

呼吸器感染症における抗菌薬の適正使用

宮下 修行

Appropriate Antibiotic Use for the Respiratory Tract Infections

Naoyuki MIYASHITA

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama 700-8505, Japan

(Received July 5, 2011)

Early appropriate antibiotic treatment is vital since respiratory tract infection (RTI) is a potentially fatal disease. Therefore, the Japanese Respiratory Society (JRS) provided four guidelines for the management of RTI in adults. The basic policy and main purposes of the JRS guidelines include; 1) prevention of bacterial resistance and 2) effective and long-term use of medical resources. The JRS guidelines have recommended the exclusion of potential and broad spectrum antibiotics from the list of first-choice drugs for empirical treatment. In addition, the JRS guidelines have recommended short-term usage of antibiotics of an appropriate dose.

Key words—respiratory tract infection; guideline; antibiotic resistance; community-acquired pneumonia; hospital-acquired pneumonia; de-escalation

1. はじめに

感染症診療に関するわが国の大きな問題点は、菌の抗菌薬耐性化が進んでいることで、このため、感染症診療に関する様々な手引きやガイドラインが公表された。その基本理念は「感染症の治療効果の向上や国民健康の増進に役立つこと」であるが、これに加え「菌の耐性化予防」や「医療資源の有効利用」が重要とされている。¹⁻³⁾ 感染症に対する治療は抗微生物薬の使用であるが、その不適切使用や乱用は耐性菌を出現させる。すなわち感染症をみた場合、抗菌力が強く、抗菌域の広い薬剤をエンピリック治療の第一選択薬とせず、まず抗菌薬の必要性を検討し、必要な場合は理論に則った抗菌薬を選択すべきである（疾患や発症場所、宿主状態などによって薬剤選択は異なる）。抗菌薬療法の基本は十分量を短期間使用することで、体内動態と薬剤特性を考慮した投与方法（PK/PD, pharmacokinetics/pharmacodynamics）が推奨されている。本稿ではガイドラ

インを中心とした呼吸器感染症診療の基本的考え方について紹介する。¹⁻³⁾

2. 系統だったアプローチによる抗菌薬選択

呼吸器感染症患者において、どのような手順で診断を進め、どの抗菌薬を選択するか。日本呼吸器学会（JRS）ガイドラインの特徴の1つは、フローチャートによる肺炎診療の簡易化であり、市中肺炎では5つ、院内肺炎では3つのステップで抗菌薬選択に至る。

2-1. 市中肺炎の基本的アプローチ 市中肺炎診療の5つのステップを Fig. 1 に示す¹⁾：①重症度の分類⇒②治療場所の決定⇒③微生物学的検査（原因菌推定時は⑤へ）⇒④細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別⇒⑤抗菌薬の選択（危険因子に応じて）。これらのステップは極めて簡便で施設によって差はあるが、早期に抗菌薬の選択ができる。

抗菌薬の選択に際し最も重要な点は、宿主状態の把握である。すなわち5つのステップの中でもステップ①を誤ると患者の予後が大きく異なる。理想的な重症度分類は患者の生命予後とよく相関するもので、米国感染症学会（IDSA）/米国胸部学会（ATS）コンセンサス・ガイドラインではPORT重症度指標（PSI, Pneumonia Severity Index）を推奨してい

川崎医科大学内科（〒700-8505 岡山市北区中山下 2-1-80）

現所属：同総合内科学1

e-mail: nao@med.kawasaki-m.ac.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウムS01で発表したものを中心に記述したものである。

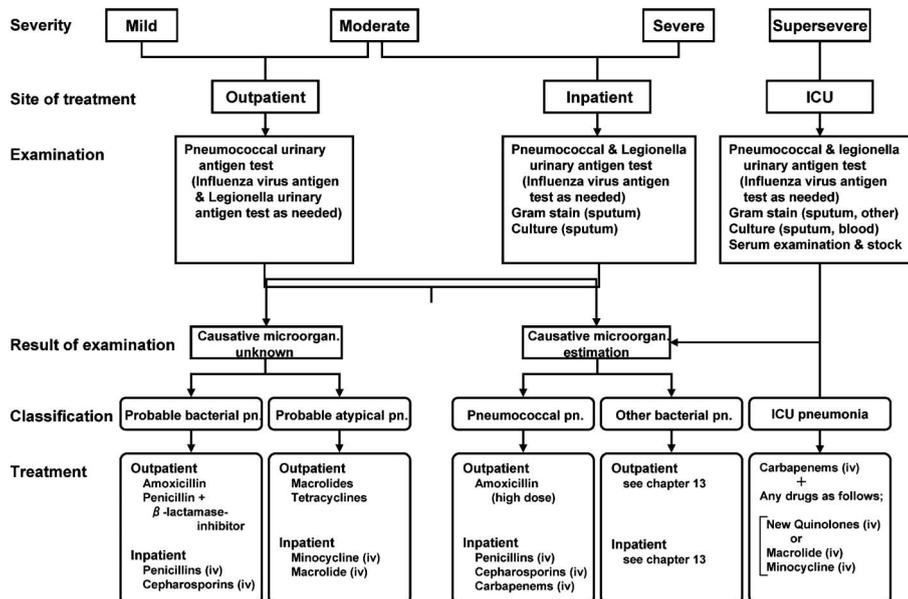


Fig. 1. Flowchart for the Initial Treatment in the Japanese Respiratory Society Community-acquired Pneumonia

る.⁴⁾ 本指標は計 20 項目の肺炎予後予測因子を点数化し、危険度（肺炎予後）を算出するものである。本指標は死亡率からみた肺炎予後評価としては極めて有用だが、項目数が多く一般外来では煩雑で不向きとされる。一方、英国胸部学会（BTS）では肺炎予後予測スコアとして CURB65 score（CURB65）を推奨している。本スコアは簡便な 5 項目（意識状態、BUN 値、呼吸数、血圧、年齢）からなり、PORT 重症度指標とほぼ同等の有用性が示されている。⁴⁾ このため IDSA/ATS ガイドラインでも PSI とともに CURB65 も推奨している。⁴⁾ JRS のガイドラインでは一般臨床医が使用できるように考慮されたことから、より簡便な CURB65 を基に作成された A-DROP システム（A-DROP）を推奨している（Fig. 2）。¹⁾ A-DROP では 5 項目の有無によって軽症、中等症、重症、超重症と判定するが、CURB65 に比べ呼吸因子と年齢因子が変更されている。わが国では呼吸数を測定する習慣に乏しく、疫学的に男 70 歳、女 75 歳を超えると死亡率が高くなることから設定されたが、概ね重症度と予後の良好な相関が得られている。われわれが市中肺炎を対象に A-DROP、CURB65、PSI での比較検討した結果、A-DROP の ROC curve の評価が最も劣り、現行の重症度分類の改訂が必要である。

2-2. 院内肺炎の基本的アプローチ ATS と IDSA 合同委員会は 2005 年、「成人院内肺炎、人工

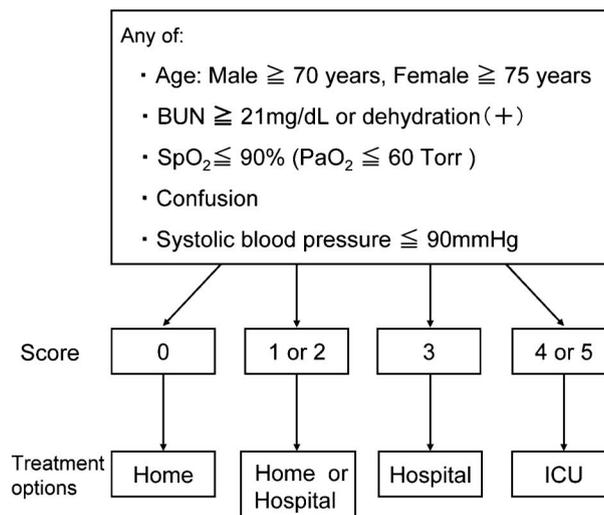


Fig. 2. Clinical Severity Assessment and Initial Site of Treatment in the Japanese Respiratory Society Community-acquired Pneumonia

呼吸関連肺炎及び医療ケア関連肺炎のためのガイドライン」を発表し、⁵⁾ その簡便さと抗菌薬の使い方が大きな特徴である。ATS/IDSA の基本理念は、「できるだけ早期に適切な抗菌薬を開始し、効果が十分に発揮される適量で最小限の期間で行われるべきである」としている。全例において下気道から検体採取し、定量的あるいは半定量的に培養することを原則として、Fig. 3 にしたがったエンピリック治療を行う。⁵⁾ 肺炎の重症度には関係なく、早期（入

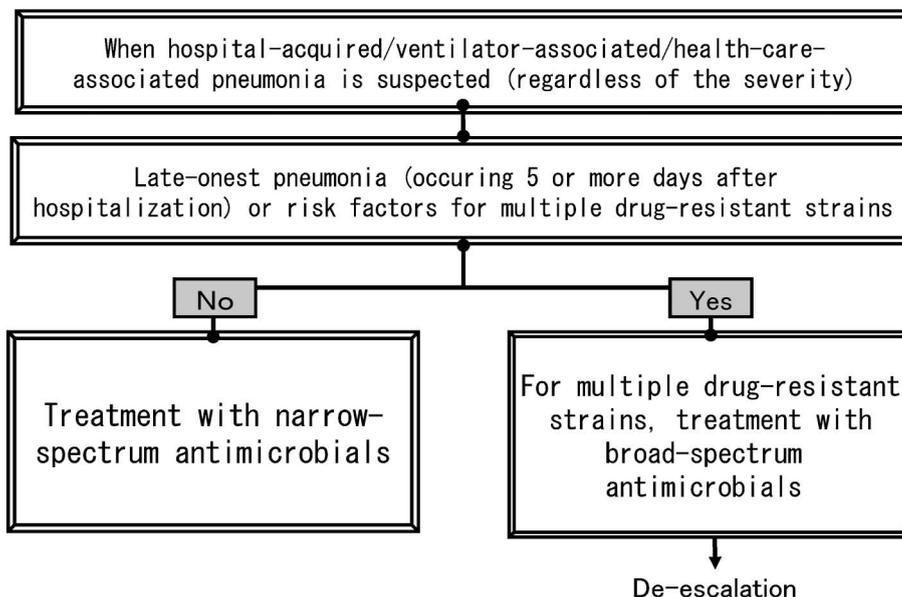


Fig. 3. Early Treatment Algorithm in the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America Hospital-acquired Pneumonia Guidelines

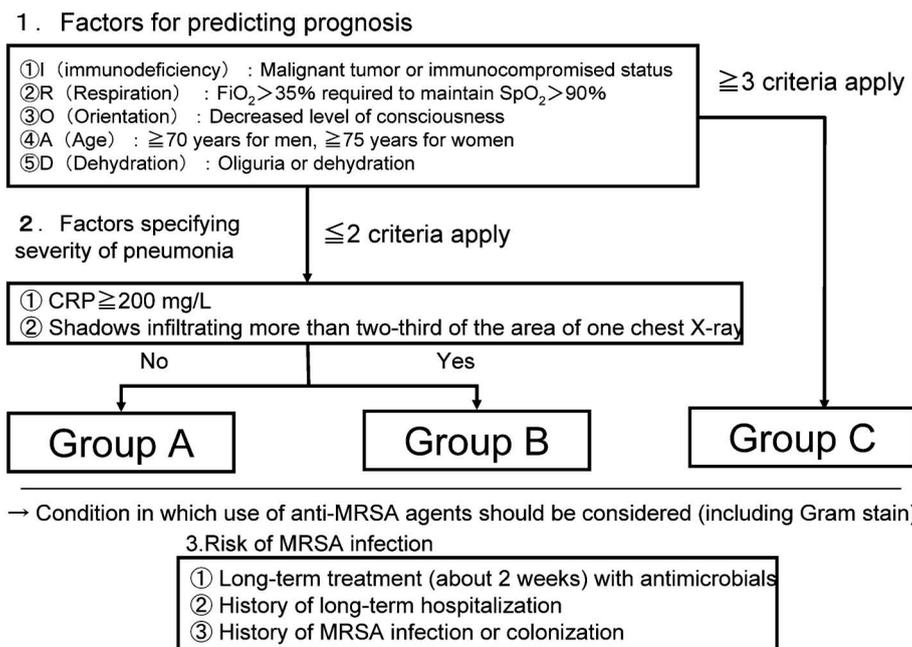


Fig. 4. Treatment Algorithm in the Japanese Respiratory Society Hospital-acquired Pneumonia Guidelines

院後 5 日未満) とそれ以降の晩期に分けて、また多剤耐性菌の危険因子の有無から、狭域か広域スペクトル抗菌薬を開始する方針をとっている。⁵⁾

わが国では院内肺炎ガイドライン検証試験における第一選択薬の有効率に影響する因子と、30 日後の生命予後に影響する因子を別に多量ロジスティック解析し、それらを基に予後不良か否かを判定し、

次に抗菌薬が効き難い要素を感染症重篤の要素と読み替えて、肺炎重症度として判断する二段階評価で患者群を 3 群に分類している (Fig. 4)。^{6,7)} すなわち予後不良と判断される患者は直ちに C 群に分類され、強力なエンピリック治療を推奨する。次に予後不良とされなかった患者のうち重症肺炎と考えられたものは B 群とし、C 群に準ずる強力な治療とし

た。また、予後もよく重症とされなかった患者群は A 群でありエンピリック治療は行うが、B、C 群よりは抗菌スペクトルの限定された経験的治療を推薦している。MRSA については A-C 群のいずれにおいても関与の可能性があり MRSA 感染のリスク因子を別に定め、リスクありの場合抗 MRSA 薬を追加する。

3. 欧米と異なった市中肺炎診療の工夫

市中肺炎で最も頻度の高い原因菌は肺炎球菌であり、ときに肺炎は重症化し致命的となる。したがって市中肺炎のエンピリック治療において最も考慮すべきは肺炎球菌性肺炎と言える。肺炎球菌に対する抗菌薬の選択に際し、日本と欧米で大きく異なる点は薬剤耐性が進んでいることであり、わが国では肺炎球菌に対しマクロライド系やテトラサイクリン系薬を使用することが困難な状況にある。これらの事実から JRS では、抗菌薬の選択に際し市中肺炎を非定型肺炎と細菌性肺炎の 2 つに分けて、両群を鑑別するための項目と基準を設けた (Fig. 5)。¹⁾ この鑑別方法は簡便であるのに加え、いくつかの前向き臨床研究でも有用性が証明されているが、^{8,9)} この方法も様々な欠点のあることが判明している。例えばクラミジア肺炎、高齢者マイコプラズマ肺炎、重症マイコプラズマ肺炎と細菌性肺炎の混合感染の場合鑑別が困難であり、次回の改定へ向けて鑑別項目の必要性が議論されると思う。¹⁰⁻¹²⁾

4. 微生物検査法～その有用性と限界を考える

4-1. 微生物学的検査を行うべき症例とは 微生物検査で原因菌を推定することができれば、狭域

1. Age <60 years old
2. No or mild co-morbidity
3. Paroxysmal cough
4. Poor chest physical examination
5. No expectoration or
No pathogens in rapid diagnostic tests
6. WBC count <10,000/mm³

Differential diagnosis	Atypical susp.	Bacterial susp.
1 ~ 5, 5 items	≥ 3 parameter	≤ 2 parameter
1 ~ 6, 6 items	≥ 4 parameter	≤ 3 parameter

Fig. 5. Differential Diagnosis of Atypical Pneumonia and Bacterial Pneumonia in the Japanese Respiratory Society Community-acquired Pneumonia

で有効な抗菌薬を選択することができ、耐性菌蔓延の抑止につながる。しかし、呼吸器感染症における原因微生物の検出率は低く治療に影響することが少ないことから、血液や喀痰培養検査など一般的な検査をルチーンに行うことは疑問がもたれている。事実、市中肺炎診断法に関する無作為対照試験では、標的治療群とエンピリック治療群で死亡率及び入院期間に差がない結果となっている。

一方、微生物学的検査は治療に大きな影響を与える可能性があり、またガイドラインに使用される抗菌薬の感受性動向など疫学的側面からも重要である。したがって、IDSA/ATS ガイドラインでは、検査結果で抗菌薬を変更する可能性がある場合や、検出率が高い患者に対して検査を行うことを強く推奨し、その適応集団と推奨検査を以下のように示している (Table 1)。⁴⁾

- ① 経験的 (エンピリック) 治療法を大きく変更させる特定の病原体が臨床的、疫学的情報に基づき疑われる市中肺炎患者では、それを対象とした検査を行う (強い推奨)。
- ② 外来の市中肺炎患者に対する病原体同定のための検査は任意である (中等度の推奨)。
- ③ Table 1 に記載された臨床的適応のある入院患者から培養検査用の血液、及び染色と培養検査用の喀痰を治療前に採取する。それ以外の患者では任意である (中等度の推奨)。
- ④ 良質の検体が得られ、採取、輸送、処理が適切に行える場合のみ治療前の喀痰グラム染色と培養検査を行う (中等度の推奨)。
- ⑤ 重症市中肺炎患者は、少なくとも培養検査用の血液を採取し、レジオネラ・ニューモフィラ及び肺炎球菌に対する尿中抗原検査を行い、培養検査用の喀痰を採取する。挿管した患者からは気道吸引物を採取する (中等度の推奨)。

一方、院内肺炎では微生物学的検査が抗菌薬の変更や中止に大きな影響を与えるため、適切な検査を実施する。臨床経過の評価は 48-72 時間目に行い、経過が不良な場合は治療開始前に実施した培養検査の結果を確認し、原因菌と考えられる病原菌が得られた場合、それに応じて抗菌薬の変更などを行う。培養結果が得られなかった場合、抗菌薬の変更や非感染症の可能性も含めて鑑別診断を改めて行うなどの対応が必要である。臨床経過が良好で培養結果も

Table 1. Clinical Indications for More Extensive Diagnostic Testing in the Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society Community-acquired Pneumonia Guidelines

Indication	Blood culture	Sputum culture	<i>Legionella</i> UAT	Pneumococcal UAT	Other
Intensive care unit admission	X	X	X	X	X ^a
Failure of outpatient antibiotic tx		X	X	X	
Cavity infiltrates	X	X			X ^b
Leukopenia	X			X	
Active alcohol abuse	X	X	X	X	
Chronic severe liver disease	X			X	
Severe obstructive lung disease		X			
Asplenia (anatomic or functional)	X			X	
Recent travel (within past 2 weeks)			X		X ^c
Positive <i>Legionella</i> UAT result		X ^d	NA		
Positive pneumococcal UAT result	X	X		NA	
Pleural effusion	X	X	X	X	X ^e

^a Endotracheal aspirate if intubated, possibly bronchoscopy or nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage. ^b Fungal and tuberculosis cultures. ^c See Table 8 in ref. 4) for details. ^d Special media for *Legionella*. ^e Thoracentesis and pleural fluid cultures.

適切に得られた場合、抗菌薬療法を De-escalation するか、中止することも検討する (Fig. 3)。De-escalation とは経験的治療として開始した抗菌薬の併用中止、抗菌薬の変更、投与量減量などで下方修正することで、耐性化防止や医療経済的観点から推奨されるものである。⁴⁾ 培養結果が陰性の場合、抗菌薬療法が必要か否かを検討する。

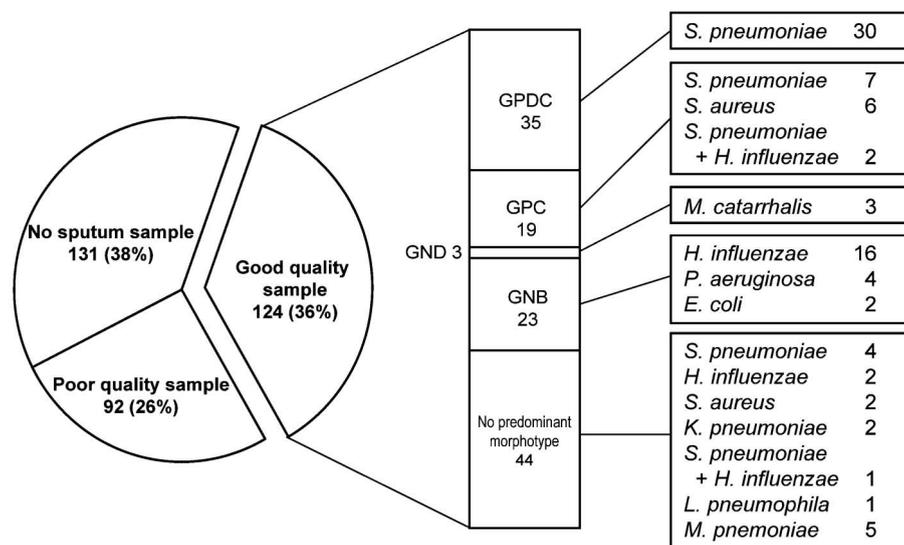
4-2. グラム染色は本当に有用か グラム染色は迅速で経済的に優れた検査法であり、pathogen specific な抗菌薬を選択できることで耐性菌出現の抑制にもつながる。中でも重症 COPD 患者やアルコール依存者は、緑膿菌やその他のグラム陰性桿菌の代表的な危険因子であり、喀痰グラム染色は有用である。このため、多くの基幹病院や大学病院で学生や研修医にグラム染色の施行を推奨している。しかし、喀痰のグラム染色や培養検査の検出率は施設間によって大きく異なる。これは検体採取、輸送、迅速な処理、細胞学的基準の適切な利用、前抗菌薬使用の有無、結果の解釈力など様々な過程に大きく影響されるためである。特に入院時に喀痰排出のできない患者が 40% 以上存在し、さらに喀痰が得られても良質の検体でなければ正確な結果は得られない。¹³⁾ また、抗菌薬開始後に得た検体の信頼性は低く、慎重な解釈が必要となる。これらグラム染色に与える様々な因子のため、メタ解析では良質の検体が得られた患者数や最終結果を考慮すると、検出率の低いことを報告している。われわれの研究でも、

347 例の市中肺炎入院患者で良質の検体が得られグラム染色で有意な菌が観察されたのはわずか 23% にすぎず (Fig. 6)、さらにその評価は観察医によって大きく異なっていた。¹³⁾

すなわち、グラム染色はすべての医療施設や呼吸器感染症患者に推奨すべきでなく、その位置づけは患者背景と治療の設定によって異なる。また、グラム染色の施行者と評価者によっても解釈が大きく異なるため、卒前卒後の感染症学教育 (抗菌薬使用教育) の充実が今後の重要な課題である。

5. 耐性菌の出現抑止を目指した抗菌薬療法

抗菌薬投与は「早期に、適切な抗菌薬を適切な投与量と投与期間」が原則である。抗菌薬の早期投与は死亡率の低下と相関し、かつ平均入院期間の短縮にもつながるため、JRS では受診後 4 時間以内の抗菌薬投与を推奨している。¹⁾ 一方、IDSA/ATS ガイドラインでは抗菌薬の初回投与までの特定の時間枠を設定せず、救急外来で初回投与を行うべきとしている。⁴⁾ また耐性菌抑制のためには抗菌薬を漫然と長期間使用しないことが重要 (短期間の治療は耐性菌の誘導を抑制する) で、効果判定時期と判定項目、抗菌薬終了時期の目安を示し、治療期間の短縮を推奨している。¹⁾ しかし高齢者肺炎においては、発熱が軽微な症例や白血球数増多がみられない、CRP が陰性化しない、胸部 X 線上の陰影が遷延する症例があり、これらの指標が使えない場合もある。このような場合には臨床的効果を優先し抗菌薬



GPDC, gram-positive diplococci; GPC, gram-positive cocci; GND, gram-negative diplococci; GNB, gram-negative bacilli.

Fig. 6. Results of Sputum Gram Stain and Culture in 347 Patients Hospitalized for Community-acquired Pneumonia

の投与終了時期を判定しなければならない。

投与方法については、従来の薬剤感受性を中心とする考え方のみでなく、体内動態と薬剤特性を考えた投与方法 (PK/PD 理論) が推奨されている。時間依存性に抗菌活性を発揮する β -ラクタム系抗菌薬は time above MIC を超える時間を長くすることが良好な治療効果を生み、一方、キノロン系薬やアミノグリコシド系薬などは濃度依存性に効果がみられる。このように薬剤特性に合わせた投与方法を選択することで、有効性を増すことが期待されている。

2008 年に改定された院内肺炎ガイドラインの大きな特徴の 1 つは、抗菌薬の推奨を抗菌薬のグループ名ではなく代表的薬剤名を示し、投与量と投与方法を具体的に示した点である。²⁾ これはわが国で同種同効薬が数多く存在することへの対応で、同種同効薬と言えどもかならずしも期待できる効果や安全性は同一ではなく、最も院内肺炎治療に適している代表的薬剤として選択した結果である。また耐性化が進む現在において耐性菌感染症を治療するため、これ以上の耐性菌増加を阻止する狙いがある。その際、勘案されたのは抗菌活性と PK/PD 理論による有効性の裏付けなどである。ただし副作用や施設毎の採用抗菌薬の違いなどで、第一推奨薬が使用できないことも想定され、代替薬として類似の抗菌薬をいくつか提示している。²⁾

6. 抗菌薬の必要性を考える

「耐性菌は抗菌薬の使用量に相関して増加する」といった事実を考慮した場合、わが国では決して適正抗菌薬使用が実施されていないのが現状である。すなわち、抗菌薬を必要としない症例に抗菌薬投与が行われていることも大きな問題と言える。例えばかぜ症候群を病原微生物側から考えた場合、抗菌薬の適応は非定型病原体 (マイコプラズマやクラミジアなど) や細菌感染症であり、ウイルス感染症は適応外疾患である。新しい微生物学的検査が開発される以前のかぜ症候群に関する報告では、その原因はウイルス感染とされてきた。すなわち、かぜ症候群には抗菌薬が不要となる。しかし、かぜ症候群の大半は本当にウイルス感染なのか？ 残念ながらすべての微生物を最新の同じ検査方法で検討した case-control study の報告はない。これは細菌、非定型病原体、ウイルスの性状や感染様式に起因するもので、検出法と陽性解釈が異なってくるためである。ただし、かぜ症候群は self-limited disease でありウイルス以外の病原微生物が関与しても自然治癒する。すなわち抗菌薬の投与の有無は予後に大きな影響をおよぼさない。抗菌薬使用の利点は周囲の人への感染を防止し拡大を防ぐことである。

一方、疾患側から考えた場合、抗菌薬の適応は顔面痛を伴う急性鼻・副鼻腔炎と溶連菌性咽頭炎であ

る。非特異的上気道炎あるいは急性気管支炎は原則として適応にならない。

7. おわりに

従来、わが国では呼吸器感染症、中でも肺炎診療は主に入院治療が一般的であった。しかし、新しい抗菌薬や診断試薬の開発はめざましく、医療費削減（医療費の適正化）の社会的要請から今後は欧米と同様に外来治療がさらに推進され、入院期間の短縮が求められていく。これに加え、耐性菌の出現や蔓延を抑止するための適性抗菌薬使用を考慮しなければならぬ。その対策として、医療の効率化と質の向上を目標としたガイドラインは貴重な参考資料となるであろう。

REFERENCES

- 1) “The JRS Guidelines for the Management of Community-acquired Pneumonia in Adults,” ed. by the Committee for the JRS Guidelines for the Management of Community-acquired Pneumonia, The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2007.
- 2) “The JRS Guidelines for the Management of Hospital-acquired Pneumonia in Adults,” ed. by the Committee for the JRS Guidelines for the Management of Respiratory Infections, The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2008.
- 3) “The JRS Guidelines for the Management of Respiratory Tract Infection,” ed. by the Committee for the JRS Guidelines for the Management of Respiratory Infections, The Japanese Respiratory Society, Tokyo, 2003.
- 4) Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A., Bartlett J. G., Campbell G. D., Dean N. C., Dowell S. F., File T. M. Jr., Musher D. M., Niderman M. S., Torres A., Whitney C. G., *Clin. Infect. Dis.*, **44**(Suppl. 2), S27-S72 (2007).
- 5) American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **171**, 388-416 (2005).
- 6) Watanabe A., Yanagihara K., Kohno S., Matsushima T., HAP study group, *Intern. Med.*, **47**, 245-254 (2008).
- 7) Seki M., Watanabe A., Mikasa K., Kadota J., Kohno S., *Respirology*, **13**, 880-885 (2008).
- 8) Miyashita N., Fukano H., Yoshida K., Niki Y., Matsushima T., *Respir. Med.*, **98**, 952-960 (2004).
- 9) Ishida T., Miyashita N., Nakahama C., *Respirology*, **12**, 104-110 (2007).
- 10) Miyashita N., Obase Y., Ouchi K., Kawasaki K., Kawai Y., Kobashi Y., Oka M., *J. Med. Microbiol.*, **56**, 1625-1629 (2007).
- 11) Miyashita N., Ouchi K., Kawasaki K., Oda K., Kawai Y., Shimizu H., Kobashi Y., Oka M., *Med. Sci. Monit.*, **14**, CR387-391 (2008).
- 12) Miyashita N., Sugiu T., Kawai K., Oda K., Yamaguchi T., Ouchi K., Kobashi Y., Oka M., *BMC Med. Imaging*, **9**, 7 (2009).
- 13) Miyashita N., Shimizu H., Ouchi K., Kawasaki K., Kawai Y., Obase Y., Kobashi Y., Oka M., *Med. Sci. Monit.*, **14**, CR171-176 (2008).