

レジデントのための薬物療法



感染症は こう叩け!

前崎繁文 ● 著

埼玉医科大学感染症科・感染制御科

抗菌薬
使いこなしの
コツのコツ

時間がない研修医のために

抗菌薬と感染症の
要点がすぐわかる!

中山書店

序

抗菌薬を処方したことがない医師はおそらくいない。それほど、抗菌薬は日常臨床に欠かすことのできない薬剤である。しかし、どれほど深く抗菌薬が理解されているであろうか。ペニシリンから始まった抗菌薬は、想像をはるかに超える恩恵を人類にもたらした。これまで人類を苦しめてきた数々の感染症を治癒し、人々に幸せを与えたのである。

抗菌薬は高血圧や糖尿病などの薬剤と違って、病気の根本的な原因である菌の増殖を抑えて、最終的には消失させることができる。そのため、抗菌薬の治療効果は明確に現れ、的確な選択は優れた治療効果を示す。逆に、選択を誤れば、昨日まで健康な社会生活を営んでいた患者も、不幸な転帰となる。また、抗菌薬の相手である原因菌は生き物であるため、その治療が複雑となる。すなわち、抗菌薬を使用すれば、原因菌は巧みな方法によって、自分たちの子孫にその抗菌薬に抵抗できる遺伝子を受け継いでいくのだ。それが、薬剤耐性菌である。

ペニシリンが発見される以前は、ひとたび感染症に罹患すれば、安静や栄養で、免疫力を高めて原因菌に対抗するしかなかった。この‘pre-antibiotic area’から、抗菌薬の登場とともに、多くの感染症が治療可能となり、いわゆる‘antibiotic area’を謳歌したが、薬剤耐性菌の登場と抗菌薬の開発の停滞から、現在は‘post-antibiotic area’に突入している。そのような現状では、今まで以上に、抗菌薬の特性を理解し、適切な薬剤を選択することが、ますます大切となる。

本書は平成22年に上梓した『抗菌薬はこう使え！』の続編として、抗菌薬の特性をより詳細に解説し、実際の症例からその選択について記述した。前作とは縦糸と横糸の関係にある本書を読んでもいただければ、感染症がより効果的に叩けることは間違いない。

最後に、前作に続いて今回も本書の企画から製作に至るまで、的確な作業をして頂いた中山書店の編集部の皆さんに深く感謝する。

平成25年4月

埼玉医科大学感染症科・感染制御科
前崎 繁文

第1章

抗菌薬を知りつくす

1

ペニシリン系薬

1-1	ペニシリンはどのようにして菌を殺すか？	2
1-2	ペニシリンの抗菌活性は種類で変わる	4
1-3	ペニシリン系薬の苦手な耐性菌	6
1-4	こんな感染症にはペニシリン系薬を	8
1-5	ペニシリン系薬はこう使え	10
1-6	β -ラクタマーゼ阻害薬配合の意味	12
1-7	ペニシリンは最も安全な抗菌薬	14

セフェム系薬

2-1	セフェム系“第何世代”とはどんな意味？	16
2-2	経口セフェム系薬は投与量に気をつけろ	18
2-3	注射用セフェム系薬は世代と使い方に注意	20
2-4	セフェム系薬選択時には耐性菌を念頭に	22
2-5	術前，術後の使い方	24
2-6	セフェム系薬，こんな感染症にはよく効く	26
2-7	セフェム系薬は比較的安全な薬剤	28

アミノ配糖体

3-1	アミノ配糖体を再評価する	30
3-2	アミノ配糖体が得意な菌と苦手な菌	32
3-3	アミノ配糖体は投与方法と量に注意が必要	34
3-4	アミノ配糖体はこう使え	36
3-5	TDMを活用しよう	38
3-6	アミノ配糖体は腎毒性と耳毒性に注意	40

カルバペネム系薬

4-1	カルバペネム系薬の特徴は広域スペクトル	42
4-2	カルバペネム系薬を何種類用意するか	44
4-3	カルバペネム系薬は「伝家の宝刀」か？	46
4-4	カルバペネム系薬は%TAMに規定される	48
4-5	カルバペネム系薬の使いすぎには注意を	50
4-6	カルバペネム系薬では中枢神経障害に注意	52

キノロン系薬

5-1	キノロン系薬はどのようにして菌を殺すのか	54
5-2	古いキノロン系薬と新しいキノロン系薬	56
5-3	キノロン系薬の得意な菌と苦手な菌	58
5-4	キノロン系薬は横隔膜より下から上へ	60
5-5	キノロン系薬は高用量を1日1回	62
5-6	キノロン系薬は小児への使用に注意	64

マクロライド系薬

6-1	員環によるマクロライド系薬の違いは	66
6-2	マクロライド系薬が得意な菌と苦手な菌	68
6-3	マクロライド系薬は非定型菌によく効く	70
6-4	マクロライド系薬の上手な使い方	72
6-5	マクロライド系薬で注意すべき副作用	74
6-6	抗菌薬として以外のマクロライド系薬の意外な作用	76

抗MRSA薬

7-1	抗MRSA薬の種類と特徴	78
7-2	このMRSA感染症にはこの薬剤	80
7-3	“TDM”で抗MRSA薬を上手に使う	82
7-4	抗MRSA薬の使いすぎに注意	84
7-5	抗MRSA薬は腎機能障害に注意	86

番外編 知っておくと意外に便利な抗菌薬

- 8-1 幅広い抗菌活性をもつミノサイクリン 88
- 8-2 マクロライド系薬に似たクリンダマイシン 90
- 8-3 β -ラクタム系薬に似たアズトレオナム 92

第2章

感染症はこう叩け！

95

全身性

- 1-1 敗血症 / 血液培養検査は2セット、2か所で治療を開始 96
- 1-2 感染性心内膜炎 / 不明熱で見逃してはいけない感染症 98

中枢神経

- 2-1 細菌性髄膜炎 / ありふれた頭痛と発熱に潜むのは 100

呼吸器

- 3-1 インフルエンザ / 状況に応じて新しい薬剤を正しく使う 102
- 3-2 急性気管支炎 / 安易な抗菌薬投与が耐性菌を生む？ 104
- 3-3 慢性気管支炎 / 急性増悪時の抗菌薬はどう選ぶ？ 106
- 3-4 市中肺炎 / 増加を続ける薬剤耐性肺炎球菌 108
- 3-5 院内肺炎 / ガイドラインはなぜ守られないのか 110
- 3-6 医療・介護関連肺炎 / わが国における薬剤選択の基準は？ 112
- 3-7 肺結核 / 時代とともに変化する結核治療 114
- 3-8 非結核性抗酸菌症 / 治療法の画期的進歩がない肺 MAC 症 116
- 3-9 肺真菌症 / 飛躍的に進歩した新薬の位置づけ 118

消化器

- 4-1 消化管感染症 / 抗菌薬治療の対象となる疾患は意外と少ない？ 120
- 4-2 細菌性腹膜炎 / 外科で最も多く遭遇する感染症 122
- 4-3 急性胆嚢炎、胆管炎 / 重症例は早期に外科的治療を！ 124
- 4-4 消化管寄生虫症 / いまでも忘れてはいけない感染症 126

泌尿器

- 5-1 単純性膀胱炎 / 急性の経過をとることが多い 128
- 5-2 複雑性尿路感染症 / 多剤耐性菌が感染することもある 130
- 5-3 腎盂腎炎 / 宿主が要因となり重症化する 132
- 5-4 性行為感染症 / 多様化する社会とともに存在する 134

耳鼻咽喉

- 6-1 急性扁桃炎, 咽頭炎 / いわゆる「かぜ症候群」の症状と抗菌薬 136
- 6-2 急性副鼻腔炎 / 軽症例に抗菌薬の効果は期待できないが 138
- 6-3 中耳炎 / 小児と成人ではどう違う? 140

整形外科

- 7-1 化膿性脊椎炎 / 内科で最も遭遇する整形外科的感染症 142
- 7-2 感染性関節炎 / 関節の障害を可能なかぎり防ぐには 144

皮膚

- 8-1 壊死性筋膜炎 / 見逃してはいけない皮膚軟部組織感染症 146

その他の感染症

- 9-1 動物咬傷による感染症 / ペットブームによって増加傾向 148
- 9-2 輸入感染症 / グローバル化とともに上陸した熱病 150
- 9-3 急性 HIV 感染症 / 本当に「かぜ」の患者なのか? 152
- 9-4 薬剤熱 / 時に感染症と間違えてしまう理由 154

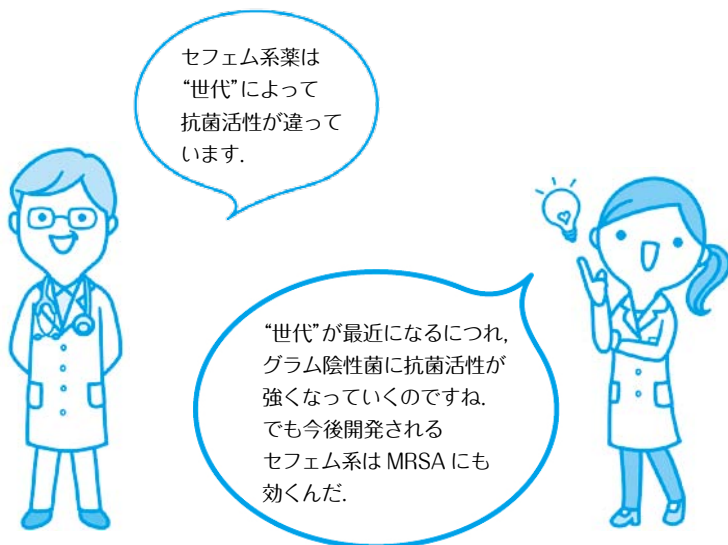
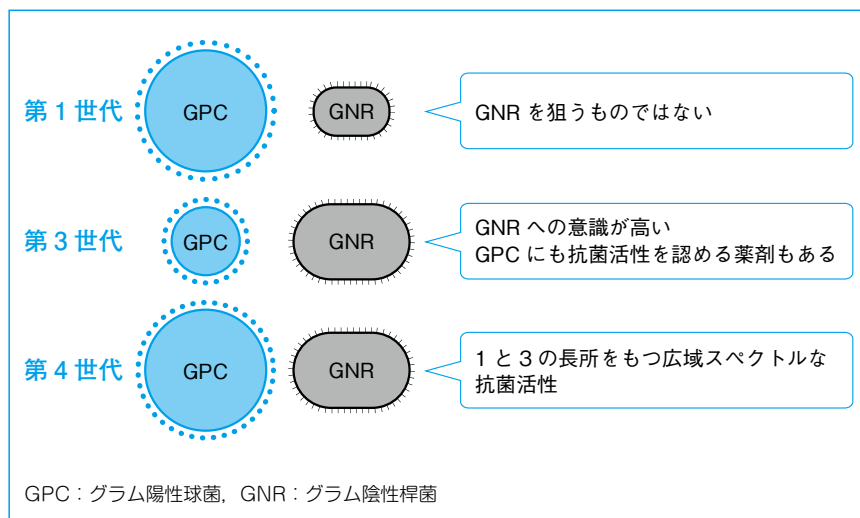
セフェム系 “第何世代” とはどんな意味？

セフェム系薬は化学構造上ペニシリン系薬と同じ β -ラクタム系薬とされる。しかし、ペニシリン系薬と異なってそれぞれの薬剤を第1世代から第4世代に分類して考えられている。また、化学構造上の違いから、オキサセフェム系薬を含むセファマイシン系薬とその他のセフェム系薬に分けることもある。

第1世代から第4世代までのセフェム系薬の分類は、抗菌活性の違いによるところが大きい。抗菌活性は厳密にはそれぞれの薬剤によって若干違いがあるため、抗菌活性の違いよりも開発された時代によって分類されていると考えたほうがよい。**第1世代より第2世代がより新しく開発されたもので、第4世代が最も新しい薬剤と考えてよい。** といえ、抗菌薬の開発は耐性菌とのイタチごっこである。その時代の抗菌薬では抗菌活性や臨床効果が得られない原因菌や感染症を治療する目的で研究・開発されるため、**世代が異なるセフェム系薬では、結果的に、その薬剤がカバーできる原因菌や感染症が異なってくる。**

第1世代のセフェム系薬はセファゾリン(cefazolin)やセファレキシン(cefalexin)に代表される薬剤であり、腸球菌以外のグラム陽性菌に対して優れた抗菌活性を有している。なかでも黄色ブドウ球菌に対するペニシリン系薬の選択肢が限られているわが国では、その治療の中心的な役割を果たしてきた。第2世代はセフォチアム(cefotiam)やセファクロル(cefaclor)などのセフェム系薬と、セフメタゾール(cefmetazole)などのセファマイシン系薬に分けられる。第1世代よりグラム陰性菌に対して抗菌活性が高くなり、さらにセフメタゾールでは *Bacteroides* 属などの嫌気性菌にも抗菌活性を有している。第3世代はセフトリアキソン(ceftriaxone)やセフトジジム(ceftazidime)、セフジトレン(cefditoren)など多くの薬剤があり、さらにグラム陰性菌に対する抗菌活性が高くなった。そのなかには緑膿菌にも抗菌活性を認める薬剤がある。第4世代はセフェピム(cefepime)やセフォゾプラン(cefazopran)など嫌気性菌に対して抗菌活性が低いことを除けば、カルバペネム系薬と同じ広域スペクトルな抗菌活性を有する薬剤である。

セフェム系の世代別でみた特徴





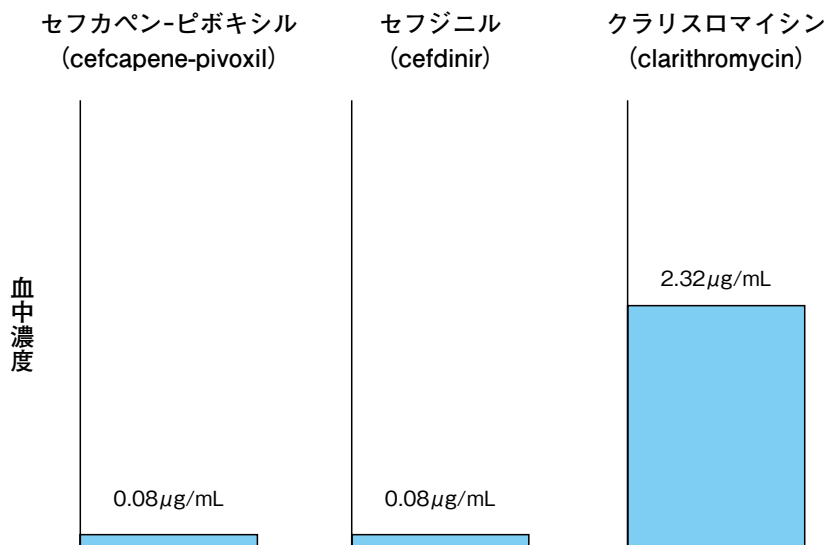
経口セフェム系薬は 投与量に気をつける

経口セフェム系薬も、注射用セフェム系薬と同様に第1, 2, 3世代と分類される(第4世代にあたる経口セフェム系薬はない)が、それは便宜上のもので、**緑膿菌に対して抗菌活性を有する薬剤はなく、またセファマイシン系薬のように嫌気性菌に有効な薬剤もないため、経口セフェム系薬を世代別で使い分けることはあまり意味がない。**さらに、経口セフェム系薬はこの十数年間、新薬の開発がなく、第1, 2世代のものはあまり使用されなくなってきた。

セファレキシン(cefalexin)に代表される第1世代経口セフェム系薬は、さまざまなグラム陽性球菌に対して抗菌活性を有している。ペニシリンに比較的稳定であるため、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)やA群溶連菌による上気道感染症に有効である。第2世代経口セフェム系薬は、第1世代の抗菌活性に加えて、*Haemophilus influenzae*にも抗菌活性を有するため、呼吸器感染症に有効と考えられる。代表的な薬剤には、セファクロル(cefaclor)やセフトリアム-ヘキセチル(cefotiam-hexetil)がある。抗菌スペクトルからは、外来の呼吸器感染症患者に有効のように思えるが、現在ではペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)や、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)などに無効であり、使用される機会も少なくなった。第3世代経口セフェム系薬にはセフジニル(cefdinir), セフジトレン-ピボキシル(cefditoren-pivoxil), セフカペン-ピボキシル(cefcapene-pivoxil)などの薬剤があり、第2世代よりさらにグラム陰性菌に優れた抗菌活性を有している。しかし、緑膿菌に有効な薬剤はない。

このように**経口セフェム系薬はさまざまな感染症の治療に使いやすい薬剤であるように思えるが、その投与量に問題をもっている。**第2, 3世代の経口セフェム系薬は、第1世代に比べて常用量が少なく設定されている。組織移行の面からみると第1世代は比較的吸収がよく、1回500mgを1日3回経口投与したとき、最高血中濃度は5~10 μ g/mLに達していた。しかし、第2, 3世代では常用量が低く設定され、多くの薬剤は1回100mgを1日3回経口投与する投与法のため、十分な血中濃度が維持できない。

経口抗菌薬投与時の喀痰中濃度



経口セフェム系薬の
喀痰中濃度はほかの
薬剤と比べて低い
傾向にあります。

Notice!

第2, 3世代の経口セフェム系薬は喀痰など気道分泌物や肺への組織移行性もきわめて悪く、十分な血中濃度が維持されないときには組織中濃度はさらに低くなり、呼吸器感染症では期待するような臨床効果が得られないことになる。

→ CHECK!

経口セフェム系薬の投与量が低くなった理由は、開発時にはPK/PD理論から導かれた投与量が設定されなかったこと、さらに臨床的評価には、有効性ととも
に安全性の確保が求められるなど、開発の経緯があると考えられる。

血液培養検査は 2セット，2か所で治療を開始

敗血症

敗血症とは，感染の原発巣を越えて炎症が全身に波及した病態を示す．そのため，高熱，頻脈，頻呼吸などの全身性の反応を示す臨床症状を伴う．以前は血液培養で原因菌が検出されることが敗血症と考えられていたが，現在では感染局所から全身に炎症が波及して生じる全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome ; SIRS)として，広く解釈されている．

原因菌は基礎疾患や感染病巣の部位から頻度の高い菌が想定される．たとえば，好中球減少患者では，緑膿菌やコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)や腸球菌が多く，血管内留置カテーテル患者では，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)，CNS，カンジダが多い．さらに尿路カテーテル留置患者では緑膿菌などの薬剤耐性グラム陰性桿菌，肝・胆道感染症例では大腸菌，バクテロイデス，肺炎桿菌が多く，さらに褥瘡を伴う患者では，MRSA や緑膿菌が多い．

診断には血液培養検査を行う．血液培養は静脈血で少なくとも2回，2か所以上から検体を採取する．皮膚の常在菌による汚染を防ぐために，採血部位は厳重に消毒する．血液培養と感染原発巣の分離菌が一致したときには，原因菌と判断してよい．そのほかに補助診断法として，血清中プロカルシトニンや β -グルカンの測定がなされるが，非特異的な反応もあるため，陽性結果は感染病巣や他の臨床所見から総合的に判断することが重要である．

治療薬選択の際には，感染原発巣から推定される原因菌に有効な抗菌薬を可能な限り速やかに投与する．投与に際してはその薬剤の最大投与量として十分な量を投与することが重要である．

❗ Notice!

病態によっては，治療開始の時点で，薬剤耐性菌もカバーできる薬剤を追加する．分離菌が判明し，薬剤感受性成績の結果がわかれば，その時点で不必要な薬剤の投与を中止する de-escalation の考え方が必要となる．

●CASE● 80歳代 女性 主訴：発熱 悪寒戦慄

現病歴 >

- 末期胃癌のため経口摂取が困難であり、右鎖骨下から IVH カテーテルが挿入され、中心静脈栄養にて在宅管理されていた。2 日前から突然 39～40℃ の発熱と悪寒戦慄を認めたため受診した。

理学的所見 >

- 体温：39.2℃ 脈拍：100/分 呼吸数：22/分 血圧：110/60mmHg
- 貧血・黄疸なし。心音・呼吸音：異常なし。腹部：平坦・圧痛なし。肝・脾：触知せず。
- IVH の刺入部に膿瘍形成を認める。

検査所見と経過 >

- 血液検査では白血球数：2,200/ μ L (好中球：78%，リンパ球：20%，単球：8%) で、血小板数：22,000/ μ L，CRP：22.5mg/dL であった。肝機能障害はなく、腎機能障害を認めた。
- 直ちに右鎖骨下に挿入されていた IVH カテーテルを抜去。
- 血液培養検査：左右の正中静脈からそれぞれ 1 回，計 2 回実施。
- 血液培養検査でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が 2 セットから検出され，メロペネムとフルコナゾールを中止し，バンコマイシンのみ治療継続。

抗菌薬

- メロペネム (meropenem)：1 回 1g/1 日 3 回：点滴静注
- バンコマイシン (vancomycin)：1 回 0.5g/1 日 2 回：点滴静注
- フルコナゾール (fluconazole)：1 回 200mg/1 日 1 回：点滴静注



血液培養で 2 セットから MRSA が検出されていて，原因菌の可能性が高い…

原因菌が判明すれば，治療中，de-escalation で不要な抗菌薬を中止します。



不明熱で見逃してはいけない感染症

感染性心内膜炎

感染性心内膜炎は不明熱の鑑別診断の際に見逃してはいけない感染症である。患者の約9割に発熱を認めるとされるが、一般には高熱を認めることはまれで、むしろ微熱が長く続くことが多い。発熱のほかには、全身倦怠感、食欲不振、頭痛などの症状に加えて、腰痛や背部痛を認める。

感染性心内膜炎は危険因子の有無をまず確認することが重要である。健康な心臓に発症することはきわめてまれで、**先天性心疾患や弁膜症などの心疾患をもつ患者に発症する。もちろん、人工弁置換術後の患者は最も発症の危険がある。また、糖尿病や透析、さらにわが国では少ないが、覚醒剤等の薬物常習も危険因子となる。**

診察所見では心雑音や、Janeway 発疹、Osler 結節、Roth 斑などの特徴的な所見はあるが、そのような所見を認めない症例も多い。また、心臓以外の所見としては、全身性の塞栓症を併発することが多く、なかでも中枢神経系の塞栓症は中大脳動脈領域に多くみられる。

診断にあたっては血液培養によって原因菌を検出するとともに、心エコーによって疣贅を確認する。心エコーは経胸壁よりも経食道エコーが小さな疣贅も検出できるので、人工弁置換術後の患者では経食道エコーを行う。

治療薬は原因菌に応じて選択し、レンサ球菌が原因菌のときには、ベンジルペニシリン(benzylpenicillin)にゲンタマイシン(gentamicin)を併用し、腸球菌の場合は、アンピシリン(ampicillin)にゲンタマイシンを併用する。また、ブドウ球菌が原因菌の場合は、MSSA では第1世代セフェム系薬とゲンタマイシンの併用、MRSA の場合は、バンコマイシン(vancomycin)とアミノ配糖体を併用する。その際、腎機能には十分に注意する。原因菌がグラム陰性菌の場合は原則的には感受性検査の結果から判断するが、初期治療にはセフェム系薬やキノロン系薬も使用される。

●CASE● 30歳代 男性 主訴：発熱 歩行時の痛み

既往歴 >

- 3年前に会社の健康診断で心雑音を指摘されるも放置。

現病歴 >

- 約2週間前から38℃の発熱と全身倦怠感を認めた。感冒と思い、市販の感冒薬を服用するも症状軽快しないため近医を受診した。血液検査の結果、白血球数は正常であるが、CRP 2.5mg/dLと軽度の炎症反応を認めたため、アンピシリンが5日間処方された。その後、発熱は軽快したが、3日前から再度39℃の発熱と歩行時の足の痛みを認めたため、当院に紹介受診となった。

理学的所見 >

- 体温：38.3℃ 脈拍：72/分 呼吸数：20/分 血圧：128/66mmHg
- 咽頭発赤なし。貧血・黄疸なし。心音：拡張期に駆出性の雑音を聴取。呼吸音：異常なし。腹部：平坦・圧痛なし。肝・脾：触知せず。神経学的所見：異常なし。

検査所見と診断 >

- 血液検査では白血球数：6,200/ μ L(好中球 64%：リンパ球：28%：単球 18%)、血小板数：183,000/ μ L、CRP：4.3mg/dL、肝機能障害なし、腎機能障害なし。
- 心エコーにて大動脈弁閉鎖不全を認め、大動脈弁に径10mmの疣贅を認めた。
- 血液培養検査を左右の正中静脈からそれぞれ1回、計2回実施。
- 後日、血液培養検査の結果 *a*Streptococcus が培養されたため、スルバクタム/アンピシリンをペニシリンG(penicillinG)：1回400万単位/1日6回：点滴静注に変更し、4週間治療後に心臓血管外科に転科となった。

抗菌薬

- スルバクタム/アンピシリン(sulbactam/ampicillin)：1回3g/1日4回：点滴静注
- ゲンタマイシン(gentamicin)：1回1mg/kg/1日3回：点滴静注

レジデントのための薬物療法 やくぶつりょうほう
かんせんしょう たた
感染症はこう叩け！
抗菌薬 使いこなしのコツのコツ

2013 年 5 月 1 日 初版第 1 刷発行 ©

〔検印省略〕

著 ——— まえさき しげふみ
前崎 繁文

発行者 ——— 平田 直

発行所 ——— 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100(代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン ——— ビーコム

本文イラスト ——— トツカケイスケ

装丁 ——— ビーコム

印刷・製本 ——— 三報社印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

ISBN 978-4-521-73703-4

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)
は株式会社中山書店が保有します。

JCOPY (株)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複写される場合は、そのつど事前に、(株)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp) の許諾を
得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著
作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き著作権法
違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用
する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私
的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の
者が上記の行為を行うことは違法です。
