

綜 説

呼吸器感染症における適正抗菌薬治療

山 崎 善 隆

信州大学医学部附属病院内視鏡診療部

Standard Usage of Antimicrobial Agents to Respiratory Infection

Yoshitaka YAMAZAKI

Department of Endoscopy, Shinshu University Hospital

Key words: antimicrobial agents, pharmacokinetics, pharmacodynamics, community acquired pneumonia, hospital acquired pneumonia
 抗菌薬, 薬物動態, 薬力学, 市中肺炎, 院内肺炎

I はじめに

呼吸器感染症は多くの臨床医が診療を行う代表的な感染症である。咳, 痰, 発熱, 呼吸困難などを主訴に受診するが, その病態, 重症度は多様なため, しばしば治療方針の決定に迷うことがある。このようなことを背景にして, 米国, ヨーロッパ, さらに日本でも呼吸器感染症に関するガイドラインが作成されてきた^{1)~5)}。さらに, 近年, 薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) や薬力学 (pharmacodynamics: PD) という概念に基づいた抗菌薬使用法が広く推奨されてきた⁶⁾⁷⁾。これは感染症の治療には, 起因菌に対して抗菌力を有する適切な抗菌薬を選択することに加え, 1日あたりの投与量, 投与回数をも考慮した治療戦略である。本稿では呼吸器感染症に対する抗菌薬の適正使用の理解に向けた, 細菌学的・薬理学的意義と各病態について概説する。

II 細菌学的・薬理学的な概要

A 起因菌について

呼吸器感染症を診たらず起因菌を推定することが大切である。例えば, 日本の成人市中肺炎の3大起因菌は肺炎球菌, インフルエンザ菌, マイコプラズマである (表1)^{8)~10)}。喀痰のグラム染色は, 起因菌を推定する迅速検査として優れている。グラム染色による検出率は30%前後と低いが, 例えば肺炎球菌がグラム染色で陽性になれば, 自信をもってペニシリン系抗

菌薬を用いた治療を即時に行うことができる。また培養検査は菌名が同定され, 各種抗菌薬に対する感受性を知ることができる検査である。培養陽性率は約50%程度で, すでに抗菌薬を投与されていると検出率はさらに低い。最近, 保険適応となった尿中肺炎球菌抗原は肺炎球菌肺炎において感度は60~80%と高いので, 有用な検査法と評価されている¹¹⁾¹²⁾。一方, 院内肺炎や誤嚥性肺炎では起因菌がまったく異なる。すなわち, 腸内細菌科 (クレブシエラやエンテロバクターなど), 緑膿菌, あるいは嫌気性菌などである。

B 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験は, 国際的に認められた米国臨床検査標準委員会 (CLSI) の基準に準拠して, 実施されている。抗菌薬が有効である最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) をブレイクポイントとよぶ。薬剤感受性試験の結果は感性 (S), 中間 (I), 耐性 (R) で報告されるが, S, I, Rはあくまで米国の基準であるので, 抗菌薬の投与量が少ない日本では, 十分な効果が得られないことがある。ちなみに, 日本での通常投与量は米国と比較して, ペニシリン系抗菌薬なら1/3, カルバペネム系抗菌薬なら1/2である。しかしながら最近, 日本でもPK/PDに基づき, 適正な抗菌薬使用量となりつつある。

C 抗菌薬療法の基本 PK/PD理論

抗菌薬の投与法は従来の薬剤感受性を中心とする考え方に加えて, PKやPDを考慮した投与法により, さらに効果的な抗菌薬治療ができるようになった⁶⁾⁷⁾。

PKとは抗菌薬の用法・用量と血中濃度 (吸収, 分布, 代謝, 排泄) の関係を表す。図1に示すように,

別刷請求先: 山崎 善隆 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院内視鏡診療部

表1 日本における市中肺炎の起因菌

Organism	石田ら ⁸⁾ (n=778)	宮下ら ⁹⁾ (n=200)	斉藤 ¹⁰⁾ (n=232)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	217 (28.0 %)	41 (20.5 %)	57 (24.6 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>	58 (7.5 %)	22 (11.0 %)	43 (18.5 %)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	51 (6.6 %)	19 (9.5 %)	12 (5.2 %)
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	45 (5.8 %)	15 (7.5 %)	15 (6.5 %)
<i>Streptococcus milleri group</i>	25 (3.2 %)	4 (2.0 %)	5 (2.2 %)
Anaerobes	22 (2.8 %)	8 (4.0 %)	9 (3.9 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (2.4 %)	5 (2.5 %)	3 (1.3 %)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17 (2.2 %)	6 (3.0 %)	5 (2.2 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (2.1 %)	10 (5.0 %)	8 (3.4 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (2.1 %)	4 (2.0 %)	1 (0.4 %)
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	12 (1.5 %)	2 (1.0 %)	5 (2.2 %)
<i>Legionella sp</i>	5 (0.6 %)	2 (1.0 %)	9 (3.9 %)
<i>Coxiella burnetii</i>	Not done	1 (0.5 %)	6 (2.6 %)
Virus	13 (1.7 %)	6 (3.0 %)	37 (15.9 %)
Unknown	281 (36.1 %)	83 (41.5 %)	62 (26.7 %)

ペニシリン系抗菌薬 2 g を 1 回点滴静注すると、最高血中濃度 (Cmax) は約 100 $\mu\text{g/ml}$ まで上昇する。血中半減期は約 1 時間なので、血中濃度は 6 時間後には約 3 $\mu\text{g/ml}$ まで低下する。一方、ニューキノロン系抗菌薬あるいはアミノグリコシド系抗菌薬の血中半減期は長いのが特徴である。さらに、呼吸器感染症では肺胞・気道上皮被覆液中の抗菌薬濃度が注目される。血中の遊離型抗菌薬は肺の毛細血管から肺胞内腔に移行し、さらに、気道上皮被覆液として気管支領域へ流れるので、 β -lactam 系抗菌薬では血中濃度の約 30~50 % まで低下する¹³⁾。一方、ニューキノロン系抗菌薬は血中濃度と気道上皮被覆液中濃度とがほぼ同じである。マクロライド系抗菌薬では気道上皮被覆液中の濃度のほうが高くなる特徴がある¹⁴⁾¹⁵⁾。

PD とは抗菌薬の組織内濃度によって得られる効果のことである。抗菌力の指標である MIC が用いられる。抗菌薬の濃度が MIC 以上あれば臨床的には有効である。 β -lactam 系抗菌薬は肺胞腔内や気道上皮被覆液中の濃度が血中濃度に比べて低いので、PK/PD パラメーターに基づいた適正使用を実施することにより十分な臨床効果を発揮する。

D PK/PD パラメーターに基づいた治療戦略

1 % T > MIC (time above MIC)

24 時間あたり血中の抗菌薬濃度が起因菌の MIC 以上を保つ時間を % time above MIC (\leftrightarrow) (% T > MIC) と定義する。 β -lactam 系抗菌薬では肺炎球菌、インフルエンザ菌に対して % T > MIC が 30~40 % 以

上で有効と示されている⁶⁾⁷⁾。代表的な抗菌薬は β -ラクタム系抗菌薬 (ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系)、グリコペプチド系抗菌薬である。

肺炎球菌を例にあげて説明してみる (図 1)。表 1 に示すように MIC 0.06 $\mu\text{g/ml}$ の penicillin G 感受性肺炎球菌に対して、ペニシリン系抗菌薬 1 回 2 g, 1 日 2 回で % T > MIC 約 40 % 以上となるが、MIC 4.0 $\mu\text{g/ml}$ の penicillin G 耐性肺炎球菌に対して同じ投与方法では、% T > MIC 20 % 程度となり不十分である。そこで、ペニシリン系抗菌薬の投与回数を 3 回に増やすと、MIC 4.0 $\mu\text{g/ml}$ の penicillin G 耐性肺炎球菌に対しても、% T > MIC が約 30 % となり、臨床効果を発現するようになる。よって β -ラクタム系抗菌薬は重症度が高くなるにつれて投与回数を増やすことが推奨される。

2 AUC/MIC, Cmax/MIC⁶⁾⁷⁾

ニューキノロン系抗菌薬とアミノグリコシド系抗菌薬は、MIC 以上の濃度で細菌に接触した後に抗菌薬の血中濃度が MIC 以下あるいは消失しても持続してみられる細菌の増殖抑制効果、すなわち post-antibiotic effect (PAE) を有する。

図 2 に示すように、抗菌薬を 1 回投与した最高血中濃度を Cmax とすると、PAE は Cmax/MIC と相関する。すなわち最高血中濃度が高いほど濃度低下後も引き続き細菌の増殖抑制効果が強い。Cmax が高いほど効果が高くなる。すなわち、血中濃度の曲線により囲まれた面積を area under the curve (AUC) とよ

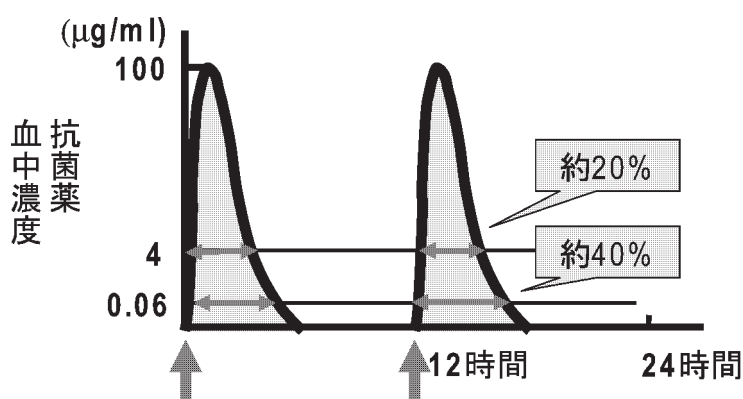
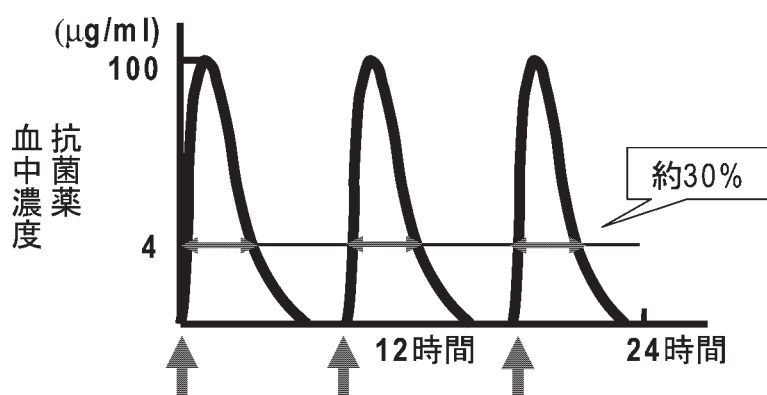


図1 抗菌薬の効果と相関する PK/PD パラメータ (Time above MIC)



び、AUC/MIC は1日の投与量に相関し、また AUC は Cmax と相関するため、1回投与量を多くすることにより、Cmax/MIC と AUC/MIC が高くなる。したがってニューキノロン系・アミノグリコシド系抗菌薬は1日1回で投与すると最も優れた臨床効果を発揮する。

III 病態に応じた適正抗菌薬治療

A 市中肺炎

2007年に日本呼吸器学会「成人市中肺炎診療ガイドライン」が改訂された³⁾。基本的には、治療の重症度を判定し、治療の場所（外来か入院か）を決定できること、適切な抗菌薬がフローチャートによって選択できること、が主なポイントになっている。重症度の判定に「A-DROP システム」を導入した（表2）。すなわち、年齢（Age）、脱水（Dehydration: BUN を基準）、呼吸（: RespirationSpO₂ を基準）、意識障害の有無（Orientation）、血圧（Blood Pressure）の5項目からなる評価項目を設定し（図3）、該当する項目数によって軽症～超重症の6段階に分類した。A-DROP システムは予後と高い相関を示す¹⁶⁾。具体的には A-DROP の点数が0点なら軽症で外来治療、1点または2点なら中等症で外来または入院治療、3点

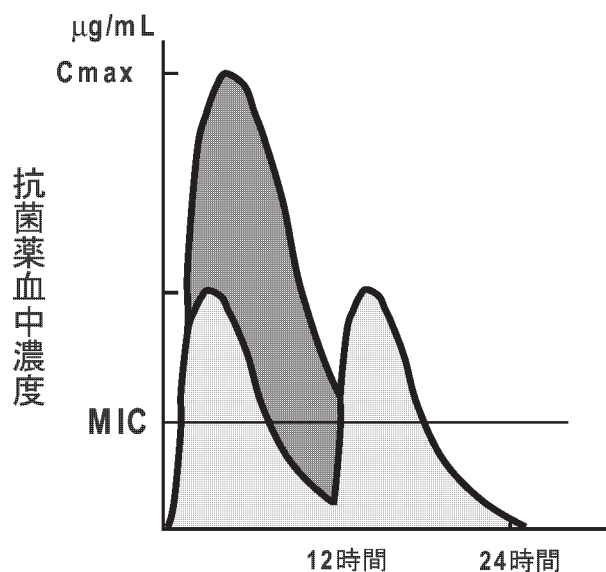


図2 抗菌薬の効果と相関する PK/PD パラメータ (Cmax/MIC, AUC/MIC)

表2 日本呼吸器学会 成人市中肺炎診療ガイドライン 新しい重症度分類 (A-DROP)

- 1) 男性70歳以上, 女性75歳以上
- 2) BUN ≥ 21 mg/dl または脱水あり
- 3) PaO₂ < 60torr または SpO₂ < 90 %
- 4) 意識障害
- 5) 収縮期圧 < 90 mmHg

なら重症で入院治療，4点あるいは5点なら超重症でICU治療，といったように治療の場の目安を推奨している。超重症ではレジオネラ肺炎をカバーできるようA群（カルバペネム系注射薬，第3，4世代セフェム+clindamycin，モノバクタム+clindamycin，グリコペチド系注射薬+アミノグリコシド系注射薬）およびB群（ニューキノロン系注射薬，テトラサイクリン系注射薬，マクロライド系注射薬）から1薬剤ずつ選択する³⁾。

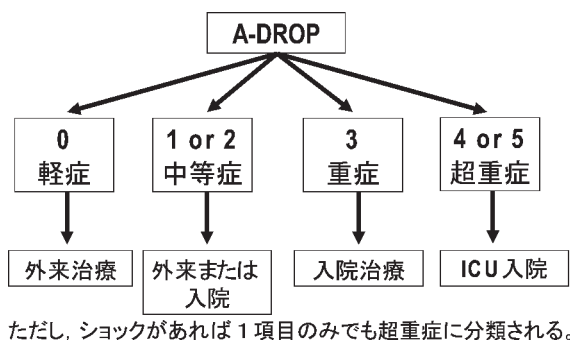


図3 重症度による治療の場の目安
(日本呼吸器学会成人市中肺炎診療ガイドライン)

1 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

成人市中肺炎の約25%を占める第1位の起病菌である。高齢者では急激に発症し，死亡する症例もみられる(図4)。喀痰のグラム染色では陽性双球菌の像を呈し，検出率は30%前後である。尿中肺炎球菌抗原は迅速に判定でき，感度は60~80%と優れている。胸部レントゲンで肺炎と診断したら，まずA-DROP判定を行い，外来治療か，入院治療か決める。外来内服治療では，ペニシリン系抗菌薬 amoxicillin (AMPC) 高用量 (1.5~2 g)¹⁷⁾，さらに，肺炎球菌に対するMICが低いレスピラトリーキノロンが有効である。入院して点滴治療を行う場合には，ampicillin (ABPC)，β-lactamase 阻害剤配合 ampicillin (SBT/ABPC)，piperacillin (PIPC) が推奨される。近年，日本をはじめ東アジアでは，ペニシリン耐性肺炎球菌の増加がみられる(表3)¹⁸⁾。しかし，penicillin Gに対するMICが4 μg/ml以上を超える高度耐性菌はまだ少なく，%T>MICから予測すると，1日あたり3回から4回のペニシリン系抗菌薬点滴で十分効果が得られる。

2 インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)

成人市中肺炎の約15%を占める第2位の起病菌で

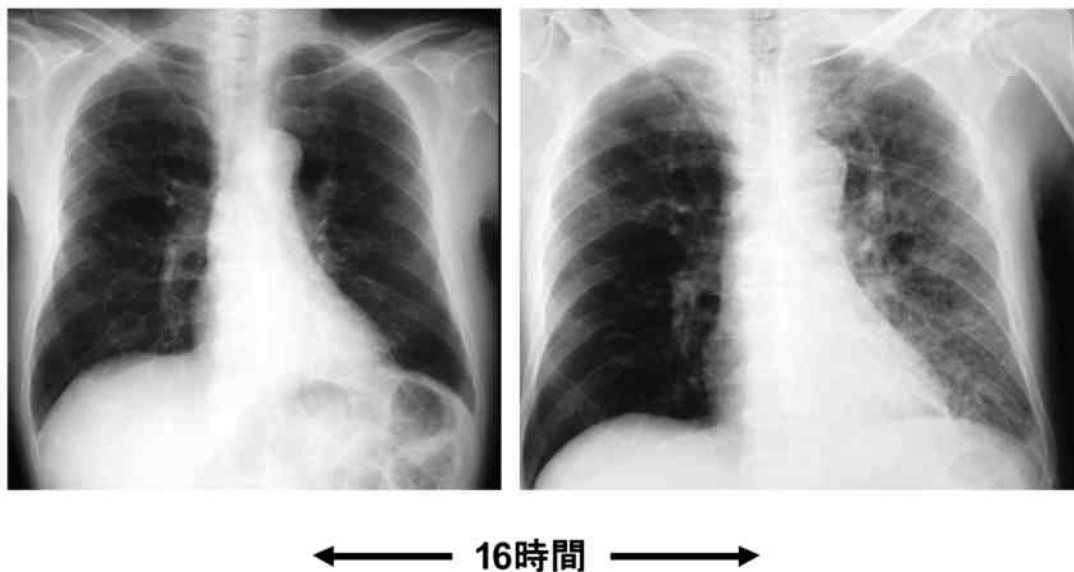


図4 肺炎球菌肺炎症例提示

70歳代男性。肺気腫と糖尿病があり通院中。咳，痰，高热(39℃)を主訴に外来受診した。胸部レントゲンでは肺炎を認めなかったため，総合感冒薬およびニューキノロン系抗菌薬内服が処方されて帰宅した。深夜呼吸困難が強くなり，意識もうろうとなり救急車で搬送された。血圧88/56 mmHg，尿中肺炎球菌抗原陽性。PO₂ 56 torr，胸部レントゲンでは左肺に浸潤影を認めた。ADROPは4点であった。入院の上，酸素吸入およびカルバペネム系抗菌薬を1回0.5g，1日3回点滴静注を行い軽快した。肺炎球菌肺炎ではこのように急激に進行するものがみられるので，起病菌として一番に多い肺炎球菌を念頭において肺炎診療を行うことが重要である。

表3 肺炎球菌のブレイクポイント

	Penicillin G に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$)
ペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP)	<0.06
ペニシリン中間肺炎球菌 (PISP)	0.12< 1.0<
ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)	>2.0

表4 インフルエンザ菌(含む BLNAR)のブレイクポイント

	Ampicillin に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$)
感受性株 (S) susceptible	<0.5
中間 (I) BLNAI	1
耐性 (R) BLNAR	2<

* β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR),
 β -lactamase negative ampicillin intermedia (BLNAI)

ある。症状は咳、痰、発熱を認める。インフルエンザ菌は慢性閉塞性肺炎患など気道病変を有する患者に多い¹⁹⁾²⁰⁾。喀痰のグラム染色ではグラム陰性球桿菌を呈するため、判定が難しいことがある。第一選択薬はペニシリン系抗菌薬である。

外来内服治療では、ペニシリン系抗菌薬 amoxicillin 高用量 (1.5~2 g), さらに、インフルエンザ菌に対して MIC が低いレスピラトリーキノロンが適応となる。欧米では β -lactam 系抗菌薬に対する耐性インフルエンザ菌は β -lactamase を産生する β -lactamase positive ampicillin resistant (BLPAR) が多いが、日本とスペインでは β -lactamase を産生せず、PBP のアミノ酸置換によって耐性を獲得する β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) が多い (表4)^{21)~23)}。しかし、日本における BLNAR は ABPC に対する MIC が 8 g/ml 以上の高度耐性菌は少ないので、% T>MIC から1日あたり3回から4回のペニシリン系抗菌薬点滴が有効である。また、ペニシリン系抗菌薬の PIPC は BLNAR に対して優れた抗菌力を有し、第3世代 (ceftriaxone, cefotaxime), 第4世代セフェム, カルバペネムも PIPC と共に推奨される。さらに、ニューキノロン系抗菌薬は BLNAR に対して極めて強い抗菌力を有している。

3 マイコプラズマ肺炎

成人市中肺炎の約10%を占める第3位の起因菌で

ある。学童期の小児から青年期に多い。4~7年周期で起こるといわれていたが、近年この周期性が崩れている。マイコプラズマはほとんどが上気道炎、気管支炎で、肺炎は20%程度である。強い乾性咳嗽が特徴である。喀痰のグラム染色で同定するのは困難で、また培養も特殊培地を必要とするため、診断には実用的ではない。また、マイコプラズマ抗体、寒冷凝集素によるペア血清 (4週間) も期間がかかり診断的意義は少ない。約10年前に開発されたイムノカードは抗マイコプラズマ IgM 抗体を迅速に検出可能な検査法である。保険適応も認められており、現在わが国ではマイコプラズマ感染症の迅速診断法として広く使用されている。マイコプラズマでは肺炎の病像が形成されてから流血中に IgM が検出されるようになるまで少なくとも3~4日かかるので、感染初期に用いると陰性になることがある²⁴⁾。マクロライド系抗菌薬 (clarithromycin, azithromycin) が優れた抗菌力を有している。

B 院内肺炎

米国胸部学会 (ATS) と米国感染症学会 (IDSA) の合同ガイドライン (2005年) では院内肺炎とは入院後48時間以降に発症する肺炎のことで、院内肺炎 (HAP: hospital acquired pneumonia) の他に、人工呼吸器関連肺炎 (VAP: ventilator associated pneumonia), 療養施設を含めた医療関連肺炎 (HCAP: healthcare-associated pneumonia) と定義され²⁵⁾。米国では、HAPの発生率は入院1,000人あたり5~15症例、VAPの発生率は、人工呼吸器をしていない患者より6~10倍多い²⁵⁾。HAPの感染源としては、医療器具、環境 (空気, 水, 設備や媒介物) や一般的には患者-スタッフもしくはほかの患者間の微生物の移動が含まれる²⁵⁾。さらに、VAPでは、口腔咽頭の病原体吸引か気管チューブ・カフの周りの細菌を含んだ分泌物の漏れが原因である。そこで、感染なのか、それとも常在菌の定着なのか決定できないことが多い。VAPの患者では、気管内チューブのコンタミネーションからの影響を減らすため、気管支鏡を用いてシース付きブラシなどで下気道からコンタミネーションを少なく採取して定量培養することを推奨している²⁶⁾。

ATS/IDSAのガイドラインでは、入院4日以内のHAPおよびVAPにおける経験的治療は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、抗菌薬感受性腸内グラム陰性桿菌 (大腸菌, クレブシエラ, プロテウス, エンテロバクターなど) である²⁷⁾²⁸⁾ (表5)。これらをカバーするペニシリン系 (SBT/ABPC), 第3世

代セフェム (ceftriaxone) やニューキノロン系抗菌薬を推奨されている。

一方、入院5日目以降の HAP および VAP あるいは HCAP のほとんどの患者では多剤耐性菌感染のリスクが高い (表6)。すなわち、緑膿菌、クレブシエラ属 (extend spectrum β -lactamase positive)、アシネトバクター、など多剤耐性菌を標的とした治療が必要である²⁷⁾²⁸⁾。すなわち、緑膿菌感染が疑われているときの治療では、抗緑膿菌作用を有する β ラクタム系抗菌薬 (PIPC/TAZ)、第4世代セフェム、カルバペネム系抗菌薬に抗緑膿菌作用キノロンかアミノグリコシドを加えて行うべきである。また、VAP では嫌気性菌の関与は少なく、clindamycin 併用は必要としない²⁹⁾³⁰⁾。さらに、ATS/IDSA の院内肺炎治療が

イドラインでは適切な抗菌薬を十分量使用することが推奨されているので、米国に比べセフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬の投与量の少ない日本では十分量を投与することが推奨される。

C 誤嚥性肺炎

高齢者において脳血管障害など有する患者に多く、食事摂取に伴う嚥下困難と就寝中に唾液などが気管へ垂れ込む不顕性誤嚥とに分類される³¹⁾³²⁾。起因菌としては、口腔内に常在する嫌気性菌や消化管からトランスロケーションした腸内細菌科細菌を誤嚥することで発症すると考えられている。口腔内の嫌気性菌としては、プレボテラ属やマイクロモナス属または、好気性菌に属する *Streptococcus anginosus* Group が挙げられる。腸内細菌科の細菌として、クレブシエラ、エンテ

表5 多剤耐性病原菌のリスクがない、早期発症の院内肺炎もしくは人工呼吸器関連肺炎患者における初回経験的抗菌薬治療

可能性のある病原体	推奨抗菌薬
肺炎球菌	ceftriaxone
インフルエンザ菌	or
MSSA	levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin
抗菌薬感受性腸内グラム陰性桿菌	or
大腸菌	ABPC/SBT
クレブシエラ・ニューモニエ	or
プロテウス属	Ertapenem*
エンテロバクター属	
プロテウス属	
セラチア・マルセッセンス	

*日本では未発売

表6 後期発症もしくは多剤耐性病原菌のリスク因子のある、およびすべての重症度の院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎および療養施設関連肺炎患者における経験的抗菌薬治療

可能性のある病原体	推奨抗菌薬
表に記載した病原菌と多剤耐性菌	抗緑膿菌セファロスポリン
緑膿菌	(cefepime, ceftazidime)
クレブシエラ (EBSL+)	or
アシネトバクター	抗緑膿菌カルバペネム
	(imipenem, meropenem)
	or
	PIPC/TAZ
	+
	抗緑膿菌ニューキノロン
	(ciprofloxacin 注, levofloxacin*注)
	or
	アミノグリコシド
	+
MRSA	vancomycin, Linezolid

*日本では未発売

ロバクター、緑膿菌などが挙げられる。また、治療薬としては、腸内細菌や嫌気性菌をカバーする SBT/ABPC や PIPC/TAZ²⁹⁾³⁰⁾、あるいはカルバペネム系抗菌薬が推奨される。再燃を繰り返すことが多いので、口腔内を常に清潔に保つ、食後ギャジアップ、胃瘻造設などが有用である。さらに、近年、誤嚥性肺炎の予防に降圧薬の ACE 阻害薬が有用であると報告されている³³⁾³⁴⁾。その機序としては ACE 阻害剤が気道におけるサブスタンス P の産生を亢進させ、気道の過敏性を亢進させて咳嗽反射を促進させて誤嚥性肺炎の頻度を低下させることが推測される。

D 気道感染症

1 急性上気道炎

かぜ症候群の原因はライノウイルス、コロナウイルス、といったウイルスである。米国内科学会では非特異的上気道炎、急性気管支炎では抗菌薬の適応はなく、7 日以上症状が続く鼻炎および副鼻腔炎、A 群 β 溶連菌による咽頭炎の場合に限り、抗菌薬の適応としている³⁵⁾³⁶⁾。日本では“かぜ”でも治療目的または肺炎などの予防目的として抗菌薬が処方されることが多い。不必要な抗菌薬投与を抑えて、耐性の出現を抑える姿勢が必要である。

咽頭炎・扁桃腺炎の原因はほとんどウイルス性である。成人の 5% から 15% の頻度で A 群 β 溶連菌による咽頭炎ある。咽頭拭い液を検体とする迅速診断キットを用いると、感度は 90% と高い。A 群 β 溶連菌の治療にはペニシリン系抗菌薬 (amoxicillin, amoxicillin clavurate) 内服が推奨される。

2 急性気管支炎

上気道炎に続発し、咳を主症状とする。5 日以上咳が続く、しばしば痰の増加を伴うが発熱は少ない。咳に加え、38°C 以上の発熱や呼吸苦がある場合は、肺炎を疑って胸部レントゲン検査を行う必要がある。ライノウイルスや RS ウイルスなど原因と考えられている。感冒症状後に咳が長引く場合には百日咳、マイコプラズマが考えられる。また、細菌ではインフルエンザ菌、モラキセラ・カタラーリス、肺炎球菌が原因である。治療薬としては気道上皮被覆液中へ移行が優れているマクロライド系抗菌薬 (clarithromycin, azithromycin) やニューキノロン系抗菌薬が有用である。

3 慢性気道感染症

びまん性汎細気管支炎は日本人に特有な原因不明な難治性気道感染症である。病態は細気管支周囲にリン

パ球・好中球の集簇を認め、細気管支・気管支拡張をきたす。慢性副鼻腔炎を合併し、気道での粘液分泌が亢進するため、多量の喀痰を認め、初期にはインフルエンザ菌、晩期には緑膿菌感染が難治化して肺胞の破壊もきたし、呼吸不全に陥り死亡する³⁷⁾。Kudoh ら³⁸⁾はマクロライド系抗菌薬の erythromycin 少量長期投与によって、自覚症状軽減し、予後が著しく改善することを明らかにした。Erythromycin は気道上皮から過剰な粘液分泌の抑制し³⁹⁾、IL-8 などケモカイン産生を低下させ、好中球の遊走・活性化を抑制する⁴⁰⁾。さらに、緑膿菌のバイオフィルムを破壊して、抗菌薬の移行を改善するといったマクロライド新作用が明らかになってきた⁴¹⁾。また erythromycin 長期少量投与で増悪を繰り返す場合には、clarithromycin への変更が推奨される⁵⁾。その他、副鼻腔気管支症候群に対しても、マクロライド系抗菌薬により改善が報告されている⁴²⁾。

最近の日本での疫学調査では、主に喫煙が原因とされる慢性閉塞性呼吸器疾患 (Chronic obstructive pulmonary diseases: COPD) の増加が著しく、40 歳以上の 8.4%、約 530 万人が潜在しているとされている⁴³⁾。気道感染症を契機に生じる COPD の急性増悪では、咳・痰の増加、呼吸困難の増悪を認め、重症では呼吸不全にいたる。原因はウイルス (ライノ、コロナ、インフルエンザなど) や細菌 (インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラーリス、肺炎球菌など) 感染が主要な原因である¹⁸⁾¹⁹⁾。感染により、細気管支から気管支の炎症が惹起され、分泌物の増加、気道粘膜の浮腫による気流制限が強まり、呼吸困難が増悪する。治療には気道上皮への移行性に優れたマクロライド系やニューキノロン系抗菌薬が有用である。

近年、インフルエンザ菌が慢性気道感染や中耳炎、副鼻腔炎を繰り返し発症する理由として、気道上皮細胞内に侵入して、抗菌薬から逃避するメカニズムが報告されている⁴⁴⁾。Swords ら⁴⁵⁾⁴⁶⁾はインフルエンザ菌の外膜にある phosphorylcholine が宿主細胞の PAF receptor を認識して、細胞侵入が惹起されることを明らかにした。また、我々はヒト正常気管支培養細胞 (BEAS-2B) を用いて感染実験を行い、インフルエンザ菌の ampicillin 耐性菌である BLNAR の中で、PBP-3 のアミノ酸置換 (Met377→Ile, Ser385→Thr, Leu389→Phe, Asn526→Lys) を有するものが、BEAS-2B 細胞へ侵入することを明らかにした⁴⁷⁾。図 5 に示すように、インフルエンザ菌は自ら侵入するのではな

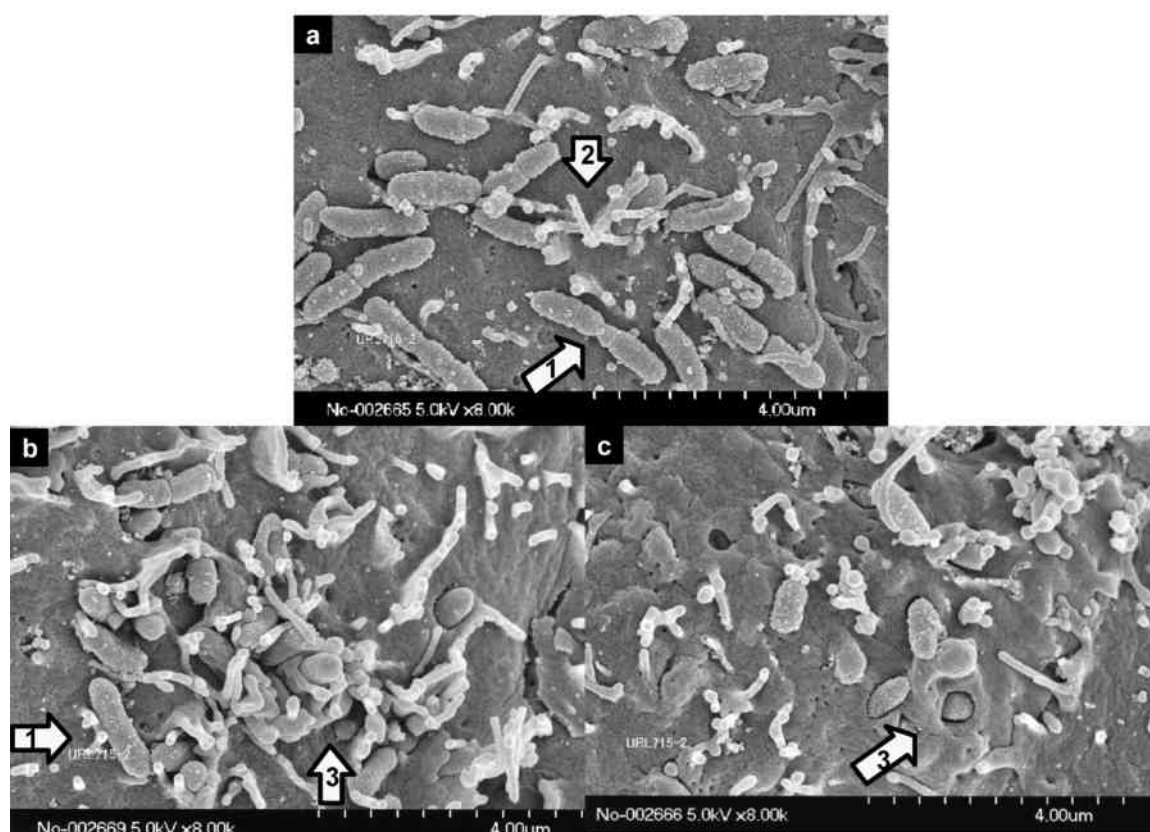


図5 *H. influenzae* 接種3時間後の気管支上皮培養細胞表面（走査型電子顕微鏡像）

高度侵入 BR49 strain を BEAS-2B 細胞の培養液中に接種した3時間後の走査型電子顕微鏡像。矢印1はヘモフィルスインフルエンザ桿菌である。矢印2はBEAS-2B細胞の表面から触手のように伸びるMicrovilliが菌体を取り囲む。矢印3は、細胞内に引き込むmacropinocytosisである。

く、マクロピノサイトーシスという宿主の細胞骨格を利用して、取り込まれる⁴⁷⁾。細胞内に侵入したインフルエンザ菌に対して、 β -ラクタム系抗菌薬 (ceftriaxone, meropenem) は効果がないが、細胞内に移行しやすいマクロライド系抗菌薬 clarithromycin が優れた細胞内抗菌活性を有することを明らかにした。今後、インフルエンザ菌による難治性気道感染症に対して、マクロライド系抗菌薬併用が推奨されると考えられる。

IV おわりに

呼吸器感染症ではそれぞれの病態に応じた適切な抗菌薬療法が必要であることを解説した。現時点では新たな抗菌薬の開発は期待されていないため、現存する抗菌薬への耐性菌出現を抑制し、その効果を将来にわたり保持するため、適正な抗菌薬使用を推進していく必要がある。

文 献

- 1) British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Thorax 56 (Suppl 4): 1-64, 2001
- 2) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG: Infectious Diseases Society of America/American Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 44: S27-72, 2007
- 3) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会（編集）：成人市中肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会，東京，2007
- 4) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人院内肺炎診療の基本的考え方。2002年3月20日発行

- 5) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人気道感染症診療の基本的考え方．2003年6月20日発行
- 6) Craig WA : Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 26 : 1-10, 1998
- 7) Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F : Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. J Antimicrob Chemother 47 : 129-140, 2001
- 8) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Ito I, Osawa M : Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients : a 3-year prospective study in Japan. Chest 114 : 1588-1593, 1998
- 9) Miyashita N, Fukano H, Mouri K, Fukuda M, Yoshida K, Kobashi Y, Niki Y, Oka M : Community-acquired pneumonia in Japan : a prospective ambulatory and hospitalized patient study. J Med Microbiol 54 : 395-400, 2005
- 10) Saito A, Kohno S, Matsushima T, Watanabe A, Oizumi K, Yamaguchi K, Oda H ; study group : Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. J Infect Chemother 12 : 63-69, 2006
- 11) Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, Mirete C, Royo G, Hidalgo AM : Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. Clin Infect Dis 36 : 286-292, 2003
- 12) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M : A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia : utility and clinical impact on the reported etiology. J Infect Chemother 10 : 359-363, 2004
- 13) Honeybourne D, Baldwin DR : The site concentrations of antimicrobial agents in the lung. J Antimicrob Chemother 30 : 249-260, 1992
- 14) Yamazaki K, Ogura S, Ishizaka A, Oh-hara T, Nishimura M : Bronchoscopic microsampling method for measuring drug concentration in epithelial lining fluid. Am J Respir Crit Care Med 168 : 1304-1307, 2003
- 15) Kikuchi E, Yamazaki K, Kikuchi J, Hasegawa N, Hashimoto S, Ishizaka A, Nishimura M : Pharmacokinetics of clarithromycin in bronchial epithelial lining fluid. Respiriology 13 : 221-226, 2008
- 16) Miyashita N, Matsushima T, Oka M, Japanese Respiratory Society : The JRS guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults : an update and new recommendations. Intern Med 45 : 419-428, 2006
- 17) Sethi S, Breton J, Wynne B : Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice for 7 days in the treatment at acute exacerbations of chronic bronchitis. Antimicrob Agents Chemother 49 : 153-160, 2005
- 18) Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A : Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. J Antimicrob Chemother 50 : S1 : 25-37, 2002
- 19) Sapey E, Stockley RA : COPD exacerbations 2 : aetiology. Thorax 61 : 250-258, 2006
- 20) Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF : New strains of bacteria an exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 347 : 465-471, 2002
- 21) (BLNAR) García-Cobos S, Campos J, Lázaro E, Román F, Cercenado E, García-Rey C, Pérez-Vázquez M, Oteo J, de Abajo F : Ampicillin-Resistant non-beta-Lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain : recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. Antimicrob Agents Chemother 51 : 2564-2573, 2007
- 22) Sanbongi Y, Suzuki T, Osaki Y, Senju N, Ida T, Ubukata K : Molecular evolution of beta-lactam-resistant *Haemophilus influenzae* : 9-year surveillance of penicillin-binding protein 3 mutations in isolates from Japan. Antimicrob Agents Chemother 50 : 2487-2492, 2006
- 23) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, Sunakawa K, Inoue M, Konno M : Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 45 : 1693-1699, 2001
- 24) 成田光夫 : マイコプラズマ. 小児科 44 : 1884-1890, 2003
- 25) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171 : 388-416, 2005

- 26) Mier L, Dreyfuss D, Darchy B, Lanore JJ, Djedani K, Weber P, Brun P, Coste F : Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med* 19 : 279-284, 1993
- 27) Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A : Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 17 : 791-801, 2001
- 28) Bregeon F, Papazian L, Visconti A, Gregoire R, Thirion X, Gouin F : Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 277 : 655-662, 1997
- 29) Marik PE, Careau P : The role of anaerobes in patients with ventilator associated pneumonia and aspiration pneumonia : a prospective study. *Chest* 115 : 178-183, 1999
- 30) Marik PE : Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 344 : 665-671, 2001
- 31) Kikuchi R, Watabe N, Konno T, Mishina N, Sekizawa K, Sasaki H : High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 251-253, 1994
- 32) Pinto A, Yanai M, Nakagawa T, Sekizawa K, Sasaki H : Swallowing reflex in the night. *Lancet* 344 : 820-821, 1994
- 33) Ujiie Y, Sekizawa K, Aikawa T, Sasaki H : Evidence for substance P as an endogenous substance causing cough in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1628-1632, 1993
- 34) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, Sasaki H : Amantadine and pneumonia. *Lancet* 353 : 1157, 1999
- 35) Gonzales R, Steiner JF, Sande MA : Antibiotics prescribing for adults with cold, upper respiratory tract infection and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 278 : 901-904, 1997
- 36) Kaiser L, Lew D, Hirschel B, Auckenthaler R, Morabia A, Heald A, Benedict P, Terrier F, Wunderli W, Matter L, Germann D, Voegeli J, Stalder H : Effects of antibiotic treatment in the subset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. *Lancet* 347 : 1507-1510, 1996
- 37) Momma H, Yamanaka A, Tanimoto S, Tamura M, Chijimatsu Y, Kira S, Izumi T : Diffuse panbronchiolitis : a disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 83 : 63-69, 1983
- 38) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M : Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1829-1832, 1998
- 39) Kadota J, Sakito O, Kohno S, Sawa H, Mukae H, Oda H, Kawakami K, Fukushima K, Hiratani K, Hara k : A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 147 : 153-159, 1993
- 40) Tamaoki J : The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 125 : 41S-50S, 2004
- 41) Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, Iwagaki A, Nagatake T, Matsushima K, Matsumoto K : Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases. *Infect Immune* 62 : 4145-4152, 1994
- 42) Tateda K, Ishii Y, Kimura S, Horikawa M, Miyairi S, Yamaguchi K : Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides : a promising strategy or an oriental mystery? *J Infect Chemother* 13 : 357-367, 2007
- 43) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C : COPD in Japan : the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9 : 458-465, 2004
- 44) Forsgren J, Samuelson A, Ahlin A, Jonasson J, Rynnel-Dagoo B, Lindberg A : *Haemophilus influenzae* resides and multiplies intracellularly in human adenoid tissue as demonstrated by in situ hybridization and bacterial viability assay. *Infect Immun* 62 : 673-679, 1994
- 45) Swords WE, Ketterer MR, Shao J, Campbell CA, Weiser JN, Apicella MA : Binding of the non-typeable *Haemophilus influenzae* lipooligosaccharide to the PAF receptor initiates host cell signalling. *Cell Microbiol* 3 : 525-536, 2001
- 46) Swords WE, Buscher BA, Ver Steeg IK, Preston A, Nichols WA, Weiser JN, Gibson BW, Apicella MA : Non-typeable *Haemophilus influenzae* adhere to and invade human bronchial epithelial cells via an interaction of lipooligosaccharide with the PAF receptor. *Mol Microbiol* 37 : 13-27, 2000
- 47) Okabe T, Yamazaki Y, Shiotani M, Suzuki T, Shiohara M, Kasuga E, Notake S, Yanagisawa H : An amino acid substitution in PBP-3 in *Haemophilus influenzae* associate with the invasion to bronchial epithelial cells. *Microbiol Res* 2008, April 15 (in press, E-pub ahead of print).

(H 20. 6. 9 受稿)