

Q53

サイクリング療法とかミキシング療法とは、どういうことで、その意義はどこにあるのですか？ それが耐性化を防ぐのによい方法だといわれていますがどのくらい有効かを教えてください。また、その療法が確立したとして、中小病院（抗菌薬の種類をしばっている病院）でも有効でしょうか？

A

耐性菌の出現を予防する方法として、ガイドラインを作成して抗菌薬の適正使用を訴え、無用な最新の広域抗菌薬の使用を抑制したり、また、施設ごとに広域抗菌薬の使用を許可制にする対策が行われていますが、いまだMRSAや多剤耐性緑膿菌感染は制御できていないのが現状です。そこで、antibiotic heterogeneity (偏りのない抗菌薬使用)が提唱されました。具体的には、サイクリング療法(抗菌薬のローテーション, Rotating therapy)とミキシング療法が提唱されています。抗菌薬サイクリング療法は、感染症治療の抗菌薬を3~4系統に分けて、一定期間(3ヵ月程度)ごとに第一選択薬を指定する方法です。抗菌薬は、広域セフェム系薬(いわゆる第四世代セフェム系薬:塩酸セフォゾプラン CZOP, 硫酸セフピロムCPR)群, β -ラクタマーゼ阻害薬の配合薬(スルバクタムナトリウム/セフォペラゾンナトリウムSBT/CPZまたはタズバクタムナトリウム/ピペラシリンナトリウムTAZ/PIPC), ニューキノロン静注薬(塩酸シプロフロキサシンCPFXまたはメシル酸パズフロキサシンPZFX), カルバペネム系薬(イミペネム/シラスタチンナトリウムIPM/CS, パニペネム/ベタミプロンPAPM/BP, ビアペネムBIPM, メロペネムMEPM, ドリペネムDRPM)の4系統の薬剤が考えられます。

抗菌薬サイクリング療法という名称は与えられていませんが、同じ抗菌薬を使い続けるのではなく、一定期間で抗菌薬を変更するという考えは昔から存在していました。サイクリング療法という言葉は、Raymondら¹⁾によって、Virginia大学外科系ICUにおける報告から、注目を集めることとなりました。原法を紹介すると、1999年から外科系ICUにおいて、敗血症および腹膜炎、肺炎を対象として、empiric therapyに用いる薬剤を4つのグループを作り、3ヵ月ごとにローテーションさせました。その結果、ローテーション前に比べ、すべての細菌による感染症、グラム陽性菌感染症、グラム陰性菌感染症のおおのの発症率が有意に低下し、おおののによる死亡率が有意に低下したことを報告しました。また、ICUを退院後の感染症による死亡率も減少したこと、さらに、医療コストが、サイクリング療法導入前の\$236,735から導入後の\$142,073へと有意に減少したことを報告しました。

さらに、その後の検討²⁾として、VAP(人工呼吸器関連肺炎)について検討し、1997~1998年の2年間(period 2), 1999~2001年の3年間(period 3)の抗菌薬ローテーション期間を、1995~1996年までの2年間(period 1)を準備期間として評価しました。対象は、16床の外科系ICUで2,856例の48時間以上の人工呼吸器管理を行った症例です。抗菌薬のローテーションは1ヵ月でした。VAP発症率は、23%→15.7%→16.3%へ有意(p=0.002)に低下しました。このうち、晩期VAPは、86.6%と94%で、period 1とperiod 3で増加しました(p=0.02)。早期VAPはperiod 1→3で、それぞれ、13%、9%、5%と有意(p=0.02)に減少しました。晩期VAPの増加はグラム陰性菌の耐性率の増加をもたらし、3つのperiodローテーションを行った2年間では、VAPの発症率が減少し、period 1で分離された菌のなかで、耐性でなかった潜在的なグラム陰性菌の耐性率が増加し、それぞれ、42.2%、34.5%、41.7%と有意ではないが増加しました。ただし、*Burkholderia cepacia*の感受性はむしろ改善しました。また、period 1で耐性であった菌の抗菌薬耐性菌、*Pseudomonas aeruginosa*と*B.cepacia*のほとんどの β -ラクタム系薬に対する感受性はむしろ改善しました。結果的に、VAPの全体的な発症率と、早期のVAPの発症率は低下しましたが、晩期VAPはむしろ増加し、それに伴い、耐性でなかった菌の耐性化が見られました。しかし

一方で、早期VAPは減少し、耐性であった菌の感受性は改善していたと報告しています。

わが国では、外科感染症に関して草地ら³⁾、婦人科感染症に関して三嶋ら⁴⁾、血液疾患の感染症について飯沼⁵⁾の報告があり、肯定的な結果が報告されています。しかし、未だ、一定の結論には達していません。

文献

- 1) Raymond DP, et al. : Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. Crit Care Med 2001; 29: 1101-1108
- 2) Gruson D, et al. : Strategy of antibiotics rotation : long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2003; 31: 2074-2076
- 3) 草地信也, ほか: 抗菌薬サイクリングvsミキシング, 耐性菌対策としての抗菌薬使用への介入, 一般外科病棟における抗菌薬サイクリング. Progress in Medicine 2005; 25 (9): 2343-2346
- 4) 三嶋廣繁, ほか: 抗菌薬サイクリングvsミキシング, 耐性菌対策としての抗菌薬使用への介入, 抗菌薬サイクリングとミキシングの経験. Progress in Medicine 2005; 25 (9): 2323-2328
- 5) 飯沼由嗣: 抗菌薬サイクリングvsミキシング, 耐性菌対策としての抗菌薬使用への介入, 血液内科における抗菌薬サイクリング. Progress in Medicine 2005; 25 (9): 2347-2352

(草地信也)