

# 外来診療で必須の抗菌薬

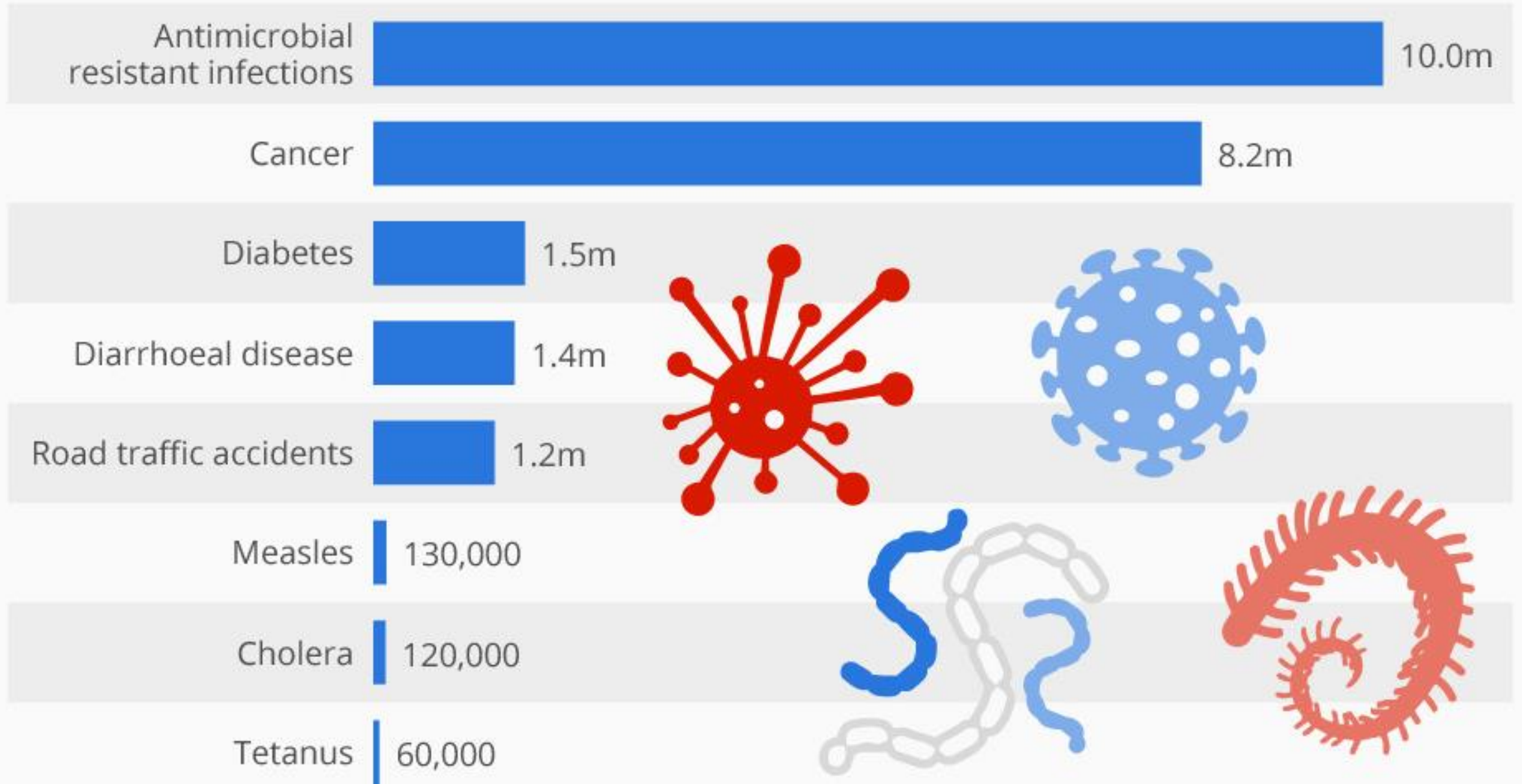
2021年11月25日 大阪市立総合医療センター

感染症内科 麻岡大裕



# Deaths From Drug-Resistant Infections Set To Skyrocket

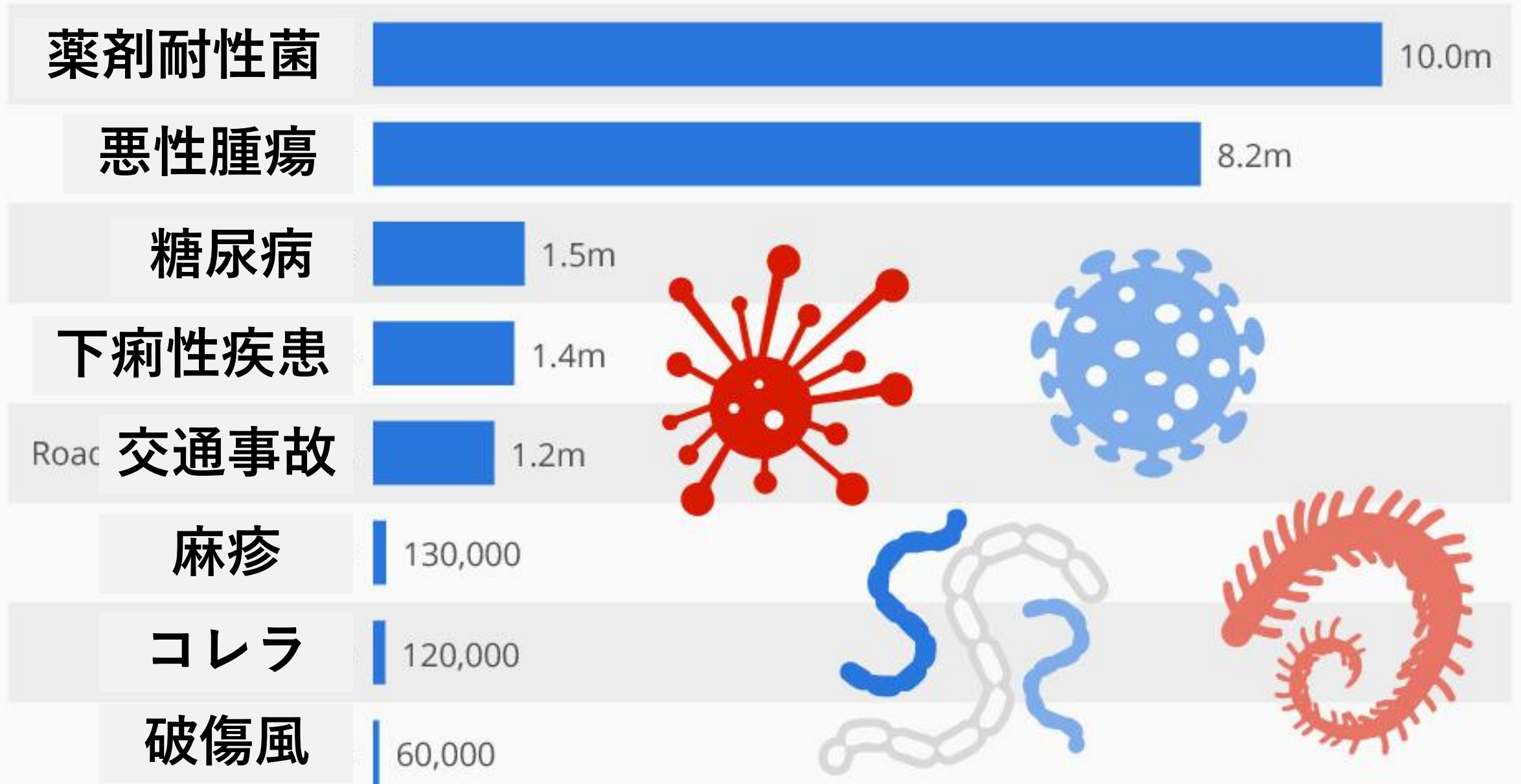
Deaths from antimicrobial resistant infections and other causes in 2050





# Deaths From Drug-Resistant Infections Set To Skyrocket

Deaths from antimicrobial resistant infections and other causes in 2050



# 抗菌薬はなぜ必要か？

- 当然じゃん。感染症治療できないじゃん。



# 抗菌薬はなぜ必要か？

- 当然じゃん。感染症治療できないじゃん。

それだけ？





# 考えてみましょう

- 手術の傷口はなぜ膿まないのか。
- 人工水晶体はなぜ膿まないのか。
- 人工関節はなぜ膿まないのか。
- 人工弁， カテーテル， ステンント…



白内障手術

股関節置換術

造血幹細胞移植

腹腔鏡

ロボット補助下前立腺全摘

経カテーテル的大動脈弁置換術



白内障手術

関節置換術

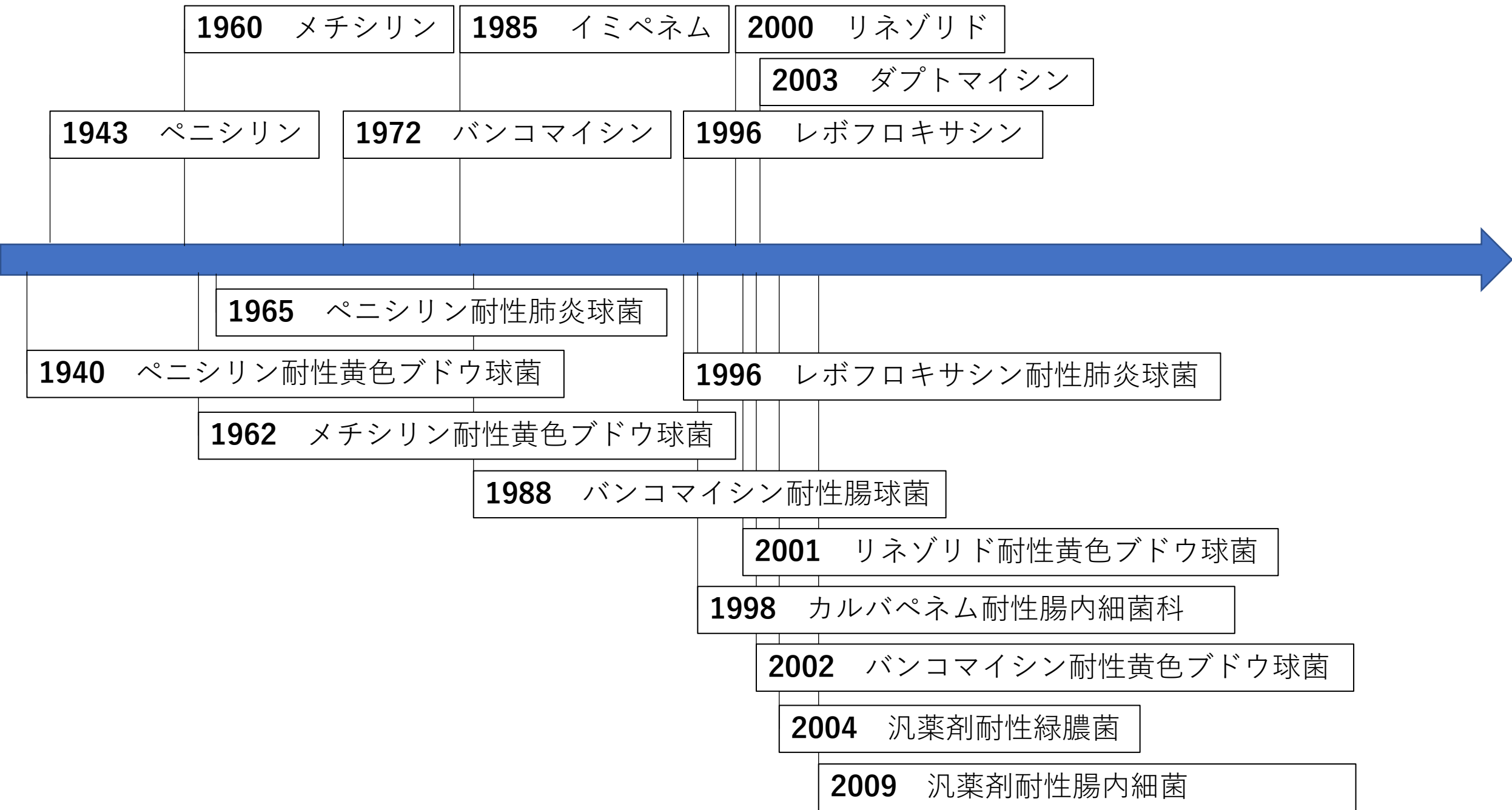
(ほぼ) すべての高度医療は  
『感染症をコントロールできる』  
前提の上に成り立っている

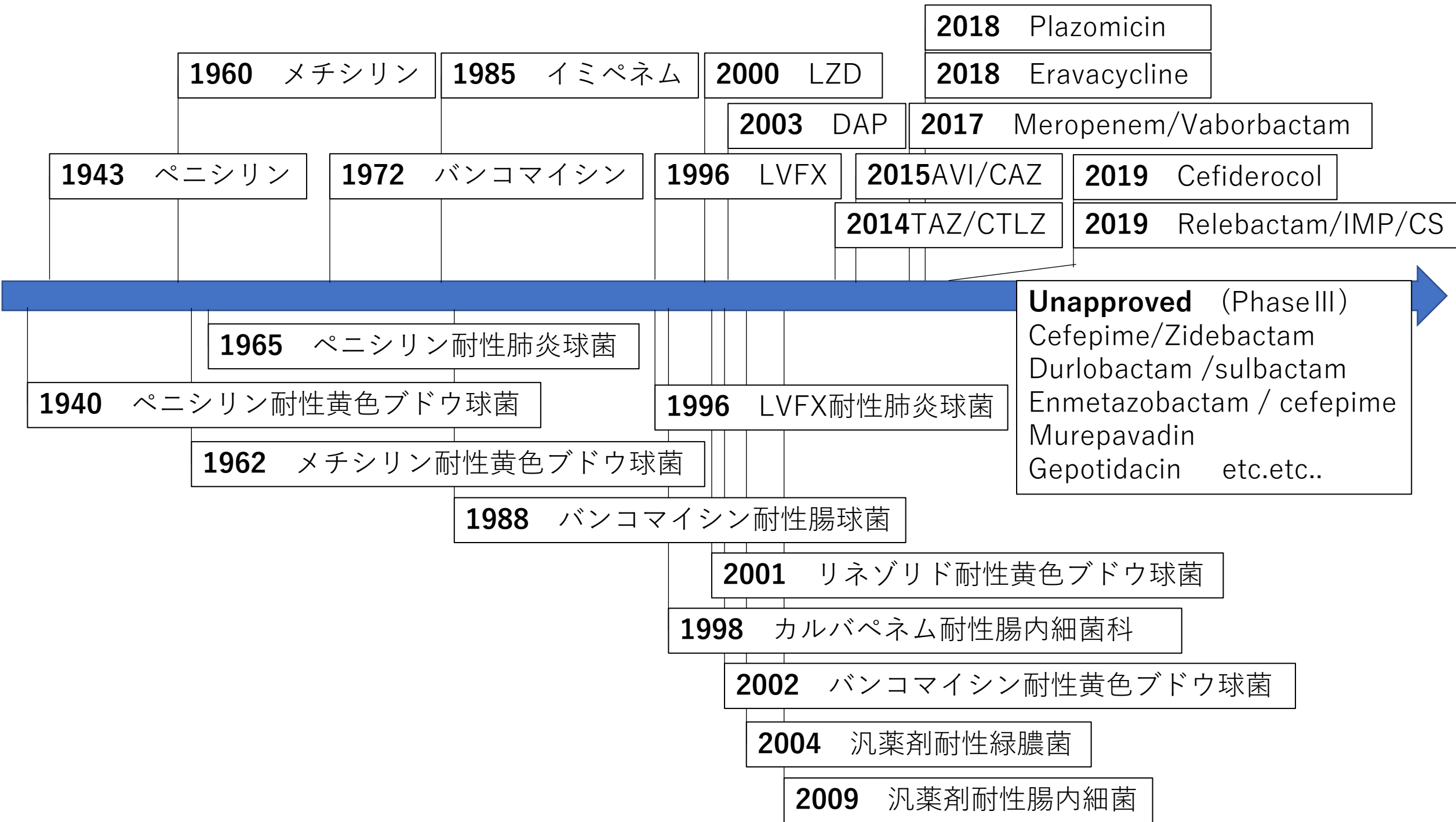


つまり...

- 皮膚・上気道・腸管に耐性菌があふれていれば、  
**『医療介入』は大幅な制限を受ける**

→ 『感染』を起こしていなくても、『そこにいる』だけで  
**個人だけでなく集団の予後を悪化させることができる**

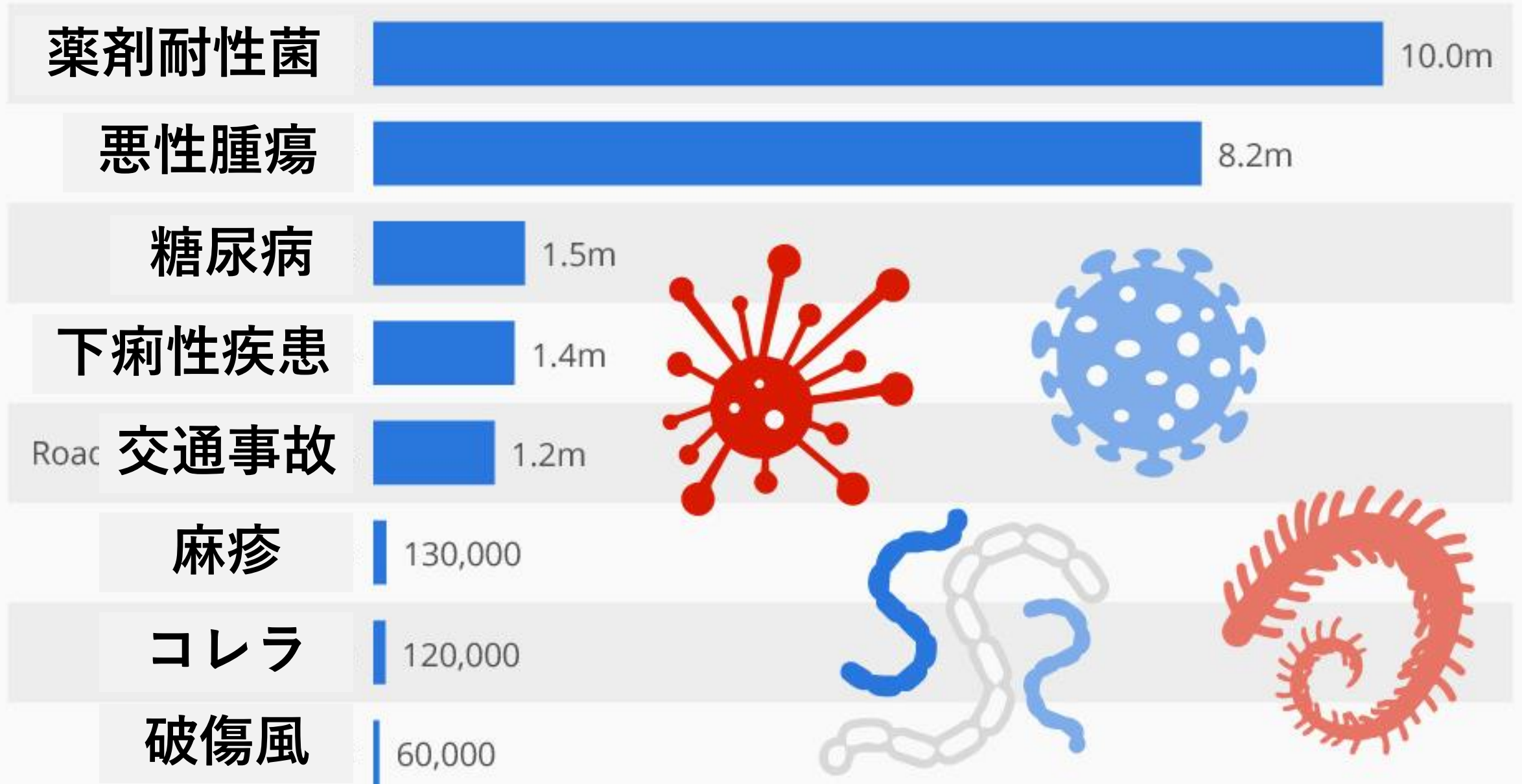






# Deaths From Drug-Resistant Infections Set To Skyrocket

Deaths from antimicrobial resistant infections and other causes in 2050



長期的ではあるが公衆衛生的危機

広域抗菌薬の無防備な使用は、状況を加速させる





# AMR対策アクションプラン



2021.03.05

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院、AMR臨床リファレンスセンター



# 外来診療で使いやすい抗菌薬とは？

- 内服での使用が可能
  - 相応のBioavailabilityを有する
- 高頻度に遭遇する感染症の第一/第二選択薬
- TDMなどの精密なモニタリングが不要



# 外来感染症診療

## 軽症

(感冒など)

対症療法

## 中等症かつ

抗菌薬が不要な疾患に類似

(Flu like illnessなど)

対症療法 + close follow

## 中等症かつ

抗菌薬が**必要**な疾患に類似

(気管支炎/肺炎など)

(画像検索)  
培養検体確保  
**狭域抗菌薬**

## 重症

(敗血症の要件を満たす)

培養検体採取  
画像検索  
**迅速な広域抗菌薬**  
**入院加療**

# 外来感染症診療

**軽症**

(感冒など)

対症療法

**中等症かつ**

抗菌薬が必要な疾患に類似

**このときに使いやすい狭域抗菌薬**

対症療法 + close follow

**中等症かつ**

**抗菌薬が必要な疾患に類似**

(気管支炎/肺炎など)

(画像検索)  
培養検体確保  
**狭域抗菌薬**

**重症**

(敗血症の要件を満たす)

培養検体採取  
画像検索  
**迅速な広域抗菌薬**  
**入院加療**



# 外来感染症診療

## 軽症

(感冒など)

対症療法

## 中等症かつ

抗菌薬が不要な疾患に類似

(Flu like illnessなど)

対症療法 + close follow

## 中等症かつ

抗菌薬が**必要**な疾患に類似

**入院前に開始する広域抗菌薬**

(画像検索)  
培養検体確保  
**狭域抗菌薬**

## 重症

(敗血症の要件を満たす)

培養検体採取  
画像検索

**迅速な広域抗菌薬**  
**入院加療**

# 外来診療で必須の抗菌薬

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラブラン酸(AMPC/CVA)
- セファレキシン(CEX)
- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)
- レボフロキサシン(LVFX)
- クリンダマイシン(CLDM)
- S/T合剤
- ミノサイクリン(MINO)
- ドキシサイクリン(DOXY)

# 外来診療で必須の抗菌薬

• アモキシシリン (AMPC)

• アモキシシリン・クラブラン酸 (AMPC/CVA)

• **セファレキシン (CEX)**

• クラリスロマイシン (CAM)

• アジスロマイシン (AZM)

• レボフロキサシン (LVFX)

• クリンダマイシン (CLDM)

• S/T合剤

• ミノサイクリン (MINO)

• ドキシサイクリン (DOXY)

## 第1世代

セフロキサジン水和物

## 第2世代

セファクロル

セフロキシム アキセチル

## 第3世代

セフポドキシム プロキセチル

セフジニル

セフジトレンピボキシル

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

セフィキシム水和物

セフテラムピボキシル



# 何を以て『競合』より優先とするか

- 外来管理となることの多い感染症の第一選択となっている。
- 明確な利点が無い限り、新規の抗菌薬は採用としない。
- 同系統ないし他系統に競合が多くある場合、  
RCTなどで優位性が確立しているものを採用（疾患による）  
抗菌スペクトラムの狭いものを採用  
という原則で考えていく。

# 外来管理となりやすい感染症

- 気道感染：咽頭炎・副鼻腔炎・中耳炎・肺炎
- 尿路感染：膀胱炎
- 軟部組織感染：丹毒・蜂巣炎・皮下膿瘍
- 腸管感染症：細菌性腸炎
- STI：梅毒・尿道炎

これらの疾患の第一/第二選択となる薬剤は採用しておくべきである

※中枢神経感染・血流感染・骨髄炎・敗血症などは通常外来管理が推奨されないので、言及しない。

# ペニシリン系 編

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラブラン酸(AMPC/CVA)

適応疾患(群)	標的となる細菌
A群 $\beta$ 溶連菌性扁桃炎 中等症～重症急性副鼻腔炎 中耳炎 市中肺炎 膀胱炎 皮膚軟部組織感染	$\beta$ -hemolytic streptococcus <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. Coli</i> MSSA

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラブラン酸(AMPC/CVA)
- セファレキシン(CEX)
- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)
- レボフロキサシン(LVFX)
- クリンダマイシン(CLDM)
- S/T合剤
- ミノサイクリン(MINO)
- ドキシサイクリン(DOXY)



# ペニシリン系 編

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラブラン酸(AMPC/CVA)

外来診療の根幹を成すと言ってよい抗菌薬  
咽頭炎，副鼻腔炎，中耳炎と高頻度の感染において未だ第一選択  
アレルギー（自称・他称問わず）も多いし副作用も少なくないが，  
多くは既知でデータも豊富  
競合するのは他の $\beta$ ラクタム系になるため，後述.

# セファロスポリン系 編

- セファレキシン(CEX)
- セファクロル(CCL)

適応疾患(群)	標的となる細菌
A群 $\beta$ 溶連菌性扁桃炎 膀胱炎 皮膚軟部組織感染	ペニシリン禁忌への2nd choice E.coli MSSA

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラバン酸(AMPC/CVA)
- セファレキシン(CEX)
- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)
- レボフロキサシン(LVFX)
- クリンダマイシン(CLDM)
- S/T合剤
- ミノサイクリン(MINO)
- ドキシサイクリン(DOXY)

# セファロスポリン系 編

- セファレキシン(CEX)
- セファクロル(CCL)

売上ベースでは日本で最も多用され、そして最も誤用されているクラス  
第3世代セファロスポリンは外来でのAMR活動の事実上最大のターゲット  
ペニシリン含め $\beta$ ラクタムでの競合薬は非常に多い



# 競合

## ・ 第3世代

セフポドキシム プロキセチル

セフジニル

セフジトレンピボキシル

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

セフィキシム水和物

セフテラムピボキシル

## ・ ペネム系

ファロペネム

## ・ カルバペネム系

テビペネムピボキシル



# 経口吸収率

## ・第3世代

セフポドキシム プロキセチル 50%

セフジニル 25%

セフジトレンピボキシル 16%

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 30%

セフィキシム水和物 40%

セフテラムピボキシル 不明

## ・ペネム系

ファロペネム 20%以上

## ・カルバペネム系

テビペネムピボキシル サルでは45%



# 経口吸収率

- 第3世代

セフポドキシム プロキセチル 50%

セフジニル 25%

セフジトレンピボキシル 16%

セフカペン **セファレキシン(CEX) 90-99%**

セフィキシム **セファクロル(CCL) 93%**

セフテラム

- ペネム系

ファロペネム 20%以上

- カルバペネム系

テビペネムピボキシル サルでは45%





# 経口吸収率

アモキシシリン(AMPC)	90%
クラリスロマイシン(CAM)	50%
アジスロマイシン(AZM)	37%
レボフロキサシン(LVFX)	90-99%
クリンダマイシン(CLDM)	90%
S/T合剤	98%
ミノサイクリン(MINO)	93-95%
ドキシサイクリン(DOXY)	93-95%



# 経口吸収率

アモキシシリン(AMPC)	90%
クラリスロマイシン(CAM)	50%
アジスロマイシン(AZM)	37%
レボフロキサシン(LVFX)	90-99%
クリンダマイシン(CLDM)	90%
S/T合剤	98%
ミノサイクリン(MINO)	93-95%
ドキシサイクリン(DOXY)	93-95%



# マクロライドは組織移行性が高い

- 経口吸収率が悪めであるが，吸収されたあとの動態が優秀。
- 好中球などの免疫細胞に取り込まれ，**炎症部位に集積しやすい。**
- 血中から排泄を受けても細胞内に長く残存し，**抗菌活性を維持する。**





# 経口吸収率

## ・ 第3世代

セフポドキシム プロキセチル 50%

セフジニル 25%

セフジトレンピボキシル 16%

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 30%

セフィキシム水和物 40%

セフテラムピボキシル 不明

## ・ ペネム系

ファロペネム 20%以上

## ・ カルバペネム系

テビペネムピボキシル サルでは45%



## • 第3世代

セフトロキシム プロキセチル

セフジニル

セフジトレンピボキシル

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

セフィキシム水和物

セフテラムピボキシル

## • ペネム系

ファロペネム

## • カルバペネム系

テビペネムピボキシル

咽頭炎，副鼻腔炎，中耳炎では  
AMPCに勝るものはなし

Clin Microbiol Infect. 2012 Apr;18 Suppl 1:1-28.

Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(8):e72-e112.

Pediatrics. 2013 Mar;131(3):e964-99.

## • 第3世代

セフポドキシム プロキセチル

セフジニル

セフジトレンピボキシル

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

セフィキシム水和物

セフテラムピボキシル **CLDM**との併用を前提に，副鼻腔炎・中耳炎の3rd lineあたりに記載

## • ペネム系

ファロペネム

## • カルバペネム系

デビペネムピボキシル

咽頭炎，副鼻腔炎，中耳炎では  
AMPCに勝るものはなし

Clin Microbiol Infect. 2012 Apr;18 Suppl 1:1-28.

Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(8):e72-e112.

Pediatrics. 2013 Mar;131(3):e964-99.



## • 第3世代

セフポドキシム プロキセチル

セフジニル

セフジトレンピボキシル

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

セフィキシム水和物

セフテラムピボキシル

## • ペネム系

ファロペネム

## • カルバペネム系

テビペネムピボキシル

# 咽頭炎，副鼻腔炎，中耳炎では AMPCに勝るものはなし

Clin Microbiol Infect. 2012 Apr;18 Suppl 1:1-28.

Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(8):e72-e112.

Pediatrics. 2013 Mar;131(3):e964-99.

小児の中耳炎において，高用量セフジトレンピボキシルと同等  
小児の治療抵抗性中耳炎において鼓膜切開を減じられる可能性

Jpn. J. Chemother. 57 (S-1): 167-185, 2009

日耳鼻感染症エアロゾル会誌 7 (1) : 8-16, 2019

## • 第3世代

セフトロキジム プロキセチル

セフジニル

セフジトレンピボキシル

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

セフィキシム水和物

セフテラムピボキシル

## • ペネム系

ファロペネム

## • カルバペネム系

テビペネムピボキシル

# 肺炎

AMPC/CVAに比して優位であった薬剤はなし

Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 9;2014(10):CD002109.

## • 第3世代

セフトロキジム プロキセチル

セフジニル

セフジトレンピボキシル

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

セフィキシム水和物

セフテラムピボキシル

## • ペネム系

ファロペネム

## • カルバペネム系

テビペネムピボキシル

# 肺炎 腸炎

そもそも抗菌薬の適応が乏しく、  
 $\beta$ ラクタムに出番なし



## • 第3世代

セフトロキジム プロキセチル

セフジニル

セフジトレンピボキシル

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

セフィキシム水和物

セフテラムピボキシル

## • ペネム系

ファロペネム

## • カルバペネム系

テビペネムピボキシル

肺炎

腸炎

尿路感染

AMPC/CVAに優位であった薬剤はなし

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10):CD007182.

Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;(8):CD006857.

# 総じて

- 第3世代経口セファロスポリンは**AMPC,AMPC/CVAに対して優位を取ったことはない。**
- ごく一部の難治症例で、製剤限定で使用できる可能性はあるが、この『一部』は外科的ドレナージや点滴治療も選択肢に入る群である。

製剤はセフポドキシム・プロキセチルが候補か？

∴比較的高い吸収率・難治性中耳炎などへの適応としてガイドラインでも言及

# マクロライド系 編

- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)

## 適応疾患(群)

市中肺炎  
百日咳  
細菌性腸炎  
STI

## 標的となる細菌

Mycoplasma  
Chlamydia  
Bordetella pertussis  
Campylobacter spp  
Salmonella spp

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラバン酸(AMPC/CVA)
- セファレキシン(CEX)
- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)
- レボフロキサシン(LVFX)
- クリンダマイシン(CLDM)
- S/T合剤
- ミノサイクリン(MINO)
- ドキシサイクリン(DOXY)



# マクロライド系 編

- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)

非定型肺炎を代表に $\beta$ ラクタム不応性感染症に使用されやすい。  
天然物として発見されたエリスロマイシンから半合成して作成されており、  
胃酸に対する安定性を獲得し、経口吸収率を改善している。

# 外来診療におけるマクロライドの問題



- 2018年に全国から無作為に抽出された診療所に対してAMRに関するアンケート調査が実施された。
- その中で、AMRに対する認識は高かったものの、様々な理由からウイルス性上気道炎に対して抗菌薬投与が行われており、**マクロライドがその代表格**であった。

日本化学療法学会雑誌 Vol. 67, 2019年3号 (5月) p.295~307

※2012-2015年にかけての保険診療情報を用いた研究では3rdセフェムが最大多数であった。  
Int J Infect Dis. 2020 Feb;91:1-8.

# 結果

マクロライド耐性率

- *Streptococcus pneumoniae* : 80%
- *Streptococcus pyogenes* : 30%
- *Mycoplasma pneumoniae* : 90%
- 梅毒も耐性クロールンが流行中



JANIS

Front Microbiol. 2016 Jun 22;7:974.

日本内科学会雑誌, 2018, 107 巻, 5 号, p. 931-937



# マクロライドはいつ必要か

**市中肺炎**で中等症以上ないし背景疾患ありでの推奨が見られる。  
とくに入院症例ではマクロライドに耐性の起因菌でも予後改善効果が複数の研究で確認されている。

一方、**外来症例**ではAMPC/CVA以上の効果は確認されていない。  
→よほど非定型肺炎らしさがなければ、市中肺炎であっても  
**外来患者にマクロライドは不要**と思われる。

# 外来感染症診療

**軽症**

(感冒など)

対症療法

**中等症かつ**

**抗菌薬が不要な疾患に類似**

(Flu like illnessなど)

対症療法 + close follow

**このあたりのヒトには不要**

培養検体採取

**狭域抗菌薬**

**中等症かつ**

**抗菌薬が**必要**な疾患に類似**

(気管支炎/肺炎など)

**このあたりのヒトには有効**

培養検体採取

画像検索

**迅速な広域抗菌薬**

**入院加療**

**重症**

(敗血症の要件を満たす)

# キノロン系 編

- レボフロキサシン：LVFX

適応疾患(群)	標的となる細菌
市中肺炎 尿路感染症 STI	Legionella Mycoplasma Chlamydia

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラブラン酸(AMPC/CVA)
- セファレキシン(CEX)
- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)
- **レボフロキサシン(LVFX)**
- クリンダマイシン(CLDM)
- S/T合剤
- ミノサイクリン(MINO)
- ドキシサイクリン(DOXY)



# キノロン系 編

## ・レボフロキサシン：LVFX

呼吸器感染症が主なターゲットとなる抗菌薬  
ペニシリン耐性肺炎球菌やマクロライド耐性マイコプラズマなどに推奨される。  
腸内細菌科に対する抗菌活性も強いが、大腸菌でも60%近く耐性となっており、  
もはや尿路感染に対して第一選択とはし難い。

※IDSAのガイドラインでは尿路感染症への治療には  
地域の大腸菌の感受性率が10%以下であれば利用できると注釈されている。

Clin Infect Dis. 2011 Mar 1;52(5):e103-20.

# 新規フルオロキノロンは？

## モキシフロキサシン：Moxifloxacin:アベロックス®

- 市中肺炎のケアにおいてLVFXに比して高コスト＋入院期間長期化  
(点滴加療が必要な入院患者での検討) Curr Med Res Opin. 2008 Mar;24(3):895-906.
- 肺炎球菌のキノロン耐性変異はLVFXより生じにくいかもしれない。  
Antimicrob Agents Chemother. 2003 Jan;47(1):440-1.
- 結核に対しては優位かもしれないデータがIn silicoレベルである。  
培養陰性化ベースの比較ではLVFXと差がない。  
PLoS Comput Biol. 2017 Aug; 13(8): e1005650.  
Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct 1;188(7):858-64.

# 新規フルオロキノロンは？

## シタフロキサシン：Sitafloxacin：グレースビット®

- 呼吸器感染症・尿路感染症に対してLVFXと同等（LVFXもSTFXも分割投与）  
日本化学療法学会雑誌56, Supplement1, 36-48, 81-91（2008）
- CAPにおいてMFLXと同等  
Curr Med Res Opin. 2021 Apr;37(4):693-701.
- 尿路感染症・呼吸器感染症においてその他標準治療薬に非劣勢  
Antibiotics (Basel). 2020 Mar 2;9(3):106.



# 新規フルオロキノロンは？

## ラスクフロキサシン：Lascufloxacin：ラスビック®

国内第III相臨床試験において，中耳炎・扁桃炎でLVFXに対し非劣勢。

In vitroではキノロン耐性肺炎球菌の選択をLVFXより起こしにくい。

In vivoでのデータはまだ殆ど無く，結核/抗酸菌への活性も明確でない。

# 結核感染

- 地域差も大きいですが、**大阪では**肺結核・肺外結核と様々な病態で出現し、問題となる。
- フルオロキノロンは結核に対して抗菌活性を持ち、  
単独投与で**容易に耐性化**するとともに**診断の遅れ**の元となる。  
これはレボフロキサシン以降のものも同様

Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 1215-9

# リンコマイシン系 編

## ・クリンダマイシン(CLDM)

適応疾患(群)	標的となる細菌
軟部組織感染症 咽頭炎(ペニシリンアレルギー)	MSSA/CA-MRSA $\beta$ 溶血性連鎖球菌

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラバン酸(AMPC/CVA)
- セファレキシン(CEX)
- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)
- レボフロキサシン(LVFX)
- **クリンダマイシン(CLDM)**
- S/T合剤
- ミノサイクリン(MINO)
- ドキシサイクリン(DOXY)



# リンコマイシン系 編

- ・クリンダマイシン(CLDM)

系統として唯一のため、競争はなく、  
 $\beta$ ラクタムアレルギーへのバックアップとして有ったほうが良い。  
皮膚軟部組織観戦において、MRSAが疑われる際の選択薬となる。

Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.

# その他 編

- S/T合剤
- ミノサイクリン (MINO)
- ドキシサイクリン (DOXY)

適応疾患(群)	標的となる細菌
尿路感染症 軟部組織感染 非定型肺炎 STI	E.coli MSSA/CA-MRSA Mycoplasma Chlamydia

- アモキシシリン (AMPC)
- アモキシシリン・クラバン酸 (AMPC/CVA)
- セファレキシン (CEX)
- クラリスロマイシン (CAM)
- アジスロマイシン (AZM)
- レボフロキサシン (LVFX)
- クリンダマイシン (CLDM)
- **S/T合剤**
- **ミノサイクリン (MINO)**
- **ドキシサイクリン (DOXY)**

# その他 編

- S/T合剤
- ミノサイクリン (MINO)
- ドキシサイクリン (DOXY)

ペニシリンアレルギーに対してのバックアップ

S/Tは膀胱炎に対しての1st choice.

皮膚軟部組織感染でMRSAの関与が疑われる際の選択薬として1st choice.

テトラサイクリン系は梅毒，マイコプラズマに関して2nd choiceとなる。

MINOとDOXYはほぼ等価としてよい。

消化器系の副作用はMINOが多いが，DOXYは食道潰瘍となることがあり，要注意

Clin Infect Dis. 2011 Mar 1;52(5):e103-20.

Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.





ま と め

# 外来診療で必須の抗菌薬

- アモキシシリン(AMPC)
- アモキシシリン・クラブラン酸(AMPC/CVA)
- セファレキシン(CEX)
- クラリスロマイシン(CAM)
- アジスロマイシン(AZM)
- レボフロキサシン(LVFX)
- クリンダマイシン(CLDM)
- S/T合剤
- ミノサイクリン(MINO)
- ドキシサイクリン(DOXY)