

抗菌薬耐性菌 (Anti-Microbial Resistant) - ②

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

<https://l-hospitalier.github.io>

2018.3

【カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)】2000 年以降カルバペネム耐性の腸内細菌科細菌 (大腸菌やクレブシエラ、プロテウス) が報告された。CRE は「悪夢の耐性菌」と呼ばれ恐れられている耐性菌で CRE の耐性機構、カルバペネマーゼですべての β ラクタム薬の分解酵素をもつ。インドで発見されたニューデリーメタロ β ラクタマーゼ 1 (NDM-1)、アメリカでクレブシエラ・ニューモニエから発見された KPC など。日本では IMP が多い。カルバペネマーゼの遺伝子はプラスミド上が多く拡散する。日本でもアウトブレイクあり 5 類全数 7 日。【インフルエンザ菌の BLNAR】現在 化膿性髄膜炎以外では PRSP BLNAR は大きな問題となっていないが今後高度耐性化の可能性はある。Kucers' 7 版には BLNAS(β -lactamase negative ampicillin sensitive)、BLPAR(- positive - resistance)、BLNAR、BLPACR(... ampicillin-clavulanate resistance) が記載。【多剤耐性アシネトバクター】特に多剤耐性アシネトバクター・バウマニ (multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii*; MDR-AB) によるアウトブレイク事例 (死亡例を含む) があり、日本では、MDR-AB などの耐性グラム陰性菌に対して治療薬の選択肢が欧米よりも少ない。2010/10 に日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会が「多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言」を発表、コリスチン、チゲサイクリンの早期導入を要望。【タイガシル (チゲサイクリン)】はミノマイシンに対する耐性機構を回避する目的で開発されたグリシルサイクリン系の新しい抗菌薬。適応は皮膚軟部組織感染症、腹腔感染症、肺炎。厚生省は 2010/09/30 の医薬品安全情報 Vol. 8 No. 20 でタイガシル投与患者では死亡率 4.0% (150/3,788) で他の抗菌薬の 3.0% (110/3,646) より死亡リスクが高いという FDA のデータを引用して医療従事者に注意を促した。

<表：感染症タイプ別死亡アウトカムの患者数>

感染症タイプ	['Tygacil'] 群での 死亡/全患者 (%)	対照抗生物質群での死 亡/全患者 (%)	リスク差* [95%信頼区 間]
cSSSI	12 / 834 (1.4%)	6 / 813 (0.7%)	0.7 [-0.3~1.7]
cIAI	42 / 1,382 (3.0%)	31 / 1,393 (2.2%)	0.8 [-0.4~2.0]
CAP	12 / 424 (2.8%)	11 / 422 (2.6%)	0.2 [-2.0~2.4]
HAP	66 / 467 (14.1%)	57 / 467 (12.2%)	1.9 [-2.4~6.3]
Non-VAP†	41 / 336 (12.2%)	42 / 345 (12.2%)	0.0 [-4.9~4.9]
VAP†	25 / 131 (19.1%)	15 / 122 (12.3%)	6.8 [-2.1~15.7]
RP	11 / 128 (8.6%)	2 / 43 (4.7%)	3.9 [-4.0~11.9]
DFI	7 / 553 (1.3%)	3 / 508 (0.6%)	0.7 [-0.5~1.8]
全体 (調整済み)	150 / 3,788 (4.0%)	110 / 3,646 (3.0%)	0.6 [0.1~1.2] **

cSSSI=complicated skin and skin structure infection: 複雑性皮膚・皮膚組織感染症; cIAI=complicated intra-abdominal infections: 複雑性腹腔内感染症; CAP=community-acquired pneumonia: 市中感染性肺炎; HAP=Hospital-acquired pneumonia: 院内感染性肺炎; VAP=ventilator-associated pneumonia: 人工呼吸器関連肺炎; RP=Resistant pathogens: 耐性病原菌; DFI=diabetic foot infection: 糖尿病性足感染症。

適応症ごとの死亡率の差は統計的に有意でないが、すべての感染症でタイガシルの死亡率が高く特に人工呼吸器関連肺炎で高い。タイガシルは人工呼吸器関連肺炎には容認し難い低い有効率と超過死亡率のため非承認。タイガシルは静菌的と考えられ^{*2}、死亡率の差の原因としては、承認された適応症ではタイガシルの治癒率は殺菌性の対照薬の治癒率とほぼ等しいが重度の感染症ではタイガシルの静菌的なメカニズムが不利に働くと考えられる。タイガシルはMRSA、MDR-AB、ESBL、カルバペネム耐性緑膿菌、他の多剤耐性菌にも幅広く有効であるが、メタ解析では有効率、死亡率とも不良の傾向があり、本邦での適応は『他の抗菌薬に耐性を示した、大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、アシネトバクター』に限られる。

Alvis Kucer (1933-2007) の "Kucers' The Use of Antibiotics" はオーストラリアの抗生剤の臨床使用に関する有名な本だが日本では原書が 5-8 万円でちょっと買えない。Web で読める箇所だけ拾い読み。^{*2}チゲサイクリンはグリシルサイクリンに分類されるテトラサイクリン系抗菌薬。組織移行性が極めて高く、血中濃度が低い静菌的抗菌薬で血漿中半減期は 36 時間、組織内半減期はその数倍、主に肝代謝。