

抗菌薬耐性 (AMR; Anti-microbial Resistance) - ②

<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。CRE の耐性機構はカルバペネマーゼ、すべてのβラクタム薬を分解する。インドでニューデリーメタロβラクタマーゼ 1 (NDM-1)、アメリカで KPC (klebsiella pneumoniae carbapenemase)、イタリアで VIM (Verona integrin-encoded metallo-β-lactamase)。日本は秋田で IMP (Imipenemase)。カルバペネマーゼの遺伝子はプラスミド上のものが多く接合で拡散する。日本でもアウトブレイクがあり 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¹⁾には BLNAS (β-lactamase negative ampicillin sensitive)、BLPAR (- positive - resistance)、BLNAR、BLPACR (... ampicillin-clavulanate resistance) が記載されている。【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の 4 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「手のひら返し」。タイガシル群では死亡率 4.0% (150/3,788) で他の抗菌薬群の 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>

医薬品安全情報 Vol. 8 No. 20

| 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】人工呼吸器関連肺炎で特に高い。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。本剤は静菌的^{*2}と考えられ死亡率差の原因は承認された適応症では本剤の治癒率は殺菌性の対照薬治癒率とほぼ等しいが、重度の感染症では本剤の静菌性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有効。しかしメタ解析^{*3}では有効率、死亡率とも不良の傾向で、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。

¹⁾ Alvis Kucer (1933-2007) の "Kucers' The Use of Antibiotics" はオーストラリアの抗生剤臨床使用の本だが日本では原書で 5-8 万もするの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。³⁾ メタ解析は文献発表された統計データを集約、再評価するものだが publication bias (有効データが査読により論文として採択、無効データは採録拒否されやすい) を逃れられない。