

適正抗菌薬使用ガイドライン

薬剤部

感染制御部（2011/9 改訂）

1. 抗菌薬の選択の基準

抗菌薬は、

- ① 推定あるいは同定された原因微生物の種類
- ② 薬剤感受性
- ③ 臓器移行性
- ④ 細胞内移行性(細胞内増殖菌)
- ⑤ 患者重症度(感染症、基礎疾患)
- ⑥ 患者臓器障害(腎機能障害、肝機能障害)
- ⑦ 既往歴(薬物アレルギー)
- ⑧ コスト

などを考慮して選択する。

また抗菌薬治療の原則は以下のように考えられている

① 重症例では、網羅的抗菌薬の投与による状態の改善を目指す

一般に、感染症が重症、基礎疾患が重篤、あるいは免疫抑制状態の場合、抗菌薬の選択は想定される微生物を網羅する広域のものが推奨される。

② 軽症～中等症例では、原因微生物を同定し、狭域の抗菌薬を選択する

感染症、基礎疾患が重篤ではなく、感染防御能が正常であるときは、原因微生物の検索を行い、できるだけ狭域の抗菌薬を選択する。

③ 広域の抗菌薬の多用は患者体内外の環境中の耐性菌の頻度を増加させる

広域の抗菌薬の多用は、宿主環境や病院環境における耐性菌の増加を誘導し、次に起こる感染症をより難治なものにする。

④ 抗菌薬の投与期間は通常一週間

院内感染症に対する抗菌薬の投与は、緑膿菌など耐性菌ではない場合には一週間程度の投与期間が望ましい。また抗菌薬の投与量は、患者状態にあわせて、できるだけ高用量で用いることが望ましい。

抗菌薬低感受性あるいは耐性菌の場合、短期間(一週間程度)での抗菌薬の中止は再発の可能性があるが、それ以上の期間の投与は耐性菌感染症を誘発する可能性も高い。

⑤ 併用か単剤投与か

細菌性感染症の場合、通常は単剤投与を行う。併用による効果は、スペクトラムの拡大と、相乗効果が期待できるが、多くの場合、相乗効果については不確定であり、推奨する根拠に乏しい(緑膿菌感染症に対するβ-ラクタム系抗菌薬とアミノ配糖体の併用、心内膜炎に対するペニシリンとアミノ配糖体の併用などは有効である)。そのため、安易に併用の選択は行うべきではない。

併用によって、耐性菌の出現が抑制するという目的もあるが、明らかなエビデンスはなく、議論中である。しかし、骨髄炎、心内膜炎などの慢性感染症に対し、長期的な抗菌薬投与が必要な場合は、原因となる細菌によっては併用が薦められる場合もある。

⑥ 投与量、投与回数

抗菌薬の投与量と投与回数については薬物動態を考慮して決定する。

薬剤感受性試験の結果が判明している場合、目的とする臓器に移行のよい感受性(S)の抗菌薬を選択し、投与量は重症でなく免疫が正常の場合通常量の投与を行う。低感受性(I)の場合、投与量を増して、投与する。投与回数は、効果が時間依存性のβ-ラクタム系(ペニシリン、セフェム、カルバペネム)は投与回数を増やすほうが効果が期待できる。濃度依存性のキノロン系、アミノ配糖体系は、一回の投与量を増加させるほうが有効である。

PK-PD

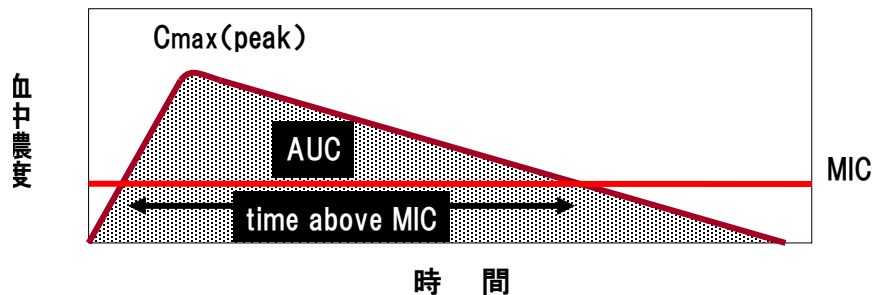
PK-PDとは、生体内で薬剤がどれだけ有効に利用され、また作用しているかを考えた概念

PK(pharmacokinetics):生体内における薬物動態(吸収、分布、代謝、排泄など)

PD(pharmacodynamics):生体内における薬物の作用

PK-PDからみた抗菌活性

タイプ	時間依存性	濃度依存性	時間依存性+PAE
薬剤	β-ラクタム薬 マクロライド(AZM除く)	ニューキノロン アミノグリコシド	アジスロマイシン テトラサイクリン
評価項目	time above MIC (MICを超える血清中濃度が維持)	AUC/MIC ₉₀ (free-AUC/MIC ₉₀ と特に相関する)	



2. 耐性菌の出現を注意する必要がある抗菌薬

できるだけ使用を制限する抗菌薬

広域抗菌薬、あるいは特殊な耐性菌に対して切り札的に用いられる薬剤は、その薬剤に対する耐性菌が出現した場合、次に選択する抗菌薬が限られたものになることから、その使用を制限することが望ましい。

第3世代セフェム系：モダシン、ワイスタール、など

第4世代セフェム系：マキシピーム、ファーストシン

カルバペネム系：チエナム、カルベニン、メロペン、オメガシン、フィニバックス

ニューキノロン系：シプロキサ、パズクロス、クラビット

抗MRSA薬：バンコマイシン、タゴシッド、ハベカシン、ザイボックス

上記薬剤の使用に関しては、原則として起因性が確認された細菌に対し、投与することで有効性が期待される場合に限り使用する。あるいは救命を第一として切り札的に用い、長期投与を避ける。

上記抗菌薬の多くは薬剤部および医療情報部からの情報を感染制御部で分析し、2週間以上の長期投与の症例については、適正について検討を行い、主治医に相談する

3. 抗菌薬選択の具体的指針

1) 発熱時の抗菌薬の選択

基本的には発熱のみで抗菌薬を投与してはならない。

発熱に対する鑑別(感染症、悪性新生物、薬剤アレルギー*、膠原病など)を優先して行うべきである。

患者状態(術後、カテーテル挿入、免疫抑制状態)によっては経験的抗菌薬の投与が行われることもある。その場合、細菌検査用の検体(血液、喀痰、ドレナージ液等)を抗菌薬投与前に必ず採取する。

血液培養は感染症診断の基本であり、発熱時、十分な皮膚の消毒とともに複数個所あるいは複数回数培養用に採取を行う。複数個所、あるいは複数回数行うのは、常在菌による汚染を鑑別するためである。

* 薬剤熱

薬剤アレルギーは当院の感染症コンサルテーションでしばしば経験する発熱原因である。

① 発熱が一日のほぼ同じ時刻に起こっている

② 発熱のないときの患者状態が比較的良好である

などの所見のあるときは使用している薬剤の履歴を調べ疑わしい薬剤を中止してみる。

2) 予防的抗菌薬投与の原則

手術などの診療行為に際して予防的な抗菌薬の投与が行われる。予防的な抗菌薬の投与は治療と異なるため、抗菌薬の選択、投与期間についての注意が必要である。

① 術後感染予防

術後感染予防の考え方は、術中に細菌感染が外的あるいは内因性に起こることを予防することである。外因性の感染症は皮膚の常在菌や、汚染手術の場合には消化管内の細菌などが原因細菌となる。そのため、清潔、準清潔手術の場合、目的とする細菌は表皮の常在細菌であるグラム陽性菌が対象となる。このため、第1世代セフェム系抗菌薬が適切である。消化管内容物による汚染の可能性がある手術では、グラム陰性腸内細菌を対象として、第2世代セフェム、あるいは嫌気性菌もあわせて、セファマイシン系の第2世代セフェムが適切である。

内因性の bacterial translocation の対策として、MRSA 保菌者の手術で、心臓血管外科や整形外科的手術、長時間の手術では、バンコマイシンの術中投与も有効である。

投与皮切前 30 分前から投与し、手術中に血中濃度が維持されるように投与する。8 時間を越える手術や出血の多い手術では追加投与も行う。

術後の予防的抗菌薬の投与期間は 3 日間以内とする。その間に発熱が持続あるいは増悪すれば、予防的な抗菌薬が無効であるので、治療的な抗菌薬投与に変更すべきである。治療的な抗菌薬投与は、原因微生物の同定が必要であり、適切な検体の採取が有効な治療成績のために必要条件となる。

② 観血的検査や内視鏡検査後の投与

手術に比較すれば、感染確率は明らかに低いため、通常は予防投薬の適応にならない。観血的な検査においても手術と同じ原理が適応される。清潔な検査であるので抗菌薬の投与は推奨されていないし、投与する場合でも長期の抗菌薬投与は不要である。必要と判断された場合には、検査前の抗菌薬の投与が適切に行われるべきであるが、通常検査前には絶飲食となるので検査前の投与は適さない。注射薬であれば検査直前に投与。投与回数は単回とし、複数回の投与は不要である。経口薬の投与は、検査後咽頭部の麻酔による麻痺が軽快したのち早期に投与する。投与は単回あるいは当日 2 回が適切である。抗菌薬は皮膚の常在菌を目的とし、ペニシリン系、第一世代セフェム系などが適切である。内視鏡検査の場合は、口腔や腸管の常在菌を目的とするために、第 2、3 世代セフェムなどが選択される。

心臓の弁膜症、人工弁置換後、先天性心疾患、肥大型心筋症などでは特に心内膜炎の予防のために抗菌薬の投与が必要である。

③ 治療としての抗菌薬投与

感染症と判断された場合、有効な抗菌薬を選択し投与する。初期治療では原因微生物の培養、同定、薬剤感受性試験等が行われていない場合がほとんどであり、通常経験的な治療が行われる。この場合、患者状態が重篤である場合には疑われる微生物を網羅的にカバーする抗菌薬が単剤あるいは併用で選択される。2～3 日後に培養結果が判明した場合、薬剤感受性成績をもとに、臓器移行性を考慮して、抗菌薬を選択する。

効果判定は 3 日目に行い、有効である場合、細菌学的検査結果と照合し、抗菌薬の継続、変更を判断する。効果が見られない場合、細菌学的検査を繰り返し、抗菌薬の変更、追加を行う。有効な場合、投与期間は一週間を原則とし、低感受性菌や耐性菌の場合、一週間を超えて投与することも妥当であるが、耐性化の出現率も高くなる。

抗菌薬選択

最初に、感染性か、非感染性かの鑑別を行い、感染性の可能性が高い場合には、次に細菌性か非定型病原体(マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ、ウイルス、カリニ)あるいは真菌の区別を行う。たとえば院内肺炎では、入院早期(5 日以内)であれば上記非定型病原体のうちマイコプラズマやクラミジアも考慮されるが、通常院内肺炎ではこれらの市中肺炎の病原体は少ない。また、入院期間が長くなると、グラム陰性桿菌による感染症が増加してくる。さらに免疫抑制状態ではサイトメガロウイルス、カリニ、アスペルギルスなどの微生物による肺炎、感染症も考慮する。菌血症、敗血症は耐性グラム陽性菌(MRSA、MRSE、enterococcus)やグラム陰性非発酵菌が分離されやすい。

寝たきり、脳神経障害、胸腹部手術後などの病態では、誤嚥性肺炎が起こりやすい。背側下部に陰影がある、喀痰に悪臭がある場合には考慮する。

細菌性肺炎のエンピリック初期治療(培養結果が判明する前の選択)

1. 誤嚥性肺炎を疑う場合

抗菌薬の前投与がない場合:ペニシリン系(ビクシリン、ペントシリン)β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系(ユナシン、ゾシン)

2. 原因微生物不明の院内肺炎、感染症

① 基礎疾患が重篤でなく、感染症が軽症～中等症:

β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系(ユナシン、ゾシン)、第2世代セフェム(パセトクール)

② 基礎疾患が重篤あるいは感染症が重症:

第4世代セフェム系(マキシピーム、ファーストシン)、もしくはカルバペネム系(チエナム、カルベニン、メロペン、オメガシン、フィニバックス)に、肺炎が重症の場合はレジオネラ肺炎を否定できないのでキノロン系抗菌薬(シプロキサ、パズクロス、クラビット)を併用する。

③ 薬物アレルギー:

薬物アレルギーで上記抗菌薬が使用できない場合、薬物アレルギーの既往でβ-ラクタム系が使用できない場合:クリンダマイシン(クリダマシ)とアミノ配糖体系(アミカシン、トブラシン、ゲンタシン)の併用あるいはモノバクタム系(アザクタム)と併用する。

抗菌薬選択のステップ・アップ(主にエンピリック治療の場合)

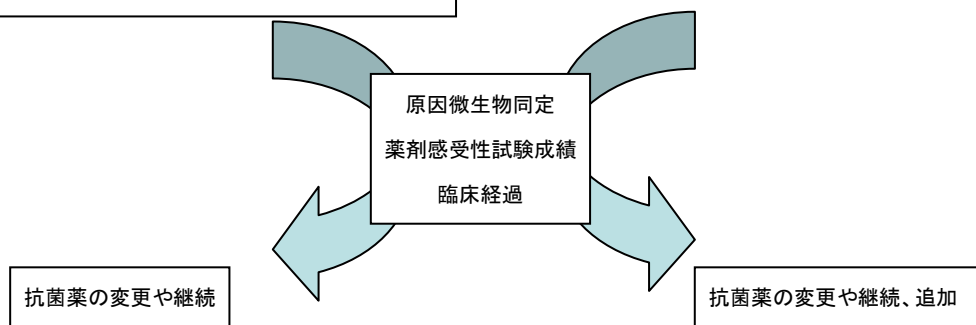
軽症～中等症

標準薬
第1世代セフェム
セファメジン
第2世代セフェム
パセトクール、セフメタゾールナトリウム、フルマリリン
β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン
ゾシン、ユナシン

併用薬
モノバクタム(グラム陰性菌)
アザクタム
クリンダマイシン(グラム陽性菌、嫌気性菌)
クリダマシリン
ミノサイクリン(グラム陽性菌、MRSA、非定型病原体)
ミノペン

重症
(感染症の存在が生命予後に重大な影響がある場合)

標準薬
第3世代セフェム
モダシン、ワイスタール etc
第4世代セフェム
マキシピーム、ファーストシン
カルバベネム
チエナム、カルペニン、メロペン、オメガシン、フィニバックス
ニューキノロン
シプロキササン、パズクロス、クラビット



真菌感染	MRSA
ジフルカン	バンコマイシン
アンコチル	タゴシッド
アムビゾーム	ハベカシン
イトリゾール	リファンピシン(リファジン)
プロジフ	バクタ
ファンギゾン	ミノマイシン(ミノペン)
ファンガード	ザイボックス
ブイフェンド	

効果不十分時、移植等免疫不全状態の症例に追加を検討する薬剤

原因細菌別抗菌薬選択

以下に、一般的な細菌に対する抗菌薬の選択例を示す。

<経口薬>

① 肺炎球菌性肺炎

尿中抗原、グラム染色などの迅速診断が有用。

ペニシリン系経口抗菌薬(高用量が望ましい*)

呼吸器キノロン[†]

ケトライド[‡]

* 例: AMPC 1.5g~2g

[†]: 呼吸器キノロン: トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシン、レボフロキサシン(高用量)

[‡]: ペニシリン耐性肺炎球菌が疑われる場合に選択

ペニシリン耐性、低感受性肺炎球菌を疑う条件: 65 歳以上、アルコール多飲、血培陰性肺炎球菌肺炎、幼児と同居している、あるいは幼児と接触する機会が多い、3 ヶ月以内のβ-ラクタム系抗菌薬の投与を受けた患者

② インフルエンザ菌

グラム染色による迅速診断が有用。

β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系経口抗菌薬

第2、3世代セフェム系経口抗菌薬

ニューキノロン系経口抗菌薬

③ クレブシエラ菌

グラム染色による迅速診断が有用。

β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系経口抗菌薬

第2、3世代セフェム系経口抗菌薬

ニューキノロン系経口抗菌薬

④ 黄色ブドウ球菌

グラム染色による迅速診断が有用。MRSA の場合、好中球による貪食像の確認は MRSA 定着菌と原因菌との診断に有用と思われる。

β-ラクタマーゼ非産生株: ペニシリン系経口抗菌薬

β-ラクタマーゼ産生株: β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系経口抗菌薬

MRSA: ST 合剤、リファンピシン、リネゾリド、ミノサイクリン(感染制御部にご連絡ください)

④ モラクセラ・カタラーリス

グラム染色による迅速診断が有用。

マクロライド系経口抗菌薬

β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系経口抗菌薬

第2、3世代セフェム系経口抗菌薬

⑤ レンサ球菌(肺炎球菌以外)

グラム染色による迅速診断が有用であり、特に貪食像の確認が常在菌との鑑別に有用。

ペニシリン系経口抗菌薬

マクロライド系経口抗菌薬

⑥ 緑膿菌

グラム染色による迅速診断が有用。

治療開始はニューキノロン系経口抗菌薬。感受性判明後は感受性成績をみて抗菌薬を選択する

⑦ 嫌気性菌

グラム染色による迅速診断が有用。

ペニシリン系経口抗菌薬

β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系経口抗菌薬

ペネム系経口抗菌薬

⑧ レジオネラ

尿中抗原を用いた診断が簡便で有用

キノロン系経口抗菌薬

マクロライド系経口抗菌薬

リファンピシン

<注射薬>

① 肺炎球菌性肺炎

ペニシリン系注射用抗菌薬(高用量が望ましい。常用量の2~4倍)

CFTX、セフェム系第4世代

カルバペネム系注射用抗菌薬

グリコペプチド系注射用抗菌薬*

*バンコマイシンは保健適応あり

② インフルエンザ菌

ピペラシリン(PIPC)

β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系注射用抗菌薬

第2、3世代セフェム系注射用抗菌薬

また、中等症以上では、ニューキノロン系あるいはカルバペネム系抗菌薬も有用

③ クレブシエラ菌

β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系注射用抗菌薬

第2、3世代セフェム系注射用抗菌薬

また、中等症以上では、カルバペネム系あるいはニューキノロン系注射用抗菌薬も有用

④ 黄色ブドウ球菌

β -ラクタマーゼ非産生株: ペニシリン系注射用抗菌薬

β -ラクタマーゼ産生株: β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系注射用抗菌薬

第1世代セフェム系注射用抗菌薬

また、中等症以上では、第4世代セフェム系およびカルバペネム系薬も有効

MRSA: グリコペプチド系注射用抗菌薬、アルベカシン、ST 合剤、ミノサイクリン、リネゾリド(リネゾリド、アルベカシン、ST 合剤、リファンピシン、ミノサイクリンなど感受性を確認のうえ選択する)

⑤ モラクセラ・カタラーリス

β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系注射用抗菌薬

第2、3世代セフェム系注射用抗菌薬

⑥ レンサ球菌(肺炎球菌以外)

ペニシリン系注射用抗菌薬

⑦ 緑膿菌

抗緑膿菌性ペニシリン系注射用抗菌薬、

抗緑膿菌性第3、4世代セフェム系注射用抗菌薬

カルバペネム系注射用抗菌薬

ニューキノロン系抗菌薬注射用抗菌薬

のいずれかで、感受性のあるものを選択する。

原則として、アミノ配糖体系注射用抗菌薬を併用する。

⑧ 嫌気性菌

ペニシリン系注射用抗菌薬

クリンダマイシン

β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系注射用抗菌薬

カルバペネム系注射用抗菌薬

⑨ レジオネラ

レジオネラ肺炎と診断できれば、急速な病態の進行を考慮して、入院の上抗菌薬を投与することが望ましい。

キノロン系注射用抗菌薬 あるいは

マクロライド系注射用抗菌薬(エリスロマイシン) + RFP

<救命を優先する重症感染症>

検体採取の後、速やかにほとんどの微生物をカバーする抗菌薬を迅速に投与する。

次にあげる1群と2群の抗菌薬から、患者病態に合わせて抗菌薬を選択し、併用する。

原因微生物が判明した場合は抗菌薬を絞って投与。3日間で改善が見られない場合は、さらに原因微生物を検索しながら、抗菌薬の変更を検討する。

1群

カルバペネム系注射用抗菌薬

第4世代セフェム系注射用抗菌薬＋克林ダマイシン

第3世代セフェム系注射用抗菌薬＋克林ダマイシン

モノバクタム系注射用抗菌薬＋克林ダマイシン

グリコペプチド系注射用抗菌薬＋アミノ配糖体系注射用抗菌薬

2群

マクロライド系抗菌薬

テトラサイクリン系抗菌薬

キノロン系抗菌薬

補足:臓器移行性

- 肝臓移行性(代謝・排泄)の良い薬剤** セフォペラゾン(CPZ) セフトリアキソン(CTRX)
クリンダマイシン(GLDM)ミノサイクリン(MINO)
リファンピシン(RFP)
- 髄液移行の良好な薬剤** アンピシリン(ABPC) セフトキシム(CTX)
セフトリアキソン(CTRX) セフトジジム(GAZ)
メロペネム(MEPM) クロラムフェニコール(CP)
- 腎障害時に投与量の調整が必要な代表的な薬剤** バンコマイシン(VCM)
ゲンタマイシン(GM)
テイコプラニン(TEIC)セファゾリン(CEZ)

腎障害、肝障害時の抗菌薬の調節

A 腎障害

毒性域－治療域 クレアチニン・クリアランスに応じて投与量を決定する

1. 腎障害時の Loading dose (初回増量投与)と維持量:腎排泄性の薬剤は loading dose が必要な場合は通常量と同じ量を投与する。維持量と投与間隔を Ccr によって変更する。
Ccr 40～60ml/min 投与量 1/2 投与間隔は通常と同じ
Ccr 10～40ml/min 投与量 1/2 投与間隔を2倍に延長
肝臓排泄性の抗菌薬を選択する
2. アミノ配糖体系:毒性域と治療域が狭く、かつ腎毒性がある。一日一回投与が腎毒性を軽減する。ただし、腸球菌による心内膜炎のみは唯一の例外で8時間おきに投与する。アミノ配糖体による尿細管障害を発見する最もよい方法は尿細管円柱(上皮円柱)の定量である。

B 肝障害

Ccr のような指標がない。軽度から中等度の肝機能障害では肝排泄性の抗菌薬の量の調整は不要。高度の障害の場合は、肝排泄型の薬剤の投与量を調整するか、腎排泄型の抗菌薬を選択する

抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策について

初回投与時に

1. アレルギー歴、薬物によるアレルギー歴、抗菌薬によるアレルギー歴について問診を確実にしない、カルテに記載する
2. 患者さんにアナフィラキシーの予兆となる症状*を説明し、異常を自覚した場合はコールするように説明する。
3. 点滴注入後、5分間様子を観察し、アナフィラキシーを予見させる自覚症状*のないことを確認する。なんらかの異常を訴えた場合には速やかに注射を中止する
4. 15分後に再度観察を行なう

* 投与時の観察項目と患者への自覚症状の説明

即時型アレルギー反応を疑わせるものとして、注射局所の反応では、注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、膨疹、疼痛、掻痒感 などがあり、全身反応としてはしびれ感、熱感、頭痛、眩暈、耳鳴り、不安、頻脈、血圧低下、不快感、口内・咽喉部違和感、口渇、咳嗽、喘鳴、腹部蠕動、発汗、悪寒、発疹、などがある。