

供給不足でも迷わない！ 抗菌薬代替療法



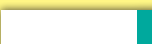
東京医科大学茨城医療センター総合診療科臨床講師

伊東 完

2017年東京大学医学部卒業。東京大学医学部附属病院感染症内科，筑波大学附属病院病院総合内科，英国 Anglia Ruskin 大学大学院を経て，2023年から現職。米国感染症学会 International Investigator Award 受賞。著書に『抗菌薬のセカンドチョイスとスチュワードシップ』（金芳堂），編著に『プライマリ・ケア医のための基本薬の使い分け』（日経 BP）。

1 抗菌薬の供給不足問題	p02
2 代替薬を学ぶ意義	p04
3 代替薬を使う前に考えること	p05
4 主要な抗菌薬の代替薬	p08
5 おわりに	p15

アイコン説明

-  注意事項／課題・問題点
-  補足的事項／エッセンス
-  お役立ち／スキルアップ
-  関連情報へのリンク

HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することをご利用いただけます。

無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによるHTML版の閲覧方法の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツの一覧をご覧ください。

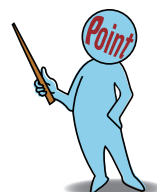
ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては，発行時点における最新の情報に基づき，正確を期するよう，著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし，医学・医療は日進月歩であり，記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって，実際，診断・治療等を行うにあたっては，読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が，その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合，その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して，著者ならびに出版社は，その責を負いかねますのでご了承下さい。

私が伝えたいこと

- 抗菌薬の供給不足は今後も生じるため、事前にバックアッププランを用意する。
- 供給不足が生じなくても、アレルギーなどで代替療法が必要になる場面は多い。
- 普段からβ-ラクタム系を優先的に使用し、抗菌薬の適正使用を心がける。
- キノロン系が第一選択薬になる場面はほとんどなく、温存を心がける。
- ST合剤、クリンダマイシン、メトロニダゾールを使えると代替療法の幅が広がる。
- β-ラクタム系アレルギーのある妊婦の梅毒は、必ず専門家に紹介する。



1 抗菌薬の供給不足問題

高収入で社会的地位も高い——1991年のバブル崩壊以降も「不況なし」と謳われ続けていたのが、医師という職業である。ところが、そのような医師が、その活躍の場である医療現場が、平成の半ばから苦境に立たされている。

人材は慢性的に不足しており、財政面でも苦しい。「残業」と「根性」という日本の伝統的打開策は、令和に入ってから「働き方改革」の名のもとに罰せられるようになった。微かな希望であるデジタルトランスフォーメーション(DX)を導入する余力すらない。このような状況下で医療現場を維持することは、きわめて困難と言わざるをえないだろう。そして、苦境にある医療現場に追い打ちをかけているのが、物資不足である。気づけば、薬が不足し、検査キットまでもが不足している。「売り切れ御免」と言いたいところを堪えながら、死に物狂いで医療現場を存続させているというのが、令和における我々医師の日常なのである。

薬の不足といえば、感染症領域では抗菌薬の供給不足が問題になっている。この問題が日本で特に大きく取り上げられたのは、セファゾリン供給不足問題が生じた2019年のことだった。しかし、セファゾリンに限らず、抗菌薬の供給不足問題は世界のどこかで必ず起こっているものである¹⁾。たとえば、米国では、2024年5月時点で37種類の抗菌薬が供給不足に陥っており、全医薬品の中でも抗菌薬が2番目に足りていない。では、なぜ抗菌薬が供給不足に陥りがちなのか？ その理由を知るために、まずは需要と供給の両面から俯瞰してみよう。

1 抗菌薬製造の収益性および品質の問題

医薬品の収益性は高くはなく、特に後発品の多い抗菌薬では、この傾向が顕著である。収益性が低いと、製造業者としては高品質の抗菌薬を製造するだけの設備やスタッフに投資するだけのインセンティブが生じない。結果として、抗菌薬が適切な手順で製造されにくくなり、汚染リスクを孕むことにもなる。実際に製品の汚染が生じてしまった場合は、製造ラインを中止せざるをえなくなる。さらに、収益性が低いということは、競合他社にとっても市場に参入するだけのうま味がないことを意味し、供給不足に拍車をかける。

一般的に、供給不足の物資は値上がりし、製造した分だけ儲かる状況になるはずなのだ。しかし、ジェネリック医薬品の場合は、価格が決まっている関係で値上がりすることがなく、収益性も低いままであり、自由市場の原理によって供給が増えることもないのである。

2 地理的・地政学的影響の問題

中国が世界貿易機関の正式な加盟国となった2001年以降、欧米の多国籍企業は安価な労働力を活用したり、労働者の保護規制を逃れたりするため、医薬品の製造拠点を中国に移してきた。医薬品の製造のみならず、その有効成分の調達もアジアに依存しているという現状がある。さらに、医薬品の製造工程のサプライチェーンが細かく分割され、複数の国をまたがって複雑化しているのも、医薬品供給が地理的・地政学的影響を受けやすい要因となっている。先に触れた品質問題が浮上した際の調査に時間を要するのも問題である。

3 抗菌薬需要の問題

ここまでは医薬品全般に当てはまる要因を挙げてきたが、抗菌薬に特徴的な要因としては需要が一定しないことが挙げられる。自然災害によって感染症が増加すると、抗菌薬の需要も増加するものである。たとえば、新型コロナウイルス感染症が流行しているときには、肺炎の患者さんを診る機会がどうしても増える。ウイルス性肺炎であれば、抗菌薬を使うのもナンセンスだが、初療の時点で細菌の関与がないと断言するのも難しい。結果として、抗菌薬の使用量が増えることになる。自然災害以外では、感染症に罹患するリスクが比較的高い新興国で人口が増加していることも、抗菌薬の急激な需要増加に寄与している。

このように、抗菌薬の需要に変動がある一方で、前述の通り、抗菌薬の供給を即座に増やすことはできない。したがって、抗菌薬は他の医薬品と比べて、需要と供給のミスマッチを生じやすいのである。

された細菌の種類や薬剤感受性も確認する。このように、代替薬を選択するにあたって、感染症診療の三大要素に照らして妥当性を検討する。

4 主要な抗菌薬の代替薬

ここから先は、第一選択薬として使用される主な抗菌薬の代替薬を解説する。日常診療で遭遇する細菌性感染症に対する第一選択薬の多くは β -ラクタム系であり、非 β -ラクタム系が第一選択薬になることは比較的少ない。特にキノロン系抗菌薬が第一選択薬になることはほとんどない。海外では前立腺炎を含む尿路感染症に対してキノロン系が第一選択薬になることもあるが⁷⁾⁸⁾、日本では大腸菌の耐性化が著しいために使用しにくいからである⁹⁾。強いて言えば、バイオテロで有名な炭疽症に対してキノロン系が第一選択薬になる可能性があるくらいで¹⁰⁾、キノロン系は一般的に β -ラクタム系やマクロライド系の代替薬に位置づけられている。これらの事情により、本稿も β -ラクタム系に対する代替薬の解説が主になる。

本稿では、『サンフォード感染症治療ガイド2024』（ライフサイエンス出版）、『新訂第4版 感染症診療の手引き』（シーニュ）、『レジデントのための感染症診療マニュアル 第4版』（医学書院）、米国感染症学会の診療ガイドラインなどを参考に^{11)~14)}、日本の細菌の薬剤耐性化状況について厚生労働省のサーベイランス結果¹⁵⁾を勘案しながら、代替薬を選定した。

抗菌薬のセカンドチョイスとスチュワードシップ

伊東 完著, A5版, 207頁。細菌感染症に対して第一選択薬で対応しても、副作用が出るなどで当てが外れ、実際の現場では混乱するケースは少なくない。第二選択薬以降の抗菌薬の使い方が症例をもとにした対話形式でわかりやすく説明された、ありそうでなかった初学者向けの書籍。また、諸外国で注目されはじめていたスチュワードシップの概念にも触れた先駆的な1冊。



1 ベンジルペニシリン、アンピシリン、アモキシシリン

ベンジルペニシリンやアンピシリン、アモキシシリンといった β -ラクタマーゼ非配合ペニシリンが第一選択薬になる状況としては、レンサ球菌による咽頭炎や皮膚軟部組織感染症（例：丹毒）、急性副鼻腔炎、急性中耳炎、肺炎球菌性肺炎、リステリア感染症、スピロヘータ感染症（例：梅毒、レプトスピラ症）が挙げられる（表4）。他には、大腸菌感染症などでも薬剤感受性検査結果が判明した後にアンピシリンを使用可能だが、この場合はde-escalation時の抗菌薬として使用することになるため、代替薬に悩むことはほとんどないと思われる（本稿では割愛）。

β -ラクタマーゼ非配合ペニシリンが第一選択薬になる状況のうち、*Streptococcus*属（レンサ球菌や肺炎球菌）が関連する場合には、 β -ラクタム系の代替薬が豊富に存在し、非 β -ラクタム系の代替薬でもクリンダマイシンやキノロン系を活用しやすい傾向にある。特にクリンダマイシンは、歯性感染症の治療薬や歯科処置時の予防的抗菌薬としても使用できる。一方で、*Streptococcus*属が関与しない状況では、疾患ごとに代替薬が大きく異なることに注意する。特に妊婦の梅毒では先天性梅毒のリスクが

肺炎球菌性肺炎の誤診に注意

肺炎患者さんに対して肺炎球菌尿中抗原陽性を根拠に、肺炎球菌性肺炎と診断してベンジルペニシリンでの治療に向かうのは危険である。なぜなら、肺炎球菌と一緒に他の細菌（例：インフルエンザ菌、モラクセラ）に感染していても、肺炎球菌尿中抗原は陽性になるからである。逆に、良質な喀痰検体でのグラム染色でグラム陽性双球菌以外の細菌が見当たらない場合は、肺炎球菌性肺炎としてベンジルペニシリンで治療することができる。

表4 ベンジルペニシリン、アンピシリン、アモキシシリンの代替薬

レンサ球菌による咽頭炎/皮膚軟部組織感染症(例:丹毒)
①セファレキシン/セファゾリン, ②クリンダマイシン。優先順位は大きく下がるが, ③バンコマイシン, ④ダプトマイシン, ⑤リネゾリドも使用可能
急性副鼻腔炎/急性中耳炎(肺炎球菌, インフルエンザ菌, モラクセラ)
①アモキシシリン・クラブリ酸/アンピシリン・スルバクタム, ②セフォチアム/セフトリアキソン, ③クリンダマイシン(インフルエンザ菌やモラクセラは耐性), ④レボフロキサシン
肺炎球菌性肺炎
①アンピシリン・スルバクタム, ②セフォチアム/セフトリアキソン, ③レボフロキサシン, ④モキシフロキサシン, ⑤ドキシサイクリン。β-ラクタム系へのアレルギーのある妊婦では, 軽症なら, ⑥クラリスロマイシン, ⑦アジスロマイシン, 重症なら, ⑧バンコマイシンも選択肢
リステリア感染症(特に髄膜炎)
①静注ST合剤±ゲンタマイシン, ②メロペネム。治療成績は劣るが, 他に選択肢がない場合には, ③バンコマイシンも検討
梅毒(第1~2期を念頭に置いており, 後期梅毒や神経梅毒では専門家に要相談)
①セフトリアキソン, ②ドキシサイクリン, ③アジスロマイシンは薬剤耐性が問題である。妊婦では先天性梅毒が懸念されるため, 必ずペニシリンを使用(アレルギーの場合は脱感作療法を行う)
レプトスピラ症
①セフトリアキソン。軽症例であれば, ②ドキシサイクリン, ③アジスロマイシンも選択肢

高いことから, いかなる事情があっても第一選択薬であるベンジルペニシリン筋注製剤を使用できないか模索すべきである(何らかの理由でペニシリンを使用できない場合は, 必ず専門家に相談する)。

2 アンピシリン・スルバクタム

アンピシリン・スルバクタムは頻用される抗菌薬ではあるが, その割には第一選択薬となる場面が意外に少ない。その理由として, 同薬はグラム陽性球菌や嫌気性菌に対する幅広いスペクトラムを有している反面, 大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌が耐性化傾向にあることが挙げられる。このことをふまえた上で第一選択薬となる状況を挙げると, 頭頸部の深部感染症(例:扁桃周囲膿瘍)や市中肺炎(誤嚥性肺炎も含む)が妥当である(表5)。ほかには, 慢性皮膚病変に合併した皮膚軟部組織感染症(例:糖尿病足病変)にも使用可能である。大腸菌の薬剤耐性化が進んでいない地域であれば, 市中発症の腹腔内感染症に使用できなくもない。

アンピシリン・スルバクタムはグラム陽性球菌と嫌気性菌にスペクトラムを持つが, これはクリンダマイシンとほぼ一致する特徴である。しかしながら, 前者はグラム陰性桿菌に対して多少の活性を持つが, 後者は活性を持たない。したがって, クリンダマイシン単独でアンピシリン・スルバクタムを代替できなくはないものの, 実臨床ではセフトリアキソン(または

COMS基準

静注抗菌薬で治療中の患者さんに対し, 抗菌薬を経口投与へと切り替えられるかの目安となる基準である。clinical improvement observed(臨床的に改善), oral route is not compromised(経口投与を妨げる消化管の問題なし), markers showing trend towards normal(解熱し, パイタルサインなどの指標も正常化), specific indication(髄膜炎など経口抗菌薬治療が確立していない疾患でない)の頭文字である。