

細菌感染症*

田邊嘉也**

はじめに

透析患者は細胞性免疫の低下，食事制限などによる低栄養状態，貧血，代謝性アシドーシスに加え，透析導入原疾患としての糖尿病患者の増加や高齢化など，感染症を併発しやすくかつ重症，難治化しやすいといえる。さらに内シャントやカテーテルを介した皮膚由来菌の血流感染が血液透析患者に多くみられるほか，腹膜透析ではカテーテル出口部感染や腹膜炎などいわゆる透析手技に関連した感染症が多くみられる。そのほか，日和見状態の関与による結核も一般健常人に比して高いことがあげられる。

2009 年末の慢性透析療法の現況¹⁾によれば，感染症は透析患者の死亡原因分類で心不全について第 2 位であるが，近年増加傾向であり透析患者にとって感染症治療は非常に重要な問題である。

本稿では一般細菌感染症を主題とし，その治療に使用する薬剤つまり抗菌薬について記述する。筆者は透析専門医ではないこともあり各種透析膜における投与量の個別の調整については成書あるいはマニュアルなどを参照していただきたい。今回は抗菌薬選択における基本的な考え方や，その後の投与計画における注意点に重点をおいて概説する。

透析患者の細菌感染症の特徴

1. 呼吸器感染症

透析患者に多い感染症として感染部位でみると，頻度としては上気道炎が最も多いが死亡数では肺炎が多く，ウイルス性上気道炎から細菌による二次感染を受けて抗菌化学療法の対象となることも少なくない。肺炎診療については日本呼吸器学会が市中肺炎診療ガイドラインを 2005 年に，院内肺炎診療ガイドラインを 2008 年に発刊し肺炎を市中と院内の 2 つに大きく分け，それぞれの重症度の決定法や推奨薬の決定についての考え方を示した。しかしその後の検討と海外からの報告²⁾で新たに医療ケア関連肺炎 (health-care associated pneumonia : HCAP) という考え方が提唱されてきている。そのなかで透析患者に発症する肺炎はこの HCAP の概念に含まれるとされている (表 1)。その特徴としては市中肺炎 (community acquired pneumonia : CAP) の形式をとってはいるが，頻回 (定期的) に医療機関を受診しかつブラッドアクセスを繰り返していることから通常の健康人の市中肺炎とは重症度，起炎菌が異なり，*K pneumoniae*，*E. faecalis* といった腸内細菌や MRSA，*P aeruginosa* などの日和見病原菌，耐性菌などが比較的良好に分離され，入院期間も長期化しやすく死亡率も高いことが示唆されている^{3,4)}。つ

* Management of bacterial infection in patients on hemodialysis

key words : PK/PD, HCAP, TDM, de-escalatin

** 新潟大学医学部感染管理部 TANABE Yoshinari

(〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757)

表1 医療ケア関連肺炎 (HCAP) の定義
ATS/IDSA のガイドラインにおける定義

医療ケア関連肺炎 (HCAP) とは下記のいずれかの項目を満たす人に発症した肺炎である。

- ・90日以内に2日以上入院歴
- ・90日以内に長期滞在型療養施設またはナーシングホームの居住
- ・30日以内に注射による抗菌薬治療、抗癌剤または創傷に対する治療を受けた
- ・30日以内に病院または透析施設を受診
- ・家族に多剤耐性菌感染者がいる

(文献2)より引用, 改変)

まり市中肺炎としてこれまでの市中肺炎診療ガイドラインに即して重症度を判定し推奨抗菌薬を用いた場合に初期抗菌薬の選択を誤る可能性があるため注意が必要である。ただ、海外でもこのHCAPの概念は種々の議論がある^{5,6)}。医療制度が異なる国の間での比較は混乱の元であるため、2011年春には日本呼吸器学会が日本版のHCAPガイドラインを提唱するといわれており、本稿が出版される頃には発表されていると思われる。今後の推移をみていく必要があると考える。

2. 血流感染 (敗血症)

頻回の内シャント (または人工血管) 穿刺、緊急時の透析用カテーテルの挿入など血液透析患者は血流感染をきたしやすい。そのほかに原発感染巣 (例: 肺炎、肺化膿症、腹膜炎など) から血液中への感染の波及もまれではない。透析患者における感染症死の10%前後を占めるとされている³⁾。

透析手技に関連して発症した場合、原因菌は皮膚常在性のコアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (CNS, 多くは表皮ブドウ球菌) や MRSA を含むグラム陽性菌が中心となるが、当然由来する感染巣によって起炎菌は異なる。また、内シャントではなく人工血管患者に発症した血流感染の場合はより難治性で人工血管の抜去が必要になることが多い。

3. カテーテル感染症・腹膜炎

持続携帯式腹膜透析 (CAPD) においては異物が

常時腹腔内に存在するうえに患者自身が透析液のバッグ交換や皮膚の消毒を行うためにカテーテル出口部の感染を起こしやすく、ひいては腹膜炎にまで進展するようになる。原因菌は MRSA を含む黄色ブドウ球菌, CNS が多い。

4. 腎・尿路感染症

通常は膿尿, 細菌尿の証明, 自他覚所見によって診断は比較的容易であるが, 透析患者の場合は尿量が低下ないし無尿となっており診断が困難な場合がある。しかし合併率は2%前後と低率であるが, 抗菌薬の感染部位への移行が低下しているため有効性が問題となることもある。

5. その他

結核, 真菌, ウイルスなどさまざまな起炎菌による感染症が前述した理由により健康人に比して罹患率が高い。これらについては別に特集されており, 参照されたい。

■ 透析患者における抗菌薬選択の基本

透析患者特有の感染経路や基礎的な全身状態などを考慮し抗菌薬を選択しなければならない。一般的にグラム陽性菌感染では MRSA の関与のみならず表皮ブドウ球菌をはじめとした CNS の頻度がカテーテル関連, 透析手技に関連した感染症で非常に多くなるが, 施設ないし地域によってはこれら CNS の多剤耐性化傾向が強い場合があり, その場合はエンピリック治療においても VCM をはじめとした抗 MRSA 薬を考慮する場面が増える。そのほかにグラム陰性菌の関与も一般健康人に比して多く, *P. aeruginosa* では難治例もみられることから注意が必要であり, 抗緑膿菌活性をもったセフェムないしカルバペネムを選択しなければならないことが増える。また前述したように透析患者の死亡に大きく関与している肺炎についても現在, HCAP という概念が提唱され新たにガイドラインが制定される過渡期にある。一般健康人とは異なる起炎菌を想定する必要があるこ

とを認識したうえで治療薬を選択してほしい。

日常臨床では起炎菌判明を待つ余裕がないことが多く、重症化予防のためにも早期に治療を強力に行うことが必要である。また多くの透析クリニックが細菌検査部門をもたず外部委託しているのが現状であるため、感染症と判断し抗菌薬を使用する際にはその選択としてはどうしても広くカバーしなければならない。ただ、発熱時など感染症を疑って抗菌薬を使用する場合には血液培養や喀痰培養など感染症の原因検索を積極的に行い起炎菌の同定に努め、治療開始後に起炎菌が判明した場合は狭域な抗菌薬に変更 (de-escalation) することを考慮していただきたい。それにより漫然と広域抗菌薬で治療を継続することによる耐性菌の蔓延を防ぐことができ、何よりコストの面でもメリットが大きい。

Ⅳ 透析患者における抗菌薬の投与計画

抗菌薬の生体内における作用発現は抗菌薬と病原体、および生体組織との間の薬力学 (pharmacodynamics: PD) として示される。そして PD の発現には抗菌薬の薬物動態学 (pharmacokinetics: PK) が大きく関与するため、両者が相互に関係した PK/PD として表現される。PK/PD は効果だけではなく、副作用、耐性菌発現などに関係し、それぞれの PK/PD の特徴を理解して、抗菌薬の投与計画をたてることが重要である。PK/PD のパラメータとしては体内での抗菌薬のピーク濃度 (Cmax) が重要であるもの (濃度依存性抗菌薬) と標的細菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の持続時間 (time above MIC) が重要であるもの (時間依存性抗菌薬)、そのほかに血中濃度曲線下面積 (AUC) と MIC の比と相関が高いものに大きく分類できる (表 2)。

またアミノグリコシドやキノロンといった濃度依存性の抗菌薬には post-antibiotic effect (PAE) という抗菌薬が細菌と短時間接触した後、菌の増殖抑制効果が持続する現象が強く表れる。この濃度依存性の効果と PAE により頻回に投与するよ

表 2 細菌学的効果を予測する PK/PD パラメータ

抗菌効果	PK/PD パラメータ	抗菌薬
濃度依存性抗菌作用 長い持続効果 (PAE)	Cmax/MIC AUC/MIC	アミノグリコシド系薬 キノロン系薬
時間依存性抗菌作用 短い持続効果	time above MIC	ペニシリン系薬 セフェム系薬 モノバクタム系薬 カルバペネム系薬 ホスホマイシン
時間依存性抗菌作用 比較的長い持続効果	AUC/MIC	テトラサイクリン系薬 マクロライド系薬 グリコペプチド系薬

(文献 3) より引用、一部改変)

りも 1 日 1 回というような投与法が実現する。逆に時間依存性の抗菌薬は MIC の濃度をなるべく長く超えるように頻回な投与が必要になる。

こういったそれぞれの薬剤特性から最適な投与回数、投与量が規定されているが、透析患者の場合は排泄経路による用量調節、さらに透析性が加味されることでの追加投与の必要性など、より複雑に規定される。

1. 代謝経路と投与量の調節

腎不全時における薬剤それぞれの体内動態について熟知しておく必要がある。そのうえで腎機能に応じて薬物投与設計を行えば、有効かつ安全な薬物療法は可能である⁷⁾。

しかし完全に代謝や排泄経路を腎と肝で分けることができない場合が多く、主たる代謝・排泄経路による分類で行っている。さらに透析導入患者では透析性 (透析により除去される割合) または血液浄化法によってもその薬物動態が変化し血中濃度も増減する。

個々の薬物についての具体的な投与量、投与法についてはさまざまなマニュアルなど成書を参照していただければ幸いである。

1) 腎排泄型でかつ血中濃度の安全域が狭いため、厳密に使用方法を調整する必要がある抗菌薬

アミノグリコシド系薬、グリコペプチド系薬が代表的な薬剤である。そのほかにも腎機能に応じた使用量計算式やノモグラムが考案されている。アミノグリコシド系薬については2008年抗MRSA薬のアルベカシンが薬剤特性を考慮した投与方法についての知見が蓄積されたことから1日1回200mg投与が保険収載されている。基本的にアミノグリコシド系薬の薬剤特性を考慮すれば1日1回投与を基本に投与设计をしてよいと考える。アミノグリコシドとグリコペプチド系薬は経過中に適宜血中濃度を測定することが望ましい。

①バンコマイシン (VCM)

グラム陽性菌に抗菌活性をもっており、日本ではMRSAに対する標準薬である。透析患者はMRSAを含むグラム陽性球菌感染症の頻度が高いためVCMを使用する機会が多いと思われる。VCMは分子量が大きく従来透析性が低いとされ、透析患者の場合は $Ccr < 10$ 以下と同様に4~7日に1gという非常に簡便な投与方法が紹介されている⁸⁾。また初回20mg/kg、以後毎透析後に500mgを投与するKellerらの報告⁹⁾もある。しかし最近ではVCMに対する感受性がMICで $2\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌が増えているという報告がある¹⁰⁾。MIC= $2\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌の場合は、従来の添付文書上で示されている血中濃度ピーク値を $25\sim 40\mu\text{g}/\text{mL}$ 、トラフ値(投与直前血中濃度)を $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下という使用量では治療効果が期待しづらく、また現在は感受性であってもトラフ濃度の低下により低感受性を招くとされ、理論的にはトラフ濃度 $> 20\mu\text{g}/\text{mL}$ が必要となり、副作用の面で実際的ではなく、特にVCM移行性の不良な肺などの感染症では代替療法を考慮するとされている¹¹⁾。

MRSAの低感受性化傾向に加えて透析側の要因としてハイパフォーマンス膜の使用によってVCMの除去率が $20\sim 30\%$ とされていることから投与方法の再評価が必要である。安定した効果を期待するためにも使用法を再検討し、長期的に使

用する必要がある場合には血中濃度を測定して投与量の調節を行うことが重要である。

② テイコプラニン (TEIC)

TEICはVCMと同様に腎排泄型で殺菌効果はAUC/MICと相関し、時間依存性の効果を示す。こちらにも添付文書上の効果と安全性の目安としてトラフ値の目安が $5\sim 10\mu\text{g}/\text{mL}$ とされているが、多くの臨床経験からTEICはVCMよりトラフ値の目標値を上げることが推奨されている。またTEICは蛋白結合率が高く、半減期も長いという特徴をもっている。早期に定常状態にするためにはローディングドーズが設定されているが、添付文書では初日800mg(重症例)とされているが基本的に全例で初日800mgのローディングが必要である。症例によってはさらに大量使用が必要なることもあり、 $20\text{mg}/\text{kg}$ という報告¹²⁾もある。TEICはVCMより安全性が高く筆者は $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を基本として用量設定を行い、症例によってはさらにトラフをあげて高用量で使用することもあるが、まれに肝機能障害を経験することがあるため高用量で使用する際には注意が必要である。

VCM、TEICともに血中濃度測定が重要な薬剤であるが、施設によっては検査が外部委託であることにより実践が困難なこともあると考えられるが、メーカーから簡易な血中濃度シミュレーションソフトの紹介もあるのでうまく利用して投与设计を行っていただきたい。

2) 主たる排泄経路が肝臓でありほぼ常用量の使用が可能な抗菌薬

マクロライド系薬、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、そして抗MRSA薬のリネゾリドなどは肝排泄であり無尿患者でもほぼ常用量が使用でき、かつHDを行ってもほとんど除去されないため透析時の追加調整は必要ない。

3) 使用方法をある程度調整する必要がある抗菌薬

β -ラクタム系薬、ニューキノロン系薬が含まれるが、ペニシリン系薬やセフェム系薬は安全域が広く腎機能が中等度 ($30 \leq \text{Ccr} < 60 \text{ mL/min}$) から高度障害 ($\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$) を呈するようになってから、初めて使用法の調整が必要になる。一方、セフトリアキソン (CTRX) は腎外性排泄が優位のため、高度障害に至るまでは常用量使用が可能である。

カルバペネムについては、IPMが高齢者ならびに高用量使用での痙攣の副作用が懸念されるがMEPMやDRPMについては非常に中枢神経系の安全性が高いとされている。特にMEPMはその安全性から髄膜炎の適応があり、かつ1日最大用量が3gまで認められている。

ニューキノロン系薬については腎機能による調整が必要な薬剤であるが、近年薬物動態学的に多くの検証がなされ最適用量、投与法が大きく変化した。特にLVFXは当初1回100mg1日3回に分割して使用していたが現在は1日1回500mg投与が標準となった。透析患者においては初期用量は500mgで健常人と一緒にあり、その後は透析後に250mgを追加する使用法が推奨されている。一方、同じニューキノロン系薬のなかでもモキシフロキサシン (MFLX) は肝排泄優位なため腎機能による用量調節は不要であるなど、系統による違いのみならず個別の薬剤の特徴も知っておく必要がある。

2. 初期投与量について

抗菌薬の初期投与量は、腎機能正常者も低下者も同様である。なぜなら初期投与量の目的は人体という一定の容積の容器(分布容積)に一定量の治療薬をいれて一定の濃度を作ることにあるからである。腎機能低下時は排泄が遅くなっているだけで分布容積は変化しないので、初期投与量を減量すると有効濃度へ達するまでに時間を要する場合がある。したがって腎排泄型の薬剤であっても初期投与量は減量しない。

まとめ

今回の特集では透析患者の感染症の特徴と抗菌薬選択、用法用量の考え方について概説した。透析患者は感染症に罹患しやすく重症化しやすいこと、日和見感染菌、耐性菌の感染の頻度も高いことに留意して抗菌薬を選択しなければならないこと、選択した抗菌薬については薬物動学的(PK/PD)特性を考えて使用することなどである。また呼吸器感染症におけるHCAPの概念の導入やMRSAのVCMに対するMICの変化に伴う使用量の見直しなどについても概説した。現状の日本の抗菌薬の使用量は総じて少ないことが多く、薬剤の添付文書通りの使用では用量の不足あるいは効果を最大限に得られない薬剤があることに注意してほしい。

透析患者の死亡原因の大きな位置を占める感染症診療について今一度再確認していただく機会としていただければ幸いである。

文 献

- 1) 図説 我が国の慢性透析療法の実況 (<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>)
- 2) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 388-416, 2005
- 3) 日本感染症学会・日本化学療法学会編: 抗菌薬使用のガイドライン, 2005
- 4) Shindo Y, et al: Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* 135: 633-640, 2009
- 5) Brito V: Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 22 (3): 316-325, 2009
- 6) Ewig S, et al: Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 10 (4): 279-287, 2010
- 7) 平田純生: 血液浄化療法と薬物投与。腎と透析 65 (増刊): 740-745, 2008
- 8) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2010
- 9) Keller F, et al: Vancomycin dosing in haemodialysis patients and Bayesian estimate of individual pharmacoki-

netic parameters. *Int J Artif Organs* 17(1) : 19-26, 1994
10) Hawser SP, et al : Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics : a global analysis 2004-2009. *Int J Antimicrob Agents* 37 (3) : 219-224, 2011 [Epub Jan 15, 2011]

11) Vancomycin の Therapeutic drug monitoring (TDM) 実施に関する抗菌化学療法認定薬剤師制度認定委員会ならびに抗菌薬 TDM 標準化ワーキングの見解. *日本化学療法学会雑誌* 58 (1) : 18-19, 2010
12) 福岡憲泰, 他 : 重症例に対するテイコプラニンの不可投与量についての検討. *TDM 研究* 23 : 6-9, 2006

* * *

『周産期医学』第40巻増刊号

新刊

周産期診療指針

2010

『周産期医学』編集委員会 編

Clinics in Perinatal Medicine 2010
the practical and essential reference

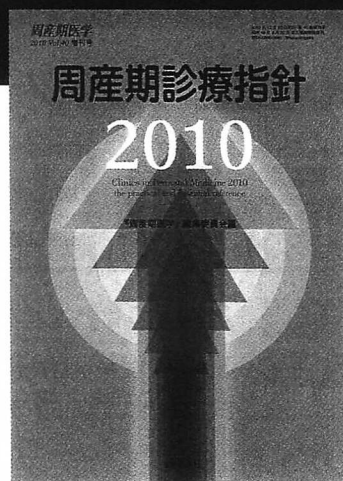
定価 9,870 円 (本体 9,400 円 + 税)

B5 判 2 色刷 1,008 頁

「周産期診療指針 97」を刊行してから 10 年以上が経過しました。この間、周産期領域においては妊娠中毒症の定義改訂はじめ前置胎盤、胎児機能不全などいくつかの疾患概念の変更や診療ガイドラインの発刊など、さまざまな変化がありました。

「周産期診療指針 2010」はこのような変化に対応しています。

産科編 134 項目, 新生児編 116 項目, 母子保健など 16 項目



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> e-mail hanbai@tokyo-igakusha.co.jp