

専攻医教育プログラム 1

抗菌薬使用法

愛知医科大学 産婦人科

野口 靖之

Contents

- 総論

抗菌薬の選択と使用法

- 各論

淋菌・クラミジア感染症

骨盤内炎症性疾患

術後感染予防抗菌薬

- おわりに

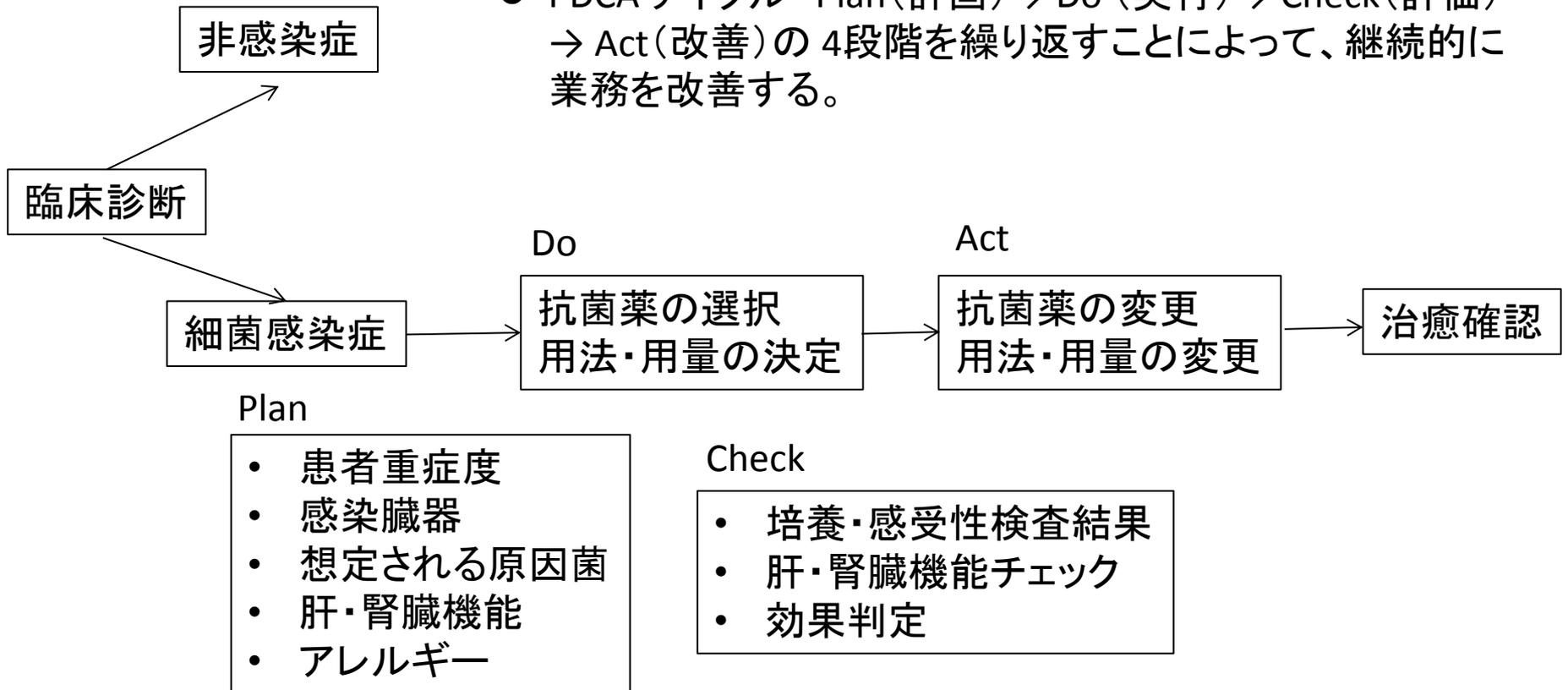
耐性菌に関する今後の問題点

抗菌薬の選択

- 初期治療（empirical therapy）
感染症を疑うが、原因菌や感受性結果が不明な状態で行う抗菌薬投与
- 標的治療（target therapy, definitive therapy）
培養結果と薬剤感受性試験の結果が判明後に行う抗菌薬投与
- 予防投与将来的に発生する可能性のある感染症に対して行われる抗菌薬投与。抗菌薬術前投与。

抗菌薬使用のフローチャート

- 生産や品質管理の管理に用いられるPDCAサイクルに例えられる。
- PDCAサイクル Plan(計画)→ Do(実行)→ Check(評価)→ Act(改善)の4段階を繰り返すことによって、継続的に業務を改善する。



淋菌感染症

淋菌感染症におけるセフトリアキソン(CTRX)耐性の1例

山元博貴、雑賀 威、保科眞二、岩破一博、北脇 城
京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学
三菱化学メディエンス、保科医院

日本感染症学会誌vol.21, No1 2010

31歳女性、京都の生産業従事者の咽頭からセフトリアキソンに高度耐性を持つ
多剤耐性淋菌検出

| 一般名 | 商品名 | MIC (μ g/ml) | 感受性 |
|----------|--------|-------------------|--------|
| セフトリアキソン | ロセフフィン | 2 | 0.25 > |
| セフィキシム | セフspan | 8 | 0.25 > |
| アジスロマイシン | ジスロマック | 0.5 | 2 > |
| レボフロキサシン | クラビット | 32 | 0.03 > |
| アモキシリン | サワシリン | 4 | 0.12 > |

この報告は、スウェーデンの研究施設を介して発信され、世界を震撼させる。

Scientists Discover Drug-Resistant Gonorrhea 'Superbug'

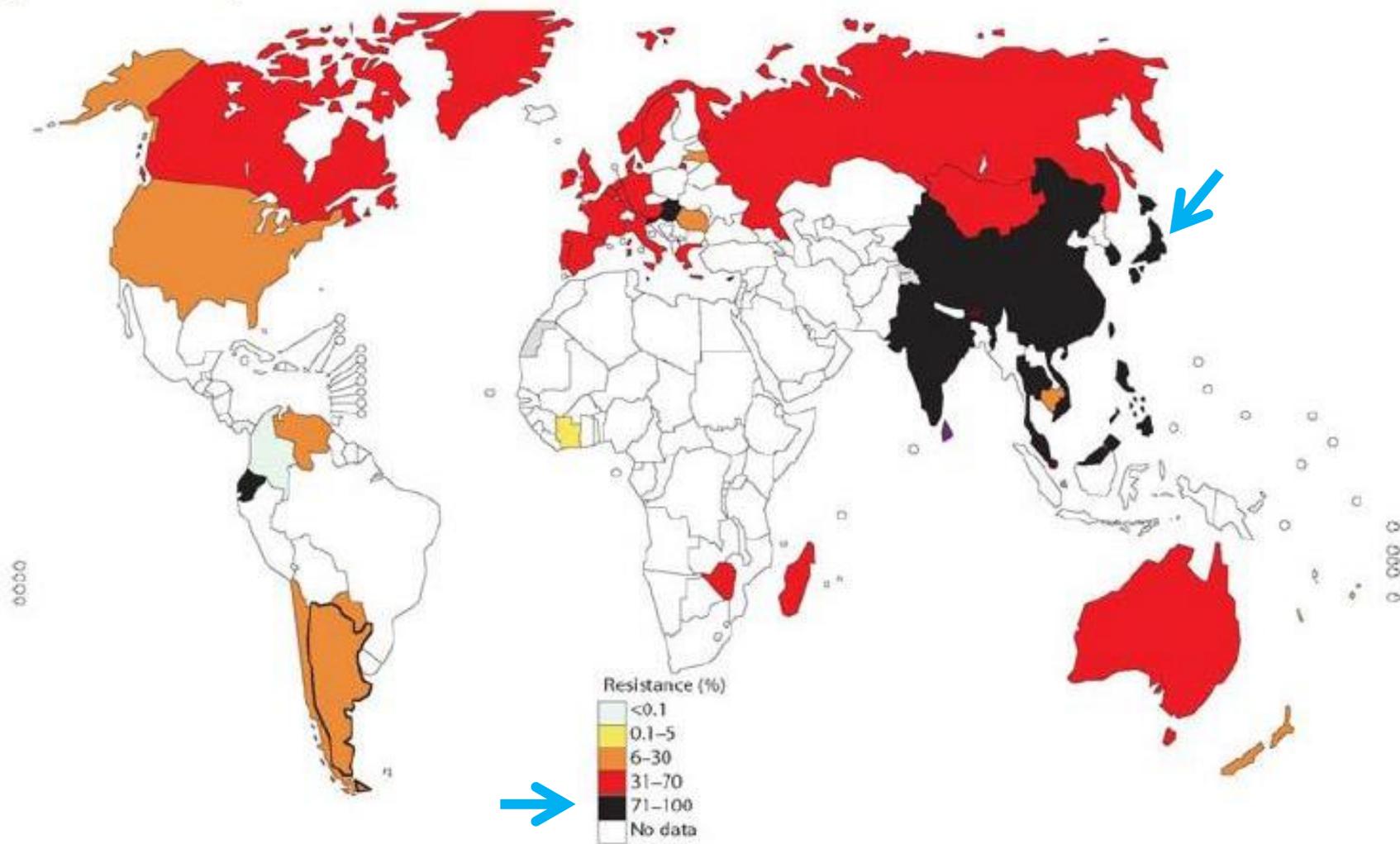
By Laura BlueLaura, July 11, 2011

A new, untreatable strain of the sexually transmitted disease gonorrhea has been discovered in Japan, according to an international team of infectious disease experts. **The strain, named H041, is resistant to all known forms of antibiotics.**

"This is both an alarming and a predictable discovery," Dr. Magnus Unemo said in a statement about H041. Unemo, based at the Swedish Reference Laboratory for Pathogenic Neisseria, worked with Japanese colleagues to characterize the new H041 multidrug-resistant gonorrhea strain.

- ・ **この報告によりWHOは、薬剤耐性淋菌ナショナルサーベイランス必要性を提言。**
- ・ **今後はセフトリアキソンで治療を行っても治癒確認が必要となる。**

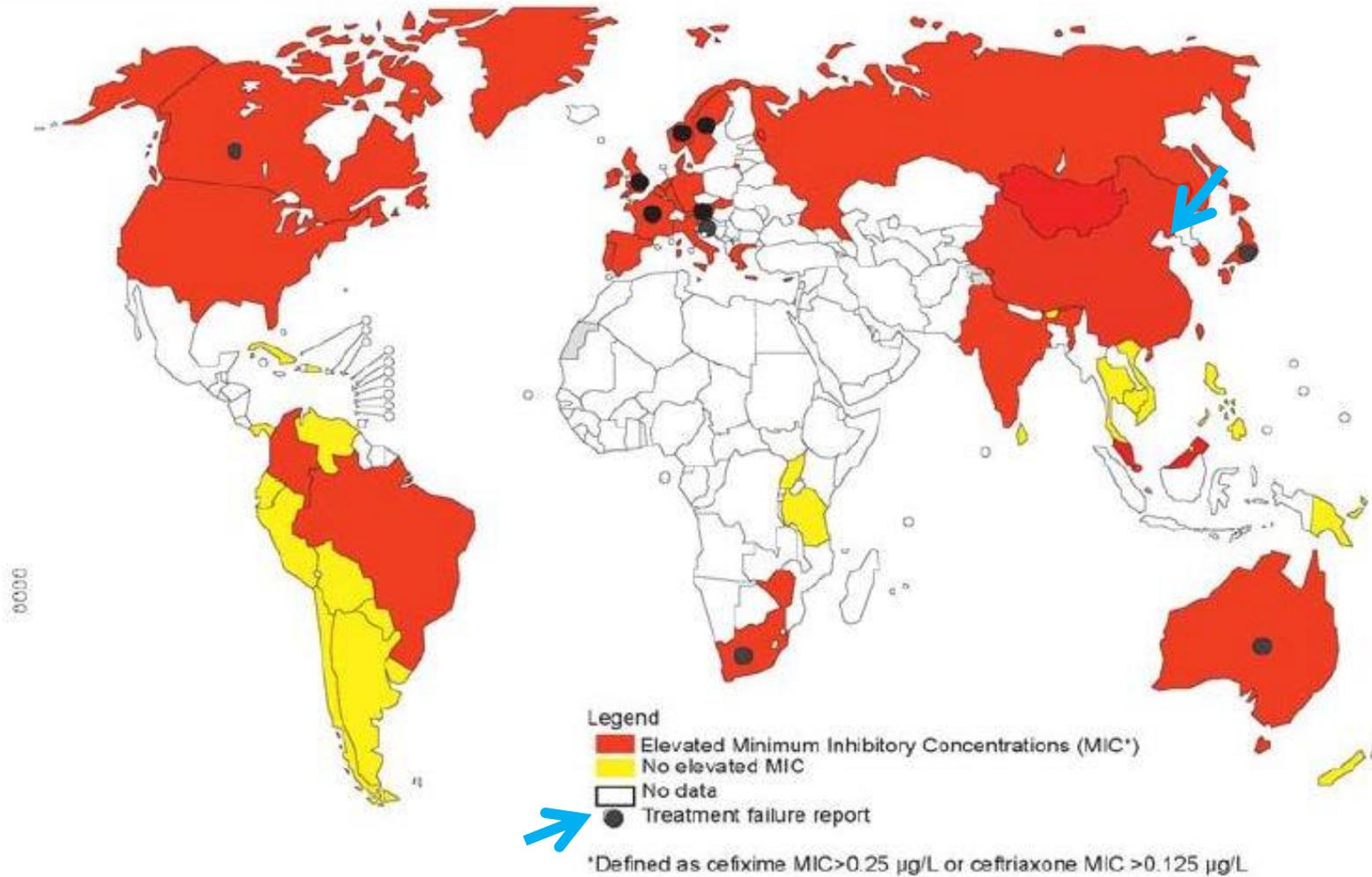
国別にみたキノロン耐性淋菌の検出頻度（2010）



Source: GASP 2013

Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Program (WHO)

国別にみたセフィキシム／セフトリアキソン低感受性淋菌の検出頻度（2010）



Source: GASP 2013

Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Program (WHO)

京都と大阪で検出された薬剤耐性淋菌の感受性頻度 2010-2011

| | Total strains (%) | Number of strains (%) | |
|--------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------|
| | | Kyoto | Osaka |
| Ciprofloxacin MIC ^a | | | |
| Susceptible (≤ 0.06) | 31 (20.5) | 8 (17.8) | 23 (21.7) |
| Intermediate (0.12-0.5) | 1 (0.7) | 0 (0) | 1 (0.9) |
| Resistant (≥ 1) | 119 (78.8) | 37 (82.2) | 82 (77.4) |
| Penicillin G MIC ^a | | | |
| Susceptible (≤ 0.06) | 2 (1.3) | 0 (0) | 2 (1.9) |
| Intermediate (0.12-1) | 84 (55.6) | 18 (40) | 66 (62.3) |
| Resistant (≥ 2) | 65 (43.0) | 27 (60) | 38 (35.8) |
| Cefixime MIC ^a | | | |
| Susceptible (≤ 0.06) | 48 (31.8) | 13 (28.9) | 35 (33.0) |
| Intermediate (0.12-0.25) | 100 (66.2) | 29 (64.4) | 71 (67.0) |
| Resistant (≥ 0.5) | 3 (2.0) | 3 (6.7) | 0 (0) |
| Azithromycin MIC ^a | | | |
| Susceptible (≤ 0.25) | 111 (73.5) | 29 (64.4) | 82 (77.4) |
| Intermediate (0.5) | 36 (23.8) | 14 (31.1) | 22 (20.8) |
| Resistant (≥ 1) | 4 (2.6) | 2 (4.4) | 2 (1.9) |
| Ceftriaxone MIC ^a | | | |
| Susceptible (≤ 0.06) | 124 (82.1) | 31 (68.9) | 93 (87.7) |
| Intermediate (0.12-0.25) | 27 (17.9) | 14 (31.1) | 13 (12.3) |
| Resistant (≥ 0.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

^aMinimum inhibitory concentration (MIC) in $\mu\text{g/ml}$.

志牟田健ら京都府と大阪府における2010-2011年に分離された淋菌株の性状解析 日性感染症会誌23巻1号

国内における淋菌治療薬の変遷

1980

1990

2000

2010

ペニシリナーゼ産生菌

ペニシリン

キノロン耐性菌

ペニシリン結合蛋白2
(PBP2)の変異

第1選択

キノロン

経ロセフェム

セフィキシム
(セフспан)

静注用セフェム

セフトリアキソン
(ロセフィン)

第2選択

スペクチノマイシン

(トロビシン)

アジスロマイシン

(ジスロマック)

淋菌感染症の治療薬

| | 一般名 | 商品名 | 含有量 | 使用方法 |
|-----|-----------|-------|-----------|-----------------|
| 注射薬 | セフトリアキソン | ロセフィン | 1.0g/バイアル | 1.0g静注・単回投与 |
| | スペクチナマイシン | トロビシン | 2.0g/バイアル | 2.0g筋注(臀部)・単回投与 |

すべての経口抗菌薬は、淋菌を確実に治療することができない。

クラミジア・淋菌同時検査による診断と治療の流れ

淋菌を経口抗菌薬で治療した場合は、治療効果判定は必須

治癒判定(核酸増幅法)

セフトリアキソン1g 単回静注

淋菌陽性

分離培養検査

or

核酸増幅法*
(同時検査推奨)

クラミジア陽性

アジスロマイシン1g 単回
レボフロキサシン 500mg7日間など

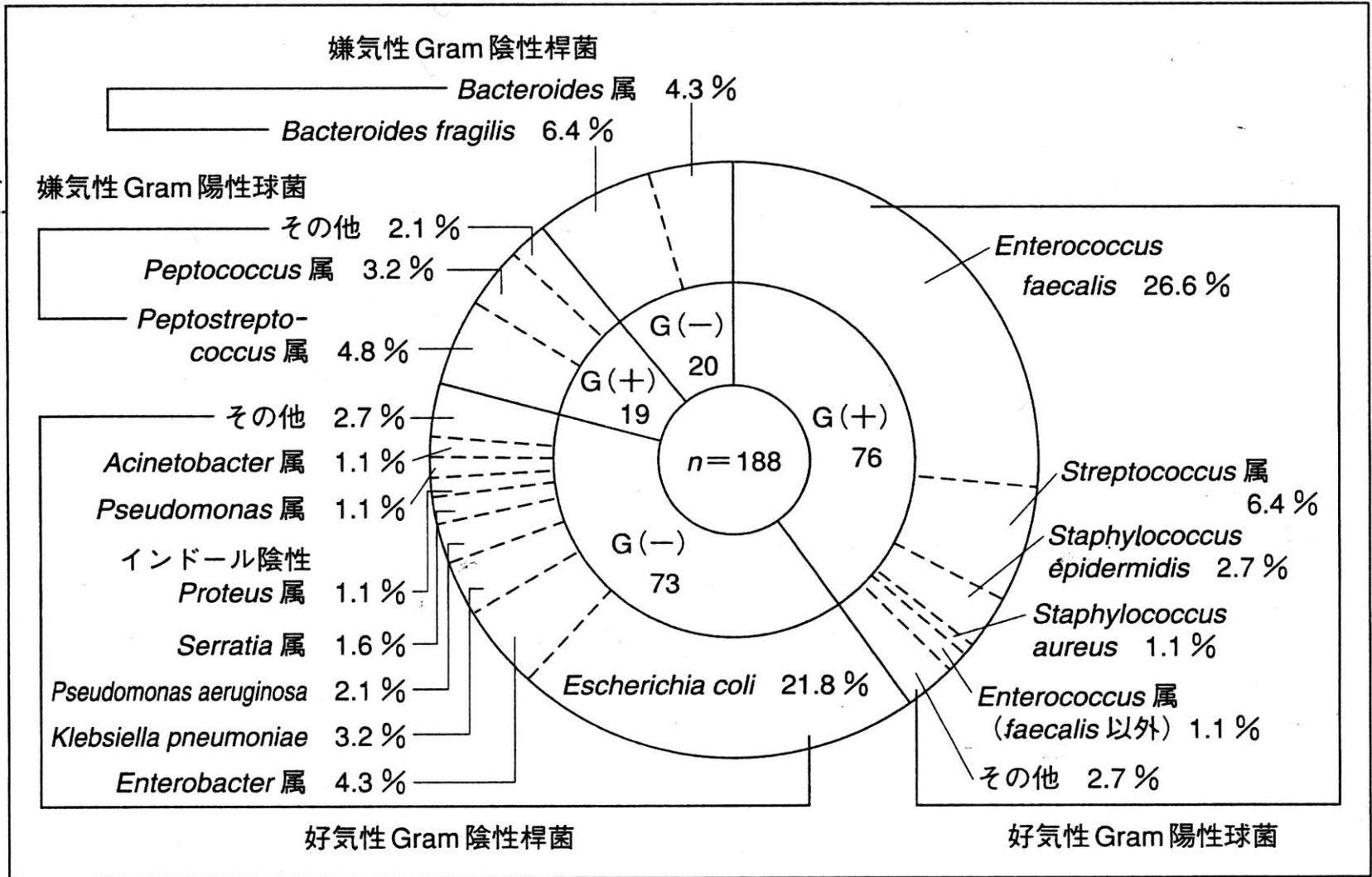
治癒判定(核酸増幅法)

- 帯下異常
- 不正出血
- 下腹部痛
- 右上腹部痛

* 採取後の適切な検体管理が不可であれば核酸増幅法を推奨

骨盤内炎症性疾患

産婦人科領域の感染症



(保田仁介：最新・感染症治療指針，1998；pp172-179，

骨盤内炎症性疾患(PID)に対する抗菌薬

| 経口剤 | 一般名 | 商品名 | 使用方法 |
|-----------------------------|---------------|----------|--------------------------|
| セフェム系 | セフカペン | フロモックス | 1回100mg、1日3回、5～7日間 |
| β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系 | スルタミシリン | ユナシン | 1回375mg、1日2～3回、5～7日間 |
| | クララン酸・アモキシシリン | オーグメンチン | 1回250mg、1日3～4回、5～7日間 |
| ニューキノロン系 | レボフロキサシン | クラビット | 1回500mg、1日1回、5～7日間 |
| | トスフロキサシン | オゼックス | 1回150mg、1日3回、5～7日間 |
| | シプロフロキサシン | シプロキサン | 1回100～200mg、1日3回、5～7日間 |
| | | | |
| 注射剤 | 一般名 | 商品名 | 使用方法 |
| セフェム系 | セフメタゾール | セフメタゾン | 1回1～2g、1日2回、5～7日間 |
| | フロモキセフ | フルマリン | |
| | セフピロム | セフピロム硫酸塩 | |
| | セフトリアキソン | ロセフィン | 1回1～2g、1日1～2回、5～7日間 |
| β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系 | タゾバクタム・ピペラシリン | ゾシン | 1回4.5g、1日3回、5～7日間 |
| | スルバクタム・アンピシリン | ユナシン-S | 1回3g、1日2～4回、5～7日間 |
| マクロライド系 | アジスロマイシン | ジスロマック | 1回0.5g、1日1回、3～5日間 |
| 新規注射薬 | メロニダゾール | アネメトロ | 1回0.5g、1日3～4回、5～7日間 |
| 新規注射薬 | レボフロキサシン | クラビット | 1回0.5g、1日1回60分かけて、5～7日間 |
| | | | |
| 併用薬: 重症例には併用可 | 一般名 | 商品名 | 使用方法 |
| 注射用アジスロマイシン 1回0.5g 1日1回に加えて | メロニダゾール | フラジール | 1回500mg、1日3～4回、内服 |
| | クリンダマイシン | ダラシン | 1回150mg、1日3～4回、内服 |
| | | ダラシンS | 1回300mg、1日2～4回、静注/筋注 |
| | ミノサイクリン | ミノマイシン | 1回100～200mg、1日1～2回、内服/静注 |

術後感染予防抗菌薬

術後感染予防抗菌薬

予防抗菌薬(術前・術中・術後)

手術

- 術後感染
 - 手術部位感染
- Surgical site infection (SSI)

なし

あり

治療抗菌薬

術後感染予防抗菌薬投与のタイミング

- 術前投与
切開の1時間前以内に投与を開始する。
- 術中再投与
長時間手術の場合には術中の追加再投与が必要(セファゾリン(CEZ)では3~4時間ごと)。
短時間に1,500 mL以上の大量出血が認められた場合、決められた再投与間隔を待たずに追加投与を考慮。
- 術後投与
セファロスポリン系薬では8時間毎(1日3回)、術後24時間が基本。初回術後投与は術前投与もしくは最終の再投与から8時間後。

創クラス分類

| 創クラス | 定義 |
|--------------------------------------|--|
| I. 清潔創 clean wound | 1. 炎症のない非汚染手術創, 2. 呼吸器, 消化器, 生殖器, 尿路系に対する手術は含まれない, 3. 1期的縫合創, 4. 閉鎖式ドレーン挿入例, 5. 非穿通性の鈍的外傷 |
| II. 準清潔創 clean-contaminated wound | 1. 呼吸器, 消化器, 生殖器, 尿路系に対する手術, 2. 著しい術中汚染を認めない場合が該当, 3. 感染がなく, 清潔操作がほぼ守られている胆道系, 虫垂, 膣, 口腔・咽頭手術, 4. 開放式ドレーン挿入例, 5. 虫垂炎, 胆嚢炎, 絞扼性イレウス (小範囲) で, 周囲組織・臓器を汚染することなく病巣を完全に摘出・切除した症例 |
| III. 不潔創 contaminated wound | 1. 早期の穿通性外傷 (事故による新鮮な開放創), 2. 早期の開放骨折, 3. 清潔操作が著しく守られていない場合 (開胸心マッサージなど), 4. 術中に消化器系から大量の内容物の漏れが生じた場合, 5. 胃十二指腸穿孔後 24 時間以内, 6. 適切に機械的腸管処置が行われた大腸内視鏡検査での穿孔 (12 時間以内), 7. 急性非化膿性炎症を伴う創 |
| IV. 汚染-感染創 dirty-infected wound | 1. 壊死組織の残存する外傷, 2. 陳旧性外傷, 3. 臨床的に感染を伴う創, 4. 消化管穿孔例 (クラス III, 5, 6 以外) |

「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」
日本化学療法学会/日本外科感染症学会

術後感染予防抗菌薬の推奨抗菌薬，投与期間（産科）

| | | | | | | | | | |
|--------|--------------------------------------|--------|------|-------------------------------|--|----------------|--------|------------------|---|
| クラス I | 帝王切開術（未破水） | A-I | 1～1E | CEZ | CLDM+アミノグリコシド系薬 | 単回 | A-I | 4～6L | 抗菌薬は術前ケラップ後ではなく、手術前1時間以内に投与（B-I, 文献 14, 17～20）。 術前の消毒薬を用いた陰洗浄は感染を減少させる（文献 19）。 母体 B 群 溶連菌保有者は、母子感染予防のため術前除菌の必要がある。術前の B 群 溶連菌 薬物にはペニシリン系薬を使用する。 |
| クラス II | 帝王切開術（破水）：胎膜 B 群 溶連菌保有陰性（除菌された場合も含む） | C1-III | 3～1E | CMZ, FMOX | CLDM+アミノグリコシド系薬 | 単回 | C1-III | 4, 8～10, 12（4～5） | |
| クラス II | 帝王切開術：胎膜 B 群 溶連菌 薬物陰性/不明 | C1-III | 3～1E | SMZ/AMP C | CLDM+アミノグリコシド系薬 | 単回 | C1-III | 4, 8～10, 12（4～5） | |
| クラス II | 産前手術 | C1-III | | CMZ, FMOX, SMZ/AMP C, CEZ+MNZ | CLDM+アミノグリコシド系薬, MNZ+ [アミノグリコシド系薬, キノロン系薬]+MNZ | 単回 | C1-III | | ①MNZは胎児男への影響から帝王切開では使用不可だが、本手術では適応となる。 ②緊急の場合を除き、可能な限り術前のケラップ・淋菌スクリーニング後に手術を行う。 |
| クラス II | 産前手術（ケラップ薬物陰性/不明） | C1-III | | CIPFX+MNZ, IPZFX+MNZ | マクロライド系薬+アミノグリコシド系薬 | 単回 | C1-III | | |
| クラス II | 産前手術（淋菌陽性） | C1-III | | CTBX+MNZ | AZM+CLDM | 単回 | C1-III | | 疫学上、女性の淋菌感染症の頻度は低率のため、不明の場合は通常の産前手術と同様な予防抗菌薬の使用を行う。代替薬としてのAZMはAZM-SR 2g 経口が望ましい。 |
| 婦人科 | | | | | | | | | |
| クラス I | 再発性子宮頸がん（頸摘手術） | C1-III | | CEZ | CLDM, VCM | 単回（長時間手術では再投与） | C1-III | | |
| クラス I | 再発性子宮頸がん（頸摘手術）：高リスク4、悪性腫瘍に対する拡大切除 | C1-III | | CEZ | CLDM, VCM | 24 時間 | C1-III | | 拡大手術として子宮も摘出する場合はクラス II。 |

「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」
日本化学療法学会/日本外科感染症学会

術後感染予防抗菌薬の推奨抗菌薬，投与期間(婦人科)

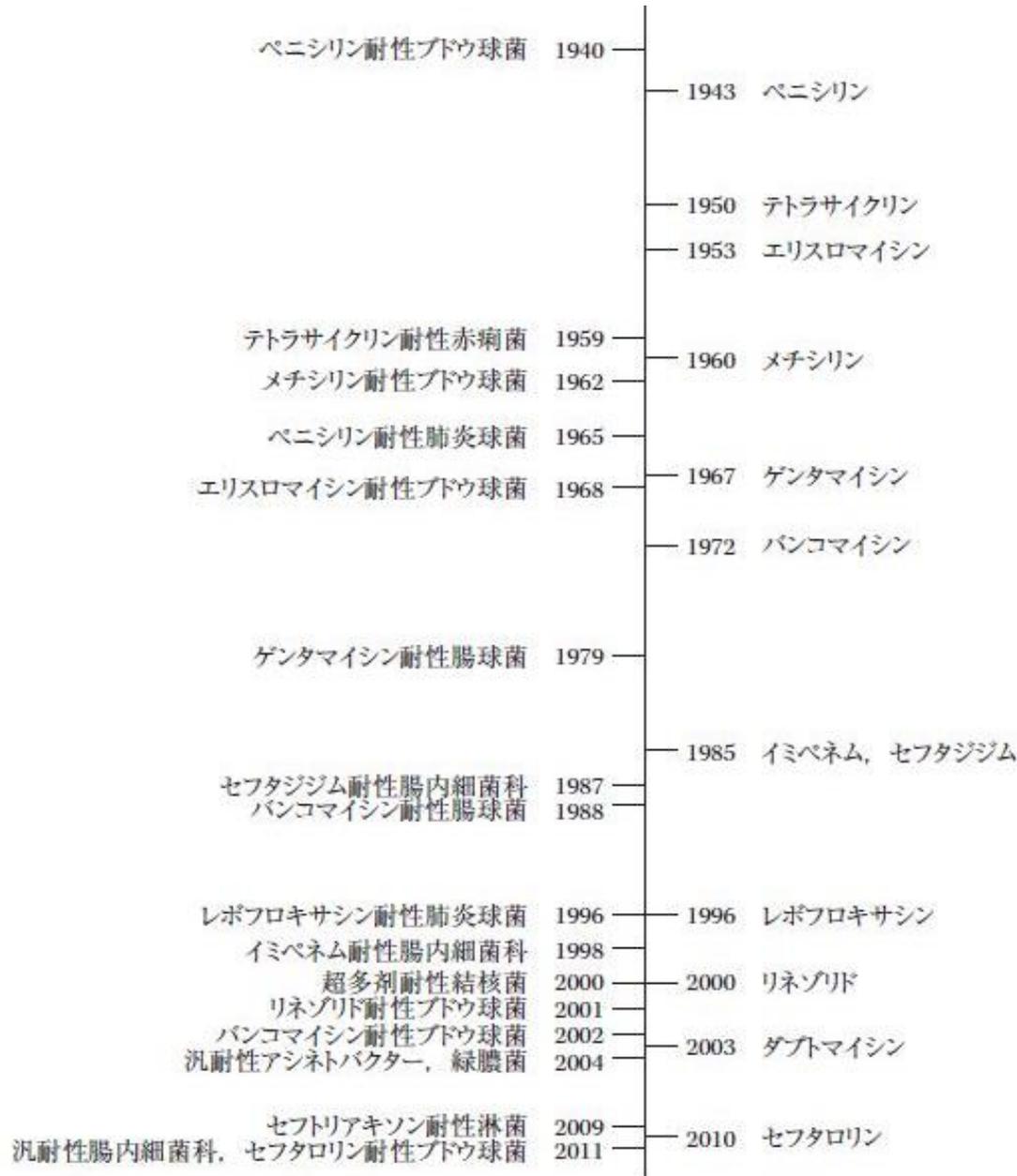
| 別分類 | 術式 | 予防抗菌薬の選定 | | 推奨 抗菌薬 | β-ラクタム系抗菌薬 アレルギー患者での 代替薬 | 投与期間 | | | 備考 |
|--------|---|-----------------------------|----------------|-------------------------------------|--|-----------------|-----------------------------|--------------|----|
| | | 推奨 グレード/ エビデンス レベル | 文献 | | | 単回または 術後短期 | 推奨 グレード/ エビデンス レベル | 文献 | |
| クラス I | 経膈腔手術 (腹腔鏡下手術) | C1-III | | CEZ | CLDM, VCM | 単回 (長時間手術では再投与) | B-II | 1) | |
| クラス II | 腹式子宮摘出術 (開腹手術) | A-I | 2~4) | CMZ, FMOX, SST/ABPC, CEZ +MNZ | CLDM+アミノグリコシド 系薬, MNZ+アミノグリ コシド系薬, キノロン系 薬+MNZ | 単回 (長時間手術では再投与) | A-I | 2, 9, 14) | |
| クラス II | 腹式子宮全摘術 (開腹手術) : SM リスク因子あり, 悪性腫瘍に対する 拡大切除 | C1-III | 11~14) | CMZ, FMOX, SST/ABPC, CEZ +MNZ | [アミノグリコシド系薬 or キノロン系薬] +MNZ, [アミノグリコシド系薬 or AZT or キノロン系薬] +CLDM | 24 時間 | C1-III | | |
| クラス II | 腹式子宮摘出術 (腹腔鏡下手術) | C1-III | 11, 26) | CMZ, FMOX, SST/ABPC, CEZ +MNZ | [アミノグリコシド系薬 or キノロン系薬] +MNZ, [アミノグリコシド系薬 or AZT or キノロン系薬] +CLDM | 単回 (長時間手術では再投与) | C1-III | 1) | |
| クラス II | 腹式子宮全摘術 (腹腔鏡下手術) : SMリスク因子あり, 悪性腫瘍に対す る拡大切除 | C1-III | 11~14) | CMZ, FMOX, SST/ABPC, CEZ +MNZ | [アミノグリコシド系薬 or キノロン系薬] +MNZ, [アミノグリコシド系薬 or AZT or キノロン系薬] +CLDM | 24 時間 | C1-III | | |
| クラス II | 腹式子宮摘出術 | C1-III | 1~4, 14~21) | CMZ, FMOX, SST/ABPC, CEZ +MNZ | [アミノグリコシド系薬 or キノロン系薬] +MNZ, [アミノグリコシド系薬 or AZT or キノロン系薬] +CLDM | 単回 (長時間手術では再投与) | C1-III | 1, 9, 14) | |

耐性菌に関する今後の問題点

増加傾向にある耐性菌

- MRSA
- 耐性肺炎球菌
- ESBL産生菌
- VRE (バンコマイシン耐性腸球菌)
- カルバペネム耐性腸内細菌
- 多剤耐性アシネトバクター
- MDRP (多剤耐性緑膿菌)

抗菌薬開発の歴史と耐性菌の発現について



新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言
ファクトシート

Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 (CDC)

抗菌薬開発の問題

耐性菌に対抗する抗菌薬の開発は？

- 抗菌薬は、高血圧、高脂血症、糖尿病などの慢性疾患に比べて投与期間が短い。このため、使用される頻度が高くても、企業に利益をもたらさない。
- 多くの企業は抗菌薬の開発から撤退し、新たに承認される抗菌薬がほとんど出てない状況。
- 現在、販売されている抗菌薬を適正に使用し、耐性菌の増加を防ぐ意識を持つ。