

3. 高齢者における抗菌薬の考え方, 使い方 点滴薬編

山本 舜悟

要約 高齢者では腎機能障害に注意し, 腎排泄型の抗菌薬では投与量を調節する必要がある. なるべく腎機能障害の少ない抗菌薬を選択する方がよい. β ラクタム系抗菌薬を使用する場合には, 適切な投与回数を守ることが効果を引き出すために必要である. カルバペネム系抗菌薬は万能ではない. 終末期医療における抗菌薬使用でも, 目標は何なのかを明確にしておく.

Key words : 腎排泄型抗菌薬, 時間依存性抗菌薬, 濃度依存性抗菌薬, 血中濃度モニタリング, 終末期医療

(日老医誌 2011; 48: 457-460)

腎機能に注意

高齢者の抗菌薬治療を考える際, 経口薬の吸収の低下や代謝能の低下, 薬物の体内分布の変化が影響する. 中でも, 若年者と比べて最も配慮すべきは腎機能の低下である. 腎臓に基礎疾患のある患者ではもちろんのこと, 加齢による生理的な腎機能の低下に注意する必要がある. 血清クレアチニン値が見かけ上正常範囲内でも, 年齢を考慮すると腎機能低下が明らかであることは近年強調されているところである. 腎排泄型の抗菌薬を投与する前には, Cockcroft-Gault の式や eGFR の推定式を用いて, 腎機能を推定し, 投与量を調節する. 注射用抗菌薬の多くは腎排泄型であり, 腎機能による調節が必要である. 肝排泄型で腎機能による調節が不要の注射用抗菌薬は数が少なく, こちらを覚えておいてそれ以外は調節が必要と考えておくのがよい (表1). また, 複数の選択肢がある場合には, 腎機能障害の少ない抗菌薬を選択する方がよい.

逆に肝不全のある場合には, これら肝排泄型の抗菌薬は肝機能によって減量が必要になる. ただし, 肝機能については, 腎機能のように簡便に使用できる指標がないのが現状である. 重度肝機能障害, 肝不全のある患者では, なるべく腎排泄型の抗菌薬を使用しておく方がよいだろう.

 β ラクタム系抗菌薬は投与回数が大事

抗菌薬は, 薬理作用の発揮の仕方から時間依存性と濃度依存性の2つに大きく分けられる.

時間依存性の薬剤は, 抗菌薬の血中濃度が MIC (最小発育阻止濃度) よりも高い時間が長ければ長いほど効果が高い. ペニシリン系やセファロスポリン系, カルバペネム系などの β ラクタム系抗菌薬が代表的なものである. 血中濃度を長く保つためには, 1回投与量を増やすよりも頻回投与が必要になる. 国内で承認されている β ラクタム剤の添付文書に記載されている用量, 用法は「1日2回点滴」となっているものが多いが, 薬理学的には理にかなっていないことがしばしばである. 腎機能が正常であれば, ペニシリン系では1日4~6回投与, セファロスポリン系, カルバペネム系では1日3~4回の投与が必要になる. これらの抗菌薬は投与量を増やしても, 適切な投与回数を守らなければ, 効果を最大限に引き出すことは困難である (図1).

これに対して濃度依存性の薬剤は, 抗菌薬の濃度が高

表1 肝排泄型で調節不要の注射用抗菌薬, 抗真菌薬

これ以外は腎機能による調節が必要である.

セフトリアキソン
 クロラムフェニコール
 クリンダマイシン
 リネゾリド
 ミノサイクリン
 ミカファンギン

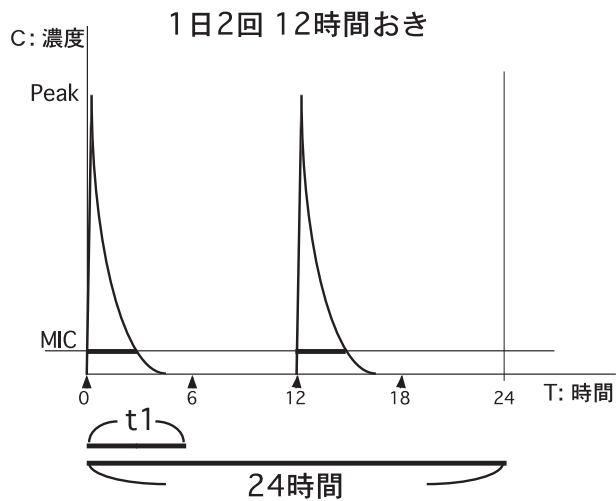


図 1-a 時間依存性の抗菌薬は血中濃度が MIC を超えている時間が大事
(図 1a-c 亀田総合病院細川直登先生作成)

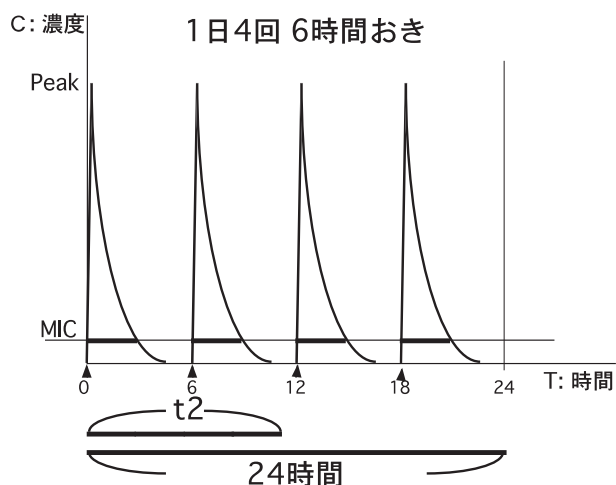


図 1-b 投与回数を倍にした場合

ければ高い方がより効果が高い。フルオロキノロン系やアミノグリコシド系が代表的なものである。血中濃度を上げるためには、十分な1回投与量が大切になり、分割投与はしない(シプロフロキサシンは半減期がやや短いため、1日2回投与である。アミノグリコシドは感染性心内膜炎や発熱性好中球減少症で投与する場合は分割投与する場合もある)。

特に在宅医療で点滴の抗菌薬治療が必要になった場合、半減期の長いセフトリアキソンは1日1回投与で重宝する。市中発症の肺炎や尿路感染症の主な原因菌に有効だが、緑膿菌に対する活性がないことは知っておく必要がある。

最近注射薬が認可されたレボフロキサシンも1日1回

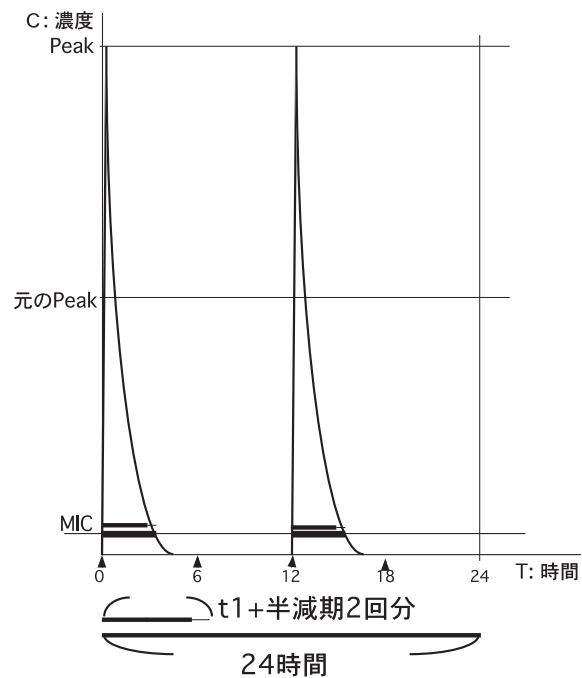


図 1-c 1回投与量を倍にした場合

投与が原則である。肺炎球菌や腸内細菌属、マイコプラズマ、クラミドフィラ、レジオネラに対し有効であり、非常に広域なスペクトラムを有するが、使用量の増加に伴い、近年では大腸菌やクレブシエラといった腸内細菌属への耐性が増加傾向である。また、抗結核作用もあり、乱用により結核診断の遅れにつながったという報告もある。出来れば切り札的にとっておきたい薬剤である。また、経口薬は腸管吸収が良好であり、内服できる患者に対しては経口薬を優先して使用するべきである。

アミノグリコシド系抗菌薬(ゲンタマイシン、アミカシン、トブラマイシンなど)もPK/PD的には1日1回投与の方が有効性は高く、副作用が少なくなるとされる。とはいえ、適正使用には適切な血中濃度モニタリングが必要になるため、在宅医療では使用しづらい。

カルバペネム系抗菌薬の使用上の注意

カルバペネム系抗菌薬は非常に広域であるため、感染源や原因微生物の特定ができていない場合に「とりあえず」用いられがちである。多くの場合、それで治療がうまくいってしまうだろうが、カルバペネムも決して万能の抗菌薬ではない。カルバペネムがカバーしない微生物を認識しておくこと、治療開始前に原因微生物を推定することが落とし穴に落ちないために必要になる。「Aという道具を使えばこれほどまでに素晴らしいことができる」ということを知っているだけでは片手落ちであり、

表2 カルバペネム系抗菌薬がカバーしない主な細菌

グラム陽性菌	MRSA, コアグラウゼ陰性ブドウ球菌, 腸球菌, <i>Clostridium difficile</i>
グラム陰性菌	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , 多剤耐性緑膿菌, 多剤耐性アシネトバクター
抗酸菌	結核菌
細胞壁を持たない細菌	クラミドフィラ, マイコプラズマ, レジオネラ, リケッチア

「A という道具でできないこと」を知ってはじめて, その道具を使いこなせると言える (表2).

2010年にはカルバペネム耐性アシネトバクターのアウトブレイクが問題になった事例があったが, それまでも多剤耐性緑膿菌のアウトブレイクはしばしば問題になっていた. 決して新しい問題ではなく, すでに「最後の切り札」としての切れ味は落ち始めている. どんなに広域な抗菌薬も使用すれば使用するほど耐性菌は出現してくる. どうしても初期治療を外せない重症例では使用せざるを得ないことが多いが, そのような場面でこそ治療開始前に各種培養 (血液培養2セット以上, 尿培養, その他必要に応じて痰培養や髄液培養など) を提出しておき, 原因菌が判明した後は徒に続けず, 適切に de-escalation を行って乱用を避けたい. 「最後の切り札」としての切れ味を温存できるかどうかは日常診療の地道な積み重ねにある.

嫌気性菌にはクリンダマイシンでよいか?

嫌気性菌といえばクリンダマイシンと記憶している人を時々見かけるが, *Bacteroides* 属など横隔膜下の嫌気性菌に対するクリンダマイシンの耐性化が進んでいる. 日本嫌気性菌感染症研究会によるガイドラインによると *Bacteroides fragilis* に対するクリンダマイシンの感受性率は37.1%であり, もはや第一選択薬としては使用できない¹⁾.

一方で, カルバペネム系抗菌薬は横隔膜下の嫌気性菌をよくカバーする. カルバペネムにクリンダマイシンを併用することはほとんどの場合意味がない (例外は毒素ショック症候群で蛋白合成阻害作用を期待する場合).

バンコマイシンの使用上の注意

バンコマイシンはMRSAをはじめとして, ほとんどのグラム陽性球菌に効果がある薬剤であるが, 抗菌力はβラクタム剤に比べると強いとは言えない. MSSA 菌血症の治療でバンコマイシンとセファゾリンを比較した場合, バンコマイシンの方が有意に治療失敗が多かったという報告がある. スペクトラムの広さと抗菌力の強さは

一致しないという好例である. MSSA と判明すれば, セファゾリンなどβラクタム剤に変更するべきである²⁾.

バンコマイシンを使用する際には点滴速度が速すぎるとレッド・マン症候群を起こすことがあり, 1g 点滴するのに最低1時間はかけるべきである (できれば0.5g あたり1時間かけた方がよい).

副作用としては腎機能障害が有名であるが, これは開発当初の製剤に不純物が多く腎障害が多かったことで過剰に認識されているくらいがある. 現在でもバンコマイシンで腎障害をきたすことはあるが, 血中濃度モニタリングをしながら使用すれば腎障害発現リスクを減らすことができる. ただし, NSAIDs やアミノグリコシドといった腎毒性のある薬剤を併用していたり, 脱水や利尿剤投与など腎血流が減るような状態があったりすれば, 腎障害が起こりやすくなるため, バンコマイシンを使用する際には可能な限りそのような要因を取り除いておきたい.

終末期医療における抗菌薬の役割

進行癌の終末期医療における抗菌薬の役割は限定的である. 患者が発熱していて苦しんでいたら苦痛を緩和してあげたいというのは医療者にとってはごく普通的心情ではあるが, 抗菌薬で常にこれを達成できるとは限らない. Reinbolt らの報告によれば, このような患者において, 感染症の存在及び抗菌薬の使用は生存日数に影響を与えなかった. 症状緩和にいくらか有用であったが, 抗菌薬に反応しやすかったのは, 尿路感染症のみであった. 呼吸器, 口腔/咽頭, 皮膚/皮下, 血流感染症では抗菌薬に反応した例は半数を下回るものが多かった³⁾. どんな抗菌薬にも副作用はある. 比較的多いものとしては吐き気や下痢, 腹痛, 皮疹などである. 効果がなければよかれと思って投与した抗菌薬がかえって患者を苦しめることになりかねない. 終末期医療においても, 何を目標に抗菌薬を使用するのかは, 常に意識しておく必要がある.

参考文献

- 1) 日本化学療法学会, 日本嫌気性菌感染症研究会: 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン<2007>, 協和企画, 2007.
- 2) Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al: Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (2): 190-196.
- 3) Reinbolt RE, Shenk AM, White PH, Navari RM: Symptomatic Treatment of Infections in Patients with Advanced Cancer Receiving Hospice Care. *Journal of Pain and Symptom Management* 2005; 30 (2): 175-182.

理解を深める問題

問題1. ある患者の腎盂腎炎の治療でセフトキシム選択した。投与量を決定する上で、最も必要性の低いパラメーターは次のうちどれか。1つ選べ。

- a 血清 Cre 値
- b 体重
- c 年齢
- d 性別
- e 血清 CRP 値

問題2. 腎機能正常な患者の抗菌薬を投与する上で適切なものはどれか。1つ選べ。

- a ピペラシリンを選択しようとしたが、1日4回の投与は病棟看護師から不満がでたので、1回投与量を倍にして1日2回投与にした。
- b ゲンタマイシンを投与する際、1日80~120mg(力価)を2~3回に分割して点滴静注し、添付文書通りの投与量なので、血中濃度モニタリングを行わなかった。
- c 点滴用のレボフロキサシン500mgを投与する際に、内服薬で以前1日3回に分割していたために、2回に分けて点滴するように指示した。
- d 肺炎球菌肺炎の治療にセフトリアキソン1日1回1g点滴投与を行った。
- e 敗血症性ショックの患者で、重症なのでイミペネム・シラスチンを選択し、1日2回投与を行った。

問題3. 次のうち不適切なものを2つ選べ。

- a 重症肺炎なので、メロペネム単独で治療を行った。
- b 重症の誤嚥性肺炎なので、メロペネムに加えて、嫌気性菌をカバーするためにクリンダマイシンを併用した。
- c A群溶血性連鎖球菌による壊死性筋膜炎に対して、ペニシリンGにクリンダマイシンを併用した。
- d 市中肺炎に対してメロペネムで治療を開始したが、喀痰培養の結果ペニシリン感受性肺炎球菌と判明し、患者の状態も軽快傾向だったため、ペニシリンGに変更した。
- e ドリベネム投与中の患者が発熱、下痢を生じたので、*Clostridium difficile* 感染症を疑い、便のCDトキシン検査を提出した。

問題4. 次のうち適切なものを2つ選べ。

- a 術前投与にバンコマイシンを選択したが、投与が遅れてしまい、執刀まで時間がなかったために急速静注した。
- b メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)にセファゾリンを使うとメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に変化するので、原因菌がMSSAと判明した後もバンコマイシンを継続した。
- c 腰痛のためにジクロフェナクを内服していた患者にバンコマイシンを使用するため、鎮痛薬をアセトアミノフェンに変更した。
- d 血中濃度モニタリングによりバンコマイシンの投与量を調節しながら使用した。
- e バンコマイシンの腎毒性を軽減するために利尿剤を併用した。

問題5. 進行胃癌、肝転移のある患者が発熱し、腎盂腎炎と考えセフトリアキソンを使用した。5日たっても解熱しなかった。患者の状態は発熱のみで悪化はしていない。次のうち不適切なものはどれか。2つ選べ。

- a 熱が下がらないのは耐性菌のせいだと考え、メロペネムに変更した。
- b 薬剤熱を考え、中止可能な薬剤について検討した。
- c 腫瘍熱を考え、解熱剤を投与した。
- d 尿検査、尿培養を再度採取した。
- e 熱が下がらないのは耐性菌のせいだと考え、アミカシンを追加した。