

多剤耐性菌による感染症 菌交代症・菌交代現象



中野隆史



Definitive therapy と empiric therapy

Definitive therapy

原因微生物の同定→感受性試験→有効な抗微生物薬を投与

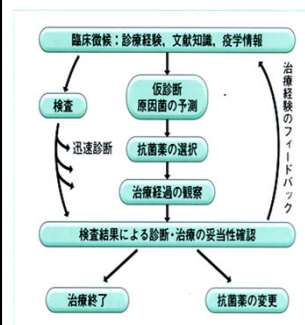
Empiric therapy

患者の背景因子(年齢, 市中感染
か院内感染か, 基礎疾患の有無
etc.)から原因微生物を推定

症状, 診察所見から感染臓器を
推定

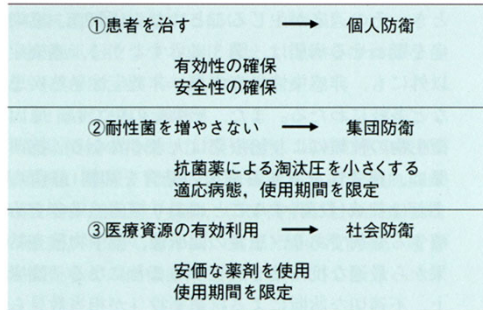
有効と考えられる抗微生物薬で
治療を開始する

Empiric therapyを用いるときの注意



- ①迅速検査結果(グラム染色など)の所見を加味すること。
- ②治療効果(妥当性)を必ず確認すること。
- ③随時得られる検査結果を反映させること。
- ④耐性菌出現に留意し, 広域スペクトル抗菌剤は濫用しないこと。
- ⑤耐性菌サーベイランス, 抗菌剤使用サーベイランスを行うこと。
- ⑥経験・疫学データを積み重ね, 自らの治療およびガイドライン改訂に役立てること。

抗菌薬の「適正使用」に関する3つの“point of view”



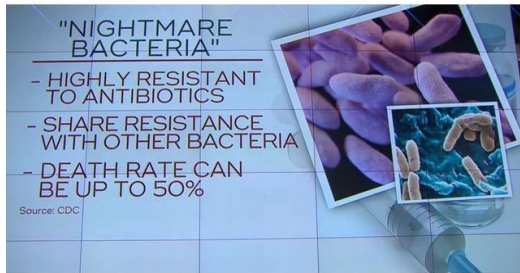
耐性の「誘導」と耐性菌の「選択」

中途半端な濃度・投与期間で治療すると・・・
むやみに広域スペクトラム抗菌薬を使用すると・・・



- 1) 常在菌に突然変異による耐性誘導を来す
- 2) 自然耐性を持つ常在菌に「選択圧」を与える

CRE カルバペネム耐性腸内細菌科細菌



現在の世界の「がん死」=年820万人
このまま耐性菌が蔓延すると、
2050年に「耐性菌死」=年1000万人



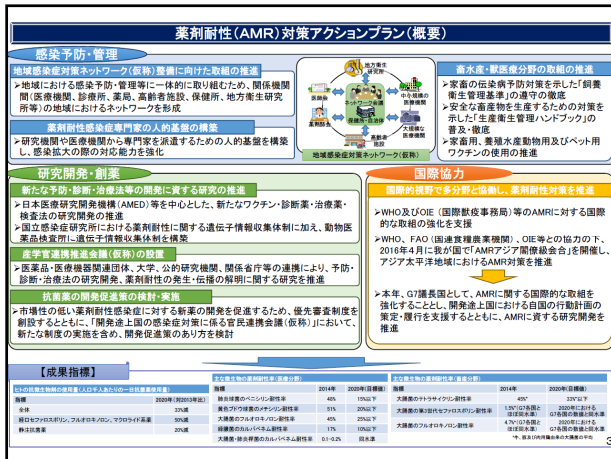
平成28年4月1日付読売朝刊



平成28年4月2日付
毎日朝刊

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (概要)	
背景 ○1980年代以降、人に対する抗微生物薬の不適切な使用等を背景として、病院内を中心に新たな薬剤耐性菌が増加 ○先進国における主な死因が感染症から非感染性疾患へと変化する中で、新たな抗微生物薬の開発は減少 ○国外においては、多剤耐性・超多剤耐性結核 (抗結核薬)、耐性マラリア等が世界的に拡大 ○動物における薬剤耐性菌は動物分野の治療効果を減弱させるほか、畜産物等を介して人に感染する可能性	
国際社会の動向 ○2015年5月の世界保健機関 (WHO) 総会で、薬剤耐性に関する国際行動計画が採択 ➡加盟各国に今後2年以内に自国の行動計画を策定するよう要請 ○2015年6月のエルマウ・サミットで、WHOの国際行動計画の策定を歓迎するとともに、人と動物等の保健衛生の一体的な推進 (ワンヘルス・アプローチ) の強化と新薬等の研究開発に取り組むことを確認	
我が国の対応 ○2015年11月、「薬剤耐性 (AMR) タスクフォース」を厚生労働省に設置 ○12月、「国際的に脅威となる感染症対策閣僚会議」の枠組みの下に、「薬剤耐性に関する検討調整会議」を設置	
薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン ○概要: WHOの「薬剤耐性に関する国際行動計画」を踏まえ、関係省庁・関係機関等がワンヘルス・アプローチの視野に立ち、協働して果敢に取り組むべき対策をまとめたもの ○計画期間: 今後5年間 (2016～2020年) ○構成: 以下の6つの分野に関する「目標」や、その目標ごとに「戦略」及び「具体的な取組」等を盛り込む	
分野	目標
1 普及啓発・教育	薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進
2 動向調査・監視	薬剤耐性及び抗微生物薬の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握
3 感染予防・管理	適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を抑制
4 抗微生物薬の適正使用	医療、畜産業等の分野における抗微生物薬の適正な使用を推進
5 研究開発・創薬	薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進
6 国際協力	国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進

AMRに関する国内対策の更なる推進及びアジア地域等における主導的役割の発揮



薬剤感受性試験

(ディスク法)

キーワード: MIC (minimum inhibitory concentration)
S (sensitive), I (intermediate), R (resistant), ブレイクポイント
PK/PD (pharmacokinetics/ pharmacodynamics)
TDM (therapeutic drug monitoring)

薬剤感受性検査の実例

菌番号	菌コード	菌名	菌量	菌コメント
1	4724	Pseudomonas putida	3+	βラクタムラクターゼ(+)
2			2+	

薬剤番号	薬剤名	菌1	菌2
1	ABPC	>=32 R	
2	PIPC	>=128 R	
3	CEZ	>=64 R	
4	CTX	>=64 R	
5	CAZ	>=64 R	
6	CFPM	>=64 R	
7	CPDX	>=8 R	
8	AZT	>=64 R	
9	IPM	>=16 R	
10	MEPM	>=16 R	
11	GM	>=16 R	
12	AMK	>=64 R	
13	ISP	>=64 R	
14	CPFX	>=4 R	
15	LVFX	>=8 R	
16	MINO	>=16 R	
17	ST	>=320 R	

本学附属病院でサーベイランス対象としている多剤耐性菌

MRSA	methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
VISA (VRSA)	vancomycin intermediate (resistant) <i>S. aureus</i>
PRSP	penicillin resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
MDRP	multi-drug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ESBL	extended-spectrum β-lactamases (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> など)
MDRA	multi-drug resistant <i>Acinetobacter spp.</i>
BLNAR	β-lactamase non-producing ampicillin resistant <i>Haemophilus spp.</i>
メタロβラクタマーゼ産生菌	= カルバペネマーゼ(<i>Serratia</i> 属など)

その他耐性菌が問題となっている菌種(例)

グラム陽性菌

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE), キノロン耐性淋菌など

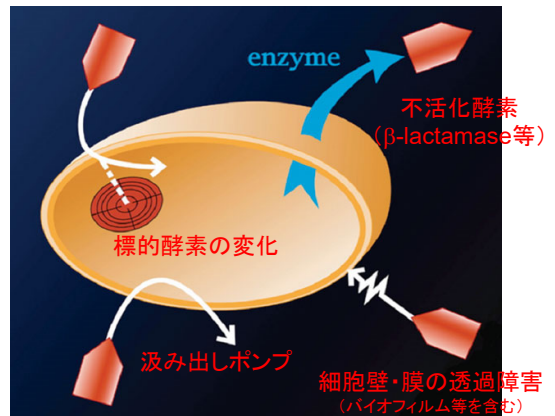
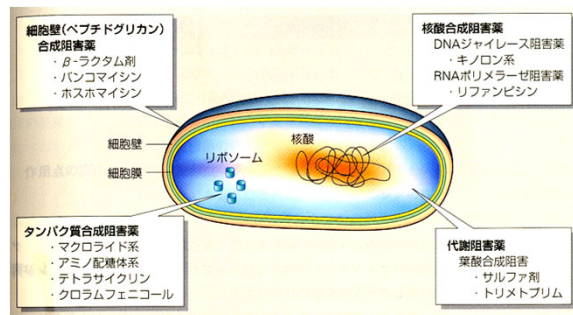
グラム陰性菌

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)
キノロン耐性大腸菌(とくに複雑性尿路感染症),
多剤耐性赤痢菌, 薬剤耐性セラチア,
ブドウ糖非発酵菌群(*Burkholderia cepacia*,
Pseudomonas spp., *Acinetobacter spp.*,
Moraxella spp., など),
クラリスロマイシン耐性*H. pylori*(除菌失敗例),
嫌気性菌(*Bacteroides*など) etc.

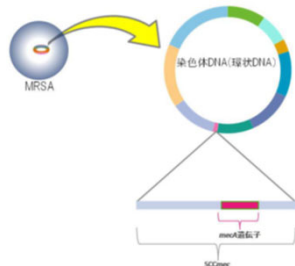
抗酸菌

多剤耐性結核菌(MDR-TB), 超... (XDR-TB)
非結核性抗酸菌でも多剤耐性菌(自然耐性含)が見られる

抗菌薬の作用点



MRSAは「ゲノム型」かつかなり大きな遺伝子群(SCCmec)が原因



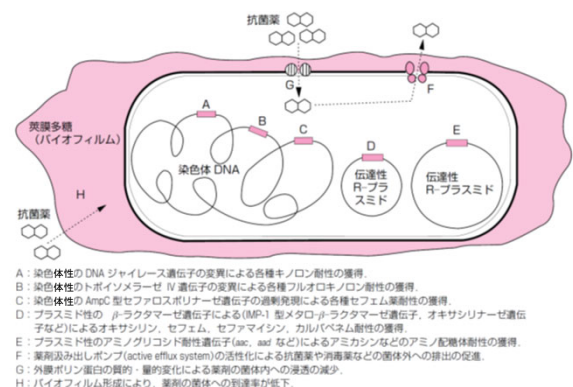
つまりMRSAは「自然発生」しない！
水平伝播が唯一の感染経路

MDRPの定義(感染症法による届出基準＝厚生省局長通知)

感染症法

●報告の基準
●診断した医師の判断により、症状や所見から当該患者が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの、
●病原体の検出：
(1) 血液、膿、尿、便など、通常は無菌的であるべき臨床検体から分離された場合(敗血症、心内膜炎、髄膜炎、肺炎、骨髄炎、骨髄炎など)で、以下の検査室での判断基準を満たすもの。
(2) 膿、尿、便など無菌的ではない検体からの分離では、感染症の診断と判定された場合(肺炎などの呼吸器感染症、肝・胆道系感染症、泌尿器感染症、腎臓病、糖尿病性感染症、脳膜炎、細菌性中核炎、細菌性髄膜炎、皮膚・軟部組織感染症など)で、以下の検査室での判断基準を満たすもの。
【検査室での判断基準】
以下の3つの条件を全て満たした場合、
・イミペネム系の MIC: $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ または、イミペネム系の感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 13 mm 以下。
・アミカシンの MIC: $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ または、アミカシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 14 mm 以下。
・シプロフロキサシンの MIC: $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ または、シプロフロキサシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 15 mm 以下。

MDRPの耐性獲得メカニズム



第 105 回医師国家試験における採点除外等の取扱いとした問題について

B 38

38 多剤耐性緑膿菌(MDRP)と判断するために、感受性試験で抵抗性を証明すべき抗菌薬はどれか。3つ選べ。

- a ニューキノロン系
- b カルバペネム系
- c アミノ配糖体系
- d ペニシリン系
- e セフェム系

採点上の取扱い

採点対象から除外する。

理 由

問題としては適切であるが、受験生レベルでは難しすぎるため採点対象から除外する。

抗菌薬の適正使用に関するひとつの考え方

PK (pharmacokinetics) / PD (pharmacodynamics)

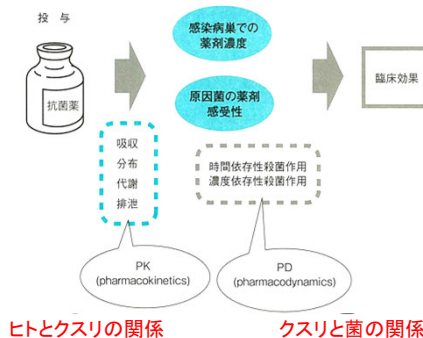
薬物体内動態

薬力学

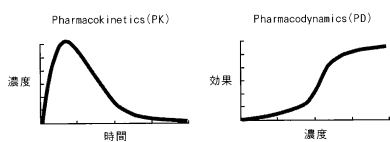
PK (pharmacokinetics) / PD (pharmacodynamics)

薬物体内動態

薬力学



PK (pharmacokinetics) / PD (pharmacodynamics)

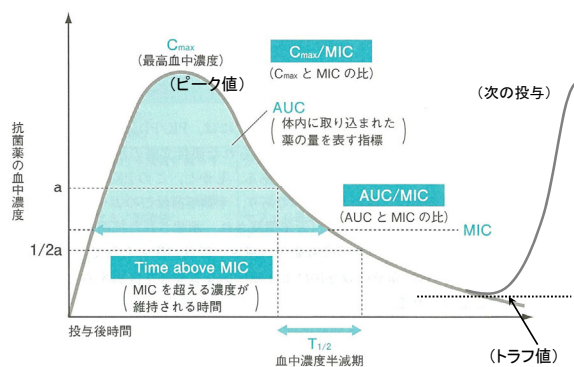


ヒトとクスリの関係

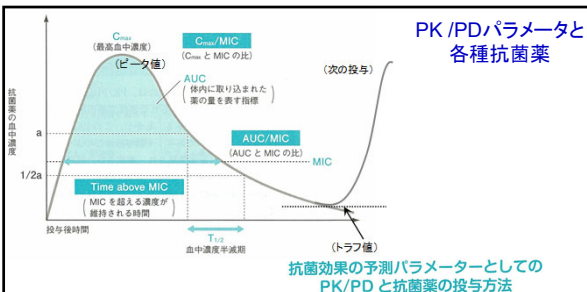
クスリと菌の関係

ヒトとクスリと菌の“三角関係”

PK / PDで用いる各種パラメータ



PK / PDパラメータと各種抗菌薬



抗菌効果の予測パラメータとしてのPK/PDと抗菌薬の投与方法

抗菌効果	濃度依存型殺菌作用と長い持続効果	時間依存型殺菌作用と短い持続効果	時間依存型殺菌作用と長い持続効果
PK/PDパラメータ	AUC/MIC C _{max} /MIC	Time above MIC	AUC/MIC (ピーク値とトラフ値)
抗菌薬の投与方法	1日投与回数を減らす	分割投与を行う	1日投与量を増やす
抗菌薬	フルオキノロン系薬 アミノ配糖体	ペニシリン系薬 セフェム系薬 モノバクタム系薬 カルバペネム系薬	マクロライド系薬 バンコマイシン テトラサイクリン系薬

2 薬物動態と薬理学理論とを考慮して抗菌薬を使う場合、1日投与総量を同じにした際、分割投与よりも単回投与が治療効果をあげるのはどれか。

- キノロン系薬
- ペニシリン系薬
- カルバペネム系薬
- セファロスポリン系薬
- テトラサイクリン系薬

104回国試(平成22年)G-2より

用法・用量が変更された抗菌薬の例(レボフロキサシン)



300 mg/日, 1日3回



500 mg/日, 1日1回

(2009年6月承認)

25 治療薬物モニタリング(TDM)を行うのはどれか。3つ選べ。

- a ヘパリン
- b テオフィリン
- c シクロスポリン
- d バンコマイシン
- e 副腎皮質ステロイド

104回国試(平成22年)B-25より

TDM (therapeutic drug monitoring)

表1 TDMが有用な薬剤の条件

1. 有効血中濃度・副作用発現濃度が明確な薬剤
2. 体内動態の個人差が大きい薬剤
3. 有効治療域が狭く、治療域と中毒域が接近している薬剤
4. 薬物相互作用により血中濃度が大きく変化する可能性がある薬剤

例:アミノグリコシド系抗菌薬, グリコペプチド系抗菌薬,
抗てんかん薬, 抗不整脈薬, ジギタリス, テオフィリン,
免疫抑制薬, ある種の抗癌薬, etc., etc.

表2 TDMを施行することが望ましい患者

1. 腎機能障害, 肝機能障害のある患者
2. 高齢者, 未熟児・新生児・乳児
3. 相互作用により血中濃度が変動する可能性の薬剤を服用中の患者
4. 誤薬・ノンコンプライアンスの疑いが生じた患者

25 MRSA 敗血症に対してバンコマイシンで治療を開始した。治療5日目に解熱したが腎機能障害が出現した。

バンコマイシンの血中薬物モニタリングで予想されるのはどれか。

- a 濃度時間曲線下面積減少
- b 蛋白結合率低下
- c トラフ値上昇
- d ピーク値低下
- e 半減期短縮

105回国試(平成23年)E-25より

菌交代現象・菌交代症

(定義)

広域スペクトル抗菌薬のような化学療法薬を使用することにより, その薬剤に感受性の菌が減少し, 逆に感受性のない常在菌が生き残り, 異常に増殖する現象, あるいはそのようにして起こる病的状態。



常在菌によって起こる「内因性感染」の特殊型とも考えられる。

常在微生物叢(フローラ)

1 グラムの糞便中には
10,000,000,000個以上の細菌がいる。
(百億)

ヒトの細胞

体表・腸管などの常在菌

数十兆個

数百兆個

常在細菌叢(フローラ)

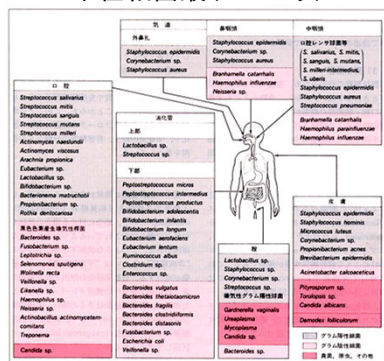


図1 ヒト正常フローラから高率に分離されるメンバー。皮膚や、外界と交通している体内外粘膜表面にはそれぞれの部位に特徴的な一群の微生物が生息しており、部位の名称を付して、各フローラを区別することが便宜上よく行われる (Tannock, G. W.; Microbiol. Sci., 5: 4~8, 1988 を改変)

常在細菌叢(フローラ)と宿主との関係

①無害無益 ほとんど

②有益

ビタミンなどの栄養素を産生(腸フローラとビタミンKなど)

病原菌の定着を妨げる

酸を産生して環境pHを下げる

(腸のビフィズス菌、膣のデーデルライン桿菌など)

競合的阻害（付着場所の横取り、養分の横取りなど）

抗微生物物質の産生（バクテリオシンなど）

免疫系を刺激??

③有害

日和見感染症・菌交代症の原因となる

病原菌との協同作用 ペニシリンが産生した消費で嫌気性菌が

発癌、老化に影響？

etc

化学療法剤の抗微生物スペクトル

国名		種別
北アメリカ	アメリカ合衆国	AB00
	アルゼンチン	AR01
	バハマ	BS01
	バルバドス	BB01
	ベネズエラ	VE01
	ギナナグア	GF01
	グアテマラ	GT01
	ハイチ	HT01
	エルサルバドル	SV01
	セント・ビンセント	VC01
南アメリカ	ブラジル	BR01
	ペルー	PE01
	ボリビア	BO01
	パラグアイ	PY01
	ウルグアイ	UY01
	エクアドル	EC01
	コロンビア	CO01
	ベネズエラ	VE01
	ガイアナ	GY01
	スリナム	SR01
ヨーロッパ	ベルギー	BE01
	ドイツ	DE01
	フランス	FR01
	イタリア	IT01
	オランダ	NL01
	ポランド	PL01
	ポルトガル	PT01
	スペイン	ES01
	スイス	CH01
	英国	GB01
アジア	インド	IN01
	日本	JP01
	韓国	KR01
	タイ	TH01
	フィリピン	PH01
	インドネシア	ID01
	マレーシア	MY01
	シンガポール	SG01
	タイランド	TH01
	タイランド	TH01
オセアニア	オーストラリア	AU01
	ニュージーランド	NZ01
	フィジー	FJ01
	パプアニューギニア	PG01
	ソロモン	SB01
	トンガ	TO01
	ツバル	TU01
	バヌアツ	VU01
	フィジー	FJ01
	パプアニューギニア	PG01
中東・アフリカ	エジプト	EG01
	イスラエル	IL01
	イラン	IR01
	イラク	IQ01
	サウジアラビア	SA01
	トルコ	TR01
	アラブ首長国連邦	AE01
	カタール	QA01
	オマーン	OM01
	クウェート	KW01
その他	モロッコ	MA01
	アルジェリア	DZ01
	チュニジア	TN01
	リビア	LY01
	シリア	SY01
	ヨルダン	JO01
	パレスチナ	PS01
	アフガニスタン	AF01
	パキスタン	PK01
	インドネシア	ID01

代表的な菌交代症

1. 抗生物質起因性腸炎の一部

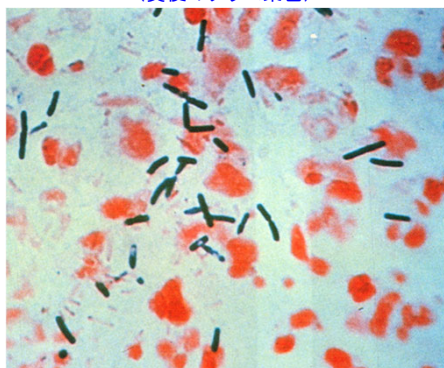
●*Clostridioides difficile*による偽膜性腸炎

菌交代症による内因性感染だけでなく、非保菌者が院内感染で発症する場合もある、と考えられている。

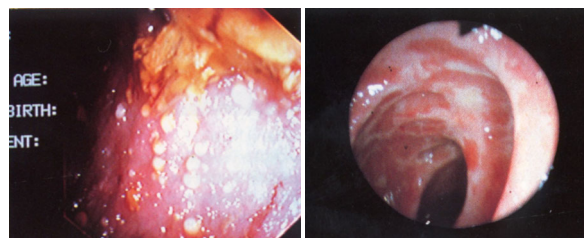
(検査)
糞便のグラム染色, 嫌気培養, CDトキシン検出EIAなど

(治療)
まずは抗生物質の中止。
バンコマイシンの経口投与
VRE感染症に注意が必要(新たな菌交代症！)
メロニダゾールの経口or静脈内投与

*Clostridioides difficile*による偽膜性腸炎
(糞便のグラム染色)



*Clostridioides difficile*による偽膜性腸炎
(大腸内視鏡所見)







CDのトキシンBに対する
モノクローナル抗体

「再発」を27%→17%に減らす

薬価¥330,500-/バイアル

代表的な菌交代症

1. 抗生物質起因性腸炎の一部(つづき)

●急性出血性腸炎

抗生物質投与後数日で水様性下痢、腹痛、血便。
原因の詳細は不明だが、*E. coli*、*Klebsiella*が関与か？

●MRSA腸炎

とくに高齢の術後患者の予防投与として第3世代
セフェム系抗生物質を投与した場合に多い。
予後不良。
但し、本当にあるのか？という説もある。。。

代表的な菌交代症

2. その他

●緑膿菌, MRSA, 腸内細菌科 (*Serratia marcescens*, エンテロバクター属など)

●真菌によるもの

表在性・深在性カンジダ感染症など

Salamat po !



Takashi Nakano MD, PhD