

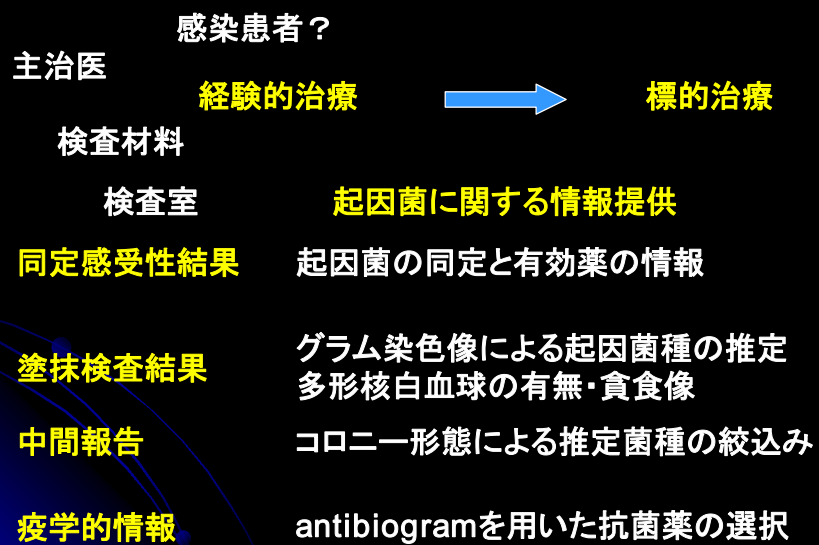
「今すぐ役立つ、抗菌薬の適正使用」

## 抗菌薬選択に役立つ細菌検査結果の見方

大阪大学医学部附属病院臨床検査部

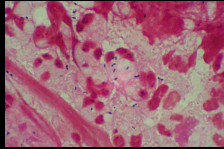
西 功

### 抗菌薬適正使用のための微生物検査室の役割

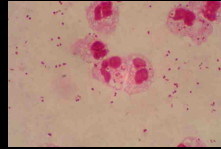


## 塗抹検査結果からの起因菌の推定

- ・グラム染色: 染色時間約2分
- ・染色性(陽性:陰性)と形態(球菌:桿菌)により4種に分類



肺炎球菌



モラクセラ・カタラーリス



レジオネラ



ニューモシスチス



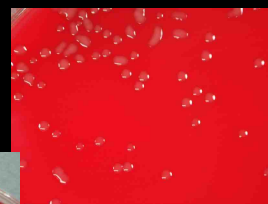
抗酸菌

最も早く入手可能な起因菌情報

## コロニー形態からの起因菌の推定



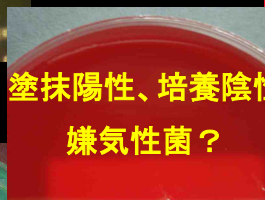
黄色ブドウ球菌



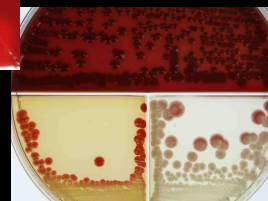
肺炎球菌



緑膿菌



塗抹陽性、培養陰性  
嫌気性菌?



セラチア菌

## 薬剤感受性データを用いた抗菌薬の選択

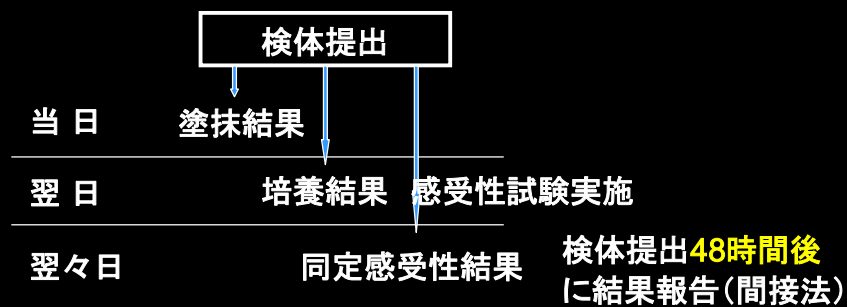
[illegible]

施設内における抗菌薬感受性のデータベース  
初期診療において起因菌が推定された場合  
有効性の高い抗菌薬を選択する上で有効

|                   |             |      |      |  |   |      |    |      |      |    |      |  |      |    |   |    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |      |   |
|-------------------|-------------|------|------|--|---|------|----|------|------|----|------|--|------|----|---|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|------|---|
|                   | Osteonopora | 98   | 77   |  |   |      | 27 |      | 3    | 1  | (76) |  | 1    | 41 |   | 2  | 21   | 24   | 18   | (33) | (80) | 12   |      | (33) | (59) |  |      |   |
| Az. baumii/baumii | 108         | (71) | (76) |  | 6 | (84) | 3  | (90) | (56) | 33 | (53) |  | (87) | 31 | 3 | 39 | (84) | (91) | (90) | (92) | (94) | (58) | (58) | (94) | (86) |  | (88) | 2 |

検査室は施設内の各種臨床分離株の検出  
状況を把握しておく必要がある  
施設ごとに異なる感受性パターンを持つ

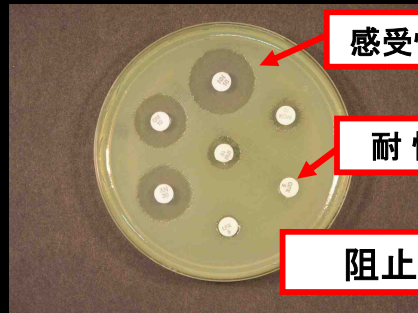
## 薬剤感受性試験



- ディスク拡散法(Kirby-Bauer法)
- 液体培地希釈法、寒天平板希釈法
- E-テスト(拡散法)

**MIC: 最小発育阻止濃度**  
(Minimum Inhibitory Concentration)

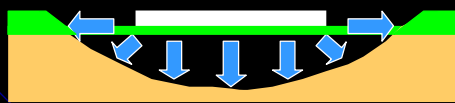
## 薬剤感受性検査（ディスク拡散法）



感受性: 大きな阻止円

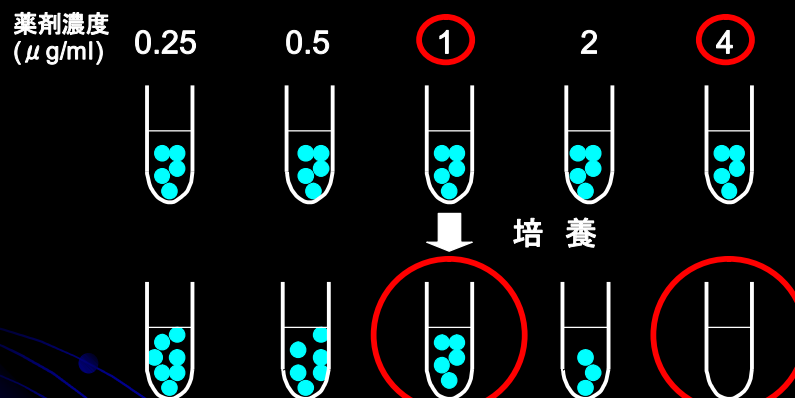
耐性: 小さな阻止円

阻止円径を測定



培地への抗菌薬の拡散速度  
被検菌の培地上での増殖速度 } 阻止帯の形成  
Cooperの理論

## 薬剤感受性検査（微量液体希釈法）

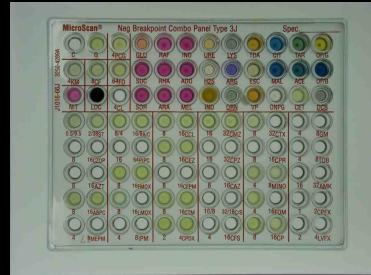


発育が阻止された最小濃度: MIC

MBC

MIC-MBCの差小: 殺菌的薬剤  $\beta$ ラクタム、アミノグリコシド、キノロン  
MIC-MBCの差大: 静菌的薬剤 テトラサイクリン、マクロライド

## 薬剤感受性検査(微量液体希釈法)



E-テスト



## 薬剤感受性検査結果の解釈

ディスク拡散法

微量液体希釈法

阻止円径

MIC

CLSIの判定基準より **S、I、R** を判定

|                              |                                                              |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>感受性</b><br>S: Susceptible | 推奨される抗菌薬の投与量で臨床的有効性が期待できる                                    |
| <b>中間</b><br>I: Intermediate | 1. 通常投与量では効果が低い(大量投与が必要)<br>2. 抗菌薬移行性の良好な部位の感染症の場合には効果が期待される |
| <b>耐性</b><br>R: Resistant    | 臨床的有効性は期待できない                                                |

CLSI: 米国臨床検査標準委員会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)

## CLSI法の長所・短所

- ・各抗菌薬の判定基準が菌種別にS,I,Rで表記  
起因菌が同定された場合抗菌薬選択の判定には有効
- ・耐性菌の鑑別と禁忌薬剤が表記
 

|                              |                       |      |
|------------------------------|-----------------------|------|
| S.aureus                     | MIPIC: 4 $\mu$ g/ml   | MRSA |
| CNS                          | MIPIC: 0.5 $\mu$ g/ml | MRS  |
| $\beta$ ラクタム薬 MICに関係なく全てRで報告 |                       |      |
- ・判定値は委員会の合議制で決定されている
- ・CLSIマニュアルには用法用量の記載がない
- ・感染臓器は基本的には考慮せず
- ・設定基準が米国の抗菌薬の投与量、投与回数に基づく

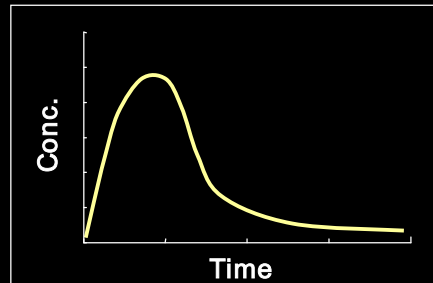
## 日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイント

- ・疾患別に80%以上の治療効果が期待できるMICの上限値を国内の用法に基づき計算により算出して設定

|                  | 投与法  | 1回<br>投与量 | 呼吸器感染症 |             |     | 尿路感染症      |             |
|------------------|------|-----------|--------|-------------|-----|------------|-------------|
|                  |      |           | 肺炎     | 慢性気道<br>感染症 | 敗血症 | 複雑性<br>膀胱炎 | 複雑性<br>腎盂腎炎 |
| PIPC<br>(ペントシリン) | i.v. | 2.0g      | 2      | 1           | 1   | 8          | 16          |
| CAZ<br>(モダリム)    | i.v. | 1.0g      | 4      | 2           | 2   | 16         | 32          |
| MEI<br>(メロペネム)   |      |           |        |             |     |            | 2           |
| AM<br>(アミカシン)    |      |           |        |             |     |            | 4           |
| LVI<br>(クラビット)   |      |           |        |             |     |            | 4           |

- ・臨床効果の判定に適している
- ・適応疾患に限られる
- ・CLSI法が広く普及し、導入施設少ない

## PK/PD解析: Pharmacokinetics (PK)



### 体内における薬物動態

薬物: 体内 (吸収 → 分布 → 代謝 → 排泄)

最高血中濃度 (C<sub>max</sub>)

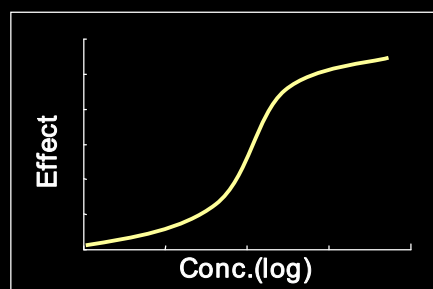
クリアランス (腎臓、肝臓)

血中半減期 ( $t_{1/2}$ )

感染部位への移行性

蛋白結合率

## PK/PD解析: Pharmacodynamics (PD)



### 薬剤濃度とその効果 (= 抗菌作用) の関係

最小発育阻止濃度 (MIC)

殺菌特性

最小殺菌濃度 (MBC)

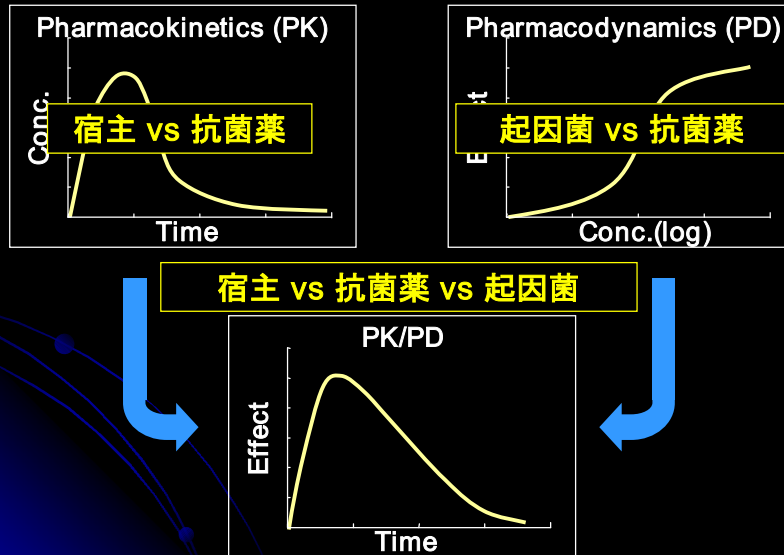
時間依存的殺菌効果

Post antibiotic effect (PAE)

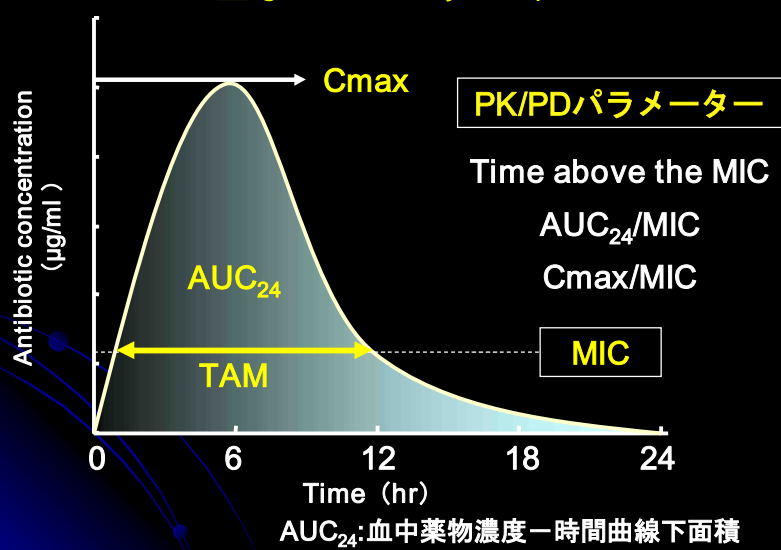
濃度依存的殺菌効果

抗菌薬が有効濃度以下になっても  
細菌の再増殖がある期間抑制される現象

## PK, PDおよびPK/PD解析の関係



## 抗菌薬の効果に影響を及ぼす 主なPK/PDパラメーター



## PK/PD解析に基づく抗菌薬の投与

| 時間依存型                                                                                                                               |                                 | 濃度依存型                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------|
| PAE無・短<br>TAM                                                                                                                       | PAE 有<br>AUC <sub>24</sub> /MIC | PAE有<br>C <sub>max</sub> /MIC<br>AUC <sub>24</sub> /MIC |
| βラクタム                                                                                                                               | グリコペプチド<br>マクロライド<br>テトラサイクリン   | アミノグリコシド<br>フルオロキノロン                                    |
| 1回の投与量および                                                                                                                           | 1日の総投与量が                        | 1回の投与量および                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効な投与量、投与間隔の設定が可能</li> <li>・確定されていない要素もあり、データベースの蓄積が必要</li> <li>・国内の用法・用量の見直しが必要</li> </ul> |                                 |                                                         |
|                                                                                                                                     |                                 | GPC>30, GNR>125                                         |

## まとめ

- ・塗抹検鏡結果、培養結果、施設内感受性スペクトルなども有効な抗菌薬選択情報である。
- ・CLSI法に準拠したS,I,Rの判定結果は、起因菌に対する抗菌薬の評価としては有効である。
- ・検査室は国内の抗菌薬の用法・用量に適応した判定方法の導入し、臨床への抗菌薬療法支援情報提供に努める必要がある。