

抗菌薬のregulation ー呼吸器感染症の 操薬を中心にー

呼吸器感染症における経口抗菌薬の 操薬

既存の薬剤の賢明な操薬

有効なサーベイランスの立ち上げ

有効な薬剤をできるだけ温存する

**呼吸器感染症診療における経口抗菌薬の
考え方は変わろうとしている**

レスピラトリーキノロンを 守れ！

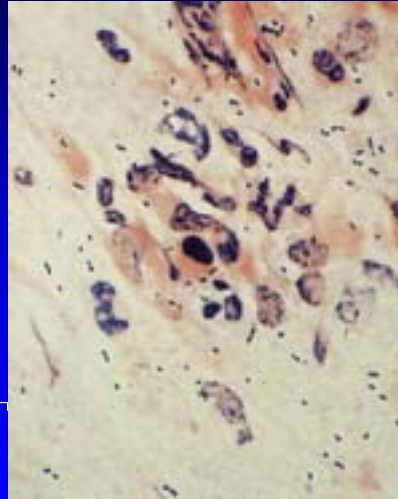
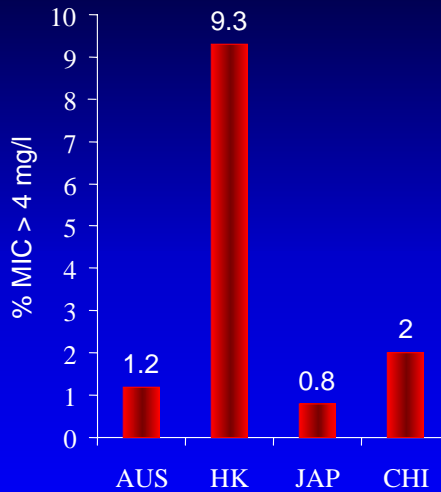
臨床分離SPFX耐性肺炎球菌の特徴

菌株	検体	MIC (μ g/ml)		
		PCG	CPFX	SPFX
182	喀痰 76歳男性 SPFX, LVFXにて治療	1.0	64	16
674	喀痰 74歳男性 CS-940にて治療中	0.25	64	64
354	喀痰 74歳男性 CS-940にて治療後	0.25	64	128
252	血液 33歳男性 AMPC、IPM/CS、 CLDM、VCMにて治療後	0.25	64	128

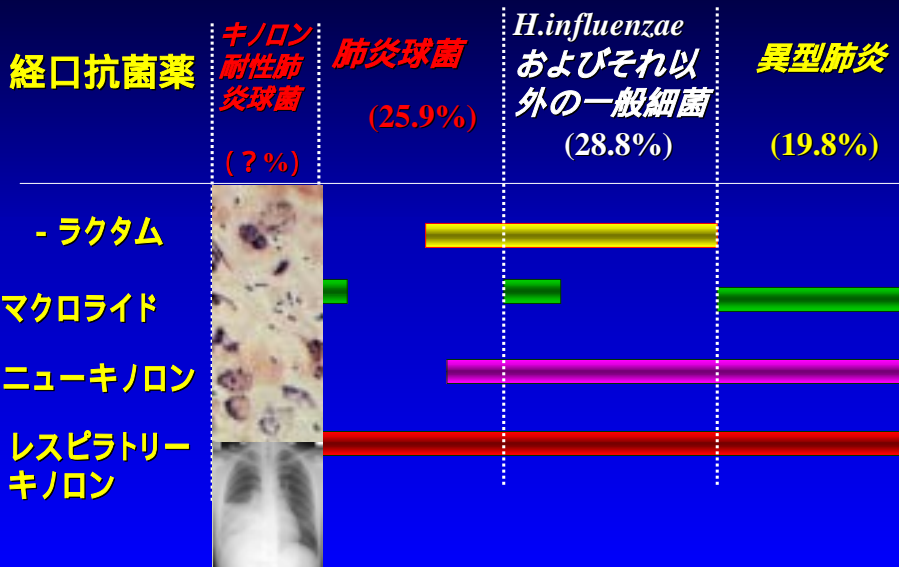


1998 - 2000

Streptococcus pneumoniae Levofloxacin



キノロン耐性肺炎球菌が広がれば・・・



そして日本呼吸器学会ガイドラインが作られた



広域で優れた抗菌活性を有する薬剤であるニューキノロン系とカルバペネム系抗菌薬を第一選択としないことで、耐性化を抑制しようとした

JRS (2000)

そして日本呼吸器学会ガイドラインが作られた



市中肺炎ガイドラインは *evidence based* というよりも *philosophy based* であった

JRS (2000)

日本呼吸器学会ガイドラインの歴史的意義

- 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドライン(2000)は、おそらくわが国で最初の学会主導のプロスペクティブな耐性菌予防を目的とする体系的マニュアルである

市中肺炎ガイドラインにみるエンピリック治療時の外来治療抗菌薬の国際比較

BTS(2001)	IDSA(2003)	ATS(2001)	JRS(2000)
第一選択薬 アモキシシリン 500mg-1.0g x 3 経口	最近の抗菌薬投与 (-) マクロライド or ドキシサイクリン	修飾因子なし: 新世代マクロライド or ドキシサイクリン	細菌性肺炎疑い: 経口ペニシリン系薬 (-ラクターゼ阻害薬配合)
第二選択薬 エリスロマイシン 500mg x 4 経口 クラリスロマイシン 500mg x 2 経口	最近の抗菌薬投与 (+) フルオロキノロン 新マクロライド 高用量AMPC/CVA	心疾患および/または修飾因子あり: -ラクタム + [マクロライド or ドキシサイクリン] or フルオロキノロン	非定型肺炎疑い: マクロライド系薬 テトラサイクリン系薬

IDSA CAP guideline(2003)

- The committee is concerned about misuse and overuse of fluoroquinolones and feels that, abuse of this class of drugs continues unabated, **we may see the demise of fluoroquinolones as useful antibiotics within the next 5-10 years.**

ATS guideline for CAP

- The committee felt that broader spectrum coverage with a new antipneumococcal fluoroquinolone would be effective, **but unnecessary, and if used in this setting could promote overusage of this valuable class of antibiotics**

キノロン耐性菌の動向と呼吸器の現況

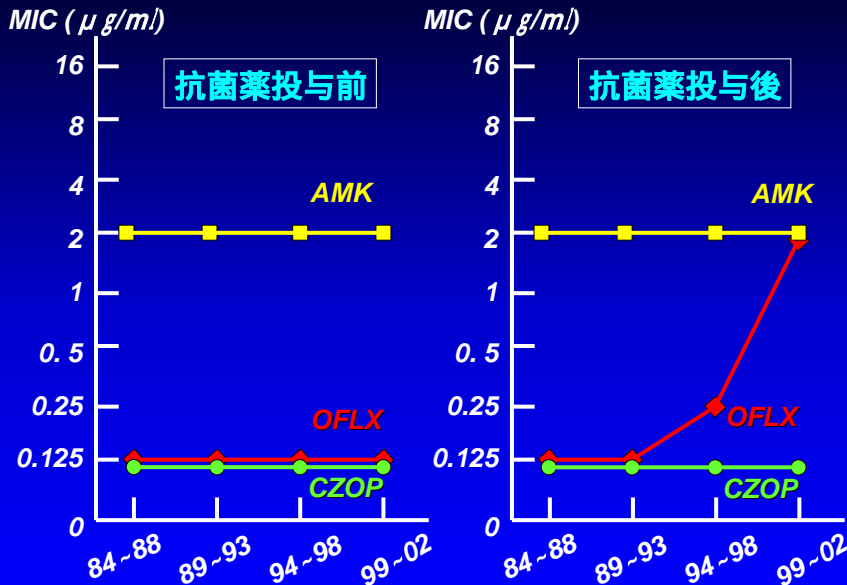
キノロン耐性淋菌

(M. Tanaka, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 43:722-723, 1999)

- 福岡市のある性病クリニックで臨床分離された淋菌について5種類のフルオロキノロン剤の耐性について検討している。1981～1984年に分離された27株では高度耐性となるのはノルフロキサシンで1株、スパルフロキサシンで1株のみであったが、1997～1998年に分離された157株では、シプロフロキサシンで24%、ノルフロキサシンで33%、レボフロキサシンで29%、スパルフロキサシンで22%、に高度耐性菌がみられ、いずれの薬剤についても有意に増加傾向であった

***E.coli*に対する抗菌薬のMIC₈₀の経年変化**

(尿路感染症分離菌感受性調査研究会)



Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Strains Occur Frequently in Elderly Patients in Japan

S. Yokota, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 46:3311-3315, 2002

1999年から2001年にかけて北海道で各種検体から分離された肺炎球菌293株のうち7株がレボフロキサシンに耐性であった。

耐性株7株について*gyrA*、*gyrB*、*parC*、*parE* 遺伝子のキノロン耐性決定領域(QRDR)の塩基配列を検索したところ、*gyrA*、*parC*、*parE* の各遺伝子からキノロン耐性に関与することが知られている各種変異が見つかった。

全293株中262株は小児からの分離菌だったが、耐性株は全て成人からの分離菌31株から見つかった。特に呼吸器感染症のリスクが高い65歳以上では19株中5株が耐性株だった。

**Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Strains
Occur Frequently in Elderly Patients in Japan**

S. Yokota, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 46:3311-3315, 2002

年齢	耐性/全株数	耐性率
0 ~ 8	0/262	0%
20 ~ 64	2/12	16.7%
>65	5/19	26.3%
total	7/293	2.4%

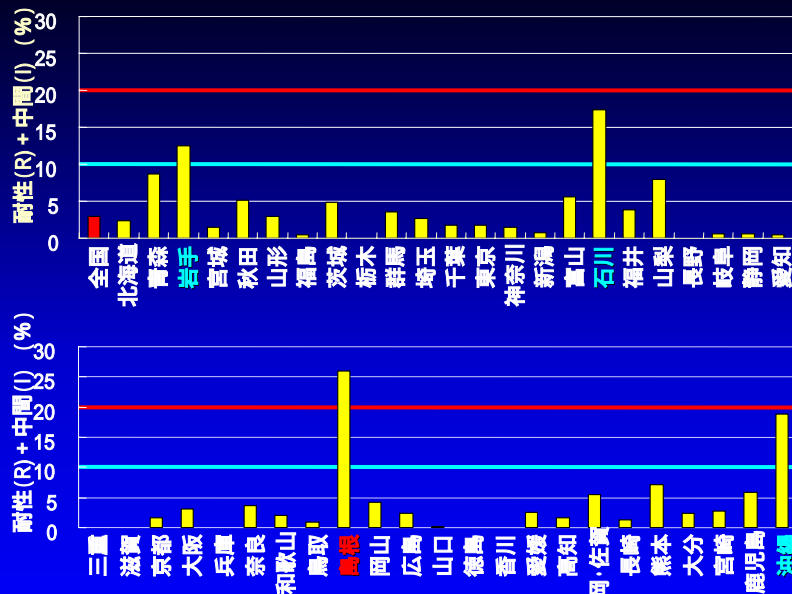
**Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Strains
Occur Frequently in Elderly Patients in Japan**

S. Yokota, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 46:3311-3315, 2002

小児ではノルフロキサシン以外は用いられないために現在までのところ耐性株が出現していないと推察される。

これらの耐性株はそれぞれ個別に変異を積み重ねながらフルオロキノロン系抗菌薬に耐性を獲得してきたと考えられる。

都道府県別肺炎球菌のLVFXに対する中間(I) + 耐性(R)割合

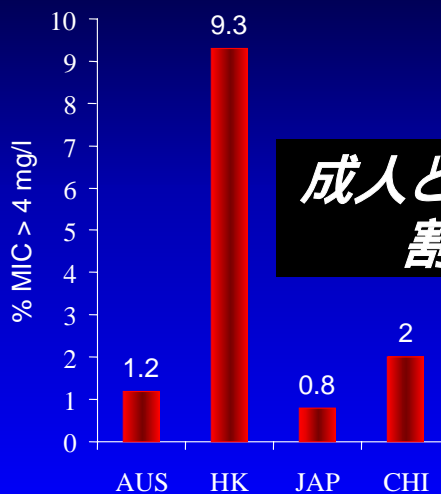


瀬島正浩(BML)

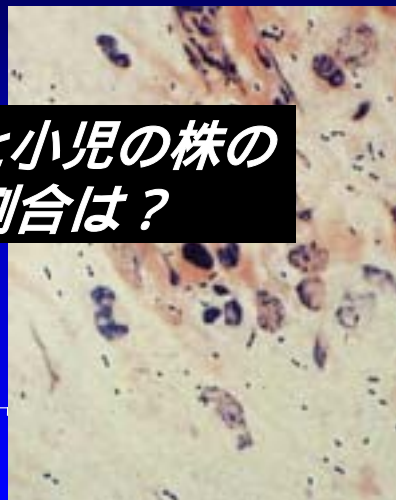


1998 - 2000

Streptococcus pneumoniae Levofloxacin



成人と小児の株の
割合は？



キノロン耐性菌疫学の問題点

- キノロン耐性は高齢者において進んでいる可能性がある。
- キノロンの耐性化率を論じるときには、分離された患者の年齢層別解析が必須である
- 肺炎球菌は小児に保菌され、キノロン系薬の適応のない(ノルフロキサシンを除く)小児にはキノロン耐性菌は存在しない

キノロン耐性菌疫学の問題点

- キノロン系抗菌薬の薬剤感受性サーベイランス成績に、キノロンの適応のない小児からの分離株を混入するのは反則です

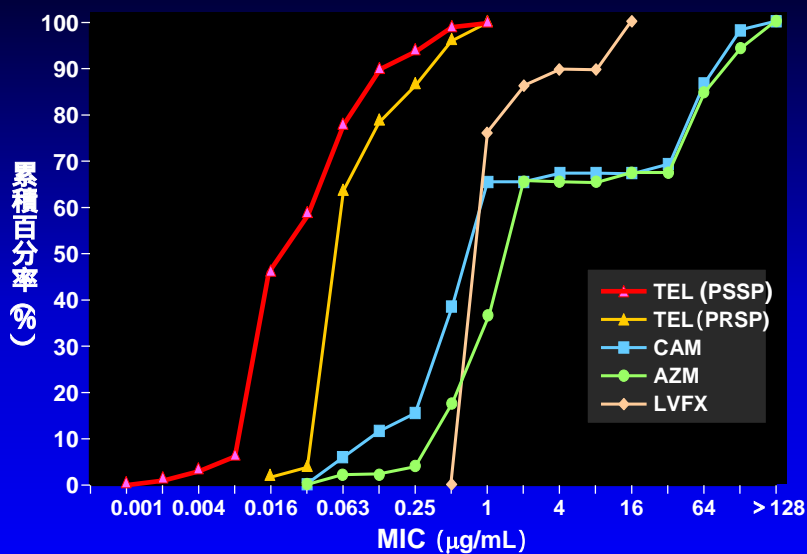
**公正なサーベイランスシステムの
立ち上げが必要**

もし、いまでもキノロン耐性肺炎球菌は少ないとプロモーションする会社があれば、それは自殺行為であると言って自殺を思いとどまるように説得してあげるのが、命をあずかる医師の役目だと思います

**有効な操薬のためには
公正で有用な
サーベイランスシステム
の立ち上げが必要**

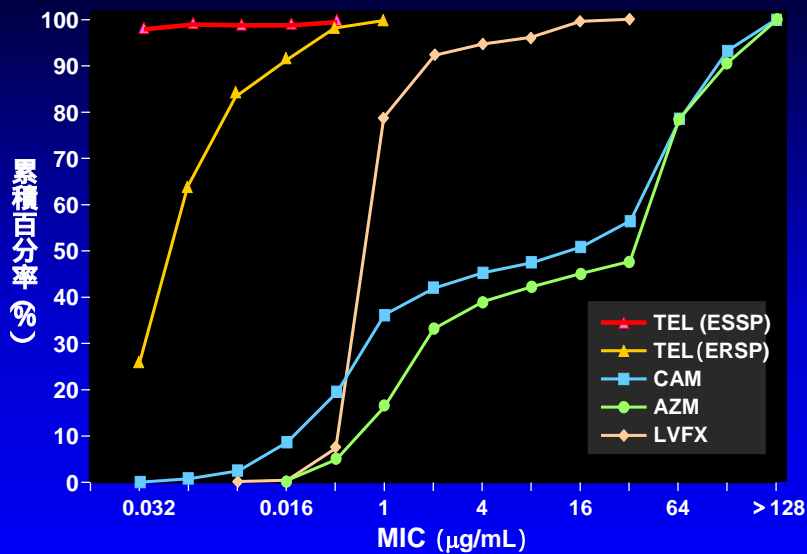
**ケトライドの位置づけ
ーなぜ今新薬が必要か？ー**

S. pneumoniae (PSSP, 199株, PRSP, 52株)



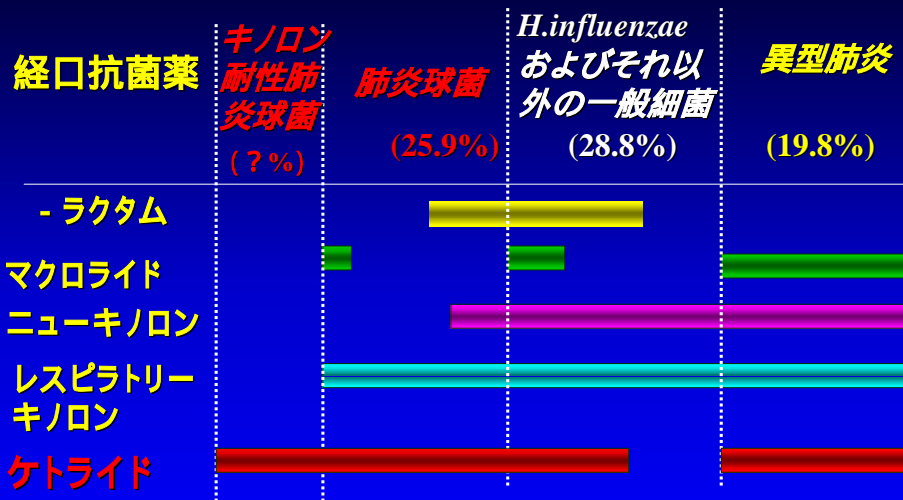
AKA-50075-25

S. pneumoniae (ESSP, 156株, ERSP, 335株)



AKA-50075-26

キノロン耐性肺炎球菌後



- 新しく有効な抗菌薬を手にすることができた。
- 抗菌薬の選択の幅が広がった
- 優れた薬剤を使うのは当然である

しかし

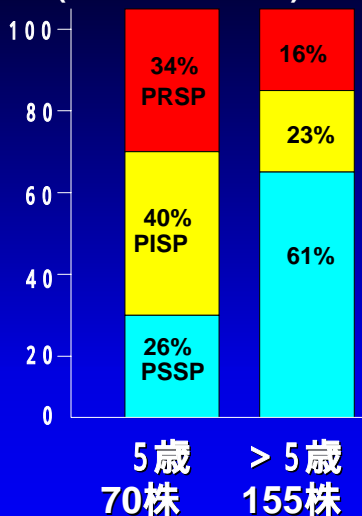
- ケトライドがなければ、呼吸器感染症は治療が困難か？

NO !

成人市中肺炎では既存 の抗菌薬で操薬可能

ケトライドを必要として いるのは誰か？

耳鼻咽喉科領域感染症臨床
分離菌 全国サーベイランス
(1998/11-1999/3)

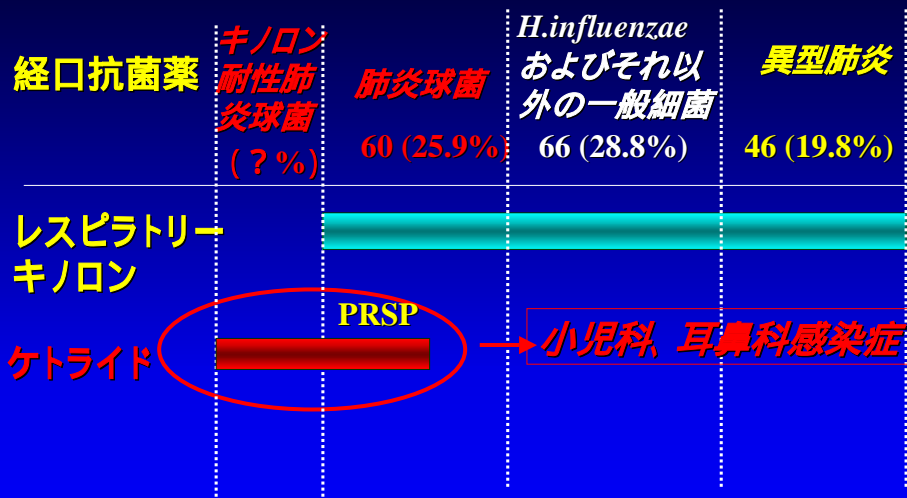


PRSPによる乳幼児
の化膿性髄膜炎や幼
児の中耳炎の場合に
は、難治性であり感
染を繰り返す。

小児ではキノロン系
薬の内服は安全性が
確認されておらず、経
口薬の投与で確実に
効果を発揮する抗菌
薬は存在しない。

子供たちにこそ ケトライドを！

ケトライドの位置づけ



これからの肺炎球菌治療の問題と提案

- 肺炎球菌のリザーバは小児である
- 小児科領域でキノロン系抗菌薬を使用していれば、QRSPはPRSPと同じ期間とパターンで増加しただろう

小児科領域のキノロンの開発の是非は？

ケトライドを小児に特化し、しばらく棲み分けを図るのもひとつのアイデアと思われる

呼吸器感染症における テリスロマイシンの 位置づけ

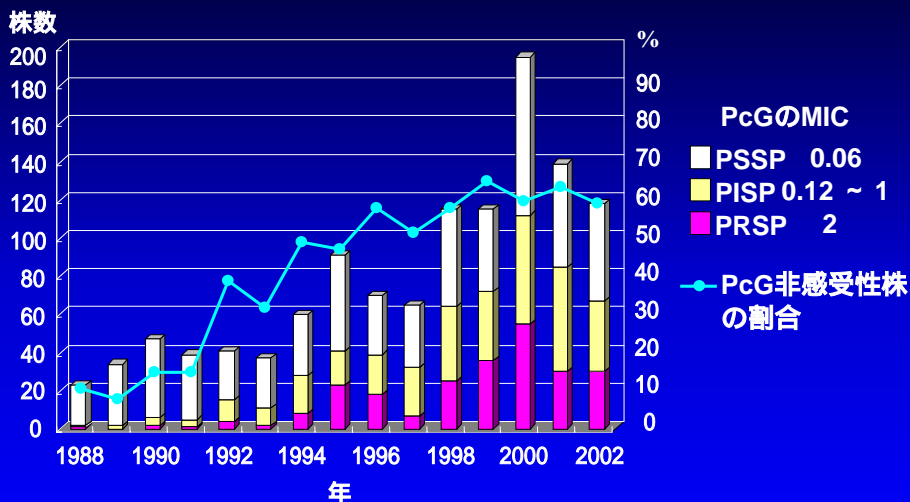
肺炎球菌感染症と診断され(グラム染色、尿中抗原など)あるいは強く疑われる症例で、耐性肺炎球菌が疑われる場合に限定して用いる

呼吸器感染症における テリスロマイシンの 位置づけ

少なくともエンピリック治療に
用いるべきではない。
まして、上気道炎には絶対
用いるべきではない

ペニシリン大量経口
投与の可能性

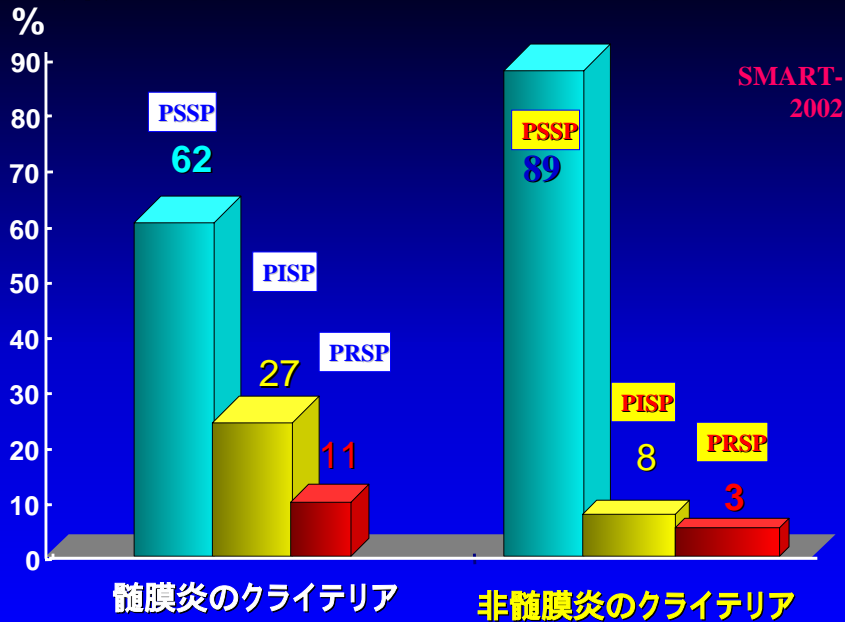
長崎大学におけるペニシリン感受性別に見た肺炎球菌の経年的分離数とペニシリン非感受性株の割合



肺炎球菌の新しいブレイクポイント ー従来のクライテリアとの比較ー

	ペニシリンG に対するMIC (μg/ml)		
	PSSP (感受性)	PISP (低感受性)	PRSP (耐性)
従来のクライテリア (髄膜炎症例用)	≤0.06	0.12-1	≥2
新しいクライテリア (非髄膜炎症例用: 肺炎、気管支炎など)	≤1	2	≥4

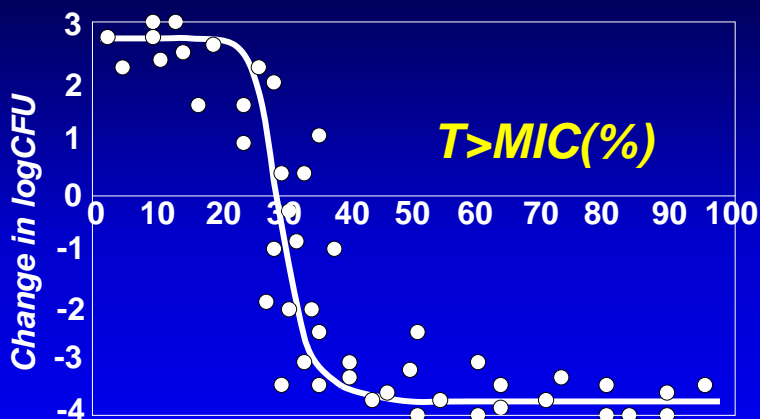
肺炎球菌のペニシリン感受性分布の比較



市中肺炎ガイドラインにみるエンピリック治療時の外来治療抗菌薬の国際比較

BTS(2001)	IDSA(2000)	ATS(2001)	JRS(2000)
第一選択薬 アモキシシリン 500mg-1.0g x 3 経口	最近の抗菌薬投与 (-) マクロライド or ドキシサイクリン	修飾因子なし: 新世代マクロライド or ドキシサイクリン	細菌性肺炎疑い: 経口ペニシリン系薬 (-ラクターゼ阻害薬配合)
第二選択薬 エリスロマイシン 500mg x 4 経口 クラリスロマイシン 500mg x 2 経口	最近の抗菌薬投与 (+) フルオロキノロン 新マクロライド + 高用量AMPC/CVA	心疾患および/または修飾因子あり: -ラクタム + [マクロライド or ドキシサイクリン] or フルオロキノロン	非定型肺炎疑い: マクロライド系薬 テトラサイクリン系薬

マウスpneumococcus肺炎モデルを用いたAMPC のT>MICによるPK/PDの効果予測



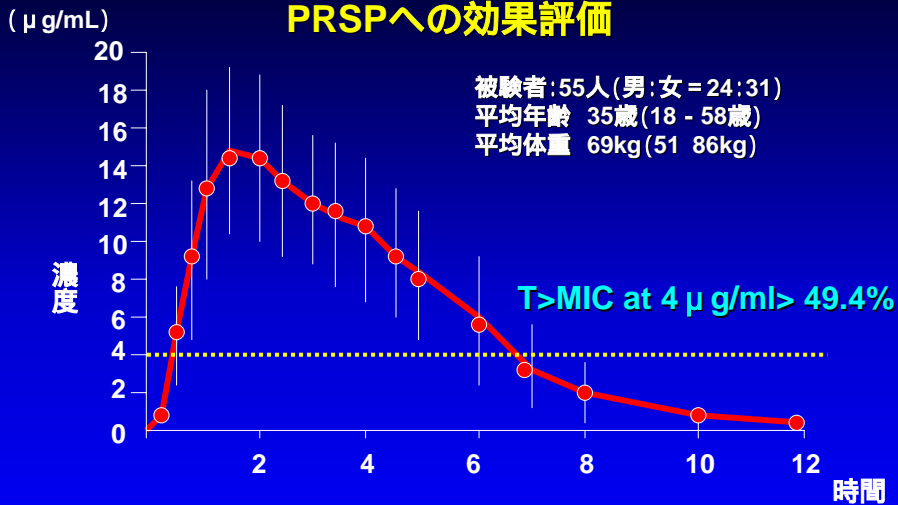
Woodnutt G, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 ;43:29-34.

ラット体内動態より予測されるヒトPK/PD —AMX/CVの各MIC別*S.pneumonia*に対する T>MIC(h)の比較—

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	T>MIC (h) (% of 24-h dosing period)	
	Amoxicillin-clavulanate (500/125 mg t.i.d.)	Amoxicillin-clavulanate (875/125 mg b.i.d.)
8	0 (0)	3.8 (16)
4	6.2 (26)	7.2 (30)
2	10.3 (43)	9.6 (40)
1	15.4 (64)	12.5 (52)

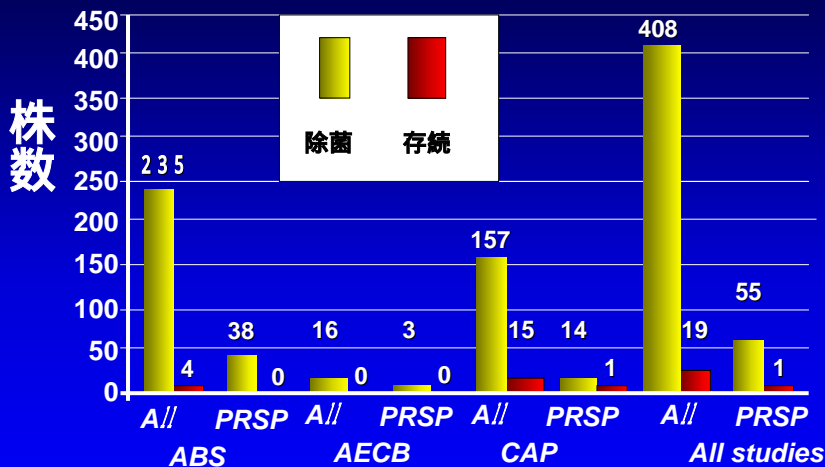
Woodnutt G, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:29-34.

薬物動態強化 (pharmacokinetically enhanced) AMPC/CV(2000/125mg)のPK/PDよりみた PRSPへの効果評価



Kaye CM, et al. *Clin Ther.* 2001;23:578-84.

呼吸器感染症に対するAMPC/CV 2000/125 mg x2 の臨床試験の成績



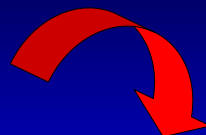
File TM Jr, et.al. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20:235-47

起炎菌不明肺炎(軽症、中等症)に対する初期治療

細菌性肺炎疑い

JRS (2000)

ペニシリン系薬(ラクタマーゼ阻害薬配合)
注射: ペニシリン系、セフェム系



オーグメンチン(AMPC 250 / CV 125) 1錠
サワシリン (AMPC 250) 1~2カプセル
AMPC 500 ~ 750 / CV 125

1日3~4回

AMPC 1.5g ~ 3g / CV 375 ~ 500mg

呼吸器感染症に対するAMPC/CV 2000/125 mg x2の臨床試験の副作用

ひとつ以上の副作用の
みられた症例

31 (18.3%)

n=169

下痢

21 (12.4%)

腹痛

3 (1.8%)

消化不良

2 (1.2%)

真菌感染症

2 (1.2%)

嘔気

2 (1.2%)

ALT上昇

2 (1.2%)

フランスとドイツで耐性肺炎球菌の分離率が異なる背景

- PISP/PRSPの割合は世界平均で36%だったが、オランダで3.9%、ドイツで8.4%など欧州では低く、日本で64%、韓国で81%など東アジアでは高い傾向が見られた
- 欧州内でもフランスで46%、スペインで42%と高い国もあった。特にフランスとドイツは隣接し、医療水準などが接近しているにもかかわらず耐性率に大きな違いが見られることが指摘されている。

国立感染症研究所・感染症情報センター IASR

フランスとドイツで耐性肺炎球菌の分離率が異なる背景

- 経口抗菌薬の売上高を1日投与量で補正すると、フランスでは人口当たりドイツの3倍近い量の抗菌薬が処方されていた。
- フランスでは広域ペニシリン、セフェム、ニューキノロン系の抗菌薬が比較的多く処方され、ドイツでは狭域ペニシリン、サルファ、テトラサイクリン系の抗菌薬が多く処方される傾向が見られた。

国立感染症研究所・感染症情報センター IASR

フランスとドイツで耐性肺炎球菌の分離率が異なる背景

- 上気道感染症に対する考え方も大きく異なり、フランスでは風邪の49%、扁桃咽頭炎の95%に抗菌薬が投与されていたが、ドイツではそれぞれ7.7%、70%に留まった。
- 抗菌薬の投与方法についても、フランスでは広域ペニシリンあるいはセフェムを比較的低容量で投与するのに対し、ドイツでは狭域ペニシリンを高容量で用いる傾向があることが分かっており、ドイツでPRSPが少ない理由のひとつと考えられている。

国立感染症研究所・感染症情報センター IASR

フランスとドイツで耐性肺炎球菌の分離率が異なる背景

- 医療経済的な面では、フランスではドイツよりも4割程度薬価が低く、新薬つまり広域抗菌薬を処方しやすい環境にあるうえ、最近まで高価な薬ほど差益も大きかった。一方ドイツでは薬価の高さからジェネリックな狭域抗菌薬が普及しており、また安価な薬を処方したほうが差益を得られるシステムになっている。

国立感染症研究所・感染症情報センター IASR

耐性菌を予防するのは 誰か？

耐性菌予防は誰が主導すべきか？

医師の
個人的判断

製薬メーカー

関連学会

耐性菌予防は誰が主導すべきか？

これまで
有効性を強調
し販売を促進
する



これから
自社の薬の有効性を
永く持続させることによ
る長期的利益

製薬メーカ

耐性菌サーベイラン
スによるアラーム
システムの確立

医療者としての社会的責任

耐性菌出現の責任はどこにあるか？

耐性菌が出現
した場合



使った医師の責任であ
ると考えられていた

これまで



これから

製薬メーカ

公正なサーベイラン
スの結果を伝えない
製薬企業の責任も
大きい

医師個人

3者が共通の認識で、平等に
責任をもった耐性菌予防策を
実施すべきであると思う

製薬メーカ

関連学会