

委員会報告

JAID/JSC 感染症治療ガイドライン —呼吸器感染症—

一般社団法人日本感染症学会，公益社団法人日本化学療法学会
JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会
呼吸器感染症 WG

委員長：三笠桂一¹

委員：青木信樹²，青木洋介³，阿部修一⁴，岩田 敏⁵，尾内一信⁶，笠原 敬¹，門田淳一⁷，岸田直樹⁸，小林 治⁹，
坂田 宏¹⁰，関 雅文¹¹，塚田弘樹¹²，徳江 豊¹³，中村（内山）ふくみ¹⁴，比嘉 太¹⁵，前田光一¹，
柳原克紀¹⁶，吉田耕一郎¹⁷

所属

1. 奈良県立医科大学感染症センター，2. 信楽園病院内科，3. 佐賀大学医学部国際医療学講座・臨床感染症学分野，4. 山形大学医学部附属病院第一内科・検査部，5. 慶應義塾大学医学部感染制御センター，6. 川崎医科大学小児科，7. 大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座，8. 手稲溪仁会病院総合内科・感染症科，9. 杏林大学保健学部看護学科，10. 旭川厚生病院小児科，11. 大阪大学医学部附属病院感染制御部，12. 新潟市民病院感染症・呼吸器内科，13. 群馬大学医学部附属病院感染制御部，14. 奈良県立医科大学病原体・感染防御医学講座，15. 琉球大学医学部第一内科，16. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野（臨床検査医学），17. 近畿大学医学部附属病院安全管理部感染対策室

目 次

I. 緒言	
推奨度とエビデンスレベル・第一選択薬，第二選択薬について	3
II. 肺炎（成人）	
A) 市中肺炎	
1. Empiric therapy	5
2. Definitive therapy	8
B) 院内肺炎	
1. Empiric therapy：グラム染色が利用できない場合	16
2. Empiric therapy：グラム染色が利用できる場合	18
3. Definitive therapy	22
C) 医療・介護関連肺炎	26
D) 誤嚥性肺炎	30
E) 真菌・ウイルス性肺炎	34
III. 肺炎（小児）	
A) 市中肺炎	43
B) 院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎 ventilator-associated pneumonia：VAP を含む）	51
C) 免疫不全症・血液疾患の肺炎	54
D) 新生児の肺炎	58
IV. 膿胸	
A) 成人	61
B) 小児	63
V. 抗酸菌感染症	
A) 成人	
1. 肺結核	65
2. 非結核性抗酸菌症	66
B) 小児	68
VI. 下気道感染症（成人）	
A) 急性気管支炎	71
B) 慢性呼吸器疾患（COPD，気管支拡張症，陳旧性肺結核等）の気道感染症	72
C) びまん性汎細気管支炎	74
VII. 下気道感染症（小児）	
A) クループ症候群	77
B) 細気管支炎	77
C) 細菌性気管支炎	77
D) 急性気管支炎	78
VIII. インフルエンザ	
A) 成人	80
B) 小児	81
IX. 呼吸器系の寄生虫症	82
X. 新生児投与量	86
XI. 参考文献	87
XII. 抗菌薬略語一覧	108

I. 緒言

一般社団法人日本感染症学会と公益社団法人日本化学療法学会では、2001年に「抗菌薬使用の手引き」を、また、2005年に「抗菌薬使用のガイドライン」を公表した。その後、「JAID/JSC 感染症治療ガイド2011」を刊行し、その改訂とともにガイドラインを新たに作成することとなった。

呼吸器感染症ではすでに本邦では日本呼吸器学会から市中肺炎、院内肺炎、気道感染症、医療・介護関連肺炎診療ガイドラインが発表され、また、日本小児呼吸器疾患学会と日本小児感染症学会からは小児呼吸器感染症診療ガイドラインが出され、さらに、海外ではアメリカ胸部学会とアメリカ感染症学会のガイドラインをはじめ各国から多くの優れたガイドラインが相次いで発表された。その後、呼吸器感染症に関する臨床研究が進歩し、疫学や臨床診断、治療において多くの成果が蓄積された。しかし、呼吸器感染症は、原因微生物が耐性菌の増加とあいまってその種類が多岐にわたり、さらには最近のコンプロマイズドホストの重症化により原因微生物とともに病態が多様化し、また、治療の場が外来からICUと様々で、治療する医師も開業医や勤務医あるいは呼吸器科医や救急医、感染症専門医や抗菌薬化学療法認定医など多彩であり、使用できる抗菌薬は新規薬剤も加えその選択肢が膨大であり、治療方針が混然としているなどの実態がある。一方、最近では、PK-PDの概念が広がり、科学的に抗菌薬を使用することが重要視され、さらに、日本化学療法学会では、抗菌薬化学療法認定医制度を設け抗菌薬適正使用の普及につとめ、抗菌薬適正使用が普及しつつある。それらを包括して両学会では感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—を作成し、一定の治療指針を提示出来れば、呼吸器感染症の治療効果の向上や医療費の軽減、さらには耐性菌の防止に寄与すると考えた。

本ガイドラインでは、わが国の呼吸器感染症診療を反映しつつ、呼吸器感染症全般を広く網羅し、成人と小児を一括し、できるだけEBMに基づき作成することを目標とした。本ガイドラインの作成にあたっては、2012年に委員会が発足して以来、十分に検討を重ね統一した見解を得、両学会の理事会を経て、ホームページで公開し、広く両学会員からの意見を集約し作成した。本邦にはこのように呼吸器感染症を広く網羅したガイドラインはいまだ存在しない。今後さらなる研究の発展によって本ガイドラインの内容も改訂を要する時期が到来するが、現時点でも進歩した治療指針を提供できたものと考えた。

本ガイドラインは全ての実地臨床医を対象とし、呼吸器感染症治療に対する理解と更には適切な感染症診療と抗菌薬適正使用の普及を願ってのものであり、個々の医師の治療法を制限したりその裁量権を侵害するものではない。本ガイドラインが広く浸透し、わが国の呼吸器感染症の診療や研究、あるいは教育に広く活用され、ひいては呼吸器感染症診療の質の向上につながり、耐性菌の増加を防止し、国民の健康に貢献できるものと期待している。本ガイドラインが一人でも多くの臨床医に活用され日々の呼吸器感染症診療のお役に立てれば幸いである。最後に本ガイドライン作成にあたって多大な労力と時間を費やし、ご尽力いただいた委員の先生方と事務局の方々に対して心から深く感謝する。

1. 推奨度グレード、文献のエビデンスレベルに関する記載

推奨度		エビデンスレベル	
A	強く推奨する	I	ランダム化比較試験
B	一般的な推奨	II	非ランダム化比較試験
C	主治医による総合的判断	III	症例報告
		IV	専門家の意見

2. 第一選択薬、第二選択薬の定義について

第一選択薬	初期治療に推奨される薬剤
第二選択薬	アレルギーや臓器障害、ローカルファクターなどの理由により第一選択薬が使用できない場合の代替薬

3. 注意

- 本項では、抗菌薬の選択や用法・特に用量については概ね十分量を意識して推奨しているので、各医療機関の採用品目やアンチバイオグラム、また、当該症例の重症度や基礎疾患、年齢や臓器障害の有無を鑑みて適宜増減する。
- 静注用第3世代セフェム系抗菌薬のCTXとCTRXはスペクトラムはほぼ同様であるが、肝機能障害がある場合

は主に腎排泄型である CTX を，腎機能障害がある場合は主に胆汁排泄型である CTRX を使用する．

- キノロン系薬は抗結核菌作用を有するので，使用する場合には肺結核を除外する．

4. 巻末に抗菌薬略語一覧および新生児投与量を示す．

5. †印は日本における保険適応外（感染症名，投与量，菌種を含む）を示す．

Ⅱ. 肺炎（成人）

A) 市中肺炎

1. Empiric therapy

—Executive summary—

- ・細菌性肺炎では、高用量のペニシリン系薬を中心とした治療を行う（AII）。高齢者や肺に基礎疾患を有する患者の場合は、レスピラトリーキノロンの使用を積極的に考慮してよい（BII）。
- ・非定型性肺炎では、マクロライド系薬やテトラサイクリン系薬を第一選択とする。レスピラトリーキノロンは代替薬として温存すべきであるが（BII）、地域の状況によっては使用する（CIII）。
- ・細菌性肺炎か非定型性肺炎かが明らかでない場合は、高用量ペニシリン系薬＋マクロライド系薬またはテトラサイクリン系薬の併用治療を第一とする（BII）。レスピラトリーキノロンは、代替薬として温存すべきである（BII）。
- ・ICU入室などより重症と考えられる場合は、高用量ペニシリン系薬をはじめとする広域のβ-ラクタム系薬にマクロライド系薬もしくはニューキノロン系薬を治療開始当初から積極的に併用すべきである（AII）。

—解説—

市中肺炎は、入院後48時間以上経過した後に発症する院内肺炎や高齢者・高度医療の結果生じる医療・介護関連肺炎以外の、一般には社会生活を営む健康人に発症する肺炎である^{1,3)}。自覚症状としては、咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難などの局所症状があり、その他、発熱や全身倦怠感などの全身症状で急性に発症する^{1,3)}。ただし、高齢者では症状が顕著でない場合がある。また、*Mycoplasma*をはじめとする非定型肺炎では、喀痰は少ないなどの特徴があり鑑別が可能である（表1、表2）^{4,5)}。

検査に関しては、喀痰のグラム染色と培養を原因微生物の同定とその後の治療方針決定に使用する^{6,7)}（AII）。尿や鼻腔拭い液を用いた迅速診断キットも補助診断に使用する^{8,9)}（AII）。血液検査では、白血球増多、CRP上昇などの炎症所見があり、病勢の一定の評価が可能である^{5,10)}。胸部画像検査にてコンソリデーションやスリガラス様陰影を認める^{1,5)}（II）。

基礎疾患によっては、免疫抑制状態にある場合は日和見感染の可能性を考え、その原因微生物検査を行う^{1,3,11,12)}（A）。また、高齢者の場合は誤嚥性肺炎であることが多く、その対応が必要である（「誤嚥性肺炎」p.30を参照）。腎機能障害時には抗菌薬の選択と投与量に注意が必要である^{11,12)}（AII）。

細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別については、成人市中肺炎診療ガイドライン2007（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編）を参考にする（表1、表2）³⁾。なお、*Legionella*肺炎は通常非定型肺炎に含まれるが、この鑑別法では*Legionella*肺炎を含んでいない。

a. 細菌性肺炎

(1) 外来治療

細菌性肺炎では、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*が主な原因微生物となる^{1,5,13,14)}（II）。これらは、基本的には高用量のペニシリン系薬の内服を中心として治療すべきである^{1,4)}（AII）。わが国ではマクロライド耐性の*S. pneumoniae*がほとんどであるため、欧米と異なり、マクロライド系薬を第一選択としては推奨しない^{4,5,10,13,14)}（AII）。

外来治療であれば、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬を用いるのが一般的で、CVA/AMPCもしくはSBTPCを1回2錠、1日3～4回の内服治療が、有効性からも耐性菌抑制の観点からも推奨される^{1,4,11)}（AII）。但し、現時点では、このような高用量処方保険適外のため、下記【例】のような処方も検討する。

高齢者や、COPD・陳旧性肺結核など肺に基礎疾患を有する患者の場合は、ペニシリン耐性肺炎球菌への効果と組織移行性の観点から、レスピラトリーキノロンの使用を積極的に考慮する^{11,14,15)}（BII）。但し、多くのニューキノロン系薬は、結核菌にも抗菌力を有するため、必ず活動性結核の存在がないか厳重に検討してから投与する¹⁶⁾（AII）。

(2) 入院治療

入院治療では注射薬が中心となる。但し、薬剤選択の基本的考え方は、外来と同様である。*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*を念頭におき、これらに対して有効なペニシリン系薬、セフェム系薬を高用量で使用する^{1,4)}（AII）。より強力な治療が必要と判断される場合は、レスピラトリーキノロンの注射薬を使用する^{15,17)}（BII）。

表1 鑑別に用いる項目³⁾ 一部改変

1. 年齢 60 歳未満
2. 基礎疾患がない、あるいは、軽微
3. 頑固な咳がある
4. 胸部聴診上所見が乏しい
5. 痰がない、あるいは、迅速診断法で原因菌が証明されない
6. 末梢血白血球数が 10000/mm ³ 未満である

表2 鑑別基準³⁾

上記 6 項目を使用した場合	
6 項目中 4 項目以上合致した場合	非定型肺炎疑い
6 項目中 3 項目以下の合致	細菌性肺炎疑い
この場合の非定型肺炎の感度は 77.9%、特異度は 93.0%	

—推奨される治療薬—

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 4 錠/日)[†]
- SBTPC 経口 (375mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 3 錠/日)[†]

※CVA/AMPC および SBTPC については、添付文書通りの投与方法では AMPC としては最大 1,000mg、ABPC としては最大 750mg までしか投与できないので、さらに AMPC 経口薬の併用[†]も考慮する。

[例] CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1 回 1 錠・1 日 3 回[†] + AMPC 経口 (250mg) 1 回 1 錠・1 日 3 回[†]

◇ 第二選択

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

◇ 第一選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回 (添付文書最大 4g/日)
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回

◇ 第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

b. 非定型肺炎

(1) 外来治療

非定型肺炎では、*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* が主な原因微生物となる^{1,5,10,11,13,14)} (II)．マクロライド系薬やテトラサイクリン系薬の内服を第一選択とする^{1,4,5,7)} (AII)．耐性菌抑制の観点から、レスピラトリーキノロンは代替薬として温存すべきである^{1,4,11,12,18)} (BII)．

但し、近年、成人においてもマクロライド系薬に耐性の *M. pneumoniae* の出現が問題となりつつあり、地域の状況によってはレスピラトリーキノロンを第一選択として使用せざるを得ない¹⁸⁾ (CIII)．

(2) 入院治療

入院治療では注射薬が中心となる。但し、薬剤選択の基本的考え方は、外来と同様である。より強力な治療が必要と判断される場合は、ニューキノロン系注射薬を使用する^{1-4,11,15,17)} (BII)．

—推奨される治療薬—

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- AZM 徐放製剤経口 1 回 2g・単回
- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 2 回
- MINO 経口 1 回 100mg・1 日 2 回

☆第二選択

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- MINO 点滴静注 1 回 100mg・1 日 2 回
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

c. 細菌性肺炎か非定型肺炎かが明らかでない場合

(1) 外来治療

この場合、細菌性肺炎と非定型肺炎の両者をカバーするために、高用量ペニシリン系内服薬+マクロライド系薬またはテトラサイクリン系薬の併用治療を第一とする^{1-4, 11, 13, 14, 17, 18)} (BII)。

レスピラトリーキノロンは、両者をカバーできるため、きわめて便利ではあるが、耐性菌抑制の観点から、代替薬として温存すべきである^{1-4, 11, 15, 17, 18)} (BII)。

但し、高齢者や、COPD・陳旧性肺結核など肺に基礎疾患を有する患者の場合は、ペニシリン耐性肺炎球菌への効果と、組織移行性の観点から、レスピラトリーキノロンの使用を積極的に考慮する^{11, 14, 15)} (BII)。また、近年、成人においてもマクロライド系薬に耐性の *M. pneumoniae* の出現が問題となりつつあるため、地域の状況によっては、レスピラトリーキノロンを第一選択として使用する¹⁸⁾ (CIII)。

(2) 入院治療

入院治療では注射薬が中心となる。但し、薬剤選択の基本的考え方は、外来と同様である。より強力な治療が必要と判断される場合は、ニューキノロン系注射薬を使用する^{1-4, 11, 15)} (BII)。

(3) ICU 入室など、より重症と考えられる場合

ICU 入室など、より重症と考えられる場合は、*S. pneumoniae* をまず念頭におきつつ、潜在する非定型菌のカバー（特に *L. pneumophila* をカバーしない場合は致死的となりうる）を主目的に、高用量ペニシリン系薬をはじめとする広域のβ-ラクタム系薬にマクロライド系薬もしくはニューキノロン系薬を治療開始当初から積極的に併用すべきである^{1-4, 11, 17, 18)} (AII)。サイトカインなどによる過剰な炎症を抑制する免疫学的見地からは、特にマクロライド系薬の併用が推奨される傾向にある¹⁹⁾ (CII)。

なお、原因微生物が、腸内細菌で、ESBL 産生菌などである可能性も否定できないため、ESBL 産生菌の検出頻度が高い背景を有する場合は、カルバペネム系注射薬を第一選択薬として使用する^{11, 20)} (BII)。

尿中抗原キットは *S. pneumoniae*, *Legionella* spp. 共に感度は 60% 程度であるため、これらが病初期に陰性であっても、除外診断してはいけない^{1-4, 8, 9)} (II)。

—推奨される治療薬—

(1) 外来治療

☆第一選択

- CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 4 錠/日)[†]
- SBTPC 経口 (375mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 3 錠/日)[†]

※CVA/AMPC および SBTPC については、添付文書通りの投与方法では AMPC としては最大 1,000mg, ABPC としては最大 750mg までしか投与できないので、さらに AMPC 経口薬の併用[†]も考慮する。

[例] CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1 回 1 錠・1 日 3 回[†] + AMPC 経口 (250mg) 1 回 1 錠・1 日 3 回[†] + 以下のいずれか

- AZM 徐放製剤経口 1 回 2g・単回
- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 2 回

- MINO 経口 1 回 100mg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

◇ 第一選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
 - CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
 - CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- + 以下のいずれか
- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
 - MINO 点滴静注 1 回 100mg・1 日 2 回
 - CAM 経口 1 回 200mg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

(3) ICU 入室を要する超重症の場合

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回
 - IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 2～4 回（添付文書最大 2g/日）
 - MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2～3 回
 - BIPM 点滴静注 1 回 0.3～0.6g・1 日 3～4 回（添付文書最大 1.2g/日）
 - DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回
- + 以下のいずれか
- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
 - LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
 - CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
 - PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回
 - MINO 点滴静注 1 回 100mg・1 日 2 回

2. Definitive Therapy

—Executive summary—

- ・ 良質の喀痰検査および血液培養検査，尿中抗原検査（*S. pneumoniae*, *L. pneumophila*）等による原因微生物同定および薬剤感受性成績に基づき原因微生物が確定された場合には，可能な限り definitive therapy を行う^{2,3)} (BIII)。
- ・ 重症度に応じて治療の場および薬剤を決定する^{2,3)} (AII)。
- ・ 実際の抗菌薬選択は，分離菌の抗菌薬感受性および地域における薬剤感受性傾向を参考にして行う^{2,3,13,22)} (AII)。
- ・ 抗菌薬の投与期間は症状および検査所見の改善に応じて決定する。5～7 日間が目安となる^{2,21)} (BIII)。
- ・ *L. pneumophila* や *C. pneumoniae* の場合には約 14 日間を目安とする²¹⁾ (BIV)。

—解説—

a. *Streptococcus pneumoniae*

- ・ CLSI では，髄膜炎以外の非経口抗菌薬投与時におけるペニシリン感受性のブレイクポイント判定基準を高めに設定した²³⁾。根拠として，*S. pneumoniae* による重症肺炎で PCG 低感受性（MIC：0.12～4μg/mL）と PCG 感受性との治療予後に差がないことが示されている^{24,25)} (II)。肺炎球菌性肺炎の治療においては，ペニシリン系薬の増量が推奨される^{23,26)} (A)。

- ・本邦ではマクロライド耐性が極めて高頻度にみられる^{13, 21)}。
- ・レスピラトリーキノロンは優れた抗肺炎球菌活性を有している (III)。こうしたキノロン系薬は AMPC 高用量と同様の臨床効果が示されている²⁷⁾ (II)。
- ・本邦ではキノロン耐性 *S. pneumoniae* が数%検出されている¹³⁾。キノロン耐性は DNA gyrase や topoisomerase 遺伝子の点変異で容易に誘導される可能性があるため²⁸⁾、キノロン系薬の適正な使用が必要である (AIII)。

b. *Haemophilus influenzae*

- ・本菌の ABPC 耐性機序には、① β -ラクタマーゼ産生および、② PBP の変異、がある。従来は β -ラクタマーゼ産生が主体であったが、近年は PBP 変異による β -ラクタマーゼ陰性 ABPC 耐性 (BLNAR) が増加傾向にある。①および②両者を有する耐性株は β -ラクタマーゼ陽性 CVA/ABPC 耐性 (BLPACR) と分類される。
- ・本邦の全国調査では、*H. influenzae* 全体に占める BLNAR は 49/123 (39.8%)、 β -ラクタマーゼ産生株は 7/123 (5.7%) である¹³⁾。
- ・BLNAR は第 1・第 2 世代セフェム系薬にも耐性である。
- ・PIPC は BLNAR に抗菌力を示す。ただし、BLPACR には無効である。

c. *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp.

- ・Extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌の比率は増加傾向にある。
- ・本邦の全国調査では、呼吸器検体由来 *Klebsiella* spp. のうち、ESBL の割合は 1.8~3.4% である^{13, 29)}。
- ・ESBL 産生株の多くはキノロン耐性を同時に有していることが多い³⁰⁾。分離菌の薬剤感受性まで確認して薬剤を選択する。
- ・本邦ではカルバペネマーゼ産生株は極めて稀である。

d. *Mycoplasma pneumoniae*

- ・小児科領域においてマクロライド耐性 *M. pneumoniae* の著しい増加が認められており、成人においてもマクロライド耐性の増加が予測される^{31, 32)}。
- ・マクロライド耐性 *M. pneumoniae* に対する臨床効果はテトラサイクリン系薬が優れている³³⁾。
- ・レスピラトリーキノロンは *M. pneumoniae* に対して高い活性を有する^{34, 35)}。

e. *Legionella* spp.

- ・*L. pneumophila* SG1 以外の *Legionella* spp. による肺炎はレジオネラ尿中抗原検査で診断できないことに留意する。
- ・ β -ラクタム系薬およびアミノ配糖体は細胞内で増殖する *Legionella* spp. に対して抗菌活性を有していないため、全く臨床的に無効である。
- ・*Legionella* spp. に対する臨床効果はキノロン系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬において確認されている。かつては EM が用いられていたが、今日では LVFX、AZM の優越性を示す報告が多い^{36, 37)}。
- ・RFP は EM との併用効果があり、推奨される。LVFX とマクロライドの併用効果を示唆する報告がなされている³⁸⁾ (CIII)。
- ・抗菌薬感受性における *Legionella* spp. 菌種間の差は少ないが、これを検証する臨床検討は限定的である³⁹⁾。

f. *Chlamydophila pneumoniae*

- ・抗菌薬の臨床効果を裏付ける報告は限定的である。
- ・テトラサイクリン系薬、マクロライド系薬、キノロン系薬の有効性が期待される。主に基礎的成績に基づいた推奨である^{34, 40)}。

g. *Staphylococcus aureus*

- ・本邦における *S. aureus* について、市中においてもメチシリン耐性の増加が認められるが、特に近年 Pantone-Valentine-Leucocidine (PVL) を有する市中発症型 MRSA (CA-MRSA) が検出され問題となっている⁴¹⁾。
- ・MSSA 感染 (菌血症) の場合には CEZ の方が VCM よりも臨床効果が高い⁴²⁾。
- ・MRSA では経口抗菌薬の感受性について分離株間の差が認められるので、薬剤感受性を確認して薬剤を選択すべ

きである。

h. *Streptococcus* spp.

- ・連鎖球菌の中では *Streptococcus anginosus* group が検出されることが多く、膿瘍形成性が強いのが特徴である⁴³⁾。
Streptococcus pyogenes および *Streptococcus agalactiae* も肺炎の原因微生物となりうる。前者は極めて重篤な肺感染をもたらす可能性がある⁴⁴⁾ (V)。
- ・ペニシリン耐性は殆ど認められないが、マクロライド耐性が低頻度に認められる⁴⁵⁾。
- ・キノロン系薬は薬剤によって抗連鎖球菌活性がばらつき、キノロン系薬の中では GRNX, MFLX, STFX が比較的強い抗菌活性を有する^{13, 46)}。

i. *Moraxella catarrhalis*

- ・1990年代からβ-ラクタマーゼ産生株が増加し、現在は殆どがβ-ラクタマーゼ産生株である^{13, 47)}。
- ・*M. catarrhalis* の産生するβ-ラクタマーゼはペニシリン系薬を分解する。
- ・本邦におけるマクロライド系およびキノロン系薬に対する耐性化は認められていない¹³⁾。

j. Anaerobes

- ・肺炎の原因微生物となる嫌気性菌の多くは口腔内常在しており、*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. などが関与している。微好気性連鎖球菌等との混合感染も少なくない。
- ・嫌気性菌感染の多くは誤嚥と関連するものと推定される。
- ・殆どの口腔内嫌気性菌 (*Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp. 等) はペニシリンとβ-ラクタマーゼ阻害薬の合剤, CLDM, MNZ に対する感受性を有する⁴⁸⁾。

k. *Pseudomonas aeruginosa*

- ・*P. aeruginosa* は慢性気道感染を有する患者において気道定着が認められ、市中肺炎の原因微生物となりうる⁴⁹⁾。
- ・*P. aeruginosa* は抗菌薬の感受性について分離株間の差が認められるので、薬剤感受性を確認して薬剤を選択すべきである。

—推奨される治療薬—

- ・各分離菌の薬剤感受性分類は CLSI の基準²²⁾に準拠する。
- ・本項の推奨処方の設定について
※各抗菌薬の添付文書における適応疾患と菌種は臨床試験成績に基づいたものであり、原則としてこれを参照する (AII)。ただし、近年の薬剤感受性の動向を参考にすべきである。
※本邦における薬剤感受性成績を標準としている^{13, 23)}。
※添付文書における適応疾患および適応菌種以外については、個々の推奨グレードとエビデンスレベルを設定する。

① *S. pneumoniae* (PC 感受性)

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- AMPC 経口 (250mg) 1回2錠・1日3~4回 (添付文書最大4錠/日)[†]

◇ 第二選択

- GRNX 経口 1回400mg・1日1回
- MFLX 経口 1回400mg・1日1回
- LVFX 経口 1回500mg・1日1回
- TFLX 経口 1回300mg・1日2回
- STFX 経口 1回100mg・1日2回または1回200mg・1日1回[†]

(2) 入院治療

◇ 第一選択

- PCG 点滴静注 1回200~300万単位・1日4回[†]

- ABPC 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 3～4 回

◇ 第二選択

- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

② *S. pneumoniae*（PC 耐性）

（1）外来治療

◇ 第一選択

- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]

（2）入院治療

◇ 第一選択

- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回

◇ 第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- PAMP/BP 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 2～4 回（添付文書最大 2g/日）

③ *H. influenzae*（ABPC 感受性）

（1）外来治療

◇ 第一選択

- AMPC 経口（250mg）1 回 2 錠・1 日 3～4 回（添付文書最大 4 錠/日）

◇ 第二選択

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

（2）入院治療

◇ 第一選択

- ABPC 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 3～4 回
- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回

◇ 第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

④ *H. influenzae*（ β -lactamase 産生）

（1）外来治療

◇ 第一選択

- CVA/AMPC 経口（125mg/250mg）1 回 2 錠・1 日 3～4 回（添付文書最大 4 錠/日）[†]
- SBTPC 経口（375mg）1 回 2 錠・1 日 3～4 回（添付文書最大 3 錠/日）[†]

◇ 第二選択

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回

- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

◇第一選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回

◇第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

⑤ *H. influenzae* [β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR)]

(1) 外来治療

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

◇第一選択

- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- PIPC 点滴静注 1 回 2g・1 日 3～4 回

◇第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

⑥ *H. influenzae* [β -lactamase positive amoxicillin clavulanate resistant (BLPACR)]

(1) 外来治療

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

◇第一選択

- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回

◇第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

⑦ *Klebsiella* spp. [Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 非産生菌]

薬剤感受性成績を確認すること。

(1) 外来治療

◇第一選択

- CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回（添付文書最大 4 錠/日）[†]

- SBTPC 経口 (375mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 3 錠/日)[†]

◇第二選択

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

◇第一選択

- CTM 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回 (添付文書最大 4g/日)
- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回 (添付文書最大 4g/日)
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回

◇第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

⑧ *Klebsiella* spp.(ESBL 産生菌)

薬剤感受性成績を確認すること

(1) 外来治療

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5～1g・2～4 回 (添付文書最大 2g/日)
- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2～3 回
- PAPM/BP 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 2～4 回 (添付文書最大 2g/日)
- BIPM 点滴静注 1 回 0.3～0.6g・1 日 3～4 回 (添付文書最大 1.2g/日)
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

⑨ *M. pneumoniae*

(1) 外来治療

◇第一選択

- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 2 回
- AZM 徐放製剤経口 1 回 2g・単回
- MINO 経口 1 回 100mg・1 日 2 回

◇第二選択

- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回
- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回

(2) 入院治療

◇第一選択

- MINO 点滴静注 1 回 100mg・1 日 2 回
- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

◇ 第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

⑩ *Legionella* spp.

入院治療を原則とする

◇ 第一選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2～3 回（添付文書最大 600mg/日）
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回
- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

◇ 第二選択

- EM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 3 回 + RFP 経口 1 回 450～600mg・1 日 1 回

⑪ *C. pneumoniae*

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- AZM 徐放製剤経口 1 回 2g・単回
- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 2 回
- MINO 経口 1 回 100mg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]

(2) 入院治療

◇ 第一選択

- MINO 点滴静注 1 回 100mg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

⑫ MSSA

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- CVA/AMPC 経口（125mg/250mg）1 回 2 錠・1 日 3～4 回（添付文書最大 4 錠/日）[†]
- SBTPC 経口（375mg）1 回 2 錠・1 日 3～4 回（添付文書最大 3 錠/日）[†]

◇ 第二選択（薬剤感受性成績を確認すること）

- AZM 徐放製剤経口 1 回 2g・単回
- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 2 回
- MINO 経口 1 回 100mg・1 日 2 回
- CLDM 経口 1 回 300mg・1 日 3～4 回（添付文書最大 900mg/日）

(2) 入院治療

◇ 第一選択

- CEZ 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 5g/日）
- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回

◇ 第二選択

- MINO 点滴静注 1 回 100mg・1 日 2 回
- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回

⑬ MRSA

(1) 外来治療

薬剤感受性成績を確認すること

- ST 合剤 (SMX 400mg/TMP 80mg) 経口 1 回 2 錠・1 日 2 回[†]
- LZD 経口 1 回 600mg・1 日 2 回

※CA-MRSA：マクロライド系薬，キノロン系薬，テトラサイクリン，CLDM などに感受性がある場合には，これらを使用できる。

(2) 入院治療

「院内肺炎—Definitive Therapy—MRSA」(p. 23) 参照

⑭ *M. catarrhalis*

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 4 錠/日)[†]
- SBTPC 経口 (375mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 3 錠/日)[†]
- AZM 徐放製剤経口 1 回 2g・単回
- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

◇ 第一選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回 (添付文書最大 4g/日)
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回

◇ 第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFEX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回[†]
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

⑮ *Streptococcus* spp.

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- AMPC 経口 (250mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 4 錠/日)[†]

◇ 第二選択

- AZM 徐放製剤経口 1 回 2g・単回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

◇ 第一選択

- PCG 点滴静注 1 回 100～200 万単位・1 日 3～4 回[†]
- ABPC 点滴静注 1 回 2g・1 日 3～4 回

◇ 第二選択

- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- VCM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2 回

⑯ Anaerobes

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 4 錠/日)[†]
- SBTPC 経口 (375mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 3 錠/日)[†]
- CLDM 経口 1 回 300mg・1 日 3～4 回 (添付文書最大 900mg/日)[†]
- MNZ 経口 1 回 500mg・1 日 3～4 回

◇ 第二選択

- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]

(2) 入院治療

◇ 第一選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回
- MNZ 点滴静注 1 回 500mg・1 日 3～4 回[†]

◇ 第二選択

- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3～4 回 (添付文書最大 2g/日)
- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2～3 回
- PAPM/BP 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3～4 回 (添付文書最大 2g/日)
- BIPM 点滴静注 1 回 0.3～0.6g・1 日 3～4 回 (添付文書最大 1.2g/日)
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回

⑰ *P. aeruginosa*

薬剤感受性成績を確認すること

(1) 外来治療

- CPFX 経口 1 回 200mg・1 日 3 回
- LVFX 経口 500mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]
- TFLX 経口 1 回 300mg・1 日 2 回

(2) 入院治療

「院内肺炎—Definitive Therapy—*P. aeruginosa*」(p. 24) 参照

B) 院内肺炎

1. Empiric therapy：グラム染色が利用できない場合

—Executive Summary—

- ・治療の原則は適切な抗菌薬の早期投与である。院内肺炎を疑った時点で直ちに十分量の抗菌薬の投与を開始する⁵⁰⁻⁵⁴⁾ (AII)。
- ・抗菌薬投与前に良質の気道検体の採取を行うべきであるが、そのために治療開始を遅延させるべきではない⁵⁰⁻⁵³⁾ (BII)。
- ・耐性菌のリスク因子の有無を判断し抗菌薬を選択する⁵⁰⁻⁵³⁾ (AII)。
- ・原因微生物が同定され感受性が判明した時点もしくは治療反応性を評価した後に de-escalation が可能か検討する⁵⁰⁻⁵³⁾ (AII)。

—解説—

定義：院内肺炎は、「入院 48 時間以降に新しく出現した肺炎」と定義づけられる。基礎疾患をもち、免疫能や全身状態などあらゆる面で患者の条件が悪いために治療がきわめて困難になることが多い⁵⁰⁻⁵²⁾。

検査所見：胸部異常陰影の出現に加えて、発熱、白血球数異常、膿性分泌物のうち 2 項目を満たす症例を院内肺炎と診断する⁵⁰⁻⁵²⁾。

1) 人工呼吸器関連肺炎 (VAP: ventilator-associated pneumonia)：VAP とは気管挿管・人工呼吸器開始後 48 時

間以降に新たに発生した肺炎である。気管挿管後 4～5 日以内の発症を早期型、それ以降の発症を晩期型と分類する^{50, 51, 54, 55)}。

- 2) VAP 以外の院内肺炎：VAP 以外の院内肺炎には、(1) 免疫不全状態、たとえば抗癌薬治療中の好中球減少状態、ステロイドや免疫抑制薬投与による細胞性免疫不全状態、(2) 不顕性誤嚥も含む誤嚥性肺炎（「誤嚥性肺炎」p. 30 参照）が主なもので、それぞれの病態に応じた適切な対処法、抗菌薬の選択が必要となる⁵⁰⁾。
- 想定される微生物については「院内肺炎—Empiric Therapy—グラム染色が利用できる場合」（p. 18）を参照。

—推奨される治療薬—

a. 耐性菌のリスクがない場合

原因微生物としては *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp.などを標的として抗菌薬の選択を行う^{50, 52)} (BIII)。喀痰では十分な原因微生物の推定、同定は困難であるが、品質のよい痰である場合、分離培養されない細菌は原因微生物である可能性は低い。喀痰培養で MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* などの耐性菌が検出されず、かつ臨床症状の悪化がなければ初期治療薬を継続する⁵⁰⁾ (BIII)。誤嚥のエピソードが明らかな患者、口腔衛生が保たれていない患者、あるいは意識障害のある患者においては、嫌気性菌の関与を考慮して抗嫌気性菌活性のある薬剤を選択する⁵⁰⁾ (BIII)。適正な抗菌薬が投与されれば、*P. aeruginosa* や MRSA を除き、治療期間は 7～10 日である^{50, 53)} (BII)。

☆ 第一選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
 - CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 3 回（添付文書最大 4g/日）
 - CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- ※嫌気性菌の関与が疑われる場合は SBT/ABPC を選択する。

☆ 第二選択

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回（嫌気性菌に対する抗菌活性が弱いため誤嚥性肺炎では単剤使用は避ける）

b. 多剤耐性菌のリスクがある場合（表 3）⁵¹⁾

P. aeruginosa をはじめとする多剤耐性菌をカバーするため抗緑膿菌活性をもつ広域の抗菌薬を選択する^{50, 52)} (AIII)。施設における ESBL の頻度も勘案し、*Klebsiella* spp. や *Escherichia coli* を含めた腸内細菌属が疑われる場合でもカルバペネム系薬の選択を考慮する (BIV)。品質のよい喀痰などの培養で *P. aeruginosa* 等が分離されない場合は「耐性菌のリスクがない場合」の薬剤へ de-escalation する^{50, 52)} (AII)。誤嚥を疑う場合やグラム陽性菌の関与が疑われる場合は CLDM などの併用を考慮する (BIV)。MRSA 保菌リスクがある場合（表 4）は抗 MRSA 薬の併用も考慮する。

表 3 多剤耐性菌のリスク因子

1. 過去 90 日以内の抗菌薬使用の既往
2. 現在、入院後 5 日以上経過
3. 耐性菌の多い地域や院内からの入院
4. 免疫抑制状態もしくは治療

表 4 MRSA 保菌リスク⁵⁰⁾ 一部改変

以下の MRSA 保菌リスクがあれば、グラム染色の所見も鑑みて、抗 MRSA 薬の併用を積極的に考慮する。
1. 2 週間以上の広域抗菌薬投与歴
2. 長期入院の既往
3. MRSA 感染や定着の既往

改善例における原因微生物別の抗菌薬投与期間からみると平均では 10 日程度であったが、*P. aeruginosa*, MRSA 等の耐性菌では 12 日程度であったとされる⁵³⁾ (BII)。原因微生物が判明し、適切な抗菌薬が投与できれば 10 日前後の治療期間が推奨される^{53, 56, 57)} (BII)。

☆ 第一選択

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 4 回または 1 回 1g・1 日 3 回（添付文書最大 2g/日）
- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回
- BIPM 点滴静注 1 回 0.3～0.6g・1 日 3～4 回（添付文書最大 1.2g/日）

◇ 第二選択

- CFPM 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回
- CPMX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

嫌気性菌の関与が疑われる場合は以下のいずれかを上記に併用する。

- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回
- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回

c. 重症

「多剤耐性菌のリスクがある場合」のレジメンに、以下のいずれかを併用することを考慮する。適切な治療と不適切な治療を受けた患者群での比較では、不適切な治療を受けた群の予後が有意に不良であるとされている^{58,59)} (BII) が、細菌学的原因検索が十分なされた症例であっても、ICU で管理された薬剤耐性菌感染が疑われる患者では、推奨された薬剤の選択を遵守した群の予後が非遵守群よりも有意に悪いことが報告された⁶⁰⁾ (BII)。このことから耐性菌が原因であってもそれをカバーする適切な抗菌薬の投与が予後を改善するとは限らないことに留意する必要がある。

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 4 回または 1 回 1g・1 日 3 回（添付文書最大 2g/日）
- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回
- BIPM 点滴静注 1 回 0.3～0.6g・1 日 3～4 回（添付文書最大 1.2g/日）

上記のいずれかに加え、下記を併用する。

◇ 第一選択

- CPMX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- AMK 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 1 回（添付文書 1 日 2 回・最大 400mg/日）
- GM 点滴静注 1 回 5mg/kg・1 日 1 回（添付文書 5mg/kg を 3～4 回に分割）
- TOB 点滴静注 1 回 5mg/kg・1 日 1 回（添付文書 1 日 2 回・最大 180mg/日）

—注意—

- ・ HCAP・VAP の場合、喀痰培養で複数の菌が分離されることが多いが、必ずしも検出された菌が原因微生物であるかは不明であり、抗菌薬選択の際に留意する。
- ・ 各施設で問題となっている菌とその感受性パターンを考慮して薬剤を選択すべきである。
- ・ 原因微生物が同定され感受性が判明した時点で de-escalation が可能か検討することが必要である。

2. Empiric therapy：グラム染色が利用できる場合

a. グラム染色の効用とその所見の解釈

—Executive summary—

- ・ 的確な手順で施行されたグラム染色の所見を基に、適切な初期抗菌薬治療を開始することができる^{51,61-63)} (AII)。
- ・ グラム染色を施行することで、院内肺炎の診断精度が高まる^{51,61-63)}。
- ・ グラム染色で菌体を確認できない場合、患者予後を損なうことなく、抗菌薬投与を行わずに、あるいは変更せずにフォローすることもできる^{51,63,64)} (BII)。
- ・ 院内肺炎の原因微生物の推定は、発症に先立ち感染対策の一環として施行された active surveillance culture (ASC) の分離菌ではなく、治療開始直前の下気道検体の clinical microbiological culture (CMC：ここではグラム染色と培養を意味する) の所見・結果を考慮して決定する⁶⁶⁾。
- ・ 菌体のみでなく、好中球の多寡や貪食像の有無を参照して肺炎の原因微生物か下気道への定着かを推定する（末

稍好中球数の減少や機能異常を伴う場合を除く)⁵⁰⁾ (BII).

—解説—

【グラム染色】

気道検体のグラム染色により好中球や菌体を確認することで、まず、院内肺炎の診断がより確実になる。これは、CPIS (clinical pulmonary infection score) 6 点以上の場合の院内肺炎の尤度比が上昇することでも確認されている⁶¹⁾。入院患者の下気道から分離される菌は定着菌であることも多いため、好中球貪食像の有無による起炎性の判定においてもグラム染色が有用である。従って、培養検査のみでなくグラム染色を併用することが望ましい^{51, 61, 65)}。

グラム染色所見に基づく抗菌薬選択は、院内肺炎の三分の二の患者で適切な empiric therapy に繋がり、definitive therapy として継続できる場合も多い⁶²⁾。

過去 72 時間以内に抗菌薬レジメンに変更が無い場合に下気道検体のグラム染色所見で菌体を認めなければ、感染症のフォーカスが肺（下気道）以外である可能性が高い⁵¹⁾。この場合、胸部 X 線写真で肺野透過性低下を認めれば、胸水、無気肺、肺水腫など、非肺炎 (pneumonia mimic) の可能性が高い。また、他に感染巣が無ければ抗菌薬を中止することを考慮してもよい^{50, 66, 67)}。

院内肺炎の診断に先立ち感染対策の一環として ASC が施行され、何等かの細菌が分離されていても、肺炎の原因微生物である割合は 35% 程度であったとする報告がある⁶⁶⁾。従って、抗菌薬を開始する直前に気道検体を臨床的微生物検査 (CMC) に提出することが適切な抗菌薬治療のために必要である。

【原因微生物と由来】

院内肺炎の原因微生物は口腔咽頭、気道（鼻腔、副鼻腔を含む）、消化管、環境に由来する。消化管由来の原因微生物は腸内細菌（主として、*Klebsiella* spp. および *E. coli*, その他として *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp.）である。上気道由来は、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, MSSA, 口腔内嫌気性菌が含まれる。環境由来としては MRSA, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp. が含まれる^{50, 51, 65, 68)}。

気道および消化管由来の上述の菌は virulence が強いことから院内肺炎の core pathogen と考えられ、一般に環境由来菌種に比べて起炎性が高いと考えてよい^{67, 68)}。

b. グラム陽性菌

—Executive summary—

- ・グラム陽性菌は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. の頻度が高く、グラム染色所見で両者の判別は比較的容易である。
- ・*Streptococcus* では *S. pneumoniae*, *Streptococcus anginosus* group, β -*Streptococcus* spp. を原因微生物として想定する。
- ・*Streptococcus* spp. と判断した場合、empiric therapy はペニシリン系薬を主体とする。

—推奨される治療薬—

(1) ブドウの房状の集塊をなす球菌 (GPC in cluster)

◇早期院内肺炎、先行抗菌薬が無い場合、あるいは気道吸引や気管切開など環境菌が気道に直達する条件下に無い場合は MSSA が想定される。

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3~4 回
- CEZ 点滴静注 1 回 1g~2g・1 日 2~3 回（添付文書最大 5g/日）
- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2~4 回
- MINO 点滴静注 1 回 100mg・1 日 2 回

◇晩期院内肺炎、先行抗菌薬投与がある場合、気管切開や人工呼吸器管理下にある場合は感受性結果が判明するまでは MRSA をカバーする抗菌薬を投与する。

- Definitive therapy MRSA (p. 23) を参照

(2) 二つの球菌が一對となった双球菌 (GPDC; Gram-positive diplococci)

S. pneumoniae を想定する。*Enterococcus* も GPDC の形態を示すが non-pulmonary pathogen であるため、本菌

と同等された場合は抗菌薬治療の対象から外す⁶⁷⁾。

☆抗菌薬投与歴やペニシリン耐性肺炎球菌のリスクが無いと考えられる場合

- PCG 点滴静注 1 回 200～300 万単位・1 日 4～6 回[†]
- ABPC 点滴静注 1 回 2g・1 日 4～6 回

☆先行抗菌薬投与あるいは PRSP であるリスクを有する場合

- CTRX 点滴静注 1 回 1g・1 日 2 回または 1 回 2g・1 日 1 回
- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- VCM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2 回
（trough 値 15～20μg/mL となるよう TDM を施行することが推奨される⁶⁹⁾）

(3) 陽性球菌が長短種々の連鎖をなすレンサ球菌（GPC in chain）

α-あるいは β-hemolytic streptococci を想定する。

- PCG 点滴静注 1 回 200～300 万単位・1 日 4～6 回[†]
- ABPC 点滴静注 1 回 2g・1 日 4～6 回

(4) 桿状の形態を示すグラム陽性桿菌（GPR；Gram-positive rod）

Corynebacterium spp. を想定する。

- VCM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2 回
（trough 値 15～20μg/mL となるよう TDM を施行することが推奨される⁶⁹⁾）

c. グラム陰性菌

—Executive summary—

- ・グラム陰性菌を認めた場合は、*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, 腸内細菌科, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp. を想定する^{50,52,65,68)} (BII)。
- ・グラム染色上の菌の形態で菌種を推定することは陽性菌に比べて困難である。
- ・原因微生物として頻度の高いグラム陰性菌は、腸内細菌および *P. aeruginosa* である。
- ・院内肺炎の原因微生物を想定した場合、各菌種（グループ）の基本的抗菌薬感受性パターンを知っておくことが重要である（表 5）。

—推奨される治療薬—

(1) 早期院内肺炎で抗菌薬先行投与や耐性菌のリスクが低い場合

H. influenzae, *M. catarrhalis* 等の気腔由来の病原菌, および *Klebsiella* spp. などの腸内細菌を想定する。

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
- CTRX 点滴静注 1 回 1g・1 日 2 回または 1 回 2g・1 日 1 回
- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 300mg・1 日 2 回

(2) 晩期院内肺炎や人工呼吸器関連肺炎など、耐性菌のリスクが高い場合

ブドウ糖非発酵菌を対象に抗緑膿菌活性をスペクトルに含む抗菌薬を投与する^{50,51,68)} (BII)。

- CAZ 点滴静注 1 回 1g～2g・1 日 4 回
- CFPM 点滴静注 1 回 1g～2g・1 日 4 回
- CZOP 点滴静注 1 回 1g～2g・1 日 2～4 回
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 300mg・1 日 2 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回

(3) 重症患者では ESBL など多剤耐性菌の関与を想定しカルバペネム系薬を投与する。

- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回

d. 複数菌感染症 (polymicrobial infection)

—Executive summary—

- ・グラム染色性や形態の異なる複数の菌体を認めた場合 (polymicrobial infection), 嫌気性菌が関与する可能性がある。
- ・複数菌感染症は微小誤嚥を反映する。
- ・複数菌感染症に対して常に偏性嫌気性菌活性を有する抗菌薬の投与が必要であるとは限らない^{67,70)}。
- ・重症でなければ, ブドウ球菌様の菌体を認めても MRSA を最初からカバーする必要はない⁷⁰⁾。

—解説—

グラム染色で形状や染色性の異なる複数種の菌を認めた場合, 微小誤嚥を契機とする誤嚥性肺炎として認識され, 嫌気性菌の関与が想定される場合が多い。しかし, 実際には院内肺炎 (VAP を含む) で嫌気性菌が関与する事例は少なく⁷¹⁾, polymicrobial infection が直ちに偏性嫌気性菌活性を有する抗菌薬の投与が必要であるとは限らない。誤嚥性肺炎を疑った場合, SBT/ABPC が頻用される傾向にあるが, これは単に嫌気性菌を抑えるためでなく, 後述する *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella* spp. の各菌をカバーできるために奏効する。

入院患者は院内環境に生息するグラム陰性菌に曝露されることが多く, また, 常在菌叢が攪乱されるような抗菌薬投与を受ける機会も少なくない。このような理由により, 特に高齢の入院患者あるいは長期臥床患者の咽喉頭領域にはグラム陰性桿菌 (腸内細菌, あるいは *P. aeruginosa* など) が定着する割合が高くなる。鎮静や麻酔を必要とする手術の後, 内視鏡検査の後, あるいは種々の原因による意識変調等により, これらのグラム陰性菌を主体とする咽喉頭定着菌が気道内に微小吸引される^{57,72,73)}。即ち, 入院患者の誤嚥性肺炎として捉えられるグラム染色上の polymicrobial infection は, 嫌気性菌が関与する場合もあるが, むしろ *S. pneumoniae* や *H. influenzae*, *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. 等が原因となる事例が多く, 通常の院内肺炎と原因微生物リストがほぼ同じである。この点が, 嫌気性菌が病原の主体となる, 肺膿瘍や肺化膿症に代表される市中発症の誤嚥性肺炎と異なる^{67,71)}。

院内肺炎での嫌気性菌の関与としては, 通性嫌気性の口腔内 α -hemolytic streptococci や, 偏性嫌気性菌が挙げられる。口腔内偏性嫌気性菌にはグラム陽性球菌の *Peptostreptococcus* 属, グラム陰性球菌の *Veillonella* 属, グラム陰性桿菌の “oral pigmented” *Bacteroides* (*Bacteroides melaninogenicus*), *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* 属が含まれる。これらの菌種は β -lactamase 阻害薬を配合しない β -ラクタム系薬やニューキノロン系薬, マクロライド系薬, テトラサイクリン系薬にも感受性を有するものが多い。

従って, 院内肺炎患者で複数菌による誤嚥性肺炎を疑ったとしても, 基本的に通常の院内肺炎の empiric therapy と同じように治療して良い⁶⁷⁾。

—推奨される治療薬—

(1) 多剤耐性菌の関与を考慮しなくて良い場合, あるいは早期院内肺炎

口腔内レンサ球菌, 口腔内嫌気性菌, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, 腸内細菌の関与を考える。

- ・SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3~4 回
- ・CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- ・CTX 点滴静注 1 回 1~2g・1 日 2~3 回 (添付文書最大 4g/日)
- ・LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

(2) 晩期院内肺炎あるいは多剤耐性菌のリスクがある場合

上記の病原菌以外にブドウ糖非発酵菌や ESBL 産生腸内細菌の関与を考慮する。

- ・CFPM 点滴静注 1g~2g・1 日 2~4 回
- ・CZOP 点滴静注 1g~2g・1 日 2~4 回
- ・TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3~4 回
- ・MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
- ・DRPM 点滴静注 1 回 0.5g~1g・1 日 3 回
- ・LVFX 点滴静注 500mg・1 日 1 回
- ・CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回

表 5 各種病原菌グループの基本的な抗菌薬感受性

	GNR ^a	GNR ^b	ESBL-GNR ^c	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i>	Gram (+) ^d
ABPC	+ ^e /-					+/-
PIPC	++	+		++	+/-	+/-
SBT/ABPC	++	+ ^f	+ ^g		+ ^h	++
TAZ/PIPC	++	+ ^f	+ ^g	++	+/-	++
CTX, CTRX	++	+ ⁱ				++
CPZ	++	+ ⁱ		++		+
CAZ	++	+ ⁱ		++	++	+
CFPM	++	++ ^j		++	++	++
Carbapenem	++	++	++	++ ⁱ	++	++
Monobactam	++	+		+/-	+/-	
CPFX	++	++ ⁱ		++ ⁱ	++	++ ^k

a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, and *M. catarrhalis*b *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. vulgaris*, and *M. morganii*c Extended-spectrum β -lactamase (+) GNR

d MRSA, 腸球菌を除く。MSSA は penicillinas 産生株が多いことに留意。

e 感性の *E. coli*, *Proteus*, *H. influenzae* に限る。f β -ラクタマーゼ阻害薬は cephalosporinase 活性は阻害できない。

g 臨床的経験は限られている。

h SBT 自体が *Acinetobacter* に対する時間依存性抗菌活性を有する (BL: BLI $\Rightarrow$ 2:1 液体培地による感受性試験が推奨される)。

i 内因性耐性, 抗菌薬に誘導される耐性, いずれも有り得る。

j Cephalosporinase (AmpC) 産生株にも抗菌活性が期待できる。

k MRSA, 腸球菌, *S. pneumoniae* を除く。

文献 74 を引用改変

3. Definitive therapy

a. 抗菌化学療法の実則

—Executive summary—

- ・抗菌薬治療は empiric therapy から definitive therapy に移行すべきである^{50, 51, 65, 68)} (AII)。
- ・原因微生物が *P. aeruginosa* や *S. aureus* でなく、患者病態に速やかな改善傾向を認める場合、治療期間は 1 週間程度を目安としてもよい^{57, 65, 68)} (BI)。

—解説—

原因微生物が同定されても抗菌薬感受性試験が何らかの理由で施行されなかった場合には、同定菌種の自施設感受性パターン (local sensitivity) を参考に抗菌薬を選択する。Local sensitivity も得られない場合は、各種病原菌の基本的な抗菌薬感受性に基づき薬剤を選択する (表 5)⁷⁴⁾。

院内肺炎は抗菌薬治療開始後も肺炎以外の理由で胸部 X 線写真上の opacity が残存しやすい事、入院患者では発熱や CRP 上昇を来す非肺炎 (あるいは非感染症) の因子が多数潜在し得る事⁷⁵⁾、などが背景となり、抗菌薬投与が必要以上に長期になる傾向がある。しかし、適正な抗菌薬治療が行われれば、1 週間程度で治療を終了することが可能であることが検証されている⁵⁷⁾。 *E. coli*, *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (表 5 GNR^a) に比べ, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp. (表 5 GNR^b) は抗菌薬治療中に染色体遺伝子に code されている内因性の抗菌薬耐性遺伝子の発現が誘導されるため (表 5)^{74, 76, 77)}、適正に定めた治療指標が改善すれば、抗菌薬治療を一旦終了したうえで経過観察することが望ましい。また, SPACE (*Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*) という略称で知られるこれらの病原菌を nosocomial pneumonia の原因微生物群として認識しておくことは有用であるが, SPACE 群は本来 common colonizer であり、常に抗菌薬治療の対象となる訳ではないことを銘記しておくことが、不要あるいは長期間の抗菌薬投与に端を発する抗菌薬耐性菌発現と蔓延の抑止のために極めて重要である^{65, 67)}。

b. グラム陽性菌

—Executive summary—

- ・MRSA についてはグリコペプチド系薬（VCM, TEIC）または LZD を選択する^{78,79)} (AI).
- LZD とグリコペプチド系薬の治療効果における優劣は一概に決定できない^{50,80)}.
- 肺胞上皮被覆液および肺胞内喀痰中への移行は LZD が優れているため、VAP など痰喀出が制限される場合には LZD の積極的な使用も考慮する⁵¹⁾ (BII).
- 一つの薬剤使用に偏ると耐性菌の出現が懸念される⁸¹⁻⁸³⁾ (CI).
- DAP は肺サーファクタンとで不活化されるため MRSA 肺炎には用いてはならない.
- ・*Corynebacterium* sp については、グリコペプチド系薬を第一選択とする⁸⁴⁾ (AII).

—解説—

MRSA 肺炎に対するグリコペプチドと LZD の有効性に明らかな差異はない. MRSA を原因微生物とする院内肺炎では、副作用発現率を加味した臨床効果全般において LZD の臨床効果が VCM よりも優れていたとする報告^{85,86)}もあるが、VCM の至適投与量についての吟味が不十分であるとする意見も含め、現時点で LZD と VCM との間で臨床効果の優劣を決定するまでには至っていない^{51,87)}. 感受性試験により CLDM や MINO に感性を示す場合、Panton-Valentine leukocidin を産生する CA-MRSA と考え、タンパク合成阻害薬である LZD を投与することを推奨する意見もある^{78,88)}. LZD 600mg 1 日 2 回の点滴静注により速やかな改善傾向が認められれば、あるいは軽症であれば、生体利用率が高い同経口薬へ変更することも推奨される⁸⁹⁾. DAP は肺サーファクタントで不活化されるため MRSA 肺炎には用いてはならない. 敗血症性肺塞栓ではこの限りではない⁹⁰⁾.

—推奨される治療薬—

① MRSA

◇ 第一選択

- VCM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2 回
- TEIC 点滴静注最初の 2 日間 1 回 400mg・1 日 2 回により loading する.
3 日目より 1 回 400mg・1 日 1 回（添付文書最大 800mg・初日、以後 400mg/日）
- ※VCM, TEIC 共に trough 値 15~20μg/mL となるよう TDM を施行することが推奨される¹¹⁾
- LZD 点滴静注または経口投与 1 回 600mg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- ABK 点滴静注 1 回 300mg・1 日 1 回（TDM により trough 値 ≤ 2μg/mL に設定）
- ST 合剤（SMX 400mg/TMP 80mg）経口投与 1 回 2 錠・1 日 2 回、または点滴静注 1 回 960mg・1 日 2 回
- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2~4 回（感性であることの確認が必要）

② MSSA

市中肺炎 definitive therapy MSSA 入院治療の項を参照（p. 14）

③ *S. pneumoniae*

市中肺炎 definitive therapy *S. pneumoniae* を参照（p. 10-11）

④ *Corynebacterium* sp

VCM, TEIC の投与については MRSA に同じ

c. グラム陰性菌

—推奨される治療薬—

① *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. (ESBL 非産生)

市中肺炎 definitive therapy 同菌種の入院を参照（p. 12）

② *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* (ESBL 産生)

市中肺炎 definitive therapy 同菌種の入院を参照（p. 13）

③ *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Proteus vulgaris*

◇ 第3世代以上のセフェム系薬あるいはキノロン系薬を投与する^{50, 51, 68)} (AII)

- CTRX 点滴静注 1回 2g・1日1回または1回 1g・1日2回
- CTX 点滴静注 1回 1~2g・1日2~3回 (添付文書最大 4g/日)
- LVFX 点滴静注 1回 500mg・1日1回
- CPFX 点滴静注 1回 300mg・1日2回
- PZFX 点滴静注 1回 1g・1日2回

◇ 抗菌薬感受性試験で cephalosporinase を恒常的に発現する菌株 (Plasmid 遺伝子により β -lactamase 阻害薬配合 β -ラクタム系薬, oxyimino [=3rd-generation] cephalosporin, cephamycin に高度耐性を示す) であることが推定されれば, 第4世代セフェムあるいはカルバペネム系薬を投与する.

- CFPM 点滴静注 1回 1g~2g・1日4回 (添付文書最大 4g/日)
- CZOP 点滴静注 1回 1g~2g・1日4回 (添付文書最大 4g/日)
- MEPM 点滴静注 1回 1g・1日3回
- DRPM 点滴静注 1回 0.5g~1g・1日3回

④ *P. aeruginosa*

- ・ 第3世代以上のセフェム系薬, カルバペネム系薬, ニューキノロン系薬を投与する^{50, 51)} (AII).
- ・ β -ラクタム系薬とアミノグリコシド系薬との併用による明らかな治療効果の増強は確認されていない.
- ・ β -ラクタム系薬とニューキノロン系薬 (CPFX, LVFX) の併用は効果が期待できるが, 検証されていない.
- ・ 複数抗菌薬に耐性を示す場合, 併用療法を積極的に行うべきである^{90, 91)} (AII).
- ・ 併用療法を行う場合, 対象薬の併用効果について *in vitro* で測定することが望ましい⁵⁰⁾ (BIII).

- PIPC 点滴静注 1回 2~4g・1日4回 (添付文書最大 8g/日)
- TAZ/PIPC 点滴静注 1回 4.5g・1日4回
- CAZ 点滴静注 1回 1g~2g・1日4回 (添付文書最大 4g/日)
- CFPM 点滴静注 1回 1g~2g・1日4回 (添付文書最大 4g/日)
- CZOP 点滴静注 1回 1g~2g・1日4回 (添付文書最大 4g/日)
- AZT 点滴静注 1回 1g~2g・1日4回 (添付文書最大 4g/日)
- MEPM 点滴静注 1回 1g・1日3回
- DRPM 点滴静注 1回 0.5g~1g・1日3回
- TOB 点滴静注 1回 5mg/kg・1日1回 (添付文書最大 180mg/日)
- CPFX 点滴静注 1回 300mg・1日2回
- PZFX 点滴静注 1回 1g・1日2回
- LVFX 点滴静注 1回 500mg・1日1回
- BIPM 点滴静注 1回 0.3~0.6g・1日3~4回 (添付文書最大 1.2g/日)

※併用治療

上記の β -ラクタム系薬 + TOB 点滴静注 1回 5mg/kg・1日1回

または + CPFX 点滴静注 1回 300mg・1日2回

または + PZFX 点滴静注 1回 1g・1日2回

※多剤耐性の場合

CL (コリスチン) : 初期投与量 (loading) 5mg/kg 1回, その4時間後に以下の維持用量を8時間ごとに投与開始する : $5 \times [(1.5 \times \text{CLcre}) + 30]$ mg

⑤ *Stenotrophomonas maltophilia*

気道検体から分離された場合, 定着菌のことが多い⁵¹⁾.

- MINO 点滴静注または経口投与 (食中か食直後) 1回 100mg・1日2回
- ST 合剤 (SMX 400mg/TMP 80mg) 経口投与 1回 2錠・1日2回, または点滴静注 1回 960mg・1日2回

⑥ *M. catarrhalis*

市中肺炎 同菌種の入院 definitive therapy を参照 (p. 15)

⑦ *Acinetobacter baumannii*

- ・ SBT/ABPC に感性であれば本剤を第一選択として良い^{51, 67, 92, 93)} (AII).

- ・CVA/AMPC, TAZ/PIPC が SBT/ABPC と同等の効果を発揮するか、十分に検証されていない⁹²⁾.
- ・カルバペネム系薬は効果が期待できる.
 - SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g 1 日 3~4 回
 - CAZ 点滴静注 1 回 1g~2g・1 日 4 回 (添付文書最大 4g/日)
 - IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5g~1g・1 日 2~4 回 (添付文書最大 2g/日)
 - MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 3 回
 - DRPM 点滴静注 1 回 0.5~1g・1 日 3 回
 - TOB 点滴静注 1 回 5mg/kg・1 日 1 回 (添付文書最大 180mg/日)
 - LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
 - CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
 - BIPM 点滴静注 1 回 0.3~0.6g・1 日 3~4 回 (添付文書最大 1.2g/日)

⑧ *H. influenzae*

市中肺炎 同菌種の入院 definitive therapy を参照 (p. 11-12)

—解説—

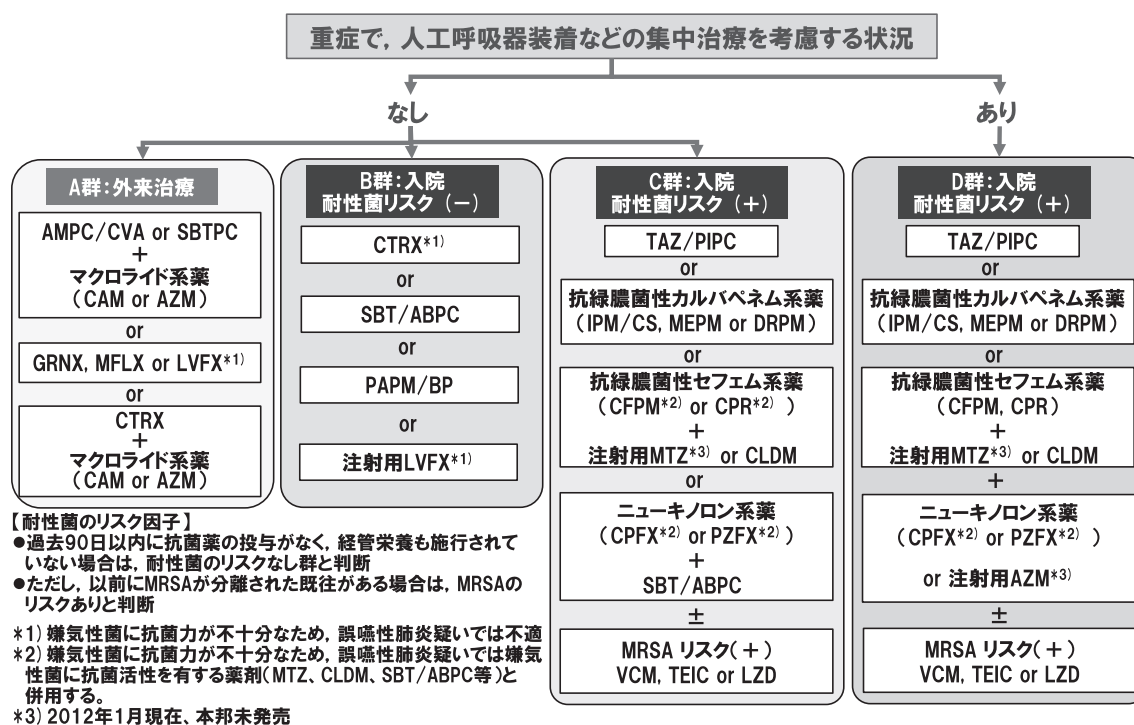
腸内細菌は、第1世代セフェム系薬に感性を示す *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などの sensitive Gram-negative rod と, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Citrobacter* spp. など染色体性 AmpC 遺伝子を介して第3世代セフェム系薬にも内因性あるいは誘導性の耐性を示す resistant Gram-negative rod に二分する見方もある^{74, 76, 77)}. さらに, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* を中心に全てのセフェム系薬に耐性を示す ESBL (器質特異性拡張型 β -lactamase) 産生株が増加傾向にあるため, この点に留意した抗菌薬感受性の確認が重要である. *Enterobacter* spp. など resistant GNR の中で, 恒常的 (plasmid 型) に AmpC 型 β -lactamase (cephalosporinase) を産生する株にも留意する必要がある^{76, 77)}.

非発酵菌では, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas* spp., *Acinetobacter* spp. で, それぞれ内因性の抗菌薬感受性が異なる. 緑膿菌性肺炎においては, ニューキノロン系薬の単剤治療では菌消失効果が不良, あるいは再燃する可能性が指摘されており⁹⁰⁾, 症例によっては抗緑膿菌活性を有する β -ラクタム系薬 (PIPC, CAZ, CFPM, カルバペネム系薬) + アミノグリコシド系薬またはニューキノロン系薬を併用することを考慮してもよい^{51, 90, 94)}. *Stenotrophomonas* spp. は MINO あるいは ST 合剤に感性である菌株が多い.

M. catarrhalis は早期院内肺炎, *Acinetobacter* spp. は晚期院内肺炎においてそれぞれ頻度の高いグラム陰性球菌である. 前者は β -lactamase 産生菌が多い. *Acinetobacter* は病院環境に生息する GNR で多くの抗菌薬に耐性傾向を示す可能性を有するが, 我が国では本菌の多剤耐性化傾向は確認されていない. カルバペネム系薬, ニューキノロン系薬の選択が推奨されるが, SBT/ABPC に感性を示す菌株が多い. 特に SBT 自体が本菌に対し抗菌活性を有するため, SBT/ABPC への感受性を確認することが推奨される. 本菌の抗菌薬感受性試験の一次被検薬 (日常的な検査パネルに含めるのに適した薬剤) は SBT/ABPC, CAZ, IPM/CS, MEPM, GM, TOB, LVFX, CPFX である⁹⁵⁾.

H. influenzae の pan-sensitive の菌株は β -lactamase (BL) 非産生 ABPC 感性 (BLNAS) である. しかし, BL 産生 ABPC 耐性 (BLPAR), BL 非産生 ABPC 耐性 (BLNAR), BL 産生 AMPC/CVA 耐性 (BLPACR) など, 様々な耐性パターンがある. BLNAS は ABPC で治療可能であるが, BLPAR には SBT/ABPC による治療が必要である. BLNAR あるいは BLPACR には CTRX あるいはニューキノロン系薬の投与が必要である.

RCT による多変量解析で, 細菌学的効果が良好な因子として緑膿菌肺炎でないこと (<0.01), 体重がより重いこと (<0.01), APACHEII スコア (重症度) が低いこと (0.03), CPFX での治療 (0.04) が挙げられている⁹⁰⁾. ニューキノロン系薬の使用が推奨される条件としては, β -ラクタム系薬にアレルギーがある, 腎障害が存在する, あるいは懸念される (β -ラクタム系薬にアミノグリコシド系薬を併用したくともできない場合), 細胞内寄生菌までカバーを広げる必要がある, 積極的に経口薬への switch therapy を施行したい, などが挙げられる⁹⁴⁾. LVFX の肺胞上皮被服液 (ELF; epithelial lining fluid) 中の濃度は血清濃度と同濃度に達することが *in vitro* で報告されている. また, 点滴静注から経口投与への変更により ELF 中の濃度は低下するが, それでも多くの原因微生物の MIC と照合しても治療可能な濃度にあることが prospective open-label study で報告されている⁹⁴⁾.

図1 NHCAP のエンピリック治療における抗菌薬の選択⁹⁶⁾

C) 医療・介護関連肺炎

—Executive summary—

- ・医療・介護関連肺炎（Nursing and Healthcare-associated pneumonia：NHCAP）は、医療事情などを考慮して我が国で独自に定義されたカテゴリーである。
- ・主治医が患者およびその家族の意思を尊重し、いかなる治療が必要なのかを判断の最重点項目に据えて A～D 群の治療区分が提案されている（図1）⁹⁶⁾。
- ・耐性菌のリスク因子を2項目に絞り、標的とする原因微生物を想定し、初期治療選択薬を推奨している（CIV）。
- ・合併症などで全身状態が不良の患者や、終末期の患者に対しては、「無害性」の観点から、副作用を考慮した初期治療選択薬を勧めている（CIV）。
- ・集中治療が必要な D 群では、耐性菌や *Legionella* 等も含めた広域かつ強力な抗菌薬併用を推奨している（BI）。

—解説—

【疾患の特徴と分類】

米国で提唱された医療ケア関連肺炎（healthcare-associated pneumonia：HCAP）の概念を参考に⁵¹⁾、わが国の医療情勢を考えあわせて、2011年に「医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン」が日本呼吸器学会から発行された⁹⁶⁾。定義は表6に示した。概念自体に本委員会として異存がないため、ここでは同ガイドラインとの重複を避け、治療薬選択に絞ってエビデンスに基づき解説する。

NHCAPにおける死亡率や耐性菌の頻度は、市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）と院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）の中間を示すが、主に高齢者肺炎と同様と考えることができる^{97, 98)}。重症度に応じて耐性菌の分離頻度が増すという事実はなく⁹⁷⁾、また肺炎が重症でなくても、宿主のADLや基礎疾患・免疫能低下によって予後が不良となる場合も少なくない⁹⁸⁾。多様で不均一な集団に起こる肺炎という特徴から、重症度分類を単純に規定することが困難である。そこで、種々の条件を勘案して、患者を最もよく知る担当医の判断を尊重し、高齢者医療の倫理的側面をも含んだ「治療区分」という考え方が導入された（図1）。また、高齢、中枢神経疾患、誤嚥、ADL低下、経管栄養管理などが、わが国のNHCAPの基礎病態、併存疾患として頻度が高い。またその要素は、誤嚥性肺炎そのもの、あるいはそのリスクでもあり、日本のHCAPは誤嚥性肺炎とオーバーラップす

ると考えられる⁹⁹⁾。一方、MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, 嫌気性菌の分離がCAPに比べて多く、それら原因微生物をふまえて治療戦略を変える必要がある。次項の、「誤嚥性肺炎」の記述も参照されたい。

【原因微生物の種類と頻度】

NHCAP患者における原因微生物は、CAPと異なり耐性菌が多い傾向にある。しかし、HCAPの原因微生物に関しては、その多様性からCAPで多いとされる *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae*, およびHAPで多いとされるMRSAや *P. aeruginosa*, グラム陰性桿菌などそれぞれの頻度は、国や地域、施設ごとで分布と頻度が報告によって異なっている(III)。原因微生物に関してはCAPと大きな差はなかったという報告がある¹⁰⁰⁾。一方、*Staphylococcus aureus* が多いとする米国の報告¹⁰¹⁾や、CAPに比べて誤嚥性肺炎、*H. influenzae*, *S. aureus*, グラム陰性桿菌の頻度が多かったとする、わが国同様高齢化が進行しているイタリアからの報告がある⁹⁹⁾。その結果、耐性菌の割合が増え、不適切な抗菌薬が選択される率が高いと同時に、CAPに比し高い死亡率も示されており、両者が関連する可能性を示唆している。

耐性菌リスク因子の有無別に分けた代表的な原因微生物を表7に示した⁹⁶⁾。このうち、CAPでは標的にされない耐性菌が約20%程度に分離されているが、HAPほど多くないのがわが国の現状と言える(III)。しかし、誤嚥の関与を背景として、分離菌不明例が約半数の症例を占める事実を念頭に置かなければならない⁹⁹⁾。CAPで多く見られる菌に加え、腸内細菌や嫌気性菌の頻度が増していることも示されている¹⁰²⁾。

【抗菌薬療法の原則】

NHCAPにおける耐性菌のリスク因子と考えられるものは、「過去90日以内の2日以上抗菌薬使用歴」と「経管栄養」である(表8)⁹⁶⁾(II)。人工呼吸器やICU管理された重症のNHCAPでも、抗菌薬の過去の投与歴がなく良好な日常生活活動がなされていた患者では耐性菌は分離されなかったという報告がある¹⁰³⁾。また、経管栄養を受けていると緑膿菌感染の単独のリスク因子(オッズ比:13.9)であるという報告があり¹⁰⁴⁾(II)、ガイドラインにおいて治療区分Cを設けた根拠になっている。すなわち、2項目とも当てはまらない場合を「耐性菌リスク因子なし」としてB群とし、いずれか1項目あるいは2項目ともに該当する場合、あるいは以前にMRSAが分離された既往のある場合をC群としてそれぞれの推奨薬を区別している。外来治療で良いと判断された場合のA群、主治医が人工呼吸器やICU管理が必要と判断した場合をD群に区分して、推奨薬が追加され、治療区分アルゴリズム(図1)⁹⁶⁾を作成している。欧米のHCAP治療が、臨床現場と実際のガイドライン推奨薬とにギャップがある¹⁰⁵⁾(II)、という実情から、日本の治療区分による empiric therapyの方が実地臨床の現場に受け入れやすい可能性もあり、今後の検証が必要になる。

【抗菌薬の投与期間】

抗菌薬の投与期間については明確なエビデンスは無い。日常的に最も多くの症例に投与されている7~10日間程度の投与期間が妥当である(BIV)。それ以上投与する場合には、同等のスペクトルの抗菌薬を選択するか、抗菌薬のde-escalationを行う。この場合、発熱やCRP、白血球数などを治療効果の指標として用いることが多い。抗菌薬が有効な場合でも治療中に再度誤嚥するような誤嚥性肺炎の場合、抗菌薬の効果が得られないのか、再発であるのかを判断する必要がある。

—推奨される治療薬—

a. Empiric Therapy (図1)⁹⁶⁾

①耐性菌のリスクがなく、外来治療をする場合(A群)

わが国のNHCAPの原因微生物判明例のうち、*Chlamydophila* spp., *Mycoplasma pneumoniae* がそれぞれ34.7%, 9.3%に認められたという報告があり⁹⁸⁾、*Chlamydophila* spp. はCAP同様、治療の標的にあることを示唆していたため、A群においてβ-ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用やレスピラトリーキノロン単剤が推奨される(BII)。D群において抗緑膿菌薬に注射用CPFX, PZFX, AZMのいずれかを併用する根拠も、レジオネラ肺炎への配慮に加えて*Chlamydophila* spp. も考慮したものである。ただし、後述の、「集中治療を必要とする重症肺炎」ではない症例においてのマクロライド系薬併用(CII)については、医療経済性や副作用、耐性菌のリスク等の観点から、必ずしもエビデンスレベルは高くはない¹⁰⁶⁾。ただ、非定型病原体をカバーした治療を行ったか否かで両群の死亡率を比較したところ、カバーした治療群で有意に死亡率が低かった、などの報告が散見され¹⁷⁾、最近のメタアナリシスでも差がついている¹⁰⁷⁾。

レスピラトリーキノロンを選択肢のひとつ(BII)にした根拠として、β-ラクタム系薬+マクロライド系薬に比し、同等もしくはそれ以上の効果とする文献が多数見られることによる。しかし、重症度や敗血症合併の有無など

表6 医療・介護関連肺炎（NHCAP）の定義⁹⁶⁾

1. 長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している 2. 90日以内に病院を退院した 3. 介護を必要とする高齢者、身障者 4. 通院にて継続的に血管内治療（透析、抗菌薬、化学療法、免疫抑制薬等による治療）を受けている
介護の基準 PS3：限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす、以上を目安とする。 1. には精神病床も含む

表7 NHCAPにおける原因菌

●肺炎球菌 ●MSSA ●グラム陰性腸内細菌（クレブシエラ属、大腸菌など） ●インフルエンザ菌 ●口腔内連鎖球菌 ●非定型病原体（とくにクラミドフィラ属）
（上記の菌種に加え、下記の菌を考慮する） ●緑膿菌 ●MRSA ●アシネトバクター属 ●ESBL産生腸内細菌

表8 NHCAPにおける耐性菌*のリスク因子

●過去90日以内に2日以上抗菌薬使用歴がある ●経管栄養をしている
*耐性菌には緑膿菌、MRSA、アシネトバクター属、ESBL産生腸内細菌、ステノトロフォモナス・マルトフィリアが含まれる。 MRSAが分離されている既往がある場合は、MRSA感染のリスクありと判断する。 これらのリスク因子による耐性菌検出の予測については、感度・陰性的中率は高いが、特異度・陽性的中率が低いことに留意する。

の要素を加味した更なる検討が必要とされている¹⁰⁸⁾。また、世界で共通して問題視されているペニシリン耐性肺炎球菌とわが国で顕著に見られるマクロライド耐性肺炎球菌の蔓延もレスピラトリーキノロンを選択肢の一つとした背景になっている¹⁰⁹⁾。NHCAPでしばしばみられる先行抗菌薬使用が耐性肺炎球菌のリスクであるとされる¹¹⁰⁾。ペニシリンやEM耐性はCAPよりHCAPでより進んでいたとの報告もある¹⁰⁰⁾。619例のCAPでLVFXの経口治療がCTRX注射治療に非劣性であったという報告¹¹¹⁾や、680例の重症でないHCAPにおいて、原因微生物の記載のない症例で経口のLVFXが有用であったという報告などがある¹¹²⁾。しかし、誤嚥性肺炎を疑う場合には、LVFXは嫌気性菌に対する効果が弱いので、GRNXやMFLXを選択するほうが望ましい。また、高齢者が対象のNHCAPでは、腎機能に影響されず、用量調節を必要としないMFLXが有用であるとする報告がある^{113,114)}。

なお、1回投与量が高用量で、単回で治療が完結するため服薬コンプライアンスが良く、細菌と非定型病原体を同時にカバーできるAZM徐放製剤¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾や、嫌気性菌には良好なMIC値を示すSTFXなども推奨して良い薬剤と考える¹¹⁸⁾。

◇第一選択

- CVA/AMPC 経口（125mg/250mg）1回2錠・1日3～4回（添付文書最大4錠/日）[†]
- SBTPC 経口（375mg）1回2錠・1日3～4回（添付文書最大4錠/日）[†]
- + 以下のいずれか
- AZM 徐放製剤 経口1回2g 経口・単回
- CAM 経口1回200mg・1日2回

◇第二選択

- MFLX 経口1回400mg・1日1回
- GRNX 経口1回400mg・1日1回
- STFX 経口1回100mg・1日2回または1回200mg・1日1回
- または、
- CTRX 点滴静注1回2g・1日1回または1回1g・1日2回
- CTX 点滴静注1回1～2g・1日2～3回（添付文書最大4g/日）
- + 以下のいずれか

- AZM 徐放製剤 経口 1 回 2g・単回
- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 2 回

②耐性菌のリスクがなく入院治療をする場合（B 群）

この区分では、CAP の原因微生物に類似することと、副作用を考慮した「無害性」の観点から単剤治療を推奨する立場を取った。狭域抗菌薬による初期治療が必ずしも悪い予後をもたらさなかったという報告があり¹¹⁹⁾、特に、原因微生物不明の HCAP については、耐性菌の考慮は必要なく CAP に準じた治療で十分である（BII）とする 2 つの論文がある^{120, 121)}。ただ、高齢者、中枢神経疾患、誤嚥、ADL 低下などは誤嚥性肺炎の臨床的特徴であり、日本の NHCAP の病態は誤嚥性肺炎とオーバーラップする¹²²⁾。したがって、直近の抗菌薬使用がない初回入院例が該当しやすい B 群では、CAP 同様の β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬を基本とした抗菌薬で良いが、誤嚥性肺炎が疑われた場合は、CTRX、LVFX の選択は避けるべきである（BIV）。腸内細菌であれば、B 群の候補薬である PAPM/BP の選択でも良い。実際、通常の CAP や Non ICU での HAP は *P. aeruginosa* まで考慮する必要はなく、PAPM/BP 同様 *P. aeruginosa* には効果を示さない ertapenem が優れているとの報告がある¹²³⁾。ただし、ertapenem が広く使用された結果、他のカルバペネム系薬に対する *P. aeruginosa* の交差耐性が誘導されたとの報告があり、PAPM/BP に集中する使用は避けるべきである¹²³⁾（BIV）。入退院を繰り返している誤嚥リスクの高い高齢者では *Klebsiella* の関与がある場合も多く、TAZ/PIPC の方が有用との報告がある¹²⁴⁾（BII）。喀痰のグラム染色でグラム陰性桿菌が見えたり、腸内細菌の関与が疑われる背景を有する患者には、PAPM/BP ないし TAZ/PIPC の選択が推奨される（BIV）。

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- CTX 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～3 回（添付文書最大 4g/日）
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- PAPM/BP 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 2～4 回（添付文書最大 2g/日）

③耐性菌のリスクがあり入院治療をする場合（C 群）

標的となる微生物は、頻度の高い呼吸器感染原因微生物に加えて、*P. aeruginosa*、MRSA、*Acinetobacter* spp. などが加わる^{97, 99, 103, 125)}。推奨される抗菌薬は、*P. aeruginosa* に抗菌活性を有する TAZ/PIPC、第 4 世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、およびキノロン系薬（CPFX、PZFX）である。TAZ/PIPC は、医療・介護関連肺炎において IPM/CS や MEPM と同等の効果を示す^{126, 127)}（BII）。PZFX は 1 日 2g の高用量で使用すれば *S. pneumoniae* にも抗菌力がある。*Chlamydophila* spp. などの非定型病原体による肺炎が考えられる場合にはキノロン系抗菌薬を選択する。第 4 世代セフェム系薬とキノロン系薬は嫌気性菌に抗菌活性が弱い¹²⁸⁾ため、MNZ、CLDM もしくは SBT/ABPC と併用で用いる。近年、*Bacteroides fragilis* group における CLDM への耐性化が進んでいる¹²⁸⁾。従って、欧米では嫌気性菌抗菌薬の第一推奨薬は MNZ になっている（本邦未発売）。ただし口腔内嫌気性菌における *B. fragilis* group が関与する割合は低く、CLDM の併用でもよい¹²⁹⁾。したがって第 4 世代セフェム系薬との併用には両者を推奨した。入院歴など MRSA のリスクがある場合には、VCM や TEIC、LZD を併用する。膿瘍形成が無ければ ABK も有効である。

◇第一選択

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 2～4 回（添付文書最大 2g/日）
- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2～3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回

◇第二選択

- CFPM 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回（添付文書最大 4g/日）
 - CPR 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回（添付文書では最大 4g/日まで）
- + 以下のいずれか
- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回
 - MNZ 点滴静注 1 回 500mg・1 日 4 回（†本邦未発売）

または、

- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 1,000mg・1 日 2 回

+ 以下のいずれか

- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回
- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 1.5～3g・1 日 3～4 回

※MRSA が考えられる場合は MRSA 肺炎の項に準ずる抗菌薬を加える。

④集中治療を要する重症症例と判断された場合（D 群）

C 群の抗菌薬に加え、原因微生物としては稀な頻度ながら重症化の可能性のある *Legionella pneumophila* や非定型病原体をカバーするために、CPFX、PZFX または AZM 注射薬を併用する（BI）。重症肺炎についてのβ-ラクタム系薬とマクロライド系注射薬併用の有用性については、エビデンスが集積されはじめている^{130,131}。敗血症を伴うような、あるいは ICU 管理が必要な重症市中肺炎では、β-ラクタム系抗菌薬にマクロライド系抗菌薬を併用する方が、キノロン系抗菌薬を併用する群より予後が良好とする報告（I）もあり、その機序として抗炎症作用が関与している可能性が指摘されている¹³²。さらに、急性肺障害を伴う肺炎において、マクロライド系薬投与群は非投与群に比べて、人工呼吸器離脱率、生存率ともに良くなることも報告されている¹⁹（I）。それらを支持するメタアナリシスもある^{107,133}。

◇第一選択

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 2～4 回（添付文書最大 2g/日）
- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2～3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回
- + 以下のいずれか
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 1,000mg・1 日 2 回
- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

◇第二選択

- CFPM 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回（添付文書最大 4g/日）
- CPR 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回（添付文書最大 4g/日）
- + 以下のいずれか
- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回
- MNZ 点滴静注 1 回 500mg・1 日 4 回（[†]本邦未発売）
- + 以下のいずれか
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 1,000mg・1 日 2 回
- AZM 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回

以上に加えて、

- MRSA が考えられる場合は MRSA 肺炎の項に準ずる抗菌薬を加える。

b. Definitive Therapy

判明した原因微生物に対して、「院内肺炎」の項に準じて、抗菌薬を選択する。

D) 誤嚥性肺炎

—Executive summary—

- ・嫌気性菌を含めた口腔内常在菌が原因となるため、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬の選択で十分である（BII）。
- ・院内発症の場合、*Pseudomonas aeruginosa* を含めたグラム陰性桿菌までカバーしておいた方がよい。
- ・重症人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）の場合、広域抗菌薬の選択や併用を躊躇すべきでない（AI）。
- ・ESBL 産生グラム陰性桿菌が増加しており、抗菌薬の選択に注意する。
- ・口腔ケアや頭部挙上などの胃食道逆流の予防など不顕性誤嚥予防が重要である（BII）。
- ・栄養状態の改善や不必要に睡眠薬・鎮静薬を使いすぎないことも予防になる（BII）。

—解説—

【疾患の特徴と分類】

ADLや全身機能の低下、特に脳血管障害を有する場合に認められやすい嚥下機能障害を背景に起きる肺炎で、高齢者の食事摂取に関連して発症する¹³⁴⁾。現在のところ誤嚥性肺炎を明確に定義したガイドラインは、日本呼吸器学会の成人院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）診療ガイドラインのみである¹³⁵⁾。そこでは、嚥下性肺炎疾患研究学会が提唱した嚥下機能障害を来しやすい病態が示されている（表9、一部改変）¹³⁶⁾。本ガイドラインではそのような病態の際に選ぶべき抗菌薬を中心に解説する。

医療・介護関連肺炎（Nursing and Healthcare-associated pneumonia：NHCAP）ガイドラインでも上記の定義が踏襲されている⁹⁶⁾。長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している高齢者は、ナーシングホームで発症する肺炎の海外データから、嚥下障害と経口摂取不能がリスク因子として挙げられる¹³⁷⁻¹³⁹⁾。わが国のNHCAP症例についても基礎疾患として誤嚥と関連の深い中枢神経疾患、認知症の頻度が高く、経皮内視鏡的胃瘻造設術（percutaneous endoscopic gastrostomy：PEG）患者が多い¹⁴⁰⁾。ただし、市中肺炎の中での誤嚥性肺炎という診断名は、発症の要因による分類によって付けられるものであり、発症場所や介護の程度を主体とする分類で決定されるNHCAPとはイコールではない。スペインのデータでは、入院を要するhealth-care associated pneumonia（HCAP）のうち誤嚥性肺炎の頻度は20.6%であり、入院を要する市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）における頻度（3.6%）より明らかに高いとはいえ、5分の1に過ぎなかった¹⁰⁰⁾。一方で、高齢化が進むわが国での入院肺炎症例の多施設共同研究で、CAPによる入院肺炎の60.1%が誤嚥性肺炎であるとする報告があり、NHCAPに入らないCAPでも誤嚥の関与は無視できないといえる¹⁴¹⁾。また同報告では、70歳以上の市中・院内肺炎両方の高齢者肺炎では86.7%が誤嚥の関与ありとしている¹⁴¹⁾。NHCAPやHAPの中で、敢えて誤嚥性肺炎を区別して、治療戦略を変える意義は今後の検討課題だが、NHCAPはCAPよりもADLの障害度の大きい高齢者肺炎という側面が強く、誤嚥性肺炎を積極的に診断し、CAPと異なる治療戦略を採る意義はあると考える¹⁴²⁾。

HAPに関しては、免疫機能低下が背景にあり耐性菌リスクの高い肺炎と中枢神経疾患を背景とする誤嚥が関与した肺炎の二面性を併せ持つ。日本呼吸器学会の成人院内肺炎ガイドラインでは、メンデルソン症候群とVAPを一群として扱い、肺炎所見に乏しいびまん性嚥下性細気管支炎も含めた3つの分類を提唱し、診断フローチャートを示している（図2）¹³⁵⁾。VAPの病態と治療に関しては、Chastreらの総説に詳しい⁵⁵⁾。抗菌薬以外の対処も考慮すべきで、bundle（表10）による予防を行う¹⁴³⁾（AII）。

表9 嚥下機能障害を来しやすい病態¹³⁶⁾ 一部改変

陳旧性および急性の脳血管障害
変性神経疾患と神経筋疾患、パーキンソン病
意識障害、認知症
胃食道逆流、胃切除後（特に胃全摘）、アカラシア、強皮症
寝たきり状態
喉頭・咽頭腫瘍
口腔の異常（歯の噛み合わせ障害、義歯不適合、口内乾燥など）
気管切開、経鼻胃管（経管栄養）
鎮静薬・睡眠薬・抗コリン薬など口内乾燥をきたす薬剤

表10 人工呼吸器関連肺炎予防の bundle

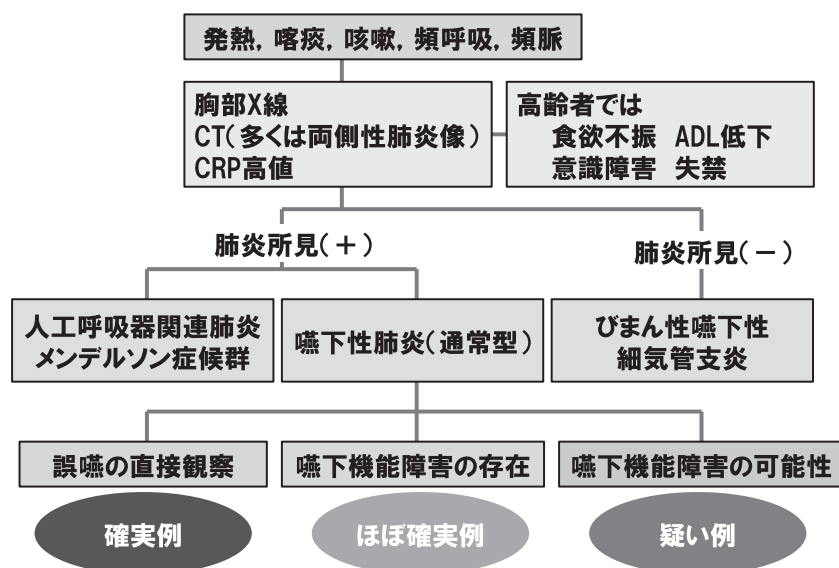
①上体の挙上 頭部を30～45度挙上する
②鎮静薬の中止 毎日1回は鎮静薬を休止し、抜管可能か評価する。
③消化管出血の予防
④DVT（深部静脈血栓）予防 誤嚥性肺炎予防として上記以外に、口腔ケア・ACE阻害薬やシロスタゾールなど嚥下機能を改善させる薬物・栄養状態の改善・摂食・嚥下リハビリテーション・肺炎球菌ワクチン接種などが挙げられる。

【原因微生物の種類と頻度】

Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, 腸内細菌科などの報告が多い。*Klebsiella pneumoniae*が多いとの報告もある¹⁴⁴⁾。*Streptococcus anginosus* spp.や嫌気性菌など口腔内常在菌の関与が指摘されている^{145,146)}。院内発症の場合、*P. aeruginosa*も含めたグラム陰性桿菌まで想定するべきである。*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.に関して、ESBL産生株の今後の増加が懸念されている。

【抗菌薬療法の原則】

誤嚥の関与する肺炎を積極的に診断し、適切な抗菌薬治療を選択しないと、不十分な治療になって致死的状态に陥ったり、過剰な治療で耐性菌を増やしたりなど負の効果をもたらすことになる。重症が多いVAP症例と治療開始に余裕が持てるびまん性嚥下性細気管支炎の病態の例では、おのずからempiric therapyの選択に差がつけられる。一方で、誤嚥をしても肺炎にならないようにしたり、誤嚥しにくくしたりするアプローチが重要で、口腔ケアや頭部挙上、栄養状態の改善や不必要に睡眠薬・鎮静薬を使いすぎないこと等を心がける（BII）。

図2 嚥下性肺疾患診断フローチャート¹³⁵⁾ 一部改変

通常型の誤嚥性肺炎に対して最もよい抗菌薬の選択は、好気性菌・嫌気性菌の双方に抗菌力のある抗菌薬である。SBT/ABPC, TAZ/PIPCは、呼吸器系で多く分離される *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp. 等の嫌気性菌に対して有効とされている^{147, 148)}。それらの菌は両者に対して耐性率が低いことから、嫌気性菌研究会のガイドライン¹²⁶⁾でも第一選択としている。

ただし、先行抗菌薬投与とADLが腸内細菌科や *P. aeruginosa* による肺炎の頻度と相関したとする報告¹⁴⁹⁾や90例の誤嚥性肺炎のレトロスペクティブスタディによる評価で、*Klebsiella pneumoniae* による頻度が25%と多かったとする報告¹⁵⁰⁾から、一般病棟あるいは内科病棟入院の場合は、抗菌化学療法薬の投与歴により選択薬剤を変えるべきである。また、院内肺炎で重症誤嚥性肺炎やVAPの場合には、広域スペクトラムの薬剤を選択する(BII)。原因微生物が判明し、病状の改善が得られた場合には、de-escalationをする。

—推奨される治療薬—

a. Empiric Therapy

①耐性菌リスクなし

口腔内嫌気性菌に対して、優れた抗菌力をもつ薬剤とされているものを列举したが、誤嚥性肺炎を対象にした高いエビデンスを持つ論文の報告はない。いずれも腸内細菌叢を乱すため、抗菌薬関連下痢症の発現が懸念される。症状の改善が遅いときは、いたずらに外来治療を延ばすべきでなく、すみやかに入院のうえ点滴治療を行う。

(1) 外来治療

◇第一選択

- CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1回2錠・1日3~4回 (添付文書最大4錠/日)[†]
- SBTPC 経口 (375mg) 1回2錠・1日3~4回 (添付文書最大3錠/日)[†]

◇第二選択

- MFLX 経口 1回400mg・1日1回
- STFX 経口 1回50mg・1日2回または1回100mg・1日1回[†]
- GRNX 経口 1回200mg・1日1回

(2) 入院治療

誤嚥性肺炎と診断された場合、本邦ではSBT/ABPCが最も頻用されている¹⁵¹⁾。Kanekoらの報告では、原因微生物の可能性が高い口腔内嫌気性菌である *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. はSBT/ABPCに対してTAZ/PIPCと並んで100%の感受性を示した¹⁵²⁾。

誤嚥性肺炎や肺膿瘍に対して、CLDMはSBT/ABPCと同等の効果を示す(BI)¹⁴⁵⁾。誤嚥性肺炎に対してSBT/ABPCおよびCLDMは、それぞれ67.5%および63.5%と同等の効果と忍容性を示した¹⁴⁷⁾。 *Bacteroides* spp. を除く口

腔内嫌気性菌は、CLDM に対する感受性が保たれており、セフェム系薬よりも優れているとの RCT もある¹⁵³⁾。

◇ 第一選択

- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 1.5～3g・1 日 3～4 回

◇ 第二選択

- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回

② 耐性菌リスクあり、または重症の場合

「耐性菌リスクあり、または重症」の場合は、NHCAP の C 群の選択に準じた。経管栄養は誤嚥の危険因子であると同時に、耐性菌のリスク因子でもある⁹⁷⁾。 *K. pneumoniae* や *E. coli* など腸内細菌科の関与が考えられる場合は、「耐性菌リスクあり」に準じて empiric therapy を選択する⁵⁵⁾。日本の呼吸器感染症における喀痰培養菌での ESBL 産生菌の割合は 5% 以下であるが¹³⁾、ESBL 産生菌は増加傾向にあり今後留意すべきである^{154, 155)}。 *K. pneumoniae* の場合、ESBL 産生菌ではなくても TAZ/PIPC の方が SBT/ABPC に比べて優れた臨床効果を示したとの報告もあり注意を要する¹²⁵⁾。HCAP に分類される誤嚥性肺炎の場合は、無視できない頻度で腸内細菌科が分離されることに注意する。また、院内で起きた誤嚥性肺炎に関しては、院内肺炎として抗菌薬を選択すべきであるとする総説もあり、日本呼吸器学会の院内肺炎ガイドラインに準じて empiric therapy を決定しても良いと考えられる^{156, 157)}。高齢者において、腎機能障害の少ない BIPM の選択も有効である (CIV) との報告もあり、耐性菌リスクがある場合の選択薬の一つに記載した¹⁵⁸⁾。

VAP の死亡率は高く、原因微生物を当初よりカバーできていなければ患者の死亡率は高くなる⁵¹⁾。従って、重症の誤嚥性肺炎ととらえて治療薬を決定すべきである。VAP に対して、アミノグリコシド系薬とのコンビネーションの薬剤として、TAZ/PIPC を選んだ群が CAZ の群よりも死亡率が低かったとの 3 つの報告がある¹⁵⁹⁻¹⁶¹⁾。特に *P. aeruginosa* が原因微生物の場合には IPM/CS より優れた臨床効果を示したとの報告もある (BII)。単剤治療の場合は、protected specimen brush (PSB) サンプルか気管支肺胞洗浄 (broncho-alveolar lavage : BAL) 液の培養の情報強く推奨される^{70, 162)}。その一方で、抗緑膿菌薬 2 剤 + 抗 MRSA 薬の 3 剤治療は、観察研究ではあるが生命予後の悪化が見られたとの報告もあり、今後の RCT が期待される⁶⁰⁾。したがって、耐性菌のリスクがあれば、少なくとも empiric therapy には広域抗菌薬を使わざるを得ないが、グラム染色も参考にしながら原因微生物を想定し、ローカルファクター (自施設の菌ごとの抗菌薬感受性パターン) に基づいて、必要最低限の抗菌薬を選択することが望ましい。最近では、人工呼吸器関連気管支炎 (ventilator-associated tracheobronchitis : VAT) の概念が提唱されており、先制攻撃的治療の功罪も議論されつつある¹⁶³⁾。多施設共同研究で、ICU で発症した VAT 症例を 2 群に分け、抗菌薬を投与する群としない群に分けて比較した。その結果、VAT に対して治療を行った群では VAP の発生率が有意に低く、mechanical ventilation-free days が有意に長く、ICU 死亡率が有意に低い結果が示された。一方、耐性菌の発生率は 2 群間で有意差は認められなかった¹⁶⁴⁾。

◇ 第一選択

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 2～4 回 (添付文書最大 2g/日)
- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2～3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回
- BIPM 点滴静注 1 回 0.3～0.6g・1 日 3～4 回 (添付文書最大 1.2g/日)

◇ 第二選択

- CFPM 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回 (添付文書最大 4g/日)
- CPR 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回 (添付文書最大 4g/日)
- + 以下のいずれか
- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回 (添付文書最大 2.4g/日)
- MNZ 点滴静注 1 回 500mg・1 日 4 回 († 本邦未発売)

または、

- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- CPFX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- PZFX 点滴静注 1 回 1,000mg・1 日 2 回

+ 以下のいずれか

- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回

- MNZ 点滴静注 1 回 500mg・1 日 4 回（[†]本邦未発売）
- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 1.5～3g・1 日 3～4 回

※MRSA が考えられる場合は上記に加えて MRSA 肺炎の項に準ずる抗菌薬を加える。

【抗菌薬の投与期間】

院内肺炎の治療期間は 7～10 日間が推奨されているが、*P. aeruginosa* などのブドウ糖非発酵菌の場合には 14 日ほどが推奨されている²⁾ (BII)。VAP に関しては、8 日と 15 日で臨床効果に差が無かったとも報告されている⁵⁷⁾。

b. Definitive Therapy

判明した原因微生物に対して、「院内肺炎」の項に準じて、抗菌薬を選択する。MRSA が考えられる場合は MRSA 肺炎の項に準ずる。

E) 真菌・ウイルス性肺炎

a. 侵襲性肺アスペルギルス症（invasive pulmonary aspergillosis；IPA）

—Executive summary—

- IPA の診療においては可能な限り早期から有効な治療を開始する¹⁶⁵⁾ (AII)。
- VRCZ¹⁶⁶⁾ (AI)，または L-AMB¹⁶⁷⁾ (AI) による初期治療を推奨する。
- 基礎疾患に対して使用している薬剤との相互作用や臓器障害の有無などによっては CPFG，MCFG，ITCZ を代替薬として推奨する¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾ (BII)。
- 初期治療の有効性が十分でない重症，難治例の場合，抗真菌薬の併用も考慮する¹⁷¹⁻¹⁷³⁾ (BII)。
- アゾール系薬と AMPH-B 製剤の併用では効果が拮抗する株があるので，これらの併用は行わない¹⁷⁴⁾ (AIII)。
- 本症の標的治療には予防投与で用いられていた薬剤と別系統の抗真菌薬を使用する (BIII)。

—解説—

【疾患の特徴】

- 自覚症状：血液悪性腫瘍の化学療法や造血幹細胞移植後，臓器移植後など，全身の免疫状態が極めて不良な宿主に発症する。広域抗菌薬無効の発熱，咳嗽，呼吸困難，喀痰，血痰・喀血などの症状がみられる。
- 検査所見：胸部 X 線写真で浸潤影（典型的には胸膜を底辺とする楔状影），胸部 CT での浸潤影，結節影（halo sign を伴うことがある）を呈する。好中球の回復期には air crescent sign を呈する。CRP などの炎症反応上昇，アスペルギルスガラクトマンナン抗原陽性や (1→3)-β-D-グルカンの上昇は診断上，有用である。ただし，感度・特異度は十分とは言えず，得られた成績の評価は慎重に行うべきである。
- 原因微生物：*Aspergillus fumigatus* が多いが，近年，non-fumigatus *Aspergillus* による IPA の増加も指摘されている。
- 特殊病態：副鼻腔，脳などにも病変を形成することがあるので注意を要する。
- 早期診断：早期治療が本症の治療成功の原則である。

—推奨される治療薬—

IPA の初期治療に VRCZ を用いて治療した群では，d-AMPH で初期治療を行った群より治療成績がよかったとする報告がある¹⁶⁶⁾。また，L-AMB 3mg/kg/day で治療した群では，L-AMB 10mg/kg/day で治療した群と比して，臨床効果に有意差はなかったが，安全性の面で優れていたとする報告¹⁶⁷⁾がある。CPFG，MCFG，ITCZ も抗アスペルギルス活性を有しており，選択可能である。宿主のアレルギーや有害事象の出現，基礎疾患に対して使用している薬物との相互作用などに応じて，使い分けを考えることが重要である。

☆第一選択

- VRCZ 点滴静注 1 回 6.0mg/kg・1 日 2 回 1 日目のみ（loading dose），2 日目以降は 1 回 3.0～4.0mg/kg・1 日 2 回
- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5～5.0mg/kg・1 日 1 回

◇第二選択

- CPFG 点滴静注 1 回 70mg・1 日 1 回 1 日目のみ (loading dose), 2 日目以降は 1 回 50mg・1 日 1 回
- MCFG 点滴静注 1 回 150~300mg・1 日 1 回
- ITCZ 点滴静注 1 回 200mg・1 日 2 回 2 日間のみ (loading dose), その後 1 回 200mg・1 日 1 回 3 日目から 14 日目まで. さらに治療を継続する場合は, ITCZ カプセル経口 1 回 200mg・1 日 2 回食直後投与, または ITCZ 内用液 経口 1 回 20mL (ITCZ として 200mg)・1 日 1 回空腹時投与

b. 慢性進行性肺アスペルギルス症 (chronic progressive pulmonary aspergillosis ; CPPA)

—Executive summary—

- ・わが国では, アスペルギローマに浸潤影が生じた場合や既存空洞が拡大するなど様々な病型を含んでいる. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (CNPA) や chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) または chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) などの病態も含めた幅広い疾患を含有し, 抗真菌薬の投与が必須である一連の症候群を指す.
- ・注射薬で治療を開始し, 症状, 所見が安定してきたら経口薬へのスイッチが推奨される.
- ・MCFG, CPFG による初期治療を推奨する^{175, 176)} (AI).
- ・宿主の基礎疾患や基礎疾患に対して使用されている薬物に応じて, ITCZ, VRCZ, L-AMB などによる初期治療も選択可能である.
- ・維持療法は ITCZ, VRCZ の経口薬が推奨される (AIII).

—解説—

【疾患の特徴】

- ・自覚症状: 肺, 気管支に空洞や嚢胞性疾患など器質的疾患を有する宿主に発症する. 発熱, 喀痰, 血痰・咯血, 呼吸困難などの症状がみられる.
- ・検査所見: 胸部 X 線写真および胸部 CT で浸潤影, 空洞の拡大, 空洞壁・胸膜の肥厚像, 空洞内部の鏡面像などを呈する. CRP は上昇することが多い. 抗アスペルギルス沈降抗体は陽性のことが多い. アスペルギルスガラクトマンナン抗原, および β -D-グルカンは診断の決め手とはならない.
- ・原因微生物: *A. fumigatus* が多い. non-fumigatus *Aspergillus* による CPPA も少なくない.

—推奨される治療薬—

国内の臨床試験では, MCFG 治療群と VRCZ 治療群の比較で, 治療の有効性には差はなかったが, 安全性の面で MCFG 治療群が優れていたとする報告¹⁷⁵⁾がある. また, MCFG と CPFG の治療成績に差がなかったとする臨床試験¹⁷⁶⁾がある. 発熱や血痰など, 症状の強い時期はこれらの注射薬を用いて治療を開始することが望ましい. その後, 状態が安定すれば経口薬への切り替えを考慮する. 現時点では治療終了の明確な基準は定まっていない.

(1) 初期治療

◇第一選択

- MCFG 点滴静注 1 回 150~300mg・1 日 1 回
- CPFG 点滴静注 1 回 70mg・1 日 1 回 1 日目のみ (loading dose), 2 日目以降は 1 回 50mg・1 日 1 回
- VRCZ 点滴静注 1 回 6.0mg/kg・1 日 2 回 1 日目のみ (loading dose), 2 日目以降は 1 回 3.0~4.0mg/kg・1 日 2 回

◇第二選択

- ITCZ 点滴静注 1 回 200mg・1 日 2 回 2 日間のみ (loading dose), その後 1 回 200mg・1 日 1 回 3 日目から 14 日目まで. さらに治療を継続する場合は, 維持療法の項を参照
- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5~5.0mg/kg・1 日 1 回

(2) 維持療法

◇第一選択

- ITCZ 内用液経口 1 回 20mL (ITCZ として 200mg)・1 日 1 回空腹時投与
- (ITCZ 注から切り替えの場合) ITCZ カプセル経口 1 回 200mg・1 日 2 回食直後投与

- (ITCZ 注以外から切り替えの場合、または状態が良い場合) ITCZ カプセル経口 1 回 200mg・1 日 1 回食直後投与
- VRCZ 錠
 - ・(体重 40kg 以上の場合) 経口 1 回 300mg・1 日 2 回 1 日目 (loading dose) 2 日目以降は 1 回 150mg または 200mg・1 日 2 回食間投与
 - ・(体重 40kg 未満の場合) 経口 1 回 150mg・1 日 2 回 1 日目 (loading dose), 2 日目以降は 1 回 100mg・1 日 2 回食間投与

c. 肺アスペルギローマ

—Executive summary—

- ・治療の目的は咯血の予防あるいは治療である。症状のない場合は、無治療で経過を見る場合もある。
- ・根治的治療は外科的切除が原則である¹⁷⁷⁾。
- ・治療の必要があれば年齢、肺機能、肺の破壊や胸膜癒着の程度などを総合的に評価し、可能であれば外科的切除を考慮する。
- ・外科的切除が不可能と判断された場合、必要に応じて抗真菌療法を行う。
- ・ITCZ や VRCZ の内服による治療を推奨する (BIII)。

—解説—

【疾患の特徴】

- ・自他覚症状：陳旧性肺結核、肺嚢胞、気管支拡張症など、既存の空洞を有する宿主に発症する。無症状の場合もあるが、咯痰、血痰・咯血の症状を示すこともある。
- ・検査所見：胸部 X 線写真および胸部 CT で空洞と内部の真菌球、空洞壁や胸膜の肥厚像などを呈する。抗アスペルギルス沈降抗体陽性となる。炎症反応の亢進を認める場合もある。
- ・原因微生物：*A. fumigatus* が多い。
- ・外科的切除の難易度から simple aspergilloma と complex aspergilloma に分類する事もある。前者は嚢胞など壁の薄い病巣内にアスペルギローマを形成しており、周辺に副病変のないものを指す。一方、後者は陳旧性肺結核や気管支拡張症など、肺の既存構造が強く破壊されてできた空洞内にアスペルギローマが形成されたもので、空洞周辺にも強い破壊性病変や胸膜癒着が認められるものを呼ぶ。

—推奨される治療薬—

第一選択すべき治療は外科的切除である。外科的切除が不可能な場合に内科的治療を考慮する。

アスペルギローマの治療では通常、経口薬が選択される。十分なエビデンスはないが、ITCZ カプセルや内用液、VRCZ 錠が用いられる。

- ITCZ カプセル経口 1 回 200mg・1 日 1 回食直後投与
- ITCZ 内用液経口 1 回 20mL (ITCZ として 200mg)・1 日 1 回空腹時投与
- VRCZ 錠
 - ・(体重 40kg 以上の場合) 経口 1 回 300mg・1 日 2 回 1 日目 (loading dose) 2 日目以降は 1 回 150mg または 200mg・1 日 2 回食間投与
 - ・(体重 40kg 未満の場合) 経口 1 回 150mg・1 日 2 回 1 日目 (loading dose), 2 日目以降は 1 回 100mg・1 日 2 回食間投与

d. 原発性肺クリプトコックス症

—Executive summary—

- ・基礎疾患のない症例の肺クリプトコックス症の治療について前向きに明確な検討をした報告はない。
- ・FLCZ の経口薬を推奨する¹⁷⁸⁾ (AII)。
- ・ITCZ カプセル、内用液、VRCZ 錠も使用可能である (BIII)。

- ・重症の場合は基礎疾患のある場合に準ずる (BIV)。
- ・クリプトコックスグルクロノキシロマンナン抗原は本症の診断には有用であるが、治療効果の評価や治療終了の目安には使用できない。
- ・中枢神経系への炎症波及の有無を確認するために、明らかな髄膜刺激徴候が確認されなくとも髄液でもグルクロノキシロマンナン抗原やクリプトコックス菌体の検出を試みるべきである (BIII)。
- ・髄膜炎があった場合、L-AMB などの AMPH-B 製剤と 5-FC を用いた初期治療を 2 週間以上、その後 FLCZ や F-FLCZ で治療を継続する。
- ・国内でも *Cryptococcus gattii* 感染症の報告もあり、可能な限り原因真菌の分離・同定に努めるべきである。

—解説—

【疾患の特徴】

- ・自覚症状：無症状のことも多く、健康診断で発見されることが少なくない。
- ・検査所見：胸部 X 線写真、胸部 CT で、単発もしくは多発する結節影、浸潤影を認める。
- ・内部に空洞を伴うことも多い。炎症反応は亢進しないことが多いが、グルクロノキシロマンナン抗原が陽性となる。
- ・原因微生物：*Cryptococcus neoformans* による。近年、カナダのバンクーバーや米国西海岸北部で *C. gattii* による感染症の報告もあり、注意が必要である。
- ・*C. gattii* は熱帯から亜熱帯を中心に分布し、ヒトへの感染は稀とされていた。しかし、1999 年以降、北米太平洋沿岸で *C. gattii* による感染症例の報告が相次いでいる。健常者にも発生し、致死率も高いことが報告されている。

—推奨される治療薬—

肺クリプトコックス症に関する十分なエビデンスはないが、基礎疾患がなく、患者の状態が安定している場合は、*Cryptococcus* に対して一般に良好な活性を有する FLCZ 錠を選択することが多い。これ以外のアゾール系薬も選択可能である。

☆第一選択

- ・FLCZ 錠経口 1 回 400～800mg・1 日 1 回 2 日間のみ (loading dose)、その後 1 回 200～400mg・1 日 1 回

☆第二選択

- ・ITCZ カプセル経口 1 回 200mg・1 日 1 回食直後投与
- ・ITCZ 内用液経口 1 回 20mL (ITCZ として 200mg)・1 日 1 回空腹時投与
- ・VRCZ 錠
- ・(体重 40kg 以上の場合) 経口 1 回 300mg・1 日 2 回 1 日目 (loading dose)、2 日目以降は 1 回 150mg または 200mg・1 日 2 回食間投与
- ・(体重 40kg 未満の場合) 経口 1 回 150mg・1 日 2 回 1 日目 (loading dose)、2 日目以降は 1 回 100mg・1 日 2 回食間投与

e. 肺クリプトコックス症—基礎疾患 (非 HIV 感染) のある場合—

—Executive summary—

- ・F-FLCZ 注による初期治療を推奨する¹⁷⁹⁾ (AIII)。
- ・ITCZ 注、VRCZ 注も使用可能である (BIII)。
- ・重症例では L-AMB+5-FC による治療を推奨する¹⁷⁹⁾ (AIII)。
- ・クリプトコックス抗原は診断には有用であるが、治療効果の評価や治療終了の目安には使用できない。
- ・中枢神経系への炎症波及の有無を確認するために、明らかな髄膜刺激徴候が確認されなくとも髄液でもクリプトコックスグルクロノキシロマンナン抗原やクリプトコックス菌体の検出を試みるべきである (BIII)。
- ・髄膜炎があった場合、L-AMB などの AMPH-B 製剤と 5-FC を用いた初期治療を 2 週間以上、その後 FLCZ や F-FLCZ で治療を継続する。

—解説—

【疾患の特徴】

- ・ 自他覚症状：悪性腫瘍，腎不全，ステロイド，免疫抑制薬投与中の宿主や AIDS 患者に日和見感染症として発症する．原発性肺クリプトコックス症に比して，本症の症状は強く，発熱，全身倦怠感，咳嗽，喀痰，血痰，呼吸困難，胸痛などを呈することがある．
- ・ 検査所見：胸部 X 線写真，胸部 CT で，単発もしくは多発する結節影，浸潤影を認める．内部に空洞を伴うことも多い．クリプトコックスグルクロノキシロマンナン抗原が陽性となる．
- ・ 原因微生物：C. neoformans による．
- ・ 特殊病態：AIDS 患者に発症した場合は，ごく早期に全身性感染症へと進展し，特に髄膜脳炎を合併しやすいため，クリプトコックス脳髄膜炎に準じた治療を行う．

—推奨される治療薬—

基礎疾患を有する宿主に発症した肺クリプトコックス症は，原発性に比して重症の場合が多い．十分なエビデンスはないが，活性を有するアゾール系薬を初期治療に用いる．アゾール系薬が使用できない場合や，臨床効果が十分に得られない場合は L-AMB と 5-FC の併用を考慮する．

◇ 第一選択

- F-FLCZ 点滴静注 1 回 800mg・1 日 1 回 2 日間のみ (loading dose)，その後 1 回 400mg・1 日 1 回
- ITCZ 点滴静注 1 回 200mg・1 日 2 回 2 日間のみ (loading dose)，その後 1 回 200mg・1 日 1 回 3 日目から 14 日目まで．さらに治療を継続する場合は，ITCZ カプセル経口 1 回 200mg・1 日 2 回食直後投与，または，ITCZ 内用液経口 1 回 20mL (ITCZ として 200mg)・1 日 1 回空腹時投与
- VRCZ 点滴静注 1 回 6.0mg/kg・1 日 2 回 1 日目のみ (loading dose)，2 日目以降は 1 回 3.0～4.0mg/kg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5～6.0mg/kg・1 日 1 回 + 5-FC 錠経口 1 回 25mg/kg・1 日 4 回

f. 肺接合菌症

—Executive summary—

- ・ 本症を疑った場合は可能な限り早期から有効な抗真菌薬を投与する (A)．
- ・ アゾール系薬を使用中にブレイクスルー感染症として発症することがある (BII)．
- ・ 高用量 L-AMB による治療を推奨する¹⁸⁰⁾ (AII)．
- ・ 限局した病変であれば外科的切除を考慮する．
- ・ 鉄キレート薬と L-AMB の併用は推奨しない¹⁸¹⁾ (AI)．

—解説—

【疾患の特徴】

- ・ 自他覚症状：重症糖尿病，臓器移植後，造血幹細胞移植後，好中球減少症，および悪性腫瘍の患者などに日和見感染症として発症する．急速に増悪し，予後は不良である．剖検で確定診断に至る症例も経験される．発熱，呼吸困難，血痰・咯血を認めることが多い．
- ・ 検査所見：胸部 CT での浸潤影，結節影 (± halo sign)，air crescent sign を呈する．reversed halo sign を認める症例もある．血清診断法を応用することはできない．
- ・ 原因微生物：ムーコル目，ムーコル科 (Mucoraceae) の 4 属，Rhizopus, Rhizomucor, Mucor, Absidia によるものが多い．最も多いとされるのは Rhizopus oryzae である．近年では Cunninghamella 属による感染症の増加も指摘されている．
- ・ 特殊病態：肺に主病巣を形成するもの以外に，鼻脳型接合菌症，皮膚接合菌症，播種性接合菌症がある．

—推奨される治療薬—

現在、国内の臨床現場では使用可能な抗真菌薬のうち、接合菌に臨床的有用性を期待できる薬剤は AMPH 製剤のみである。可能な限り早期に高用量での治療開始が求められるので、d-AMPH ではなく L-AMB が推奨される。

- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5～5.0mg/kg・1 日 1 回

—抗真菌薬の主な注意点—

① VRCZ

視覚異常、肝機能障害、神経・精神的有害事象などに注意。

RFP, RFB, エファビレンツ, リトナビル, カルバマゼピン, 長時間作用型バルビツール酸誘導体, ピモジド, 硫酸キニジン, シサプリド, 麦角アルカロイド, トリアゾラムなどは併用禁忌。妊婦への投与も禁忌（注射薬のみ）。Ccr 30mL/分未満の患者では、原則禁忌。

血中濃度にばらつきを生じやすいので TDM を行う。軽度～中等度の肝機能低下がある患者では、用量の調節を行う。

② ITCZ

肝障害、うっ血性心不全などに注意。

ピモジド, キニジン, ベプリジル, シンバスタチン, トリアゾラム, アゼルニジピン, エルゴタミン, ニソルジピン, ジヒドロエルゴタミン, バルデナフィル, エブレレノン, プロナンセリン, シルデナフィル, タダラフィル, アリスキレン, ダビガトラン, リバーロキサバンなどは併用禁忌。重篤な肝疾患, 妊婦（注射薬のみ）。Ccr 30mL/分未満の患者では禁忌。

③ FLCZ

肝障害, QT 延長などに注意。

トリアゾラム, エルゴタミン, ジヒドロエルゴタミン, キニジン, ピモジドは併用禁忌。妊婦への投与も禁忌。

④ F-FLCZ

トリアゾラム, エルゴタミン, ジヒドロエルゴタミン, キニジン, ピモジドは併用禁忌。妊婦への投与も禁忌。

⑤ L-AMB

腎障害, 低カリウム血症, 発熱などの有害事象に注意。

白血球輸注中には本薬は使用禁忌。

⑥ CPFPG

一般に安全性は高いが、肝障害に注意。

シクロスポリン, タクロリムス, RFP, エファビレンツ, ネビラピン, フェニトイン, デキサメサゾン, カルバマゼピンは併用注意。

⑦ MCFG

一般に安全性は高いが、肝障害に注意。

⑧ 5-FC

食欲不振, 骨髄障害などに注意。

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤は併用禁忌。テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤中止後も 7 日以内は併用しない。妊婦への投与も禁忌。

g. ニューモシスチス (*Pneumocystis jiroveci*) 肺炎 (PCP)

—Executive summary—

- ・ ST 合剤による初期治療を推奨する¹⁸²⁾ (AI)。
- ・ ST 合剤が使用できない場合にはペンタミジン, アトバコンによる治療を推奨する (AI)。
- ・ room air で PaO₂ 70mmHg 未満, または A-aDO₂ 35mmHg を上回る呼吸不全を認める HIV 感染症例では、補助療法として副腎皮質ホルモン薬の投与を推奨する¹⁸³⁾ (AI)。
- ・ HIV 感染のない場合でも, room air で PaO₂ 70mmHg 未満, または A-aDO₂ 35mmHg を上回る呼吸不全を認める症例では、補助療法として副腎皮質ホルモン薬の投与を推奨する (AIII)。

—解説—

【疾患の特徴】

- ・ 自覚症状：ステロイドや免疫抑制薬を長期間使用中の患者や HIV 感染者に日和見感染症として発症する。発熱、乾性咳嗽、呼吸困難を 3 主徴とする。HIV 感染者の PCP では、非 HIV 感染者の PCP と比較して、発症様式は緩徐であることが特徴とされる。また、HIV 感染者では発熱や低酸素血症も比較的軽度、死亡率も低いことが知られている。
- ・ 検査所見：胸部 X 線写真や胸部 CT で肺門を中心に両側に拡がるびまん性スリガラス陰影が典型的である。CT では地図状に拡がるスリガラス陰影が認められることがある。その他、多発性結節、多発性嚢胞など多彩な陰影を呈する。CRP、LDH、KL-6、(1→3)- β -D-グルカンなどが上昇する。喀痰や BALF の Diff-Quick 染色や Grocott 染色で菌体を確認することで診断が確定する。

—推奨される治療薬—

PCP 治療のゴールドスタンダードは ST 合剤である。しかし、その副作用のために治療を中断しなければならない症例も少なくなかった。近年わが国でも、アトバコンが第二選択薬として使用可能になった。軽症の PCP 患者に対し、アトバコン錠剤は ST 合剤と同程度の有効性を示した。中等症の PCP 患者に対しては ST 合剤の有効性が高かったが、統計的有意差を示すには被験者数が少なかったとされる。また、投与中止に至った有害事象の発現率は、ST 合剤に比べアトバコンの方が低く、忍容性が高いことが示された¹⁸⁴⁾。

☆第一選択

HIV 症例では 21 日間、非 HIV 症例では 14 日間を目安に投与する。トリメトプリムとして 1 日 15~20mg/kg を目安とする。

- ST 合剤 経口 1 回 3~4 錠・1 日 3 回
- ST 合剤 点滴静注トリメトプリムとして 1 回 240~320mg・1 日 3 回 1~2 時間かけて点滴静注

☆第二選択

- ペンタミジン 点滴静注 1 回 4mg/kg・1 日 1 回 1~2 時間かけて点滴静注
- アトバコン内用懸濁液 1 回 5mL (アトバコンとして 750mg)・1 日 2 回 21 日間、食後に経口投与する。

※補助療法

room air で PaO₂ 70mmHg 未満、または A-aDO₂ 35mmHg を上回る症例では当初から副腎皮質ホルモン薬を併用する。但し、症状に応じて早期に減量・中止も可。呼吸状態が極めて不良の場合にはパルス療法も考慮。

プレドニゾロン 1~5 日目：経口 1 回 30~40mg・1 日 2 回
6~10 日目：経口 1 回 15~20mg・1 日 2 回
11~21 日目：経口 1 回 7.5~10mg・1 日 2 回

—各薬剤の主な注意点—

① ST 合剤 (バクタ配合錠)

発熱、発疹、消化器症状、肝障害、腎障害、血液障害などに注意。

メトトレキサート、スルファドキシム・ピリメタミン、ジアフェニルスルホン、スルホニルアミド系・スルホニルウレア系経口糖尿病用剤、ワルファリン、フェニトイン、シクロスポリン、ジドブジン、ジゴキシン、三環系抗うつ薬、ラミブジンなどで相互作用がみられる。

新生児、低出生体重児、妊婦、G-6-PD 欠乏症の患者への投与は禁忌。腎機能障害のある患者では減量を考慮する。

② ペンタミジン

低血糖、低血圧、腎障害、味覚障害、舌・口唇のしびれ、心室性不整脈、発疹、発熱などの副作用に注意。ザルシタピン、PFA、アミオダロンは併用禁忌。

③ アトバコン

悪心・嘔吐、発疹、下痢などに注意。重度の腎機能障害や肝機能障害を有する患者は慎重に投与する。RFP、RFB、テトラサイクリン、メトクロプラミド、ジドブジン、アセトアミノフェン、ペンゾジアゼピン系薬剤、アシクロビル、オピオイド系鎮痛薬、セファロスポリン系抗生物質、止しゃ薬及び緩下剤、インジナビルなどの相

相互作用に注意.

h. サイトメガロウイルス (cytomegalovirus, CMV) 肺炎

—Executive summary—

- ・移植領域では CMV 抗原血症検査をモニタリングし、GCV による先制治療を行う。
- ・vGCV, PFA による先制治療も GCV と同様の有効性がある。
- ・CMV 肺炎と診断されれば、直ちに GCV による治療を開始する¹⁸⁵⁾ (AII)。
- ・vGCV, PFA は GCV の代替薬となる^{186, 187)} (BII)。
- ・抗ウイルス薬と高用量免疫グロブリンの併用が推奨される¹⁸⁸⁾ (AIII)。

—解説—

【疾患の特徴】

- ・自覚所見：多くの健常人は幼少期に CMV に初感染した後潜伏感染の状態が続くが、細胞性免疫不全に陥った場合、発症し重症化する。造血幹細胞移植後、臓器移植後、AIDS 患者などに発症することが多い。発熱、全身倦怠感、乾性咳嗽、呼吸困難、頻呼吸などの症状を呈する。
- ・検査所見：胸部 X 線写真、および胸部 CT で肺門を中心に両側に拡がる淡いスリガラス陰影が典型的である。CT では小粒状影、小葉間隔壁の肥厚が認められることがある。初期には約 1/3 の症例で胸部 X 線写真上、異常陰影を呈さないで注意が必要である。白血球減少、血小板減少、異型リンパ球、低酸素血症などが認められる。病理組織で owl's eye (フクロウの目) と呼ばれる封入体細胞を証明することで診断は確定するが、臨床診断にはアンチゲネミア法が広く用いられる。
- ・移植など重度の免疫抑制患者では、empiric therapy が必要なこともある。
- ・特殊病態：網膜炎、胃腸炎、肝炎、脳炎などを呈することもある。ニューモシスチス肺炎など、他の日和見感染症を合併することがある。

—推奨される抗菌薬—

CMV 肺炎治療の第一選択薬は使用経験の多い GCV である。PFA は AIDS 患者の CMV 感染症で用いられてきたが、造血幹細胞移植後の患者での使用経験は限られている。

(1) 初期投与

◇ 第一選択

- ・GCV 点滴静注 1 回 5mg/kg (1 時間以上かけて)・12 時間ごと 2~3 週間
+ 抗 CMV 高力価ガンマグロブリン点滴静注 1 回 2.5~5g・1 日 1 回 最初の 3 日間

◇ 第二選択

- ・PFA 点滴静注 1 回 60mg/kg (1 時間以上かけて)・1 日 3 回 8 時間ごと 2~3 週間以上
+ 抗 CMV 高力価ガンマグロブリン点滴静注 1 回 2.5~5g・1 日 1 回 最初の 3 日間
または、
- ・PFA 点滴静注 1 回 90mg/kg (2 時間以上かけて)・1 日 2 回 12 時間ごと 2~3 週間以上
+ 抗 CMV 高力価ガンマグロブリン点滴静注 1 回 2.5~5g・1 日 1 回 最初の 3 日間

(2) 維持投与

◇ 第一選択

- ・GCV 点滴静注 1 回 5mg/kg (1 時間以上かけて)・1 日 1 回 週に 7 日
または、
 - ・GCV 点滴静注 1 回 6mg/kg (1 時間以上かけて)・1 日 1 回 週に 5 日
- ※臨床症状の消失と CMV 抗原血症検査 2 回連続陰性を確認して終了

◇ 第二選択

- ・PFA 点滴静注 1 回 90~120mg/kg (2 時間以上かけて)・1 日 1 回
(国内の日常診療では、維持療法として 120mg/kg 1 日 1 回投与の経験は少なく、1 回用量は 120mg/kg を超えないこと。120mg/kg 投与の際は、60mg/kg の 1 日 2 回投与が一般的である)

※臨床症状の消失と CMV 抗原血症検査 2 回連続陰性を確認して終了

—各薬剤の主な注意点—

① GCV

重篤な白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれることがある。また，動物実験において一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されている。ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがある。動物実験において，催奇形性，変異原性及び発がん性のあることが報告されている。腎機能低下時には用量の調節が必要。

好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満等，著しい骨髄抑制が認められる患者，妊婦では禁忌。

ジダノシン，ジドブジン，IPM/CS，骨髄抑制作用および腎機能障害作用のある薬剤，ザルシタビン，ST 合剤，シクロスポリン，プロベネシド，ミコフェノール酸モフェチルなどで相互作用あり。

② VGCV

GCV のプロドラッグである。

③ PFA

急性腎不全，ショック，心不全，血栓性静脈炎，痙攣などに注意。

腎機能に応じて用量調節が必要。ペンタミジンは併用禁忌。Ccr $0.4\text{mL}/\text{分}/\text{kg}$ 未満の患者には禁忌。

Ⅲ. 肺炎（小児）

A) 市中肺炎

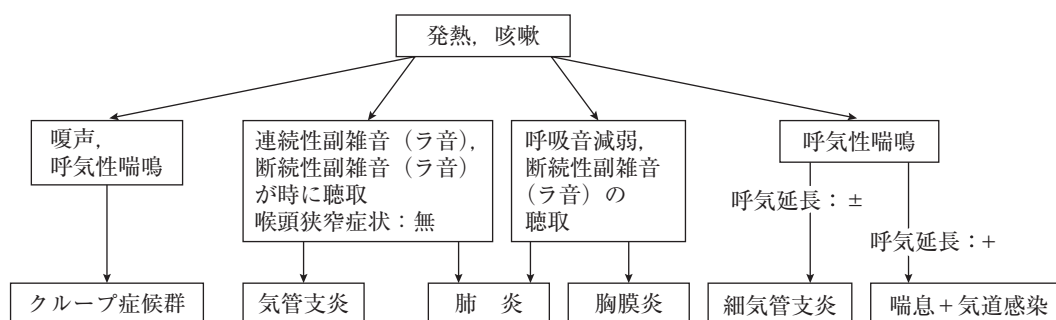
—Executive summary—

小児の市中肺炎の治療は、年齢と重症度を考慮し抗菌薬の選択を行う。抗微生物薬は、原則1剤を選択する（BII）。

—解説—

【疾患の特徴と分類】

肺炎の定義は発熱、鼻汁、咽頭痛、咳嗽などの急性呼吸器感染症症状を伴い、胸部 X 線写真や CT などの画像検査において肺に急性に新たな浸潤影が認められるものとする¹⁸⁹⁾。しばしば肺炎では胸部聴診所見において副雑音や呼吸音の減弱を聴取する。呼吸器感染症の大部分は、発熱、咳嗽を主訴として来院するが、症状および身体所見によって気道の病変部位を推定する（図3）¹⁸⁹⁾。胸部所見のほか、多呼吸、鼻翼呼吸、陥没呼吸、肩呼吸、起坐呼吸、呻吟、チアノーゼなど呼吸困難徴候の有無のチェックは必須である。抗微生物薬の投与の有無および抗微生物薬の選択などを考慮するために原因微生物によって、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、非定型肺炎と大まかに分類されている¹⁸⁹⁾。

図3 主な小児呼吸器感染症の鑑別法¹⁸⁹⁾

【原因微生物の種類と頻度】

小児市中肺炎の原因微生物は、年齢によって異なる。日本の洗浄喀痰培養に基づく原因微生物検索データでは、2歳未満には細菌性肺炎とウイルス性肺炎が多く、2～6歳では細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、および非定型肺炎が同程度に見られ、6歳以上では非定型肺炎が最も多くなる¹⁸⁹⁾（図4）。細菌性肺炎では、無莢膜型 *Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* の関与が同程度に見られる。ウイルスとの混合感染はしばしば認められる。欧米では洗浄喀痰培養を行っていないため原因微生物データが不十分であるが、総説では同様の報告がある¹⁹¹⁾（表11）¹⁸⁹⁾。小児では、原因微生物の検索は容易ではない。原因微生物の検索不可能な施設では、後述する原因微生物の統計学的頻度に基づいて治療を行わざるを得ないが、検索可能な施設では、可能な限り原因検索を行う。

【抗微生物薬療法の原則】

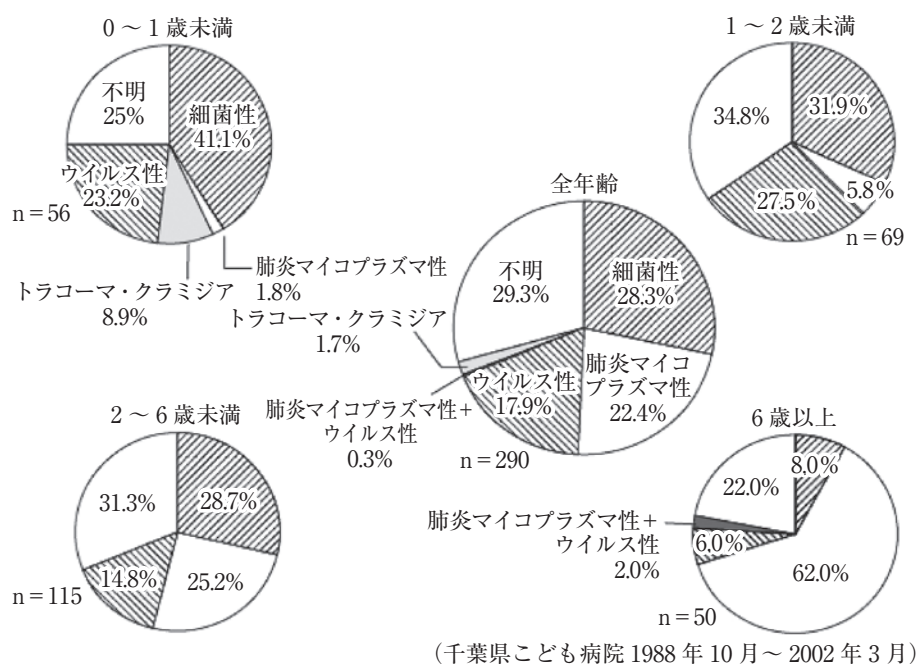
的確に原因微生物を予想し、適切な抗微生物薬と投与法を選択することにより治療の有効性を高めることが重要である。抗微生物薬の適応は、年齢、重症度、臨床症状、身体所見、検査所見、X線所見などを参考にして、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、非定型肺炎かを鑑別し総合的に判断する¹⁸⁹⁾。抗微生物薬は、原則1剤を選択する。肺炎の原因微生物判明時には、薬剤感受性や薬物動態を考慮し de-escalation して抗微生物薬を選択する。

【臨床症状、身体所見】

湿性咳嗽や多呼吸は細菌性肺炎に多く、努力性呼吸のない症例はマイコプラズマ肺炎に多い^{191, 192)}。聴診所見では、各群とも断続性副雑音（ラ音）が主体であったが、マイコプラズマ肺炎では聴診所見の乏しい例が他群に比して有意に多かった。肺炎クラミジア肺炎では発熱が軽く、咳嗽が遷延する傾向を認める。このように臨床症状と身体所見は、原因微生物によって特徴は認めるが、個々の症例で臨床症状と身体所見だけで原因微生物を特定することは難しい¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾。

【検査所見】

細菌性肺炎とウイルス性肺炎の入院時検査所見は、白血球数、CRP 値、赤沈値がいずれも両群間で有意差（ $p < 0.01$ ）はあるものの、約 1/3 の症例でオーバーラップした測定値を示す¹⁹⁵⁾（図5）。つまり、白血球数、CRP 値、赤

図4 小児市中肺炎の年齢別原因微生物¹⁹⁰⁾

(千葉県こども病院 1988 年 10 月～2002 年 3 月)

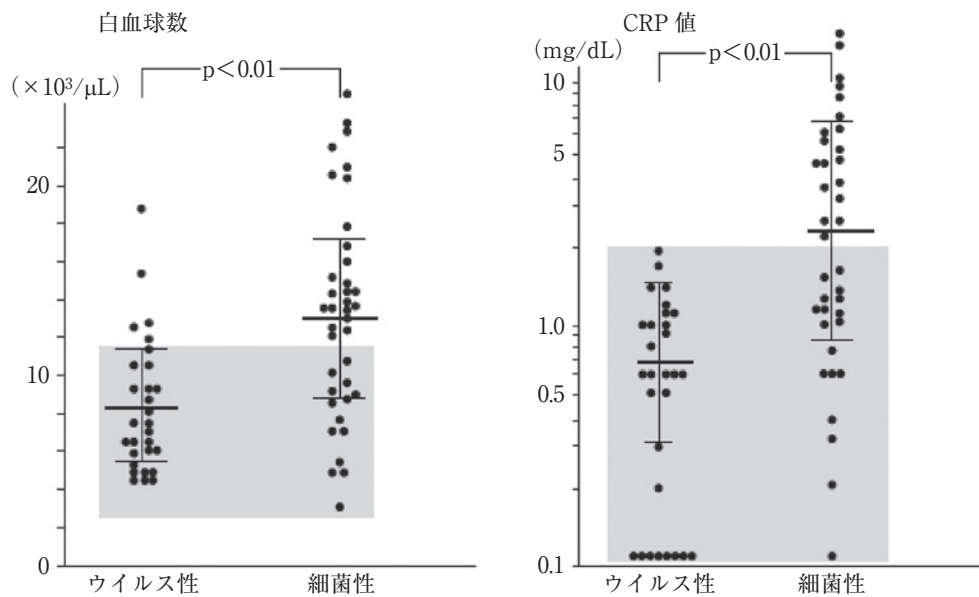
表 11 小児肺炎原因微生物の年齢分布¹⁸⁹⁾

生直後～生後 20 日	B 群連鎖球菌 グラム陰性腸内細菌 サイトメガロウイルス リステリア菌
3 週～3 カ月	トラコーマ・クラミジア RS ウイルス パラインフルエンザウイルス 3 肺炎球菌 百日咳菌 黄色ブドウ球菌
4 か月～4 歳	RS ウイルス パラインフルエンザウイルス インフルエンザウイルス アデノウイルス ライノウイルス 肺炎球菌 インフルエンザ菌 肺炎マイコプラズマ 結核菌
5 ～15 歳	肺炎マイコプラズマ 肺炎クラミジア 肺炎球菌 結核菌

沈値の炎症反応では，細菌性肺炎とウイルス性肺炎を明確に鑑別できない．マイコプラズマ肺炎の特徴は，CRP 値，赤沈値の亢進はあるものの白血球数が正常ないし若干減少する症例が多い．また，マイコプラズマ肺炎とウイルス性肺炎との一般検査値での鑑別は困難である¹⁹⁶⁾．

【胸部 X 線像】

胸部 X 線像は，原因微生物によってある程度特徴は認めるが，個々の症例で原因微生物を特定することは困難である¹⁹⁷⁾．

図5 小児肺炎の入院時炎症反応¹⁹⁶⁾表12 小児市中肺炎の重症度分類¹⁸⁹⁾

	軽症	中等症	重症
全身状態	良好		不良
チアノーゼ	なし		あり
呼吸数 ^{*1}	正常		多呼吸
努力呼吸（呻吟、鼻翼呼吸、陥没呼吸）	なし		あり
胸部 X 線での陰影	一側肺の 1/3 以下		一側肺の 2/3 以上
胸水	なし		あり
SpO ₂	>96%		<90% ^{*2}
循環不全	なし		あり ^{*2}
人工呼吸管理	不要		必要 ^{*2}
判定基準	上記すべてを満たす		軽症でも重症でもない場合 ^{*2} ：いずれか一つを満たす

^{*1}：年齢別呼吸数（回/分）：新生児<60 乳児<50 幼児<40 学童<30

表13 小児市中肺炎の入院の目安¹⁸⁹⁾

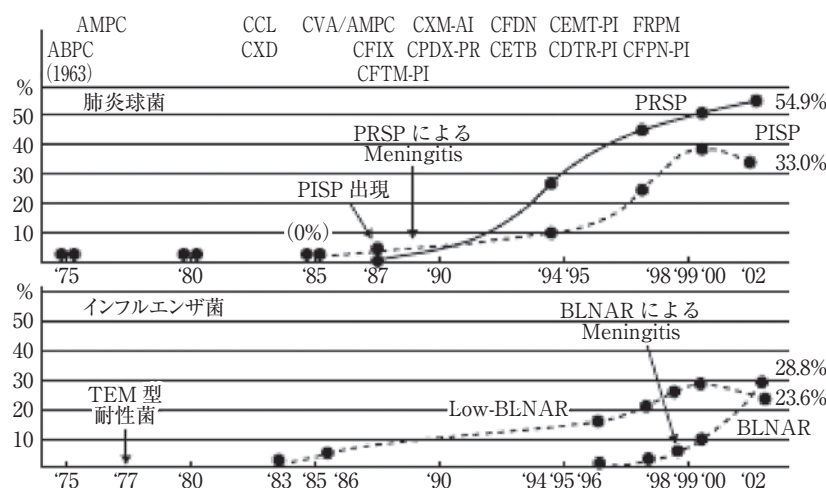
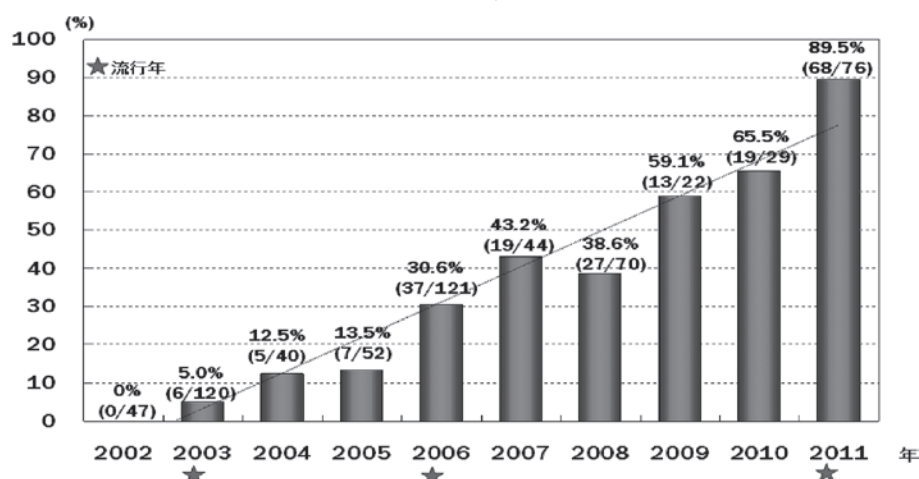
1. 重症度分類で中等症以上
2. 1歳未満
3. 治療薬の内服ができない
4. 経口抗菌薬治療で改善が認められない
5. 基礎疾患がある
6. 脱水が認められる
7. 軽症でも主治医が入院を必要と考えた場合

【重症度分類】

治療を外来あるいは入院で行うか、抗微生物薬が必要かどうか、必要であれば抗微生物薬を経口または経静脈的に行うかなどを判断する上で、肺炎の重症度を判定することは重要である。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011の重症度分類を示す¹⁸⁹⁾（表12）が、国内外で小児肺炎の重症度分類のコンセンサスは得られていない。今後の検討課題の一つである。

【外来・入院治療の判断の目安】

重症度分類で軽症例は外来治療、軽症でも脱水を伴うものは入院治療を行うことを原則とする。さらに、外来治療で症状の改善傾向がないときや社会的適応も考慮して、入院を決定する必要がある¹⁸⁹⁾（表13）。

図6 呼吸器感染症由来の *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の耐性菌の増加¹⁹⁹⁾図7 マクロライド耐性 *M. pneumoniae* の増加¹⁸⁹⁾

【初期抗微生物薬療法の考え方】

肺炎の小児を診察したとき、多くの場合、原因微生物がまだ特定できない状態で治療を開始しなければならない。初期抗微生物薬療法を考える際に重要な因子について述べる。肺炎の重症度および原因微生物を考慮した empiric therapy が基本である。

- ・年齢と重症度によって原因微生物が異なるので、年齢と重症度を考慮して抗微生物薬の必要性和抗微生物薬の選択を行う。さらに、臨床症状、身体所見、検査所見、X線所見などを参考にして、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎、非定型肺炎かを鑑別し総合的に判断する¹⁸⁹⁾。
- ・近年、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* など肺炎の原因微生物の薬剤耐性株が増加してきた¹⁹⁸⁻²⁰¹⁾ (図6, 7)^{189, 199)}。肺炎の治療には耐性微生物を考慮した抗微生物薬療法が重要である。
- ・細菌性肺炎が疑われる場合、*S. pneumoniae* が最も病原性が強いので、*S. pneumoniae* をカバーできる抗微生物薬療法を考慮する必要がある。*S. pneumoniae* 肺炎の治療に関しては、従来髄膜炎治療を想定した耐性基準が設けられてきたが、2008年1月に米国臨床検査標準化委員会 (CLSI) の *S. pneumoniae* 薬剤感受性判定基準が改訂され、髄膜炎以外では、PCG-MIC および AMPC-MIC 2μg/mL までは感受性と規定された (図8)²⁰³⁾。現在原因微生物として分離される *S. pneumoniae* の感受性はほとんど PCG-MIC 2μg/mL 以下である。つまり、現在でも *S. pneumoniae* に関して呼吸器感染症ではあまり耐性が問題にならないことになる。常用量の合成ペニシリン系薬 (AMPC, ABPC) で対応可能である。
- ・*H. influenzae* 肺炎の治療に関しては、米国臨床検査標準化委員会 (CLSI) のインフルエンザ菌の ABPC 耐性の基

図8 米国臨床検査標準化委員会（CLSI）の肺炎球菌薬剤感受性基準の変化²⁰³⁾

抗菌薬		PSSP	PISP	PRSP
PCG		≤0.06	0.12 ~ 1	≥2

↓

PCG	経静脈 (髄膜炎)	≤0.06		≥0.12
PCG	経静脈 (髄膜炎以外)	≤2	4	≥8
AMPC		≤2	4	≥8

(CLSI January 2008)
(μg/mL)

表14 小児マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方²¹¹⁾

- 急性期の血清抗体価陽性所見のみでは、肺炎マイコプラズマ感染症の診断が困難な場合も多いため、急性期の確定診断には、肺炎マイコプラズマ核酸同定検査（LAMP法）を実施することが望ましい。
- マイコプラズマ肺炎治療の第一選択薬に、マクロライド系薬が推奨される。
- マクロライド系薬の効果は、投与後2～3日以内の解熱で概ね評価できる。
- マクロライド系薬が無効の肺炎には、使用する必要があると判断される場合は、トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系薬の投与を考慮する。ただし、8歳未満には、テトラサイクリン系薬剤は原則禁忌である。
- これらの抗微生物薬の投与期間は、それぞれの薬剤で推奨されている期間を遵守する。
- 重篤な肺炎症例には、ステロイドの全身投与が考慮される。ただし、安易なステロイド投与は控えるべきである。

準は、微量液体希釈法にて1μg/mL以下は感性、2μg/mLは中間、4μg/mL以上は耐性と規定されている。

特に2μg/mLの中間感受性*H. influenzae*による急性気管支炎、肺炎はいずれも、AMPC内服、ABPC静注で対応可能である²⁰⁴⁾。最近、ABPC感受性の年毎の低下傾向^{198,200)}がさらに進み、4μg/mL以上のBLNARの割合が増加し、治療薬選択の面で問題になってきている。BLNARの関与が疑われる場合には、外来治療では高用量のAMPCあるいは新経口セフェム系が必要と考えられる²⁰⁸⁾。

今後増加傾向にあるBLNARに対する外来抗微生物薬の有効性については注意深く対応する必要がある。入院治療では感受性検査が判明するまでの3～4日間のABPC静注の臨床効果を見ると、約80%の症例が著効を示し、増悪例はなかった¹⁸⁹⁾。不応例や臨床効果の不十分な症例には、抗微生物薬の変更が必要になる。PIPC、CTX、CTRXが安定した抗菌力を有する。PIPCの小児気管支肺感染症の臨床効果を見ると、有効率95%で満足のいく結果が得られている²⁰⁵⁾。

- ・*M. catarrhalis*性肺炎の治療に関しては、*M. catarrhalis*はβ-ラクタマーゼを産生するが、臨床経過を検討するとAMPCは有効である^{205,206)}。*M. catarrhalis*の産生するβ-ラクタマーゼの酵素活性が低いことに起因している²⁰⁷⁾。
- ・マイコプラズマ肺炎の治療に関しては、近年のマクロライド耐性*M. pneumoniae*の増加²⁰²⁾を考慮する必要がある。わが国では2011年中頃より*M. pneumoniae*感染症が大流行し、その流行は2012年も続いている。この流行には、マクロライド耐性*M. pneumoniae*感染症も数多く含まれており、診断や治療に混乱が生じている^{209,210)}。平成25年2月19日時点での小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会と日本小児科学会予防接種・感染対策委員会の小児マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方を示す²¹¹⁾（表14）。

【効果判定および投与期間】

抗微生物薬の投与期間は、表15に示す²¹¹⁾。

市中肺炎に対する抗微生物薬の投与は、通常、3～7日間程度で十分であり、効果判定は2～3日後に行う。小児は、病状の進行が速いことが多く、最初の判定は年少児や重症例については、3日目よりも2日目に行う方がよい¹⁸⁹⁾。臨床症状や検査所見の改善を認めれば、抗微生物薬と薬剤感受性が判明するまでは、同じ抗微生物薬を継続する。抗微生物薬の投与期間について個々の症例で原因微生物や患者背景などの因子が異なるため、画一的な基準は困難である。また、*M. pneumoniae*や*Chlamydia pneumoniae*などでは増殖のスピードが遅いため、治療期間も長くなる（表15）。一般細菌では、おおむね解熱後3日を目安に抗微生物薬投与を中止することが可能である¹⁸⁹⁾。しかし、*Staphylococcus aureus*の肺炎ではさらなる期間の抗微生物薬投与が必要である。

【抗微生物薬無効時の対応】

肺炎に対する抗微生物薬の治療効果が認められない場合には、まず、肺炎の診断が正しいかを検証すべきである¹⁸⁹⁾。肺炎以外で肺炎様陰影を呈する疾患の可能性を検討する必要がある（表16）。それが否定できたら、予想した病原微生物が正しいか検討する。原因微生物が予想通りであれば耐性微生物の可能性を考慮する。新たな治療方針は慎重かつ迅速に立てるべきである。治療変更にもかかわらず、さらに増悪するような場合には再検討を行う。

表15 マイコプラズマ・クラミジア肺炎の治療に使用するおもな抗微生物薬の投与期間²¹¹⁾

抗菌薬	投与期間
エリスロマイシンエチルコハク酸エステル	14日
クラリスロマイシン	10日
アジスロマイシン	3日
トスフロキサシントシル酸塩水和物*	7～14日
ミノサイクリン	7～14日

*トスフロキサシントシル細粒小児用は、「肺炎」の適応はあるが、肺炎マイコプラズマは適応菌種に含まれていない。

表16 肺炎以外の要因による肺炎様陰影を示す病態¹⁸⁹⁾

①心不全、肺水腫
②肺腫瘍 転移性腫瘍：Wilms 腫瘍、骨肉腫、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫、リンパ腫など 胸部原発性腫瘍：肺芽腫、肺癌、神経芽細胞腫、奇形腫など
③先天性疾患：気管支閉鎖症、肺分画症、肺動静脈奇形など
④びまん性肺疾患：薬剤起因性肺炎、特発性間質性肺炎、過敏性肺臓炎、好酸球性肺炎、膠原病性肺病変など
⑤肺梗塞症
⑥肺胞蛋白症、肺ヘモジデロシス
⑦気管・気管支内異物
⑧放射線肺臓炎
⑨ARDS
⑩その他

—推奨される治療薬—

1. Empiric therapy

①生後2カ月～5歳

(1) 外来（軽症）

◇第一選択

1) 耐性菌リスクのない場合

- AMPC 経口1回10～15mg/kg・1日3回
- SBTPC 経口1回10mg/kg・1日3回
- CDTR-PI 経口1回3mg/kg・1日3回
- CFPN-PI 経口1回3mg/kg・1日3回
- CFTM-PI 経口1回3mg/kg・1日3回

2) 耐性菌感染が疑われる場合

i) 2歳以下 ii) 抗菌薬の前投与（2週間以内） iii) 中耳炎の合併 iv) 肺炎・中耳炎反復の既往

- AMPC 経口1回20～30mg/kg・1日3回
- CVA/AMPC（1：14製剤）経口1回48.2mg/kg・1日2回[†]
- CDTR-PI 経口1回6mg/kg・1日3回
- CFPN-PI 経口1回6mg/kg・1日3回[†]
- CFTM-PI 経口1回6mg/kg・1日3回

3) 2) の治療を過去に受けているにもかかわらず発症・再発・再燃したなどの場合

- TBPM-PI 経口1回4～6mg/kg・1日2回
- TFLX 経口1回6mg/kg・1日2回

◇第二選択

- AZM 経口1回10mg/kg・1日1回・3日間
- CAM 経口1回7.5mg/kg・1日2回

(2) 入院（中等症，一般病棟）

◇第一選択

- ABPC 静注または点滴静注1回50mg/kg・1日3回
- PIPC 静注または点滴静注1回50mg/kg・1日3回
- SBT/ABPC 静注または点滴静注1回75mg/kg・1日3回

※*M. pneumoniae* や *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae* 感染症が強く疑われるときはマクロライド系薬を併用
[用法・用量は「6歳以上—外来（軽症）」を参照]

◇ 第二選択

- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 25～60mg/kg・1 日 1～2 回 (50～60mg/kg/日)

(3) 入院 (重症, ICU)

- PAPM/BP 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3 回

※レジオネラ症が否定できない場合はマクロライド系薬を併用 [用法・用量は「6 歳以上—重症」を参照]

② 6 歳以上

(1) 外来 (軽症)

◇ 第一選択

- AZM 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回・3 日間
- CAM 経口 1 回 7.5mg/kg・1 日 2 回

◇ 第二選択

- AMPC 経口 1 回 10～15mg/kg・1 日 3 回
- SBTPC 経口 1 回 10mg/kg・1 日 3 回
- CDTR-PI 経口 1 回 3mg/kg・1 日 3 回
- CFPN-PI 経口 1 回 3mg/kg・1 日 3 回
- CFTM-PI 経口 1 回 3mg/kg・1 日 3 回
- MINO 経口 1 回 1～2mg/kg・1 日 2 回 (8 歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る)

(2) 入院 (中等症, 一般病棟)

◇ 第一選択

1) 細菌性肺炎が疑われる場合

- ABPC 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3 回
- PIPC 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3 回
- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3 回
- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 25～60mg/kg・1 日 1～2 回 (50～60mg/kg/日)

2) 非定型肺炎が疑われる場合

- AZM 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回・3 日間
- CAM 経口 1 回 7.5mg/kg・1 日 2 回
- EM 点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 3～4 回
- MINO 経口あるいは点滴静注 1 回 1～2mg/kg・1 日 2 回 (8 歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る)

3) 細菌性肺炎か非定型肺炎かが鑑別できない場合

1) と 2) からそれぞれ 1 剤を選択して併用

(3) 入院 (重症, ICU)

◇ 第一選択

- PAPM/BP 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3 回

※レジオネラ症が否定できない場合はマクロライド系薬を併用 [用法・用量は「6 歳以上—重症」を参照]

2. Definitive therapy

① *S. pneumoniae*

◇ PCG MIC ≤ 2μg/mL

- AMPC 経口 1 回 10～15mg/kg・1 日 3 回
- ABPC 静注または点滴静注 1 回 30～50mg/kg・1 日 3～4 回

◇PCG MIC $\geq$ 4 μ g/mL

- FRPM 経口 1 回 10mg/kg・1 日 3 回
- TBPM-PI 経口 1 回 4~6mg/kg・1 日 2 回
- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 25~60mg/kg・1 日 1~2 回 (50~60mg/kg/日)
- PAPM/BP 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回

② *H. influenzae*

◇BLNAS

- AMPC 経口 1 回 10~15mg/kg・1 日 3 回
- ABPC 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3~4 回

◇BLPAR

- CVA/AMPC (1:14 製剤) 経口 1 回 48.2mg/kg・1 日 2 回[†]
- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3 回
- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 25~60mg/kg・1 日 1~2 回 (50~60mg/kg/日)

◇BLNAR

- CDTR-PI 経口 1 回 6mg/kg・1 日 3 回
- TFLX 経口 1 回 6mg/kg・1 日 2 回
- PIPC 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3 回
- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 25~60mg/kg・1 日 1~2 回 (50~60mg/kg/日)

◇BLPACR

- CDTR-PI 経口 1 回 6mg/kg・1 日 3 回
- TFLX 経口 1 回 6mg/kg・1 日 2 回
- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 25~60mg/kg・1 日 1~2 回 (50~60mg/kg/日)
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3 回

③ *M. catarrhalis*

- CVA/AMPC (1:14 製剤) 経口 1 回 48.2mg/kg・1 日 2 回[†]
- AZM 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回・3 日間
- CAM 経口 1 回 7.5mg/kg・1 日 2 回
- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3 回

④ *Streptococcus pyogenes* (A 群 β -連鎖球菌)

- PCG 点滴静注 1 回 5 万単位/kg・1 日 4 回[†]
- ABPC 静注または点滴静注 1 回 30~50mg/kg・1 日 3~4 回

⑤ *Staphylococcus aureus*

◇MSSA

- ABPC/MCIPC 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3 回
- CEZ 静注または点滴静注 1 回 30mg/kg・1 日 3 回

◇MRSA

- VCM 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 3 回
- TEIC 点滴静注 1 回 10mg/kg・12 時間毎 3 回, その後 1 回 6~10mg/kg・1 日 1 回
- ABK 点滴静注 1 回 4~6mg/kg・1 日 1 回
- LZD 点滴静注あるいは経口 1 回 10mg/kg・8 時間毎 1 日 3 回

⑥ *Bordetella pertussis* (百日咳菌)

- EM 経口 1 回 10~15mg/kg・1 日 3 回
- AZM 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回・3 日間[†]

- CAM 経口 1 回 7.5mg/kg・1 日 2 回
- PIPC 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3 回[†]

⑦ *Legionella* 属

- EM 経口 1 回 10～15mg/kg・1 日 3 回
- AZM 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回・3 日間
- CAM 経口 1 回 7.5mg/kg・1 日 2 回
- EM 点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 3～4 回

⑧ *M. pneumoniae*

◇マクロライド感性

- EM 経口 1 回 10～15mg/kg・1 日 3 回
- AZM 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回・3 日間
- CAM 経口 1 回 7.5mg/kg・1 日 2 回
- EM 点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 3～4 回

◇マクロライド耐性

- MINO 経口あるいは点滴静注 1 回 1～2mg/kg・1 日 2 回（8 歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る）
- TFLX 経口 1 回 6mg/kg・1 日 2 回[†]

⑨ クラミジア (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*)

- EM 経口 1 回 10～15mg/kg・1 日 3 回
- AZM 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回・3 日間
- CAM 経口 1 回 7.5mg/kg・1 日 2 回
- EM 点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 3～4 回
- MINO 経口あるいは点滴静注 1 回 1～2mg/kg・1 日 2 回（8 歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る）

B) 院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎 ventilator-associated pneumonia : VAP を含む）

—Executive summary—

小児の院内肺炎の治療は、重症度と耐性菌の関与を考慮し抗菌薬の選択を行う。empiric therapy は、市中肺炎と異なり幅広く耐性微生物も考慮して必要に応じて 2 剤を併用して治療を開始する (BIII)。

【疾患の特徴と分類】

院内肺炎の定義は、入院後 48 時間以降に新しく発症した肺炎である。人工呼吸器関連肺炎の定義は、気管内挿管後 48 時間以降に発症した肺炎である²¹¹⁾。いずれも基礎疾患、免疫能の低下、全身状態の悪化などのため重症化しやすく、また薬剤耐性微生物が原因微生物となることが多く治療が困難になることが多い。

【原因微生物の種類と頻度】

小児の院内肺炎の原因微生物は、成人領域と同様で市中で獲得する微生物ばかりでなく、院内環境に生息する微生物も原因となる。市中肺炎の原因となる細菌 (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) ばかりでなく、腸内細菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* など), *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. などブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌なども原因となる²¹²⁾。さらに一般細菌ばかりでなく、免疫不全患者には真菌やウイルスも原因となることがある。院内感染では、原因微生物が異なるばかりでなく、薬剤耐性微生物の関与が非常に多い。小児では、原因微生物の検索は容易ではないが、薬剤感受性を知ることは治療成功に直結するため可能な限り洗浄喀痰培養や吸引喀痰を培養し原因検索を行う^{189, 211)}。

【抗微生物薬療法の原則】

肺炎の重症度や基礎疾患および原因微生物を考慮した empiric therapy が基本である。特に MRSA や基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ産生菌 (ESBL), 多剤耐性 *P. aeruginosa* (MDRP) など薬剤耐性微生物の関与を常に考慮して治療する必要がある。empiric therapy は、市中肺炎と異なり幅広く耐性微生物も考慮して必要に応じて併用して治療を開始する²¹¹⁾。施設によって耐性菌状況が異なるため、自施設の抗菌薬感受性記録 (アンチバイオグラム) を把握して抗微生物薬の選択をカスタマイズする。

抗微生物薬投与期間には、明確なコンセンサスはない。抗微生物薬の投与期間について院内感染では特に個々の症例で原因微生物や患者背景などの因子が異なるため、画一的な基準は困難である。しかし、重度の免疫不全や肺化膿症、肺膿瘍、胸膜炎などの合併がない場合、通常解熱後5日間程度（7～10日）が大まかな目安である⁵⁰⁾。基礎疾患や免疫状態を考慮して、柔軟な対応が必要である。効果判定の時期は、小児では病状の進行が速いことが多く、最初の判定は年少児や重症例については、3日目よりも2日目に行う方がよい¹⁸⁹⁾。臨床症状や検査所見の改善を認めれば、抗微生物薬と薬剤感受性が判明するまでは、同じ抗微生物薬を継続する。肺炎の原因微生物判明時には、薬剤感受性や薬物動態を考慮し de-escalation して標的を絞った抗微生物薬を選択する²¹¹⁾。

なお、多剤耐性微生物に関しては、標準予防策や飛沫・接触感染予防策など院内感染対策を徹底することが重要である。また、VAPを予防するために、十分な口腔ケア、体位の工夫（医学的禁忌がなければ頭部を30～45度に挙上）が必要である²¹¹⁾。

本稿では、重症度分類（表12, p.45）は、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011版を使用した¹⁸⁹⁾（肺炎（小児）A）市中肺炎の項を参照）。

—推奨される治療薬—

1. Empiric therapy

(1) 軽症（一般病棟）

◇第一選択

- CAZ 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日3回
- CZOP 静注または点滴静注 1回 40mg/kg・1日3～4回
- CPR 静注または点滴静注 1回 40mg/kg・1日3～4回

上記に必要なに応じて下記薬剤を併用

1) 嫌気性菌感染の疑いがある場合（誤嚥性肺炎など）

- CLDM 点滴静注 1回 10mg/kg・1日3回

2) MRSA 感染の疑いがある場合

- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日3回
- TEIC 点滴静注 1回 10mg/kg・12時間毎3回、その後1回 6～10mg/kg・1日1回
- ABK 点滴静注 1回 4～6mg/kg・1日1回

(2) 中等症（一般病棟, VAPを含む）

◇第一選択

- CAZ 静注または点滴静注 1回 50mg/kg・1日3回
- CZOP 静注または点滴静注 1回 40mg/kg・1日3～4回
- CPR 静注または点滴静注 1回 40mg/kg・1日3～4回
- + 以下のいずれか
- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日3回
- TEIC 点滴静注 1回 10mg/kg・12時間毎3回、その後1回 6～10mg/kg・1日1回
- ABK 点滴静注 1回 4～6mg/kg・1日1回

(3) 重症（ICU, VAPを含む）

◇第一選択

- PAPM/BP 点滴静注 1回 20mg/kg・1日3回
- MEPM 点滴静注 1回 20mg/kg・1日3回
- DRPM 点滴静注 1回 20mg/kg・1日3回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1回 112.5mg/kg・1日3回
- + 以下のいずれか
- VCM 点滴静注 1回 15mg/kg・1日3回
- TEIC 点滴静注 1回 10mg/kg・12時間毎3回、その後1回 6～10mg/kg・1日1回
- ABK 点滴静注 1回 4～6mg/kg・1日1回

[注] 最重症例は、レジオネラ症が否定できない場合はマクロライド系薬を併用（用法・用量は「市中肺炎—6歳以上—入院～重症」p.49を参照）

2. Definitive therapy

①腸内細菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp.)

◇ESBL 非産生

- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3～4 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 2 回

◇ESBL 産生

- IPM/CS 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回

② *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp.

- CPR 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3～4 回
- CFPM 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3～4 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回

③ *P. aeruginosa*

- CAZ 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 4 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3～4 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回

必要に応じて下記の 2 つのいずれかを併用する。

- AMK 点滴静注 1 回 5～7.5mg/kg・1 日 2 回
- TOB 点滴静注 1 回 2～3mg/kg・1 日 2 回

④ *Stenotrophomonas maltophilia*

- ST 合剤点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25/TMP 5mg/kg・1 日 3～4 回
- MINO 点滴静注 1 回 1～2mg/kg・1 日 2 回 (8 歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る)

⑤ *Acinetobacter baumannii*

- IPM/CS 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3～4 回

[注] 感受性がなければ、チェッカーボード法によりアミノグリコシド系薬など併用薬を検討。CL の投与も考慮する。

⑥ *S. aureus*

◇MSSA

- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3～4 回
- CEZ 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3 回

◇MRSA

- VCM 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 3 回
- TEIC 点滴静注 1 回 10mg/kg・12 時間毎 3 回, その後 1 回 6～10mg/kg・1 日 1 回
- ABK 点滴静注 1 回 4～6mg/kg・1 日 1 回
- LZD 点滴静注あるいは経口 1 回 10mg/kg・8 時間毎 1 日 3 回

⑦嫌気性菌

- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3 回
- PAPM/BP 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3～4 回

- CLDM 点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 3 回

C) 免疫不全症・血液疾患の肺炎

—Executive summary—

小児の免疫不全症・血液疾患に伴う肺炎は、基礎疾患と免疫不全の程度、多彩な原因微生物の関与を考慮して抗菌薬の選択を行う。初期抗微生物薬療法は、市中肺炎と異なり幅広く原因微生物も考慮して必要に応じて 2 剤を併用して治療を開始する (BIII)。

【疾患の特徴と分類】

小児の免疫不全症・血液疾患の肺炎は、院内で発症することが多いため院内肺炎の特徴を有することが多い。基礎疾患、免疫能の低下、全身状態の悪化など患児の状態が悪いと重症化しやすく、通常は病原性のない微生物も原因微生物となることが多く、また薬剤耐性微生物が原因となることも多いため治療が困難になることが多い^{213, 214}。患児を救うための集学的包括治療の一端を担うため、他の専門領域との協調が必要である。

【原因微生物の種類と頻度】

小児の免疫不全症・血液疾患の肺炎の原因は、さまざまな免疫不全状態に伴って市中で獲得する微生物ばかりでなく、院内環境に生息する通常は病原性のない微生物も原因となる。市中肺炎の原因となる細菌 (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) ばかりでなく、腸内細菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae* など)、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. などブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌なども原因となる。さらに一般細菌ばかりでなく、真菌やウイルスもしばしば原因となる。また、院内肺炎と同様に薬剤耐性微生物の関与が非常に多い^{213, 214}。

表 17 CD4 陽性リンパ球の減少の程度と原因微生物の感染リスク²¹⁵

CD4 陽性	原因微生物
200 ~ 500/ μ L	一般細菌、結核菌
50 ~ 199/ μ L	クリプトコックス、トキシプラズマ
49/ μ L 以下	サイトメガロウイルス、非結核性抗酸菌

【免疫不全の種類と注意すべき原因微生物と診断における注意点】

- ① 液性免疫不全：細菌のオプソニン化、補体の活性化が障害されるため、一般細菌の易感染性が認められる。高 IgM 血症を伴う免疫不全症のうち CD40 リガンドの異常によるものに関しては、ニューモシスチス肺炎を考慮する。
- ② 細胞性免疫不全：一般細菌に加え細胞内寄生細菌、真菌、原虫などが重症化、遷延化しやすい。CD4 陽性リンパ球による B 細胞、キラー T 細胞の分化誘導も障害されるためウイルス感染細胞の排除も抑制される (表 17)²¹⁵。
- ③ 好中球異常症：好中球異常症は、好中球減少症と好中球機能異常症に分けられる。末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count : ANC) が 500/ μ L 未満または今後 48 時間以内に 500/ μ L 未満になることが予測される場合を好中球減少症と定義する²¹⁵。このうち ANC が 100/ μ L 以下で、かつ、その期間が 7 日間を超えると予測される場合はよりリスクが高い。好中球減少症では、肺炎に罹患している場合でも膿性痰や胸部 X 線写真上異常像を呈さないことも多い。したがって、発熱が持続する場合は、早期より胸部 CT 検査を施行すべきである。一般細菌 (グラム陽性菌、グラム陰性菌)、真菌、ウイルスすべての微生物が原因となる。特に同種造血幹細胞移植後では、移植後早期の好中球減少に加え、免疫抑制剤投与による液性・細胞性免疫不全に伴った易感染性が長期に持続する。また、急性・慢性 GVHD の合併は肺炎発症のリスクファクターとなる。さらに、前処置の薬剤・放射線による非感染性の肺障害も起こり得るため、感染症との鑑別が重要である (図 9)^{214, 216}。

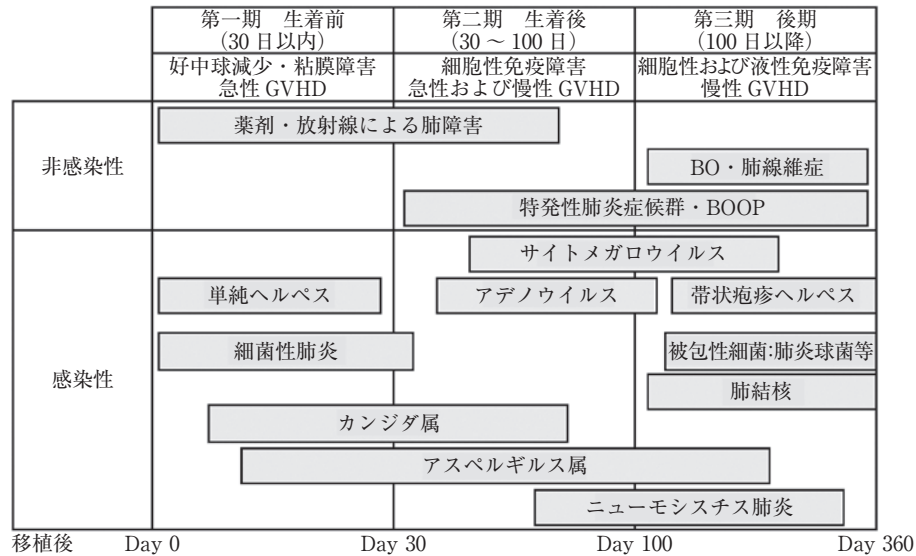
好中球機能異常症の代表的な疾患である慢性肉芽腫症では、好中球の活性酸素産生障害を来すことで殺菌ができないため、非 H₂O₂ 産生カタラーゼ陽性菌 (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Candida* spp., *Aspergillus* spp.) に対して易感染性を示す。

- ④ 補体欠損症：*S. pneumoniae*, *H. influenzae* (莢膜株)、*Neisseria meningitidis* など莢膜を有する細菌に対して感染しやすい特徴を認める²¹⁴。

小児では、原因微生物の検索は容易ではないが、薬剤感受性を知ることは治療成功に直結するため可能な限り各

図9 同種造血幹細胞移植時の肺合併症²¹⁴⁾

(GVHD : graft versus host disease, BO : bronchiolitis obliterans, BOOP : bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)



種培養を行い、原因検索を行う。さらに、*S.pneumoniae* や *Legionella* の尿中抗原、 β -D-グルカン、アスペルギルス抗原、クリプトコックス抗原、カンジダ抗原、サイトメガロウイルス抗原など各種抗原検査、PCR 法など核酸増幅法を用いた検査も可能な限り利用する。

【抗微生物薬療法の原則】

肺炎の重症度や基礎疾患を考慮しながら初期抗微生物薬療法を行うことは当然であるが、小児の免疫不全症・血液疾患の肺炎の治療も原因微生物を考慮した抗微生物薬療法が基本である。院内感染と同様に MRSA や基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌 (ESBL)、多剤耐性 *P.aeruginosa* (MDRP) など薬剤耐性微生物の関与を常に考慮して治療する必要がある。初期抗微生物療法は、市中肺炎と異なり幅広く耐性微生物も考慮して必要に応じて併用して治療を開始する^{213, 214)}。施設によって耐性菌状況が異なるため、自施設の抗菌薬感受性 (アンチバイオグラム) を把握して施設毎に抗微生物薬の選択をカスタマイズする。

抗微生物薬投与期間には、明確なコンセンサスはない。抗微生物薬の投与期間について院内感染では特に個々の症例で原因微生物や患者背景などの因子が異なるため、画一的な基準は困難である。効果判定の時期は、小児では病状の進行が速いことが多く、最初の判定は年少児や重症例については、3日目よりも2日目に行う方がよい。臨床症状や検査所見の改善を認めれば、抗微生物薬と薬剤感受性が判明するまでは、同じ抗微生物薬を継続する。肺炎の原因微生物判明時には、薬剤感受性や薬物動態を考慮し de-escalation して標的を絞った抗微生物薬を選択する¹⁸⁹⁾。

小児の免疫不全症・血液疾患の肺炎の治療には、気道の監視培養が役立つ。²¹⁴⁾

一般的な予防法を表 18²¹³⁾ に示す。その他、慢性気管支炎合併例では、マクロライド少量長期療法や、*P.aeruginosa* の定着を防止するための β -ラクタム系薬の間欠投与が有効な場合がある^{217, 218)}。慢性肉芽腫症に対しては、ITCZ の内服 (4~6mg/kg/日、最大 100mg/日) と IFN- γ (25 万国内標準単位/m²、週 1~3 回) 皮下注が感染予防に有効とされている²¹⁹⁾。

本稿では、重症度分類 (表 12, p. 45) は、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 版を使用した (肺炎 (小児) A) 市中肺炎の項を参照)。

—推奨される治療薬—

1. Empiric therapy

(1) 免疫不全状態が軽度かつ入院後初期の肺炎

- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3~4 回

表 18 小児の免疫不全症・血液疾患の肺炎の予防²¹³⁾

病原体	予 防
細菌	ポリミキシン B などによる腸管減菌 小児においてはニューキノロンによる予防の有用性のエビデンスはない
真菌	重症好中球減少時 (100/ μ L 以下) ではフルコナゾールの予防投与を行う HEPA フィルターの使用 ニューモシスチス肺炎に対し ST 合剤
ウイルス	標準予防策の遵守 血清 IgG 400mg/dL 以下を指標にしてガンマグロブリン製剤の投与を考慮する

- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3～4 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 2 回

(2) その他の免疫不全状態の肺炎

- CAZ 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3～4 回
- CZOP 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3～4 回
- CPR 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3～4 回

重症例には

- PAMP/BP 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3 回
- VCM 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 3 回
- ABK 点滴静注 1 回 4～6mg/kg・1 日 1 回
- TEIC 点滴静注 1 回 10mg/kg・12 時間毎 3 回, その後 1 回 6～10mg/kg・1 日 1 回

無効時には

- AMK 点滴静注 1 回 5～7.5mg/kg・1 日 2 回
- TOB 点滴静注 1 回 3.3mg/kg・1 日 3 回

さらに必要に応じて, 抗真菌薬 (MCFG), ST 合剤を追加する。

アスペルギルス感染が疑われる場合には, MCFG の代わりに VRCZ あるいは L-AMB で治療を開始。

細胞性免疫不全症には, 早期から MCFG と ST 合剤を併用。

好中球異常症には, 早期から MCFG を併用。

最重症例は, レジオネラ症が否定できない場合はマクロライド系薬を併用 (用法・用量は「市中肺炎—6 歳以上—入院—重症」p. 49 を参照。

2. Definitive therapy

① 腸内細菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp.)

◇ESBL 非産生

- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3～4 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 2 回

◇ESBL 産生

- IPM/CS 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回

② *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp.

- CPR 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3～4 回

- CFPM 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3～4 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回

③ *S. aureus*

◇MSSA

- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3～4 回
- CEZ 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 3 回

◇MRSA

- VCM 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 3 回
- TEIC 点滴静注 1 回 10mg/kg・12 時間毎 3 回, その後 1 回 6～10mg/kg・1 日 1 回
- ABK 点滴静注 1 回 4～6mg/kg・1 日 1 回
- LZD 点滴静注あるいは経口 1 回 10mg/kg・8 時間毎 1 日 3 回

④ *P. aeruginosa*

- CAZ 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 4 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3～4 回
- IPM/CS 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- AMK 点滴静注 1 回 5～7.5mg/kg・1 日 2 回
- TOB 点滴静注 1 回 2～3mg/kg・1 日 2 回

⑤ *S. maltophilia*

- ST 合剤点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25mg/TMP 5mg/kg・1 日 3～4 回
- MINO 点滴静注 1 回 1～2mg/kg・1 日 2 回 (8 歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る)

⑥ *A. baumannii*

- IPM/CS 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3～4 回

[注] 感受性がなければ, チェッカーボード法によりアミノグリコシド系薬など併用薬を検討. CL の投与も考慮する.

⑦ 嫌気性菌

- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3 回
- PAPM/BP 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3～4 回
- CLDM 点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 3 回

⑧ *Pneumocystis jirovecii*

- ST 合剤 点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25mg/TMP 5mg/kg・1 日 3～4 回^{*}
- ペンタミジン点滴静注 1 回 4mg/kg・1 日 1 回

⑨ *C. neoformans*, FLCZ 感受性 *Candida* (主に *C. albicans*)

- FLCZ 点滴静注 1 回 10～12mg/kg・1 日 1 回

⑩ *Aspergillus*, FLCZ 耐性 *Candida*

- MCFG 点滴静注 1 回 3～6mg/kg・1 日 1 回
- VRCZ 点滴静注 1 日目 1 回 6mg/kg・1 日 2 回, 2 日目以降 1 回 3mg/kg・1 日 2 回. 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい.
- L-AMB 点滴静注 1 回 2.5～5mg/kg・1 日 1 回

⑪ Cytomegalovirus

- GCV 点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 2 回

[注] GCV 耐性に対して、PFA（ホスカルネット）点滴静注 1 回 60mg/kg・1 日 3 回[†]

D) 新生児の肺炎

—Executive summary—

新生児の肺炎は、先天性肺炎と出生後肺炎を区別し抗菌薬の選択を行う。

初期抗微生物薬療法は、全身重症感染症として、また幅広く原因微生物も考慮して 2 剤を併用して治療を開始する。日齢と出生体重を考慮して用法・用量を決定する（BIII）。

【疾患の特徴と分類】

新生児期の肺炎は多いものではない。坂田によれば 10 年間に約 16,000 名の新生児入院患者の中で肺炎例は 40 名のみ、0.25% にすぎない²²⁰⁾。肺炎単独ではなく、敗血症を代表とする全身感染症の一部として認められることが多い。新生児肺炎は、先天性肺炎と出生後肺炎に大きく分けられる²²¹⁾。

乳幼児期に比べて新生児期の肺炎は、発熱や咳嗽など典型的な症状を伴わないことが多く、感染防御能が生理的に未熟であり重症化しやすい。新生児期には人工呼吸管理を受ける場合が多く、人工呼吸器関連肺炎（VAP：ventilator-associated pneumonia）が少なくない²²²⁻²²⁴⁾。さらに NICU に長期入院する機会が多いため院内感染が少なくない。

【原因微生物の種類と頻度】

先天性肺炎として経胎盤感染、前期破水などによる感染羊水吸引による子宮内感染、出産時に産道において膣分泌に感染する産道感染が挙げられる。これら先天性肺炎においては、各種ウイルス、細菌、クラミジア、真菌が主な原因微生物となる。ウイルスではサイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスなどが挙げられ、細菌では *Streptococcus agalactiae*（GBS）、*E. coli*、*Listeria monocytogenes* が多い。

周産期に感染した肺炎は、出生直後から日齢 7 の間に、臨床的に発症することが多い²²¹⁾。

出生後肺炎は通常生後 2 週以後に発症し、ウイルス、細菌が原因微生物となる。ウイルス感染としては、RS ウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスなどが病棟内流行した場合に原因となるが、発症に至ることは少ない。細菌では *S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Legionella* spp. など環境に棲息する細菌が多く、しばしば院内感染の原因となる²²¹⁾。超早産児においては、気管内吸引物のグラム染色が初期投与抗菌薬の選択に有用である²²⁵⁾。

小児では、原因微生物の検索は容易ではないが、薬剤感受性を知ることは治療成功に直結するため可能な限り血液および気管洗浄液を培養し原因検索を行う。

【抗微生物薬療法の原則】

新生児は免疫不全状態にあり全身感染を伴っていることが多いので、敗血症と同じ用法・用量を使用する²²¹⁾。したがって、肺炎の重症度は考慮しない。細菌性肺炎が疑われる初期治療としては、ABPC と CTX の併用が一般的である。*L. monocytogenes* を考慮して ABPC の併用が推奨される。原因微生物が同定された後は、その薬剤感受性を参考にして抗微生物薬を選択する。VAP の場合には、各施設の病院感染の原因微生物の薬剤感受性（アンチバイオグラム）を把握して施設毎に抗微生物薬の選択をカスタマイズする。

また、新生児においては抗微生物薬の体内動態は日齢により大きく変化するため、新生児期での抗菌薬の投与には十分な配慮が必要となる。具体的には、1 回投与量は小児科領域における投与量と同量として、投与間隔を日齢に応じて延長する投与方法をとる²²¹⁾。重症仮死、急性腎不全などではさらに投与間隔を延長する必要がある²²⁶⁻²²⁹⁾。

抗微生物薬投与期間には、明確なコンセンサスはないが、通常 14 日間が大まかな目安である。用法・用量は「X. 新生児投与量」を参照していただきたい。

効果判定の時期は、新生児では病状の進行が速いことが多く、3 日目よりも 2 日目に行う方がよい。臨床症状や検査所見の改善を認めれば、抗微生物薬と薬剤感受性が判明するまでは、同じ抗微生物薬を継続する。肺炎の原因微生物判明時には、薬剤感受性や薬物動態を考慮し de-escalation して標的を絞った抗微生物薬を選択する¹⁸⁹⁾。

—推奨される治療薬—

1. Empiric therapy

【生後0日～4週間】

(1) 院内肺炎でない場合

◇ 第一選択

- ABPC 静注あるいは点滴静注
- +
- CTX 静注あるいは点滴静注

◇ 第二選択

- ABPC 静注あるいは点滴静注
- +
- 以下のいずれか
- GM 点滴静注
- AMK 点滴静注

(2) 院内肺炎（VAPを含む）の場合

◇ 第一選択

- CAZ 静注あるいは点滴静注
- CZOP 静注あるいは点滴静注
- +
- 以下のいずれか
- GM 点滴静注
- AMK 点滴静注
- TOB 点滴静注
- ABK 点滴静注（MRSAの関与が疑われる場合）

◇ 第二選択

- MEPM 点滴静注
- +
- 以下のいずれか
- VCM 点滴静注
- TEIC 点滴静注
- ABK 点滴静注（MRSAの関与が疑われる場合）

2. Definitive therapy

① *S. agalactiae*

◇ ABPC 感性

- ABPC 静注あるいは点滴静注

◇ ABPC 中等度耐性

- ABPC 静注あるいは点滴静注 + GM あるいは AMK 点滴静注
- MEPM 点滴静注

② 腸内細菌（*E. coli*, *K. pneumoniae* など）

- CTX 静注あるいは点滴静注
- MEPM 点滴静注（ESBL産生菌）

③ MSSA

- CEZ 静注あるいは点滴静注

④ MRSA

- VCM 点滴静注
- TEIC 点滴静注
- ABK 点滴静注

⑤ *Listeria* spp.

- ABPC 静注あるいは点滴静注

- MEPM 点滴静注

⑥ *Enterococcus*

- ABPC 静注あるいは点滴静注 ± GM あるいは AMK 点滴静注
- VCM 点滴静注

⑦ *P. aeruginosa*

- CAZ 静注あるいは点滴静注
- GM 点滴静注
- AMK 点滴静注
- TOB 点滴静注
- MEPM 点滴静注

⑧ *C. trachomatis*

- EM 経口

IV. 膿胸

A) 成人

—Executive Summary—

- ・膿胸とは一般的に「胸腔内に膿が貯留した病態」である。通常は胸水穿刺を行い、「(肉眼的)膿性胸水」または「胸水のグラム染色または培養で微生物が検出される」「胸水の pH<7.2」といった諸検査結果と併せて膿胸と診断する (BIII)。
- ・市中肺炎に随伴して急性に発症した症例では、*Streptococcus pneumoniae* などの市中肺炎の原因微生物を考慮し、市中肺炎の治療に準じた治療を行う (BIII)。
- ・緩徐に経過する膿胸では口腔内の好気・嫌気性菌の混合感染が多く、PCG や ABPC に CLDM や MNZ などの抗嫌気性菌活性を有する抗菌薬を併用するか、SBT/ABPC などのように単剤で抗嫌気性菌活性を有する抗菌薬を選択する (BIII)。
- ・多剤耐性菌のリスクがある場合は、ESBL 産生性の腸内細菌や耐性傾向の強い *Pseudomonas aeruginosa* や嫌気性菌、*Acinetobacter* などを想定し、カルバペネム系薬の単剤投与、第4世代セファロスポリン系薬と CLDM や MNZ の併用、キノロン系薬と CLDM や MNZ の併用などを考慮する (BIII)。
- ・培養・感受性結果が判明すれば結果に応じた抗菌薬に変更する (AIII)。
- ・アミノグリコシド系薬は胸腔への移行が不良で、かつ pH が低い場合に活性が低下するので、原則として使用しない (BIII)。
- ・膿胸と診断されたら適切な抗菌薬を開始すると同時にドレナージが必要である (AII)。可能なら早期に外科医に相談する (AIII)。
- ・胸膜の肥厚が著明な場合や胸水が多房化している場合は胸腔鏡下のデブリドマンが必要となることもある (BIII)。その他に胸腔ドレーンから streptokinase などの繊維素溶解薬を投与したり、開胸術・胸膜剥離術などより侵襲的な外科的処置を行うこともある (BIII)。

—解説—

【診断】

- ・膿胸は一般的に「胸腔内に膿が貯留した病態」と定義されるが、これだけでは診断の客観性に欠ける。そこで、通常は胸水穿刺を行い、「(肉眼的)膿性胸水」または「胸水のグラム染色または培養で微生物が検出される」または「胸水の pH<7.2」といった検査結果とあわせて膿胸と診断する^{230, 231)}。

【原因微生物】

- ・細菌性肺炎の30～40%に胸水が出現するが、膿胸に至る例は0.5～2%と稀である。その他の膿胸の原因として、外科手術、外傷、食道穿孔などがある。
- ・膿胸の原因微生物は、その原因や経過によって異なる。細菌性肺炎に随伴する場合は、細菌性肺炎と同一の微生物が原因となる。また急性の経過を辿るものでは *S. pneumoniae* や *Staphylococcus aureus* が多いが、慢性の経過を辿るものでは嫌気性菌を主体とした混合感染が多い。嫌気性菌の中では *Fusobacterium* spp (特に *Fusobacterium nucleatum*)、*Prevotella* spp、*Peptostreptococcus* spp、*Bacteroides* spp が多い^{232,234)}。また近年の報告では *Streptococcus anginosus* group の検出頻度が高くなっている^{235, 236)}。
- ・それ以外に、比較的緩徐に経過するものでは結核菌によるものが多く、必ずしも肺病変を伴わないこともあるので注意が必要である。

【治療】

- ・膿胸の抗菌薬治療に関する無作為比較試験はなく、想定される微生物、あるいは培養で得られた微生物に対する活性を持つ抗菌薬を選択し投与する。急性発症で耐性菌リスクのない症例、例えば市中肺炎に付随するような膿胸の場合はまず *S. pneumoniae* を想定した抗菌薬として PCG や ABPC のような抗菌薬を選択する。これらの抗菌薬は同時に *Fusobacterium* 属や *Peptostreptococcus* 属、*viridans Streptococcus* group などよくカバーするが、一部の *Prevotella* 属や *Bacteroides* 属などは β -lactamase を産生するため、培養結果が得られていない段階では CLDM や MNZ などの嫌気性菌活性を有する抗菌薬を併用するか、SBT/ABPC のように単剤で嫌気性菌活性を有する抗菌薬を選択する。
- ・多剤耐性菌のリスクがある場合は、具体的には ESBL 産生性の腸内細菌や耐性傾向の強い *P. aeruginosa* や

*Acinetobacter*などを想定し、カルバペネム系薬の単剤投与を第一選択とし、第4世代セファロスポリン系薬にCLDMを併用するか、キノロン系薬にCLDMまたはSBT/ABPCを併用する。

- ・培養・感受性結果が判明すれば結果に応じた抗菌薬に変更するが、嫌気性菌の培養が困難・あるいは行われていない場合もあるので、検査室に確認するとよい。胸水のグラム染色で複数菌がみられていて、培養検査で1種類しか菌が検出されていない場合なども嫌気性菌を考える根拠となる。
- ・アミノグリコシド系薬は胸腔への移行が不良であり、かつpHが低い場合に活性が低下するので、膿胸の治療には使用しない²³⁷⁻²⁴⁰⁾。

【治療期間】

- ・膿胸の治療期間は定まったものはないが、肺炎に伴うもので、肺炎が速やかに治療に反応し、また胸腔ドレナージも良好にできた場合は10～14日間、ドレナージが難航したり、著明な胸膜肥厚を伴う、あるいは被包化・隔壁化した膿胸などでは4週間前後の治療期間が必要になることが多い。

【抗菌薬以外の治療】

- ・膿胸では診断と同時に速やかに適切な抗菌薬を開始し、かつドレナージが必要である。多房化しておらず、貯留した膿の流動性が高い場合は chestsチューブの留置が一般的である。挿入後24時間以内に胸部CTで留置位置の確認を行う。ただしWozniakらは104例の膿胸患者の多変量解析から、最初のドレナージの失敗が患者死亡と強く関連することを示し、早期の外科コンサルテーションが必要としている²⁴¹⁾。
- ・胸膜の肥厚が著明な場合や胸水が多房化している場合は胸腔鏡下のデブリドマンが必要となることもある。その他に胸腔ドレーンからstreptokinaseなどの繊維素溶解薬を投与したり、開胸術・胸膜剥離術などより侵襲的な外科的処置を行うこともある²⁴²⁾。

—推奨される治療薬—

1. Empiric therapy

①多剤耐性菌リスクなし

◇第一選択

- ・SBT/ABPC 点滴静注 1回 3g・1日 3～4回

◇第二選択

- ・PCG 点滴静注 1回 200～300万単位・1日 4回[†]
- ・ABPC 点滴静注 1回 2g・1日 3～4回
- + 以下のいずれか
- ・CLDM 点滴静注 1回 600mg・1日 2～4回
- ・MNZ 点滴静注 1回 500mg・1日 4回 ([†]本邦未発売)

②多剤耐性菌リスクあり

◇第一選択

- ・TAZ/PIPC 点滴静注 1回 4.5g・1日 3～4回[†]
- ・IPM/CS 点滴静注 1回 0.5～1g・1日 2～4回 (添付文書最大 2g/日)
- ・MEPM 点滴静注 1回 1g・1日 2～3回
- ・DRPM 点滴静注 1回 0.5～1g・1日 3回

◇第二選択 (その1)

- ・CFPM 点滴静注 1回 1～2g・1日 2～4回 (添付文書最大 4g/日)
- ・CZOP 点滴静注 1回 1～2g・1日 2～4回 (添付文書最大 4g/日)
- ・CPR 点滴静注 1回 1～2g・1日 2～4回 (添付文書最大 4g/日)
- + 以下のいずれか
- ・CLDM 点滴静注 1回 600mg・1日 2～4回
- ・MNZ 点滴静注 1回 500mg・1日 4回 ([†]本邦未発売)

◇第二選択 (その2)

- ・LVFX 点滴静注 1回 500mg・1日 1回
- ・CPFX 点滴静注 1回 300mg・1日 2回
- ・PZFX 点滴静注 1回 500～1,000mg・1日 2回

+ 以下のいずれか

- CLDM 点滴静注 1 回 600mg・1 日 2～4 回
- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回
- MNZ 点滴静注 1 回 500mg・1 日 4 回（[†]本邦未発売）

※多剤耐性菌のリスクは「院内肺炎」p. 17 を参照のこと。

※特に院内発症や抗菌薬の投与歴がある患者では、MRSA を想定する必要があるが、胸水のグラム染色でブドウ球菌属が疑われるような場合は、初期から抗 MRSA 薬を使用し、MSSA と分かれば de-escalation を行う。

2. Definitive therapy

- ・判明した原因微生物に対して抗菌薬を選択する。「市中肺炎—Definitive therapy」または「院内肺炎—Definitive therapy」の項に準ずる。
- ・MRSA が考えられる場合は「院内肺炎—Definitive therapy—MRSA」p. 23 に準ずる。
- ・結核性胸膜炎に対しては、肺結核の治療 p. 66 に準ずる。

B) 小児

—Executive summary—

小児の膿胸の治療は、可能な限り胸腔穿刺、血液培養などによって原因検索を行い、抗菌薬を投与する。抗微生物薬療法に加えて、貯留液に対する治療（胸水排液、持続ドレナージ）も考慮する（BIII）。

【疾患の特徴と分類】

胸膜炎とは胸膜の炎症であり、胸膜腔に液体（胸水）が貯留する。胸膜炎は病態により線維素性（乾性）胸膜炎、滲出性（湿性）胸膜炎、化膿性胸膜炎（膿胸）に分けられる²⁴³⁾。聴診で呼吸音減弱、胸膜摩擦音が聴取され、打診上濁音を認める。慢性化すると多彩な形の限局性の胸膜肥厚像が加わる。胸腔穿刺により膿液が得られた場合に、膿胸と確定診断される。胸水が非膿性で、蛋白量の多い場合には、結核性胸膜炎を鑑別すべきである²⁴⁴⁾。

【原因微生物の種類と頻度】

膿胸は、かつては *S. aureus* によるものが多かったが、近年ではまれであり、1990 年代前半の全国集計では *S. pneumoniae*、嫌気性菌による膿胸が少数例経験されるのみである²⁴³⁾。*Mycoplasma pneumoniae*、ウイルスなどによる肺炎に続発して起きる胸膜炎が多く、マイコプラズマ肺炎では decubitus view まで撮影すると約 20% の症例で胸水貯留があるとされている²⁴⁵⁾。原因微生物の薬剤感受性を知ることは治療成功に直結するため可能な限り胸腔穿刺によって得られた胸水を培養し原因検索を行う。

【抗微生物薬療法の原則】

細菌感染による膿胸が考えられる場合、基礎疾患のない市中発症では SBT/ABPC、CTX や CTRX の静注または点滴静注を選択し、一方、基礎疾患を伴っていたり院内発症では *S. pneumoniae*、嫌気性菌、*H. influenzae*、*S. aureus* を考慮して SBT/ABPC 静注または点滴静注と CLDM 点滴静注の併用、またはカルバペネム系薬の点滴静注で抗菌薬療法を開始する²⁴³⁾。胸水のグラム染色を参考に原因微生物を推定し抗菌薬を再考する。必要に応じて結核についても検索を進める。

抗微生物薬投与期間は、肺炎より長期間必要である。個々の症例で原因微生物、患者背景、貯留液の排液状況などが異なるため、画一的な基準は困難であるが、大まかな投与期間は、*S. pyogenes* (GAS) 10 日間、*S. pneumoniae* 14 日、*S. aureus* 21 日以上である。

効果判定の時期は、3～4 日目に行う。臨床症状や検査所見の改善を認めれば、原因微生物と薬剤感受性が判明するまでは、同じ抗微生物薬を継続する。肺炎の原因微生物判明時には、薬剤感受性や薬物動態を考慮し de-escalation して標的を絞った抗微生物薬を選択する¹⁸⁹⁾。

膿胸の治療には、抗微生物薬療法に加えて、貯留液に対する治療（胸水排液）も基本である。必要に応じて持続ドレナージを施行する（表 19）²⁴³⁾。また、胸膜肥厚により肺膨張不全を来した場合には剥皮術の適応になる。胸腔鏡下手術の普及により低侵襲手術が可能になってきている²⁴⁶⁾。

表 19 持続ドレナージの適応²⁴³⁾

-
- ①胸腔穿刺で得られた胸水が膿性である場合
 - ②抗菌薬療法のみでは臨床効果が得られない場合
(72 時間を目安)
 - ③貯留液により呼吸機能が障害されている場合
-

—推奨される治療薬—

1. Empiric therapy

(1) 市中発症（基礎疾患なし）

- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3 回
- CTX 静注または点滴静注 1 回 40mg/kg・1 日 3～4 回
- CTRX 静注または点滴静注 1 回 50mg/kg・1 日 2 回

(2) 市中感染（基礎疾患あり），院内発症

- CLDM 点滴静注 1 回 10mg/kg・1 日 3 回

+

- SBT/ABPC 静注または点滴静注 1 回 75mg/kg・1 日 3 回

または以下の単剤を投与

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 112.5mg/kg・1 日 3 回
- PAPM/BP 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- MEPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 20mg/kg・1 日 3 回

2. Definitive therapy

小児の肺炎（「市中肺炎」，「院内肺炎」）の Definitive therapy を参照。

V. 抗酸菌感染症

A) 成人

1. 肺結核

—Executive summary—

- ・INH, RFP, PZA の3剤に, EB または SM を加えた4剤を初期治療として2ヵ月間投与し, その後維持治療としてINH, RFP の2剤を4ヵ月間投与する標準治療 (A) を原則とする (AI).
- ・何らかの理由で初期治療にPZA が使用できない場合には, INH, RFP, EB または SM の3剤を初期治療として2ヵ月間投与し, その後維持治療としてINH, RFP の2剤を7ヵ月間投与する標準治療 (B) を用いる (AII).
- ・初診時～初期治療中に胸部X線写真で空洞を有する患者や, 初期治療終了時に依然として培養陽性が持続している患者では, 維持治療を3ヵ月間延長する. その他, 粟粒結核や中枢神経系の結核などの重症結核, 免疫低下症例, 再治療例などでも同様に維持治療の延長を考慮する (AII).
- ・潜在性結核感染症の治療としては, INH を6ヵ月または9ヵ月間投与する (AI). 感染源の結核菌がINH 耐性である場合, あるいは患者が副作用などでINH の内服が困難な場合は第二選択薬としてRFP を4ヵ月間または6ヵ月間使用する (AI).

—解説—

- ・1950年代の結核の標準的治療はINH, SM, PASなどを18ヵ月間併用するものであった. その後1968年にRFPが登場し, 1970年代に英国を中心に行われた比較対照試験によって, RFPを併用した6ヵ月間の短期化学療法の有用性が示された^{248, 249)}. その後, 治療開始後2ヵ月間PZAを併用する短期多剤併用化学療法の有効性が示された²⁵⁰⁻²⁵²⁾. 英国胸部疾患学会は結核菌のINH耐性率の増加を懸念し, 1998年に初期2ヵ月は従来のINH, RFP, PZAに加えSMまたはEBを併用することを推奨し, 2ヵ月以内に塗抹検査が陰性化し, 薬剤耐性がなければその後4ヵ月間はINHおよびRFPの2剤を使用する計6ヵ月間の治療を推奨している²⁵³⁾.
- ・なお2012年に発表された我が国の結核診療ガイドライン改定第2版および2003年に発表された米国のATS/CDC/IDSAの結核治療に関する合同文書の双方でも, INH, RFP, PZAの3剤に, EBまたはSMを加えた4剤を初期2ヵ月間投与し, その後INHおよびRFPの2剤を4ヵ月間投与する治療法が最も標準的かつエビデンスのある方法として推奨されている^{254, 255)}. 特に我が国の2012年結核診療ガイドラインではこの方法を「標準治療 (A)」と名付けており, 本書でもこの名称を使用する.
- ・リファベンチンとINHの有効性を検討した研究の副次的評価から, 治療失敗・再発に関係する因子として治療開始時の胸部X線写真の空洞と初期治療2ヵ月終了時の培養陽性の二つが明らかになった²⁵⁶⁾. 同様に治療失敗・再発率の高い珪肺結核では6ヵ月から8ヵ月に治療期間を延長すると再発率が22%から7%に低下したことから, 空洞を有する例や初期治療終了時に培養が陽性の例では, 維持治療を3ヵ月間延長することが各種ガイドラインで推奨されている^{254, 255)}.
- ・1990年にCombsらはINH, RFP, PZAを2ヵ月間, その後INHとRFPを4ヵ月間投与する群と, INHとRFPを9ヵ月間投与する群で比較を行い, 有効性・副作用の点ではほぼ同等であることを報告した²⁵⁷⁾. このような研究から, PZAが何らかの理由で使用できない場合, INH, RFP, EBまたはSMの3剤を初期2ヵ月間投与し, その後INH, RFPの2剤を7ヵ月間投与することが我が国の2012年結核診療ガイドラインでは「標準治療 (B)」として推奨されている.
- ・結核菌に感染はしているが, 結核症の発症はしていないものを潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection: LTBI) と呼ぶ. LTBIに対してINHを投与することで, 結核発症率を25~92%低下させることができる²⁵⁸⁾. これを以前は予防内服と呼んだが, 現在はLTBI治療と呼んでいる. なお, この結核発症率の低下はINHの内服コンプライアンスと相関し, コンプライアンスが高いほど, 高い発症予防効果が期待される²⁵⁸⁻²⁶⁰⁾. 胸部X線写真で陳旧性陰影を認めるLTBI患者を対象にINHを投与した研究では, 6ヵ月治療群で65%, 12ヵ月治療群で75%の発症抑制効果がみられた (両群に有意差なし)²⁶¹⁾. このデータを元に, LTBIに対するINHの標準的投与期間を9ヵ月とする報告もある²⁶²⁻²⁶⁴⁾. しかし, 有効性のみならず内服コンプライアンス, 費用, 副作用発現率など様々な視点からみて6ヵ月と9ヵ月のいずれが有効かは明確な結論は出していない. 現実的には患者の内服コンプライアンスや副作用の発現状況などをみて決定する.
- ・LTBI治療においてINHの内服が何らかの理由でできない場合, 代替薬としてRFPを4ヵ月間または6ヵ月間

使用する。RFP の LTBI 患者における結核発症予防効果は INH と同等と考えられ、また肝機能障害は INH よりも低率である²⁶⁵⁻²⁶⁷⁾。ただし RFP の使用にあたっては薬物相互作用に注意が必要である。

—推奨される治療薬—

◇ 第一選択

- INH 経口 1 回 5mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 300mg）+ RFP 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 600mg、食前内服を原則とする）+ PZA 経口 1 回 25mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 1,500mg）+ EB 経口 1 回 15mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 750mg）または SM 筋注 1 回 25mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 750mg）

※上記 4 剤を 2 ヶ月、その後に INH および RFP の 2 剤を 4 ヶ月間投与する。

◇ 第二選択

- INH 経口 1 回 5mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 300mg）+ RFP 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 600mg、食前内服を原則とする）+ EB 経口 1 回 15mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 750mg）、または SM 筋注 1 回 25mg/kg・1 日 1 回（最大 1 日 750mg）

※上記 3 剤を 2 ヶ月、その後 INH および RFP の 2 剤を 7 ヶ月間投与する。

2. 非結核性抗酸菌症

a. *Mycobacterium avium* complex (MAC)

—Executive summary—

- ・ HIV 陰性患者の *M. avium* complex による肺感染症に対しては、結節・気管支拡張型の場合は CAM および RFP および EB を投与する (AI)。重症例、空洞型病変を有する場合ではさらに SM または KM の筋注を追加する (BIV)。
- ・ 治療期間は培養検査が陰性化してから最低 12 ヶ月間とするが、最適な治療期間については明確な基準がない (BIV)。

—解説—

- ・ CAM が肺 *M. avium* complex 症に使用されるようになったのは 1990 年代であるが、それ以前は INH、RFP、EB といった抗結核薬の組み合わせが使用されていた。2002 年の英国呼吸器学会研究委員会の報告によると、75 例の HIV 陰性の肺 MAC 症患者の検討で 5 年以内に 27 例が死亡し、11 例が治療失敗、10 例が再発した。全ての患者で CAM が使用されておらず、また INH、RFP、EB などの各種抗結核薬の薬剤感受性と予後には相関が見られなかった²⁶⁸⁾。
- ・ 1990 年代に入り CAM が肺 MAC 症の治療に使われるようになると治療効果や患者予後は大幅に改善した。Wallace らの報告では、肺 MAC 症 39 例に CAM (1,000mg/日)、EB、RFP (または RBT) および SM の併用療法を行ったところ、91% の症例で菌陰性化がみられた²⁶⁹⁾。また我が国の Tanaka らの報告では 39 例に CAM (10mg/kg) および EB、RFP、KM を併用して治療したところ初回治療例では 89.5% の菌陰性化率がみられた²⁷⁰⁾。CAM に関しては、*in vitro* の薬剤感受性と治療効果に相関がみられるとする研究が多い²⁷¹⁻²⁷³⁾。また AZM についても CAM と同様に有効であると報告されている²⁷⁴⁾。
- ・ 我が国で 2008 年に薬価収載された RBT も結核症、肺 MAC 症を含む非結核性抗酸菌症に適応症を取得している。RBT は RFP よりも薬物間相互作用が少なく、HIV 感染症患者の播種性 MAC 感染症では第一選択薬として使用される²⁷⁵⁾。一方で RBT はぶどう膜炎を含む副作用もあり、また肺 MAC 症の好発する高齢者では胃腸障害など種々の副作用のために長期間内服を継続することが困難であることが報告されている²⁷⁶⁾。さらに現在までに非 HIV 患者の肺 MAC 症に対して RBT が RFP よりも有効であることを示した研究はない。これらのことから非 HIV 患者の肺 MAC 症に対しては、RFP を第一選択薬とする。
- ・ Kobashi らは、146 名の肺 MAC 症患者を CAM、RFP、EB に加えて SM (15mg/kg を週 3 回、3 ヶ月間筋注) を投与する群と生食を投与する群に分けて無作為二重盲検比較試験を行った²⁷⁷⁾。SM を投与された群では生食投与群よりも喀痰の菌陰性化率が高かった (71.2% vs 50.7%)。この研究以外にアミノグリコシド系薬の併用の有用性を示した質の高い研究はないが、空洞を伴う症例や重症の結節・気管支拡張型症例では経験的に治療初期の 2~3 ヶ月に SM や AMK、KM を併用することが各種ガイドラインでも推奨されている^{276, 278, 279)}。米国のガイドライン

では SM, AMK を推奨し, 「SM の方が使用経験が多いと考えられるが, SM と AMK のいずれがより有効かを示した研究はない」としている²⁷⁶⁾. また我が国では SM または KM が推奨されている²⁷⁹⁾.

- ・以上の研究結果などを踏まえ, 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会は「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 年改訂」で, 肺 MAC 症化学療法の用量と用法として「RFP 10mg/kg (600mg まで)/日を分 1, EB 15mg/kg (750mg まで)/日を分 1, CAM 600~800mg/日 (15~20mg/kg) を分 1 または分 2 (800mg は分 2 とする), SM または KM の各々 15mg/kg 以下 (1,000mg まで) を週 2 回または 3 回筋注」を推奨している²⁷⁹⁾.
- ・また米国胸部学会・米国感染症学会の非結核性抗酸菌症の共同ステートメントでは, 空洞を有する症例や重症の結節・気管支拡張型症例では「CAM 500-1,000mg/日または AZM 250mg/日, EB 15mg/kg/日, RFP 10mg/kg/日 (600mg まで)」を推奨し, さらに初期 2~3 ヶ月の間に SM または AMK の併用 (いずれも 8~10mg/kg を週に 2~3 回, 50 歳以上では 1 回 500mg を超えない) を考慮するよう推奨している^{276, 280)}.
- ・治療期間については上記ガイドラインで「菌陰性化後約 1 年」と示されているが, これは明確な根拠に基づくものではない. 英国胸部学会の非結核性抗酸菌症ガイドラインでは肺 MAC 症の治療期間は「2 年」とされている²⁷⁸⁾. 最適な治療期間については今後の研究課題である.

—推奨される治療薬—

- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 3 回または 1 回 400mg・1 日 2 回 + RFP 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回 (最大 600mg, 食前内服を原則とする) + EB 経口 1 回 15mg/kg・1 日 1 回 (最大 1 日 750mg)
- ※重症例, 空洞型病変を有する場合
上記に加え, SM または KM の筋注を追加する (BIV).
- ※治療期間は培養検査が陰性化してから最低 12 ヶ月間.

b. *Mycobacterium kansasii*

—Executive summary—

- ・ HIV 陰性患者の *M. kansasii* による肺感染症に対しては INH, RFP, EB を投与する (AII).
- ・治療期間は菌陰性化から最低 12 ヶ月とする (AI).

—解説—

- ・肺 *M. kansasii* 症は薬剤効果が最も高い肺非結核性抗酸菌症である. INH, RFP, EB をはじめとして CAM や MFLX なども *in vitro* での有効性が確認されている. なかでも RFP は肺 *M. kansasii* 症治療において重要な薬剤である. 244 例の肺 *M. kansasii* 感染症患者の治療の後ろ向き検討では, RFP を含んだ治療を受けた 32 名の全員が 6 ヶ月以内に喀痰中の菌が陰性化した, RFP を含まない治療を受けた 130 名のうち 6 ヶ月以内に喀痰中の菌が陰性化したのは 80%であった²⁸¹⁾. なお, 我が国の検討では, *M. kansasii* の RFP 耐性率は 314 株中 3 株 (約 1%) であった²⁸²⁾.
- ・治療期間について, 非 HIV 患者の肺 *M. kansasii* 症患者 28 名を対象にした前向き研究で, 14 名が INH, RFP, EB の 3 剤で 12 ヶ月の治療を受け (EB は最初の 6 ヶ月のみ), 残りの 14 名が同様のレジメで 18 ヶ月の治療を受けた. 再発は 12 ヶ月の治療を受けた群で 1 名みられた²⁸³⁾. 米国胸部学会・米国感染症学会の非結核性抗酸菌症の共同ステートメントおよび日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会の「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 年改訂」のいずれでも治療期間は「菌陰性化から最低 12 ヶ月」としている^{276, 279)}.

—推奨される治療薬—

- INH 経口 1 回 5mg/kg・1 日 1 回 (最大 1 日 300mg) + RFP 経口 1 回 10mg/kg・1 日 1 回 (最大 1 日 600mg) + EB 経口 1 回 15mg/kg・1 日 1 回 (最大 1 日 750mg)
- ※治療期間は菌陰性化から最低 12 ヶ月間.

c. *Mycobacterium abscessus*

—Executive summary—

- ・肺 *M. abscessus* 感染症に対して推奨できる有用な薬剤（の組み合わせ）はない。
- ・*M. abscessus* の薬剤感受性は様々であり、原則的に薬剤感受性検査を行う。通常 CAM, AMK, CFX, IPM/CS などに感受性を示すが、薬剤感受性と臨床効果との相関は不明である。
- ・CAM と数種類の経静脈的抗菌薬（AMK, CFX, IPM/CS）の併用投与によって肺 *M. abscessus* 感染症の症状と進行をコントロールできる可能性がある（BIII）。
- ・病変が限局した肺 *M. abscessus* 感染症では、上記薬剤と外科的切除の併用によって治癒を目標とすることが可能である（BIII）。

—解説—

- ・*M. abscessus* は土壌や水道水などに増殖する環境寄生菌であり、迅速発育性抗酸菌（rapidly growing mycobacteria：RGM）に属する。米国や韓国、台湾などでは MAC, *M. kansasii* について3番目に多く検出される非結核性抗酸菌であり、従来は皮膚・軟部組織感染症や骨感染症の報告が多かったが、近年では呼吸器感染症の報告が増え、RGM による呼吸器感染症の80%を占める²⁸⁴⁾。
- ・*M. abscessus* は抗酸菌の中でも最も耐性度の高い抗酸菌の一つで、特にその肺感染症は難治性である²⁸⁵⁾。INH や RFP, EB など抗酸菌感染症に使用する代表的な経口薬に耐性を示し、経口抗菌薬で唯一感受性を示す可能性のあるものは CAM である。その他の抗菌薬に対する薬剤感受性は様々であり、原則的に薬剤感受性検査を行う。AMK, CFX, IPM/CS などに感受性を示すことがあるが、薬剤感受性と臨床効果との相関は不明である。*In vitro* では LZD や TGC（チゲサイクリン）、ケトライド系薬へも感受性を示すことがあるが、臨床効果との相関は不明である^{286, 287)}。
- ・CAM と数種類の経静脈的抗菌薬（AMK, CFX, IPM/CS）の併用投与によって肺 *M. abscessus* 感染症の症状と進行をコントロールできる可能性がある^{288, 289)}。しかし現実的にはこれらの併用投与には入院治療を要し、併用投与期間は2～3ヵ月が限界であり、その後は経口薬による治療となるが、上記のごとく経口薬で信頼できるものは CAM しかなく、一方で耐性誘導の観点からその単剤治療は望ましくない。LZD やキノロン系薬との併用の報告もあるがその有効性は確立していない。
- ・こういった背景から、病変が限局した肺 *M. abscessus* 感染症に対して唯一完治が予想される治療は病変部位の外科的切除と多剤併用化学療法との併用とされている^{284, 288, 289)}。

—推奨される治療薬—

◇ 第一選択

薬剤感受性検査に基づき、下記の抗菌薬を併用する。

- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 3 回または 1 回 400mg・1 日 2 回
+ AMK 点滴静注 1 回 15mg/kg・1 日 1 回（添付文書 1 日 2 回・最大 400mg/日）
+ IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5g・1 日 4 回または 1 回 1g・1 日 3 回（添付文書最大 2g/日）

※外科的治療を考慮する。治療期間は菌陰性化から最低 12 ヶ月間。

B) 小児

—Executive summary—

- ・小児結核の治療は、多剤を併用し所定の期間投与する（AII）。
- ・非結核性抗酸菌感染症の治療は、多剤を併用し所定の期間投与する。しかし、治療に抵抗することがしばしば見られ、効果がなければ外科療法を考慮する（CIII）。

—解説—

【疾患の特徴と分類】

いまだ結核はわが国では重要な感染症であり、一般抗菌薬が反応不良の慢性感染症を診療した場合、鑑別診断上

忘れてはならない疾患として重要である。培養可能な抗酸菌は結核菌群 (*Mycobacterium tuberculosis* complex) と非結核性抗酸菌 (Non-Tuberculous *Mycobacteria*: NTM) に二分される²⁴⁷⁾。結核菌群のうち主要なものは結核菌 (*M. tuberculosis*) でヒトからヒトへの強い感染性を有する。小児結核はおおむね年齢により二群される特徴を持つ²⁴⁷⁾。すなわち、乳幼児では初感染に引き続いて発症する肺門リンパ節結核や髄膜炎に代表される一次結核症が特徴であり、感染から発病までの期間が短く、発病率が高く、重症化しやすいなどの特徴がある。乳幼児の肺結核、肺門リンパ節結核ではほとんど症状はないが、発熱や咳があっても全身状態は良好なことが多い。発熱や咳に加え呼吸困難や全身状態の不良を契機に発見された場合には粟粒結核や髄膜炎であることも少なくない。一方、中学生以上の年齢では肺野に空洞病変や結節影を有する二次結核症が多くを占め、咳、痰、発熱、胸痛などの症状を有することが多い。小児においては発病時に詳細に周囲の接触者検診を行えば感染源を明らかにし得ることが多く、通常 2/3～3/4 で感染源が明らかにされ、父母や祖父母が感染源であることが多い²⁹⁰⁻²⁹²⁾。

小児結核は通常肺野に空洞を形成しないために病巣内の結核菌量が成人に比して少なく、また成人結核に比して細菌学的もしくは組織学的に確定されることが困難なことが多い。通常感染源の結核患者との接触機会、ツベルクリン反応やクオンティフェロン TB (QFT) による感染の証明、胸部 X 線検査などの結核を考えさせる画像所見、喀痰や胃液からの結核菌の証明、BCG 接種による獲得免疫の程度や年齢など個体の抵抗性などの疫学的・臨床的情報を総合的に判断して、さらに場合により治療への反応を考慮して初めて可能になる。QFT は、BCG の影響を受けないで IFN- γ を定量的に測定し結核感染を診断する非常に有力な検査法であるが、乳幼児の評価については今後の更なる検討が必要である²⁹³⁾。胸部 X 線所見だけでは肺結核の診断が曖昧な場合、結核病変の有無や広がりにより詳細な把握を可能とする胸部 CT が診断に有用である。また、結核症の画像所見は多くが短期間では変化しないのが特徴である。

非結核性抗酸菌は結核菌と同じ抗酸菌に属しているため、喀痰の抗酸菌塗抹陽性、いわゆるガフキー陽性として見つかる事も多く、当初感染性結核として結核病棟に入院になる場合もある。症状や画像所見も両者は似ており、検出された菌が同定される、もしくは核酸増幅法でどちらかの遺伝子が検出されない限り、両者の鑑別は困難である。しかし結核と非結核性抗酸菌症は全く別の疾患と考えることが大切である^{276, 294)}。最も重要な点は、ヒトからヒトへと感染する疾患である結核と異なり、非結核性抗酸菌がヒトからヒトへと感染する事はないことである。従って患者を隔離する必要は全くなく、入院が必要な例は一般病棟で管理するのが原則である。公衆衛生的な問題もないので、保健所に届け出る必要もない。

【原因微生物の種類と頻度】

わが国の小児結核の減少は著しく、新登録結核患者数の推移は 0～14 歳では、1963 年の 53,229 人から 2008 年 95 人へ減少した²⁹⁰⁻²⁹²⁾。しかし、感染源として重要な意味を持つ塗抹陽性肺結核罹患率は、とりわけ大都市部で減少が鈍化しており、小児にとって感染機会が順調に減少しているとはいえず楽観はできない。

非結核性抗酸菌症の国内新規発生数は 8,000 人程度と推定され、成人領域では結核の 1/3 程度の新規発生数があるが、小児では比較的少ない。非結核性抗酸菌症の約 80% は *M. avium* complex (*M. avium* と *Mycobacterium intracellulare*, 肺 MAC 症) である。約 15% は、*M. kansasii* が占める。

【抗微生物薬療法の原則】

- ・小児における抗結核化学療法の特徴は、Pharmacokinetics 上成人に比べて体重あたり比較的多くの投与量に耐え、副作用の発生が少ないことである²⁴⁷⁾。

INH, RFP, PZA を用いた小児肺結核の 6 カ月治療が小児科領域において世界の標準的化学療法となっている。小児肺結核の治療法として初期 2 カ月の INH, RFP, PZA の 3 剤連日、残り 4 カ月の INH, RFP 連日の 6 カ月治療が実施される。なお、耐性が疑われるときには、耐性検査結果判明まで初期に SM か EB を併用する。また、二次結核症に対しては、INH, RFP, PZA に SM (or EB) の 4 剤併用療法を当初から実施する。さらに、治療終了後は原則として 2 年間観察が必要である²⁹⁰⁻²⁹²⁾。

一方、少数であるが、治療脱落者の中には薬剤耐性、転医、治療中断などが存在し、耐性と治療継続へのサポートなどの配慮が必要となる。とりわけ、近年、治療継続に難渋する症例が少なからず増加してきており、保健所による対面服薬治療法 (direct observed therapy: DOT) や福祉との連携などを図りながら強力な服薬支援を考慮することが求められてきている²⁴⁷⁾。治療中の副作用では、肝機能障害があるが、AST もしくは ALT の最高値が 100 前後であれば治療を中断せずに慎重に継続投与とし、それ以上であれば治療をいったん中止して肝機能の正常化を確認した上で少量から漸増しながら再投与を試みる。治療変更を必要とした肝機能障害は多くない。また、血清尿酸値の上昇が認められるが、治療継続にて正常化し関節痛を認めた者はほとんどない。

- ・結核の予防：結核未感染者に対する発病の予防には、BCG 接種が行われるが、その有効性については、結核性髄膜炎や粟粒結核などの重症播種性の結核症の予防効果に関しては極めて高い評価で一致しており、結核性髄膜炎の予防の重要性を考慮すれば、わが国ではまだ乳児期早期（標準的には生後5～8カ月であるが、周囲の結核蔓延状況によってはより早期から）の接種が必要である²⁹⁰⁾。
- ・潜在性結核の治療：結核既感染者に対する発病予防には潜在性結核の治療（従来の化学予防）が行われる。投薬によるINHの有効性は大規模な対照試験では結核発病を約50～60%減少させるといわれている。投薬の実施にあつては、症例ごとに、ツベルクリン反応の大きさだけにとどまらず、感染機会、年齢、BCG接種状況を参考にし、発病の危険を具体的に評価していく個別的で柔軟な判断が必要である²⁴⁷⁾。
- ・非結核性抗酸菌症の治療：非結核性抗酸菌症は、抗結核薬を併用投与しても難治性であり、特に小児では治療に関するエビデンスが乏しい²⁷⁶⁾。単剤による治療は効果が弱いうえに、特にCAM単剤投与では数カ月以内にCAM耐性菌が出現することが警告されているため²⁷⁹⁾、決して行つてはならない。*M. kansasii* は、抗結核薬の反応が比較的よく治癒させることができるが、肺MAC症は治療に抵抗することがしばしば見られ、効果がなければ外科療法を考慮する必要がある。治療終了後の再発もしばしば見られる。

—推奨される治療薬—

① *M. tuberculosis*

◇第一選択

- RFP+INH+PZA・2カ月
その後RFP+INH・4カ月

◇第二選択（二次結核症など）

- RFP+INH+PZAにSMあるいはEB・2カ月
その後RFP+INHあるいはRFP+INH+EB・4カ月

※PZA投与ができない場合

- RFP+INHにSMあるいはEB・6カ月
その後RFP+INHあるいはRFP+INH+EB・3カ月

※抗結核薬の用法・用量

- INH：経口1回10～15mg/kg・1日1回（最大400mg/日）
- RFP：経口1回10～20mg/kg・1日1回（最大450mg/日）
- PZA：経口1回20～30mg/kg・1日1回（最大1.2g/日）
- SM：筋注1回20～40mg/kg・1日1回（最大750mg/日）
- EB：経口1回15～25mg/kg・1日1回（最大750mg/日）

② *M. avium complex*

- RFP経口1回10mg/kg（最大600mg）・1日1回+EB経口1回15mg/kg（最大750mg）・1日1回+CAM経口1回7.5～10mg/kg（最大1回400mg, 1日800mg）・1日2回

※重症例では、SMまたはKMの各々1日1回15mg/kg（最大1000mg）を週2回または3回筋注を併用。

※効果がなければ外科療法を考慮。

③ *M. kansasii*

- INH経口1回5mg/kg（最大300mg）・1日1回+RFP経口1回10mg/kg（最大600mg）・1日1回+EB経口1回15mg/kg（最大750mg）・1日1回を菌陰性化後1年間併用

※結核よりも投与期間が長いのでこの投与量でも視力障害の発生に注意を要する。

※効果がなければ外科療法を考慮。

Ⅵ. 下気道感染症（成人）

A) 急性気管支炎

—Executive summary—

- ・ウイルスが原因微生物の大部分を占める。
- ・慢性呼吸器疾患などの合併症がない場合には、急性気管支炎に対して原則的に抗菌薬投与は推奨されない（AI）。
- ・百日咳の場合にはマクロライド系薬による治療の適応がある（AI）。カタル期を過ぎてからの治療は咳の程度や持続期間の改善効果はないが、周囲への感染を防止するために抗菌薬を投与する。
- ・*Mycoplasma pneumoniae* や *Chlamydia pneumoniae* が原因の急性気管支炎に対して抗菌薬を用いる場合の第一選択薬はマクロライド系薬である（CIII）。

—解説—

急性気管支炎の臨床症状は5日間以上続く咳嗽が特徴であり、多くは1～3週間持続するが、通常は自然に軽快する^{295, 296}。喀痰は伴う場合と伴わない場合とがあり、喀痰の性状はウイルス感染が原因であっても膿性となり得る。肺炎と異なり、胸部X線写真やCTで新たな異常陰影の出現を認めない。

原因微生物はインフルエンザA型・B型ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、アデノウイルス、RSウイルス、ヒトメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルスなどのウイルスが約90%を占める²⁹⁵⁻²⁹⁸。その他、約10%においては *Bordetella pertussis* や、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* も原因微生物となる²⁹⁵⁻²⁹⁸。その他の細菌感染が基礎疾患のない成人において直接原因となるエビデンスはない²⁹⁶。ただし、本邦での経気管吸引法を用いた検討では、細菌性の急性気管支炎と診断された、基礎に慢性下気道感染症がない症例において、*Haemophilus influenzae*、*Streptococcus pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis* が主に分離されている²⁹⁹。

百日咳の場合、咳が特に長期間持続し、発作性の咳き込みや吸気性笛声、咳込み後の嘔吐などを伴いやすい³⁰⁰。*M. pneumoniae* が原因微生物の場合も、長く続く強い咳を呈する。インフルエンザの場合には高熱となり、頭痛・全身倦怠感・関節痛などを伴う。また、基礎に慢性呼吸器病変がある場合、ウイルスによる急性気管支炎を契機として細菌性の急性増悪をきたすことがあり、発熱や膿性痰の増加がみられる。

原則的に、基礎疾患や合併症がない場合には、急性気管支炎に対してルーチンの抗菌薬投与は推奨されない^{297, 298}。咳などの症状に対して必要があれば対症療法を行う。一方、百日咳に対してはマクロライド系薬による抗菌薬治療の適応となる。これは、カタル期を過ぎてからの治療は咳の程度や持続期間の改善効果はないが、周囲への感染を防止する目的で抗菌薬を投与する^{301, 302}。*M. pneumoniae* や *C. pneumoniae* が原因の急性気管支炎で抗菌薬治療を行う場合もマクロライド系薬が第一選択となるが、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* の増加の動向には注意が必要である³⁰³。インフルエンザの場合には発症後48時間以内に抗インフルエンザ療法を行う³⁰⁴。

健常者では少ないが、基礎疾患がある患者や合併症のある高齢者などでは、ウイルス感染に続いて *S. pneumoniae* などの細菌感染が起こる可能性がある。胸部X線写真で新たな浸潤影はないが、咳嗽・喀痰とともに発熱や白血球増多、喀痰のグラム染色で原因微生物の存在を示唆する所見を認めるなど、二次感染を含めて細菌感染による急性気管支炎が強く疑われる場合には、市中発症の細菌性肺炎に対する治療に準じて抗菌薬投与を行う^{305, 306}。

—推奨される治療薬—

①ウイルスが原因の場合

慢性呼吸器疾患などの合併症がない場合には、急性気管支炎に対して原則的に抗菌薬投与は推奨されない。

（慢性呼吸器疾患に合併した急性気管支炎で、二次性に細菌感染を発症した場合の抗菌薬選択については、「慢性呼吸器疾患の気道感染症」p. 72を参照。）

②百日咳の場合

- ・EM 経口（200mg）1回2錠・1日3回・14日間
- ・CAM 経口1回200mg・1日2回・7日間[†]
- ・AZM 徐放製剤経口1回2g・単回[†]またはAZM 経口1回500mg・1日1回・3日間[†]

③ *M. pneumoniae* または *C. pneumoniae* の場合

→「市中肺炎1. Empiric therapy（非定型肺炎）」p. 6を参照。

④インフルエンザの場合

→「Ⅷ. インフルエンザ」p. 80 を参照.

⑤細菌感染が原因として強く疑われる場合

a. Empiric therapy

→「市中肺炎 1 Empiric therapy 細菌性肺炎」p. 6 を参照.

b. Definitive therapy

→「市中肺炎 2 Definitive therapy」p. 9 を参照.

B) 慢性呼吸器疾患（COPD、気管支拡張症、陳旧性肺結核等）の気道感染症

—Executive summary—

- ・感染性増悪とは、慢性安定期の状態から、細菌感染に伴い咳、膿性痰、発熱ならびに息切れなどの症状が増悪することをいう^{305, 307, 308}。
- ・白血球やCRPなどの炎症反応が亢進し、血液ガス分析でしばしばPaO₂が低下する。
- ・胸部X線写真や胸部CT写真は、基礎疾患の評価や陰影を呈する他疾患との鑑別に役立つ。
- ・持続感染時は、咳や痰の排出が継続し、血液検査でも軽度の炎症反応がみられることがある。このような場合は、原則として抗菌薬を投与すべきではない。感染の評価に喀痰のグラム染色が有用である³⁰⁹ (AIII)。
- ・原因微生物としては、*H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* の頻度が高い。*P. aeruginosa* は持続感染している場合が多いが、臨床症状や検査成績などから急性増悪と区別する必要がある。他には、*Staphylococcus aureus* や *Klebsiella pneumoniae* などを考慮する（表20）^{310, 311}。
- ・抗菌薬の選択：レスピラトリーキノロンは原因微生物全てに優れた抗菌活性を有し、臨床効果も高いことから第一選択である^{15, 312-314} (AI)。β-ラクタム系やマクロライド系薬の使用は症例毎に考慮する。
- ・抗菌薬の投与期間は5～7日間程度で十分とされている³¹⁵⁻³¹⁸ (BII)。

表20 主な原因微生物

細菌	ウイルス	非定型病原体
<i>Haemophilus influenzae</i>	Rhinovirus	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Parainfluenza	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Influenza	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Respiratory syncytial virus	
<i>Enterobacteriaceae</i>	Coronavirus	
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	Adenovirus	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Human metapneumovirus	
<i>Staphylococcus aureus</i>		

(文献310, 311より改変)

表21 痰の膿性度 Miller & Jones の分類³⁰⁵

M1：唾液、完全な粘液痰
M2：粘液痰の中に少量の膿性痰を含む
P1：膿性部分が1/3以下の痰
P2：膿性部分が1/3～2/3の痰
P3：膿性部分が2/3以上の痰

—解説—

【臨床症状】

慢性呼吸器疾患の気道感染症は、COPD、気管支拡張症、陳旧性肺結核などの基礎疾患の慢性安定期の状態から、細菌感染に伴い咳、膿性痰の増加ならびに膿性度の増強といった呼吸器症状に加え、発熱ならびに息切れなどの感染症状が新たに出現することをいう。検査成績では、白血球やCRPなどの炎症反応が亢進し、血液ガス分析でしばしばPaO₂が低下する。

【画像所見】

肺炎との鑑別をするために画像所見が必要であり、陰影が認められないことを確認する。肺気腫や気管支拡張症などの基礎疾患を評価するためにCTも施行する方が望ましい。

【原因微生物の推定とグラム染色】

喀痰が採取できる症例が多く、グラム染色は原因微生物の推定や持続感染との鑑別に有用である。喀痰の色調が

膿性度よりも病原微生物の存在を示唆するとの報告もあり、肉眼的観察も必要である³¹⁹⁾。喀痰には多くの情報が含まれており、最も重要な検体である。検体は抗菌薬投与前に採取されるべきであり、早朝起床時に採取されたものが理想的である。痰の膿性度は Miller & Jones 分類（表 21）³⁰⁵⁾ が用いられるが、P2 以上の検体であればグラム染色で原因微生物を推定できる可能性が高い。グラム染色像は、まず低倍率で炎症細胞が多い部分を探し、高倍率で詳細に観察する。抗菌薬投与前に、喀痰を必ず感受性検査に提出しておく。

【原因微生物】

原因微生物としては、*H. influenzae*、*P. aeruginosa*、*M. catarrhalis*、*S. pneumoniae* の頻度が高い。*P. aeruginosa* は持続感染している場合が多いが、臨床症状や検査成績などから急性増悪と鑑別する必要がある。他には、*S. aureus* や *K. pneumoniae*などを考慮する³¹⁰⁾。*C. pneumoniae*などの非定型病原体の関与やウイルスと細菌の混合感染も考慮する。

【治療法】

治療の目的は、臨床症状の改善、再発の予防、次回の増悪までの期間の延長ならびに肺組織へのダメージの抑止である。適切な抗菌薬投与は臨床症状を消失させるだけでなく、呼吸機能の保持にも貢献できることが示されている³²⁰⁾。一方、不適切な抗菌薬は、予後の悪化に加え再発もさせやすい。

我が国では、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* のマクロライド系薬やβ-ラクタム系薬に対する耐性化が進んでいる^{13, 29)}。β-ラクタム系薬に比ベニューキノロン系薬の有用性が報告されている^{15, 312-315)}。レスピラトリーキノロンは原因微生物全てに対して良好な抗菌活性を有しており、耐性菌にも抗菌活性を有する³²¹⁻³²³⁾。投与期間については5日間が7日間と比べ、有効性は同等で安全性は高かったとする報告もあり、投与期間の短縮に努めるべきである³²⁴⁾。

—推奨される治療薬—

a. Empiric therapy

β-ラクタム系薬の有用性を支持する報告も海外にはあるが^{325, 326)}、我が国では、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* のマクロライド系薬やβ-ラクタム系薬に対する耐性化が進んでおり、*P. aeruginosa* も時折分離されることからβ-ラクタム系薬やマクロライド系薬の使用はリスクファクターのない症例に限定的に使用する。AZM 徐放製剤は海外での比較試験で、ニューキノロン系薬との同等性が報告されている³²⁷⁾。しかしながら、我が国ではマクロライド長期投与が施行されている症例が多いため、状況が異なる。

(1) 外来治療

◇ 第一選択

- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回
- GRNX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- MFLX 経口 1 回 400mg・1 日 1 回
- STFX 経口 1 回 100mg・1 日 2 回または 1 回 200mg・1 日 1 回[†]

これら4薬剤は推定される原因微生物すべてに優れた抗菌活性を有しており、第一選択薬として推奨される(AII)。

◇ 第二選択

- CVA/AMPC 経口 (125mg/250mg) 1 回 2 錠・1 日 3～4 回 (添付文書最大 4 錠/日)[†]
- SBTPC 経口 (375mg) 1 回 1 錠・1 日 3 回
- AZM 徐放製剤経口 1 回 2g・単回

(2) 入院治療

◇ 軽症例

- CTRX 点滴静注 1 回 2g・1 日 1 回または 1 回 1g・1 日 2 回
- LVFX 点滴静注 1 回 500mg・1 日 1 回
- SBT/ABPC 点滴静注 1 回 3g・1 日 3～4 回

◇ 重症例 (*P. aeruginosa* を考慮する.)

- MEPM 点滴静注 1 回 1g・1 日 2～3 回
- DRPM 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 3 回
- BIPM 点滴静注 1 回 0.3～0.6g・1 日 3～4 回 (添付文書最大 1.2g/日)
- IPM/CS 点滴静注 1 回 0.5～1g・1 日 2～4 回 (添付文書最大 2g/日)
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3～4 回[†]

- PZFX 点滴静注 1 回 500～1,000mg・1 日 2 回
- CPMX 点滴静注 1 回 300mg・1 日 2 回
- CAZ 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回（添付文書最大 4g/日）
- CFPM 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回（添付文書最大 4g/日）
- CZOP 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回（添付文書最大 4g/日）
- CPR 点滴静注 1 回 1～2g・1 日 2～4 回（添付文書最大 4g/日）
- * 症例に応じてアミノグリコシド系薬の併用を考慮する。
- AMK 点滴静注 1 回 200mg・1 日 2 回
- GM 点滴静注 1 回 60mg・1 日 2 回
- TOB 点滴静注 1 回 90mg・1 日 2 回

b. Definitive therapy

「市中肺炎 2 Defenitive therapy」の項を参照。

① *H. influenzae*

10～20%程度の頻度でβ-ラクタマーゼを産生する株が認められ、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株（BLNAR；β-lactamase negative ampicillin resistant）が20%程度存在する。従って、薬剤感受性が不明の場合は、経口抗菌薬の第一選択は、ニューキノロン系薬となる。薬剤感受性が判明したら、有効でかつ狭域なものに変更する。注射薬では、ペニシリン系薬、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬の順に選択する。

② *M. catarrhalis*

β-ラクタマーゼ産生菌がほぼ100%にみられる。経口抗菌薬は、マクロライド系薬、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、第2・3世代セフェム系薬、ニューキノロン系薬の順に選択する。注射薬では、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、第2・3世代セフェム系薬、ニューキノロン系薬、カルバペネム系薬が良い選択となる。

③ *P. aeruginosa*

経口薬としては、ニューキノロン系薬、注射薬では、抗緑膿菌セフェム系薬、モノバクタム系薬、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬を選択する。本菌は菌株間の感受性が大きくことなるので、培養検査結果など参考にして薬剤選択を行う。

④ *S. pneumoniae*

経口薬としては、ペニシリン系薬、ニューキノロン系薬の順に選択する。耐性菌のリスクがある患者に対しては、LVFX や GRNX といったいわゆるレスピラトリーキノロンを選択する。注射薬としては、ペニシリン系薬や CTRX などが選択されるが、重症例に対してはカルバペネム系薬を考慮する。

⑤ *S. aureus*

メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）を想定して治療薬を選択する。β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、第1・2世代セフェム系薬、カルバペネム系薬などが選択される。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）と判明した際は、抗MRSA薬を選択する。

⑥ *K. pneumoniae*

第2世代セフェム系薬が第一選択となる。第二選択薬としては、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、第2・3世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬が挙げられる。

c) びまん性汎細気管支炎

—Executive summary—

- ・ びまん性汎細気管支炎（Diffuse panbronchiolitis, DPB）に対する治療の第一選択は、EM 1 回 200mg・1 日 2～3 回である（AII）。
- ・ EM 無効例や投与継続困難例に対する第二選択薬としては、CAM 1 回 200mg・1 日 1～2 回、または RXM 1 回 150mg・1 日 1～2 回に変更する（AIII）。
- ・ 14 員環マクロライド系薬による治療難例では、15 員環マクロライド系薬である AZM 1 回 250mg・1 週 2～3 回

を代替治療として考慮する (BIII)。

- ・まず EM 内服を 6 ヶ月間継続し、臨床効果を判定する。自覚症状や検査所見が改善したまま安定すれば、合計 2 年間治療を継続する (BIII)。
- ・急性増悪時は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* をカバーできるような抗菌薬を追加投与する (BIII)。

—解説—

- ・疾患の特徴・分類：DPB は日本人をはじめとする東アジア人に多く集積する慢性炎症性気道疾患である。男女差はなく、40～50 歳での発症が多い。しばしば慢性副鼻腔炎の既往あるいは併発が知られており、副鼻腔気管支症候群のカテゴリーに入る疾患である。
- ・自覚症状：DPB の最も典型的な自覚症状は持続性の咳嗽、膿性喀痰である。疾患の進行に伴い、労作時息切れや呼吸困難などの症状が出現する。慢性副鼻腔炎の併発例では、膿性鼻汁や鼻閉を認める。
- ・検査所見：胸部 X 線写真で肺過膨張やびまん性散布性粒状影、胸部 HRCT でびまん性小葉中心性粒状影を認める。また、閉塞性呼吸機能障害、低酸素血症、寒冷凝集素価上昇（赤血球凝集法で 64 倍以上）を認める。
- ・原因微生物の種類や頻度：DPB では、しばしば *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* などによる持続的な気道感染が認められるが、進行とともに *P. aeruginosa* の持続感染が多くなる。
- ・マクロライド長期療法：かつて DPB は気道感染による急性増悪を繰り返しながら、徐々に呼吸不全が進行し、やがて死に至る予後不良の疾患であった。しかし、EM などの 14 員環マクロライド系抗菌薬を長期間投与する、いわゆるマクロライド長期療法が確立されてから、DPB の予後は飛躍的に改善した^{328,340)}。DPB は早期に診断・治療開始されればほぼ完治できる疾患となったため、DPB と診断したら直ちにマクロライド長期療法を開始すべきである。

—推奨される治療薬—

①持続感染

- ・EM 400～600mg/日の内服を 6 ヶ月間継続し、臨床効果を判定する³²⁸⁾。
- ・多くの場合、投与開始後 1～3 ヶ月以内に自覚症状の改善（喀痰量の減少など）が認められる。
- ・さらに 3～6 ヶ月で画像所見や呼吸機能などの改善が認められる。
- ・自覚症状や検査所見が改善したまま安定すれば、合計 2 年間治療を継続する^{328,341)}。
- ・2 年間の治療後も症状が残存する場合は、さらに引き続き治療を継続する。
- ・EM 600mg/日でも無効の場合、あるいは胃腸障害などにより EM の内服を継続できない場合などは、第二選択薬として他の 14 員環マクロライド系薬である CAM 200～400mg/日や RXM 150～300mg/日に変更する^{328,342-344)}。
- ・14 員環マクロライド系薬が無効である場合は、AZM 1 回 250mg・1 週 2～3 回を代替治療として考慮する³⁴⁵⁾。
- ・16 員環マクロライド系薬は無効である。
- ・持続感染する細菌（*P. aeruginosa* など）の薬剤感受性の有無は、マクロライド長期療法の臨床効果に影響しない。例えば、喀痰培養で *P. aeruginosa* が消失しなくても、マクロライド長期療法により DPB の臨床症状は改善する。したがって、マクロライド長期療法の効果判定では、喀痰培養の結果だけにとらわれず、自覚症状の変化や他の検査所見の結果も併せて総合的に判断する必要がある。
- ・気管支拡張症や慢性気管支炎などにおいてもしばしば下気道の細菌持続感染が認められるが、このような病態に対しても DPB と同様にマクロライド長期療法の有用性が報告されている³⁴⁶⁻³⁴⁸⁾。
- ・慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease, COPD）について、EM や AZM によるマクロライド長期療法が COPD の急性増悪のリスクを減少させると報告されている^{349,350)}。

◇第一選択

- EM 経口 1 回 200mg・1 回 2～3 回

◇第二選択

- CAM 経口 1 回 200mg・1 日 1～2 回
- RXM 経口 1 回 150mg・1 日 1～2 回

②急性増悪

- ・DPB の臨床経過中、他の慢性呼吸器疾患と同様に急性増悪することがあり、咳嗽や膿性痰の増加、発熱、呼吸

不全などの症状が急激に進行する。

- ・急性増悪時の原因微生物も持続感染と同様、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* が多い。
- ・急性増悪時には、上記の原因微生物をカバーできるように抗菌薬を追加投与する³⁵¹⁾。

a. Empiric therapy

「慢性呼吸器疾患（COPD，気管支拡張症，陳旧性肺結核など）の気道感染症」の Empiric therapy の項（p. 73）に準じて抗菌薬を選択する。

b. Definitive therapy

「慢性呼吸器疾患（COPD，気管支拡張症，陳旧性肺結核など）の気道感染症」の Definitive therapy の項（p. 74）に準じて抗菌薬を選択する。

Ⅶ. 下気道感染症（小児）

A) クループ症候群

—Executive summary—

一般的にクループ症候群はウイルスが原因であり，抗菌薬は必要ない（AI）。

—解説—

【疾患の特徴と分類】

クループ症候群は，急性に発症する喉頭の狭窄に基づく犬吠様咳嗽，嗄声，吸気性喘鳴などの呼吸障害を呈する疾患である。病変は喉頭だけに限らず，気管，気管支にも及ぶことが多く，喉頭気管気管支炎と呼ばれることもある³⁵²⁾。原因には感染性とアレルギーや異物による非感染性に分類される^{352, 353)}。感染性は，生後7カ月から3歳に発症率が高い^{354, 355)}。

【原因微生物の種類と頻度】

主要な原因はウイルスである。パラインフルエンザウイルス1型が最も多い³⁵⁶⁾。それ以外に比較的頻度が高いものとして，パラインフルエンザウイルス2型と3型，インフルエンザウイルスA型とB型，RSウイルス，ヒトメタニューモウイルス，コロナウイルス，アデノウイルス，麻疹ウイルスがある^{353, 357)}。

【抗菌薬療法の原則】

原因のほとんどがウイルスであり，抗菌薬は必要ない疾患である。したがって，クループにおける抗菌薬の有効性を評価した報告は認められない。クループに関する診療指針で抗菌薬を推奨しているものはない^{358, 359)}。

B) 細気管支炎

—Executive summary—

細気管支炎はウイルスが原因であり，抗菌薬の投与は不要である（AI）。

—解説—

【疾患と特徴と分類】

細気管支炎は，細気管支を中心とした急性炎症性の閉塞性疾患である。粘膜上皮損傷，炎症細胞浸潤，間質浮腫，粘液分泌増加による細気管支腔の狭小化がおり，末梢気道でair trappingをきたし，閉塞性の呼吸障害を呈する。2歳以下の小児で好発するが，1歳未満の児が80%以上を占める³⁶⁰⁾。

【原因微生物の種類と頻度】

主要な原因はウイルスである。RSウイルスが原因の60～80%を占める。他にはパラインフルエンザウイルス，ヒトメタニューモウイルス，アデノウイルス，インフルエンザウイルスが比較的原因として多い³⁶¹⁻³⁶³⁾。

【抗菌薬療法の原則】

原因のほとんどがウイルスであり，抗菌薬は必要なく，治療の基本は対症療法である。ABPC群と非投与群³⁶⁴⁾，AZMと非投与群³⁶⁵⁾，ABPC静注，EM経口と非投与³⁶⁶⁾のそれぞれの二重盲検比較試験で，入院期間や症状の改善に有意差は認めなかった。ただし，小規模の二重盲検比較試験でCAM投与群が非投与群より回復が早かったという報告³⁶⁷⁾がある。RSウイルスによる細気管支炎の経過中に二次性の細菌感染を生じる頻度は1.2%であり，抗菌薬投与群と非投与群で差を認めなかった³⁶⁸⁾。したがって，細気管支炎の小児にルーチンで治療，あるいは細菌の二次感染防止のために抗菌薬を投与する必要はない。ただし，罹患中は注意深く経過観察が必要であり，二次性の細菌感染による肺炎，中耳炎が判明した際には抗菌薬を開始する。

C) 細菌性気管炎

—Executive summary—

急激に呼吸困難が進行する細菌性疾患であり，症状が進行性であれば確定診断がされていなくとも，抗菌薬を使用する（AIII）。

—解説—

【疾患の特徴と分類】

高熱とク룹症候群様の咳嗽および喘鳴で発症し、急速に呼吸障害が進行するが、急性喉頭蓋炎にみられる特異的な姿勢、流涎や嚥下困難は認めない。特徴的な臨床像と気道からの膿性分泌液でほぼ診断は確定できる。喉頭の側面 X 線写真で、喉頭下に狭窄所見が認められることもある³⁵²⁾。好発年齢は3～8歳である³⁶⁹⁾。

【原因微生物の種類と頻度】

Staphylococcus aureus によるものが約60%を占め、他には *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* が多い³⁷⁰⁻³⁷³⁾。ウイルスと細菌の混合感染が多く、しばしば検出されるウイルスとしてはパラインフルエンザウイルス1型³⁷³⁾、インフルエンザウイルス A 型³⁷⁴⁾がある。

【抗菌薬療法の原則】

急激に進行すること、内服が困難なことが多いため抗菌薬は必ず経静脈的に投与する。empiric therapy としては *S. aureus* が MRSA であっても効果が期待できる VCM と *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* に対して優れた抗菌力を有する第3世代セフェム薬 (CTRX, CTX) の併用が推奨される。投与期間は10～14日である³⁶⁹⁾。

—推奨される治療薬—

「Ⅲ. 肺炎（小児）」の推奨される治療薬 (p. 48) を参照

D) 急性気管支炎

—Executive summary—

原因がウイルスによることが多いため、抗菌薬投与の必要性は低い (AI)。

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* が原因であれば、必要に応じて抗菌薬を投与する (AIII)。

頻度は不明であるが、二次性に *S. pneumoniae* や *H. influenzae* が感染することがあるので、改善を認められない時に抗菌薬の投与を考慮する (AIII)。

—解説—

【疾患の特徴と分類】

気管支炎は咳嗽を中心とする症状を示し、しばしば発熱や全身倦怠感を伴うことがある。さまざまな原因微生物によって、気管気管支の上皮組織に炎症を起こして発症する。臨床的には、聴診上で特別な所見がないか粗い呼吸音（断続性副雑音）を聴取するのみである。胸部 X 線写真でも明らかな浸潤性陰影を認めない。発症後3週間に満たない場合を急性気管支炎と通常は定義される³⁶⁰⁾。

ただし、欧米における気管支炎と本邦で診断される「気管支炎」とは少し様相が異なる。欧米での気管支炎は症状として主に長引く咳嗽を中心とする疾患であり、本邦では臨床的に肺炎の徴候を示すが、胸部 X 線写真で所見を認めないあるいは胸部 X 線写真を撮影していない例も気管支炎と診断されることが多く、疾患概念の整理を行う必要があると思われる。

【原因微生物の種類と頻度】

原因微生物の90%はライノウイルス、インフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヒトボカウイルスなどのウイルスである。比較的まれではあるが、*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis* も気管支炎の原因となっている^{360, 375)}。

【抗菌薬療法の原則】

一般的にウイルスが原因であるので、抗菌薬投与は必要がない。成人では気管支炎の治療に抗菌薬投与例と非投与例を比較し、効果に差がなかったとする meta-analysis がある³⁷⁶⁾。小児を対象とした臨床試験の報告は極めて少ないうえに、小規模であり、客観性が乏しいが、抗菌薬が有効であるという報告は認められない³⁷⁷⁻³⁷⁹⁾。しかし、ウイルス感染後に二次性の細菌感染を合併し、高熱、膿性痰、白血球増多や CRP 上昇などを認めれば *S. pneumoniae* や *H. influenzae* を考慮して抗菌薬を投与する。

その他の抗菌薬投与の適応としては、咳嗽が遷延する場合の *M. pneumoniae* や *C. pneumoniae*, *B. pertussis* による気管支炎である。 *M. pneumoniae* や *C. pneumoniae* による気管支炎は自然治癒傾向が強いので、必ずしも抗菌薬の投与は必要としないが、症状の強さや経過を考慮して投与を決める（投与する際の適応や投与方法については小児の肺炎の項を参照）。 *M. pneumoniae* や *C. pneumoniae*, *B. pertussis* による気管支炎の第一選択薬は、マクロライド系薬である。ただし、 *B. pertussis* の場合、抗菌薬はカタル期でないと症状を改善する効果はないが、臨床症状、ワクチンの既往歴、リンパ球優位の白血球増加、抗PT抗体価、LAMP法などの所見から *B. pertussis* を疑えば、抗菌薬を使用する。ただし、 *B. pertussis* に対して16員環マクロライド系薬は無効である。

症状的には肺炎と変わらないが、胸部X線所見で異常が認められない場合、あるいは胸部X線写真の撮影が困難で、気管支炎と肺炎を厳密に鑑別できない場合には、肺炎に準じて治療を行う。

—推奨される治療薬—

1. Empiric therapy

ウイルス感染後の細菌の二次感染（高熱、膿性痰、白血球増多やCRP上昇を認める場合）

◇第一選択

- AMPC 経口1回10～15mg/kg・1日3回
- SBTPC 経口1回10mg/kg・1日3回
- CDTR-PI 経口1回3mg/kg・1日3回
- CFPN-PI 経口1回3mg/kg・1日3回
- CFTM-PI 経口1回3mg/kg・1日3回

◇第二選択

- AZM 経口1回10mg/kg・1日1回・3日間
- CAM 経口1回7.5mg/kg・1日2回

2. Definitive therapy

① *B. pertussis*

- EM 経口1回10～15mg/kg・1日3回
- CAM 経口1回7.5mg/kg・1日2回
- AZM 経口1回10mg/kg・1日1回・3日間⁺

② *M. pneumoniae*

◇マクロライド感性

- EM 経口1回10～15mg/kg・1日3回
- AZM 経口1回10mg/kg・1日1回・3日間
- CAM 経口1回7.5mg/kg・1日2回

◇マクロライド耐性

- MINO 経口あるいは点滴静注1回1～2mg/kg・1日2回（8歳未満の小児には他剤が使用できないか無効の場合に限る）
- TFLX 経口1回6mg/kg・1日2回⁺（MINOが使用できない8歳未満の小児への投与に限る）

③ クラミジア（*C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*）

- EM 経口1回10～15mg/kg・1日3回
- AZM 経口1回10mg/kg・1日1回・3日間
- CAM 経口1回7.5mg/kg・1日2回

VIII. インフルエンザ

A) 成人

—Executive summary—

- ・2013年7月現在、抗インフルエンザ薬としてM2タンパク阻害薬とノイラミニダーゼ阻害薬（neuraminidase inhibitors, NAIs）が市販されている。
- ・M2タンパク阻害薬のうち日本で使用できるアマンタジンはA（H3N2）および現在季節性インフルエンザになっているA（H1N1）pdm09への耐性が報告されており、しばらくは抗インフルエンザ薬としての使用を控えるべきである^{380, 381}。
- ・インフルエンザ流行期において、インフルエンザ様症状をきたす患者の迅速診断結果が陰性であっても、インフルエンザを有意に否定しないので、臨床診断によって直ちに抗インフルエンザ療法を開始する³⁸²（AI）。
- ・NAIsによってインフルエンザ生存は有意に改善されるだけではなく、本薬の2日以内の投与は重症化率も有意に抑制する^{383, 384}（AI）。
- ・日本では現在、以下のNAIsが選択可能である。流行期においては患者背景に加えて、インフルエンザ流行株の最新情報から適切な薬剤を選択する。
- ・オセルタミビル（経口）、有効性：A（H1N1）pdm09, A（H3N2）、B、耐性：H275Y変異株
- ・ザナミビル（吸入）、有効性：A型・B型。
- ・ラニナミビル（吸入）、有効性：A型・B型。
- ・ペラミビル（点滴静注）、有効性：A型・B型。

—推奨される治療薬—

2013年7月現在、オセルタミビルとザナミビル以外のmeta-analysis報告はないが、インフルエンザに対する早期の抗インフルエンザ療法の導入は対症療法に比較して死亡率、入院率のみならず、関連する肺炎や中耳炎、虚血性心疾患の発症も有意に抑制することが判明している。なお、NAIsであるラニナミビル、ペラミビルもそれぞれ開発時にオセルタミビルと同等の有効性が確認されている³⁸⁵（AI）。

➤ 外来治療

- ・オセルタミビル経口1回75mg・1日2回・5日間（ただし、10歳代への投与は原則行わない）
- ・ザナミビル吸入1回10mg・1日2回・5日間
- ・ラニナミビル吸入1回40mg・単回
- ・ペラミビル点滴静注1回300mg・単回

➤ 入院治療

①重症で生命の危険がある患者

重症で生命の危険があるインフルエンザとして入院適応となる患者は、呼吸不全や脳症などを合併している。いずれも合併症の治療を行うが、NAIsの導入は原則としてインフルエンザの発症後48時間以内でないと効果が期待できない。

- ・オセルタミビル経口1回75mg・1日2回・5日間（ただし、10歳代への投与は原則行わない）
- ・ペラミビル点滴静注1回600mg・単回（症状に応じて連日反復投与できる）

②生命に危険は迫っていないが、肺炎を合併している患者

- ・オセルタミビル経口1回75mg・1日2回・5日間（ただし、10歳代への投与は原則行わない）
- ・ペラミビル点滴静注1回300mg（重症化するおそれがある患者には600mg）・単回（症状に応じて連日反復投与できる）

③生命に危険は迫っておらず、肺炎を合併していない患者

- ・オセルタミビル経口1回75mg・1日2回・5日間（ただし、10歳代への投与は原則行わない）
- ・ザナミビル吸入1回10mg・1日2回・5日間
- ・ラニナミビル吸入1回40mg・単回
- ・ペラミビル点滴静注1回300mg・単回（症状に応じて連日反復投与できる）

※鳥インフルエンザA（H7N9）の患者

- ・抗インフルエンザ薬の早期投与が基本である³⁸⁶。

- ・オセルタミビル³⁸⁷⁾の倍量投与は通常量に比較して投与5日目のウイルス量や死亡率での有意差は認めない³⁸⁷⁾とあるが、当該論文の症例の全てが発症後48時間以内に治療が開始された訳ではない。

B) 小児

—Executive summary—

インフルエンザの原因はインフルエンザウイルスであり、抗菌薬は不要であるが、発症後48時間以内にノイラミニダーゼ阻害薬を投与することが推奨されている (AI)。

細菌の二次感染により肺炎、中耳炎などを合併すれば、抗菌薬投与を考慮する (BIII)。

—解説—

【疾患の特徴と分類】

インフルエンザは突然の発熱と悪寒・頭痛・全身倦怠感・筋肉痛・乾性咳嗽をしばしば伴って発症する。引き続き、呼吸器症状や消化器症状が顕著に認められるようになる。基礎疾患などがない小児では、3～7日の経過で回復する^{388, 389)}。しかし、流行期には基礎疾患がない小児においても脳症、心筋炎、人工呼吸を要する肺炎など重篤な症状を呈して入院することが少なからず認められる。毎年12月から3月が流行期であるが、地域によって夏季に流行することもある^{388, 389)}。

【原因微生物の種類と頻度】

2009年にA (H1N1) pdm09が流行して以来、A (H1N1) pdm09とA (H3N2) およびB型の3種が流行を繰り返している。その頻度は年によって異なる。

【抗菌薬療法の原則】

インフルエンザ自体は抗菌薬の適応はない。発症後48時間以内にノイラミニダーゼ阻害薬を投与することが推奨されている³⁹⁰⁾。本邦で認められているノイラミニダーゼ阻害薬の投与量を表22に記載する。インフルエンザの経過中に、肺炎や中耳炎などの細菌感染症を発症することがある。小児における二次性の細菌感染の頻度は、かつては10%を超えていた³⁹¹⁾が、ノイラミニダーゼ阻害薬が開発された以降では3%以下である^{392, 393)}。しかし、intensive careを必要とした重症例に限ると25-33%に細菌感染症を認めている^{394, 395)}。原因微生物としては*Streptococcus pneumoniae*や*Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae*が多い^{388, 389, 394, 395)}。

インフルエンザ罹患時に予防的に抗菌薬を投与して、二次性の細菌感染を防止できることを証明する試験は行われていない。インフルエンザの小児においては、ノイラミニダーゼ阻害薬を投与しても、肺炎や中耳炎の徴候の改善が認められない例において、抗菌薬投与を考慮する。

表22 ノイラミニダーゼ阻害薬の小児標準投与量

薬剤名	投与方法	投与量
オセルタミビル*	経口	2mg/kg/回 1日2回5日間 (10歳代の使用は差し控える)
ザナミビル**	吸入	10mg/回 1日2回5日間
ラニナミビル	吸入	10歳以上: 40mg, 10歳未満: 20mg 単回
ペラミビル	点滴静注	10mg/kg/回 1日1回

* 予防投与として2mg/kg/回1日1回10日間が認められているが、自己負担である

** 予防投与として10mg/回1日1回10日間が認められているが、自己負担である

IX. 呼吸器系の寄生虫症

—Executive summary—

- ・寄生虫症は世界中に広く分布する。国内での感染と海外の流行地で日本人渡航者が感染する可能性がある。また流行地から来日した外国人患者に注意する³⁹⁶⁾ (BIV)。
- ・呼吸器症状、胸部画像異常に末梢血好酸球増多を伴う場合は、寄生虫症を鑑別に挙げ検査を進める³⁹⁶⁾ (BIV)。
- ・原因寄生虫は、肺吸虫 (*Paragonimus* spp.)、回虫 (*Ascaris lumbricoides*)、ズビニ鉤虫 (*Ancylostoma duodenale*)、アメリカ鉤虫 (*Necator americanus*)、糞線虫 (*Strongyloides stercoralis*)、イヌ回虫 (*Toxocara canis*)、ネコ回虫 (*Toxocara cati*)、バンクロフト糸状虫 (*Wuchereria bancrofti*)、マレー糸状虫 (*Brugia malayi*)、イヌ糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) が挙げられる。
- ・寄生虫症の検査は、①喀痰や便から虫卵あるいは虫体を検出する方法、②血清や胸水を検体とし、寄生虫特異的抗体を検出する方法 (免疫診断) がある。
- ・抗寄生虫抗体スクリーニング検査は12種類の寄生虫に対する抗体が検索可能である。本稿で取り上げる *Paragonimus* spp., *Strongyloides* sp., *T. canis*, *D. immitis* のほか、ブタ回虫 (*Ascaris suum*)、アニサキス (*Anisakis simplex*)、顎口虫 (*Gnathostoma* spp.)、肝蛭 (*Fasciola hepatica*)、肝吸虫 (*Clonorchiasis sinensis*)、マンソン孤虫 (*Spirometra erinaceieuropaei*)、有鉤囊虫 (*Cysticercus cellulosae*) である。
- ・日本寄生虫学会が寄生虫病に関する診断・治療のコンサルテーションを受け付けている (2013 年現在)。ホームページ (<http://jsp.tm.nagasaki-u.ac.jp>) を参照のこと。

—解説—

■肺吸虫 (*Paragonimus* spp.)

ヒトに感染する肺吸虫種は複数あるが、日本に分布しているのはウエステルマン肺吸虫 (*Paragonimus westermani*) と宮崎肺吸虫 (*Paragonimus miyazakii*) の2種である。メタセルカリア (感染性を有する幼虫) で汚染された淡水産のカニ (中間宿主。モクズガニ、上海ガニ、サワガニなど) やイノシシ (待機宿主) を生あるいは調理不十分な状態で摂取することで感染する³⁹⁷⁾。

咳、痰、胸痛、労作時呼吸困難などの症状が出現する。有症状者は末梢血好酸球増多の存在がきっかけで本症を疑われ、問診その他の検査所見から診断がつくことが多い。症状がなく健診を契機に発見される例もある。すなわち胸部 X 線写真で異常を指摘され医療機関を受診し、末梢血好酸球増多、気管支鏡検査や抗寄生虫抗体検査により診断に至るものである。異所寄生により移動性の皮下腫瘍を呈すること (皮膚肺吸虫症) や中枢神経系へ移行して好酸球性髄膜炎や脳肺吸虫症を起こすこともある³⁹⁷⁾。肺吸虫症は世界に広く流行する疾患で、日本人が中国、韓国、タイ、フィリピンなどの流行地で感染することと流行地から来日した外国人の患者に注意する必要がある³⁹⁸⁾。

胸部 X 線所見は多彩で、結節影 (±空洞形成)、浸潤影などの肺実質病変だけでなく、胸水貯留、気胸といった胸膜病変が見られることもある³⁹⁹⁾。末梢血好酸球増多や総 IgE 上昇を伴うことが多い。診断は免疫診断が有用で、血清、胸水中の肺吸虫特異的抗体を検出する。抗寄生虫抗体スクリーニング検査の利用が可能である。喀痰・気管支肺泡洗浄液の虫卵検査で虫卵が検出される割合はおおよそ半数である^{397, 399)}。

確定診断後に内服治療を開始する。外来治療か入院治療かは患者の全身状態によるが、通常、外来治療が可能。胸水貯留例は可能な限りドレナージを行ってから投与する⁴⁰⁰⁾ (BIII)。慢性化し被包化胸水が存在する症例では外科的治療を要することもある⁴⁰¹⁾ (CIII)。

—推奨される治療薬—

☆第一選択 (成人、小児用量とも同じ)

- プラジカンテル 経口 1 回 25mg/kg・1 日 3 回・2~3 日⁴⁰²⁾ (AIII)。

■回虫 (*A. lumbricoides*)・ズビニ鉤虫 (*A. duodenale*)・アメリカ鉤虫 (*N. americanus*)

これらの寄生虫の幼虫はヒト体内を移行する際に肺を通過し、一過性の発熱、咳、呼吸困難などの喘息様あるいは肺炎様症状を起こす。胸部 X 線写真で一過性の結節影、浸潤影が見られる。末梢血好酸球増多や総 IgE 上昇を伴うことが多い。古くは Löfller 症候群と呼ばれ、現在は PIE 症候群の中の単純性肺好酸球増多症に分類される⁴⁰²⁾。

A. lumbricoides 幼虫包蔵卵の経口摂取後、1~2 週間で症状が出る。*N. americanus* 幼虫の経皮感染、*A. duodenale* 幼虫の経皮あるいは経口感染では、潜伏期間が 10 日程度である。ヒト体内に侵入した幼虫は血流に乗って肝臓・肺・

気管に移行し、咽頭から食道・胃を経て小腸に達し成虫となる⁴⁰³⁾。

寄生虫による単純性肺好酸球増多は、数週間程度で自然軽快する。診断は喀痰から幼虫が検出されることもあるが、多くは検便で虫卵を検出して診断が確定する⁴⁰³⁾。

—推奨される治療薬—

☆第一選択（成人，小児用量とも同じ）

- ピランテルパモエイト経口1回10mg/kg・1回投与

※小児用にドライシロップがある。

※本薬剤は腸管内の成虫にしか効果はなく、体内移行中の幼虫へは無効である。従って内服から2週間後に検便を行い、虫卵が検出されたら再投与を行う。

☆第二選択（成人，小児用量とも同じ）

- アルベンダゾール経口1回400mg・1回投与[†]
- メベンダゾール経口1回100mg・1日2回・3日間または1回500mg・1回投与[†]
- イベルメクチン経口1回150～200μg/kg・1回投与（空腹時）[†]

■糞線虫 (*S. stercoralis*)

日本では沖縄・奄美が糞線虫の分布地で、若年者の新規感染はほとんどないが高齢者の感染率が高い⁴⁰⁴⁾。世界の熱帯・亜熱帯地域に流行がみられ、日本人渡航者と流行地からの外国人患者に注意が必要である。

S. stercoralis は経皮的にヒトに感染する。体内に入った幼虫は血流に乗って肝臓・肺・気管に移行し、咽頭から食道・胃を経て小腸に達し成虫となる。成虫から産下された虫卵は腸管を下降する間に孵化し、糞便とともに外界へ出る。一部の幼虫は肛門周囲の粘膜から再度侵入・移行しヒト体内で生活環を維持する。このような感染形式を自家感染と言う。

回虫・鉤虫で見られる単純性肺好酸球増多症と同様、幼虫の肺移行に伴い一過性の発熱、咳、呼吸困難などの喘息様あるいは肺炎様症状を呈する。胸部X線写真で一過性の結節影、浸潤影が見られる。末梢血好酸球増多や総IgE上昇を伴うことが多い。

宿主の細胞性免疫が低下している場合（ATL患者、HIV/AIDS患者、免疫抑制剤投与者）は、自家感染により糞線虫の数が増加し、全身の諸臓器に幼虫が播種して重症化する（播種性糞線虫症）。このような場合、喘鳴、血痰、呼吸促進、タンパク漏出性胃腸炎、イレウス、移動性の皮疹が見られる。また幼虫とともに播種された腸内細菌による重症肺炎、肺膿瘍、細菌性髄膜炎などを合併する⁴⁰⁵⁾。糞便、喀痰から糞線虫の幼虫を検出して診断する。免疫診断も有用である⁴⁰³⁾。

—推奨される治療薬—

☆第一選択（成人，小児用量とも同じ）

- イベルメクチン経口1回200μg/kg・1回空腹時に内服。2週間後に再度同量を服用（AI）。

※播種性の場合には反復投与を考慮する⁴⁰⁵⁾。

※消化器症状のため経口投与の効果が期待できない場合、経直腸あるいは経皮的投与が有用であったという報告もある⁴⁰⁶⁾。

☆第2選択（成人，小児用量とも同じ）

- アルベンダゾール経口1回400mg・1日2回・7日間（BI）[†]

■イヌ回虫 (*T. canis*)・ネコ回虫 (*T. cati*)

T. canis あるいは *T. cati* の幼虫包蔵卵を経口摂取することで感染する⁴⁰⁷⁾。幼虫で汚染された牛・鶏肝や鶏肉を生あるいは加熱不十分な状態で摂取して感染する経路もあり、日本ではこちらが主な感染経路と考えられている⁴⁰⁷⁾。ヒト体内に侵入した幼虫は腸管粘膜から血流によって全身の諸臓器に運ばれるが、標的臓器は肺・肝臓・眼・中枢神経系（脊髄）である。これらの回虫にとってヒトは好適宿主ではないため、ヒト体内で成虫になることはない（幼虫移行症）⁴⁰⁸⁾。

病変は肺・肝臓に見られることが多く（内臓幼虫移行症）、症状はほとんどないかあっても非特異的である。末梢血好酸球増多とCT検査で肺や肝の多発小結節影を指摘され診断されることが多い。眼や中枢神経系に症状が出ることもある。幼虫移行症なので検便では診断できず、免疫診断が有用である。診断確定後に治療を開始する。内臓幼虫移行症で無症状の場合には経過観察してもよい。

—推奨される治療薬—

☆第一選択（成人，小児用量とも同じ）

- アルベンダゾール経口 1 回 5mg/kg・1 日 2 回または 3 回・4～8 週間^{†409)} (BIII).

※食事と共に服用する。服用は 28 日間連続服用し，14 日間の休薬期間を設ける。

☆第二選択（成人，小児用量とも同じ）

- アルベンダゾール経口 1 回 400mg・1 日 2 回・5 日間^{†410)} (BIII).
- メベンダゾール経口 1 回 100～200mg・1 日 2 回・5 日間^{†411)} (CIII).

■バンクロフト糸状虫 (*W. bancrofti*)・マレー糸状虫 (*B. malayi*)

W. bancrofti・*B. malayi* はリンパ系糸状虫と呼ばれ，成虫がリンパ系に寄生する糸状虫（フィラリア）である。いずれも蚊によって媒介される。リンパ系糸状虫症は成虫によるリンパ系の障害が基本病態である。*W. bancrofti* 感染では熱発作，リンパ浮腫・象皮病，陰嚢水腫，乳び尿を特徴とし，*B. malayi* 感染では陰嚢水腫と乳び尿が見られず，下肢のリンパ浮腫・象皮病は下腿部に局限する。一般に成虫が産出するマイクロフィラリアに病害性がないが，まれにアレルギー反応を起こすことがあり，これが熱帯性好酸球増加症の病態である⁴⁰³⁾。単純性肺好酸球増多症と異なつて慢性の経過をたどり，咳，呼吸困難，夜間に増悪する喘鳴が見られる。発熱や倦怠感，体重減少が見られることもある。胸部 X 線写真上，両側性の網状結節性病変を特徴とする。末梢血好酸球増多とフィラリアに対する抗体価の上昇を認める。マイクロフィラリアは検出されない⁴⁰³⁾。治療しなければ徐々に増悪する。本症を鑑別に挙げ，適切に診断することが重要である。世界で 1 億 3,000 万人がリンパ系糸状虫に感染しているが，熱帯性肺好酸球増多症を起こすのは 0.5% 未満である。渡航者のリスクは明らかではなく，患者の多くは流行地からの外国人である⁴¹²⁾。

—推奨される治療薬—

☆第一選択（成人，小児用量とも同じ）

- ジエチルカルバマジン 2mg/kg・1 日 3 回・12 日間

※マレー糸状虫症の場合，消化器症状，発熱，リンパ管・リンパ節炎，睪丸・副睪丸炎などの副作用が強く出ることがあるので半量の 1mg/kg・1 日 3 回・12 日間とする⁴¹³⁾。

■イス糸状虫 (*D. immitis*)

D. immitis はイスの右心室および肺動脈に寄生し，マイクロフィラリアを産出する。このマイクロフィラリアを摂取した蚊にヒトが刺されることで偶然感染する。症状はほとんどない⁴⁰²⁾。有症状の場合には胸痛，咳，血痰，喘鳴，発熱などが報告されている。胸部 X 線写真の典型像は孤発性の銭型陰影である。健診で胸部異常陰影を指摘され，肺がんを疑われて摘出された組織から病理学的に診断されることが多い。その際に末梢血好酸球増多が見られることは少ない⁴⁰³⁾。

—推奨される治療薬（成人，小児用量とも同じ）—

- 多くは病理標本で診断されるため，内服治療を必要とすることは少ない。
- もし使用するならジエチルカルバマジン経口 2mg/kg・1 日 3 回・12 日間

—各薬剤の主な注意点—

①プラジカンテル

薬剤添付文書では 40mg/kg/日，分 2，2 日間経口服用すると記載されているが，文献 400 を根拠に 75mg/kg/日，分 3，2～3 日を推奨する。

副作用は少ないが，時に発熱，腹部不快感，悪心，下痢，頭痛などが見られる。

併用禁忌：RFP

併用注意：血中濃度低下 デキサメタゾン，フェニトイン，カルバマゼピン，クロロキン
血中濃度上昇 シメチジン

②ピランテルパモエイト

食事に関係なく服用することができる。副作用はほとんど認められない。

③アルベンダゾール

食事と共に服用する。服用は 28 日間連続服用し，14 日間の休薬期間を設ける。

肝機能障害が高頻度で見られるため、服薬期間中は注意が必要である。骨髄抑制、Stevens-Johnson 症候群にも注意を要する。

併用注意：血中濃度低下 リトナビル、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール
血中濃度上昇 プラジカンテル

④メベンダゾール

小児等に対する使用経験は少ないが、通常、成人と同量が用いられる。体重が20kg以下の小児は半量にする。妊婦又は妊娠している可能性のある人には投与禁忌。シメチジンとの併用で血中濃度の上昇が見られ、メトロニダゾールとの併用で中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、Stevens-Johnson 症候群があらわれたとの報告がある。

⑤イベルメクチン

空腹時に水で内服する。副作用は少ないが、時に悪心・嘔吐、軽度の肝障害などが見られる。妊婦、体重15kg未満の小児に対する安全性は確立されておらず、これらの患者に対する投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

⑥ジェニルカルバマジン

副作用は腹部不快感、嘔気、腹痛のほか、抗寄生虫作用の結果として発熱、リンパ管・リンパ節炎、睾丸・副睾丸炎などが見られる。妊婦に対する安全性は確立されていない。

利益相反自己申告：

著者小林治は富山化学工業株式会社の役員であり報酬を受けている。

著者青木信樹は第一三共株式会社から、同青木洋介は MSD 株式会社、大正富山医薬品株式会社から講演料を受けている。

著者岩田敏は大正富山医薬品株式会社、MSD 株式会社、グラクソスミスクライン株式会社から講演料を受けている。

著者尾内一信は大正富山医薬品株式会社、グラクソスミスクライン株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を受けている。

著者坂田宏は Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を受けている。

著者関雅文は塩野義製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社から講演料を受けている。

著者吉田耕一郎は大日本住友製薬株式会社より講演料を受けている。

著者門田淳一はファイザー株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、MSD 株式会社、第一三共株式会社から講演料を受けている。

著者柳原克紀は第一三共株式会社、ファイザー株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社から講演料を受けている。

著者門田淳一は南江堂株式会社より原稿料を受けている。

著者岩田敏は株式会社ニコンから研究費・助成金を受けている。

著者柳原克紀は Meiji Seika ファルマ株式会社、大正富山医薬品株式会社、ファイザー株式会社より研究・助成を受けている。

著者吉田耕一郎は大日本住友製薬株式会社から奨学寄付金を受けている。

著者門田淳一は大日本住友製薬株式会社、アステラス株式会社から奨学寄付金を受けている。

著者青木洋介は MSD 株式会社、大正富山医薬品株式会社から旅費を受けている。

X. 新生児投与量

■上段1回投与量 (mg/kg), 下段1日投与回数

体重	<1.2kg	1.2 ~ 2kg		≥2kg	
生後 (日)	~ 28	~ 7	7 ~ 28	~ 7	7 ~ 28
ABPC					
髄膜炎 (髄膜炎を除外できない場合)	50 2	50 2	50 3	50 3	50 4
その他の感染症	25 2	25 2	25 3	25 3	25 4
PIPC	— —	50 ~ 75 2	50 ~ 75 3	50 ~ 75 3	50 ~ 75 4
CEZ		20 2	20 2	20 2	20 3
CTX	50 2	50 2	50 3	50 2	50 4
CTRX		50 1	50 1	50 1	75 1
CAZ	50 2	50 2	50 3	50 3	50 3
CZOP					
重症・難治感染症		10 ~ 53 3 ~ 4	10 ~ 53 3 ~ 4	10 ~ 53 3 ~ 4	10 ~ 53 3 ~ 4
その他の感染症		13 ~ 30 2 ~ 3	15 ~ 27 3 ~ 4	13 ~ 30 2 ~ 3	15 ~ 27 3 ~ 4
MEPM 髄膜炎	20 2	20 3	20 2	20 2	20 3
IPM/CS	— —	20 2	20 2	20 2	20 3
GM	2.5 18 時間毎	2.5 2	2.5 3	2.5 2	2.5 3
(ピーク 5 ~ 12μg/mL, トラフ値<2μg/mL)					
ABK		2 ~ 6 1	2 ~ 6 1	2 ~ 6 1	2 ~ 6 1
(ピーク 9 ~ 12μg/mL, トラフ値<2μg/mL)					
AMK	7.5 2	7.5 2	7.5 3	10 2	10 3
(ピーク 20 ~ 30μg/mL, トラフ値<10μg/mL)					
TOB	2.5 1 または 18 時間毎	2 2 または 18 時間毎	2 2 ~ 3	2 2	2 3
(ピーク 5 ~ 12μg/mL, トラフ値<2μg/mL)					
VCM	15 1	10 2	10 2	10 3	10 3
(トラフ値 10 ~ 20μg/mL)					
TEIC	初回のみ 16mg/kg, 以後 8mg/kg を 24 時間毎に 30 分以上かけて投与				
CLDM		5 2	5 3	5 3	5 4
CAM (経口)		4 2 ~ 3	4 2 ~ 3	4 2 ~ 3	4 2 ~ 3
AZT		30 2	30 3	30 2	40 3
ACV (経口)		20 2	20 3	20 3	20 3
AMPH-B (1 日量)		1	1	1	1
L-AMB (1 日量)		5	5	5	5
FLCZ		12 48 時間毎	12 1	12 48 時間毎	12 1

XI. 参考文献

- 1) Donowitz GR. Acute pneumonia. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2010. p. 891—916.
- 2) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. : Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 2007 ; 44 : S27—72.
- 3) 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：成人市中肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，東京，2007
- 4) Watanabe A, Goto H, Kohno S, Matsushima T, Abe S, Aoki N, et al. Nationwide survey on the 2005 Guidelines for the Management of Community-Acquired Adult Pneumonia : Validation of differentiation between bacterial pneumonia and atypical pneumonia. Respir Investig. 2012 ; 50 : 23—32.
- 5) Kohno S, Seki M, Watanabe A ; CAP Study Group. Evaluation of an assessment system for the JRS 2005 : A-DROP for the management of CAP in adults. Intern Med. 2011 ; 50 : 1183—9.
- 6) Gleckman R, DeVita J, Hibert D, Pelletier C, Martin R. Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. J Clin Microbiol. 1988 ; 26 : 846—9.
- 7) García-Vázquez E, Marcos MA, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. Arch Intern Med. 2004 ; 164 : 1807—11.
- 8) Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. J Med Microbiol. 2001 ; 50 : 509—16.
- 9) Marcos MA, Jiménez de Anta MT, de la Bellacasa JP, González J, Martínez E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. Eur Respir J. 2003 ; 21 : 209—14.
- 10) Seki M, Watanabe A, Mikasa K, Kadota J, Kohno S. Revision of the severity rating and classification of hospital-acquired pneumonia in the Japanese Respiratory Society guidelines. Respirology 2008 ; 13 : 880—5.
- 11) 日本呼吸器学会 呼吸感染症に関するガイドライン作成委員会 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン 2011. 日本呼吸器学会
- 12) 日本呼吸器学会 呼吸感染症に関するガイドライン作成委員会 成人院内肺炎診療ガイドライン 2007. 日本呼吸器学会
- 13) Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009 : general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother. 2012 ; 18 (5) : 609—20
- 14) Saito A, Kohno S, Matsushima T, Watanabe A, Oizumi K, Yamaguchi K, et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. J Infect Chemother. 2006 ; 12 : 63—9.
- 15) 東山康仁, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 河野 茂：慢性閉塞性肺疾患症例の急性増悪に対するニューキノロン系抗菌薬とβ-ラクタム系抗菌薬の有用性. 日化療会誌. 2009 ; 56 (1) : 33—48.
- 16) van der Heijden YF, Maruri F, Blackman A, Holt E, Warkentin JV, Shepherd BE, et al. : Fluoroquinolone exposure prior to tuberculosis diagnosis is associated with an increased risk of death. Int J Tuberc Lung Dis. 2012 ; 16 : 1162—7.
- 17) Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. A Worldwide Perspective of Atypical Pathogens in Community-acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 1086—93.
- 18) 国立感染症研究所 感染症情報センター：〈注目すべき感染症〉マイコプラズマ肺炎. IDWR. 2012 ; 39 : 7—9.

- 19) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010 ; 36 (4) : 612—20
- 20) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia : Implications of Production of Extended-Spectrum β -Lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004 ; 30 : 31—7.
- 21) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2010.
- 22) Goto H, Shimada K, Ikemoto H, Oguri T, the Study group on antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from respiratory infections. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from more than 10000 patients with infectious respiratory diseases : a 25-year longitudinal study. *J Infect Chemother* 2009, 15 : 347—60.
- 23) Clinical Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; Twenty-third informational supplement. CLSI. 2013 ; M100-S23
- 24) Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995, 333 : 474—80.
- 25) Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. : Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae* : Coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis* 2009, 48 : 1596—600
- 26) Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults : 2009 Update. *Thorax*. 2009 ; 64 Suppl 3 : 1—55.
- 27) Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J, CAP5 Moxifloxacin Study Group. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001, 119 : 185—95.
- 28) Taba H, Kusano N. Spafloxacin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* : involvement of multiple mutations in *gyrA* and *parC* genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 2193—6.
- 29) Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by Japanese Society of Chemotherapy in 2008 : general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2011 ; 17 (4) : 510—523.
- 30) Kuroda H, Yano H, Hirakata Y, Arai K, Endo S, Kanamori H, et al. : Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan : emergence of CTX-M-15-producing *E. coli* ST131. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012 ; 74 : 201—3.
- 31) Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* : characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2010 ; 16 : 78—86.
- 32) Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi T, Kurihara T, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012 ; 12 : 126. doi : 10.1186/1471-2334-12-126
- 33) Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 1642—9.
- 34) Hoshino K, Inoue K, Murakami Y, Kurosaka Y, Namba K, Kashimoto Y, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of DC-159a, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 : 65—76.
- 35) Akaike H, Miyashita N, Kubo M, Kawai Y, Tanaka T, Ogita S, et al. : In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients : Results from a multicenter surveillance study. *Jpn J Infect Dis* 2012 ; 65 : 535—538.
- 36) Blázquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Francés L, Ramos Guevara RM, Sánchez-Nieto JM, Segovia Hernández M. et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease : levofloxacin versus macro-

- lides. Clin Infect Dis 2005 ; 40 : 800—6.
- 37) Griffin AT, Payrani P, Wiemken T, Arnold F. Macrolides versus quinolones in *Legionella* pneumonia : results from the community-acquired pneumonia organization international study. Int J Tuberc Lung Dis 2010 ; 14 : 495—499
 - 38) Rello J, Gattarello S, Souto J, Sole-Violan J, Valles J, Peredo R, et al. : Community-acquired *Legionella* pneumonia in the intensive care unit : Impact on survival of combined antibiotic therapy. Med Intensiva. 2013 ; 37 : 320—6.
 - 39) Muder RR, Yu VL. : Infection due to *Legionella* species other than *L. pneumophila*. Clin Infect Dis 2002 ; 35 : 990—8.
 - 40) Kuo CC, Jackson LA, Lee A, Grayston JT. In vitro activities of azithromycin, clarithromycin, and other antibiotics against *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1996 ; 40 : 2669—70.
 - 41) Mine Y, Nakasone I, Yamamoto Y, Utani A, Yamane N, Uezato H, et al. Dissemination of Panton-Valentine leukocidine positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Okinawa, Japan. J Dermatol 2013 ; 40 : 34—8.
 - 42) Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. BMC Infect Dis 2011 ; 11 : 279.
 - 43) Shinzato T, Saito A. : The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. Clin Inf Dis 1995 ; 21 Suppl3 : S238—43.
 - 44) Barnham M, Weightman N, Anderson A, Pagan F, Chapman S. Review of 17 cases of pneumonia caused by *Streptococcus pyogenes*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999 ; 18 : 506—509.
 - 45) Wajima T, Maruyama SY, Sunaoshi K, Nakayama E, Sunakawa K, Ubukata K. Distribution of emm type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive diseases. J Med Microbiol 2008 ; 57 : 1383—8.
 - 46) Yamamoto N, Fujita J, Shinzato T, Higa F, Tateyama M, Tohyama M, et al. : In vitro activities of sitafloxacin compared with several fluoroquinolones against *Streptococcus anginosus* and *Streptococcus constellatus*. Int J Antimicrob Agents 2006 ; 27 : 171—3.
 - 47) Verduin CM, Hol C, Fleer A, van Dijk, van Belkum A. *Moraxella catarrhalis* : from emerging to established pathogen. Clin Microbiol Rev 2002 ; 15 : 125—44.
 - 48) Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. Oral Microbiol Immunol 2007 ; 22 : 285—8.
 - 49) Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. : Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa* : incidence, risk, and prognosis. Arch Inter Med 2002 ; 162 : 1849—58.
 - 50) 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. 成人院内肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会. 2008. 東京
 - 51) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 171 : 388—416.
 - 52) Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al : Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK : report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2008 ; 62 : 5—34.
 - 53) Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T ; HAP study group : Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. Intern Med 2008 ; 47 : 245—54.
 - 54) Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al : International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. Chest 2001 ; 120 :

- 955—70.
- 55) Chastre J, Fagon JY : Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 867—903.
 - 56) Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL : Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 505—11.
 - 57) Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al : Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 2588—98.
 - 58) Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A : Nosocomial pneumonia : A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988 ; 93 : 318—24.
 - 59) Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P : Study Group of the Italian Society of Internal Medicine. : Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 19—26.
 - 60) Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care : an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011 ; 11 (3) : 181—9
 - 61) Fartoukh M, Maître B, Honoré S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C : Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation : The clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 173—9.
 - 62) Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede H, Antoun S, Nitenberg G : Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1731—7.
 - 63) Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 231—40.
 - 64) Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 621—30.
 - 65) Koulent D, Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century : a review of existing treatment options and their impact on patient care. *Expert Opin Pharmacother* 2006 ; 7 : 1555—69
 - 66) Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 41—46.
 - 67) Cunha BA : *Pneumonia Essentials* (3rd ed). Physician's Press, 2010, Boston
 - 68) Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008 ; 19 : 19—53.
 - 69) 公益社団法人日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会. 抗菌薬 TDM ガイドライン http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm_executive-summary.pdf
 - 70) Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia : A prospective study. *Chest.* 1999 ; 115 : 175—83.
 - 71) Craven DE, Chroneou A. Nosocomial pneumonia. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2010. p3717—3724.
 - 72) O'Neal PV, Brown N, Munro C : Physiologic factors contributing to a transition in oral immunity among mechanically ventilated adults. *Biol Res Nurs* 2002 ; 3 : 132 9.
 - 73) Hull MW, Chow AW : Indigenous microflora and innate immunity of the head and neck. *Infect Dis Clin N Am.* 2007 ; 21 : 265—82.
 - 74) Chastre J : Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am.* 2003 ; 17 :

727—37

- 75) Cunha BA. Nosocomial fever of unknown origin. Fever of unknown origin. Cunha BA, ed. Informa health-care, NY, 2007. p101—108.
- 76) Jacoby G, Bush K. β -lactam resistance in the 21st century. In : White DG, Alekshun MN, McDermott PF ed. Frontiers in Antimicrobial Resistance : a tribute to Stuart B. Levy. ASM Press, Washington DC, 2005, p299—313.
- 77) Bush K, Jacoby GA : Updated functional classification of β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010 ; 54 : 969—76.
- 78) Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D, et al. MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother 2009 ; 63 : 849—61
- 79) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011 ; 52 : 1—38.
- 80) Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. J Antimicrob Chemother 2007 ; 60 : 1361—9.
- 81) Kainer MA, Devasia RA, Jones TF, Simmons BP, Melton K, Chow S, et al. Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci. Emerg Infect Dis. 2007 ; 13 : 1024—30.
- 82) Dobbs T, Patel M, Waites KB, Moser SA, Stamm AM, Hoesley CJ. Nosocomial spread of *Enterococcus faecium* resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary medical center. J Clin Microbiol. 2006 ; 44 : 3368—70.
- 83) Bonora MG, Solbiati M, Stepan E, Zorzi A, Luzzani A, Rosaria M, et al. Emergence of linezolid resistance in the vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* multilocus sequence typing C1 epidemic lineage. J Clin Microbiol. 2006 ; 44 : 1153—5.
- 84) Funke G, von Graevenitz A, Clarridge III JE, Bernard KA : Clinical microbiology of Coryneform bacteria. Clin Microbiol Rev 1997 ; 10 : 125—59.
- 85) Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH : Linezolid vs vancomycin : analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003 ; 124 : 1789—97.
- 86) Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink RG, and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia : a randomized, double-blind, multicenter study. Clin Infect Dis 2001 ; 32 : 402—12.
- 87) Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, Dryden M, Cookson BD, French G, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. J Antimicrob Chemother 2008 ; 61 : 976—94.
- 88) Cunha BA : Oral antibiotic therapy of serious systemic infections. Med Clin N Am 2006 ; 90 : 1197—222.
- 89) Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. New Eng J Med 2006 ; 355 : 653—65.
- 90) Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV Jr, Johnson RH, Heard SO, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients : results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. Antimicrob Agents Chemother. 1994 ; 38 : 547—57.
- 91) Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 157 : 531—9.
- 92) Munoz-Price LS, Weinstein RA : Acinetobacter infection. New Eng J Med. 2008 ; 358 : 1271—81.
- 93) Peleg AY, Seifert H, Paterson DL : *Acinetobacter baumannii* : emergence of a successful pathogen. Clin Micro-

- biol Rev. 2008 ; 21 : 538—82.
- 94) Álvarez-Lerma F, Grau S, Álvarez-Beltrán M : Levofloxacin in the treatment of ventilator-associated pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2006 ; 12 Suppl. 3 : 81—92
- 95) Clinical Laboratory Standards Institute : Performance standards for Antimicrobial susceptibility testing : twentieth informational supplement. M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2010.
- 96) The JRS Guidelines for the management of nursing and healthcare pneumonia. The committee for the JRS guidelines in management NHCAP. 2011 日本呼吸器学会「医療・介護関連肺炎（NHCAP）診療ガイドライン作成委員会」. 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 東京, 2011
- 97) Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. Chest. 2009 ; 135 (3) : 633—40
- 98) Maruyama T, Niederman MS, Kobayashi T, Kobayashi H, Takagi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with healthcare-associated pneumonia in non-intubated elderly. Resp Med 2008 ; 102 : 1287—1295
- 99) Seki M, Hashiguchi K, Tanaka A, Kosai K, Kakugawa T, Awaya Y, et al. Characteristics and disease severity of healthcare-associated pneumonia among patients in a hospital in Kitakyushu, Japan. J Infect Chemother. 2010 ; 17 (3) : 363—9
- 100) Carratalà J, Mykietiuks A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguier R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission : epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. Arch Intern Med. 2007 ; 167 (13) : 1393—9
- 101) Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of healthcare-associated pneumonia : results from a large US database of culture-positive pneumonia. Chest. 2005 ; 128 : 3854—62
- 102) Craven DE. What is health-care associated pneumonia, and how should it be treated? Curr Opin Infect Dis. 2006 ; 19 : 153—60
- 103) El Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Bhora M, Berbary E. Indicators of potentially drug-resistant bacteria in severe nursing home acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2004 ; 39 : 474—80
- 104) von Baum H, Welte T, Marre R, Suttrop N, Ewig S, CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* : Diagnosis, incidence and predictors. Eur Resp J. 2010 ; 35 : 598—605
- 105) Seymann GB, Di Francesco L, Sharpe B, Rohde J, Fedullo P, Schneir A, et al. The HCAP gap : differences between self-reported practice patterns and published guidelines for health care-associated pneumonia. Clin Infect Dis. 2009 ; 49 : 1868—74
- 106) Oosterheert JJ, Bonten MJM, Hac E, Schneider MM, Hoepelman IM. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. J Antimicrob chemother 2003 ; 52 (4) : 555—63
- 107) Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, Colmers IN, Tjosvold L, Marrie TJ, et al. Macroride-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia : A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2012 ; 55 (3) : 371—80
- 108) Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia : a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ. 2008 ; 179 (12) : 1269—77
- 109) Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am j Respir Crit Care Med. 2004 ; 170 : 440—4
- 110) Pallares R, Gudior F, Liñares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med. 1987 ; 317 : 18—22

- 111) Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 1998 ; 30, 397—404.
- 112) Loeb M, Carusone SC, Goeree R, Walter SD, Brazil K, Krueger P, et al. Effect of a clinical pathway to reduce hospitalizations in nursing home residents with pneumonia : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 ; 295 : 2503—10
- 113) Finch R, Schürmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46, 1746—54
- 114) Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia : the MOTIV study—a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 (10) : 1499—509
- 115) Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, Phillips J, Bates J, Tan J, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients : a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 2000 ; 160 (9) : 1294—300
- 116) Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP, Chew P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2001 ; 48 (5) : 691—703
- 117) Yanagihara K, Izumikawa K, Higa F, Tateyama M, Tokimatsu I, Hiramatsu K, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med*. 2009 ; 48 (7) : 527—35
- 118) Fujisawa K, Chiba M, Tanaka M, Sato K. In vitro antibacterial activity of DX-619, a novel des-fluoro (6) quinolone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 ; 49 (7), 3040—5
- 119) Hedlund J, Ortqvist A, Ahlqvist T, Augustinsson A, Beckman H, Blanck C, et al. Management of patients with community-acquired pneumonia treated in hospital in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2002 ; 34 (12), 887—92
- 120) Labelle AJ, Arnold H, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. A comparison of culture-positive and culture-negative health-care-associated pneumonia. *Chest*. 2010 ; 137 (5) : 1130—7
- 121) El-Solh AA, Akinnusi ME, Alfarah Z, Patel A. Effect of antibiotic guidelines on outcomes of hospitalized patients with nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc*. 2009 ; 57 (6) : 1030—5
- 122) Teramoto S, Kawashima M, Komiya K, Shoji S. Health-care-associated pneumonia is primarily due to aspiration pneumonia. *Chest*. 2009 ; 136 (6) : 1702—3
- 123) Yacovlev SV, Strachounski LS, Woods GL, Adeyi B, McCarroll KA, Ginanni JA, et al. Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 ; 25 (10) : 633—41
- 124) Livemore DM, Mushtaq S, Warner M. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. *J Antimicrob Chemother*. 2005 ; 55 (3) : 306—11
- 125) Tsukada H, Sakai K, Cho H, Kimura Y, Tetsuka T, Nakajima H, et al. Retrospective investigation of the clinical effects of tazobactam/piperacillin and sulbactam/ampicillin on aspiration pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother*. 2012 ; 18 (5) : 715—21
- 126) 日本化学療法学会, 日本嫌気性菌感染症研究会. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007 協和企画, 東京, 2007
- 127) Yamamoto Y, Izumikawa K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, et al. Prospective randomized comparison study of piperacillin/tazobactam and meropenem for healthcare-associated pneumonia in Japan. *J Infect Chemother*. 2013 ; 19 (2) : 291—8
- 128) 福山 一, 石田 直, 橘 洋正, 伊賀知也, 仲川宏昭, 伊藤明広, 他. 在宅介護寝たきり肺炎の臨床的検討. 日呼吸会誌 2010 ; 48 (12) : 906—11
- 129) Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer R, Goldstein EJ, Finegold SM, et al. National survey on

- the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group : report and analysis of trends for 1997–2000. Clin Infect Dis. 2002 ; 35 Suppl 1 : S126—34
- 130) 三笠桂一, 古西 満, 前田光一. 経気管吸引法による呼吸器感染症における嫌気性菌の検討. 日嫌気性菌感染症 2003 ; 33 : 52—60
- 131) Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia : analysis of a hospital claims-made database. Chest. 2003 ; 123 (5) : 1503—11
- 132) Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2011 ; 183 (2) : 157—64
- 133) Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. Chest. 2012 ; 141 (5) : 1153—9
- 134) Mrik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med 2001 ; 344 (9) : 665—71
- 135) The JRS Guidelines for the Management of hospital-acquired pneumonia in adults. The committee for the JRS guidelines in management of respiratory infections. 2008 ; Tokyo, Japan 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」. 成人院内肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 東京, 2008
- 136) 嚥下性肺疾患研究会. 嚥下性肺疾患の診断と治療. ファイザー, 東京, 2003
- 137) Marie TJ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. Semin Respir Infect. 1990 ; 5 : 260—8
- 138) Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infection in elderly residents of long term care facilities. Arch Intern Med. 1999 ; 159 (17) : 2058—64
- 139) Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities : epidemiology, management, and prevention. Am J Med. 1998 ; 105 : 319—30
- 140) 谷 鎮礼, 富岡洋海, 金田俊彦, 久保田未央, 金子 正博, 藤井 宏. Nursing home-acquired pneumonia 入院症例の検討—高齢者市中肺炎との比較—. 日呼吸会誌 2009 ; 47 (5) : 355—61
- 141) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T, et al. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients : a multi-center, prospective study in Japan. J Am Geriatr Soc. 2008 ; 56 (3) : 577—9
- 142) Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. Lancet Infect Dis. 2010 ; 10 (4) : 279—87
- 143) Rosenthal VD, Rodrigues C, Álvarez-Moreno C, Madani N, Mitrev Z, Ye G, et al. Effectiveness of a multidimensional approach for prevention of ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units from 14 developing countries of four continents : findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. Crit Care Med. 2012 ; 40 (12) : 3121-8
- 144) Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. eds. : The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011 41st Edition. Antimicrobial Therapy Inc. VA, USA 2011
- 145) 比嘉 太, 斉藤 厚. 誤嚥性肺炎の起炎菌. Geriatr Med 1997 ; 35 : 153—6
- 146) El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 (12) : 1650—4
- 147) Allewelt M, Schüler P, Bölskei PL, Mauch H, Lode H. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin ± cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. Clin Microbiol Infect. 2004, 10 : 163—70
- 148) Ito I, Kadowaki S, Tanabe N, Haruna A, Kase M, Yasutomo Y, et al. Tazobactam/piperacillin for moderate-to-severe pneumonia in patients with risk for aspiration : Comparison with imipenem/cilastatin. Pulm Pharmacol Ther. 2010 ; 23 : 403—10
- 149) El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Bhora M, Berbary E. Indicators of potentially drug-resistant bacteria in severe nursing home-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2004 ; 39 (4) : 474—80
- 150) Wang JL, Chen KY, Fang CT, Hsueh PR, Yang PC, Chang SC. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan : *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes. Clin Infect Dis. 2005 ; 40 :

915—22

- 151) 白石貴寿, 坂本晃世, 岩武資善, 中村泰士, 横山 博.: 誤嚥性肺炎に対する抗菌薬治療の現状調査について. 日病薬師会誌. 2009 ; 45 : 1501—4
- 152) 金子明寛, 山根伸夫, 渡辺大介, 水澤伸仁, 松崎 薫, 長谷川美幸, 他: 誤嚥性肺炎の起炎菌として高頻度に分離される口腔内細菌の薬剤感受性. 日化療会誌. 2007 ; 55 : 378—81
- 153) Kadowaki M, Demura Y, Mizuno S, Uesaka D, Ameshima S, Miyamori I, et al. Reappraisal of clindamycin IV monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. Chest. 2005 ; 127 (4) : 1276—82
- 154) Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihiro S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998–2002). Diagn Microbiol Infect Dis. 2005 ; 52 : 323—9
- 155) 村谷哲郎. 特集 泌尿器科感染症の今日的課題—難治性要因と対応— 2 尿路感染症分離菌における抗菌薬に対する耐性菌の状況と耐性化防止の方法について. 化学療法の領域 2009 ; 25 : 413—23
- 156) Brltlett JG. Aspiration pneumonia in adults. Uptodate, version 16. 2 2008
- 157) Brltlett JG. Anaerobic bacterial infection of the lung. Anaerobe. 2012 ; 18 : 235—9
- 158) Karino F, Deguchi N, Kanda H, Ohe M, Kondo K, Tada M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics. J Infect Chemother. 2013 ; 19 (1) : 98—102
- 159) Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Brière S, Petit C. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin : a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. Clin Infect Dis. 1998 ; 26 (2) : 346—54
- 160) Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. Antimicrob Agents Chemother. 1998 ; 42 (11) : 2966—72
- 161) Crouch BS, Wunderink RG, Jones CB, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. 1996 ; 109 (4) : 1019—29
- 162) Matsushima A, Tasaki O, Shimizu K, Tomono K, Ogura H, Shimazu T, et al. Preemptive antibiotic treatment based on gram staining reduced the incidence of ARDS in mechanically ventilated patients. J Trauma. 2008 ; 65 (2), 309—15
- 163) Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis : the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. Chest. 2009 ; 135 (2) : 521—8
- 164) Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Decamps F, Dewavrin F, Brunin G, et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis : a randomized, controlled, multicenter study. Crit Care. 2008 ; 12 (3) : R62
- 165) Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis : clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis. 2007 ; 44 (3) : 373—9.
- 166) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002 ; 347 (6) : 408—15.
- 167) Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection : a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis. 2007 ; 44 (10) : 1289—97.
- 168) Maertens J, Egerer G, Shin WS, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis : results of a prospective observational registry. BMC Infect Dis. 2010 ; 10 : 182. doi : 10.1186/1471-2334-10-182.
- 169) Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. J Infect. 2006 ; 53 (5) : 337—49.

- 170) Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis*. 2001 ; 33 (8) : e83—90.
- 171) Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients : a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006 ; 81 (3) : 320—6.
- 172) Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2004 ; 39 (6) : 797—802.
- 173) Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies : a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer*. 2007 ; 110 (12) : 2740—6.
- 174) Meletiadis J, Petratis V, Petraitiene R, Lin P, Stergiopoulou T, Kelaher AM, et al. Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis : in vitro and in vivo correlation. *J Infect Dis*. 2006 ; 194 (7) : 1008—18.
- 175) Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis : a multicenter trial in Japan. *J Infect*. 2010 ; 61 (5) : 410—8.
- 176) Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 ; 32 (3) : 387—97.
- 177) Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, Spaggiari L, Magdeleinat P, Jauffret B, et al. Aspergilloma : a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg*. 2000 ; 69 (3) : 898—903.
- 178) Yamaguchi H, Ikemoto H, Watanabe K, Ito A, Hara K, Kohno S. Fluconazole Monotherapy for Cryptococcosis in Non-AIDS Patients. *Eur J Clin. Microbiol Infect Dis*. 1996 ; 15 : 787—92.
- 179) Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*. 2001 ; 33 (5) : 690—9.
- 180) Shoham S, Magill SS, Merz WG, Gonzalez C, Seibel N, Buchanan WL, et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B : analysis of 28 cases. *Med Mycol*. 2010 ; 48 (3) : 511—7.
- 181) Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study : a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012 ; 67 (3) : 715—22.
- 182) Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 2004 ; 350 (24) : 2487—98.
- 183) The National Institute of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Pneumocystis Pneumonia. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1990 ; 323 : 1500—4.
- 184) Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al. : Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1993 ; 328 : 1521—7.
- 185) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010 ; 89 (7) : 779—95.
- 186) Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouras H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007 ; 7 : 2106—13.
- 187) Moretti S, Zikos P, Van Lint MT, Tedone E, Occhini D, Gualandi F, et al. Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) : a ran-

- domised study. Bone Marrow Transplant. 1998 ; 22 (2) : 175—80.
- 188) Ljungman P, Engelhard D, Link H, Biron P, Brandt L, Brunet S, et al. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin : experience of European Bone Marrow Transplant Group. Clin Infect Dis. 1992 ; 14 (4) : 831—5.
 - 189) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 肺炎. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 協和企画, 東京, 2011 ; p29—49
 - 190) 中村 明. 気管支肺感染症病因診断の問題点—EMB の時代を迎えて. 日本小児科学会雑誌. 2003 ; 107 : 1067—73.
 - 191) McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med. 2002 ; 346 : 429—3
 - 192) 黒崎知道, 石和田稔彦. 第 5 回小児呼吸器セミナー. 胸部 X 線写真を見直す: 肺炎を中心として 3 起炎病原体別からみた小児肺炎. 日小呼誌. 1998 ; 9 : 124—34.
 - 193) World Health Organization : Programme for the control of acute respiratory infections : technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. WHO/ARI/91. 20.
 - 194) Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients : cause and clinical manifestations. J Pediatr. 1987 ; 111 : 194—200.
 - 195) 石和田稔彦, 黒崎知道, 島羽 剛, 新美仁男. 小児肺炎の現況—第 2 報— 炎症反応, 臨床症状, 理学的所見からの検討. 感染症誌. 1995 ; 69 : 284—90.
 - 196) 黒崎知道. 「小児肺炎診療ガイドライン」に関する基礎的検討 治療の選択. 日小誌. 2003 ; 14 : 198—204.
 - 197) Pönkä A, Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteraemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. Eur J Respir Dis. 1983 ; 64 : 360—8.
 - 198) 石和田稔彦, 黒崎知道, 島羽 剛, 太田文夫, 齊藤能厚, 玉井和人, 他. 小児肺炎の現況 胸部エックス線像の検討. 日小児会誌. 1994 ; 98 : 2012—6.
 - 199) Ubukata K. Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. J Infect Chemother. 2003 ; 9 : 285—91
 - 200) Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Nonoyama M, Oishi T, Sunakawa K. Nationwide survey of the development of drug-resistant pathogens in the pediatric field : drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. J Infect Chemother. 2009 ; 15 : 396—401.
 - 201) Sakata H, Toyonaga Y, Sato Y, Hanaki H, Nonoyama M, Oishi T, et al. Nationwide survey of the development of drug-resistance in the pediatric field : drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* in Japan. J Infect Chemother. 2009 ; 15 : 402—9.
 - 202) Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* : characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. J Infect Chemother. 2010 ; 16 : 78—86.
 - 203) Clinical and Laboratory Standard Institute : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; 18th Informational Supplement. 2008. Vol. 28
 - 204) 黒崎知道, 太田文夫, 玉井和人, 星岡 明, 高橋良仁, 小俣 卓, 他. *H. influenzae* の ampicillin 感受性の年次別推移と ampicillin に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 2μg/ml の *H. influenzae* による気管支肺感染症のペニシリン系抗菌薬の治療効果について. 日小呼誌. 2001 ; 12 : 18—23.
 - 205) 須藤扶佐代, 石和田稔彦, 星野 直, 深沢千絵, 稲見由紀子, 菱木はるか, 他. 小児 *Haemophilus influenzae* 気管支肺感染症に対する piperacillin, tazobactam/piperacillin の臨床効果に関する検討. 感染症誌. 2005 ; 79 : 637—43.
 - 206) 大嶋寛子, 黒崎知道, 太田文夫, 玉井和人, 上原すゝ子, 新美仁男. *Moraxella catarrhalis* による小児下気道感染症の臨床的検討 (第 1 報). 日児誌. 1998 ; 102 : 23—8.
 - 207) 大嶋寛子, 黒崎知道, 石川信泰, 上原すゝ子, 新美仁男. *Moraxella catarrhalis* による小児下気道感染症の臨床的検討 (第 2 報)—*Moraxella catarrhalis* の indirect pathogenecity について—. 日児誌. 1998 ; 102 : 131—4.
 - 208) Mogi A, Nishi J, Yoshinaga M, Harada H, Narahara S, Kawakami K, et al. Increased prevalence of penicillin-resistant viridans group streptococci in Japanese children with upper respiratory infection treated by beta-lactam agents and in those with oncohematologic diseases. Pediatr Infect Dis J. 1997 ; 16 : 1140—4.

- 209) 生方公子, 諸角美由紀, 岩田 敏. 小児におけるマクロライド高度耐性・肺炎マイコプラズマの大流行. IASR 2011 ; 32 : 337—9.
- 210) 黒崎知道, 尾内一信. 1 次医療機関における肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性. IASR 2012 ; 33 : 267—8.
- 211) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会, 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 追補版 2013
- 212) Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. Clin Microbiol Rev. 2007 ; 20 : 409—25.
- 213) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 基礎疾患のある肺炎 1. 血液疾患. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 協和企画, 東京, 2011 ; p52—55
- 214) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 基礎疾患のある肺炎 2. 免疫不全. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 協和企画, 東京, 2011 ; p55—58
- 215) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 ; 52 (4) : e56-e93.
- 216) 三澤真人, 正岡 徹編, 血液疾患治療中の支持療法. 医療ジャーナル社, 大阪. 2006 : p. 147—57.
- 217) 黒木春郎, 石川信泰, 星岡 明, 下条直樹, 河野陽一, 上原すゑ子, 他. 小児科領域におけるマクロライド系薬剤長期療法の経験. 日小会誌. 1996 ; 100 : 1194—201.
- 218) 宍戸春美. 難治性呼吸器感染症. ヴァンメディカル. 東京, 1995 : 57—60.
- 219) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 2003 ; 348 : 2416—22.
- 220) 坂田 宏. 特集 呼吸器感染のそこが知りたい 新生児の肺炎. 小児内科. 2004 ; 36 : 104—7.
- 221) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 基礎疾患のある肺炎 3. 新生児. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 協和企画, 東京, 2011 ; p58—62
- 222) Jeong IS, Jeong JS, Choi EO. Nosocomial infection in a newborn intensive care unit (NICU), South Korea. BMC Infectious Diseases. 2006 ; 6 : 103.
- 223) Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Am J Infect Control. 2007 ; 35 : 183—9.
- 224) Yuan TM, Chen LH, Yu HM. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. J Perinat Med. 2007 ; 35 : 334—8.
- 225) Katayama Y, Minami H, Enomoto M, Takano T, Hayashi S, Lee YK. Usefulness of Gram staining of tracheal aspirates in initial therapy for ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates. J Perinatol. 2010 ; 30 : 270—4.
- 226) 佐藤吉壮. 小児感染症のすべて I 感染症の種類別に小児感染症を考える 13 新生児感染症. 化学療法の領域. 2009 ; 25 (Suppl. 1) : 985—94.
- 227) 佐藤吉壮. 2 章各種感染症と薬の選び方・使い方 新生児期 新生児感染症. 小児科臨床ピクシス 11. 中山書店, 東京, 2009 ; p252—7.
- 228) 佐藤吉壮. 新生児医療・必修基礎知識 V. 管理法 抗菌薬の使いかた. 小児科診療. 2010 ; 73 : 1577—84.
- 229) 佐藤吉壮. 迷わない! 重症感染症への抗菌薬・抗ウイルス薬 III. 各種感染症・病態における診断の決め手と治療薬の選びかた 新生児の感染症. 小児科診療. 2010 ; 73 : 2035—41.
- 230) Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. Chest. 2000 ; 118 : 1158—71.
- 231) Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. Proc Am Thorac Soc. 2006 ; 3 : 75—80.
- 232) Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. Chest. 1993 ; 103 : 1502—7.
- 233) Civen R, Jousimies-Somer H, Marina M, Borenstein L, Shah H, Finegold SM. A retrospective review of cases of anaerobic empyema and update of bacteriology. Clin Infect Dis. 1995 ; 20 Suppl 2 : S224—9.
- 234) Boyanova L, Vladimir D, Gergova G, Dragomir Iotov, Petrov D, Osmanliev D, et al. Anaerobic microbiology

- in 198 cases of pleural empyema : a Bulgarian study. *Anaerobe*. 2004 ; 10 : 261—7.
- 235) Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2006 ; 119 : 877—83.
 - 236) Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005 ; 352 : 865—74.
 - 237) Hughes CE, Van Scoy RE. Antibiotic therapy of pleural empyema. *Semin Respir Infect* 1991 ; 6 : 94—102.
 - 238) Shohet I, Yellin A, Meyerovitch J, Rubinstein E. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of gentamicin in an experimental pleural empyema rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 ; 31 : 982—5.
 - 239) Thys JP, Serruys-Schoutens E, Rocmans P, Herchuelz A, Vanderlinden MP, Yourassowsky E. Amikacin concentrations in uninfected postthoracotomy pleural fluid and in serum after intravenous and intrapleural injection. *Chest*. 1984 ; 85 : 502—5.
 - 240) Thys JP, Vanderhoeft P, Herchuelz A, Bergmann P, Yourassowsky E. Penetration of aminoglycosides in uninfected pleural exudates and in pleural empyemas. *Chest*. 1988 ; 93 : 530—2.
 - 241) Wozniak CJ, Paull DE, Moezzi JE, Scott RP, Anstadt MP, York VV, et al. Choice of first intervention is related to outcomes in the management of empyema : discussion 30—1. *Ann Thorac Surg*. 2009 ; 87 : 1525—30.
 - 242) Davies HE, Davies RJ, Davies CW. Management of pleural infection in adults : British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010 ; 65 Suppl 2 : ii41—53.
 - 243) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 胸膜炎・膿胸. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 協和企画, 東京, 2011 ; p50—51
 - 244) Chakrabarti B, Davies PD. Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006 ; 65 : 26—33.
 - 245) 小田切邦雄. 小児 Mycoplasma 肺炎の X 線学的研究. 横浜医学. 1979 ; 30 : 113—22.
 - 246) Pinkerton HJ. Lung. In Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA, eds. *Principle and Practice of Pediatric surgery*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005 ; p. 951—982.
 - 247) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 主な予防接種対象疾患 5. 結核. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 協和企画, 東京, 2011 ; p84—88
 - 248) East African/British Medical Research Councils. : Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. *Lancet*. 1973 ; 1 : 1331—8.
 - 249) East African/British Medical Research Councils. : Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet*. 1974 ; 2 : 237—40.
 - 250) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. : Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. *Am Rev Respir Dis*. 1991 ; 143 : 700—6.
 - 251) British Thoracic Society. : A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report : results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest*. 1984 ; 78 : 330—6.
 - 252) Ormerod LP, Horsfield N. : Short-course antituberculous chemotherapy for pulmonary and pleural disease : 5 years' experience in clinical practice. *Br J Dis Chest*. 1987 ; 81 : 268—71.
 - 253) Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. : Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom : recommendations 1998. *Thorax*. 1998 ; 53 (7) : 536—48.
 - 254) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America : treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 ; 167 : 603—62.
 - 255) 日本結核病学会 (編). 結核診療ガイドライン. 改訂第2版 : 南江堂, 東京, 2012.
 - 256) Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Cantazaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients : a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002 ; 360 : 528—34.

- 257) Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. : USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21 : effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med.* 1990 ; 112 : 397—406.
- 258) Ferebee SH. : Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc.* 1970 ; 26 : 28—106.
- 259) Curry FJ. : Prophylactic effect of isoniazid in young tuberculin reactors. *N Engl J Med.* 1967 ; 277 : 562—7.
- 260) Jenkins D, Davidson FF. : Isoniazid chemoprophylaxis of tuberculosis. *Calif Med.* 1972 ; 116 : 1—5.
- 261) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. : Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis : five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ.* 1982 ; 60 : 555—64.
- 262) Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. : Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2002 ; 347 : 1860—6.
- 263) Comstock GW. : How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 ; 3 : 847—50.
- 264) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : S221—47.
- 265) Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. : A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 145 : 36—41.
- 266) Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, et al. : Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection : experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ; 155 : 1735—8.
- 267) Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. : Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection : a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 ; 149 : 689—97.
- 268) The Research Committee of the British Thoracic Society : Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients : five-year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 ; 6 : 628—34.
- 269) Wallace RJ Jr., Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. : Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 153 : 1766—72.
- 270) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, et al. : Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 160 : 866—72.
- 271) Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP. : Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. Clarithromycin Study Group of France. *Chest.* 1995 ; 107 : 1035—40.
- 272) Wallace RJ Jr., Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT, Onyi GO, et al. : Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 ; 149 : 1335—41.
- 273) Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. : Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 174 : 928—34.
- 274) Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Murphy DT, Wallace RJ Jr. : Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1996 ; 23 : 983—9.
- 275) Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, Sullam PM, Cohn DL, Chaisson RE, et al. : Two controlled trials

- of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. N Engl J Med 1993 ; 329 : 828—33.
- 276) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al ; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee ; American Thoracic Society ; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367—416.
- 277) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. : A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Respir Med. 2007 ; 101 : 130—8.
- 278) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. : Management of opportunist mycobacterial infections : Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Thorax. 2000 ; 55 : 210—8.
- 279) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 年改訂. 結核 2012 ; 87 : 83—6.
- 280) Medical Section of the American Lung Association. : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 156 : S1—25.
- 281) Pezzia W, Raleigh JW, Bailey MC, Toth EA, Silverblatt J. : Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii* : recent experience with rifampin. Rev Infect Dis. 1981 ; 3 : 1035—9.
- 282) 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岩本朋忠, 富田元久, 岡田全司, 他. リファンピシン耐性 *Mycobacterium kansasii* における rpoB 変異の解明. 結核. 2006 ; 81 : 475—9
- 283) Sauret J, Hernández-Flix S, Castro E, Hernández L, Ausina V, Coll P. : Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* : results of 18 vs 12 months' chemotherapy. Tuber Lung Dis. 1995 ; 76 : 104—8.
- 284) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. : Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis. 1993 ; 147 : 1271—8.
- 285) Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. : Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2002 ; 15 (4) : 716—46.
- 286) Daley CL, Griffith DE. : Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med. 2002 ; 23 : 623—32.
- 287) Cremades R, Santos A, Rodríguez JC, Garcia-Pachón E, Ruiz M, Royo G. : *Mycobacterium abscessus* from respiratory isolates : activities of drug combinations. J Infect Chemother. 2009 ; 15 : 46—8.
- 288) Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, et al. : Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease : a retrospective analysis of 65 patients. Am J Respir Crit Care Med. 2009 ; 180 : 896—902.
- 289) Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL. : Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. Clin Infect Dis. 2011 ; 52 : 565—71.
- 290) 厚生労働省健康局結核感染症課監修 : 「結核の統計 2009 年版」. 財団法人結核予防会, 東京, 2009
- 291) 高松 勇. 特集予防接種 BCG の新しい接種方式について—科学的根拠に基づく結核予防を求めて—. 公衆衛生. 2006 ; 70 : 266—70.
- 292) Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. J Infect Chemother. 2009 ; 15 : 143—55.
- 293) 徳永 修 : 平成 21 年度厚生労働科学研究研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(加藤班) 分担研究「小児結核対策・医療の評価」報告書
- 294) 倉島篤行. 新しい非結核性抗酸菌症の診断基準と治療対策. 結核. 2010 ; 85 : 87—93.
- 295) Wenzel RP, Fowler AA 3rd. : Clinical practice. Acute bronchitis. N Engl J Med. 2006 ; 355 : 2125—30.
- 296) Gonzales R, Sande MA : Uncomplicated Acute Bronchitis. Ann Intern Med. 2000 ; 133 : 981—91.
- 297) Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, et al. : Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis : background. Ann Intern Med. 2001 ; 134 : 521—9.

- 298) Braman SS. : Chronic cough due to acute bronchitis : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006 ; 129 (Suppl 1) : 95S—103S.
- 299) 古西 満, 澤木政好, 三笠桂一, 坂本正洋, 前田光一, 竹内章治, 他 : 細菌性急性気管支炎の臨床的検討. 感染症誌. 1993 ; 67 : 452—8.
- 300) Rothstein E, Edwards K. : Health burden of pertussis in adolescents and adults. Pediatr Infect Dis J. 2005 ; 24 : S44—7.
- 301) Tiwari T, Murphy TV, Moran J : Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis : 2005 CDC Guidelines. MMWR Recomm Rep. 2005 ; 54 (RR-14) : 1—16.
- 302) Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. : Antibiotics for whooping cough (pertussis). Cochrane Database Syst Rev. 2005 : CD004404, 2005.
- 303) Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, Chiba N, Takayanagi R, Matsubara K, et al. : Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2008 ; 52 : 348—50.
- 304) Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. : Antivirals for treatment of influenza : a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 2012 ; 156 : 512—24.
- 305) 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 : 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, 日本呼吸器学会, 東京, 2003.
- 306) Tan T, Little P, Stokes T : Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care : summary of NICE guidance. BMJ. 2008 ; 337 : a437.
- 307) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. : Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987 ; 106 : 196—204.
- 308) Miravittles M, Anzueto A, Ewig S, Legnani D, Stauch K. : Characterisation of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in Europe : the GIANT study. Ther Adv Respir Dis. 2009 3 (6) : 267—77
- 309) Burley CJ, Masterton RG, Lovell DP. : Indicators of bacterial infection in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis for application in clinical trials of antibacterial drugs. J Infect. 2007 ; 55 (3) : 226—32.
- 310) Sethi S, Murphy TF. : Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008 ; 359 [22] : 2355—65.
- 311) Hui DS, Ip M, Ling T, Chang SC, Liao CH, Yoo CG et al. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. Respiriology. 2011 ; 16 (3) : 532—9.
- 312) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他 : 呼吸器感染症に対する levofloxacin 500 mg 1 日 1 回投与の臨床効果. 日化療会誌. 2009 ; 57 (S-2) : 20—33.
- 313) 斎藤 厚, 谷川原祐介, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 河野 茂, 他 : 呼吸器感染症に対する sitafloxacin の一般臨床試験. 日化療会誌. 2008 ; 56 (S-1) : 63—80.
- 314) Chuchalin A, Zakharova M, Dokic D, Tokić M, Marschall HP, Petri T. : Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis : a prospective, multicenter, observational study (AVANTI). BMC Pulm Med. 2013 23 ; 13 : 5. doi : 10.1186/1471-2466-13-5.
- 315) Starakis I, Gogos CA, Bassaris H. : Five-day moxifloxacin therapy compared with 7-day co-amoxiclav therapy for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Int J Antimicrob Agents. 2004 ; 23 (2) : 129—37.
- 316) Grossman RF, Ambrusz ME, Fisher AC, Khashab MM, Kahn JB. : Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis : a post hoc analysis of data from severely ill patients. Clin Ther. 2006 ; 28 : 1175—80
- 317) El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. : Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD : a meta-analysis of double-blind studies. Thorax. 2008 ; 63 : 415—22.
- 318) Falagas ME, Avgeri SG, Matthaïou DK, Dimopoulos G, Siempos II. : Short- versus long-duration antimicrobial

- treatment for exacerbations of chronic bronchitis : a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2008 ; 62 (3) : 442—50.
- 319) Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. : Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations : a pooled analysis. Eur Respir J. 2012 ; 39 (6) : 1354—60.
- 320) Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. : Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest. 2000 ; 117 : 1345—52.
- 321) 高畑正裕, 福田淑子, 二口直子, 杉浦陽子, 久田晴美, 水永真吾, 他 : Garenoxacin の in vitro 抗菌活性 日化療誌. 2007 ; 55 (S-1) : 1—20.
- 322) Araki N, Yanagihara K, Matsukawa Y, Harada Y, Migiyama Y, Nagaoka K, et al. : Molecular characterization of quinolone-insensitive *Streptococcus pneumoniae* isolates from Japanese patients. J Infect Chemother. 2013 ; 19 (2) : 356—9.
- 323) Nakamura S, Yanagihara K, Morinaga Y, Izumikawa K, Seki M, Takeya H, et al. : Comparative mutant prevention concentration and mutant selection window of sitafloxacin versus other quinolones using strains of *Haemophilus influenzae* with decreasing susceptibility to levofloxacin. Int J Antimicrob Agents. 2009 ; 33 (5) : 489—90.
- 324) Masterton RG, Burley CJ. : Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Int J Antimicrob Agents. 2001 ; 18 : 503—12.
- 325) Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. : The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* : a pooled analysis of seven clinical trials. Clin Ther. 2006 ; 28 (12) : 2061—9.
- 326) Anzueto A, Bishai WR, Pottumarthy S. : Role of oral extended-spectrum cepheims in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 ; 57 (Suppl 3) : 31S—8S.
- 327) Zervos M, Martinez FJ, Amsden GW, Rothermel CD, Treadway G. : Efficacy and safety of 3-day azithromycin versus 5-day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Int J Antimicrob Agents. 2007 ; 29 (1) : 56—61.
- 328) 中田紘一郎, 田口善夫, 工藤翔二. : DPB の治療ガイドライン最終報告. 厚生科学研究特定疾患研究対策事業びまん性肺疾患研究班 平成 11 年度研究報告書. 2000 : p111.
- 329) Yang M, Dong BR, Lu J, Lin X, Wu HM. : Macrolides for diffuse panbronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 ; 12 : CD007716.
- 330) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, 許 栄宏, 木村 仁, 他. : びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4 年間の治療成績. 日胸疾会誌. 1987 ; 25 : 632—42.
- 331) 山本正彦, 近藤有好, 田村昌士, 泉 孝英, 伊奈康孝, 野田正治. : びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の長期投与の検討—全国集計の検討—. 日胸疾会誌. 1990 ; 28 : 1305—13.
- 332) Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamaguchi E, Tamura A, Kurashima A. : Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. Respiration. 1991 ; 58 : 145—9.
- 333) 山本正彦. : DPB に対するエリスロマイシンの治療効果—二重盲検による検討—. 厚生省びまん性肺疾患調査研究班平成 2 年度報告書. 1991 : p18—20.
- 334) Akira M, Higashihara T, Sakatani M, Hara H. : Diffuse panbronchiolitis : follow-up CT examination. Radiology. 1993 ; 189 : 559—62.
- 335) 大野彰二, 杉山幸比古, 北村 諭. : 慢性呼吸不全状態にあるびまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン長期投与の効果. 日胸疾会誌. 1993 ; 31 : 1251—6.
- 336) Fujii T, Kadota J, Kawakami K, Iida K, Shirai R, Kaseda M, et al. : Long term effect of erythromycin therapy in patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. Thorax. 1995 ; 50 : 1246—52.
- 337) Kudo 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. 1998 ; 157 : 1829—32.

- 338) Keicho N and Kudo S. : Diffuse panbronchiolitis : role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med.* 2002 ; 1 : 119—31.
- 339) Kadota J, Mukae H, Tomono K, Kohno S, Nasu M. : Efficacy of long-term macrolide antibiotic therapy in patients with diffuse panbronchiolitis : comparison between HLA-B54-positive and negative cases. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 ; 24 : 550—4.
- 340) Kadota J, Mukae H, Mizunoe S, Kishi K, Tokimatsu I, Nagai H, et al. : Long-term macrolide antibiotic therapy in the treatment of chronic small airway disease clinically mimicking diffuse panbronchiolitis. *Intern Med.* 2005 ; 44 : 200—6.
- 341) 白井 亮, 阿部 航, 良永倫子, 石松祐二, 松原祐一, 川上かおる, 他. : びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン療法の中止可能症例の検討—投与中止例と投与継続例の比較—. *感染症誌.* 1997 ; 71 : 1155—61.
- 342) Kadota J, Mukae H, Ishii H, Nagata T, Kaida H. : Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med.* 2003 ; 97 : 844—50.
- 343) 門田淳一, 崎戸 修, 河野 茂, 阿部 航, 白井 亮, 川上かおる, 他. : 慢性下気道感染症に対するロキシスロマイシン長期治療—臨床効果とサイトカインにおよぼす影響—. *感染症誌.* 1994 ; 68 : 27—33.
- 344) Nakamura H, Fujishima S, Inoue T, Ohkubo Y, Soejima K, Waki Y, et al. : Clinical and immunoregulatory effects of roxithromycin therapy for chronic respiratory tract infection. *Eur respir J.* 1999 ; 13 : 1371—9.
- 345) 小林宏行, 武田博明, 酒寄 亨, 川上義和, 大塚義紀, 田村昌士, 他. : びまん性汎細気管支炎に対するazithromycinの臨床的検討. *感染症誌.* 1995 ; 69 : 711—22.
- 346) Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutherford RM. : Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med.* 2008 ; 102 : 1494—96.
- 347) Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. : Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis : the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 ; 309 : 1260—7.
- 348) Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EHJ, Koppers RJH, et al. : Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis : the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 ; 309 : 1251—9.
- 349) Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, Takizawa H, Chida K, Taguchi Y, et al. : Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease in Japan : a retrospective multicenter analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2009 ; 56 : 1358—60.
- 350) Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD Jr, Criner GJ, et al. : Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *New Engl J Med.* 2011 ; 365 : 689—98.
- 351) 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. : 第IX章びまん性汎細気管支炎の急性増悪と持続感染. 「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. 東京, 2003 : p43—45.
- 352) Roosevelt GE. Acute inflammatory upper airway obstruction (Croup, epiglottitis, laryngitis, and bacterial tracheitis). In : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Saunders, Philadelphia, 2011, pp1445—50.
- 353) Cherry JD. Croup (laryngitis, laryngotracheitis, spasmodic croup, laryngotracheobronchitis, bacterial tracheitis). In : Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed. Saunders, Philadelphia, 2009, pp254—68.
- 354) Denny FW, Murphy TF, Clyde WA Jr, Collier AM, Henderson FW. : Croup : an 11-year study in a pediatric practice. *Pediatrics* 1983 ; 71 : 871—6.
- 355) Segal AO, Crighton EJ, Moineddin R, Mamdani M, Upshur RE. : Croup hospitalizations in Ontario : a 14-year time-series analysis. *Pediatrics.* 2005 ; 116 : 51—5.
- 356) Klassen TP. : Croup. A current perspective. *Pediatr Clin North Am.* 1999 ; 46 : 1167—78.
- 357) Rihkanen H, Rönkkö E, Nieminen T, Komsu KL, Rätty R, Saxen H, et al. : Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr.* 2008 ; 152 : 661—5.

- 358) Zoorob R, Sidani M, Murray J. : Croup : an overview. Am Fam Physician 2011 ; 83 : 1067—73.
- 359) Rajapaksa S, Starr M. : Croup-assessment and management. Aust Fam Physician. 2010 ; 39 : 280—2.
- 360) Watts KD, Goodman DM. wheezing, bronchiolitis, and bronchitis. In : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, ed. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Saunders, Philadelphia, 2011, pp1456—60.
- 361) Welliver RC. Bronchiolitis. In : Feigin RD, et al. (eds) Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Saunders, 2009, pp138—46.
- 362) Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. : Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. JAMA. 1999 ; 282 : 1440—6.
- 363) Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. : Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. Acad Emerg Med. 2008 ; 15 : 111—8.
- 364) Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. : Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis—a double-blind trial. Br Med J. 1966 ; 1 (5479) : 83—5.
- 365) Kneyber MC, van Woensel JB, Uijtendaal E, Uiterwaal CS, Kimpen JL. : Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease : a randomized equivalence trial. Pediatr Pulmonol. 2008 ; 43 : 142—9.
- 366) Kabir AR, Mollah AH, Anwar KS, Rahman AK, Amin R, Rahman ME. : Management of bronchiolitis without antibiotics : a multicentre randomized control trial in Bangladesh. Acta Paediatr. 2009 ; 98 : 1593—9.
- 367) Tahan F, Ozcan A, Koc N. : Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis : a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J. 2007 ; 29 : 91—7.
- 368) Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. : Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. J Pediatr. 1988 ; 113 : 266—71.
- 369) Al-Mutairi B, Kirk V. : Bacterial tracheitis in children : Approach to diagnosis and treatment. Paediatr Child Health. 2004 ; 9 : 25—30.
- 370) Jones R, Santos JI, Overall JC Jr. : Bacterial tracheitis. JAMA. 1979 ; 242 : 721—6.
- 371) Wong VK, Mason WH. : *Branhamella catarrhalis* as a cause of bacterial tracheitis. Pediatr Infect Dis J. 1987 ; 6 : 945—6.
- 372) Donnelly BW, McMillan JA, Weiner LB. : Bacterial tracheitis : report of eight new cases and review. Rev Infect Dis. 1990 ; 12 : 729—35.
- 373) Bernstein T, Brilli R, Jacobs B. : Is bacterial tracheitis changing? A 14-month experience in a pediatric intensive care unit. Clin Infect Dis. 1998 ; 27 : 458—62.
- 374) Liston SL, Gehrz RC, Siegel LG, Tilelli J. : Bacterial tracheitis. Am J Dis Child. 1983 ; 137 : 764—7.
- 375) Cherry JD, Nieves DJ. Bronchitis. In : Feigin RD, et al. (eds) Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Saunders, Philadelphia, 2009, pp269—72.
- 376) Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. : Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ; (4) : CD000245.
- 377) Gordon M, Lovell S, Dugdale AE. : The value of antibiotics in minor respiratory illness in children. A controlled trial. Med J Aust. 1974 ; 1 : 304—6.
- 378) Taylor B, Abbott GD, Kerr MM, Fergusson DM. : Amoxycillin and co-trimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood : placebo-controlled trial. Br Med J. 1977 ; 2 (6086) : 552—4.
- 379) O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA. : Cough illness/Bronchitis—Principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 1998 ; 101 (suppl 1) : 178—181.
- 380) Centers of Disease Prevention (CDC) : High levels of adamantane resistance among A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of anti-viral agents—United States, 2005–06 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006 ; 55 (2) : 44—6
- 381) Centers of Disease Prevention (CDC) : Update : drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009 ; 58 (16) : 433—5
- 382) Chartrand C, Leeflang M, Minion J, Brewer T, pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests. A meta-analysis. Annals of Internal Medicine 2012 ; 156 (7) : 500—4

- 383) Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Espinosa-perez L, dela Torre A, Poblano-Morales M, et al : Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA 2009 ; 302 : 1880—7.
- 384) Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychansk R, Pisipati A, Ahem S, et al : Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. CMAJ 2010 ; 182 : 357—63.
- 385) Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP. Antivirals for treatment of influenza. A systematic review and meta-analysis of observation studies. Annals of Internal Medicine 2013 ; 156 (7) : 512—24
- 386) 一般社団法人日本感染症学会インフルエンザ委員会. 一般社団法人日本感染症学会提言 鳥インフルエンザ (H7N9) への対応【暫定】. http://www.kansensho.or.jp/influenza/pdf/1305_teigen.pdf
- 387) South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network : Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza : double blind randomised controlled trial. BMJ 2013 ; 346 : f3039
- 388) Wright PF. Influenza viruses. In : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Saunders, Philadelphia, 2011, pp1121—5.
- 389) Glezen WP. Influenza viruses. In : Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Saunders, Philadelphia, 2009, pp2395—414.
- 390) American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In : Red book. 29th ed. 2012, pp439—53.
- 391) Jordan WS Jr, Denny FW Jr, Badger GF, Curtiss C, Dingle JH, Oseasohn R, et al : A study of illness in a group of Cleveland families. XVII. The occurrence of Asian influenza. Am J Hyg 1958 ; 68 : 190—212.
- 392) Wieching A, Benser J, Kohlhauser-Vollmuth C, Weissbrich B, Streng A, Liese JG. : Clinical characteristics of pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Northern Bavaria, Germany. BMC Res Notes. 2012 ; 5 : 304.
- 393) Gutierrez C, Nazar GA, Torres JP. : Otolaryngological complications in patients infected with the influenza A (H1N1) virus. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 ; 146 : 478—82.
- 394) Streng A, Grote V, Liese JG. : Severe influenza cases in paediatric intensive care units in Germany during the pre-pandemic seasons 2005 to 2008. BMC Infect Dis. 2011 ; 11 : 233.
- 395) Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, Robinson L, Thompson BT, Yoon G, et al. : Critically ill children during the 2009–2010 influenza pandemic in the United States. Pediatrics. 2011 ; 128 : e1450—8.
- 396) Nakamura-Uchiyama F, Hiromatsu K, Ishiwata K, Sakamoto Y, Nawa Y. : The current status of parasitic diseases in Japan. Intern Med 2003 ; 42 : 222—36.
- 397) Nakamura-Uchiyama F, Nawa Y. : Paragonimiasis. In : Tropical Lung Disease 2nd Edition, OP Sharma ed., Taylor and Francis, NY. 2006, pp 295—326.
- 398) Obara A, Nakamura-Uchiyama F, Hiromatsu K, Nawa Y. Paragonimiasis cases recently found among immigrants in Japan. Intern Med. 2004 ; 43 : 388—92.
- 399) Mukae H, Taniguchi H, Matsumoto N, Iiboshi H, Ashitani J, Matsukura S, Nawa Y. : Clinicoradiologic features of pleuropulmonary Paragonimus westermani on Kyushu Island, Japan. Chest. 2001 ; 120 : 514—20.
- 400) Uchiyama F, Ishiwata K, Nawa Y. : Efficacy of chemotherapy of paragonimiasis in southern Kyushu, Japan. The 5th Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonosis. Chiba, 1998.
- 401) Tomita M, Ishinari H, Matsuzaki Y, Shibata K, Koga Y, Yamaguchi R, Mukae H, Masumoto H, Matsukura S, Maruyama H, Nawa Y. A case of chronic pleural empyema by *Paragonimus westermani* infection resistant to chemotherapy and cured by surgical decortication. Jpn j Parasitol. 1996 ; 45 : 242—6.
- 402) Rim HJ. : Paragonimiasis : experimental and clinical experience with praziquantel in Korea. Arzneimittelforschung. 1984 ; 34 : 1197—203.
- 403) Kunst H, Mack D, Kon OM, Banerjee AK, Chiodini P, Grant A. : Parasitic infections of the lung : a guide for the respiratory physician. Thorax. 2011 ; 66 : 528—36.
- 404) Asato R, Nakasone T, Yoshida C, Arakaki T, Ikeshiro T, Murakami H, et al. : Current status of Strongyloides infection in Okinawa, Japan. Jpn J Trop Med Hyg 1992 ; 20 : 169—73.
- 405) Mokhlesi B, Shulzhenko O, Garimella PS, Kuma L, Monti C. : Pulmonary Strongyloidiasis : The Varied Clinical

- cal Presentations. Clin Pulm Med. 2004 ; 11 : 6—13.
- 406) Fusco DN, Downs JA, Satlin MJ, Pahuja M, Ramos L, Barie PS, et al. : Non-oral treatment with ivermectin for disseminated strongyloidiasis. Am J Trop Med Hyg. 2010 ; 83 : 879—83.
- 407) Smith H, Holland C, Taylor M, Magnaval JF, Schants P, Maizels R. : How common is human toxo-cariasis? Towards standardizing our knowledge. Trends Parasitol. 2009 ; 25 : 182—8.
- 408) Akao N, Ohta N. : Toxocariasis in Japan. Parasitol. Int. 2007 ; 56 : 87—93.
- 409) Yoshikawa M, Koyama N, Hontsu S, Yamamoto Y, Mikasa K, Kimura H. : Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocariasis : abridged republication. Respirology. 2011 ; 16 : 1014—5.
- 410) Stürchler D, Schubarth P, Gualzata M, Gottstein B, Oettli A. : Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis : a clinical trial. Ann Trop Med Parasitol. 1989 ; 83 : 473—8.
- 411) Hossack J, Ricketts P, Te HS, Hart J. : A case of adult hepatic toxocariasis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008 ; 5 : 344—8.
- 412) Boggild AK, Keystone JS, Kain KC. : Tropical pulmonary eosinophilia : a case series in a setting of nonendemicity. Clin Infect Dis. 2004 ; 39 : 1123—8.
- 413) 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究班. 寄生虫症薬物治療の手引き. 熱帯病治療薬研究班. 東京, 2010.

XII. 抗菌薬略語一覧

■内服薬

略語	一般名
PCs ペニシリン系	penicillins
PCG	benzylpenicillin (penicillin G)
ABPC	ampicillin
ABPC/MCIPC	ampicillin/cloxacillin
ACPC	ciclacillin
AMPC	amoxicillin
CVA/AMPC	clavulanate/amoxicillin
BAPC	bacampicillin
PMPC	pivmecillinam
SBTPC	sultamicillin
セフェム系 cepheids	
CEX	cephalexin
CCL	cefaclor
CXD	cefroxadine
CDX	cefadroxil
CFIX	cefixime
CETB	ceftibuten
CFDN	cefdinir
CXM-AX	cefuroxime axetil
CTM-HE	cefotiam hexetil
CPDX-PR	cefpodoxime proxetil
CFTM-PI	cefteram pivoxil
ベネム系 penems	
FRPM	faropenem
カルバベネム系 carbapenems	
TBPM-PI	tebipenem pivoxil
β-ラクタマーゼ阻害薬 β-lactamase inhibitors	
CVA	clavulanic acid
AGs アミノグリコシド系 aminoglycosides	
KM	kanamycin
MLs マクロライド系 macrolides	
EM	erythromycin
SPM	spiramycin
JM	josamycin
MDM	midecamycin
RKM	rokitamycin
CAM	clarithromycin
RXM	roxithromycin
AZM	azithromycin
LCMs リンコマイシン系 lincomycins	
LCM	lincomycin
CLDM	clindamycin
TCs テトラサイクリン系 tetracyclines	
TC	tetracycline
DMCTC	demethylchlortetracycline
DOXY	doxycycline
MINO	minocycline
CPs クロラムフェニコール系 chloramphenicols	
CP	chloramphenicol
OZs オキサゾリジノン系 oxazolidinones	
LZD	linezolid
PLs ポリペプチド系 polypeptides	
CL	colistin
PL-B	polymyxin B
GPBs グリコペプチド系 glycopeptides	
VCM	vancomycin

略語	一般名
QLs キノロン系 quinolones	
NA	nalidixic acid
PA	piromidic acid
PPA	pipemidic acid
CINX	cinoxacin
NFLX	norfloxacin
OFLX	ofloxacin
CPFX	ciprofloxacin
LFLX	lomefloxacin
TFLX	tosufloxacin
LVFX	levofloxacin
PUFX	prulifloxacin
STFX	sitafoxacin
MFLX	moxifloxacin
GRNX	garenoxacin mesilate
その他の抗菌薬	
FOM	fosfomycin
ST	sulfamethoxazole-trimethoprim
MNZ	metronidazole
抗結核薬	
RFP	rifampicin
RBT	rifabutin
CS	cycloserine
INH	isoniazid
INMS (IHMS)	isoniazid sodium methanesulfonate
PAS-Ca	calcium p-aminosalicylate acid
Al-PAS-Ca	aluminum p-aminosalicylate calcium
EB	ethambutol
PZA	pyrazinamide
ETH	ethionamide
抗真菌薬	
AMPH-B	amphotericin B
NYS	nystatin
5-FC	flucytosine (5-fluorocytosine)
MCZ	miconazole
FLCZ	fluconazole
ITCZ	itraconazole
VRCZ	voriconazole
—	terbinafine
抗ウイルス薬	
VGCV	valganciclovir
—	amantadine hydrochloride
—	zanamivir
—	laninamivir octanoate
—	oseltamivir phosphate

■注射薬

略語	一般名
PCs ペニシリン系	penicillins
PCG	benzylpenicillin (penicillin G)
ABPC	ampicillin
ABPC/MCIPC	ampicillin/cloxacillin
SBT/ABPC	sulbactam/ampicillin
ASPC	aspoxicillin
PIPC	piperacillin
TAZ/PIPC	tazobactam/piperacillin
MPIPC	Oxacillin (日本未発売)
NFPC	Nafcillin (日本未発売)
MCIPC	Cloxacillin (日本未発売)

略語	一般名
セフェム系 cepheems	
CEPs	cephalo- sporins
CET	cephalothin
CEZ	cefazolin
CTM	cefotiam
CPZ	cefoperazone
SBT/CPZ	sulbactam/cefoperazone
CTX	cefotaxime
CMX	cefmenoxime
CAZ	ceftazidime
CTRX	ceftriaxone
CDZM	cefodizime
CPR	cefpirime
CFPM	cefepime
CZOP	cefozopran
セファマイシン系 cephamycins	
CMZ	cefmetazole
CMNX	cefminox
オキサセフェム系 oxacephems	
FMOX	flomoxef
LMOX	latamoxef
カルバペネム系 carbapenems	
IPM/CS	imipenem/cilastatin
PAPM/BP	panipenem/betamipron
MEPM	meropenem
BIPM	biapenem
DRPM	doripenem
モノバクタム系 monobactams	
AZT	aztreonam
CRMN	carumonam
β-ラクタマーゼ阻害薬 β-lactamase inhibitors	
SBT	sulbactam
TAZ	tazobactam
AGs アミノグリコシド系 aminoglycosides	
SM	streptomycin
KM	kanamycin
AKM	bekanamycin
RSM	ribostamycin
GM	gentamicin
DKB	dibekacin
TOB	tobramycin
AMK	amikacin
ISP	isepamicin
ABK (HBK)	arbekacin
SPCM	spectinomycin
MLs マクロライド系 macrolides	
EM	erythromycin
AZM	azithromycin
SGs ストレプトグラミン系 streptogramins	
QPR/DPR	quinupristin/dalfopristin
LCMs リンコマイシン系 lincomycins	
LCM	lincomycin
CLDM	clindamycin
TCs テトラサイクリン系 tetracyclines	
MINO	minocycline
CPs クロラムフェニコール系 chloramphenicols	
CP	chloramphenicol
OZs オキサゾリジノン系 oxazolidinones	
LZD	linezolid

略語	一般名
PLs ポリペプチド系 polypeptides	
CL	colistin
GPs グリコペプチド系 glycopeptides	
VCM	vancomycin
TEIC	teicoplanin
リボペプチド系 lipopeptides	
DAP	daptomycin
QLs キノロン系 quinolones	
CPFX	ciprofloxacin
LVFX	levofloxacin
PZFX	pazufloxacin
その他の抗菌薬	
FOM	fosfomycin
ST	sulfamethoxazole-trimethoprim
MNZ	metronidazole
抗結核薬	
INH	isoniazid
SM	streptomycin
KM	kanamycin
EVM	enviomycin (tuberactinomycin)
抗真菌薬	
AMPH-B	amphotericin B
MCZ	miconazole
FLCZ	fluconazole
ITCZ	itraconazole
MCFG	micalfungin
F-FLCZ	fosfluconazole
VRCZ	voriconazole
L-AMB	liposomal amphotericin B
抗ウイルス薬	
GCV	ganciclovir
PFA	foscarnet sodium
—	peramivir