

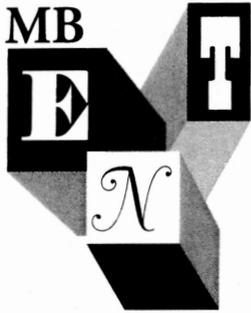
AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ENTONI (2012.07) 142号:18～22.

【耳鼻咽喉科における効果的な耐性菌対策】
ガイドラインに基づく乳幼児急性中耳炎、鼻副鼻腔炎の抗菌薬療法
第一選択はAMPCかセフェム系薬か？
(2)セフェム系はどのように使用すると有効か？

林 達哉



◆特集・耳鼻咽喉科における効果的な耐性菌対策

I. ガイドラインに基づく乳幼児急性中耳炎、 鼻副鼻腔炎の抗菌薬療法

2. 第一選択は AMPC かセフェム系薬か？

② セフェム系はどのように使用すると有効か？

林 達哉*

Abstract 小児急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎を対照とするガイドラインによると、重症例にはアモキシシリン(AMPC)とセフェム系抗菌薬の何れを選択することも可能である。では、一体どちらを選択すればよいのだろうか。この問いに答えるためには、起炎菌の耐性化の現状を把握し、それぞれの抗菌薬の性質を理解する必要がある。良好な組織移行性や殺菌性、病原性の強い肺炎球菌に対する感受性や耐性株を選択しづらい点から、第一選択としてのアモキシシリンの地位は揺るがない。細菌検査の結果、インフルエンザ菌が起炎菌であることが濃厚であり、なおかつ症状、所見の改善が AMPC で得られなければ、セフジトレン・ピボキシルなどに抗菌薬を変更する。すなわち日常臨床においては、MIC や迅速診断の結果のみに目を奪われることなく、臨床症状、鼓膜所見の経過を重視し、耐性菌対策にも配慮した総合的な視点から選択抗菌薬を決定することが重要である。

Key words 急性中耳炎(acute otitis media), 急性鼻副鼻腔炎(acute rhinosinusitis), 第一選択抗菌薬(first-line antibiotics), アモキシシリン(amoxicillin), セフェム系抗菌薬(cephalosporins), 薬剤耐性菌(drug-resistant bacteria)

はじめに

「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版¹⁾」(以下、中耳炎ガイドライン)では、重症例に対してアモキシシリン(AMPC: サワシリン[®], パセトシン[®], ワイドシリン[®])等のペニシリン系抗菌薬とセフェム系抗菌薬であるセフジトレン・ピボキシル(CDTR-PI: メイアクト[®])の何れかの使用を推奨している。同様に「急性鼻副鼻腔炎ガイドライン 2010 年版²⁾」では、小児重症例に対して AMPC 等のペニシリン系か CDTR-PI, セフカペン(CFPN-PI: フロモックス[®]), セフテラム(CFTM-PI: トミロン[®])等のセフェム系抗菌薬の何れかの使用を推奨している。第一選択として

我々は一体何を選択すればよいのだろうか。

第一選択抗菌薬は AMPC がよいのかセフェム系がよいのかを考える材料として、敵(起炎菌)の動向と手持ちの武器(抗菌薬)の特徴をよく知っておくことは非常に役に立つ。

耐性菌の動向

表 1 と 2 は根室市立病院耳鼻咽喉科および小児科を受診した小児患者の上咽頭から分離された肺炎球菌とインフルエンザ菌の耐性化の動向である。表 1 に示す如く肺炎球菌は 2000 年と比べると 2010 年でペニシリン感性肺炎球菌 PSSP は 14% から 51% に増加、ペニシリン軽度耐性肺炎球菌 PISP とペニシリン耐性肺炎球菌 PRSP はそれ

* Hayashi Tatsuya, 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1-1-1 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 准教授

表 1. 耐性菌の分離動向(肺炎球菌)
北海道根室市立病院で小児鼻咽腔から分離された肺炎球菌の内訳

	2000年	2010年
	333株	635株
PSSP	14%	51%
PISP	71%	47%
PRSP	15%	1%

ペニシリン G に対する MIC により
以下のように分類

PSSP : MIC 0.06 µg/ml 以下

PISP : MIC 0.125~1 µg/ml

PRSP : MIC 2 µg/ml 以上

表 2. 耐性菌の分離動向(インフルエンザ菌)
北海道根室市立病院で小児鼻咽腔から分離されたインフルエンザ菌の内訳

	2003年	2006年	2010年
	538株	752株	866株
BLNAS	62%	37%	44%
Low BLNAR	16%	10%	14%
BLNAR	22%	53%	41%

アンピシリン(ABPC)に対する MIC により以下のように分類

BLNAS : MIC 1 µg/ml 以下

Low BLNAR : MIC 2 µg/ml

BLNAR : MIC 4 µg/ml 以上

表 3. AMPC とセフェム系抗菌薬の特徴

	AMPC	CDTR-PI, CFPN-PI
分類	広域ペニシリン	第3世代経口セフェム
組織移行性など	腸管からの吸収効率がよい→血中への移行性がよい、投与量に比例して血中濃度が上昇→良好な組織移行性	プロドラッグ化して腸管からの吸収性の向上を図る プロドラッグの腸管からの吸収性には個人差がある 組織移行性がやや劣る
殺菌性	優れる	劣る
PRSP に対する感受性	高い	高い
BLNAR に対する感受性	低い	高い
耐性菌の選択性	耐性菌を選択しづらい	耐性菌を選択しやすい

ぞれ71%から47%、15%から1%と著明に減少した。この間、根室市では耳鼻咽喉科医と小児科医が協力して第一選択抗菌薬を従来のセフェム系からAMPCに変更する取り組みを続けてきた。その結果、小児経口β-ラクタム薬のうち、1999年にセフェム系の処方割合は79%、ペニシリン系が21%であったものが、2010年にはセフェム系が32%、ペニシリン系が68%とほぼ逆転させることに成功した。処方量の比較にはWHOが推奨する、標準的な一日処方量を単位として異なる薬剤の投与量を比較できるdefined daily doses³⁾(DDD)を用いた。DDDによる比較は、それぞれの抗菌薬の処方機会を表していると考えてよい。従って、第一選択抗菌薬を従来のセフェム系からAMPCに切り替えることにより、肺炎球菌の薬剤耐性化は、ある程度の解決をみたと言いうことができる。

一方、インフルエンザ菌は表2に示す如く2003年と比較して2010年では耐性菌であるβ-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

BLNARが増加し、感性菌であるβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌BLNASが減少した。中耳炎ガイドラインの発表後、ガイドラインが推奨するAMPCの使用量増加が、BLNARの増加を招いたのではないかという議論がなされた。しかしペニシリンの使用量がその後も増加を続ける根室市において、最もBLNARが多かったのは2006年であり、その後僅かずつではあるがBLNARの分離率は減少に転じている(表2)。BLNARの急速な増加は世界の中で日本が最も顕著であり、PRSPと同様、本邦におけるセフェム系抗菌薬の使われ方との関連が推測される。肺炎球菌ほど抗菌薬適正使用の効果が現れないのは、インフルエンザ菌を確実に殺菌できる抗菌薬(肺炎球菌ではAMPCがそれにあたる)を我々が持たないことに起因すると考えられる。

AMPC とセフェム系抗菌薬の特徴

表3にAMPCと、ガイドラインに記載のある

表 4. PRSP および BLNAR に対する MIC₉₀

2010 年、北海道根室市立病院で小児鼻咽腔から分離された PRSP 12 株、BLNAR 357 株に対する MIC₉₀

抗菌薬	PRSP	BLNAR
AMPC	2 μg/ml	≥8 μg/ml
CDTR-PI	1 μg/ml	0.25 μg/ml
CFPN-PI	2 μg/ml	2 μg/ml

セフェム系抗菌薬を代表して CDTR-PI と CFPN-PI の一般的な特徴を示す。

1. 組織移行性

AMPC は腸管からの吸収効率がよく、投与量に比例した血中濃度を期待することができる。これに対して、CDTR-PI や CFPN-PI をはじめとする多くの第 3 世代経口セフェム系薬剤はもともと腸管からの吸収性が悪く、この欠点を補う目的でプロドラッグの形で投与される。しかし、この方法をとってもなお腸管からの吸収性は個々の患者によって異なり⁴⁾、吸収性の悪い患者では期待した効果が得られない結果となる。

2. 殺菌性

AMPC やセフェム系が属する β-ラクタム薬は細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合タンパク (PBP) に結合して効果を発現する。β-ラクタム薬が PBP に結合すると細胞壁合成が阻害され、脆弱となった細胞壁が物理的に破綻することにより菌は殺菌 (溶菌) される。しかし、セフェム系抗菌薬は世代が進むにつれて、MIC は良好で細胞分裂を阻害するにもかかわらず、溶菌に至るまでに長時間を要し、殺菌性に劣るといった新たな問題を獲得してしまった⁵⁾。溶菌に至らなかった菌は長

くフィラメント化し、抗菌薬の濃度が低下すると再増殖を開始するため、疾患の再燃に至る危険性がある。

3. 耐性菌に対する感受性

表 4 に 2010 年北海道根室市立病院で小児患者の鼻咽腔から分離された PRSP および BLNAR に対する MIC₉₀を示す。PRSP では CDTR-PI が最も良好であるが、先述の組織移行性を考慮に入れると、AMPC の方が臨床上優れた効果が得られることが珍しくないのも理解できる。しかし、BLNAR では AMPC の MIC₉₀は 8 μg/ml 以上なので (他の報告から推測すると 16 μg/ml 程度と考えられる)、良好な組織移行性を考慮しても十分な有効性を期待することは難しい。腸管からの吸収がよければ CDTR-PI が最も臨床効果が期待できるが、その場合でも倍量投与が必要である。

4. 耐性株の選択性

BLNAR と BLNAS が共に存在する環境で、抗菌薬を十分量投与すれば BLNAR も含めて抑制することができる。しかし、不十分な投与量であれば BLNAR のみを選択してしまう。図 1 は試験管内の実験結果から推測される、各種抗菌薬の BLNAR の選択性を示したものである⁶⁾。この図からもペニシリン系よりセフェム系抗菌薬の方が BLNAR を選択する濃度閾が広いことがわかる。高率に選択する濃度閾は特にセフェム系で広く、セフェム系は良好な MIC を示していても、組織内濃度が低ければ、容易に BLNAR を増加させる方向に作用することを示している。

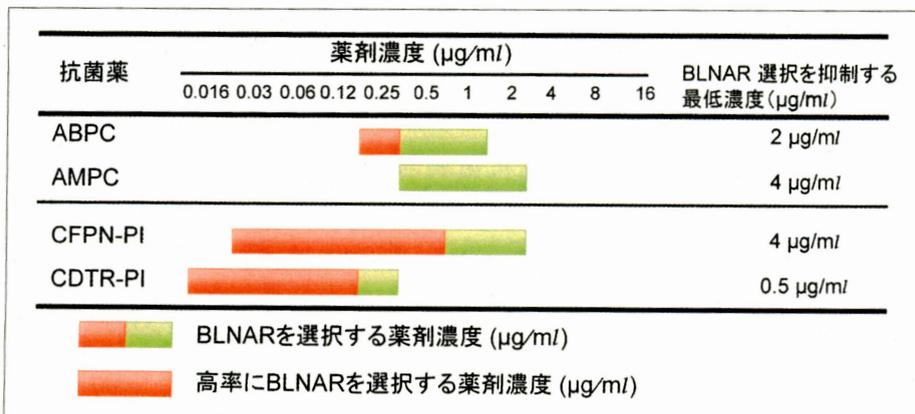


図 1. BLNAR を選択する抗菌薬濃度 (in vitro)⁶⁾

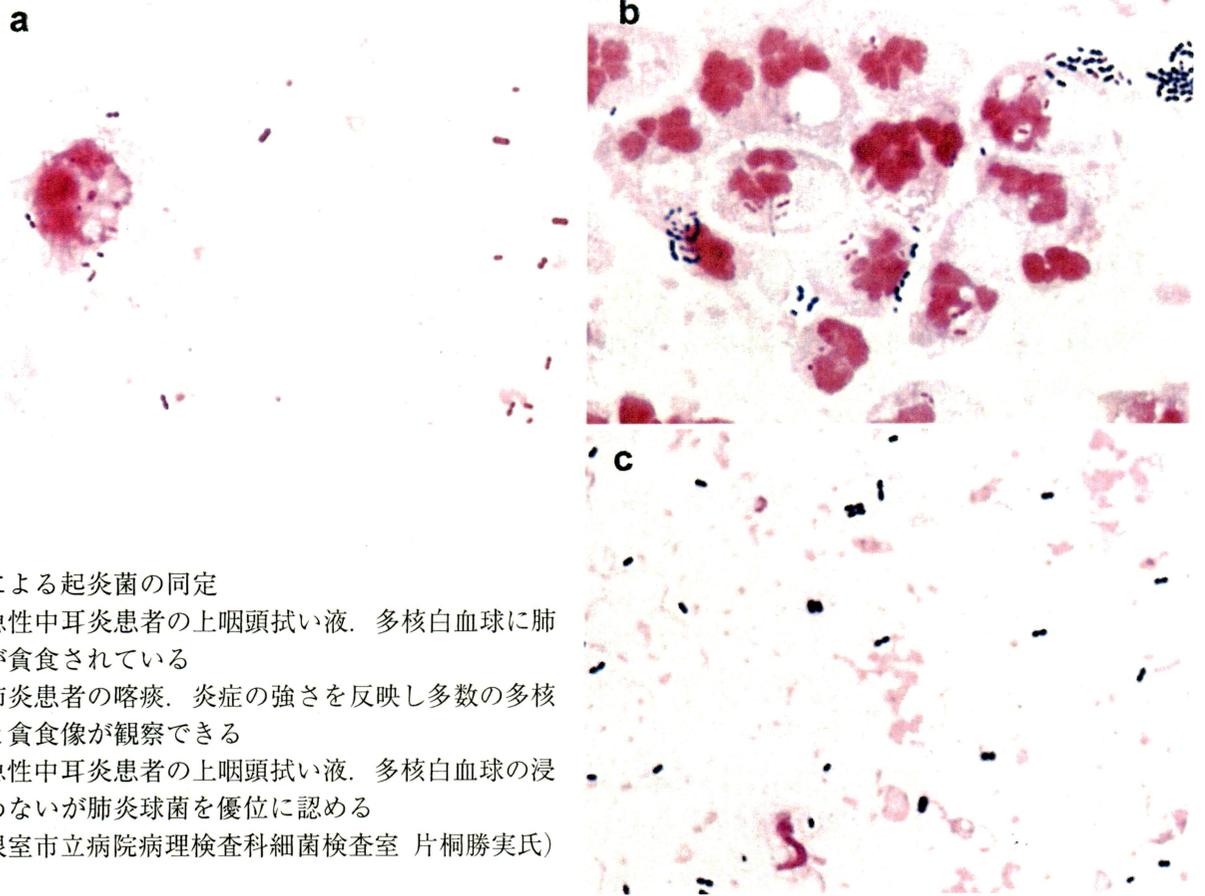


図 2.
 グラム染色による起炎菌の同定
 a : 小児急性中耳炎患者の上咽頭拭い液. 多核白血球に肺炎球菌が貪食されている
 b : 小児肺炎患者の喀痰. 炎症の強さを反映し多数の多核白血球と貪食像が観察できる
 c : 小児急性中耳炎患者の上咽頭拭い液. 多核白血球の浸潤は認めないが肺炎球菌を優位に認める
 (写真提供:根室市立病院病理検査科細菌検査室 片桐勝実氏)

その他

1. 分離頻度と病原性

第4回全国サーベイランスの結果によると⁷⁾, 中耳検出菌に占める肺炎球菌とインフルエンザ菌の割合は年次によって差はあるものの, ほぼ同程度である. 病原性は一般に肺炎球菌の方が強く, 急速に進行する激しい炎症を惹起することが多い. 従って, 初期治療においては病原性の強い肺炎球菌をターゲットとする抗菌薬選択, 即ちAMPCを選択するのは合理的であると言える.

2. 分離菌は起炎菌か?

鼓膜切開や穿刺により鼓室内から得られた膿汁からは単一の菌が分離されることが多い. この場合には分離同定された菌が起炎菌であることは比較的高い確率で言えるだろう. しかし, 中耳貯留液から中耳炎起炎菌を分離同定することは容易ではなく, 培養陰性のレポートを受け取ることも多い.

一方, 経鼻腔的に鼻咽腔から得られた検体は菌量が豊富であり, 菌を分離同定できる可能性は高い. しかし, その多くで複数菌が分離され, 起炎

菌を決めるのは必ずしも容易ではない. このような場合にはグラム染色が有効である. 優位な菌とともに白血球浸潤が確認できれば, 起炎菌である確率が高い. さらに白血球に菌の貪食像を認めることで, 临床上にはほぼ中耳炎起炎菌と考えることができる. しかし実際には細菌性肺炎における喀痰と比較して, 鼻咽腔拭い液で得られる貪食像は控えめである. この違いは炎症(組織反応)の強さの差を反映していると考えられるが, 臨床の現場では判断の難しさにつながる要素である(図2). いずれにしても, 「分離菌は起炎菌か?」との問いかけを常に頭に置いた抗菌薬選択が重要である.

3. MIC 原理主義に陥ることなかれ

治療経過中に初診時に採取した培養結果が得られる. AMPCにより臨床症状や鼓膜所見が改善傾向にあっても, MICに優れるセフェム系抗菌薬にスイッチすべきだろうか. MICはあくまでも抗菌力を示す一つのパラメータに過ぎない. 試験管内の結果であり, 絶対的存在ではない. 最終的な生体における出力である臨床効果を正しく評価し, 継続か他の抗菌薬にスイッチすべきか判断する必要がある. MICは効果がある時よりも, むし

る効果が得られなかった場合、次に何を選択すべきか迷った時の指標として有用である。

迅速診断の考え方

2010年12月に中耳炎および副鼻腔炎の肺炎球菌迅速診断キット(ラピラン®肺炎球菌 HS)が発売された。添付文書によると、中耳炎患者の耳漏を用い、培養検査を対照とした検討において、感度81.4%、特異度80.5%と十分実用に耐えうる成績が報告されている。今後、耳漏を用いた迅速診断で肺炎球菌が陽性であれば、AMPCを第一選択とし、陰性であればインフルエンザ菌が起炎菌であると考えCDTR-PIを選択することが可能になる。ただし、迅速診断キットは肺炎球菌の抗原を検出しているのみで、菌の活動性(viability)は一切反映していない。そのことをよく理解し、迅速診断の結果のみに頼るのではなく、臨床経過や鼓膜所見を重視し、総合的に判断することが重要である。難治例ではなく初回治療例であればAMPCを選択し、3日後に効果を判定して症状、鼓膜所見ともに改善がなければCDTR-PIにスイッチする方法も成り立つと考えている。迅速診断キットの使用によりCDTR-PIの使用機会が著しく増加することのないような注意が必要である。セフェム系の使用を抑制するメリットとして、①セフェム濫用による耐性菌増加というシナリオの再現を回避する、②CDTR-PIのBLNARに対する感受性悪化を防止する、という2つの重要な点が挙げられる。インフルエンザ菌の病原性は肺炎球菌に比べて低いこと、BLNAR以外ならAMPCの増量による効果も期待できる点を考慮する必要がある。セフェム系を抑制するメリットを常に念頭に置きつつ、迅速診断を上手に使っていくことが必要である。

結 論

- 1) 第一選択はAMPC(CVA/AMPC)である。
- 2) BLNARが起炎菌でAMPCの効果が不十分ならCDTR-PIにスイッチする(ただし、増量

が必要)。

- 3) 各抗菌薬の特徴を理解し、耐性菌を増やさない抗菌薬選択を常に意識する。

文 献

- 1) 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会：小児急性中耳炎症例の治療アルゴリズム、日本耳科学会ほか編：54-55、小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版、金原出版、2009。
- 2) 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン作成委員会：急性鼻副鼻腔炎治療アルゴリズム、日本鼻科学会編：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版、日鼻誌、49：102-103、2010。
- 3) WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology：ATC/DDD index 2012(http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

Summary 異なる薬剤の処方量を比較するために成人の1日投与量を一単位として投与量を計算するdefined daily dosesの理論と実際を解説する実用的サイト。

- 4) 紺野昌俊：抗菌薬療法の考え方。第2巻 薬剤特性から考える抗菌薬療法：1-157、株式会社ミット、2002。

Summary 各種抗菌薬の特徴を作用機序、開発の経緯、開発当時の細菌学的時代背景を含めて解説が加えられている。その特徴を活かした抗菌薬療法の実際に関して詳細かつ明解に記述されている。

- 5) 紺野昌俊：抗菌薬療法の考え方。第3巻 臨床診断名から考える抗菌薬療法：48-61、株式会社ミット、2003。

Summary 抗菌薬療法の原則を経験的抗菌薬療法の手順から細菌検査結果の解釈に至るまでわかりやすく解説している。

- 6) Takahata S, Kato Y, Sanbongi Y, et al：Comparison of the efficacies of oral beta-lactams in selection of *Haemophilus influenzae* transformants with mutated *ftsI* genes. Antimicrob Agents Chemother, 52：1880-1883, 2008。

Summary BLNARの*fts I*遺伝子が水平伝播することによりBLNASがBLNARの形質を獲得することを利用し、各種抗菌薬の薬剤耐性株の選択性を検討した。

- 7) 鈴木賢二、黒野祐一、小林俊光ほか：第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日耳鼻感染誌、26：15-26、2008。