



2021年1月25日放送

「経口抗菌薬の使用法」

国立国際医療研究センター 国際感染症センター国際感染症対策室医長

忽那 賢志

今、経口抗菌薬を見直す意味

2019年に起こったセファゾリンの供給停止問題は、日本の感染症診療に大きな影響を及ぼしました。この問題は、1種類の薬剤だけにとどまらず、他の静注抗菌薬の供給不安をも引き起こす事態になっています。

感染症診療における治療期間は、すべてがランダム化比較試験の成績に基づいて決定されてきたわけではありません。参考となる研究事実が乏しいため、慣習に基づいて数週間単位の抗菌薬投与が行われる事例が多くありました。近年、薬剤耐性菌対策としての抗菌薬適正使用の観点から、治療失敗や再発・再燃などの不良な予後につながらないように投与期間をどれだけ短縮できるのか、が課題になっており、このため静注薬の使用期間に対するアプローチとして、短期間投与の長期間投与に対する非劣性を示した研究が増加しています。

静注薬の使用量を減らすもう一つの方法は、早めに注射薬から経口抗菌薬へ変更（スイッチ）することです。経口抗菌薬へのスイッチを早期から安全に行うことができれば、入院期間の短縮、患者の快適性の向上、点滴に関連した合併症の減少、静注薬の調整にかかわる時間や薬剤コストの削減につながり、大きな利点があります[1]。

静注抗菌薬の使用量の適正化や、経口薬の有効利用も含めた治療の選択肢が増えることは、抗菌薬の供給問題に対して有効である可能性があります。抗菌薬の適正使用の観点から、米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America: IDSA）ガイドラインでも静注薬から経口薬への適切なタイミングでの変更が推奨されています[2]。

セファゾリン問題を契機に、経口抗菌薬をよりうまく使うにはどうしたらよいか、考えてみませんか。

どのような状況であれば静注薬を経口薬にスイッチできるか

治療開始後に静注薬から経口薬へのスイッチを考慮する場合、従来からよく知られた指標として COMS criteria があります (表 1)。

その他にも複数の指標を検討した報告 [3] がありますが、主に下記の指標を目安に経口薬へのスイッチが可能と判断されています。

・臨床経過が順調に改善している

- ・血行動態が安定し、体温・呼吸数などのバイタルサインも落ち着いている
- ・採血上の感染に関連する指標が改善傾向である
- ・消化管機能が保たれ、経口薬の投与経路が確立されている
- ・静注薬の長期間治療を考慮すべき複雑性感染症ではない

経口薬への変更をする時期については明確な指標がありませんが、治療開始後 48 時間から 72 時間以内での変更を、早期の変更と捉えている研究が多いです。

では、こうした指標を目の前の感染症治療にどのように適用すればよいのでしょうか。現在、肺炎、尿路感染症、腹腔内感染症といった感染症に対しては、非複雑性感染症であれば短期間治療が長期間治療に劣らないとする知見が増えてきています。「非複雑性」とは治療を妨げる機能的、解剖学的、免疫学的異常がない感染という意味です。

経口薬の有効性を示した研究の数は増えています。一方で、実臨床での決断には様々な要素が関係し、エビデンスの適用が難しい場合もあります。

臨床医が静注薬を経口薬にスイッチすることができない理由を調べた研究があり、主に 3 つの要素が挙げられています [4] (表 2)。こうした要素に自覚的になり、自分の置かれた状況を振り返ってみることが、主

表1. COMS criteria

C	Clinical improvement observed 臨床症状が改善している
O	Oral route is not compromised 経口投与が嘔吐、吸収障害、飲食禁止、嚥下障害、意識障害、重度の下痢で妨げられることがなく、適切な経口抗菌薬の選択肢がある
M	Markers showing trend towards normal 下記のパラメーターが正常値まで改善しつつある 24時間解熱を維持している (>36°Cかつ<38°C) さらに下記の項目を2つ以上満たさない 1.脈拍数 > 90/分 2.呼吸数 > 20/分 3.血圧が不安定 4.白血球数 < 4,000/ μ L または > 12,000/ μ L
S	Specific indication/deep seated infection requiring prolonged iv therapy 静注薬の長期間治療が必要な疾患 (感染性心内膜炎、髄膜炎、骨・関節の感染症)ではない

表2. 経口薬の使用を妨げる3つの要素

患者の治療に対する不満や、医師が訴訟を恐れることが、静注薬を選択させる圧力になっている
医療チームが階層構造であるゆえに decision-making が遅れる (上級医が決定に至るまで時間がかかる、経口薬スイッチが優先順位の低い決定事項であることも影響している)
患者も医師も静注薬の方がとにかく良い、という“神話”をもっている

体的に抗菌薬を変更できるための第一歩といえるでしょう。

どの感染症においても経口薬スイッチが可能であれば利点はあると思いますが、慣習的に長期間の治療が行われてきた感染症こそ、早期の経口薬スイッチの利点が大きいです。実際に、以前は経口薬が使用されなかった感染症に対して、経口抗菌薬を使用した結果についての論文が増えてきています。ただ、今の段階では経口薬スイッチについて一般的によく用いられる指針はなく、現在集積している知見を念頭に、個別の事例ごとに考える必要があります。

ここではまず、使用できる経口薬の bioavailability について論じます。

経口抗菌薬の bioavailability

静注薬を経口薬に変更する際の問題の一つが、経口薬では薬剤ごとに bioavailability が異なることです。また、静注薬なら感染を悪化・再燃させにくいという強い思い込みがあるために、経口薬に変更する際に心理的に抵抗が生じることがあります。実際には bioavailability に優れた経口薬であれば、静注薬同等の効果が期待できることが多いです。表3に bioavailability を90%以上と60-90%の2種類に分けて、抗微生物薬の投与例を記載します（[5]を改変）。

早期の経口薬への変更が検討された過去の研究においても、bioavailability に優れた薬剤を用いた研究が多いです。よってまずは対象となる感染症が、これらの薬剤でカバーできるのか考えましょう。bioavailability

表3. bioavailability に優れた経口抗菌薬

経口薬のbioavailability >90%		
抗菌薬	静注薬	経口薬
フルオロキノロン	シプロフロキサシン:400mg/回 12時間毎	シプロフロキサシン:500mg/回 12時間毎
	レボフロキサシン:500mg/回 24時間毎	レボフロキサシン:500mg/回 24時間毎
	本邦には静注製剤なし	モキシフロキサシン:400mg/回 24時間毎
テトラサイクリン	本邦には静注製剤なし	ドキシサイクリン:100mg/回 12時間毎
	ミノサイクリン:100mg/回 12時間毎	ミノサイクリン:100mg/回 12時間毎
ニトロイミダゾール	メトロニダゾール:500mg/回 6-8時間毎	メトロニダゾール:500mg/回 6-8時間毎
オキサゾリジノン	リネゾリド:600mg/回 12時間毎	リネゾリド:600mg/回 12時間毎
抗真菌薬		
アゾール	フルコナゾール:100-200mg/回 24時間毎	フルコナゾール:100-200mg/回 24時間毎
	ボリコナゾール:200mg/回 24時間毎	ボリコナゾール:200mg/回 24時間毎
経口薬のbioavailability 60-90%		
抗菌薬	静注薬	経口薬
ペニシリン	アンピシリン:2g/回6時間毎	アモキシシリン:500mg/回8時間毎
セフェム	セファゾリン:2g/回8時間毎	セファレキシン:500mg/回6時間毎
リンコマイシン	クリンダマイシン:600mg/回8時間毎	クリンダマイシン:300-450mg/回6-8時間毎
マクロライド	エリスロマイシン:500-1000mg/回6時間毎	エリスロマイシン:500mg/回6時間毎

の良好な抗微生物薬の薬物動態については、一般的に健常人での研究に基づくものが多いですが、罹患した状態の患者でも同等の値を示していた、とする報告もあります [6, 7, 8, 9]。

次に、現在までの研究をもとに、どのような事例で経口薬への変更が試みられてきたかを確認してみましょう。

経口薬スイッチができる感染症

特定の疾患については、ガイドラインで治療期間や選択する薬剤の記載があります。しかし、静注薬での治療を中心にしており、経口薬についての記載に乏しいです。この場合、個別のエビデンスについて、それが実際の患者に適用できるのかを見極める必要があります。具体的には、患者の免疫状態などのホストの状況、感染巣、原因菌が経口薬スイッチを行うに妥当かを考える必要があります。例えば、一般に尿路へは各種の抗菌薬の移行性がよいため、尿路感染症は経口薬で治療できる代表的な疾患と思われれます。他に肺炎、皮膚軟部組織感染症、腹腔内感染症なども経口薬スイッチを検討可能な疾患といえますが、十分なエビデンスがあるわけではありません。

こうした疾患の中でも、特に菌血症の治療については、原因となる感染巣を踏まえて判断する必要があります。例えば、腸内細菌科グラム陰性桿菌 (gram negative rod: GNR) 菌血症や腸球菌菌血症の場合、経口薬へのスイッチを検討した研究の多くは、免疫正常者の非複雑性の尿路感染症です。最近の研究では、5日以内の経口薬への早期のスイッチが静注薬を継続した群と死亡率・再発率に差がなかったとしています[10]。

まとめ

静注薬から経口薬へ変更する際の要点について述べてきました。この領域はまだまだ未解決な問題点が多く、安易な臨床応用を行うことは注意しなければいけません。患者の感染巣、原因菌、背景疾患などを考慮したうえで経口薬の適応を決める必要があり、難しい判断を求められますが、今後多くの可能性を秘めた領域でもあります。静注薬の適正使用を意識しなければいけない今だからこそ、経口薬に目を向ける必要があるのではないのでしょうか。

【References】

1. Nathwani D, Lawson W, Dryden M et al. Implementing criteria-based early switch/early discharge programmes: a European perspective. Clin Microbiol Infect 2015; 21: S47-S55.
2. <http://hica.jp/ASP/ASPguideline2016japanese.pdf>
3. Béique L, Zvonar R. Addressing Concerns about Changing the Route of Antimicrobial Administration from Intravenous to Oral in Adult Inpatients. Can J Hosp Pharm. 2015;68(4):318-26.

4. Broom J, Broom A, Adams K et al. What prevents the intravenous to oral antibiotic switch? A qualitative study of hospital doctors' accounts of what influences their clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Aug;71(8):2295-9.
5. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014 Apr;5(2):83-7.
6. Rebuck JA, Fish DN, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy.* 2002;22(10):1216-25.
7. TW Chin, A Vandembroucke, I W Fong et al. Pharmacokinetics of trimethoprim-sulfamethoxazole in critically ill and non-critically ill AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(1):28-33.
8. Shaffer JL, Kershaw A, Houston JB. Disposition of metronidazole and its effects on sulphasalazine metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol.* 1986 Apr;21(4):431-5.
9. Pelz RK, Lipsett PA, Swoboda SM et al. Enteral fluconazole is well absorbed in critically ill surgical patients. *Surgery.* 2002 May;131(5):534-40.
10. Tamma PD, Conley AT, Cosgrove SE et al. Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia. *JAMA Intern Med.* 2019;179(3):316-323