

## 第 40 回日本小児感染症学会 ミート・ザ・エキスパート

## プライマリケアにおける抗菌薬の使い方

西村直子\*

**要旨** 近年、耐性菌の増加が問題となっており、小児科のプライマリケアにおいても、抗菌薬の適正使用に留意して感染症診療を行う必要がある。特に、診療機会の多い気道感染症の多くはウイルス性であり、年齢、患者背景、症状、経過、身体所見、検査所見などからウイルス性か非ウイルス性を判断し、抗菌薬を必要とする患者へのみ投与することを心がけなければならない。そのためには、日頃から起因病原体の検出状況や分離菌の薬剤感受性の動向を把握しておくことが大切である。

## はじめに

小児科日常診療において、感染症は最も遭遇する頻度の高い疾患である。ウイルス性のことが多いが、非ウイルス性と思われる場合には、年齢、患者背景、症状、経過、身体所見、検査所見から原因菌を絞り込み、薬剤感受性の動向なども考慮して抗菌薬療法を開始する。その後、病状や検査結果から初期治療の選択が正しかったかどうか判断し、治療継続の適否を決定する。最近、抗菌薬の適正使用が叫ばれているが、適正使用は安全かつ確実に治療することであり、耐性菌の増加防止にもつながる。小児においてもメチシリン耐性黄色ブドウ球菌やペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP)、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 ( $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR) などの存在を無視できない状況にあり、それら耐性菌の増加を食い止めるには、抗菌薬の使用を必要最小限に減らすことが大切である。

本稿では、日常診療で最も患者数の多い小児気道感染症について、当こども医療センターの調査成績を示しながら抗菌薬の基本的な使い方を解説する。

## I. 咽頭扁桃炎

咽頭扁桃炎の多くはウイルス性であり、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス、EBウイルスなどが原因となる。細菌性では、A 群溶血性レンサ球菌 (Group A *Streptococcus*: GAS) が最も重要であり、小児急性咽頭炎の 15~30% を占めるとされている<sup>1)</sup>。その他の原因菌として C 群および G 群溶血性レンサ球菌、嫌気性菌、ジフテリア菌があげられる。黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌も咽頭から分離されることがあるが、咽頭扁桃炎の起因病原体としての意義は明確でない。ウイルス性咽頭炎と GAS 感染症との鑑別には、それぞれに特徴的な臨床症状や咽頭所見を理解しておくことが必要であり、確定診断は迅速診断キットを用いた抗原検出や咽頭培養検査による。一般

**Key words**: プライマリケア, 抗菌薬療法, 気道感染症, 抗菌薬感受性, 耐性菌

\* 江南厚生病院こども医療センター Naoko Nishimura  
〔〒483-8704 江南市高屋町大松原 137〕

に、結膜炎、鼻汁、咳、嘔声、筋痛、下痢などを伴う場合は、ウイルス性が疑われる。

GAS 咽頭扁桃炎は、11～3月の冬と4～6月の初夏に多く、4～6歳に好発する。突然に発症する咽頭痛、発熱の他、頭痛、吐き気、嘔吐、腹痛を伴うこともある<sup>2)</sup>。身体所見では、咽頭扁桃の高度な発赤、前頸部リンパ節の圧痛・腫脹が特徴的である。口蓋垂の発赤・腫脹、口蓋の点状出血斑、いちご舌、発疹なども GAS 感染症を疑う所見である。当院で2006年に行った前方視的調査 (n=258) では、発熱 ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )、発疹、咽頭痛、いちご舌、頸部リンパ節腫脹の発現頻度は、それぞれ 88.0%、34.9%、40.3%、41.1%、51.2%であった。

GAS 咽頭扁桃炎に対する抗菌薬療法は、benzylpenicillin (PCG) または amoxicillin (AMPC) 10日間投与が第一選択である。ペニシリンアレルギーがある場合には、セフェム系あるいはマクロライド系抗菌薬を用いる。ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系抗菌薬に対する感受性は良好であり、耐性株を認めていない<sup>3)</sup>。マクロライド系抗菌薬に対する耐性株の増加には注意が必要である。2006年の調査では、erythromycin (EM)、clarithromycin (CAM) に対してそれぞれ 19.6%、clindamycin (CLDM) に対し 3.2%、minocycline (MINO) に対し 11.6%、norfloxacin (NFLX) に対して 27.6%が耐性であった。EM に対する耐性率は、1996～1997年 (n=431) 8.6%<sup>4)</sup>、2001～2002年 (n=317) 13.6%<sup>5)</sup>、2003～2004年 (n=295) 20.0%<sup>6)</sup>、2006年 (n=438) 19.6%<sup>3)</sup>と増加していた。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007<sup>7)</sup>では、GAS 咽頭扁桃炎の治療にセフェム系抗菌薬短期療法が追加された。ただし、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、異論もあると併記されている。Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) 5日間投与法と AMPC 10日間投与法との比較検討<sup>8)</sup>では、CDTR-PI 群の 99.0%、AMPC 群の 100%が投与中または投与直後に除菌を確認できた。治療開始後4週以内の再罹患例を CDTR-PI 群の 7.8%、AMPC 群の 9.7%に認めたが、両群間に有意差はなく、CDTR-PI 5日間投与

法の有効性は AMPC 10日間投与法と同等であった。

## II. 下気道感染症

小児下気道感染症の主要原因菌は、インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラキセラ・カタラーリスである。近年、黄色ブドウ球菌の関与する頻度は少ない。年長児では、肺炎マイコプラズマや肺炎クラミジアによる肺炎が多い。これらを考慮して、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007<sup>7)</sup>では、軽症肺炎の初期経口抗菌薬療法を2カ月～5歳では AMPC±clavulanic acid (CVA) or sultamicillin (SBTPC) あるいは広域セフェム [CDTR-PI, cefcapene pivoxil (CFPN-PI), ceftoram pivoxil (CFTM-PI)], 6歳以上でマクロライドあるいはテトラサイクリンを推奨している。中等症～重症肺炎の場合、ampicillin (ABPC) ±sulbactam (SBT) or piperacillin (PIPC) あるいは広域セフェム [ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX)] の経静脈投与を行い、6歳以上ではマクロライドあるいはテトラサイクリンを併用する。原因菌判明時には、薬剤感受性や薬物動態を考慮して抗菌薬を選択することになるが、日頃から原因菌の分離状況や薬剤感受性の動向を把握しておくことが重要である。

### 1. インフルエンザ菌

小児気道感染症患者から分離されたインフルエンザ菌に関する調査成績<sup>9-11)</sup>では、b型 (*Haemophilus influenzae* type b : Hib) の分離率は1999年 (n=282) の 6.7%から2004～2005年 (n=489) の 14.5%に増加した。インフルエンザ菌のβ-ラクタマーゼ陽性率は 8.9%から 3.3%に減少し、β-ラクタマーゼ産生株の分離頻度は低かった。一方、BLNAR 率は 12.8%から 42.7%と大幅に増加しており、Hib の BLNAR 率も 15.8%から 22.5%と増加した。本稿では、BLNAR の定義をβ-ラクタマーゼ非産生かつ ABPC の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC)  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  としているが、最近の基準では ABPC の MIC  $2\mu\text{g/ml}$  を中間感受性、MIC  $\geq 4\mu\text{g/ml}$  を耐性と規定されている。小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007<sup>7)</sup>では、中間感受性株に対する初期治療は AMPC 内服または ABPC 静注で対応可能としてい

表 1 小児上気道感染症【江南厚生病院抗菌薬療法ガイドライン 2009】

疾患名	起因病原体	第一選択薬	第二選択薬	備考
咽頭・扁桃炎 <sup>7)</sup>	経験的治療	a) 経口抗菌薬: AMPC, AMPC/CVA, CFDN, CDTR, CPDX, CFTM, CFPN		一般にはウイルス感染が多い。細菌感染では A 群溶連菌が重要。
		b) 注射薬: ペニシリン剤; ABPC, ASPC, 第 2 または 3 世代セフェム剤; CMZ, CTM, CTRX, CTX		
A 群溶連菌	PCG または AMPC, 10 日間内服 CDTR <sup>8)</sup> , CFPN, CFTM, 5 日間内服 尿検査のフォローは週 1 回 1 カ月間		ペニシリンアレルギーの場合, EM, CAM, AZM, CLDM を投与 IPM/CS, PAMP/BP の感受性も良好 <sup>2)</sup>	マクロライド耐性株が増加しているので注意が必要。 耐性率: EM 20%, CAM 20%, CLDM 3%, MINO 12% <sup>3)</sup>
			AMPC/CVA, CDTR, CFPN, CFTM, 10 日間	再排菌例では $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の共存も考慮。
喉頭炎	多くがウイルス性, 原則的に抗菌薬は不要			重症例にはデキサメタゾン 0.2 mg/kg/回静注, 1 日 2 回
急性喉頭蓋炎	インフルエンザ菌 b 型	CTRX, CTX, MEPM, PIPC/TAZ		血液培養で Hib 陽性を証明。 咽頭培養は行わない。
百日咳	百日咳菌	抗菌薬開始前に必ず百日咳菌鼻汁培養を行う。	百日咳凝集素価による血清診断* 1) ベア血清で山口株の陽転または 4 倍以上の上昇, 2) シングル血清で山口株が 40 倍以上 (DPT ワクチン接種者では 320 倍以上または山口株/東浜株比が 4 倍以上)	
		a) 経口抗菌薬: EM 40~50 mg/kg/日, 14 日間	CAM, 7 日間, AZM, 3 日間	百日咳患者からの菌分離率 38%* 患者数は増加傾向, 1 歳未満 31%*
		b) 注射薬: PIPC		

注) 用量・用法は小児薬用量の項を参照

(文献 2, 3, 7, 8); \*牛田 肇, 他: 日児誌 112: 1088-1093, 2008 より引用)

るが, 治療開始後の臨床経過には留意する必要がある。CTX, CTRX, CDTR-PI, azithromycin (AZM), NFLX には全株が感受性であった。

## 2. 肺炎球菌

肺炎球菌は, 冬季に多く分離され, 3 歳未満児からの分離が 53.3% を占めた (2002~2003 年, n=345)<sup>12)</sup>。9.9% が PRSP であり, ペニシリン中間耐性肺炎球菌 (penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PISP) を併せたペニシリン耐性率は 71.9% であった。ペニシリン耐性率は, 1997 年の調査成績 (n=51)<sup>13)</sup> (66.7%) よりわずかな増加にとどまっていた。体内動態を考慮すると, 通常量の AMPC 内服は PISP においても有効とされている。Panipenem/betamipron (PAMP/BP), imipenem/cilastatin (IPM/CS), faropenem (FRPM), CDTR-PI, vancomycin (VCM) の抗菌

力は良好 ( $MIC_{90} \leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ ) と考えられたが, マクロライド系抗菌薬および MINO には 80% 以上が耐性であった。

## 3. モラキセラ・カタラーリス

モラキセラ・カタラーリスは, 秋~冬季における下気道感染症の起因菌である。1 歳未満乳児からの分離が多く, 約半数は他の病原細菌との複数分離例であった<sup>14)</sup>。2000~2001 年 (n=77)<sup>15)</sup> および 2005~2006 年 (n=94)<sup>16)</sup> の両調査成績において, 全株が  $\beta$ -ラクタマーゼ陽性であった。CVA/AMPC, cefdinir (CFDN), CAM, AZM, MINO, levofloxacin (LVFX) の耐性株を認めなかったが, 実際の治療では, 同時に分離されることの多いインフルエンザ菌や肺炎球菌の薬剤感受性についても考慮した抗菌薬の選択が望ましい。

表 2 小児下気道感染症【江南厚生病院抗菌薬療法ガイドライン 2009】

疾患名	起因病原体	第一選択薬	第二選択薬	備考
気管支炎	主原因はウイルス感染で、細菌はそれに続く二次感染として関与。起因病原体・治療は肺炎の項を参照			
肺炎 <sup>7)</sup>	経験的治療	a) 経口抗菌薬：AMPC, AMPC/CVA, CDTR, CFTM, CFPN	年長児（6歳以上）では、マクロライド系を選択または併用	インフルエンザ菌、肺炎球菌、モラキセラ・カタラーリスが主要3菌種 効果判定は48～72時間後。抗菌薬投与期間は3～7日間程度（一般細菌では解熱後3日を目安）
		b) 注射薬：ペニシリン剤；ABPC, ASPC, ABPC/SBT, PIPC, PIPC/TAZ 第3世代セフェム剤；CTRX, CTX		
	インフルエンザ菌	a) 経口抗菌薬：AMPC*, AMPC/CVA**, CDTR, CFTM, CFPN		ABPC耐性菌46%（BLP3%, BLNAR43%）、BLNAR率が増加 <sup>10)</sup> Hibは15%を占め、BLP10%, BLNAR23% <sup>11)</sup>
		b) 注射薬：ABPC*, ABPC/SBT**, CTRX, CTX PIPC, PIPC/TAZ	BLPにはLMOX, CZOP, PAMP/BPの感受性良好 <sup>9)</sup>	*βラクタマーゼ陰性かつABPC-MIC≤2μg/mlの場合 **βラクタマーゼ陽性の場合
	肺炎球菌	a) 経口抗菌薬：AMPC*, CDTR, CFTM, CFPN, FRPM, AMPC/CVA		PC耐性菌は72%（PSSP28%, PISP62%, PRSP10%） <sup>12,†)</sup>
		b) 注射薬：ABPC*, PAMP/BP, MEPM, CTRX, CTX	VCM	
	モラキセラ・カタラーリス	a) 経口抗菌薬：AMPC/CVA, CAM, AZM	EM, CDTR, MINO（8歳以上）	インフルエンザ菌、肺炎球菌との複数分離例が45% <sup>14)</sup>
b) 注射薬：ABPC/SBT			100%βラクタマーゼ陽性 <sup>16)</sup>	
マイコプラズマ	EM, MDM, 14日間, CAM 10日間, AZM, 3日間	MINO（8歳以上）	肺炎入院例のうちMp肺炎は23%（45/194） 6歳未満9%（13/149）、6歳以上71%（32/45） <sup>17)</sup>	
クラミジア・ニューモニア	EM, MDM, 14日間, CAM 10日間, AZM, 3日間	MINO（8歳以上）	確定：シングル血清IgM≥1.10 ペア血清IgG≥1.35の上昇, IgA≥1.00の上昇 疑診：シングル血清IgG≥3.00, IgA≥3.00	

注) 用量・用法は小児薬用量の項を参照

(文献7, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17; † 中根一匡, 他: 医学検査53:940-945, 2004より引用)

#### 4. 肺炎マイコプラズマ

マイコプラズマ肺炎は、小児肺炎全体の23.2%、6歳以上の肺炎の71.1%を占めた（n=194）<sup>17)</sup>。学童では、まずマイコプラズマ肺炎を考慮すればよい。第一選択薬はマクロライド系抗菌薬である。第二選択薬であるMINOは、8歳未満の小児には、他の薬剤が使用できないか、無効の場合に限って使用する。マクロライド耐性肺炎マイコプラズマの存在が指摘されているが、われわれが2003～

2004年に分離できた13株はすべてEM, CAM, AZMに対し感受性であった<sup>17)</sup>。最近の臨床分離株の約15%がマクロライド耐性の遺伝子変異を有し、EMやCAMに対し高いMICを示すとされているため、今後の動向に注意が必要である。

#### ま と め

小児科のプライマリケアにおいて、発熱を主訴とする患者に対して抗菌薬の投与を行う機会は多

い、本当に必要とする患者に適切な抗菌薬を投与するためには、原因診断を積極的に行い、その結果を治療に生かす努力を惜しまないことである。

最後に、本稿のまとめとして江南厚生病院感染対策委員会発行「江南厚生病院抗菌薬療法ガイドライン 2009」の小児気道感染症の項を示す（表 1, 2）。既存の各種ガイドラインを参考にしながら、基本的には当こども医療センターの調査成績に基づいて独自に作成したものである。本誌読者の日常診療において少しでも参考になれば幸いである。

## 文 献

- 1) Gerber MA : Pharyngitis. Principles and practice of pediatric infectious diseases, 3rd ed (Long SS, Pickering LK, Prober CG eds.). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2008, 206-213
- 2) 河邊慎司, 他 : A 群レンサ球菌感染症の臨床的および細菌学的検討. 小児感染免疫 15 : 297-303, 2003
- 3) Funahashi K, et al : T serotypes and antimicrobial susceptibilities of Group A *Streptococcus* isolates from pediatric pharyngotonsillitis. Jpn J Infect Dis 61 : 454-456, 2008
- 4) 舟橋恵二, 他 : 当院小児科領域における A 群溶連菌の T 型別検出状況及び薬剤感受性について. 医学検査 47 : 1040-1043, 1998
- 5) 舟橋恵二, 他 : 当院小児科における A 群溶連菌の細菌学的検討. 医学検査 52 : 26-30, 2003
- 6) 舟橋恵二, 他 : 気道感染症の小児から分離された A 群溶連菌の細菌学的検討. 医学検査 54 : 1310-1315, 2005
- 7) 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, 協和企画, 東京, 2007
- 8) Ozaki T, et al : Five-day oral cefditoren pivoxil versus 10-day oral amoxicillin for pediatric group A streptococcal pharyngotonsillitis. J Infect Chemother 14 : 213-218, 2008
- 9) 舟橋恵二, 他 : 当院小児科より分離された *Haemophilus influenzae* の細菌学的検討. 医学検査 50 : 22-26, 2001
- 10) 舟橋恵二, 他 : 小児科領域における *Haemophilus influenzae* の細菌学的検討. 医学検査 55 : 911-916, 2006
- 11) 武藤太一朗, 他 : 小児科患者から分離された *Haemophilus influenzae* type b の検討. 小児感染免疫 20 : 28-32, 2008
- 12) 後藤研誠, 他 : 肺炎球菌が分離された小児気道感染症の臨床的および細菌学的検討. 小児感染免疫 16 : 261-267, 2004
- 13) 中根一匡, 他 : 当院小児科において分離された肺炎球菌の薬剤感受性について. 医学検査 48 : 1079-1082, 1999
- 14) 西村直子, 他 : *Moraxella catarrhalis* の臨床的および細菌学的検討. 小児感染免疫 14 : 324-330, 2002
- 15) 中根一匡, 他 : 当院小児科において分離された *Moraxella catarrhalis* の細菌学的検討. 医学検査 51 : 1391-1395, 2002
- 16) 中根一匡, 他 : 気道感染症の小児より分離された *Moraxella catarrhalis* の細菌学的検討. 医学検査 57 : 915-920, 2008
- 17) Ozaki T, et al : Utility of a rapid diagnosis kit for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children, and the antimicrobial susceptibility of the isolates. J Infect Chemother 13 : 204-207, 2007

\* \* \*