



ILOHA

ILOHA128 適正使用の考え方 復習問題解説

2018年4月9日

講義に関して、復習問題を作りました。必ずしも講義中に説明していないものも含まれます。

なお、本問題は金子の責任で作成しております。

1. ペニシリン系薬について正しいのはどれか。
 - a 近年ペニシリン耐性の梅毒が増加傾向にある。
 - b アンピシリンは抗緑膿菌作用を有する。
 - c メチシリンはブドウ球菌のペニシリナーゼにより分解されやすい。
 - d ピペラシリンはβ-ラクタマーゼ非産生インフルエンザ菌 (BLNAR) にも有効である。
 - e ペニシリン系薬は、伝染性単核球症にも有効である。

解答

c

解説

梅毒は培養法が確立していないため、耐性菌の検出はできないが、現時点ではペニシリンが無効な症例は報告されておらず、梅毒に対してはペニシリン系薬が第一選択となる。アレルギー等でペニシリンが使えない場合には、マクロライド系薬のアジスロマイシンが推奨される。

アンピシリンは半合成ペニシリンであり、アミノ基を付加することで一部のグラム陰性菌 (インフルエンザ菌や大腸菌) にもスペクトルが拡大した。しかしながら、抗緑膿菌作用はなく、抗緑膿菌作用を有するペニシリン系薬として治療に使用されるのはピペラシリンのみである。ピペラシリンは、BLNAR にも有効であるが、β-ラクタマーゼにより分解されるため、BLPAR や BLPACR には無効で

ある。タゾバクタムとの合剤である

PIPC/TAZ は、BLPAR や BLPACR にも有効性が期待できる。

伝染性単核球症では、ペニシリンアレルギーが出現しやすいため、原則として禁忌である。伝染性単核球症は、ペニシリンが第一選択となる A 群溶連菌による咽頭炎に症状が類似するため、鑑別が重要である。鑑別法として、Centor 基準が知られているが、近年では、それに加えて A 群溶連菌のイムノクロマト法が利用可能となり、有用なツールとなっている。

2. ペニシリン系薬について正しいのはどれか。
 - a ペニシリン G はグラム陽性菌のみに有効である。
 - b ペニシリン G は半合成のペニシリンである。
 - c アミノベンジルペニシリンは、緑膿菌にも有効である。
 - d ピペラシリンは基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼでも分解されない。
 - e メチシリンは日本で治療に使うことができない。

解答

e

解説

ペニシリン G は、主にグラム陽性菌に有効であるが、梅毒にも有効である。

ペニシリン G は、天然化合物である。

アミノベンジルペニシリン (=アンピシリン、ABPC) は緑膿菌には無効。

基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) は、Ambler 分類の class A で、本来ペニシリナーゼ*であり、ピペラシリン



(PIPC) も分解する。タゾバクタム (TAZ) で阻害されるため、PIPC/TAZ は有効性が期待できる (ただし、尿路のように濃度が高くなる場合)。

メチシリンは MRSA の基準となっているが、日本では使用できない。MSSA に対する抗菌薬としては、β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリンや第一世代セフェムが用いられる。

*ESBL とは、ほとんどが Class A に属し、本来ペニシリナーゼであったものが点突然変異により、広域セファロスポリン系薬にまで基質が拡張した β-ラクタマーゼを指す。しかしながら、親となるペニシリナーゼが分かっていないものが存在する。TEM 型や SHV 型の ESBL は、親となるペニシリナーゼが分かっているが、CTX-M 型は親となるペニシリナーゼが分かっていない。そのため、CTX-M を ESBL とすべきかどうか意見が分かれるが、現時点では ESBL として扱われている。

3. インフルエンザ菌の β-ラクタム耐性について正しいのはどれか。2 つ選べ。

- a β-ラクタマーゼ産生菌が産生する β-ラクタマーゼは Ambler 分類の Class C である。
- b カルバペネム系薬にも耐性傾向にある。
- c キノロン系薬にも耐性傾向にある。
- d β-ラクタマーゼ産生と PBP3 の変異によるものが知られている。
- e アンピシリン感受性菌 (BLNAS) は 50%未満である。

解答

d,e

解説

β-ラクタマーゼ産生菌 (BLPAR および BLPACR) が産生する β-ラクタマーゼは、TEM 型や ROB1 型で、class A に属する。

現時点では、カルバペネム系薬やキノロン系薬が有効である。

β-ラクタマーゼ産生と PBP3 の変異によるものが知られている。

アンピシリン感受性菌 (BLNAS) は 30% を下回るという報告もある¹⁾。

1 福岡史奈他. 当院における ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* の検出状況と薬剤感受性について. 日本臨床微生物学雑誌. 24(3):43-9, 2014.

4. β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) について正しいのはどれか。

- a β-ラクタム系薬は全て無効である。
- b アモキシシリン/クラブラン酸が有効である。
- c バンコマイシンが有効である。
- d 日本で分離されるインフルエンザ菌の約 10% を占める。
- e ピペラシリンが有効である。

解答

e

解説

β-ラクタム系薬では、アモキシシリン/クラブラン酸は無効で、ピペラシリン、第 3 世代セフェム系薬やカルバペネム系薬が有効である。50%以上が BLNAR との報告もある。バンコマイシンはグラム陰性菌には原則無効。

5. 第 3 世代セファロスポリン系薬について正しいのはどれか。

- a セフトリアキソンはセフトジジムよりも血中半減期 ($T_{1/2}$) が短い。
- b セフトリアキソンはメチシリン感受性黄色ブドウ球菌にも有効である。
- c セフトリアキソンは緑膿菌にも有効である。
- d セフトジジムは BLNAR には無効である。



- e セフトジジムはモラクセラ・カタラーリスが産生するβ-ラクタマーゼにより分解される。

解答

- b
解説

セフトリアキソンは、半減期が長いことが特徴である。緑膿菌に対する抗菌力はないが、MSSA に対しては第一世代セファロsporin系薬と同等の抗菌力を有する。

セフトジジムは抗緑膿菌作用を有し、グラム陰性菌に強い。BLNAR にも有効である。ただし、MSSA に対する抗菌力は弱い。

モラクセラ・カタラーリスは90%以上がβ-ラクタマーゼを産生する。同菌が産生するβ-ラクタマーゼは、Class A のペニシリナーゼであるため、セフトジジムを分解できない。また、スルバクタムやクラブラン酸で阻害されるため、β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬が有効である。

6. 以下の抗菌薬の説明について正しいのはどれか。

- a セフトリアキソンは緑膿菌にも有効である。
b タゾバクタムは、β-ラクタマーゼと可逆的に結合する。
c セフェピムは、抗緑膿菌作用を有する。
d メロペネムは、ESBL 産生菌には無効である。
e バンコマイシンは嫌気性菌には無効である。

解答

- d
解説

この問題では、適正使用に注意が必要な広域抗菌薬と抗 MRSA 薬を中心に取り上げた。

広域、狭域は、元来相対的な表現であり、広域抗菌薬の明確な定義はない。広域抗菌薬としてまず頭に浮かぶのはカルバペネム系薬

とフルオロキノロン系薬であり、まず異論はないだろう。しかしながら、以下の理由により、第4世代セフェムやピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ) も広域抗菌薬の範疇に含めてよいだろう。第4世代セフェムは、ESBL 産生菌や嫌気性菌にこそあまり強くないが、グラム陽性菌から、緑膿菌を含むグラム陰性菌まで広くカバーしており、スペクトルだけを見ればカルバペネムと比べてそれほど遜色ない。また、PIPC/TAZ も、抗緑膿菌作用のあるペニシリンである PIPC とβ-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムとの合剤である。タゾバクタムは、β-ラクタマーゼと不可逆的に結合する。

セフトリアキソンは、第三世代セファロsporinのうち、抗緑膿菌作用のない抗菌薬である。半減期が長く、一般的なβ-ラクタム系薬は通常1日3~4回の投与が必要であるが、セフトリアキソンの場合、1日1回投与でも有効性が期待できる。広域の範疇には含まれないことが多いが、使用頻度の高い抗菌薬であり、特徴を知っておく必要がある。

バンコマイシンは、抗 MRSA 薬の代表であり、グラム陽性菌には強い抗菌作用を有する。一般に、グラム陰性菌には無効である。MRSA のほか、腸球菌や *C. difficile* による偽膜性腸炎に使用される。現時点では、日本でバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

(VRSA) は検出されていないが、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は増加傾向にあり、注意すべき耐性菌の一つである。

7. 第4世代セファロsporin系薬とカルバペネム系薬について正しいのはどれか。

- a 第4世代セファロsporin系薬は抗緑膿菌作用がない。
b カルバペネム系薬は第4世代セファロsporin系薬に比べて、嫌気性菌に対する抗菌力が弱い。



- c 第4世代セファロスポリン系薬は黄色ブドウ球菌が産生するペニシリナーゼによって分解される。
- d カルバペネム系薬は AmpC 型セファロスポリナーゼによって分解される。
- e 第4世代セファロスポリン系薬はメタロβ-ラクタマーゼによって分解される。

解答

- e
- 解説

第4世代セファロスポリン系薬とカルバペネム系薬は、他のβ-ラクタム系薬に比べて、スペクトルが広く、適正な使用が重要であり、特性を理解する必要がある。

第4世代セファロスポリン系薬は、黄色ブドウ球菌が産生するペニシリナーゼで分解されないため MSSA にも有効である。また、抗緑膿菌作用も有する。カルバペネム系薬に比べて、嫌気性菌に対する抗菌力が弱い。

カルバペネム系薬は AmpC 型セファロスポリナーゼにも安定である。

メタロβ-ラクタマーゼは、カルバペネム系薬を含むほとんど全てのβ-ラクタム系薬を分解する。

- 8. バイオアベイラビリティについて正しいのはどれか。
 - a バイオアベイラビリティは低いほど経口投与に適している。
 - b 第三世代セフェムは、一般にバイオアベイラビリティが低い。
 - c バイオアベイラビリティが高いほど、組織移行性が高い。
 - d バイオアベイラビリティが低いほど、副作用が少ない。
 - e 抗ウイルス薬のバイオアベイラビリティは0である。

解答

- b
- 解説

バイオアベイラビリティの意味が分かれば簡単な問題である。組織移行性や副作用とは、基本的には関係がない。

バイオアベイラビリティは、平たく説明すれば、内服した時の利用効率であり、内服に適しているかどうかの目安となる。アミノグリコシド系やグリコペプチド系はほぼ0であるため、内服はしない。ただし、バイオアベイラビリティが0であることを逆に利用して、消化管感染症、特に *C. difficile* による偽膜性腸炎の治療薬として内服で用いられる。

バイオアベイラビリティは0ではないものの、第三世代セファロスポリン系薬は、総じてバイオアベイラビリティが低く（20%弱）、DU（だいたいうんこ）とも呼ばれている。

- 9. 抗菌薬の適正使用について正しいのはどれか。
 - a AUD の値は大きいほどよい。
 - b DOT の値は大きいほどよい。
 - c 総使用量が同じ場合、DDD の値が大きいほど AUD は小さくなる。
 - d Antimicrobial Stewardship Team (AST) の構成メンバーは、医師と薬剤師のみである。
 - e Antimicrobial Stewardship の活動は、抗菌薬の適正使用に限定されている。

解答

- c
- 解説

抗菌薬の適正使用の目的は、個人の防御（目の前の患者を救う）だけではなく、集団の防御（耐性菌の出現の抑制）も目的としている。個人の防御と集団の防御は、極論すれば、全く逆の手段である。個人を防御するためには抗菌薬を使う必要があり、一方、集団を防御するためには抗菌薬を使ってはならない。一見二律背反的なことを両立させようとしているのが抗菌薬の適正使用である。



従来は、治療薬の選択について、各医師に任されてきたが、近年は、感染症に限らず、ガイドラインが推奨されてきた。感染症以外の分野では、通常不適切な治療は個人に対する不利益が問題となるが、感染症分野では耐性菌の蔓延という集団への不利益も問題となっている。世界規模での耐性菌の蔓延とそれに伴う死亡の増加が懸念され、2015年にはグローバルアクションプラン、2016年には日本でのAMRアクションプランが策定された。

その中で、特に注目されている活動がAntimicrobial Stewardshipである。ASは、単なる抗菌薬の適切な使用にとどまらず、ワクチンや環境整備など、多面的な活動となっている。医師の枠にとらわれない多職種連携という考え方もASにおける重要点である。

AUDやDOTのみでは、適正の判断が難しいことから、近年新たな指標として、SAAR (Standardized Antimicrobial Administration Ratio) やAHI (antibiotic heterogeneity index) が提案されている。

SAARとは、抗菌薬使用量の標準化を目的としてCDCが開発した新しい指標である。予測値と実測値の比であり、1より大きければ(標準よりも)過剰な抗菌薬の使用であることを示している^{1,2}。

AHIは、抗菌薬の使い分けを評価するための新しい指標である。抗菌薬ミキシング(使い分け)により、耐性菌の減少が期待できるとの報告もある³。

- 1 van Santen KL et al. The Standardized Antimicrobial Administration Ratio: A New Metric for Measuring and Comparing Antibiotic Use. Clin Infect Dis. [Epub ahead of print]
- 2 Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module
<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf>

- 3 Takesue Y et al. Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. J Hosp Infect. 2010. 75(1):28-32.
10. アルベカシンのPK/PDについて正しいのはどれか。
 - a MRSAの菌血症ではトラフを2 µg/mL以上に維持する必要がある。
 - b 副作用を抑制するためにはピークを10 µg/mL以下に維持する必要がある。
 - c MRSA肺炎ではtime above MICを50%以上に維持する必要がある。
 - d 静脈内投与よりも筋肉内投与の方がAUCが大きくなる。
 - e 腎機能が低下すると血中半減期(T_{1/2})が長くなる。

解答

e
解説

副作用軽減のため、トラフは2 µg/mL以下にする。また、濃度依存性の抗菌薬であり、time above MICはあまり影響せず、有効性を発揮するにはピークが重要で、10 µg/mL以上にする。AUCは静脈内投与の方が大きくなる。腎排泄であり、腎機能に影響するとともに、腎機能に影響される。腎機能が低下すると血中半減期(T_{1/2})が長くなる¹。

- 1 ハベカシン注射液 25mg/ ハベカシン注射液 75mg/ ハベカシン注射液 100mg/ ハベカシン注射液 200mg
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6119400A1069_1_09/
11. 抗真菌薬について正しいのはどれか。
 - a フォスフルコナゾールはフルコナゾールに比較してバイオアベイラビリティが高い。



- b イトラコナゾールはボリコナゾールのプロドラッグである。
- c ボリコナゾールは TDM が必要である。
- d フルコナゾールはアムホテリシン B に比べて選択毒性が低い。
- e *Candida glabrata* はミカファンギンに自然耐性を示す。

解答

- c
解答

フォスフルコナゾールはフルコナゾールのプロドラッグで、フルコナゾールに比べて、水溶性が 10 倍以上高く、ボラスでの投与が可能となった。

ボリコナゾールは、CYP2C19 や CYP3A4、CYP2C9 によって代謝されるが、個人差が大きく、血中濃度が予測しにくい。特に、日本人の約 20% が CYP2C19 欠損者 (poor metabolizer) で、血中濃度が上昇しやすい¹。そのため、抗真菌薬では唯一 TDM が必要である。

フルコナゾールは、極めて安全な薬で、ほとんど副作用がない。つまり、選択毒性が高

い。一方、アムホテリシン B は有効性も高いが、ヒトに対する毒性も高く、選択毒性は低い。

Candida glabrata は、近年ミカファンギン耐性が報告されているが、二次耐性であり、自然耐性ではない。*C. krusei* は、フルコナゾールに自然耐性を示すが、ボリコナゾールは有効である。*C. lusitaniae* や *C.*

guilliermondii は、ポリエン系薬に自然耐性を示す²。

- 1 木村匡男他. CYP2C19 遺伝子解析結果からみたボリコナゾール血中濃度モニタリングの臨床的意義. *Jpn J Antibiot.* 63(3):255-64, 2010.
- 2 山口英世. 真菌の薬剤耐性化の現状は? そして今後は? モダンメディア. 56(6):119-138, 2010.

大阪市立大学大学院医学研究科 細菌学

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/index.shtml>

