

## 第48回福岡感染症懇話会

<https://doi.org/10.15017/18475>

---

出版情報：福岡醫學雜誌. 101 (7), pp.148-155, 2010-07-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

---

---

## 集 会 報 告

---

---

### 第 48 回 福岡感染症懇話会

日時：平成 21 年 12 月 7 日（月）  
会場：ホテルセントラーザ博多 3 階「花筐の間」

#### はじめに

福岡大学医学部 泌尿器科 田中正利  
九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科 下野信行

第 48 回福岡感染症懇話会は、平成 21（2009）年 12 月 7 日、ホテルセントラーザ博多 3 階「花筐の間」で開催された。

クラビット錠（レボフロキサシン）の標準的な投与法は、2009 年から従来の 100mg の 3 回投与から 500mg の 1 回投与へと変更された。変更の理由は、PK/PD 理論に基づいた抗菌薬の適正使用を行うことにより、さらに有効性を高めること、および抗菌薬に対する耐性化防止といった 2 つの理由からである。そこで、一般演題のテーマとして、レボフロキサシンの耐性化の問題と、実際の呼吸器科領域での使用経験を話題として取り上げた。耐性化の問題は、九州大学病院細菌検査室 江藤ふじ子先生に、また呼吸器領域での使用経験に関しては、福岡大学病院呼吸器内科 松本武格先生に御講演いただいた。

また、2009 年は、4 月にメキシコに始まった新型インフルエンザが、パンデミックとなった年でもある。結果的には想定されていた高病原性鳥インフルエンザとは異なり致死率も高くはなかったものの、発生当初は強制入院などの封じ込め対策の対象となった。国、県、市といった行政から個々の病院にいたるまで、全国を挙げて対策に取り組み一定の効果が上げられた一方で、その対策には苦慮し反省させられる面も少なくなかった。国立病院機構福岡病院の岡田賢司先生には、「新型インフルエンザにどう対応するか」というテーマで、今回の新型インフルエンザに関する総括と対策の検証について特別講演を拝聴した。

### プログラム

#### 学術情報提供

「クラビット 500mg の有効性と安全性」 第一三共株式会社

#### 主題『クラビット 500mg の使用経験』

##### I. 一般演題

座長 福岡大学病院 感染制御部 准教授 高田 徹

1. 「九州大学病院におけるレボフロキサシンの感受性状況について」  
九州大学病院 細菌検査室 江藤ふじ子
2. 「福岡大学病院の呼吸器領域におけるレボフロキサシンの使用経験」  
福岡大学病院 呼吸器内科 松本 武格

##### II. 特別講演

座長 産業医科大学小児科学教室 教授 楠原 浩一

「新型インフルエンザにどう対応するか」

国立病院機構福岡病院 統括診療部長 岡田 賢司

## || 一般演題 ||

### 九州大学病院における LVFX の感受性状況

九州大学病院 検査部

江藤ふじ子, 内田勇二郎, 板倉朋子, 丸山奏恵, 青木香苗,  
諸熊由子, 持丸朋美, 清祐麻紀子, 藤瀬雅子,  
与賀田聡子, 筒井俊治, 栢森裕三, 康東天

#### はじめに

近年, ニューキノロン薬剤が開発されて以来, 少しずつ耐性菌の出現が話題になってきている. 九州大学病院は病床数1,275床, 入院患者数1,100名, 外来患者数1日あたり2,500名の特定機能大規模病院であり, 1年間における細菌検査件数は約66,000件であるそこで九州大学病院におけるレボフロキサシン(LVFX)の2003年から2009年9月までの年次推移における感受性状況について調査したので報告する.

#### 調査対象

2003年1月1日より2009年9月30日までに九州大学病院で検出された10種類(*E. coli* 3,188株, *K. pneumoniae* 2,050株, *K. oxytoca* 523株, *P. aeruginosa* 5,158株, *A. baumannii* 1,434株, *S. aureus* 10,835株, *S. pneumoniae* 1,235株, *H. influenzae* 1,741株, *M. catarrhalis* 831株, *Salmonella spp.* 34株)合計27,029株についてLVFXの感受性率の年次推移を調査した.

#### 結果

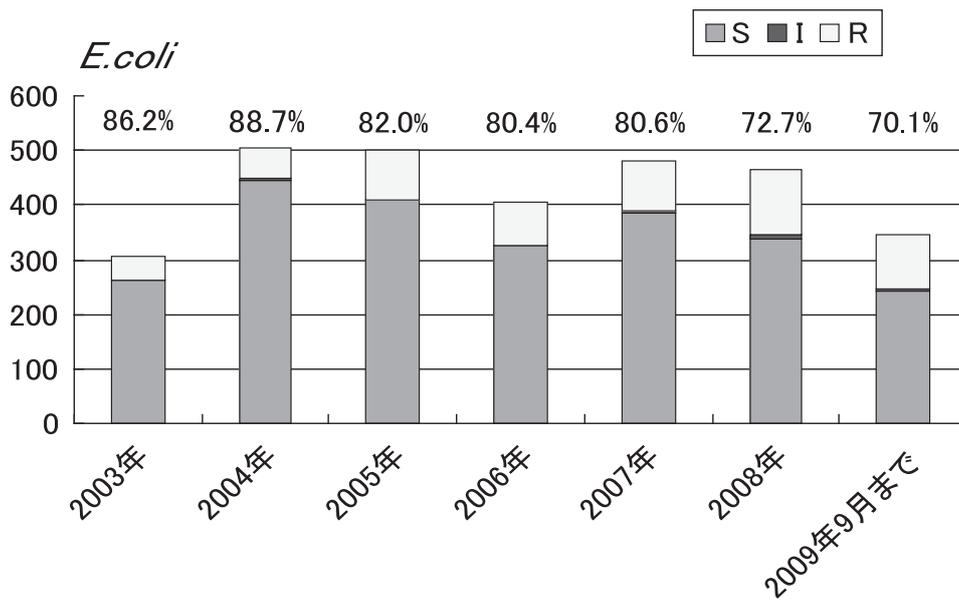
九州大学病院におけるLVFX錠100mgの使用状況は, 2003年の83,000錠から2008年の110,000錠まで少しずつ増加しているが, 入院においては2006年から少しずつ減少傾向であった. すべてのフルオロキノロン系薬抗生剤でも2007年度の115,000錠弱で頭打ちになっていた. 当院における大腸菌のLVFXの感受性率は, 2003年の86.2%から2009年の70.1%まで減少していた. なかでも基質拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ(ESBL)産生の大腸菌における感受性率は2003年の87.5%から2009年の18.4%までの減少傾向が著明であり, 年々ESBL産生大腸菌の検出も増加していた. *K. pneumoniae*では93%以上の高い感受性率を保持していたが, ESBL産生*K. pneumoniae*では2006年から2008年にかけてLVFX中等度耐性が増加しており, 感受性率は47.6%から37.5%となっていた. *K. oxytoca*では95%以上の高い感受性率を保持していた. *Salmonella spp.*は現在まで耐性菌は検出されなかった. *P. aeruginosa*では2003年に81.3%の感受性率から2009年の91.3%の感受性率へと少しずつ高くなっていた. *A. baumannii*では96%以上の高い感受性率を保持していたがメタロ $\beta$ -ラクタマーゼ産生*A. baumannii*では2006年~2008年まですべてがLVFX耐性菌であった. ただし, 2009年は検出されなかった. メチシリン感受性*S. aureus*は93%以上の高い感受性率を保持しているがメチシリン耐性*S. aureus*(MRSA)では11%から25%と低い感受性率を保持していた. *S. pneumoniae*では95%以上, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*は99%以上の高い感受性率を保持していた.

#### まとめ

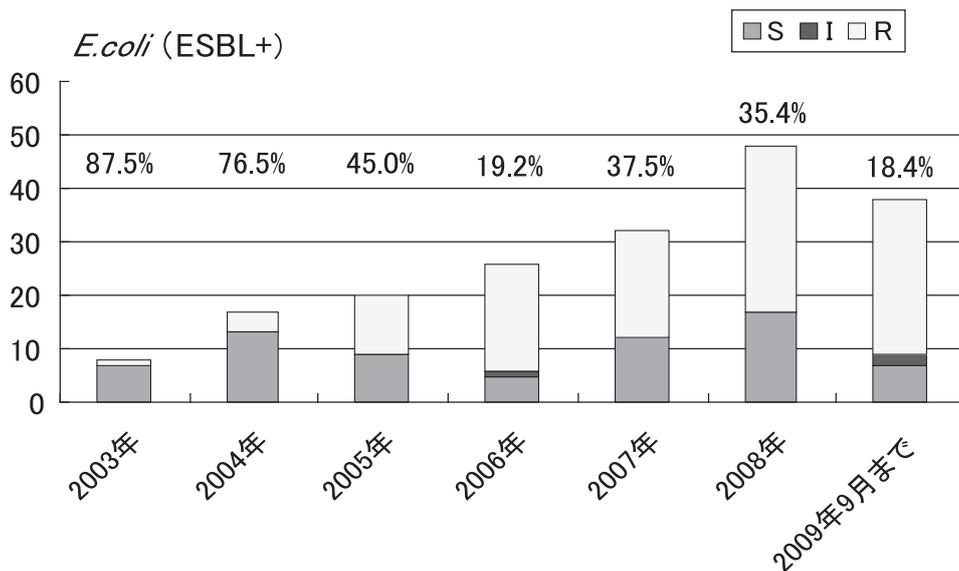
1. キノロン耐性大腸菌が問題になっているが, 九大病院における大腸菌のLVFX感受性率も減少傾向が顕著であった.
2. 大腸菌以外のグラム陰性桿菌*K. oxytoca*や*Salmonella spp.*では, 高い感受性率を保持していた.

3. MSSA は高い感受性率を保持していたが、MRSA においては顕著に低かった。
4. 呼吸器感染症の原因菌となりうる *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ではほとんどキノロン耐性菌はみられなかった。
5. 問題となっているメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌や ESBL 産生菌では、LVFX 耐性菌が著明に多かった。

今後、いろいろな耐性菌の出現が予想されるが、耐性菌の出現に伴って LVFX 耐性菌も増する可能性がある。今後の動向に注意が必要と思われる。



*E. coli* の LVFX 感受性率



*E. coli* (ESBL+) の LVFX 感受性率

## 福岡大学病院の呼吸器領域におけるレボフロキサシンの使用経験

福岡大学病院 呼吸器内科

松 本 武 格

呼吸器科領域での抗菌薬の使用例として 2003 年成人気道感染症, 2005 年市中肺炎について日本呼吸器学会がガイドラインを作成しており, ガイドラインを参考に特に外来治療でレボフロキサシンを使用し治療を行っている。また, 肺癌に対し抗癌剤で治療中に, 好中球減少に伴う発熱を発症する患者が当科で年平均約 10 例認められる。このうち軽症の患者にレボフロキサシンが使用されている。

一方, 抗菌薬の臨床効果は薬物の体内動態 (pharmacokinetics : PK), と薬効 (pharmacodynamics : PD) で評価され, キノロン系抗菌薬の PK-PD パラメータは 24 時間 AUC 値と最小発育阻止濃度 (MIC) の比が重要と言われている<sup>1)</sup>。また, 新たに発売されたレボフロキサシン 500mg 錠の 1 日 1 回投与は 100mg 1 日 3 回投与と比べ耐性菌の出現を抑制し, 安全性, 有効性は 100mg 1 日 3 回投与と同等, と言われている<sup>2)</sup>。今回, 我々はレボフロキサシン 500mg 錠使用例について検討し, 効果と副作用について検討した。

当科に受診しレボフロキサシン 500mg 錠を処方された患者は 2009 年 8 月 14 日から 10 月 31 日までで 35 例で年齢, 性別, 基礎疾患, 対象疾患は表 1 に示すが, 年齢の中央値が 69 歳で, 男女比はほぼ同じ, 基礎疾患は間質性肺炎が多く認められた。対象疾患は, 急性上気道炎が最も多く認められ, 市中肺炎も 4 例認められた。

治療効果について詳細は表 2 に示すが, 治療効果ありを, 採血, もしくは症状が改善し他の抗菌薬を使用しなかった症例とし検討したが, 35 症例中 34 症例 (約 97%) が効果を認めた。効果が認められなかつ

表 1 当科に受診しクラビット 500mg 製剤を使用した患者 (2009 年 8 月 14 日~10 月 31 日) 35 症例 (男性 18 例女性 17 例 年齢 69 歳 (26~81 歳))

基礎疾患		対象疾患	
間質性肺炎	6 例	急性上気道炎	12 例
肺癌	4 例	気管支炎	8 例
COPD	3 例	慢性下気道感染症	7 例
気管支拡張症	3 例	市中肺炎	4 例
気管支喘息	3 例	好中球減少に伴う発熱	2 例
糖尿病	2 例	咽頭炎	1 例
非結核性抗酸菌症	2 例		
ギランバレー症候群	1 例		
結核後遺症	1 例		
なし	9 例		

表 2 治療効果あり (採血, もしくは症状が改善し, 他の抗菌薬を使用しなかった症例)

	対象患者	効果あり
急性上気道炎	12 例中	12 例
気管支炎	8 例中	8 例
慢性下気道感染症	7 例中	7 例
市中肺炎	5 例中	4 例
好中球減少に伴う発熱	2 例中	2 例
咽頭炎	1 例中	1 例
計	35 例	34 例

た1例は市中肺炎の症例でその後検査にて侵襲性肺アスペルギルス症と診断され、LVFX 自体の治療効果がない症例であった。

副作用について、アレルギー、肝障害等重篤な副作用はなく、Crが1.0から1.2mg/dLと上昇した症例が1例、血清Kが3.4から5.0mEqと上昇した症例が1例認められたが、特に治療もせず自然軽快した。

要約すると症例数は少ないがレボフロキサシン 500mg錠使用例35症例について検討した。35症例中34例が改善を認め、改善を認めなかった1例はその後侵襲性肺アスペルギルス症と診断された。重篤な副作用は認められなかった。このことより本剤は比較的安全に内服でき、効果も十分得られると考えられた。

### 参考文献

- 1) 三島廣繁, 山岸由佳: PK-PD 理論に基づいた呼吸器科領域の抗菌薬の使い方. 化学療法の領域 25: 130-140, 2009.
- 2) 戸塚恭一, 河野茂他: Levofloxacin500mg 1日1回~新用法・容量. 日本化学療法学会雑誌 57: 411-422, 2009.

## || 特別講演 ||

### 新型インフルエンザにどう対応していくか

国立病院機構福岡病院

岡 田 賢 司

#### 1. 発生動向のまとめ

懇話会当日は、11月末時点の発生状況を示しました。ここでは、3月中旬までの状況を図1に示します。昨年48週にピークがあり、第8週の定点当たり報告数1.36となり、インフルエンザの非流行時期のレベルに近づきつつあるようです。図2に感染症発生動向調査に報告されている2010年第8週までの患者年齢の割合を示します。5～9歳が25.2%、10～14歳が23.1%、15～19歳が13.6%で5～19歳で全体の6割以上を占めていました。

発生動向のまとめです。わが国における新型インフルエンザの流行は、昨年5月に小規模な地域的流行を認めたのち、約3カ月の小康状態を経て8月末より急速に拡大しました。流行のピークは11月であったと考えられますが、定点あたり受診者数が1を上回った期間は29週間でした。

3月下旬までに国民の6人に1人がインフルエンザで医療機関を受診したと推定され、受診者の1200人に1人が入院、入院患者の11人に1人が重症化、受診者の10万人に1人が死亡したものと推計されています。入院した患者のうち、基礎疾患を有する方が重症化しやすく、とくに20歳以上において基礎疾患を有する方の重症化傾向が強いと考えられています。死亡例については、発症から入院までの期間は平均2.4日、発症から死亡までの日数は平均9.5日でした。年齢階級で差があり、小児の方が早い経過をとる傾向がありました。

今後の流行予測することは難しいですが、新たな流行の波が発生する可能性はあるものと考え、これまでの対策を検証していく必要があります。

#### 2. 入院・重症化症例の検討

2009年7月29日から2010年3月3日までに17,567人の入院患者が厚生労働省に報告されています。年齢別入院患者数を図3に示します。5～9歳が最多で全体の40%を占めています。次いで1～4歳でした。男女比は男性62.8%と男性に多かったようです。基礎疾患は37.3%に認められています。その基礎疾患では、慢性呼吸器疾患が全体の59.4%を占めていました(図4)。基礎疾患のうち、最も多かった慢性呼吸器疾患患者の年齢は5～9歳が最も多く、全体の46%を占めていました。小児の慢性呼吸器疾患のほとんどは、喘息児であり、喘息児が多い当院の季節性インフルエンザおよび新型インフルエンザによる入院児の臨床像を比較しました。今回の新型インフルエンザウイルス感染に伴う入院児の年齢中央値は、7歳で季節性インフルエンザウイルス感染時より有意に高かった。肺炎、無気肺、縦隔・皮下気腫の割合も有意差はありませんでしたが、高い傾向にありました。入院時のSpO<sub>2</sub>%中央値やイソプロテレノール持続吸入の率は有意に新型インフルエンザ感染群に高く、小児喘息児には、新型インフルエンザウイルス感染は危険因子と考えられました。

#### 3. これまでの対策の検証(学校閉鎖)

学校閉鎖には、消極的 school 閉鎖(Reactive School Closure)と積極的 school 閉鎖(Proactive School Closure)の2種類があります(表1)。消極的 school 閉鎖は、多数の生徒や教師が休んだ時に行われる school 閉鎖で、これまで季節性インフルエンザの際に、欠席率がある一定の割合に達した時に行われてきたものであ

表1 学校閉鎖

	積極的学校閉鎖 (Proactive School Closure)	消極的学校閉鎖 (Reactive School Closure)
目的	地域への感染拡大を抑える	欠席者が増えることに対する学校（学級）運営上の対応
実施時期の基本的考え方	地域での感染拡大の初期段階	地域である程度感染が拡大して以降
実施の基準	疫学情報から学校のある地域が流行の初期段階であると判断された場合（注1）	欠席者がある一定の割合に達した場合（地域あるいは学校毎に決定）
実施期間	5日から7日間が必要	状況に応じて5日間よりも短い場合もあり得る（注2）
実施にあたって考慮すべき事項	1) 学校閉鎖を行った場合の地域への社会的・経済的影響 2) 地域への感染拡大を抑えるためには他の対策も同時に行う必要がある 3) 学校閉鎖中に生徒が接触する機会（スポーツ大会・塾など）も制限する必要がある。	1) 重症化するリスクのある生徒の多い場合（特別支援学級や基礎疾患を有する生徒など）では、より厳しい基準を考慮

(注1) 地域が流行の初期段階にあると判断する基準としては、1) インフルエンザサーベイランスでの定点当たりのインフルエンザ患者数、2) 近隣の学校での発生状況、3) 当該の学校でのこれまでの発生状況などが考えられる。

(注2) 短期間で学校を再開した場合、再流行も起こり得ることに留意する必要がある。

り、地域への感染拡大を抑える効果はほとんどないとされています（Cauchemez S et al. Lancet Infect Dis 2009）。積極的学校閉鎖は、地域で感染拡大が起こる前に積極的に学校閉鎖を行うもので、地域の感染拡大を抑えるためには、必要とされています。日本の新型インフルエンザガイドライン（平成21年2月改訂版）において、都道府県で最初の感染が確認された時点で学校閉鎖を行うとしているのは、積極的学校閉鎖により地域への感染拡大を抑える効果を期待しています。実際、兵庫県と大阪府で最初の患者が確認された際に、地域全体で学校閉鎖を実施したことで、地域への感染拡大が防止でき、流行がいったんは収束したのではないかと考えられます。（図5）

日本の高校における再生産係数の推定から積極的学校閉鎖の有効性があったとする報告（Nishiura H, et al: N Z Med J. 2009; 122(1299): 73-7）があります。

WHOでは、感染者の隔離、接触者の自宅待機や予防投薬なども同時に行われており学校閉鎖単独の効果判断の根拠とはならない。ただ、10歳代の罹患率が非常に高いことが多くの国々で示されていることを考えると、新型インフルエンザ A/H1N1 に対する学校閉鎖は早期に行なわれた場合、一定の効果があるとしています。

早期の学校閉鎖はウイルスの感染性が低い場合には有効ですが、感染性が高くなると学校閉鎖単独ではその効果が限られるようです。他の対策（接触者の自宅待機・予防投薬・早期治療）などを同時に行なえば、感染性がある程度高くても学校閉鎖は有効な対策とされています。地域への感染拡大を防ぐためには、早期の学校閉鎖が必要であり、消極的学校閉鎖では限られた効果しか期待できません。本来生徒間の接触機会を減らすことを目的とする学校閉鎖が有効であるためには、単に学校閉鎖を閉鎖するだけでなく、学校以外の場においても生徒の接触機会も制限する必要があります。

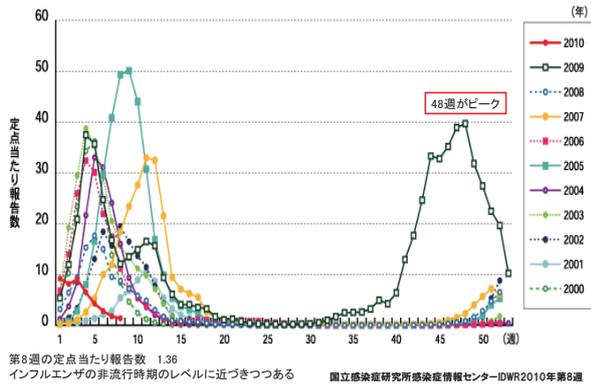


図1 インフルエンザの年別・週別発生状況 (2000～2010年第8週)

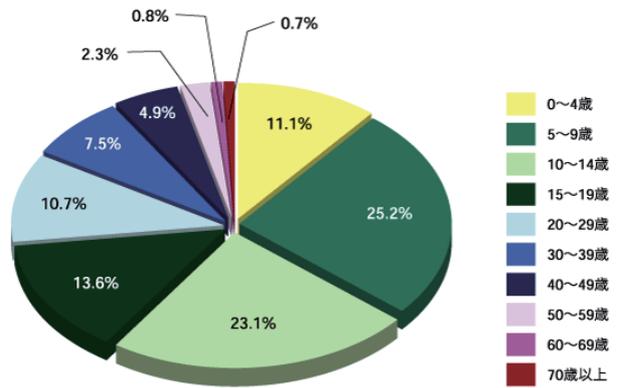


図2 インフルエンザ推計受診患者数（暫定値）の年齢群別割合（2009年第28週～2010年第8週）

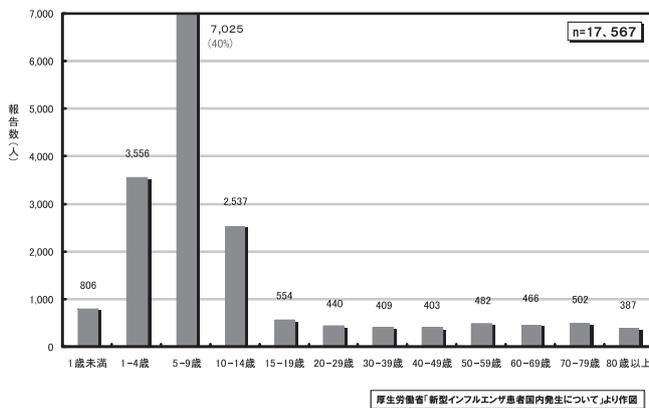


図3 新型インフルエンザによる年齢別入院患者数 (2009年7月29日～2010年3月3日)

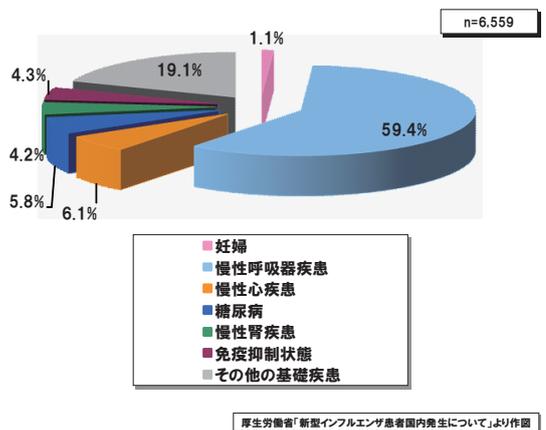


図4 基礎疾患を有する者等の内訳 (2009年7月29日～2010年3月3日)

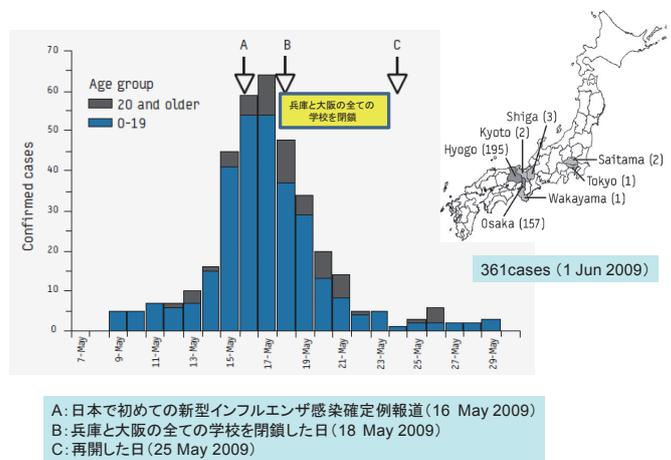


図5 日本での新型 A (H1N1) ウイルスの感染 May2009