

小児感染症における抗菌薬の適正使用 —耐性菌を増やさないための世界戦略—

Judicious Use of Antibiotics for Pediatric Infection

—Global Strategies to Prevent the Increase of Bacterial Resistance—



尾内 一信

Kazunobu OUCHI

小児科領域における抗菌薬療法の基本は、小児の特殊性に配慮しながら感染症の原因菌を想定し、感受性のある抗菌薬を投与することである。近年の原因菌の耐性化が著しいため、感受性動向を把握しながら抗菌薬の選択し、PK/PD に基づいた抗菌薬療法を心がけることが重要である。できるだけ迅速診断法やCBC、CRPなどの簡易検査を活用して鑑別診断に努める。また個々の症例には、最新のガイドラインを参考にして治療することが現実的である。今後、急性疾患の抗菌薬は利益が小さいことから、新規抗菌薬の開発があまり期待できない。今ある抗菌薬を大事に最大限活用するために、有効かつ耐性菌を増やさない抗菌薬療法すなわち抗菌薬の適正使用に心掛けることが重要である。

Principle of antimicrobial therapy in children is to select and use the most sensitive antibiotics supposing the causative organism under special characteristics of children. Resistant organisms have been increasing these days, so it is very important for us to use proper antibiotics under considering the trends of antimicrobial susceptibility and PK/PD. We are careful to use antibiotics based on proper differential diagnosis exploiting rapid diagnose tests, CBC, CRP and so on. The most practical manner for judicious antibiotic use is to follow the newly revised guidelines for treating each patient. Under considering shortage of new antimicrobial agents in the future, we must keep judicious antibiotic use for maximum effect and long life span of antimicrobial agents.

はじめに

近年世界中で薬剤耐性菌が増加し、特にNDM-1など抗菌薬の効果がほとんど期待できない状況が病院内ばかりでなく市中においてもしばしば報告されるようになった。この状況は、まさに人類の危機である。世界で耐性菌の分布状況は異なり、抗菌薬の使用量の多い国では耐性菌の発生率も高いという報告がある^[1]。スペイン、フランス、米国、ポルトガル、ギリシャは抗菌薬の使用量が多く耐性菌の発生率も高い。一方、ノルウェイ、オランダ、デンマーク、スウェーデン、ドイツは抗菌薬の使用量の少なく耐性菌の発生率も低い。概して東アジア、東南アジアは、日本も含めて耐性菌が多い地域である^[2] (Figure 1)。市中の薬剤耐性化に対しては、院内感染対策で重要な手洗いなどの対策は無意味であり、抗菌薬の適正使用のみが重要である (Figure 2)。このような耐性菌時代に立ち向かうために、抗菌薬の適正使用という感染症治療の基本戦略を再考してみた。

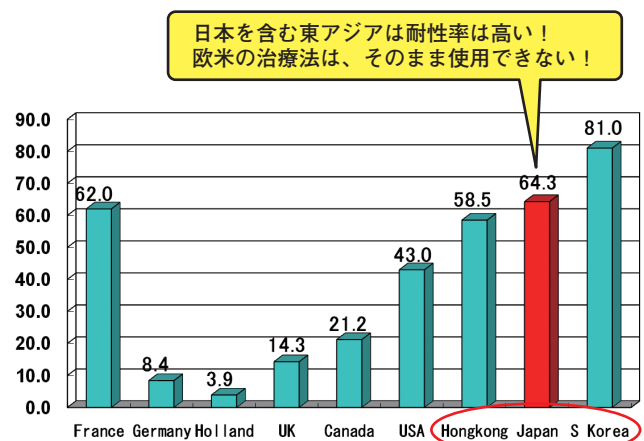


Figure 1 世界の肺炎球菌国別ペニシリン低感受性率^[1]
Penicillin G susceptibility interpretative criteria: susceptible, ≤ 0.06 mg/L; intermediate, 0.12-1 mg/L; resistant, ≥ 2 mg/L
Felmingham D, et al. J AntiMicrob Chemother 2002; 50(Suppl. S1): 25-37

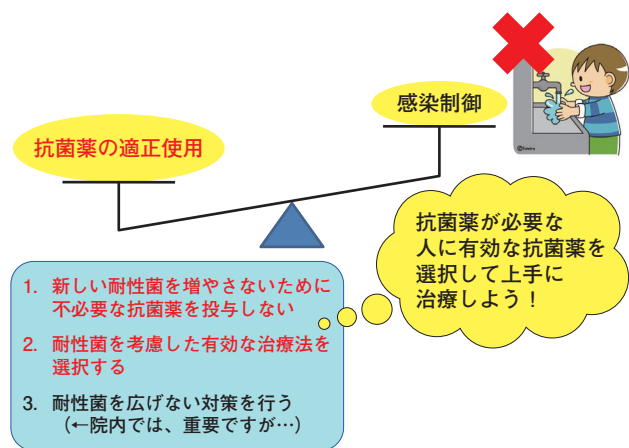


Figure 2 市中細菌の耐性菌対策

抗菌薬の適正使用の基本的事項

適切な病型診断と原因微生物の推定をしよう

もっとも重要な基本事項であるが、小児感染症に対して抗菌薬治療を考慮する場合、細菌の関与を強く疑う適切な病型診断とその病型の原因となる細菌の推定がもっとも重要である。必要に応じて迅速診断を活用することも非常に重要である。たとえば、迅速検査キットを使用して、A群β溶血性連鎖球菌の場合はペニシリン系抗菌薬、インフルエンザウイルスの場合は抗インフルエンザ薬を、原因に合わせた選択する。迅速検査キットで診断がつかない場合には、WBCとCRPなどの簡便な検査をする事で、ウイルス感染症と細菌感染症を大まかに鑑別することで、抗菌薬の適正使用が可能である。

小児では年齢によって原因微生物がしばしば異なる場合があるため、常に患者さんの年齢を考慮する必要がある。また、ウイルス感染症などに不必要な抗菌薬を投与しないという意識が重要である。このためには、細菌感染症とウイルス感染症を鑑別するために、CBC、CRPなどの簡易検査を活用して鑑別診断に努めることが重要である。すなわち、

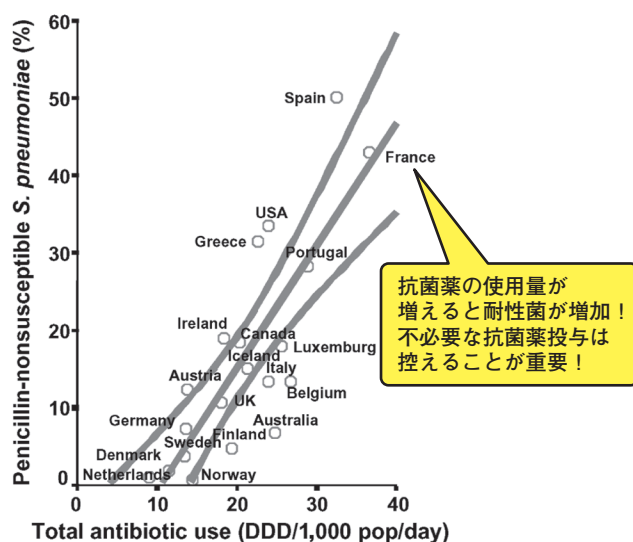


Figure 4 抗菌薬使用量と肺炎球菌の耐性化^[2]

細菌感染症の場合にはWBCなかでも好中球の上昇とCRPの上昇を認める。ウイルス感染の場合には、WBCなかでも好中球とCRPが健康時に比較して上昇する場合があるが、WBCは13,000/ μ L、好中球は7,000/ μ L、CRPは3 mg/dLをカットオフ値として、これらの値以下のことが多いので、細菌感染症とウイルス感染症を鑑別可能である (Figure 3)^[3]。また、WBCとCRPの2項目を測定することで、細菌感染症の場合における感染時期を推測することも可能である。WBCが高くCRPが低い場合は感染の初期、WBCが低くCRPが高い場合は感染の後期であることが推定できることが報告されている^[4]。このことは、CRPが感染後産生されるまでに12時間かかるが、白血球の場合には脾臓など網内系に蓄えられており、血中に数時間で動員されるからである^[5]。

不必要な抗菌薬を投与しない

抗菌薬の投与量と耐性菌の発生率の間には正の相関関係を認めることから、抗菌薬投与量が増すと耐性菌が増える事は明らかである (Figure 4)^[1]。抗菌薬が必要な患者だけに

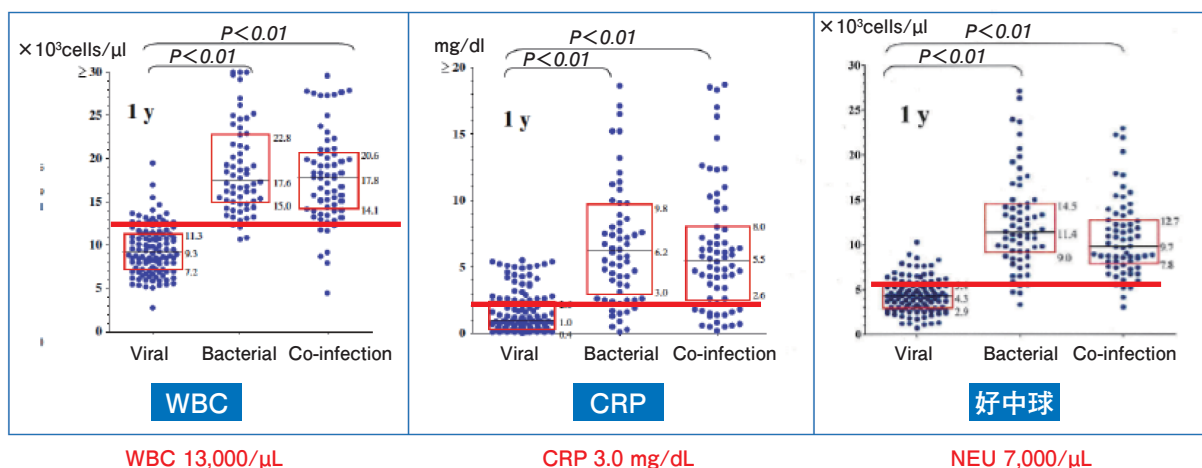


Figure 3 ウイルス感染と細菌感染の鑑別

T.Okada et.al, A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 18: 832-840, 2012

Table 1 各種抗菌薬の薬効予測パラメータ

薬効予測パラメータ	T>MIC	AUC/MIC	Cmax/MIC
抗菌薬	ペニシリン セフェム カルバペナム	キノロン系薬 リネゾイド マクロライド ケトライド アジスロマイシン	キノロン系薬 アミノ配糖体
抗菌特性	時間依存型	濃度依存型	濃度依存型
治療上の目標	有効濃度維持 時間延長	曝露量 最大化	曝露濃度 最大化

Drusano & Craig. J Chemother 1997; 9: 38-44
 Drusano et al. Clin Microbiol Infect 1998;4(Suppl. 2): S27-41
 Vesga et al. 37th ICAAC 1997
 Andes & Craig: Antimicrob Agents Chemother 2002: 46
 Vogelman et al: J Infect Dis 1988: 158: 831-847

抗菌薬投与を行うことが、感染症治療の原則である。細菌感染症には抗菌薬を投与するが、ウイルス感染症には抗菌薬は効果がないので、投与しない。同じ患者さんが、中耳炎の治療中に風邪を引いた場合など、複数の診療科を受診している場合、小児科と耳鼻科からそれぞれ薬が処方されるケースがあるが、同じ臨床効果の薬が処方されているケースがあるので、薬剤部などで総合的に評価する必要がある。

薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) を考慮して

抗菌薬療法を心掛けよう

抗菌薬治療の効果を反映する指標として、近年薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) を組み合わせた PK/PD が近年注目を集めている。抗菌力、薬物動態、組織移行、薬剤感受性などを総合的に把握し、治療効果に影響するマーカーを明らかにする試みである。PK/PD の検討により、投与量が重要な薬剤、投与回数が重要な薬剤が明らかとなった。小児科領域で汎用される β -ラクタム薬は、時間依存性殺菌作用で持続効果短いため1回投与量を減らして投与回数を増やすと効果が増す。濃度依存性殺菌作用で持続効果が長いキノロン系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬などは、投与回数を減らして1回投与量を増やすと効果が増す (Table 1)。アモキシシリンの高用量・短期間投与のほうが、コンプライアンスも高いし、耐性化率も低い結果が報告されている^[6]。AMPCにおいても、セフジトレンピボキシルにおいても高用量を作用させた方が、耐性株を選択する濃度にさらされる時間が短くなる。つまり、 β -ラクタム系薬でも高用量短期間治療のほうが耐性菌の選択を抑制する。

所定の投与期間を守る

過去の比較試験の研究からそれぞれの感染症病型には、必要な投与期間が大まかに決まっている。この期間も踏まえて治療すると投与期間が短いことで予想される再発や、投与期間が長いことで予想される不必要な抗菌薬の投与に伴う耐性菌の増加を防ぐことができる。しかしながら、患者さんは熱が下がるなどして症状が軽減すると服用を止めてしまう場合が多く、医師の期待通りにはなっていないこと

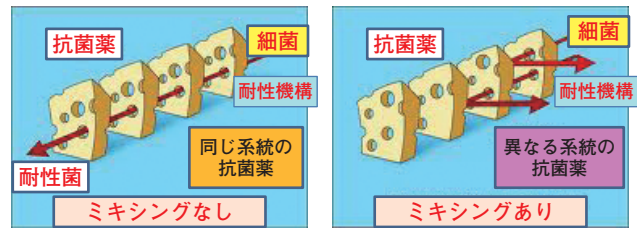


Figure 5 ミキシングの耐性菌抑制機構

が多い。オランダのように抗菌薬をなかなか処方してもらえない国では、薬の服用率が高く、最後まで服用しない患者さんの率は10%しかない。日本は最後まで抗菌薬を服用しない率が34%と高く、再発している患者が多いことが推定される^[7]。

抗菌薬のミキシングを心掛けよう

同じ薬剤ばかりを使用すると耐性菌を誘導しやすいことが報告されている (Figure 5)。とくに抗菌薬の使用制限が多い小児科領域では、使用できる抗菌薬が限られているため注意が必要である。抗菌薬の選択をする場合、前回使用された抗菌薬と異なった作用機序の抗菌薬の使用 (いわゆるミキシング) を意識することが重要である。例えば、ペニシリン系、セフェム系のような同じ系統の抗菌薬ばかり使用すると耐性菌が出来やすくなるので、キノロン系、テトラサイクリン系のような異なる系統の抗菌薬も適度に使用したほうが耐性菌の発生率は減少する。また、肺炎マイコプラズマ感染症を治療する場合、無効の場合には他のマクロライド系に変更するのではなくニューキノロン系のトスフロキサシン小児用製剤やテトラサイクリン系抗菌薬に変更することが望ましい。

ガイドラインを参考にしよう

年々変化する耐性菌動向の把握、新しい抗菌薬、PK/PD、ミキシングなどを常に把握することは、感染症を専門にしている小児科医でもなかなか困難である。これらの情報に精通した感染症専門家が集まり、エビデンスを整理して作成し、頻回に改訂されているガイドラインを参考に治療することは、非常に理にかなっている。

川崎医大附属病院では、ガイドライン導入前には初期抗菌薬を変更する率が10%程度ありましたが、ガイドライン導入後は0%と初期治療がすべて成功しました。このようにガイドラインを参考に治療すると治療不成功が少なくなりますので、感染症が専門でない先生方にも日常診療で使って頂きたい。先進国の小児肺炎診療ガイドラインを比較した。英国と米国のガイドラインの問題点は、喀痰培養をしないで血液培養で評価するためデータの乏しい英国では、医療費を削減するため、X線、CBC、CRPなどの検査をしないで、高熱が続くと自動的に抗菌薬を投与する。米国ではX線、CRP、CBCなどの検査はするが、血液培養の結果をも

とにして治療方針を決めている。血液培養と喀痰培養の結果は全く異なっているので、血液培養の結果だけで治療方針を決めるのは問題である。日本では、千葉大学の上原すず子先生が考案された喀痰採取法が使用されているので、日本のガイドラインのほうが優れていると言える。

日本の小児呼吸器診療ガイドラインが2004、2007、2011年に改訂されている。2007年のガイドラインには、小児市中肺炎の重症度分類にCRPと好中球が使用されていたが、2011年のガイドラインでは、重症度分類にWBCとCRPを削除した。夜間に好中球、CRPを検査できるところが少なかった事がその理由である。最近では、CBCとCRPを同時に測定可能な装置が、市中の診療所でも普及してきているので、CBCとCRPの価値を再考すべき時期が来ていると考えている。

日本版敗血症診療ガイドラインには、抗菌薬の投与時間の遅れが死亡率を上げることが示されており^[8]、抗菌薬の適正使用にこだわることで、細菌感染症などで本当に抗菌薬を投与しなければならない患者さんへの抗菌薬の投与が遅れることも問題視されている。また、日本版敗血症診療ガイドラインでは、SRISの診断には白血球数が推奨されており、補助的指標としてCRPが含まれている。発熱患者が来院した時の原因を、臨床所見だけから判断するのは難しく、プロカルシトニンのような免疫検査項目の場合には、採血してから結果が報告されるまでの時間が長いことから、測定結果が報告されるまでの時間が短く、看護師・医師などでもベッドサイドで簡単に検査可能な装置の活用が望まれる。

おわりに

抗菌薬を大事に最大限活用するために、有効かつ耐性菌を増やさない抗菌薬療法すなわち抗菌薬の適正使用に心掛けたい。そのためには、1. 適切な病型診断と原因微生物の推定 2. 不必要な抗菌薬を投与しない 3. 薬物動態(PK)／薬力学(PD)に基づいた投与量、投与回数の設定 4. 所定の投与期間を守る 5. 抗菌薬のミキシングを行うなどを常に意識しながら、個々の症例にはガイドラインに基づいた治療を行うことが重要である。

適切な病型診断と原因微生物の推定するために、細菌感染症とウイルス感染症を大まかに鑑別することが重要である。そのためには、CBC、CRPなどの簡易検査を活用して鑑別診断に努めることが重要である。最近では、CBCとCRPを同時に測定可能な装置が、市中の診療所でも普及してきているので、抗菌薬の適正使用のために必要な検査がベッドサイドで可能な時代になってきたことは、新規抗菌薬の開発が少なくなっており、今ある抗菌薬を大事に使用しなければならない現状を踏まえると福音であると考えられる。

参考文献

- [1] Albrich WC, et al. Emerg Infect Dis 2004
- [2] Felmingham D, et al. J AntiMicrob Chemother 2002; 50(Suppl. S1): 25-37
- [3] T.Okada et.al, A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 18: 832-840, 2012
- [4] 鈴江純史：小児実地医療においてCRPとWBCを診療時に即時測定する効果と意義, Readout 19 :68-73
- [5] 杉山庸子, 齊藤憲祐：全血微量検体を用いた血算とCRPの同時迅速測定, 生物試料分析 33(3)2010
- [6] Schrag SJ JAMA 2001;286:49
- [7] COMPLY Study 2005
- [8] 日集中医誌 2013 ; 20 : 124-73



尾内 一信

Kazunobu OUCHI

川崎医科大学 医学部臨床医学
小児科学講座
教授