

ラジオNIKKEI ■放送 毎週水曜日 20:10～20:25

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2015年5月13日放送

「呼吸器感染症の外来治療における経口キノロン薬の使い分け」

大阪大学 感染制御部教授
朝野 和典

はじめに

少なくとも肺炎以外の感冒や扁桃腺炎、急性気管支炎などの気道感染症にキノロン系抗菌薬を選択することを適正化する理由はありません。そこで、経口キノロン系抗菌薬の適応となる市中肺炎に絞ってその適応を考えてみます。

キノロン系抗菌薬の市中肺炎患者への選択について 2000 年に出された日本呼吸器学会の市中肺炎ガイドラインの第一版では、抗菌薬を国民共有の医療資源と捉え、耐性菌の抑止を目的として「広域で殺菌力の強いニューキノロン系薬とカルバペネム系薬をエンピリック治療の第一選択薬としない」という基本的な考え方が示されました。同ガイドラインの 2007 年の改訂においてもこの理念は踏襲されましたが、ニューキノロン系薬を状況によっては推奨している点に特徴があります。例えば、①慢性の呼吸器疾患を有している患者、②最近抗菌薬を使用した患者、③ペニシリンアレルギーのある患者で、細菌性肺炎が疑われる場合の外来治療にはレスピラトリーキノロン系経口薬が推奨されています。

レスピラトリーキノロン系抗菌薬とは、肺炎の原因菌として最も頻度の高い肺炎球菌に強い抗菌活性を有し、かつインフルエンザ菌、克雷ブシエラ、黄色ブドウ球菌などの肺炎の原因となり得る細菌に有効であるばかりでなく、マイコプラズマやクラミジアそしてレジオネラなどのいわゆる異型肺炎の原因微生物にも有効なキノロン系薬です。細菌性と異型病原体の両方に有効な経口抗菌薬はキノロン系抗菌薬しかなく、市中肺炎患者にキノロン系抗菌薬、特にレスピラトリーキノロンを投与することは、市中肺炎の原因微生物の多くを一剤でカバーでき、かつ、バイオアベイラビリティがよいことから外来治療において最適な抗菌薬選択と言えます。

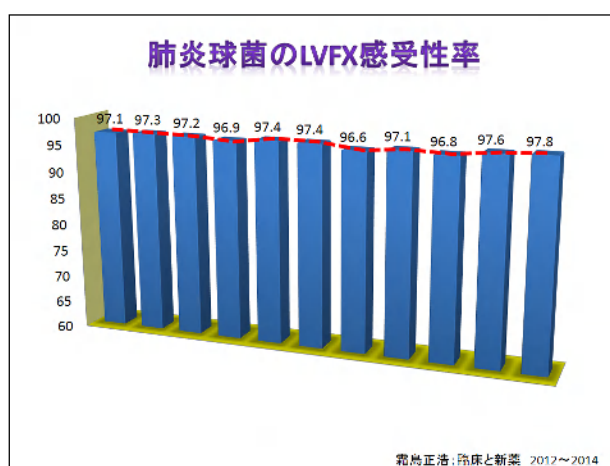
一方、キノロン系抗菌薬を選択することのデメリットは何か、というと、一つには有効な抗菌薬であるキノロン系薬に耐性の細菌、特に肺炎球菌の増加の可能性であり、も

うひとつは結核菌にも有効なことから、市中肺炎と誤診された結核の診断が遅れること、それによって周囲への感染が広がり、患者自身にとっても予後が不良となる可能性があることです。

そこで、次に、市中肺炎にキノロン系抗菌薬を選択することは適切か、という観点からお話を進めます。

肺炎球菌のキノロン耐性の問題

まず肺炎球菌の耐性化についてですが、毎年全国の分離菌の感受性をサーベイランスしている霜島先生らの報告によると、日本ではこの10年間肺炎球菌のキノロン耐性化率はほとんど変化なく、増加はみられていませんでした。したがって、現在のような使用状況であれば、これからも薬剤耐性菌の増加を抑えられるかもしれませんが、使用量が増えれば、その結果は予測できません。



キノロン系抗菌薬の肺結核への影響

1) 結核の発見の遅れ

それでは結核の発見の遅れ、いわゆる“doctor’s delay”はどうでしょうか？結核とキノロン系抗菌薬の投与についての疫学的報告が多くありますので、それらの論文のいくつかを紹介します。

まず、キノロン系抗菌薬を投与された結核患者は適切な結核の治療が遅れるか、という問題について、Johns Hopkins 大学で1998年1月から2001年4月までに呼吸器症状があり、結核と診断された33名の患者のうち16名がキノロン系抗菌薬の治療を受けました。その結果、結核の治療が始まったのは、キノロン投与群が平均21日目（5-31日目）で、非キノロン群は5日目（1-16日目）であったと報告され、キノロン投与群は結核の治療が有意に遅れました（ $p=0.04$ ）。（CID2002:34:1607-1611）

韓国のソウル国立大学病院等からの報告では、2000年から2004年にかけて市中肺炎としてキノロン系抗菌薬で治療された患者（9名）と非キノロン系抗菌薬で治療を開始された患者（19名）を比較し、キノロン群は8名（89%）が症状あるいはレントゲン所見が改善し、非キノロン群は8名（42%）が改善し、キノロン群の方が有意に改善しました（ $p=0.04$ ）。しかし、抗結核薬の開始は、やはり、非キノロン群（ 18.7 ± 16.9 日）に比べキノロン群（ 43.1 ± 40.0 日）が有意に遅れたと報告されています（ $p=0.04$ ）。（Int

J Tuberc Lung Dis, 2005;9:1215-1219)

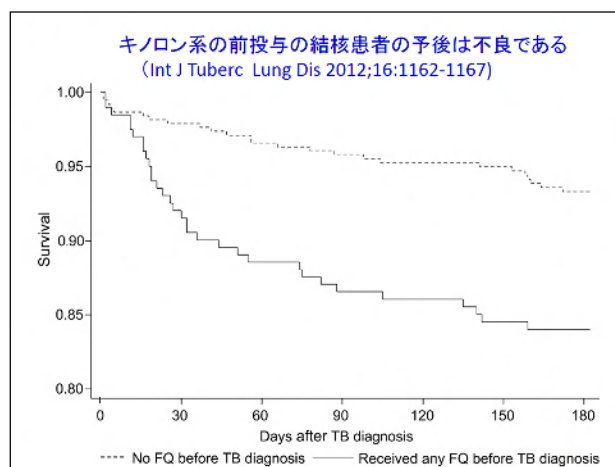
このように、肺炎と診断されキノロン系抗菌薬を投与された肺結核の患者では、結核の治療の開始が遅れることが確認されます。

2) キノロン系抗菌薬の投与は結核症の予後に影響を与えるか？

それでは、結核の治療の遅れは予後に影響するのでしょうか？

結核症の低まん延国であるアメリカからの報告では、2007年から2009年にかけてネブラス州健康局管内の結核患者 609 症例の報告を解析しました。そのうち 214 症例は (35%) 結核と診断される 6 か月以内にキノロン系抗菌薬が投与されていたそうです。

さて、609 症例のうち 71 症例の死亡があり、そのうち 10 症例は結核が原因で死亡し、61 例は治療中に亡くなりました。多変量解析で死亡に関与した因子は、高齢 (OD 比 1.09)、HIV 感染 (OD 比 8.08)、米国生まれ (OD 比 3.03) およびキノロン系抗菌薬の投与 (OD 比 1.82) であったされており、キノロン系の投与も予後を不良にした一つの因子と報告されています。(Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:1162-1167)。

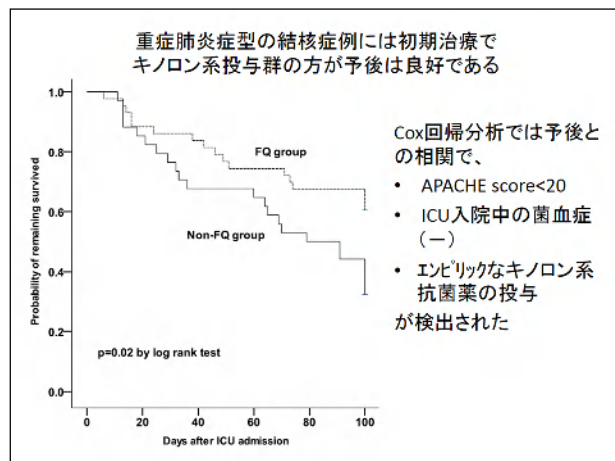


以上のように、結核の診断前に肺炎などの診断でキノロン系抗菌薬の投与を受けた結核患者は治療が遅れ、予後が悪くなる傾向が示されています。

結核患者にキノロン系抗菌薬は禁忌か

それでは、キノロン系抗菌薬は肺炎の患者にどのような場合にも投与してはいけないのでしょうか？それは、病態によって異なるという報告もあります。

台湾の大学病院で重症の肺炎としてキノロン系抗菌薬の治療を受けた結核患者についてその予後を調べた報告があります。77 名の患者が確認され、43 人 (56%) がキノロン系薬治療群、34 人 (44%) がキノロン系薬以外の治療群でした。両群とも入院時の基礎疾患、APACH II スコアに差はなかったのですが、Cox 回帰分析では予後との相関で、APACHE score が 20 以下、



ICU 入院中の菌血症（一）、エンピリックなキノロン系抗菌薬の投与が予後改善の因子として検出されました（J Critical care 2012;16:R207）。

以上のことを総合すると、未だ結核の中等度まん延国である日本では、市中肺炎に対するキノロン系抗菌薬の投与には慎重でなければならないこととなります。

従来の日本の肺炎のガイドラインのように軽症、中等症の肺炎には細菌性と異型肺炎の鑑別を行い、マクロライド系かペニシリン系の抗菌薬を基本とし、重症肺炎には、初期にキノロン系抗菌薬の注射薬を併用で投与したとしても、常に結核の鑑別を念頭に置くべきです。

軽症例や中等症例でも、高齢者や免疫抑制患者、心疾患、呼吸器疾患のある市中肺炎症例では、重症化回避のために外来でキノロン系を選択することもあり得ますが、これらの患者群は同時に結核の罹患率の高い集団であり、常に結核の可能性を考慮しつつ、咳嗽、喀痰の2週間以上の持続、体重減少の有無、レントゲンでの空洞や散布陰影の有無などを注意深く観察し、結核の可能性を否定したうえで投与を決定すべきです。

まとめ

これからの日本のガイドラインには、未だ結核の中等度まん延国であることを説明し、キノロン系抗菌薬選択のメリット、デメリットを明確に記載し、臨床医にキノロン系抗菌薬の選択時の自覚を促すことが重要と考えます。キノロン系抗菌薬を使わないことを前提とした制限にするのではなく、結核に対する認識も同時に喚起しつつ、キノロン系抗菌薬の使用時の注意を普及することが、むしろ結核の早期発見にもつながり、有益なガイドラインになることが期待できると考えます。

したがって肺炎に対するキノロン系薬の適応としては

- ・重症肺炎症例で、抗菌薬を併用する場合
- ・肺炎は重症ではないが、心不全、呼吸不全、腎不全、肝不全、担癌状態などの慢性的な基礎疾患を有する患者で、肺炎の重症化、治癒の遷延が直接予後を不良にすると考えられるとき
- ・β-ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬がアレルギーなどの副作用や薬物相互作用のため使用できないとき
- ・小児から感染伝播したことが疑われるマイコプラズマ肺炎の場合
- ・レジオネラ肺炎を疑うとき

—以上のような患者にキノロン系抗菌薬を投与する時の注意点としては、

- ・2週間を超える咳嗽・喀痰を伴う、体重減少を伴う、胸部レントゲンにおいて上肺野に病変を認める、周囲に散布性陰影を認める、空洞を認める、などの場合には、初回に喀痰の抗酸菌培養を提出し、結核の鑑別を行うべきである。
- ・重症市中肺炎症例において、キノロン系抗菌薬を併用で選択する場合、結核の鑑別を行うべきである。

- ・予後不良でない場合、マクロライドと高用量の β -ラクタム系抗菌薬の併用はキノロン系抗菌薬と同等の抗菌スペクトラムを得ることができる。

- ・重症例でもキノロン系抗菌薬を選択しても、症状が改善し、全身状態が安定したら、マクロライド系抗菌薬あるいは β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬に変更することが望ましい。

- ・エンピリックなキノロン系抗菌薬の投与は5日間以内とする。

その他にも、オールドキノロンと呼ばれるキノロン系抗菌薬は結核菌に効果が弱いため、影響が少ないとの報告もありますが、オールドキノロンは肺炎球菌に弱いため、市中肺炎の適応にはなりません。

これまで述べましたように、キノロン系抗菌薬のメリットのみならずそのデメリットを熟知して、注意深く投与を選択すべきであり、その注意が結核の早期発見の認識の向上につながることを期待されます。