

## 第 43 回日本小児感染症学会教育講演

## 小児呼吸器感染症ガイドライン：小児

尾 内 一 信\*

**要旨** 小児肺炎に関して、下気道の原因微生物データに基づいた世界で唯一のガイドラインである小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 が改訂された。2007 年以降の耐性菌動向の変化や新規小児用抗菌薬の上市を考慮して、現時点の最新情報に基づいて改訂されている。今後もよりよいガイドラインを作成するために、皆様方の貴重なご意見をいただき GL2014 の大幅な改訂（予定）に反映していきたいので、ぜひとも忌憚のないご意見をうかがいたい。

## I. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン刊行の経緯

小児の呼吸器感染症 up to date というテーマで、小児呼吸器感染症診療ガイドライン刊行の経緯と小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 改訂のポイントについて述べてい。小児呼吸器感染症診療ガイドラインは、日本小児呼吸器疾患学会と日本小児感染症学会の両学会からガイドライン作成委員が選ばれ、2004 年に作成委員の総意に基づき出版された (GL2004)<sup>1)</sup>。小児肺炎に関しては、洗浄喀痰培養データ、すなわち下気道の原因微生物データに基づいた世界初の呼吸器感染症診療ガイドラインである。小児を対象とした呼吸器感染症診療ガイドラインが出版される背景には、1980 年代から耐性菌が年々増加し、さらに新たな抗菌薬の開発が期待できない背景を考慮し、今までに増して抗菌薬の適正使用が求められる状況にあった。また、耐性菌の増加に伴い、耐性菌感染に対して有効かつ適切な抗菌薬療法の推奨が必要とされた。欧米の小児肺炎のガイドラインや治療指針は、喀痰培養を使用せず、主に血液培養のデータ

に基づいている。したがって、小児肺炎の主要な原因菌である無莢膜型インフルエンザ菌は通常血液培養陽性とならないために、その関与は全く考慮していない。このように欧米のガイドラインや治療指針は明らかに不十分かつ不満足なものであった。GL2004 出版後に、臨床現場から多くの先生方のご意見をいただき、さらに耐性菌動向の変化、新規小児用抗菌薬の上市を考慮し、2007 年に第 2 版 (GL2007)、そして今回第 3 版 (GL2011) が出版された (図)<sup>2,3)</sup>。本稿では、GL2011 改訂のポイントと、最後に海外のガイドラインとの比較について概説する。

## II. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 の改訂のポイント

## 1. 上気道炎

ガイドライン作成委員会は、初版の GL2004 から変わらずペニシリン系抗菌薬の推奨に重きを置いている。A 群連鎖球菌による咽頭・扁桃炎では、メタアナリシスのデータに基づきセフェム系抗菌薬 5 日間投与も推奨しているが、ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬である立場を変えていない (表

\* 川崎医科大学小児科学講座 Kazunobu Ouchi  
〔〒 701-0192 倉敷市松島 577〕



GL2004

GL2007

GL2011

図 小児呼吸器感染症診療ガイドライン表紙の変遷

表 1 A 群溶血性連鎖球菌による咽頭・扁桃炎の抗菌薬療法

1. 推奨される抗菌薬療法	
バイシリン G	5万単位/kg/日, 分3~4, 10日間
アモキシシリン	30~50 mg/kg/日, 分2~3, 10日間
セフジニル	9~18 mg/kg/日, 分2~3, 5日間
セフトレニボキシル	9 mg/kg/日, 分3, 5日間
セフカベンピボキシル	9 mg/kg/日, 分3, 5日間
セフトラムピボキシル	9~18 mg/kg/日, 分3, 5日間
2. ペニシリンアレルギーがある場合の処方例	
エリスロマイシン	40 mg/kg/日, 分2~4, 10日間
クラリスロマイシン	10~15 mg/kg/日, 分2~3, 10日間
アジスロマイシン	10 mg/kg/日, 分1, 3日間

- ・基本的には、ペニシリン系抗菌薬が第一選択である。
- ・海外では、アモキシシリン 50 mg/kg/日, 分1, 10日間が有用との報告がある。
- ・アモキシシリン 100 mg/kg/日, 分2, 5日間の試みもある。
- ・セフェム系薬による治療は、除菌効果に優れるとの報告があるが、異論もある。
- ・アモキシシリン・クラブラン酸 96.4 mg/kg/日, 分2, 3日間の試みもある。

- ・わが国においては、マクロライド耐性菌の分離頻度が高く、注意を要する。

## 1).

## 2. 肺炎の重症度分類の変更

GL2011で最も大きな変更点は、肺炎の重症度分類と肺炎の原因不明時の初期抗菌薬療法である。肺炎の重症度に関しては、GL2004から肺炎の重症度が、担当医の評価よりも検査値によって

表 2 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011の小児市中肺炎重症度の判定基準

	軽症	中等症	重症
全身状態	良好		不良
チアノーゼ	なし		あり
呼吸数*1	正常		多呼吸
努力呼吸 (呻吟, 鼻翼呼吸, 陥没呼吸)	なし		あり
胸部 X 線での陰影	一側肺の 1/3 以下		一側肺の 2/3 以上
胸水	なし		あり
SpO <sub>2</sub>	>96%		<90%*2
循環不全	なし		あり*2
人工呼吸管理	不要		必要*2
判定基準	上記すべてを満たす	軽症でも重症でもない場合	*2: いずれか一つを満たす
治療場所	外来	一般病棟	ICU

\*1: 年齢別呼吸数 (回/分): 新生児<60, 乳児<50, 幼児<40, 学童<30

重症に判定されるケースが多いことが指摘されていた。GL2011では、好中球数とCRP値を重症度判定に用いないこととした(表2)。この重症度分類の変更によりGL2004, GL2007に比べてGL2011では外来で治療可能な軽症例が増加した。川崎医科大学附属病院のGL2007の中等症ないし重症の入院例を検討したところ、約20%が軽症と判定された。

## 3. 肺炎の原因不明時の初期治療 (表3)

5歳以下の肺炎に対する原因不明時の初期抗菌薬治療については、外来治療可能な軽症例を「通常の感染」と「耐性菌感染が疑われる場合」に分けた。「耐性菌感染が疑われる場合」は、PK/PD目標値から高用量の抗菌薬治療が必要と考えている(表4)<sup>4,5)</sup>。「耐性菌感染が疑われる場合」とは、過去のエビデンスに基づき、①2歳以下、②抗菌薬の前投与(2週間以内)、③中耳炎の合併、④肺炎・中耳炎反復の既往歴、の4項目のいずれかを満たす場合とした。耐性菌感染が疑われる所見として、保育園通園歴がよく報告されているが、保育園通園歴はこれら4項目と関連しており、単独のファクターではなかった。さらに、高用量の

表 3 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 の小児肺炎に対する原因微生物不明時の初期抗菌薬療法

主な治療場所	重症度	2カ月～5歳 <sup>※1,2,7</sup>	6歳以上
外来	軽症	AMPC po or SBTPC po or 広域セフェム po <sup>※3</sup>	マクロライド po or テトラサイクリン po <sup>※6</sup>
		耐性菌感染が疑われる場合 <sup>※4</sup> ① AMPC 増量 po or CVA/AMPC po or 広域セフェム 増量 po <sup>※3</sup> ② <sup>※5</sup> TBPM-PI po or TFLX po	
入院	中等症	ABPC iv or SBT/ABPC iv or PIPC iv or 広域セフェム iv <sup>※3</sup>	① ABPC iv or SBT/ABPC iv or PIPC iv or 広域セフェム iv <sup>※3</sup> ② マクロライド po/div or テトラサイクリン po/div <sup>※6</sup> → ① または ② 単独あるいは ①② 併用
ICU	重症	カルバペネム div or TAZ/PIPC iv/div <sup>※8</sup>	

○原因菌判明時に適切な抗菌薬に変更

※1: トラコーマ・クラミジア感染が考えられるとき、マクロライド系薬を併用

※2: マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染症が強く疑われるとき、マクロライド系薬を併用

※3: 肺炎球菌、インフルエンザ菌に抗菌力が優れているもの

代表経口薬: CDTR-PI, CFPN-PI, CFTM-PI 代表注射薬: CTRX, CTX

※4: ① 2歳以下, ② 抗菌薬の前投与 (2週間以内), ③ 中耳炎の合併, ④ 肺炎・中耳炎反復の既往歴

※5: 本欄 ① の治療を過去に受けているにもかかわらず発症・再発・再燃したなど, 他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用

※6: 8歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る

※7: 原則 1歳未満は入院

※8: レジオネラ症が否定できない場合はマクロライド系薬 po/div を併用する

po: 経口, iv: 静注, div: 点滴静注

抗菌薬療法を過去に受けているにもかかわらず発症・再発・再燃したなど, 他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例には, 新規経口抗菌薬 テビペネム・ピボキシル, トスフロキサシンの使用を推奨している。テビペネム・ピボキシルとトスフロキサシンは, 入院治療が必要な GL2011 の中等症に対しても高い有効性が期待できるため採用した。5歳以上の軽症肺炎の初期治療は, GL2007 と同様にマクロライド系抗菌薬, あるいはテトラサイクリン系抗菌薬 (8歳以上) を推奨している。一般病棟への入院が必要な中等症肺炎と ICU 管理が必要な重症肺炎の初期治療は, GL2007 とほぼ同様である。

#### 4. マクロライド耐性マイコプラズマ感染症

2000年以降マクロライド耐性マイコプラズマが増加している。マクロライド感受性であれば最も効果があるのはマクロライド系抗菌薬であるた

め, GL2011 でもマクロライド系抗菌薬をマイコプラズマ感染症の第一選択薬として推奨している。マクロライド系抗菌薬を投与後 48 時間以内に解熱しない場合はマクロライド耐性の可能性が高く, トスフロキサシンあるいはミノサイクリン (8歳以上) の使用を推奨している。トスフロキサシンが認可されていなかった GL2007 では, ミノサイクリンのみを推奨していたが, ミノサイクリンは 8歳未満の小児には歯牙や骨の副反応を考慮すると使用しにくいいため, ミノサイクリンと同等の効果が期待できるトスフロキサシンの推奨を追加した。トスフロキサシン小児用製剤は小児用に開発された初めてのレスピラトリーキノロン系薬であり, 適応症は肺炎, 中耳炎, 炭疽病とコレラである。残念ながら, 適応菌種にマイコプラズマはないが, マイコプラズマ肺炎に対する有効性はガイドライン委員会で確認している (表 5)。

表 4 肺炎球菌・インフルエンザ菌の耐性化と PK/PD 目標値

	AMPC	AMPC/CVA	CDTR-PI	CFTM-PI	CFPN-PI	TBPM-PI	TFLX
PK/PD 目標	%T>MIC=30		%T>MIC=40			AUCf/MIC	
常用量 目標 MIC	5.3		0.88	0.67	0.5	1	0.5
高用量 目標 MIC	8.2	8.2	1.6	1.6	1	—	—
肺炎球菌 MIC80	2	2	0.25	0.5	0.5	0.06	0.125
PISP+PRSP MIC80	2	2	0.5	1	1	0.06	0.125
インフルエンザ菌 MIC80	4	4	0.25	1	2	0.5	0.0078
BLNAIL+BALNAR+ BLPAR MIC80	8	8	0.25	1	2	0.5	0.0078

(小児科領域耐性菌研究会 2007, 文献 4, 5 より作成)

表 5 マイコプラズマ肺炎に対する小児呼吸器  
感染症診療ガイドライン 2011 の推奨薬

第一選択	第二選択 (マクロライド治療で 48 時 間以上の発熱持続)
クラリスロマイシン アジスロマイシン ロキタマイシン エリスロマイシン	トスフロキサシン ミノサイクリン (8 歳以上)

表 6 TDM (Therapeutic Drug Monitoring) 基  
準値 (μg/mL)

		GM	AMK	TOB	ABK	VCM	TEIC
一般的 治療濃 度	ピーク	5~12	20~30	5~12	9~20		
	トラフ	<2	<10	<2	<2	10~20	10~20
治療域 濃度	ピーク	12≦	35≦	12≦		60~80≦	
	トラフ	2≦	10≦	2≦	2≦	30≦	60≦

5. 新規乳幼児ワクチンと抗インフルエンザ薬  
新規乳幼児ワクチンである Hib ワクチンと 7 価結合型肺炎球菌ワクチンは、呼吸器感染症の主要起因菌であるインフルエンザ菌と肺炎球菌を予防するワクチンであり、耐性菌対策の一環としても重要であるため、これらのワクチンの接種を推奨している。新規インフルエンザ薬ラニナミビル、ペラミビルについては、2010/11 シーズンから小児にも使用できるようになったが、小児における安全性が十分には検討されていないと判断し、GL2011 では小児への積極的な使用を推奨していない。

## 6. その他の改訂内容

肺炎クラミジアと百日咳の急性感染症診断基準、基礎疾患のある肺炎の診断と治療、高病原性

トリインフルエンザ、インフルエンザ A/H1N1 (2009)、麻疹の定期接種と届け出、小児結核の診断と治療、小児市中呼吸器感染症原因微生物の耐性化、アミノグリコシド、抗 MRSA 薬の薬物濃度モニタリングの推奨値などについて、最新のデータに更新した。MRSA 薬の薬物濃度モニタリングの推奨値は以前と大きく変更されているので、ぜひ確認していただきたい (表 6)。

## 7. 海外のガイドラインとの比較

2011 年、米国感染症学会と米国小児感染症学会は、初めて小児肺炎診療ガイドラインを出版した<sup>6)</sup>。ガイドラインの原因不明時初期治療の特徴は、5 歳未満と 5 歳以上、外来と入院、細菌性、非定型菌性、インフルエンザ性別に推奨薬が決められている (表 7, 8)。米国で多い CA-MRSA 肺

表 7 PIDS & IDSA 小児肺炎診療ガイドライン：外来での原因不明時の初期治療

	細菌性疑い	非定型菌疑い	インフルエンザ疑い
3カ月～4歳	AMPC po*	AZM po	Oseltamivir po
	CVA/AMPC po**	CAM po or EM po	
5歳以上	AMPC po* (+AZM po or CAM po S/O atypical pathogen)	AZM po	Oseltamivir po or Zanamivir pi (≥7y)
	CVA/AMPC po**	CAM po or EM po or DOXY po (≥7y)	Peramivir iv or Oseltamivir iv or Zanamivir iv

AMPC po\* : 90 mg/kg/d, 分3, CVA/AMPC po\*\* : 96.4 mg/kg/d, 分2

表 8 PIDS & IDSA 小児肺炎診療ガイドライン：入院での原因不明時の初期治療

	細菌性疑い	非定型菌疑い	インフルエンザ疑い
Hib ワクチンと PCV7 ワクチン既接種 + PRSP 少ない地域	ABPC iv or PcG iv	AZM iv (+β-lactam iv for S/ O bacteria)	Oseltamivir po or Zanamivir pi (≥7y)
	CTR iv or CTX iv (+VCM or CLDM for S/ O CA-MRSA)	CAM iv or EM iv or DOXY iv (≥7y) or LVFX iv (elderly)	Peramivir iv or Oseltamivir iv or Zanamivir iv
Hib ワクチンと PCV7 ワクチン未接種 + PRSP 多い地域	CTR iv or CTX iv (+VCM iv or CLDM iv for S/O CA-MRSA)	AZM iv (±β-lactam iv)	Oseltamivir po or Zanamivir pi (≥7y)
	LVFX iv (+VCM iv or CLDM iv for S/O CA-MRSA)	CAM iv or EM iv or DOXY iv (≥7y) or LVFX iv (elderly)	Peramivir iv or Oseltamivir iv or Zanamivir iv

炎を考慮し、重症例に対しバンコマイシンを推奨している点を除いて、推奨薬は GL2011 と類似している。しかし、細菌性、非定型菌性、インフルエンザ性の鑑別法が記載されていないため、臨床現場において混乱が生じる可能性が高い。さらに冒頭で言及したように、喀痰培養による下気道の原因菌データがないため、エビデンスが不足していることが明記されている。

### 最後に

GL2011 の主な改訂ポイントは、上記のように  
① 小児肺炎原因菌不明時の抗菌薬の選択 (新規経口抗菌薬テビペネム・ピボキシル、トスフロキサシンの位置づけ)、② 小児肺炎重症度分類の改訂、

③ 抗インフルエンザ薬の選択 (新規インフルエンザ薬の位置づけ)、④ 新規乳幼児ワクチンの推奨、⑤ マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の治療、⑥ その他の最新情報のアップデートである。本ガイドラインは、小児の呼吸器感染症に関する最新データに基づいて作成されている。皆様に日常診療の一助として活用していただければ、作成委員一同このうえない喜びである。今後もよりよいガイドラインを作成するために皆様方の貴重なご意見をいただき、今後の大幅な GL2014 改訂(予定)に反映していきたいので、ぜひとも忌憚のないご意見をうかがいたい。

## 文 献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004(上原すゞ子, 砂川慶介監修). 協和企画, 東京, 2004
- 2) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007(上原すゞ子, 砂川慶介監修). 協和企画, 東京, 2007
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011(尾内一信, 黒崎知道, 岡田賢司監修). 協和企画, 東京, 2011
- 4) Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, et al : Nationwide survey of the development of drug-resistance in pediatric field : drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. J Infect Chemother 15 : 396-401, 2009
- 5) Sakata H, Toyonaga Y, Sato Y, et al : Nationwide survey of the development of drug-resistance in pediatric field : drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan. J Infect Chemother 15 : 402-409, 2009
- 6) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al : The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age : Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 301 : e1-52, 2011

\* \* \*