



# 抗菌薬における薬学的管理

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会  
担当委員 山口 諒 (東京大学医学部附属病院)

抗菌薬による副作用は軽微なものから、アナフィラキシーショックなどの重篤なものまで多岐にわたります。感染症の治療において抗菌薬が必要になるケースは多いですが、その副作用により中止・他剤変更を余儀なくされることは少なくないのが現状です。従って、薬剤師は抗菌薬による副作用を未然に防止すると共に、副作用出現時には副作用の重篤度やその特徴を理解し、代替薬の菌に対する感受性や相互作用等も考慮し現行の感染症治療を完結できるよう適切にマネジメントしていくことが必要になります。そこで、本稿では抗菌薬による副作用に焦点をあてて、副作用の重篤化を防いだ事例を紹介します。

## ◆事例 1

薬剤師のアプローチ：

患者の症状から抗菌薬によるclostridium difficile関連腸炎 (clostridium difficile associated disease)：以下、CDADを疑い、医師にCDtoxinの検査を依頼、またCD-toxin陽性の症例を迅速に院内感染制御チーム (infection control team：以下、ICT) に報告することで、早期に接触感染対策がとられた。

回避した不利益：CDADの重症化および、院内感染の蔓延化

患者情報：40歳代

肝・腎機能障害 (－)，アレルギー歴 (－)，副作用歴 (－)

原疾患：全身性強皮症

合併症・既往歴：左手指指尖部壊疽，左手骨髓炎，肺高血圧症

処方情報：

ボセンタン水和物錠 (62.5mg)	4錠/日
サルボグレラート塩酸塩錠 (100mg)	3錠/日
モサプリドクエン酸塩錠 (5mg)	3錠/日
クリンダマイシン錠 (150mg)	6錠/日
ランソプラゾール (15mg)	1錠/日
プレガバリンカプセル (25mg)	2錠/日
プロチゾラム錠 (0.25mg)	1錠/日
ワルファリンカリウム錠 (1mg)	3錠/日
プレドニゾロン錠 (5mg)	2錠/日

臨床経過：全身性強皮症に対しプレドニゾロン内服中の女性。1月に前医に入院。

1/19 右第5指断端形成術施行。

2/23 左手，両足の血流改善目的に左橈骨動脈，両前脛骨動脈，両後脛骨動脈外膜切除術施行。

2/27頃 左手指の指尖部，左母指球部分に潰瘍が出現し，その後指尖部の壊疽が進行し，左第2指MP関節付近にも潰瘍が出現。

4/16 当院に転院し，血流改善薬が投与されたが，潰瘍は改善せず周囲の発赤を認め，蜂窩織炎の診断。

5/29 セファゾリン (cefazolin：以下，CEZ) 投与開始 (培養結果：5/27左第2指MP関節付近潰瘍ぬぐいメチシリン感受性ブドウ球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*：以下，MSSA)，5/29同潰瘍壊死組織MSSA)。発赤・疼痛は改善傾向。

6/21 発熱，翌日右前頸部リンパ節，右鎖骨上窩リンパ節の圧痛も認め，薬剤熱，薬剤性リンパ節炎の可能性から，CEZはクリンダマイシンカプセル (clindamycin：以下，CLDM) (150mg) 6錠/日に変更されたが6/26から水様便が出現した。

## 【薬剤師】

水様便が出現した翌日病棟薬剤師が病室を訪問，抗菌薬投与歴からCDADを疑い，CDtoxin検査を主治医に依頼。後日CDtoxin陽性となりCDADの診断となった。医師と協議のうえCLDMの中止は難しいと判断し，CLDM継続のままメトロニダゾール (metronidazole：以下，MTZ) (250mg) 6錠/日の投与を提案し同日より投与開始となった。同時に病棟師長にCDtoxin陽性である旨を伝え，ICTへの連絡を依頼し個室への移動および接触感染対策を強化することとなった。MTZ投与3日後から，下痢が消失し普通便となり，合計14日間投与しCDADに対する治療は終了となった。

## 《薬剤師のケア》

抗菌薬で治療中の下痢に対して早期にCDADを疑い，

検査を依頼すると共に、CDtoxin陽性後の治療薬の選択および病院感染対策を迅速に行った事例です。院内で発症する下痢の要因としては、薬剤性（抗菌薬、緩下剤、抗癌剤、プロトンポンプ阻害薬など）、経腸栄養、感染症（CDAD、その他の病原菌）、放射線などがあり、まずは薬剤師として各併用薬のチェックと下痢が発生した時期を確認する必要があります。本症例はプロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾールを服用していることから、collagenous colitis（膠原線維性大腸炎）も鑑別の1つに挙がるかと思えます。薬剤師のコメントとして、薬歴、検査データに加え、排便状況などを総合的に評価して幾つかの鑑別を考慮したうえで、CDtoxinの検査を依頼したとしており、CDADのみに原因を絞っていない点が非常に重要です。

CDADの発症に関連する抗菌薬として、CLDM、セファロスポリン系、フルオロキノロン系の抗菌薬が挙げられますが<sup>1)</sup>、ほとんどすべての抗菌薬にCDADを起こす可能性があります。治療としてまずは原因となる薬剤の中止、変更を考慮したうえで、MTZ500mgを1日3回（1,500mg/日）もしくは、重症例に対してはバンコマイシン散125mg 1日4回（500mg/日）内服を検討します。下痢は治療開始後数日で消失することが多いですが、そこで治療を止めずに10～14日間治療をやりきる必要があります。CDADの治療と共に重要な点は、接触感染対策の徹底になります。本症例は、薬剤師がCDADの重篤化を防いだけだけでなく、ICTへの報告を促すことにより迅速な接触感染対策の実施がとられた事例になります。

### ◆事例2

薬剤師のアプローチ：

検査値の推移から、ペニシリンGカリウム（penicillin G：以下、PCG）の副作用を考え、医師に情報提供した事例。

回避した不利益：高K血症

患者情報：50歳代

肝・腎機能障害（－）、アレルギー歴（－）、  
副作用歴（－）

原疾患：感染性心内膜炎

合併症・既往歴：なし

処方情報：なし

臨床経過：

生来健康な50歳代男性。8月末より発熱と全身倦怠感、頭痛を自覚するようになった。市販の薬を内服した

が症状の改善に乏しく、前医を受診。心音が明瞭に聴取できなかったため、心エコー実施したところ心内膜炎の所見あり。血液検査ではC反応性蛋白（c-reactive protein：CRP）7.24。感染性心内膜炎疑いにて当院を紹介受診。外来にて経胸壁心エコー検査（TTE）施行、大動脈弁に疣贅が認められた。10/7の血液培養からグラム陽性球菌（連鎖状）が検出され、感染性心内膜炎の診断にてPCG400万単位1日6回＋ゲンタマイシン60mg 1日3回開始。後日、血液培養は*Streptococcus anginosus*（PCG最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）＝0.06）に同定されゲンタマイシンの投与終了。PCG投与7日目、血清カリウムが5.8mEq/Lまで上昇した。

### 【薬剤師】

カリウム上昇の原因の1つとして、PCGの可能性あることを医師に情報提供。アンピシリン（ampicillin：以下、ABPC）2g 1日6回への変更を提案し、同日変更となった。その後、カリウム値は低下し正常範囲内まで低下した。

### 《薬剤師のケア》

PCGによる副作用と考えられる高K血症を早期に発見し対応した事例になります。PCGには100万単位当たり1.53mEqのカリウムが含有されており、PCGの大量長期療法時には高K血症に注意が必要です。本事例では2,400万単位であることから、旧約37mEqのカリウムが投与されていたことになります。またPCGの大量投与時には静脈炎の発生にも注意を払い、適切な輸液により希釈（40mEq/L以下）を行いつつ速度を調節する（20mEq/hr以下）と共に、点滴刺入部の発赤、腫脹、疼痛などを日々観察することが重要になります。PCGの高用量投与は輸液量が多くなることから、心不全や高K血症時にはABPCを選択することもあります。

### ◆事例3

薬剤師のアプローチ：

抗菌薬によると考えられる皮疹を早期に発見し、アレルギーの状態を確認のうえ、代替薬を提案し、皮疹の重篤化を回避した事例。

回避した不利益：皮疹の重篤化

患者情報：50歳代

原疾患：糖尿病

合併症・既往歴：蜂窩織炎、アルコール性肝炎

処方情報：

グリメピリド錠（1mg）

1錠/日

ボグリボース錠 (0.2mg) 3錠/日  
 ウルソデオキシコール酸 (100mg) 6錠/日

**臨床経過：**

2型糖尿病に対して外来通院にてフォローを行っていた59歳男性。7月自宅にて発熱、下肢の発赤や熱感が出現してきたため、外来受診。左下肢蜂窩織炎疑いにて入院。創部に液体貯留があり、穿刺し培養提出後、CEZ 1g 1日3回開始。CEZ投与後から解熱し発赤、腫脹軽減。培養はMSSAに同定された。CEZ投与3日目、病棟薬剤師が病室に訪問すると掻痒感の訴えあり。担当医に報告し、体幹に掻痒感を伴う皮疹を認めた。

**【薬剤師】**

体幹の膨疹確認後、再度薬剤師訪問し薬剤のアレルギー歴を再確認し、現在投与している薬剤をチェック。これまでに薬剤によるアレルギーの歴はなく、また抗菌薬を服用した記憶はない。症状としては体幹の掻痒感を伴う皮疹以外の所見はないことを確認。入院して開始となった薬剤はCEZのみであり、抗菌薬による皮疹の可能性を考慮し担当医と相談。

感受性結果も踏まえて、抗菌薬はCLDM600mg 1日3回に変更となった。

**《薬剤師のケア》**

MSSAによる蜂窩織炎に対してCEZ投与中に皮疹を認め、早期に抗菌薬の変更を提案した事例になります。抗菌薬によるアレルギーのなかでも皮疹は最も頻度が高いものになります。過去の調査では、抗菌薬を投与した入院患者の2.2%で皮膚にアレルギー反応を起こしたと報告されています<sup>2)</sup>。またフランスでの解析結果では、1,000入院患者当たり3.6%で薬剤による皮疹が起こり、そのうち55%で抗菌薬が原因との報告もあります<sup>3)</sup>。抗菌薬によるアレルギー反応のなかでも特に重要なものとして、IgEが関与するI型アレルギー（即時型）とT細胞が関与するIV型アレルギー（遅発型）があります。I型アレルギーはアナフィラキシー型であり、薬物投与から数分～数十分で症状が出現するのが特徴です。一方、IV型アレルギーで重篤なものにはStevens-Johnson症候群（SJS）や中毒性表皮壊死症（TEN）などがあり、これらのアレルギーの場合は同系統の抗菌薬も含めて投与を避ける必要があります。

薬剤師として確認するポイントは今回の症例のように、過去の薬剤によるアレルギー歴を確認のうえ、皮疹の範囲や皮疹以外の所見を確認することです。具体的にはアレルギー反応が発現するまでの時間経過、皮疹が全身性か、呼吸抑制・粘膜皮疹の有無、を確認することが重要

です。これらの所見を確認したうえで、上述した重篤なアレルギー反応を主治医と共に協議する必要があります。その後の抗菌薬の変更に関しては、アレルギーの重篤度、起因菌の感受性、感染症の治療期間、抗菌薬の臓器移行性、変更後の他薬との相互作用の有無、臓器障害の有無などを総合的に考慮し選択する必要があります。

本症例では、抗菌薬投与から症状発現までに数日要したことや体幹の掻痒感を伴う皮疹以外の所見がないことから、I型アレルギーなどの重篤なアレルギー反応の可能性は低いですが、交差アレルギーと起因菌の感受性結果を考慮し、CLDMを選択したものと考えられます。

**◆事例4**

薬剤師のアプローチ：

セフトリアキソン（ceftriaxone：以下、CTRX）による胆石の副作用を早期に指摘することで副作用の重篤化を予防できた事例。

回避した不利益：胆石

患者情報：80歳代

肝機能障害（-）、腎機能障害（+）、アレルギー歴（+）  
 （アムロジピン、アセトアミノフェンで薬疹）、副作用歴（-）

原疾患：腎移植後（腎不全）の腎生検

合併症・既往歴：水腎症、膿尿

処方情報：

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム製剤	20mg/日
ビタミンC・パントテン酸カルシウム配合剤	1g/日
タクロリムス	2.8mg/日
メチルプレドニゾロン	4mg
ミコフェノール酸モフェチル	250mg/日
リシノプリル	7mg/日
テプレノン	15mg/日
ラベプラゾールナトリウム	10mg/日
耐性乳酸菌	1錠/日
カルボシステイン	500mg/日

臨床経過：

8/14 腎生検実施（献腎移植後3年、eGFR 37.6mL/min/1.73m<sup>2</sup>、アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：以下、AST）16IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：以下、ALT）13IU/L、アルカリフォスファターゼ（alkaline

表 尿培養の同定・感受性結果

Escherichia coli	
ABPC	R
CEZ	R
CTX	S
CMZ	S
AMK	S
LVFX	R
ST	S
AZT	S

ABPC：アンピシリン，CEZ：セファゾリン，CTX：セフトキシム，CMZ：セフメタゾール，AMK：アミカシン，LVFX：レボフロキサシン，ST：スルファメトキサゾールトリメトプリム，AZT：アザクタム

phosphatase：以下，ALP) 359IU/L)。

8/16 尿培養にてE. coli検出（鏡検 白血球数（white blood cell：以下，WBC）2+），各抗菌薬への感受性は表に示した。

8/17 尿路感染症に対してCTRX 1 g/日開始。

8/20 心窩部痛の訴えあり（AST16IU/L，ALT11IU/L，ALP278IU/L）。担当医診察にて腎生検，水腎症，消化器障害の影響と考察。

8/23 AST16IU/L，ALT11IU/L，ALP356IU/L。

8/24 腹部エコー実施し胆石が示唆された。

【薬剤師】

8/24 胆石が示唆された同日，薬剤師がCTRXによる胆石を疑い中止を提案。セフトキシム（cefotaxime：CTX）への変更を提案し，同日夕より変更となる。

8/26 心窩部痛の症状が改善された。

8/27 AST228IU/L，ALT523IU/L，ALP611IU/L。

8/28 CTにて胆嚢内の石灰化結石を指摘。

8/29 AST44IU/L，ALT243IU/L，ALP543IU/L。

9/1 軽快退院。

9/26 AST22IU/L，ALT17IU/L。以降の心窩部痛なし。

《薬剤師のケア》

CTRXによると考えられる胆石形成を早期に疑い，代替薬の抗菌薬を提案することで副作用の重篤化を防いだ症例です。AST，ALTが代替薬変更後に上昇していますが，胆石の影響と考え薬剤を変更せずに経過観察し改善に至りました。代替薬を提案することで尿路感染症を悪化させることなく治療を完遂できた事例です。

投与されたCTRXは尿中に約55%，胆汁中に約45%排泄されることが知られています<sup>4)</sup>。CTRXの胆汁排泄により胆汁酸の排泄が阻害され，胆汁中のイオン化カルシ

ウム濃度が上昇し，その結果CTRXとカルシウムが複合体を形成することで胆石を生ずると推測されています<sup>5)</sup>。CTRX投与に伴う胆石形成のリスク因子として，2 g/日以上の高用量投与や長期投与などが挙げられており，その頻度は報告間によってばらつきがありますが，25～40%程度とも言われています。また多くの症例が無症候性であり腹部痛が出現するのは19%とされています<sup>6)</sup>。成人・小児共に起こりうると思われていますが，報告例は小児に多いです。本疾患はCTRXを9日以上投与されると胆泥・胆石が形成しやすくなるとされています<sup>7)</sup>，最初の3日間で胆泥の形成を認めたとする報告もあります<sup>8)</sup>。CTRXに関連した胆泥・胆石形成は原則CTRXの中止により比較的速やかに自然消失することが知られており，多くの症例で気づかれずに経過していると考えられますが，時に胆泥に伴う胆嚢炎，胆管炎，膵炎などの合併症を起こすことがあるため注意が必要です<sup>7,9,10)</sup>。

おわりに

多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターなど，現在上市されている多くの薬剤に対して耐性を示す多剤耐性菌の蔓延が深刻化してきています。これらの耐性菌の出現を抑制すると共に感染症治療を適切にマネジメントするために世界中でAntimicrobial Stewardshipの実践が行われてきています。Antimicrobial Stewardshipは抗菌薬の不適切な使用を制限するのみでなく，臨床効果を最大限に引き出すため，抗菌薬の選択，投与量，投与方法，治療期間などを最適化すると共に，耐性菌の発生や抗菌薬による副作用の抑制，医療費を削減することとされています<sup>11)</sup>。抗菌薬による副作用の重篤化回避はまさにこのAntimicrobial Stewardshipの実践につながる重要な介入の1つであると考えられます。薬剤師は各抗菌薬の特性を十分に理解し，PK-PD理論を積極的に応用することで治療を成功に導くと共に，耐性菌の出現を抑えつつ望まない副反応を最小限に抑制していくことが求められています。

引用文献

- 1) J.G. Bartlett, D.N. Gerding : Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection, *Clin. Infect. Dis.*, **46**, Suppl 1, S12-S18 (2008).
- 2) M. Bigby *et al.* : Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15, 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982, *JAMA*, **256**, 3358-3363 (1986).

- 3) F. Fiszenson-Albala *et al.* : A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting, *Br. J. Dermatol.*, **149**, 1018-1022 (2003).
- 4) D.M. Richards *et al.* : Ceftriaxone. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use, *Drugs*, **27**, 469-527 (1984).
- 5) H.Z. Park *et al.* : Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. Identification of calcium-ceftriaxone salt as a major component of gallbladder precipitate, *Gastroenterology*, **100**, 1665-1670 (1991).
- 6) U.B. Schaad *et al.* : A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children, *N. Engl. J. Med.*, **322**, 141-147 (1990).
- 7) 佐々木 論ほか：セフトリアキソン投与が原因と考えられる胆砂形成に合併した急性膵炎の1成人例, 日本消化器病学会雑誌, **106**, 569-575 (2009).
- 8) F. Papadopoulou *et al.* : Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis, *Acta. Paediatr.*, **88**, 1352-1355 (1999).
- 9) F.M. Robertson *et al.* : Ceftriaxone choledocholithiasis, *Pediatrics*, **98**, 133-135 (1996).
- 10) M.C. Maranan *et al.* : Gallstone pancreatitis caused by ceftriaxone, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **17**, 662-663 (1998).
- 11) T.H. Dellit *et al.* : Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, *Clin. Infect. Dis.*, **44**, 159-177 (2007).

## お知らせ

### ホームページを飾る写真募集中

本会では病院薬剤師の活躍を広く知っていただくため、ホームページに掲載する写真を募集しています。会員施設における薬剤師の活躍の姿を写した写真がありましたら、是非ご応募下さい。広報・出版部で適切なものを選考し掲載致します。

#### ■応募先

日本病院薬剤師会広報・企画課ホームページ写真募集係 E-mail:kikaku@jshp.or.jp

#### ■方法

「ホームページを飾る写真」投稿規定を参照して下さい。

<http://www.jshp.or.jp/cont/photo-kitei.pdf>

○写真はデジタル写真のみとします。JPEGイメージを添付して送信して下さい。

○写真の内容

撮影された写真はどのような業務を行っているところなのか、簡単な説明を180字以内で付記して下さい。

\*原則として施設名を付けて掲載しますが、施設名掲載を希望されない場合はその旨お知らせ下さい。

#### ■注意

掲載の許可を必要に応じて施設長に確認しておくこと。

個人情報には十分注意し、患者が特定されることのないよう配慮のうえ、了解を得ておくこと。

広報・出版部