

多剤耐性菌に対する新規抗菌薬の 薬剤感受性検査に関する課題について

多剤耐性菌に対する新規抗菌薬の薬剤感受性検査に関する課題について

現状と課題

- 近年、多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症治療における“切り札”として、レレバクタム・イミペネム・シラスタチン（REL/IPM、2021年）、セフィデロコル（CFDC、2023年）、セフトジジム・アビバクタム（AVI/CAZ、2024年）が上市された。
 - 本来、これらの新規抗菌薬は、抗菌薬適正使用の観点から、従来の抗菌薬の薬剤感受性検査や薬剤耐性菌の確認検査の結果をもとに多剤耐性菌と同定され、従来の抗菌薬では治療が困難であり、かつ、新規抗菌薬に感受性がある場合に限り使用されることが重要とされる*。
 - ・ 特に CFDC について、抗微生物薬適正使用の手引き第3版 別冊では、「メタロ-β-ラクタマーゼ（MBL）産生菌に対する、現存する唯一の単剤で治療可能な β-ラクタム系抗菌薬であり、その活性を MBL 産生菌に対して温存するために、MBL 産生菌以外の細菌による感染症での使用は極力控えるべき」と記載。
 - 上記抗菌薬は、日本で上市されている薬剤感受性装置の感受性プレートに搭載されていないことから、従来の抗菌薬と同時に測定することができず¹、特に CFDC の薬剤感受性検査は培養条件（培地）が異なるため、他の抗菌薬との同時測定はできない²。そのため、**別途、感受性プレートを用いて、追加で薬剤感受性検査を実施**する必要がある³。
- ¹ 現状、REL/IPM と AVI/CAZ は 測定可能な薬剤感受性装置が限定されていることが挙げられる。
² CFDC の薬剤感受性検査に関する追加情報は、参考資料を参照。
³ 感染症発生動向調査及び院内感染対策サーベイランス事業のデータによると、追加で実施されている薬剤感受性検査は、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症で 1,000例、薬剤耐性緑膿菌感染症で 700例、その他 400例程度と推定される。

* 薬剤耐性グラム陰性桿菌の治療ガイドンス（IDSA2024）#では、「治療方針は、病原体の同定結果や薬剤感受性検査の結果、さらに検出された主要な β-ラクタマーゼ遺伝子の情報に基づいて再検討する必要がある」と記載されている。また、抗微生物薬適正使用の手引き第3版 別冊では、「CRE の診断と標的治療のフローチャート」が示されているが、新規抗菌薬を含めた治療抗菌薬について、原則的に感受性が確認されていることを前提としている。

米国感染症学会（PMID : 39108079）

論点

新規抗菌薬の薬剤感受性検査を適切に実施するために、どのような対応が考えられるか。

【参考】CLSI（米国臨床検査標準協会）のガイドラインにおいて薬剤感受性検査が推奨されている抗菌薬：腸内細菌目細菌の場合

CLSI（米国臨床検査標準協会）のガイドラインにおいても、多剤耐性菌による感染症に対して新規抗菌薬（CFDC、AVI/CAZ、REL/IPM）による治療をする際に、薬剤感受性検査（報告）が推奨されている。

表1A-1. 腸内細菌目細菌（*Salmonella/Shigella*を除く）^a

日常検査で測定が推奨されている抗菌薬		グループ3：多剤耐性菌（MDRO）のリスクが高い患者に医療を提供する医療機関において、日常的な一次検査に適した抗菌薬であるが、報告は各医療機関で定めたcascade報告ルールに従ってのみ行う	グループ4：様々な要因により他のグループの抗菌薬が最適でない場合、医師の要請により検査と報告が必要となる場合がある抗菌薬
グループ1：日常的な一次検査・報告に適した抗菌薬	グループ2：日常的な一次検査に適した抗菌薬であるが、報告は各医療機関で定めたcascade報告ルールに従って行う		
アンピシリン			
セファゾリン	セフロキシム		
セフォタキシムまたはセフトリアキソン ^b	セフェピム ^c エルタペネム イミペネム メロペネム	セフィデロコル（CFDC） セフトジジム-アピバクタム（AVI/CAZ） イミペネム-レレバクタム（REL/IPM/CS） メロペネム-バボルバクタム	
アモキシシリン-クラバン酸 アンピシリン-スルバクタム ピペラシリン-タソバクタム		多剤耐性菌治療で測定が推奨されているものの、グループ1及び2に耐性を示した場合に報告が推奨（カスケード報告）される抗菌薬	
ゲンタマイシン	トブラマイシン アミカシン		
シプロフロキサシン レボフロキサシン			
トリメトプリム-スルファメトキサゾール			
	セフォテタン セフォキシチン テトラサイクリン ^d		
			アズトレオナム
			セフトロジン ^e
			セフトジジム ^b
			セフトロザン-タソバクタム

取り消し線：日本では上市されていない抗菌薬

【参考】セフィデロコルの薬剤感受性検査の特殊性について

セフィデロコル（CFDC）：

細菌の栄養分となる「鉄」を取り込む機構を利用して細胞内に取り込まれ、細胞壁合成を阻害することで抗菌活性を示すことから、シデロフォアセファロスポリンと呼ばれる。

⇒ 鉄イオンの存在や濃度は薬剤感受性検査に大きな影響を与えることが指摘されている。すなわち、鉄イオンを豊富に含む培地で薬剤感受性検査を実施することで、**CFDC の MIC が上昇する（偽耐性となる）可能性**がある。

⇒ よって、従来の抗菌薬と同時に薬剤感受性検査を実施することは困難である。

【従来の薬剤感受性検査の培養条件と CFDC の感受性検査の相違点】

	CFDC 以外の抗菌薬	CFDC
使用培地	カチオン（Fe や Caイオン）調整 ミュラー・ヒントン液体培地	Fe 制限 ミュラー・ヒントン液体培地
Fe 濃度	豊富	欠乏