

## 特集 ■ ICUにおける抗菌薬：new era strategy

## 抗菌薬の有害事象

安全な抗菌薬治療を実現するために  
留意するポイントとは？中園 健一 NAKAZONO, Kenichi, 大久保 綾香 OOKUBO, Ayaka  
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 薬剤部

はじめに 抗菌薬は、感染症の治療や患者の予後改善に大きく貢献してきた。抗菌薬が感染部位で抗菌力を発揮するためには、体内に吸収され、感染臓器へ移行する必要がある。したがって、抗菌薬のターゲットが原因微生物であっても、体内で分布し薬理作用を発揮する以上、臓器への影響（有害事象）は免れない。本稿では、抗菌薬に関連した有害事象のなかでも、特に脳症、腎障害、drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) を取り上げ、有害事象の特徴や留意するポイントについて考察する。

キーワード  
抗菌薬の有害事象  
抗菌薬関連脳症  
薬剤性腎障害  
DIHS/DRESS

## 抗菌薬関連脳症

症例 慢性腎臓病（予測クレアチニンクリアランス 35mL/min）の既往がある60歳の男性。悪性リンパ腫で癌化学療法施行後に発熱性好中球減少症を発症し、セフェピム（CFPM）1回2g、1日3回投与が開始された。血液培養は陰性で、感染臓器の特定には至らなかったが、投与3日後に解熱したためCFPMは継続された。投与5日目、ミオクローヌを伴う意識レベルの低下を認め、ICUへ転棟した。画像検査で脳出血や脳梗塞は否定され、その後の脳波検査で三相波を認めた。CFPMの投与量が腎機能に比して過量であったこと、また脳波所見からセフェピム脳症が疑われた。好中球はいまだ低値であり、抗菌薬はCFPMからタゾバクタム/ピペラシリン（T/P、腎機能に合わせて1回4.5g、1日3回）へ変更した。その後、ミオクローヌは認められず、意識は徐々に改善し、

CFPM中止3日後に完全回復した。同日、好中球が基準値範囲まで回復しT/Pは終了した。CFPM中止5日後の脳波検査で三相波は消失し、一般病棟に転棟した。

抗菌薬関連脳症 antibiotic-associated encephalopathy (AAE) は、抗菌薬の直接的な神経毒性、または抗菌薬使用中の他の薬物との相互作用によって引き起こされる一連の中樞神経系障害である<sup>1)</sup>。抗菌薬による重篤なAAEはまれな有害事象と考えられてきた。しかし、ICUでCFPMが投与された患者（n = 100）を対象とした単施設の観察研究<sup>2)</sup>で、セフェピム脳症 cefepime-induced neurotoxicity (CIN) の発症率は15%と報告され、AAEが過小評価されている可能性がある。Bhattacharyyaら<sup>3)</sup>は、1946～2013年に発表されたAAEの症例報告（n = 391）から、病態生理学的機序に基づいて3つのサブタ



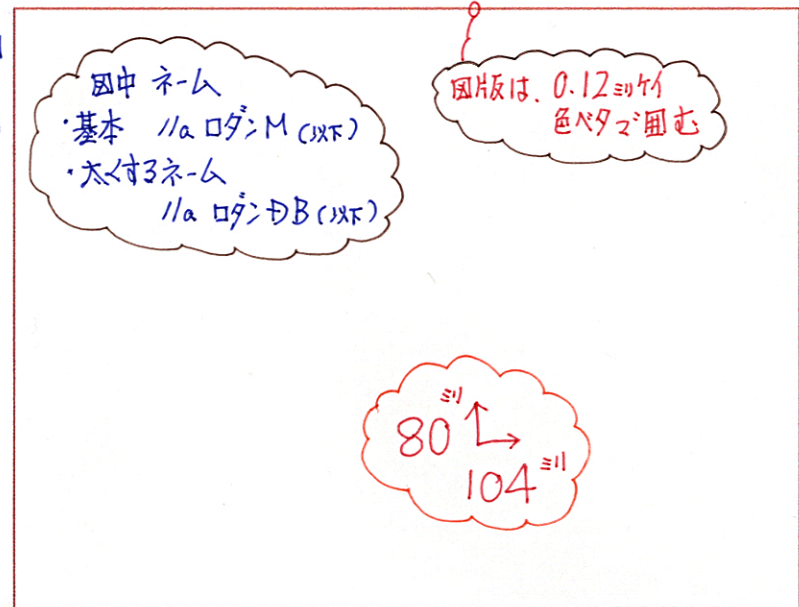
表1 AAEのサブタイプ

|          | 抗菌薬  | 機序   | 臨床所見                     | 検査所見                | 抗菌薬開始から発症までの期間       | 抗菌薬中止から改善までの期間 |
|----------|--|--|--------------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Type I   | β-ラクタム系<br>カルバペネム系                             | 神経興奮につながる抑制性シナプス (主に GABA <sub>A</sub> 受容体 <sup>*1</sup> ) の伝達障害 | てんかん発作 (非痙攣性を含む)、ミオクローヌス | MRI 正常<br>脳波異常あり    | 数日                   | 数日以内           |
| Type II  | スルホンアミド系 <sup>*2</sup><br>フルオロキノロン系<br>マクロライド系 | ドパミン D2 受容体や NMDA グルタミン酸受容体 <sup>*3</sup> の障害                    | 精神神経症状 (妄想や幻覚) が優位、発作はまれ | MRI 正常<br>脳波異常はまれ   | 数日                   | 数日以内           |
| Type III | メトロニダゾール (MNZ)                                 | RNA に結合しタンパク質合成阻害、神経細胞の軸索変性、MNZ がチアミン類似体に変換され神経栄養障害を発症する可能性      | 小脳失調症状が頻発<br>発作はまれ       | MRI 異常<br>非特異的な脳波異常 | 数週                   | 数週             |
| その他      | イソニアジド (INH) 等                                 | INH がシナプス前の GABA 産生を障害   | 精神神経症状が多い<br>発作はまれ       | 脳波異常は頻出するが非特異的      | 数週~数か月 <sup>*4</sup> | 中央値 5 日        |

\*1: γ-aminobutyric acid class A 受容体  
\*2: スルホンアミド系の例: スルファメトキサゾール・トリメトプリム  
\*3: N-methyl-D-Aspartate receptor  
\*4: ただし過量投与による中毒例では脳症は即座に現れ、発作も一般的  
(文献 3, 4 より作成)

図1 AAEのサブタイプ

AAE を発作の有無 (縦軸) と精神症状の有無 (横軸) に分け、抗菌薬ごとにプロット (% は報告された症例の割合)。  
(文献 3 より引用)



9.5a ロダンB (以下同)

\*1  
CFPM 血中濃度の測定は一般的ではないが、CIN リスクはトランプ > 20mg/L<sup>10)</sup>、< 7.7mg/L では発症なし<sup>10)</sup>との報告がある。

9.5a ロダンM  
13H 12w 詰

改善につながると考える。以下、代表的な AAE である CIN とメトロニダゾール脳症 metronidazole-induced encephalopathy (MIE) について解説する。

## セフェビム脳症 (CIN)

CIN は、Type I に該当する。その特徴を表 2 に示す<sup>2, 5~7)</sup>。

CIN の診断<sup>5)</sup> は、

- ① CFPM 治療開始から数日後に現れる神経学的症状
- ② 付随する脳波所見で三相波 (三相性波形を呈する全般性周期性放電) を認める
- ③ CFPM の中止後数日以内に症状と脳波異常が改善
- ④ 精神状態変化の原因となる他の要因がない
- ⑤ CFPM 血中濃度が高値<sup>\*1</sup>とされる。

三相波は CIN の特徴と考えられてきたが<sup>6)</sup>、近年のレビューでは三相波が出現した CIN 患者は 27.7% とも報告され、必ずしも特異的な所見ではないのかもしれない<sup>7)</sup>。

また、CFPM は非痙攣性てんかん重積状態を呈することも知られている<sup>6, 7)</sup>。ICU において CFPM を投与される患者は、潜在的

表2 セフェビム脳症およびメトロニダゾール脳症の特徴

|               | セフェビム関連の AAE  | メトロニダゾール関連の AAE   |
|---------------|---|---|
| 発生頻度          | 15% (ICU でセフェビムを投与された成人患者)  | 不明  |
| 症状            | 精神状態の変化 (93.3 ~ 100%)、意識レベル低下 (47%)、ミオクローヌス (37 ~ 42%)、昏睡 (42%) c 非痙攣性てんかん重積状態 (27.7%)、失語 (10.9 ~ 15%)、発作 (10.9-13%)、不穏 (11%) | 構音障害 (63%)、運動失調等の小脳機能障害 (53 ~ 75%)、精神状態の変化 (33 ~ 41%)、痙攣発作 (13 ~ 17%) |
| 主な危険因子        | 腎機能障害、重症疾患、高齢、血液脳関門の透過性変化 (炎症、脳損傷の既往等)、過量投与   | 過剰な累積投与量: 総投与量の中央値 65.4g (IQR 36 ~ 110.8g)、肝機能障害、腎機能障害                |
| 検査所見          | 脳波異常: 三相波 (27.7 ~ 40%)、焦点性鋭波 (39%)  | MRI 異常: T2 強調画像/FLAIR 画像で小脳歯状核に両側対称性の高信号 (81 ~ 100%)                  |
| 発症までの期間 (中央値) | 4 日 (IQR 2 ~ 6 日)   | 28 日 (IQR 14 ~ 52.5 日)  |
| 対応            | セフェビムの中止/減量、血液透析、脳波異常や活動性のてんかん発作を認める場合ベンゾジアゼピン等抗痙攣薬の投与  | メトロニダゾールの中止、ステロイド?  |
| 対応後の転帰        | 症状は可逆的で、ほぼ全例で回復   | ほぼ全例で回復するが、障害の残存も報告あり   |
| 回復までの期間 (中央値) | 2 日 (IQR 1 ~ 3)   | 10 日 (range 2 ~ 60)   |

IQR: 四分位範囲, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)  
(文献 2, 5 ~ 7, 16 ~ 20 をもとに作成)

に意識障害の原因が多く存在するため、CIN の診断は難しく、脳症患者の注意深い臨床評価が必要である<sup>10)</sup>。

CFPM は、約 85% が未変化体のまま尿へ排泄される<sup>11)</sup>。そのため、米国食品医薬品局 (FDA) は、腎機能低下例に対する CFPM の投与量調整の重要性を強調している<sup>12)</sup>。

成人 ICU 患者を対象に、CFPM と T/P の腎転帰に関する安全性を検証した無作為化比較試験 (RCT) である ACORN trial<sup>13)</sup> の副次評価項目として CFPM と T/P の神経障害の発生が比較された。その結果、14 日以内に譫妄・昏睡なく生存した日数は、CFPM のほうが有意に短かった [CFPM 群平均 11.9 ± 4.6 日 vs. T/P 群 12.2 ± 4.3 日、オッズ比 (OR) 0.79, 95% 信頼区間 (CI) 0.65 ~ 0.95]。しかし、差はわずか 0.3 日程度であり、腎機能による投与量調整が順守されれば臨床的な問題にはならない可能性がある。

進行する急性腎障害 acute kidney injury (AKI) やクレアチニンクリアランス (CCr) が 30mL/min 未満、複数の危険因子をもつ場合は、CFPM 以外の代替薬の検討が必要である<sup>14)</sup>。

## メトロニダゾール脳症 (MIE)

メトロニダゾール (MNZ) は、親油性のために中枢神経系へ移行しやすく、脳膿瘍をはじめとした中枢神経感染症に用いられることも多い<sup>15)</sup>。MIE は、Type III に該当する。その特徴を表 2 に示す<sup>16~20)</sup>。

全例で MRI 異常が指摘されるが、典型的な所見として T2 強調画像および FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 画像で小脳歯状核 (最も多い)、脳梁膨大部、中脳、橋背側、延髄背側に両側対称性の高信号があり、これが診断につながるケースも多い<sup>16, 20~23)</sup>。

MNZ の消失半減期は 6 ~ 8 時間だが、肝代謝を受けるため、肝機能低下例 (Child-Pugh C) では消失半減期が約 3 倍に延長する<sup>24)</sup>。そのため、肝機能低下は MIE の発症リスクになり得る。一方、腎機能低下例は健康成人と比較して MNZ の薬物動態に大きな乖離はない<sup>24)</sup>ものの、比較的短期間で MIE を発症したとの報告が散見される<sup>25, 26)</sup>。主要代謝物であるヒドロキシメトロニダゾールの消失半減期が、健康成人と比して重度腎機能



メモ1 メトロニダゾールの投与は8時間ごと(1500mg/日)か12時間ごと(1000mg/日)か?

MNZは通常、1回500mgを8時間ごとに投与するが、本薬物の半減期（約12時間）と抗菌活性を有する代謝物であるヒドロキシメトロニダゾールの半減期（約20時間）を考慮すると<sup>24)</sup>、1日投与量の減量が可能と示唆されている<sup>30)</sup>。Clostridioides difficile 感染症および中枢神経感染症を除く嫌気性菌感染症に対し、MNZ 1回500mgを8時間ごとと12時間ごとの投与で、臨床的予後（30日死亡率や臨床的治癒率）を比

較した系統的レビュー<sup>31)</sup>、およびその後の後向き観察研究<sup>32)</sup>では、両者に有意差は認められなかった。ただし、いずれもサンプルサイズが小さく、MIEの発生は検討されていないため、12時間ごとの投与の安全性には慎重な評価が必要である。累積投与量とMIEの危険因子であることをふまえると、12時間ごとの投与は1つの選択肢となり得るが、その有効性および安全性についてはさらなる検討が求められる。

表3 発症機序による薬剤性腎障害の主な臨床病型、病態と原因薬剤

[illegible]

(文献 33 より引用)

能低下例 (CCr 2 ~ 10mL/min 相当) では約 3 倍に延長するため<sup>24)</sup>, この代謝物の蓄積が MIE 発症に影響しているとの仮説もあるが<sup>26)</sup>, いまだ一貫した報告はない。

治療は、MNZの早期中止が原則だが、中止後にも症状が進行・悪化した症例に対し、高用量メチルプレドニゾロンを投与し症状が改善した<sup>27)</sup>との報告がある。メチルプレドニゾロンによる組織内の炎症や浮腫の緩和、微小循環と局所脳血流の改善、抗酸化作用によるフリーラジカルの抑制や軸索浮腫の軽減等により神経保護効果もたらされる可能性が指摘されているが、報告は少数の症例報告に限定される<sup>28)</sup>。

また、MIE の報告がある一方で、MNZ による可逆性後頭葉白質脳症の報告もあるが、こちらは比較的短期間(投与開始 1 週間以内)で発症する点が異なる<sup>29)</sup> (×モ1)<sup>24, 30~32)</sup>。

## AAE を未然に防ぐために できることは何か？

本症例は、一連の経過から CIN による意識障害と診断された。原因は CFPM の過量投与と推測された。筆者が AAE を未然に防ぐために留意している点を挙げる。

- ・抗菌薬の多くがAAEの原因になることを認識する
- ・AAEの危険因子がある場合、代替抗菌薬の選択も考慮する
- ・感染臓器や腎機能に応じ、適切な投与量を設定する
- ・重症患者では腎機能が変動しやすい（AKIや過大腎クリアランス）ため、症例によっては実測CCrを測定し、正確な腎機能評価に努める
- ・抗菌薬投与前もしくは投与開始時にAAEの危険因子を把握し、わずかに意識レベルが低下した時点でAAEを疑い、早期発見に努める
- ・予定投与期間を設定し、不要な長期間投与

を避ける

AAEに限らずとも、上記は抗菌薬適正使用の基本である。

## 抗菌薬関連腎障害

症例（有害事象が発症しなかった症例）

80 歳の男性が S 状結腸穿孔のために緊急入院となり、同日、腸管切除術と人工肛門造設術が施行された。術後は良好に経過したが、術後 7 日目に血圧が低下し、精査の結果、腸管縫合不全と同部位に膿瘍形成を認めた。敗血症性ショックとして、培養採取のうえ同日より T/P とバンコマイシン (VCM) の併用投与を開始した。

術後9日目に血液培養から *Enterococcus faecium*、膿瘍培養から *E. faecium* と *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。膿瘍は完全なドレナージが困難であり、T/PとVCMは最低6週間投与する方針となった。この時点で患者の予測 CCr は 60 mL/min であった。また VCM 濃度は、薬剤師の監視により適切に管理された。治療経過中に腎障害は発生せず、患者は6週間の VCM と T/P の併用を完遂した。

## 重症患者と薬剤性腎障害

薬剤性腎障害 drug-induced kidney injury (DKI) は「薬物の投与により新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める場合」と定義される<sup>33)</sup>。入院中に投与される全薬物の 1/4 は腎毒性を有する可能性があり、DKI は入院患者における AKI の 19 ～ 26 % を占める<sup>34)</sup>。また、ICU 患者における AKI の原因は、敗血症、大手術、低心拍出、循環血液量減少、抗菌薬を含む薬物であり<sup>35)</sup>、DKI は軽視できない。

DKIの原因薬物は多様である(表3)。抗菌薬に関連したDKIは、アミノグリコシド系薬、グリコペプチド系薬(特にVCM)が被疑薬として重要であり、両者は血中濃度との関連が指摘されている(メモ2)<sup>36~39)</sup>。



表4 抗菌薬の有害事象

| 著者 (発表年)                     | 試験デザイン                           | 対象患者   | 群分け  | 主要評価項目   |
|------------------------------|----------------------------------|--|--|--|
| I Bellos, et al. (2020)      | ネットワーク<br>メタ解析                   | 一般病棟またはICUで治療を受けた成人および小児<br>n=56984<br>47の観察研究 (うち前向き3)<br>成人は37件 (n=53487)<br>小児は11件 (n=3497)   | VCM単剤やVCMと1種類の抗緑膿菌β-ラクタムを併用した患者<br>↓<br>採択された研究はVCMとT/P or CFPM or MEPM or IPM/CSが併用されていた  | AKI発生率<br>成人と小児で別々に調査<br>AKIの定義はRIFLE基準, AKIN基準, KDIGO基準, vancomycin consensus guidelines基準*                         |
| Alyssa Y Chen, et al. (2023) | 多施設<br>後向きコホート<br>傾向スコア<br>マッチング | 救急外来から直接ICUに入院し経験的抗菌薬が投与された患者 (≤1時間の死亡や透析患者は除外)<br>n=35,654  | VCM + T/P (n=27459)<br>vs.<br>VCM + CFPM (n=6371)<br>または<br>VCM + MEPM (n=1824)            | 抗菌薬投与後7日以内のAKI (KDIGOの血清Cr基準で2・3相当)の発生   |
| Kunming Pan, et al. (2025)   | ネットワーク<br>メタ解析                   | ≥48時間の抗菌薬投与を受けた患者 [入院後48時間以内にAKIを発症した患者、既知の重度腎障害患者 (CKDステージ5、定期的な血液透析等)は除外]<br>n=76638<br>70の観察研究 (うち前向き7)<br>12は重症患者を含み<br>13は小児は小児を対象とした研究 | VCM + T/Pの併用<br>vs.<br>VCM + T/P以外のβ-ラクタム (CFPM, MEPM等)の併用<br>vs.<br>VCM単剤<br>vs.<br>T/P単剤 | ①血清Cr値が基礎値より0.3mg/dLまたは50%増加したAKIおよび<br>②RIFLE, AKIN, KDIGO基準でステージ2・3のAKI  |
| Edward T Qian, et al. (2023) | 単施設<br>非盲検並行群<br>間無作為化比較試験       | 救急外来またはICUに入室し感染症が疑われ12時間以内にT/PまたはCFPMが開始された成人患者<br>n=2511   | T/P (n=1,297)<br>vs.<br>CFPM (n=1,214)<br>注: 臨床医の判断によりVCM等を追加                              | 無作為化から14日目までのAKIまたは死亡を0~4の5段階のスケールで評価<br>AKIの発生なく生存: 0<br>KDIGOの血清Cr基準で<br>ステージ1: 1<br>ステージ2: 2<br>ステージ3: 3<br>死亡: 4 |

AKI: 急性腎障害, AKIN: the Acute Kidney Injury Network, CFPM: セフェム, CI: 信頼区間, IMP/CS: イミペネム / シラスタチン, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, MEPM: メロペネム, OR: オッズ比, RIFLE: Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage Renal Disease, T/P: タゾバクタム / ピペラシリン, VCM: バンコマイシン

| 結果  | 補足  |
|---|---|
| (成人の結果のみ記載)<br>AKI発生<br>VCM + T/Pは以下と比較しAKIリスクが有意に高い<br>vs. VCM単剤: OR 2.05 (95%CI 1.17 ~ 3.46)<br>vs. VCM + MEPM: OR 1.84 (95%CI 1.02 ~ 3.10)<br>vs. VCM + CFPM: OR 1.80 (95%CI 1.13 ~ 2.77)<br>(vs. VCM + IPM/CSを含む上記以外の治療群は有意差なし)   | 副次評価項目: VCM + T/P併用は重症AKI**の発症、腎代替療法の必要性、死亡率はどの治療群でも有意差なし   |
| AKI発生<br>VCM + T/Pは以下と比較し有意にAKIリスクが高い<br>vs. VCM + CFPM: OR 1.37 (95%CI 1.25 ~ 1.49)<br>vs. VCM + MEPM: OR 1.27 (95%CI 1.06 ~ 1.52)<br>≥48時間の併用投与を受けた患者のサブセット<br>VCM + T/Pは以下と比較し有意にAKIリスクが高い<br>vs. VCM + CFPM: OR 1.47 (95%CI 1.28 ~ 1.69)<br>vs. VCM + MEPM: OR 1.75 (95%CI 1.33 ~ 2.33)   | 副次主要評価項目:<br>透析を必要とするAKI<br>VCM + T/PはCFPMと比較してOR 1.28 (95%CI 1.14 ~ 1.45)<br>VCM + T/PはMEPMと比較してOR 1.56 (95%CI 1.23 ~ 2.00)<br>院内死亡率<br>各群で有意差なし   |
| ①Cr上昇<br>VCM + T/Pは以下と比較し有意にAKIリスクが高い<br>vs. VCM + CFPM: OR 2.55 (95%CI 2 ~ 3.28)<br>vs. VCM + MEPM: OR 2.26 (95%CI 1.71 ~ 3.02)<br>vs. VCM + 上記以外のβ-ラクタム系薬: OR 2.47 (95%CI 1.87 ~ 3.29)<br>VCM単剤: OR 2.59 (95%CI 2 ~ 3.35)<br>T/P単剤: OR 2.2 (95%CI 1.43 ~ 3.39)<br>②ステージ2・3のAKI<br>VCM + T/Pは以下と比較し有意にリスクが高い<br>vs. VCM + CFPM: OR 2.22 (95%CI 1.34 ~ 3.62)<br>vs. VCM + MEPM: OR 1.96 (95%CI 1.22 ~ 3.25)<br>vs. VCM + 上記以外のβ-ラクタム系薬: OR 2.81 (95%CI 1.66 ~ 4.91) | サブグループ解析:<br>重症患者でのAKI発生 (21の研究, n=28,459)<br>VCM + T/Pは以下と比較して有意にAKIリスクが高い<br>vs. VCM + CFPM: OR 1.68 (1.12 ~ 2.51)<br>vs. VCM + MEPM: OR 1.71 (1.04 ~ 2.86)<br>死亡率 (29の研究, n=53913)<br>各群で有意差なし<br>傾向スコアマッチングを行った研究でのサブグループ解析:<br>ステージ2・3のAKI発生<br>各群で有意差なし |
| 各群の投与期間は中央値3日 (IQR 1 ~ 4日)<br>登録時、T/P群で76.9%、CFPM群で77.6%がVCMが併用されており、14日間までにT/P群80.9%、CFPM群82.7%が、少なくとも1回はVCMが投与された<br>VCM投与期間は中央値2日 (IQR 1 ~ 4日)<br>T/P群とCFPM群でAKIまたは死亡のスケール有意差なし: OR 0.95 (95%CI 0.80 ~ 1.13), p=0.56   | ベースラインでVCMを併用された患者に限定した事後解析:<br>OR 0.89 (95%CI 0.73 ~ 1.08)   |

\* VCM開始数日後に連続して血清クレアチニン値が0.5mg/dL増加 or ベースラインから>50%の上昇

\*\* 重症AKI: RIFLEで"Failure", AKINおよびKDIGOでステージ3

文献30-33をもとに作成

## メモ2 アミノグリコシド系薬投与時の留意事項

アミノグリコシド系薬の腎毒性はトランプ値と相関するため、投与する際には血中濃度の測定が推奨される<sup>36)</sup>。  
敗血症患者に対する経験的治療としての「β-ラクタム系薬単剤療法」と「β-ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬の併用療法」について、全死亡率を比較した系統的レビュー<sup>37)</sup>では、両群で有意差は認められなかったが、腎障害の発生は併用群で有意に高かった。その後に検証された敗血症性ショックの患者を対象とした前向き観察研究<sup>38)</sup>においても、同様の結果が報告されている。  
薬剤耐性グラム陰性菌感染症のガイドライン2024<sup>39)</sup>において、アミノグリコシド系薬は薬剤耐性グラム陰性菌の標準治療薬 (カルバペネム系薬) が使用困難な場合の代替薬としての位置づけであるため、経験的治療での使用については慎重な判断が必要である。

## タゾバクタム / ピペラシリンとバンコマイシンの併用によるAKI

ICU患者では、感染性疾患の原因菌としてP. aeruginosaやメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) など耐性傾向の強い菌が想定される状況が多い。T/Pやカルバペネム系薬等の抗緑膿菌β-ラクタム系薬に加えて、経験的にVCMを投与することも多い。しかし近年、T/PとVCMの併用投与によるAKI

の問題が提起され、この併用の安全性に懸念が生じている。

表4は、最近5年間に報告されたT/PとVCMの併用投与 (T/P + VCM) に関連したAKIリスクを、他の抗緑膿菌β-ラクタム系薬併用と比較した大規模研究である<sup>13, 40~42)</sup>。T/P + VCMのAKIは2011年頃より報告があるが、多くは観察研究にとどまり、現在までに結論づけられるような質の高いエビデンスはない。

また、報告の蓄積に伴い、このAKIについて

「偽の腎障害説」と「真の腎障害説」という、相反する仮説が提唱されるようになった。

## 偽の腎障害説 (偽AKI)

T/Pは、クレアチニン分泌を媒介する尿細管の有機アニオントランスポーター organic anion transporter (OAT1・OAT3)の基質である。そのため、クレアチニン分泌を阻害し、見かけのクレアチニン上昇を引き起こす<sup>43)</sup>。

Mianoら<sup>44)</sup>は、重症患者におけるT/P + VCMのAKI発症を、クレアチニン基準と尿



細管分泌の影響を受けない腎バイオマーカーであるシスタチンC基準で検証した（単施設前向き観察研究，n = 192）。結果は，T/P + VCMはクレアチニン基準のAKI発症と関連したが，シスタチンC基準では有意な関連はなかった。しかし，本試験の対象患者の50%以上がステロイドを投与されており，シスタチンC濃度に影響を与えた可能性は否定できない\*2。

●真の腎障害説 50%  
T/P+VCMのAKI発症機序には，さらに2つの仮説がある。1つは，T/Pにより無症候性間質性腎炎を発症し，これがVCMによって誘発される酸化ストレスにより増強されAKIを発症するというもの。もう一方は，T/PがVCMのクリアランスを減少させ，ネフロン内にVCMを蓄積させる，である<sup>46)</sup>。しかし，これらの仮説を裏づける実験的証拠はない。

表4のように，これまでT/P + VCMのAKIはKDIGO基準<sup>48)</sup>等のクレアチニンに基づいた評価が主流である（表5）。偽の腎障害説が真実であった場合，軽症AKI（KDIGOステージ1）相当のクレアチニン上昇は起こり得る。したがって，BellosらやPanらの報告のように，軽症を含む全ステージのAKI発症の評価は，本来のAKIを捉えていないかもしれない<sup>40, 41)</sup>。

一方，Chenら<sup>42)</sup>の報告は，KDIGOステージ2・3のAKIを対象としたことから，偽の腎障害説の影響は小さくなると考えられる。Qianら<sup>13)</sup>\*3の報告は，AKIリスクは上昇させないとの結果であるが，VCMとT/Pの併用期間は報告がない。また敗血症疑い患者を対象としたが，実際に敗血症であった患者の割合は54%であり，結果に影響する可能性は否定できない。

全体として，疫学的証拠ではT/P + VCMはAKIリスク上昇と関連すると考えられる。しかし，いずれも観察研究およびそれらのメ

タ解析の結果であり，因果関係を直接示したものではないことから，T/PとVCMが避けるべき抗菌薬の組み合わせと結論づけてよいかは不明確である。真のT/P + VCMのAKIを評価するには，厳密にデザインされたRCTが必要になると想定する。

### ピペラシリン/タゾバクタムとバンコマイシン併用時に留意することは何か？

経験的治療において，抗緑膿菌β-ラクタム系薬と抗MRSA薬併用の必要性を検討することや，起炎菌の特定に努め，早期に狭域抗菌薬へ変更することは大前提である。

近年VCMの投与は，AKIを予防するためトラフ値でなく血中濃度曲線下面積area under the blood concentration time curve (AUC)ガイド（目標AUC 400 ~ 600μg・hr/mL）での設計が推奨されている<sup>36)</sup>。AUCガイドとトラフ値ガイドのVCMとT/Pを併用した時のAKI発症率を比較した観察研究では，AUCガイドでもAKIリスクを回避することはできなかった<sup>49, 50)</sup>。

本症例は，AKIの発症なく治療を完遂した。発症しなかった明確な要因を特定するのは困難だが，治療中に留意した点を下記に挙げる。

- ・T/P + VCM併用中はAKIリスクを念頭に腎機能を監視
- ・綿密な監視によりVCMのAUCを適切な治療域（目標AUC 400 ~ 600μg・hr/mL）に維持（併用にかかわらず，VCMのAUCが> 600μg・hr/mLではAKIリスクが上昇する<sup>36)</sup>）
- ・その他の腎毒性薬物や脱水の回避
- ・長期投与が前提ではあったものの不必要な長期投与は回避（併用期間延長に伴うAKIリスク上昇も示唆されている<sup>42)</sup>）

AKIに伴う医療負担を考慮すると，腎障害の危険因子が複数組み合わせる症例においては，VCM + CFPMやVCM + メロペネムは選択肢の1つになると考える。決定的なエビ

デンスが報告されるまでは，患者個々の特性に応じて抗菌薬を選択していくことが最善だろう。

### 薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS)

#### 症例

50歳の男性が，前医でMRSA肺化膿症と診断され，VCMが開始された。投与7日後にAKIを発症し改善がなかったため，投与10日目に当院へ搬送された。

搬送時の血清Crは5.5 mg/dLであり，最終投与から24時間後のVCM濃度は62 μg/mLであった。VCMによるAKIを疑い，VCMは中止した。中止から2日後（投与開始から12日後），39℃の発熱と体幹部を中心に斑状の丘疹性皮疹を認めた。水疱形成や粘膜病変は認められなかった。

中止3日後には皮疹がさらに増悪し，患者は強い掻痒感を訴えた。また同日の臨床検査でALT > 300U/L，末梢血好酸球20%と高値を認めたことから，VCMアレルギーを疑った。遅延型の発症様式からIV型アレルギーの重症薬疹を想定し，さらに臨床経過や皮疹の特徴等から薬剤性過敏症症候群を想定して，プレドニゾロン注1mg/kg/日を開始した。なお，この時点で腎機能は改善せず，VCM濃度は50 μg/mLであったため，VCM除去目的に腎代替療法を開始した。

その後，徐々に皮疹は改善し，プレドニゾロンを内服に切替えた。なおVCM濃度が10 μg/mLに低下した時点より，肺化膿症治療はテジゾリドに切替えた。患者は腎代替療法を離脱し，VCM中止20日後に軽快退院した。プレドニゾロンは外来でも継続し，2か月かけて漸減・終了した。

重症薬疹は，患者の生命を脅かしたり，失明や慢性呼吸障害などの後遺症により患者の生活の質（QOL）を傷害する薬疹を示す。代表的なものに，Stevens-Johnson syndrome (SJS) や中毒性表皮壊死症toxic epidermal necrolysis (TEN)，薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS)，急性汎発性発疹性膿疱症acute generalized exanthematous pustulosis

表5 KDIGOによるAKI診断基準と病期分類

| 定義    | 1. 血清Crが $\geq 0.3\text{mg/dL}$ の増加（48時間以内）<br>2. 血清Crが基礎値から1.5倍上昇（7日以内）<br>3. 尿量 $< 0.5\text{mL/kg/hr}$ が6時間以上持続 |   |
|-------|---|---|
| 重症度分類 | 血清クレアチニン基準  | 尿量基準  |
| ステージ1 | $\geq 0.3\text{mg/dL}$ の増加<br>または<br>基礎値の1.5 ~ 1.9倍上昇   | 6 ~ 12時間 $< 0.5\text{mL/kg/hr}$                   |
| ステージ2 | 基礎値の2 ~ 2.9倍上昇  | 12時間以上 $< 0.5\text{mL/kg/hr}$                     |
| ステージ3 | 基礎値の3倍上昇<br>または<br>$\geq 4.0\text{mg/dL}$ まで増加<br>または<br>腎代替療法開始  | 24時間以上 $< 0.3\text{mL/kg/hr}$<br>または<br>12時間以上の無尿 |

（文献48より作成）

(AGEP)が挙げられる。どの薬物でも発症し得るSJSやTENとは異なり，DIHS/DRESSは特定の薬物への長期曝露後に発疹，発熱，臓器障害，全身症状の出現を特徴とする，T細胞介在性の重篤な皮膚有害事象である<sup>51)</sup>。米国においてDRESSの有病率は，患者10万人当たり2.18人，死亡率は5.2%，心病変合併時の死亡率は37.5%と報告された<sup>52 ~ 54)</sup>。現在までにDIHS/DRESSとの関連が報告されている薬物を表6に示す<sup>51)</sup>。

この有害事象の機序は完全に解明されていないが，3つの重要な要素として①ヒト白血球抗原human leukocyte antigen (HLA)の特定の対立遺伝子に関連する遺伝的感受性の存在，②特に芳香族抗痙攣薬（フェニトイン等）の薬物代謝経路の変化，③ヘルペスウイルス，特にヒトヘルペスウイルス6human herpesvirus-6 (HHV-6)の再活性化\*4がある。これらがT細胞を介した炎症反応を引き起こし，さまざまな臓器障害を引き起こすと推定されている<sup>51, 55, 56)</sup>。

本邦の薬剤性過敏症症候群診療ガイドライン2023<sup>57)</sup>では，DIHSとDRESSを区別し，HHV-6の再活性化が証明された病態を典型DIHS，それ以外を非典型DIHS（≒DRESS）と定義している。どちらもT細胞介在性の

\*2 シスタチンCは，腎機能とは無関係にステロイド存在下で上昇する可能性が指摘されているが，現時点で一定の見解は得られていない<sup>40)</sup>。

\*3 本研究は，直接T/P+VCMのAKIリスクを検証したものではないが，RCTであり，75%以上でVCMが併用されたことから参考までに記載した。

\*4 HHV-6以外にもサイトメガロウイルス，HHV-7，Epstein-Barr (EB) ウイルス，水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化も認められている<sup>57)</sup>。



表6 DIHS/DRESSとの関連が報告されている薬物

| カテゴリー          | 薬剤                   |
|----------------|----------------------|
| 消炎鎮痛薬          | イブプロフェン              |
|                | ジクロフェナク              |
|                | セレコキシブ               |
| 抗不整脈薬          | メキシレチン*              |
| 抗菌薬            | アモキシシリン              |
|                | アンピシリン               |
|                | ピペラシリン/タゾバクタム*       |
|                | セフトリアキソン             |
|                | スルファメトキサゾール/トリメトプリム* |
|                | レボフロキサシン             |
|                | ミノサイクリン*             |
|                | ストレプトマイシン            |
|                | バンコマイシン*             |
|                | レクチゾール*              |
|                | リファンピシン*             |
|                | イソニアジド*              |
|                | エタンブトール*             |
|                | ピラジナミド               |
| 抗ウイルス薬         | ネビラピン*               |
| 抗痙攣薬           | カルバマゼピン*             |
|                | フェニトイン*              |
|                | フェノバルビタール*           |
|                | ラモトリギン*              |
| 抗うつ薬           | アミトリプチリン             |
| キサンチンオキシダーゼ阻害薬 | アロプリノール*             |
| プロトンポンプ阻害薬     | オメプラゾール              |
| 免疫調整薬          | ヒドロキシクロロキン           |
|                | サラゾスルファピリジン*         |
| 分子標的薬†         | イマチニブ                |
|                | ソラフェニブ               |
|                | ベムラフェニブ              |
| ヨード造影剤         | イオキシサノール*            |
|                | イオヘキソール*             |
|                | イオベルゾール*             |
|                | イオメプロール*             |

\*: これらの薬剤はDIHS/DRESSの高リスク薬物  
†: 米国で報告されたDIHS/DRESSの原因薬物の上位5つ。報告の多い順にアロプリノール、バンコマイシン、ラモトリギン、カルバマゼピン、スルファメトキサゾール/トリメトプリム。  
‡: 分子標的薬とDIHS/DRESSの関連の強さに関しては、さらなる研究が必要

重篤な有害事象であることから、本稿ではDIHS/DRESSと表現した。

### 臨床経過

DIHS/DRESSは、原因薬物への2～6週間の曝露後、発熱(90～100%)で始まり、次いで広範囲の皮疹(99～100%)、麻疹様発疹や斑状丘疹型発疹が一般的だが多形)と少なくとも1つの臓器障害〔肝臓(76.9%)、肺(34.6%)、腎臓(30.8%)、心臓(26.9%)、そのほかには脾臓、食道、胃、腸管等〕を呈する<sup>51, 56, 58, 59)</sup>。血液学的異常は好酸球増加(50%)、その他の異常〔異型リンパ球増加症、好中球増加症、好中球減少症、血小板減少症、貧血(30%)〕を認める<sup>58)</sup>。リンパ節腫大(70～75%)や眼窩周囲・顔面浮腫(25%)も特徴的な所見である<sup>58)</sup>。

さらにDIHS/DRESSの特異な点として、皮疹が改善した数週間から数年後に自己免疫性後遺症を発症する例が報告されている(表7)<sup>61, 62)</sup>。DRESS患者55例の追跡調査<sup>63)</sup>では、9例が発症から3～10年後に自己免疫性後遺症を発症した。長期に渡るEpstein-Barr(EB)ウイルスやHHV-6の再活性化や免疫グロブリン投与の関連が指摘されているが<sup>63)</sup>、正確な機序は不明である。

なお、DIHS/DRESSと混同されやすい皮膚有害事象については、表8にまとめた<sup>51, 58, 60)</sup>。

### VCM誘発性のDIHS/DRESS

VCMは、抗菌薬のなかでもDIHS/DRESSの報告が多い。VCMによるDIHS/DRESSの特徴を表9に示す<sup>64～69)</sup>。一般的にDIHS/DRESSで障害を受けやすい臓器は肝臓だが、VCMは腎障害が多く、患者の10%は腎代替療法を要する<sup>66, 67)</sup>。DIHS/DRESS発症とVCMの高トラフ値について、関連を支持する報告がある<sup>69)</sup>。一方で、治療範囲(10～20μg/mL)での発症も報告され<sup>66)</sup>、結論は一貫していない。

表7 DIHS/DRESS発症後の自己免疫性後遺症

| 短期的後遺症<br>(発症後、数週間以内に生じる) | 長期的後遺症<br>(発症後、数か月～数年) |
|---------------------------|------------------------|
| 劇症1型糖尿病                   | 関節痛(関節リウマチ)            |
| 急性肝不全                     | 自己免疫性甲状腺炎              |
| 自己免疫性溶血性貧血                | 白斑                     |
| 腎不全                       | 円形脱毛症                  |
| 播種性血管内凝固症候群               | 心筋炎                    |
| 心筋炎                       | 非感染性肺炎                 |
| 非感染性肺炎                    | 全身性エリテマトーデス            |
| 血球貪食症候群                   |                        |
| 自己免疫性甲状腺炎                 |                        |

(文献62をもとに作成)

表8 重症な皮膚有害事象の臨床的および病理学的な特徴

|            | 投与から発症までの期間 | 皮膚所見の例   | 検査所見                          | 関与する主な臓器                      | 組織学的特徴                                      | 死亡率   |
|------------|-------------|--|-------------------------------|-------------------------------|---|-------|
| DIHS/DRESS | 2-6週間       | 麻疹様発疹、斑状丘疹型発疹、紅皮症、眼窩周囲・顔面浮腫                    | 好酸球増加、異型リンパの出現、血小板減少          | 肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓、リンパ節など          | 表皮角化細胞の壊死、表皮の海綿状浮腫、真皮のリンパ球・好酸球浸潤、リンパ球の血管外漏出 | <8%   |
| SJS/TEN    | 4-28日間      | 紅斑、麻疹様発疹、尋麻疹、紫斑、ターゲット状紅斑、水疱、表皮剥離やびらん(ニコルスキー現象) | リンパ球減少、一過性の好中球減少※好酸球増加は認められない | 口腔粘膜、生殖器粘膜、肝臓、腎臓、肺、消化管、眼、尿道など | 表皮の壊死性変化、真皮乳頭層への炎症性細胞浸潤は軽度                  | 5-35% |
| AGEP       | 1-11日       | 紅斑、多発する無菌性小膿疱                                  | 白血球増加、好中球増加※好酸球は軽度増加          | 肝臓、腎臓、肺など                     | 角膜や表皮下の海綿状状態、真皮上層は浮腫性、血管周囲に好中球や好酸球が浸潤、血管炎   | 2%    |

DIHS, Drug-induced hypersensitivity syndrome; DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis; AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis  
(文献51, 58, 60をもとに作成)

またHLA-A\*32:01が、VCM誘発性DIHS/DRESSの発症と強く関連することが指摘されており、HLA-A\*32:01患者の20%が2週間以上のVCM曝露後、DIHS/DRESSを発症した<sup>68)</sup>。HLA-A\*32:01には人種差があり、欧州人(0.6～10%)、アフリカ系米国人(2%)で多く、日本人(0.02%)は少ない<sup>70)</sup>。同じグリコペプチド系薬のテイコプラニンとの交差反応性は、支持する報告<sup>71, 72)</sup>

と否定する報告<sup>73)</sup>があるため、現段階では別系統の抗菌薬に切替えるのが安全策であろう。

### 診断

DIHS/DRESSに統一された診断基準はないが、汎用される基準としてRegiSCAR<sup>74)</sup>とJ-SCAR<sup>75)</sup>がある(表10, 11)。両者の違いはHHV-6の再活性化の証明にあるが、近年報告された観察研究(単施設, n=138)で



**表10 RegiSCARによるDRESS 基準**

| 評価項目   | あり | なし |
|--|----|----|
| 急性の皮疹  |    |    |
| 広範な皮疹；体表面積の 50% 超  | 1  | 0  |
| DRESS を示唆する皮疹性状<br>(浮腫，浸潤，紫斑，落屑のうち 2 つ以上)  | 1  | -1 |
| 皮膚生検で他疾患が疑わしい  | 0  | -1 |
| 発熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$   | 0  | -1 |
| リンパ節腫大； $\geq 2$ か所， $> 1\text{cm}$  | 1  | 0  |
| 臓器障害の存在（最大 2 点まで加算）  |    |    |
| 肝臓*  | 1  | 0  |
| 腎臓   | 1  | 0  |
| 肺  | 1  | 0  |
| 心臓または筋肉  | 1  | 0  |
| 脾臓   | 1  | 0  |
| その他  | 1  | 0  |
| 好酸球増多（最大 2 点まで加算）  |    |    |
| 好酸球数 $\geq 700/\mu\text{L}$ or $\geq 10\%$   | 1  | 0  |
| 好酸球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ or $\geq 20\%$   | 2  | 0  |
| 異型リンパ球   | 1  | 0  |
| 治癒までの日数 $> 15$ 日   | 0  | -1 |
| 他の要因を否定<br>(抗核抗体，血液培養，肝炎ウイルス，クラミジアやマイコプラズマ)  | 1  | 0  |
| 【合計点数】 $< 2$ : excluded, $2 \sim 3$ : possible, $4 \sim 5$ : probable, $\geq 6$ : definite |    |    |

\* 肝障害：2 日以上連続して血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) または総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えるか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，総ビリルビン，アルカリホスファターゼ (ALP) がすべて基準値上限の 2 倍を超える RegiSCAR : European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples

のに対し、急性期（入院中および前駆症状や発疹の出現日から2週間未満）ではそれぞれ40%と30%にとどまった。これらの補助テストは回復期（ステロイド投与終了から4週間以降<sup>56)</sup>、急性期から2～6か月以降<sup>62, 79)</sup>の実施が望ましい。

## 治療

RCTで確立された治療法はないものの、原因薬物の中止とステロイドの全身投与が基本である。中等症以上(表12)はプレドニゾロン0.5~1mg/kg/日で開始するが、重症化の徴候がある場合は、1mg/kg/日で開始する<sup>57)</sup>。

多くは治療開始直後から改善が認められるが、難治例（ステロイド抵抗性）も存在する。ステロイド抵抗性やステロイドスベアリングとして、免疫抑制剤〔シクロスポリン, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 阻害薬, 抗 IL-5 抗体, janus kinase (JAK) 阻害薬等〕や免疫グロブリン intravenous immunoglobulin (IVIG) (本邦では 0.4g/kg/日を2~5日), 血漿交換の併用が有用である可能性が示されている<sup>57, 80, 81)</sup>。

シクロスポリンは、皮膚病変や症状の早期コントロールを促す<sup>82, 83)</sup>。しかし、シクロスポリンによる腎障害リスク上昇が懸念されることから、本症例のように腎障害を合併した場合にはためらわれる。

IVIG 単独で治療した観察研究（多施設, n = 6）<sup>84)</sup>では, IVIG の血球貪食症候群やウイルス活性化等の副作用や症状悪化によるステロイドの救済治療が報告されたため, IVIG 単独投与は推奨されない<sup>57)</sup>。

ステロイドパルスは、症状増悪時の使用を支持する報告<sup>85)</sup>がある一方で、本邦における症例報告をまとめた報告 (n = 299)<sup>86)</sup>によると、静注ステロイドパルスは内服に比して HHV-6 再活性化が起こりにくく (OR 0.48, 95% CI 0.28 ~ 0.81), サイトメガロウイルス再活性化を起こしやすい (OR 2.13,

95% CI 1.11 ~ 4.08)。またステロイドパルスで死亡例が多く (OR 4.71, 95% CI 1.93 ~ 11.52), 選択には注意が必要である。治療が奏効した場合でも約 10 ~ 15% は再発するため, 1 ~ 2 週間ごとに 5 ~ 10 mg/日ずつ, 1.5 ~ 3 か月かけて漸減終了する<sup>57, 80)</sup>。

## DIHS/DRESS 発症時に留意することは何か

症例は RegiSCAR から DIHS/DRESS が疑われた。留意した点には

- ・投与履歴から原因薬物の検索（中止薬物も含めて）
- ・臓器障害の特定
- ・ステロイド投与とその後の漸減
- ・ステロイド副作用予防
- ・掻痒感等の臨床症状を緩和するための支持療法
- ・原因薬物の再投与を回避するための患者教育

**表 12**  
**DIHS/DRESS 発症後の重症度判定スコア**

[illegible]

(文献 57 より引用)

表 11 J-SCAR による DIHS 基準

1. 限られた医薬品 \* 投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行
2. 原因医薬品中止後も 2 週間以上遷延
3.  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  の発熱
4. 肝機能障害 ( $\text{ALT} > 100\text{U/L}$ )
5. 血液学的異常: a ~ c のうち 1 つ以上該当
  - a. 白血球増多 ( $\geq 11,000/\mu\text{L}$ )
  - b. 異型リンパ球の出現 ( $\geq 5\%$ )
  - c. 好酸球増多 ( $\geq 1,500/\mu\text{L}$ )
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6 の再活性化 (発症 2 ~ 3 週間後)  
ベア血清で HHV-6IgG 抗体価が 4 倍以上上昇 or  
血清中の HHV-6DNA の検出 or  
末梢血単核球や全血中の明らかな HHV-6 DNA の増加

【判定】

典型 DIHS : 1 ~ 7 すべて

非典型 DIHS : 1 ~ 5 すべて (ただし 4 は、その他の重篤な臓器障害で代用可能)

\* 原因医薬品は抗てんかん薬、ジアフェニルスルホン、サラソスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多い

J-SCAR : Japanese research committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction

(文献 75 をもとに作成)

は、RegiSCAR は DRESS の診断においてより正確であり、J-SCAR は感度が低いことが示された<sup>76)</sup>。DRESS 症例のなかに、HHV-6 再活性化の関与がない症例も存在していることが影響した可能性がある<sup>77)</sup>。

薬剤誘発性リンパ球刺激試験 drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) やパッチテストは、診断の一助となる可能性があり推奨される<sup>57)</sup>。しかし、DLST の感度および特異度を調査した観察研究（単施設、n = 41）<sup>78)</sup>において、DRESS 回復期の感度および特異度がそれぞれ 73% と 82% であった。



## 育

## ・長期的な後遺症の確認

がある。

実臨床では、多くの薬物が並行して投与され原因薬物の特定が困難な場合も多い。しかし原因薬物の中止は治療の要であることから、詳細に薬歴を確認することによって、原因薬物の特定に努める。

## 文献 12a 見出し MB 31 ↓

- Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use : management considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011 ; 72 : 381-93. PMID : 21501212
- Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, et al. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit : a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care* 2013 ; 17 : R264. PMID : 24200036
- Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016 ; 86 : 963-71. PMID : 26888997
- Xiao M, Huang X. Unmasking antibiotic-associated neurological disorders : The underminer in intensive care unit. *J Clin Neurosci* 2021 ; 91 : 131-5. PMID : 34373018
- Lee SJ. Cefepime-induced neurotoxicity. *J Neurocrit Care* 2019 ; 12 : 74-84. PMID : 29137682
- Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity : a systematic review. *Crit Care* 2017 ; 21 : 276. PMID : 29137682
- Maan G, Keitoku K, Kimura N, et al. Cefepime-induced neurotoxicity : systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2022 ; 77 : 2908-21. PMID : 35971666
- Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity : a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017 ; 23 : 454-9. PMID : 28111294
- Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner L, et al. Cefepime neurotoxicity : thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020 ; 26 : 333-9. PMID : 31284030
- Pais GM, Chang J, Barreto EF, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime. *Clin Pharmacokinet* 2022 ; 61 : 929-53. PMID : 35764774
- セフェピム塩酸塩静注用「CMX」医薬品インタビューフォーム、2021年11月改訂（第9版）、株式会社ケミックス。
- FDA Drug Safety Communication. Cefepime and Risk of Seizure in Patients not Receiving Dosage Adjustments for Kidney Impairment. Available at : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm309661.htm>. Accessed December 29, 2024.
- Qian ET, Casey JD, Wright A, et al. Cefepime vs piperacillin-tazobactam in adults hospitalized with acute infection : the ACORN randomized clinical trial. *JAMA* 2023 ; 330 : 1557-67. PMID : 37837651
- Bilal M, Zoller M, Fuhr U, et al. Cefepime popula-

- tion pharmacokinetics, antibacterial target attainment, and estimated probability of neurotoxicity in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2023 ; 67 : e0030923. PMID : 37366614
- Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2024 ; 30 : 66-89. PMID : 37648062
- Kim E, Na DG, Kim EY, et al. MR Imaging of metronidazole-induced encephalopathy : lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 ; 28 : 1652-58. PMID : 17885234
- Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, et al. Metronidazole-induced central nervous system toxicity : a systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2011 ; 34 : 241-7. PMID : 21996645
- Hou W, Yiin RSZ, Goh CK. Metronidazole induced encephalopathy : case report and discussion on the differential diagnoses, in particular, Wernicke's encephalopathy. *J Radiol Case Rep* 2019 ; 13 : 1-7. PMID : 32184926
- Ina K, Hirade K, Kayukawa S, et al. Metronidazole-induced encephalopathy : Case reports and review of 62 Japanese cases. *JHGM* 2019 ; 1 : 7-13. PMID : 30536109
- Sørensen CG, Karlsson WK, Amin FM, et al. Metronidazole-induced encephalopathy : a systematic review. *J Neurol* 2020 ; 267 : 1-13. PMID : 30536109
- 加藤 英明, 宗佐 博子, 森 雅亮ら。メトロニダゾール誘発性脳症 2 例の症例報告および国内 32 例の文献的考察。感染症誌 2015 ; 89 : 559-66. PMID : 26630786
- Farmakiotis D, Zeluff B. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Metronidazole-associated encephalopathy. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1465. PMID : 27074069
- Roy U, Panwar A, Pandit A, et al. Clinical and neuroradiological spectrum of metronidazole induced encephalopathy : our experience and the review of literature. *J Clin Diagn Res* 2016 ; 10 : OE01-09. PMID : 27504340
- アネメトロ※点滴静注液 500mg 医薬品インタビューフォーム、2024年10月改訂（第14版）、ファイザー株式会社。
- Beloosesky Y, Grosman B, Marmelstein V, et al. Convulsions induced by metronidazole treatment for clostridium difficile-associated disease in chronic renal failure. *Am J Med Sci* 2000 ; 319 : 338-9. PMID : 10830559
- 元志宏, 上久保佑太, 岩井孝憲ら。メトロニダゾール脳症を発症した血液透析患者の 1 例。透析会誌 2024 ; 57 : 211-5. PMID : 30927916
- Li L, Tang X, Li W, et al. A case of methylprednisolone treatment for metronidazole-induced encephalopathy. *BMC Neurol* 2019 ; 19 : 49. PMID : 30927916
- Reddy V, Kumar S, Acharya S, et al. Metronidazole-induced acute cerebellitis in a young patient: unusual onset, delayed remission, and characteristic imaging features. *Cureus* 2024 ; 16 : e56098. PMID : 38618373
- Barba L, Carrubba C, Spindler K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with antibiotic therapy : a case report and systematic review. *Neurol Sci* 2024 ; 45 : 4151-9. PMID : 38679625
- Sprandel KA, Drusano GL, Hecht DW, et al. Popu-

- lation pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation of varying doses of intravenous metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006 ; 55 : 303-9. PMID : 16887471
- Jizba TA, Ahmad F, Walters RW, et al. A comparison of clinical outcomes associated with dosing metronidazole every 8 hours versus every 12 hours : a systematic review and metaanalysis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2023 ; 37 : 127-34. PMID : 38174024
- Shah S, Adams K, Clarke L, et al. Clinical outcomes of a twice-daily metronidazole dosing strategy for *Bacteroides* spp. bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2025 ; 65 : 107403. PMID : 39667533
- 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会。薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016。日腎会誌 2016 ; 58 : 477-555.
- Karimzadeh I, Barreto EF, Kellum JA, et al. Moving toward a contemporary classification of drug-induced kidney disease. *Crit Care* 2023 ; 27 : 435. PMID : 37946280
- Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit : an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010 ; 38 : 261-75. PMID : 19829099
- 日本化学療法学会 / 日本 TDM 学会。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022。日本化学療法学会雑誌 2022 ; 70 : 1-72. PMID : 37109649
- Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 2014 : CD003344. PMID : 24395715
- Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, et al. Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic shock : a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis* 2017 ; 64 : 1731-6. PMID : 28329088
- Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious diseases society of america 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2024 ; ciae403. PMID : 39108079
- Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, et al. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal  $\beta$ -lactams and vancomycin : a network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020 ; 26 : 696-705. PMID : 32222460
- Pan K, Li R, Li Y, et al. Vancomycin combined with piperacillin/tazobactam increases the risk of acute kidney injury compared with vancomycin plus other anti-pseudomonal beta-lactams : a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2025 ; 80 : 47-58. PMID : 39533846
- Chen AY, Deng CY, Calvachi-Prieto P, et al. A large-scale multicenter retrospective study on nephrotoxicity associated with empiric broad-spectrum antibiotics in critically ill patients. *Chest* 2023 ; 164 : 355-68. PMID : 37040818
- Avedissian SN, Pais GM, Liu J, et al. Piperacillin-Tazobactam Added to Vancomycin Increases Risk for Acute Kidney Injury : Fact or Fiction? *Clin Infect Dis* 2020 ; 71 : 426-32. PMID : 31833540
- Miano TA, Hennessy S, Wang W, et al. Association of vancomycin plus piperacillin-tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adult s : a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2022 ; 48 : 1144-55. PMID : 35833959

- Teaford HR, Barreto JN, Vollmer KJ, et al. Cystatin C : a primer for pharmacists. *Pharmacy (Basel)* 2020 ; 8 : 35. PMID : 32182861
- Watkins RR, Deresinski S. Increasing evidence of the nephrotoxicity of piperacillin/tazobactam and vancomycin combination therapy-what is the clinician to do? *Clin Infect Dis* 2017 ; 65 : 2137-43. PMID : 29020249
- Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013 ; 17 : R25. PMID : 23388612
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012 ; 2 : 1-138.
- Muklewicz JD, Steuber TD, Edwards JD. Evaluation of area under the concentration-time curve-guided vancomycin dosing with or without piperacillin-tazobactam on the incidence of acute kidney injury. *Int J Antimicrob Agents* 2021 ; 57 : 106234. PMID : 33232734
- Chiu CY, Sarwal A. Evaluating the nephrotoxicity of area-under-the-curve-based dosing of vancomycin with concomitant antipseudomonal beta-lactam antibiotics : a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 2023 ; 59 : 691. PMID : 37109649
- Kroshinsky D, Cardones ARG, Blumenthal KG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 2242-2254. PMID : 39665653
- DRESS について分かりやすくまとまっている review 色ペン
- Wolfson AR, Zhou L, Li Y, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome identified in the electronic health record allergy module. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 ; 7 : 633-40. PMID : 30176295
- Bluestein SB, Yu R, Stone C Jr, et al. Reporting of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms from 2002 to 2019 in the US food and drug administration adverse event reporting system. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021 ; 9 : 3208-11.e1. PMID : 34033979
- Intarasupht J, Kanchanomai A, Leelasattakul W, et al. Prevalence, risk factors, and mortality outcome in the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms patients with cardiac involvement. *Int J Dermatol* 2018 ; 57 : 1187-91. PMID : 30099742
- Gottlieb M, Figlewicz MR, Rabah W, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : An emergency medicine focused review. *Am J Emerg Med* 2022 ; 56 : 1-6. PMID : 35338896
- Criado PR, Ianhez M, Miot HA, et al. DRESS syndrome : an interaction between drugs, latent viruses, and the immune system. *An Bras Dermatol* 2025 ; 100 : 104-20. PMID : 39521708
- 薬剤性過敏症候群診療ガイドライン策定委員会。薬剤性過敏症候群診療ガイドライン 2023。日皮会誌 2024 ; 134 : 559-80.
- Güner MD, Tuncbilek S, Akan B, et al. Two cases with HSS/DRESS syndrome developing after prosthetic joint surgery : does vancomycin-laden bone cement play a role in this syndrome? *BMJ Case Rep* 2015 ; 2015 : bcr2014207028. PMID : 26021379
- Liang C, An P, Zhang Y, et al. Fatal outcome related to drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : a disproportionality analysis of FAERS



40  
以内

- database and a systematic review of cases. *Front Immunol* 2024 ; 15 : 1490334. PMID : 39737180
60. Zhang J, Lei Z, Xu C, et al. Current perspectives on severe drug eruption. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021 ; 61 : 282-98. PMID : 34273058
61. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol* 2015 ; 42 : 276-82. PMID : 25623158
62. Hama N, Abe R, Gibson A, et al. Drug-Induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) : clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022 ; 10 : 1155-67.e5. PMID : 35176506
63. Mizukawa Y, Aoyama Y, Takahashi H, et al. Risk of progression to autoimmune disease in severe drug eruption : risk factors and the factor-guided stratification. *J Invest Dermatol* 2022 ; 142(3 Pt B) : 960-68. e9. PMID : 34808234
64. Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML. Risk factors for adverse cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 39 : 371-81. PMID : 9096187
65. Minhas JS, Wickner PG, Long AA, et al. Immune-mediated reactions to vancomycin : A systematic case review and analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016 ; 116 : 544-53. PMID : 27156746
66. Madigan LM, Fox LP. Vancomycin-associated drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 81 : 123-8. PMID : 30738120
67. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavaneae A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021 ; 77 : 275-289. PMID : 33025080
- 抗菌薬ごとに DIHS/DRESS 発症までの曝露期間や、障害を受けやすい臓器がまとまっている
68. Konvinse KC, Trubiano JA, Pavlos R, et al. HLA-A\*32:01 is strongly associated with vancomycin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2019 ; 144 : 183-92. PMID : 30776417
69. Blumenthal KG, Alvarez-Arango S, Fu X, et al. Risk factors for vancomycin drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *JAMA Dermatol* 2022 ; 158 : 1449-53. PMID : 36322078
70. Hertzman RJ, Deshpande P, Gibson A, et al. Role of pharmacogenomics in T-cell hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021 ; 21 : 327-34. PMID : 34039850
71. Miyazu D, Kodama N, Yamashita D, et al. DRESS syndrome caused by cross-reactivity between vancomycin and subsequent teicoplanin administration : a case report. *Am J Case Rep* 2016 ; 17 : 625-31. PMID : 27572807
72. Nakkam N, Gibson A, Mouhtouris E, et al. Cross-reactivity between vancomycin, teicoplanin, and telavancin in patients with HLA-A \* 32 : 01-positive vancomycin-induced DRESS sharing an HLA class II haplotype. *J Allergy Clin Immunol* 2021 ; 147 : 403-5. PMID : 32439433
73. Hung YP, Lee NY, Chang CM, et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia : a retrospective chart review. *Clin Ther* 2009 ; 31 : 1977-86. PMID : 19843487
74. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 609-11. PMID : 17300272
75. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 1083-4. PMID : 17381452
76. Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Jishna P, et al. RegiSCAR DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) validation scoring system and Japanese consensus group criteria for atypical drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) : a comparative analysis. *Indian Dermatol Online J* 2022 ; 13 : 40-5. PMID : 35198466
77. Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014 ; 6 : 216-21. PMID : 24843796
78. Cabaas R, Calder In O, Ram rez E, et al. Sensitivity and specificity of the lymphocyte transformation test in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms causality assessment. *Clin Exp Allergy* 2018 ; 48 : 325-33. PMID : 29265576
79. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013 ; 68 : 709.e1-9. PMID : 23602183
80. Briggen MC, Walsh S, Ameri MM, et al. Management of adult patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : a Delphi-based international consensus. *JAMA Dermatol* 2024 ; 160 : 37-4. PMID : 37966824
81. Wang S, Kang Y, He C, et al. The systemic treatments for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) beyond corticosteroids. *World Allergy Organ J* 2024 ; 17 : 100935. PMID : 39156598
- ステロイド抵抗性 DRESS や難治性 DRESS の患者に対するステロイド代替療法についてまとまっている review
82. Nguyen E, Yanes D, Imadojemu S, et al. Evaluation of cyclosporine for the treatment of DRESS syndrome. *JAMA Dermatol* 2020 ; 156 : 704-6. PMID : 32159726
83. Zita S, Broussard L, Hugh J, et al. Cyclosporine in the treatment of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: retrospective cohort study. *JMIR Dermatol* 2023 ; 6 : e41391. PMID : 37632913
84. Joly P, Janela B, Tetart F, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012 ; 148 : 543-4. PMID : 22508885
85. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) : a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006 ; 55 : 1-8. PMID : 17075280
86. Hashizume H, Ishikawa Y, Ajima S. Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids in Japan. *J Dermatol* 2022 ; 49 : 303-7. PMID : 34755354