
モーニングセミナー

抗菌薬の正しい使い方 臨床の立場から

保 富 宗 城 山 中 昇

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Antimicrobial Treatments Against Acute Upper Respiratory Tract Infections.

Muneki HOTOMI and Noboru YAMANAKA

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama, Japan

In this paper, we discussed about the appropriate antimicrobial treatments against acute upper respiratory infections (URI).

(i) Antimicrobial resistant pathogens, penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* and β -lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae*, are the leading causes of intractable upper respiratory infections. Based on pharmacokinetics/pharmacodynamic, amoxicillin is the drug of first choice.

(ii) Most of the recurrences of acute otitis media (AOM) are caused by the reinfections with different pathogens or strains. The recurrent episodes of AOM should be treated with the antimicrobial reagent different from the first choice ones.

(iii) Protection against the upper respiratory infections depends on pathogen-specific immune responses. Comparable amount of immune IgG antibodies were observed in the first 2 years of life.

(iv) Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of AOM predisposes to early clinical recurrence. Reduction of nasopharyngeal colonization with antimicrobial resistant pathogens is important for management of intractable upper respiratory infections. Inpatient parental antimicrobial reset therapy will effective for reducing nasopharyngeal colonization with antimicrobial resistant pathogens.

はじめに

急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎に代表される耳鼻咽喉科感染症の多くは、肺炎球菌およびインフルエンザ菌がおもな起炎菌であることから、ペニシリン系抗菌薬に良好に反応し容易に治癒してい

た。しかし、1990年後半から肺炎球菌およびインフルエンザ菌の薬剤耐性化が進むにともない、経口抗菌薬による治療では十分に改善しない難治性中耳炎や難治性鼻副鼻腔炎が急増している。

現在の抗菌薬治療に求められているものは、薬

剤耐性菌に対して強い殺菌力を持ち、耐性菌を作らない抗菌薬治療であると考えられる。本報告では、耳鼻咽喉科感染症に対する抗菌薬治療について、臨床の立場より考察する。

1. 第1選択薬は何か？

①肺炎球菌およびインフルエンザ菌の薬剤感受性

本邦において薬剤耐性肺炎球菌が問題となり始めたのは1980年代半ばからであり、1992年から1997年には約40～44%の肺炎球菌が薬剤耐性菌となっている。2001年の全国疫学調査では、全臨床分離肺炎球菌の約39.6%がペニシリン感性肺炎球菌(PSSP)であるのに対して、約31.3%がペニシリン中等度耐性肺炎球菌(PISP)、約29.3%がペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)と薬剤耐性肺炎球菌が増加している。2002年に行われた第3回耳鼻咽喉科領域主要感染症臨床分離菌サーベイランス(日本耳鼻咽喉科感染症研究会)において分離された肺炎球菌では、約41%がPRSPであった(Fig.1)¹⁾。一方、マクロライド系抗菌薬に対する薬剤感受性は、2002年では約28.5%に *mefE* 遺伝子が、約44.3%に *ermB* 遺伝子が、約5.0%に両者が発現しており、肺炎球菌の約78%にマクロライド耐性遺伝子の発現が認められている(Fig.2)²⁾。これらのことから、マクロライド系抗菌薬の使用とりわけ小児に対するマクロライド系抗菌薬の適正使用が強く望まれる。

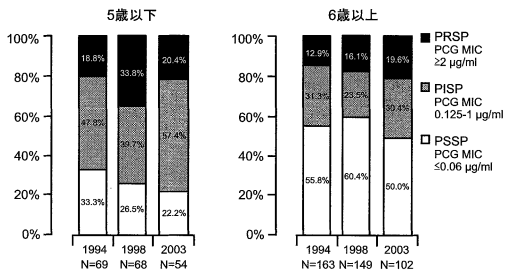


Fig.1 Prevalence of penicillin resistant *S. pneumoniae* from upper respiratory infections.

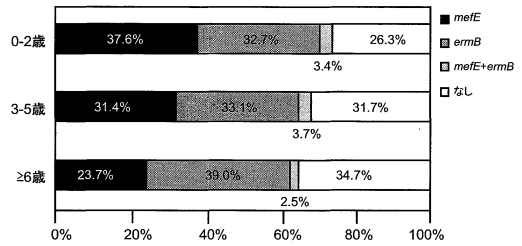


Fig.2 Prevalence of macrolide resistant *S. pneumoniae* from upper respiratory infections.

インフルエンザ菌については、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(BLNAR)が近年増加しており、2003年には58.7%が感性菌、15.6%が中等度耐性菌、25.7%が耐性菌であり、β-ラクタマーゼ産生菌はわずかに、1.9%に認めるのみである(Fig.3)³⁾。

②PK/PDパラメーターより見た抗菌薬選択

一般臨床で頻回に用いられるペニシリンやセフェム系などのβ-ラクタム系抗菌薬は時間依存性であり、薬剤の血中濃度がMICを超えている時間が長いほど臨床効果が期待できるため、Time above MIC (T > MIC)が重要なPK/PDパラメーターとなる。高い治療効果を得るにはT > MICが投与間隔のどの程度を占めるかが重要となる。すなわち、1回の投与量を増やして、Cmaxを高めるよりも、投与回数を増やすことでトラフ濃度がある程度一定水準を下回らないようにすることが重要となる⁴⁾。

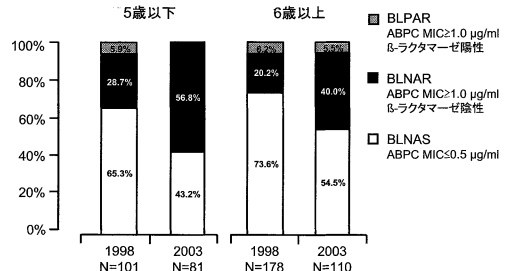


Fig.3 Prevalence of β-lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae* from upper respiratory infections.

抗菌薬治療ではMICに目を奪われがちであるが、抗菌薬の臨床効果は生体内に入ってから血中濃度、体内動態や組織移行性などの抗菌薬の特性に大きく作用される。そのため、*in vitro*でのMICがただちに生体内で同様の効果を示すとはいえない。また、MICは細菌が発育するのを阻害するに必要な抗菌薬の最低濃度を意味しており、細菌を死滅させる容量ではない点に注意が必要である。ブレイクポイントは、抗菌薬の治療効果を左右する因子を重視し、抗菌薬の体内動態（最高血中濃度、作用時間、組織移行性）や薬剤の特性（抗菌剤作用特性）、さらには患者の病態を加味した目標値と考えられ、本邦においては80%の有効率を示す抗菌薬量（MIC）に近似される。2004年のCLSIの基準では肺炎球菌に対するアモキシシリンのブレイクポイントは感性 $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ 、中間 $4 \mu\text{g/ml}$ 、耐性 $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ と定めている。

ブレイクポイントより見た場合、肺炎球菌の96.2%は感性に含まれることから、薬剤耐性菌が増加する現状においても、アモキシシリンは肺炎球菌感染症に対する第一選択薬であると考えられる。

2. 再発した場合に以前に効果があった抗菌薬を使うか？

急性中耳炎の多くは、鼻咽腔において菌株が頻回に変化しながら感染を繰り返し再発するものと考えられる。この変化は薬剤耐性肺炎球菌においても認められ、薬剤耐性菌株が鼻咽腔に長期に存在し再燃するのみでなく、異なった菌株（薬剤耐性株）が頻回に感染し急性中耳炎を再発している。Carlinらは30日以内の早期に急性中耳炎を繰り返した場合においても、75%の症例で起炎菌が異なることを報告している⁵⁾。我々の検討でも、急性中耳炎の88%の症例でエピソードごとに鼻咽腔から分離される肺炎球菌菌株が異なっていた。

これらのことから3ヶ月以内に使用した抗菌薬に対しては耐性となっている場合が多く、鼻咽腔で菌交代が生じ、異なる細菌による中耳炎発症の可能性が高いと考える。急性中耳炎が再発した場合には、以前に効果があった抗菌薬を使うのではなく、抗菌薬を変更する必要があると考える。

3. 乳幼児の中耳炎は難治化しやすいか？

急性中耳炎の反復には宿主の起炎菌特異的免疫応答が関係する。すなわち、起炎菌に対する特異的免疫応答が低く、加齢に伴う血清中の起炎菌特異的抗体価の上昇が起こらないため、急性中耳炎を繰り返すと考えられる^{6,7)}。とりわけ、急性中耳炎の好発時期である2歳以下の乳幼児では、健康時でも特異的免疫応答が低く、免疫学的に未成熟な時期であり、易感染性の時期である。低年齢児の急性中耳炎においては、このような宿主の免疫能の関与に注意する必要がある。

4. 鼻咽腔細菌叢をどのように制御するか？

Libsonらは、治療後に鼻咽腔に細菌が検出されると再発率が有意に高いことを報告しており、薬剤耐性菌による難治性上気道感染症の治療においては、感染源となる鼻咽腔細菌叢の制御

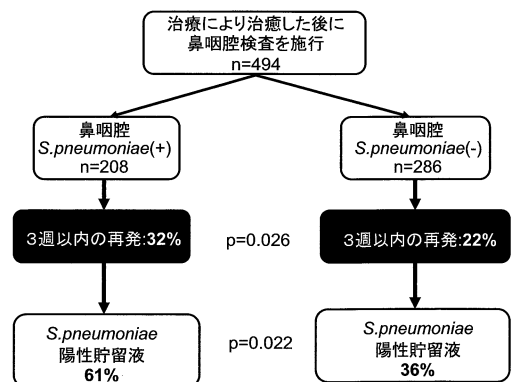


Fig.4 Nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae* and early clinical recurrence.

御が重要と考えられる (Fig.4)⁸⁾。しかし、経口抗菌薬に頼った治療では、鼻咽腔に定着している薬剤耐性菌を除菌することが難しいことや、局所に十分な抗菌薬濃度が移行しないためにさらなる薬剤耐性菌の選択につながる恐れがある。薬剤耐性菌に対する抗菌薬治療では、鼻咽腔の細菌叢を正常化するとともに、生体が処理可能な菌量にまで減量することが重要となる。静注抗菌薬リセット治療は、薬剤耐性菌の増加した鼻咽腔を静注抗菌薬により正常化させる。リセット後に鼻処置・鼻ネフライザーを行うことにより、常在菌が有意となり残存する薬剤耐性菌を排除し正常な鼻咽腔細菌叢が維持される。

ま と め

抗菌薬は、殺菌性が強く、組織移行性の良いものを持ちるべきである。とりわけ、小児ではペニシリンを高用量の必要最短投与を行うべきであり、難治性の場合には早期に静注抗菌薬によるリセットを計ることが肝要である。

参 考 文 献

- 1) Hotomi M, Billal DS, Shimada J, Suzumoto M, Yamauchi K, Fujihara K, Yamanaka N. High Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* with Mutations in pbp1a, pbp2x, and pbp2b Genes of Penicillin-Binding Proteins in the Nasopharynx in Children in Japan. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 68: 139-145, 2006.
- 2) Hotomi M, Billal DS, Shimada J, Suzumoto M, Yamauchi K, Fujihara K, Yamanaka N. Increase of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*-expressing *mefE* or *ermB* gene in the nasopharynx among children with otitis media. *Laryngoscope.* 115: 317-320, 2005.
- 3) Hotomi M, Fujihara K, Billal DS, Suzuki K, Nishimura T, Baba S, Yamanaka N. Genetic characteristics and clonal dissemination of β -lactamase non-producing ampicillin resistant (BLNAR) *Haemophilus influenzae* isolated from the upper respiratory tract in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 3969-3976, 2007.
- 4) Craig WA and Andes D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 15: 255-259, 1996.
- 5) Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA, Johnson CE, Muedell-Panek D, Barenkamp SJ. Early recurrences of otitis media: reinfection or relapse? *J Pediatr.* 110: 20-25, 1987.
- 6) Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, Shimada J, Suzumoto M, Suetake M, Faden H. Antibody responses to the outer membrane protein P6 of non-typeable *Haemophilus influenzae* and pneumococcal capsular polysaccharides in otitis-prone children. *Acta Otolaryngol.* 119: 703-707, 1999.
- 7) Yamanaka N, Faden H. Antibody response to outer membrane protein of nontypeable *Haemophilus influenzae* in otitis-prone children. *J Pediatr.* 122: 212-218, 1993.
- 8) Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, Leibovitz E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. *J Infect Dis.* 191:1869-1875, 2005.

連絡先：保富宗城

〒641-0012

和歌山市紀三井寺811-1

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科