

第 45 回日本小児感染症学会教育講演

小児感染症における抗菌薬適正使用

—耐性菌を増やさないための考え方—

尾 内 一 信*

要旨 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、原因菌に対して感受性のある抗菌薬を必要な期間投与することである。また、抗菌薬を投与後適当な期間に有効性を評価することも重要である。近年は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をすることが重要である。できるだけ原因検索に努め、PK/PD に基づいた治療を心がける。個々の症例に対しては、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、新規抗菌薬の開発があまり期待できないため、今ある抗菌薬を大事にするために、耐性菌を増やさないように意識しながら常に抗菌薬の適正使用に心がけたい。

はじめに

小児は、出生から思春期までの発達過程を経るためさまざまな注意を必要とする。出生時 3 kg から 60 kg まで約 20 倍の差があるばかりでなく、発達過程で体内動態が大きく異なるため、薬剤の選択や投与量の決定には注意を要する。本稿では、発達に伴い変化する小児の特徴を考慮しながら、また近年は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、小児科領域感染症に対する実践的な抗菌薬の適正使用について概説する。

I. 適切な病型診断と原因微生物の推定が重要である

最も重要な基本事項であるが、小児の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

る細菌の推定が最も重要である。必要に応じて病原菌を確定診断できる迅速診断法を利用することも重要である。年齢によって原因微生物が異なることを常に意識する必要がある。また、ウイルス感染症など抗菌薬が不要の場合には、不必要な抗菌薬を投与しないという意識を常にもつことが重要である。

II. 原因細菌の薬剤感受性動向の把握が必要である

原因細菌の薬剤感受性は常に変化している。また、地域によって異なる場合もある。有効な抗菌薬を選択するために、常に全国あるいは地域の原因細菌の薬剤感受性サーベイランス情報に注視し、把握することが重要である。

Key words : 抗菌薬, 適正使用, 小児の特殊性, PK/PD, ガイドライン

* 川崎医科大学小児科学講座

[〒 701-0192 倉敷市松島 577]

III. 薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) の理解が必要である

抗菌薬治療の効果を反映する指標として、近年 PK と PD を組合せた PK/PD が注目を集めている。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 (図 1)。PK/PD の検討により、1 回投与量が重要な薬剤、1 日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が短いため、1 回投与量を減らして 1 日投与回数を増すと効果が増す。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、1 日投与回数を

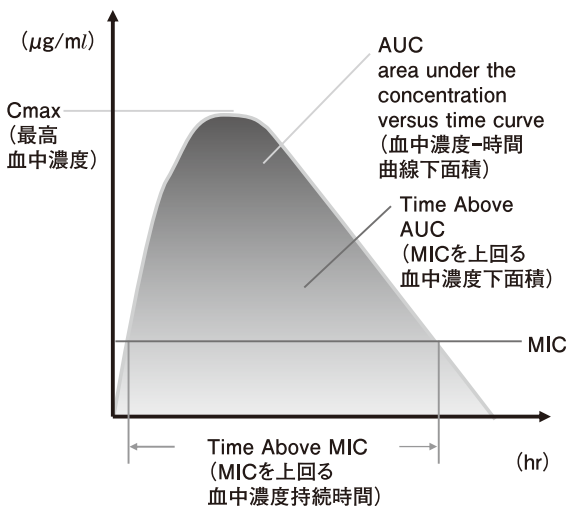


図 1 PK/PD パラメーター

減らして 1 回投与量を増やすと効果が増す (表)。

また、一般的に中耳炎より肺炎のほうが重症な感染症であるが、抗菌薬の組織移行は中耳腔のほうが肺組織よりも悪いため、肺炎より中耳炎のほうが高用量の抗菌薬投与が必要である。細菌性髄膜炎では、さらに抗菌薬の組織移行が乏しいため、最大用量の抗菌薬投与が必要である。

IV. 標準的な治療期間を遵守する

抗菌薬の標準的な治療期間は、病型や原因菌別に決まっている。治療期間が十分でないと再発したり、除菌ができなかったりする。患者や保護者は、症状が治まると自己判断で休薬する場合も多いため、一定の治療期間の重要性について十分に説明し、自己判断で休薬しないように啓発することに努めたい。

V. 抗菌薬治療開始前の検体採取が重要である

原因微生物が分離できると、薬剤感受性が判明し最も有効な治療薬が選択できる。小児では検体採取が難しい場合もあるが、可能な限り抗菌薬治療開始前に検体を採取することが重要である。

VI. 原因菌が特定できたら de-escalation する

原因菌が特定できたら、薬剤感受性報告を参考に抗菌薬を de-escalation する。広域な抗菌薬の投与を継続することは不必要であるばかりでなく、耐性菌を増加させる。

表 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 カルバパネム	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
効果を上げるための対応	投与回数を増やす	1 回投与量を増やす	1 回投与量を増やす

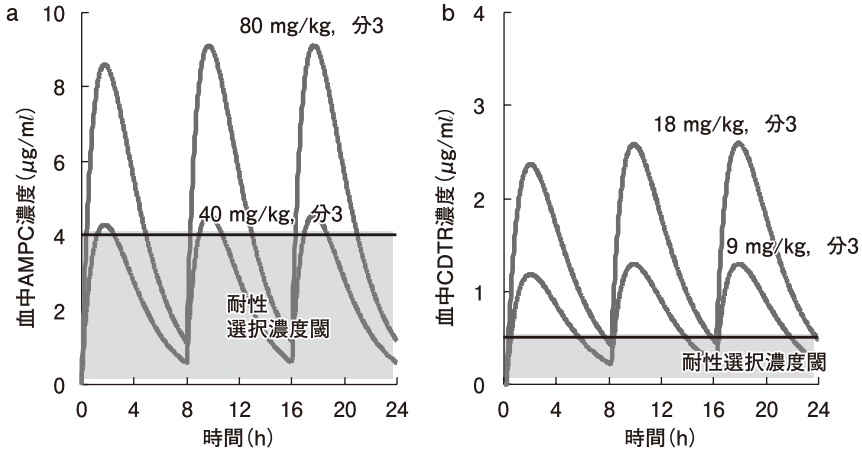


図 2 抗菌薬の体内動態と耐性株選択濃度閾
a : AMPC b : CDTR-PI

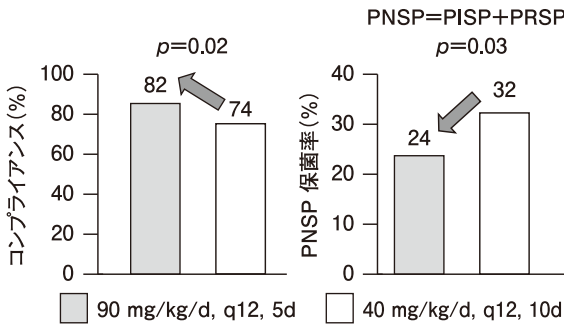


図 3 小児呼吸器感染症治療における AMPC 高用量・短期間治療と通常の治療の比較 (文献 1) より引用)

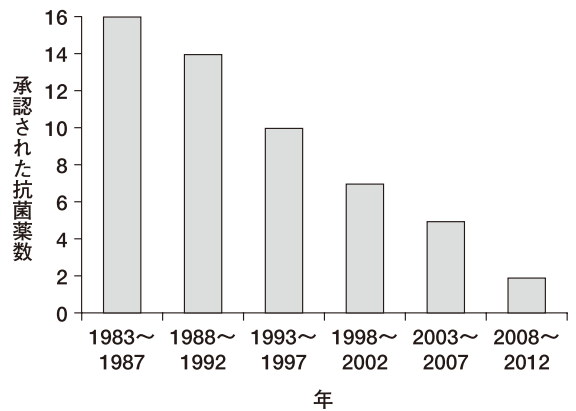


図 4 米国における過去 30 年間の新規抗菌薬の承認数の推移 (文献 2) より引用)

VII. 耐性菌を増やさないために高用量・短期治療に心がける

高用量・短期治療は、通常耐性菌選択治療域を通過する時間を減らすことが証明されている (図 2)。高用量・短期治療により耐性菌を減らすことが報告されている¹⁾(図 3)。長期に抗菌薬を投与すると耐性菌を作りやすいため、同じ治療効果が期待できる高用量・短期治療は、日常診療で心がけたい治療法である。今後、新規抗菌薬の開発があまり期待できないため、高用量・短期治療は、今ある抗菌薬を大事にする方法として注目されている²⁾(図 4)。

VIII. 耐性菌を増やさないために抗菌薬のミキシングが重要である

同じ系統の抗菌薬を投与すると耐性機構が同じであるため、新たな耐性菌の誘導や選択がされやすい。小児科で汎用される薬剤はβラクタム系抗菌薬 (ペニシリン系, セフェム系) と、マクロライド系抗菌薬のみである。したがって、キノロン系やテトラサイクリン系などの抗菌薬についても、使用制限のない成人領域より耐性菌の誘導や選択がされやすいことは容易に理解できる。耐性菌を増やさないために、小児科医は特にペニシリン系, セフェム系とマクロライド系抗菌薬ばかり

でなく、これらと系統の異なる薬剤もミキシングして使用することを日常診療で心がけたい。ミキシングを行うためには、前医の治療薬を把握する必要がある。「おくすり手帳」などを活用していただきたい。ピボシル基をもつセフェム系薬を連用するとカルニチン低下をきたし、低血糖発作を合併することは知られているが、ミキシングにより耐性菌を増やさないばかりでなく、ピボシル基をもつセフェム系薬による低血糖も未然に防ぐことができる。

IX. 耐性菌リスクを考慮する

「おくすり手帳」などによって過去の処方歴を知ることができることは、耐性菌リスクを把握できるばかりでなく、ミキシングにも役立つために非常に重要である。直前に使用された抗菌薬と同じ系統の抗菌薬は、効果が期待できるチャンスが少ないと考えるべきである。また、抗菌薬をよく処方されている子どもは耐性菌による感染症のリスクが高い。種々のガイドラインで、1カ月以内の抗菌薬使用歴により耐性菌リスクを評価し、フローチャートで抗菌薬の種類をステップアップするのはこのためである。

X. ガイドラインに基づく抗菌薬療法を実践する

実際に個々の患者を目の前にして小児感染症を治療する場合には、それぞれ年齢、病型、薬物動態、細菌の薬剤感受性動向、PK/PD、組織移行、

服用性、副反応、エビデンスの評価などすべてを把握する必要がある。これは、なかなか困難な話である。実際の診療では、上記の基本に基づいて病型ごとに適切に作成された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。

おわりに

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。近年は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をすることが重要である。個々の症例に対しては、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。今ある抗菌薬を大事にするために、不必要な抗菌薬は使用せず、耐性菌を増やさないように常に抗菌薬の適性使用に心がけたい。

文 献

- 1) Schrag SJ, Pena C, Fernandez J : Effect of short-course, high dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. JAMA 286 : 49-56, 2001
- 2) Boucher HW, Talbot GH, Benjamin Jr DK, et al : 10×'20 Progress—development of new drugs active against gram-negative bacilli : an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 56 : 1685-1694, 2013

* * *