



# あると思うな抗菌薬～供給不安定時代を生き抜く～

日付

2024/3/24

大阪急性期・総合医療センター 薬局 岩崎瑛子

# Agenda

## 代替薬を提案するための基礎知識

- 感染臓器と病原微生物
- 抗菌薬スペクトラム



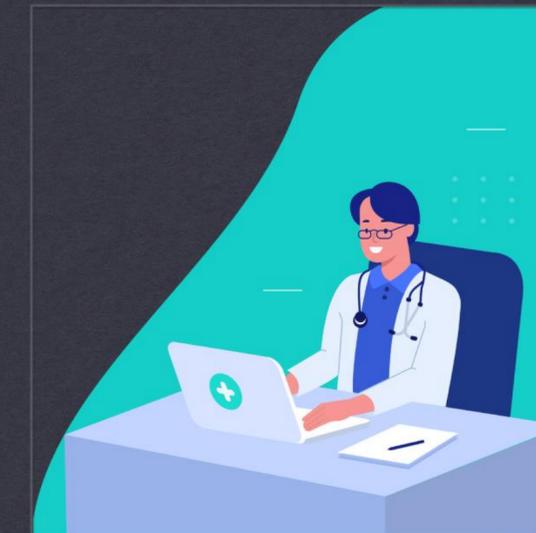
## 抗菌薬アレルギーと 予防抗菌薬の選択

- βラクタム系抗菌薬アレルギー
- その他抗菌薬アレルギー
- アレルギー歴のある患者への  
予防的抗菌薬の代替案



## 代替薬の提案例

「アモキシシリン/クラバン酸  
配合剤が無い?!」



# 代替薬を提案する ための基礎知識

- 感染臓器と病原微生物
- 抗菌薬スペクトラム



# 参考書籍

- \* 『抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 第3版』

日本化学療法学会

抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 編



# 感染臓器と病原微生物

# 感染臓器を考える

- \* 血流感染
- \* 発熱性好中球減少症
- \* 細菌性髄膜炎
- \* 感染性心内膜炎
- \* 急性中耳炎/副鼻腔炎
- \* 急性咽頭炎
- \* 急性咽頭蓋炎
- \* 呼吸器感染症
- \* 整形外科領域感染症
- \* 腹腔内感染症
- \* 皮膚・軟部組織感染症
- \* 尿路感染症

疾患名		主に想定されている原因菌
血流感染症	敗血症（市中発症）	大腸菌（尿路由来）、肺炎球菌（呼吸器由来）、黄色ブドウ球菌（皮膚由来）
	敗血症（院内発症）	グラム陰性桿菌（特に緑膿菌）、MRSA等の耐性菌
	カテーテル関連血流感染症	CNS、黄色ブドウ球菌、カンジダ、腸球菌、グラム陰性桿菌
発熱性好中球減少症（FN）		緑膿菌、CNS、MRSA、カンジダ、アスペルギルス
細菌性髄膜炎	新生児	B群溶血性連鎖球菌、大腸菌、リステリア
	乳児～小児	肺炎球菌、インフルエンザ菌
	成人	肺炎球菌、髄膜炎菌
	50歳以上	肺炎球菌、ブドウ球菌、インフルエンザ菌、リステリア
	医療関連	CNS、黄色ブドウ球菌

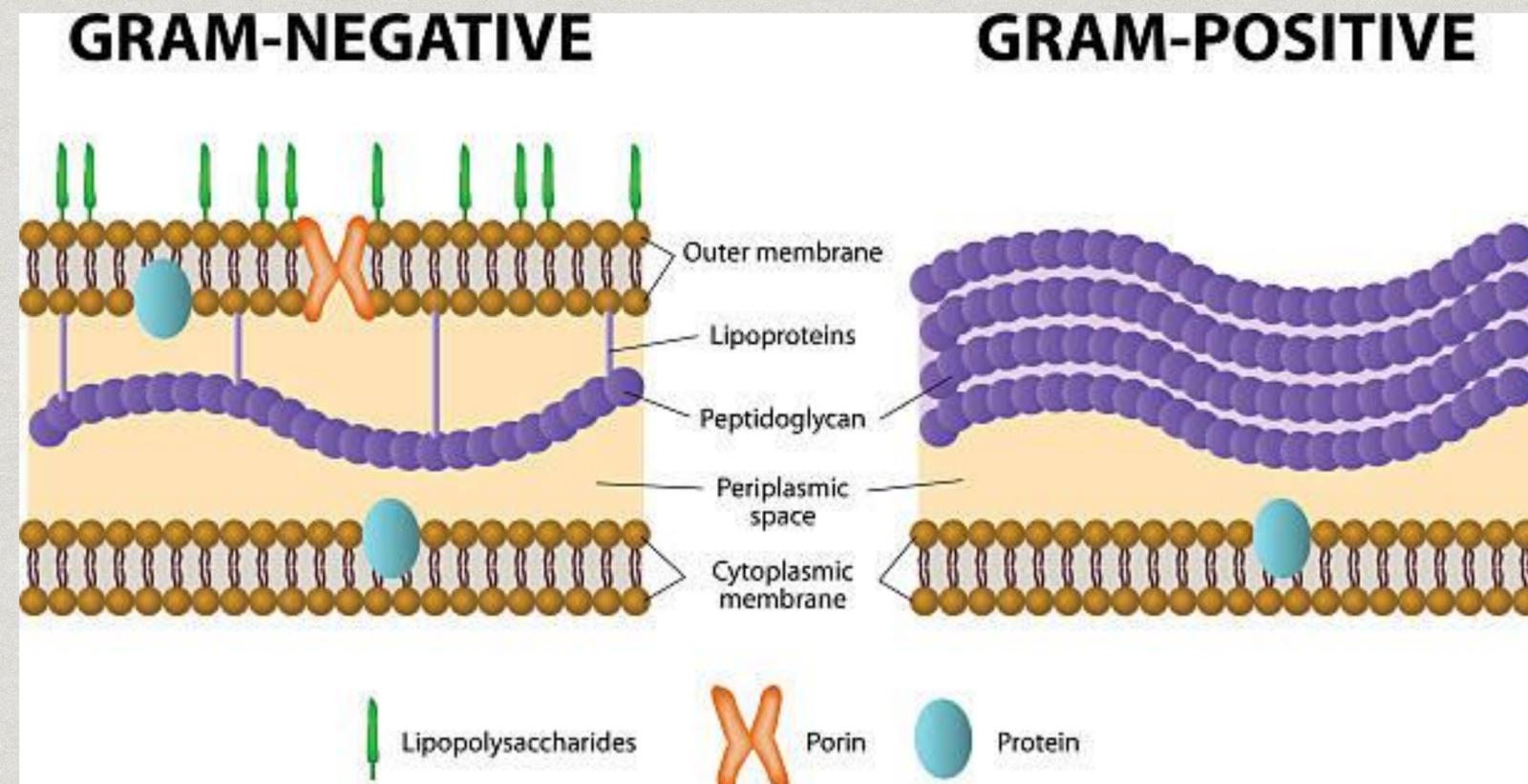
疾患名		主に想定されている原因菌
感染性心内膜炎		緑色連鎖球菌（α溶血性連鎖球菌）、 黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、腸球菌、 HACEK group
急性中耳炎・急性副鼻腔炎		肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌
急性咽頭炎		A群溶血性連鎖球菌
急性咽頭蓋炎		インフルエンザ菌 b 型（Hib）
感 呼 染 吸 症 器	市中肺炎	肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ菌
	院内肺炎/ 医療・介護関連肺炎	肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、 腸内細菌科細菌、緑膿菌
感 整 染 形 症 外 科 領 域	化膿性椎体炎	黄色ブドウ球菌、CNS、連鎖球菌属、 腸内細菌科細菌、緑膿菌
	糖尿病性骨髄炎	黄色ブドウ球菌、連鎖球菌属、腸内細菌科細 菌、嫌気性菌、緑膿菌
	化膿性関節炎	黄色ブドウ球菌、連鎖球菌属

疾患名		主に想定されている原因菌
感染症 腹腔内	一次性腹膜炎	大腸菌、クレブシエラ、腸球菌、連鎖球菌
	二次性腹膜炎	腸内細菌科細菌（大腸菌など）、 嫌気性菌（バクテロイデス属）
感染症 皮膚軟部組織	毛包炎・せつ・よう	黄色ブドウ球菌
	丹毒	A群溶血性連鎖球菌
	蜂窩織炎	黄色ブドウ球菌、A群溶血性連鎖球菌
	壊死性菌膜炎	A群溶血性連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、 嫌気性菌（ <i>C.parfingens</i> , <i>V.vulnificus</i> , <i>A.hydrophila</i> ）
尿路感染症	単純性膀胱炎・腎盂腎炎	大腸菌、 <i>S.saprophyticus</i> : コアグラールゼ陰性ブドウ球菌（CNS）
	複雑性膀胱炎・腎盂腎炎	腸内細菌科細菌（大腸菌、クレブシエラ属他） 腸球菌
	カテーテル関連尿路感染症	腸内細菌科細菌（大腸菌、クレブシエラ属他） 腸球菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、カンジダ

# 病原菌を考える

- \* 細菌感染症

グラム陽性・グラム陰性かどうかで抗菌薬の効果が異なる



# グラム陽性菌

- \* ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* / *Staphylococcus epidermidis*
- \* 肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae*
- \* 連鎖球菌属 *Streptococcus* spp.
- \* 腸球菌 *Enterococcus faecalis* / *Enterococcus faecium*
- \* バシラス菌 *Bacillus cereus*



# グラム陰性菌

- \* 腸内細菌科細菌

  - 【PEK】

    - プロテウス菌 (*Proteus mirabilis*) 大腸菌 (*Escherichia coli*) クレブシエラ属 (*Klebsiella* spp.)

  - 【non-PEK (ESCPM)】

    - エンテロバクター属 (*Enterobacter* spp.) セラチア属 (*Serratia* spp.)

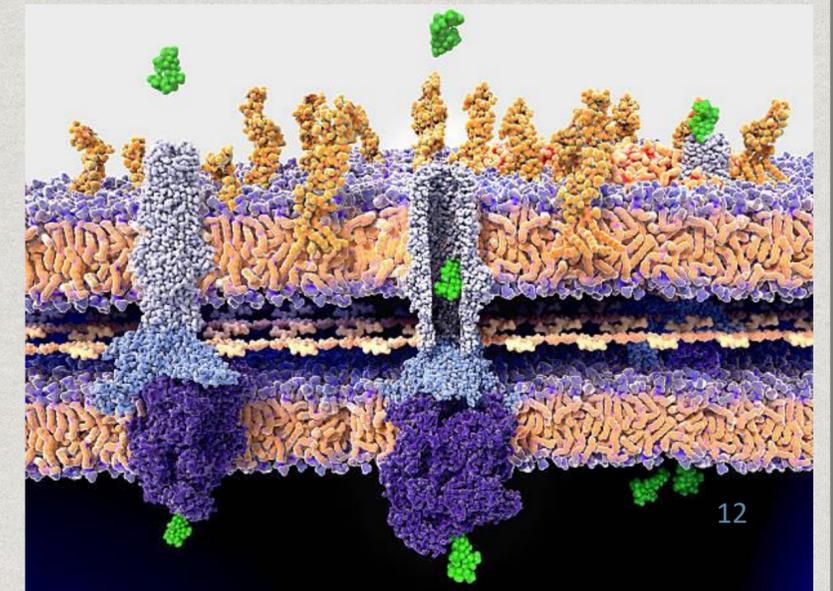
    - シトロバクター属 (*Citrobacter* spp.) プロビデンシア属 (*Providencia* spp.)

    - モルガネラ属 (*Morganella* spp.) など

- \* 【HaM】 インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae*

  - モラキセラ菌 *Moraxella catarrhalis*

- \* 緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa*



- \* 髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis*
- \* HACEK group : グラム陰性桿菌または球桿菌  
心内膜炎症例の約5%の起因
  - ・ Haemophilus属  
(パラインフルエンザ菌 [*H. parainfluenza*] , *H. aphrophilus*,  
および*H. paraphrophilus*)
  - ・ *Aggregatibacter* (以前は*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*
  - ・ *Cardiobacterium hominis*
  - ・ *Eikenella corrodens*
  - ・ *Kingella kingae*

# 腸球菌 (*Eterococci*)

- 腸管に常在し、病原性は比較的弱い
- 腹腔内感染症で腹水や胆汁から検出されても必ずしも活性のある抗菌薬を使用する必要はなく、繰り返し単独で検出される場合などは治療対象として検討する
- **腸球菌はセファロスポリン系薬全般に自然耐性**
- ペニシリン感性であればABPCが第一選択である
- *E.Faecium*などペニシリン耐性菌にはVCMが第一選択となる
- これらの抗菌薬は腸球菌属には静菌的に働く
- →感染性心内膜炎などでは相乗効果を期待してアミノグリコシド系を併用する
- **キノロン系薬は通常使用しない** (臨床的有用性に関するエビデンスが乏しい・耐性化の報告)
- CLDM,ST合剤,アミノグリコシド系薬も通常単独では使用しない

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 ( <i>E.faecalis</i> )	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

# 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococci*)

- 皮膚や鼻腔に常在し、解剖学的バリアが破綻すると感染症をきたす
- 体のいたる所に膿瘍を形成したり、転移性・破壊性の遠隔感染層を形成する
- 産生する様々な毒素による毒素性感染症も重要
- メチシリン感性黄色ブドウ球菌 (MSSA) とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に大別され、日本での分離率は40~50%がMRSA
- MSSAのうち60~70%がペニシリナーゼを産生する
- **MSSA感染症の第一選択はCEZ**
- MRSA感染症であればVCM、TEICなどの抗MRSA薬を使用する
- 感受性があればST合剤、マクロライド系薬、CLDM、テトラサイクリン系、キノロン系なども使用できる (菌血症・髄膜炎・FN患者などでは使用を避ける)
- バイオフィルムが関与する感染症ではRFPを併用を考慮する

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 ( <i>E. faecalis</i> )	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

# 連鎖球菌 (*Streptococci*)

- β溶血性レンサ球菌、緑色レンサ球菌など
- β溶血性レンサ球菌の*S.pyogenes* は咽頭、*S.agalactiae* は腸管、SDSE\* は咽頭や皮膚に常在  
\* *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*
- 緑色レンサ球菌は口腔内の常在菌
- 誤嚥性肺炎の原因となるほか、う歯や抜歯を契機に、感染性心内膜炎や脳膿瘍、縦隔炎などの感染症を起こすこともある
- PCGまたはABPCが第一選択
- 代替薬としてセファロスポリン系、マクロライド系、CLDM、グリコペプチド系薬などを使用
- βラクタマーゼの産生菌は存在しない
- 壊死性菌膜炎やトキシックショックでは毒素の中和を目的にCLDMを併用する

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 ( <i>E.faecalis</i> )	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

# 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

- 鼻腔や咽頭に常在
- 中耳炎や肺炎などの呼吸器感染症で最も頻度の高い細菌
- 髄膜炎（髄液）由来かそれ以外の感染症由来かで、異なるブレイクポイントが設定（PCG、セフトキシム（CTX）、セフェピム（CFPM））
- PCGまたはABPCが第一選択
- ペニシリン耐性肺炎球菌感染症ではCTXやCTRXが使用される

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 ( <i>E. faecalis</i> )	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

# 腸内細菌科細菌 PEK

- 大腸菌 (*Escherichia coli*)  
 大腸粘膜に定着、腸管外感染症として様々な種類の感染症を起こす  
 尿路感染症では最多の原因  
 約50%がペニシリン感受性で、残り半分がペニシリナーゼを有している  
 βラクタム酵素阻害剤配合薬 (SBT/ABPC,TAZ/PIPC)、第1~3世代のセフェム系が奏功
- プロテウス菌 (*Proteus mirabilis*)  
 尿路上皮への接着性が高く、尿路感染症の代表的な原因菌  
 2/3がABPC、約50%がCEZに感受性 *P.vulgaris*はABPC,CEZに耐性
- クレブシエラ属 (*Klebsiella spp.*)  
 胆管や尿管などの閉塞機転に合併して、胆道系感染症を起こす  
 染色体上にペニシリナーゼ遺伝子をもっているため、PCG,ABPCには自然耐性  
*K.oxtocal*はK1βラクタマーゼを有し、SBTでは阻害できないためSBT/ABPCは無効

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 ( <i>E.faecalis</i> )	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

# 腸内細菌科細菌 Non-PEK

- エンテロバクター属 (*Enterobacter* spp.) セラチア属 (*Serratia* spp.) シトロバクター属 (*Citrobacter* spp.) プロビデンシア属 (*Providencia* spp.) モルガネラ属 (*Morganella* spp.) など
- いずれも主に抗菌薬投与歴がある患者で、医療関連感染の原因菌となる
- 腸管内に定着
- 長期医療歴がある患者では様々な全感染症を起こす
- βラクタマーゼをコードする染色体上の誘導型AmpC遺伝子によって、ABPCおよび第1世代セフェムに自然耐性
- 抗菌薬曝露歴があると変異株でのAmpC型βラクタマーゼの産生量増大により、第3世代セフェム系にも耐性化し、この場合第4世代セフェム系、カルバペネム系での治療が必要

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 ( <i>E. faecalis</i> )	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

# HaM

- インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae*  
 上気道に定着  
 肺炎や咽頭蓋炎、中耳炎、副鼻腔炎、髄膜炎の原因となる  
 βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（BLNER）株が増加  
 第一選択はCTRXだが、感性やβラクタマーゼ産生の有無でABPCやSBT/ABPCでも可
- モラキセラ菌 *Moraxella catarrhalis*  
 上気道の常在菌  
 下気道感染症や副鼻腔炎、中耳炎、結膜炎の原因菌となる  
 βラクタマーゼを産生し、ペニシリン耐性を有するが、それ以外の抗菌薬は感性  
 SBT/ABPCが第一選択として推奨

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 (E.faecalis)	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

## 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)

- あらゆる環境に広く存在
- 湿潤環境を好み、医療施設での洗面台や汚物室の清潔を保つ理由は*Pseudomonas aeruginosa*対策
- 染色体上の*AmpC*によりSBT/ABPC、第1世代セフェムには自然耐性
- 抗緑膿菌活性を持つ抗菌薬での治療をおこなう
- 多くの低水準消毒薬にも耐性傾向
- 医療関連感染、免疫不全患者での日和見感染症の原因菌
- デバイス関連感染症を起こす
- 抗がん剤投与中患者における発熱性好中球減少症で、特に留意すべき原因菌
- 多くの抗菌薬耐性機序をもつ

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 ( <i>E. faecalis</i> )	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

# バクテロイデス菌

- 下部消化管に常在する菌の中で最も多い
- 下部消化管穿孔性腹膜炎、憩室炎、消化器外科手術における手術部位感染を起こす
- バクテロイデス属ほとんどがβラクタマーゼを産生する
- カルバペネム系薬やβラクタマーゼ配合ペニシリン系剤（TAZ/PIPC）やSBT/ABPCが第一選択
- メトロニダゾールも選択肢となるが、腹腔内感染の多くは混合感染のため、セフェム系やキノロン系薬と併用される

グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
腸球菌 (E.faecalis)	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
			PEK	Non-PEK			

# 抗菌薬スペクトラム

# 抗菌薬の主な系統

- \* βラクタム系
  - ペニシリン系
  - セファロスポリン（セフェム）系
  - カルバペネム系
  - モノバクタム系
- \* キノロン系
- \* アミノグリコシド系
- \* マクロライド系
- \* ST合剤
- \* テトラサイクリン系
- \* リンコマイシン系
- \* ニトロイミダゾール系
- \* ホスホマイシン系
- \* グリコペプチド系

# βラクタム系 ペニシリン系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HaM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
天然ペニシリン	ベンジルペニシリン PCG			★					
アミノペニシリン	アンピシリン ABPC アモキシシリン AMPC	★			PE のみ ※		Ha のみ		
抗緑膿菌活性 ペニシリン	ピペラシリン PIPC							★	
β-ラクタマーゼ 阻害剤配合薬	スルバクタム/アンピシリン SBT/ABPC クラブラン酸/アモキシシリン CVA/AMPC								
	タゾバクタム/ピペラシリン TAZ/PIPC							★	★

# βラクタム系 セフェム系, モノバクタム系抗菌薬

系統	薬剤		グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
			(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
						PEK	Non-PEK			
第一世代 セファロスポリン	セファゾリン セファレキシン	CEZ CEX		★						
第二世代 セファロスポリン	セフォチアム セファクロル	CTM CCL				★				
第三世代 セファロスポリン	セフトリアキソン セフォタキシム セフポドキシム	CTRX CTX CPDX			★	★		★		
	セフタジジム	CAZ							★	
	スルバクタム/セフォペラゾン	SBT/CPZ								
第四世代セファロスポリン	セフェピム	CFPM					★		★	
—	タゾバクタム/セフトロザン	TAZ/CTLZ							★	
セファマイシン系	セフメタゾール	CMZ				★				★
オキサセフェム系	フロモキシセフ	FMOX				★				
モノバクタム系	アズトレオナム	AZT							★	

# βラクタム系 カルバペネム系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
カルバペネム系	メロペネム MEPM ドリペネム DRPM								
	イミペネム/シラスタチン IPM/CS								
	テビペネム (小児適応のみ) TBPM								

- \* カルバペネム系抗菌薬は最も広域スペクトルを有する抗菌薬であり、最小限の使用に留める
- \* 基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、AmpC型βラクタマーゼ産生の腸内細菌科細菌などの多剤耐性のグラム陰性菌を標的とする場合に使用を限られる
- \* MRSA、MRCNS、*Enterococcus* spp.、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Elizabethkingia meningoseptica*、非定型菌、結核には無効

# キノロン系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
第二世代キノロン系	シプロフロキサシン CPFX パズフロキサシン PZFX								
第三世代キノロン系	レボフロキサシン LVFX								
第四世代キノロン系	ラスクフロキサシン LSFX (呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症のみ)								
	モキシフロキサシン MFLX								
	シタフロキサシン STFX								

- \* レジオネラに良好な活性を有する。結核や迅速発育抗酸菌といったmycobacteriaにも活性を有する。
- \* 抗菌スペクトルは広いが、各菌種においてキノロン耐性率が上昇傾向

# アミノグリコシド系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	バクテロイデス属 偏性嫌気性菌
					PEK	Non-PEK			
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン GM								
	トブラマイシン TOB								
	アミカシン AMK								

- \* AmpC型βラクタマーゼ産生、またESBL産生の腸内細菌にも抗菌活性を有する
- \* ゲンタマイシン  
黄色ブドウ球菌・連鎖球菌に対しては一般的に単剤で使用せず、感染性心内膜炎などに併用療法地して投与される  
殆どの連鎖球菌に耐性化している

# マクロライド系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
14員環マクロライド系	エリスロマイシン EM								
	クラリスロマイシン CAM								
15員環マクロライド系	アジスロマイシン AZM								

- \* 連鎖球菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌には耐性が多い
- \* インフルエンザ菌とモラキセラ菌にも抗菌活性を有する
- \* クラリスロマイシンとアジスロマイシンはレジオネラ属やマイコプラズマ肺炎といった非定型病原体に抗菌活性を有する

# ST合剤

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
ST合剤	スルファメトキサゾール/トリメトプリム SMX/TMP								

- \* グラム陰性菌には耐性化が問題となっている

# テトラサイクリン系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
テトラサイクリン系	ミノサイクリン MINO								
	ドキシサイクリン DOXY								

- \* レジオネラ属やマイコプラズマ肺炎といった非定型病原体に抗菌活性を有する
- \* リケッチア属に抗菌活性を有する

# リンコマイシン系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
リンコマイシン系	クリンダマイシン CLDM								

- \* バクテロイデス属への感受性率は60%程度

# ニトロイミダゾール系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
ニトロイミダゾール系	メトロニダゾール MNZ								

- \* ヘリコバクターピロリ菌に抗菌活性を有する
- \* 日本でのバクテロイデス属、C.difficileの耐性化は考えなくてよい
- \* Prevotella属には数%耐性化の報告がある

# ホスホマイシン系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
ホスホマイシン系	ホスホマイシン FOM								

- \* 試験管内における有効性であり、臨床的な有効性は十分に示されていない
- \* *Streptococcus anginosus, Viridans Streptococci* には無効
- \* ESBL産生腸内細菌科細菌に有効性を示すことが多い
- \* *Aeromonas spp., Campilobacter spp., Shigella spp., Yershinia spp.*, には無効

# グリコペプチド系抗菌薬

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌				
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌		HAM	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
					PEK	Non-PEK			
グリコペプチド系	バンコマイシン VCM テイコプラニン TEIC								

- \* VCMは腸球菌属には静菌的に作用し、それ以外の細菌には殺菌的に作用するとされるが、殺菌作用はβラクタム系と比較すると緩徐
- \* 適応となる代表的な細菌  
MRSA, MRCNS, ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP), E. faecium (添付文書外)  
Bacillus属やC. difficileなど、一部のグラム陽性桿菌
- \* 有効性および副作用の指標としてTDMを行う

# 抗菌薬の薬物相互作用

抗菌薬	抗菌薬との併用薬（有害反応）
テトラサイクリン系	金属含有製剤※（吸収障害による抗菌薬効力低下）
ニューキノロン系	金属含有製剤※（吸収障害による抗菌薬効力低下）
セフェム系	金属含有製剤※（吸収障害による抗菌薬効力低下）
マクロライド系	テオフィリン（テオフィリン中毒）
マクロライド系	種々の薬物 （シトクロームP450阻害により併用薬の濃度上昇）
ニューキノロン系	テオフィリン（テオフィリン中毒） 種々の薬物（マクロライドと同様）
ニューキノロン系	酸性NSAIDs（痙攣）
エステル型セフェム	H2ブロッカー（吸収障害による抗菌薬効力低下）

※金属を含有している薬物：制酸剤，胃腸薬，貧血用鉄剤等

# 抗菌薬アレルギー と 予防抗菌薬の選択

- $\beta$ ラクタム系抗菌薬アレルギー
- その他抗菌薬アレルギー
- アレルギー歴のある患者への  
予防的抗菌薬の代替案

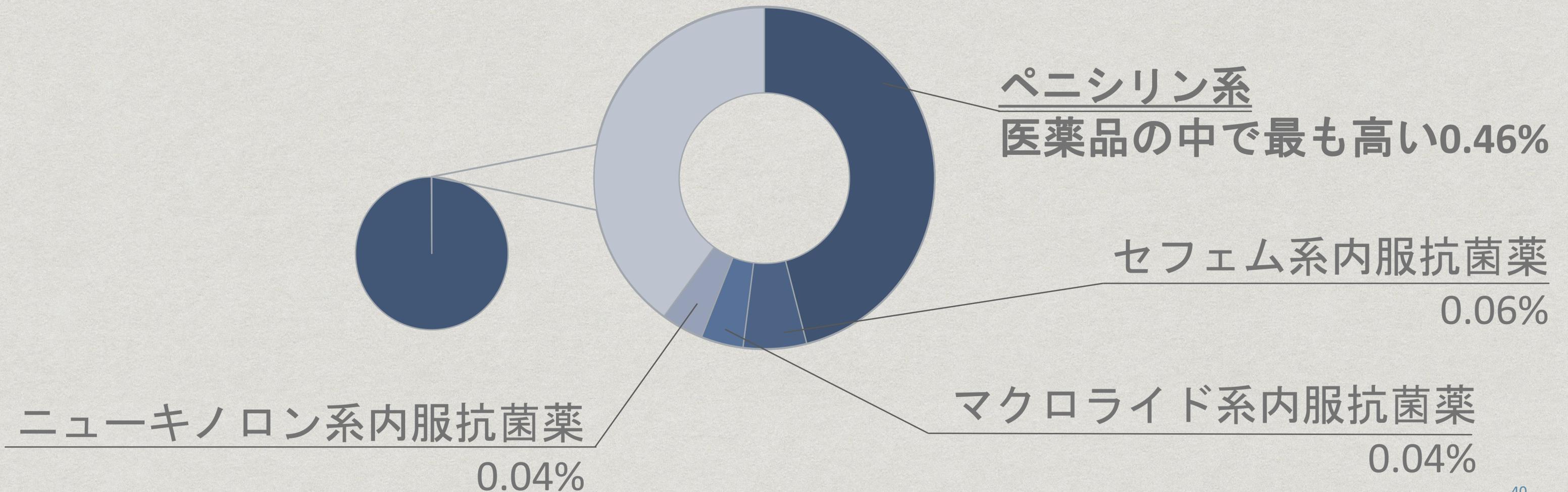


# βラクタム系抗菌薬アレルギー

- \* 抗菌薬アレルギーの頻度
- \* アレルギー反応の判断
- \* 交差反応の理解

# 抗菌薬アレルギーの頻度

- \* 処方された医薬品でアナフィラキシーの経験がある患者は1%



# アレルギー反応か否かの判断

分類	I型	II型	III型	IV型
同意語	即時型 アナフィラキシー型	細胞障害型 細胞融解型	免疫複合体 アルサス型	遅延型 ツベルクリン型
抗体	IgE	IgGと補体	IgGもしくは IgMと補体	T細胞
発症時間	数分～1時間 (最大でも6時間以内)	>72時間	10～21日	4～21日 <sup>*1</sup>
代表疾患	蕁麻疹 血管性浮腫 咽頭浮腫/喘鳴 血圧低下	溶血性貧血 血小板減少症 顆粒球減少症	血清病 薬剤熱 血管炎 糸球体腎炎	接触性皮膚炎 播種状紅斑丘疹 SJS/TEN DIHS、AGEP <sup>*2</sup>

\*1 この期間には新たな薬剤の場合で、すでに感作が成立している薬剤の場合には数時間から3日以内に発症することがある

\*2 SJS/TEN:スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症、DIHS:薬剤性過敏症症候群、AGEP:急性汎発性発疹性膿疱症

# 再投与を避けるアレルギー反応

- \* アナフィラキシー
- \* 重症薬疹

# アナフィラキシー

- \* 重篤な全身性の過敏反応であり、通常は急速に発現し、死に至ることもある。
- \* 重度のアナフィラキシーは、致死的になりうる気道・呼吸・循環器症状により特徴づけられるが、典型的な皮膚症状や循環器性ショックを伴わない場合もある。

紅潮



蕁麻疹



眼瞼浮腫



# アナフィラキシーの症状

- \* 皮膚および粘膜症状はアナフィラキシー患者の80～90%、気道症状は最大70%、消化器症状は最大45%、心血管系症状は最大45%、中枢神経系症状は最大15%に発現する。

Simons FE. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:S161-81

- \* 発症初期には、進行の速さや最終的な重症度の予測が困難であり、数分で死に至ることもある。
- \* 致死的反応において呼吸停止または心停止までの中央値は、薬物5分、ハチ15分、食物30分との報告がある。蘇生に成功しても重篤な低酸素脳症を残すことがある

# 重症藥疹

## Cutaneous changes of Stevens-Johnson syndrome (SJS)



Generalized eruption of lesions that initially had a target-like appearance but then became confluent, brightly erythematous, and bullous. The patient had extensive mucous membrane involvement and tracheobronchitis.

*Reproduced with permission from: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases, 3rd edition, Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, et al (Eds), McGraw-Hill, New York 1997. Copyright © 1997 McGraw-Hill.*

UpToDate®

## Toxic epidermal necrolysis



Diffuse erythema and large areas of denuded epidermis are present.

*Reproduced with permission from: [www.visualdx.com](http://www.visualdx.com). Copyright VisualDx. All rights reserved.*

UpToDate®

# 重症薬疹

- \* 重症薬疹が出現した場合は、再投与を原則禁忌とする

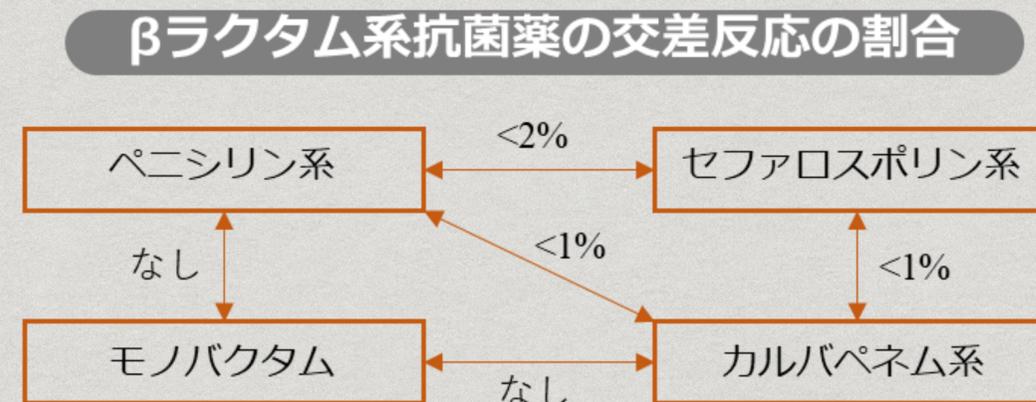
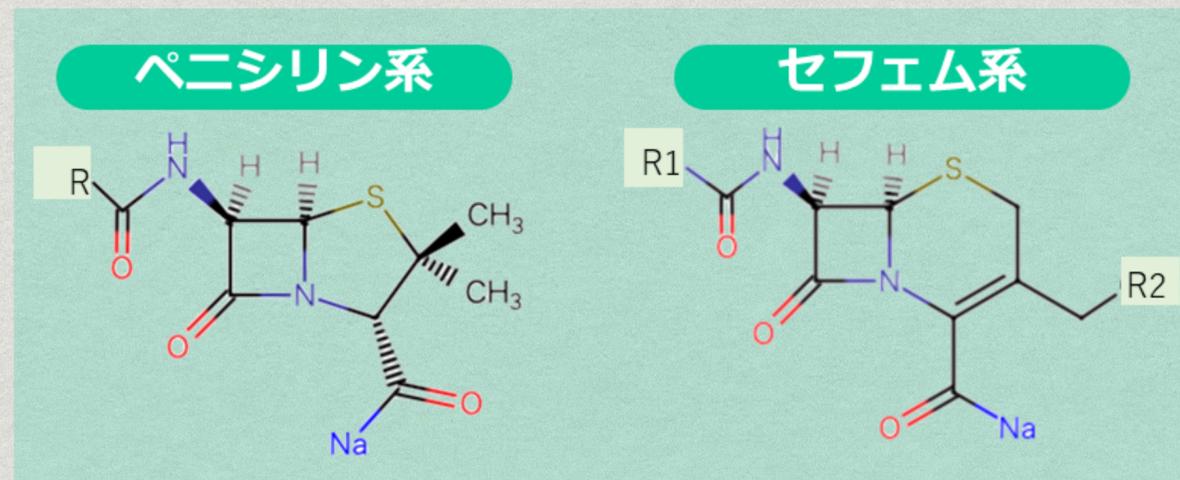
	指定難病	医薬品副作用被害救済制度
Stevens-Johnson 症候群 (SJS)	○	○
中毒性表皮壊死症 (TEN)	○	○
薬剤性過敏症症候群 (DIHS)		○

- \* 多型紅斑薬疹  
重症薬疹へ移行する可能性があるため禁忌と判断する  
特に高熱を伴い、入院によるステロイド全身投与が必要であった多形紅斑型薬疹の症例は、SJSへの移行が疑われる場合も含めて、禁忌と判断するべき。

# 交差反応の理解

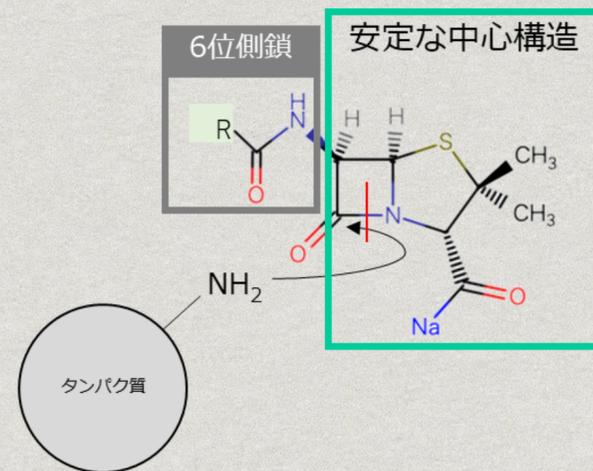
## \* 交差反応

ある抗菌薬にアレルギー反応を示した場合、同じ系統の別の抗菌薬でもアレルギー反応を示す現象のこと



# βラクタム系の交差反応の起因

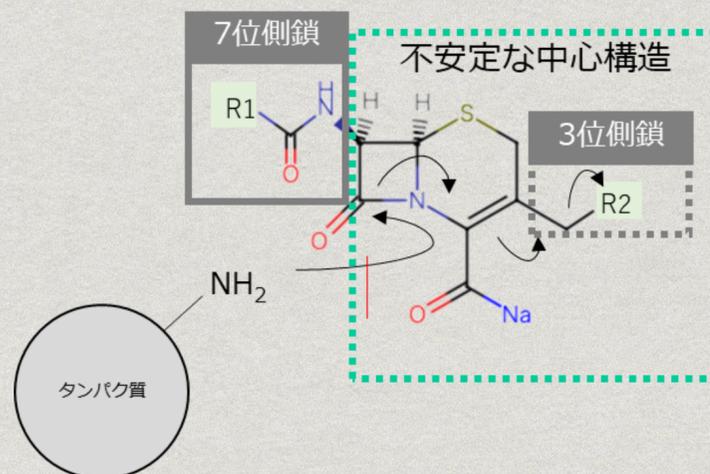
- \* ペニシリン系の分解生成物（中心構造）



ペニシリン系はβラクタム環が開裂しても安定な構造を維持できる

ハプテン化したものは同じ中心構造をもつ

- \* βラクタム系抗菌薬の類似した側鎖構造



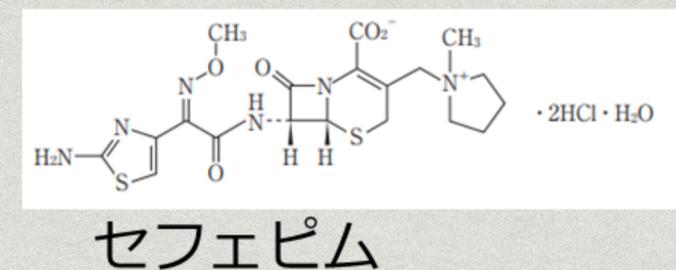
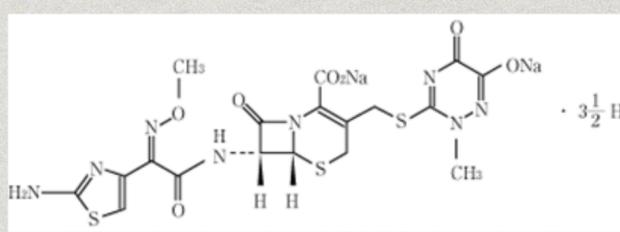
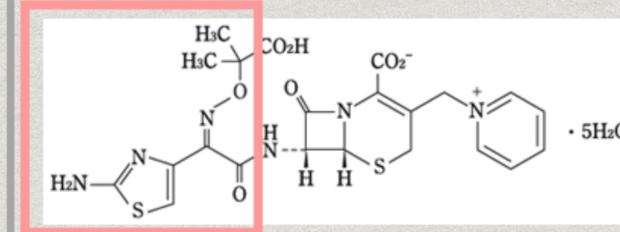
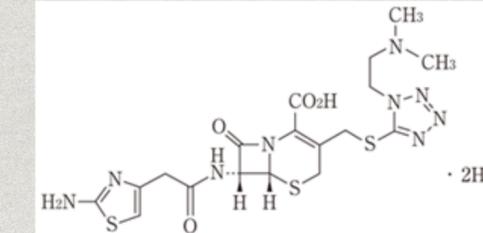
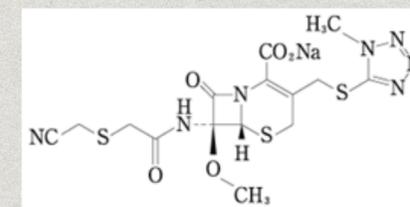
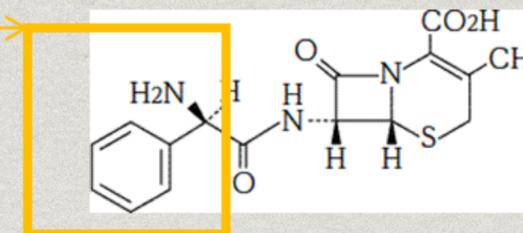
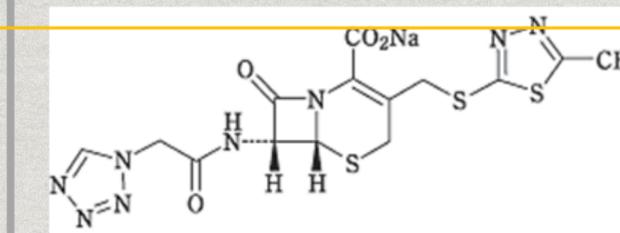
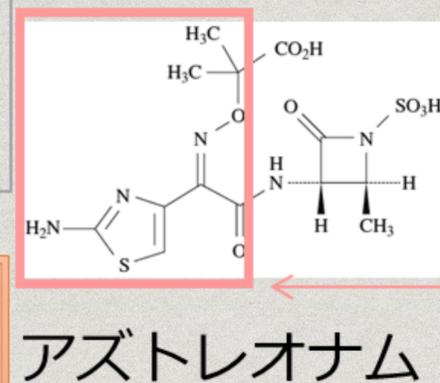
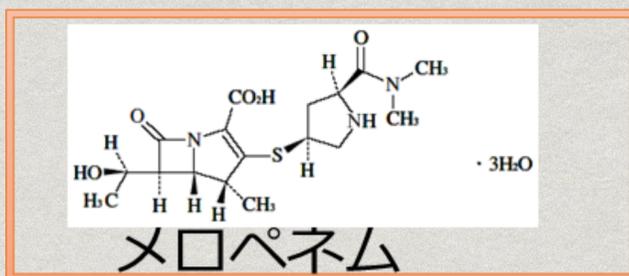
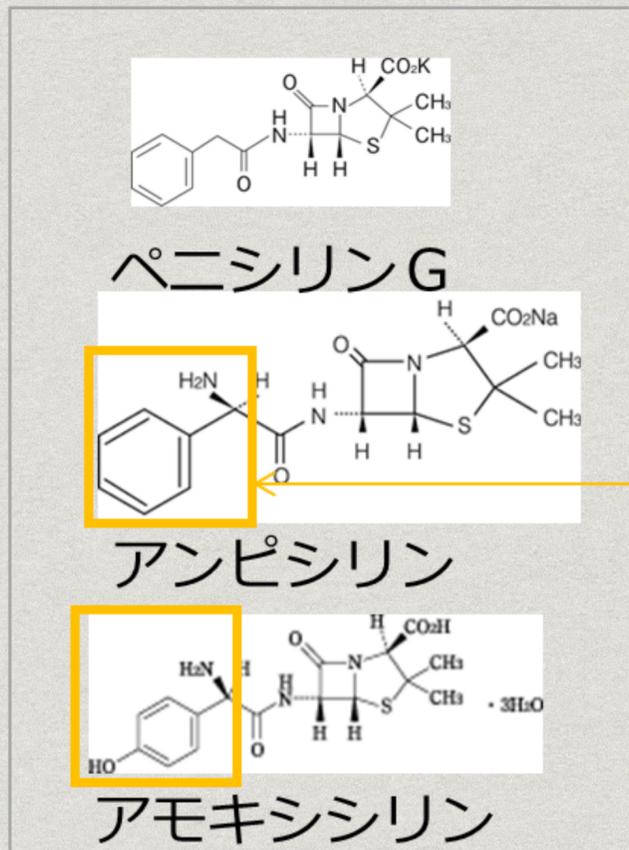
セフェム系はβラクタム環が開裂し多様な中心構造をとる  
(3位の側鎖は排除される)

7位側鎖の化学構造の類似性が重要

# 主なβラクタム系の交差反応表

		ベン ジ ル ペ ニ シ リ ン	ア モ キ シ シ リ ン	ア ン ピ シ リ ン	ピ ペ ラ シ リ ン	セ フ ア レ キ シ ン	セ フ ア ゾ リ ン	セ フ ア ク ロ ル	セ フ オ チ ア ム	セ フ オ タ キ シ ム	セ フ ト リ ア キ ソ ン	セ フ タ ジ ジ ム	セ フ エ ピ ム	メ ロ ペ ネ ム	ア ズ ト レ オ ナ ム	
ペニシリン系	ベンジルペニシリン		×	×	×	△		△								
	アモキシシリン	×		×	×	×		×								
	アンピシリン	×	×		×	×		×								
	ピペラシリン	×	×	×		△		△								
セフ ア ロ ス ポ リ ン 系	第一世代	セファレキシン	△	×	×	△										
		セファゾリン														
	第二世代	セファクロル	△	×	×	△										
		セフォチアム														
	第三世代	セフォタキシム									×	△	×			
		セフトリアキソン								×		△	×			
		セフトジジム								△	△		△			×
	第四世代	セフェピム							×	×	△					
カルバペネム系	メロペネム															
モノバクタム系	アズトレオナム											×				

# 類似した側鎖を持つ抗菌薬



# その他の抗菌薬アレルギー

- \* HIV感染  
様々な抗菌薬に対してアレルギー反応を起こす頻度が高くなる  
(ST合剤、アモキシシリン、クリンダマイシン等)
- \* 嚢胞性繊維症  
嚢胞性繊維症患者の約30%では、1つ以上の抗菌薬に対してアレルギーが発症する  
(ピペラシリン、セフトジジム、チカルシリン)
- \* 伝染性単核球症(EBウイルス)  
ペニシリンやその他の抗菌薬に対する皮膚反応の可能性が増加  
(メカニズム不明)  
ウイルス感染により宿主の免疫状態が変化する可能性がある

# クラブラン酸過敏症

- \* アモキシシリン/クラブラン酸の過敏症では、約30%の患者でクラブラン酸が原因と示唆されたとの報告がある。
- \* その場合、アモキシシリンは使用可能である。

# バンコマイシン注入反応

## Skin lesions due to vancomycin hypersensitivity



Photographs of erythematous macules, vesicles, tense bullae, and erosions on the left hand (A) and tense bullae and erosions on the dorsal surfaces of the feet (B) in a 63-year-old man with skin eruptions after vancomycin administration.

*Reproduced with permission from: Clin Infect Dis 2004; 38:398. Copyright © 2004 University of Chicago Press.*

# バンコマイシン注入反応

- \* バンコマイシン注入反応（以前は「レッドマン症候群」と呼ばれていた\*）が重度の場合、臨床所見はアナフィラキシーによく似ていることがある<sup>1)</sup>
- \* マスト細胞がIgE非依存的に活性化されるが、IgE依存的アレルギー反応に類似した臨床症状を呈することがある<sup>2)</sup>
- \* バンコマイシンの急速投与は、偽アレルギー反応であるバンコマイシン注入反応を引き起こす可能性がある<sup>3)</sup>

注入に伴う反応を発現する可能性のある医薬品を投与する場合は、十分な訓練を受けたスタッフと蘇生装置を備えた適切な環境下で行うこと。

\* 名称変更の経緯については以下の論文を参照 Vancomycin Infusion Reaction — Moving beyond “Red Man Syndrome” N Engl J Med. 2021 Apr 8; 384(14):1283-1286.

1) Weller P. 2023. Vancomycin hypersensitivity. In: UpToDate 28 April 2023.

2) Pichler W. 2019. Drug hypersensitivity: Classification and clinical features. In: UpToDate 1 December 2023.

3) Viatris Ltd. 2022. Vancomycin New Zealand Data Sheet 5 August 2022.

# アレルギー歴のある患者への 予防的抗菌薬の代替案

- \* 自称ペニシリンアレルギーの患者は人口の約10%いるが、本当にアレルギーである患者というのは5%未満
- \* ペニシリン系抗菌薬の即時型アレルギー反応は、アレルギー反応を起こしてから年月に共なって弱まる  
5年で約50%、10年経過すると約80%の患者で即時型アレルギー反応はなくなると報告されている
- \* セフェム系抗菌薬においては、5年経過すると約70%の患者で即時アレルギー反応はなくなると報告されている

# ペニシリンを避ける不利益

- \* 入院中のペニシリンアレルギー患者の平均抗菌薬費用は、非アレルギー患者の抗菌薬費用より 63% 高く、退院時に推奨される抗菌治療計画の費用は 38% 高い

Macy E , et al: J Allergy Clin Immunol. 2014 Mar(3); 133:790-6 PMID:24188976

- \* 自己申告のβラクタムアレルギーは手術部位感染のリスクとなる

Phillip W Lam , et al: Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 Apr;41(4):438-443 PMID:31969205

- \* 誤ってペニシリンアレルギーと判断し適切な治療を受けられないことは再入院、CDI、治療の中止を必要とする有害反応などの転帰の増加と関連する

Derek R MacFadden , et al Clin Infect Dis. 2016 Oct 1;63(7):904-910 PMID:27402820

- \* ペニシリンアレルギーは入院期間の延長や、C difficile, MRSA, VRE 蔓延の増加に関連する

Macy E , et al: J Allergy Clin Immunol. 2014 Mar(3); 133:790-6 PMID:24188976

# 予防的抗菌薬選択時の参考資料

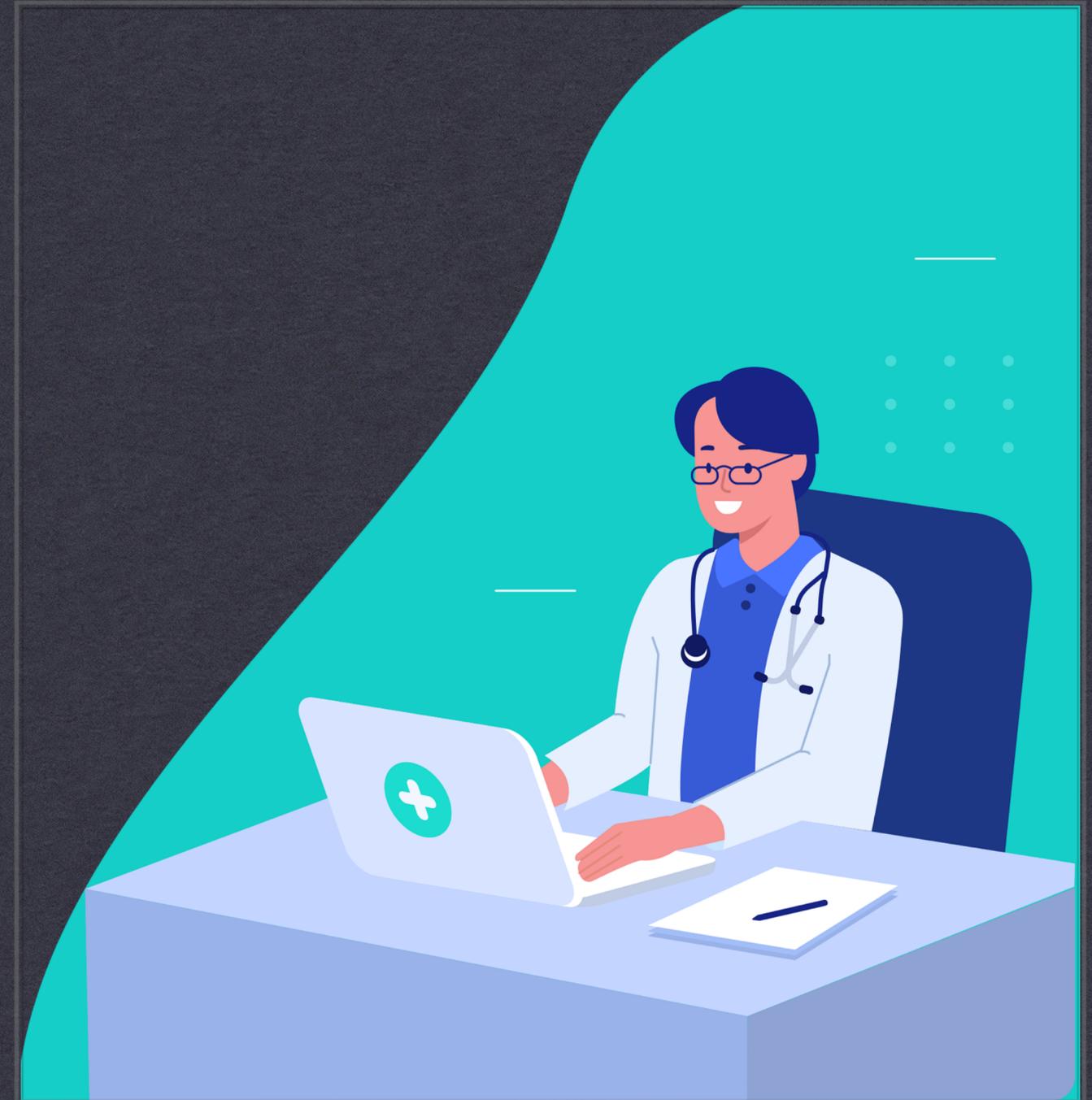


- \* 日本化学療法学会/日本外科感染症学会  
「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」

手術の創クラス	必要な抗菌スペクトラムと抗菌薬選択		
	グラム陽性菌	グラム陰性菌	嫌気性菌
清潔創	CLDM、VCM		
準清潔創	アミノグリコシド系、フルオロキノロン系、AZT+CLDM/VCM		
準清潔創 (下部消化管、婦人科手術、 口腔・咽頭手術)	アミノグリコシド系、フルオロキノロン系		MNZ (下部消化管、婦人科) CLDM (口腔・咽頭)

# 代替薬の提案例

「アモキシシリン/クラブラン酸  
配合製剤が無い?!」



实践

# 提案する時のポイント

- \* 抗菌薬投与の基本
  - ・ 感染臓器
  - ・ 病原微生物

# ex) 泌尿器科医師からの要望

「アモキシシリン/クラブラン酸配合製剤が無い!?!」

- \* 診療科の方針としてキノロンは使いたくないのでそれ以外のもの
- \* 一覧で見れるように

# 尿路感染症

- \* 参考書籍『JAID/JSC感染症治療ガイド2023』
- \* 単純性膀胱炎のポイント
- \* ESBL産生菌の70%はキノロン薬耐性であるため、セフェム系薬とキノロン系薬のいずれも無効な場合が多い



# 病原菌

- \* グラム陰性桿菌(80%)

閉経後女性では分離頻度がさらに高くなる

- \* 大腸菌 *E.coli* (90%)

- \* *P.mirabilis*

- \* *Klebsiella*属

疾患名		主に想定されている原因菌
尿路感染症	単純性膀胱炎・腎盂腎炎	大腸菌、 <i>S.saprophyticus</i> : コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)
	複雑性膀胱炎・腎盂腎炎	腸内細菌科細菌 (大腸菌、クレブシエラ属他) 腸球菌
	カテーテル関連尿路感染症	腸内細菌科細菌 (大腸菌、クレブシエラ属他) 腸球菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、カンジダ

### 腸内細菌科細菌

<PEK>

プロテウス菌 (*Proteus mirabilis*) 大腸菌 (*Escherichia coli*) クレブシエラ属 (*Klebsiella spp.*)

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌			
		腸球菌 ( <i>E. faecalis</i> )	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科 細菌	Ham	緑膿菌	偏性嫌気性菌 バクテロイデス属
β-ラクタマーゼ 阻害剤配合薬	クラバン酸/アモキシシリン CVA/AMPC				PEK	Non-PEK		

# 治療対象患者

- \* 無症候性細菌尿は抗菌薬治療の対象としない
- \* 発熱や排尿痛などの症状を有する急性増悪時にのみ抗菌薬治療を行うべき

# 必要な治療スペクトラム

- \* 大腸菌は必ずカバーする
- \* 当センターのアンチバイオグラムを確認すると、大腸菌におけるESBL検出頻度は28%（2022年度）

# 提案内容

- \* 尿路感染における抗菌薬選択（CVA/AMPCからの変更）  
条件：キノロン系は使用しない
- \* 腸球菌（E.faecalis）  
第一選択：アモキシシリン（AMPC）  
第二選択：ミノマイシン（MINO）
- \* 腸内細菌科細菌（ESBL除く）  
ST合剤またはセファレキシン（CEX）
- \* 黄色ブドウ球菌  
本来尿路感染の起因菌ではないので、代替薬の提案は議論の余地

疾患名		主に想定されている原因菌
尿路感染症	単純性膀胱炎・腎盂腎炎	大腸菌、 <i>S.saprophyticus</i> : コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)
	複雑性膀胱炎・腎盂腎炎	腸内細菌科細菌 (大腸菌、クレブシエラ属他) 腸球菌
	カテーテル関連尿路感染症	腸内細菌科細菌 (大腸菌、クレブシエラ属他) 腸球菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、カンジダ

系統	薬剤	グラム陽性球菌			グラム陰性桿菌			
		(E. faecalis) 腸球菌	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	肺炎球菌 連鎖球菌	腸内細菌科 細菌	HAM	緑膿菌	バクテロイデス属 偏性嫌気性菌
β-ラクタマーゼ 阻害剤配合薬	クラバン酸/アモキシシリンCVA/AMPC							
アミノペニシリン	アモキシシリン AMPC				PE のみ※	Ha のみ		
テトラサイクリン系	ミノサイクリン MINO							
第一世代 セファロスポリン	セファレキシン CEX							
ST合剤	スルファメトキサゾール/トリメトプリム SMX/TMP							

# Take Home Message

- \* 感染臓器と病原微生物を理解したうえで抗菌薬スペクトラムを知る
- \* 周術期の予防的抗菌薬の代替薬を提案する際は、安易にβラクタム系抗菌薬以外へ変更しないほうがよい場合がある
- \* 代替薬の提案は、疾患と病原菌を考慮したうえで行う

ご清聴ありがとうございました