

日本小児感染症学会若手会員研修会第6回瀬戸内セミナー

免疫抑制者に対する抗菌薬予防投与：必要・不要？

グループワーク：グループD

豊福悦史¹⁾ 明神翔太²⁾ 幾瀬樹³⁾
 植田有紀子⁴⁾ 岡本圭祐⁵⁾ 田中悠平⁶⁾
 チューター
 木下典子⁷⁾ 木村宏⁸⁾

はじめに

1. 背景

一般小児科医にとって、原発性免疫不全症の患児を診察する機会は、残念ながら多くはない。厚生労働省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班の報告によると、32種の疾患をすべて合計しても1,297人（2007年）と少数である¹⁾。疾患によっては専門的医療のために専門施設に集約されるため、一般小児科医にとって抗菌薬の予防投与を迷う機会は少ない。その一方で、薬剤性などの二次的な免疫抑制状態（副腎皮質ホルモン・免疫抑制薬などの投与者や、脾摘後など）にある患児の診療は、一般小児科医が遭遇する機会も少なからずある。以下では原発性免疫不全症のみならず、二次的な免疫抑制状態も含めて「免疫抑制者」と総称して述べる。

2. 方法

免疫抑制者への予防的抗菌薬投与については、一部の疾患で良質なエビデンスを基にガイドラインなどでその必要性を明示しているものがあるが、その疾患数は少ない。その他の多くの疾患では、経験的に予防投与が行われている。

今回われわれは、既知の報告から予防的抗菌薬

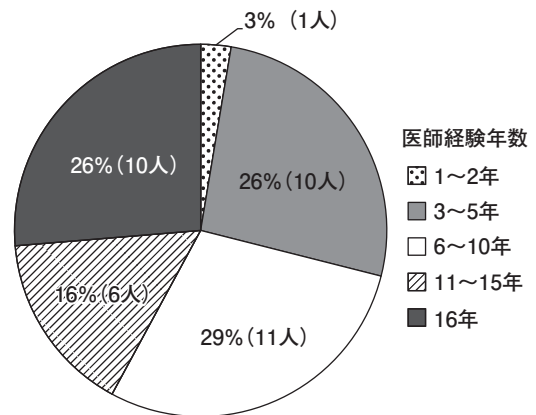


図 アンケート回答者（38名）の医師経験年数

投与が推奨されているものについて解説する一方、文献的に根拠が不十分なものについては、経験的治療の実態やコンセンサスを報告する。これを知る方法の一つとして、本セミナー参加者へのアンケートを行った。38名から回答があり、その医師経験年数は図のように分布していた。

3. 基本的な考え方

抗菌薬予防投与を考えるにあたっては、①免疫抑制状態、②感染リスクの高い部位、③特定の病原微生物、を考慮する必要がある。免疫抑制者の

1) さいたま市民医療センター小児科 2) 姫路赤十字病院臨床研修部 3) 鶴岡市立荘内病院小児科
 4) 東邦大学医療センター大森病院小児科 5) 横浜市立みなと赤十字病院小児科
 6) 久留米大学医学部小児科学講座 7) 国立成育医療研究センター感染症科
 8) 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

表 1 易感染性を疑う感染様式

<p><反復感染> 細菌性肺炎・中耳炎・副鼻腔炎などに罹患後、抗菌薬の治療でいったん軽快するも、再発・新規部位の感染が出現すること</p> <p><重症感染> 細菌性髄膜炎・敗血症・膿胸・化膿性関節炎・骨髄炎など重篤な細菌感染症や、ウイルスによる重篤な肺炎・神経系感染・全身播種など</p> <p><持続的感染> 十分な抗菌薬の投与にもかかわらず炎症が持続する場合や、通常は一過性感染になるエンテロウイルス・水痘帯状疱疹ウイルスが持続的に感染すること</p> <p><日和見感染> 通常健康人では感染性の低い微生物（真菌・ニューモシスチス・グラム陰性菌・サイトメガロウイルスなど）に感染すること</p>

(文献2)より抜粋)

易感染性とは、表1のうちのいずれかが存在する場合を指す²⁾。このなかで、発症後の治療開始では生命予後に影響するリスクを勘案して、重症感染（ここでは日和見感染も含まれる）に対して積極的な予防投与の適応があると考え、次に、感染リスクの高い部位と、その部位における特定の病原微生物を想定し、その病原微生物に対応する抗菌薬を想定することになる。また、なるべくスペクトラムの狭い抗菌薬を選択すること、あるいは対象となる菌が耐性を獲得した場合を想定して、治療のためのkey drugが温存できることも重要な要素と考える。

I. 既知の疾患

1. 細胞性免疫不全に対するニューモシスチスの予防

細胞性免疫不全症に対しては、CD4リンパ球数など(表2)に基づいて、ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*: PCP) 予防のためのsulfamethoxazole/trimethoprim (ST) 合剤が推奨されている³⁾。

2. 無脾症のときの莢膜を有する細菌に対する予防

無脾状態の原因を問わず、特に莢膜を有する細菌による劇症型菌血症を発症する可能性が大き

表 2 細胞性免疫不全症に対する予防投与の開始基準

<ul style="list-style-type: none"> CD4リンパ球数が以下のとき <ul style="list-style-type: none"> <12カ月 <1,500/μl 12~23カ月 <700/μl 2~5歳 <500/μl >5歳, 成人含む <200/μl CD4リンパ球数が、リンパ球全体の25%を下回ったとき ニューモシスチス肺炎の既往 重症複合型免疫不全症 X連鎖高IgM症候群

(文献3)より引用)

い。肺炎球菌は、特に無脾状態の小児にとって菌血症を起こす最も頻度の高い病原体である⁴⁾。抗菌薬による予防効果が証明されているのは鎌状赤血球のみである⁵⁾が、一般的には5歳未満もしくは脾臓摘出後1年間については経口ペニシリン薬が推奨されている。抗菌薬予防投与を中止する年齢は経験的に決められている⁶⁾。

3. 造血幹細胞移植(HCT)における感染症予防

造血幹細胞移植(hematopoietic cell transplantation: HCT)後の抗菌薬予防投与はガイドラインが作成されている。主な要点としては、

① HCT後0~100日の細菌感染予防では、小児ではデータがないもののエキスパートオピニオンとして、levofloxacinの予防投与を行っていることがある(CIII)。

② HCT後100日以上細菌感染予防では、慢性移植片対宿主病で治療がなされている限りは、肺炎球菌感染の予防が推奨されている。ペニシリン系抗菌薬(penicillin Vないし amoxicillin)の投与が好まれる(AIII)。

③ インフルエンザ桿菌b型の患者と接触したすべてのHCT患者にはrifampicinを4日間投与する(BIII)である⁷⁾。

II. 明確に決まっていない疾患

1. アンケート結果

アンケート回答の集まった38名について、各種の免疫不全状態を経験した医師の割合は表3の通りだった。これは医師経験年数にかかわらず、一

表 3 アンケート回答者 (38 名) の免疫抑制者と抗菌薬予防投与の経験

	免疫抑制者を担当したことがある医師 (A)	実際に予防投与を行った医師 (B)	予防投与を行った医師の割合 (B/A)
化学療法中	28 人	24 人	86%
好中球数<500/ μ l (原発性 or 薬剤性)	33 人	21 人	64%
副腎皮質ホルモン長期投与	26 人	8 人	31%
無脾症	17 人	11 人	65%
原発性	13 人	12 人	92%
その他	9 人	3 人	33%

定の傾向だった。化学療法中や原発性免疫不全症では約 9 割の医師が抗菌薬予防投与を行っていた一方で、好中球減少症・無脾症・副腎皮質ホルモン長期投与では経験の有無が分かれる傾向にあった。

2. 予防投与の薬剤 (主に ST 合剤) について

抗菌薬の予防投与は、免疫学的に障害された部位から、感染しやすい病原体を想定して行うことが原則だが、起こりやすい感染症が (予防したい感染症ではあるが) 予防可能な感染症とは限らない。実際のところは、ST 合剤が日和見感染症である PCP を予防する効果が多く報告されている。ST 合剤はこの他に、以下のメリットがあり、予防投与として用いられることが多い。

1) メリット

- ① 組織移行性がよい。
- ② 腸内 flora (特に嫌気性菌) を乱さない。
- ③ 良好な bioavailability。

2) デメリット

① 有害事象 (皮疹, 発熱, 骨髄抑制, 高 K 血症) を起こすことがある。

② 新生児では高ビリルビン血症を起こすことがある (添付文書では新生児へは投与禁忌とされる)。

なお, ST 合剤は PCP 予防についてエビデンスが示されているが, 一般細菌にも良好な感受性を有している。共同執筆者 7 名の施設での横断的な

表 4 共同執筆者 (7 名) の施設での各菌における ST 合剤感受性の割合

<i>Escherichia coli</i>	67~94%
MRSA ^{※1}	99~100%
MSSA ^{※2}	99~100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	75~86%
<i>Haemophilus influenzae</i>	62~76%

※1 MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

※2 MSSA : methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

アンチバイオグラム検討では, ST 合剤に感受性を有する菌の割合が主要な菌種で比較的良好なことがわかった (表 4)。特に黄色ブドウ球菌では, methicillin への耐性の有無にかかわらず, ほぼ 100% の感受性を有し, 気道感染の原因菌として多い肺炎球菌・インフルエンザ桿菌についても 6~8 割の感受性を有す。また ST 合剤の髄液, 喀痰・気管支分泌液への組織移行性はよい。また腎排泄の薬剤であるため尿中への移行性もよい。これを踏まえて, バクタ[®] 配合顆粒は PCP の治療・発症抑制に保険適用があるだけでなく, 一般細菌においては, ① 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, ② 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, ③ 感染性腸炎, 腸チフス, パラチフスに適応がある⁸⁾。

前述の通り, 免疫抑制者に対する ST 合剤の有効性は, PCP 予防においてエビデンスが確立されたものが多く, 一般細菌に対して有意な予防効果を示した報告は少ない。ST 合剤の治療量と予防量で差があることも考慮すると, ST 合剤が一般細菌の発症予防にも意義があるとは断定しきれないが, 少なくとも PCP 予防を目的として導入した ST 合剤が, 結果的に一般細菌の発症予防にも一定の寄与をしている可能性は示唆される。

3. 原発性免疫不全症

原発性免疫不全症では症例数が少なく, 良質なエビデンスをもった臨床試験の報告は乏しい。セミナー参加者へのアンケートでも, 原発性免疫不全症を担当したことがある医師は, 全 38 人中 13 人 (34%) と, 他の疾患に比べて少数だった (表 3)。

慢性肉芽腫症に対しては, 無作為化比較試験こ

表 5 アンケート回答者 (34 名) の副腎皮質ホルモン (PSL^{※1}) 投与中の抗菌薬予防投与の基準

	PSL 投与量 (mg/kg/day)	1 週間～1 カ月投与	1 カ月以上投与	小計
投与する	投与量に関係なし	3% (1 人)	6% (2 人)	9% (3 人)
	0.5～0.8	9% (3 人)	6% (2 人)	15% (5 人)
	0.8～1.0	3% (1 人)	12% (4 人)	15% (5 人)
	1.0 以上	6% (2 人)	21% (7 人)	27% (9 人)
	小計	21% (7 人)	44% (15 人)	65% (22 人)
投与しない				35% (12 人)

※1 prednisolone

そないものの、複数の後ろ向き研究で ST 合剤による細菌感染頻度の減少が報告されている⁹⁻¹²⁾。その他の疾患については、明確な効果を示した報告が少ないが、原発性免疫不全症で急性中耳炎を反復した場合には ST 合剤, amoxicillin および azithromycin の予防投与が有効とされている^{13,14)}。その他の疾患・病態では良質なエビデンスをもった報告が少ないものの、原発性免疫不全症データベース (Primary Immunodeficiency Database in Japan: PIDJ) ウェブページ上で「患者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説書」が公開され、各疾患ごとに病態と治療方針が紹介されている¹⁵⁾。また、同ウェブページからの質問フォームを通して専門家にメールで相談できる仕組みになっている。

4. 副腎皮質ホルモン長期投与中

副腎皮質ホルモンの長期投与では細胞性免疫が抑制される。この際に問題となる微生物は、ウイルスから原虫まで多岐にわたる。このなかでも PCP については、ST 合剤により一定の予防効果が示されている¹⁶⁾。しかし、この対象のほとんどが血液疾患患者であり、副腎皮質ホルモンの総投与量、最大投与量、投与期間と感染症の発症率・重症度を検討したエビデンスレベルが高い試験は存在せず、実際、長期に副腎皮質ホルモン治療を行った小児の慢性疾患における明確な指針は定められていない。厚生労働省研究班によると、PCP 発症のリスクは、① prednisolone (PSL) 換算 1 mg/kg 以上、② PSL 換算 0.5 mg/kg 以上かつ免疫抑制薬併用、③ リンパ球 400/mm³以下、④ IgG 700 mg/dl 以下とされ、該当者への ST 合剤予防

投与で PCP 発症を予防できた¹⁷⁾。また PCP 患者の副腎皮質ホルモン投与期間を調べた報告では、最短で投与4週間後に発症した PCP を報告している²²⁾。海外の報告では、PSL \geq 20 mg/kg を 1 カ月以上投与され、他のリスク (血液腫瘍や他の免疫抑制剤など)があることが目安とされている¹⁸⁻²³⁾。

すでに報告されている用途は上記の通りだが、主治医の裁量に任されているのが現状である。セミナー参加者へのアンケート (表 5) でも、個人により開始基準に差があった。開始基準が一定していない理由は、小児科領域では 1 カ月を超えて副腎皮質ホルモンを投与する疾患が少ないためと予想される。予防投与開始の有無は、副腎皮質ホルモンを投与する原疾患の免疫不全状態、および投与期間・量の見込みにより決定するべきだろう。

5. 自己免疫性好中球減少症

化学療法に伴う好中球減少症については、予防的抗菌薬投与に対して一定の指針が示されている。その一方で、慢性好中球減少症、特に自己免疫性好中球減少症に対する予防的抗菌薬投与の必要性は明確ではない。浅井らの 5 例の報告では、初診時に敗血症を呈していた患児がいたことから、全例に対して ST 合剤の予防投与を実施している²⁴⁾。また Kobayashi らの報告では、8 例の観察研究を行い、細菌感染の予防に ST 合剤が効果的としている²⁵⁾。一方、中村らの総説では、「約 80% は上気道炎や中耳炎など軽症感染症を合併するのみで、肺炎など入院治療を必要とする重症感染症を合併した例は少数であった」とされている²⁶⁾。総じて感染症の重症度・頻度には個人差があるため、患者の臨床症状にあわせて予防投与の

有無を決定することが重要と考えられる。なお、ST合剤は骨髄抑制の副反応も併せもつため、診断が確定していない段階でのルーチンでの投与開始は慎重に行うべきと考える。

ま と め

抗菌薬の予防投与は、確実に必要な疾患があることは間違いない。一方で症例数の少なさゆえに、経験的な抗菌薬の予防投与が行われている疾患もある。これらに対しては、すでに積み重ねられた報告を基に、利益と不利益を十分に吟味したうえで判断が必要になる。最後に、抗菌薬の有無にかかわらず、その他の管理（手指衛生、予防接種、定期的な診察、発熱時の早期来院など）が十分行われる必要があることはいまでもない。

謝辞：アンケートにご協力いただいたセミナー参加者の皆様と、アンチバイオグラムを作成していただいた共同執筆7名の所属施設の細菌検査室をはじめとする関係者に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター：“PIDJ 原発性免疫不全症候群”。原発性免疫不全症候群登録症例数。(http://pidj.rcai.riken.jp/public_shoureis.html) (参照2015-9-29)
- 2) 金兼弘和：どのような時に免疫不全症を疑うか？小児感染免疫 18：41-46, 2006
- 3) Stiehm ER, et al：Conventional Therapy of Primary Immunodeficiency Diseases. Primary Immunodeficiency diseases：A molecular and Genetic Approach, 3rd ed (Ochs HD et al). Oxford University Press, New York, 2014, 833-853
- 4) American Academy of Pediatrics：Immunization in immunocompromised children. Red book 30th ed. 2015, 86-88
- 5) Gaston MH, et al：Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. N Engl J Med 314 (25)：1593-1599, 1986
- 6) Rubin LG, et al：Care of the Asplenic Patient. N Engl J Med 371：349-356, 2014
- 7) Marcie T, et al：Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients：A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 15：1143-1238, 2009
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品インタビューフォーム バクタ®配合顆粒 2014年3月改訂（改訂第12版）。(http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340018_6290100D1088_1_012_1F) (参照2015-9-30)
- 9) Margolis DM, et al：Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. J Infect Dis 162：723-726, 1990
- 10) Kobayashi Y, et al：Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP). Eur J Pediatr 127：247-254, 1978
- 11) Weening RS, et al：Continuous therapy with sulfamethoxazole-trimethoprim in patients with chronic granulomatous disease. J Pediatr 103：127-130, 1983
- 12) Mouy R, et al：Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. J Pediatr 114：555-560, 1989
- 13) Principi N, et al：Prophylaxis of recurrent acute otitis media and middle-ear effusion. Comparison of amoxicillin with sulfamethoxazole and trimethoprim. Am J Dis Child 143：1414-1418, 1989
- 14) De Diego JI, et al：Comparison of amoxicillin and azithromycin in the prevention of recurrent acute otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 58：47-51, 2001
- 15) 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター：患者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説書。Primary Immunodeficiency Database in Japan。(http://pidj.rcai.riken.jp/genpat-suseimenekifuzen.pdf) (参照2015-9-29)
- 16) Green H, et al：Prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients：systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 82：1052-1059, 2007
- 17) 厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業。免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究(H17-免疫一般-012)。(http://www.

- allergy.go.jp/Research/Shouroku_03/18_tanaka_01.html) (参照 2013-9-30)
- 18) Limper AH, et al : An official American Thoracic Society statement : Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 183 : 96-128, 2011
 - 19) Sepkowitz KA : Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 34 : 1098-1107, 2002
 - 20) Huang L, et al : An Official ATS Workshop Summary : Recent Advances and Future Directions in *Pneumocystis* Pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 3 : 655-664, 2006
 - 21) Sepkowitz KA, et al : *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. *Arch Intern Med* 155 : 1125-1128, 1995
 - 22) Thomas CF Jr, et al : *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 350 : 2487-2498, 2004
 - 23) 榎本泰典, 他 : 非 HIV 症例におけるニューモシスチス肺炎の臨床的特徴および予後因子の検討. *日胸部臨* 72 : 411-416, 2014
 - 24) 浅井康一, 他 : 当科で経驛した乳幼児自弓免疫性好中球減少症の 5 例. *小児臨* 62 : 1667-1672, 2009
 - 25) Kobayashi M, et al : Efficacy of prophylactic use of trimethoprim-sulfamethoxazole in autoimmune neutropenia in infancy. *J Pediatr Hematol Oncol* 25 (7) : 553-557, 2003
 - 26) 中村和洋, 他 : ここまでわかっている自己抗体と自己免疫疾患 自己免疫性好中球減少症. *小児診* 73 : 2197-2199, 2010

* * *