うつりゆく感染症診療

~ここ数年の話題について~

三重大学大学院 名張地域医療学講座 名張市立病院 総合診療科 谷崎隆太郎

本日の内容

- 近年の抗菌薬のハナシ
- 在宅での感染症治療
- 梅毒が流行っている?!

本日の内容

- 近年の抗菌薬のハナシ
- 在宅での感染症治療
- 梅毒が流行っている?!

ペニシリン耐性ブドウ球菌 1940年

メチシリン耐性ブドウ球菌 1962 年 ペニシリン耐性肺炎球菌 1965年

セフタジジム耐性腸内細菌科 1987年 バンコマイシン耐性腸球菌 1988年

レボフロキサシン耐性肺炎球菌 1996年 イミペネム耐性腸内細菌科 1998年 リネゾリド耐性ブドウ球菌 2001年 バンコマイシン耐性ブドウ球菌 2002年 汎耐性アシネトバクター・緑膿菌 2004年

セフタロリン耐性ブドウ球菌 2011年

1943年 ペニシリン

1960年 メチシリン

1972年 バンコマイシン

1985年 イミペネム, セフタジジム

1996年 レボフロキサシン

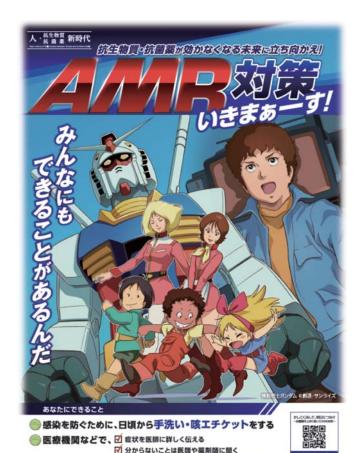
2000年 リネゾリド

2003年 ダプトマイシン

2010年 セフタロリン

表 1. 世界標準となった "日本発" 抗菌薬 ・コリスチン (1951 年) ・セファゾリン (1971 年) ・アミカシン (1977年) ・クラリスロマイシン (1991 年) ・レボフロキサシン (1993年) ・メロペネム (1995年) ・ピペラシリン・タゾバクタム (2001, 2008年) 日内会誌 2013;102:2908-14

図 1. 本邦での "抗菌薬開発 (品目数)" の年次推移



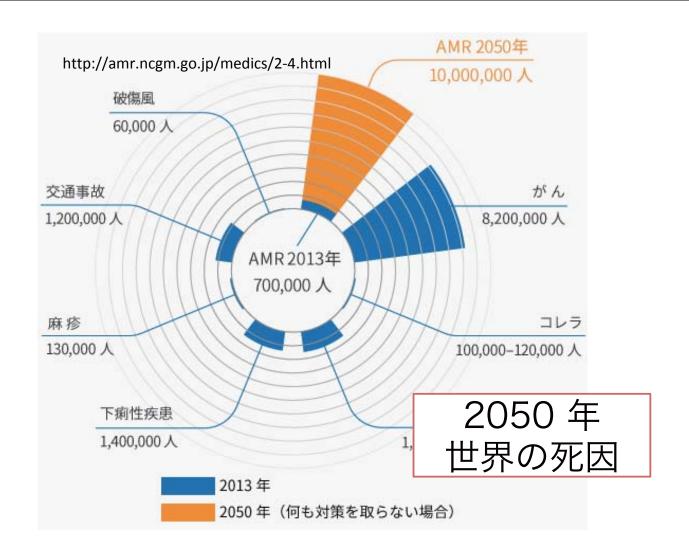
☑ 量と期間を守って最後まで抗生物質・抗菌薬を服用する
※AMRとは、根原性が変化して効力を繋った基準が剥かなくなることです。

异壳品

Anti Microbial Resistance

薬剤

耐性



耐性菌発生の主な2パターン

① 抗菌薬投与によって, もともとそこに 居た耐性菌が増殖した

(量・期間が不適切な投与も含む)

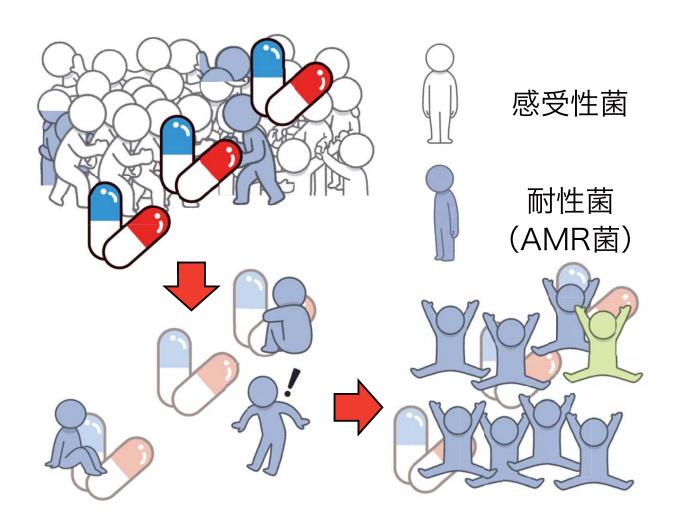
② 投与された抗菌薬に耐性化した

耐性菌発生の主な2パターン

① 抗菌薬投与によって, もともとそこに 居た耐性菌が増殖した

(量・期間が不適切な投与も含む)

② 投与された抗菌薬に耐性化した

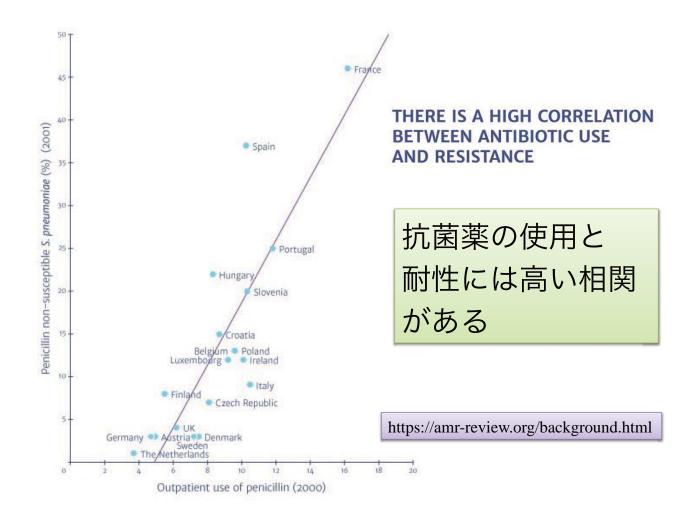


耐性菌発生の主な2パターン

① 抗菌薬投与によって, もともとそこに 居た耐性菌が増殖した

(量・期間が不適切な投与も含む)

② 投与された抗菌薬に耐性化した



You use it, you lose it.

抗菌薬を使うと (耐性菌が増え) 抗菌薬を失う

耐性菌 **二** 抗菌薬が 効かない

感染症が

治療 できない 予防 できない 治療 できない 予防 できない

どうなる??



抗菌薬がない世界



- 肺炎や尿路感染症でもバンバン人が死ぬ
- 手術部位感染が増加、手術はハイリスク
- 人工物挿入は命がけ(静脈留置カテーテル、 尿道カテーテルですらも)
- がん化学療法も命がけ
- 周産期の感染症も増加し出生率低下

抗菌薬を正しく使う

抗菌薬適正使用

- 感染症の治療・予防の効果を最大にする
- 薬剤耐性菌増加,副作用,コストなどの問題 を最小にする
- 不適切な抗菌薬使用は制限する
- 抗菌薬の選択,投与量,投与経路,投与期間 を最適化する.

具芳明. なぜ抗菌薬を大事に使う必要があるの? レジデントノート 2016;18:2373-2381

薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン

National Action Plan on Antimicrobial Resistance

2016-2020

平成 28 年4月5日 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議

2020年の・・・

- 1. 肺炎球菌のペニシリン耐性率を15%以下に低下させる
- 2. 黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を20%以下に低下させる
- 3. 大腸菌のフルオロキノロン耐性率を25%以下に低下させる
- 4. 緑膿菌のカルバペネム耐性率を10%以下に低下させる
- 5. 大腸菌及び肺炎桿菌のカルバペネム耐性率0.2%以下を維持する
- 6. 人口千人あたりの一日抗菌薬使用量を2013年の水準の3分の2に 減少させる.
- 7. 経口セファロスポリン系薬, フルオロキノロン系薬, マクロライド系薬の人口千人あたりの一日使用量を2013年の水準から50%削減する.
- 8. 人口千人あたりの一日静注抗菌薬使用量を2013年の水準から 20%削減する。

2013年の経口抗菌薬の使用割合

- マクロライド系薬:33%
- セファロスポリン系薬:27% (うち 80% は第3世代)
- フルオロキノロン系薬:19%

上記 3 薬剤で全体の約 80% を占める. (AMR対策アクションプラン (2016-2020) より)

経口セファロスポリン薬といえば

抗菌薬	Bioavailability
セファレキシン(ケフレックス®)	99%
セフジニル(セフゾン®)	16%
セフジトレン(メイアクト®)	14%
セフポドキシム (バナン®)	50%
セフィキシム(セフスパン®)	50%
セフカペン・ピボキシル (フロモックス®)	不明(20-30%?)

(Antibitics Essentials 15th edition, 2017)

ピポ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、<u>重篤な低カルニチン血症に伴って低血糖症、</u>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)

(医薬品医療機器総合機構PMDAからの医薬品適正使用のお願い. No. 8, 2012年4月.)

ピボキシル基を有する抗菌薬

一般名	主な商品名®	Bioavailability
セフカペンピボキシル	フロモックス	不明(20-30%?)
セフジトレンピボキシル	メイアクト	14%
セフテラムピボキシル	トミロン	記載なし
テビペネムピボキシル	オラペネム	マウス: 71.4% ラット: 59.1% イヌ: 34.8% サル: 44.9%

※オラペネムのデータはインタビューフォームより抜粋

感染症	抗菌薬(使うとしたら)
咽頭炎	アモキシシリン(AMPC)
副鼻腔炎	AMPC
中耳炎	AMPC
気管支炎 (COPDなど)	不要, (AMPC)
肺炎 (非定型肺炎)	AMPC, アモキシシリン・クラブラン酸 (アジスロマイシン, ミノサイクリン)
尿路感染症	ST合剤
腸炎	原則不要
蜂窩織炎 創部感染予防	セファレキシン

感染症	抗菌薬(使うとしたら)
咽頭炎	アモキシシリン(AMPC)
副鼻腔炎	AMPC

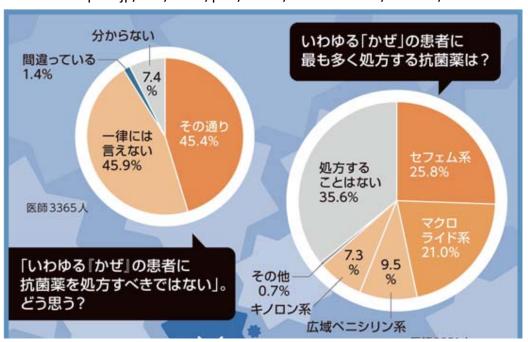
経口第3世代セファロスポリン系薬 の出番なし!!

腸炎	原則不要
蜂窩織炎 創部感染予防	セファレキシン

医師3365人に聞く

「かぜ」に処方する抗菌薬はどれですか?

http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/1000research/201610/548602.html



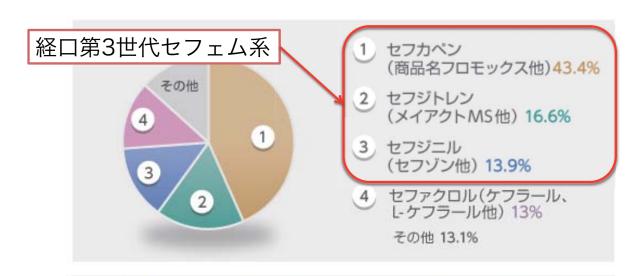


図1 日経メディカル Onlineの医師会員が最もよく処方するセフェム系抗菌薬 (処方経験のない235人を除いて作成)

【調査概要】 日経メディカル Online の医師会員を対象にウェブアンケートを実施。期間は2017年2月22日~3月1日。有効回答数は4016人。内訳は病院勤務医2861人、診療所勤務医508人、開業医582人、その他65人。

かぜに抗菌薬を使うメリット (?)

Risks and Benefits Associated With Antibiotic Use for Acute Respiratory Infections: A Cohort Study NNT 12255 Sharon B. Meropol, MD, PbD1-3 ABSTRACT かぜ後の肺炎を1人予防するのに **NNT 4000** 12255処方必要 METHODS We used a June 1986 to .

ARI visits from a UK primary care da BMJ 2007;335:982 Ann Fam Med 2013;11:165-72 Protective effect of antibiotics against serious complications *Center for Clinical Epidemiology and Bio-statistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania tions for antibiotics were given in 65 treated vs untreated patients per 10 of com 上気道炎後の肺炎 study v Department of Biostatistics and Epidemiol- (95% CI, -4.52 to 2.38; P = .54) and 咽頭炎後の扁桃周囲膿瘍 G Duckworth infectious di 中耳炎後の乳突蜂巣炎 ABSTRACT Objective To o respiratory tra を1人予防するのに・ Design Retros Setting UK pri (以下同文) Data source

それでも合併症のリスクをゼロにしたい!

主な副作用	頻度	4000人に抗菌薬を 投与したら
アナフィラキシー	0.01%	0.4人
皮疹	1~3 %	40~120人
下痢	1~19 %	40~760 人

山本舜悟.かぜ診療マニュアル第2版,日本医事新報

1人の合併症を予防するために, これだけの副作用を許容すべきか もし細菌感染症だった場合, 悪くなったら嫌だから 「とりあえず抗菌薬を使う」

> もし細菌感染症じゃなかった場合, 有害事象が出たら嫌だから 「とりあえず抗菌薬を使わない」

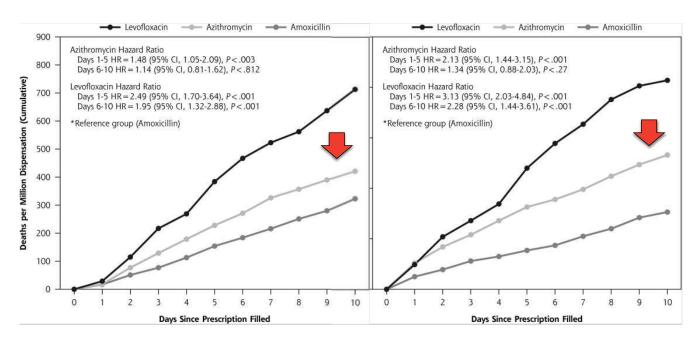
抗菌薬を使うか使わないかは, 基本的には リスクとベネフィットの天秤です

2013年の経口抗菌薬の使用割合

- マクロライド系薬:33%
- セファロスポリン系薬:27% (うち80%は第3世代)
- フルオロキノロン系薬:19%

上記 3 薬剤で全体の約 80% を占める. (AMR対策アクションプラン (2016-2020) より)

マクロライドと心臓



• アジスロマイシンの使用で不整脈と全死亡が増加

Ann Fam Med 2014;12:121-7

マクロライドと心臓

• 65歳以上で, AZM の使用が心血管イベント増加と関連. 90日死亡リスクは低下.

JAMA 2014;311:2199-2208

 AMI or 狭心症と診断された退院後の 18~85 歳の患者に CAM 使うと全死亡リスク,心血管リスク増加.

BMJ 2006;332:22-27

 COPD急性増悪へのCAM使用が ACS リスクを 1.5-2.0 倍増加させる.

BMJ 2013;346:f1235

マクロライドとその他のリスク

 AZM 500mg/day 3 日間投与された人の 40%, CAM 500mg×2/day 7日間投与された人の 46%が投与半年後 でもマクロライド耐性レンサ球菌が検出される。

Lancet 2007; 369:482-90

CYP3P4阻害作用の相互作用

(例) マクロライドとスタチンを併用すると横紋筋融解症による入院2.17倍,急性腎障害1.78倍,総死亡1.56倍.

Ann Intern Med 2013;158:869-876

マクロライドの適応

- キャンピロバクター腸炎
- 百日咳
- クラミジア尿道炎・子宮頸管炎
- クラミドフィラ肺炎
- レジオネラ肺炎
- マイコプラズマ肺炎
- インフルエンザ菌肺炎
- モラキセラ肺炎

感染症	抗菌薬(使うとしたら)		
咽頭炎	アモキシシリン(AMPC)		
副鼻腔炎	AMPC		
由日火	AMDO		
マクロライドの出番は限られる!!			
マクロ	ライドの出番は限られる!!		
マクロ	ライドの出番は限られる!!		

2013年の経口抗菌薬の使用割合

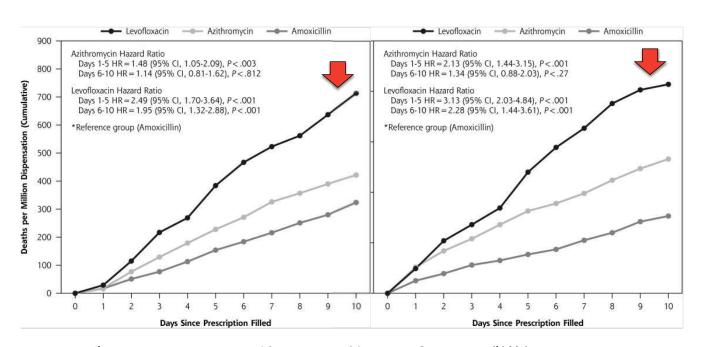
- マクロライド系薬:33%
- セファロスポリン系薬:27% (うち80%は第3世代)
- フルオロキノロン系薬:19%

上記 3 薬剤で全体の約 80% を占める. (AMR対策アクションプラン (2016-2020) より)

キノロンの副作用

- アキレス腱断裂(高齢者)
- 末梢神経障害
- 中枢神経への影響(頭痛,めまい,痙攣など)
- 血糖異常
- QT 延長
- 間質性腎炎
- NSAIDsと併用すると痙攣リスク↑

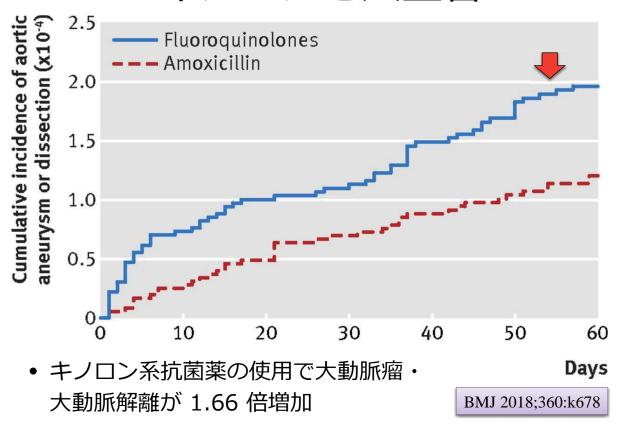
キノロンと心臓



• レボフロキサシンの使用で不整脈と全死亡が増加

Ann Fam Med 2014;12:121-7

キノロンと大血管



キノロンと眼

• キノロン系抗菌薬の使用でぶどう膜炎発症リスクが増加

	aRR	95% CI
モキシフロキサシン	2.98	1.80-4.94
シプロフロキサシン	1.96	1.56-2.47
レボフロキサシン	1.26	0.90-1.77

JAMA Ophthalmol 2015;133:81-4

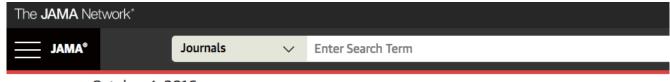
• キノロン系抗菌薬の使用で網膜剥離が増加

JAMA 2012;307:1414-19

キノロンと肺結核

- キノロン(クラビット®など)は肺結核に奏功する.
- キノロン単剤では肺結核は治療できない.
- 肺結核診断前にキノロンが使用されると, 死亡率が1.8倍増加する。

Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:1162-7



 \searrow

October 4, 2016

More ▽

Alternatives to Fluoroquinolones

JAMA. 2016;316(13):1404-1405. doi:10.1001/jama.2016.8383



The FDA has announced that it is requiring changes in the labeling of systemic fluoroquinolones to warn that the risk of serious adverse effects, including tendinitis, peripheral neuropathy and CNS effects, generally outweighs their benefit for the treatment of acute sinusitis, acute exacerbations of chronic bronchitis, and uncomplicated urinary tract infections. For these infections, the new labels will recommend reserving fluoroquinolones for patients with no other treatment options.¹

感染症診断名	キノロンの代替薬
急性鼻副鼻腔炎 COPD 急性増悪	アモキシシリン アモキシシリン・クラブラン酸 ドキシサイクリン
単純性膀胱炎	ST合剤, Nitrofurantoin(日本未承認)

二	 		
感染症 	抗菌薬(使うとしたら)		
咽頭炎	アモキシシリン(AMPC)		
副鼻腔炎	AMPC		
山王炎	AMPC.		
キノロンの出番ほとんどなし!!			
キノロ	コンの出番ほとんどなし!!		
キノロ腸炎	コンの出番ほとんどなし!!		

AMR アクションプラン達成のために

使える抗菌薬を未来に残すために

耐性菌による死亡を減らすために

本日の内容

- 近年の抗菌薬のハナシ
- 在宅での感染症治療
- 梅毒が流行っている?!

在宅では・・・

- 在宅医療ではそこに住む人々の暮らしが 最も優先される
- 病気の治癒や延命のみが目的ではない
- 入院の域値が高い
- 患者や背景の個別性が高いので,対応を 一般化しづらい
- そもそも,問題は感染症だけではない

在宅での感染症診療は

検査機器がないため診断は病歴や身体診察に 依存するが、その割りには高齢者では所見が 出にくいため、難しい。

(発熱しない,脈拍上がらない、肺雑音がない,など)

病院よりも点滴のハードルが高く,1日の 回数にも制限があるためできれば内服治療 が望ましい。

肺炎の治療

<主な原因菌>肺炎球菌,インフルエンザ菌,モラキセラ,口腔内嫌気性菌など

(経口)

- オーグメンチン配合錠®1錠+サワシリン®250mgを1日3回
- ダイフェン®2錠を1日2回
- クラビット®500mgを1日1回(肺結核を検索してから使用)
- ※非定型肺炎疑いであれば、アジスロマイシン、ドキシサイク リン(ミノサイクリン)を使用

(点滴)

• セフトリアキソン2gを1日1回



尿路感染症の治療

<主な原因菌>大腸菌,クレブシエラなど

(経口)

- ダイフェン®2錠を1日2回
- クラビット®500mgを1日1回
- オーグメンチン®配合錠1錠+サワシリン®250mgを1日3回

※大腸菌のクラビット耐性化が進んでいるため,できる限り 尿培養検査を提出する.治療開始後も密に経過観察する。

(点滴)

• セフトリアキソン2gを1日1回

在宅

蜂窩織炎の治療

<主な原因菌>黄色ブドウ球菌,レンサ球菌など

(経口)

- ケフレックス®500mgを1日3-4回
 (L-ケフレックス®なら1000mgを1日2回)
- ダイフェン®2錠を1日2回
- ダラシン®300mgを1日3-4回

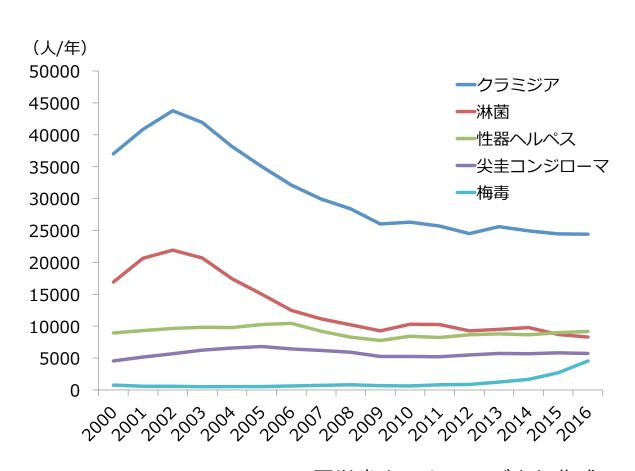
(点滴)

セフトリアキソン2gを1日1回



本日の内容

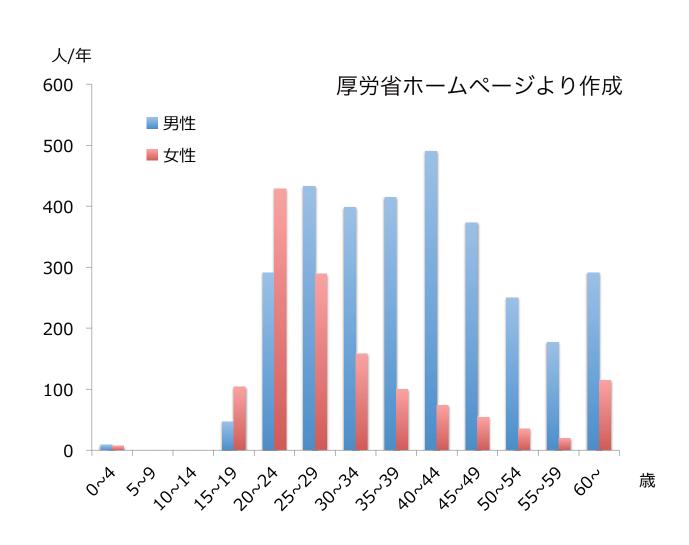
- 近年の抗菌薬のハナシ
- 在宅での感染症治療
- 梅毒が流行っている?!



厚労省ホームページより作成



厚労省ホームページより作成



梅毒の流行阻止のために

- 早期診断,早期治療
- パートナー治療の徹底
- 無症候性梅毒患者の検査・治療

早期診断のポイント

- 口腔内潰瘍,陰部潰瘍,皮疹を呈する すべての患者で梅毒を疑う
- 他の性感染症を診断したら必ず梅毒の 検査も行う
- リスク行為がある無症状の人にも梅毒 の検査をすすめる

臨床症状	割合	
<u> </u>	95 %	梅毒 ✓ / 単純ヘルペス
リンパ節腫脹	75 %	
咽頭炎	70 % 🚽	クラミジア
皮疹	70 %	淋菌
胃腸症状	60 %	
頭痛	40 %	ツスの他 口吹み等原ナ
筋肉痛・関節痛	25 %	※その他、口腔内潰瘍も 上記の全てでありえる
鷲口瘡	25 %	上記の主ててめりんる
無菌性髄膜炎	25 %	
肝脾腫	20 %	急性 HIV 感染症
神経障害	10 %	
陰部潰瘍	5 %	の臨床所見

J Microbial Immunol Infect 2004;37:271-5

RPR	TPHA	結果の解釈
	_	①梅毒ではない ②梅毒感染の極初期 (稀)
+	_	①偽陽性 ②梅毒感染の初期
	+	①梅毒治療後(過去の感染で現在 の活動性はない) ②偽陽性
+	+	①現在の活動性感染 (RPR≧ 1:8) ②梅毒治療中 ③両方とも偽陽性(稀)

RPR: 非トレポネーマ抗原検査, TPHA: トレポネーマ抗原検査

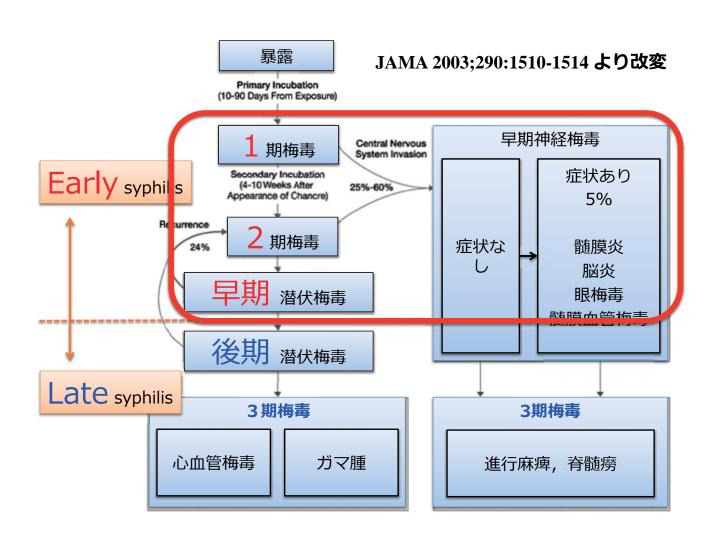
RPR, TPHA の偽陽性

非トレポネーマ抗原検査(RPRなど)

トレポネーマ抗原検査(TPHAなど)

加齢、妊娠、細菌性心内膜炎、ブルセラ 症,軟性下疳,水痘,薬物依存症,肝炎, 特発性血小板減少性紫斑病,ワクチン接 加齢,妊娠,ブルセラ症,肝硬変, 種,免疫グロブリン異常,伝染性単核球薬物依存症,陰部ヘルペス,高グロ 症,静注薬物使用者,ハンセン病,鼠径 ブリン血症,ワクチン接種,伝染性 リンパ肉芽腫症,悪性腫瘍,麻疹,流行 単核球症,レプトスピラ症,ハンセ 性耳下腺炎,肺炎球菌肺炎,ウイルス性 ン病,ライム病,回帰熱,マラリア, 肺炎, 結節性多発動脈炎, 関節リウマチ, 強皮症, 全身性エリテマトーデス, リウマチ性心疾患, リケッチア, 全身性 甲状腺炎, ピンタ, Yaws エリテマトーデス,甲状腺炎,結核,潰 瘍性大腸炎,血管炎,ピンタ,Yaws

Can J Infect Dis Med microbel 2005;16:45-51



CDC ガイドライン 2015

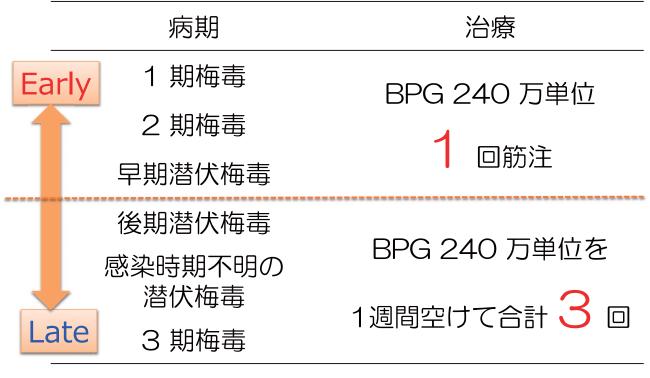


Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015

UK ガイドライン 2015



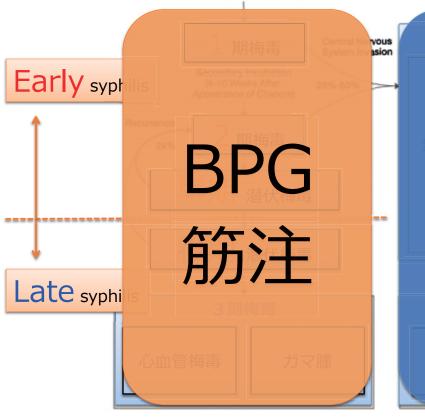
Europe ガイドライン 2014



2014 Eouropean Guideline on the Management of Syhpilis

各国のガイドライン	神経梅毒,眼梅毒	
CDC	PCG 2400 万単位静注	
UK	PCG 2400 万単位静注	
Europe	PCG 2400 万単位静注	

^{暴露} JAMA 2003;290:1510-1514 より改変



Primary Incubation (10-90 Days From Exposure)



健康・医療

【第II回開発要望】医療上の必要性の高い未承認薬・適 応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又 は開発要請を行った医薬品のリスト

更新日:平成28年11月28日

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発 企業の募集又は企業に開発要請を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要素を受ける。」

日本では BPG がない!!

13	II-215	ベンジルペニシリン ベンザチン	注射剤の剤型追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、 早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、 感染期間不明な後期梅毒の治療(成 人)	なし	
14	II-216	ベンジルペニシリン ベンザチン	注射剤の剤型追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、 早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、 感染期間不明な後期梅毒の治療(小 児)	なし	

日本性感染症学会 2016

バイシリン® 1日 120 万単位 分3 アモキシシリン® 1日 1500 mg 分3

	病期	治療期間
Early	1 期梅毒	2~4週間
	2 期梅毒	4 ~ 8 週間
	早期潜伏梅毒	(記載なし)
	後期潜伏梅毒	8~12週間
感	染時期不明の潜伏梅毒	8 ~ 12 週間
Late	3期梅毒	8~12週間

2016年4月15日

各 位

薬剤部/薬品情報室 (DI室)

DI · BOX#0861

「バイシリンG顆粒40万単位」の出荷調整について

持続性経口ペニシリン製剤「バイシリンG顆粒40下単位

当分アモキシシリン一択!?

また、新しい情報が入り次第、お知らせ致します。

オーダ名	バイシリンG顆粒40万単位	
成分名、規格	日本薬局方 ベンジルペニシリンベンザチン水和物、40万単位/1g	
効能・効果	(適応菌腫) ベンジルベニシリンに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、梅毒トレポネーマ (適応症) リンバ管・リンバ筋炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸 器柄変の二次感染、梅毒、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、 リウマチ熱の発症予防	
区分	処方/院外	

^{*}詳細・不明な点につきましては医薬品情報室(3194)までお問い合わせください。

^{*「}DI·BOX」は電子カルテ (EGMAIN) の掲示板およびイントラネットで参照・検索できます。

UK ガイドライン 2015

ary/early latent) syphilis

Early (primary/second- I. Benzathine penicillin 2.4 MU IM single dose

- I. Procaine penicillin G 600 000 Resistance limits the use of units IM daily × 10 days
- 2. Doxycycline 100 mg PO BD × 14 days
- 3. Ceftriaxone 500 mg IM dai-
- ly \times 10 days 4. Amoxycillin 500 mg PO QDS plus Probenecid 500 mg × 14

macrolide antibiotics and they should be used as a last resort only when follow-up can be assured.

- Early syphilis
- → アモキシシリン 500mg を1日4回 14日間
- Late syhpilis

95%以上の治療成功率

- → アモキシシリン 2g を1日3回 28日間
- 神経梅毒
- アモキシシリン 2g を1日3回 28日間





アモキシシリン1g+プロベネシド250mgを1日3回内服

本日の内容

- 近年の抗菌薬のハナシ
- 在宅での感染症治療
- 梅毒が流行っている?!