CLDM 有効とありますが、バクテロイデス属は耐性化傾向があると思いますが、いかがでしょうか？

回答：ご意見ありがとうございます。バクテロイデス属菌の本邦における薬剤感受性分布を調査した報告では、*B.fragilis* の感性率は 70%ですが、その他の *Bacteroides spp.* では 31.8- 50%と低い事が示されています (J Infect Chemother 18:816-826, 2012)。ご指摘のように、*Bacteroides spp.*のクリンダマイシンに対する耐性化は懸念される場所ですので、自施設の Antibigram を参考に、エンピリックセラピーをご選択頂ければと思います。

IE の事例で eGFR が 30mL/min 前後の際に empiric に GM を使用する場合、1mg/kg x 1 で開始を提案していますが、これで良いでしょうか？

回答：腎機能が低下した IE 患者における併用療法としての GM 投与量に関して、明確なエビデンスはなく、難しい判断となります。2015 年発行の AHA IE ガイドライン(Circulation. 2015;132(15):1435-86.)では、原因菌によりセフトリアキソンが併用薬として使用できる場合はセフトリアキシソンの使用や、クレアチニンクリアランスが 30 未満の場合、GM 投与しない事が推奨されています。当院においても、eGFR 30 前後と腎機能障害を認めている場合、empiric セラピーとしての GM 併用は推奨しておりません。併用する場合は、注意深く血中濃度をモニタリングすることが推奨されます。

IE の抗菌薬治療で GM を使用する場合、1 日 1 回投与なのか、2~3 回分割投与なのか、どちらが良いのでしょうか。

回答：御質問ありがとうございます。これまでは動物モデルにおける分割投与の有効性が認められたことから、慣習的に分割投与が推奨されていました。近年、PK/PD 理論の構築及び臨床成績に基づき、原因菌により 1 日 1 回投与推奨にかわっています。2015 年発行の AHA IE ガイドライン(Circulation. 2015;132(15):1435-86.)では、口腔内レンサ球菌や黄色

ブドウ球菌に対しては1日1回投与、腸球菌や *Abiotrophia* などの栄養要求性の高いレンサ球菌に対しては分割投与が推奨されています。

カンジダ血症のみでなく、全ての菌血症において「菌陰性化確認後 2 週間の治療継続」を推奨するほうが良いのではないのでしょうか。

回答: ご意見ありがとうございます。菌血症の治療期間に関しては、Sanford 熱病では 10-14 日間、との記載があります。実際、カテーテル由来菌血症を例にした場合、起炎菌別に投与期間が異なることが記載されています (IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection 2009 ; Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1-45) ので、エビデンスに基づいた治療期間を設定する場合には、これらのガイドを参考にすることが推奨されます。しかしながら、症例ごとに病態は異なるので、ケースバイケースで多少の調整を行うことは実際の臨床の間では行われていると思います。

松元 一明 先生

小児には VCM の TDM 要らない、という ICD の意見がありましたら本当でしょうか？

回答: 抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版に記載がありますように、小児における VCM の TDM は必須です。小児においては、 $AUC/MIC \geq 400$ を達成するために、トラフ値として $10 \sim 15 \mu\text{g/mL}$ を目標としますが、添付文書通りの投与方法だとトラフ値は、かなり低値 (約 $5 \mu\text{g/mL}$) を示し、有効性が低下したり、耐性菌が発現したりする可能性があります。また、トラフ値が $15 \mu\text{g/mL}$ 以上になると、有意に腎障害の発現率が上昇しますので、トラフ値 $10 \sim 15 \mu\text{g/mL}$ を目標に TDM を実施します。

大曲 貴夫 先生

白内障のような眼科手術の際に経口抗菌薬の予防内服の必要性はあるのでしょうか。

回答: 白内障手術の予防抗菌薬としてはセファゾリン静注が一般的です。ガイドライン。内服抗菌薬での予防効果は明らかではありません。

腸球菌らしい血液培養が判明して、フェシウムとフェカーリスの判定まで 24~48 時間が必要ですが、重症度にもよると思いますが、VCM とペニシリン系とどちらを投与すべきでしょうか。

回答: この場合通常はバンコマイシンで治療開始となります。軽症の場合で、医療関連感染の可能性が低い場合に限っては、アンピシリンで開始しても良いかもしれません。ただし慎重に経

過を追う必要があります。エンピリックセラピーとしての両薬剤の併用については、その効果について十分なデータがありません。