

TOKYO MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL  
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES

東京医科大学病院 感染症科

プライマリーケアのためのワンポイントレクチャー  
@東京医科大学病院

2017年5月10日(水)

## 抗菌薬②

東京医科大学病院 感染制御部・感染症科

佐藤 昭裕

# 微生物の分け方

	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
PCG								
ABPC								
PIPC								
ABPC/SBT								
PIPC/TAZ								



# 微生物の分け方

		GPC			GNR				
		MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)	嫌気	非定型
<p><i>E.coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Citrobacter, Enterobacter</i></p>									
<p><i>Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii</i></p>									



βラクタム系

ニューキノロン系

アミノグリコシド系

テトラサイクリン系

マクロライド系

その他



# βラクタム系

ペニシリン系

セフェム系

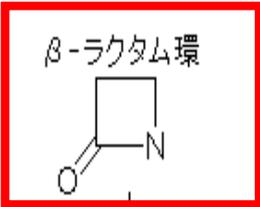
カルバペネム系

モノバクタム系

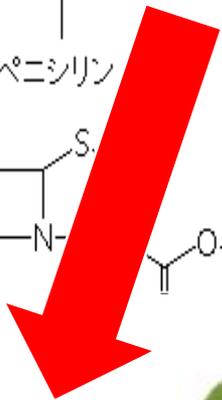
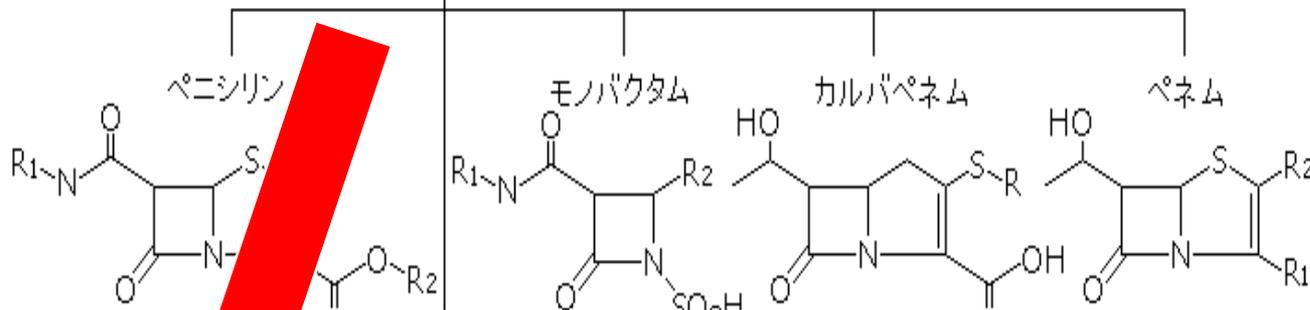


# βラクタム系

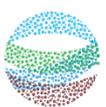
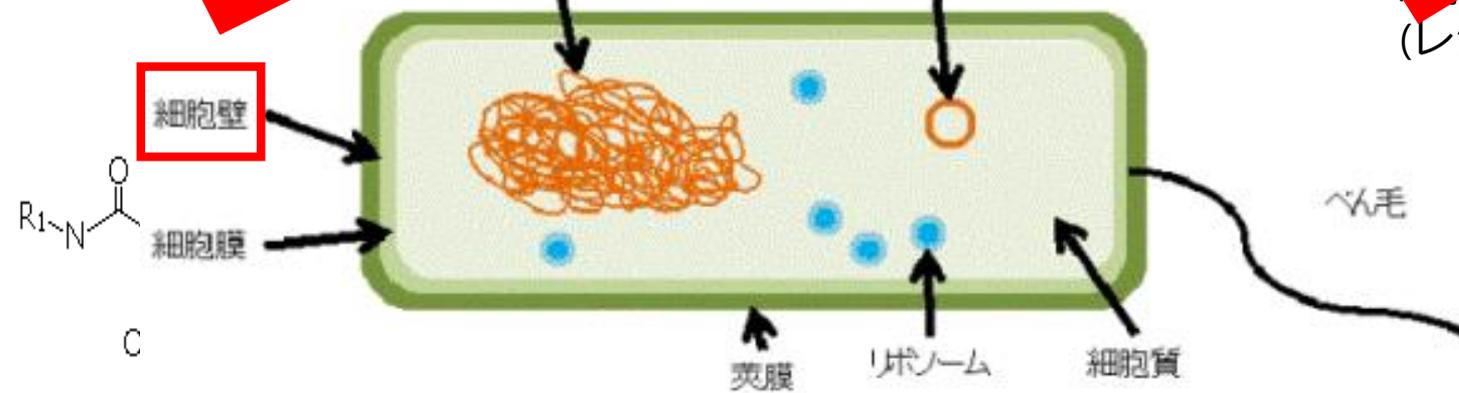
β-ラクタム環



β-ラクタム環の構造



・細胞壁がない  
 (マイコプラズマ・クラミジア)  
 ・細胞内寄生  
 (レジオネラ)



# ペニシリン系



略語	一般名	商品名(院内採用)
PCG	ペニシリンG	ペニシリンG®
ABPC	アンピシリン	ビクシリン®
PIPC	ピペラシリン	ペントシリン®
ABPC/SBT	アンピシリン/スルバクタム	ユナシン®
PIPC/TAZ	ピペラシリン/タゾバクタム	ゾシン®

「ペニシリンから離れていくと...

**GPCに対する活性↓, GNR↑」**

**MRSA・非定型はダメ**



# ペニシリン系完成版

	GPC				GNR		嫌気	非定型	
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)			
PCG			↔						
ABPC		↔	↔		↔				
PIPC		↔	↔		←	→			
ABPC/SBT		↔					↔		
PIPC/TAZ		↔						↔	



# βラクタム系

セフェム系

= セファロスポリン系



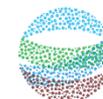
セフェム  
系

知っておくべきこと

腸球菌 ダメ！

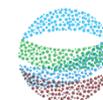
嫌気性菌 ダメ！(基本は)

世代が上がる毎にGNR方面強くなる



# セフェム系原則

GPC				GNR			嫌気	非定型
MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)			



# セフェム系

点滴				内服
	略語	一般名	商品名(院内採用)	
第1世代	CEZ	セファゾリン	セファゾリン®	ケフレックス®
第2世代	CTM	セフォチアム	セフォチアム®	ケフラル®
(2.5世代)	CMZ	セフメタゾール	セフメタゾール®	-
第3世代	CTRX	セフトリアキソン	セフトリアキソン®	フロモックス® セフゾン®とか
(3.5世代)	CAZ	セフトジジム	セフトジジム®	-
第4世代	CFPM	セフェピム	マキシピーム®	-

「セファゾリンから離れていくと...

**GPCに対する活性↓, GNR↑」**



セフェム  
系

# 第1世代 CEZ セファゾリン

「MSSAや*Streptococcus*に使えるセフェム」

- グラム陽性球菌に強い
- **MSSAの1st choice**
- *E.coli*まではいける
- *Klebsiella*と*Proteus*には微妙
- 中枢移行性はなし



# セフェム系

# スペクトラム

	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
<b>CEZ</b>			←————→					



セフェム  
系

# 第2世代 CTM セフォチアム

「市中に多いGNRをカバーし、  
肺炎や尿路感染に使いやすいセフェム」

- (第1世代より)グラム陰性菌へのカバーを広げた
- 市中肺炎の起炎菌(インフルエンザ桿菌やモラキセラ・カタラーリス)もいける
- その代わりにグラム陽性球菌へは↓
- 髄液移行性はなし



# セフェム系

# スペクトラム

	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
CEZ			←→					
CTM			←→					



セフェム  
系

## 第2.5世代 CMZ セフメタゾール

「嫌気性菌OKな，腹部骨盤系に使いやすい  
セフェム」

- セファマイシン系
- セフェムの中で，例外的に嫌気性菌OK
- 第2世代+嫌気性菌
- 髄液移行性はなし



# セフェム系

# スペクトラム

	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
CEZ			←→					
CTM			←→					
CMZ			←→				↔	



セフェム  
系

第3世代  
CTRX セフトリアキソン

「GNRを広くカバーする，一般市中感染症  
に使いやすいセフェム」

- グラム陰性菌により強い
- 緑膿菌はダメ
- 髄液移行性あり！
- ペニシリン耐性肺炎球菌に使える
- 肺炎，尿路感染，髄膜炎



# セフェム系

# スペクトラム

	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
CEZ			←→					
CTM			←→					
CMZ			←→				↔	
CTRX			←→					



セフェム  
系

# 第3.5世代 CAZ セフトアジジム

「GNR + 緑膿菌OKなセフェム」

- グラム陰性桿菌幅広くOK
- 緑膿菌OK
- その代わりにグラム陽性球菌ダメになった
- 髄液移行性あり



# セフェム系

# スペクトラム

	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
CEZ			←→					
CTM			←→					
CMZ			←→				←→	
CTRX			←→					
CAZ					←→			



セフエム  
系

# 第4世代 CFPM セフエピム

「 1 + 3.5 = 4 」

- 第1世代のグラム陽性菌への強さ
- 第3.5世代のグラム陰性菌への強さ
- 緑膿菌OK
- 髄液移行性あり



# セフェム系

# セフェム系完成版

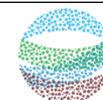
	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
CEZ			←→					
CTM			←→					
CMZ			←→				←→	
CTRX			←→					
CAZ					←→			
CFPM			←→					



# 抗菌薬

## バイオアベイラビリティが 良い経口抗菌薬

系統	略号	商品名	腸管吸収率 (%)
ペニシリン系	AMPC	サワシリン	80
	AMPC/CVA	オーグメンチン	
セフェム系	CEX	ケフレックス	90
マクロライド系	CAM	クラリス クラリシッド	50
	AZM	ジスロマック	37
テトラサイクリン系	DOXY	ビブラマイシン	良好
ニューキノロン系	LVFX	クラビット	98
サルファ剤	ST	バクタ	85



# 抗菌薬

## バイオアベイラビリティが...

系統	略号	商品名	腸管吸収率
第3世代 セフェム系	CDTR-PI	メイアクト	16%
	CPDX-PR	バナン	46%



## PMDAからの医薬品適正使用のお願い

(独) 医薬品医療機器総合機構



No.8 2012年4月

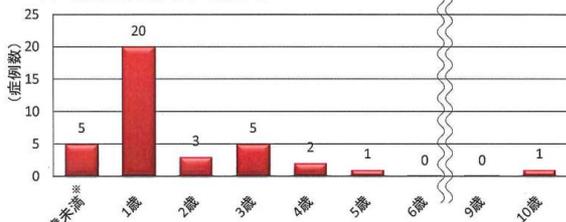
### ピボキシル基を有する抗菌薬投与による 小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について

ピボキシル基を有する抗菌薬(4ページ参照)は中耳炎などの感染症の治療に汎用されていますが、小児等に投与した際に、**重篤な低カルニチン血症に伴って低血糖症、痙攣、脳症等を起こし、後遺症に至る症例も報告されています。**

ピボキシル基を有する抗菌薬服用時には、カルニチン排泄が亢進し、低カルニチン血症に至ることがあり、小児(特に乳幼児)では血中カルニチンが少ないため、下記の事項にご留意ください!

- **小児(特に乳幼児)への投与においては、血中カルニチンの低下に伴う低血糖症状(意識レベル低下、痙攣等)に注意してください(図:副作用発現時の年齢分布参照)。**
- **長期投与に限らず、投与開始翌日に低カルニチン血症に伴う低血糖を起こした報告もあります。(症例3参照)**
- **妊婦の服用により出生児に低カルニチン血症が認められた報告もあります。(症例4参照)**

図: 副作用発現時の年齢分布



\*: 妊婦が服用して低カルニチン血症に至り、それにより出生児にも低カルニチン血症が発現した1例を含む(3ページ症例4参照)



### 「代表的な症例」

#### 症例1

1歳 男性 体重12kg、急性中耳炎、既往歴:肺動脈狭窄  
両側急性中耳炎によりセフトレニピボキシル150mg(力価)/日投与開始し、その後症状改善しないため200mg(力価)/日に変更。投与開始から約4ヶ月後(増量2日後)、**前日の夕食は通常通り摂取していたが、翌日、全身強直痙攣を認めた。血糖値低下(21mg/dL)、血中カルニチン値の低下、痙攣、意識レベル低下(JCS100)、脳浮腫が認められ、ブドウ糖(点滴静注)、カルニチン製剤、ジアゼパム、マンニトール等を投与。発現4日目で意識レベルは改善したが、**左半身に麻痺、てんかん発作が残った**ため、抗てんかん薬の投与を開始し、約2年間治療継続した。その後麻痺は改善、てんかん発作はみられていない。**

#### 症例2

0歳 男性 体重9kg、咽頭炎  
風邪に対し、セフトレニピボキシル、セフカベンピボキシルを約4ヶ月間欠的に投与されていた(セフトレニピボキシル総計28日間、セフカベンピボキシル総計28日間)。**前日は普段通り食事を取っていたが、翌日ぐったりして元気がないため近医受診。血糖値11mg/dL、低カルニチン血症を認め、診察中に低血糖が原因と考えられる痙攣を起こしたため、ブドウ糖点滴静注後、入院となった。発現5日目に回復。**

#### 症例3

1歳 男性 体重12kg、喘息  
喘息性気管支炎にセフカベンピボキシル100mg(力価)/日を投与開始した。発熱に伴う食事摂取量の減少もあり、**投与開始翌日より体を頻繁にビクつかせ不穏状態であり、その翌日受診。体をビクつかせ、嘔吐あり。**検査により低血糖(45mg/dL)、低カルニチン血症が認められ、ブドウ糖点滴、ジアゼパム等の薬物療法の後、当日回復。

#### 症例4

母親:20歳代、腎盂腎炎 出生児:男性 出生時体重2898g  
母体は腎盂腎炎のため**妊娠27週目**にセフカベンピボキシル300mg(力価)/日投与開始。妊娠39週目陣痛発来し入院、セフカベンピボキシル投与中止。児は、正常経産分娩にて出生後、先天性代謝異常マスキリングにて低カルニチン血症が認められた。その後、検査にて母体にも低カルニチン血症が認められたため、出生児及び母体にカルニチン製剤投与し、1ヶ月後カルニチン値の正常化を確認。母体及び出生児に、特に症状は見られなかった。

### 関連情報:

日本小児科学会雑誌に、「ピボキシル基含有抗菌薬投与による二次性カルニチン欠乏症への注意喚起」が掲載されています。(日本小児科学会雑誌116巻4号P.804~806(2012年))



# 抗菌薬

## 第3世代セフェム系抗菌薬のデメリット

1. 一般的な副作用
2. 偽膜性腸炎
3. 耐性菌
4. 低カルチニン血症

- ・セフカペンピボキシル（フロモックスなど）
- ・セフジトレンピボキシル（メイアクトなど）
- ・セフトラムピボキシル（トミロンなど）
- ・テビペネムピボキシル（オラペネム）
- ・ピブメシリナム（メリシン）



ピボキシル基を  
有する抗菌薬



カルチニン排泄亢進



→カルチニンが少ない小児で低血糖、痙攣、脳症を起こす



# 抗菌薬

## 抗菌薬の予防効果

上気道炎後の肺炎

咽頭炎後の咽後膿瘍

中耳炎後の乳突蜂巣炎

に対する抗菌薬  
予防効果は...



NNT 4000

BMJ 2007;335:982

NNT(Number Needed to Treat) : 一人の治療効果を得るために必要な患者数

**NNT 4000** → 「**4000人に抗菌薬を投与すれば1人だけ予防効果がある**」



TOKYO MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL  
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES

東京医科大学病院 感染症科

# 抗菌薬

## セフェム系抗菌薬を 4000人に予防投与

NNT  
4000

予防効果あり	1人
皮疹(1~3%)	40~120人
下痢(1~19%)	40~760人
アナフィラキシー	0.4人

これでもあなたは  
かぜをひいたときに抗生物質のみますか…?



「患者さんのため」  
の抗菌薬が良い結果をもたらすとは  
全く限らない

UNHAPPY

# Antimicrobial Resistance

# AMR



藥劑耐性菌

# 2012年 世界の推定死者数

ars technica

MAIN MENU MY STORIES: 0 FORUMS SUBSCRIBE JOBS

## SCIENTIFIC METHOD / SCIENCE & EXPLORATION

### In 2050, superbugs may kill 1 person every 3 seconds, report warns

UK report outlines global action plan to avert disastrous post-antibiotics world.

by Beth Mole - May 20, 2016 4:36am JST

Share Tweet Email

LATEST FEATURE STORY

FEATURE STORY (8 PAGES)

#### Why Google's monopoly

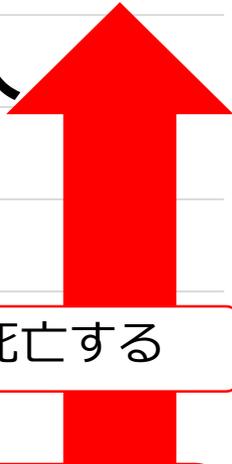
CDC staff show two plates growing bacteria in the presence of discs containing various antibiotics. The isolate on the left plate is susceptible to the antibiotics on the discs and is therefore unable to grow around the discs. The one on the right has a CRE that is resistant to all of the antibiotics tested and is able to grow near the discs.

ars

#### Doom (2016) single-player review: Back to basics

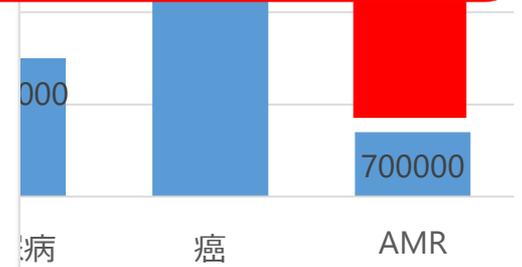
Intense shooter captures the raw thrills of the '90s classic—without the cruff.

1000万人



2050年には3秒に1人が耐性菌で死亡する

抗生物質が効かない耐性菌が急速に勢いを増している問題で、2016年5月18日英国政府の研究チームは2050年以降には耐性菌が原因で死亡する人は、現在の年間約70万人から14倍の1000万人以上に上る恐れがあるという報告書を発表した。



# 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020

## 普及啓発・教育

- ・ 国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め，専門職などへの教育・研修を推進する

## 動向調査・監視

- ・ 薬剤耐性および抗菌薬の使用量を継続的に監視し，薬剤耐性の変化や予兆を的確に把握する

## 感染予防・管理

- ・ 適切な感染予防・管理の実践により，薬剤耐性菌の拡大を阻止する

## 抗菌薬の適正使用

- ・ 医療・畜水産などの分野における抗菌薬の適正な使用を推進する

## 研究開発・創薬

- ・ 薬剤耐性の研究や薬剤耐性菌に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進する

## 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する



# AMRアクションプラン

# 具体的数値目標

指標	2020年 (対2013年比)
全体	<b>33%減</b>
経口セフェム, ニューキノロン, マクロライド系	<b>50%減</b>
静注抗菌薬	<b>20%減</b>

指標	2014年	2020年目標
肺炎球菌のペニシリン耐性率	48%	<b>15%以下</b>
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	51%	<b>20%以下</b>
大腸菌のキノロン耐性率	45%	<b>25%以下</b>
緑膿菌のカルバペネム耐性率	17%	<b>10%以下</b>
大腸菌・クレブシエラのカ ルバペネム耐性率	0.1~0.2%	<b>同水準</b>



# βラクタム系

## カルバペネム系



## カルバペネム系

□1976年 土壌から発見

*Streptococcus cattleya* (放線菌)が産生  
「チエナマイシン」と命名

□1987年 安定性を増して発売



# カルバペネム系

## 点滴

略語	一般名	商品名(院内採用)
IPM/CS	イミペネム/シラスタチン	イミペネム/シラスタチン®
 MEPM	メロペネム	メロペン®
 DRPM	ドリペネム	フィニバックス®
BIPM	ビアペネム	オメガシン®
 PAPM/BP	パニペネム/ベタミプロン	カルベニン®

それぞれ多少菌への効果は異なるが、幅はほとんど同じ  
使い分ける必要はほとんどなし



カルバペネム系

# 知っておくべきこと

カルバペネムでカバーできない菌

カルバペネムが1st choiceとなる時

カルバペネムをなるべく使わない



# カルバペネム系

# スペクトラム

	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
MEPM			←				→	



カルバペネム系

が効かない/効きにくい菌

MRSA

腸球菌

*C.difficile*

VRE

*Corynebacterium*

マイコプラズマ

レジオネラ

クラミドフィラ

リケッチア

*S. multophila*

Metallo産生GNR

*B.cepacia*



カルバペネム系

1<sup>st</sup> choice となる時

重症院内感染

起因菌がESBLやAmpC等の耐性菌

壊死性菌膜炎の初期治療



# カルバペネム系

## はなるべく使わない

	GPC				GNR		嫌気	非定型
	MRSA	腸球菌	Strep	MSSA	E・K・P・ S・C・E	緑膿菌 (GNFR)		
MEPM			←				→	

- ① 「効かない菌も多い」といっても、やっぱり効く方(幅が広い)
- ② 最後の切り札としてとっておく
- ③ カルバペネムの使用量が多い施設は、耐性菌が多い



# SUMMARY



1. セフェム系は腸球菌, 嫌気性菌 (基本は) 無効
2. セフェム系は世代が上がるごとにGNRに強くなる
3. 滅多にカルバペネムは使わない



# 終

質問・疑問は↓まで



佐藤昭裕

PHS : 63646

E-mail : [a-sato@tokyo-med.ac.jp](mailto:a-sato@tokyo-med.ac.jp)

次回はニューキノロン, アミノグリコシド, マクロライド....



TOKYO MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL  
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES

東京医科大学病院 感染症科