

尿路由来*Escherichia coli*に対するAWaRe分類で Accessに分類されている経口抗菌薬の 感受性率について

ひびきAMR研究会、ひびき臨床微生物研究会、小倉到津病院

上田舞衣子、村谷哲郎、朔晴久



COI 開示

発表者名: ◎上田 舞衣子、村谷 哲郎、朔 晴久
◎:筆頭発表者

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などは
ありません。



背景および目的

2019年6月にWHOが抗菌薬適正使用のために作成したのが、AWaRe分類である。すべての抗菌薬の中で、Accessに分類される抗菌薬の使用をなるべく増やし、Watchに分類される抗菌薬をなるべく減らすというのが狙いである。当初は2023年までに各国がAccessに分類される抗菌薬を全体の60%以上にするという目標を掲げ、抗菌薬使用量が追跡できた65ヶ国中29ヶ国は60%以上という目標を達成していることが報告されている。

一方我が国では本年の診療報酬改定時に、抗菌薬適正使用体制加算の算定条件に、外来で使用する抗菌薬のうち、Accessに分類される抗菌薬の使用比率が60%以上またはサーベイランスに参加する診療所全体の上位 30%以内であることという基準が追加された。

尿路感染症で汎用されているキノロン系はすべて、一部を除くセファロスポリン系、ホスホマイシンはWatchに分類されており、Accessに分類されている薬剤の使用頻度は低い。また、通常薬剤感受性測定がなされていない薬剤も多く、感受性率を明らかにすることは重要であると考え。そこで、Accessに分類されているペニシリン系およびβ-lactamase阻害剤との合剤、セファレキシム、ドキシサイクリン、ST合剤を含む抗菌薬の感受性率について検討した。



AWaRe分類 WHO 経口薬

Access	Watch	Reserve
一般的な感染症の 第一選択薬	耐性化が懸念されるため 限られた適応に使うべき薬	最後の手段として 保存する薬
アンピシリン	第二、三世代経口セフェム	ファロペネム
アモキシシリン	テビベネム	リネゾリド
アモキシシリン/クラブラン酸	マクロライド	テジゾリド
スルタミシリン	ミノサイクリン	コリスチン
セファレキシム	キノロン系	ポリミキシンB
ST合剤	ホスホマイシン	
クリンダマイシン	カナマイシン	
ドキシサイクリン	バンコマイシン	
クロラムフェニコール	フィダキソマイシン	
メトロニダゾール	リファンピシン	

WHOの表から、国内で汎用されているものに絞った
Aware「認識」にかけた略号
セファロールは第二世代経口セフェム(WHO, CLSI)
赤字は尿路感染症で使用される薬剤

T. Murabani

AWaRe分類 WHO 注射薬

Access	Watch	Reserve
一般的な感染症の 第一選択薬	耐性化が懸念されるため 限られた適応に使うべき薬	最後の手段として 保存する薬
アンピシリン	ビペラシリン	アズトレオナム
ベンジルペニシリン	ビペラシリン/タゾバクタム	レレバクタ/IPM/CS
アンピシリン/スルバクタム	第二、三、四世代セフェム	セフトロザン/TAZ
セファゾリン	カルバペネム	ミノサイクリン
ST合剤	マクロライド	チゲサイクリン
クリンダマイシン	ミノサイクリン	ホスホマイシン
ゲンタマイシン	トブラマイシン	ダブトマイシン
アミカシン	アルベカシン	リネゾリド
メトロニダゾール	キノロン系	テジゾリドリン酸
	バンコマイシン	コリスチンメタンシルボン酸
	ティコプラニン	

WHOの表から、国内で汎用されているものに絞った

T. Murabani

材料と方法

日本国内で2011年以降に分離された尿路由来*E. coli*

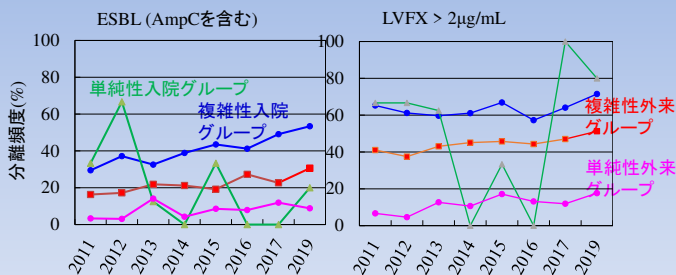
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2019	総計
複雑性入院 グループ	95	183	258	162	154	199	273	221	1545
複雑性外来 グループ	190	424	448	368	328	352	406	353	2869
単純性入院 グループ	3	3	8	0	3	1	2	5	25
単純性外来 グループ	30	65	71	47	35	38	42	34	362
総計	318	675	785	577	520	590	723	613	4801

単純性グループ: 留置カテーテル患者を除いた15~50才女性由来株
(単純性尿路感染症を想定した患者グループ)
複雑性グループ: 単純性グループを除いた患者由来株
(複雑性尿路感染症を想定した患者グループ)

薬剤感受性測定は寒天平板希釈法で実施した。



セフェム系とキノロン系耐性株の年次推移



単純性: 留置カテーテル患者を除いた15~50才女性
(単純性尿路感染症を想定した患者)
複雑性: 単純性を除いた患者
(複雑性尿路感染症を想定した患者)



薬剤感受性 単純性外来グループ

Agents	n	Range	MIC50	MIC80	MIC90	BP	S(%)
ABPC	362	2 - 512	8	>128	512	8	56.6
ABPC/SBT	336	1 - >128	4	8	16	8	82.1
AMPC	362	1 - >128	4	>128	>128	8	75.1
AMPC/CVA	321	1 - >64	4	8	16	8	85.7
CEX	362	2 - >128	8	8	32	16	89.0
ST	362	0.03 - >16	0.125	0.5	>16	2	87.6
DOXY	362	1 - >128	2	4	16	4	82.9
NIT	362	0.5 - 64	16	32	32	32	99.2
CEZ	362	0.5 - >128	1	2	8	16	90.9
GM	362	0.125 - 128	0.5	0.5	1	2	93.9
AMK	362	0.5 - 8	2	2	2	4	99.7
CDTR	362	0.06 - >128	0.25	0.5	1	1	90.9
MINO	362	0.5 - 64	2	4	4	4	90.3
LVFX	362	0.016 - 64	0.06	0.5	8	0.5	83.1
FOM	362	0.25 - >256	1	1	1	64	99.2



薬剤感受性 単純性入院グループ

Agents	n	Range	MIC50	MIC80	MIC90	BP	S(%)
ABPC	25	2 - 512	512	512	512	8	32.0
ABPC/SBT	23	1 - 64	16	32	32	8	47.8
AMPC	25	1 - >128	>128	>128	>128	8	40.0
AMPC/CVA	20	1 - 32	8	16	16	8	65.0
CEX	25	4 - >128	8	64	>128	16	76.0
ST	25	0.03 - >16	0.25	>16	>16	2	76.0
DOXY	25	0.5 - 64	4	16	16	4	60.0
NIT	25	1 - 32	16	32	32	32	100.0
CEZ	25	1 - >128	4	>128	>128	2	44.0
GM	25	0.25 - 128	0.5	1	64	2	84.0
AMK	25	1 - 4	2	2	4	4	100.0
CDTR	25	0.125 - >128	0.5	16	128	1	76.0
MINO	25	0.5 - 16	2	4	8	4	88.0
LVFX	25	0.03 - >128	16	16	32	0.5	32.0
FOM	25	0.5 - 256	1	1	2	64	92.0



薬剤感受性 複雑性外来グループ

Agents	n	Range	MIC50	MIC80	MIC90	BP	S(%)
ABPC	2869	≦0.25 - >128	32	>128	>128	8	40.3
ABPC/SBT	2617	≦0.25 - >128	4	16	32	8	71.2
AMPC	2867	0.5 - >128	8	>128	>128	8	51.7
AMPC/CVA	2414	≦0.25 - >64	8	16	16	8	79.8
CEX	2869	0.25 - >128	8	64	>128	16	73.6
ST	2869	0.016 - 64	0.125	1	>16	2	81.9
DOXY	2867	0.016 - 128	4	16	32	4	71.3
NIT	2867	0.03 - 64	16	32	32	32	99.6
CEZ	2869	0.25 - 512	2	>128	>128	2	65.0
GM	2869	0.06 - >128	0.5	1	2	2	90.5
AMK	2869	0.25 - 16	2	2	4	4	97.8
CDTR	2869	≦0.016 - >128	0.5	8	64	1	74.7
MINO	2869	0.25 - >128	2	4	8	4	81.6
LVFX	2869	0.008 - >128	0.5	16	32	0.5	51.8
FOM	2869	0.06 - >256	1	1	2	64	97.6



薬剤感受性 複雑性入院グループ

Agents	n	Range	MIC50	MIC80	MIC90	BP	S(%)
ABPC	1545	≦0.25 - 512	512	>128	512	8	25.1
ABPC/SBT	1426	≦0.25 - >128	8	32	32	8	54.7
AMPC	1543	0.5 - >128	>128	>128	>128	8	31.5
AMPC/CVA	1267	0.5 - >64	8	16	16	8	68.0
CEX	1545	1 - >128	16	>128	>128	16	53.5
ST	1545	≦0.008 - >16	0.25	>16	>16	2	71.5
DOXY	1543	≦0.25 - >128	4	32	32	4	59.5
NIT	1543	0.5 - 128	16	32	32	32	98.7
CEZ	1545	0.5 - >128	4	>128	>128	2	46.1
GM	1545	0.25 - >128	0.5	1	32	2	86.4
AMK	1545	0.5 - 64	2	2	4	4	97.2
CDTR	1545	0.008 - >128	0.5	64	128	1	55.7
MINO	1545	0.25 - 128	4	8	16	4	72.7
LVFX	1545	0.008 - >128	16	32	32	0.5	33.7
FOM	1545	0.25 - >256	1	1	2	64	95.9



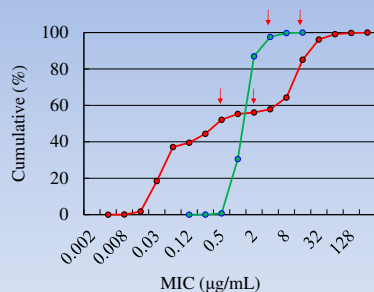
各種薬剤の感受性率と薬物動態

Agents	単純性外来G	複雑性外来G	複雑性入院G	BP	1回投与量	最大	T1/2	尿中回収率(%)
ABPC	56.6	40.3	25.1	8	1 g	3 g	1.4	21.0
ABPC/SBT	82.1	71.2	54.7	8	1.125 g		0.9	68.3
AMPC	75.1	51.7	31.5	8	1 g		0.97	53.7
AMPC/CVA	85.7	79.8	68.0	8	1/0.5 g		1.2	60.2/31.0
CEX	89.0	73.6	53.5	16	1 g	2 g	1.24	85.0
ST	87.6	81.9	71.5	2	1.6/0.32 g		7.8	78.0
DOXY	82.9	71.3	59.5	4	0.2 g		15.2	55.4
NIT	99.2	99.6	98.7	32				
CEZ	90.9	65.0	46.1	2	1 g	3 g	1.8	84.2
GM	93.9	90.5	86.4	2	3 mg/kg	5 mg/kg	3.3	83.0
AMK	99.7	97.8	97.2	4	0.4 g		2	72.4
CDTR	90.1	74.7	55.7	1	0.3 g	0.6 g	1.07	19.9
MINO	90.3	81.6	72.7	4	0.2 g	0.4 g	9.6	5.7
LVFX	83.1	51.8	33.7	0.5	0.5 g	0.5 g	7.9	69.6
FOM	99.2	97.6	95.9	64	1.5 g	3 g	4.4	28.4

体内動態は、各薬剤の添付文書またはインタビューフォームから引用した。



E. coliのブレイクポイント変更と感受性率の変化



Breakpointが引き下げられた薬剤
 LVFX 2021年 2 → 0.5 µg/mL
 感受性率 56.1 → 52.1 %
 AMK 2023年 16 → 4 µg/mL
 感受性率 100 → 97.6 %



考察

尿路感染症に対して、Accessに分類される薬剤であるAMPC/CVA、CEX、DOXY、ST合剤の感受性率は、WatchIに分類されているキノロン系、第三世代経口セフェムに劣ることは無かった。

特に、複雑性グループに対するDOXY、ST合剤の感受性率はキノロン系よりも優れていた。

セファレキシンとドキシサイクリンの薬剤感受性は通常測定されていない。セファレキシンに関しては、他のセフェム系薬剤で代用可能と考えられたが、ドキシサイクリンに関しては、MINO感受性、DOXY耐性株が少なからず存在するので、MINOで代用することは出来ない。

尿路感染症由来大腸菌に対しては、第三世代経口セフェムの代わりにセファレキシンを、キノロン系の代わりにST合剤やDOXYを使用することは可能と考えられる。しかしながら、セファレキシンおよびAMOX/CVAは供給不足が続いており、使用することが難しい状況である。

Accessに分類されている薬剤を使用することにより、耐性株が減るのであれば、必ずすべきと考えるが、エビデンスは十分ではないと考える。

