

抗菌薬の適正使用を考える ―これまでに解決したこと，これから解決すべきこと―

愛知医科大学大学院 医学研究科 感染制御学

三嶋廣繁

抗菌薬適正使用の原則として，早期に治療を開始する，適切な投与量を選択する，データをみながら狭域抗菌薬に変更する，早期に中止するなどが挙げられる。これらを確実に実施できれば薬剤耐性菌の選択頻度は低くなると考えられる。言いかえれば，「可能な限り培養検査を実施する」，「初期治療を重視する」，「いわゆる重症例と考えられる症例では de-escalation の概念を導入する」，「PK-PD (pharmacokinetics-pharmacodynamics) 理論に基づいて high dose, short duration を遂行する」などが重要となる。このように PK-PD 理論に基づいた抗菌化学療法は適正使用のための重要な一角を担っていることは言うまでもない。

近年，市中感染においても薬剤耐性菌の増加が問題となっており，特に，肺炎，急性中耳炎，急性副鼻腔炎の主な原因菌として知られる肺炎球菌，インフルエンザ菌の耐性化が進行している。肺炎球菌は従来のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) だけでなく，多剤耐性肺炎球菌が出現し，インフルエンザ菌についても， β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の検出が顕著となっている。これらの原因は，種々考えられるが，新期抗菌薬の開発がきわめて少なくなった現在，既存の抗菌薬をいかに有用に活用するか（操薬）も大きな課題である。このような状況下，PK-PD 理論に基づく抗菌化学療法が注目され，日本でも PK-PD 理論に基づいた抗菌薬の開発および適正使用が試みられるようになってきた。日本化学療法学会からも，基礎および臨床 PK-PD ガイダンスが発表され，PK-PD 理論に基づいた薬剤の開発や臨床研究が進められる環境が整ってきたが，2007 年に上市されたキノロン薬ガレノキサシン (GRNX) もその成果の一つである。

キノロン薬の有効性を最も反映する PK-PD パラメータは AUC/MIC であり，1 日 1 回投与にて高い AUC が得られるキノロン薬が理想とされる。また，耐性化が少ないキノロン薬の条件としては，MIC だけでなく MPC (mutant prevention concentration) も低値であることに加え，MPC を上回る血中濃度が十分に持続し，MSW (mutant selection window) を通過する時間が短いことが望ましいとされている。GRNX は，これらの条件をクリアできるキノロン薬の一つである。

本講演では，適切な抗菌薬療法を実施する上で，これまでに解決したこと，これから解決すべきことについて，PK-PD 研究の成果を含めて考察する。

市中にみられる成人の侵襲性・重症感染症 —患者背景・起炎菌解析からみえること—

北里大学 北里生命科学研究所 大学院 感染制御科学府
生方公子

我が国は世界に例をみない急速な「少子・高齢化社会」を迎えている。抗菌薬が比較的潤沢に使えるといった医療制度がそれに寄与してきたことは事実であるが、その反面、最近までほとんど経験したことのなかったリバイバルともいべき市中感染症に遭遇する機会が増えている。ここでは、成人侵襲性感染症例から分離された肺炎球菌とβ溶血性レンサ球菌(GAS, GBS, GGS)について、患者背景、菌の病原性、および抗菌薬耐性化状況について、私どもの成績を提示したい。

肺炎球菌

私どもは「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」を10年間実施しており、全国の医療施設からリアルタイムに分離菌株の分与を受けている。肺炎球菌では、発症当初小児由来株が圧倒的に多かったが、現在では成人優位へと逆転している。また、2006～2007年にかけての1年間に全国規模で収集した肺炎、化膿性髄膜炎、その他の侵襲性感染症（すべて無菌材料からの分離菌）でも、成人の割合が小児の2倍になっている。症例数は70歳代が最も多いが、30歳代の例も少なからず認められる。これらの分離菌は耐性化してきているかというところではなく、依然としてgPISPが優位、gPRSPは20%弱である。しかし、詳細に調べると菌の莢膜型は急速に変貌し、2000年前後にはわずかであった12型が高頻度に分離されるようになった。12型株の多くはgPISP(*pbp2b*変異株)で、PFGE解析するとほとんどが同一パターンである。それらの成績は、我が国には存在しなかった莢膜型の肺炎球菌が持ち込まれ、全国へと拡散していったことを示唆している。

疾患は、肺炎、敗血症、化膿性髄膜炎が多くを占めているが、30%が救命救急を含む時間外受診例で、病態の急速な進行をうかがわせる。また、発症例の半数が何らかの基礎疾患を有し、それらの例では予後が非常に悪い。全体でみると死亡例が20%、重篤な後遺症を残した例が8%に達している。入院時の血液検査所見を解析すると、予後不良とそうでない例では有意差のみられる値がある。入院後に使用された抗菌薬では、MEPMとCTR Xが突出して使用されていたが、それらで救命率が高いという成績にはなっていない。

β溶血性レンサ球菌

β溶血性レンサ球菌では、GAS以外は無菌検査材料から分離されない限り、重要視されてこなかった。しかし、宿主因子の変化とともに、原因菌も急速に変貌してきている。2008年、都内の某病院で50代の基礎疾患はないと思われる女性が入院半日後に急速な転帰をとったが、血液から分離されたのは*S. dygalactiae* subsp. *equisimilis* (G群あるいはC群に凝集: GGS)であった。代表的なGGS症例である。

私どもが肺炎球菌と同時期に収集した侵襲性感染症由来のβ溶血性レンサ球菌でもGGSが最も多く、次いでGBS、GASであった。いずれもさまざまな基礎疾患を有しているヒトで、疾患としては敗血症例が最も多かったが、蜂窩織炎や化膿性関節炎その他がみられている。発症年齢は50～80歳代、死亡例を含む予後不良例は20%から25%であった。

菌側の病原因子はGASとGGSでは共通しており、劇症型由来のGGS株の全ゲノム解析では、驚くべきことにGASと60%以上のDNA相同性を示していた。GGSはGASに類する菌種であるとの認識が必要である。

GBSでは莢膜型が重要であるが、遺伝子変異によるβ-ラクタム系薬耐化、ニューキノロン系薬耐性化が急速に進んでいる。

まとめ

上述した解析データからは、今後益々このような感染症が発生することが予測される。「発症の早期に起炎菌が推定」され、補助療法とともに、殺菌性に優れた抗菌薬が速やかに投与されることが重要であると結論される。

変化を遂げる耐性菌感染症とその対策

東京医科大学 微生物学講座¹，東京医科大学病院 感染制御部²

松本哲哉^{1,2}

耐性菌およびその感染症を取り巻く状況は時代とともに変化している。さまざまな薬剤耐性を獲得した菌が新たに出現して話題になるとともに、多剤耐性を示す菌も増加傾向を示している。これらの耐性菌は抗菌薬の選択に影響を与えるのみでなく、難治化の要因となったり、ときに患者の予後を左右することもある。また感染管理の面からは医療施設内などで周囲に伝播することでアウトブレイクを引き起こす可能性もある。

耐性菌の代表格である MRSA は院内だけでなく市中にもその領域を広げ、米国を中心に市中感染型 MRSA として問題となっている。緑膿菌はさらに高度の耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌 (MDRP) が国内の各医療施設において分離されている。市中肺炎の重要な起炎菌である肺炎球菌はペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) やマクロライド耐性が多くなり、インフルエンザ菌も BLNAR を始めとする耐性菌の分離頻度が高くなってきている。消化器系や尿路系の検体から分離されやすいバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は諸外国と比べると幸い国内では分離頻度が低い状況であるが、一部の施設では多数分離例が発生している。さらに ESBL を産生する大腸菌や肺炎桿菌について、臨床で遭遇する頻度が高くなる傾向にある。

MDRP を除けばいずれの耐性菌も単独で有効な抗菌薬が国内で使用可能である。ただし治療の対象となる患者は、特に院内感染例では各種の基礎疾患を抱えていることが多く、抗菌薬の選択や投与方法にも注意が必要となる。また院内感染対策の面では、標準予防策と接触感染予防策の徹底が重視されるが、最近ではアクティブサーベイランスを取り入れた感染対策も検討されてきている。本講演においては、上記のような各種耐性菌の現状を含めて、感染制御の面からも解説を行う予定である。

教育セミナー 4

1. HIV にみられる深在性真菌症

長崎大学 医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター

安岡 彰

日本では HIV 感染症は増加の一途にあり、さらに日和見感染症などを発症した AIDS と診断されて発見される例も増加していることが問題となっている。HIV でみられる合併感染症の中で、深在性真菌症は重要な疾患の一つである。もっとも頻度が高いのは、新しく真菌と見なされるようになったニューモシスチス肺炎であり、次にカンジダによる口腔・食道病変である。また細胞性免疫による感染防御が重要な真菌症としてクリプトコックスがあげられる。アスペルギルス症は AIDS の指標疾患ではないが、終末期感染として日本では鑑別に入れるべき疾患である。これらの代表的真菌症について概説したい。

HIV の日和見感染症では原疾患の治療とともに抗 HIV 療法の導入が重要であるが、多数の薬剤の併用による副作用や薬剤同士の相互作用を考慮すべきであり、抗 HIV 療法の導入のタイミングや薬剤選択も重要な問題である。さらに抗 HIV 療法導入により、日和見感染症の再悪化や新たな出現がみられる免疫再構築症候群も重要である。本症候群への対処や低減の方策についても言及する予定である。

2. HIV と結核

独立行政法人国立病院機構 東京病院 呼吸器科

永井英明

細胞性免疫機能が著しく低下する HIV 感染症では、結核を合併するリスクは極めて高い。結核の罹患率が人口 10 万対 19.8 (2007 年) のわが国は、結核の中まん延国である。また、HIV 感染症の報告例数は年々増加しており、2007 年には年間 1500 人となった。このような現状では、HIV 感染症合併結核 (HIV/TB) は増加するものと予想される。

結核の進行が早い例もあり、早期診断が重要である。胸部 X 線写真では、免疫能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫能が低下した時期では、下葉の病変、非空洞形成、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになる。また、肺外結核の合併頻度も高い。

HIV/TB の治療法としては、いわゆる短期標準療法でよいとされているが、長期治療が望ましいという意見もある。多剤耐性結核菌の場合はきわめて予後不良である。

HIV/TB の治療を行う場合、以下の 3 点に注意すべきである。(1) HIV 感染症では薬剤の副反応が起りやすい。(2) RFP は抗 HIV 薬のプロテアーゼ阻害薬と非核酸系逆転写酵素阻害薬との間に薬剤相互作用がある。(3) 免疫再構築症候群が起こる可能性がある。

結核の治療と HAART を同時に行う場合、key drug として、RFP による結核の治療中であれば efavirenz を用い、rifabutin による結核治療中であればプロテアーゼ阻害薬を用いる方法が主流である。Rifabutin はわが国でも承認され、使用可能となった。

HIV 感染症の治療よりも結核の治療を優先する。結核の治療開始後に HAART を開始する時期については、エビデンスの明らかな推奨時期はないが、種々のガイドラインをみると HAART 開始時期が徐々に早まっている。HAART を開始するにあたり、上記の 3 点についての配慮が必要である。

明日からできる抗菌薬治療のアンチエイジング

長崎大学 第二内科

今村圭文

「耐性菌の蔓延、高齢化・高度医療化による日和見宿主の増加など、感染症治療はますます複雑・難治化しており、一方で、新規抗菌薬の開発の滞りは今後の感染症医療をますます困難なものにしている」とよく言われる。

まるで感染症医療の黄昏である。果たしてそんなに悲観すべきことだろうか？

こんな見方は出来ないだろうか？「日本はまだまだたくさんの新薬があり、感染症の治療は始まったばかりである」と。すなわち感染症医療の夜明けである。

たとえば、抗菌薬の投与量を2倍にすれば、2倍強い抗菌薬を手に入れたことになる。セフトラジジムは1g×2で使われているが、グローバルスタンダードは2g×3である。単純に、3倍強い抗菌薬になる。カルバペネムは0.5g×2が標準だと思っていたが、それでは、緑膿菌肺炎の半分もカバーできない。最近ようやく製薬メーカーが増量の臨床試験を始めた。

また、世界で使われていて日本であまり使われていない抗菌薬もたくさんある。成人の呼吸器感染症では、セフトリアキソン、セフォタキシムはほとんど使用されてこなかった。呼吸器学会の院内肺炎のガイドラインで昨年ようやく推奨された。単純性尿路感染症における大腸菌のキノロン耐性化はすでに30%になっている。しかし、ホスホマイシンに対する大腸菌の耐性は数%である。単純性膀胱炎の第一選択はホスホマイシンであると、薬剤は少し異なるものの、サンフォードのガイドライン「熱病」に書いてある。それなら、試してみたいと、若いヒヨコの私は考える。

「困った」と言うのは簡単である。新しい抗菌薬が待ち遠しいと思うのも当然である。だが、なぜ耐性菌が生まれ、そして増加するのだろうか？耐性菌を増やさない、適切な抗菌薬の使用をこれから進めてゆけば、それほど悲観すべきではないと思うし、手にしている武器もたくさんある。私たち若い世代が、貪欲に知識を吸収し、閉塞感を持たずに、臨床感染症に立ち向かってゆけば、案外未来は明るいのではないかと楽観的に考えている。

生意気なようだが、感染症の世界ではヒヨコに過ぎない私の目を通して見る感染症の世界をお話するのも、少しは役に立つかもしれない。

まさに抗菌薬のアンチエイジングである。

MRSA の最近の話題

順天堂大学細菌学・感染制御科学

平松啓一

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) は、1961 年にその最初の株が英国で発見されて以来、現在にいたるまで、半世紀にわたって我々に身近な感染症の原因菌として蔓延している。MRSA は常に進化しており、その進化の方向は、病院の外では、Community-Associated MRSA (CA-MRSA) として病原性と伝播力の増強であり、院内では Healthcare-associated MRSA (HA-MRSA) として、より高度の多剤耐性化である。

1. CA-MRSA の登場

黄色ブドウ球菌と MRSA を比較すると、前者は、人の常在細菌叢の一員として知られていたが、MRSA は、そうではなく、病院などで一過性に入院患者が保菌するものと考えられてきた。我々の常在菌である黄色ブドウ球菌による市中感染症は現在でも多いが、経口セフェムなどの抗生物質が効くので、病院に入院するまでに至らない。しかし、CA-MRSA の場合は、外来で処方される経口セフェムやマクロライドなどはほとんど効かないため、感染が遷延、増悪して、入院をせざるを得なくなる。20 世紀末までは、このような症例はまれであった。なぜなら、従来の MRSA は毒力が弱く、なによりも、MRSA は病院内感染菌であり、一部の退院患者を除き、市中での MRSA の保菌者は少なかったからである。しかし、最近この状況が一変した。20 世紀末には、オーストラリア、アメリカなどで、病院外で MRSA に感染するケースが報告されはじめ、ここ数年は、とくにアメリカで、USA400, USA300 という市中獲得型の MRSA 株が、若年健康者に感染をおこすケースが急増してきた。しかも、これらの MRSA は、従来の病院獲得型の MRSA (HA-MRSA) と異なり、強い病原性をもつことが報告された。

2. VISA と VRSA の登場

病院獲得型 MRSA (HA-MRSA) の、高度・多剤耐性化のシンボルとして vancomycin 耐性がある。すなわち、1997 年には、Vancomycin-Intermediate *S.aureus* (VISA) が、2002 年には、Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) の持つ耐性遺伝子 *vanA* を担う transposon が MRSA に転移し、vancomycin に高度耐性 (MIC > = 16mg/L) を持つ Vancomycin-Resistant *S.aureus* (VRSA) が報告された。現在、VRSA の報告例は、アメリカに数例、インドに一例のみであるが、VISA は世界中で報告されている。VISA の耐性メカニズムは、細胞壁の肥厚が最大の特徴で、バンコマイシンが細胞壁を通過して、作用点である細胞質膜に達するのを阻害する機構にある。VISA は、1000 株の臨床分離株中 1 株ほどの頻度であるが、VISA を高頻度に生み出す hetero-VISA (hVISA) は、数%の割合で存在する。hVISA が感染を起こすと、感染組織によっては、バンコマイシン治療中に VISA を生じるため、治療が成功しない場合がある。

以上、二方向の MRSA の進化について、最近の知見を解説する。

感染制御および感染症コンサルテーションと抗菌薬の適正使用 —東北大学病院での新しい試みも含めて—

東北大学大学院 臨床微生物解析治療学講座¹, 東北大学病院 検査部²

平潟洋一^{1,2}

東北大学病院では、内科病態学講座 感染制御・検査診断学分野、検査部、感染管理室が三位一体となり、感染制御、感染症コンサルテーション業務、特殊感染症病床への入室の調整などを24時間体制で行っている。基本的に教官と大学院生がペアとなり、曜日当番制で対応し、夜間および休日は教官のみでon call体制としている。

当院では現在のところ、抗MRSA薬に関しては、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンの3剤については届出制とし、さらに主治医にコメントをフィードバックしている。また、リネゾリドについては許可制とし、許可なしでは払い出しが行われない。現在のところ、抗MRSA以外の薬剤に関しては使用量のチェックのみで届出制・許可制の対象とはしていない。

届出制・許可制は、それ自体である程度の抗菌薬使用の抑制効果があるものと期待されるが、本来は確実なフォローアップが必要であり、特に許可制では投薬の可否の判断を行う以上、大きな責任を伴う。

はたして、このような体制がベストであろうか？ 抗菌薬使用において届出制・許可制を適切に運用するためには、相当のマンパワーとエネルギーを必要とするのも事実である。

病院全体における抗菌薬の適正使用を図るには、微生物検査技師や薬剤師との連携が必須である。

迅速な感染症の診断、感染症かコロニゼーションかの判断、抗菌薬が必要な場合の薬剤の選択と投与量の設定、TDM、抗菌薬中止のタイミングの判断に至る一連の流れが適切に行われることで、感染症患者がより短期間で治癒し、それによる予後の改善が最優先されるべきである。

すなわち、“抗菌薬の適正使用”そのものは決して最終目標ではなく、上記のように診断から治療までが迅速にスムーズに行われる結果、院内における使用抗菌薬のバランスの改善、抗菌薬使用量全体の低減、感染性微生物の周囲の患者や医療従事者への伝播のチャンスの軽減、医療費削減に結びつくものと考えられる。

東北大学では、本年2月16日に新規に臨床微生物解析治療学講座を開講し、上記の三位一体から、四位一体の体制となった。これに伴い、本年3月より新たに全診療科(部)横断的感染症コンサルテーション(Laboratory-Based Active Consultation)、および感染性微生物検出患者の完全フォローアップを開始した。

すなわち、微生物検査室で血液培養や髄液培養が陽性となりグラム染色結果が判明した時点、および各種薬剤耐性菌が検出された時点で、速やかに病棟で患者を共診し、抗菌薬投与の必要性の判断、および必要な場合は抗菌薬の選択や投与方法などの相談業務を行っている。既存の曜日当番制を活かし、検査部発信型のコンサルテーションに加え、従来からの電話による相談内容も同一データベース上で一元管理することで、情報の共有化と確実なフォローアップ、対応の均質化とqualityの担保を図る試みである。

試行的な部分も多いが、過去から学会当日までに、どのようにシステムが変化してきたかも含めて最新の状況をご紹介したい。

小児における新規抗菌薬の開発と適正使用について考える

独立行政法人国立病院機構 東京医療センター 統括診療部¹, 同 治験管理室²

岩田 敏^{1,2}

小児に使用する抗菌薬を開発する際には、小児における薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) を算出し、原因菌に対する薬力学 (Pharmacodynamics : PD) との兼ね合いで、適切な用法・用量を決定する必要がある。小児の場合、年齢によって薬物動態が異なるため、年齢層別の解析が必要となるが、耐性菌の増加を考慮した場合、安全性が担保される範囲内で、耐性菌に対しても十分な効果が期待できる用量を設定することが重要である。

また、経口薬による外来治療において十分な治療効果を得るためには、服薬コンプライアンスの改善も重要となる。特に小児の場合は、小児用製剤の服用性、1日あたりの服用回数、服用期間と服薬コンプライアンスの間に密接な関連があり、小児が好む味・香り・剤型で、少ない服用回数(例えば1日1~2回)、短い服用期間(例えば3日間)で十分な有効性と安全性が期待できる抗菌薬は強いインパクトがあるといえる。

小児の細菌感染症において現在もっとも大きな問題となっているのは、薬剤耐性菌による感染症が増加し、疾患によっては難治化や重症化の要因となっていることである。すなわち市中感染症においては、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ (MRMP) などの耐性菌、院内感染症においては、成人と同様に、MRSA、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生グラム陰性杆菌、メタロ β -ラクタマーゼ産生グラム陰性杆菌などの耐性菌が問題となっている。したがって、こうした耐性菌による感染症に対する適切な抗菌化学療法を開発することは非常に重要である。現在のところ PRSP による感染症に対しては、ペニシリン系薬やセフェム系薬の増量経口投与、ベネム系薬の経口投与、ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム系薬の静脈内投与、バンコマイシンの静脈内投与等により、BLNAR による感染症に対しては、新世代セフェム系薬の経口及び静脈内投与により対応しているが、2007年11月に製造承認申請され現在審議中の経口カルバペネム系薬のテビペネム・ピボキシル (TBPM-PI) は、小児用抗菌薬の中で PK-PD 理論に基づいて開発された初めての薬剤であり、PRSP 及び BLNAR に対し強い抗菌活性を有し、これらが原因となる中耳炎、副鼻腔炎ならびに肺炎を経口薬で治療する場合の切り札的存在になり得る薬剤である。しかし一方で、TBPM-PI は経口カルバペネム系薬であることから、他の経口抗菌薬で十分にカバーできる症例にまで使用して耐性菌の出現を助長するような安易な使い方は絶対に避けるべきである。抗菌薬の適正使用を積極的に推進し、耐性菌の出現を抑え、临床上の有用性を維持し続けることは、小児感染症の治療にとって非常に重要なことである。

その他、適切な化学療法を行うために必要な病因診断の迅速化、感染症の発症予防などの点も考慮しながら、小児用抗菌薬の開発と今後の適正使用について考えてみたい。

教育セミナー 9

臨床で問題となる耐性菌感染症： 的確に見抜き，適切に治療するにはどうするか？

静岡県立静岡がんセンター 感染症科

大曲貴夫

近年様々な抗菌薬耐性菌が問題となっている。耐性菌感染の診療には複数の難しい点があり，感染症診療の枠組みの中で，耐性菌感染の診断・治療の一連の流れを適切に行うことが重要である。

ポイントは何であろうか？ 一つは的確な診断である。どの臓器にどのような微生物による感染があるかを的確に見抜くことが必要である。二番目は，耐性菌感染のリスクを適切に見積もって Empiric Therapy を選択することである。三番目は治療薬の選択と治療計画の立案である。よりよい治療が模索されている MRSA，心内膜炎などの重症感染における決定的な治療に欠ける VRE 感染，併用療法に活路が見いだされつつある MDRP 感染症，近年本邦でも検出率が高くなっており如何に的確に出現を予測して治療するかが焦点となっている ESBL 感染症など，個別の菌種毎に的確な治療計画を立てる必要がある。

当日はこの一連の流れについて，情報を提示する。

インフルエンザ感染における炎症制御とマクロライド

九州保健福祉大学 薬学部 感染症治療学

佐藤圭創

インフルエンザウイルス感染症は、高齢者を含むハイリスク患者の肺炎、脳症合併による高い死亡率、新型インフルエンザウイルス大流行の可能性から、最も注目される研究分野の一つである。しかし、その治療に関しては、治療薬のノイラミターゼ阻害薬の耐性や副作用、新型インフルエンザウイルスワクチン開発の遅れ、宿主の過剰な免疫反応による重篤化に対する治療法が確立されていないことなど多くの問題が残されており、一日も早い新たな治療法の発見・開発が望まれている。

14員環マクロライドは抗菌作用だけでなく新作用とよばれる様々な生物活性があり、慢性気道感染症をはじめとする各種疾患の治療薬として期待されている。

我々は慢性気道感染症患者にマクロライドを少量長期投与すると、インフルエンザに罹患しにくくなり、かつ重篤化しにくくなるという臨床的傾向を認め、これをマウスのインフルエンザ肺炎モデルを用いて検討したところ、明らかにインフルエンザ感染マウスの生存率の改善が確認された。さらに、そのメカニズムを検討した結果、フリーラジカル生成系の誘導を引き起こすIFN- γ の生成がマクロライドにより抑制され、NOの生成も減少させることが確認された。

実際にヒトでのインフルエンザ感染での検討を行なった結果でも、IFN- γ の低下を認めると同時にNO生成の減少傾向とsuperoxide生成系の抑制を認め、マクロライドがヒトでも同様にインフルエンザ感染による過剰な免疫反応によるフリーラジカル生成系を抑制することで、治療効果を発現する可能性が示唆された。

ニューキノロン系抗菌薬を再考する

大分大学 医学部附属病院 感染制御部
平松和史

わが国では1984年にノルフロキサシンがニューキノロン系抗菌薬としてはじめて登場し、外来での感染症治療を一新した。その後、エノキサシン、シプロフロキサシンと開発、市販されたが、呼吸器や耳鼻科領域感染症の起炎菌として重要な肺炎球菌に対する抗菌活性は弱いものであった。これに対し、その後開発されたレボフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン、更に近年上市されたガレノキサシン、シタフロキサシンなどは肺炎球菌に対しても抗菌活性を有し、抗菌薬としての治療対象疾患は大きく広がり、従来は点滴加療が行われることが多かった感染症に対しても内服での治療を可能なものとしてきた。さらに、これらの薬剤はマイコプラズマ、クラミジアなどにも有効であり、その有用性は各種感染症領域において非常に高く評価されるようになった。

一方、ニューキノロン系抗菌薬も臨床応用されはじめてから四半世紀が経過し、耐性菌出現が問題となってきた。淋菌ではほとんどの臨床分離株でニューキノロン系薬に対して耐性であり、肺炎球菌においても耐性菌が検出されるようになってきている。さらには尿路感染症における大腸菌のニューキノロン系薬に対する耐性化は年々増加傾向にあり、今後临床上重大な問題となってくる可能性がある。こうした耐性化抑制のためには、PK-PD理論に沿った薬剤投与や適切な投与期間の設定とともに、薬剤の適切な選択が重要である。またニューキノロン系抗菌薬の副作用として、痙攣、光線過敏症、糖代謝異常、関節・軟骨毒性、不眠、アキレス腱炎・腱断裂など多くの有害事象が知られるようになった。こうした副作用は同じニューキノロン系抗菌薬でも、それぞれ薬剤によってその種類、出現率には差がみられるためこうした違いも考慮して薬剤を選択・使用していくことも重要であろう。

広い抗菌スペクトルを有するニューキノロン系薬は多くの感染症に対して有用であるため、各種感染症治療において頻用されるようになってきている今日、その投与対象疾患を再考する必要がある。さらには多くのニューキノロン系抗菌薬が上市され、各薬剤の特徴はそれぞれの薬剤によって異なり、臨床現場での使い分けは重要な課題である。本講演では、最近上市されたニューキノロン系抗菌薬を中心にその特徴を述べながら、本系の各種薬剤の感染症に対する臨床的、微生物学的有用性の差などについて検証し、ニューキノロン系抗菌薬の使い分けについて再考したい。

病院内で問題となっている耐性菌とその対策：2008-2009

兵庫医科大学 感染制御学
竹末芳生

院内感染菌として ESCAPES (*Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Candida*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Extended spectrum βlactamase* 産生菌, *Serratia*)が重要であるが、日本でもバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant *Enterococcus*, VRE)や多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* によるアウトブレイクが2008～2009年に報告された。

MRSA では、最近バンコマシンの最小発育阻止濃度 (MIC) が徐々に高値側に推移しており、感受性と報告されている MRSA の内 2 μ g/mL の株は、治療効果や予後が不良であることが数多く報告されている。この株の分離状況は 20% を超える施設もあり、バンコマイシンで治療する場合、目標トラフ値は通常より高めの 15 μ g/mL 以上とし、またリネゾリドの使用も早期より考慮する。また隔離・接触予防策も徹底しておこなう必要がある。

近年 PCR による MRSA 迅速検査を用い、患者入院時、入院期間中における MRSA の保菌状態をチェックし、陽性例では除菌や接触予防策等を行う対策が米国で行われつつある。Robicsek らは、まず ICU のみのスクリーニングを行ったが、MRSA 感染/1000 患者日は 8.9 から 7.4 と減少傾向を示したが有意ではなかった ($p=0.15$)。そこで全入院患者を行ったところ 3.9 と有意の減少を認めたことを報告している。Harbarth らは外科病棟において、迅速 MRSA スクリーニングを行い、陽性例では (1) 隔離、(2) ガウン、手袋、適応があればマスク装着、(3) 術後感染予防抗菌薬の変更 (バンコマイシン)、(4) コンピュータによる MRSA 警告システム、(5) 鼻腔ムピロシン、(6) クロルヘキシジンシャワー 5 日間を行った。病棟を 2 グループに分けた cross over study で、スクリーニングに要した時間は 22.5 時間と短縮化したが、MRSA 感染のオッズ比は 1.2 と減少を認めなかった。以上より ICU や外科病棟における迅速検査による MRSA 対策は未だエビデンスに欠け、PCR に要するコストや日本で個室隔離がある程度限られることを考慮すると、効果は対象とする施設や部署で異なり、未だ広く推奨するに足る根拠は少ないといわざるを得ない。

カンジダの関与する病態として、(1) 中心静脈カテーテルなどへの手指を介する外因性の接触伝播、(2) 穿孔性腹膜炎患者の再発性腹膜炎 (tertiary peritonitis)、重症急性膵炎壊死部感染などの腹腔内感染、(3) 腸内の常在カンジダ属の血中への fungal translocation が重要である。2008 年に ACTIONs (appropriate candidal treatment, implementation of non-neutropenic strategies) プロジェクトが行われた。内容は Antifungals (治療)、Blood stream infection (病態；カテーテル関連性血流感染分離菌の 4 番目、真菌性眼内炎合併)、Colonization & β -D-glucan (診断) とごく簡単なメッセージに留めている。近年、ミカファンギン使用例におけるトリコスポロン症やポリコナゾール予防投与による接合菌症 (Zygomycosis) の break through 感染、また稀なカンジダではあるが *C.guilliermondii* などはフルコナゾール耐性が問題となっている。

現在、アメリカで binary toxin 産生する遺伝子をコード化した *Clostridium difficile* (NAP, North American PFGE type) が問題となっている。*C.difficile* 腸炎による死亡は、1999 年は 100 万人あたり 5.7 人であったが、最近では 23.7 人と増加している。また VRE 流行のため *C.difficile* 腸炎にはメトロニダゾール内服を CDC は推奨しているが、最近ではメトロニダゾールによる治療効果が VCM より劣ることが報告されるようになってきた。また重症腸炎例では有意に予後が不良であったとされている。そのような背景の中、toxin binder, biotherapy, vaccine などの開発が行われている。

予防有理（予防こそ正しい道理がある）

大阪大学 感染制御部
朝野和典

「造反有理，革命無罪」とは中国の文化大革命のときのスローガンだった。この言葉を知る年齢層は，50歳以上のおじさんである。感染症診療を考えると，これまで有効な抗菌薬治療や耐性菌の話題ばかりを議論してきた。しかし，感染症は予防できると知ったとき，感染症において「予防は治療に優越する」，すなわち，「予防有理」と考えるようになった。

多剤耐性菌はよく取り上げられるが，その耐性機序は詳細に解析されても，実はどうして多剤耐性菌が分離されるようになるかは，ほとんどわかっていない。それがわかれば，耐性菌はいなくなるはずである。多剤耐性菌が抗菌薬によって誘導されたり，院外から持ち込まれたりあるいは院内で感染したり，正確に解明するのは不可能である。しかし，ある対策を実施すると驚くほど耐性菌が院内からいなくなることを経験することがある。その結果から考えれば，やはり院内感染が起こっていたのだとレトロスペクティブに反省することがある。今，減少させることは無理だと考えている耐性菌の分離も，的確な対策を講じれば，もしかしたら院内から駆逐することが出来るかもしれない。そうすれば，その耐性菌による感染症は起こらない。

例えば院内肺炎について，米国や日本のガイドラインと異なり，英国のガイドラインはその半分以上を予防に費やしている。また，VAP（人工呼吸器関連肺炎）については最近 VAT（ventilator-associated tracheobronchitis）という概念が提唱され，VAPの抗菌薬による予防が注目されている。

「なぜ治療をするのか？—そこに感染症があるから」それならば，山の無い平野では山登りが出来ないように，感染症がなければ治療も出来ない。そんな夢物語をまじめに議論するよりは化学療法学会なのだから耐性菌について，その治療法について議論すべきであると言われるかもしれない。化学療法学会は，有効な化学療法のための学会であるから，抗菌薬の有効性を保つ議論は十分に化学療法学会のテーマとなりうる。

予防には，感染症診療の場での予防と，広く社会としての予防がある。ようやく，院内感染対策としての予防が端緒に就くことができた。この院内感染予防を進めつつ，今後は社会的予防を広げていかなければならないと思う。化学療法学会で，化学療法と感染予防が同じ立場から論じられるステージにたどり着くことが，感染対策を行なっている者にとってまず第一歩であると考えている。いずれの概念も，結果として有効な抗菌薬を耐性化から守ることを目的とするからである。

予防は治療に優越する。すなわち「予防有理」と訴えたい。

市中肺炎，院内肺炎治療の考え方 —ゾシン静注用 (TAZ/PIPC) を含むペニシリン系薬の位置づけ—

東北大学 加齢医学研究所 抗感染症薬開発研究部門

渡辺 彰

厚生労働省によると，わが国では肺炎が死因の第4位となっており，年齢別に層別すると，高齢者(65才超)は全肺炎死亡数の90%以上を占めている。また，2050年には，2.5人に1人が65才以上という超高齢化社会を迎えるとされているわが国において，今後，肺炎治療の重要性がますます増してくると思われる。

肺炎は重症化しやすく耐性菌が問題となるため，その診断と治療には苦慮することが多い。その診断治療の一助となりうるものが，ガイドラインである。わが国のガイドラインは検証を行ってエビデンスを蓄積し，それを基に改訂を行う，という姿勢をとっている。実際の検証試験の結果では，ガイドライン推奨薬を投与した群は推奨薬以外を投与した群よりも有意に有効率が高いという成績が得られており，ガイドラインに沿った使い分けの有用性が確認されたと言える。ガイドラインはますます必要不可欠のものとなってきている。

2005年に改訂された日本呼吸器学会の市中肺炎ガイドラインでは，細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を重視し，重症度分類をより簡便な方式(A-DROPシステム)とした。また，尿中抗原検査等の積極的な導入や，軽症から中等症の市中肺炎に対するペニシリン系薬の使用を強く推奨している。

一方，昨年6月に改訂された日本呼吸器学会の院内肺炎ガイドラインの大きな変更点は，全国多施設共同で実施した院内肺炎実態調査の結果をふまえ，市中肺炎ガイドラインと同様に重症度分類(I-ROADシステム)を患者の生命予後を予測する指標として位置づけ，軽症群(A群)中等症群(B群)重症群(C群)の3群に分類したことである。また，各群の重症度に応じた抗菌薬選択が個別名称において推奨され，具体的な投与量，回数まで明記されている。例えば，βラクタマーゼ阻害薬配合剤ゾシン静注用(TAZ/PIPC)は，A群の緑膿菌などの耐性菌を疑う場合，及びB群，C群の併用薬として推奨されている。さらに，ガイドラインではPK-PDパラメータを考慮した薬剤選択，投与量，投与回数の決定を行うことが望ましいと示されており，PK-PDブレイクポイントも紹介されている。これらPK-PD理論及び耐性菌抑制を考えれば，抗菌薬は“高用量・短期間”の投与が重要であることは言うまでもない。ゾシン静注用は1回4.5g，1日3~4回点滴静注，1日投与量13.5~18gとなり，欧米の投与量にようやく追いつき，まさしく“高用量・短期間”を実現することが可能になり，PK-PD理論の考えが実現可能になった。開発治験の院内肺炎が対象の試験でも，必要な治療期間は10日以内となっており，短期間で治療目的を達成する投与方法が実現している。

高齢者による肺炎は，初期治療の失敗が重症化や予後に直結するため，即時に有効で安全な治療が必要となってくる。一方で近年，強力かつ広域のスペクトルを有する薬剤が使用される事が多くなり，その使いやすさから耐性菌出現の問題も懸念され始めている。そのような環境下で，各種ガイドラインにも推奨されているようにペニシリン系薬が見直されてきている。

今回は，これらPK-PD理論の考えを含めて，市中肺炎，院内肺炎の治療戦略を概観すると共に，ゾシン静注用(TAZ/PIPC)を含めた他の抗菌薬の使い分けについて考え方を述べる。

MDRP 感染症の基礎と臨床

東京医科大学 微生物学講座¹, 虎の門病院 臨床感染症部²

松本哲哉¹, 米山彰子²

多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : 以下 MDRP) は, カルバペネム系, フルオロキノロン系, アミノ配糖体系の 3 系統の抗菌薬に対し全て耐性を示すが, 實際上, 現在国内で使用されている抗菌薬はいずれも単独では無効である。MDRP 感染症は 5 類感染症として定点報告の対象となっており, 厚生労働省荒川班の調査によると 1000 床あたり数ヶ月に 1 例程度の新規患者が発生している施設が多い。MDRP は弱毒菌であるため, 健常者の場合は単なる保菌にとどまり感染症を発症することはない。しかし, 感染防御能が低下したコンプロマイズドホスト, 特に化学療法後などで好中球数が減少した患者では重篤な感染症に発展しやすく, 敗血症あるいは敗血症性ショックなどの状態に陥りやすい。MDRP を保菌している患者に広域抗菌薬が投与されると常在菌は減少し, 逆に MDRP は選択的に増殖することが発症のリスクを高めていると推測される。

MDRP 感染症の治療については, 現時点で有効とされているポリミキシン B およびコリスチンの注射薬は海外から輸入しなければならず, その使用は限られている。そこで抗菌薬の併用療法が重要な選択肢のひとつになるが, これまでの基礎的・臨床的研究結果を基に判断すると MDRP に対して抗菌活性を比較的保持しているモノバクタム系とアミノグリコシド系の組合せ, 例えばアズトレオナム (AZT) とアミカシン (AMK) を併用することで治療効果が期待される。

本教育セミナーにおいては, 前半は基礎的立場から MDRP およびその感染症の特徴について解説し, 後半では実践的な臨床的アプローチについて解説を行う予定である。