



2017年9月20日放送

「ESBL 産生菌による感染症に対する治療戦略」

京都大学大学院 臨床病態検査学講師 松村 康史

はじめに

近年の急速な薬剤耐性菌の増加は世界的規模で起こっており、世界共通の脅威として認識されています。世界保健機関（WHO、World Health Organization）は、2014年に世界の薬剤耐性の現状に関する初の調査報告を発表しました（Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014）。この報告書において、市中感染症・院内感染症ともに

薬剤耐性腸内細菌科細菌は世界的脅威

- ▶ 2014年: World Health Organizationは増加する薬剤耐性菌に関する報告書を作成
- ▶ 2015年: Global action plan策定
- ▶ 2016年: 我が国のAMR対策アクションプラン策定

市中・院内感染症ともに重要な3病原体と耐性

菌種	耐性
<i>Escherichia coli</i>	第3世代セファロスポリン フルオロキノロン
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	第3世代セファロスポリン カルバペネム
<i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン "MRSA"

Antimicrobial Resistance: Global Report on surveillance (WHO 2014)より

重要な病原体として挙げられているのが大腸菌、*Klebsiella pneumoniae*（クレブシエラ）、黄色ブドウ球菌の3つです。大腸菌・クレブシエラは、グラム陰性桿菌、腸内細菌科に属し、臨床現場で最も頻度の高い起炎菌です。感染臓器としては、尿路感染症・胆道系感染症を含む腹腔内感染症が代表的です。大腸菌やクレブシエラに共通して問題となっているのが、第一選択薬である第3世代セファロスポリンへの耐性です。この第3世代セファロスポリンに対する主たる耐性機構がESBL（extended-spectrum β -lactamase）、基質拡張型 β ラクタマーゼという酵素です。ESBLには多くの種類がありますが、現在世界的に流行しているのは、その中でもCTX-M型と呼ばれる酵素です。これらESBL遺伝子の多くは“動く遺伝子”と呼ばれ、菌株間、あるいは菌種を超えて拡がってきました。ただし、現在のESBL産生菌の急激な増加の主たる原因は、ESBL遺伝子を有する大腸菌の特定の菌株が、クローン性に増殖し世界中に拡がったことであることがわかっています。ESBL産生菌は、エンテロバクターや緑膿菌などグラム陰性桿菌の多くの菌種に拡がっていますが、本日は、ESBL産生菌が一般的に問題となっている

大腸菌やクレブシエラを対象にしたいと思います。

第3世代セファロスポリン耐性腸内細菌科細菌の疫学

日本の院内感染対策サーベイランス事業 JANIS のデータによれば、代表的な第3世代セファロスポリンであるセフォタキシムへの耐性率は、大腸菌の場合、2000年の1%から直線的に上昇し、2015年には27%となっています。クレブシエラでは、2000年の4%から一時減少したものの、増加に転じ2015年には14%となっています。以前は、ESBL産生菌は院内感染によるものが多く、主として入院患者から検出されていましたが、今日では、市中感染でも多く認められます。抗菌薬の投与など医療曝露はリスク因子になりますが、医療曝露がない患者からも検出されます。本邦の健常人約2割の便中にESBL産生菌が保菌されているとのデータもあり、市中におけるESBL産生菌の拡散を裏付けています。

検査から考える治療薬

ESBLは、βラクタムを分解する酵素であり、基本的にはペニシリン系・第1から第4世代の全てのセファロスポリン、アズトレオナムへ耐性になります。βラクタムの中でも、アンピシリン・スルバクタム、ピペラシリン・タゾバクタムなどのβラクタマーゼ阻害薬配合剤、セフメタゾール・フロモキシセフなどのセファマイシン系、メロペネム・ドリペネムなどのカルバペネム系には感受性です。ただし、βラクタマーゼ阻害薬抵抗性のESBLであった場合、ポーリン欠損やエフラックスポンプの活性化など他の耐性機序を伴った場合などに、これらのβラクタムにも耐性となる場合があります。

βラクタムの腸内細菌科細菌に対する米国CLSIの薬剤感受性の判定基準(ブレイクポイント)が2010年に大きく変更となりました。日本のほとんどの施設でこのCLSI基準が採用されています。最も大きな変更点は、“感受性”と判定されれば、耐性機序によらず治療効果が期待でき、治療薬の選択に際してESBL産生の確認が不要となったことです。特定の耐性機序の有無ではなく、最終的な

抗菌薬	感受性
ペニシリン	R
第1~3世代セファロスポリン	
第4世代セファロスポリン	R
セファマイシン (セフメタゾール、フロモキシセフなど)	S
βラクタマーゼ阻害薬配合剤 (アンピシリン・スルバクタム、アモキシシリン・クラブラン酸、ピペラシリン・タゾバクタム)	S
カルバペネム	S

S: 感受性, R: 耐性

薬剤	感受性MIC基準 $\mu\text{g/mL}$		用量
	旧(2009)	新(2016)	
CEZ	≤ 8	≤ 2	2g q8h
CTX, CTRX	≤ 8	≤ 1	1g q8h
CAZ	≤ 8	≤ 4	1g q8h
AZT	≤ 8	≤ 4	1g q8h
CFPM	≤ 8	≤ 2	2g q8h
CMZ	≤ 16	→	検討されず
IPM	≤ 4	≤ 1	0.5g q6h or 1g q8h
MEPM	≤ 4	≤ 1	1g q8h

表現型としての、最少発育阻止濃度 (MIC、 minimum inhibitory concentration) の値が臨床効果と対応することがその根拠とされています。ただし、質の高い臨床データはこの時点ではなく、本当にこの基準が実臨床で妥当なのかは不明でした。その後検討された臨床データについてはこの後で触れたいと思います。この判定基準を適応するために必要な投与量が明示されています。Sanford ガイドなどの欧米のガイドラインに準じていれば問題はありますが、日本の添付文書量では不十分である可能性があることに留意が必要です。

ESBL そのものはβラクタム以外の耐性に寄与しませんので、βラクタム以外の薬剤は感受性があれば使用可能です。しかし、ESBL 産生菌は多剤耐性菌が多いことが知られており、中でもフルオロキノロン系に対する耐性が顕著です。2014 年の私のデータでは、ESBL 産生大腸菌のキノロン耐性率は 80%、キノロン耐性大腸菌の ESBL 産生率は 50%に達しています。

臨床から考える治療薬

現在、ESBL 産生腸内細菌科細菌の第一選択薬はカルバペネムとされています。他に比較の対象となる標準治療薬がないため、カルバペネムに関してエビデンスと呼べるものは存在しませんが、これまでの臨床経験等から、異論を唱える人はいません。ただ、カルバペネムの使用は、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌を増加させる主要な因子であるという、重大な問題点があります。諸外国ではすでにカルバペネム耐性菌の蔓延により治療に難渋するケースも多く、日本でも近年出現しアウトブレイクが発生しています。従って、ESBL への効果が期待できる他のβラクタムが注目され、いくつかの臨床研究が行われています。

薬剤	感受性	臨床データ
カルバペネム イミペネム メロペネム ドリベネム	+	第一選択 小規模後向き研究
βラクタマーゼ阻害薬配合剤 (BLBLI) アンピシリン・スルバクタム アモキシシリン・クラブラン酸 ピペラシリン・タゾバクタム	+	複数の多施設後向き研究で有用性示唆 →RCT進行中
セファマイシン セフメゾール フロモキシセフ	+	多施設後向き研究で有用性示唆 至適ブレイクポイント・投与量は不明
第4世代セファロスポリン セフェピム	±	カルバペネムより死亡率高い

カルバペネムという標準薬がある限り、RCT の実施は倫理上困難であったことから、これまでに発表されたのは観察研究のみです。しかも、主治医判断で治療薬を選択した結果を評価しますので、どうしても重症例にカルバペネムが使用され、カルバペネム投与群で死亡率が高くなるため評価が困難でした。しかし、観察研究を疑似 RCT 化する統計学的手法である、プロペンシティ・スコア解析を利用することで、比較的質の高いデータが得られるようになりました。

カルバペネムという標準薬がある限り、RCT の実施は倫理上困難であったことから、これまでに発表されたのは観察研究のみです。しかも、主治医判断で治療薬を選択した結果を評価しますので、どうしても重症例にカルバペネムが使用され、カルバペネム投与群で死亡率が高くなるため評価が困難でした。しかし、観察研究を疑似 RCT 化する統計学的手法である、プロペンシティ・スコア解析を利用することで、比較的質の高いデータが得られるようになりました。

この手法を用いて、βラクタマーゼ阻害薬配合剤に関するデータが欧米からいくつか報告されています。経験的・特異的治療ともにカルバペネムと比較して死亡リスクは同

等との報告がある一方、単施設で経験的治療のみの評価ですが、予後が劣るとのデータもあり、現在 RCT が行われています。セファマイシンに関しては私どものデータが唯一ですが、死亡率・治療成功率はカルバペネムと同等でした。

カルバペネムが使用できない場合や内服治療の場合、βラクタム以外の治療薬の使用も検討が必要です。アミノグリコシド（特にアミカシン）、またコリスチンには感受性が期待できませんが、副作用やスペクトラムに注意する必要があります。キノロン・ST 合剤は感受性率が低く、チゲサイクリン・ミノサイクリンはその治療成績から積極的には勧められません。ホスホマイシンは、欧米のデータからは効果が期待されますが、投与量が日本よりもかなり多く設定されていること、内服薬の製剤が異なること、感受性試験が困難であることなどから、積極的に用いるのは難しいと考えられます。

プロペンシティ・スコア解析による BLBLI・セファマイシンの臨床的効果

対象	治療	結果	文献
大腸菌血症 n=192, 多施設, スペイン	BLBLI vs. カルバペネム	E: HR 1.14 (CI 0.29-4.40) S: HR 0.76 (CI 0.28-2.07)	CID 2012:54:167.
腸内細菌科菌血症 n=213, 単施設, アメリカ	PIPC/TAZ vs. カルバペネム	E: HR 1.92 (CI 1.07-3.45)	CID 2015:60:1319.
腸内細菌科菌血症 n=627, 37施設, 12か国	BLBLI vs. カルバペネム	E: OR 0.55 (CI 0.25-1.18) S: OR 0.59 (CI 0.19-2.71)	AAC 2016:60:4159.
腸内細菌科菌血症 好中球減少あり血液腫瘍患者 n=253, 22施設, 9か国	BLBLI vs. カルバペネム	30日死亡率 E: 11.4% vs. 20% (p=0.32) S: 6.5% vs. 12.5% (p=0.99)	AAC 2017:61:e00164-17.
大腸菌血症 n=203, 4施設, 日本	セファマイシン vs. カルバペネム	E: HR 0.87 (CI 0.11-6.52) S: HR 1.04 (CI 0.24-4.49)	AAC 2015:59:5107.

E: 経験的治療 (初期治療)
S: 特異的治療 (感受性判明後の治療)

βラクタム以外の治療薬

薬剤	感受性	臨床的問題点	スペクトラム・検査の問題点
アミノグリコシド	+	腎障害、TDM	
フルオロキノロン	±		感受性率が低い
ST合剤	±	腎障害、アレルギー	感受性率が低い
コリスチン	+	腎障害、神経障害	<i>Proteus, Serratia</i> 等に無効
チゲサイクリン	±	単剤での治療成績が悪い	<i>緑膿菌, Proteus</i> 等に無効 Etestが必要
ミノマイシン	±	基本的に急性感染症に使用しない	
ホスホマイシン	±	4g 6時間ごと静注、3g 1回経口 (欧米製剤) など大量投与が必要 高Na血症	Agar dilutionが必要で一般検査室で正確な感受性検査ができない
ニトロフラントイン		未認可	

現時点での治療戦略

私の考える治療薬と今後の展望を本日のまとめにしたいと思います。まず、感染臓器同定のための努力と、適切な検体採取・培養検査が必須です。経験的治療には、患者背景にもよりますが、セファマイシン、βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン、カルバペネムが第一選択として考慮されます。アンピシリン・スルバクタムは大腸菌の感受性率が低いため勧められません。ピペラシリン・タゾバクタムやカルバペネムは重症患者や緑膿菌感染のリスクが高い患者に考慮します。感受性判明後の特異的治療には、感受性があってもセファロスポリン等は基本的に避けて、最もスペクトラムの狭い薬剤に変更します。内服薬としては、フルオロキノロン、ST 合剤、アモキシシリン・クラブラン酸などがまず考慮される薬剤です。

ESBL 産生菌は増加し続けることが予想され、またカルバペネム耐性菌も出現しています。今後さらに第三世代セファロスポリンによる経験的治療が困難となり、またカルバペネムを含めた抗菌薬の適正使用が求められる中で、日本の実情に合った検査・治療の双方に関する実践的ガイドラインを作成し対応していく必要があると考えます。