

救急患者における抗菌薬の使い方

Steven Epstein, DVM, DACVECC

Professor of Small Animal Emergency and Critical Care



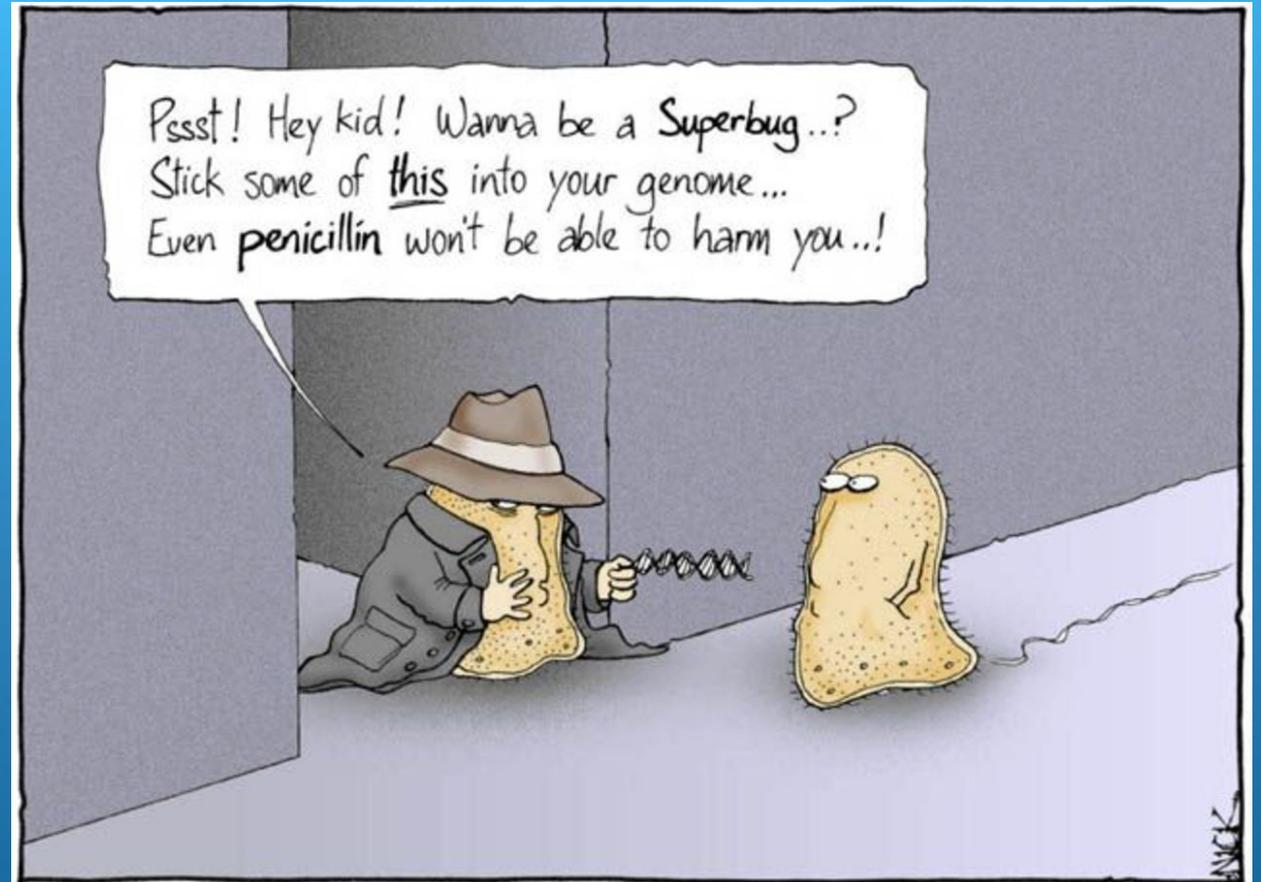
UCDAVIS

VETERINARY MEDICINE

Surgical and Radiological Sciences

はじめに

- 適応
 - 開始時期
 - 経験的使用
 - 使用期間
- 疾患例



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.



抗菌薬治療のゴールは？

- A. 感染巣の除去
- B. 生体の免疫能で対応可能なレベルまで細菌数を減少させる



新しい定義

- 敗血症 – 感染に対する過剰な生体反応によって引き起こされる生命に関わる臓器障害
- 敗血症性ショック – 敗血症の一部の症例において循環異常、細胞機能異常、代謝障害を引き起こす結果、死亡リスクが増加した状態

The Third International Consensus Definitions
for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287



Surviving Sepsis Guidelines (SSG)

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021

- 敗血症および敗血症性ショックの患者を検出するためのガイドライン

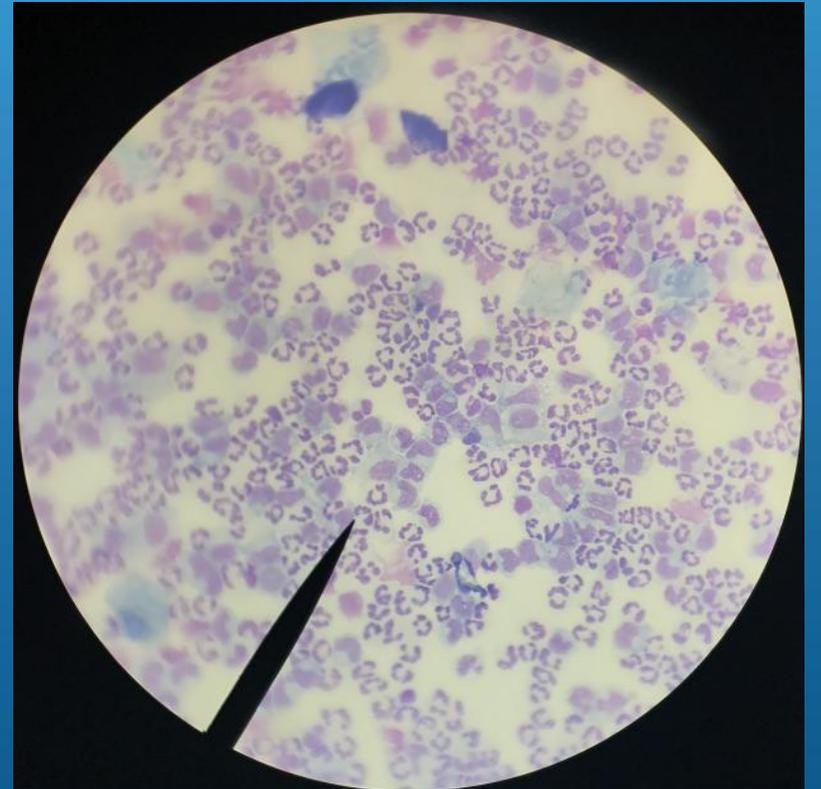
Critical Care Medicine: November 2021 - Volume 49 - Issue 11 - p e1063-e1143

doi: 10.1097/CCM.0000000000005337



抗菌薬の適応

- 細菌感染が特定
- 細菌感染が疑われる
- SIRS vs 敗血症？
- 飼い主の希望？



・処方すべきかどうか

- バランスを見極める

- 適切な抗菌薬管理
- 投与しない場合の罹患率/死亡率の上昇

- 疾患の重症度

- 敗血症/敗血症性ショック
- 状態が安定している患者

HOW TO BE AN
ANTIMICROBIAL STEWARD

| ✓ DO... | ✗ DON'T... |
|---|---|
|  CONSIDER delaying prescription of antimicrobials when possible. |  ORDER antibacterials for syndromes unlikely to be caused by bacteria. |
|  GET CULTURE and susceptibility testing before prescribing antimicrobials if possible. |  ASSUME that a positive culture means infection. Think about possible contamination. |
|  RE-EVALUATE a patient's need for antimicrobials often. |  ADMINISTER broad-spectrum antibiotics when a patient isn't too sick. |
|  USE the shortest duration of antimicrobial therapy possible. |  PRESCRIBE antimicrobials without first considering proper dose and duration of therapy. |
|  SWITCH from parenteral to oral administration where possible. |  FORGET to check latest treatment guidelines, research evidence, and hospital policies. |

FOR MORE INFO & RESOURCES:
WWW.SASS-CANADA.CA

 sasscanada  sass_canada

 STUDENTS FOR ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP SOCIETY

#BeSASSy #BeASteward #ItsNotDifficile



開始のタイミング

敗血症性ショックまたは敗血症の可能性が高い

- 抗菌薬の早期投与が推奨される
可能であれば1時間以内の投与

Strong, low quality of evidence (Septic shock)

Strong, very low quality of evidence (Sepsis without shock)

ショックに至っていない敗血症

- 感染源の特定を行い、敗血症が示唆される場合には3時間以内に抗菌薬の投与を行う

Weak, very low quality of evidence



獣医療において

- 院内プロトコールの作成は迅速な抗菌薬投与を可能にする

Positive impact of an emergency department protocol on time to antimicrobial administration in dogs with septic peritonitis

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 23(5) 2013, pp 551–556
doi: 10.1111/vec.12092



経験的な抗菌薬の選択

- エスカレーション vs ディエスカレーション
 - 疾患の重症度
 - 多剤耐性菌のリスク
- 予想される原因菌は？



エスカレーション vs ディエスカレーション

- エスカレーション – 予測される起因菌に基づいて狭域スペクトルの経験的抗菌薬を選択
- ディエスカレーション – 予測される起因菌をカバーする経験的抗菌薬を選択し、その後の細菌培養結果に基づいてスペクトルを狭める



重症度は変化する



耐性菌のリスク因子

- 過去に抗菌薬使用
- 入院期間の延長
- 集中治療期間の延長
- 侵襲的な処置や手術
- 人工呼吸器の使用
- 耐性菌を持つ他の患者や環境への曝露



SSG 経験的抗菌薬治療の推奨

- 多剤耐性菌リスクが高い場合、グラム陰性菌をカバーする抗菌薬2剤を使用する
 - 薬剤感受性試験の結果と原因菌が判明したら使用した抗菌薬から適応となる抗菌薬に変更する



推奨-敗血症または敗血症性ショック

| 状況 | 抗菌薬 | 犬と猫の投与量 |
|-------------------------------|---------------|------------------|
| 30日以内の抗菌薬投与歴がなく 感染を伴っている症例 | アンピシリン/スルバクタム | 50 mg/kg q 6 hr |
| | またはクリンダマイシン | 12 mg/kg q 8 hr |
| | 併用 アミカシン | 15 mg/kg q 24 hr |



推奨-敗血症または敗血症性ショック

| 状況 | 抗菌薬 | 犬と猫の投与量 |
|-------------------------------------|---------------|--|
| 30日以内の抗菌薬投与歴がなく感染を伴っている症例 | アンピシリン/スルバクタム | 50 mg/kg q 6 hr |
| | またはクリンダマイシン | 12 mg/kg q 8 hr |
| | 併用 | |
| | アミカシン | 15 mg/kg q 24 hr |
| 30日以内の抗菌薬投与歴がなく 感染・腎疾患を持つ 症例 | アンピシリン/スルバクタム | 50 mg/kg q 8 hr |
| | またはクリンダマイシン | 12 mg/kg q 8 hr |
| | 併用 | |
| | エンフロキサシン | Dogs: 15 mg/kg first dose then 10 mg/kg q 24 hr Cats: 5 mg/kg q 24 hr |



推奨-敗血症または敗血症性ショック

| 状況 | 抗菌薬 | 犬と猫の投与量 |
|----------------------------|--|------------------------------------|
| 直近に抗菌薬の使用歴がある症例、または院内感染の症例 | <ul style="list-style-type: none">・ 緑膿菌に対し効果を持つ第3世代セファロスポリン セフトキシム セフトジジム | 30 mg/kg q 6 hr 30 mg/kg q 6 hr |



推奨-敗血症または敗血症性ショック

| 状況 | 抗菌薬 | 犬と猫の投与量 |
|--|---------------------|-----------------|
| 第3世代セファロスポリン を使用している敗血症/ 敗血症性ショックの症例 (新規発症・悪化傾向を 含む) AND/OR | メロペネム AND/OR | 12 mg/kg q 8 hr |
| メチシリン耐性ブドウ球 菌/多剤耐性腸球菌のリス クが高い症例 | バンコマイシン | 15 mg/kg q 8 hr |



アンチバイオグラム

| | Amikacin | Amoxicillin/ Clavulanate | Ampicillin | Cefazolin | Chloramphenicol | Clindamycin | Doxycycline | Enrofloxacin | Gentamicin | Imipenem | Methicillin | Penicillin | Ticarcillin/ Clavulanate | Trimethoprim/ Sulfamethoxazole | Amoxi/Clav and Enrofloxacin |
|--|----------|-----------------------------|------------|-----------|-----------------|-------------|-------------|--------------|------------|----------|-------------|------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| All Organisms (n=4106) | Green | Yellow | Red | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Green | Green | Blue | Red | Yellow | Green | Green |
| Gram Positive (n=2298) | Green | Yellow | Red | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Green | Green | Blue | Red | Yellow | Green | Green |
| Non-β hemolytic <i>Streptococcus</i> (n=107) | Blue | Green | Green | Green | Green | Blue | Blue | Blue | Yellow | Green | Blue | Green | Blue | Green | Blue |
| <i>Corynebacterium</i> spp. (n=163) | Green | Yellow | Blue | Red | Green | Yellow | Green | Blue | Green | Yellow | Blue | Yellow | Blue | Green | Blue |
| <i>Enterococcus</i> spp. (n=408) | Black | Green | Green | Black | Green | Black | Yellow | Black | Black | Green | Blue | Green | Blue | Black | Blue |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (n=256) | Black | Green | Green | Black | Green | Black | Yellow | Black | Black | Green | Blue | Green | Blue | Black | Blue |
| <i>Enterococcus faecium</i> (n=104) | Black | Red | Red | Black | Green | Black | Red | Black | Black | Red | Blue | Red | Blue | Black | Blue |
| <i>Staphylococcus</i> spp. (n=1584) | Green | Yellow | Red | Yellow | Green | Yellow | Green | Yellow | Green | Yellow | Blue | Red | Yellow | Green | Green |
| Gram Negative (n=1797) | Green | Yellow | Yellow | Yellow | Green | Black | Yellow | Green | Green | Green | Black | Blue | Green | Green | Green |
| All Enteric organisms (n=1269) | Green | Green | Yellow | Yellow | Green | Black | Yellow | Green | Green | Green | Black | Blue | Green | Green | Green |
| <i>E. coli</i> (n=941) | Green | Green | Yellow | Yellow | Green | Black | Yellow | Green | Green | Green | Black | Blue | Yellow | Green | Green |
| <i>Pasteurella</i> spp. (n=159) | Green | Green | Yellow | Yellow | Green | Black | Yellow | Green | Green | Green | Black | Green | Green | Green | Green |
| <i>Proteus</i> spp. (n=140) | Green | Green | Yellow | Yellow | Green | Black | Yellow | Green | Green | Green | Black | Blue | Green | Green | Green |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=225) | Green | Black | Black | Black | Green | Black | Black | Yellow | Green | Green | Black | Blue | Green | Black | Blue |
| By Source | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood (n=60) | Green | Yellow | Red | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Green | Blue | Red | Yellow | Green | Green |
| Dermatologic (skin, ears) (n=1464) | Green | Green | Red | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Green | Yellow | Red | Yellow | Green | Green |
| Ocular (n=99) | Green | Green | Red | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Green | Blue | Yellow | Green | Green | Green |
| Bone and Joint (n=86) | Green | Yellow | Red | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Green | Blue | Red | Yellow | Green | Green |
| Abdominal (n=72) | Yellow | Green | Red | Red | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Green | Blue | Yellow | Yellow | Green | Yellow |
| Respiratory (n=231) | Green | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Green | Blue | Yellow | Green | Green | Green |
| Soft Tissue (n=519) | Green | Green | Red | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Green | Blue | Yellow | Green | Green | Green |
| Urinary (n=1363) | Green | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Yellow | Green | Yellow | Green | Blue | Yellow | Green | Green | Green |

The information needs to be considered in light of selection of the most appropriate drug for the bacteria cultured, and in light of the anatomic site (i.e., drug penetration) and patient factors.

This should not be used as a substitute for culture and susceptibility testing.

Green>70% susceptibility, Yellow 40-70%, Red <40%, Blue= insufficient/not applicable data, and Black=intrinsic resistance



抗菌薬の投与期間

- 感染源のコントロールは可能か？
- 免疫機能はどうか？
- 症例の重症度は？



感染源のコントロール

- 感染源のコントロールと持続的な感染を制御するための方法
 - 膿瘍の切開および排膿
 - 試験開腹
 - 胸腔ドレーン



感染源のコントロールが難しいケース

- 肺炎
- 腎盂腎炎
- 中枢神経系の感染



症例の免疫機能

- 免疫能が抑制される病態
 - 糖尿病
 - クッシング症候群
 - 悪性腫瘍
 - 好中球減少症
 - 化学療法



重症度

- 臨床兆候なし
- 発熱
- 敗血症
- 敗血症性ショック



尿路感染症の分類

International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats

J. Scott Weese^{a,*}, Joseph Blondeau^{b,c}, Dawn Boothe^d, Luca G. Guardabassi^{e,f}, Nigel Gumley^g, Mark Papich^h, Lisbeth Rem Jessenⁱ, Michael Lappin^j, Shelley Rankin^k, Jodi L. Westropp^l, Jane Sykes^l

- 散発性
 - 下部尿路症状を伴う細菌性膀胱炎
- 診断
 - 下部尿路症状と細菌尿
 - +/- 膿尿, 血尿



散発性細菌性膀胱炎

- メスおよび去勢オス
 - 未去勢オスにおいては細菌性前立腺炎を疑う
- 解剖学的、機能的な異常が併発している可能性
- 併発しやすい疾患
 - 内分泌疾患, 椎間板疾患, etc.
- 抗菌薬の使用期間: 3-5 日
 - 経験的治療としてアモキシシリンor TMSの投与



猫の尿路感染症におけるアンチバイオグラム

| | | % Susceptibility | | | | | | | | |
|---------------------------|---|------------------|-----|------|-------|-------|------|------|-----|-----|
| | | Amik | A/C | Ampi | Cefaz | Chlor | Enro | Marb | TMS | MDR |
| Ba cte ria | All bacteria (442) | 72 | 72 | 62 | 49 | 86 | 61 | 59 | 75 | 19 |
| | Enterobacterales (250) | 98 | 68 | 57 | 69 | 92 | 93 | 94 | 96 | 13 |
| | E. coli (hemolytic) (183) | 97 | 77 | 66 | 73 | 94 | 99 | 99 | 99 | 8 |
| | E. coli (non-hemolytic) (45) | 100 | 36 | 24 | 69 | 91 | 76 | 76 | 89 | 26 |
| | Staphylococcus (48) | 96 | 67 | 42 | 73 | 81 | 79 | 53 | 70 | 29 |
| | Enterococcus faecalis (90) | - | 100 | 99 | - | 83 | - | - | 80 | 24 |
| | Enterococcus faecium (17) | - | 24 | 2 | - | 94 | - | - | 38 | 56 |



小動物におけるエビデンス

J Vet Intern Med 2012;26:506–512

Evaluation of the Efficacy and Safety of High Dose Short Duration Enrofloxacin Treatment Regimen for Uncomplicated Urinary Tract Infections in Dogs

J.L. Westropp, J.E. Sykes, S. Irom, J.B. Daniels, A. Smith, D. Keil, T. Settje, Y. Wang, and D.J. Chew

- 3日間 20mg/kg エンロフロキサシン vs アモキシシリンクラブラン酸の14日投与
- 治癒率に差はなし



J Vet Intern Med 2014;28:818-826

Short- and Long-Term Cure Rates of Short-Duration Trimethoprim-Sulfamethoxazole Treatment in Female Dogs with Uncomplicated Bacterial Cystitis

S. Clare, F.A. Hartmann, M. Jooss, E. Bachar, Y.Y. Wong, L.A. Trepanier, and K.R. Viviano

- 3 日間 TMS vs 10 日間 セファレキシシン
- 治癒率に差はなし
 - (微生物学的・臨床的)



反復性細菌性膀胱炎

- 過去12ヶ月以内に3回以上の細菌性膀胱炎の既往
- 過去6ヶ月以内に2回以上の細菌性膀胱炎の既往
- 基礎疾患の評価
- 尿培養および感受性試験を実施後、経験的治療を行う？
 - 重症度に依存
 - 結果が出るまではNSAIDsの使用を検討



抗菌薬の投与期間

- 以前のガイドラインでや4週間の投与
- 短期間(3 – 5 日間)の投与に留める
- 状況により (7 – 14 日間) が必要となるケースも
- 再発、再感染、持続感染の有無を判断する場合、抗菌薬による治療終了 5-7 日頃のに再度培養検査を行う



腎盂腎炎

- 腎実質の感染
- 尿培養および感受性試験が推奨
 - 抗菌薬は尿中ではなく血清中の薬剤濃度で判断する
- 従来は4-6週間の治療
- 現在は10-14 の投与が推奨 (獣医学領域でエビデンスなし)
 - 経験的治療としてフルオロキノロン系または第3世代セファロスポリン系の抗菌薬を選択



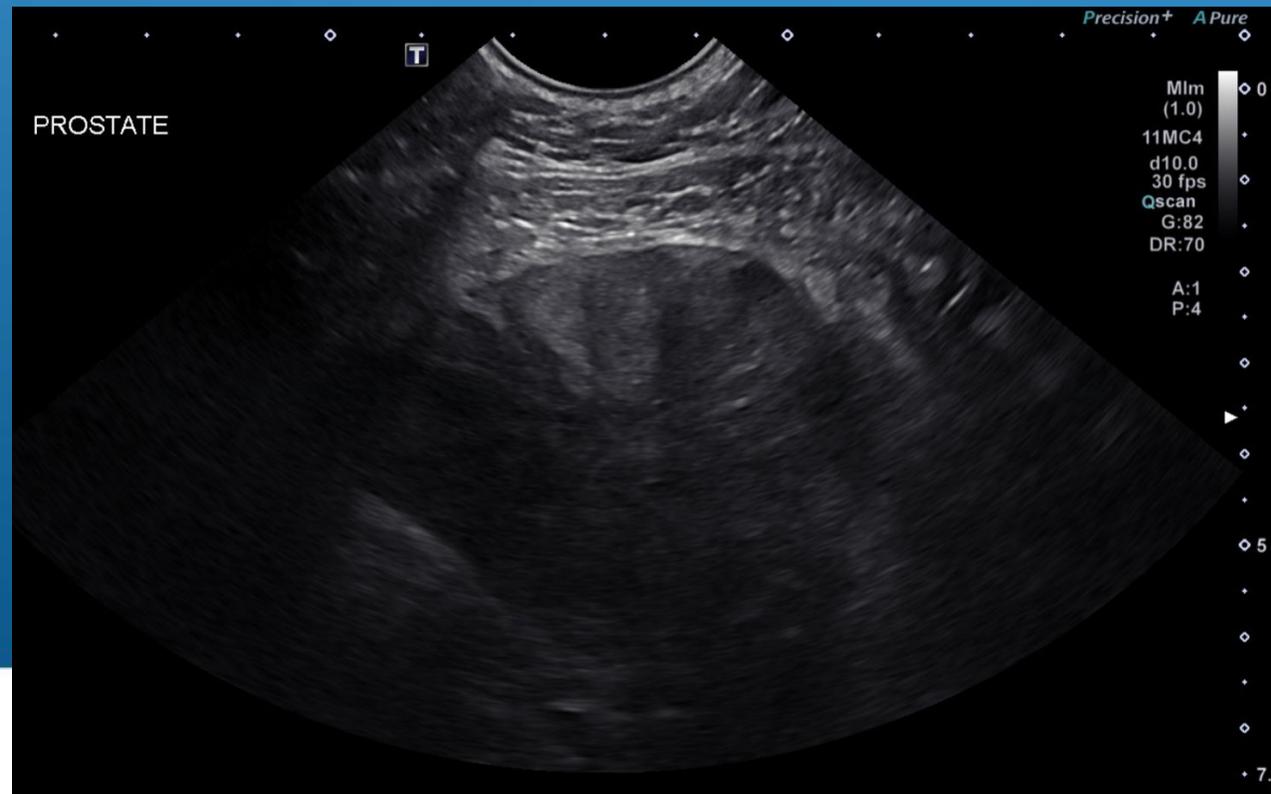
医学領域でのエビデンス – 腎盂腎炎

- 複数の研究で4-5日間の治療が10-14日間の治療と同等の効果であると報告されている
- コクランレビュー: 経口投与と静脈投与後に経口投与を行った場合を比較した場合、有効性に差はない



細菌性前立腺炎

- 未去勢のオスが尿路感染症を呈した場合、前立腺炎を疑う
- 診断には超音波検査が有用



前立腺炎

- 前立腺への移行性が良い抗菌薬
 - フルオロキノロン、クリンダマイシン、マクロライド、TMS？
- 投与期間:
 - 慢性前立腺炎: 4 - 6 週
 - 急性かつ治療反応が良い場合: “より短期間の治療を推奨”



無症候性細菌尿

- 臨床症状を伴わない細菌尿の出現
 - 下部尿路症状や膿尿なし
 - 一般的には腸球菌が認められる
- 最近の報告では細菌尿の59%を占める(猫)
- 治療期間= **0 日間**



肺炎

- SAにおける推奨:
- 2週間の治療
- 画像検査にて改善後、さらに2週間の治療を実施
- 4–6週間の治療を実施



肺炎の治療

- ヒト

| Population/Syndrome | RCT/Systemic Review (Data Extracted From) | Shorter Duration | Longer Duration | Outcomes |
|---------------------|--|------------------|-----------------|---------------|
| Pneumonia | Capellier 2012 (301) | 8 days | 15 days | No difference |
| | Chastre 2003 (301, 302) | 8 days | 15 days | No difference |
| | El Moussaoui 2006 (302) | 3 days | 8 days | No difference |
| | Fekih Hassen 2009 (301–303) | 7 days | 10 days | No difference |
| | File 2007 (302, 303) | 5 days | 7 days | No difference |
| | Kollef 2012 (302, 303) | 7 days | 10 days | No difference |
| | Leophonte 2002 (302, 303) | 5 days | 10 days | No difference |
| | Medina 2007 (301) | 8 days | 12 days | No difference |
| | Siegel 1999 (302, 303) | 7 days | 10 days | No difference |
| | Tellier 2004 (302, 303) | 5 days | 7 days | No difference |



ヒトの肺炎

- 人工呼吸器関連肺炎 (RCT) – 8 日間 vs. 15 日間の治療
 - 死亡率や再発に有意差なし
- 2nd RCT: 病院内でのプロトコール変更により平均抗菌薬投与期間が14.8日から8.6日に短縮した



ヒトの肺炎

- Surviving Sepsis Campaign
- 院内発生 of 肺炎に対する治療は7日間に制限することを推奨
 - 治療反応性に乏しい患者群に対してはより長期の治療が必要



獣医療におけるガイドライン

Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases

- 10-14日間の治療を実施し再評価を行う
その後、治療期間を延長するかの判断は臨床所見、血液検査、画像検査の結果に基づいて考慮すべきである

J Vet Intern Med 2017;31:279–294



最近のエビデンス

Antimicrobial discontinuation in dogs with acute aspiration pneumonia based on clinical improvement and normalization of C-reactive protein concentration

- 12頭の犬において7日間の治療を実施したところ、短期間での再発は認められなかった

J Vet Intern Med. 2022;36:1082-1088.



最近のエビデンス(続き)

Serial evaluation of thoracic radiographs and acute phase proteins in dogs with pneumonia

- 大多数の犬のCRPは7日目までに正常化
 - 別の報告でも同様の結果
- 17頭中12頭の犬が7日間の抗菌薬治療を受け再発は認められなかった
 - 2頭の犬で正常な胸部X線所見が記載されていた

J Vet Intern Med. 2022;36:1430-1443.



抗菌薬は不要？

Successful management of aspiration pneumopathy without antimicrobial agents: 14 dogs (2014-2021)

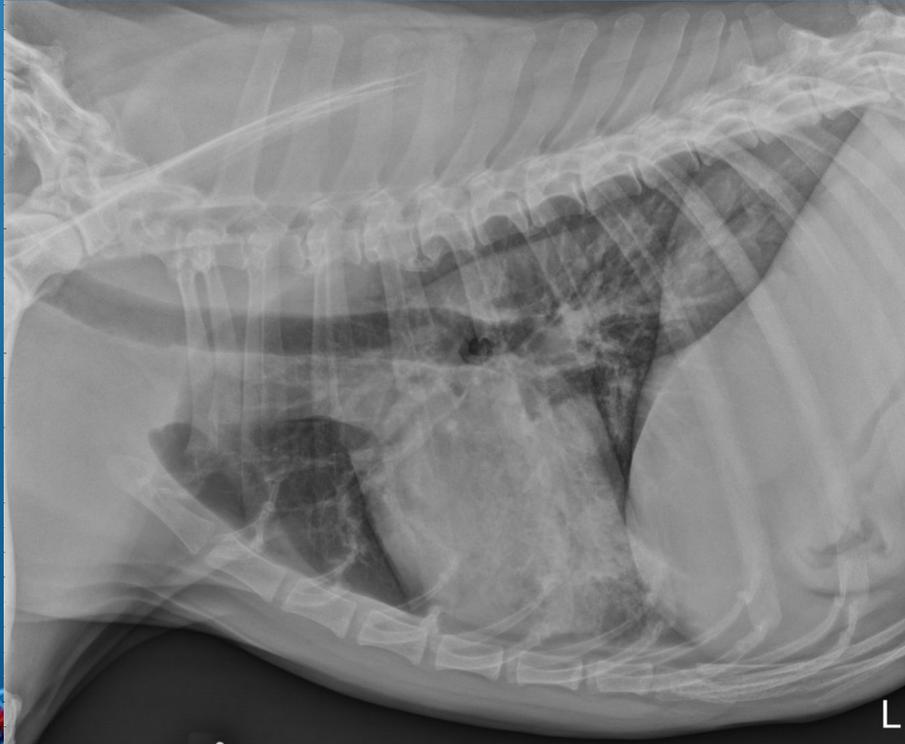
- 酸素療法が必要とされた犬6頭
- 12-36時間以内に臨床症状が改善

Journal of Small Animal Practice (2021) **62**, 1108–1113
DOI: 10.1111/jsap.13409



まとめ - 肺炎

- 一般状態が良好であれば使用しない選択も考慮
- 症状を認める場合は7日間の治療を実施



まとめ

- 救急外来で敗血症の患者に対して
 - 早期に抗菌薬を投与する
 - 非感染性疾患の際には投与を中止する
 - 患者に合わせた治療を行う
 - 可能な限り短期間の使用に留める



Questions?

