

内科総合誌

Medical Practice

2011 vol. 28 臨時増刊号

新版

感染症診療実践ガイド

有効な抗菌薬の使いかたのすべて

1. まず知っておくこと

7. 抗菌薬の無効性の判定と薬の量と種類の変更 および投薬中止のしかた

田邊嘉也

Copyright © 2011 by Igakushoin, Tokyo, Japan. All rights reserved. Printed in Japan. ISBN 978-4-260-17111-1

文光堂

I. まず知っておくこと

7. 抗菌薬の無効性の判定と薬の量と種類の変更
および投薬中止のしかた

田邊嘉也

キーポイント

- 無効と判定する前に診断を再確認。
- 発熱，白血球，CRP など単独ではなく総合的に判断して効果判定。
- 治療開始時は十分量を (under dose より over dose)。
- MIC の数字のみにとらわれず抗菌薬の PK-PD 特性，投与量も加味して判断。
- 起炎菌が判明したら de-escalation できないか考える (有効でも変更する)。

■ はじめに

発熱(解熱)や、バイタルサイン、症状の推移、白血球、CRP 値などの検査所見の推移について総合的に検討し抗菌薬の効果を判定する。単一で絶対の指標は存在しないということ、逆にある一つの項目が改善しないことで治療が効いていないと考え抗菌薬を変更したり、効果不良としていたずらに継続することがないようにチェックポイントを整理してもらいたい。また抗菌薬無効の判定の際にはそもそも対象患者が感染症であるのかどうか、薬剤熱、悪性腫瘍(腎癌、肝癌など)、自己免疫疾患(SLE、血管炎など)などでも発熱が持続したり炎症所見がみられたりすることを常に念頭におき、感染症以外の疾患に抗菌薬を使用している可能性はないか、常に診断を再考しなければならない。

■ 抗菌薬の無効性の判定

1. 時期

通常3日後の判定が重用である(重症例は2日目で対応)。

2. モニターする項目

熱型：一般的な細菌性急性感染症における臨床所見の中では最もわかりやすい指標である。安易に解熱薬を使用せず、抗菌薬使用前との比較を行う。ただ、感染の部位や性質により解熱までのパ

ターンが異なることも知っておく必要がある。例えば腎盂腎炎では解熱が得られるまで日数を要することもある。結核はさらに経過が長い場合があり、解熱傾向がみられるまで何週間も発熱が持続することもある。

深部膿瘍や感染性心内膜炎など外科的切除を要する可能性のある疾患の場合には一旦解熱してもその後、発熱の再燃がみられることがある。その場合は内科的治療の限界なのか、薬剤性の発熱や菌交代による再燃、あるいは他の部位の発熱の合併なのか慎重に考慮する必要がある。

検査値：WBC(好中球数)：WBCの実数が改善しているかどうか、また細菌感染では左方移動していることが多く、奏効していればその改善がみられる。しかし、重症感染症では、当初WBCが低下していることもあり、注意が必要である。

CRPの推移：炎症所見の指標としては鋭敏であるが、感染症特異的な指標ではなく、増加や低下に病態とのタイムラグがあることもあり、過信は禁物。また肝障害患者などではCRPは低値であることもあり、感染以外の要素(膠原病の合併など)による修飾も考慮する必要がある。

全身状態(局所、画像)所見の改善：重症例ではバイタルサインの改善も評価する点であるし、個々の感染症における感染臓器による症状が改善することも治療効果の指標として重要である。

局所症状について

例 1) 肺炎

- a) グラム染色所見の改善(菌の減少, 好中球の減少)
- b) 血液ガス所見の改善
- c) 画像所見の改善(一般にやや遅れて改善が出てくることが多い)

例 2) 膿瘍

- a) 圧痛や腫脹の軽減
- b) 膿瘍自身の縮小

上記の指標はどれも単独で絶対的な指標ではないことを改めて強調しておく, 抗菌薬自体でも併用薬剤でも影響を受けるうえ, 基礎疾患によっても影響を受ける. そのため組み合わせて評価することが重要である.

■ 検査値・臨床症状が改善していないとき —●

1. 抗菌薬の選択があやまっている

→抗菌薬の中止, 変更を検討.

a. 細菌感染症ではない(非細菌性感染症)

サイトメガロメガロウイルス, 真菌, リケッチア感染症などについては治療薬剤が存在しており診断が確定できれば適切に変更することが可能なので常にさまざまな除外診断を念頭に必要な検査を提出するように心がける.

b. 細菌性感染症の場合

- a) 投与薬剤の適応外菌種(培養結果をチェック)
- b) 耐性菌(菌種のほかに薬剤感受性をチェック)

2. 抗菌薬の選択は正しいのに臨床症状が改善していない

→抗菌薬は変更せず.

a. 使用している抗菌薬の用法・用量の問題 (詳細は後述)

・組織移行性, 用量依存・時間依存との関係, 腎機能, 肝機能による代謝の変化.

髄膜炎や深部膿瘍においては局所移行性や薬剤特性(アミノグリコシドは膿瘍腔内における酸性条件下では効果を発揮できない)上の問題で経過が不良な場合もある. 移行性の問題であれば用量を増やすことで対応可能であるが, 外科的処置の

併用を考慮するということもある.

・TDMを施行することで対応可能なVCMなどの抗菌薬については用量が不足している可能性を考慮しチェックする.

b. 宿主側の要因

・重篤な基礎疾患がある(免疫不全, 遷延する好中球減少症など).

好中球減少症患者においては好中球が増加してくるまで改善傾向がみられないことも多い. また, 複合感染として真菌感染, ウイルス感染などの可能性も考慮する必要がある.

・低栄養状態.

・膿瘍形成(内科的治療の限界).

・原因が除去されていない.

例えば, 誤嚥性肺炎で入院した患者に対して経口摂取の見直しを行わずに抗菌薬だけを使用しているても改善が不良となる.

カテーテル関連感染症において原因カテーテルを抜去しなければ当然, 改善は得られない.

■ 薬の量と種類の変更 —●

1. 当初から十分量を使用して開始する(under dose より over dose)

日本の保険用量は海外のスタンダードに比べて少ない(特に経口薬にその傾向が強い)ことが多いため注意を要する.

髄膜炎ではさらに薬剤特性によって髄液移行性が異なるため使用量については成書(あるいはガイドライン)を参照して決定する.

ここで強調したいのは中途半端な量での使用では効果判定がむずかしくなるということである. そのため治療開始時の用量設定は非常に重要である. 自身がよく使用する抗菌薬についてはその極量を知っておくと良い.

また近年のPK-PD理論の進歩により各薬剤の効果を最大限に発揮する投与法がひろく浸透してきている. 添付文書では1日2回に分けてと依然として記載されている抗菌薬についてもさらに時間依存性が明らかであれば2回ではなく3回ないし4回に分割して使用したほうが良いものやあるいは1日量を1回で投与したほうが良い濃度依存

性の抗菌薬がある。

2. 薬剤血中濃度測定(TDM)による用量調整

中毒域と治療域の狭い抗菌薬において、主に副作用を最小限にするための指標として適切な時期に検体を採取して検討することが勧められた。しかし、近年は治療効果を最大限に得られることを目的とした“攻め”の血中濃度測定に考えかたがシフトしている。抗MRSA薬であるバンコマイシン(VCM)はこれまでトラフ5から10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下がTDMとしての目標であったが、VCM低感受性菌(MICで2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)の増加とも合わせ、現在は15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を目指して投与量を設定することが推奨されてきている。

3. 腎排泄型か肝代謝型か？

腎排泄型の抗菌薬についてはCcrあるいはeGFRなどの指標によりその投与量、投与回数が決まっている。十分量を使用するという念頭におきつつ患者の腎機能によって適宜減量する必要がある。また、肝排泄型であれば腎機能によって用量の調節の必要はない。つまり使用する抗菌薬の排泄経路についても熟知した上で投与量を決定するということである。また使用中に腎障害がみられた場合には用量依存性の腎障害をきたすアミノグリコシドのような薬物の場合は血中濃度測定を行い減量することで治療を継続できる場合がある。しかし用量とは無関係なアレルギー性の腎障害をきたすペニシリン系抗菌薬の場合は減量しても効果がなく、また中途半端な投与量にすることで症状の再燃をきたしたり、薬剤起因性の発熱の合併などで治療効果判定に影響を及ぼすこともあるため注意が必要である。

4. 無効と判定した際の薬剤の変更

数日経過しても状態が改善しない、ないしは悪化するといったときは非感染の可能性を考慮するなどの対応が必要であるが、起炎菌が不明なときに薬剤が無効であることが想定された場合は現在使用している抗菌薬がカバーしていない菌を考慮して薬剤を選択しなければならない。しかしその際に全く手がかりがないというときには今後の治療方針が非常にあいまいになり広域の抗菌薬を使用し続けたり、さらに抗MRSA薬、抗真菌薬の

併用など、別の系統の抗菌薬を追加するといった泥沼にはまってしまう。ここでもやはり感染部位の同定を常に心がけ、もし不明であればCT、Gaシンチといった画像検査も組み合わせで膿瘍など深部臓器の感染を検索することが重要である。培養も適宜追加して確認する。ここでもただ、闇雲に培養を提出すると定着菌や採取時のコンタミネーションを起炎菌としてしまったりすることがあるため注意が必要である。特に肺炎の場合には喀痰培養で得られた結果がすべて起炎菌とはいえないことが多く臨床効果が解離することがある(例：MRSAや*Candida*の喀痰からの分離、口腔内常在菌の混入)。

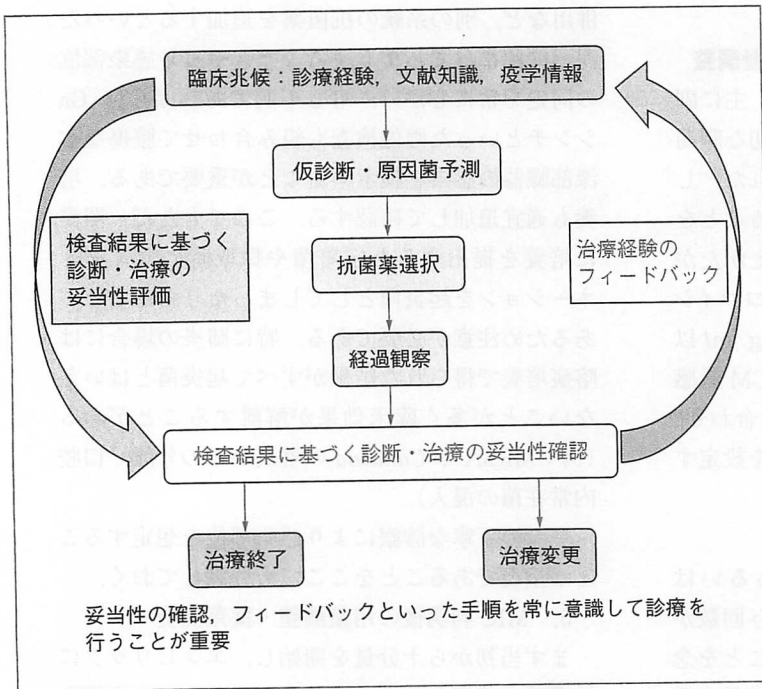
患者の丁寧な診察により感染部位を想定することが重要であることをここでも強調しておく。

5. MIC判明後の用量調整・薬剤変更

まず当初から十分量を開始し、エンピリックに抗菌薬を使用しその治療効果が得られている場合は副作用がなければ起炎菌が判明するまでは継続し起炎菌が判明した後は狭域スペクトラムの抗菌薬への変更 de-escalation を考慮する。しかし、効果が不良である場合にはさまざまな要因を考慮して抗菌薬の使用法を検討しなければならない。現在使用している抗菌薬に対して適応のある菌種による感染症であっても判明したMICが不良な低感受性菌であることがわかった場合は使用量を増加させる余地があるのであれば増量を考慮してもよい。特にTDMで用量設定を行うグリコペチド系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬においてはトラフ(ないしピーク)値の実測値から今後の投与量設定をシミュレーションして投与量を再検討することで対応できることがある。

もしMIC上、効果が期待できないことが判明すれば当然、感受性のある抗菌薬に変更する。この際も薬剤の特性(移行性、副作用など)を考えて選択するがその際にはMICの大小のみで選択しないことが重要である。例えばときどき質問されるのであるが、MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と記載されたシプロフロキサシンとMIC 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と記載されたピペラシリンではどちらを選択したらよいか？報告上はどちらもS(感受性あり)となっているの

図1 感染症診療の思考過程
(文献1)より改変引用)



であるが、保険適応上はシプロフロキサシンは600 mg/日、PIPCは8 g/日(TAZ/PIPCに至ってはPIPC換算で16 g/日!)である。MICの数字のみで判断してはいけないのである。

■ 投薬中止のしかた

抗菌薬中止の判定においてよく遭遇する状況についてその注意点をまとめた。

1. CRPが陰性化するまで投与を継続しなければならない?

効果判定のところでも述べたが、CRPは非特異的炎症マーカーで鋭敏であるが、感染以外の要素での上昇もあり、治療期間の指標としては注意が必要である。総合的に患者の状態を診察し、また患者の免疫状態、感染の部位、起炎菌を総合して短期間で終了できるかどうかを常に考慮してほしい。不安だからCRPが陰性になるまで継続するという事は菌交代や副作用の発現を促しさらに治療効果判定や薬剤中止時期をあやまる原因になる。

2. 肺炎では陰影が消失するまで抗菌薬を継続しなければならない?

一般的に肺炎における画像所見の改善は遷延す

る。このことを念頭におき治療期間については喀痰、発熱、呼吸状態といった臨床症状と検査値を総合的に判断して治療期間を決定する。免疫不全がない状態であれば7から14日以内で治癒すると考えてよい。しかし、一旦経過が良かったものが途中で発熱の再発、画像所見の像悪をきたすことがある。この場合には耐性菌への菌交代ということも考慮すべきであるが、高齢者であれば誤嚥の関与による再発、再燃の可能性や心不全やARDSの合併、あるいは薬剤起因性の発熱、肺障害など感染症以外の要素の関与を同時に鑑別する必要がある。

上記の例以外でも治療効果が得られた症例について、いつまで抗菌薬を続けるかといことについて当然、絶対的な基準はないことを強調しておく。しかし各分野における標準の治療期間はガイドラインで把握しておくべきである。例えば淋菌性尿道炎では感受性が維持されていれば、CTR_X単回投与が標準である。免疫不全のない患者におけるカテーテル関連敗血症ではカテーテルを抜去した上で最低7日間から14日間の抗菌薬治療が推奨されている。しかし感染性心内膜炎では6週か

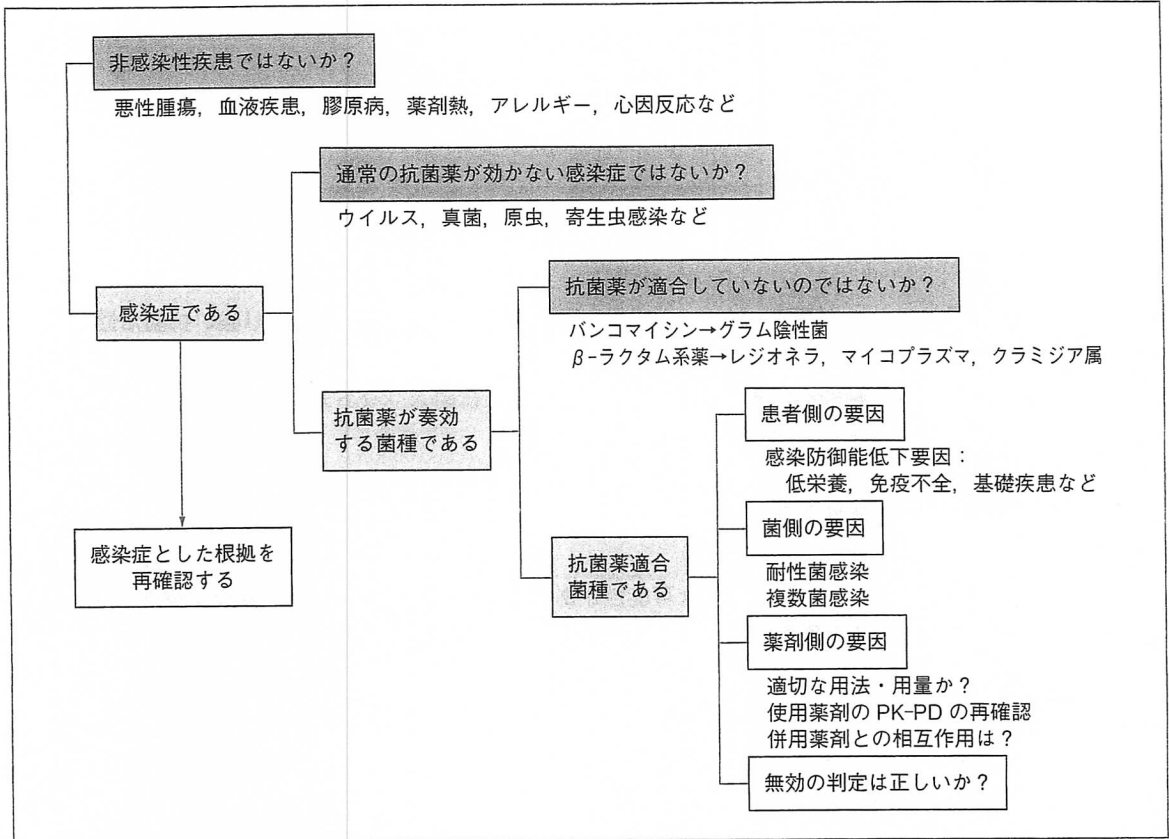


図2 抗菌薬投与で効果が現れないときの対応
(文献1)より改変引用)

ら8週といった長期の治療期間が必要である。さらに結核であれば感受性菌の初回治療であれば初期強化療法によって6ヵ月間で終了できるといった具合である。これらはこれまでの臨床試験などの知見を総合して示されているもので多くの感染症がこういったガイドラインで示された治療期間で対応できる。

実地臨床においては患者の状態が一定ではなく必ずしもガイドラインどおりにはいかないことも多いが、これまでの自身の診断、治療について常に再評価を行うようにすることで治療中止時期の判断も可能となるはずである。

■ おわりに

細菌感染症を考えたときに、原因菌の確定を待たずにある程度推定して抗菌薬を選択することもある。抗菌薬開始前に適切な培養検体を提出し、

個々の病態における推定原因菌と選択すべき薬剤を念頭におきながら治療を開始する。その後、検査結果や選択された薬剤の効果と副作用を評価しながら、随時抗菌薬選択の妥当性を再評価していくことになる。図1, 2にその過程および考えかたのまとめを示した。無効時には診断の再評価と薬剤の変更について検討する作業を行うのは当然であるが、耐性菌の蔓延が問題となっている現在、治療が奏効しているときも広域抗菌薬から狭域へのde-escalationができないかを考えることが重要である。治療終了まで丁寧な診療を行うよう心がけてほしい。

文 献

1) 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，協和企画，2005