がん患者の
抗菌薬療法について

自治医科大学附属さいたま医療センター
薬剤部/感染制御室
熊倉　悠人

私は今回の講演に関連して、
開示すべき利益相反はありません。

※一部添付文書を超えた量が記載されているスライドがありますが、強く勧めているわけではありません。

施設、患者の状態により慎重に判断が必要になります。

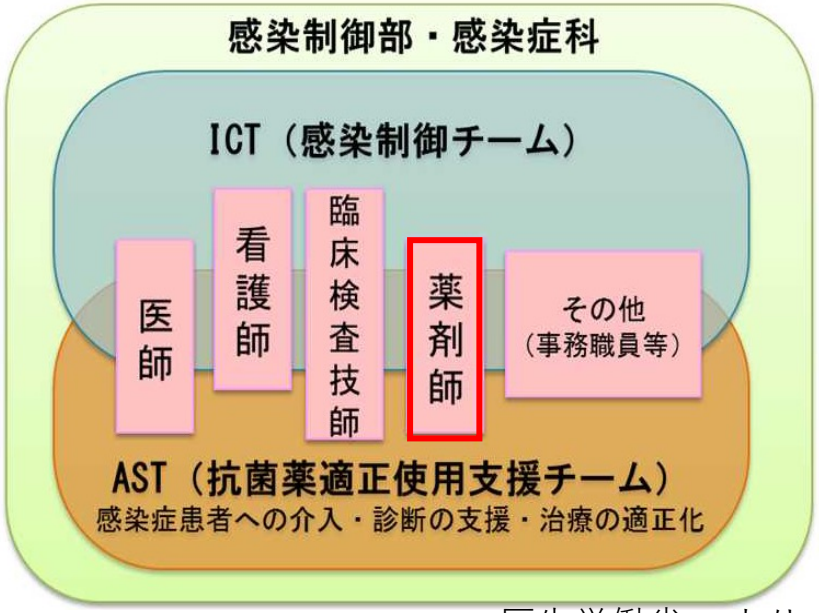
当院のAST、ICTの活動

- AST（Antimicrobial stewardship team:抗菌薬適正使用支援チーム）
- ICT（Infenction control team：感染制御チーム）

薬剤師
抗菌薬の選択、
TDMや投与設計

患者さんの許可を得て撮影

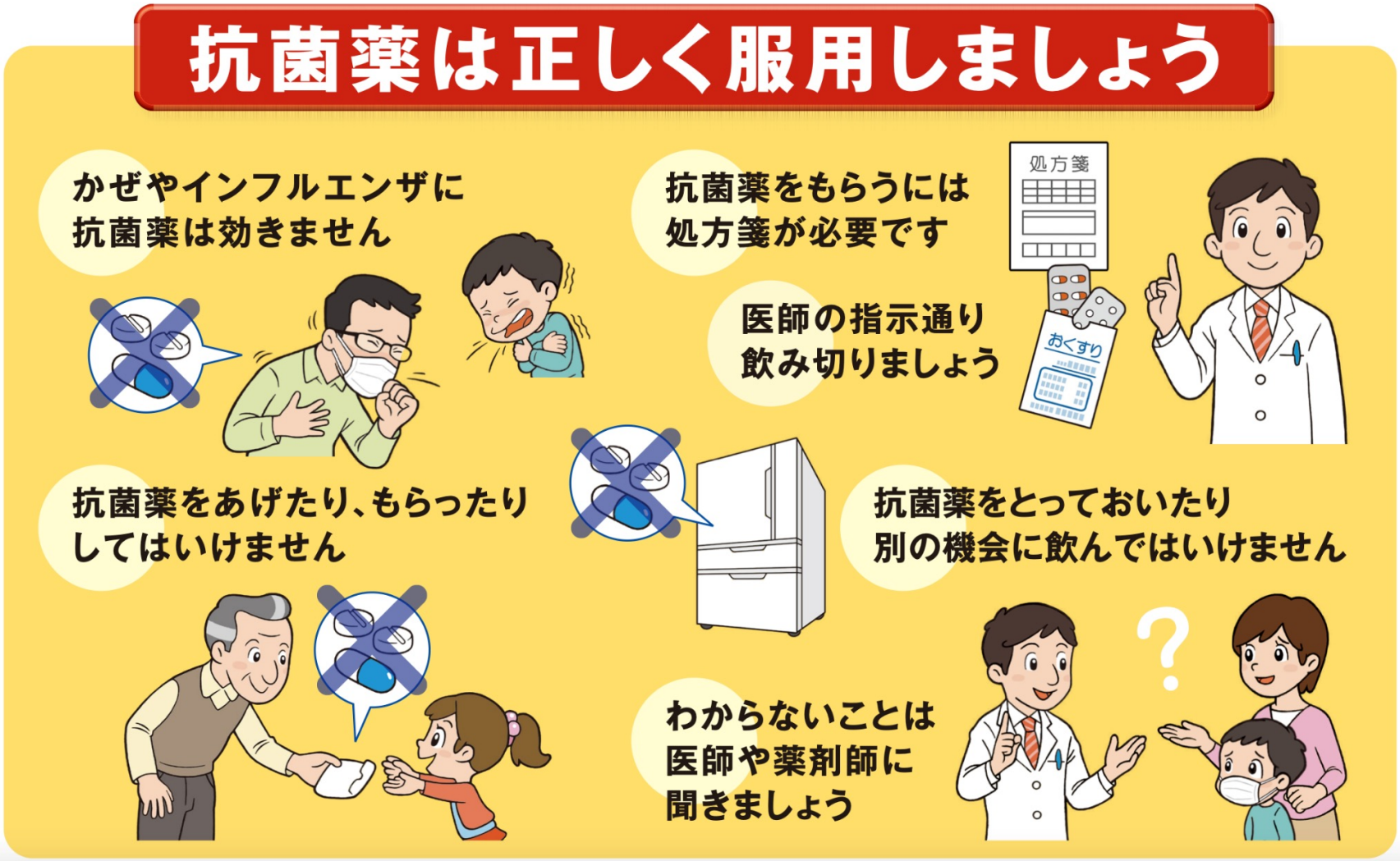
ASTラウンド



厚生労働省HPより

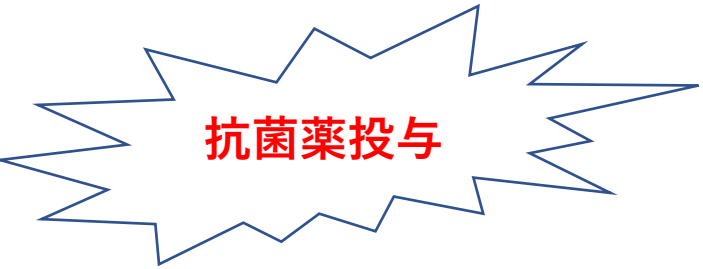
- コンサルトがあった症例の対応、
  約週２回のASTラウンド（回診）
- 抗菌薬届出書の管理、症例へ介入
- 血液培養陽性患者への介入
- 院内のサーベイランス
  （抗菌薬使用動向調査）　　など

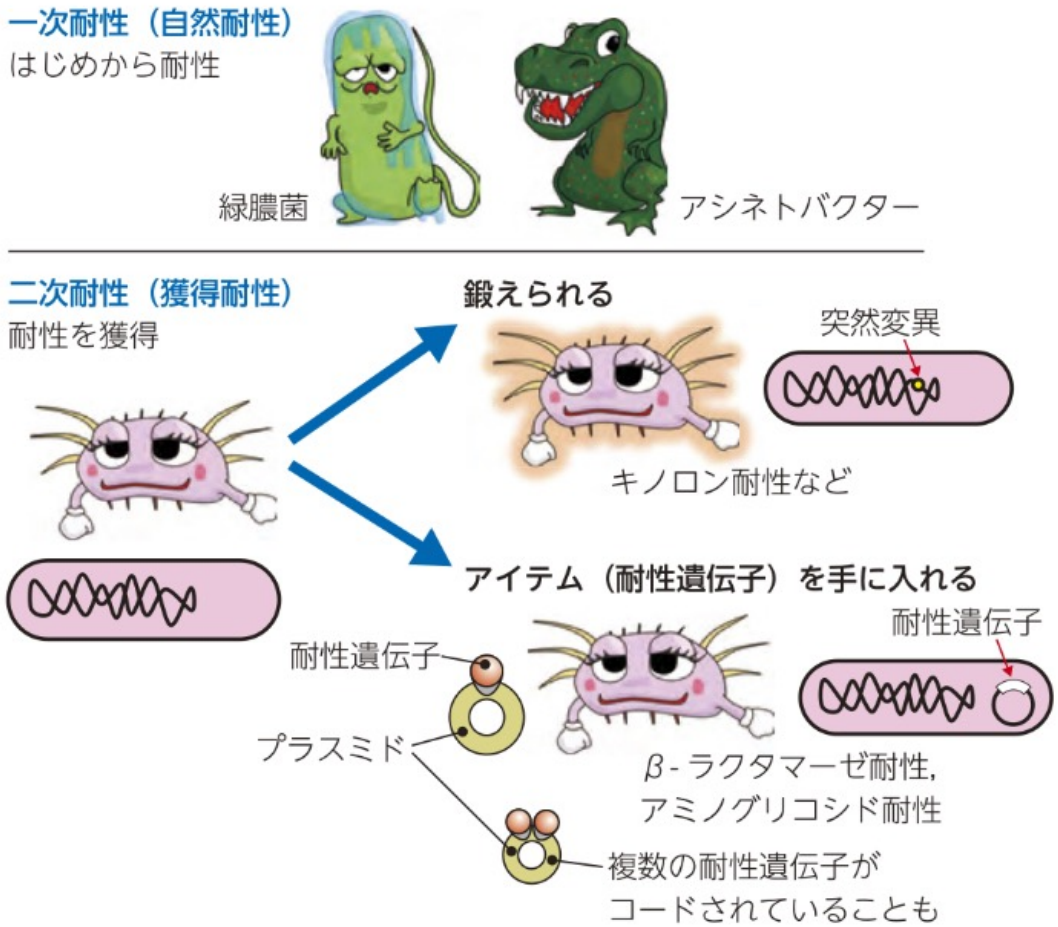
抗菌薬適正使用が基本です



耐性菌のみ生き残る

不適切な選択、投与方法





もともといる菌が耐性化する

染方史郎（2020）. 感じる細菌学×抗菌薬　じほう

AMR対策アクションプラン2023-2027

表6 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）の成果指標

ヒトに関して

1. 2027 年のバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症の罹患数を 80 人以下（2019 年時点）に維持する。
2. 2027 年までに黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率を 20%以下に低下させる。
3. 2027 年の大腸菌のフルオロキノロン耐性率を 30%以下に維持する。
4. 2027 年までに緑膿菌のカルバペネム（MEPM=R）耐性率を3%以下に低下させる。
5. 2027 年の大腸菌及び肺炎桿菌のカルバペネム耐性率を 0.2%以下に維持する。
6. 2027 年までに人口千人当たりの一日抗菌薬使用量を 2020 年の水準から 15%減少させる。
7. 2027 年までに経口第3世代セファロスポリン系薬、経口フルオロキノロン系薬、経口マクロライド系薬の人口千人当たりの一日使用量を 2020 年の水準からそれぞれ経口第 3 世代セファロスポリン系薬は 40%、経口フルオロキノロン系薬は 30%、経口マクロライド系薬は 25%削減する。
8. 2027 年までに人口千人当たりのカルバペネム系の一日静注抗菌薬使用量を 2020 年の水準から 20%削減する。

https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/infection/activities/pdf/ap_honbun.pdf

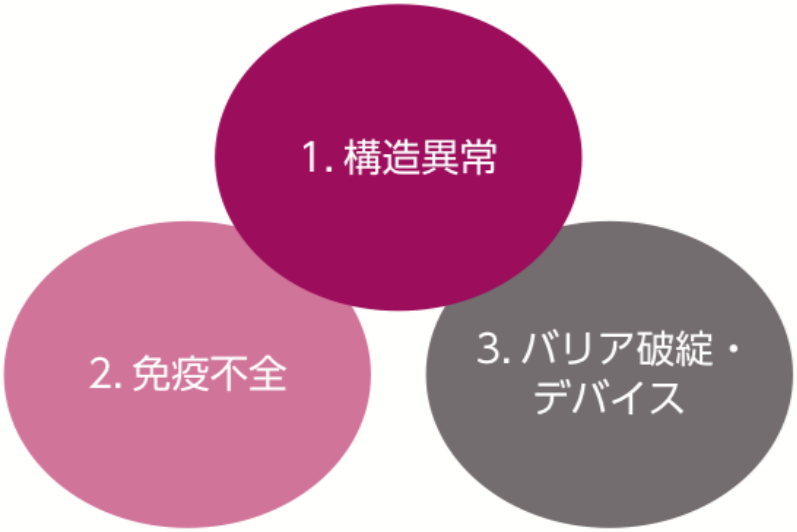
キノロン耐性率（JANISのデータ）

- 大腸菌のキノロン耐性率（I+R）
  ３０％程度

- 緑膿菌のキノロン耐性率（I+R）
  １０％程度

https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2022/3/1/ken_Open_Report_202200_Outpatient.pdf

がん関連の感染症



1. 構造異常
   腫瘍による閉塞, 解剖学的変化.
2. 免疫不全
   好中球減少, 細胞性免疫低下, 液性免疫低下.
3. バリア破綻・デバイス
   すべてのデバイス, 皮膚および粘膜は最大の免疫機能.

図 1 ▪ 固形腫瘍患者の 3 つのリスク

伊東直哉(2021). 症例から学ぶ がん患者の感染症入門　中外医学社

FN（発熱性好中球減少症）

- 好中球数が500/μL未満、あるいは1000/μL未満で48時間以内に500/μL未満に減少すると予測される状態で、腋窩温37.5℃以上（口腔内温38℃以上）の発熱を生じた場合

発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン　改訂第２版

感染症名ではありません。

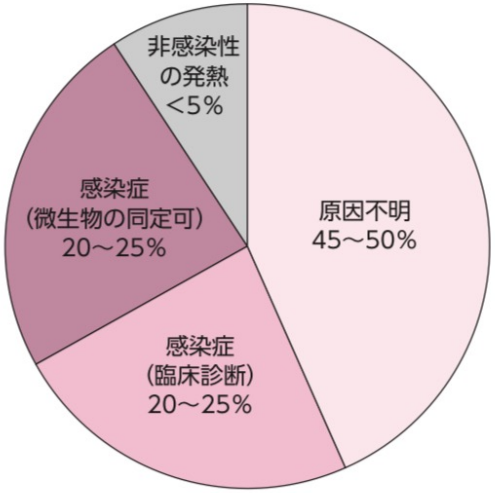
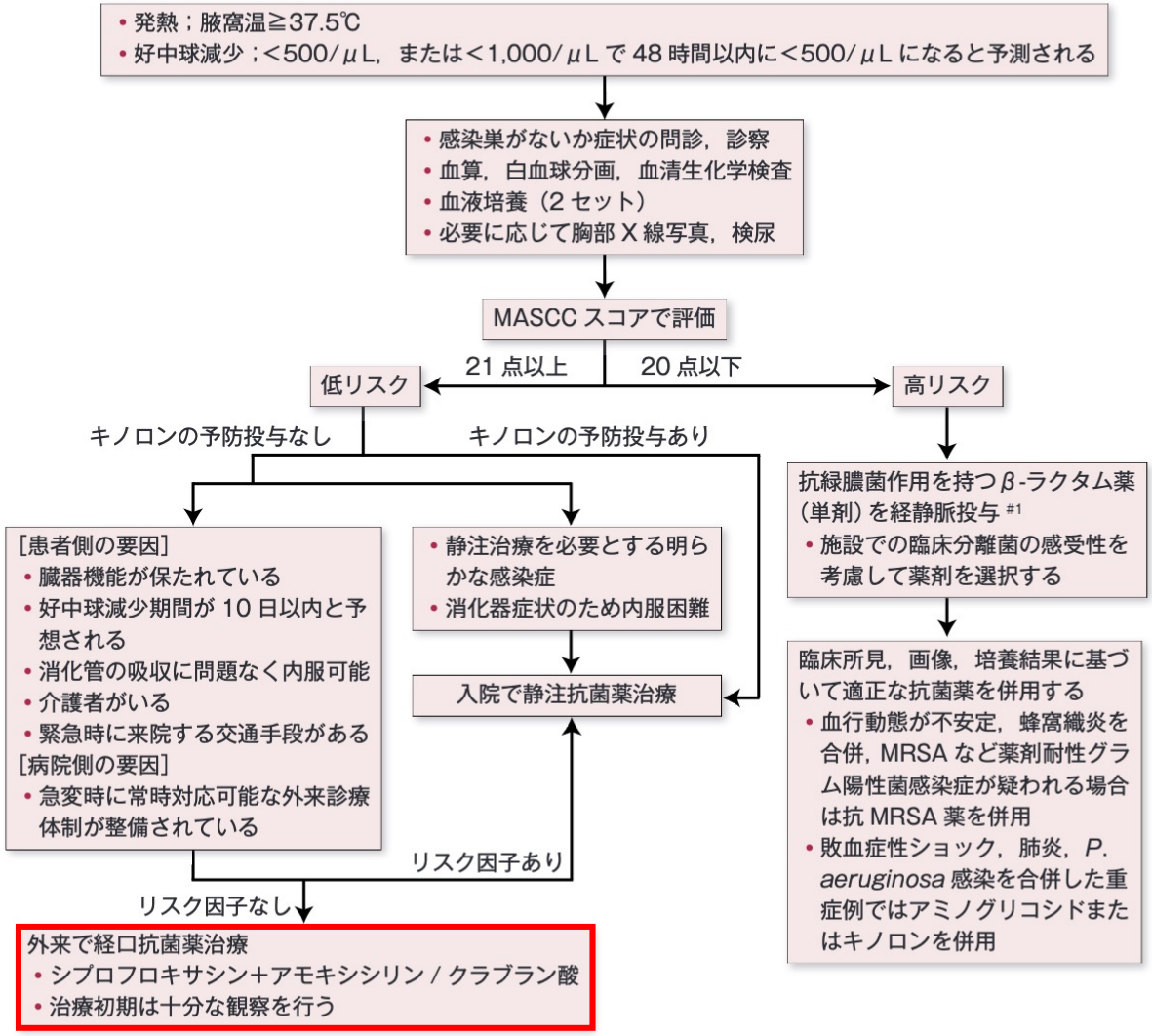


図 4■発熱性好中球減少症の原因
（Nesher L, et al. Infection. 2014; 42: 5-13[7] より）

伊東直哉(2021). 症例から学ぶ がん患者の感染症入門　中外医学社

FN 患者に対する初期治療（経験的治療）



※他にも、レボフロキサシンが好んで使用される。

発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン　改訂第 2 版

- FNはmedical emergency
- 基本的には入院治療
- 条件を満たせば外来治療可

どんな患者のどの臓器にどんな細菌が感染しているか予測する。

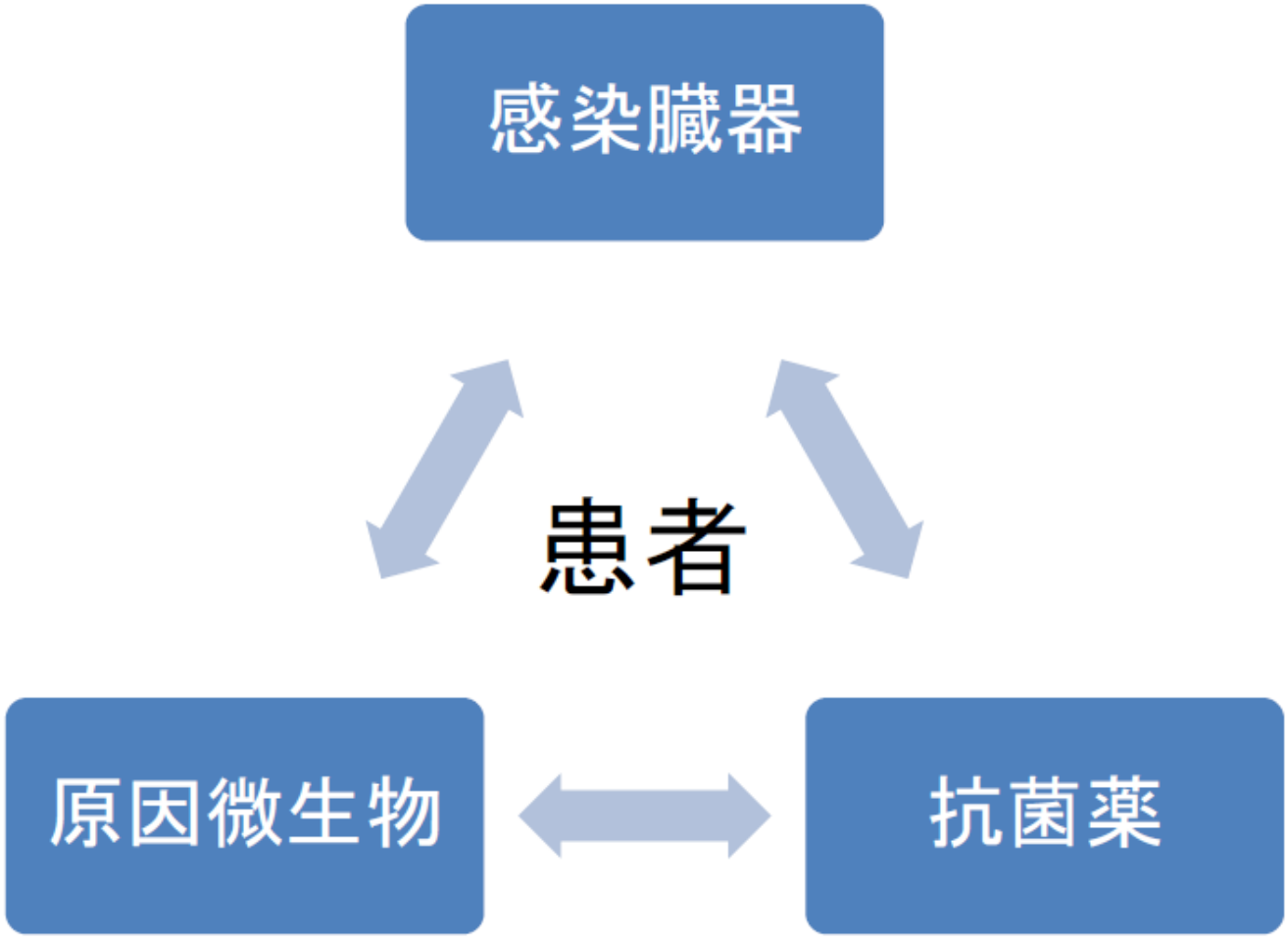


表 5 発熱性好中球減少症患者の感染源

感染部位 A)	頻度
呼吸器感染症 a)	35～40%
血流感染症 b)	15～35%
尿路感染症	5～15%
皮膚軟部組織感染症	5～10%
消化管感染症 c)	5～10%
その他	5～10%

A) 15～20%で複数臓器の感染症あり（例：菌血症＋肺炎）．これらは常に同じ病原体に起因しない．
a) 副鼻腔炎，上気道炎，膿胸などの肺感染症も含む．
b) カテーテル関連血流感染症も含む．
c) 口腔内感染症，食道炎，虫垂炎，好中球減少性腸炎，胆管炎，腹膜炎を含む．
（Nesher L. Infection. 2014; 42: 5-13[7] より）

伊東直哉(2021). 症例から学ぶ がん患者の感染症入門　中外医学社

- 感染巣はさまざま。侵入門戸がわからない場合も多い。（診断できるのが20-30%※）
- 原因菌も不明なことが多い（同定されるのが10-20%※）

※急性骨髄性白血病のデータ

発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン　改訂第２版

Range of pathogens encountered in febrile neutropenic patients

Commonly cultured organisms	Less commonly cultured organisms	Additional organisms
Gram-negative bacteria	**Gram-negative bacteria**	**Fungi**
Escherichia coli	*Proteus* spp	*Cryptococcus* spp
Klebsiella spp	*Haemophilus* spp	*Histoplasma capsulatum*
Enterobacter spp	*Serratia* spp	*Coccidioides* spp
Pseudomonas aeruginosa	*Neisseria meningitidis*	Mucorales
Citrobacter spp	*Capnocytophaga canimorsus*	*Pneumocystis jirovecii* (formerly *P. carinii*)
Acinetobacter spp	*Legionella* spp	**Viruses**
Stenotrophomonas maltophila	*Moraxella* spp	Herpes simplex virus 1,2
Gram-positive bacteria	**Gram-positive bacteria**	Varicella-zoster virus
Coagulase-negative staphylococci	*Bacillus* spp	Cytomegalovirus
Staphylococcus aureus	*Listeria monocytogenes*	Epstein-Barr virus
Enterococcus spp	*Stomatococcus* spp	Human herpesvirus 6
Viridans group streptococci	*Corynebacterium jeikeium*	Enteroviruses
Streptococcus pneumoniae		Respiratory syncytial virus
Streptococcus pyogenes		Influenza virus
Other bacteria		Parainfluenza virus
Clostridioides difficile		**Other**
Anaerobes		*Babesia* spp
Mycobacteria		*Plasmodium* spp (the cause of malaria)
Fungi		*Toxoplasma* spp
Aspergillus spp		*Strongyloides stercoralis*
Candida spp		*Nocardia* spp

Adapted from: Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52:e56.

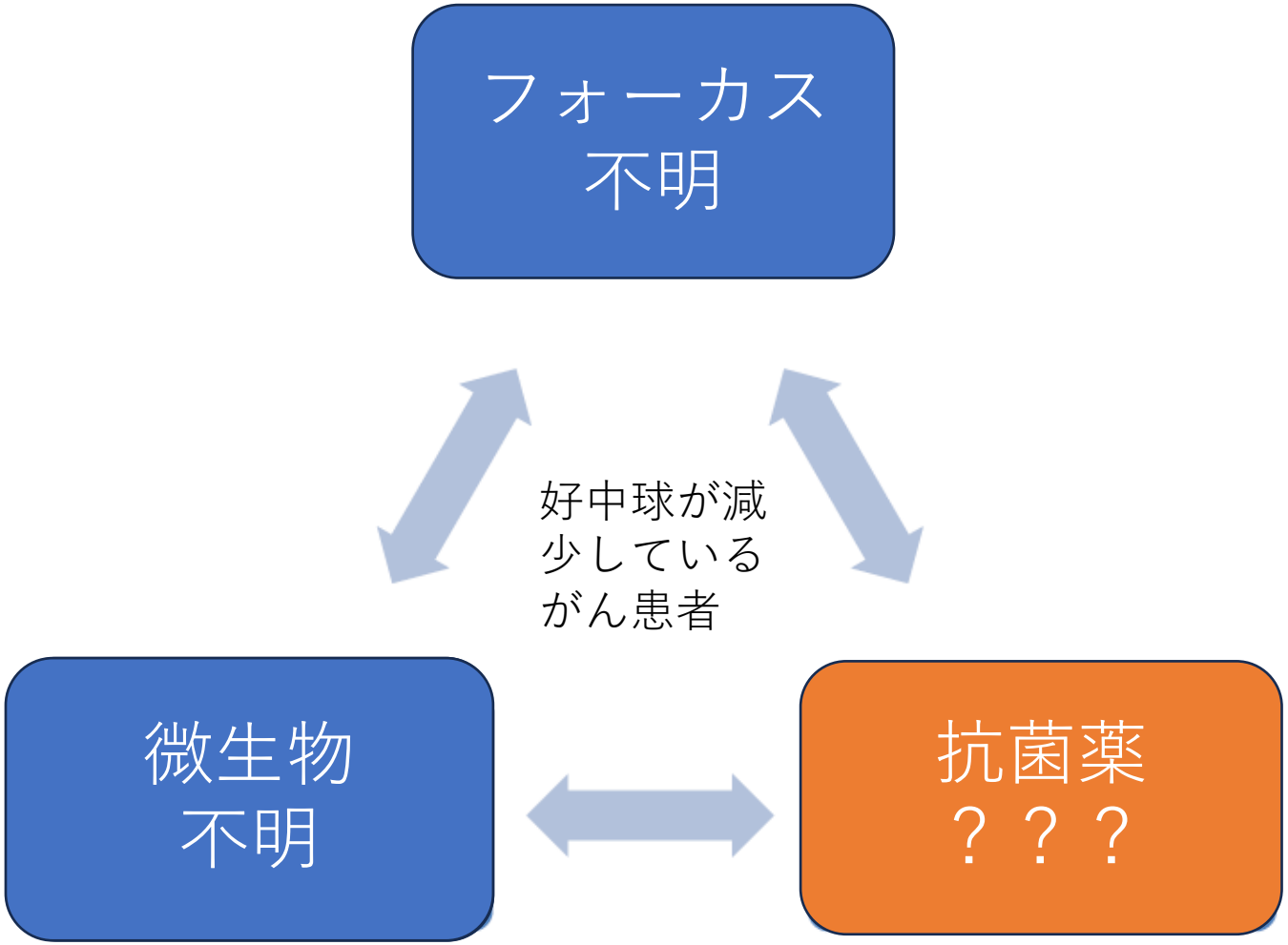
好中球減少？

細胞性免疫低下？

液性免疫低下？

UpToDate 2023.12.27アクセス

どんな患者のどの臓器にどんな細菌が感染しているか予測する。



それでは、どう選べば良いか？

- 頻度の高く、死亡率の高い微生物はターゲットにする
  特に、**緑膿菌**は死亡リスク高くカバーが必須

- 頻度が高くないが、死亡率が高いものは考慮する
  骨髄移植後の真菌など

- 検出歴のある微生物や抗菌薬使用歴をきちんとチェックする

- 感染源がわかれば、その感染症に準じて治療を行う
  （肺炎、尿路感染・・・など）

緑膿菌　*Pseudomonas aeruginosa*

- 主に院内感染で問題となるグラム陰性桿菌
- 感染力は弱いが、免疫抑制患者には重症感染症を起こす。
- 抗菌薬に自然耐性が多く、
  もともと効果のある薬剤が非常に限られる
  （特に**内服ではキノロン系のみ**）
- 数多くの抗菌薬耐性機序をもち、抗菌薬投与によって耐性化する

具体的な抗菌薬の使用法
～外来ver.～

経口抗菌薬の吸収

系統	抗菌薬名	経口吸収率
ペニシリン系	アモキシシリン （パセトシン®　、サワシリン®）	80%
第1世代セフェム系	セファレキシン （ケフレックス®）	90%
第2世代セフェム系	セファクロル （ケフラール®）	93%
第3世代セフェム系	セフカペン （フロモックス®）	25−35%
	セフジニル （セフゾン®）	25%
	セフポドキシム （バナン®）	46%
キノロン系	シプロフロキサシン （シプロキサン®）	70%
	レボフロキサシン （クラビット®）	99%

各薬剤IF、サンフォード感染症治療ガイド２０２２　より一部抜粋

βラクタム系　経口薬の抗菌スペクトル

系統	薬剤	グラム陽性球菌（GPC）			グラム陰性桿菌（GNR）			
		腸球菌（E.faecalis）	黄色ブドウ球菌（MSSA）	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科細菌		緑膿菌	偏性嫌気性菌（Bacteroides属）
					PEK	Non-PEK		
アミノペニシリン	アモキシシリン	↔		↔	→ PEのみ			
ベータラクタマーゼ阻害剤配合薬	クラブラン酸/アモキシシリン	↔	↔	↔	↔			↔
第１世代セファロスポリン系	セファレキシン		↔	↔	↔			
第２世代セファロスポリン系	セファクロル		↔	↔	↔	HaM-PEK		
第３世代セファロスポリン系	セフカペンなど		↔	↔	↔	↔		

※アンピシリンは大腸菌に耐性のことが多く、感受性を確認して使用する

※PEK：Proteus、Escherichia、Klebsiella

日本化学療法学会　抗菌薬適正使用生涯教育テキスト（第三版）より一部改変

キノロン系の抗菌スペクトル

系統	薬剤	グラム陽性球菌（GPC）			グラム陰性桿菌（GNR）			
		腸球菌（E.faecalis）	黄色ブドウ球菌（MSSA）	連鎖球菌 肺炎球菌	腸内細菌科細菌		緑膿菌	偏性嫌気性菌（Bacteroides属）
					PEK	Non-PEK		
第二世代キノロン系	シプロフロキサシン				↔	↔	↔	
第三世代キノロン系	レボフロキサシン		↔	↔	↔	↔	↔	
第四世代キノロン系	モキシフロキサシン		↔	↔	↔	↔	△	↔
	シタフロキサシン		↔	↔	↔	↔	↔	↔

※非定型菌（特にレジオネラ）に活性を有することが臨床的に重要
※結核菌のカバーをしてしまう（中途半端な治療→結核の治療の遅れや耐性結核菌の懸念）ので結核の除外が大切
※抗菌スペクトルは広いが各菌種において耐性率が上昇傾向

日本化学療法学会　抗菌薬適正使用生涯教育テキスト（第三版）より一部改変

用法、用量（LVFX：レボフロキサシン）

- 日本の添付文書
  500mg　1日1回

- サンフォードガイド（熱病）
  250-750mg 1日1回
  （多くの場合、腎機能正常患者では750mgが望ましい）

- Johns Hopkins ABX Guide
  使用用途により250-750mg 1日1回
  （肺炎、腹腔内→500-750mg、尿路250mg）

海外の用量（FN）

- LVFXは７５０mg　１日１回
- CPFXは７５０mg　１日２回
- CVA/AMPCは１２５mg/５００mg　１日３回
  or １２５mg/８７５mg　１日２回

Clinical Practice Guideline for Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: Update by ASCO/IDSA

サンフォード感染症治療ガイド2023

LVFX：日本の用量vs海外用量

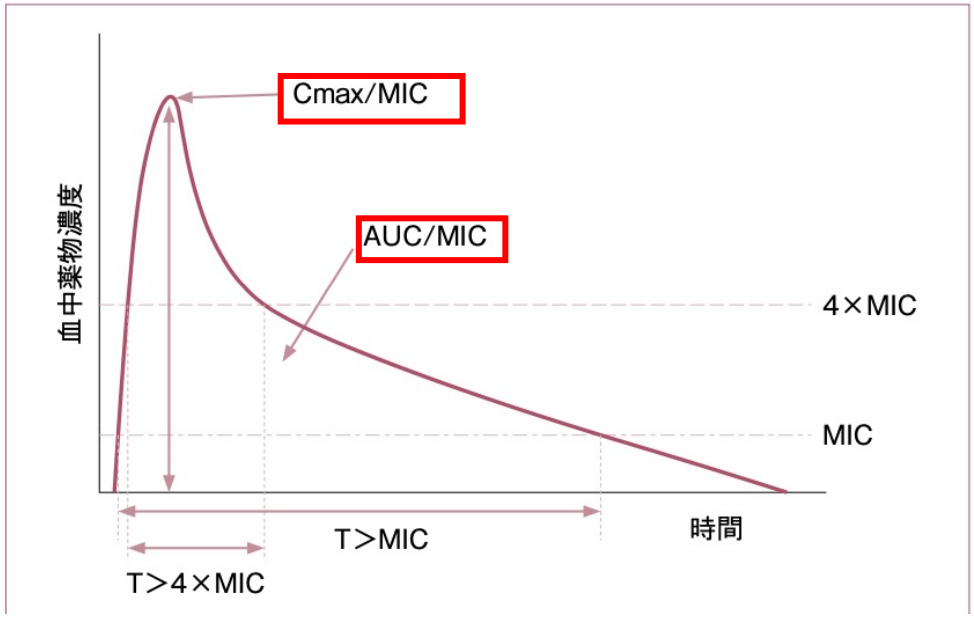
- 添付文書の５００mgは
  何を元にしているのか？

- ７５０mgまで上げるべきか？

PK-PD理論

■図 2　抗菌薬の治療効果に関連する PK/PD パラメータ

Cmax/MIC：Cmax と MIC の比が抗菌薬の効果と相関が認められるもの。
AUC/MIC：AUC と MIC の比が抗菌薬の効果と相関が認められるもの。
T>MIC：1 日における抗菌薬の血中濃度が MIC を超えた時間の割合の大きさと抗菌薬の効果に相関が認められたもの。



・キノロン系は
いわゆる
「濃度依存」

・効果や耐性化防止の指標となるのは
AUC/MICや
PEAK(Cmax)/MIC

INTENSIVIST VOL.11 NO.1 2019-1 p199-213

キノロンのPK-PDパラメータ

ターゲット

①AUC/MIC：臨床効果

- 肺炎球菌　→　fAUC/MIC>30-40
- グラム陰性桿菌(+黄色ブドウ球菌)
  →　fAUC/MIC>100-125

②Peak/MIC：耐性化防止（＋臨床効果？）

- 肺炎球菌　→　Peak/MIC>5
- グラム陰性桿菌　→　Peak/MIC>10-12

David H et,al Application of fluoroquinolone pharmacodynamics.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy(2020)46,669-683

モンテカルロシミュレーションによる用法・用量別の PK-PD パラメータ推定値

用法・用量	C_{max} (μg/mL) 中央値 (5%～95%)	C_{max}/MIC 中央値 (5%～95%)	C_{max}/MIC≧5 の割合(%)	$AUC_{0\text{-}24h}$(μg・h/mL) 中央値 (5%～95%)	$AUC_{0\text{-}24h}$/MIC 中央値 (5%～95%)	$AUC_{0\text{-}24h}$/MIC≧30 の割合(%)
100 mg 1 日 3 回	2.11 (1.23～3.89)	3.93 (1.60～10.94)	31.4	41.04 (23.17～79.40)	76.23 (30.10～222.43)	95.1
200 mg 1 日 3 回	4.22 (2.46～7.77)	7.86 (3.19～21.87)	82.9	82.09 (46.34～158.80)	152.46 (60.20～444.86)	98.9
500 mg 1 日 1 回	6.09 (3.34～10.15)	11.31 (4.58～29.43)	93.5	68.41 (38.62～132.34)	127.05 (50.17～370.72)	98.5

肺炎球菌の MIC は、社内資料「第一製薬株式会社 第 7 回抗菌剤感受性年次推移の検討 2005 年 11 月 19 日」を用いた。

肺炎球菌に対するキノロン系抗菌薬の治療効果は、AUC0-24hr/MIC が 30 以上必要であると報告されてお り 、 また、in vitro の研究で、レボフロキサシンに対する肺炎球菌の耐性化は、Cmax/MIC が 5 以上では認め られなかったと報告されている 。

肺炎球菌を除く菌種に対しても、500mg 1 日 1 回投与は、100mg 1 日 3 回投与よりも AUC0-24hr/MIC、Cmax/MIC が高く、また、200mg 1日3回投与と比較しても、Cmax/MICを高く保つことが可能であり、PK-PDの観点か ら、高い有効性及び耐性化抑制が期待できると考えられた。

クラビット錠®IFより

肺炎球菌以外はあまり詳しく書いていない・・・

Table 4
Antibiotic susceptibility distribution for Pseudomonas aeruginosa isolated from postoperative intra-abdominal infections.

Agents	Minimum inhibitory concentration (MIC) (μg/mL), n=64													Susceptibility rate	Geometric mean MIC (μg/mL)
	≤0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥ 128		
PIPC/TAZ						1	38	16	3	2	2		2	90.6%	6.655
CAZ					15	37	7		3		2			92.2%	2.253
CFPM					9	34	15	3		1	1	1		95.3%	2.679
MEPM	1	12	18	14	8	4	4	1			1	1		89.1%	0.511
DRPM		15	23	8	8	4	4		1	1				90.6%	0.430
IPM				2	23	25	3	3	6		2			78.1%	2.229*
AZT						1	36	21	2	2	1		1	90.6%	6.169
GM		1	2	4	30	21	5	1						98.4%	1.283
AMK				3	4	18	33	6						100.0%	2.922
CPFX	3	14	31	6	4	1	2	1	1	1				90.6%	0.321
LVFX	1		1	25	25	6		1	2	2	1			90.6%	1.022
MFLX		1		1	15	27	11	4	2	2	1			—	2.404†

約８割がMIC１以下だが、
LVFX500mg で
AUC/MIC＝68.41
Peak/MIC＝6.09

菌のMIC次第だが、理論的にグラム陰性菌
→500mgでは物足りない

Y. Takesue et al. / J Infect Chemother 24 (2018) 330-340

LVFX500mgのエビデンス

①固形癌、低リスクのFN患者46人を対象にLVFX500mgを投与。97.6％で有効だった。（中国）

Anti-Cancer Drugs 2015, Vol 26 No 3

②悪性リンパ腫、低リスクFN患者29人を対象にLVFX500mgを投与。82.8％で有効だった。（日本、福岡）

Journal of clinical and experimental hematopathology

Vol. 60 No.3, 73-77, 2020

LVFXの量について（まとめ＋私見）

- LVFX 500mg/dayは**肺炎球菌**が原因の感染症を十分治療するための用法用量として設定されている。

- おそらく500mgでも十分な症例もいるが、**緑膿菌を含めたグラム陰性菌**をターゲットにするのであれば、より高用量が望ましい。

（十分な治療を行うために、日本の添付文書が今後改訂されることを祈る。）

- 現状、日本で使用できる500mgでも十分に効果が出るように、薬剤師が投与方法・相互作用等含めてマネジメントしなければならない。

相互作用

- キレート

（金属類の併用注意。酸化Mgや鉄や亜鉛やランタンなど・・・）

内服投与時の吸収低下

- 痙攣（NSAIDs併用注意）

- QT延長（抗不整脈薬併用注意）

INTENSIVIST VOL.11 NO.1 2019-1 p199-213

相互作用

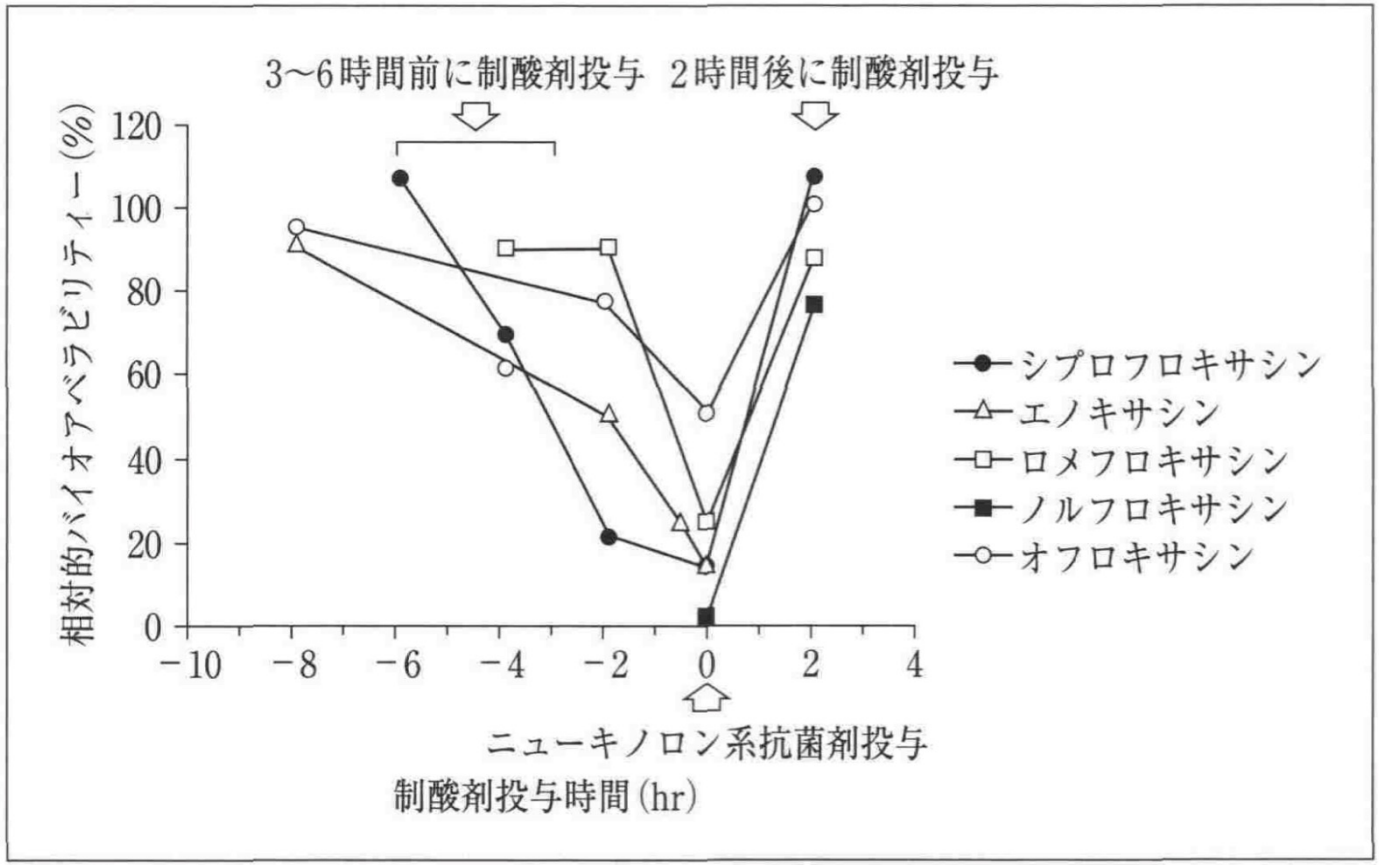


図5. 制酸剤投与の時間に依存したニューキノロン系抗菌剤の相対的バイオアベイラビリティー(吸収率など)の変化

薬局Vol. 52. No.12(2001)

自治医科大学
Jichi Medical University

相互作用

- 金属名が薬剤についていないものもあり注意

  例）バファリン配合錠

- ポラプレジンク（亜鉛）やピートル（鉄）などはキノロンの相互作用について記載がない

- 複数医療機関の処方等も十分注意してチェックが必要。サプリメントも注意

副作用

- QT延長（MFLX>LVFX>CPFX）
- 低血糖（高齢者、DM注意）
- 痙攣、神経障害
- 大動脈瘤、解離（因果関係不明）
- アキレス腱断裂（レア）

まとめ

- 抗菌薬適正使用により普段から耐性菌を増やさない努力が大切

- FNは重症度・緊急度が高い状態であり、適切な抗菌薬を速やかに開始しなければならないが、条件を満たせば外来治療が可能である。

- 薬剤師は抗菌薬の使用方法に関して重要な役割がある。FNの外来治療の主役であるキノロンは適切に使用しなければならない。