

---

---

## 《座談会》

# 注射用抗菌薬の適正使用を考える

## —カルバペネム系抗菌薬パニペネム/ベタミプロンの位置づけ—

賀来満夫 (司会)

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 教授

舘田一博

東邦大学医学部微生物・感染症学講座 教授

門田淳一

大分大学医学部総合内科学第二講座 教授

岩田 敏

慶應義塾大学医学部感染制御センター 教授

竹末芳生

兵庫医科大学感染制御学 主任教授

---

---

【賀来 (司会)】本日は、感染症・化学療法領域でご高名な基礎領域の舘田一博先生、呼吸器領域の門田淳一先生、小児科領域の岩田敏先生、外科領域の竹末芳生先生にお集まり頂き、カルバペネム系薬およびパニペネム/ベタミプロン (PAPM/BP, 以下PAPMと示す) の適正使用について討議したいと思います。カルバペネム系薬は、現在、我が国では5剤が販売されていますが、抗菌スペクトルの広さと抗菌力の強さから感染症治療の切り札的存在であることは誰もが認めるところです。その中でPAPMは、国産初のカルバペネム系薬として1993年に承認されて以来、肺炎球菌を中心とするグラム陽性菌感染症の治療には

欠かせない存在となっています。その一方で、カルバペネム系薬を評価するときに、グラム陽性菌に強い、あるいはグラム陰性菌に強いといった内容での議論はされてきましたが、ここ数年、カルバペネム系薬そのものの適正使用という観点からの議論は十分にはなされていませんでした。表1は、カルバペネム系薬5剤をまとめたものですが、各薬剤それぞれに長所、短所があります。今回は、こうした薬剤の特徴を改めて見直し、その特徴を活かした最適な使い分けの基準を考えることで、今後のカルバペネム系薬およびPAPMの適正使用につなげていきたいと考えています。



賀来満夫 博士

## ■カルバペネム系薬の化学構造と作用機序

**【賀来】** はじめに、カルバペネム系薬を構造的な特徴から評価していきたいと思います。カルバペネム系薬の構造は、

大きく2種類に分類され、構造が異なると細菌の溶菌形態など作用機序も違ってくるということですが、その点について館田先生、詳しく説明して頂けますか。

**【館田】** 現在、日本ではカルバペネム系薬は5剤ありますが、それを効果的に使い分けるためのファクターの一つが化学構造です。カルバペネム系薬の構造は、1位が水素の1Hカルバペネムと、1位がメチル基の1βメチルカルバペネムの2種類に分類され、前者にはイミペネム/シラスタチン (IPM/CS)、PAPM、後者にはメロペネム (MEPM)、ピアペネム (BIPM)、ドリペネム (DRPM) が入ります。構造の違いは作用機序にも影響しており、グラム陰性桿菌での検討では、標的部位であるペニシリン結合蛋白 (PBP) に対して、1Hカルバペネムは主にPBP2に結合しますが、1βメチルカルバペネムは、PBP2とPBP3の両方に結合することが確認されています<sup>1~3)</sup>。結合

するPBPの違いは溶菌形態に反映され、PAPMのような主にPBP2に強く結合する薬剤と接触した菌は、球形になって溶菌されるため、菌体成分であるエンドトキシンの遊離が非常に少なくなり、その後の生体反応も起こりにくくなります<sup>4~5)</sup>。さらに、球形になることで食細胞に貪食されやすくなるため、初期殺菌能も強くなります。一方、PBP3に結合する薬剤と接触した菌は、長く伸びた状態で溶菌されるため、エンドトキシンの遊離量が増え、生体反応も強くなります (図1)。こうした溶菌形態の違いは臨床経過にも影響を与える可能性があり、カルバペネム系薬の効果を考える上での重要なポイントになると思います。

**【賀来】** これまで私達はカルバペネム系薬がPBPに結合することは知っていても、結合するPBPの種類や溶菌形態の違いまでは十分に理解していなかったのではないかと思います。しかも、溶菌形態やエンドトキシン遊離といった基礎での成績が、どのように臨床効果に反映されるかについては、まだ解明されていない点も多く、今後のさらなる研究が必要だと思いますが、いかがですか。

**【館田】** なお、炎症の惹起は感染症の治療にも関係する生体反応ですから、すべて抑えることが良いわけではありません。ただ、過剰な炎症反応が問題となるケースもあり、髄膜炎では髄液中の

表1. カルバペネム系抗菌薬の特徴

	イミペネム/シラスタチン (IPM/CS)	パニペネム/バタミブロン (PAPM/BP)	メロペネム (MEPM)	ピアペネム (BIPM)	ドリペネム (DRPM)
発売年	1987	1993	1995	2002	2005
構造による分類	<p>1Hカルバペネム</p>		<p>1βメチルカルバペネム</p>		

細菌や溶菌に伴う生体反応が、後遺症の発現や、疾患の重篤化、難治化につながっている可能性があります。

【門田】PAPMでエンドトキシンの遊離が少ないというのは大きな特徴だと思います。グラム陰性菌感染症で、エンドトキシン血症がない場合の回復率は100%であったのに対し、エンドトキシン血症がある場合には死亡率が57.9%であったという大林先生の報告<sup>6)</sup>もあり、エンドトキシンの遊離を抑えることは予後にも大きく影響します。

【賀来】私も、グラム陰性菌感染症では、エンドトキシンの遊離を抑えることが重要だと考えています。しかし、実際に重症のグラム陰性菌感染症を治療する場合には、エンドトキシンの遊離についてはあまり考慮されず、多くは抗菌力の強さを優先した抗菌薬選択が行われているのが現状です。やはり今後は、単に抗菌力だけでなく、溶菌形態や、溶菌によって誘導される生体反応なども含めて総合的に薬剤の作用を評価していく必要があると思います。

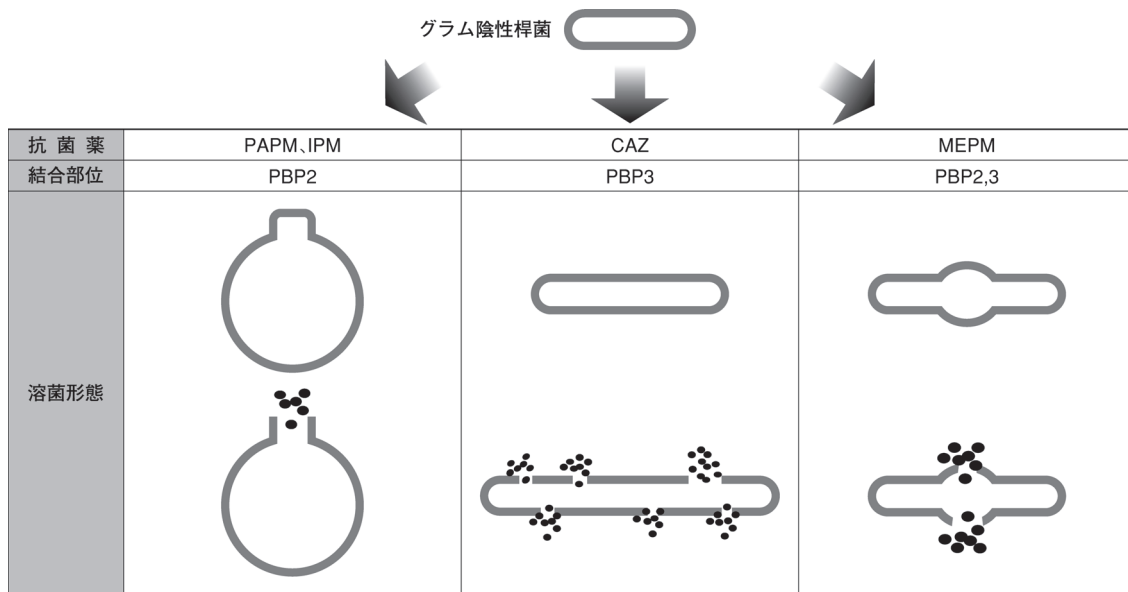
### ■カルバペネム系薬の抗菌作用

【賀来】続いて抗菌作用の話に移りたいと思います。PAPMは肺炎球菌に対する抗菌力が非常に強いことが特徴ですが、肺炎球菌による感染症は2011年3月11日の東日本大震災の際にも問題となりました。東北大学病院に搬送されてきた患者は、震災から最初の1週間位は外傷疾患が多かったのですが、それ以降は感染症が最も多くなり、その大半は呼吸器感染症でした。その中でも高齢者の誤嚥性肺炎や慢性呼吸器病変の二次感染が多かったわけですが、原因菌が検出できた患者の約1/4は肺炎球菌が原因でした。この結果を受けて現在、岩手県、宮城県では肺炎球菌ワクチンの接種が行われています。また、CDC（米国疾病予防管理センター）のデータでは、新型インフルエンザ（A/H1N1 2009）のパンデミック発生の際も、インフルエン



館田一博 博士

図1. エンドトキシン遊離におけるペニシリン結合蛋白（PBPs）の役割



ザ罹患患者の約30%に細菌との混合感染が認められ、特に肺炎球菌感染例が多かったことが報告されています。このような背景をふまえ、次に岩田先生、肺炎球菌などのグラム陽性菌を中心に、PAPMの抗菌作用についてご説明頂けますか。

【岩田】PAPMの一番の特徴は、肺炎球菌に対する抗菌力の強さにあります。特に小児領域ではペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) が増加しており、セフェム系薬、ペニシリン系薬での耐性化が進んでいますから、PAPMの重要性は高まっています。小児科領域耐性菌研究会のサーベイランスの成績<sup>7)</sup>でも、肺炎球菌に対するPAPMのMIC<sub>90</sub>はペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP) が0.06 $\mu$ g/mL以下、PRSPでも0.25 $\mu$ g/mLであり、カルバペネム系薬の中では優れた抗菌力を示していました。

【賀来】肺炎球菌による市中感染症・院内感染症をどのようにコントロールしていくのかは非常に重要なテーマです。私の教室で耳鼻科領域の薬剤耐性菌を研究している矢野が宮城県内における肺炎球菌の耐性化に関する年次的な推移を解析していますが、その結果、PRSPそのものの頻度は横ばいなし減少傾向にありました。しかし、PRSPの中でもMICが8 $\mu$ g/mL以上の高度耐性株は明らかに増加しており、今後このような高度耐性株については一層の注意が必要になってくるものと思われまます。岩田先生、その他の菌についてはいかがですか。

【岩田】グラム陽性菌ではありませんが、インフルエンザ菌も小児の市中感染菌として非常に重要です。抗菌力が最も強いのはセフェム系薬ですが、最近では $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などのPBP変異による耐性菌の増加が問題になっています。そのため、カルバペネム系薬を使用するケースもあるのですが、抗菌力の強さはMEPMが優れています。したがって、カルバペネム系薬を用いてターゲット治療を行う場合には、肺炎球菌にはPAPM、イ

ンフルエンザ菌にはMEPMという使い分けが適切ではないかと思えます。

その他の菌では、B群溶血性連鎖球菌 (GBS) でペニシリン系薬の効きにくい菌が増加しています。カルバペネム系薬はいずれもGBSに有効で、抗菌力の強さはPAPMが優れています。あえてカルバペネム系薬を使う必要はありませんが、髄膜炎や抗菌薬の移行性が悪い部位での感染には、できるだけMICが低い抗菌薬を使用した方が効果が期待できると思えます。

【賀来】私もB群も含めたさまざまな溶連菌感染症を経験していますが、非常に重症化する例もあります。通常はペニシリン系薬での治療となりますが、重症化を阻止するために最初からカルバペネム系薬を使用するという選択肢も考えられると思えます。先生の中でGBSによる重症例を経験されている方はおられますか。

【館田】B群に限らずA群、G群も含めて、溶連菌感染症で劇症型を示すものは散見されます。当院ではB群は増えているという傾向はありませんが、G群は若干増えているという印象です。

【竹末】GBSは、従来は新生児や妊婦に感染する菌でしたが、最近では、糖尿病などを合併する高齢者の方の皮膚軟部組織感染や関節炎が徐々に増えています。新生児であればある程度予測が付きませんが、高齢者ではGBSとは気づかないことも多いため、重症の皮膚軟部組織感染症に対しては、広範囲の原因菌をカバーできるPAPMの使用も考慮できると思えます。

【岩田】皮膚軟部組織感染症で菌血症を伴うようなケースでは、嫌気性菌への対応も考える必要がありますので、その点でもPAPMは適していると思えます。

【館田】劇症型の溶連菌感染症の治療には、ペニシリンGの大量投与とクリンダマイシン (CLDM) の併用が一般的ですが、これをPAPMなどのカルバペネム系薬に置き換えるというのは

一つの方法だと思えます。ただ、有効性を証明する臨床的なエビデンスが十分とはいえないため、今後の検討が必要だと思えます。

**【賀来】**次は緑膿菌などのグラム陰性菌について門田先生に説明していただきます。PAPMは肺炎球菌などのグラム陽性菌感染症の治療薬という考え方が定着しており、グラム陰性菌感染症には別のカルバペネム系薬を使用するケースが多いように思いますが、実際のところはどのようなのでしょうか。

**【門田】**肺炎関連のガイドラインでは、いずれもPAPMはグラム陽性菌の治療薬として位置づけられており、緑膿菌や腸内細菌などのグラム陰性菌に対してはMEPMなどが推奨されています。ただ、PAPMは緑膿菌の適応をもっていますし、抗緑膿菌活性を有するセフトラジウムやピペラシリンに比べて殺菌的に作用するというデータ<sup>8)</sup>もありますから、緑膿菌感染症に対しても効果がないわけではありません。しかし、緑膿菌に対するMICや臨床試験での除菌率をみる限りは、積極的に使用するという薬剤ではないと思えます。

ただし、グラム陰性菌の中には、モラクセラ・カタラーリスのようにMICが非常に低い菌もあり、市中肺炎や慢性呼吸器病変の二次感染などで原因菌として想定される場合には、PAPMの適応になります。グラム陰性菌であれば無条件にある種のカルバペネム系薬を偏った使い方をすれば、耐性菌が誘導される危険性もありますから、グラム陰性菌の中でも菌種によって薬剤を使い分けることが必要です。

**【館田】**PAPMは肺炎球菌に対する抗菌力は強いけれども、グラム陰性菌、特に緑膿菌にはそれ程強くないというのは、短所であると同時に長所でもあります。欧米には、グラム陽性菌に強くグラム陰性菌に弱いという特徴を有するカルバペネム系薬があります。欧米では、この薬剤の特徴を活かして、グラム陰性菌の耐性を誘導せずに、グラ

ム陽性菌を叩くという治療体系ができています。日本でもこうした考え方を参考にして、カルバペネム系薬個々の薬剤の特徴を見極めて、上手に使い分けていくことを考えるべきだと思えます。

**【賀来】**今の館田先生の感染制御に関するお話は、今後のPAPMの使い方を考える上で、非常に参考になる内容ですから、治療における位置づけの話が終わった後で、じっくりと議論したいと思えます。

## ■各領域感染症治療における PAPMの位置づけ

**【賀来】**今までの抗菌作用の話をもとに、ここからは各領域の感染症治療におけるPAPMの位置づけについて議論していきたいと思えます。はじめに、市中肺炎と院内肺炎における原因菌の分離状況や患者背景について、日本呼吸器学会のガイドラインを踏まえて館田先生、ご説明頂けますか。

**【館田】**市中肺炎と院内肺炎のガイドラインは、それぞれ2007年と2008年に日本呼吸器学会から改訂版<sup>9,10)</sup>が出されており、その中に原因菌の頻度が記載されています。市中肺炎では、肺炎球菌が圧倒的に多く、施設、地域、国に関係なく共通しています。分離頻度は25~30%が一般的で、それを超える施設もあります。肺炎球菌以外では、インフルエンザ菌や非定型病原体のマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラなどが分離されます。

院内肺炎では、市中肺炎の原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌も多少入ってきますが、最も多いのは緑膿菌とMRSAで、その他には腸内細菌の大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターなどが分離されます。



門田淳一 博士





岩田 敏 博士

【賀来】次に、原因菌の分離状況を踏まえて、成人の市中肺炎、院内肺炎におけるPAPMの位置づけについて門田先生、ご説明頂けますか。

【門田】成人の市中肺炎で、カルバペネム系薬の投与対象となるのは重症肺炎やICUでの治療が必要な超重症肺炎です。ICU治療肺炎では、多剤併用が基本であり、カルバペネム系薬などの薬剤と、非定型病原体に有効なニューキノロン系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬を併用する方法がとられています。これは、海外のATS/IDSA(米国胸部学会/米国感染症学会)市中肺炎ガイドラインも同様です。院内肺炎では、原因菌が市中肺炎に近く耐性菌を考えなくてもよい軽症群(A群)にPAPMが推奨されており、耐性菌を考えないといけない中等症群(B群)、重症群(C群)には、抗緑膿菌活性の強いMEPMやIPMが推奨されています。カルバペネム系薬の使い分けを考えた場合には、この投与方法で問題ないと思います。

【賀来】PAPMはカルバペネム系薬の中では特徴的な薬剤として位置づけられているわけですね。誤嚥性肺炎についてはいかがですか。

【門田】最近では市中肺炎、院内肺炎ともに高齢者が非常に多くなり、市中肺炎の約7割、院内肺炎の約9割が誤嚥性肺炎と言われています。誤嚥性肺炎では、口腔内常在菌の嫌気性菌や腸内細菌などが原因菌となりますが、カルバペネム系薬の使い分けということで考えれば、嫌気性菌のペプトストレプトコッカス属やプレボテラ属がPAPMの投与対象として適していると思います。

【賀来】岩田先生、小児の呼吸器感染症についてはいかがでしょうか。

【岩田】今年4月に小児呼吸器感染症診療ガイドライン<sup>11)</sup>が改訂されましたが、カルバペネム系

薬の投与対象となるのはICU管理を必要とするような重症の市中肺炎です。まず念頭におくのは最も重症化しやすい肺炎球菌で、これを含めた広範囲の原因菌がカバーできる薬剤としてカルバペネム系薬が推奨されています。特に薬剤の指定はありませんが、現在小児に適応があるIPM/CS、PAPM、MEPMの3剤の中では、肺炎球菌に対する抗菌力が強いPAPMに優位性があると思います。

【賀来】先ほどの市中肺炎、院内肺炎の話と少し重複しますが、医療・介護関連肺炎(NHCAP)のガイドライン<sup>12)</sup>が日本呼吸器学会から新たに公表されました。館田先生、NHCAPの原因菌について少しご説明頂けますか。

【館田】NHCAPは、市中肺炎と院内肺炎の中間に位置する肺炎ですが、門田先生のお話にもあったように、誤嚥性肺炎がかなり多くなっています。NHCAPの原因菌としては、口腔内常在菌、肺炎球菌や嫌気性菌に加えて、院内肺炎の原因菌であるMRSAや緑膿菌も関係してきます。NHCAPは市中肺炎と院内肺炎の原因菌が重なってきますので、考え方が難しい領域かもしれません。

【賀来】門田先生、そうした点も踏まえながら、NHCAPにおけるカルバペネム系薬およびPAPMの位置づけについてご説明頂けますか。

【門田】NHCAPガイドラインの抗菌薬選択のフローチャート(図2)をみますと、カルバペネム系薬を使うのは当然入院患者です。その中で、人工呼吸管理などの集中治療を必要とする重篤な患者(D群)と、経管栄養の施行や過去90日以内の抗菌薬の投与歴がある耐性菌のリスクが高い患者(C群)は、緑膿菌、MRSA、アシネトバクター、基質拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌などが原因菌となり、MEPM、IPM/CS、DRPMの治療対象となります。一方、経管栄養や抗菌薬の投与歴がない耐性菌を考えない患者(B群)では、通常の市中肺炎の原因菌に加えて口腔内常在菌や大

腸菌、肺炎桿菌などの腸内細菌が原因菌となり、PAPMの治療対象となります。PAPMの位置づけは、市中肺炎の入院治療や、院内肺炎の軽症（A）群の場合とほぼ同じ、耐性菌因子のない入院治療の位置づけになっています。

【賀来】 竹末先生、何か補足することはございますか。

【竹末】 NHCAPガイドラインのB群、C群、D群は、誤嚥性肺炎の嫌気性菌を意識したものになっています。ここではCLDMが嫌気性菌全般に有効であるという前提なのですが、最近プレボテラ属で耐性菌が増加しており、日本では約30%がCLDM耐性です。嫌気性菌であってもCLDMが効かないケースもありますので注意が必要です。

【賀来】 続きまして竹末先生、外科領域の腹腔

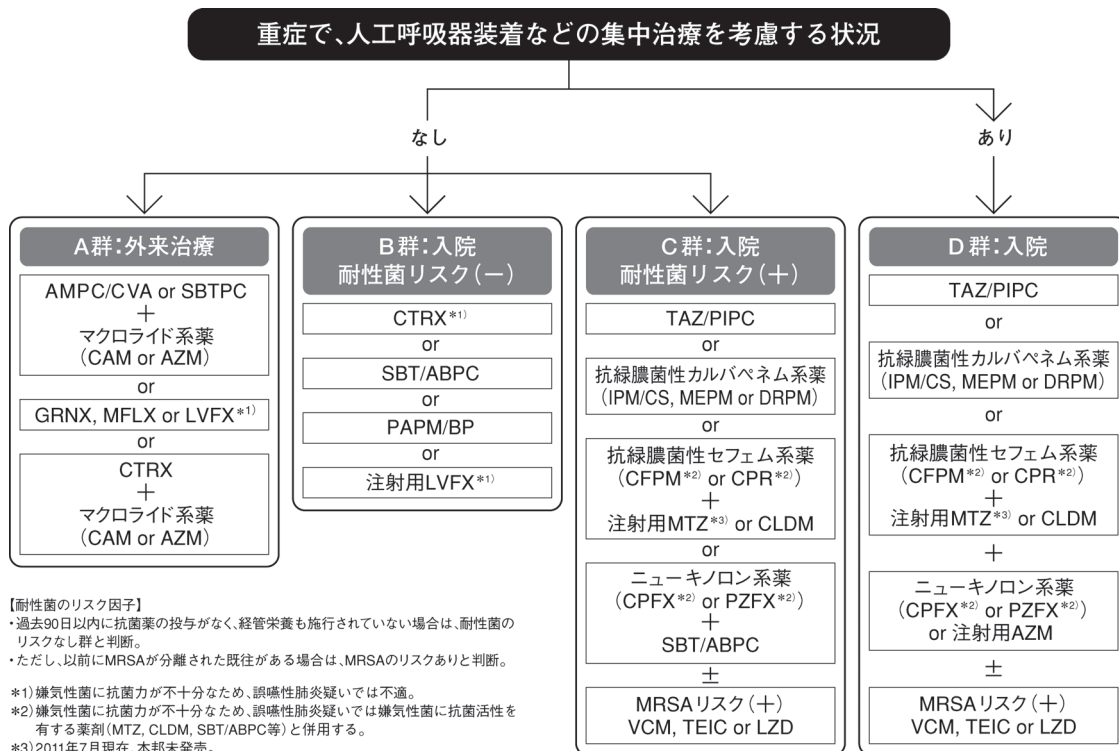
内感染症についてのご説明をお願いします。

【竹末】 腹腔内感染症ではIDSA（米国感染症学会）ガイドラインがあり、治療薬には嫌気性菌のバクテロイデス・フラジリスに抗菌活性を有することが求められています。重症例に対して単剤で治療する場合は、抗緑膿菌性カルバペネム系薬またはタゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）が推奨されていますが、どちらも日本で使える薬剤があります。一方、中等症以下の腹腔内感染症では、CLDMがバクテロイデス・フラジリスグループ全般の耐性化、セファマイシン系薬がノンフラジリスでの耐性菌が増加したために、セフォキシチン以外は推奨薬剤から外れてしまい、日本



竹末芳生 博士

図2. NHCAPガイドラインにおける抗菌薬選択のフローチャート



には使用できる薬剤がないという状況に陥っています。しかしながら、虫垂穿孔性腹膜炎といった中等症以下の市中腹腔内感染症にはカルバペネム系薬の中でも、抗緑膿菌活性のやや劣るエルタペネム\*1が推奨されており、日本ではPAPMがこれに該当すると考えます。

**【賀来】** 今お示しいただいた腹腔内感染症の治療方針や中等症以下の腹腔内感染症の治療におけるPAPMの位置づけというのは非常に有用な情報ですから、竹末先生の方から、ぜひ多くの先生方にお話していただきたいと思います。

**【竹末】** 日本でも、多施設で実施された術野感染のサーベイランスにおいて、腹腔内感染症における嫌気性菌の感受性などの成績が出てきましたので、今後日本でガイドラインを作るときには活用できると思いますし、PAPMの位置づけも明確にできるのではないかと思います。

**【賀来】** それでは最後に、小児感染症治療におけるカルバペネム系薬ならびにPAPMの位置づけについて、岩田先生お願いいたします。

**【岩田】** カルバペネム系薬の投与対象となるのは髄膜炎です。細菌性髄膜炎では、肺炎球菌とインフルエンザ菌が主なターゲットになり、初期治療としてカルバペネム系薬とセフェム系薬の併用が推奨されています。ここで注意しなければいけないのが肺炎球菌における遺伝子変異株の増加です。MICでは感性に分類される菌でも遺伝子レベルの変異を伴っている場合が少なくなく、肺炎球菌全体でも変異がないのは15%程度しかありません。抗菌薬を投与したときの髄液中の濃度は、2~4 $\mu$ g/mL程度ですから、耐性化によりMICが上昇することは、治療を行う上での大きな障害となります。そのため、髄膜炎の治療にはできるだけMICの低い薬剤を使う必要があります、その中には当然PAPMも入ってきます。小児におけるPAPM

の投与量は、添付文書では通常30~60mg/kg/日を3回に分割、重症の場合は100mg/kg/日を3~4回に分割と記載されています。一方、細菌性髄膜炎の診療ガイドライン<sup>13)</sup>では、「100~160mg/kg/日\*2を分3~4」と記載されています。

**【賀来】** 岩田先生から、肺炎球菌で遺伝子変異株が増加しているとお話がありましたが、舘田先生、補足されることはございますか。

**【舘田】** 先ほど賀来先生から話がありましたアンピシリン (ABPC) のMICが8 $\mu$ g/mL以上の高度耐性株が増加していることに加えて、肺炎球菌の大半で遺伝子レベルの変異が起きていることは非常に大きな問題だと思えます。遺伝子の変異が1箇所であればMICへの影響も少ないのですが、これに新たな変異が追加され、複数箇所での変異が起こった場合にはMICは確実に上昇します。現在、肺炎球菌の多くは1箇所以上変異があるわけですから、耐性化の一步手前の危険な状態といえます。したがって、髄膜炎や敗血症の初期治療においては、遺伝子変異により抗菌薬が効きにくくなっている可能性を考慮した上で、適切な薬剤選択を行う必要があります。なお、細菌性髄膜炎由来の肺炎球菌株での薬剤感受性をみとときに、PAPMは複数の遺伝子変異がある場合でもMICは低く抑えられており、注射用 $\beta$ -ラクタム系薬の中では抗菌力が優れていますから、治療においては有力な選択肢になると思います (図3)。

**【賀来】** 岩田先生、髄膜炎以外の疾患についてはどうですか。

**【岩田】** 髄膜炎以外では、中耳炎も投与対象と考えています。肺炎球菌による難治例は減ってはいますが、重度の合併症がなくPRSPが原因菌であるような場合には、PAPMが使用できると思います。

\*1: エルタペネムは本邦未承認。\*2: PAPMの承認用量は「100mg/kg/日まで」。



### ■ 感染制御における PAMP の役割

【賀来】 ここまでは、各領域の感染症における治療薬剤の選択という観点で、PAMPの適正使用について考えてきましたが、もう一つの重要なテーマが、カルバペネム系薬全体の耐性化防止についてです。先ほど舘田先生からもお話がでしたが、ここからは感染制御という観点からPAMPの適正使用について考えていきたいと思ひます。この点に関して、竹末先生はどのようにお考えでしょうか。

【竹末】 先ほど舘田先生が話されたのは、カルバペネム stewardship<sup>14)</sup> というもので、2011年から使われるようになった言葉です。最初にカルバ

ペネム系薬の中でも比較的抗緑膿菌活性が弱い薬剤を使うことで、緑膿菌での耐性化の誘導が抑えられ、その後使用する他のカルバペネム系薬の耐性率が上昇しないという考え方です。海外で使用されているエルタペネムにおいてそれが証明され、PAMPにその役割が期待されます。なお、PAMPは先述の嫌気性菌やグラム陰性菌でも緑膿菌以外の大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターなどには他のカルバペネム系薬と差のない抗菌力を示しますから、緑膿菌が関与しない病態を選んで使用すれば問題ないと思ひます。

【賀来】 カルバペネム stewardshipというのは非常に良い言葉ですね。私達はどうしても緑膿菌を治療することだけに目を奪われがちですが、緑膿菌の薬剤耐性化を防止することも同様に重要であ

図3. 注射用β-ラクタム系薬に対する感受性と耐性遺伝子との関係 (n=351)

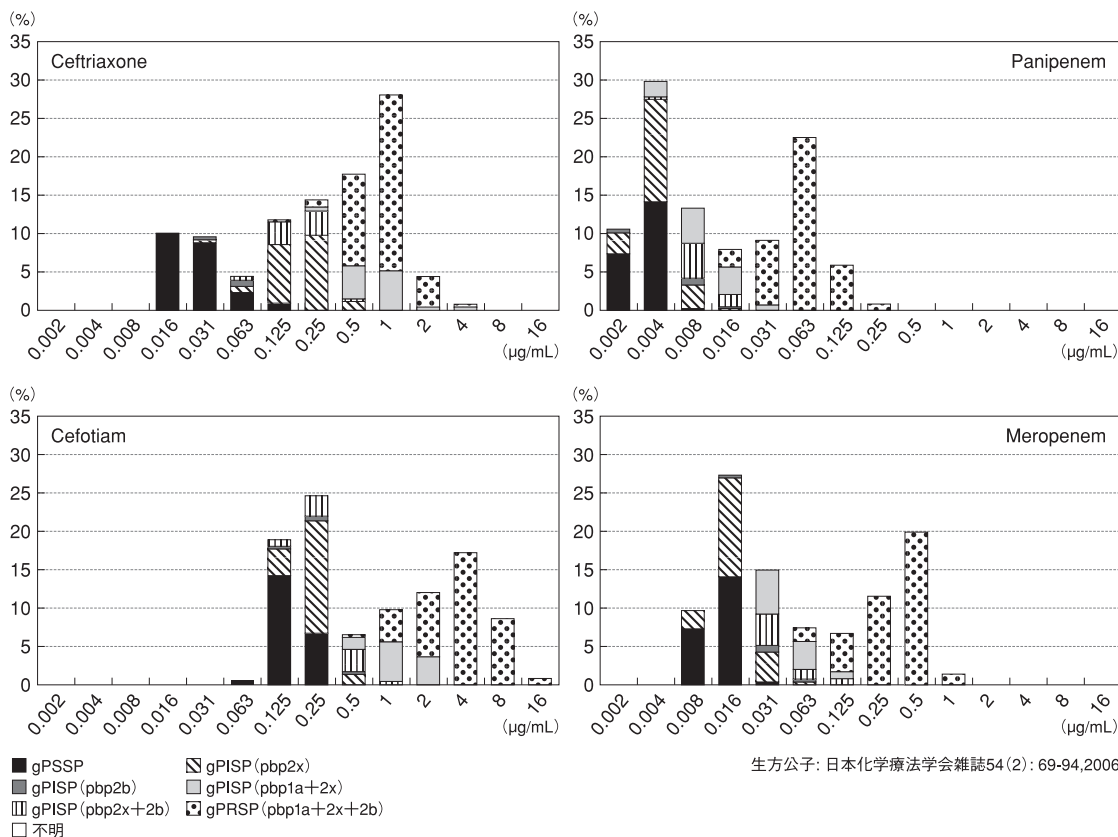


表2. 呼吸器感染症治療におけるPAPM/BPとCZOPの有効性と薬剤経済性

		パニペネム/ベタミブロン (PAPM/BP)	セフォゾラン (CZOP)	検定
臨床効果 (有効率)	合計	97.8% (44/45)	87.2% (41/47)	NS <sup>注1)</sup>
症状改善日数	肺炎	6.9日 (n=31)	8.5日 (n=32)	P<0.05 <sup>注2)</sup>
	慢性呼吸器病変の二次感染	6.9日 (n=8)	7.5日 (n=11)	NS <sup>注2)</sup>
	合計	6.9日 (n=39)	8.2日 (n=43)	P<0.05 <sup>注2)</sup>
入院期間中の総医療費		262,862円 (n=45)	276,720円 (n=47)	—

注1) Fisherの正確検定

注2) Wilcoxonの順位和検定

対象: 中等症以上の細菌性市中肺炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染と診断された20歳以上の入院患者

方法: 中央登録方式のランダム化割付による前向き非盲検二群比較試験

PAPM/BP, CZOPは添付文書の用法・用量に従って投与

安全性: PAPM/BP群の副作用発現率は59例中13例(22.0%) 16件、臨床検査値の異常変動は3例(5.1%)5件にみられ、副作用の主な内訳は肝機能異常5件、LDH増加2件であった。

CZOP群の副作用発現率は59例中19例(32.2%) 29件、臨床検査値の異常変動は7例(11.9%)9件にみられ、副作用の主な内訳は肝機能異常4件、重複感染(菌交代症)、好酸球百分率増加、ALP増加(各2件)であった。

砂川慶介 他: 日本化学療法学会雑誌: 54(2), 111-124, 2006より作成

ることを十分に認識すべきだと思います。

**【竹末】** ただし、PAPMを評価するためには、今後の十分な検証が必要です。それが実証されれば、治療薬としての位置づけも明確になると思います。

**【賀来】** 舘田先生、その他にご意見はございますか。

**【舘田】** 感染症治療の基本となるのは、原因菌の迅速な同定です。肺炎球菌は尿中抗原、鏡検で診断できます。劇症型溶連菌もA群、B群であれば軟部組織で迅速診断が可能です。様々な迅速診断法を活用して速やかに原因菌を同定し、それに対する最善の初期治療を行い、その後のde-escalationにつなげていくことが重要だと思います。

**【賀来】** 門田先生はいかがですか。

**【門田】** カルバペネム系薬耐性菌の増加を防止するためには、特定の薬剤に偏らず、複数の薬剤を状況に応じて使い分けることも大切です。カルバペネム系薬の採用が1剤だけの病院と3~4剤の病院とではメタロβ-ラクタマーゼ産生緑膿菌の分離頻度に差がみられたとの報告もありますし、年度の上半期6ヵ月は抗緑膿菌活性のある

カルバペネム系薬だけが使用されていた病院に介入し、下半期にはカルバペネム系薬、TAZ/PIPC、フルオロキノロン系薬などを均等に使用したところ、カルバペネム耐性緑膿菌の分離頻度が1/3に減少したという報告もあります。

**【賀来】** 竹末先生、最後に追加されることはございますか。

**【竹末】** 現在、市中感染症としてESBL産生大腸菌が問題となっていますから、そういった意味では、市中感染症治療の切り札的役割を果たすことができると思います。院内感染は他のカルバペネム系薬、市中感染症の重症例ではPAPMといった位置づけになると考えます。

## ■医療経済性

**【賀来】** 最後に医療経済性について少し議論したいと思います。PAPMは、中等症以上の肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象にセフォゾラン (CZOP) と比較試験を行っており、PAPMの方が有効率、症状改善日数が優れ、総医療費も少なかったという成績が示されています<sup>15)</sup> (表2)。これまでも医療費の削減、入院期間

の短縮、重症感染症の早期治療などカルバペネム系薬の医療経済的な観点からの総合的な評価について議論はされてきましたが、この点に関してどなたかご意見はございますか。

**【竹末】** 先ほど、PAPMの投与対象について話をしましたが、これはあくまでもde-escalationを前提にしたものです。重症例であってもPAPMを使った後にde-escalationを行わなければ薬剤の濫用になりますし、適正使用とはいえません。また、コストの面では外来治療へのスイッチも考えなければなりません。腹腔内感染症における外来での経口薬としては、レボフロキサシン (LVFX) 500mgとCLDM (または保険適応はないがメロニダゾール (MNZ)) の併用も行われます。医療経済的には、広域のカルバペネム系薬を使用すれば、初期治療における活性のない不適切な治療も防げ、その結果、死亡率の低減とともに入院期間も短くなりますし、当然医療費も削減できると思います。

**【岩田】** de-escalationは医療費削減につながる効果的な方法だと思います。そのためにも最初に正確な診断を行った上でde-escalationすることが大切です。

**【門田】** 日本では、入院から外来へのスイッチ療法のエビデンスが少ないことが問題です。今後de-escalationを進めるためには、入院治療から外来治療にスイッチすることがいかに有益であるかを証明するエビデンスが必要だと思います。

**【賀来】** ありがとうございます。今回の座談会で、現在の感染症治療におけるカルバペネム系薬全般ならびにPAPMの治療薬剤としてのポジショニング、置かれている状況が正しく把握できたと思いますし、今後の適正使用につながる有意義な討論ができたと思います。カルバペネム系薬

およびPAPMの適正使用が進むことで、日本の感染症治療・薬剤耐性菌制御がさらに進展することを期待し、この座談会を終了させていただきます。本日はどうもありがとうございました。

## 文献

- 1) 大屋 哲, 他: Chemotherapy 39(S-3): 102~110, 1991
- 2) 住田能弘, 他: Chemotherapy 40(S-1): 90~102, 1992
- 3) 藤村享滋, 他: 日本化学療法学会雑誌53(S-1): 57~70, 2005
- 4) HORII, T. *et al.*: FEMS Immunol. & Med. Microbiol. 21: 297~302, 1998
- 5) HORII, T. *et al.*: J. Med. Microbiol. 48: 309~315, 1999
- 6) 大林民典: 検査と技術25: 369~373, 1997
- 7) 佐藤吉壮, 他: 小児科52(10): 1375~1385, 2011
- 8) 西野武志, 他: Chemotherapy 39(S-3): 55~74, 1991
- 9) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会編集: 成人市中肺炎診療ガイドライン2007
- 10) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会」編集: 成人院内肺炎診療ガイドライン2008
- 11) 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会「小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会」作成: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011
- 12) 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎(NHCAP)診療ガイドライン作成委員会編集: 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン2011
- 13) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会編集: 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン2007
- 14) 大澤良介: Intensivist 3(1): 77~85, 2011
- 15) 砂川慶介, 他: 日本化学療法学会雑誌54: 111~124, 2006



2011年12月9日 ザ・ペニンシュラ東京にて開催  
(下段左より賀来先生，岩田先生，上段左より縮田先生，門田先生，竹末先生)