

β-ラクタマーゼ阻害薬の使い方

本康医院 本康宗信・静岡薬剤耐性菌制御チーム
 静岡県立静岡がんセンター 感染症内科 倉井華子

抗菌薬に対する耐性機構はいくつかありますが、重要な耐性機序の一つが β-ラクタマーゼによる β-ラクタム系抗菌薬の不活化です。β-ラクタマーゼには多くの種類がありますが、臨床的に問題となる β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌(表 1)には、感受性の地域差、施設差があり、疫学的情報に注意する必要があります。病院では施設でのローカルファクターが定期的にまとめられていますので、感受性を確認しておく必要があります。こうした耐性菌による感染症は院内だけでなく、外来でも経験することがあります。

表 1 主な β-ラクタマーゼの分類

臨床的分類	グループ	Ambler分類	主な産生菌	耐性となる主な抗菌薬
ペニシリナーゼ	TEM	A	<i>E.coli</i>	ABPC,AMPC,PIPC
	SHV		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
セファロスポリナーゼ	ESBL	A	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus mirabilis</i>	ABPC,PIPC 1~4世代セフェム AZT
		AmpC	C	腸内細菌科
カルバペネマーゼ	KPC	A	腸内細菌科(<i>K.pneumoniae</i> 等)	β-ラクタム薬
	MBL	B	腸内細菌科 ブドウ糖非発酵菌	β-ラクタム薬
	OXA	D	腸内細菌科 <i>Acinetobacter spp.</i>	β-ラクタム薬

β-ラクタマーゼ阻害薬には、クラバン酸、スルバクタム、タゾバクタム、レレバクタムの 4 種類(アビバクタム、バボルバクタムは本邦未承認)があり、ペニシリン、セファロスポリン、イミペナムとの合剤となっています(表 2)。β-ラクタマーゼ阻害薬の合剤は、スペクトラムが広がりますが、ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネムのスペクトラムが基本になっていることに注意します。他の広域抗菌薬と同様に、無効である細菌を把握しておくといと思います。

表 2 主な β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤

略称	主な商品名	配合比
CVA/AMPC	オーグメンチン	2:1
	クラバモックス	14:1
SBT/ABPC	ユナシン-S	2:1
TAZ/PIPC	ゾシン	8:1
SBT/CPZ	スルペラゾン	1:1
TAZ/CTLZ	ザバクサ	2:1
REL/IPM	レカルプリオ	2:1
AVICAZ	本邦未発売	4:1
VBT/MEPM	本邦未発売	1:1

外来で加療する市中感染症では、これらの配合薬を第一選択とすることは多くありません。経口投与可能な CVA/AMPC では、AMPC に加えて、黄色ブドウ球菌と嫌気性菌へのスペクトラムが広がります。黄色ブドウ球菌については、血流感染には用いないことに注意します。動物咬傷で

は黄色ブドウ球菌など皮膚常在菌と *Pasteurella* spp. や *Capnocytophaga canimorsus*、嫌気性菌が起病菌となることが多く、これらに感受性のある CVA/AMPC が第一選択とされます。肺炎についてはグラム染色で肺炎球菌が疑われれば、AMPC 単剤で十分ですし、インフルエンザ桿菌では、 β -ラクタマーゼ産生 (BLPAR: β -lactamase positive ampicillin resistance) の頻度は少なく、軽症であれば AMPC を十分量投与することで治療の開始は可能です。Moraxella が疑われた場合には、CVA/AMPC を選択することがあります。経験的治療として外来では、CVA/AMPC を使用することがあり、病院では SBT/ABPC を選択することがあります。いずれも喀痰培養、感受性検査の結果を見て、可能であれば狭域化を図る必要があります。その際、CVA/AMPC は SBT/ABPC からの経口スイッチの際に主に選択されます。誤嚥性肺炎、急性副鼻腔炎、肺膿瘍では嫌気性菌の関与を考え、 β ラクタマーゼ阻害薬を使用する場合がありますが、感染の反復例、最近の入院歴など耐性菌の関与が大きいと考えられる場合に優先されると考えられます。

TAZ/PIPC については ABPC/SBT の適応疾患で、起病菌として緑膿菌のカバーが必要な場合に選択されます。PIPC/TAZ 4.5g/V には Na 9.4 mEq/l とナトリウム含有量が多く、塩分制限が必要な患者では注意する必要があります。

SBT/CPZ は 1:1 の配合のため、1g に含有されている内訳は、SBT 0.5g に CPZ 0.5g です。添付文書の通常用量で使用すると CPZ として 0.5~1.0g \times 2/day とかなり少量となり、実臨床では使い道が限られるところです。

TAZ/CTLZ は、緑膿菌活性が高く、AmpC に分解されにくいという特徴があります。ESBL には効果が期待できませんが、KPC, MBL, OXA には無効です。本剤にのみ感受性がある緑膿菌による尿路、腹腔内感染症に使用を考慮しますが、嫌気性菌には効果が乏しいため、腹腔内感染症では、メロニダゾールとの併用が必要です。

REL/IPM は、IPM 単剤と比較して、KPC 産生腸内細菌と非カルバペネマーゼ産生 IPM 耐性緑膿菌に活性があるカルバペネム耐性グラム陰性桿菌感染症のみに適応がある超広域抗菌薬です。既存薬の感受性を担保するために使用する意味合いもありますが、発売から日が浅いため、慎重な選択が必要です。

β -ラクタマーゼ阻害薬配合抗菌薬では、*Clostridioides difficile* infection を含む抗菌薬起因性の下痢がペニシリン系、セフェム系抗菌薬単剤よりも起こしやすく、注意が必要です。特に成人で使用するオーグメンチン[®]ではクラバン酸の配合比率が高く AMPC の使用量に合わせると下痢を起こしやすいため、単剤の AMPC を併用し、クラバン酸の配合比を下げる方法があります。

β ラクタマーゼ阻害薬配合剤は、使い慣れた抗菌薬にカバーできる範囲が広がることで、使いやすい面もありますが、広域抗菌薬であることを認識する必要があります。培養、感受性検査の結果により、狭域化を図ることを忘れないようにします。また、最近使用が可能になった、あるいは今後承認される β ラクタマーゼ阻害薬配合剤は、耐性菌への直接効果の他、広域抗菌薬の使用を控え、感受性の回復を待つ用途もあります。入院で使用することがほとんどですので、使用に際して検体採取はもちろん、感染症専門医へのコンサルトが望まれます。

1)原田荘平: β -ラクタマーゼ J-IDEO Vol.1 No.3 288-299. 2017

2)西村 翔:誰も教えてくれないレカルブリオの使いどころ J-IDEO Vol.6 No.1 97-107. 2022

3)岩田健太郎: β ラクタマーゼに対抗する 254-259. 抗菌薬の考え方、使い方 Ver.5 中外医学社 2022