



2023年9月25日放送

「カルバペネム系抗菌薬の代替薬」

奈良県立医科大学 感染症センター教授 笠原 敬

はじめに

2019年3月、医療界に激震が走りました。手術部位感染症の予防のために周術期に使用される抗菌薬であるセファゾリンが突然供給停止になったのです。当初は原因も分からず、数週間もすれば供給が再開されるだろうと甘く考えていましたが、原末を製造できる工場が世界的にもごく一部にしかないなど、供給停止の理由が徐々に明らかになるにつれ、その背景にある問題の根深さが明らかになってきました。

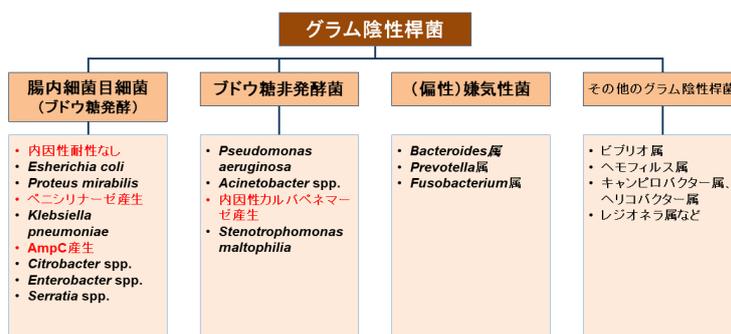
日本感染症学会や日本化学療法学会は2019年8月30日に抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言を発表しましたが、その後も抗菌薬の供給不安定は続き、2022年3月10日には関連5学会から再度抗菌薬の安定供給に向けた提言が発表されました。しかし残念ながら抗菌薬の供給不安定はその後も続き、2022年8月からはカルバペネム系薬が供給不安定となり、さらに2023年8月にはアモキシシリンやアモキシシリンクラブラン酸が供給不安定になっています。また一方で、カルバペネム系薬をはじめとする広域抗菌薬は、以前からその適正使用の重要性が指摘されています。

今回はこのような背景のもと、カルバペネム系薬の代替薬の考え方について解説します。

カルバペネム系薬の特徴

カルバペネム系薬の最大の特徴は、グラム陰性桿菌のカバーが広いことです。グラム陰性桿菌には、大腸菌や肺炎桿菌など、ブドウ糖を発酵できることが特徴の一つである腸内細菌目細

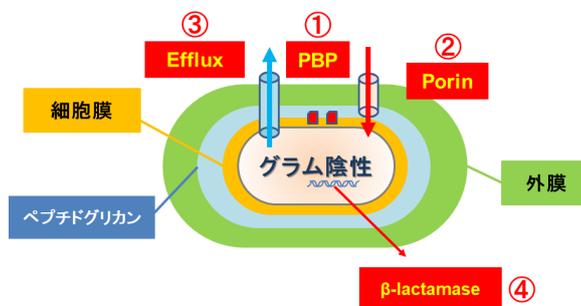
グラム陰性桿菌の臨床的な分類



菌があります。また、緑膿菌やアシネトバクターを代表とするブドウ糖非発酵菌、そしてバクテロイデスやプレボテラなどの嫌気性菌、さらにインフルエンザ菌やレジオネラなどその他のグラム陰性桿菌があります。

グラム陰性桿菌は、内側に細胞膜があり、その外側にペプチドグリカンを含む細胞壁、そしてさらにその外側に外膜があります。グラム陰性桿菌のβ-ラクタム系薬に対する耐性機序には大きく4つあります。一つ目がペニシリン結合蛋白、PBPの変異です。二つ目はポーリンの変異です。ポーリンというのは、抗菌薬が外膜を通過して菌体内に侵入する際の通り道で、いわばトンネルのような役割を持ちますが、そのトンネルの形が変わって抗菌薬が菌体内に入れなくなるというわけです。三つ目の耐性機序はエフラックスポンプです。これは、ポーリンを通過して菌体内に入ってきた抗菌薬を、菌体外にくみ出すポンプのような役割を果たします。そして四つ目がβ-ラクタマーゼです。β-ラクタム系薬に対する耐性はこれら4つの様々な組合せによって生じます。

グラム陰性桿菌のβ-ラクタム系薬に対する耐性機序



β-ラクタマーゼ

次に、β-ラクタマーゼについて詳しく見てみます。グラム陰性桿菌が産生する臨床的に重要なβ-ラクタマーゼとして、ペニシリナーゼ、AmpC、ESBL、そしてカルバペネマーゼがあります。ペニシリナーゼは名前のおりペニシリン系薬を分解するβ-ラクタマーゼで、PCGやABPCを分解します。AmpCとESBLはセフェム系を分解するβ-ラクタマーゼですが、AmpCはCEZやCTMなどの第1、第2世代セファロスポリン系薬に加え、セファマイシン系薬であるセフメタゾールも分解します。さらにAmpCの産生量が多いとCTXなどの第3世代セファロスポリン系薬も分解するようになります。このような株をAmpCの過剰産生株と呼び、菌種としてはエンテロバクター属やシトロバクター属、セラチア属などがあります。ESBLは第1世代から第4世代まで全てのセファロスポリン系薬を分解します。一方でセフメタゾールやフロモキシセフは分解できないことが多く、臨床的にも

臨床的に重要なβ-ラクタマーゼ

	PCG ABPC	CEZ CTM	CMZ FMOX	CTX CAZ	CFPM	カルバペネム
ペニシリナーゼ 産生菌	×	○	○	○	○	○
AmpC 産生菌 ¹	×	×	×	△	○	○
ESBL産生菌 ²	×	×	△	×	×	○
カルバペネマーゼ 産生菌	×	×	×	×	×	×

1. エンテロバクター属菌やシトロバクター属菌などが「染色体性」に産生
2. 大腸菌の約20%、肺炎桿菌の約10%、Proteus mirabilisの約15%が産生

ESBL 産生菌感染症に対して CMZ は FMOX は有効な場合が多いです。大腸菌の約 20%、肺炎桿菌、クレブシエラの約 5~10%が ESBL 産生菌です。カルバペネマーゼはセファロスポリン系、セファマイシン系、そしてカルバペネム系薬の全てのβ-ラクタム系薬を分解します。日本ではカルバペネマーゼ産生菌の割合は低く、腸内細菌目細菌で約 0.1%、緑膿菌で約 1%というデータがあります。

嫌気性菌

次に嫌気性菌について解説します。嫌気性菌はしばしば「嫌気性菌」と一括りにされますが、薬剤感受性の観点からはプレボテラ属とバクテロイデス属がβ-ラクタマーゼを産生することで問題になります。

一般的に脳膿瘍や誤嚥性肺炎など、横隔膜よりも上の感染症ではプレボテラ属が、腹膜炎や腹腔内膿瘍など横隔膜よりも下の感染症ではバクテロイデス属が分離されることが多いです。

偏性嫌気性菌の覚え方



東京歯科大学東郷保健センター 薬学 佐藤 伸也

グラム陰性桿菌に対する抗菌薬選択の考え方

以上を踏まえて、グラム陰性桿菌に対する抗菌薬選択の考え方について、カルバペネム系薬とそれ以外の抗菌薬を対比して解説します。

各種抗菌薬のそれぞれの細菌に対する有効性をおおよそ◎、○、△、×の4段階で示すと、カルバペネム系薬は一剤で4種類全てに対して◎もしくは○の抗菌活性を示しますが、それと同等のスペクトラムを有する抗菌薬はありません。例えばピペラシリンタゾバクタムは ESBL

産生菌、AmpC 産生菌に対しては△、緑膿菌や嫌気性菌には○、セフェピムは ESBL 産生菌には×、AmpC 産生菌には◎、セフメタゾールは ESBL 産生菌には○、といったふうになります。

グラム陰性桿菌に対する抗菌薬選択の考え方

カルバペネム系薬	ESBL 産生菌	AmpC 産生菌	緑膿菌	嫌気性菌 (Bacteroides属)
SBT/ABPC	×	×	×	△
TAZ/PIPC	△	△	○	○
CMZ (FMOX)	○	×	×	△
① CAZ	×	△	○	×
CTR	×	△	×	×
CFPM	×	○	○	×
TAZ/CTLZ	○	○~△	○	×
② キノロン	△ (菌による) (1)	△ (菌による) (1)	○	△ (薬による) (2)
③ アミノグリコソド	○	○	○	×
④ CLDM	×	×	×	△
MNZ	×	×	×	◎

(1) ESBL産生大腸菌はほとんどキノロンにも耐性だがESBL産生肺炎桿菌はキノロンに感受性が残っていることが多い。
(2) モキシフラキサンなどは嫌気性菌にも活性を有する。

併用の考え方

- β-ラクタム系薬2剤の併用(グループ①内の併用)は行わない。
- CMZやFMOXでESBL産生菌と嫌気性菌をカバーして、キノロンやアミノグリコソド系薬を併用して緑膿菌をカバーする。
- CAZやCFPMで緑膿菌をカバーして、CLDMやMNZで嫌気性菌をカバーする(ESBL産生菌はカバーしない)。
- キノロンやアミノグリコソドでESBL産生菌と緑膿菌をカバーして、CLDMやMNZで嫌気性菌をカバーする。
- TAZ/CTLZでESBL産生菌と緑膿菌をカバーしてCLDMやMNZで嫌気性菌をカバーする。

いずれにしてもカルバペネム系薬と同等のスペクトラムを担保しようとする、いくつかの抗菌薬を併用して使用する必要があります。

併用の考え方はスライドに示す通りで、

1. β -ラクタム系薬 2 剤の併用は行わない、
 2. CMZ や FMOX で ESBL 産生菌と嫌気性菌をカバーして、キノロンやアミノグリコシド系薬を併用して緑膿菌をカバーする。
 3. CAZ や CFPM で緑膿菌をカバーして、CLDM や MNZ で嫌気性菌をカバーする (ESBL 産生菌はカバーしない)。
 4. キノロンやアミノグリコシドで ESBL 産生菌と緑膿菌をカバーして、CLDM や MNZ で嫌気性菌をカバーする。
 5. TAZ/CTLZ で ESBL 産生菌と緑膿菌をカバーして CLDM や MNZ で嫌気性菌をカバーする。
- という考え方があります。

耐性機序より菌の種類や性質を考える

さて、実臨床において、ESBL 産生菌、AmpC 産生菌、緑膿菌、嫌気性菌の全部を考えないといけない状況というのは実はそれほどありません。

ESBL 産生菌は菌種で言えば大腸菌や肺炎桿菌で、これらは尿路感染症や肝胆道系感染症で最も分離頻度が高く、市中発症もあり得るので、遭遇頻度の高い耐性菌と言えます。

AmpC 産生菌の多くを占めるエンテロバクター属やシトロバクター属、セラチア属は大腸菌や肺炎桿菌と同様の腸内細菌目細菌ではありますが分離頻度は少なく、多くが医療関連感染症です。

緑膿菌も同様にほとんどが医療関連感染症ですが、特に ICU 患者さんや好中球減少患者さんでは忘れてはいけない細菌です。

バクテロイデス属は下部消化管の穿孔などの解剖学的異常が前提となります。

このように、耐性機序を考える前に、それぞれの細菌自体の種類や性質を考えること、そして過去の微生物検査履歴やグラム染色などの微生物検査情報を活用することによって、想定される細菌を絞り込むことができます。

そもそもカルバペネム系薬が無効な細菌もあります。カルバペネム系薬を分解するカルバペネマーゼを産生する頻度が高い菌として、*Stenotrophomonas*

「耐性機序」より「菌の種類と性質」を考える

- 「ESBL産生菌、AmpC β -ラクタマーゼ産生菌、緑膿菌、嫌気性菌の全部を考えないといけない」状況はそれほどない
- ESBL産生菌＝大腸菌や肺炎桿菌：尿路感染症や肝胆道系感染症。市中発症もありえる
- AmpC産生菌＝シトロバクター属やエンテロバクター属、セラチア属：大腸菌や肺炎桿菌と比べると分離頻度は少なく、医療関連感染症が多い
- 緑膿菌＝圧倒的に医療関連感染症が多い
- バクテロイデス属＝下部消化管の解剖学的異常と関連
- 過去の微生物検査履歴やグラム染色などの微生物検査情報を最大限活用する

maltophilia や *Cryseobacterium* 属、*Aeromonas* 属などがあります。また MRSA や *Enterococcus faecium*、*Corynebacterium* 属などの耐性傾向の強いグラム陽性菌、結核菌やレジオネラ、マイコプラズマ、クラミジアなどもカルバペネム系薬が無効な微生物です。

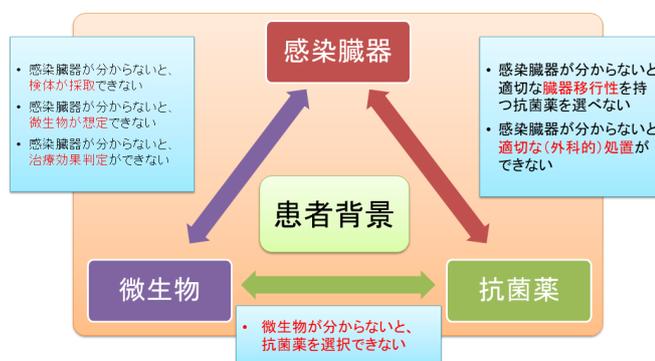
- カルバペネム系薬が無効な(ことがある)微生物**
- カルバペネマーゼを産生する(ことがある)菌
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *Cryseobacterium* 属菌
 - *Aeromonas* 属菌
 - MRSA や *Enterococcus faecium*
 - *Corynebacterium* 属
 - 結核菌
 - レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジア

おわりに

抗菌薬選択の大原則は、感染臓器と原因微生物、すなわち感染症診療の三角形を考えることです。何となく広域だから、という理由でカルバペネム系薬を選択するのではなく、目の前の患者さんの患者背景や感染臓器、微生物をしっかりと評価して絞り込むことによって、必要最低限のスペクトラムを持つ抗菌薬を適切に使用することが何より大切です。

以上、本日はカルバペネム系薬の代替薬の考え方について説明しました。

感染症診療の三角形



番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。