

抗菌薬の適正使用

草刈 章*

Akira Kusakari

はじめに一なぜ、抗菌薬適正使用か？

抗菌薬適正使用を考えると、筆者は最近映画化もされた J.R.R.トールキンの「指輪物語」を思う。世界を破滅させるほどの魔力を秘めた指輪、その威力を永遠に封じるために勇敢なホビット族の若者が旅に出て、数々の困難に打ち勝って目的を遂げるというものである。この物語はわれわれに、力あるものを使うときこそ愛と叡智が必要であることを教える。抗菌薬も人類が手にした最も力あるものの一つである。ここでは、これをどのように使うべきか、筆者らの考え方を提案したい。

I. わが国における耐性菌の現状と 抗菌薬使用の実態

わが国においては急速に耐性菌が増えている。島田ら¹⁾は最近の5年間で外来診療の感染症において PRSP (penicillin-resistant *S. pneumoniae*, ペニシリン耐性の肺炎球菌) は 2.7% から 19.1% に、BLNAR (β lactamase non-producing ampicillin-resistant, β lactamase 非産生 ABPC 耐性) インフルエンザ菌は 9.6% から 32.3% と著しく増加したと報告した。砂川ら²⁾は全国の医療機関から寄せられた化膿性髄膜炎の起炎菌について調査し、肺炎球菌では 82% が PISP (penicillin-intermediate *S. pneumoniae*, ペニシリン中等度耐性肺炎球菌) や PRSP などの耐性菌、インフルエンザ菌では 78% が BRNAR などの耐性菌によって占められ、予後不良例や治療困難例が増加し、

しかも年次的推移をみると急速に耐性菌の占める割合が増加していると報告している。

このような耐性菌の増加は、外来における抗菌薬使用と密接に関係していることがわかった³⁾。筆者らは日本外来小児科学会の会員を対象として、上気道炎診療の実態調査を行った⁴⁾。医療機関ごとに抗菌薬処方率を算出し、5% ごときのヒストグラムを作成すると、最も多かったのはほぼすべての患者に処方するという処方率 95~100% の 21 人、13% だった。これを発熱患者についてみると最多は 95~100% の 58 人、37% であった (図)。わが国における抗菌薬使用の実情の一端を示しているといえる。

II. 抗菌薬、使用すべきか、待つべきか？

筆者らは耐性菌の蔓延を防ぐためにより慎重で厳密な抗菌薬使用が必要と考え、以下の基本原則を基にして小児上気道炎抗菌薬使用ガイドラインを提案し、外来小児科に掲載、ネット公開もしている⁵⁾。ここにはその要約を表にして示す。その根底にあるのは「抗菌薬は細菌感染症の治療薬」ということと、米国小児科学会 (AAP) と疾病予防センター (CDC) の資料にある「不必要な抗菌薬は有害」という認識である。以下、基本方針を解説しながら適正使用の考え方を述べる。

1. ウイルス疾患には抗菌薬を投与しない。
また 2 次感染予防のための抗菌薬投与は行わない

感冒、あるいは咽頭炎、扁桃炎、気管支炎などはほとんどがウイルスによって起こることが知られている。それにもかかわらず多数の医師が初診

* 章仁会くさかり小児科
〒359-0021 所沢市東所沢 1-3-13)
TEL 04-2945-0205 FAX 04-2945-0206
E-mail: mansak13@guitar.ocn.ne.jp

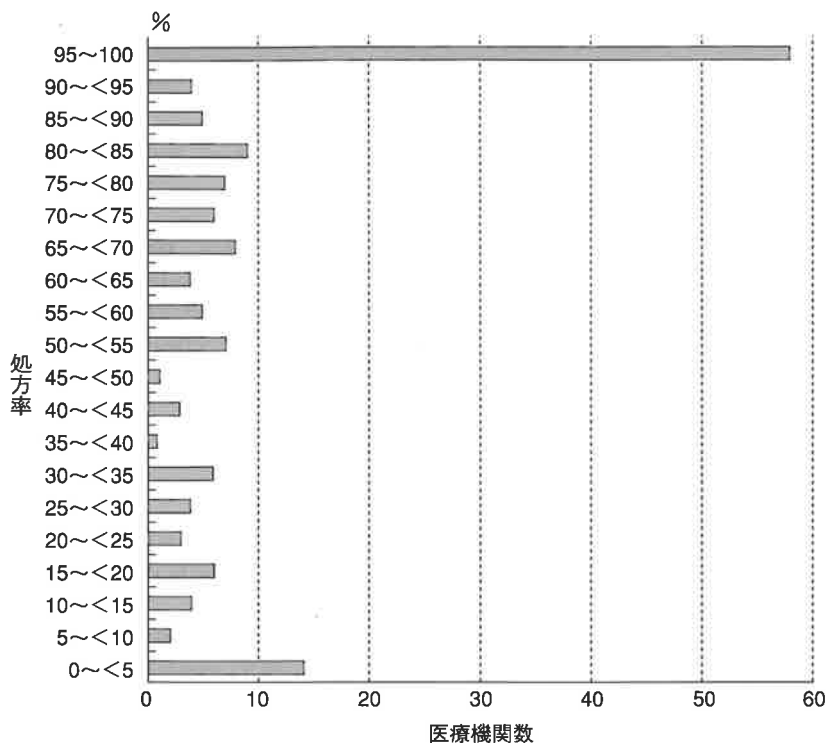


図 発熱患者に対する医療機関ごとの抗菌薬処方率のヒストグラム

時から抗菌薬を処方している⁴⁾。その理由として症状、所見からでは細菌感染を否定できない、2次感染を予防する、重症感染症の予防などがあげられている⁴⁾。しかし、詳細な病歴の聴取と鼓膜、鼻腔を含めた丁寧な診察、溶連菌やアデノウイルスなどの迅速診断キット、自動血球計算やCRP定量測定機器を用いれば、細菌感染かどうかを相当程度に絞り込むことは可能である。細菌感染の明らかな根拠なしに抗菌薬を処方すべきでない。このような診察や検査を行ってもなお細菌かウイルスか明らかにできないのであれば、患者に重症感がないかぎり注意深く経過観察をするという選択肢をとるべきと思われる。

また、医師のなかには患者が夜中に耳が痛いと言ったら、あるいは肺炎を起こしたらと心配して抗菌薬を処方する場合も少なくないと思われる。しかし、抗菌薬の投与は2次感染の合併を予防しえないことが明らかにされている⁶⁾。このような場合、上気道炎に中耳炎はよく合併するものであり、耳痛を訴えたら鎮痛薬を投与すればよいこと、ま

た高熱や咳が続く場合は肺炎の疑いがあり、診断を確定してから治療しても手遅れにならないことなど、病気の見通しや起こりうる合併症、その対応などについてあらかじめ十分説明すれば保護者の不安は大幅に軽減されると思われる。

2. 感染の関与が疑われても、重篤な合併症のリスクが低く自然治癒が期待できる場合には抗菌薬は使用しない

急性中耳炎、副鼻腔炎は上気道炎の2次感染症として起こることが多く、わが国では当然のように抗菌薬が処方されている。しかし、前者についてはオランダの耳鼻科医、van Buchemらが抗菌薬投与群、抗菌薬+鼓膜切開群、鼓膜切開群、無治療群の4群による無作為比較試験を行い、短期的、長期的予後にほとんど差がないことを明らかにした⁷⁾。オランダでは、このような臨床研究をもとに抗菌薬の使用を制限するガイドラインを実施している。筆者らのガイドラインもこれに準拠しており、48~72時間は対症療法で経過をみること

表 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン—私たちの提案（要約）

疾患	1) 診断基準, 2) 基本方針, 3) 抗菌薬治療
感冒	1) 鼻汁, 鼻閉を主症状とする急性ウイルス性疾患。発熱の目安は 38.5°C 未満。明らかな咽頭発赤, 咳が主症状となった場合は感冒から除外する。 2) 膿性鼻汁が続いても 10~14 日間は抗菌薬を処方しない。病状に変化が認められた場合はそれに該当する疾患の指針に従う。 3) 抗菌薬治療は行わない。
咽頭炎・扁桃炎	1) 咽頭痛と発熱を主症状とする。咽頭の発赤, 扁桃の腫脹, 発赤, ときに滲出物を認める。 2) 迅速, あるいは培養検査で溶連菌感染が確認された場合のみ抗菌薬適応がある。 3) ペンジルペニシリンベンザチン (バイシリン G), 3~5 万 U/kg/日 (上限 150 万 U), あるいはフェネチシンカリウム (シンセペン錠), 4~6 万 U/kg/日 (上限 200 万 U), 10 日間。 β ラクタム剤にアレルギーがある場合はエリスロマイシン 30~50 mg/kg/日, 10 日間。
急性中耳炎	1) 急性の耳漏, あるいは中耳に貯留液を認め, 急性感染症の耳痛, 不機嫌などの症状, 鼓膜の明らかな発赤, 腫脹, 水疱形成などの所見を認める場合。 2) 48~72 時間は対症療法のみとする。症状, 所見の改善がなければ抗菌薬投与も選択肢とする。耳漏があっても 7 日間は抗菌薬を投与しない。高熱がある場合は, フォーカス不明熱の基準に従う。 3) アモキシシリン (AMPC) 60 mg/kg/日, 5 日間。効果がなければ 90 mg/kg/日。非経口投与の場合, セフトリアキソン (CTRX), 1 日 1 回, 50 mg/kg 点滴静注, 1~3 回。
急性副鼻腔炎	1) 上気道炎に伴って鼻閉, 膿性鼻汁, 後鼻漏を認める場合。 2) 上記の症状, 所見が 10~14 日以上持続した場合 (10 day mark), 顔面の腫脹や疼痛が発現, 高熱を伴って症状, 所見が増悪したとき抗菌薬の適応を考慮。重症感が無ければ対症療法で経過観察。 3) 急性中耳炎の治療に準じる。
咳/気管支炎	1) 咳を主症状とする疾患で, 発熱や痰, 肺雑音を伴うこともある。胸部 X 線写真で肺炎を疑わせる所見を認めない。 2) 基礎疾患のない場合は抗菌薬を使用しない。マイコプラズマ, クラミジアも気管支炎にとどまる限りは通常抗菌薬は不要。 3) 百日咳と診断されればエリスロマイシン 30~50 mg/kg, 日を投与。
フォーカス不明の発熱	1) 発熱後 48 時間以内に受診し, 腋窩温で 38°C 以上の患者。症状や理学所見, 迅速抗原検査, 尿検査などで原因を特定できない場合。 2) 全身状態が重篤であれば直ちに入院。重篤でない場合は外来で慎重に経過観察。 3) 下記の条件を満たす場合は血液培養施行後, CTRX, 50 mg/kg 1 日 1 回の点滴静注, あるいは AMPC, 60 mg/kg/日の経口投与。 ① 3~12 か月未満で体温 40°C 以上, あるいは 38.5°C 以上で白血球数が 15,000/ μ l 以上 (あるいは好中球, 10,000/ μ l 以上)。 ② 12~36 か月では体温 39°C 以上, かつ白血球数が 15,000/ μ l 以上 (あるいは好中球, 10,000/ μ l 以上)。

を基本としている。

急性副鼻腔炎は上気道炎に普通に合併し, 大部分はウイルスによって起こるものであり, 抗菌薬の投与なしに自然に軽快することが知られている。咳, 鼻汁などの上気道炎症状が 10~14 日以上続く場合を, 10 day mark とし, 欧米では細菌性副鼻腔炎の重要な指標としている。Garbutt らはこの診断基準で選んだ急性副鼻腔炎の患者に対し, アモキシシリン群, アモキシシリン+クラブラン酸カリウム群, プラセボ群の 3 群について無作為比較

試験を行った結果, 抗菌薬の効果は認められなかったと報告している⁸⁾。

これら頻度の多い 2 次感染症について一律に抗菌薬を処方するのではなく, 重症感がなければ患者, あるいは保護者に抗菌薬による耐性菌増加の不利を説明し, 対症療法のみで注意深く観察することも選択肢となる。また, あらかじめ抗菌薬を処方しておき, 2~3 日の経過観察で症状の軽快, 消失が得られないとき服用するよう指示することも, 保護者に安心を与えるうえで有用と思われる。

3. 菌感染の証拠があり、抗菌薬による治療の有効性が認められている場合には抗菌薬を使用する

咽頭炎・扁桃炎の大部分はウイルス感染によるものだが、一部にA群β溶連菌感染があり抗菌薬が必要になる。熟練すれば症状、所見から診断は可能となるが、抗菌薬を投与するときは迅速診断キットで確かめることが必要である。本疾患は家族内感染が多く、抗菌薬の予防服用を勧める医師も多い。しかし、このことは不必要な抗菌薬の投与を招くことになり勧められない。患者、保護者にあらかじめ家族内感染があることを説明し、発熱、咽頭痛を訴えたら受診するよう説明しておくことで十分と思われる。

上気道炎関連疾患のなかには、急性喉頭蓋炎、咽後膿瘍、扁桃周囲膿瘍など重症の細菌性疾患がある。このような疾患は診断や治療の遅れが重篤な結果を招くので、注意深く診察と検査を行い、疑われたらただちに十分な治療ができる医療機関を紹介することが望ましい。

4. 発熱があり検査所見などで重症細菌感染症のリスクが高いと判断された場合には抗菌薬の使用は認められる

小児科外来に高熱で受診する乳幼児の中にまれながら重症感染症の患者がおり、これに対する不安や懸念が抗菌薬過剰使用の一因になっている⁴⁾。実際に occult bacteremia という病態があり、これは発熱を主な症状とし全身状態の悪化がないのに血液培養で菌が検出される場合をいう。米国では、3～36か月の原因不明の39°C以上の発熱の患者において5%程度に認められると報告されている。主な起炎菌は肺炎球菌やインフルエンザ菌で、その5～15%は化膿性髄膜炎、肺炎、関節炎、急性喉頭蓋炎、骨髄炎に進展する。また、直腸温40°C以上、白血球数15,000/ μ l以上で頻度が高くなることも明らかにされた⁹⁾。

これは米国で30年も前から問題になっていたが、最近までわが国においてこの病態の存在は明らかでなかった。西村らは1年間にわたる小児科クリニックでの調査を行い、わが国でも米国と同じ頻度で起きていることを明らかにした¹⁰⁾。筆者らは耐

性菌の蔓延を防ぐだけでなく、外来におけるリスク管理という観点も重要と考え、ガイドラインにこの病態を対象とする「フォーカス不明の発熱」の項目を設けた。

5. 細菌性疾患に経口抗菌薬を使う場合は可能な限り狭域スペクトルの抗菌薬を第1選択薬とする

わが国の小児科外来においては、味がよい、抗菌力が強い、抗菌域が広いという理由でセフェム系経口抗菌薬が好んで用いられている。筆者らの調査でも、処方された抗菌薬の約50%はセフェム系であった⁴⁾。しかし、この系統の薬剤は吸収に個人差があり、血中濃度の上昇や組織への移行が悪いという欠点があり、経口抗菌薬としては必ずしも優れていない。それにもかかわらず、わが国ではあまりにも安易に、しかも大量に使用されたため、今日にみる耐性菌蔓延の状況が出現した。

ガイドラインでは抗菌薬を使用する場合、できるだけ抗菌域の狭い薬剤、具体的にはペニシリン系内服薬を第1選択薬として推奨している。溶連菌感染による咽頭炎・扁桃に対しては、ベンジルペニシリンベンザチン、またはフェネシチシリンカリウムを勧める。服薬のコンプライアンスもよく効果も速やかである。

他の疾患に対してはアモキシシリンを推奨する。本薬剤は通常量の内服で血中濃度が5 μ g/ml以上になり、呼吸器感染症患者から分離された肺炎球菌の95%以上、またインフルエンザ菌の80%以上の最小発育阻止濃度を上回り^{11,12)}、小児呼吸器感染症の第1選択薬として優れた条件を備えている。実際に日常の診療で適応を十分吟味すれば、多くの患者で良好な治療成績が得られる。

また、本薬剤を第1選択薬とすることによって増加した耐性菌を再び減らせる可能性が示されている。武内は小豆島で上気道炎に対する一律のセフェム系抗菌薬の投与を中止し、ペニシリン系経口抗菌薬を導入し、投与の適応を厳密にしたところ耐性菌が著しく減少したと報告した³⁾。林らは北海道根室市においてアモキシシリンを第1選択とし、セフェム系抗菌薬の処方減らしたところ、耐性肺炎球菌が減少したと報告している¹³⁾。

まとめ

抗菌薬適正使用のためには、不必要な抗菌薬は有害であるという認識をもち、抗菌薬の代わりに情報を提供するという方針が何より重要と思われる。

謝辞：本稿をまとめるにあたり多大の支援と協力をいただいた抗菌薬適正使用ワーキンググループの武内 一先生、西村龍夫先生、深澤 満先生、吉田 均先生に深謝します。

文 献

- 1) 島田甚五郎, 他: Faropenem を含む各種抗菌薬に対する臨床分離株の薬剤感受性調査. 日本化学療法学会雑誌 51: 680-692, 2003
- 2) 砂川慶介, 他: 化膿性髄膜炎・全国サーベイランス速報 No. 4—2 年間のまとめ. 北里大学医学部感染症学講座, 2003
- 3) 武内 一: 抗生物質を使用しなければ, 小児医療における耐性菌は確実に減少する. 外来小児科 2: 51-56, 1999
- 4) 草刈 章, 他: 小児科外来における上気道炎診療調査—発病 72 時間以内の初診患者に対する抗菌薬使用状況. 外来小児科 7: 122-127, 2004
- 5) 吉田 均, 他: 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン—私たちの提案. 外来小児科 8: 146-173, 2005. <http://www004.upp.so-net.ne.jp/ped-GL/GL1.htm>
- 6) Lecomboon U, et al: Evaluation of orally administered antibiotics for treatment of upper respiratory infections in Thai children. J Pediatr 78: 772-778, 1971
- 7) van Buchem FL, et al: Therapy of acute otitis media: myringotomy, antibiotics, or neither? A double-blind study in children. Lancet 2: 883-887, 1981
- 8) Garbutt JM, et al: A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. Pediatrics 107: 619-625, 2001
- 9) Bass JW, et al: Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. Pediatr Infect Dis J 12: 466-473, 1993
- 10) 西村龍夫, 他: 小児科開業医で経験した occult bacteremia 23 例の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 109: 623-629, 2005
- 11) 生方公子, 他: 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *S. pneumoniae* の分子疫学解析 日本化学療法学会雑誌 51: 60-70, 2003
- 12) 生方公子, 他: 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *H. influenzae* の分子疫学解析 日本化学療法学会雑誌 50: 794-804, 2002
- 13) 林 達哉: 小児の上気道炎—薬剤耐性菌は減らせるか. 感染と抗菌薬 6: 379-385, 2003

* * *