

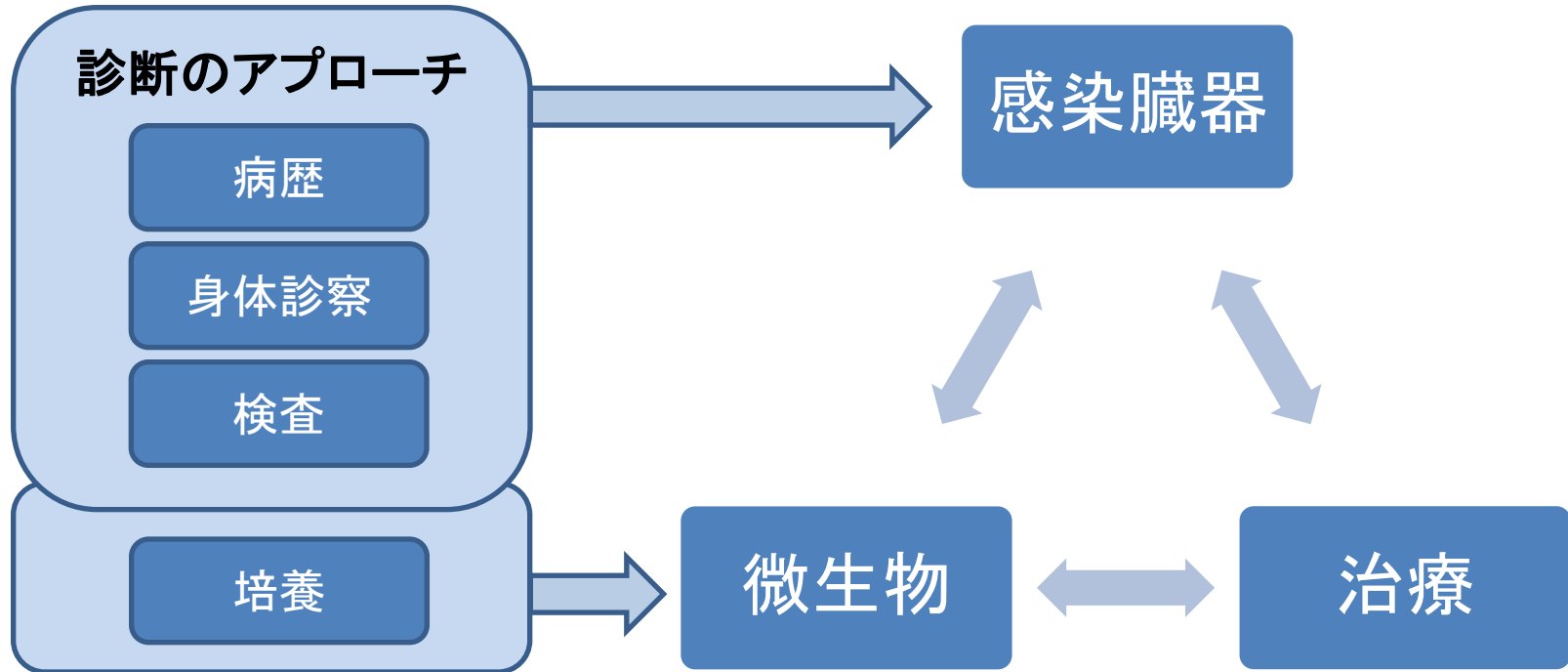
第11回 感染制御部勉強会

症例から考える感染症診療

— 症例から考える抗MRSA治療薬の使い方 —

感染制御部 福島慎二

感染症診療は三角形を軸に考える



- ✓いつでも感染症診療の3要素を整理する
- ✓患者背景, 病歴, 身体診察, 画像検査から感染臓器をつきつめることを常に一番に

MRSAとは

- MRSA(Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)
- メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
- 実態は、 β ラクタム薬に耐性の黄色ブドウ球菌
- 院内感染型MRSA (HA-MRSA: Hospital acquired)
- 市中感染型MRSA (CA-MRSA: Community acquired)

本日のポイント

- ✓ 抗MRSA薬を使用する状況
 - MRSA感染症に対する標的治療
 - MRSAが想定される感染症に対する初期治療
- ✓ MRSA感染症に対する抗菌薬
 - 第一選択薬は、バンコマイシン
 - バンコマイシンで治療困難例は、リネゾリドなど

Case1 78歳男性

14日前に右内頸静脈に中心静脈(CV)カテーテルが挿入され、本日悪寒を伴う39°Cの発熱を認めた。

✓Step1 感染臓器を推定する→診察・検査をした

診察・検査所見で、はっきりした感染臓器が不明であった。

✓Step1 感染臓器を推定する
→CVカテーテル感染を疑った

血液培養(CVカテーテル・末梢)を提出し、CVカテーテルを抜去した。

✓ Step2 原因菌を推定する

CVカテーテル感染の原因菌：一般的には皮膚の常在菌

原因菌	頻度
表皮ブドウ球菌(CNS)	37%
黄色ブドウ球菌(MSSA, MRSA)	13%
腸球菌	13%
グラム陰性桿菌(大腸菌, 緑膿菌, クレブシエラなど)	14%
カンジダ	8%

✓ Step3 Empiric治療のための抗菌薬を決める

頻度の高いCNSと黄色ブドウ球菌(MSSA, MRSA)はカバー

⇒ 抗MRSA薬をエンピリックに使用する

その他、グラム陰性桿菌やカンジダも考慮

Case 2 65歳男性

肺炎で入院5日目の患者

全身状態が軽快してきたが、入院時の尿培養からMRSAが検出された。治療対象としたほうが良いか？

- 尿中のMRSAは、ほとんどが定着であり、治療対象とならない。
- ただし、MRSAの菌血症で、菌量が多い場合に尿中に菌が検出されることがある。
- 必要に応じて、血液培養で評価を行う。

何を治療すべきか？

MRSAを治療するのではなく
MRSA感染症を治療する

だから・・・MRSAが
定着か？感染か？の見極めが重要

そのためには、MRSAが、
起こしやすい感染症と起こしにくい感染症を
知っておく

MRSAが原因となる感染症

皮膚や鼻腔などの粘膜に定着
皮膚に破綻が生じると体内に入ってくる



〈よくある感染症〉

- ✓ 皮膚軟部組織感染症
- ✓ カテーテル関連血流感染CRBSI
- ✓ 感染性心内膜炎IE (infective endocarditis)
- ✓ 腸腰筋膿瘍・骨髄炎・化膿性椎体炎・関節炎

〈稀な感染症〉

- ✓ 肺炎：ブドウ球菌性の肺炎は少ない
- ✓ 腸炎：
- ✓ 尿路感染症：

抗MRSA薬の種類

- ✓ グリコペプチド系抗菌薬

 - バンコマイシン(VCM): バンコマイシン

 - テイコプラニン(TEIC): タゴシッド

- ✓ アミノグリコシド系抗菌薬

 - アルベカシン(ABK): ハベカシン

- ✓ オキサゾリジノン系抗菌薬

 - リネゾリド(LZD): ザイボックス

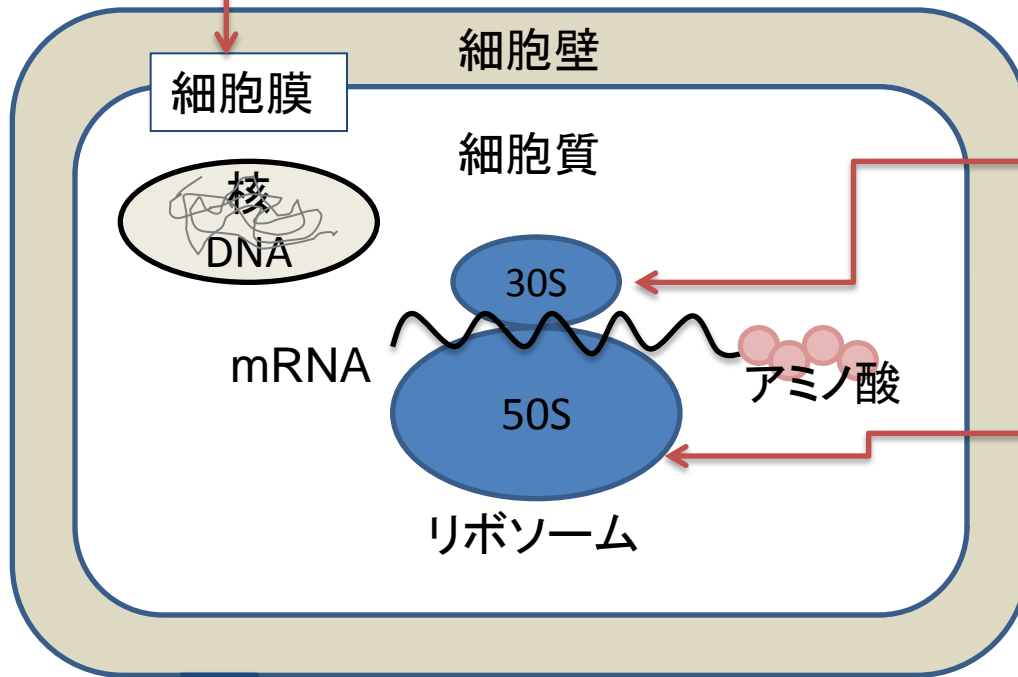
- ✓ リポペプチド系抗菌薬

 - ダプトマイシン(DAP): キュビシン

抗MRSA薬の作用機序

環状リポペプチド系抗菌薬 ダプトマイシン(DAP)

- ① Ca²⁺濃度依存性の細胞膜への結合/浸透
- ② DAPのオリゴマー形成(ミセル化)
- ③ 膜電位の脱分極, 細胞からのKイオンの流出



【タンパク質合成阻害薬】
アミノグリコシド系抗菌薬
アルベカシン(ABK)

【タンパク質合成阻害薬】
オキサゾリジノン系抗菌薬
リネゾリド(LZD)

【細胞壁合成阻害薬】
グリコペプチド系抗菌薬
バンコマイシン(VCM)
テイコプラニン(TEIC)

細胞壁前駆体側鎖

バンコマイシン (VCM)

- ✓ 殺菌的に作用する抗MRSA薬
グラム陰性桿菌(GNR)には無効
(分子量が大きく、GNRの外膜を通過できないため)
- ✓ 各臓器への移行あり(髄液へも移行する)
- ✓ 投与量: 15-20mg/kg/回 8-12時間毎
- ✓ 投与には1時間以上かける
急速投与した場合にはレッドマン症候群をおこす

バンコマイシン (VCM)

- ✓ 臨床効果 (*S. aureus* に対して)
 - AUC/MIC ≥ 400 で優れた臨床効果
 - 重症例 (菌血症, 感染性心内膜炎など) に対しては、
トラフ濃度 15-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とする
- ✓ 有害事象に関連して
 - 有害事象等を考慮すると、
トラフ濃度として 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下が推奨されている
 - トラフ測定は、血中濃度が安定する 4, 5 回目直前

最近、
バンコマイシンに対する
MIC $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ のMRSAが増加

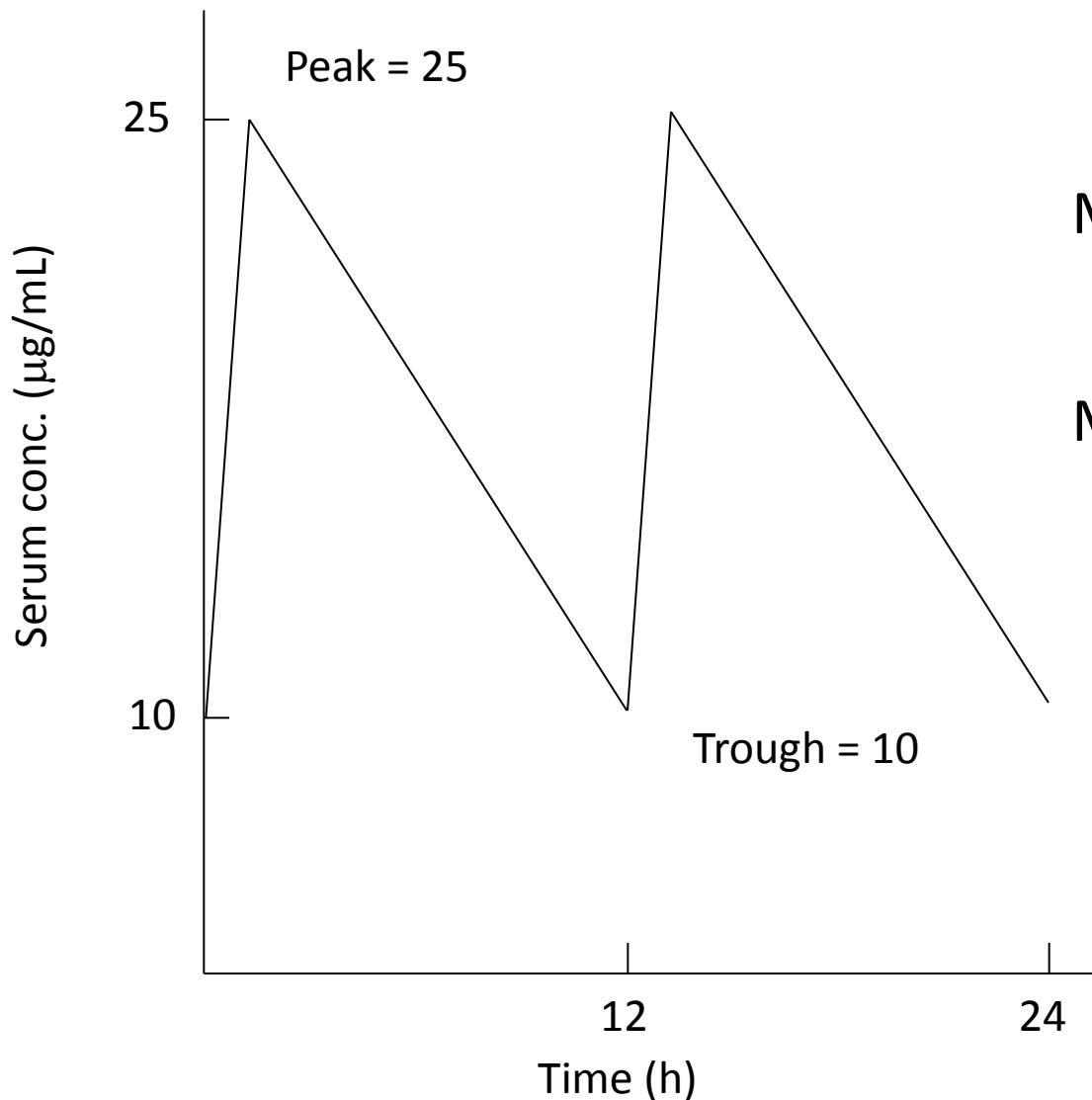
何が問題か？

MIC $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ のMRSAでは、
バンコマイシンでの治療で
失敗例も

MRSAの薬剤感受性

薬剤名	MIC	判定
MPIPC	>2	R
....		R
....		R
ABK	2	S
EM	>4	R
CLDM	>2	R
MINO	>8	R
TEIC	<2	S
VCM	2	S
LVFX	>4	R
ST	<1	S

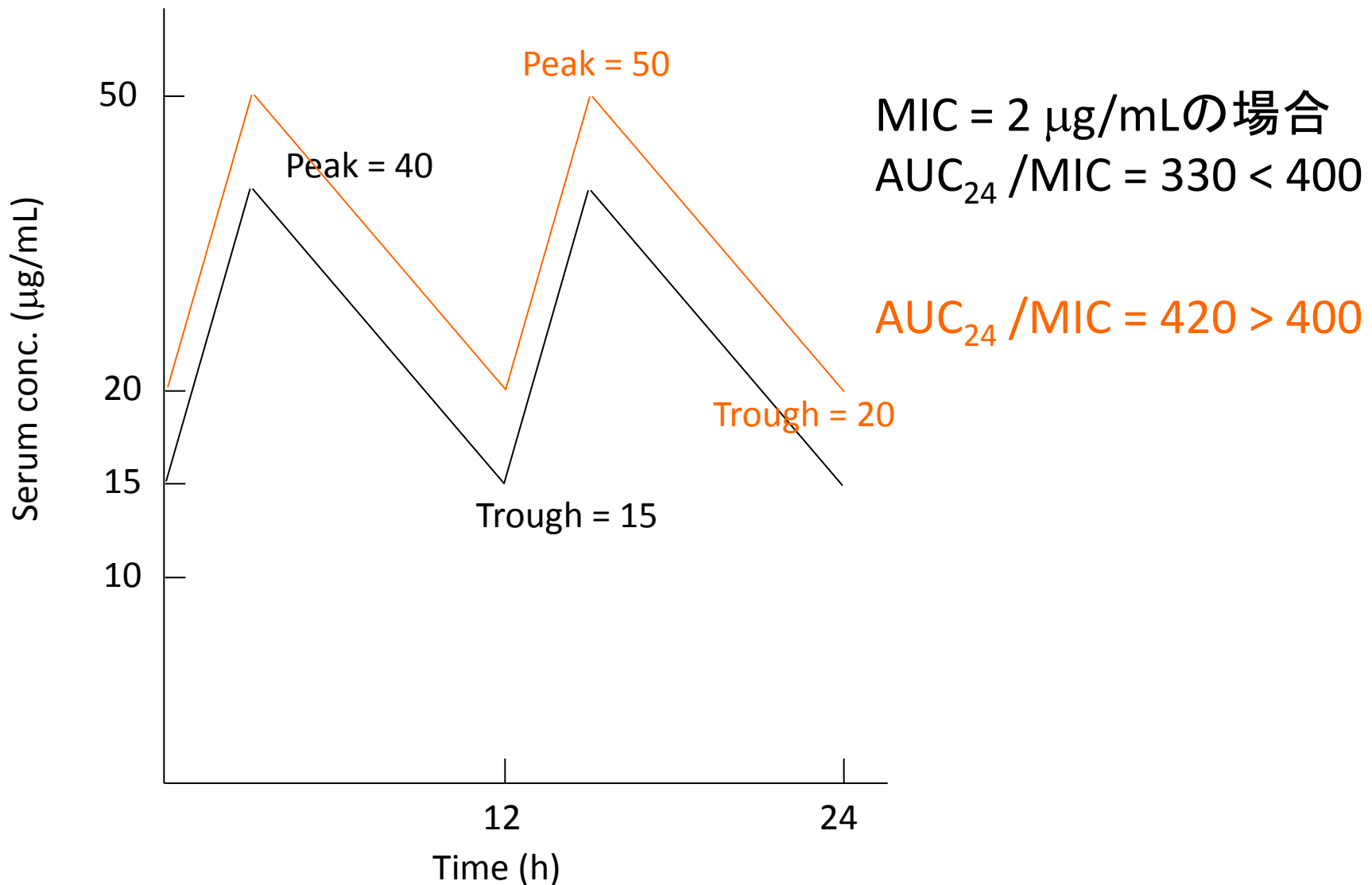
MICの変動によるVCMの治療効果



MIC = 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合
 $\text{AUC}_{24} / \text{MIC} = 420 > 400$

MIC = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合
 $\text{AUC}_{24} / \text{MIC} = 210 < 400$

MICの変動によるVCMの治療効果



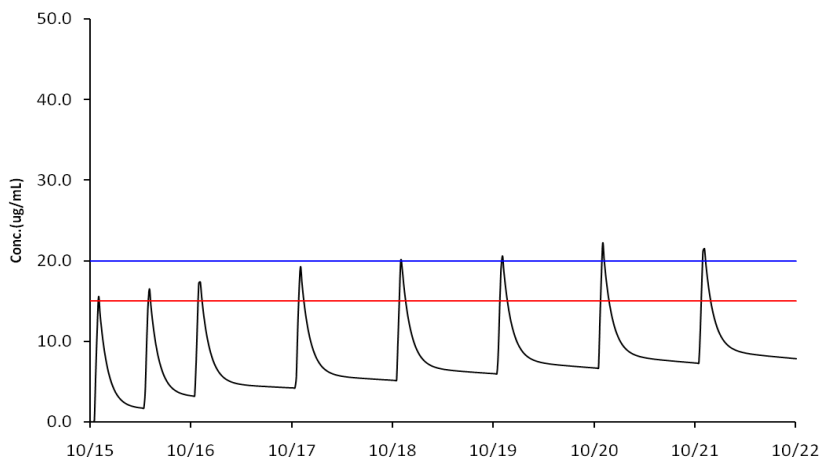
テイコプラニン (TEIC)

- ✓ 殺菌的に作用する抗MRSA薬
- ✓ 心臓・肺組織・骨への移行が良好である。
とくに筋肉など皮下組織への移行は良好
ただし髄液への移行は良くない。
- ✓ 副反応：肝障害
- ✓ 注意事項
有効濃度への到達が遅いので、ローディングが必要
低用量で有効濃度を確保することは不可能

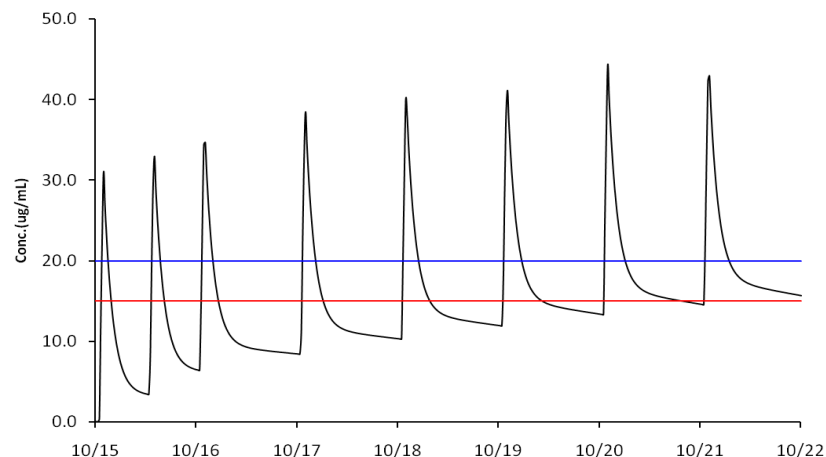
テイコプラニン (TEIC)

例えば、60歳男性, 55kg, Ccr 75mL/minの人に

初日投与量: 200mg × 2
維持投与量: 200mg/day



初日投与量: 400mg × 2
維持投与量: 400mg/day



数日間は、有効血中濃度に入らないため、
重篤な患者のエンピリック治療としては使用しづらい

アルベカシン (ABK)

- ✓ アミノグリコシド (AG) 系の殺菌的な抗MRSA薬
もともとAG系はグラム陰性桿菌にのみ有効
- ✓ 胸水・腹水・心嚢液・滑膜液への移行は良好
- ✓ 髄液・皮下組織・骨への移行は良くない
- ✓ 1日1回投与
- ✓ 副作用: 腎障害, 耳障害など
- ✓ 血中濃度測定が必要
 - ・・・効果は濃度依存性: C_{max}/MIC

リネゾリド(LZD)

- ✓ 静菌的な抗MRSA薬
- ✓ 投与量: 600mg/回 12時間毎
- ✓ 髄液, 筋肉などの皮下組織, 骨, 肺への移行が良好
- ✓ 副作用
 - ・ 骨髄抑制(おもに血小板減少)
14日を越えて投与される例
腎機能障害患者ではとくに注意
 - ・ 末梢神経障害
- ✓ 適応は?
整形外科領域, 他領域でVCMで失敗例や難治例
VCMのトラフが上昇しづらい症例 など

ダプトマイシン(DAP)

✓ 環状リポペプチド系の抗菌薬

✓ 1日1回投与(濃度依存性)

✓ 呼吸器感染には使用できない

(肺胞のサーファクタントで不活化されるため)

✓ 副作用: 筋骨格系の障害(CK(CPK)の上昇)

✓ 適応: 敗血症

感染性心内膜炎(右心系のみ)

6mg/kg/回

深在性皮膚感染症

外傷・熱傷及び手術創などの二次感染

4mg/kg/回

びらん・潰瘍の二次感染

抗MRSA薬使用の流れ

VCM



症例に応じて

LZD

長期使用が必要な疾患

ST

MINO

CLDM

なども選択肢

代替案

アレルギー, 副作用

TEIC

ABK

抗菌薬以外のアプローチも検討する

- ✓ 黄色ブドウ球菌は膿瘍をつくりやすい
⇒ 切開、排膿
- ✓ 人工物に感染を起こした場合には、
⇒ 人工物の摘出

感染制御の面から 手指衛生の重要性

- ✓ 病院内では、
MRSAを保菌している人から、
医療従事者の手を介して、別の人に移っていく。
- ✓ MRSA保菌者に対してだけでなく、
すべての患者の診察前後の手指衛生が重要である。

Take Home Message

- ✓ MRSAではなく、MRSA感染症を治療する
MRSAが感染している臓器を意識する
- ✓ 抗MRSA薬は、
MRSAが想定される感染症に対する初期治療
MRSA感染症に対する標的治療
- ✓ MRSA感染症に対する抗菌薬
第一選択薬は、バンコマイシン
バンコマイシンで治療困難例は、リネゾリドなど