

# エンピック治療におけるアミノグリコシド

分野:感染

テーマ:治療

飯塚病院

総合診療科:PYG4 細川 旬

監修:山口 裕崇

# 症例

A. 外来通院可能だけど耐性菌

B. 市中発症で感染源不明の敗血症性ショック

C. 入院中で抗菌薬使用歴がある場合の敗血症性ショック

D. 耐性菌保菌者の尿路感染症による敗血症性ショック

## あなたには、 アミノグリコシドという選択肢がありますか?

## 今回の内容

#### ①「アミノグリコシド」とは

- ▶ 歴史•語源•化学式
- ▶ アミノグリコシドの種類
- ▶ スペクトラム / 作用機序
- ▶ 耐性について

#### ② アミノグリコシドの使い方を考える

- ▶ 移行性
- ▶ 副作用•禁忌
- ▶ アミノグリコシドの適応

#### ③ アミノグリコシドを投与する

- ▶ 投与方法
- ▶ 薬理学的特徴
- ▶ 症例

- ▶ 歴史•語源•化学式
- ▶ アミノグリコシドの種類
- ▶ スペクトラム / 作用機

#### 序

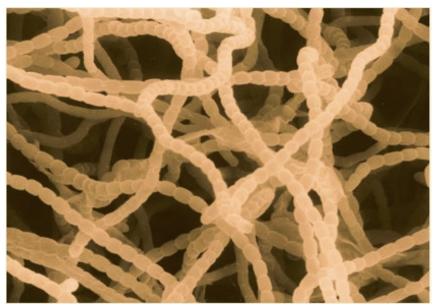
▶ 耐性について

#### < 歴史 >

最初のアミノグリコシドは1940年代に発見された。

- → 抗結核薬のストレプトマイシン(streptomycin)
- → ストレプトマイセス("Streptomyces")という真菌から得られた。



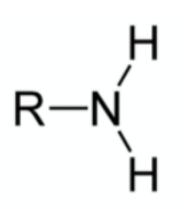


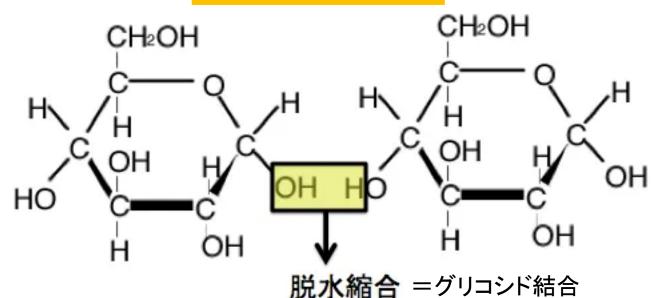
〈走査型電子顕微鏡写真〉

- \*ゲンタマイシンの綴は「gentamicin」
- → "Micromonospora"という真菌から得られるアミノグリコシドは「mycin」ではなく「micin」と書く
- → 昔の人が決めたらしい。

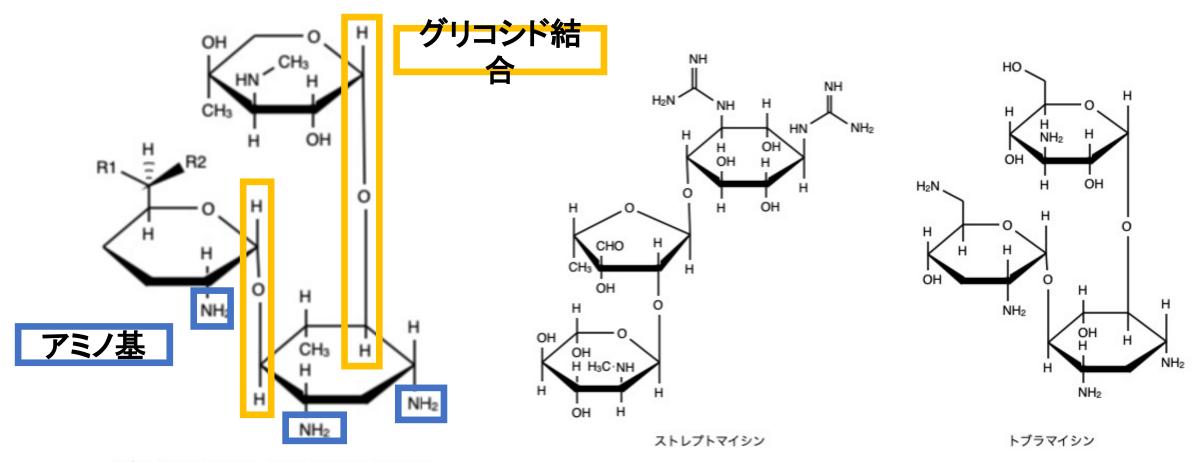
#### <語源・化学式>

- アミノグリコシド1分子はアミノ置換基を含む中心部の6員環にグリコシド結合した
  - 2つ以上の糖鎖から成っている。
- 「アミノグリコシド」という名前は「アミノ」基と「グリコシド」結合に由来する。アミノ基 グリコシド結合





#### < 語源・化学式 >



ゲンタマイシンC1 :R1=CH3 R2=NHCH3 ゲンタマイシンC2 :R1=CH3 R2=NH2 ゲンタマイシンC3 :R1=H R2=NH2

[Chambers HF. Aminoglycosides. In: Burunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2006:1155–1172.]

#### く アミノグリコシドの種類 >

- ▶ ゲンタマイシン(GM)
- ・グラム陰性菌に対してはトブラマイシンやアミカシンも選択肢となる。。



- ・ブルセラ症や野兎病で1st line。
- ▶ トブラマイシン(TOB)
- ・グラム陰性菌(特に緑膿菌)に使用するならまずこ
- ・吸入療法もある。



- ▶ アミカシン(AMK)
- ・グラム陰性菌、抗酸菌に対して使用する



#### く アミノグリコシドの種類 >

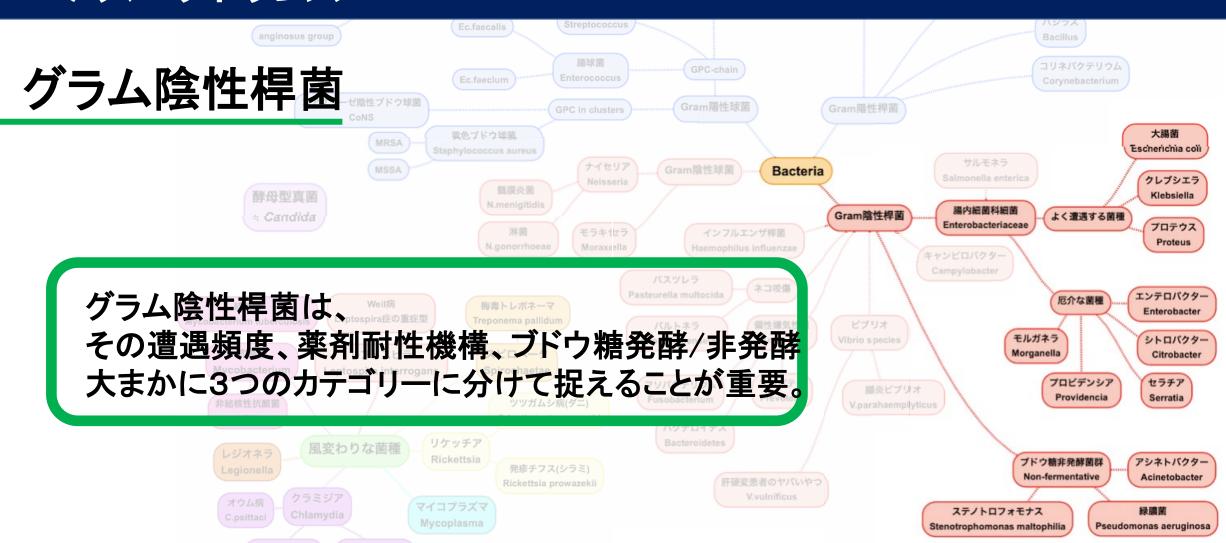
- ▶ ストレプトマイシン(SM)
- ・抗結核薬の2nd line。あまりこれを必要とする患者は少ない。
- ・腸球菌による感染性心内膜炎において、 ゲンタマイシン高度耐性かつストレプトマイシン感受性がある場合に使用する
- •ペスト、野兎病で1st line。



- ▶ カナマイシン(KM)
- ・抗結核薬として使用するのは極めて稀。
- ・使用する場面はほとんどない。



# 1 「アミノグリコシド」(Spining Sugalactiae Sugalactiae Supogenes Supogenes



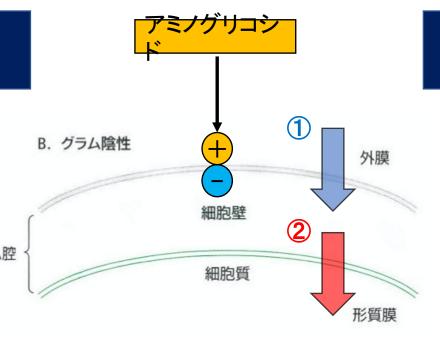
#### く 作用機序 >

■ 作用機序:タンパク合成阻害

①アミノグリコシドは正電社 、細菌の外膜は負荷 ペリプラズム腔 →電位差を利用して孔を形成し外膜を通過する。

②リボソームに近づくためエネルギー依存性に形質膜を通過する。

③アミノグリコシド系抗菌薬は、細菌リボソームの30Sサブユニット内アミノアシル部位に結合し、タンパク合成を阻害する。





#### <耐性について>

#### ■ 耐性は出現しにくい

理由としては…

- ▶ 複数の作用機序を持つため。
- ▶ 毒性を懸念して日常診療から敬遠されているため。



細菌酵素

#### ■ 耐性が出現する機序

- ①排泄ポンプにより細菌内の抗菌薬濃度が低下。
- ②酵素修飾によるリボソームへの結合阻害

- ▶ 移行性
- ▶副作用
- ▶ 適応
- ▶ アミノグリコシドの使い分け

#### < 移行性 > 尿路感染症に良い適応。

- ■水溶性
  - ト尿路への移行性は良い。
  - ▶ その他は関節液、腹水、胸水など。
- \*分布容積(Vd:Volume distribution)は良い。
- 組織移行性は低い
  - ▶特に呼吸器(肺)・前立腺・胆道系への移行性は悪い。

- 血液脳関門を通過しにくい
- ▶ 脳炎、髄膜炎には選択しない。(脳外科領域を除く)

#### く移行性 > 膿瘍や嫌気性菌への抗菌活性が弱い。

#### ■ 膿瘍

- ト膿瘍は酸性で嫌気的環境。
- ▶ アミノグリコシド系抗菌薬が正電性 を持つには、中性の環境が必要。
- ▶嫌気的環境では形質膜通過のための能動輸送ができない。

#### ■ 偏性嫌気性菌

- ▶ 外膜の内外の電位差が小さいため、アミノグリコシドが細胞内に侵入できない。
- ▶リボソーム内でのタンパク合成阻害するには酸素が必要である(酸素依存性)。

#### <副作用>

- 腎毒性
- 耳毒性(蝸牛障害・前庭障害)
- 神経筋接合部遮断

#### <副作用>

- 腎毒性
- ▶ 腎毒性は、非乏尿性で可逆性。
- ▶ 初回投与量は腎機能と無関係。
- ▶ 投与後5~7日以降に出現し、3~7週間で腎機能は戻る。
  - →数日間の投与では特に腎機能に問題はない。

尿量正常でCrが上昇してくる場合はアミノグリコシドによる腎障害を考

#### <副作用>

- 耳毒性(蝸牛障害)
- ▶ 自覚症状は「耳に水が入った感じ」とか「耳鳴りがする」とか。頻度3~14%。
- ▶ 治療終了後、数日~何週間経過してから出現する。
- ▶ 内耳の有毛細胞が障害されるため、不可逆性。

危険因子としては治療の長期化(通常9日以上)、腎機能障害、遺伝的素因など 治療が長期化する場合は聴力検査などを行う必要がある。

#### <副作用>

- 神経筋接合部遮断
- ▶ 基本的には他の神経筋接合部遮断の薬剤との併用で生じる。
- ▶ その他の危険因子: 急速静注、低Ca血症、低Mg血症など。
- ▶ 呼吸筋機能低下、弛緩性麻痺などを発症し致死的な場合もあるが稀。
  - → 重症筋無力症の患者には症状増悪させるため使用を避けるほうが良い。

治療:グルコン酸Ca

予防:20~30分かけて緩徐に投与する。

#### く アミノグリコシドの適応 >

- グラム陰性桿菌(GNR)による重症敗血症のエンピリカル治療
  - GNR全般がスペクトラム。
  - ・耐性が出現しにくい。
  - ・広域スペクトラムの抗菌薬(MEPM、PIPC/TAZ、CFPM)を温存したい。
  - ・緑膿菌などは耐性獲得が早く、治療中に耐性化がみられることが多い。 などの理由により、

グラム陰性桿菌に対してスペクトラムを広げたい場面で、 他のグラム陰性桿菌をカバーする抗菌薬と併用すると良い

\* β ラクタム系抗菌薬との併用が多い

#### < GM、TOB、AMK の使い分け >

#### ■ ゲンタマイシン(GM)

- ▶ 感受性のある腸内細菌科や緑膿菌による重症感染症に有用。
- ▶ 軟膏だと高濃度のためGPCにも効果がある。(ゲンタシン®軟膏)

#### ■ トブラマイシン(TOB)

- ▶ 緑膿菌やAcinetobacterに対して活性が高い。
- ▶ 腎毒性がGMより少ない。

#### ■ アミカシン(AMK)

- ▶ カナマイシンと半合成で作られており、耐性を作る細菌酵素に対して安定している。
- ▶ そのため、多剤耐性(GMにもTOBにも耐性)のGNRに使用する。

- ▶ 投与方法
- ▶ 薬理学的機序
- ▶ 症例

### く投与方法>

#### ■ 初期投与量

|                 | GNRに対する初回投与量 |
|-----------------|--------------|
| GM/TOB<br>初期投与量 | 7mg/kg×1回    |
| AMK<br>初期投与量    | 20mg/kg×1回   |

#### く投与方法>

- 初回投与量は、過不足なく投与する
- 初回は、単回投与
- 水溶性のため、補正体重で投与量を決める

### く薬理学的機序>

■ 初回投与量は、過不足なく投与する

1. 濃度依存性(Cmax/MIC)

2. 耐性菌出現の抑制・選択防止

抑制・選択防止には

MICの2~4倍(時には10倍)のCmaxが望ましし

Cmax (最高血中濃度) Cmax/MIC (CmaxとMICの比) AUC 体内に取り込まれた 薬の量を表す指標 AUC/MIC (AUCとMICの比) Time above MIC MICを超える濃度が

「聖マリアンナ医科大学 微生物学/感染制御部 スライド

MICより高い最高血中濃度(Cmax)が重要。

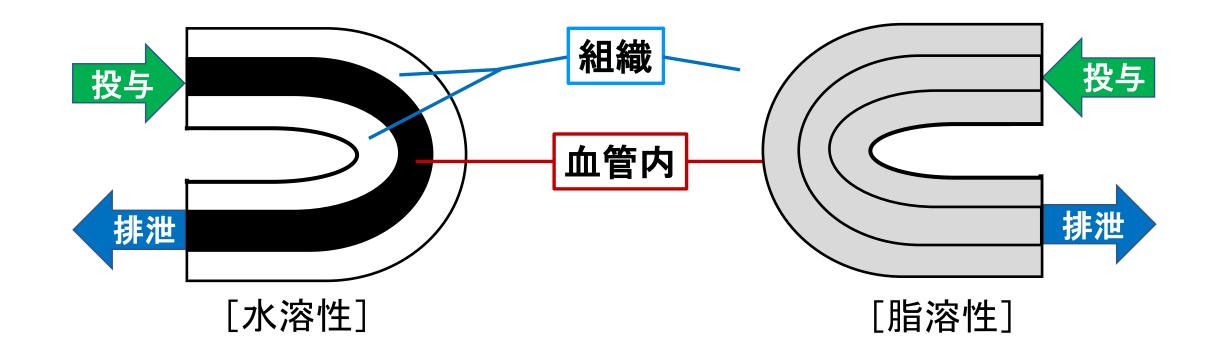
#### く薬理学的機序>

- 初回は、単回投与
- 3. 持続するpost antibiotic effect (PAE) MIC以下となっても発育抑制作用が強く・長く残る特徴 (=PAE) がある。 通常量で得られるPAEは2~4時間程度。
- 4. adaptive resistance

アミノグリコシドに暴露すると一過性に排泄ポンプが起動し始めるが、 継続的な抗菌薬暴露がなければ排泄ポンプは停止する(= adaptive resistance

#### く薬理学的機序>

- アミノグリコシドは水溶性のため、補正体重で投与量を決め
- ▶ 水溶性:血管内に留まるため実測体重で投与すると過剰投与になる



#### く薬理学的機序>

補正体重は低体重か過体重かで変化す る

低体重:実測体重/理想体重<0.75

→補正体重=実測体重×1.13

過体重:実測体重/理想体重>1.25

→<u>補正体重=0.43×(実測体重一理想体重)</u>

③ 実際の使用例

#### A. 外来通院可能だけど耐性菌

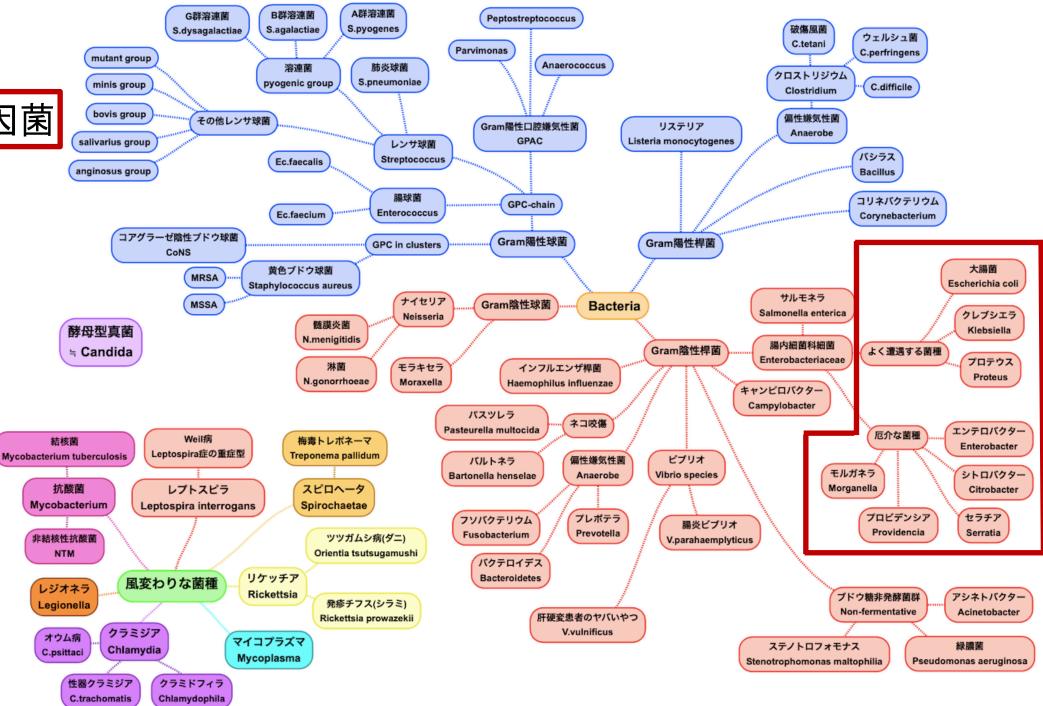
ADL自立した80歳女性。糖尿病が既往にあり、1年前に尿路感染症で入院歴がある。その際の血液培養・尿培養では、ESBL産生 *E.coli* が検出されており、CMZで治療をおこない退院した。

今回は2日前からの発熱で受診しており、全身状態は良好でバイタルは安定している。身体診察上も発熱のみだった。血液検査では炎症反応上昇以外はなく、 尿検査では細菌尿と膿尿を認めた。入院希望はなく外来での治療を希望している。

## 抗菌薬は何を選択しますかる

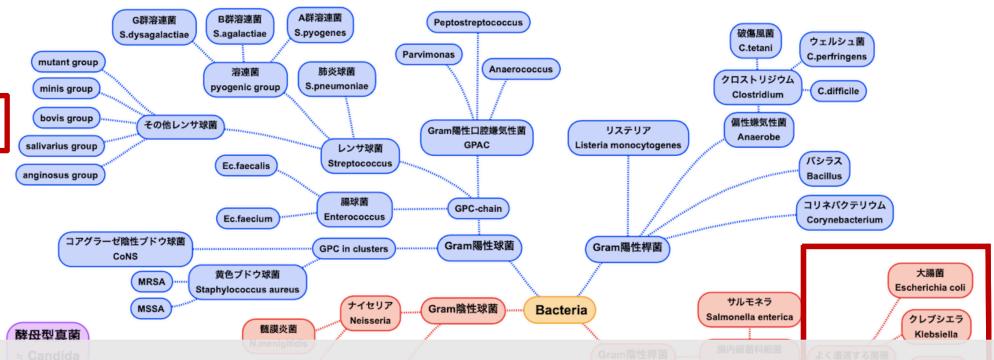
## 細菌図

#### 想定する原因菌



## 細菌図

想定する原因菌



#### 選択例

#### ■ GM単剤 または TOB単剤

- ▶ ADL自立しており、バイタルは安定しているため外来治療が可能。
- ▶ ESBL産生 E.coli の治療歴があり、耐性菌の保菌者である可能性を検討する
- ▶ 循環動態は安定しており、初回から緑膿菌カバーまでは必要ないかもしれな
- ▶ 内服薬より注射での抗菌薬投与が必要と考えると、1日1回投与が可能な 上記が選択肢となる。

③ 実際の使用例

#### B. 市中発症で感染源不明の敗血症性ショック

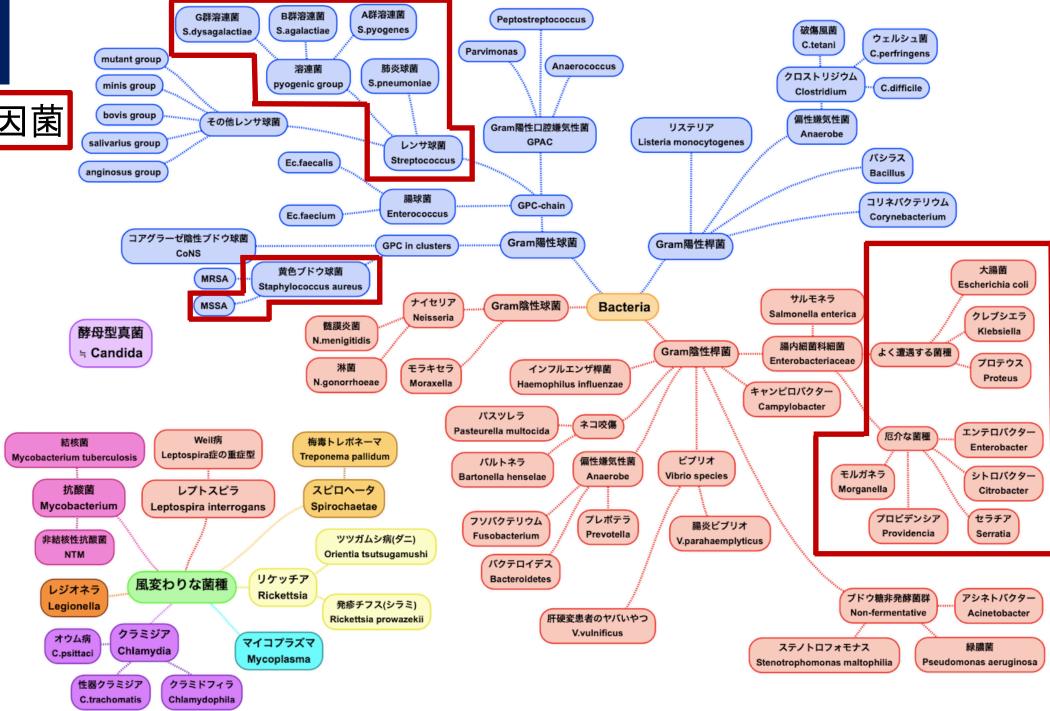
ADL自立した既往のない70歳女性。今まで入院歴や抗菌薬使用歴はなく、手術歴もない。今回は発熱と意識障害で救急搬送となった。

初期診療では明らかな感染源や原因菌は不明だった。血圧低下と乳酸上昇があり敗血症性ショックが疑われる。

## 抗菌薬は何を選択しますか?

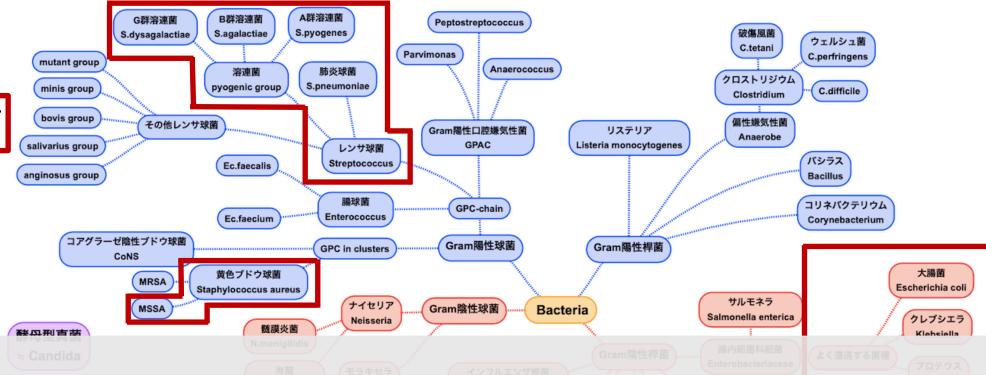
## 細菌図

想定する原因菌



## 細菌図

想定する原因菌



#### 選択例

#### ■ CTRX +GM または ABPC/SBT +GM

(GMが非採用の施設はTOBで代用可)

- ・悪化のリスクを考慮すると、 特に肺炎球菌、腸内細菌群などはカバーしたい。
- ・MRSA、腸球菌、緑膿菌、ESBL産生菌などは 「抗菌薬使用歴なし」「市中感染」のため初めからカバーする必要性は低い。

③ 実際の使用例

#### C. 入院中で抗菌薬使用歴がある場合の敗血症性ショック

ADL自立の70歳男性。心不全治療目的で前医入院中に、挿管/人工呼吸器管理となり、CVC、Aラインと尿道カテーテルを留置し循環管理を行っていた。

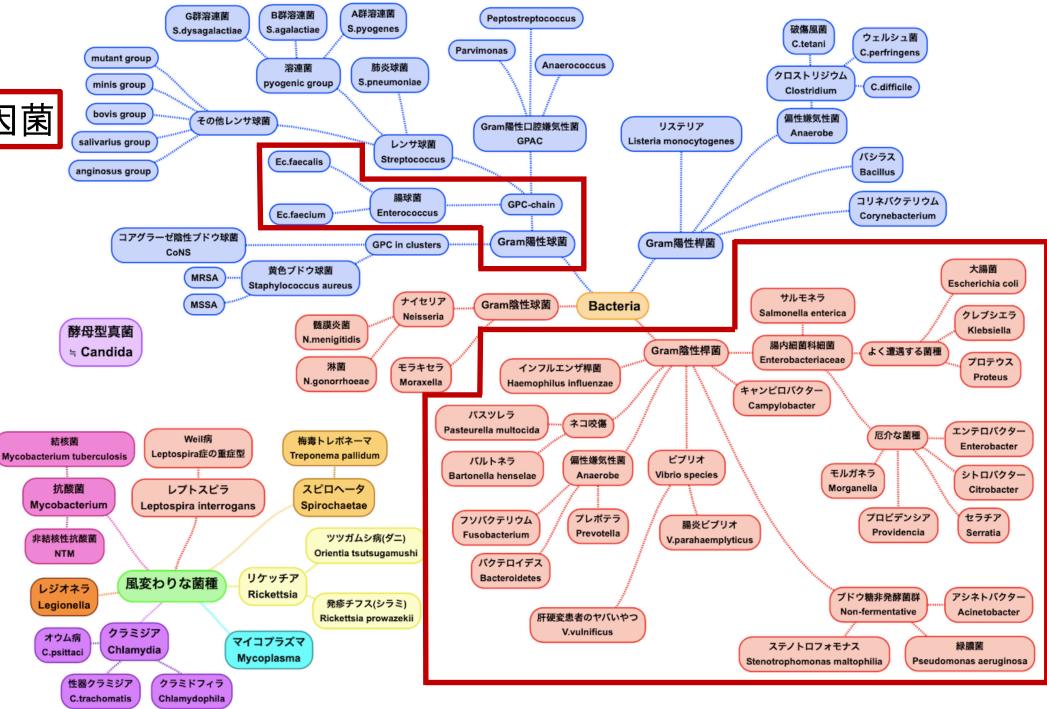
入院経過中に発熱したため、CTRXで治療開始しており、その後血圧低下しショックとなったため当院へ転院となった。前医での培養はなし。

転院後、尿道カテーテルの閉塞があり、採血では肝胆道系酵素上昇とT-Bilの上身を認めた。

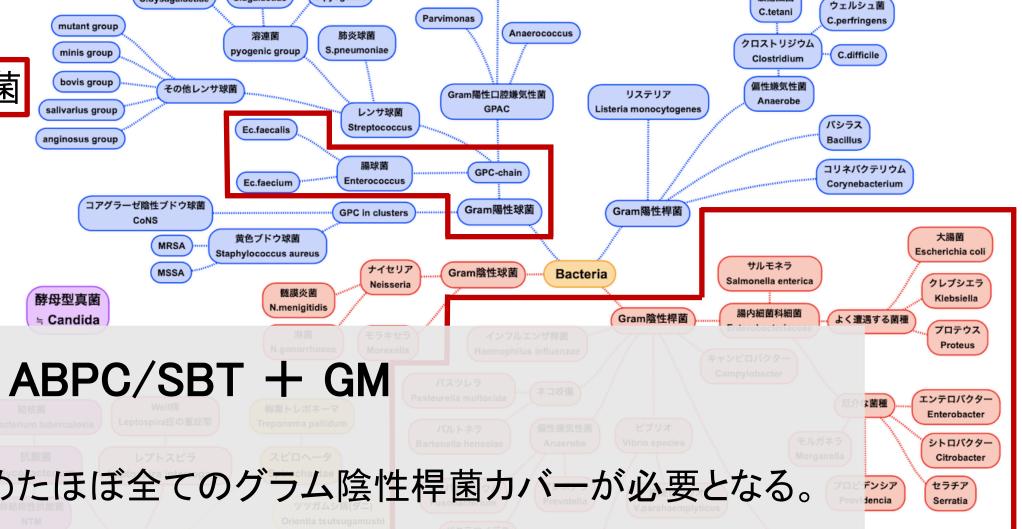
## 抗菌薬は何を選択しますかる

## 細菌図

想定する原因菌



想定する原因菌



アシネトバクター Acinetobacter

Pseudomonas aeruginosa

Peptostreptococcus

・耐性菌を含めたほぼ全てのグラム陰性桿菌カバーが必要となる。

A群溶連菌

S.pyogenes

S.agalactiae

・腸球菌や嫌気性菌などの可能性を考慮する。

S.dysagalactiae

- 広域抗菌薬(MEPM、PIPC/TAZ、CFPM)は温存したい。

#### D. 耐性菌保菌者の尿路感染症による敗血症性ショック

ADL全介助の80歳女性。腎盂腎炎で複数回入院を繰り返しており、

排尿障害があるため尿道カテーテル永久留置となっている。

以前の血液培養・尿培養では、ESBL産生の腸内細菌科細菌や、

Pseudomonasaeruginosaが検出されている。

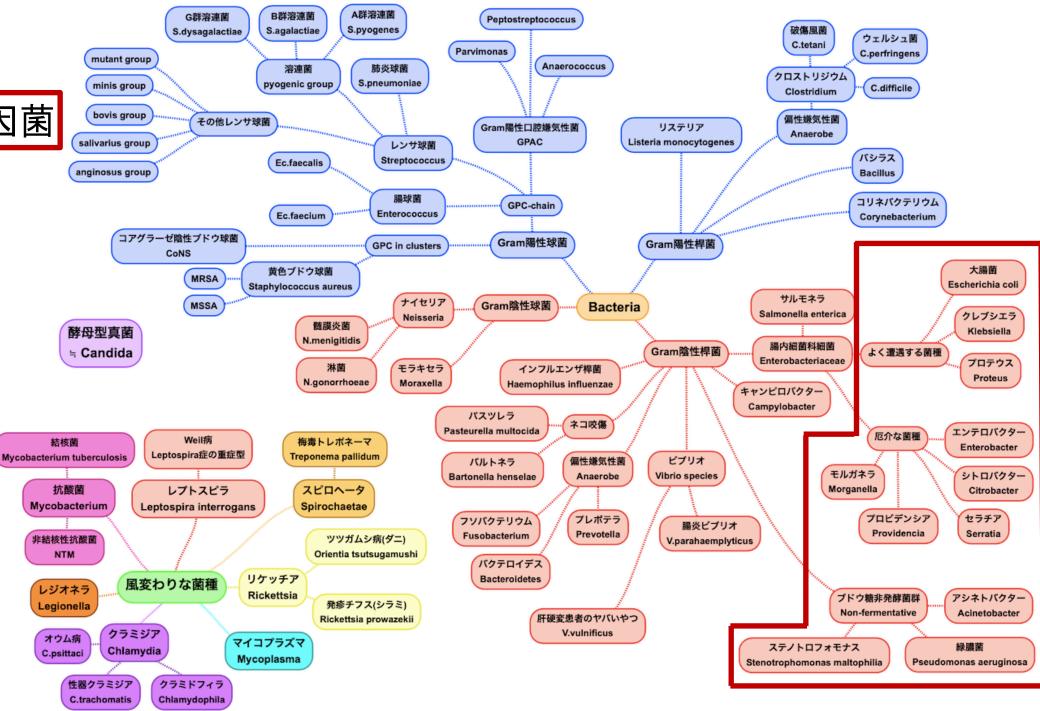
今回は発熱・頻呼吸と循環不全があり救急搬送となった。

尿道カテーテル閉塞があり、尿路感染症による敗血症性ショックが疑われた。

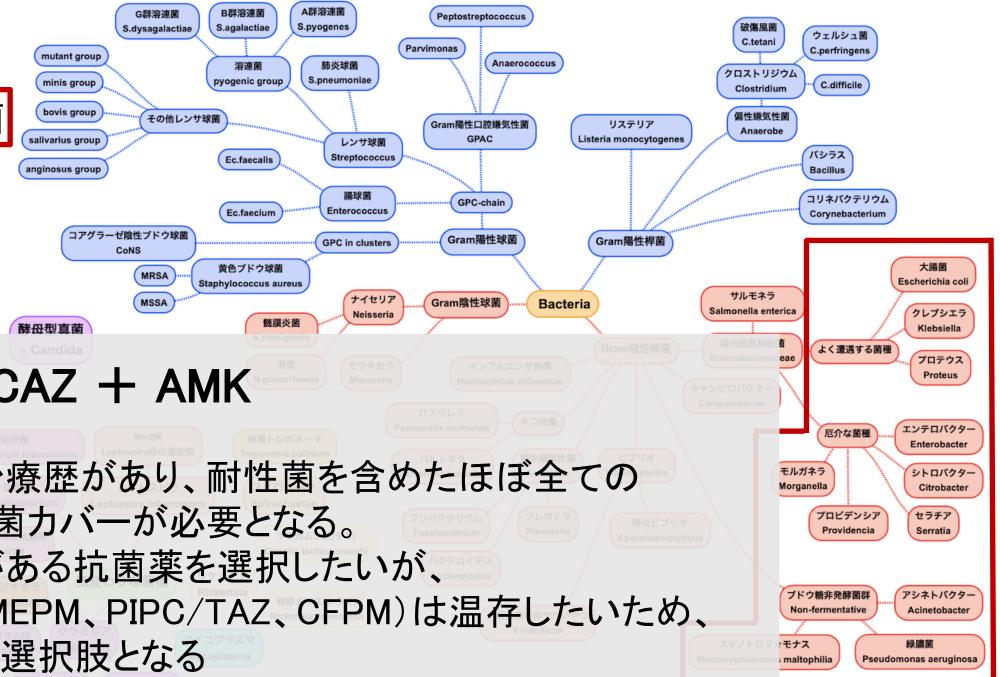
## 抗菌薬は何を選択しますかる

## 細菌図

#### 想定する原因菌



想定する原因菌



#### ■ CAZ + AMK

- ▶ 尿路感染症治療歴があり、耐性菌を含めたほぼ全ての グラム陰性桿菌カバーが必要となる。
- ▶ 緑膿菌活性がある抗菌薬を選択したいが、 広域抗菌薬(MEPM、PIPC/TAZ、CFPM)は温存したいため、 上記抗菌薬が選択肢となる

③ 実際の使用例

## アミノグリコシドのを併用する時は…

感染症診療のトライアングルの構築を前提として 「どの菌を力バーするのか?」 を明確にすることが重要

## [ Take home massage ]

#### ■ グラム陰性桿菌に対するスペクトラムを広げたい場面に使用する

- ▶ グラム陰性桿菌による重症敗血症に対するエンピリカルな治療に良い適応。
- ▶ 特に尿路感染症に良い適応。膿瘍や嫌気性菌には抗菌活性が弱い。
- ▶ 広域スペクトラム抗菌薬(MEPM、PIPC/TAZ、CFPM)を温存できる。

#### ■ 腎毒性は非乏尿性で可逆性

- ▶ 投与後5~7日以降に出現し、3~7週間で腎機能は戻る。
- ▶ 初回投与量は腎機能と無関係。
- ▶ 数日間の投与では特に腎機能に問題はない。

#### ■ 初回投与は1日1回で過不足なく投与する

- ▶ 重症の場合 GM/TOB:7mg/kg AMK:20mg/kg
- ▶ 補正体重で用量調整する。