



2016年6月22日放送

「血液疾患に合併した好中球減少時の感染症に対する 耐性菌を考慮した治療戦略」

岩手医科大学 血液・腫瘍内科分野教授
石田 陽治

はじめに

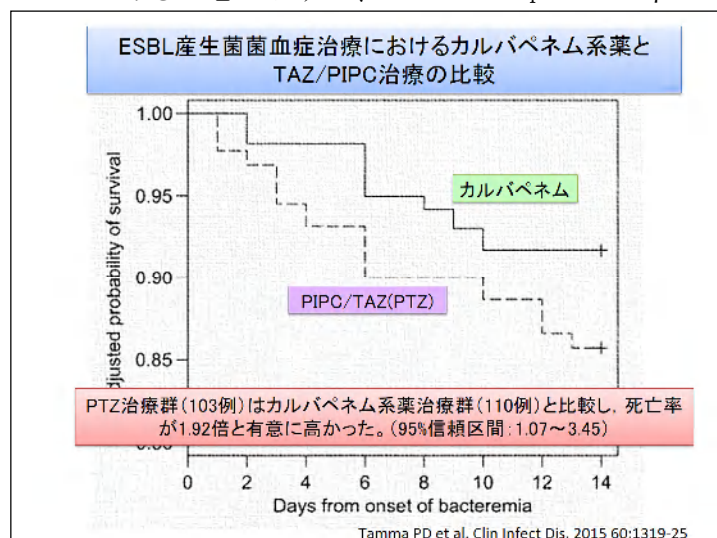
本日のテーマが「血液疾患に合併した好中球減少時の感染症に対する耐性菌を考慮した治療戦略」ですので、耐性菌感染症の話を中心に話したいと思っております。まず、好中球減少時の感染症(以下FNと略します)の定義ですが、口腔内温度38.5℃以上もしくは38℃以上が2時間以上持続すると予測され、好中球数が500/ μ Lもしくはそれ以下になると予測される状態のことをいいます。この状態は生命を脅かすもので、例えば固形腫瘍では5%、血液悪性疾患では11%の総死亡率となっています。

まずは、耐性菌に対するいくつかの論文をご紹介します。

ESBL産生菌菌血症治療におけるカルバペネム系薬とタゾバクタム/ピペラシリン治療の比較

始めに、ESBL、お聞きになったことがあると思いますが、Extended-Spectrum β -Lactamase 産生菌のことです。

Clin Infect Dis. 2015年に報告されたものです。ESBL産生菌の菌血症の患者さんに、カルバペネム系抗菌薬とタゾバクタム/ピペラシリンを使用した時の生存率を比較検討した研究です。ただ、単純に比較検討した訳ではありません。菌血症のある患者にまず

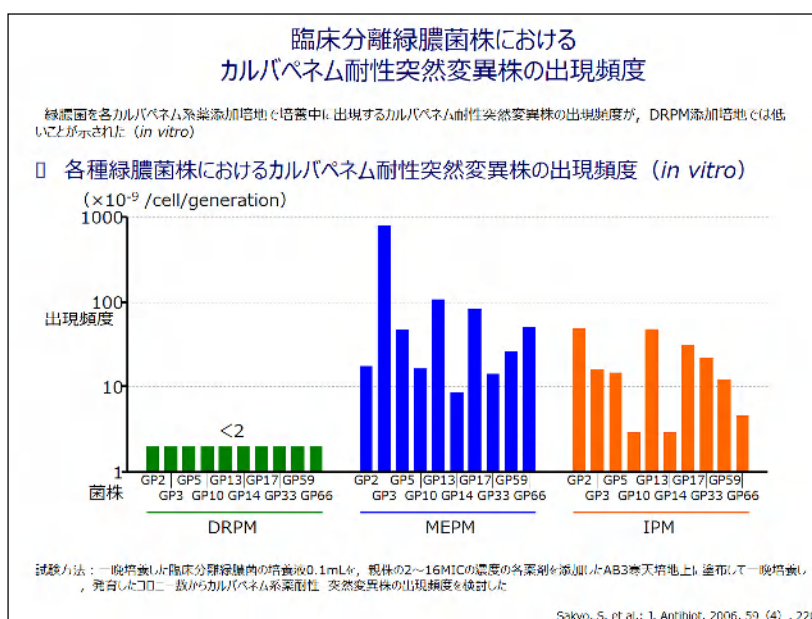


は、カルバペネム系抗菌薬とタゾバクタム/ピペラシリンを割り付けます。その時点では、ESBL産生菌とはわかりませんが、ESBL産生菌と判明した時点で、タゾバクタム/ピペラシリン群はカルバペネム系抗菌薬に変更します。カルバペネム系抗菌薬群は継続して使用します。ESBL産生菌と判明した時点でタゾバクタム/ピペラシリンのMICを測定して、16ug/ml以上の場合は、生存率の解析の対象から除外します。2週間後の生存率をみたところ、タゾバクタム/ピペラシリン治療群はカルバペネム系抗菌薬治療群に比べて、1.92倍と有意に高かったと報告されています。この理由については、inoculum effect（接種効果）ということで紹介されています。菌量の変化によってMICがどれだけ影響を受けるかをESBL産生Klebsiella pneumoniaeで検討した結果をご報告します。カルバペネム系抗菌薬であるメロペネムは標準菌量のMICが0.03ug/ml、高濃度の菌量のMICが0.06ug/mlと、ほとんど差が認められません。が、タゾバクタム/ピペラシリンは標準菌量のMICが16ug/ml、高濃度のMICが256ug/mlと16倍もの高値を示します。こういう現象をinoculum effectと呼びます。菌血症など菌量の多い感染症、あるいはESBL過剰産生ではタゾバクタム/ピペラシリンの効果が減弱する可能性が示唆されています。

臨床分離緑膿菌株におけるカルバペネム耐性突然変異株の出現頻度

2番目は基礎的な研究をご紹介します。群馬大学の池先生たちの報告です。

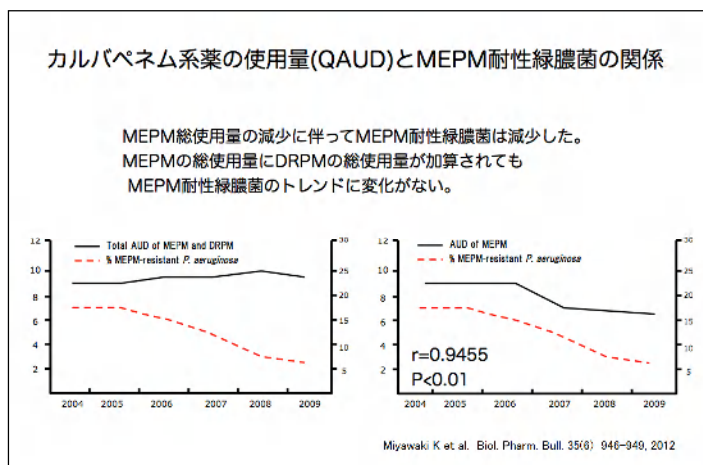
臨床分離緑膿菌を寒天培地上に塗布し、ドリペネム、メロペネム、イミペネムをいれたカップを置き、37度Cで18時間培養後、増殖阻止円上のコロニーの出現を調べた実験があります。増殖阻止円上に出現したコロニーは分裂、増殖時に出現するカルバペネム耐性突然変異株と考えられ、その数をかぞえることで、それぞれの抗菌薬に対する耐性株出現頻度を示すことができます。ドリペネムは10*9あたり、2未満、メロペネムは10*7から10*8に1個、イミペネムは10*8に1個と、ドリペネムはカルバペネム耐性突然変異株の出現が極端に低値でした。一方、キノロン系抗菌薬を使用するとカルバペネム耐性突然変異株の出現が高くなると知られておりますが、このことをin vitroで実験した論文があります。これも群馬大学の池先生たちの論文です。臨床分離株をフルオロキノロンと37度Cで



18時間培養後、ドリペネム、メロペネム、イミペネム存在下でさらに37度Cで18時間培養し、同じように増殖阻止円上のコロニーの出現頻度を調べました。カルバペネム耐性突然変異株の出現頻度は、10*7あたりドリペネムでは全く認められず、イミペネムでは2、メロペネムは31でした。これらのin vitroの実験系の結果では、ドリペネムはカルバペネム耐性突然変異株の出現がきわめて少なく、一方、メロペネムはきわめて多いといえます。

カルバペネム抗菌薬の使用量とメロペネム耐性緑膿菌の関係

4番目は大阪大学の宮脇先生の論文です。皆さんは、カルバペネム抗菌薬を多く使うと、その抗菌薬に対する耐性菌が高頻度に出現すると思っておられるでしょう。そういう観点から、ある病院では最初にカルバペネム抗菌薬を使用できない規制ができていられるかもしれません。大阪大学病院では、2004年から年々、カルバペネム抗菌薬使用量が減少してきています。メロペネム使用量が減少し逆にドリペネム使用量が増加し、メロペネム+ドリペネム使用量はほぼ一定に保たれていました。そういう状況のなかで、多剤耐性緑膿菌の頻度は減少し、メロペネム使用量減と相関していることがわかりました。しかし、メロペネム+ドリペネム合計使用量とは相関を示しませんでした。つまりドリペネム使用量が増加しても多剤耐性緑膿菌の頻度は減少していませんでした。これらの結果から、メロペネムからドリペネム変更によるメロペネム使用量の減少は、メロペネム耐性緑膿菌の増加を抑え、メロペネム使用量の減少に伴ってメロペネム耐性緑膿菌が減少し、カルバペネム系薬剤耐性緑膿菌の増加を防ぐには重要だと考えられます。



FNに対する経験的抗菌薬治療のガイドライン

これらの結果を踏まえて、2011年にEuropean Conference on Infection in Leukemia (ECIL) から、増加してきている耐性菌時代のFNに対する経験的抗菌薬治療のガイドラインが出ています。Haematologica 2013年の論文です。

耐性菌感染症の危険因子として、

- (1) 過去に耐性菌による感染が有る
- (2) 過去にbroad spectrum抗菌薬が使用された
- (3) 重篤な病態(end-stage、敗血症、肺炎)
- (4) 院内感染症
- (5) 入院期間が長い、繰り返す入院

- (6) 尿路にカテーテルが挿入されている
- (7) 高年齢
- (8) ICUにいる—などの項目があげられています。

一方、以下のような状態のときには、経験的抗菌薬使用においては、de-escalation アプローチを推奨しています。

- (1) 合併症がある
- (2) 耐性菌によるコロニー形成
- (3) 過去に耐性菌感染を経験した
- (4) 日常的に耐性菌感染がある病院—です。

de-escalationアプローチ

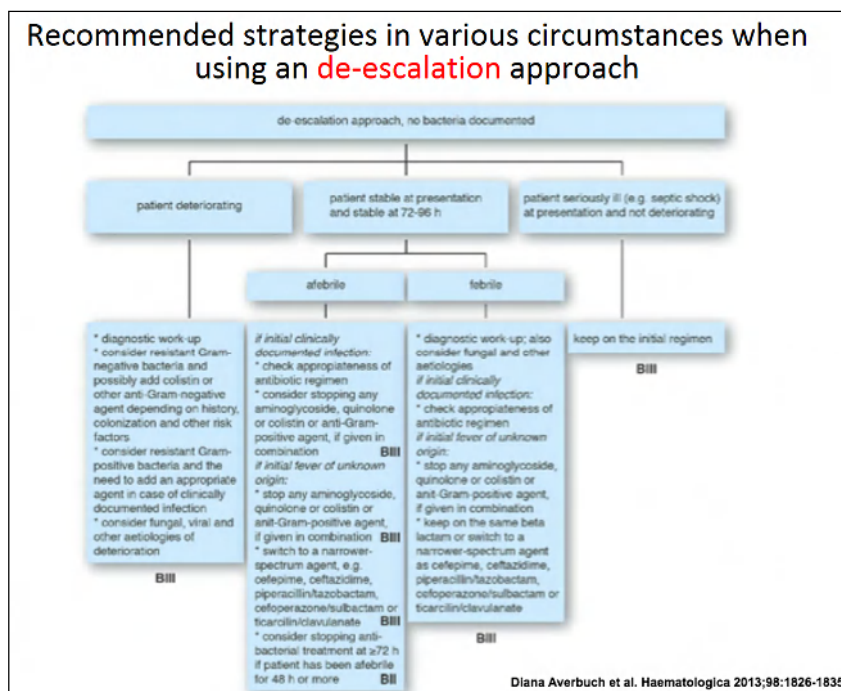
では、de-escalationアプローチを説明していきましょう。まず、経験的治療法の最初の抗菌薬選択は、耐性菌を意識して強力な抗菌薬を選択し、起炎菌が同定され、その感受性がわかれば、あるいは耐性菌でないと判明すれば、抗菌薬スペクトラムを次第に狭めていく方法です。例えば、最初は、(1) カルバペネム単剤 (2) 抗緑膿菌βラクタム (カルバペネム) + アミノグリコシドあるいはキノロン (3) コリスチン + βラクタム + リファンピシン (4) 早期に耐性グラム陽性菌を考慮しグリコペプチドなどをかぶせる。などで開始し、起炎菌が判明したら、それに効果がある狭いスペクトラムの抗菌薬 (セフェピム、ピペラシリン-タゾバクタムなど) に変更する。あるいは、微生物学的に耐性菌ではないと報告された時は、狭いスペクトラムの抗菌薬に変更する。また、起炎菌が判明しないものの患者が安定していれば、狭いスペクトラムの抗菌薬に変更するか、多剤を使用している場合は、アミノグリコシドあるいはキノロン、コリスチンなどの併用を中止することが推奨されています。

GUIDELINE ARTICLE

European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia

Diana Averbuch,¹ Christina Orasch,² Catherine Cordonnier,² David M. Livermore,⁴ Malgorzata Mikulska,⁵ Claudio Viscoli,² Inge C. Gyssens,^{6,7*} Winfried V. Kern,² Galina Klyasova,¹⁰ Oscar Marchetti,² Dan Engelhard,⁴ and Murat Akova;¹¹ on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN

Diana Averbuch et al. Haematologica 2013;98:1826-1835



このde-escalationアプローチのエビデンスは少ないのですが、2015年のJournal of Antimicrobial Chemotherapyに報告されていますので紹介します。

ESBL産生enterobacteriaが流行しているところで、カルバペネムのde-escalationアプローチを試みたところ、de-escalationアプローチを受けなかったグループと臨床的成功率、退院時の生存率には有意な差を認めなかったものの、下痢を含む副作用はde-escalationアプローチ群が有意な低下を示しました。また、カルバペネム抵抗性アシネトバクターの発症頻度ならびにClostridium difficileに伴う下痢の頻度も有意に低下していました。これらの結果からカルバペネムのde-escalationアプローチは臨床的成功率は以前の方法と変わらないものの副作用の有意な低下を認め、安全に臨床現場で行えるアプローチであると報告をされています。

以上、血液疾患に合併した好中球減少時の感染症に対する耐性菌を考慮した治療戦略についてお話をさせていただきました。