



2014年1月8日放送

「重症感染症治療のコツ」

鹿島病院 感染症診療支援センター長
菅野 治重

はじめに

感染症の治療において「どのような抗菌薬を選択するか」は重要な問題であります。従来は抗菌薬は単純に治療効果を中心に選択されてきましたが、最近では「耐性菌対策」や「治療の経済性」など治療効果以外の因子が重視されるようになり、感染症患者の担当医と院内感染対策を担う感染制御部との間で混乱が生じている状況にあります。ここでは重症感染症の抗菌薬療法について述べます。

重症感染症とは

重症感染症とは患者の生命を奪う可能性が高い感染症を指します。死亡率の高い細菌感染症には、髄膜炎、レジオネラ肺炎、肺炎球菌性肺炎、劇症溶連菌感染症、腸管出血性大腸菌感染症、敗血症などが挙げられます。重症の考え方ですが、1992年に米国で提唱された SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) の概念とセプシスの分類法が有用と思います。すなわち感染症に起因する SIRS をセプシスと定義し、セプシスを重症度から、セプ

SIRSの診断基準

- SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) の診断基準
- 侵襲に対する全身性炎症性反応で、以下の二項目が該当するときにSIRSと診断する。
 - (1) 体温: $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$
 - (2) 心拍数: $>90/\text{min}$
 - (3) 呼吸数: $>20/\text{min}$ または $\text{PaCO}_2: <32 \text{ Torr}$
 - (4) 白血球数: $>12,000/\text{mm}^3$ または $4,000/\text{mm}^3$ あるいは未熟顆粒球: $>10\%$

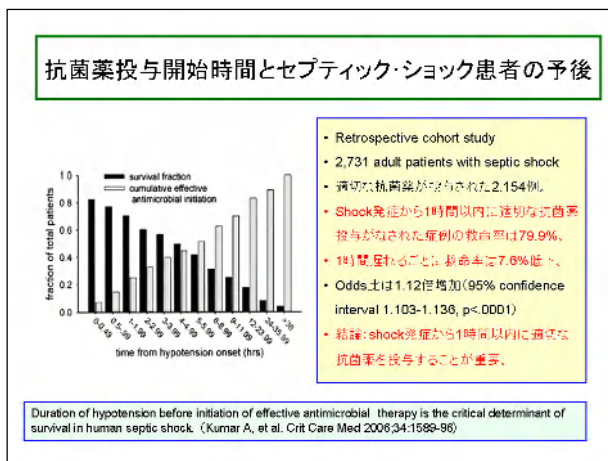
ACCP/SCCM Consensus Conferenceの定義
Chest 101:1644-1655, 1992.

セプシスの定義

- セプシス(sepsis)の定義**
感染に対する全身性炎症性反応で、SIRSと同一の診断基準を満足するもの。すなわちセプシスは感染によるSIRS。
- 重症セプシス(severe sepsis)の定義**
臓器機能障害、循環不全(乳酸アシドーシス、乏尿、急性意識障害など)、あるいは血圧低下(収縮期血圧 $<90\text{mmHg}$ または平時の収縮期血圧より 40mmHg 以上の血圧低下)を合併するセプシス。
- セプティック・ショック(septic shock)の定義**
重症セプシスの一分症(subset)。適切な補液でも血圧低下(収縮期血圧 $<90\text{mmHg}$ または平時の収縮期血圧より 40mmHg 以上の血圧低下)が持続する状態で、セプシスに合併するもの。血管作動薬使用により血圧が維持されている場合でも、臓器機能障害・循環不全(乳酸アシドーシス、乏尿、急性意識障害など)があれば、セプティック・ショックとする。

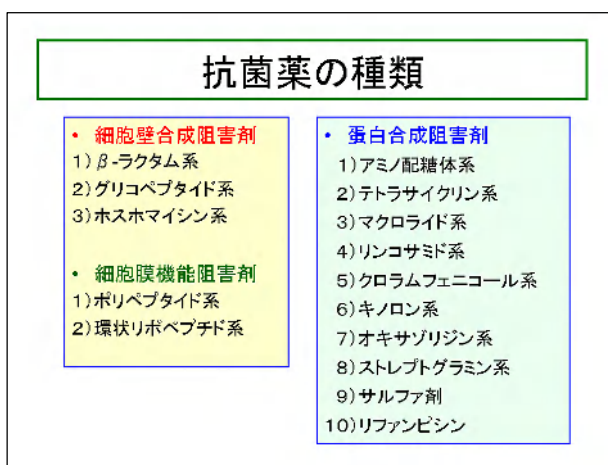
必ずしも血中から細菌や真菌が検出される必要はない

シス、重症セプシス、セプティック・ショックの三つのカテゴリーに分類する考え方で
 す。セプティック・ショックは、「セプシスに合併するもので、適切な補液でも血圧低
 下（収縮期血圧<90mmHg または平時の収縮期血圧より 40mmHg 以上の血圧低下）が持続
 する状態で、血管作動薬使用により血圧が維持されている場合でも、臓器機能障害・循
 環不全（乳酸アシドーシス、乏尿、急性意識障害など）があれば、セプティ
 ック・ショックとする」としています。
 治療に迅速な抗菌薬投与が必要で、Kumar らは適正な抗菌薬投与が 1 時間
 遅れるごとに死亡率が 7.6% ずつ上昇すると報告しています。またセプティ
 ック・ショックの症例ではインターロイキン 6 (以下 IL-6) の上昇を認める例
 が多いため、抗菌薬投与に加えて抗サイトカイン療法を必要とする症例がみられます。



抗菌薬選択のポイント

次に抗菌薬について述べます。抗菌薬には、β-ラクタム系、グリコペプチド系などの細胞壁合成阻害剤、キノロン系、アミノ配糖体系、マクロライド系などの蛋白合成阻害剤などがあります。この中で細菌の細胞壁の主成分であるペプチドグリカンの合成を阻害する細胞壁合成阻害剤を第一選択薬と考えます。しかし細胞壁のないマイコプラズマや、細胞壁合成阻害剤のみでは対応仕切れない緑膿菌などには蛋白合成阻害剤を用います。



感染症診療では感染症の原因菌を決定し、薬剤感受性検査の結果から治療に適する抗菌薬を選択することが基本ですが、現在の培養検査を中心とした原因菌の検出法では、大腸菌や黄色ブドウ球菌など速育性の細菌でも結果を得るまでに 2~3 日を要し、初期治療に結果が間に合いません。初期治療に結果が間に合うのは塗抹検査と免疫学的抗原検査のみです。このため初期治療では感染症の原因となる菌種とその頻度および抗菌薬に対する菌種別の感受性など疫学的な情報から抗菌薬を選択することになります。

抗菌薬の選択では、原因菌に対する抗菌力、感染病巣への移行性、副作用、価格などを考慮して治療薬を選択します。細菌の細胞内増殖性やバイオフィーム形成能なども慢

性期の感染症治療において抗菌薬選択の重要な因子となります。

抗菌薬は原因菌を殺菌するために投与しますが、例えば多くのβ-ラクタム系抗菌薬は細菌との接触直後から1時間以内は強い殺菌効果が認められ菌量が著しく減少し、その殺菌効果は多くの場合抗菌薬の抗菌力、すなわち最小発育阻止濃度(MIC)に相关します。

感染症治療に用いる抗菌薬の選択因子と効果判定	
I 抗菌薬の条件 ①原因菌に対する抗菌力 ②臓器移行性 ③投与方法(投与経路・投与量・投与間隔)(=PK/PD) ④抗菌域 ⑤副作用 ⑥価格 ⑦保険上の適応症・適応菌種	III 患者の条件 ①感染症の重症度 ②アレルギー歴 ③臓器不全(腎、肝など) ④年齢(小児、高齢者など) ⑤妊娠・授乳中の女性 ⑥併用薬剤の有無と種類
II 病原菌の条件 ①細胞内増殖性 ②抗菌薬感受性 ③自然耐性 ④バイオフィルム形成	IV 抗菌薬の治療効果の判定 ①臨床症状の改善 ②原因菌の消失・減少 ③臨床検査値(WBC・CRP)の改善(将来はIL-6・PCTを利用) ④検体の炎症所見の改善

しかし抗菌薬と細菌との接触から60分を過ぎた後は殺菌効果は著しく減弱し、再増殖抑制効果のみがみられます。これは殆どの抗菌薬は細菌の増殖期にしか効かないためであり、静止期の細菌や芽胞には殺菌効果がありません。初期治療では病巣中の原因菌の菌量を可能な限り減らすことが重要であり、そのためには殺菌効果の強い抗菌薬、すなわちMICが低い抗菌薬を治療に用いる必要があります。しかし最初にアンピシリンやセファゾリンなどを投与し、無効な場合に限ってカルバペネム系抗菌薬など強力な抗菌薬を投与するように指示している文献がみられますが、アンピシリンやセファゾリンの投与によっても細菌は静止期に追い込まれるため、この後にカルバペネム系抗菌薬を投与しても静止期の細菌は殺菌されません。抗菌力の弱い抗菌薬を最初に投与することは静止期の細菌を多く残存させるため、重症感染症の治療には適しません。

現在、多くの細菌に対して最も強い抗菌力を示す抗菌薬はカルバペネム系抗菌薬であり、カルバペネム系抗菌薬が重症感染症の初期治療に汎用されている日本の状況は好ましいものと言えます。カルバペネム系抗菌薬の汎用はカルバペネム耐性菌の増加を危惧する意見もありますが、現在世界でカルバペネム耐性菌の検出が最も少ない国は日本ですが、カルバペネム系抗菌薬を最も多く使用している国も日本です。このようにカルバペネム系抗菌薬の使用と耐性菌増加の関連性は単純なものではありません。

抗菌薬療法において病院内に菌種別に最も強い抗菌力を示す抗菌薬を採用しておくことが重要であり、例えば緑膿菌に対してはドリペネム、トブラマイシン、シタフロキサシンなどを、肺炎球菌にはパニペネム、セフトリアキソン、ガレノキサシンなどを、大腸菌にはメロペネム、フロモキシセフ、セフェピム、シタフロキサシンなどを医師が常に使用できる状況にしておく必要があります。抗菌薬はβ-ラクタム系、キノロン系、アミノ配糖体系など主に腎から尿中に排出されるものと、マクロライド系、テトラサイクリン系など主に肝臓から胆汁中に排出されるものに大別されます。肺炎・気管支炎の治療では抗菌薬の喀痰中濃度が重要になりますが、β-ラクタム系、アミノ配糖体系、グリコペプチド系の喀痰中濃度は2μg/ml以下です。このため例えばMRSAによる肺炎患者をバンコマイシンで治療すると、肺炎は良くなっても喀痰中にはバンコマイシン

は殆ど移行しないため MRSA は喀痰から除菌されません。これはバンコマイシンの投与量を増加させても効果ありません。また細胞内増殖性がみられる細菌による感染症には細胞内に良好に移行するマクロライド系、キノロン系、クロラムフェニコール、リファンピシンなどの抗菌薬を治療に用いる必要があります、治療には抗菌薬の組織移行性など体内動態に関する知識が

系統別抗菌薬の体内動態				
性状	細胞内移行性 ¹⁾	血中濃度 ²⁾	喀痰中濃度 ³⁾	尿中濃度 ²⁾
・ β-ラクタム系	≦1	50~200	0.5~2	1000~4000
・ グリコペプチド系	≦1	≦50	≦1	200~500
・ アミノ配糖体系	1~2	≦10	≦2	100~300
・ キノロン系	50~100	≦2	2~4	50~200
・ マクロライド系	100~4000	≦2	2~10	0~30
・ テトラサイクリン系	25~100	≦2	0.5~2	0~200
・ オキサゾリジニン系	50~100	4~16	1~2	0

1) %, 2) : μg/ml

が必要です。バイオフィルムの存在も治療を困難にしている一因です。バイオフィルムは体内に挿入した人工関節や血管カテーテルなどの表面に付着した細菌によって形成されます。バイオフィルムを通過できる抗菌薬はキノロン系、ホスホマイシン、リネゾイド、S T合剤、リファンピシンなどの抗菌薬に限られます。整形外科領域の人工関節置換後の感染症ではバイオフィルム対策が抗菌薬療法の重要なポイントになります。

最近ではPK/PD理論すなわち薬物動態学と薬力学から抗菌薬の1回投与量と投与間隔を決めようとする考え方が流行しています。これは抗菌薬の血中濃度とMICの関係から抗菌薬の投与スケジュールを決めようとする試みです。しかし「MICが低くとも耐性菌には抗菌薬は無効な場合がある」、「MICの測定誤差を無視している」などPK/PD理論には多くの初歩的な問題があります。PK/PD理論は抗菌薬の病巣内濃度が測定できない点を抗菌薬の血中濃度で補おうとしており、その限界は明らかです。抗菌薬療法は「必要最小の投与量で十分な治療効果を得る」ことが科学であり、ピペラシリン/タゾバクタムのような抗菌薬の大量投与による治療法は、「患者には副作用を増強させ、疫学的には耐性菌の出現を促進させる」という指摘があります。抗菌薬の大量投与は髄膜炎や心内膜炎など特殊な感染症の治療法であり、通常の感染症に適した治療法ではありません。

まとめ

以上述べてきましたことをまとめますと、①重症感染症の患者には原因菌に対して最も抗菌力の強い抗菌薬を投与すること、②培養検査の結果を待たずに有効と思われる抗菌薬を患者に迅速に投与すること、③髄膜炎・心内膜炎を除いて抗菌薬の常用量を投与すること、などです。今回の講演が皆様の日常の感染症診療にお役に立てば幸いです。