

バイオマーカーを用いた 抗菌薬投与期間の短縮は可能か？

聖隷浜松病院

総合診療内科

作成者：井川 杏奈, 山 明日美, 山本 剛裕, 山本 裕記

監修者：本田優希

分野：感染症

テーマ：治療

症例 77歳女性

【主訴】 発熱

【現病歴】

×年×月×日朝, 普段通りデイサービスに行き, 帰宅後に四肢のふるえを認めた. ふるえが止まらず40℃の発熱を認めたため救急要請.

【既往歴】 脂質異常症, 高尿酸血症

【Vital sign】

BT37.8℃ BP126/40mmHg RR20/min
HR100/min SpO2:95%(room air)

【身体所見】

意識清明, 呼吸音清, 心音regular no murmur
腹部平坦軟・圧痛なし

CVA叩打痛 右陽性

入院時検査所見

■ 血液検査 血算

白血球数	5250	/ μ L
赤血球数	271	10^4 / μ L
ヘモグロビン	10.9	g/dL
ヘマトクリット	30.3	%
血小板数	15.1	10^4 / μ L

■ 血液検査 生化学

尿素窒素	11	mg/dL
クレアチニン	0.46	mg/dL
CRP	0.41	mg/dL

■ 尿検査

白血球	20~29	/HPF
細菌	(2+)	
Gram染色	GNR+	

■ 胸腹部CT

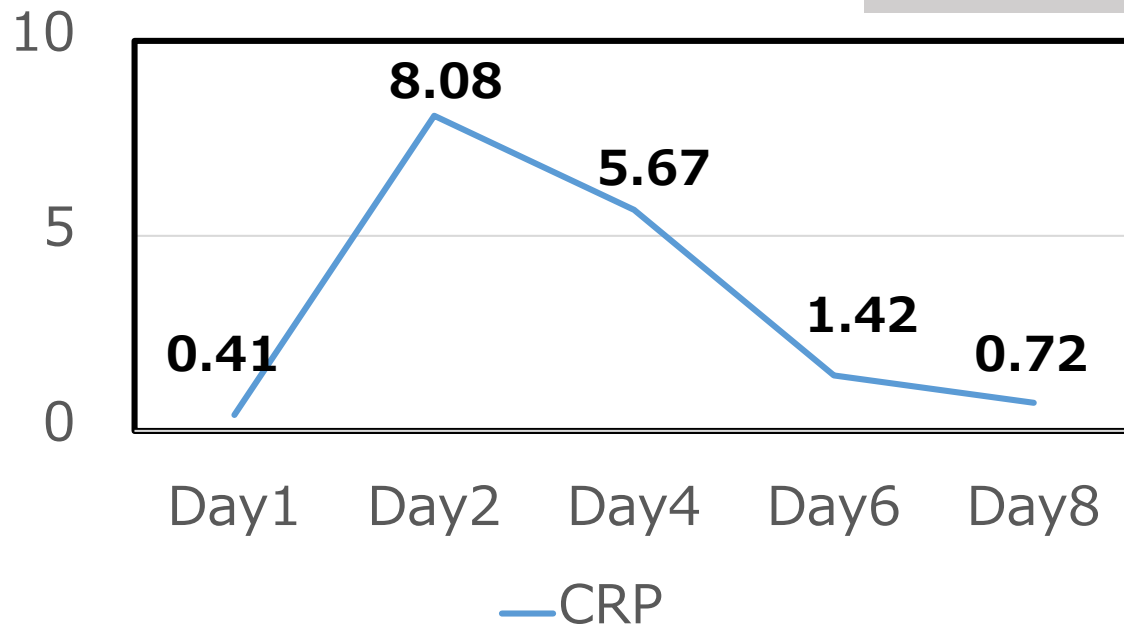
肺野に透過性低下領域なし
胆嚢腫大や壁肥厚なし
腸管に閉塞機転なし
腎盂・尿管に閉塞機転なし
明らかな膿瘍形成なし

急性腎盂腎炎と診断した。

治療経過

CRP

- 血液培養 (4本中4本)
Escherichia coli
- 尿培養
Escherichia coli



TRX2g/q24h

CEZ2g/q8h

第3病日にはCVA叩打痛消失, 解熱し全身状態良好となった。

→培養結果から,5日目にde-escalationした。

第9病日に下痢を認めた。

治療経過

下痢症を呈したため
C.difficile感染症を疑い検査を行うも陰性.

下痢以外の臨床症状なく,
採血でも明らかな異常ないため,
抗菌薬による有害事象の可能性を考慮しつつも
抗菌薬を継続する方針とした.

Clinical Question

抗菌薬投与期間を短縮できないか？

Background

➤ 長期抗菌薬投与の弊害

- ✓ 抗菌薬投与による有害事象は22.3%発生する.

J Infect Chemother. 2019 May;25(5):392-395.

- ✓ 投与期間が10日間延びる毎に有害事象が生じるリスクが3%上昇する.

有害事象：消化器症状, 血球障害, 肝胆道系酵素異常
腎機能障害

JAMA Intern Med. 2017 Sep 1;177(9):1308-1315.

- ✓ カルバペネムの投与が耐性菌発生を4倍にする.

Crit Care Med. 2016 Oct;44(10):e949-56.

- ✓ 不適切な抗菌薬投与は薬剤耐性微生物の発症の温床となる.

AMR対策アクションプラン2016-2020, p17

Background

➤ 抗菌薬投与期間

感染症	抗菌薬投与期間
菌血症	10-14日間
感染性心内膜炎	14-42日間
市中肺炎	解熱後3－5日（最小5日間）
腎盂腎炎	7日間
蜂窩織炎	急性炎症消失後3日間
髄膜炎	7－14日間

- ✓ ある程度期間は決まっているが、臓器特異的指標等を参考に症例ごとに検討するべきとも記載されている。

Background

➤ 昨今は抗菌薬投与期間短縮の流れが活発

- ✓ 短期投与は標準投与と比べ遜色無いとの報告.

感染症	短期抗菌薬投与	長期抗菌薬投与
市中肺炎	3-5日間	7-10日間
腎盂腎炎	5-7日間	10-15日間
腹腔内感染症	4日間	10日間
急性副鼻腔炎	5日間	10日間
蜂窩織炎	5-6日間	10日間
慢性骨髓炎	42日間	84日間

JAMA Intern Med. 2016 Sep 1;176(9):1254-5.

- ✓ グラム陰性桿菌菌血症に対して7日間と14日間を比較した非劣性RCTで
複合アウトカム（90日間全死亡、再発、化膿性・遠隔の合併、再入院、入院期間の延長）の発生率が非劣性であった。
(7日群45.8%vs14日群48.3%)

Clin Infect Dis. 2019 Sep 13;69(7):1091-1098.

Clinical Question

**臓器特異的指標以外に
抗菌薬を短縮する方法はないか？**

バイオマーカー

✓生体の状態を**客観的に**評価するための指標.

✓特定の疾病や体の状態に合わせて変化

→疾病の**診断**や**効率的な治療法**の確立に有効.

敗血症のバイオマーカー

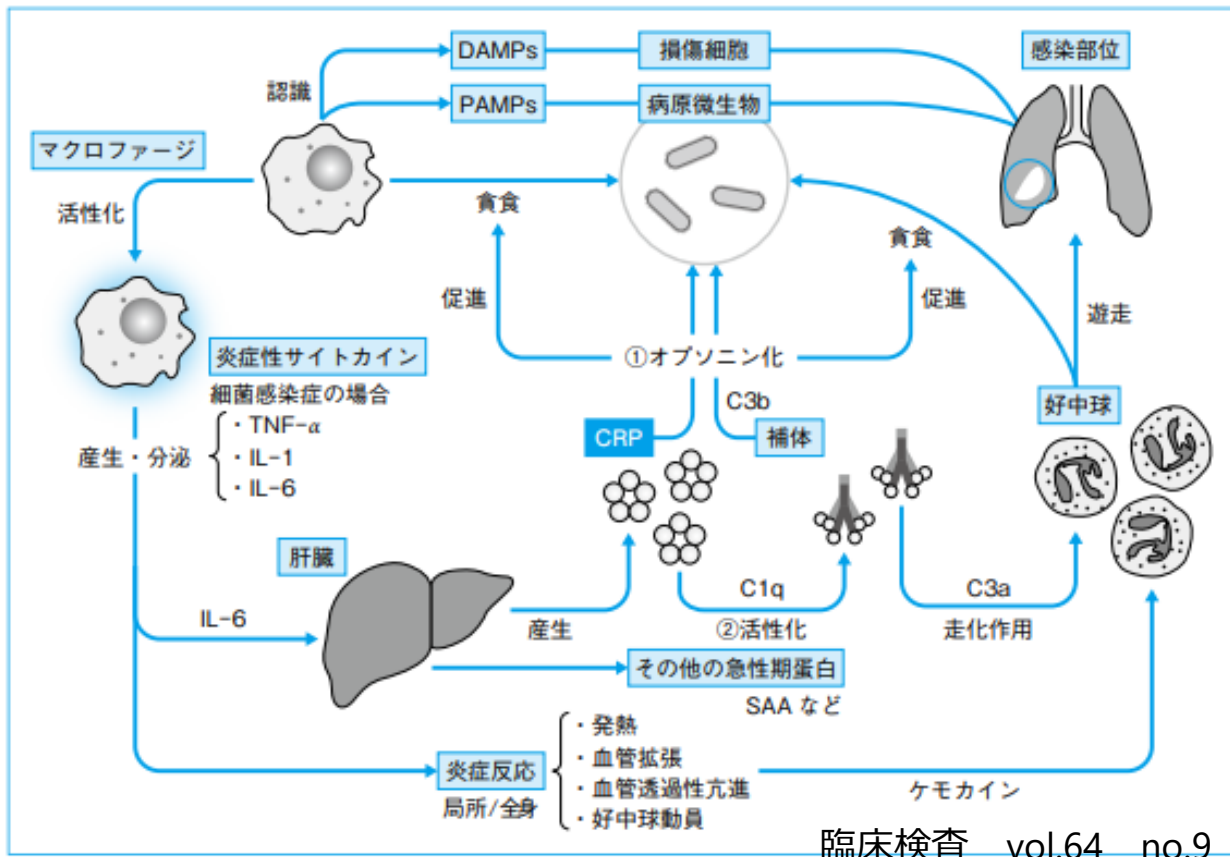
- **CRP(=C-reactive protein)**
- **PCT(プロカルシトニン)**
- **プレセプシン(=可溶性 CD14 subtype)**
菌が存在する場合のみ上昇するマーカー。
2014年1月に保険収載あり。 まだ研究途上。

生物試料分析 Vol37, No5(2014)pp311-318

- **IL-6**
日常的には評価しないことを弱く推奨。 保険未収載。

日本版敗血症診療ガイドライン2020 pp66

CRP



臨床検査 vol.64 no.9 2020.9 pp947

✓急性期蛋白質の一つで, **IL-6**刺激によって**肝臓**で産生される。

Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, et al : Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 12 : 1179-1186, 1990

✓血中濃度は産生刺激から**6時間**で上昇し

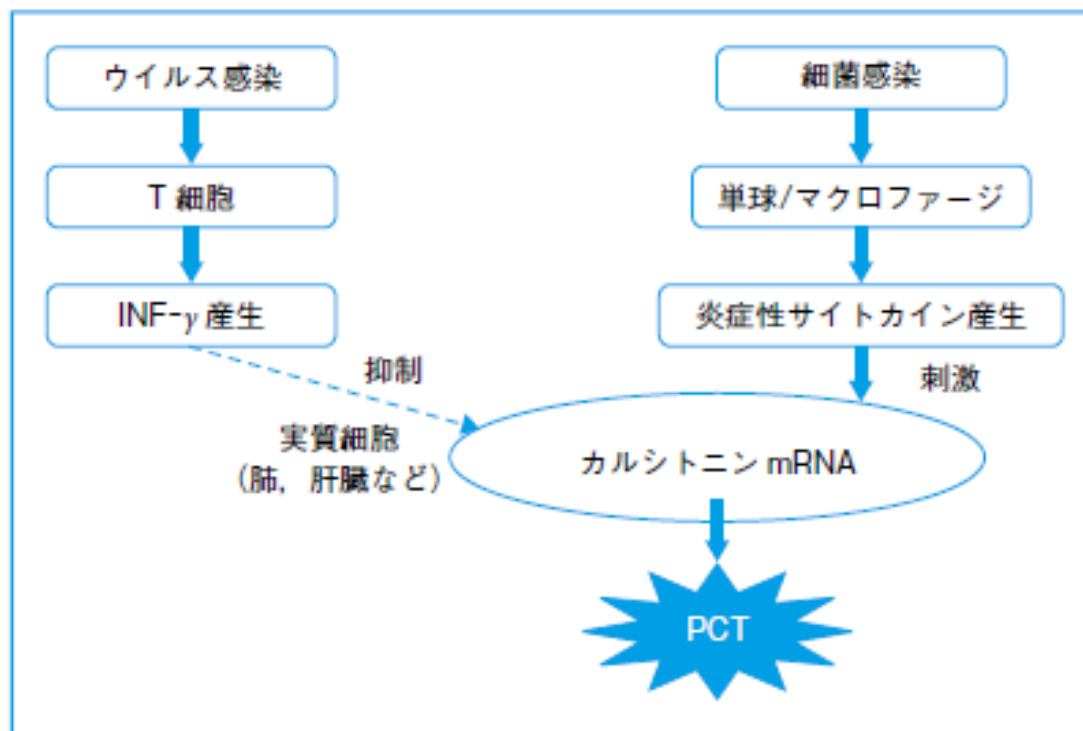
48時間でピークに達し, 半減期は**19時間**。

Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN : Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 91 : 1351-1357, 1993

CRP上昇を妨げる因子

- ✓肝機能障害
- ✓糖質コルチコイド
- ✓免疫抑制薬
- ✓トシリズマブ（IL-6阻害薬）

PCT



臨床検査 vol.60 no.4 2016年4月 pp403

- ✓ 血中濃度は産生刺激から**2, 3時間**で上昇し
12-24時間でピークに達し, 半減期は**20-24時間**.
- ✓ 全身性細菌感染に特異的に上昇し,
その**重症度**を反映すると報告されている.

臨床検査 vol.60 no.4 2016年4月 pp400-406

偽陰性

感染早期
感染性心内膜炎
虫垂炎
細菌性髄膜炎
局所に限局した細菌感染症
(膿胸, 扁桃周囲膿瘍, 化膿性
関節炎, 蜂窩織炎)

偽陽性

遷延するショック
術後, 外傷, 熱傷
心肺停止蘇生後
自己免疫性疾患
神経内分泌腫瘍
誤嚥
膵炎
小細胞肺癌
甲状腺髄様癌
薬剤投与
腎障害 (CCr30ml/min未満)

バイオマーカーの時間変化

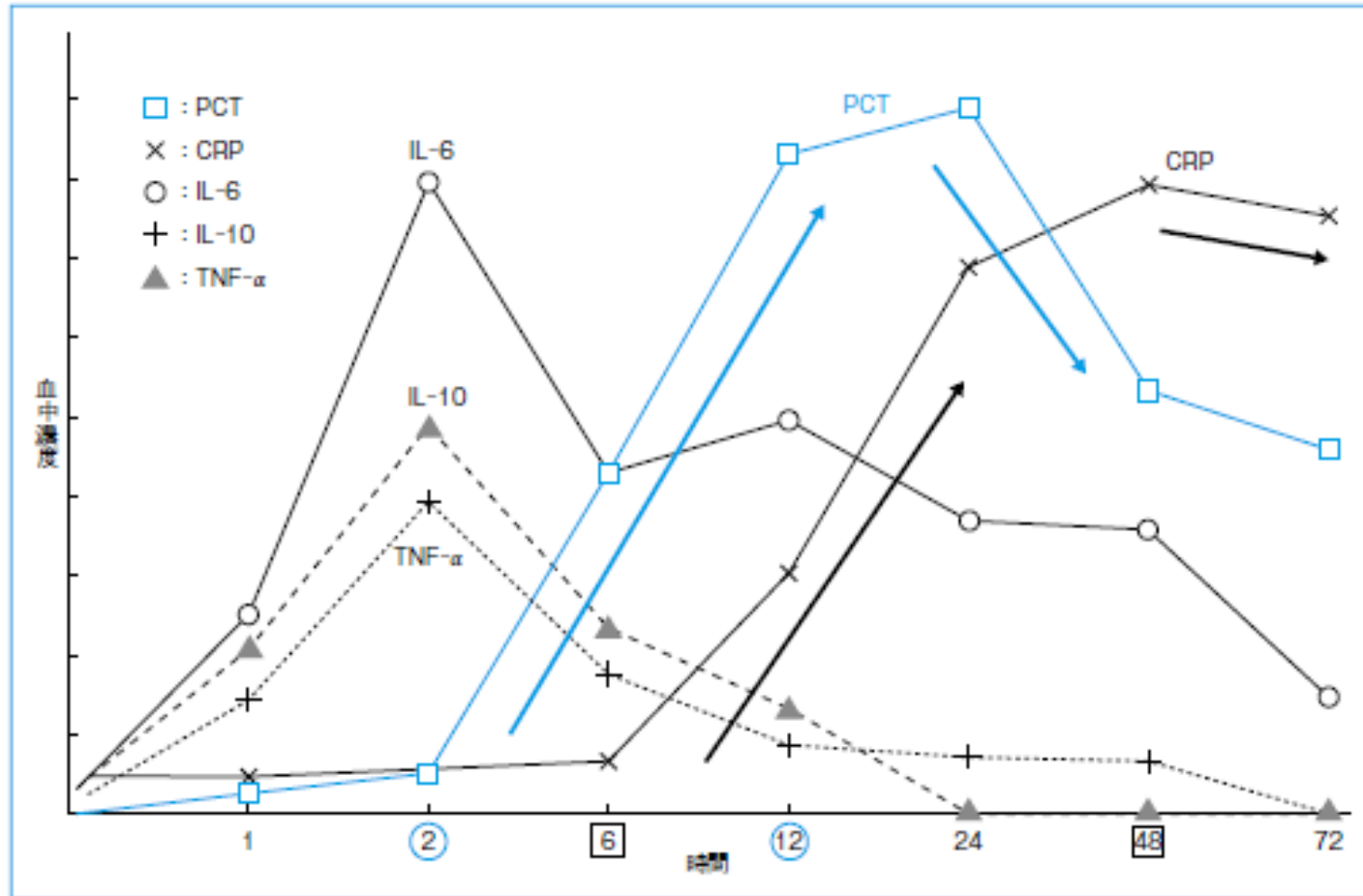


図1 サイトカインおよび炎症バイオマーカーの動態

PCT : procalcitonin, CRP : C-reactive protein, IL-6 : interleukin-6, IL-10 : interleukin-10, TNF- α : tumor necrosis factor- α .

[文献6)をもとに作成]

PCTとCRP

	PCT	CRP
反応時間	2～3時間 (3～6時間で検出)	6時間
炎症時の増加	200～1000倍	1000倍
産生臓器	全身臓器	肝臓
産生刺激	細菌感染, サイトカイン エンドトキシンなど	IL-6
半減期	20～24時間	19時間
保険点数	320点	16点
定量できる施設数	少ない (外注も多い)	多い

バイオマーカー と 抗菌薬治療期間

PCTと抗菌薬治療 ～肺炎～

- ✓急性呼吸器感染症に対して,
PCTガイド下での抗菌薬治療終了の有用性を調べた
26件のRCTのシステマティックレビュー/メタアナリシス.
- ✓多くの研究で $0.25\sim 0.5\mu\text{g}/\text{L}$ 以下または初期値の50%,
65%以上の低下で抗菌薬治療を中止.
- ✓PCTガイド群で
 - 死亡率改善 (10% vs 9%)
 - 抗菌薬使用期間短縮 (9.4日 vs 8.0日)
 - 抗菌薬関連有害事象が減少 (16% vs 22%)
 - 治療失敗率が低い傾向 (23% vs 25% ※有意差なし)

PCTと抗菌薬治療 ～敗血症～

✓ 日本版敗血症診療ガイドライン2020

「敗血症においてPCTを利用した抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨する (Grade2B) 」

12件のRCTのシステマティックレビュー/メタアナリシスで
PCTガイド下治療終了の有用性が示された。

28日死亡減少 (22.3% vs 26.4%)

院内死亡減少 (21.4% vs 26.2%)

抗菌薬投与期間短縮 (1.16日)

再燃が増加する傾向 (5.6% vs 4.4% ※有意差なし)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsicm/advpub/0/advpub_27S0001/_pdf/-char/ja

✓ 減量プロトコルの例

毎日PCTを測定し0.5ng/mL以下またはピーク値の80%以下まで低下したときに
抗菌薬中止を助言する。

Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):819-827.

実臨床への応用への課題

- ✓PCT測定費用を考慮した医療経済への影響
- ✓PCTの偽陽性・偽陰性
- ✓PCT定性検査では, アルゴリズムが使えない
- ✓アルゴリズム遵守率
- ✓外的妥当性の検証

CRPと抗菌薬治療

ICUにおける敗血症治療で、
PCTガイド下に治療した群とCRPガイド下に治療した群では、
抗生剤投与期間（8.1 vs 7.2日）、死亡率（16% vs 15%）
に有意差を認めなかった。

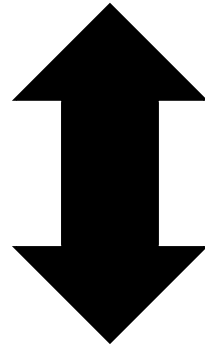
（CRPはPCTと同程度に使えるのではないか？）

〈参考〉

PCTガイド群（1.0ng/mL以下ならDay4に0.1ng/mL未満で、1.0ng/mL以上ならDay5に90%以上の低下で抗菌薬治療を終了）

CRPガイド群（10mg/dL以下ならDay4に2.5mg/L未満で、10mg/dL以上ならDay5に50%以上の低下で抗菌薬治療を終了）

PCTを指標として抗菌薬投与期間を決める
という報告はよく目にする。



一方で、

CRPを指標として抗菌薬投与期間を決定する
という先行研究は数少ない。

CRP と 抗菌薬治療

June 2, 2020

Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia

A Randomized Clinical Trial

Elodie von Dach, PhD^{1,2}; Werner C. Albrich, MD³; Anne-Sophie Brunel, MD⁴; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA. 2020;323(21):2160-2169. doi:10.1001/jama.2020.6348

GNR菌血症に対する非劣性試験.

CRPガイド下に抗菌薬加療を終了 vs 従来型の治療
「治療開始30日目の治療失敗率を増やすかどうか」

【目的】

抗菌薬治療終了におけるCRPガイドの有用性の検討。

【デザイン】

多施設前向き非劣性ランダム化比較試験。

【対象】

GNR菌血症と診断され、
第5病日時点で抗菌薬加療が行われた18歳以上の患者。

【方法】

7Days固定群 vs 14Days固定群 vs CRPガイド群
(ピークから75%低下, 48時間解熱が得られた時点で治療終了)
で治療開始30日目の治療失敗率を検証した。

論文のPICO

Patient

グラム陰性桿菌菌血症

Intervention

①CRPガイド下に治療

②7日間の治療

Comparison

14日間の治療

Outcome

①30日後の治療失敗率

②60日,90日後の治療失敗率

【結果】

✓30日後の治療失敗率はCRPガイド群と7日間投与群は14日間投与群に非劣性であった。

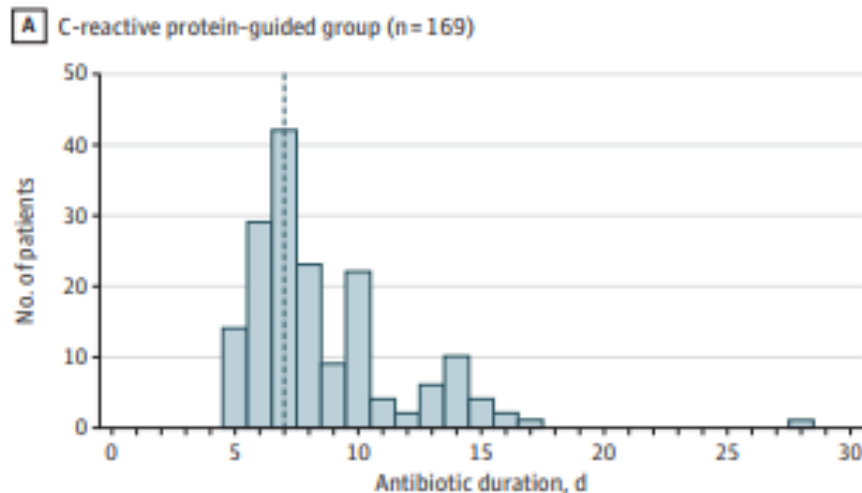
7Days固定群（169人） → 治療失敗11人（6.6%）

14Days固定群（165人） → 治療失敗9人（5.5%）

CRPガイド群（169人） → 治療失敗 4人（2.4%）

✓CRPガイド群の治療期間の

中央値7日間（四分位区間：6－10日間）であった。



[論文のLimitation]

- ✓ 抗菌薬中止以降の盲検化ができていない.
- ✓ CRP測定を毎日厳密に実施されていない.
- ✓ 治療失敗率が事前に想定した失敗率（非劣性マージン）より低かった.
- ✓ CRP群で脱落者が多い.

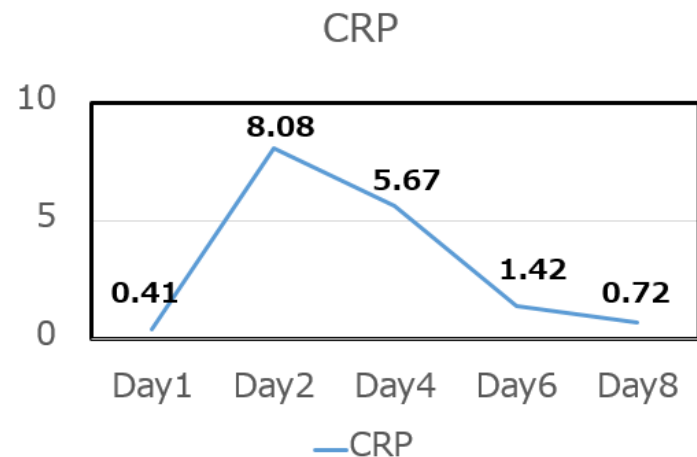
バイオマーカーのまとめ

- PCTガイド下抗菌薬投与はガイドラインやシステマティックレビューで有用性が示されている。
- 一方で, CRPは敗血症とGNR菌血症についての単一のRCTレベルのエビデンスしかなく, 確立したエビデンスはない。
- さらなる研究が待たれるが, PCTは測定出来ない施設があったり費用もかかることも踏まえると, 限定した状況下ではCRPも抗菌薬期間決定に有用な可能性がある。

バイオマーカーの課題

- CRP, PCTは特異度が低く, 修飾因子が多いため, 値の解釈に注意が必要.
- バイオマーカーのみで抗菌薬中止は議論されるべきでない.
- CRPに関しては, 質の高い大規模研究や費用対効果を調べる更なる研究が必要となる.

症例への適用



- ✓ 77歳女性のEscherichia coliによる急性腎盂腎炎、菌血症に対して抗菌薬治療を行い第3病日に解熱し、CVA叩打痛は消失した。臨床経過は良好であったが第9病日より下痢症を呈した。
- ✓ 臨床症状の改善が早く、臓器特異的指標だけでは抗菌薬中止を決めかねる状況であった。
- ✓ 臨床経過が良好であったことや、CRPがピーク25%以下となった第6病日に抗菌薬投与終了しても治療失敗しなかったかもしれない。
- ✓ 早期終了していれば下痢症の発症は防げた可能性もある。

Take home message

**臓器特異的所見が改善している状況下で、
PCT/CRPを指標に
抗菌薬投与期間を短縮できる可能性がある。**