

表 2 ヒトの HPAI (H5N1) の疫学

	ベトナム 臨床熱帯病研究所 2004-2005 (N=41)	タイ 2004 (N=17)	香港 1997 (N=18)
年齢 (歳)			
平均値	39.1	14	9.5
範囲	14-75	2-58	1-60
男性 (%)	24 (59)	9 (53)	8 (44)
最後の曝露から発症までの期間 (日)			
中央値	4	4	NS
範囲	1-5	2-8	
家族集積例	4	1	0
病鳥との接触 (%)	17 (42)	14 (82)	11 (70)
発症から入院までの期間 (日)			
中央値	6	NS	3
範囲	2-10		1-7
臨床症状・所見			
発熱	40 (98)	17 (100)	17 (94)
頭痛	14 (34)	NS	4 (22)
筋肉痛	32 (78)	9 (53)	2 (11)
下痢	3 (7)	7 (17)	3 (17)
腹痛	NS	4 (24)	3 (17)
嘔吐	NS	4 (24)	6 (33)
咳嗽	29 (71)	16 (94)	12 (67)
喀痰	12 (29)	13 (76)	NS
咽頭痛	NS	2 (71)	4 (33)
鼻症状	4 (10)	9 (53)	7 (58)
呼吸困難	NS	17 (100)	1 (6)
胸痛	26 (63)	NS	NS
白血球減少	14 (41)	7 (58)	11 (61)
肺陰影	40 (98)	17 (100)	11 (61)
胸水	4 (10)	NS	NS
気胸	2 (5)	NS	NS
入院後経過			
呼吸不全	21 (51)	13 (76)	8 (44)
心不全	NS	7 (41)	NS
腎機能障害	NS	5 (29)	4 (22)
抗ウイルス薬			
アマンタジン	NS	0	10 (56)
リバビリン	0	0	1 (6)
オセルタミビル	40 (98)	10 (59)	0
発症から死亡までの期間 (日)			
中央値	NS	12	23
範囲		9-30	8-29
死亡数 (%)	8 (20)	12 (71)	6 (33)

表 3 NICRTM におけるヒトの HPAI (H5N1) 重症度分類

	SpO ₂	症例数	死亡数
軽症	>93	20	0
中等症	88-93	8	0
重症	<88	13	8
合計		41	8

重症度は入院時 SpO₂ (室内気) により分類 (2004 年 1 月～2005 年 6 月)

感染も完全に否定できない。このような家族集積例がこれまでにいくつかみつつかつていいる。Ungchusak らは、HPAI のため入院中の女児をバリアプリコーションなしで介護した母と叔母が、同疾患を発症した事例を報告している。母と叔母は女児と同居しておらず、家禽との接触もないことからヒト-ヒト感染と考えられた¹⁷⁾。

医療従事者に関しては、1997 年の香港では、血清学的検査 (マイクロ中和法) で 3.7% が無症候感染していたことが知られている。2003 年 12 月末から 2004 年 1 月 19 日まで確定例 4 と疑似例 1 を診療した NPH では患者および検体に接触した医療従事者 83 名に血清学的検査 (マイクロ中和法) が行われたが、陽性例はなかった¹⁸⁾。しかし、ベトナムで 1 名の看護師が HPAI を発症したことが報告されている (詳細不明)¹⁹⁾。

5 診断

1) 病原体診断

H5N1 遺伝子を高感度で検出する方法が、初期診断においてもっとも優れており、RT-

PCR 法が用いられる。迅速抗原検査の感度は低い。検体は通常のインフルエンザと異なり、鼻腔拭い液より咽頭拭い液の感度が高い。発症後、ウイルスを検出できるまでの中央値は 5.5 日と報告されている。

2) 鑑別診断

HPAI の初期にみられる症状：発熱や筋肉痛などや血液検査所見：白血球減少、血小板減少、トランスアミナーゼ高値などは東南アジアで多いデング熱、腸チフスでもみられる。画像診断で肺炎の有無を確認することが必要である。

6 治療

以下に NICRTM における治療を示す。入院時に確定診断がつくことはまれなので、まず市中肺炎の経験的治療を行う。点滴静注で levofloxacin 500 mg と ceftriaxone 2 g を 24 時間毎に使用していた。人工呼吸管理中の患者の喀痰から *Acinetobacter baumannii* や *Pseudomonas aeruginosa* が検出されることもあるが、肺炎の重症化への関与は小さいと考えられた。

ステロイド薬については初期から使用せず、発症後 7 日を過ぎても 38°C 以上の発熱が持続する場合にのみ、methylpredonisolone 2 mg/kg/日を使用していた。その効果については明確でない。

抗ウイルス薬については、oseltamivir が使用されるようになってきている。これには amantadine 耐性株の出現が大きく影響している。1997 年に香港で分離された H5N1 は amantadine 感受性株であったが、2003 年の香

港，2004 年初頭のタイ，ベトナムで分離されたウイルスは耐性株であった。早期使用が目指されているが，NICRTM の症例は，ほとんど地方病院からの紹介であるため，発症後 5 日以上経ってから抗ウイルス薬が開始される場合が多い。使用量は通常のインフルエンザと同じで，成人では 150 mg/日を 5 日間だが，至適量について，一定の見解は出ていない。発症 2 日目から oseltamivir を上記の用量で使用できた場合でも，同薬に耐性の株が出現して死亡した症例の報告もある²⁰⁾。このため，ウイルス量が多いと考えられる重症患者においては，300 mg/日を 10 日間使用することが検討されている。

7 医療施設内感染対策

HPAI 患者の診療では標準予防策に加えて，空気，飛沫，接触予防策を行う。具体的には，個人用防護具（Personal Protective Equipment, 以下 PPE）として，N95 マスク，グローブ，ゴーグル，ガウンなど（full PPE），施設面として，前室のついた陰圧病室が WHO から推奨されている。この背景には①ヒト-ヒト感染がまれにあるため，罹患した場合，重篤な症状を呈しうること，②ウイルスが変異しやすいため，罹患した場合，ヒト-ヒト感染しやすい株に変化すること，に懸念があるからである²¹⁾。

8 海外帰国者の肺炎

日本の医療従事者は，今後どのようなことに気をつければよいだろうか。日本は現在，国際獣疫事務局（OIE）により HPAI の清浄化

が確認されている。すなわち，HPAI は輸入感染症として発生することが予想される。家禽のサーベイランスの重要性はいうまでもないが，海外からの帰国者・入国者の呼吸器感染症にも注目していく必要がある。特に中国南部に滞在歴があり，日本に帰国あるいは入国後 7 日以内に肺炎を発症したものには，家禽との濃厚接触歴がないか確認する。接触がない場合でも，白血球数が低く，市中肺炎の経験的治療に反応しない場合には，保健所などと相談の上，H5N1 や SARS コロナウイルスの検査を行うことも必要である。

9 おわりに

ヒトの HPAI の臨床像はまだ不明な部分が多い。軽症例や無症候感染を含めた臨床像，感染経路，重症化の病態，抗ウイルス薬の適正使用量など未解決の問題が数多い。新興感染症として，HPAI が私たちの住むアジアで出現したことの意味は大きく，呼吸器内科医をはじめ，多くの医療関係者がこの疾患への理解を深めていく必要がある。

謝辞

診療現場を見学させて頂くとともに，貴重な症例を公表することを快く承諾していただいたベトナム国立感染症熱帯病研究所の Nguyen Duc Hien 所長，Nguyen Hong Ha 集中治療部長，Nguyen Quoc Thai 医師に感謝致します。

本総説には，平成 17 年度厚生労働科学研究費「高病原性鳥インフルエンザの疫学臨床研究（代表：工藤宏一郎）ならびに国際医療協力研究委託費「海外拠点を活用した共同研究と人材養成に関するパイロットスタディー（代表：工藤宏一郎）」によって得られた知見を含む。

文 献

- 1) Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : Suppl 2 : S58-64.
 - 2) Li KS, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004 ; 430 : 209-13.
 - 3) Peiris JS, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004 ; 362 : 617-9.
 - 4) WHO. SARS Update 95-SARS : Chronology of a serial killer. 4 Jul 2003. http://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/index.html
 - 5) WHO. H5N1 avian influenza : timeline. 8 May 2006. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/timeline.pdf
 - 6) Chen H, et al. Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia : implications for pandemic control. *PNAS* 2006 ; 103 : 2845-50.
 - 7) Hien TT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1179-88.
 - 8) 大槻公一. 鳥インフルエンザの基礎について. *インフルエンザ* 2005 ; 6 : 125-131.
 - 9) Hulse-Post DJ, et al. Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia. *PNAS* 2005 ; 102 : 10682-7.
 - 10) Areechokchai D, et al. Investigation of avian influenza (H5N1) outbreak in humans-Thailand, 2004. *MMWR* 2006 ; 55 : 3-6.
 - 11) Chotpitayasunondh T, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 201-9.
 - 12) Apisarnthanarak A, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 1321-4.
 - 13) Thornson A, et al. Is exposure to sick or dead poultry associated with flulike illness? *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 119-23.
 - 14) Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 1036-41.
 - 15) Shinya K, et al. Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006 ; 440 :
 - 16) Chutinimitkul S, et al. H5N1 influenza A virus and infected human plasma. *Emerg Infect Dis* 2006 ;
 - 17) Ungchusak K, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 333-40.
 - 18) Liem NT, et al. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 : 210-5.
 - 19) The Writing Committee of the WHO Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1374-85.
 - 20) de Jong MD, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2667-72.
 - 21) WHO. Avian influenza, including influenza A (H5N1), in humans : WHO interim infection control guideline for health care facilities. Revised 9 February 2006.
-

《トピックス》

ヒトの鳥インフルエンザ感染症の臨床

加藤 康幸*

要 旨

- 2003年から、家禽の高病原性鳥インフルエンザ H5N1 が大規模発生し、家禽から直接感染したと考えられるヒト症例も多数報告されるようになった。
- 患者の多くは若年者で、死んだ家禽に直接接触するなどの感染リスクの高い行為が確認されている。
- 潜伏期は 2～5 日で、第 5 病日ごろに、肺炎の症状、所見が出現するが多い。
- 確定症例全体の致死率は 56% で、10～19 歳の群でもっとも高い。
- 家族内集積事例は、ヒト-ヒト感染がまれにあることを示している。
- 白血球減少、血小板減少が認められるほか、血清トランスアミナーゼが高値を示すことが多い。
- oseltamivir が治療に使用されるが、通常より高用量が必要かもしれない。

はじめに○

近年、鳥インフルエンザウイルスが家禽から直接ヒトに伝播して、肺炎などを起こす場合のあることがわかってきた。中でも、国際的な関心事となっている高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) の、ヒト感染症例を中心に述べる。

高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) の世界的流行○

1997年5月、急性呼吸促迫症候群(ARDS)などの多臓器不全のため死亡した3歳の男児から、高病原性 H5N1 ウイルスが検出された。ヒトとニワトリから分離されたウイルスは塩基配列で 99% 以上の相同性を示し、鳥インフルエンザウイルスが直接ヒトに病気を起こすことがはじめて明らかとなった¹⁾。18 のヒト症例(うち 6 例が死亡)

を出したこの流行は、この年で終息した。しかし、2003年初頭には、中国・福建省に旅行した香港在住の家族が、同ウイルスによる肺炎を発症したことが確認された²⁾。同年末からは、日本を含めたアジア諸国で、家禽の高病原性鳥インフルエンザ H5N1 が大規模発生し、それと同時に、家禽から直接感染したと考えられるヒト症例も報告されるようになった。この流行は現在も進行し、アフリカ、ヨーロッパまで拡大したことが確認された。世界保健機関(WHO)に報告されたヒトの確定症例数は、Table 1 のとおりである。ベトナムはもっとも確定症例数が多いが、2005年11月以降報告がない。一方、インドネシアでは患者の発生が現在も続いており、死亡数では最多となっている。

臨床像○

以下に、ベトナムではじめて認識された高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) のヒト感染症例

* Y. Kato: 国立国際医療センター呼吸器科・国際疾病センター (☎162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1)。

Table 1. WHO に報告されたヒトの高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1) 感染確定症例数

国名	2003.3.26~ 2004.3.10		2004.7.19~ 2004.10.8		2004.12.16~ 2006.7.28		合計	
	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数	症例数	死亡数
ベトナム	23	16	4	4	66	22	93	42
インドネシア	0	0	0	0	57	44	57	44
タイ	12	8	5	4	7	4	24	16
中国	0	0	0	0	21	14	21	14
エジプト	0	0	0	0	14	6	14	6
トルコ	0	0	0	0	12	4	12	4
アゼルバイジャン	0	0	0	0	8	5	8	5
カンボジア	0	0	0	0	6	6	6	6
イラク	0	0	0	0	2	2	2	2
ジブチ	0	0	0	0	1	0	1	0
合計	35	24	9	8	194	107	238	139

[WHO 公表資料, 2006 年 8 月 14 日より引用, 改変]

を示す。

症例：30 歳，女性，農業，ベトナム北部在住。

現病歴：2003 年 12 月中旬から，近所で多数のニワトリが死亡した。12 月 25 日，12 歳の娘が肺炎を発症し，30 日に死亡した。娘の入院中はベッドサイドに付き添っていた。2004 年 1 月 1 日より倦怠感，乾性咳嗽が出現した。4 日，発熱，呼吸困難が出現し，5 日，肺炎の診断で入院した。

既往歴：特記すべきものなし。

入院時身体所見：体温 38℃，血圧 80/40 mmHg，呼吸数 30 回/min，脈拍 90 回/min，チアノーゼあり，意識清明，両側肺でラ音を聴取。

入院時検査所見：WBC 1,700/ μ l，RBC 508 \times 10⁴/ μ l，Plt 66,000/ μ l，AST 327 U/l，BUN 14.3 mg/dl，Na 133mEq/l，K 3.1mEq/l，Cl 101mEq/l。

胸部 X 線写真：Fig. 1 に示す。

入院後経過：cefepime, gatifloxacin, azithromycin, methylprednisolone が使用された。1 月 7 日，気管挿管，人工呼吸管理となったが，2 日後，呼吸不全のため死亡した。抗インフルエンザウイルス薬は使用されなかった。死後，娘の肺組織から検出されたのと同じ H5N1 ウイルスが分離された。

1. 疫学

患者の多くは若年者(3ヵ月から 75 歳，中央値 20 歳)で性差はない³⁾。ほとんどの症例で，死んだ家禽に直接接触れる，家禽の羽をむしる，家禽の調理をする，などの感染リスクの高い行為のあったことが確認されている。一方，感染家禽の大量処分従事者の発症は報告がない。潜伏期は 2~5 日と考えられている。確定症例全体の致死率は 56% で，10~19 歳の群でもっとも高い。

家族内集積事例は，これまでにいくつか報告され，ヒト-ヒト感染がまれにあることを示している⁴⁾。1997 年の香港では，関係した医療従事者の 3.7% が無症候感染していたことが知られている(血清マイクロ中和法による)。また，流行初期の約 1ヵ月間に確定例 4 と疑似例 1 を診療したベトナム国立小児病院では，患者および検体に接触した医療従事者 83 名に，同法で抗体陽性例はなかった⁵⁾。しかし，ベトナムで 1 名の看護師が発症したことが報告されている(詳細不明)。

2. 症状

初発症状は発熱，頭痛，筋肉痛などである⁶⁾。鳥インフルエンザウイルス H7 のヒト感染症例では高率に結膜炎がみられるが，H5N1 ウイル

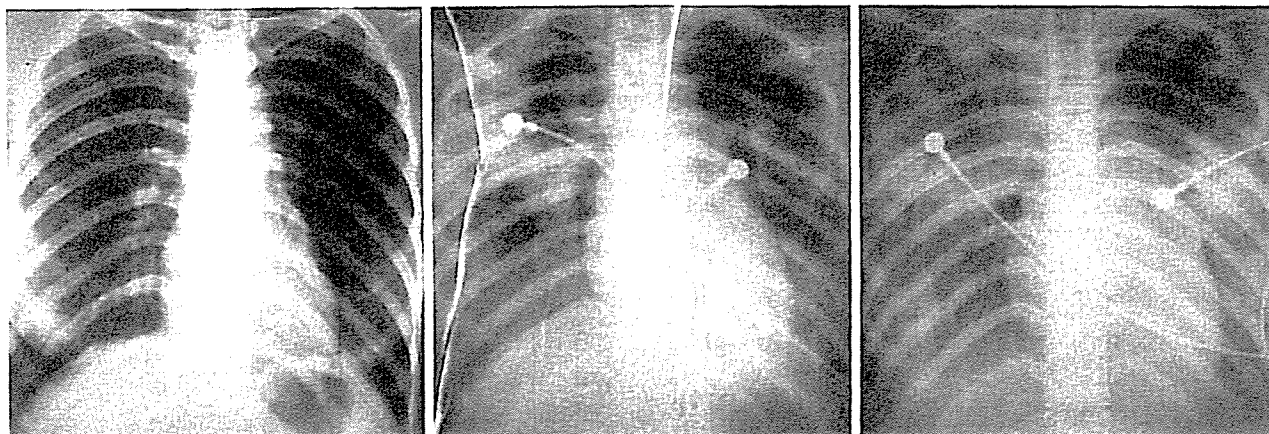


Fig. 1. 第 2(左), 5(中), 7(右)病日の胸部 X 線像

スではほとんどみられない。発熱と下痢のみがみられた症例の報告⁷⁾もあるが、第 5 病日ごろに、肺炎の症状、所見が出現する場合が多い。なお、1997 年の香港における事例では、18 例中 7 例に肺炎を認めていない。死亡した 110 例の解析では、発症から死亡までの期間の中央値は 9 日である。

3. 検 査

血液検査所見では、白血球減少、血小板減少が認められるほか、血清トランスアミナーゼが高値を示すことが多い。これらは東南アジアで流行しているデング熱と区別がつかない。胸部 X 線写真で特徴的な陰影はない。

病理では、呼吸器粘膜上皮(とくに 2 型肺胞上皮)と消化管粘膜上皮にウイルスが感染していることがわかったが、鳥の場合のような多臓器への感染は証明されていない⁸⁾。重症例の肺組織は、びまん性肺胞障害を示す。1997 年の香港における事例では、肺炎を起こした 11 例は、すべてウイルス性肺炎だったと報告されている。

RT-PCR 法により H5N1 ウイルス遺伝子を検出する方法が、初期診断においてもっとも優れている。市販の迅速抗原検査の感度は低い。検体は、鼻腔ぬぐい液より咽頭拭い液の感度が高い。発症後、ウイルスを検出できるまでに 5 日程度かかると報告されている。

4. 治 療

世界でもっとも多い 43 症例(うち死亡例 9)を経験した、ベトナム国立感染症熱帯病研究所における治療を示す。入院時に確定診断がつくことはまれなので、まず肺炎の経験的治療が行われる。地方病院ですでに数日治療をされてから入院する場合が多く、抗菌薬はスペクトラムの広域なものが使用された(levofloxacin と ceftazidime の併用など)。ステロイド薬は、第 7 病日を過ぎても 38℃以上の発熱が持続する場合にのみ、methylprednisolone 2 mg/kg/day が使用された。その効果については明確でない。重症例は ARDS の管理と考えるべき。抗ウイルス薬では、amantadine 耐性株の出現により、oseltamivir (成人で 150 mg/day を 5 日間)が使用されるようになってきている。しかし、発症 2 日目から oseltamivir を上記用量で使用できた場合でも、耐性株が出現して死亡した症例の報告がある⁹⁾。このため、ウイルス量が多いと考えられる重症患者においては、300 mg/day を 10 日間使用することが検討されている。

5. 医療施設内感染対策

高病原性鳥インフルエンザ A(H5N1)の診療では、標準予防策に加えて、空気、飛沫、接触予防策を行う。具体的には、個人用防護具(personal protective equipment : PPE)として、N 95 マスク、グローブ、ゴーグル、ガウンなど(full PPE)、施設面として、前室のついた陰圧病室が WHO から推

獎されている。この背景には、①ヒト-ヒト感染はまれだが、罹患した場合、重篤な症状を呈しうること、②ウイルスが変異しやすいため、罹患した場合、ヒト-ヒト感染しやすい株に変化すること、に懸念があるからである¹⁰⁾。

おわりに○

軽症例や無症候感染を含めた臨床像、感染経路、重症化の病態、抗ウイルス薬の至適量など、ヒトの鳥インフルエンザウイルス感染症には、未解決の問題が数多い。新型インフルエンザの出現が危惧される現在、内科医はこの疾患への理解を深める必要がある。

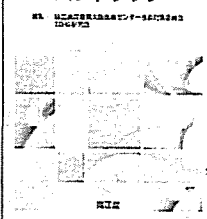
謝辞 診療現場を見学させていただくとともに、貴重な症例を公表することを快く承諾していただいた、ベトナム国立感染症熱帯病研究所の Nguyen Duc Hien 所長、Nguyen Hong Ha 集中治療部長、Nguyen Quoc Thai 医師に感謝致します。

本総説には、平成 17 年度および平成 18 年度厚生労働科学研究費「高病原性鳥インフルエンザの疫学臨床研究(代表：工藤宏一郎)ならびに国際医療協力研究委託費「海外拠点を活用した共同研究と人材養成に関するパイロットスタディー(代表：工藤宏一郎)」によって得られた知見を含む。

文献○

- 1) Yuen KY et al : Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 351 : 467, 1998
- 2) Peiris JS et al : Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 363 : 617, 2004
- 3) WHO : Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection. *Weekly Epidemiological Record* 81 : 249, 2006
- 4) Ungchusak K et al : Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 352 : 333, 2005
- 5) Liem NT et al : Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 11 : 210, 2005
- 6) The Writing Committee of the WHO Consultation on Human Influenza A/H5 : Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 353 : 1374, 2005
- 7) Apisarnthanarak A et al : Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 10 : 1321, 2004
- 8) Uiprasertkul M et al : Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 11 : 1036, 2005
- 9) de Jong MD et al : Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 353 : 2667, 2005
- 10) WHO-WPRO : Avian influenza, including influenza A (H5N1), in humans : WHO interim infection control guideline for health care facilities. Revised 24 April, 2006

新・院内感染予防対策 ハンドブック



新・院内感染予防対策ハンドブック

●編集 国立病院機構大阪医療センター感染対策委員会 ICHG研究会

院内感染を予防するために何をすることは大体わかっていても、実際にどうやるのか不安という ICTのスタッフのために国立病院機構大阪医療センター感染対策委員会とICHG研究会が指南。手袋はどう着脱するのか、留置カテーテルの手技、抗菌薬の使い方、TDMの知識、医療従事者の出勤停止命令など具体的手順と考え方がわかり院内感染予防対策のスキルアップができる。

■A4判・200頁 定価4,200円(本体4,000円+税5%) 2006.6. ISBN4-524-23976-6

南江堂

呼吸器感染症に対する無作為比較試験 (randomized controlled trial: RCT)

非特異的上気道炎, 副鼻腔炎, 咽頭炎, 気管支炎に対する抗菌薬の必要性

Randomized controlled trials of antibiotics for acute respiratory tract infections in adults

高橋由光 新保卓郎

Key words : 抗菌薬, ランダム化比較試験, 急性呼吸器感染症, 急性上気道炎, 急性気管支炎

はじめに

急性呼吸器感染症は最も一般的な感染症の一つであり, 2004年の患者調査では, 1日に人口10万人当たり‘急性上気道感染症’として280人の外来診療が報告されている。急性呼吸器感染症に対して, 多くの抗菌薬が処方されているが, 近年, 耐性菌の出現や医療費の増大などの視点から, 急性呼吸器感染症患者に対する抗菌薬の適切な使用が求められている。

2001年にAnn Intern Med誌に, 合併症のない成人の急性呼吸器感染症に対する適切な抗菌薬使用の原則に関するガイドライン¹⁻⁵⁾が発表された(本稿では, 米国ガイドラインと呼ぶ)。基礎疾患のない成人の急性呼吸器感染症を対象とし, 非特異的上気道炎, 急性副鼻腔炎, 急性咽頭炎, 急性気管支炎に区分して議論している。それぞれについて診断治療上の問題を論じ, 特に抗菌薬の適正使用について言及している。国内では, 日本呼吸器学会による‘呼吸器感染症に関するガイドライン’⁶⁾, 日本感染症学会・日本化学療法学会による‘抗菌薬使用のガイドライン’⁷⁾, 小児外来診療における抗菌薬適正使用のためのワーキンググループによる‘小児上気道

炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン’⁸⁾などが発表されている。

これらの記載方法そのものは必ずしもevidence-basedではないが, 従来から報告されてきた急性呼吸器感染症に対する多数のランダム化比較試験(RCT)やその系統的レビューに基づいている。本稿では, このようなエビデンスを振り返りつつ, 成人での非特異的上気道炎, 急性副鼻腔炎, 急性咽頭炎, 急性気管支炎での抗菌薬の必要性について言及する。このようなエビデンスはコクランライブラリ⁹⁻¹²⁾やClinical Evidence¹³⁾に簡潔に要約されている。そしてメタ分析が実施され効果や副作用の要約値を知ることができる。しかし, 個々のRCTにどのような患者が参加しているのかわかりにくいきらいがある。急性呼吸器感染症のRCTでは, 対象患者として一つの診断名で様々な病態の不均一な患者が対象となっている可能性がある。自分の患者の考察に適しているかは注意がいる。

1. 非特異的上気道炎

急性呼吸器感染症を分類するためには, 最も著しい臨床症状を呈する解剖学的な部位に基づくことが簡便である。非特異的上気道炎の診断

Yoshimitsu Takahashi, Takuro Shimbo: Department of Clinical Research and Informatics, Research Institute, International Medical Center of Japan 国立国際医療センター研究所 医療情報解析研究部

は副鼻腔や咽頭, 下気道など特に目立った局在的な特徴のない症例に用いられる。

a. エビデンス

コクランライブラリ⁹⁾によれば, 抗菌薬群はプラセボ群と比較し, 症状の持続率に違いはなかった(相対危険 relative risk (RR) 0.89; 95% 信頼区間 (CI) 0.77-1.04)。副作用は抗菌薬群で多くみられた。特に成人患者では, 副作用発現率が抗菌薬群で多く, 抗菌薬群では 144/803, プラセボ群で 68/692 に認められた (RR 2.15; 95% CI 1.60-2.90)。

このコクランの報告では急性膿性鼻炎に限れば, その症状持続率は抗菌薬群で有意に少なかった。持続する膿性鼻炎は, 抗菌薬群 94/391, プラセボ群で 135/313 であった (RR 0.62; 95% CI 0.38-0.87)。しかし, この分析で最大の症例数を含む De Sutter らの報告¹⁰⁾では, 顔面痛の患者が 50-70% 含まれており, むしろ副鼻腔炎に対する効果というべきかもしれない。

b. ガイドライン

米国ガイドライン²⁾では, 非特異的上気道炎は, ①ほとんどがウイルス性であり合併症はまれである, ②健康な成人の非特異的上気道炎に対して抗菌薬治療は不要である, と勧告している。日本感染症学会・日本化学療法学会ガイドライン⁷⁾でも, 抗菌薬は不要とされる。日本呼吸器学会によるガイドライン⁶⁾でも原則不要と記載されているが, 膿性鼻汁, 咽頭滲出物, 膿性喀痰は細菌感染を示唆するものとして抗菌薬処方が支持されている。急性咽頭炎や急性気管支炎の項でもふれるが, このような患者では多少の症状の改善効果はあるが, 抗菌薬が必須なわけではなく, 増加する副作用とバランスをとりながら価値判断を行う必要がある。

c. まとめ

非特異的上気道炎に対しては, 抗菌薬の効果はみられない。そして副作用もあり, 抗菌薬は使用すべきではない。

2. 急性副鼻腔炎

a. エビデンス

コクランライブラリ¹⁰⁾は, 穿刺や X 線で副鼻

腔炎(上顎洞炎に限定)が確定した症例を対象とし, 抗菌薬の有効性を検討している。急性副鼻腔炎では, ペニシリン使用群では対照群に比べて治癒率が RR 1.72 (95% CI 1.00-2.96) と改善した。このような検査を行わず臨床症状のみに基づいて急性副鼻腔炎として診断された患者を対象とした RCT に基づいて, メタ分析を独自に実施した(図 1)。このような対象集団でも, 治癒率は抗菌薬群 323/605, プラセボ群 248/562 であり, 抗菌薬は有意に治癒率を改善させた (RR 1.17; 95% CI 1.05-1.31)。

b. ガイドライン

米国ガイドライン³⁾は, 多くの急性副鼻腔炎患者は抗菌薬なしで改善するので, 中等症から重症の症状がなければ初期治療は対症療法が望ましい, と勧告している。抗菌薬が必要なのは, 膿性鼻汁などの症状が 7 日以上続き副鼻腔や歯の痛み・圧痛がある患者か, 症状の期間にかかわらず症状の重い患者である。米国ガイドラインでは, 原因菌は *Streptococcus pneumoniae* か *Hemophilus influenzae* が多く, 抗菌薬としてアモキシシリンなどなるべく狭いスペクトルのものの使用を勧めている。これに対しては耐性菌の問題を懸念する議論もある。国内の抗菌薬使用のガイドライン⁷⁾では, セフェム系薬, マクロライド系薬に耐性がみられるため, クラバン酸/アモキシシリン, 第三世代セフェム系薬, ニューキノロン系薬を推奨している。

c. まとめ

臨床的に診断された急性副鼻腔炎でも, 抗菌薬の使用でわずかに治癒率は改善する。しかし多くの急性副鼻腔炎患者は抗菌薬なしで改善する。抗菌薬の使用は, 膿性鼻汁などの症状が 7 日以上続き, 副鼻腔の圧痛などの所見のある患者や, 症状が強い患者に限定する。

3. 急性咽頭炎

成人の急性咽頭炎の多くはライノウイルスなどのウイルスによるものであるが, 5-15% が A 群 β 溶血レンサ球菌 (GABHS) による¹¹⁾。

a. エビデンス

コクランライブラリ¹⁰⁾では, 咽頭痛に対する

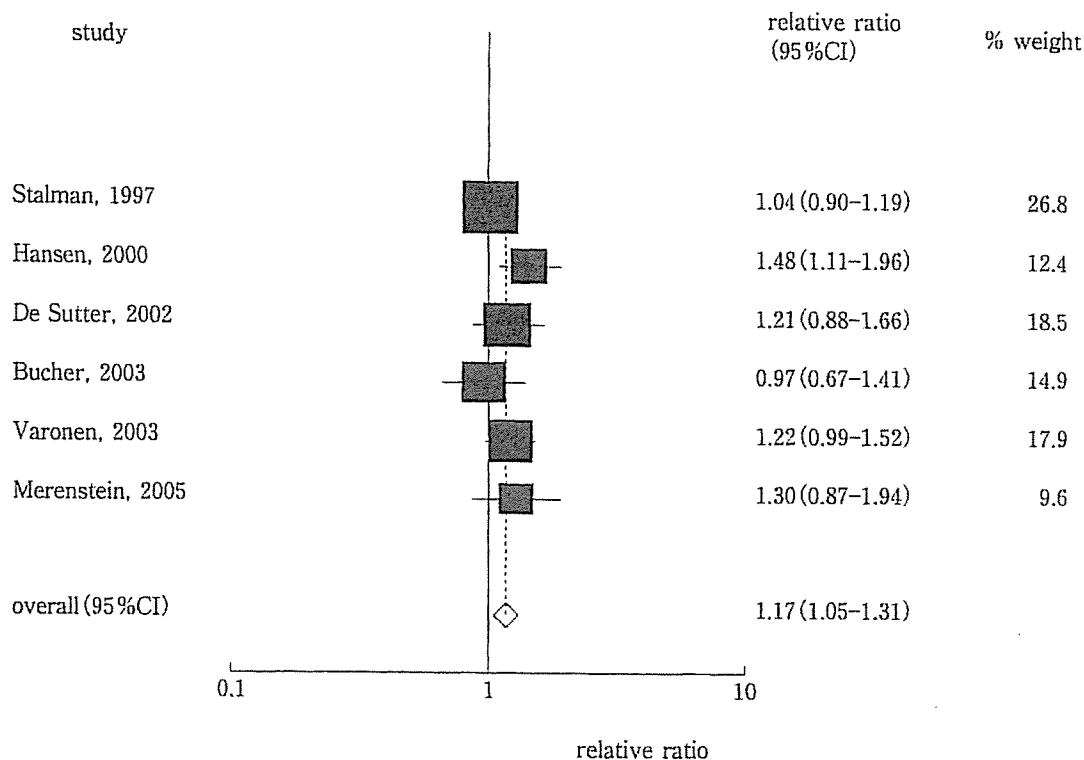


図1 臨床症状のみに基づいて急性副鼻腔炎として診断された患者を対象としたRCTに基づいたメタ分析
 抗菌薬群とプラセボ群の治療率を比較。
 Mantel-Haenszel pooled RR 1.17(95%CI 1.05-1.31)
 test of heterogeneity: $p=0.232$, test of RR 1: $p=0.004$.

抗菌薬の有効性を対照群と比べて検討している。GABHS陽性患者の場合、3日後に咽頭痛を有するものは抗菌薬群で432/1,020、対照群で516/723であり、オッズ比(OR)0.26(95%CI 0.21-0.32)であった。GABHS陰性患者の場合でも、抗菌薬群で222/411、対照群で192/265、OR 0.46(95%CI 0.33-0.64)であった。ただしどちらの群でも80%の患者は1週以内に症状は消失する。また、ペニシリンによりリウマチ熱のORが0.30(95%CI 0.20-0.45)に下がったことも報告されている。

b. ガイドライン

米国ガイドライン⁴⁾は、①咽頭炎のすべての患者に対し、鎮痛薬、解熱剤、もしくは他の対症療法的な治療が必要である、②抗菌薬の処方にはGABHSの可能性の高い患者に限定するべきである、③急性GABHS咽頭炎の治療に対する抗菌薬はペニシリンであり、ペニシリンアレルギーの場合にはエリスロマイシンが望ましい、

と勧告している。またGABHSの可能性を判断する方法として、Centorの基準(発熱の病歴、咳がない、扁桃の滲出物、圧痛のある前頸部リンパ節腫脹)を利用するか、迅速抗原検査を利用することを勧めている。

c. まとめ

咽頭痛は通常3、4日で回復するので、咽頭炎の成人に対して、無差別の抗菌薬による治療は推奨されない。咽頭炎で受診した患者のうちGABHSによる咽頭炎の疑いが濃い一部の患者に抗菌薬を使用すべきである。リウマチ熱、化膿性合併症などの予防や、症状の軽減などの効果が期待できる。Centorの基準や迅速抗原検査が有用である。GABHS陰性患者での抗菌薬の効果も考慮されるが、必ずしも大きくなく必須ではない。

4. 急性気管支炎

急性気管支炎は、咳など下気道の症状を中心

とする急性気道感染症である。しかし、急性気管支炎の診断名のつけ方は医師により異なり、気管支炎や上気道炎と診断された症例の症状には重複が多く、初期では両者の区別は難しい。

a. エビデンス

コクランライブラリ¹⁾は合併症のない成人急性気管支炎に対する抗菌薬使用のRCTを検討し、再診時に咳をもつ率は抗菌薬群で47/143、プラセボ群で67/132(RR 0.64, 95%CI 0.49-0.85)と減少し、咳の有病日が0.58日(95%CI 0.00-1.16日)短縮したと報告している。抗菌薬を‘a modest beneficial effect’であると述べている。一方で嘔気、嘔吐、皮疹、膣炎などの副作用の発現率は抗菌薬群で108/595、対照群で85/580, RR 1.22(95% CI 0.94-1.58)と増加傾向であることを報告している。

コクランライブラリで検討されたほとんどのRCTは、膿性痰のある気管支炎患者を含んでおり、膿性痰のある気管支炎患者でも抗菌薬の効果は必ずしも大きくなく、必須とはいえない。しかし、これらのRCTでは、高熱を有する患者は対象者としてあまり多くなく、高熱がある場合の抗菌薬の適否の判断はより慎重であるべきである。

b. ガイドライン

米国ガイドライン²⁾では、基礎疾患のない成人で急性気管支炎が疑われる場合、①より重症で抗菌薬が必要な肺炎の除外に留意すべきである、②咳の期間にかかわらず合併症のない成人急性気管支炎での無差別な抗菌薬使用は支持されない、と勧告している。日本呼吸器学会のガイドラインでは、膿性痰のある場合細菌感染が示唆され、抗菌薬の適応と記載されている。

c. まとめ

急性気管支炎では、抗菌薬により有症状期間が多少短縮する効果がみられる。しかし、抗菌薬不使用群でも重篤な合併症を起こさず治癒している。また抗菌薬使用群では副作用が多い。この効果が抗菌薬の使用を正当化するか否かは個々の患者や臨床医の価値判断に依存する。

抗菌薬処方なくても十分に軽快すること、副作用が多いこと、耐性菌の問題、抗菌薬がより有効なマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎や百日咳の罹患率が小さいことも考慮すると、合併症のない気管支炎に対して抗菌薬を無差別に使用することは支持されない。しかし、従来のRCTは高熱の患者が除外されており、このような患者での抗菌薬の適否については今後の確認が必要になるであろう。

■ 文 献

- 1) Gonzales R, et al: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 134(6): 479-486, 2001.
- 2) Snow V, et al: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 134(6): 487-489, 2001.
- 3) Snow V, et al: Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 134(6): 495-497, 2001.
- 4) Snow V, et al: Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 134(6): 506-508, 2001.
- 5) Snow V, et al: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 134(6): 518-520, 2001.
- 6) 日本呼吸器学会: 呼吸器感染症に関するガイドライン: 成人気道感染症診療の基本的考え方, p1-51, 日本呼吸器学会, 2003.
- 7) 日本感染症学会, 日本化学療法学会: 抗菌薬使用のガイドライン, p100-105, p204-207, 協和企画, 2005.
- 8) 草刈 章ほか: 小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン. *外来小児科* 8(2): 146-173, 2005.
- 9) Arroll B, Kenealy T: Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Data-*

- base Syst Rev, 2005(3) : CD000247, 2005.
- 10) Williams JW Jr, et al: Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2) : CD000243, 2003.
 - 11) Del Mar CB GP, Spinks AB: Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2) : CD000023, 2004.
 - 12) Smucny J, et al: Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4) : CD000245, 2004.
 - 13) <http://www.clinicalevidence.org/>
 - 14) De Sutter AI, et al: Does amoxicillin improve outcomes in patients with purulent rhinorrhea? A pragmatic randomized double-blind controlled trial in family practice. *J Fam Pract* 51(4) : 317-323, 2002.