

2023年

ナースの星WEBセミナー

病院薬剤師が知っておきたい 抗菌薬適正使用の知識と連携のコツ

日本大学薬学部
薬剤師教育センター
西 圭史

抗菌薬の歴史の1世紀



1928年

フレミング博士が
抗菌薬ペニシリンを発見



1940年代

多くの感染症患者を救う一方
耐性菌が出現



1960年代

抗菌薬を開発・発売しても
次々と耐性菌が出現



現在まで

抗菌薬の不適切な使用等により
世界各地に耐性菌が拡大



みんなで取り組もう 薬剤耐性問題

of the people, by the people, for the people.

20世紀の偉大な発見・抗菌薬を人類共通の財産として、築いていくために。

薬剤耐性問題の克服には、国、医療関係者・患者、さらには人と動物の垣根を超えた

“One Health”のアクションが求められています。

“One Health”のアクション

「あきらめない」



耐性菌に有効な新薬の開発

「生みださない」



抗菌薬の適正使用の徹底

「見逃さない」



耐性菌の継続的な監視

「共に取り組む」



世界規模で薬剤耐性問題に臨機一致

耐性菌は死亡率が高い

原因菌	死亡率	
	耐性菌	感性菌
大腸菌	32%	17%
黄色ブドウ球菌	23.6%	11.5%
肺炎桿菌	43.8%	12.5%
Acinet. baumannii	16.4%	5.4%

ReAct, Action on Antibiotic Resistance 2012 を基に作成

問 327 近年、薬剤耐性 (antimicrobial resistance : AMR) の対策は、医療現場における重要な課題の一つになっている。AMR 対策として適切なのはどれか。2つ選べ。

- ① 医療機関内における広域スペクトラムの抗菌薬の使用状況を調査する。
- 2 職員や患者に対し、インフルエンザワクチン接種を推奨する。
- ③ スタンダード・プリコーションを徹底する。
- 4 入院患者に対し、手すりを伝って廊下を移動するよう推奨する。

第105回 (2020) 薬剤師国家試験より

AMR対策の議論主導、G7広島サミットで 岸田首相

2023/3/6 19:09



岸田文雄首相は6日の参院予算委員会で、G7広島サミットにおいて薬剤耐性 (AMR) 対策の議論を主導する考えを示した。高橋光男氏 (公明) への答弁。

岸田首相は、国内企業によって薬剤耐性菌に対する抗菌薬の研究開発が進められていると言及。それらの進展を踏まえ、「AMR対策の国際協調を促す議論を、日本が牽引していく必要がある。5月のG7広島サミットでは、長崎で開催される保健大臣会合の成果を踏まえ、AMR対策を含む国際保健上の諸課題への対応に関する議論を主導する」と述べた。

2023/3/26 日刊薬業より

HCに関する世界的なハブ機能の重要性に留意する。我々は、人道的な状況における場合も含め、HIV/エイズ、結核、肝炎、マラリア、ポリオ、麻疹、コレラ、顧みられない熱帯病（NTDs）などの感染症、薬剤耐性（AMR）、メンタルヘルス症状を含む非感染性疾患（NCDs）、全ての人の包括的な性と生殖に関する健康と権利（SRHR）の実現並びに定期予防接種、健康的な高齢化及び水と衛生（WASH）の促進といった、パンデミックによって大きく後退した様々な保健課題に対応する上で、UHCの不可欠な役割を再確認する。我々は、COVID-19感染後の症状の理解に焦点をあてたものも含め、この観点における研究の先頭に立つことにコミットしている。我々は、グローバルファンドの第7次増資の歴史的な成果に留意し、HIV/エイズ、結核及びマラリアの流行収束に向けたG7及びその他の国々からの財政支援を歓迎する。我々は、2

～中略～

コミットメントを改めて表明する。我々は、薬剤耐性（AMR）の世界的かつ急速な拡大を認識しつつ、2024年のAMRに関する国連総会ハイレベル会合に向けて、抗菌薬の研究開発を加速させるためのプッシュ型及びプル型のインセンティブを探求し、実施するとともに、抗菌薬へのアクセス及び抗菌薬を慎重かつ適切に使用するための管理を促進することに引き続きコミットしている。我々は、認知症を抱える人々をケアするための政策及び資金投入を推進し、アルツハイマー病を含む様々な種類の認知症に対する疾患修飾の可能性がある治療薬の開発を歓迎する。

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン (2023-2027) 概要

アクションプランの概要

- AMRに起因する感染症による疾病負荷のない世界の実現を目指し、AMRの発生をできる限り抑えるとともに、薬剤耐性微生物による感染症のまん延を防止するための対策をまとめたもの。
- 6分野(①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力)の目標に沿って、具体的な取組を記載するとともに、計画全体を通しての成果指標(数値目標)を設定。

主な新規・強化取組事項

<目標1 普及啓発・教育>

- ・医療関係者等を対象とした生涯教育研修における感染管理(手指消毒の重要性など)、抗微生物剤の適正使用等に関する研修プログラムの実施の継続・充実

<目標2 動向調査・監視>

- ・畜産分野に加え、水産分野及び愛玩動物分野の薬剤耐性動向調査の充実
- ・畜産分野の動物用抗菌剤の農場ごとの使用量を把握するための体制確立
- ・薬剤耐性菌に関する環境中の水、土壌中における存在状況及び健康影響等に関する情報の収集
- ・環境中における抗微生物剤の残留状況に関する基礎情報の収集

<目標3 感染予防・管理>

- ・家畜用、養殖水産動物用及び愛玩動物用のワクチンや免疫賦活剤等の開発・実用化の推進

<目標4 抗微生物剤の適正使用>

- ・「抗微生物薬適正使用の手引き」の更新、内容の充実、臨床現場での活用の推進

<目標5 研究開発・創薬>

- ・産・学・医療で利用可能な「薬剤耐性菌バンク」での分離株保存の推進、病原体動向調査、AMRの発生・伝播機序の解明、創薬等の研究開発の推進、海外における分離株のゲノム情報の収集
- ・「抗菌薬確保支援事業」による新たな抗微生物薬に対する市場インセンティブの仕組みの導入
- ・医療上不可欠な医薬品のサプライチェーンの強靱化を図り、我が国における安定確保医薬品の安定供給に資するよう、「医薬品安定供給支援事業」の実施
- ・適切な動物用抗菌性物質の使用を確保するため、迅速かつ的確な診断手法の開発のための調査研究の実施

<目標6 国際協力>

- ・「薬剤耐性(AMR)ワンヘルス東京会議」の年次開催の継続を通じた、アジア諸国及び国際機関の関係者間の情報共有、各国のAMR対策推進を促進

抗生物質と抗菌薬

抗生物質とは、病原微生物を殺す作用をもつ薬の中でも「微生物が作った化学物質」のこと。

抗菌薬とは、化学合成によって作られた病原微生物に対抗する化学物質のこと。

抗菌薬

化学合成の化学物質
+
微生物が産生する化学物質

抗生物質

微生物が産生する
化学物質

抗菌薬

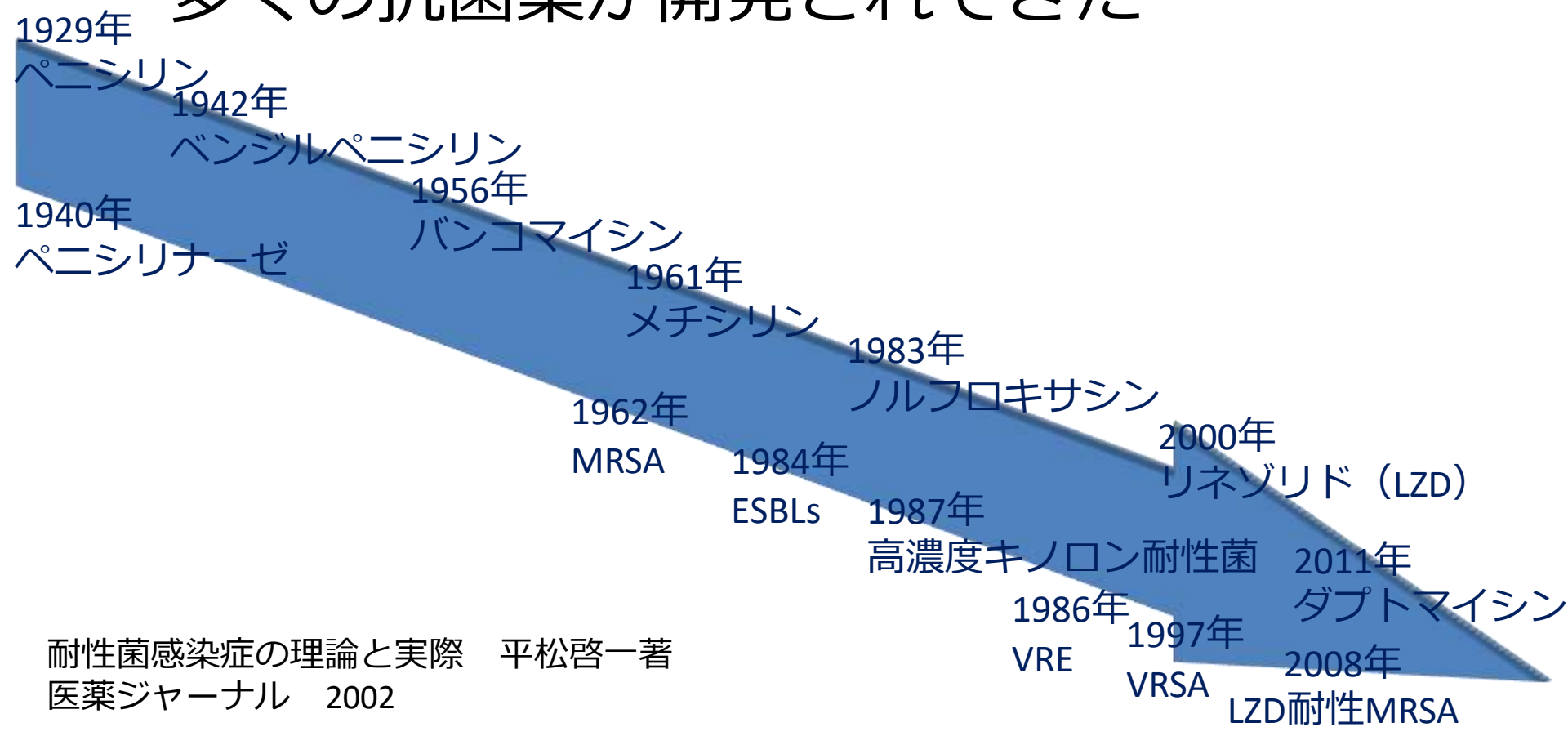
- 抗菌薬は、高血圧薬や糖尿病薬と異なる。
- 高血圧薬などは、人に作用するが
抗菌薬は「**菌**」に作用す。

cf：高血圧、糖尿病は感染らないが
感染症は感染る



抗菌薬の種類

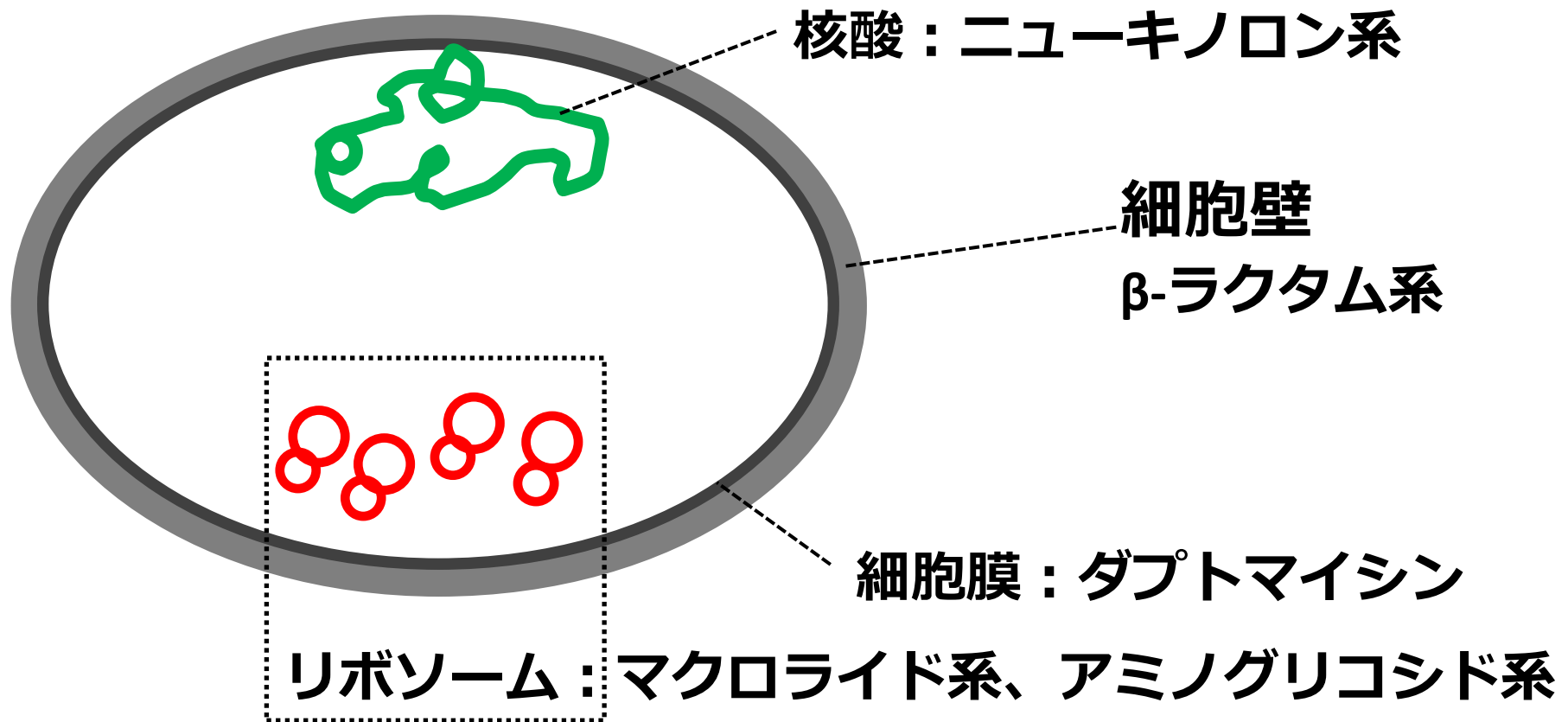
- 抗菌薬には多くの種類がある。
- ヒトに感染症を起こす種々の細菌の治療に多くの抗菌薬が開発されてきた・・・





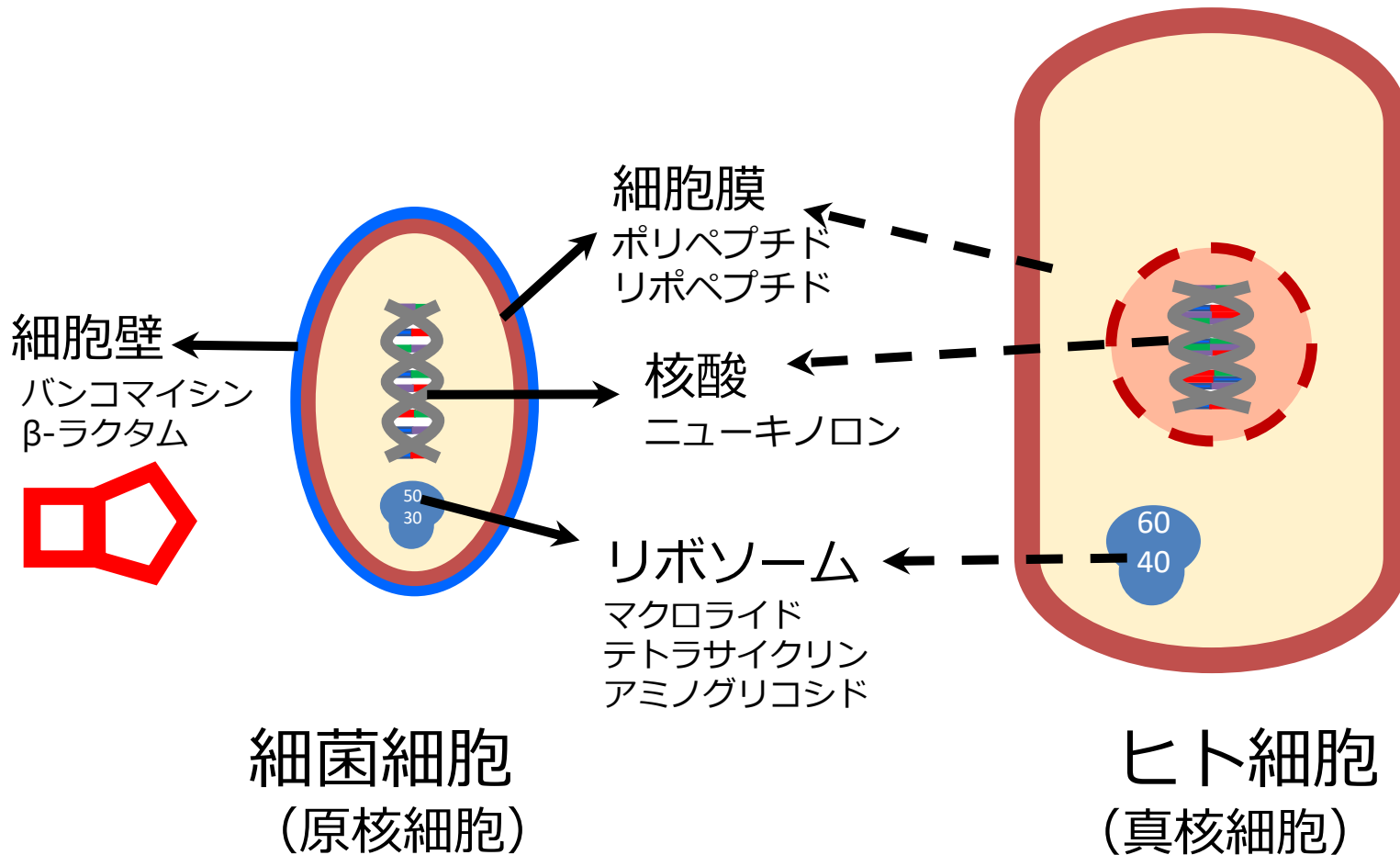
抗菌薬の種類

- 抗菌薬には多くの種類がある。
- 細菌の様々な部位に作用して効果を示す。



抗菌薬の種類

抗菌薬の作用機序から



細菌の種類

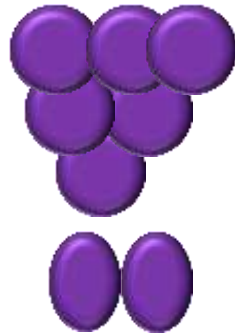
グラム陽性球菌

黄色ブドウ球菌

肺炎球菌

β溶連菌

腸球菌



グラム陰性球菌

淋菌

髄膜炎菌



グラム陽性桿菌

結核菌

バシラス菌

破傷風菌



グラム陰性桿菌

緑膿菌

大腸菌

肺炎桿菌

インフルエンザ菌



細菌と抗菌薬の選択

グラム陽性球菌

黄色ブドウ球菌

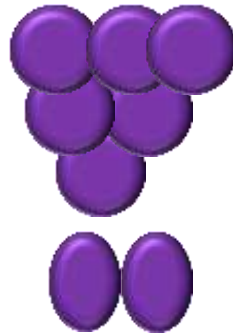
肺炎球菌

β溶連菌

VCM 腸球菌



PCG



グラム陰性球菌

淋菌

髄膜炎菌



MEPM



CEZ

グラム陽性桿菌

結核菌

バシラス菌

破傷風菌



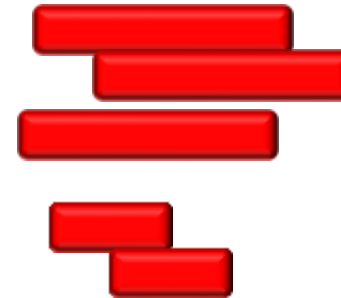
グラム陰性桿菌

緑膿菌

大腸菌

肺炎桿菌

インフルエンザ菌



詳細な菌名や感受性が判明すれば
最適な抗菌薬に変更

Empiric therapy



Definitive therapy

■患者氏名 :
 ■診療科 :
 ■病棟 :
 ■性別/年齢 : 男性 / 46歳
 ■依頼項目 : その他・培養同定
 ■依頼コメント :

■採取日 :
 ■材料名 : 創部膿
 ■症状性状 :
 ■目的菌 :

■採取コメント :
 ■診断名 :
 ■依頼医師名 :
 ■報告日 : 2019/01/26
 ■報告者 :

検体評価							
------	--	--	--	--	--	--	--

塗抹鏡検							
塗抹コメント							

迅速						
----	--	--	--	--	--	--

総合コメント 耐性化傾向が認められます。伝播にご注意ください。1,2菌種目は同一菌種ですがMICに差異があった為両者を報告します。

No	菌名	定量	定性	BL
1	<i>IPM CFX Resistant P. aeruginosa</i>		(1+)	
2	<i>IPM CFX Resistant P. aeruginosa</i>		(1+)	

■薬剤感受性 薬剤MIC(最小発育阻止濃度)値単位: $\mu\text{g/ml}$ S: Susceptible(感性) I: Intermediate(中間) R: Resistant(耐性)

* 印の薬剤はCLSI/化学療法学会判定基準に該当しません。

薬剤名	1) <i>IPM_CFX R P. aeruginosa</i>			2) <i>IPM_CFX R P. aeruginosa</i>					
	履歴			履歴					
	MIC	CLSI		MIC	CLSI				
PIPC	=> 128	R		= 64	I				
CAZ	=> 32	R		= 16	I				
CFPM	= 16	I		= 16	I				
CPR	=> 32	R		=> 32	R				
AZI	=> 32	R		= 8	S				
IPM/CS	=> 16	R		=> 16	R				
MEPM	=> 16	R		= 8	R				
SBT/ABPC	=> 32	R		=> 32	R				
TAZ/PIPC	=> 128	R		= 32	I				
AMK	<= 8	S		<= 8	S				
GM	<= 2	S		<= 2	S				
TOB	<= 2	S		<= 2	S				
MINO	=> 16	R		=> 16	R				
CFEX	= 2	I		=> 4	R				
LVFX	=> 8	R		=> 8	R				
ST	=> 152	R		=> 152	R				

細菌と抗菌（微生物）薬の選択

細菌：MRSA、肺炎球菌、肺炎桿菌、緑膿菌

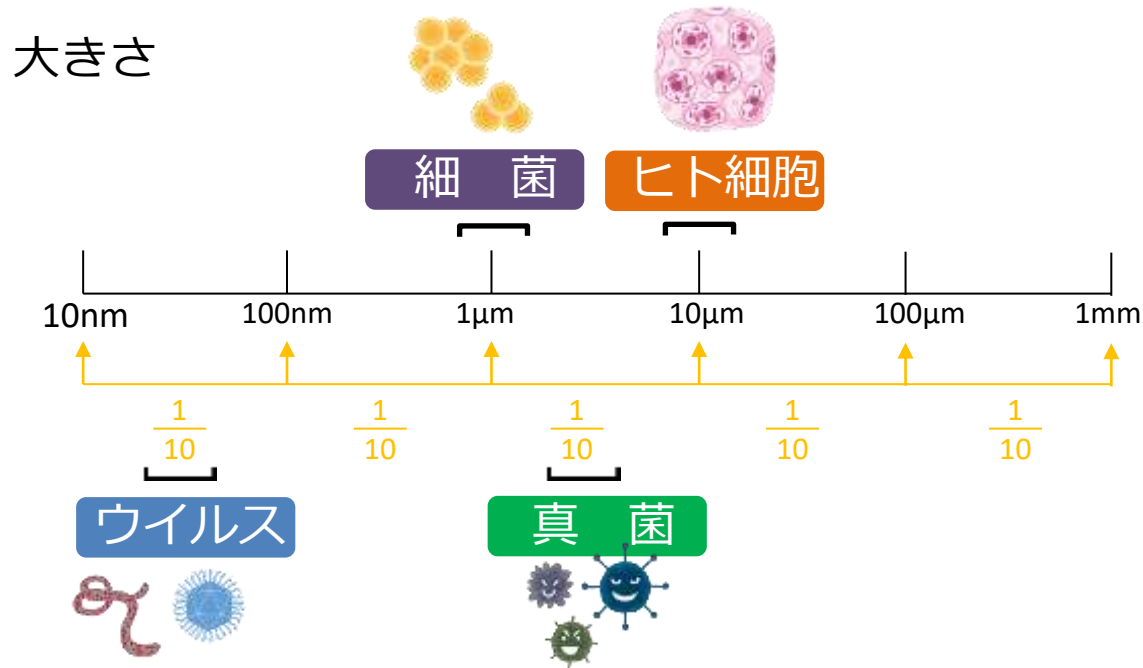
体内で細胞分裂し、細胞に侵入、毒素を出し細胞を傷害する

真菌：カンジダ属、アスペルギルス属、白癬菌属

菌糸が成長と分枝により発育し、酵母は出芽や分裂にて増殖する

ウイルス：HBV、HIV、ロタ、エボラ、麻疹、風疹、COVID-19

単独では増殖できず、細胞の中に侵入し増殖する

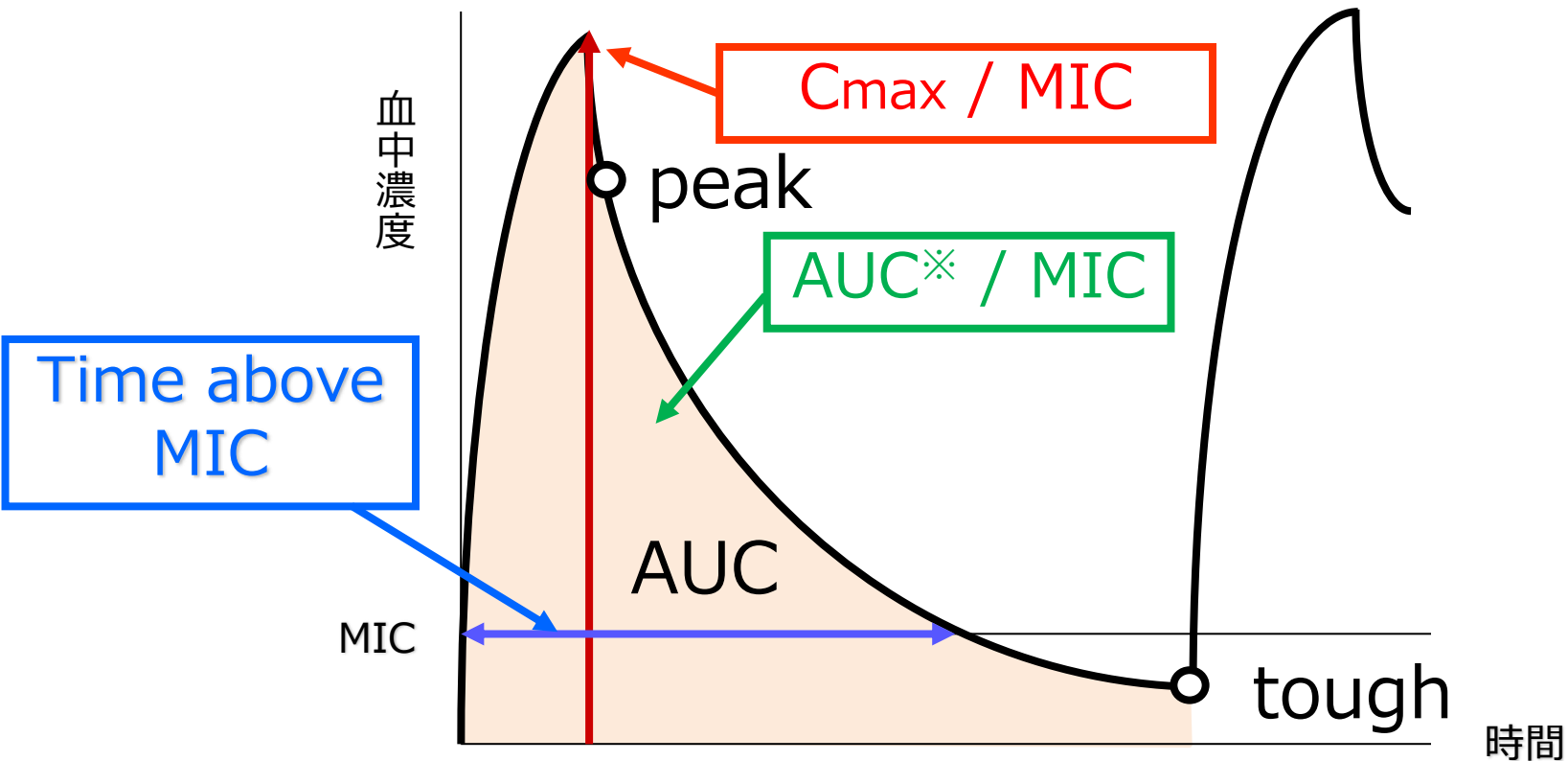


抗菌薬の投与方法

- 投与方法（用法・用量）
 - 1回量を多く投与する クラビット 500mg/回
 - 投与回数を増やす ビクシリン 2gを6回
- 単剤か多剤（併用）か
 - MDRP（多剤耐性緑膿菌）への併用
 - メロペン + アミカシン
 - MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）に併用
 - バンコマイシン + リファンピシン

抗菌薬の投与方法

PK/PD理論に基づく抗菌薬の用法用量の設定



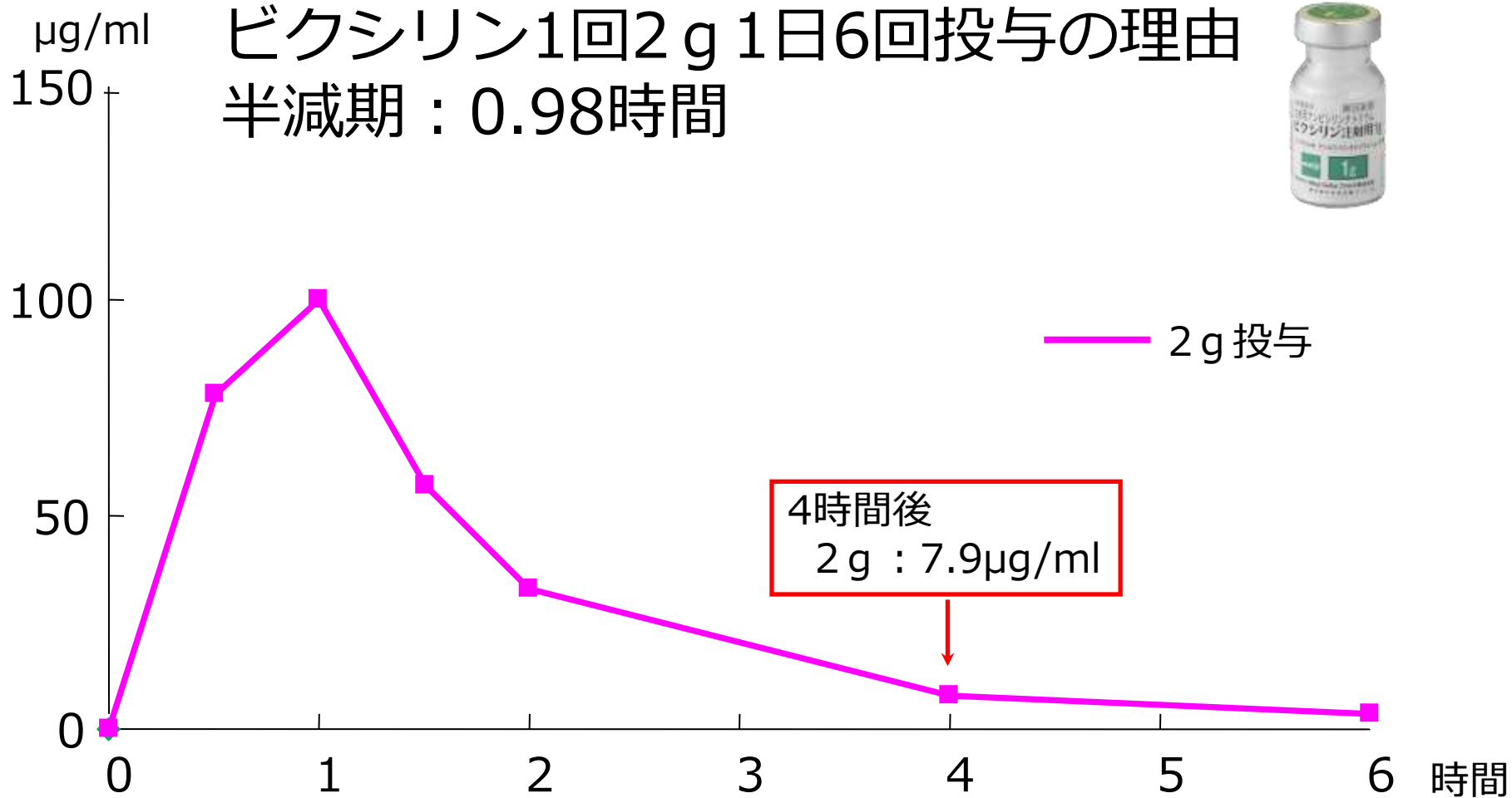
血中濃度-時間曲線下面積 (AUC, area under the concentration-time curve)

抗菌薬の投与方法

レボフロキサシン1回100mg1日3回投与
→ 1回500mg1日1回投与

PK		100mg 1日3回	500mg 1日1回
Cmax (μg/mL)	中央値 5% 95%	2.11 1.23 3.89	6.09 3.34 10.2
AUC (μg · h/mL)	中央値 5% 95%	41.04 23.2 79.4	68.41 38.6 132.3
PK/PD			
Cmax/MIC	中央値 5% 95%	3.93 1.60 10.9	11.31 4.58 29.4
AUC/MIC	中央値 5% 95%	76.2 30.10 222.4	127.1 50.2 370.7

抗菌薬の投与方法



抗菌薬の投与方法

抗菌薬の併用は？

- 抗菌薬A 80%の感受性を示す
- 抗菌薬B 80%の感受性を示す

AとBの併用で、感受性は変化するか？

抗菌薬の投与方法

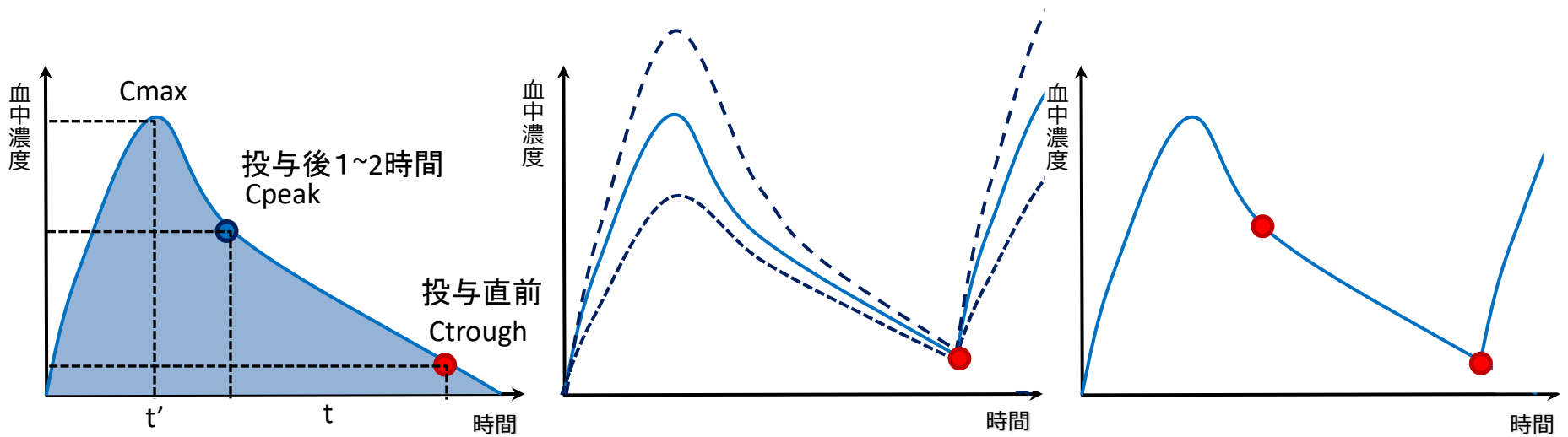
ハイリスク薬

- C) 上記(A,B)以外
で
薬剤業務委員会
において指定した
「ハイリスク薬」
- ① 治療有効域の狭い医薬品
 - ② 中毒域と有効域が接近し、投与方法・投与量の管理が難しい
医薬品
 - ③ 体内動態に個人差が大きい医薬品
 - ④ 生理的要因(肝障害、腎障害、高齢者、小児等)で個人差が
大きい医薬品
 - ⑤ 不適切な使用によって患者に重大な害をもたらす可能性が
ある医薬品
 - ⑥ 医療事故やインシデントが多数報告されている医薬品
 - ⑦ その他、適正使用が強く求められる医薬品

抗菌薬の投与方法



AUC : 血中濃度-時間曲線下面積



$$k_{el} (1/hr) = \frac{\ln C_{peak} - \ln C_{trough}}{t}$$

$$AUC_{24} (mg \cdot hr/L) = \frac{t' \cdot C_{max}}{2} + \frac{C_{max} - C_{min}}{k_{el}}$$

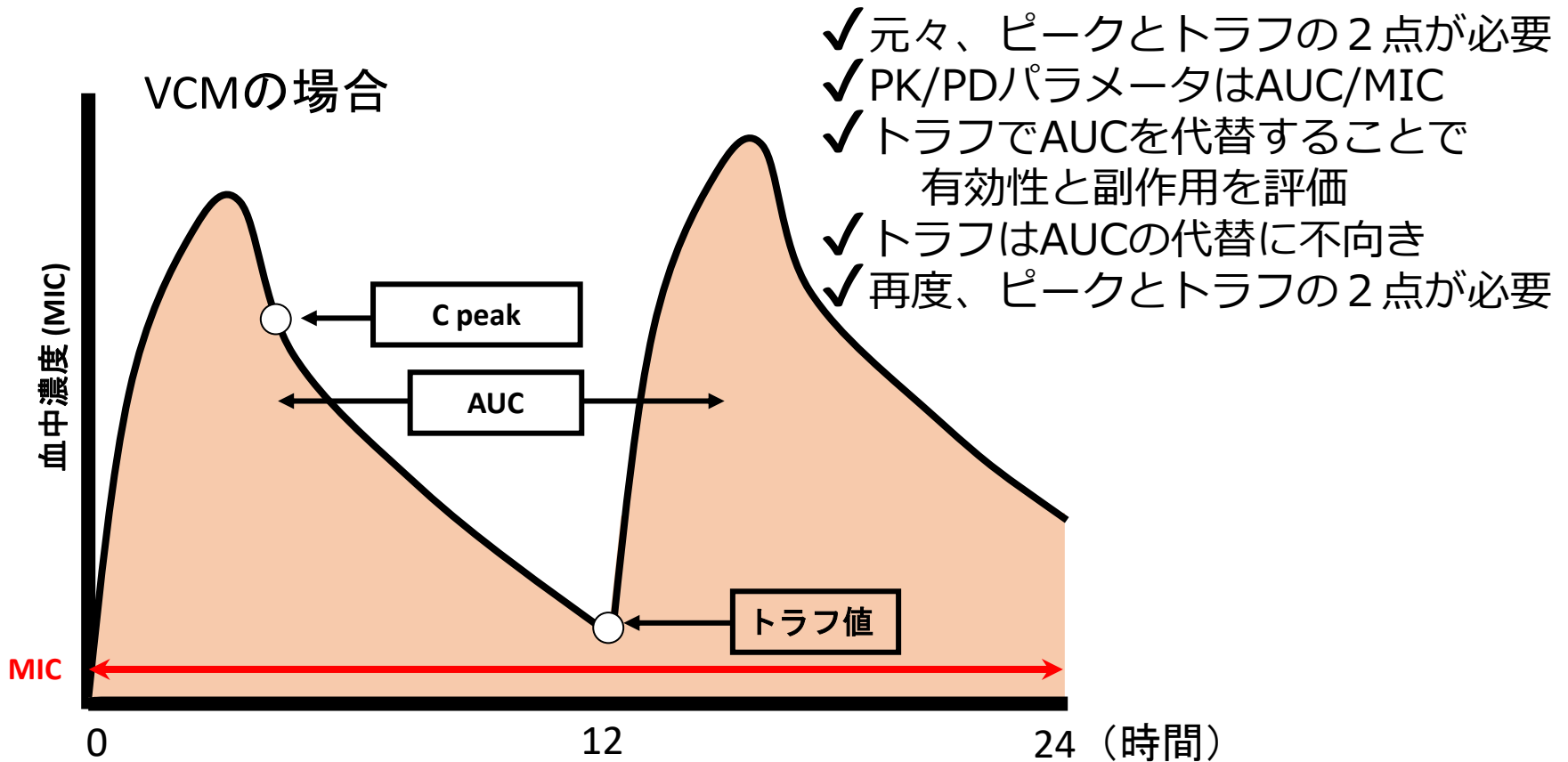
$$AUC (mg \cdot hr/L) = \frac{Dose (mg)}{CL (L/hr)}$$

ベイジアン法では、母集団パラメータを用いることで
 トラフ1点でもCL（クリアランス）を計算するして
 AUCを求めることができるが
 1点より2点の方が正確に計算できる

抗菌薬の投与方法



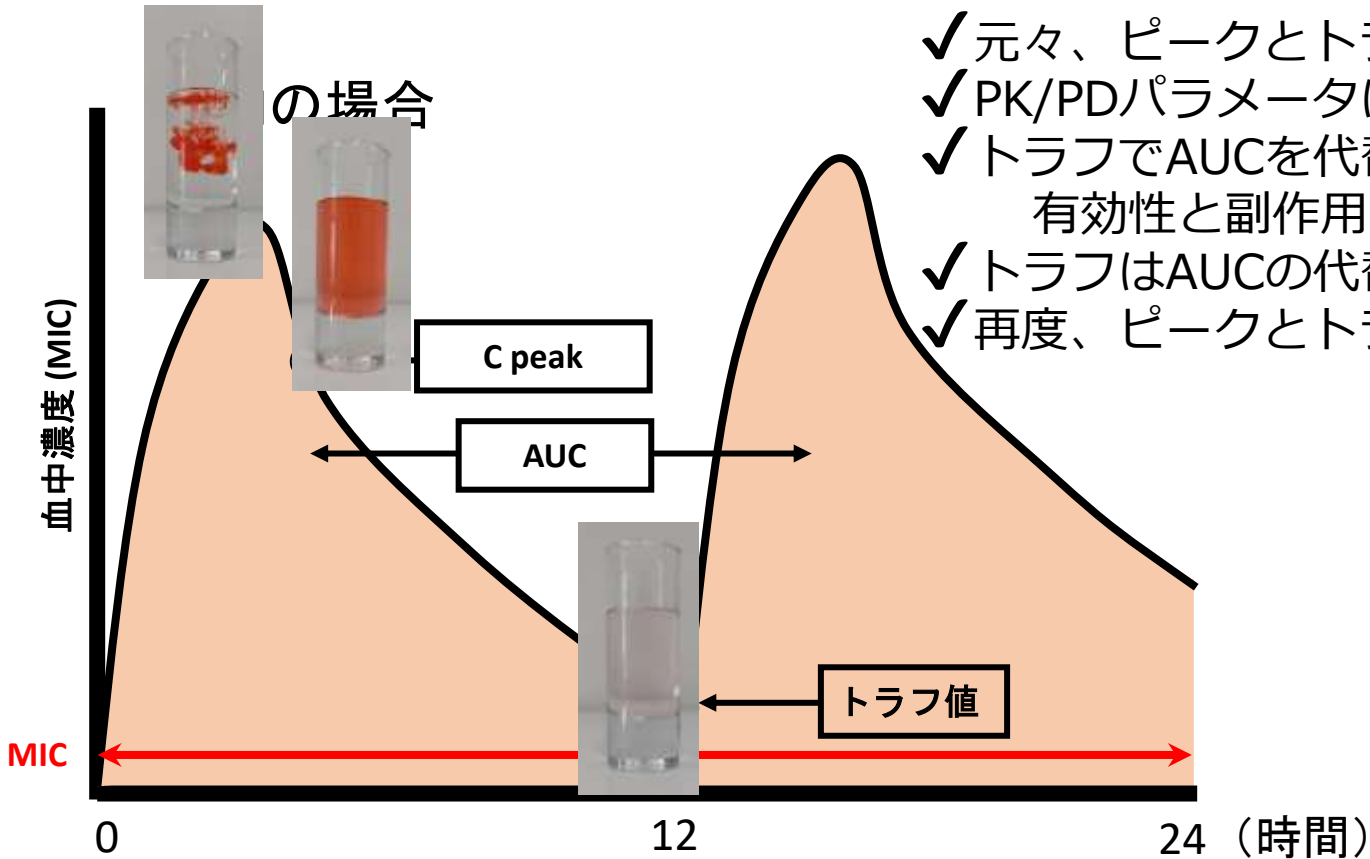
血中濃度測定の原因と時間



抗菌薬の投与方法



血中濃度測定の原因と時間



- ✓元々、ピークとトラフの2点が必要
- ✓PK/PDパラメータはAUC/MIC
- ✓トラフでAUCを代替することで有効性と副作用を評価
- ✓トラフはAUCの代替に不向き
- ✓再度、ピークとトラフの2点が必要

抗菌薬の投与方法

腎機能のアセスメント

投与量調節：クレアチンクリアランス：Cockcroft -Gaultの式

$$\text{男性: Ccr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齢(才)}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン濃度 (mg/dl)}}$$

$$\text{女性: Ccr (mL/min)} = \text{男性} \times 0.85$$

解析対象となった249人の患者の特徴

- ① クレアチニン(SCr)の生成と排泄が平衡状態
- ② 年齢は 18 才以上、92才未満

Nephron 16: 31-41 (1976)

Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine¹

DONALD W. COCKCROFT and M. HENRY GAULT

Departments of Medicine, Queen Mary Veterans' Hospital, Montreal, Quebec,
and Memorial University, St. John's, Newfoundland

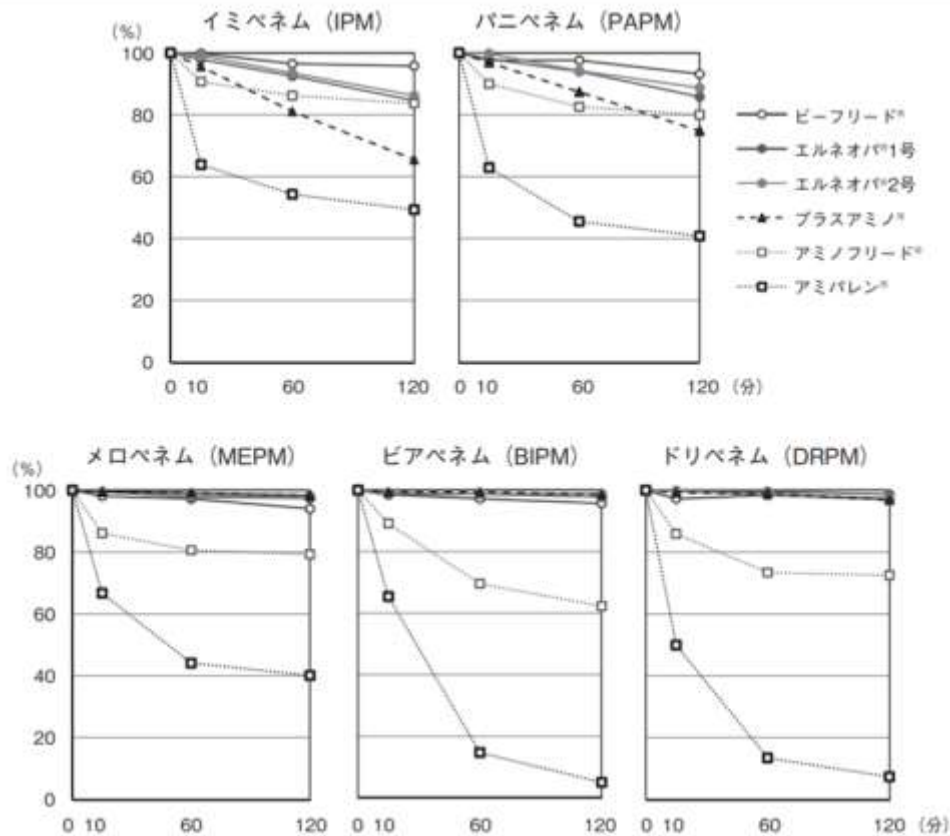
抗菌薬の投与方法

体重と血清クレアチニン値の評価

- やせ衰えた患者での筋肉量の減少は、総体重の減少以上に著しい。
- SCrは筋肉量に依存するため、筋肉量が減少した患者のSCrは評価に用いづらい。
- SCrは式の分母にあり、分子にある体重以上に減少しているためクレアチニンクリアランスは過大に推定される。
- 患者の実体重が理想体重より軽いならば、理想体重よりむしろ実際の体重を用いるべき。

抗菌薬の投与方法

配合変化



- L-Cys (システイン) を含むアミノフリード
アミパレン
- 配合直後から60分までの低下が著しく、その後は比較的緩やか。
- L-Cysを配合するアミノ酸含有輸液との投与は、接触時間の短い側管投与であっても避ける。

抗菌薬の投与方法

配合変化

	Odds ratio	95% Confidence interval	<i>p</i> value
Amino acid group vs. Non amino acid group	0.249	0.088 - 0.708	0.0091
Male vs. Female	0.818	0.282 - 2.372	0.7109
Age (+ 1 year)	1.010	0.974 - 1.046	0.6030
Underlying disease; cancer vs. others	0.883	0.286 - 2.726	0.8293
Infection; sepsis vs. others	0.043	0.004 - 0.462	0.0093
Daily dosing (+ Once)	1.854	0.610 - 5.683	0.2763
Daily dose (+ 1 g)	4.552	0.035 - 5.954	0.5422
Administration period (+ 1 day)	1.017	0.556 - 1.862	0.9577
Total dose (+ 1 g)	0.649	0.282 - 1.496	0.3102
WBC count before dosing (+ 1,000 μ L)	1.014	0.926 - 1.110	0.7654
Serum CRP level before dosing (+ 1 mg/dL)	0.999	0.928 - 1.075	0.9705

Multiple logistic regression analysis (n = 97)

ドリペナム投与患者の解熱に影響を及ぼすリスク因子を検討

アミノ酸含有輸液製剤への側管投与の有無に対するオッズ比0.249
(95% CI:0.088-0.708)

日化療誌. 56; 1-6; 2008

抗菌薬の投与方法

点滴時間

薬剤名	投与速度	理由
β-ラクタム系薬	30分～1時間以上	血管痛、静脈炎
バンコマイシン	0.5gを1時間 1.0gを1時間以上 以降0.5g追加ごとに30分延長	レッドマン症候群 静脈炎
クリンダマイシン注	30分～1時間以上	心停止
クラビット注	1時間以上	血圧低下 掻痒感
アミカシン注	30分～1時間以上	副作用発生を防ぐ
アジスロマイシン注	2時間以上	注射部位疼痛
エリスロシン注	2時間以上	心室頻拍
アムビゾーム注	1～2時間以上	投与時間関連反応 (発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頭痛、背部痛)

抗菌薬の投与方法

投与期間

CRBSIの診断: 血液培養

22. 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。

(C-Ⅲ)

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis
and Management of Intravascular Catheter-Related
Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases
Society of America

抗菌薬の投与方法

投与期間

CRBSIの診断: 黄色ブドウ球菌

78. 黄色ブドウ球菌によるCRBSIでは、感染しているカテーテルを抜去し4-6週間の抗菌薬投与を行うべきである (B- II)。

ただし、下記「推奨. 80」にあてはまる症例は除く。

80. 以下に該当する症例は、治療期間の短縮化（最低 14 日間）も考慮できる：

- 糖尿病の合併なし
- 免疫抑制状態なし（移植等で全身性ステロイド療法・その他免疫抑制剤を使用している症例、好中球減少症例）
- 感染したカテーテルを抜去済、血管内に人工デバイス留置なし（例：ペースメーカーや留置後間もない血管グラフト）
- 経食道心エコーで心内膜炎なし、超音波検査で化膿性血栓性静脈炎なし
- 適切な抗菌薬治療開始72 時間以内に発熱と菌血症が軽快、臨床的な症状・徴候・関連検査で転移性の感染巣を認めない (A- II)

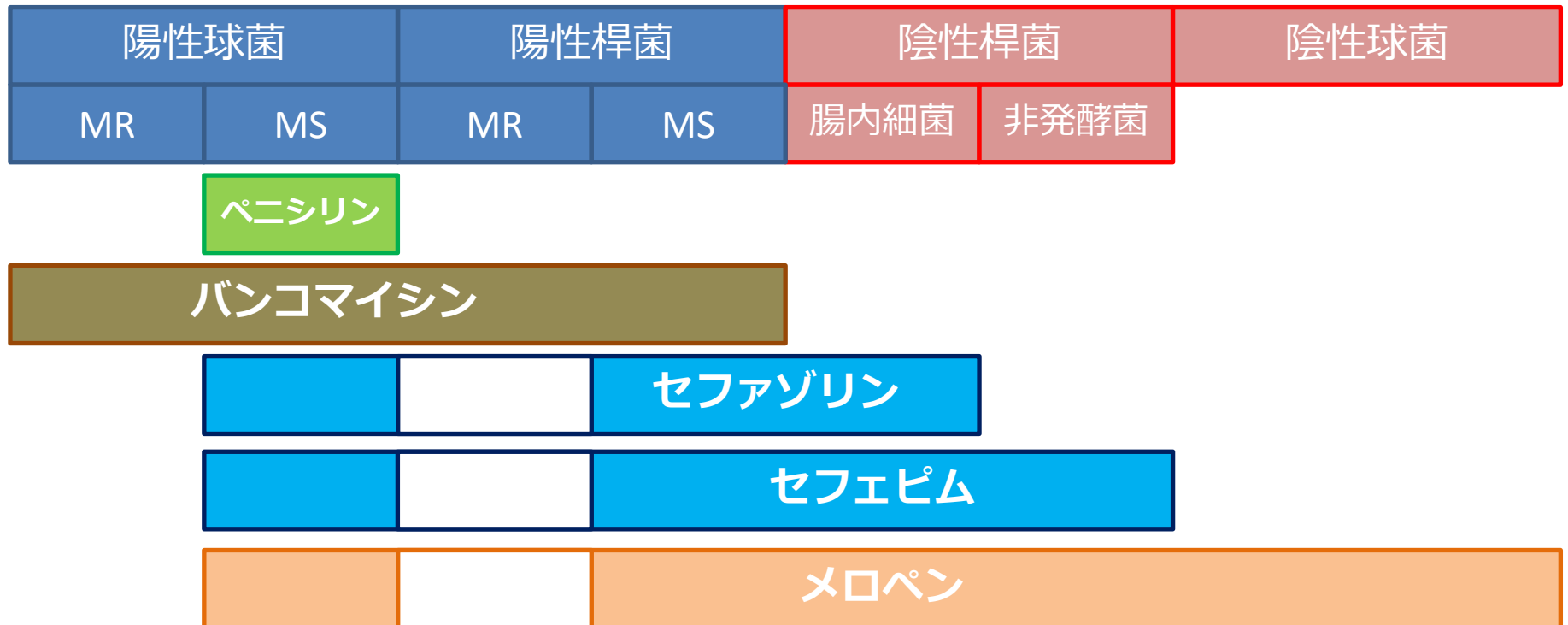
抗菌薬の投与方法

すすむ治療の短期化

感染症	Short Course	Long Course	結果
• 急性細菌性副鼻腔炎	5	10	同等
• 慢性気管支炎および閉塞性肺疾患の急性増悪	≤5	≥10	同等
• 腹腔内感染症	4	10	同等
• 骨髓炎	42	84	同等
• 市中肺炎	3-5	7-10	同等
• 院内肺炎 (including ventilator-associated)	≤8	10-15	同等
• 腎盂腎炎	5-7	10-14	同等
• 表皮感染 (cellulitis, major abscesses, wound infections)	5-6	10-14	同等

強い抗菌薬？

- 抗菌薬の強さ = 効果を示す菌の種類の数
- 狭域か広域か



強い抗菌薬？

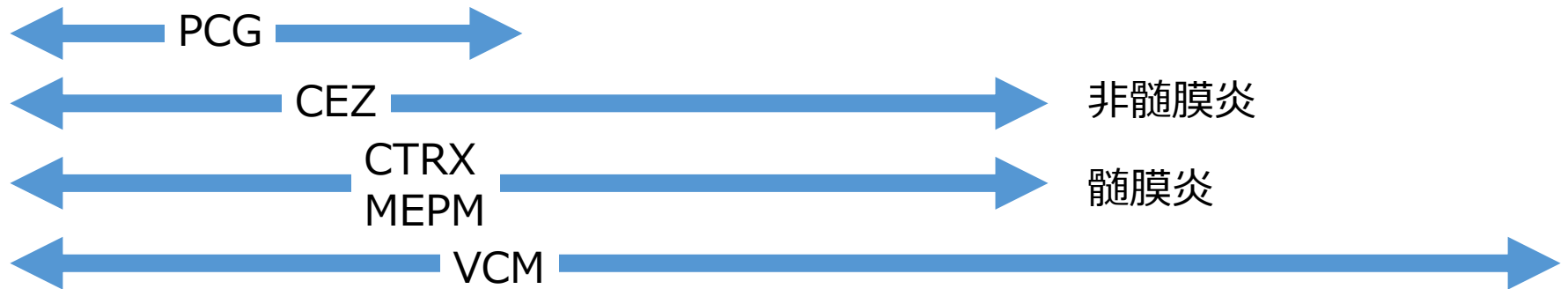
薬剤感受性結果

薬剤名	1) MSSA			1) MSSA			2) MRSA		
	履歴			履歴			履歴		
	MIC		CLSI	MIC		CLSI	MIC		CLSI
ABPC	←	0.25	*	←	0.25	R	⇒	2	R
MPIPC	←	0.25	S	←	0.25	S	⇒	4	R
PCG	←	0.13	*	←	0.13	R	⇒	2	R
CEZ	←	2	S	←	2	S	⇒	32	R
CEX	←	2	S	←	2	S	⇒	16	R
IPM/CS	←	2	S	←	2	S	←	2	R
SBT/ABPC	←	4	S	←	4	S	←	4	R
ABK	←	1	S	←	1	S	←	1	S
AMK	←	8	S	←	8	S	=	32	I
GM	←	2	S	←	2	S	⇒	16	R
TEIC	←	0.5	S	←	0.5	S	←	0.5	S
VCM	=	1	S	=	1	S	=	1	S
EM	←	0.25	S	←	0.25	S	=	0.5	S
CLDM	←	0.5	S	←	0.5	S	←	0.5	S
MINO	←	1	S	←	1	S	←	1	S
LVFX	←	1	S	←	1	S	←	1	S
LZD	=	2	S	=	2	S	=	1	S
SI	←	19	S	←	19	S	←	19	S
DAP	←	0.5	S	←	0.5	S	←	0.5	S

強い抗菌薬？

黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌		
MSSA (メチシリン感受性黄色ブドウ球菌)		MRSA
β -ラクタマーゼ (-) (ペニシリナーゼ)	β -ラクタマーゼ (+) (ペニシリナーゼ)	



強い抗菌薬？

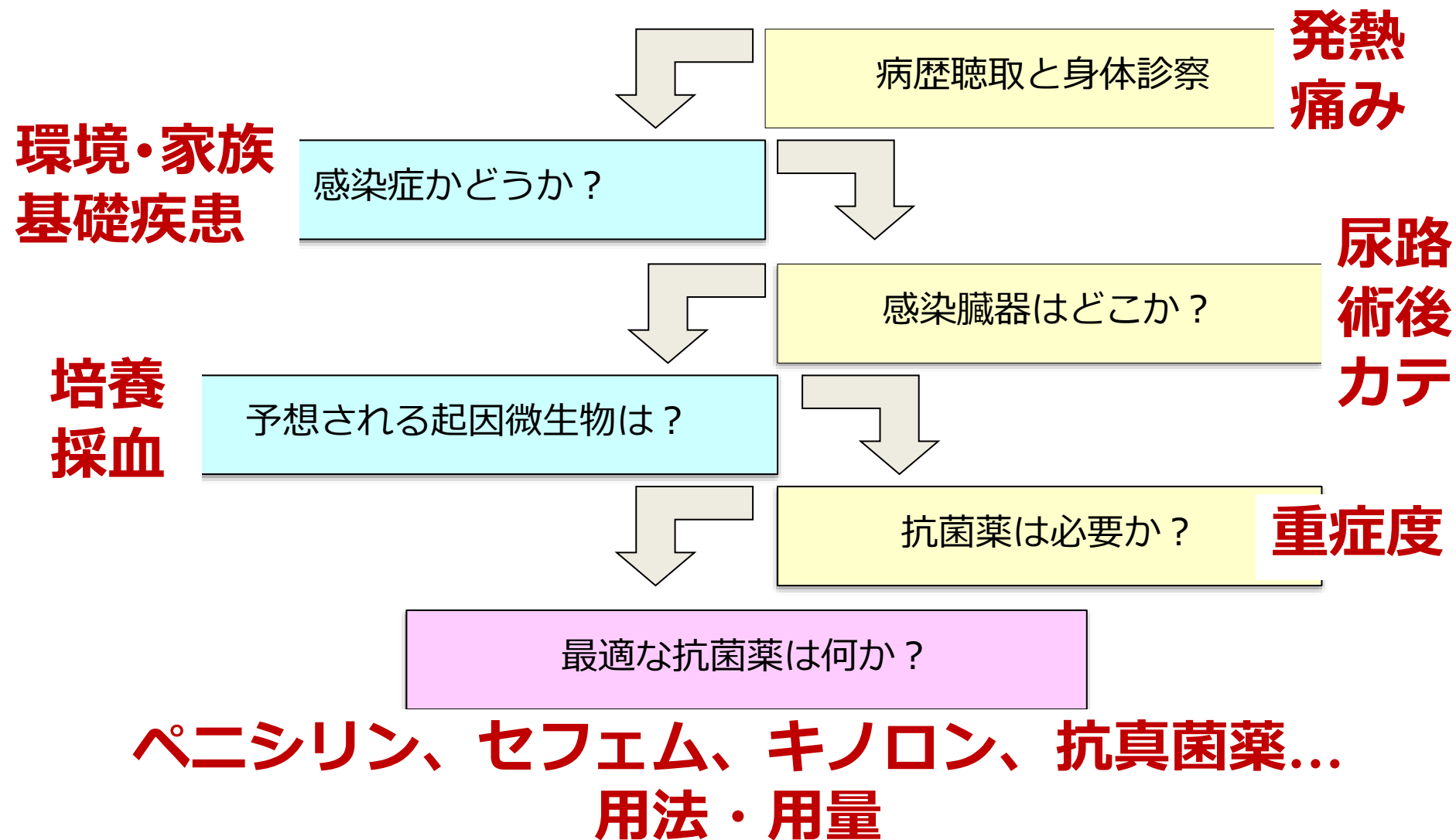
デエスカレーションする理由

SH.Kim, et al. AAC,52,192-97,2008

K.Hiramatsu. Lancet Infect Dis,1,147-155,2001

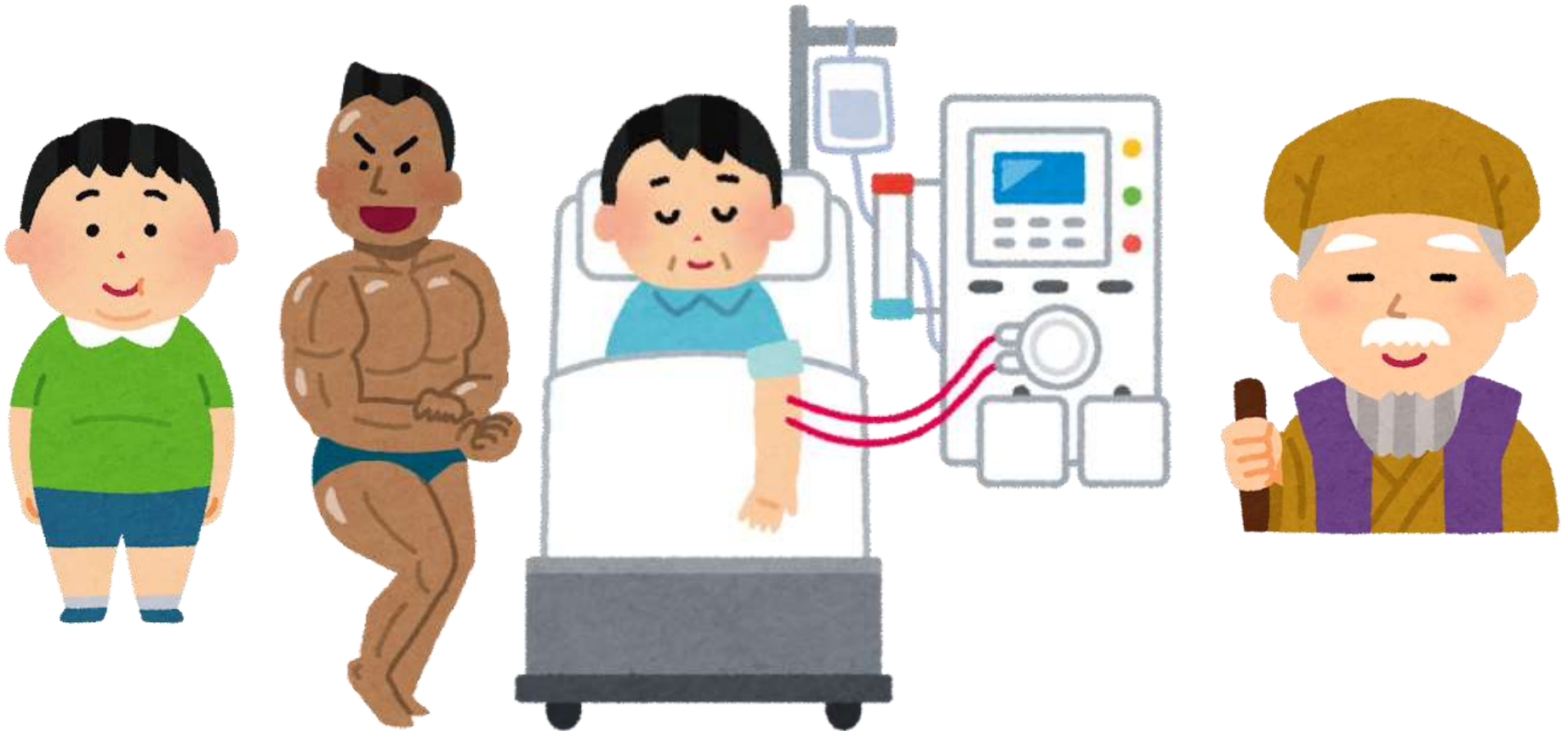


抗菌薬開始までの原則



用法・用量を患者ごとに考慮

年齢・性別・体格・腎機能・肝機能・遺伝的素因



さいごに

- 抗菌薬の種類が多い理由は、細菌の種類が多いから。
- 細菌に適した抗菌薬の投与が必要。
- 細菌には抗菌薬、真菌には抗真菌薬、ウイルスには抗ウイルス薬が必要。