

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2015年4月22日放送

「重症病態における適切な抗菌薬投与の考察」

名古屋大学大学院 救急・集中治療医学教授
松田 直之

はじめに

今回は、感染症により重症病態がより重篤化して重症感染症、つまり敗血症性ショックや重症敗血症になるという話をします。敗血症とは、感染症による全身性炎症反応、つまりCRPが上昇する病態です。CRPは、炎症性サイトカインをリガンドとして肝臓で急性相反蛋白として産生されます。

呼吸数増加、脈拍数増加、体温の変動、白血球数の変動、さらにCRPが上昇する状態は、全身性炎症反応症候群と考えてよいです。現在、敗血症の定義が国際的に見直されようとしています。臨床症状だけで診断がつけられるものに変更したいという意見があります。

また、敗血症の早期発見は感染徴候と炎症の評価が重要であることが強調されています。現在は、感染性炎症の早期発見のためには、プレセプシンやプロカルシトニンを用いることも提案されています。より鋭敏な敗血症マーカーを見つけることが期待されています。

重症感染症

さて、重症感染症というとA群β溶連菌やクロストリジウム感染症などの組織壊死を考慮のかもしれませんが、外科術後、多発外傷、熱傷、インフルエンザ後の肺炎などのように、既に全身性炎症が存在する回復期に、院内感染が罹患してきた場合に、重症感染症となります。ブドウ球菌は、毒素や酵素を産生するものがあり、腸腰筋膿瘍や椎間板炎などのように厄介な重症感染症となることも多いです。

院内感染として注意すると良いものとしては、腸球菌、ブドウ球菌、クレブシエラ属、アシネトバクター属、緑膿菌、エンテロバクター科、大腸菌です。これらが炎症を再燃させます。好中球/リンパ球比が上昇する状態において、好中球もリンパ球も機能が低

下しているために、組織侵襲が急激に進みます。多くの場合、敗血症による2次性侵害刺激により、蛋白異化と痩せが進み、社会復帰ができなくなります。また、原疾患の治療過程で軽い炎症が持続しているところに、肺炎球菌などがやってくると、重症敗血症となります。このような敗血症性セカンドアタックを阻止するには、治療完了までの時間がもっとも重要な指針となります。

院内感染として重篤化に注意する細菌

<i>Enterococcus</i>	腸球菌属
<i>Staphylococcus</i>	ブドウ球菌属
<i>Klebsiella</i>	クレブシエラ属
<i>Acinetobacter</i>	アシネトバクター属
<i>Pseudomonas</i>	緑膿菌
<i>Enterobacter</i>	エンテロバクター科
<i>Escherichia coli</i>	大腸菌

免疫低下状態で上記菌種が院内感染として起炎菌となる
頭文字をとってESKAPEとして覚えると良い。

名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野 松田直之

de-escalation

こうした中で抗菌薬を使用する際には、いくつかの留意事項があります。まず、de-escalation の考えです。重症感染症が疑わしい場合には、疑わしき感染部位の検体と血液培養検体2セット以上を採取して、直ちに抗菌薬を投与することが大切です。感染部位の考慮も大切です。さらに、ドレナージできるものに関しては、ドレナージを先延ばしにはしてはいけません。胆嚢炎による敗血症性ショックなどは、ドレナージの絶対的適応です。

その上で、抗菌薬の選択を絞れない場合や、極めて強く微生物の生体内繁殖を疑う場合には、広域スペクトルの抗菌薬を2剤以上で併用します。特に、ブドウ球菌感染症を疑う場合は、MRSA を考慮するかどうか大切です。当施設は、重症感染症でのブドウ球菌の検出において、約3割にMRSAを検出めずに、抗MRSA薬、特にテイコプラニンを併用しています。

結果として帰ってきた微生物の抗菌薬の感受性に合わせて、抗菌薬を単剤に変更したり、抗菌スペクトラムを狭い狭域な抗菌薬に変更する方法を、エスカレーターをおりてくるような方法として「de-escalation」と呼んでいます。この方法で、広域スペクトルの抗菌薬などを漫然と使用しないことができます。薬剤耐性菌の出現を抑制すること、抗菌薬使用量を減少させることができます。また、薬価を安価なものに変更できます。この結果の是非については、今後も皆さんの施設で解析し、検討されるとよいでしょう。

Deescalation ディエスカレーション

抗菌薬投与で考慮するポイント

- ① グラム陽性菌が原因なのか
- ② グラム陰性菌が原因なのか
- ③ 嫌気性菌が関与する可能性があるのか
- ④ グラム陽性菌であればMRSAの可能性はあるのか
- ⑤ グラム陰性菌であれば緑膿菌の可能性はあるのか

血液培養検体2セット以上
胸部単純X線検査
尿検査・尿培養検査

広域
De-escalation
狭域

重症感染症における抗菌薬のディエスカレーション

名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野 松田直之

急性腎障害併発の場合の抗菌薬の使用

次に、重症感染症は急性腎障害を合併してきますが、急性腎障害を併発してきた場合の抗菌薬の使用について考察します。水溶性の抗菌薬の使用では、急性腎障害において投与量を減量すべきかどうかを考えますが、私のような救急・集中治療医は投与量を下げません。重症患者において全身性炎症が存在する場合、血流分布異常や血管透過性亢進のために、分布容積が増加するためです。急性腎障害に対しても、適切に十分な輸液をするため、βラクタム系抗菌薬などの水溶性抗菌薬は、腎機能に関係なく、輸液負荷に準じて十分量を使用します。このような感染に伴う敗血症性急性腎傷害は、感染症の改善に伴い、水溶性薬剤の代謝と排泄が正常化してきます。また、重症病態では輸液により腎血流量が増加している場合が多いので、クレアチニンなどのクリアランスが上昇している可能性があり、予想以上に抗菌薬の血中濃度が低下している場合があります。現在、敗血症性ショックでは、十分な輸液として4Lレベルの輸液をエコー下で1時間レベルでボラス投与していますが、この際に調べたドリペネムの血中濃度は、通常のピーク60 μg/mL、トラフ1~2 μg/mLに対して、約2/3に低下していました。急性腎傷害では、安易に、ルーティンに水溶性抗菌薬の1回投与量を減少させてはいけません。

急性肝機能障害併発の場合の抗菌薬の使用

次に、急性肝機能障害を併発してきた場合の抗菌薬の使用を考察します。レボフロキサシン、シプロキサシン、パズフロキサシンなどのキノロン系抗菌薬、アジスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬、クリンダマイシンなどのリンコマイシン系抗菌薬、ミカファンギン、キャスポファンギンなどのキャンディン系抗真菌薬、メトロニダゾール、スルファメトキサゾールなどは脂溶性の抗微生物薬です。肝機能低下では、クリアランスが低下する可能性がありますので、用量調節が必要です。一方、抗微生物薬の副作用として肝障害をきたす症例は消化器障害に次いで多いようです。トランスアミラーゼ（GOT、GPT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、ビリルビンの血中濃度が上昇する場合は、やはり注意が必要です。これらの抗微生物薬による肝傷害は、一般に胆汁うっ滞型です。GOT、GPTの上昇に比べて、ALPやγ-GTPなどの胆道系酵素の上昇が特徴となります。一方、βラクタム系抗菌薬などの水溶性抗菌薬で認められるGOT、GPT、ALPの上昇した際の肝機能障害は、薬剤過敏反応が主体ですので、中止とするのが原則と考えています。

低アルブミン血症における抗菌薬の使用

最後に、重症感染症では、低蛋白血症や低アルブミン血症を合併していることがほとんどです。この低アルブミン血症における抗菌薬の使用について提案します。抗菌薬の多くの分布容積とクリアランスは、血漿蛋白結合率に影響を受けることに注意します。アルブミンとの結合率の高いことで知られているものとしては、セフトリアキソン約

95%、テイコプラニン約 90%、ダプトマイシン約 90%、イトラコナゾール約 99%が代表的です。低アルブミン血症で血中濃度が増加しやすいです。このため、低アルブミン血症では血中濃度が上昇しやすいためセフトリアキソンは、低アルブミン血症では3時間から6時間かけて投与したり、1日1回の投与量を3分割して投与することも考慮します。

一方、蛋白結合率が低いものとして、メロペネム約 2%、ドリペネム約 10% (9%)、ピペラシリン約 16%などに注意します。低アルブミン血症でも、これらの血中濃度は影響されにくいからです、十分量を投与する必要があります。

重症感染症では、急性相反応として、多くの炎症性蛋白が産生されます。この過程で、痩せが進行します。この炎症を直ちにストップさせることと免疫を育成できるかどうか、長期生存のための治療の鍵です。以上を参考とされて、重症感染症に立ち向かって下さい。どうぞよろしく申し上げます。

抗微生物薬の蛋白結合率を考える	
蛋白結合率の高い抗微生物薬	
セフトリアキソン	約95%
テイコプラニン	約90%
ダプトマイシン	約90%
イトラコナゾール	約99%
蛋白結合率の低い抗微生物薬	
メロペネム	約 2%
ドリペネム	約10% (9%)
ピペラシリン	約16%

名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野 松田直之