

あなたも名医!

ジェイメド
jmed

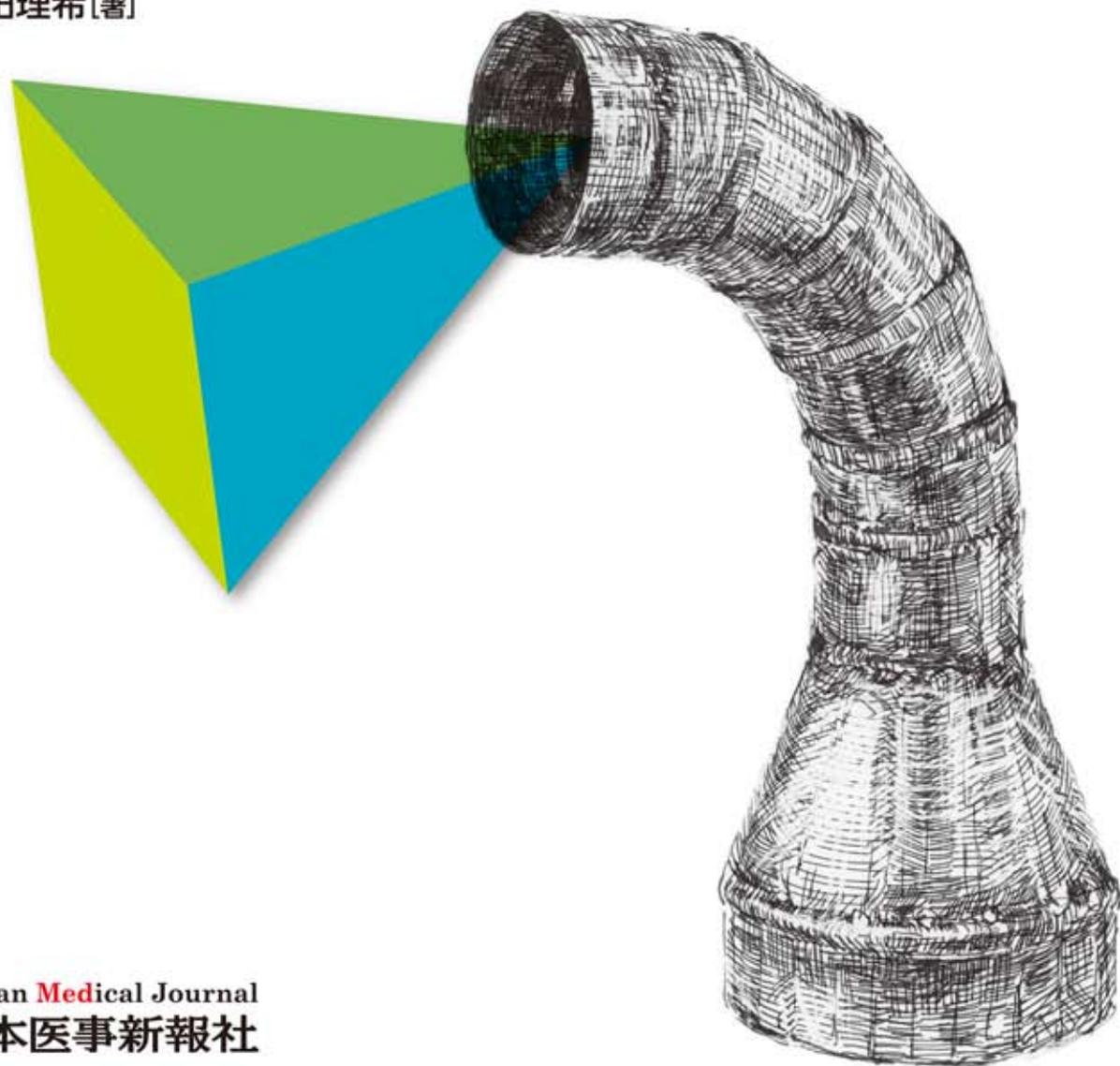
48

Phaseで見極める! 上気道感染症

小児と
成人の

ほとんどの上気道感染症で抗菌薬はいらない?!

ながたクリニック 院長/感染症倶楽部シリーズ 統括代表/加賀市医療センター 感染制御・抗菌薬適正使用指導顧問
永田理希 [著]



Japan Medical Journal
日本医事新報社

3 経口セフェム系抗菌薬という名の武器の使い方



軍師 RIKI

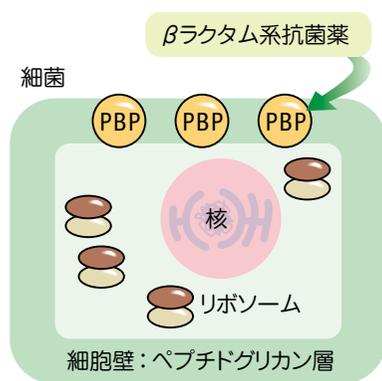
日本の注射薬・経口抗菌薬を含めた使用量は、経口抗菌薬の割合が90%以上ときわめて高く、中でも経口セフェム系抗菌薬が27%を占め、さらにその80%が第3世代経口セフェムであるとされています。薬剤耐性率の国際比較の報告では、耐性肺炎球菌の割合が一番多いのが日本という残念な結果となっています。

日本の耐性肺炎球菌は経口第3世代セフェムにより誘導される *pbp2x* 変異が多く、抗菌薬の適正使用、特に経口第3世代セフェム系抗菌薬の乱用防止が重要となります。



1 作用メカニズム—この武器はどこを攻撃するのか？

- 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) は細胞壁合成阻害薬です。
- PBP (ペニシリン結合蛋白) にβラクタム系抗菌薬が作用します。
- PBPは細菌の細胞壁の合成に関わる蛋白です。
- βラクタム系抗菌薬はこのPBPに結合することにより細胞壁の合成を阻害し、殺菌効果を発揮します。
- 細菌の細胞壁のペプチドグリカン層は人間の細胞やウイルスにはなく、細菌にのみある構造です。



- 風邪などのウイルス感染に抗菌薬をむやみやたらに処方しても、治癒効果も細菌感染の予防効果もありません。常在菌を殺し、病原菌が住みやすい環境をつくり、耐性菌を誘導・発現することになるので、害でしかありません。

2 経口セフェム系抗菌薬の分類と各薬剤の特徴など



軍師 RIKI

日本で承認されている経口セフェムは大きく分けて以下の3つに系統分類されます。

- ① 第1世代セフェム
- ② 第2世代セフェム
- ③ 第3世代セフェム

点滴製剤では、第3世代の扱いや考え方も違いますし、第4世代セフェムというものもありますが、ここでは「経口セフェム系抗菌薬という名の武器の使い方」についての実践的な知識を学んでいきましょう！

● セフェム系抗菌薬の種類とその分類

- 経口・点滴製剤を含め、第1世代、第2世代、第3世代、第4世代の4世代のセフェム系抗菌薬が日本で認可を受けています。
- 新しい世代ほど、古い世代より優れた薬剤という理解はまったくの無意味であり、一般的に世代が新しくなるにつれ、グラム陰性菌のカバー率が改善されていき、それに伴い、実はグラム陽性菌に関してはカバー率が下がっています。
- 点滴第4世代セフェムに関しては、それらを双方ともカバーした広域スペクトルな薬剤となり、イメージとしては「カルバペネム系抗菌薬のカバーから嫌気性菌のバクテロイデスなどのカバーをなくした感じ」です。
- 経口カルバペネム系抗菌薬に関しては点滴カルバペネム系よりカバー率が下がっている例外的な薬剤なので注意しましょう。髄液移行性は点滴第3世代と点滴第4世代のみ、みられます（経口の場合は無理！しかし、筆者は一度だけ髄膜炎の診断？で経口第3世代セフェムを用いた治療をしている医師をみかけたことがあります……）。

グラム陽性菌

第4世代セフェム≒第1世代セフェム>第2世代セフェム>第3世代セフェム



グラム陰性菌

第4世代セフェム≒第3世代セフェム>第2世代セフェム>第1世代セフェム

第4世代セフェム系抗菌薬のスペクトルイメージ

第4世代セフェム=第1世代+第3世代(1+3=4)

●→ セフェム系抗菌薬が無効(苦手な)細菌

□→ セフェム系抗菌薬の無効の細菌は以下の通りです。

細胞内寄生菌(マイコプラズマ, クラミジア, レジオネラなど)

腸球菌

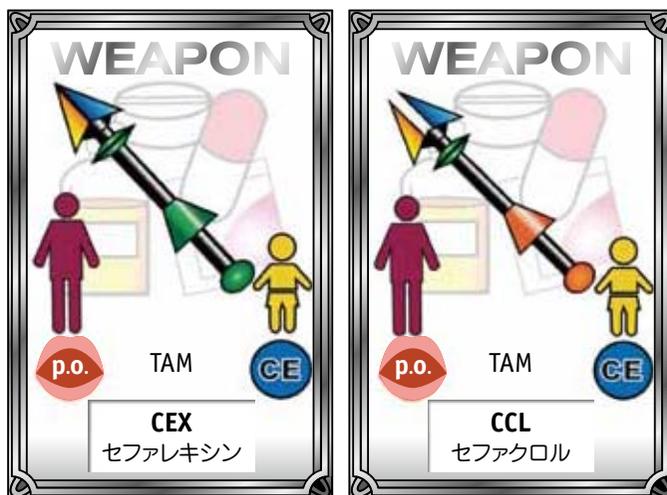
MRSA

嫌気性菌→セファロスポリン系セフェムは基本的に苦手

ESBL(extended-spectrum β -lactamase)産生菌:大腸菌やクレブシエラなど

□→ 日本で認可され、頻用されている経口セフェム系抗菌薬は9種類あります。これらをきちんと使いこなせるように、以下、世代別に詳細に説明します。

1. 経口第1世代セフェム系抗菌薬



● 抗菌スペクトル—どんな細菌に効果がある武器なのか？

1. グラム陽性球菌
 - MSSA (黄色ブドウ球菌) や溶連菌をカバー (しかし、肺炎球菌はカバーできない、腸球菌も無理)
2. グラム陰性菌
 - 腸内細菌 (PEK) → プロテウス (*Proteus mirabilis*) ・ 大腸菌 (*E.coli*) ・ クレブシエラ (*Klebsiella pneumoniae*) の3つ。
 - ※ 嫌気性菌でもバクテロイデスなどはカバーできない！
 - ※ インフルエンザ菌も無理！

● 臨床適応疾患

1. 皮膚軟部組織感染症 (蜂窩織炎, とびひ, 外耳道炎など) → MSSA (黄色ブドウ球菌) や溶連菌が起炎菌
2. 術前投与 (SSI 予防) → MSSA (黄色ブドウ球菌) がターゲット
3. 感受性のある尿路感染症 (腸内細菌: PEK) → 施設のアンチバイオグラム次第

- バイオアベイラビリティは CEX 90~99%, CCL 93%。
- 半減期は CEX 1~2時間, CCL 0.5時間。
- L- (徐放剤) は二峰性の血中濃度にて1日2回で投与可能。
- CCLは文献などや他の書籍などでは第2世代セフェムに分類されていることがあります。→ 真の第1世代セフェムは CEX。
- アナフィラキシーショックの発生率でみると, CCL 0.05%, CEX 0.0041%, ABPC 0.0048% と他の薬剤より10倍以上高くなっています¹⁾。
- CEXよりCCLのほうが半減期が短いのになぜか1日分3の記載…… (理論上は分4)。
- 上記を考慮すると, 覚えて使いこなすべき経口第1世代セフェム系抗菌薬は CEX です。



	抗菌薬 略語・一般名	抗菌薬 先発商品名®	バイオアベ イラビリティ	半減期	用法・用量
第1世代 セフェム系	CEX セファレキシン	ケフレックス®カプセル 250mg	90~99%	1~2時間	1日4~8カプセル, 分4 (1,000~2,000mg)
		ケフレックス®シロップ用細粒 100 ケフレックス®シロップ用細粒 200			1日25~100mg/kg, 分4
		L-ケフレックス®顆粒 (500mg)		胃溶性と腸溶性 の混合顆粒で 二峰性を示すた め半減期不明	1日1,000~2,000mg, 分2
		L-ケフレックス®小児用顆粒 (200mg)			1日25~100mg/kg, 分2
第1.5世代 セフェム系	CCL セファクロル	ケフラール®カプセル 250mg	93%	0.5時間	1日3~6カプセル, 分3 (750~1,500mg)
		ケフラール®細粒小児用 100mg			1日20~40mg/kg, 分3
		L-ケフラール®顆粒 375mg		混合顆粒 半減期不明	1日750~1,500mg, 分2

※ 本表の該当製剤を使用する場合は, 添付文書の「用法・用量」および使用上の注意の内容を確認した上で使用すること。

5 急性鼻副鼻腔炎由来の結膜炎の治療法は？



軍師 RIKI

鼻炎があるときに、朝やお昼寝の寝起きに目ヤニがべったりということはありませんか？ 特に乳幼児のお子さんには多いですね。目ヤニで病院を受診するとすぐ抗菌薬入りの点眼薬を処方されていませんか？ これは、本当に必要なのでしょうか？

ここでは、急性鼻副鼻腔炎に伴う結膜炎に関して、涙の流れの解剖学的、生理学的な話も交えながら、一緒に考えていきましょう！

1 急性細菌性結膜炎って？

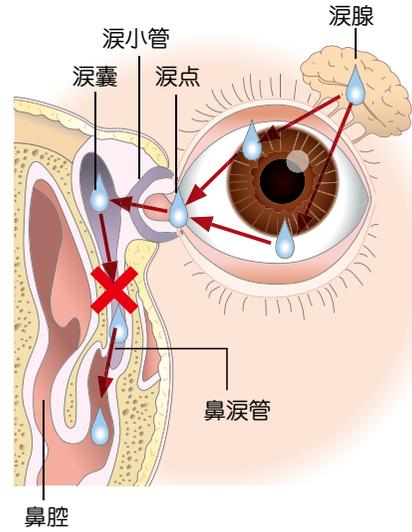
- 急性細菌性結膜炎はカタル性結膜炎 (catarrhal conjunctivitis) とも呼ばれます。
- 二大起炎菌は、肺炎球菌と無莢膜型インフルエンザ菌です (黄色ブドウ球菌が起炎菌かどうかは怪しい……)。
- 症状は充血と膿性眼脂 (目ヤニ) で、流涙や異物感があることもあります。
- 急性細菌性結膜炎は、急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎と同様に上気道感染症の1つと考えるべき疾患です。

2 急性鼻副鼻腔炎に伴って結膜炎が発症するワケ

- 涙腺から分泌された涙液 (ナミダ) は、眼瞼の運動により眼球表面に拡がり、内側に運ばれ、涙小管に入ります。涙小管はポンプ作用により涙液を涙嚢に送ります。その後、鼻涙管を通して鼻腔の中へ流れていきます。
- 涙を流すと鼻水が出るのはこの仕組みによるものであり、その鼻水は涙が鼻涙管を通して鼻腔内に出たものです。涙液の10%は涙の表面から乾燥し、残りの90%は涙小管

を経て、鼻涙管を通して鼻腔に入ります。

- この涙液には、外界から侵入したウイルスや細菌の上皮細胞への接着を阻害したり、細菌のコロニー形成や増殖を阻止するIgAが含まれています。
- 涙腺は主に副交感神経支配を受けていると言われており、副交感神経遮断薬である抗ヒスタミン薬などは涙の分泌を抑制します。
- 急性鼻副鼻腔炎由来の結膜炎は、鼻涙管の狭窄・閉塞が起点となって発症すると考えられます。急性中耳炎が耳管の狭窄・閉塞、急性鼻副鼻腔炎がOMCなどの副鼻腔自然口の狭窄・閉塞を起点として発症しているのと同じです。つまり、ドレナージがなされれば抗菌薬という援軍は不要で、抗菌薬処方phaseにはなりません。
- 急性細菌性結膜炎も同様で、持続する充血や膿性眼脂がなく、寝起きだけなどの一時的な症状であれば、抗菌薬入り点眼薬は不要です。



3 急性細菌性結膜炎で用いられる抗菌薬は？

- 表1に示したクラビット®点眼液1.5%かベストロン®点眼液0.5%を用います。局所で濃度が高くなるので効果はありますが、広域すぎるのが悩みです。

表1 ▶ 点眼用抗菌薬

キノロン系	クラビット®点眼液1.5% (LVFX)	アミノグリコシド系	トブラシン®点眼液0.3% (TOB)
	クラビット®点眼液0.5% (LVFX)		パニマイシン®点眼液0.3% (DKB)
	ベガモックス®点眼液0.5% (MFLX)		ゲンタロール®点眼液0.3% (GM)
	ガチフロ®点眼液0.3% (GFLX)	クロラムフェニコール系	クロラムフェニコール点眼液0.5% (CP)
	オゼックス®点眼液0.3% (TFLX)		オフサロン®点眼液 (CP/CL)
	タリビッド®点眼液0.3% (OFLX)	エリスロマイシン系	エコリシン®点眼液 (EM/CL), 2016年12月販売中止
	バクシダール®点眼液0.3% (NFLX)		
	ロメフロン®点眼液0.3% (LFLX)		
セフェム系	ベストロン®点眼液0.5% (CMX)		

6 その鼻副鼻腔炎には 本当にネブライザーが必要か？

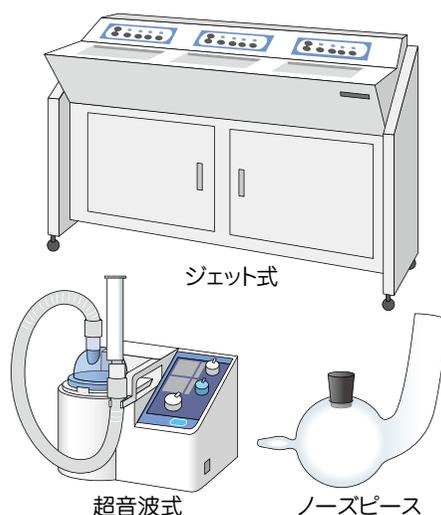


軍師 RIKI

鼻炎や咽頭炎で耳鼻咽喉科を受診すると必ずといっていいぐらい、ネブライザー療法をされると思います。このとき、薬剤に抗菌薬を入れていることがあり、従来のジェット式(コンプレッサー式)では、粒子径が $1\sim 20\mu\text{m}$ で鼻腔・咽喉頭・副鼻腔まで、超音波式では粒子径 $1\sim 10\mu\text{m}$ で耳管・副鼻腔・下気道である肺まで到達するとされています。風邪や花粉症で薬液に抗菌薬を入れるのは論外ですが、急性鼻副鼻腔炎の抗菌薬処方 phase において、これらの薬剤の効果はどのようなのでしょうか？一緒に考えていきましょう！

1 ネブライザー療法で使用する抗菌薬とは？

- 耳鼻咽喉科でよく行われているネブライザー療法ですが、使用する薬剤で唯一保険適用となっているのがベストロン®耳鼻科用1% (CMX) です。このCMXは第3世代セフェム系抗菌薬で45%がこの薬剤を採用しています。
- これ以外に40%がアミノグリコシド系、5%ちょっとがホスミシン系抗菌薬を使用していますが、これは保険適用外です。



2

抗菌薬処方 phase からネブライザー療法の有用性を考えると？

- 急性鼻副鼻腔炎での抗菌薬処方 phase は、自然口などの OMC の狭窄・閉塞があり疼痛を伴うか、黄白色膿汁が 10 日以上続く場合になります。しかしこの状態の自然口から副鼻腔内に薬液が入るでしょうか？ ましてや鼻腔内が狭く、鼻汁の絶えない乳幼児をはじめとする小児には、なおさらです。
- 「急性鼻副鼻腔炎に対するネブライザー療法の手引き 2016 年版」によると、副鼻腔へのネブライザー療法で十分な効果を得るためには副鼻腔自然口開大処置が必須であるとの記載があります¹⁾。
- 副鼻腔自然口開大処置とは、0.1% アドレナリン 5 倍稀釈液と 1% リドカイン塩酸塩液をガーゼに浸して、中鼻道の深部に 5 分挿入し、自然口を開大の上、膿性鼻汁や分泌物を吸引除去する処置のことで、小児への施行は無理です。
- 副鼻腔自然口開口部が 3~4mm の場合でも薬液 (抗菌薬) は 3% しか副鼻腔内に入りません。つまり、残りの 97% は、ジェット式であれば鼻腔内や喉にまで、超音波式であれば下気道の肺にまで行きわたってしまうことになります。
- 結論として、抗菌薬処方 phase の急性鼻副鼻腔炎には経口抗菌薬を用い、患部に到達することのない抗菌薬入りネブライザーは不要です！
- そもそも肺炎球菌やインフルエンザ菌が耐性誘導されやすい第 3 世代セフェム系抗菌薬である CMX は使いたくないです……。
- アミノグリコシド系抗菌薬は、急性鼻副鼻腔炎で一番病原性の強い肺炎球菌をまったくカバーしていませんし……。
- 筆者の医療施設では、抗菌薬入りネブライザーは一切使いません。また、急性鼻副鼻腔炎の患者さんにネブライザーのために毎日、通院してもらうように指導することはありません。
- 抗菌薬処方 phase の急性鼻副鼻腔炎と診断した場合には、治癒したと医師が判断するまで、自己中断せずに、処方された抗菌薬をきちんと内服することを徹底指導します。

●文献

- 1) 急性鼻副鼻腔炎に対するネブライザー療法の手引き 2016 年版. 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会, 編. 金原出版, 2016, p28-30.