

P.16
外来における抗菌薬使用の大原則

岩田健太郎

神戸大学医学部附属病院感染症内科 教授

P.18
ペニシリンの使い方

山本舜悟

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野

P.21
セファロスポリンの使い方

岩田健太郎

神戸大学医学部附属病院感染症内科 教授

P.24
マクロライドの使い方

笠原 敬

奈良県立医科大学感染症センター 講師・感染対策室長

P.26
ST合剤の使い方

岡 秀昭

関東労災病院感染症治療管理部 室長

P.28
ニューキノロンの使い方

大場雄一郎

大阪府立急性期・総合医療センター 総合内科 医長・部長代理

特集

間違いたらけの

外来編

抗菌薬使用

up to date

企画・監修 岩田健太郎=神戸大学医学部附属病院感染症内科 教授
企画・構成 石川美香子=医学エディター

岩田健太郎先生の連載「プライマリケア医のための抗菌薬マスター講座」
終了から3年経ち、抗菌薬の耐性状況ほか
感染症医療を取り巻く状況が変わってきている。
外来における抗菌薬使用の「大原則」のおさらいとともに、
主に外来で使用頻度の高い重要な抗菌薬や
過剰に処方され「濫用」されやすい抗菌薬を取り上げ、
外来での抗菌薬投与における
最新情報をお伝えする。

外来における 抗菌薬使用の大原則

▶ 岩田健太郎

神戸大学医学部附属病院感染症内科 教授



外来における抗菌薬使用に
ついてこれから解説したい。
「大原則」なので、
一番大事なことから、まず。

大原則
1

この門をくぐるもの、
一切の過去を忘れよ

なんでもそうだが、「原則」には理論とデータがある。「なぜ」このような抗菌薬の使い方をするのか、という「理論」と、実際使ってみるとどうなるか、という「データ」。前者は演繹法、後者は帰納法と言い換えてもよいだろう。あるいは、後者は「エビデンス」という言い方も可能かもしれない。

しかし、日本の場合、外来抗菌薬療法は「習慣」「伝統」「なんとなく」、そして「製薬メーカーの宣伝」といったものから成り立っていた。

感染症に限らず、日本では外来診療教育がそもそも非常に貧弱である。

皆さんは、外来診療のやり方を誰に教わったのだろうか？

多くは「じゃ、今日から外来入ってね」と言われ、指導医もカンファレンスもなく、見様見真似で外来診療をこなしていたのではないだろうか。あるいは、医局で行われるメーカーの「説明会」のオススメを鵜呑みにしてはいなかっただろうか。

「習慣」「伝統」「なんとなく」そして「製薬メーカーの宣伝」には演繹法も帰納法も存在しない。要するに、原則ゼロである。無原則のままで外来診療を行うから、抗菌薬の使い方もムチャクチャになってしまうのである。

え？ 製薬メーカーはちゃんとデータを出しているって？

それは真っ赤な誤解である。製薬メーカーはデータを出す「自分たちの都合の良いデータ」しか出さない。あるいは、競合するメーカーのデータは出さない。また、「関係のないデータ」をしばしば出す。そして、「抗菌薬を出さないというオプション」は提示しない。

「関係のないデータ」というのは、例えば菌の消失率である。よくメーカーはこういうデータを出す。この薬でこんなに菌が死にましたよ、というやつである。

しかし、菌を殺すことは手段であり、目的ではない。我々医者の目的は「患者がよくなること」であり、「菌が死ぬこと」ではないのである。手段と目的を勘違いしない、というのも大切な「大原則」である。

例えば、扁桃腺炎の小児患者を抗菌薬で治療した研究がある。咽頭からは肺炎球菌やインフルエンザ菌などいろいろな菌が検出され、抗菌薬投与でそれらは死んだのだが、患者さんの治り方は抗菌薬未投与の場合と全く変わらなかった（A群β溶連菌を除く）。

つまり、細菌はそこに「居る」のだけれど、病気を起こしていたのはウイルスで、ウイルスには抗菌薬は効かないのだった*。抗菌薬は「バイキンは殺すけれど、患者は治さない」のである。こういう時は抗菌薬を「使わない」のが正しい選択肢になるのだが、そういうことを教えてくれるメーカーの説明会は皆無である。医学雑誌でも、メーカーが作成する広告ページ、座談会とかがあるが、ああいうのは、「絶対に」読まないほうがいい。

というわけで、本特集をお読みの方は、ぜひこれまでの過去をキレイサッパリ忘れ、新たな門をくぐっていただきたい。

大原則

2

抗菌薬を使う時は、診断をつけよう

「診断をつける」。そんなこと当たり前じゃん、と思われがちだが、案外できていない話である。

感染症でも他の病気と同じように診断が重要である。では、感染症の診断とは何か。……それは、「感染臓器」と「原因微生物」を言い当てることである。

ところで、日本で頻用される感染症の評価項目がある。それは、「体温」「白血球」「CRP」である。

だが、よく考えてみてほしい。体温も白血球もCRPも炎症の指標だが、感染症の診断に必要な「感染臓器」や「原因微生物」は教えてくれないのである。

というわけで、「体温」「白血球」「CRP」だけでは感染症の診断はできない。「最近のプロカルシトニン (PCT) なんてマーカーがあるじゃないか」とおっしゃる方もおいでかもしれないが、あれだって炎症マーカーで、いわば「ベターなCRP」に過ぎない。PCTを駆使しても、やはり感染症の診断はできないのである。

感染臓器は患者への問診、身体診察、各種検査で探り当てる。咳や痰があって、肺の聴診でクラックルがあって、X線検査で影があれば、それは肺炎と診断できるかもしれない。

逆に言えば、熱があっても「咳」「咽頭痛」「鼻汁」といった呼吸器症状が全くない患者の場合は、「あれれ？」と考える必要が生じる。こういう患者に「上気道炎」とかあいまいな診断をつけてはいけない。

腰が痛い、熱がある……という患者で「尿路感染」を想起するのはまっとうな態度である。しかし、これだけで尿路感染と決めつけることはできない。尿路感染と勘違いして、キノロンという抗菌薬を出したが、実は結核性椎体炎だった……なんてことがある。

入院患者であれば、診断がついていなくてもエンピリックに抗菌薬を使うことはある。しかし外来患者は、それが外来患者であるがゆえに、そのような「あわてて治療」を必要としない患者であることが多い。発熱患者で「原因が

よく分からない」時は、「よく分かる」ようになるまで、抗菌薬を使用しないのが大事である。じっくり診察し、検査を重ね、原因を突き止めるにかかる。

実は、こういう患者の多くは感染症ではない。最近よく見るのは、身体化症状としての発熱である。ストレス、不安などが募るといろいろな身体症状が出るが、熱が出ることもある。

あと、薬剤熱もとても多い。発熱患者で原因が分からない時は、薬の整理が問題を解決してくれることも多い。

患者が重症そうで待てなさそう、かつ発熱していて、原因が分からない患者の場合は……僕なら、発熱精査のために入院させる。

大原則

3

できるだけ占くて、 狭域な抗菌薬から使おう

日本では製薬メーカーのマーケティングに踊らされて、新薬に飛びつく悪い習慣がある。しかし、新薬は第Ⅲ相試験までのデータしかなく、特に副作用情報については未知の部分が多い。

テリスロマイシン (ケテック®)、ガチフロキサシン (ガチフロ®) など、多くの「新薬」が発売後、新たに分かった副作用のために現場から姿を消している。

我々は、最古の抗菌薬、ペニシリンについては、既にその副作用の実態を知り尽くしている。今後、未知の新たな副作用がペニシリンで発見される可能性はほとんどないだろう。

そして、ペニシリンはあまりたくさんの菌を殺さず、必要な常在菌もあまり殺さない。「なんでも殺す」広域抗菌薬は、常在する菌も殺してしまう。腸内細菌が殺されて下痢の原因になり、膣内常在菌が殺され、カンジダ膣症の原因になる。抗菌薬を使う時は、ピンポイントで狙った菌だけ殺すのが肝心である。



外来での抗菌薬使用については他にも大切な点がたくさんある……が、紙数が尽きてしまった。

さしあたり、上記の「大」原則からまず実行してほしい。そして、本特集をお読みいただきたい。

MM

* 武内 一、深澤 満ほか：日本小児科学会雑誌 113：694-700, 2009

ペニシリンの使い方

▶ 山本舜悟

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野



外来診療におけるペニシリン

ペニシリン系抗菌薬は半減期が短いため、頻回投与が原則である。静注薬は1日4～6回の投与が必要になるため、外来治療には不向きである。ゆえに、外来診療におけるペニシリンは経口薬が主になる。

よって本稿では、経口ペニシリンG、アモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン酸について解説する。

特に気道感染症を起こす細菌はこれらのペニシリン系でも十分に治療できるものが多い。ペニシリン耐性菌の存在が懸念されるかもしれないが、外来で治療できる人は軽症例が多いはずである（入院して静注薬による治療が望ましいが、何らかの理由で入院できない人は除く）。

軽症例では、初めから考えられるあらゆる原因菌を狙って広くカバーするよりは、最初は頻度の高いものを狭めに狙って、治療の反応を見て必要に応じてカバーを広げるほうが、薬剤耐性菌を生み出さないためには理にかなっている。

以下、外来で遭遇する頻度の高い気道症状のある患者におけるペニシリン系抗菌薬の使い方について解説する。

急性咽頭炎における使い方

急性咽頭炎は大半がウイルス性であり、細菌性は成人では全体の10%程度、小児は15～30%程度と言われる^{*1}。

細菌性の中で治療の主なターゲットはA群β溶連菌（Group A *Streptococcus*: GAS）である。GASはこれまでペニシリン耐性の報告がなく、世界中どこでもペニシリンが第一選択薬になる。

GASによる咽頭炎の診断には、Centorの基準が役に立つ^{*2}。ここではCentorの基準を年齢によって補正した

McIsaacによる修正基準を紹介する^{*3}（表1）。

点数に応じてGASによる咽頭炎の可能性が変わるが、治療方針は各種ガイドラインによって異なる^{*4}。筆者は中層的に表2のような方針で治療を行っている。

急性咽頭炎の抗菌薬処方例

- ・ペニシリンG（バイシリン[®]G） 1回1g、
1日3～4回内服（できれば空腹時に）、10日間
または
- ・アモキシシリン（サワシリン[®]、パセトシン[®]）
1回500mg、1日2～3回内服、10日間
（保険適用は1日1000mgまで）

ペニシリンGは海外で使用されているペニシリンVよりも腸管からの吸収が若干落ちるが、GASの咽頭炎は治療可能である^{*5}。

アモキシシリンもペニシリン系なので、薬理学的には1日3～4回の投与が適切に思えるが、小児を対象にした研究で溶連菌による咽頭炎では1日1回ないし2回の内服でもよいとされている^{*6}。

急性咽頭炎でアモキシシリンを処方する際には伝染性単核球症（infectious mononucleosis: IM）の可能性がないかどうか注意する。IMでアモキシシリンやアンピシリンなどのアミノペニシリンを投与すると90%以上にひどい皮疹が出現するため、避けるべきである。

よく、ペニシリン系はすべてIMに禁忌と考えている人がいるが、この反応はアミノペニシリンに特異的なものであり、ペニシリンGを避ける理由にはならない（もちろん、IMとは関係なくペニシリンGの薬疹は数パーセントに起こりうるので、ペニシリンGなら絶対に薬疹が起らないという意味ではない）^{*7}。

また、IMの診断的治療として「アミノペニシリンを投与

表1 GASによる咽頭炎のMclsaacによる修正基準

- ☐ 発熱(38℃以上) 1点
- ☐ 咳がない 1点
- ☐ 圧痛を伴う前頸部リンパ節腫脹 1点
- ☐ 白苔を伴う扁桃腺炎 1点
- ☐ 年齢: 3~14歳 +1点/15~44歳 0点/45歳~ -1点

表2 急性咽頭炎の中庸的抗菌薬適応

- Centor基準またはMclsaacの基準で
- ☐ 1点以下は検査なし、抗菌薬なし、対症療法のみ
 - ☐ 2~3点は溶連菌迅速検査陽性例のみ抗菌薬治療
 - ☐ 4点以上は検査せず抗菌薬治療

表3 急性副鼻腔炎の抗菌薬の適応

- 1) 鼻炎症状が7日以上持続し、かつ頬部の(特に片側性の)痛み・圧痛と、膿性鼻汁が見られる場合
- 2) 非常に強い片側性の頬部の痛み・腫脹、発熱がある場合(症状の持続期間にかかわらず)

して皮疹が出ればIMと分かる」などという冗談を言う人がいるが、かなりひどい全身性の皮疹が起こり数週間残ることもあるため、あくまで冗談にとどめておくべきであり、決して実行するべきではない。

急性鼻炎、副鼻腔炎における使い方

急性鼻炎、副鼻腔炎もほとんどがウイルス性であり、細菌性は0.2~2%とわずかである。細菌性でも抗菌薬なしで治ってしまうものも少なくない。

最近のコクランレビューによると、鼻炎症状が10日未満の鼻炎では、鼻汁が膿性であるか否かを問わず抗菌薬の効果はプラセボよりも優れているとは言えず、副作用の発生は1.46倍になるという結果だった^{*8}。急性副鼻腔炎の抗菌薬の適応を表3に示す。

急性副鼻腔炎の抗菌薬処方例

- ・アモキシシリン (サワシリン[®]、パセトシン[®] など)
1回500mgを、
1日3回内服、5~7日間
または
- ・アモキシシリン・クラブラン酸 (オーグメンチン[®])
1錠 (375mg) + アモキシシリン1錠 (250mg) を、
1日3回内服、5~7日間

と後者のほうが有効性は少し高く、アメリカのガイドラインでは後者が第一選択薬として推奨されている^{*9}。

筆者は副鼻腔炎のようにすぐに命に関わるような疾患ではない場合、まず狭い抗菌薬で治療を開始して、反応が悪ければスペクトラムを広げるというアプローチを好むので、アモキシシリンで治療を開始している。この場合、3日程度経ってから再診してもらい、改善がなければ抗菌薬の変更を検討する。

治療期間は以前のガイドラインでは10~14日間が推奨されていたが、最近のガイドラインでは5~7日間と短期間でも有効性に差はないということで、成人では短期間の治療が勧められている(小児では10~14日間が推奨されている)^{*9}。

アモキシシリン・クラブラン酸にアモキシシリンを加えている理由は以下の通りである。

国内で販売されている成人用アモキシシリン・クラブラン酸製剤(オーグメンチン[®])は250mgのアモキシシリンと125mgのクラブラン酸からなり配合比は2:1である。海外では4:1、6:1、16:1の配合比のものが販売されている。

十分な抗菌力を発揮するためにはアモキシシリンの量を増やしたいが、クラブラン酸を増やすと下痢をきたしやすくなるため、アモキシシリンの配合比を上げる必要がある。日本の製剤は配合比が小さすぎるため、苦肉の策としてアモキシシリン・クラブラン酸製剤にアモキシシリン単独製剤を組み合わせ使用する。

アモキシシリンとアモキシシリン・クラブラン酸を比べ

このように処方することにより、アモキシシリン：クラバン酸を4：1での配合比で投与できる。ちなみに小児用製剤のクラバモックス®はアモキシシリン：クラバン酸が14：1の配合比になっている。

急性副鼻腔炎の治療および症状のコントロールで大切なのは、いかに粘膜の腫れをとるかである。粘膜の腫れがとれて鼻汁のドレナージが良好になればそれだけでも治りやすくなり、自覚症状も軽減する。

このため、急性副鼻腔炎の際にはステロイドの点鼻薬が推奨されている*10。特にアレルギー性鼻炎の素因のある人には良い適応になる。

急性気管支炎における使い方

急性気管支炎ではほとんどの場合、抗菌薬は不要である。コクランレビューでは、急性気管支炎に対する抗菌薬は「再

診時の咳症状が少なくなる（NNT：number needed to treat = 6）」「夜間の咳が少なくなる（NNT = 7）」「臨床医による全体評価で改善を示す患者が増える（NNT = 25）」など一定の効果を認めているものの、抗菌薬投与群では副作用が増える傾向にあった*11。急性気管支炎患者に対する一律の抗菌薬投与はデメリットのほうがメリットを上回る可能性があり、勧められない。

ただし、咳がとてつらく、夜は一睡もできないという膿性痰のある急性気管支炎患者には、「抗菌薬のせいで下痢をしたり、皮疹が出たりするかもしれませんが……」と断った上で、非常に限定的に抗菌薬を処方することはあってもよいのではないかと考える。

その場合、筆者はアモキシシリンを3日間程度投与することが多い。

MA

*文献は30ページ参照

Medical ASAHI バックナンバー購入のご案内

定価 1,020円
(本体 971円)

2012年8月号

特集：肝・胆・脾の最新医学—脾臓の病態編

9月号

特集：糖尿病最新事情・前編—日本発の大規模研究

10月号

特集：糖尿病最新事情・後編—いちから学ぶDPP-4阻害薬の使い方

11月号

特集：インフルエンザ対策・あの手この手

12月号

特集：知っておきたい慢性疼痛治療

2013年1月号

特集：感染症動向2013

2月号

特集：大人のアレルギーを診る

3月号

特集：変わるてんかん診療

4月号

特集：腸疾患診療新時代

5月号

特集：透析予防のための糖尿病治療

6月号

特集：認知症早期診断と早期診療に向けて

7月号

特集：食道疾患の最前線



8月号

特集：低侵襲医療の時代
～負担の少ないがん治療



9月号

特集：呼吸器疾患を悪化させない
大人の咳を見分ける



10月号

特集：抗体医薬 新時代

■バックナンバー購入のお申し込み・お問い合わせ先
『メディカル朝日』購読係まで 電話：03-5540-7675 (平日10:00～18:00)
FAX: 03-5540-7667 E-mail: medical-sc@asahi.com
お申し込みいただいた後、担当者より、郵便振込用紙を発送いたします。
ご入金確認後、発送させていただきます。

セファロスポリンの 使い方

▶ 岩田健太郎

神戸大学医学部附属病院感染症内科 教授

結論から申し上げますと、日本の外来診療におけるセファロスポリンの使い方は、99.9%間違っている。驚いた方も多いだろうが、今からその理路を説明したい。

経口第三世代セフェムの 大多数は誤用

日本の外来でよく用いられているのは、フロモックス[®]、メイアクト[®]（2006年からはメイアクトMS[®]）、パナン[®]、セフゾン[®]、トミロン[®]といった「第三世代」セフェムである。歯科も含めると、ものすごくたくさん使われているが、その大多数は誤用なのである。

フロモックスは「世界の」セファロスポリンのマーケット全体（点滴薬含む）の2.4%（年商2.5億ドル）、メイアクトは1.9%（年商2億ドル）を占めており、両者は経口セフェムでダントツの1位と2位の売上である^{*1}。

さて、フロモックスもメイアクトもほとんど日本で独占的に売られている抗菌薬で、外国での市場はごくわずかである。フロモックスは塩野義製薬のセファロスポリン（セフカペン・ピボキシル）だが、既に日本では特許が切れており、ジェネリックも販売されている。実際のセフカペン・ピボキシルはもっと使われているということだ。

では、世界でほとんど使われていないフロモックスとメイアクトが、なぜ世界のマーケットの1位と2位を独占しているのか。なぜ、それが日本でだけ使われているのだろうか。こういう話をするとすぐに「日本人独特論」が出てくるが、先天的に日本人がフロモックスやメイアクトを欠乏（かつ渴望）しているとは思えない。

では、このような経口第三世代セフェムは、どういう場合に医療現場（歯科含む）で使われているのか。例えば、「かぜ」に対してである。

しかし、そもそもかぜに抗菌薬を用いることは正当化で

きない。メタ分析では、成人でも小児でも、かぜに抗菌薬を出した群と出さない群を比較した時、症状の改善には差が見られない。また、成人の場合は抗菌薬を出されたほうが、副作用が出る確率が倍以上高かったのである^{*2}。別のメタ分析では、抗菌薬はかぜの症状を抑えるのに少し役に立つが、薬の副作用（多くは消化器症状）に苦しむ人が増えてしまう、という結論だった^{*3}。

近年では、抗菌薬使用で肺炎の入院を減らせるというコホート研究が出ているが^{*4}、そのNNTは1万人以上と、あまり割に合わない数字になっている。副作用で苦しむ人のほうが多そうである。

下気道感染である急性気管支炎も同様で、抗菌薬の効果はプラセボと差がなかったというエビデンスが繰り返し報告されている^{*5, 6}。

つまり、こういう理由で第三世代セフェムを使用するのは不適切、ということになる。

急性中耳炎や急性副鼻腔炎についても多くは抗菌薬なし、対症療法で治療できる。もし抗菌薬を使うにしても、アモキシシリンのようなペニシリン系の抗菌薬が第一選択になり、フロモックスやメイアクトの出番はない^{*7, 8}。

急性咽頭炎もウイルス性なら抗菌薬は使わないし、細菌性ならペニシリンが選択肢になる。米国感染症学会（IDSA）は細菌性急性咽頭炎にセファロスポリンを使用しないよう推奨している^{*9}。

歯科領域でも予防や治療に抗菌薬がよく用いられている。しかし、米国心臓協会（AHA）が出したガイドラインでは、ほとんどの歯科の診療では予防的な抗菌薬は出さないよう推奨している^{*10}。また、用いるとしてもアモキシシリンのようなペニシリン系抗菌薬が推奨されている。

口の中の細菌はグラム陽性菌が多く、グラム陰性菌に強い第三世代のセファロスポリンを用いるメリットはほとん

間違いだらけの
特集 抗菌薬使用
up to date



どない。歯肉炎の治療には歯科治療や局所の抗菌薬療法が推奨され、「飲み薬」は一般には必要ないとされている。また、重症例に対しては口腔内のグラム陽性菌に効果があるアモキシシリンなどが推奨されるようである^{*11}。

歯周病に抗菌薬を用いるかどうかについては議論の余地があるようだが、これまでに臨床研究があるのはアモキシシリンやメトロニダゾールくらいで、ここでもフロモックスやメイアクトなどの第三世代セフェムの出る幕はない^{*12}。

毛嚢炎、丹毒、蜂窩織炎といった皮膚・軟部組織感染症 (skin and soft tissue infection; SSTI) などの感染症にもフロモックスやメイアクトといった第三世代セフェムがよく用いられているが、こういった感染症もほとんどがブドウ球菌やレンサ球菌といったグラム陽性菌が原因で、第三世代セフェムは理にかなっていない。とびひ (伝染性膿痂疹) などは抗菌薬など飲まなくても局所療法で治ることがほとんどである。

薬理的にも 第三世代セフェムは不適切

そもそも、第三世代セフェムは100mgを1日3回みたいな使い方が多く、投与量がものすごく少なく、かつ消化管からの吸収がとても悪いのが特徴である。

拙著 (宮入烈先生との共著)『抗菌薬の考え方、使い方 Ver. 3』(中外医学社、2012) にはこう書いた。

「セフジニル (セフゾン) のバイオアベイラビリティはたったの25%、セフポドキシム (パナン) は50%、セフチブテン (セフテム) は Kucers には「わからない」(not been determined) と書いてありました。セフカペン (フロモックス)、セフテラム (トミロン) に至っては記載すらなし (抗菌薬サークル図ではバイオアベイラビリティ不明とあり)。セフジトレン (メイアクト) はなんと14%しかありません。」

フロモックスについてはバイオアベイラビリティのデータに乏しいが、小児にフロモックス 3mg/kg を1日3回飲ませた時の最大血中濃度が0.784 μ g/mLだった^{*13}。ちなみにパナンの標準投与における最大血中濃度が2.18 μ g/

mLだから^{*14}、フロモックスがあまり体内に入っていないだろうことは容易に推測される。

吸収されない抗菌薬は感染部位には到達できず、感染部位に到達できない抗菌薬は効かない。

第三世代セフェムにも副作用はある

さて、第三世代セフェムは体内への吸収が非常に悪いことを指摘した。体に入らない抗菌薬、感染部位に届かない抗菌薬は絶対に効かない。

それでも第三世代セフェムが臨床的に問題じゃないかのような印象があるのは、それはほとんどのケースが抗菌薬なしで自然治癒するケースであり、第三世代セフェム「ですら」患者が良くなってしまっているからである。「使った、治った、だから効いた」というのを“3タ論法”と言うが、こういった因果関係と前後関係の取り違いををしているのである。

さて、治療効果もないが害にもならないと考えられがちな第三世代セフェムだが、さにあらず。

例えば、偽膜性腸炎。第三世代セフェムは腸内のグラム陰性菌……つまり大腸菌のような菌を (無意味に) 殺してしまう。そうすると、*Clostridium difficile* (ディフィシル菌) という耐性菌が腸で増えて、腸炎を起こす。昔は第三世代のセフェムはそんなに危険ではない、と言われてきたが、現在ではクリンダマイシン、そしてニューキノロン製剤とともに、ディフィシル菌による腸炎の最大のリスクである。

ここで、ピボキシルのリスクについても付言しておきたい。第三世代のセファロスポリンの多くにはピボキシル基が付いている。フロモックスはセフカペン・ピボキシル、メイアクトはセフジトレン・ピボキシル、トミロンはセフテラム・ピボキシルである。

第三世代セフェムの多くは消化管からの吸収が良くないので、少しでも良くするために、ピボキシル基がついてるのである。吸収された後は元のセファロスポリンとピバリン酸が生じる。

問題はこのピバリン酸である。これはカルニチン抱合を受けてピバロイルカルニチンになり、尿中へ排泄される。そうすると血液の中にあるカルニチンが消費され、低下し

てしまうのである。

カルニチンは細胞の中にあるミトコンドリアの脂肪酸β酸化に必要な因子である。体内の糖が足りない時は、脂肪酸β酸化によって糖が作られる。したがって、カルニチンが低下し、脂肪酸β酸化が行われなくなると、糖新生が行えない。糖の補給が十分でない時は低血糖発作が起きる可能性がある。

既に日本では、第三世代セフェムでピボキシル基があるもの（フロモックス、メイアクト、トミロンなど）で、低カルニチン血症による低血糖の事例が報告されている。特に小さい子どもに多く、1歳児では20例も報告されている*15。

また、経口カルバペネムのオラペネム®にもピボキシル基がある（テビペネム・ピボキシル）。経口カルバペネムの使い道も臨床現場にはない、というのが筆者の意見だが、安全性にも問題ありなのである。

第三世代のセフェムは副作用が少なく、安全に処方できると信じている医者は多い。患者も気軽に飲める抗菌薬だと誤解しているが、副作用のリスクが存在しない抗菌薬はこの世にはない。こういうリスクをよく理解して、必要な時だけ使うことが大事なのは、そのためである。

第一世代を使うべし

このように第三世代セフェムは、臨床現場での使用ではほとんどのケースで誤用されている。他の抗菌薬同様、第三世代セフェムには副作用の問題がついてまわる。患者には有害なものになり得るのに、得る利益はほとんどない。だから、臨床現場での使い道もほとんどないのである。

世界でも突出して売れているフロモックスやメイアクトのような第三世代の経口セフェムは、抗菌薬の誤用が多い日本の象徴のような存在なのだ。「99.9%の経口第三世代セフェムが誤用である」という筆者の言葉は少しも誇張が入っていないのである。

では、経口セフェムには全く使用価値がないかというと、そんなことはない。古い第一世代、例えばセファレキシン（ケフレックス®など）を用いればよいのである。

セファレキシンはグラム陽性菌に（ほぼ）特化した抗菌薬だから、SSTIにも良い選択肢である。消化管からの吸収も極めて良いので、第三世代セフェムよりもはるかに経口薬として利点がある。偽膜性腸炎も起こしにくい。

「大原則」で述べたように、抗菌薬はできるだけ古く、そして狭い抗菌薬を優先するのが原則である。セファレキシンはまさにその代表格なのである。

MA

*文献は30ページ参照

朝日新聞社のジャーナリズム研究誌 Journalism [ジャーナリズム]

いま、日本のメディアの世界は、大きく揺れ動いています。その現状と問題点を報告し、将来のあり方を考えるための月刊誌です。新聞をはじめ、放送、ネット、出版の全ジャンルをカバーして、21世紀のジャーナリズムの羅針盤となるように編集しています。特にメディアで働く記者や研究者から高い評価を受けている研究誌です。

【朝日新聞社 ジャーナリスト学校】 〒104-8011 東京都中央区築地5-3-2
 電話:03-5541-8663 FAX:03-5540-7476 電子メール:journalism@asahi.com



ご購入方法

◎「Journalism」は全国の書店、ネット書店、ASA（朝日新聞販売所）で注文によってご購入できます。定価700円（税込）です。年間購読は7700円（税込、送料込）の割引価格で、朝日新聞出版業務部直販担当（電話03-5540-7793、平日10時～18時）に直接申し込んでいただくか、朝日新聞出版のサイト（<http://publications.asahi.com/journalism/>）から申し込めます。電子版は富士山マガジンサービス（<http://www.fujisan.co.jp>）で、年間購読の場合は全12冊を1200円（税込）の格安価格でお読みいただけます。

マクロライドの使い方

▶ 笠原 敬

奈良県立医科大学感染症センター 講師・感染対策室長



右を見ても左を見ても マクロライド耐性菌

いま日本には、マクロライド耐性菌がはびこっている。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）の2012年の年報では、各種微生物のマクロライド耐性率の状況は表のようになっている。また、これ以外にも最近日本で行われたサーベイランスで、小児患者におけるマイコプラズマ（*Mycoplasma pneumoniae*）のマクロライド耐性率が50～93%であったと報告されている。

さて、「原因微生物」と「感染臓器」は感染症診療の両輪である。これらの微生物がマクロライド耐性になることで、日常診療、特に外来診療においてどういう問題が生じるのか見ていきたい。

肺炎球菌とマイコプラズマのマクロライド耐性： 市中肺炎診療への影響

肺炎球菌とマイコプラズマと言えば、市中肺炎の2大原因微生物である。この2菌種で、おそらく市中肺炎の原因微生物の約50%は占めるのではないだろうか。

肺炎球菌、マイコプラズマともに、本来はマクロライド系抗菌薬に感受性を示す。このためアメリカの市中肺炎ガイドラインでは、マクロライド系抗菌薬が（特に外来治療において）推奨されている。ただし、「地域や病院でマクロ

ライド耐性が25%未満の場合」と但し書きがついている。

日本では肺炎球菌にしても（表）、マイコプラズマにしてもマクロライド系抗菌薬の耐性は80%を超えるような状況になっているため、（原因微生物・感受性が分かっている）肺炎の治療に、マクロライド系抗菌薬を（特に単独で）いきなり使用することはお勧めできない。

*S. pyogenes*のマクロライド耐性： 咽頭炎診療への影響

咽頭炎の原因微生物の大多数はウイルスである。一部に細菌性咽頭炎があり、その原因微生物の多くは *Streptococcus pyogenes* であるA群β溶連菌（GAS）である。通常、GASによる咽頭炎には、ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬になるが、ペニシリンアレルギーなどの副作用で使えない場合、マクロライド系抗菌薬などが第二選択薬として出番となる。しかし、ここへきて日本のGAS（*S. pyogenes*）のマクロライド耐性が50%オーバーという困った状況である（表）。細菌性の咽頭炎を疑う場合、マクロライド系抗菌薬を（特に単独で）いきなり使用することはお勧めできない。

MSSAのマクロライド耐性： 皮膚・軟部組織感染診療への影響

マクロライド系抗菌薬は皮膚・軟部組織への移行が良好で、同部位の感染症に使用されることがある。皮膚・軟部組織感染症（SSTI）の原因微生物の代表は黄色ブドウ球菌で、MSSAならばセファレキシンなどの第一世代セフェム系抗菌薬が第一選択になるが、これもアレルギーなどがあれば、バンコマイシンやクリンダマイシン、マクロライド系抗菌薬などが第二選択薬となってくる。ところがMSSAでもいまや20%超がマクロライド耐性になっていて（表）、ここでも抗菌薬選択に影響を及ぼしている。

表 各種細菌のマクロライド耐性率（2012年）

微生物	マクロライド耐性率
メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）	23.4%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> （肺炎球菌）	86.6%
<i>Streptococcus pyogenes</i> （A群β溶連菌）	52.9%
<i>Streptococcus agalactiae</i> （B群β溶連菌）	29.3%

JANIS 2012年年報から

マクロライド系抗菌薬の副作用

今最も議論になっている副作用、それはマクロライド系抗菌薬によるQT延長である。12、13年とNew England Journal of MedicineにアジスロマイシンによるQT延長に関する大規模スタディが出ており、高齢者や基礎疾患のある患者、QT延長をきたす薬剤を他に使用している患者ではアジスロマイシンによるQT延長および突然死のリスクが増大するようだ。下痢などの消化器症状や肝機能障害など他にも副作用はあるが、まずは上記のような患者には、マクロライド系抗菌薬の処方には特に慎重に行うべきである。

なぜマクロライド系抗菌薬を使うのか？

マクロライド系抗菌薬が本来第一、第二選択薬となる多くの疾患、多くの微生物でマクロライド耐性率が上昇し、さらには不整脈や死亡のリスクまで報告されている。

日本では、マクロライド系抗菌薬はあまり使用されていないのだろうか。いや、そんなことはない。すごく使われている。皆さんもそう感じておられるのではないだろうか。実は、「マクロライド系抗菌薬は、日本で一番使用されている抗菌薬である」ということが、つい最近行われた全国の薬局での処方件数をもとにした薬局サーベイランスの解析から分かった。こんな状況なのに、なぜかマクロライド系抗菌薬は「日本で一番」使われているのだ。

レジオネラやクラミジア、百日咳や非結核性抗酸菌など、まだまだマクロライド系抗菌薬に感受性を残している（と思われる）微生物もあるが、そんなにレジオネラやクラミジアの症例が多いわけでもない。おそらくマクロライド系抗菌薬がこれほどまでに使用される理由は、簡単に言えば「何となくいろいろなものに効くし、副作用もそんなに多くないし、抗菌薬以外の作用もいろいろあるらしい」といった感じだろうか。何となくいろいろなものに効かなくなってきたし、副作用にも重篤なものがあることは既に説明したので、最後に「抗菌薬以外の作用」について簡単に説明しておきたい。

この「抗菌薬以外の作用」のことを「新作用」と呼んだり、「免疫賦活作用」「免疫修飾作用」などと呼んだりする。

臨床的なエビデンスがあるのは、びまん性汎細気管支炎および嚢胞性線維症に対するマクロライド少量持続投与療法である。これは確かに患者の予後を劇的に改善させた。それ以外に、「慢性閉塞性肺疾患（COPD）や気管支拡張症患者の症状軽減・気道分泌物抑制」や慢性咳嗽、バイオフィーム阻害などいろいろな報告があるが、これらはまだ「エビデンス」と呼べるレベルのものではなく、あくまで個々の研究者の研究的トライアルの領域で行われていることであると理解するとよい。少なくとも「新作用」を期待して外来でマクロライド系抗菌薬を使用しなければいけない状況は少ないため、「新作用」を期待して「耐性」の抗菌薬を投与するくらいなら、まずはちゃんと感受性のある抗菌薬（例えばGASや肺炎球菌の多くはまだまだペニシリン感受性を残している）を使用してほしい。

もう一点、マクロライド系抗菌薬の特徴として組織移行性の良さがある。特にマクロファージ内などでは血中濃度の数倍～数十倍の濃度に達するとされ、このようなことで「検査では耐性だけど臨床的には効いてしまう」ことがあるのかもしれない（あくまでも推測だが）。

マクロライド耐性を感受性に戻し、 未永く使用する

日本にはマクロライド耐性菌が多いことが分かった。そしてマクロライド系抗菌薬が最も多く使用されていることも分かった。ベルギーの研究者たちは、マクロライド系抗菌薬の使用量が減ると、GASのマクロライド感受性が回復することを報告している。

βラクタム系薬のアレルギーのある患者や、テトラサイクリン系抗菌薬やキノロン系抗菌薬が使用できない小児患者のマイコプラズマ感染症などでは、マクロライド系抗菌薬は非常に重要な薬剤である。

また、本稿では述べなかったが、ピロリ菌感染症やレジオネラ感染症、非結核性抗酸菌症などでもマクロライド系抗菌薬は欠かせない存在である。この大切な抗菌薬の感受性を取り戻すために、そして予期しないQT延長、不整脈などによる重篤な副作用を起こす患者を最小限にするために、読者の方々がこの抗菌薬の適応をよく考えて「ここぞ」という時に賢く使っていただくことを願って、筆を置きたい。

MM

*文献は30ページ参照

ST合剤の使い方

▶ 岡 秀昭

関東労災病院感染症治療管理部 室長



ST合剤とは

ST合剤はスルファメトキサゾール (Sulfamethoxazole) とトリメトプリム (Trimethoprim) という二つの抗菌薬の合剤である。スルファメトキサゾールはサルファ剤とも呼ばれ、トリメトプリムとともに細菌の葉酸合成に関わる酵素をそれぞれ別の部位で阻害して効果を発揮する。

ST合剤と聞くと、古くて耐性菌が多くてもう使えない薬、副作用が多そうでなんとなく危なそうな薬、あるいはニューモシスチス肺炎やノカルジア感染症など免疫不全者の特殊な感染症の治療薬と思われる。確かに以前より耐性化が進んでいることは事実であり、いくつかの特有な副作用もあるが、特殊な感染症のみでなく、一般的な感染症の治療に用いることもできるのである。

というのも、ST合剤は耐性がなければ、MRSAを含む黄色ブドウ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌、インフルエンザ菌、大腸菌ほかの腸内細菌、サルモネラ菌や赤痢菌などのグラム陰性桿菌にも有効である。緑膿菌や嫌気性菌には無効だが、通常の抗菌薬が無効な *Pneumocystis jirovecii* のような真菌にまで有効であり、大変広域なスペクトラムを有している抗菌薬と言える。加えて、消化管からの吸収も大変良好であり、体内のあらゆる組織へ良好に移行するため、経口薬での効果が期待しやすい薬剤である。

では、外来でいつST合剤を使うか？

β ラクタム薬など多くの他の選択肢があり、ST合剤の耐性菌が広がっている現在で、ST合剤を一般の外来感染症診療で第一選択として用いる場面と言えば、ズバリ「尿路感染症」(表)と断言しても言い過ぎではない。

そのため、「この尿路感染症にST合剤が使えないだろうか？」と考えられれば、まず入り口としては十分である。

ST合剤は尿路感染症において、ニューキノロン系と並んで効果が高い抗菌薬である。尿路感染症と言っても、閉経前の女性の膀胱炎(単純性膀胱炎)や腎盂腎炎から、男性の急性前立腺炎、高齢者や糖尿病患者の複雑性尿路感染症など様々であるが、ST合剤で治療する場合に主なターゲットになるのが大腸菌をはじめとした腸内細菌である。

特に単純性膀胱炎や腎盂腎炎の治療では、大腸菌が原因菌のほとんどを占めるため、大腸菌に有効な抗菌薬を選択することがまず大切である。

フロモックス[®]、メイアクト[®]などの第三世代セフェム系内服薬に比べ、消化管からの吸収に優れ尿中移行の良好なニューキノロン系とST合剤は膀胱炎の治療期間は3日間であり、セフェム系(治療期間7日間)よりも短い期間で治療可能である。ニューキノロン系とST合剤との選択において大切なのは、地域の大腸菌の耐性傾向の把握である。

最近の日本における大腸菌のニューキノロン耐性率の増加は著しい傾向があり^{*1}、例えば、筆者の勤務する地域ではクラビット[®]が30%ほどの耐性率であり、ニューキノロン系だけ耐性の大腸菌を見かけることも日常的である。一般に、対象となる病原体の耐性率が20%を超える場合には、その薬剤を第一選択薬として使いにくくなるとされている^{*2}。比較して、ST合剤の感受性は筆者の地域では10%弱の耐性率であり、このような場合、3日間の短期治療を選択するにはST合剤の使用を考慮するとよいであろう。

膀胱炎の抗菌薬処方例

バクタ[®] 1回2錠を朝晩2回(4錠/日) 3日間

バクタは2013年執筆時点で1錠78円、ジェネリックで

表 外来感染症におけるST合剤の適応

- ☐ 尿路感染症
- ☐ 皮膚・軟部組織感染症(特にCA-MRSA)
- ☐ 憩室炎
- ☐ 肺炎、COPD急性増悪
- ☐ ニューモシスチス肺炎の予防

は15.5円と大変に経済的で、服用回数と日数も短くすみ、若年女性に多い膀胱炎の処方として便利である。若年女性で注意してほしい点は妊娠とピルの服用の有無である。

ST合剤は妊婦には禁忌となる。また、いくつかの薬剤との薬剤相互作用に注意が必要であり、ピルも効果が減弱する^{*3}。サルファアレルギーと同様、そのような患者にはセフェム系抗菌薬を処方するが、7日間の投与が必要になる。高熱を伴うことの多い急性単純性腎盂腎炎も、同様に多くが大腸菌で生じる感染症である。外来診療において、単純性腎盂腎炎は菌血症を伴うことが多く、通常は入院加療の上で点滴抗菌薬による治療を筆者は勧めるが、やむを得ず外来治療を行うこともしばしばある。その際にはバイオアベイラビリティの良好なST合剤はニューキノロン系抗菌薬と並び、良い選択肢となる。既述のように、地域によっては大腸菌のニューキノロン耐性が深刻であり、その場合、ST合剤は有効性が高く安全な選択肢となる可能性もある。適切な治療には地域のアンチバイオグラムを考慮した薬剤選択を行うことが望まれる。

その他のST合剤の外来での適応

●皮膚・軟部組織感染症、特にCA-MRSAに

皮膚・軟部組織感染症(SSTI)では一般にA群β溶連菌と黄色ブドウ球菌が重要なターゲットになる。真皮皮下組織の感染症としては蜂窩織炎が代表的な感染症である。蜂窩織炎は通常、第一世代セフェム系抗菌薬を選択するが、セフェム系にアレルギーがあればST合剤も使用可能である。

また、糖尿病に伴う皮膚感染症や手術部位の感染症ではMRSAの頻度が高まるため、軽症ならST合剤の使用もよい。最近では市中獲得型MRSA(CA-MRSA)と言って、入院歴や既往歴がないにもかかわらず、MRSAが検出されることがある。古典的なMRSAと異なりβラクタム薬以外(つまりセフェム系は無効)の抗菌薬に感受性が高いという特徴があり^{*4}、ST合剤も感受性が期待できる。

●憩室炎に

軽症の憩室炎を外来で治療する場合に、尿路感染と同様にST合剤を使用できる。憩室炎の一般的な原因菌は大腸菌などの腸内細菌に、嫌気性菌が関与する。ST合剤は嫌気性菌に無効なため、メトロニダゾールのような嫌気性菌に有効な薬剤と併用するほうがよい。

●呼吸器感染症に

市中肺炎、細菌性副鼻腔炎、中耳炎など上下気道感染症の治療に使えなくもないが、アモキシシリン、レスピラトリキノン、マクロライドなどを使うほうが一般的である。筆者はCOPD急性増悪軽症例に処方することがある。

●ニューモシスチス肺炎の予防に

HIV患者、ステロイドや免疫抑制剤を使用する患者にニューモシスチス肺炎を予防する目的で「ST合剤1錠を連日内服」などの投与方法で使用することもある。

副作用を押さえておけば怖くない

ST合剤と言うと、なんとなく副作用の強いイメージがある。確かに、HIV患者への投与では高率に副作用が生じて中止せざるを得ないことも多い。しかし、一般の外来患者へ、尿路感染症の治療目的で短期間処方する際に問題になることはあまりない。発疹が3~4%の患者で生じることがあるが、βラクタム薬でも生じる副作用であり、投与の必要性があれば避ける理由にならない。もちろん、サルファアレルギーの既往がある患者では投与できない。発疹が出現したら中止し、再診するよう患者へ伝えておく。

次にクレアチニンの増加が一般的だが、これはST合剤によりクレアチニンの尿細管からの排出阻害が起きるため、ベースライン10%程度のクレアチニン上昇は気にする必要はなく、自然軽快する。同様にカリウムの増加が生じることもあり、カリウム保持性利尿剤やACE阻害剤などの併用に注意してほしい。骨髄抑制が起きることもあるが、HIV患者のニューモシスチス肺炎の治療のように高用量、長期間の使用をしなければまれである。

以上、ST合剤の外来治療について述べてきた。これまで使ったことがないという場合、まずは膀胱炎の治療に処方してみたいだろうか？ 失敗しにくい疾患に使用して手応えをつかんでほしい。その際、妊娠やピル服用の有無の聴取をお忘れなく。

MM

*文献は30ページ参照

ニューキノロンの 使い方

▶ 大場雄一郎

大阪府立急性期・総合医療センター総合内科 医長・部長代理



ニューキノロンは、強力で汎用性が高く副作用が少ない抗菌薬と評価されるため、昨今の外来診療で「重用」されているが、過剰に処方され「濫用」されている感は否めない。今やニューキノロンは、抗菌薬適正使用を意識して慎重に使用すべき状況にあるであろう。

では、「とりあえずニューキノロン処方」から脱却し、本当に必要なケースに適正使用するために、どのように考えたらよいだろうか。

抗菌活性が強く広域スペクトラムで、内服遵守しやすく吸収良好、組織移行性が良好、と、ニューキノロンは一見理想的な特性を備えている(表1)。「下気道感染症-肺炎」「尿路感染症-腎盂腎炎・膀胱炎」「消化管感染症-腸炎」「性行為感染症-尿道炎」といったコモンな感染症では、ニューキノロン感受性菌が原因菌になりやすく、日本でも世界中でもニューキノロンは頻用されている。

どのニューキノロンを、 いつ選択するか

2013年時点で、日本で薬価収載されているニューキノロン錠剤は10種類もある。各々の特性に一応差異はあるが、こんなに多くを使い分ける必要はないだろう。シプロフロキサシンは、腸内グラム陰性桿菌が原因菌に多い尿路感染症や消化管感染症の治療目的で、世界で最も多く処方されている。レボフロキサシンは、肺炎球菌への抗菌活性が強いため市中肺炎の治療目的で、その次に多く処方されている。通常はまずこの二つがあれば十分と思われる。

では、感染症の外来治療でニューキノロンは常に第一選択なのだろうか。そもそも先述の急性感染症で、外来治療できる状態なら、ニューキノロン以外の内服抗菌薬でも治療できることが多く、ニューキノロン内服が第一選択となる場面は限られる。その一方で、入院手前の状態では、フォーカスと起因菌がある程度想定できて、何とか外来治療で

やり過ごしたい場合に、やむを得ずニューキノロン内服で治療することはある。当センターの総合内科外来では、ニューキノロンが処方されるのは年に数件だけである。

副作用の問題そして 事前投与により診断が困難になる事例

ニューキノロンは副作用が比較的少なく使いやすいと認識されているが、処方される頻度がこれほど多いと、実際に副作用が強く出してしまう事例に時々遭遇するため、無視できない問題と言える(表2)。

また、フォーカス不明の発熱に対してニューキノロンを投与しても熱が続き、一時解熱してまた発熱するという病歴で来院するケースはよくある。そんな時、詳細病歴から感染性心内膜炎を疑い血液培養を2セット提出しても、抗菌薬投与の影響で初回の血液培養は陰性となり、ニューキノロン内服中止後に繰り返し提出した血液培養がやっと陽性、そこからようやく感染性心内膜炎の診断に至ることがある。残念ながら診断されないまま抗菌薬を漫然と投与され経過が長くなってしまったことで、疣贅塞栓による重い臓器障害を合併する事例や、心臓の弁破壊が進んで緊急の心臓外科手術となる厳しい事例にも遭遇することがある。

また、発熱と膿性痰が長く続き、肺に浸潤影があり、肺炎としてニューキノロンを投与しても治りきらないというパターンもある。肺結核を疑うも最初の喀痰抗酸菌塗抹と結核菌PCRは陰性。ニューキノロン内服中止後に何度も喀痰検査を繰り返し、ようやく結核菌が同定され肺結核の診断確定となるケースがある。ニューキノロンに抗結核菌活性があるため、結核の診断前にニューキノロンが投与されて治癒しないまま症状や検査結果がマスクされ、見逃しや診断の大幅な遅れとなる事例が時々あり、臨床研究によるエビデンスもある現象である。結核の診断が遅れる間に、状態が悪くなったり感染拡大したりすることもある。結核

表1 ニューキノロンのプロフィールと抗菌スペクトラム

作用機序	グラム陰性桿菌→主にDNA ジャイレース阻害 グラム陽性球菌→主にトポイソメラーゼIV阻害
抗菌活性 薬物動態/薬効力学 (PK/PD)	感受性菌に対して殺菌性作用 濃度依存性に作用、post-antibiotic effect (PAE)あり →1回高用量投与
内服での消化管吸収 良好	バイオアベイラビリティ 良好 シプロフロキサシン70%、レボフロキサシン99%
組織移行性 広範囲に良好	腎臓・尿、肺・気道分泌物、肝・胆汁、前立腺、眼球内 マクロファージ内部 移行性良好 例外：中枢神経・髄液への移行性不良
抗菌スペクトラム	第一世代キノロンニオールドキノロン(ナリジクス酸) 腸内グラム陰性桿菌群 (ヘモフィルス属) グラム陰性球菌群 (ナイセリア属、モラクセラ属)
世代が進むごとに スペクトラム拡大 ↓ 広域スペクトラム化	第二世代キノロン以降：通称ニューキノロン 代表：ノルフロキサシン、シプロフロキサシン 緑膿菌、ブドウ球菌属、レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジアへの抗菌活性追加 結核菌にも抗菌活性あり(二次結核薬の役割あり) 第三世代キノロン以降：通称レスピラトリーキノロン 代表：レボフロキサシン(高用量) グラム陽性連鎖球菌群、肺炎球菌に対する強い 抗菌活性 第四世代キノロン 代表：モキシフロキサシン 嫌気性菌群への抗菌活性追加 緑膿菌への抗菌活性は相対的に低い

*1から一部改変引用

表2 ニューキノロンの副作用のまとめ

消化器症状 3～17%	食欲低下、悪心嘔吐、下痢、偽膜性腸炎(まれ)
中枢神経症状 0.9～11%	軽度頭痛、めまい、不眠、幻覚せん妄(まれ) 痙攣(まれ、テオフィリンとNSAIDsとの併用での報告例)→てんかんの既往に要注意
アレルギー・皮膚症状 0.4～2.8%	光線過敏症(まれ)、血清病様候(薬剤熱、蕁麻疹、血管浮腫、血管炎…まれ)、急性間質性腎炎(まれ)
血球異常 1%以下	白血球減少・好酸球増多
肝障害 1～3%	AST・ALT上昇
低血糖症状 まれ	スルホニル尿素(SU)剤やインスリン投与中の糖尿病患者で要注意。糖尿病以外でも見られる
関節障害 (軟骨炎・関節液貯留)	小児例でまれに報告あり 小児ではノルフロキサシンとトスフロキサシンのみ 適応あり、これら以外は投与忌避とされる
腱炎・腱断裂	成人でまれにアキレス腱炎、腱断裂の報告あり 高齢・ステロイド投与例でリスクが高い
QT延長・催不整脈 作用 (カリウムチャンネル ブロック、心筋細胞 脱分極遅延作用)	心室性不整脈、torsades de pointesの報告あり QT延長作用のある薬剤(アミオダロン・ソタロール・ キニジン・プロカインアミド)の投与中、心室性不 整脈リスクの高い基礎疾患(心筋症・徐脈性不整 脈・低カリウム血症・低マグネシウム血症)では、 慎重投与ないし投与忌避
催奇形性・胎児毒性	妊婦では一般に投与禁忌の扱い、 乳幼児と授乳婦への投与も通常は忌避

*1から一部改変引用

の可能性を考えるケースには、くれぐれも安易にニューキノロンを投与しないようにしたいものである。

診断アセスメントが不十分なまま安易にニューキノロンが投与され、診断が遅れることで患者にも社会にも不利益を生じるケースは、珍しくはない。これは抗菌薬自体というよりも、処方をする医師の姿勢や考え方の問題であろう。

ニューキノロン耐性菌増加の問題

日本でも北米でも普通の上気道炎に対して、外来で安易にニューキノロン内服が処方されることが少なからずある。インドでは薬局で処方箋なしでニューキノロンが買えてしまう。処方件数が非常に多いために、キノロン耐性菌の頻度が増加するということは、もはや将来の懸念ではなく、世界中で既に現実の問題となっている。

厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業(JANIS) *2によると、13年1～3月に入院症例で培養同定された大腸菌のうち、レボフロキサシン感受性率は63.5%でかなり低率であった。韓国では10～11年に尿路感染の大腸菌のうち、シプロフロキサシン感受性率は外来で

69.8%、入院で53.6%という報告があり、インドでは09～10年の尿路感染の大腸菌のうちシプロフロキサシン感受性率は外来で67.5%、入院では2%という驚愕の報告もある。大腸菌ではニューキノロンだけでなくST合剤やセフェム系抗菌薬の耐性も増加し問題となっている。

大腸菌の耐性菌が増えたことで、尿路感染症や腹腔内感染症の治療で特に影響が出ている。急性前立腺炎で、市中発症で入院歴がないのにニューキノロン、ST合剤、セフェム系に耐性の大腸菌に出くわすケースがあり、背筋が凍る思いをすることがある。

ニューキノロン耐性は、大腸菌だけではなく、黄色ブドウ球菌では既に耐性率が高く、肺炎球菌の耐性率は徐々に増加傾向、食中毒菌のサルモネラやカンピロバクター、性行為感染症の淋菌でも耐性率増加が問題になっている。

ニューキノロンは、その正の特性を活かせば、強力な切り札になる抗菌薬である。しかしケースを選ばずに濫用していると、副作用、診断のマスク、耐性菌増加という負の側面が問題になり、価値が失われる。それを避けるために今こそ、ニューキノロンが本当に必要なケースをよく見極めて適正使用をしなければならないであろう。 MA

*文献は30ページ参照

山本舜悟

- * 1 Bisno AL : Acute pharyngitis : N Engl J Med 344 : 205-211, 2001
- * 2 Centor RM, Witherspoon JM et al : The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room : Med Decis Making 1 : 239-246, 1981
- * 3 McIsaac WJ, Goel V et al : The validity of a sore throat score in family practice : CMAJ 163 : 811-815, 2000
- * 4 Cooper RJ, Hoffman JR et al : Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults : background : Ann Intern Med 134 : 509-517, 2001
- * 5 Fujita K, Sakata H et al : Comparative pharmacological evaluation of oral benzathine penicillin G and phenoxymethyl penicillin potassium in children : Pediatr Pharmacol (New York) 3 : 37-41, 1983
- * 6 Shulman ST, Bisno AL et al : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis : 2012 update by the Infectious Diseases Society of America : Clin Infect Dis 55 : 1279-1282, 2012
- * 7 González-Delgado P, Blanes M et al : Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus : Allergol Immunopathol (Madr) 34 : 76-78, 2006
- * 8 Kenealy T, Arroll B : Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis : Cochrane Database Syst Rev 6 : CD000247, 2013
- * 9 Chow AW, Benninger MS et al : IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults : Clin Infect Dis 54 : e72-e112, 2012
- * 10 Zalmanovici A, Yaphe J : Intranasal steroids for acute sinusitis : Cochrane Database Syst Rev : CD005149, 2009
- * 11 Smucny J, Fahey T et al : Antibiotics for acute bronchitis : Cochrane Database Syst Rev : CD000245, 2004

岩田健太郎

- * 1 2010年データ. Visiongain. Antibacterial Drugs: World Market Prospects 2012-2022より
- * 2 Arroll B, Kenealy T : Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis : Cochrane Database Syst Rev : CD000247, 2005
- * 3 Arroll B, Kenealy T : Are antibiotics effective for acute purulent rhinitis? Systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomised trials : BMJ 333 : 279, 2006
- * 4 Meropol SB, Localio AR et al : Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections : A cohort study : Ann Fam Med 11 : 165-172, 2013
- * 5 Evans AT, Husain S et al : Azithromycin for acute bronchitis : a randomised, double-blind, controlled trial : Lancet 359 : 1648-1654, 2002
- * 6 Little P, Stuart B et al : Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial : Lancet Infect Dis 13 : 123-129, 2013
- * 7 Lieberthal AS, Carroll AE et al : The diagnosis and management of acute otitis media : Pediatrics 131 : e964-999, 2013
- * 8 Clin Infect Dis [Internet] <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/03/20/cid.cir1043>
- * 9 Shulman ST, Bisno AL et al : Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis : 2012 update by the Infectious Diseases Society of America : Clin Infect Dis 55 : 1279-1282, 2012
- * 10 Walter W et al : JADA 139 (suppl 1) : 3S-24S, 2008
- * 11 Wilder RS and Moretti AJ : Gingivitis and periodontitis in adults: Classification and dental treatment. UpToDate. Last updated Nov 7, 2012
- * 12 山本浩正 : 歯周抗菌療法 : クインテッセンス出版, 2012
- * 13 砂川慶介, 西村忠史, 本廣孝ほか : 小児感染症患者における cefcapene

pivoxil小児用細粒の有効性、安全性および薬物動態の検討 : 日治療誌 54 : 465-477, 2006

- * 14 Kucers' The Use of Antibiotics, 6th Edition : Hodder Arnold, 2010
- * 15 (独) 医薬品医療機器総合機構PMDAからの医薬品適正使用のお願い「ピボキシル基を有する抗菌薬投与による小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について」 http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/tekisei_pmda_08.pdf

笠原 敬

- * Svanstrom H et al : Use of azithromycin and death from cardiovascular causes : N Engl J Med 368 : 1704-1712, 2013
- * Kawai Y et al : Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients : Antimicrob Agents Chemother 57 : 4046-4049, 2013
- * Ray WA et al : Azithromycin and the risk of cardiovascular death : N Engl J Med 366 : 1881-1890, 2012
- * Kovaleva A et al : Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia : a literature review : J Antimicrob Chemother 67 : 530-540, 2012
- * Van Heirstraeten L et al : Antimicrobial drug use and macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*, Belgium. Emerg Infect Dis 18 : 1515-1518, 2012
- * 菅原民枝ほか : 薬局サーベイランスによる抗菌薬使用量の検討 : 日本環境感染学会誌, 2012 <http://ci.nii.ac.jp/naid/130002129033>
- * Kanoh S et al : Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications : Clin Microbiol Rev 23 : 590-615, 2010

岡 秀昭

- * 1 2012年10月~12月 http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2012/2/1/ken_Open_Report_201204.pdf
- * 2 Gupta K et al : International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women : A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases : Clin Infect Dis, Mar 1 ; 52 (5) : e103-120. doi : 10.1093/cid/ciq257, 2011
- * 3 サンフォード感染症治療ガイド2013 P337 ライフサイエンス出版
- * 4 Liu C et al : Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children : executive summary : Clin Infect Dis. Feb 1 ; 52 (3) : 285-292. doi : 10.1093/cid/cir034, 2011
- * 岩田健太郎ほか : 抗菌薬の考え方、使い方 Ver3 : 中外医学社, 2012
- * 岩田健太郎 : プライマリケア医のための抗菌薬マスター講座 : 南江堂, 2011

大場雄一郎

- * 1 Mandell GL, Benett JE et al : Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed. chapter35 : Churchill Livingstone, 2009
- * 2 <http://www.nih-janis.jp/index.asp> (JANIS ホームページ)
- * Wang JY, Hsueh PR et al : Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas : Thorax 61 : 903-908, 2006
- * Chen TC, Lu PL et al : Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis : a systematic review and meta-analysis : Int J Infect Dis 15 : e211-216, 2011
- * Lee DS, Choe HS et al : Antimicrobial Susceptibility Pattern and Epidemiology of Female Urinary Tract Infections in Korea (2010-2011) : Antimicrob Agents Chemother. 2013 Aug 19. [Epub ahead of print]
- * Shariff V A AR, Shenoy M S et al : The antibiotic susceptibility patterns of uropathogenic *Escherichia coli*, with special reference to the fluoroquinolones : J Clin Diagn Res 7 : 1027-1030, 2013